

評価項目  
4

2. 適切な事業運営に向けた取り組み  
(3) 外部有識者による評価の実施・反映  
(4) 情報公開の促進

自己評価 A

評価の  
視点

幅広い分野の学識経験者との意見交換の場としての審議機関が設置・運営され、業務内容や運営体制への提言や改策が業務の効率化、公正性、透明性の確保に役立てられているか。また、監査結果、財務状況等の公表が必要な事項について公表をしているか。

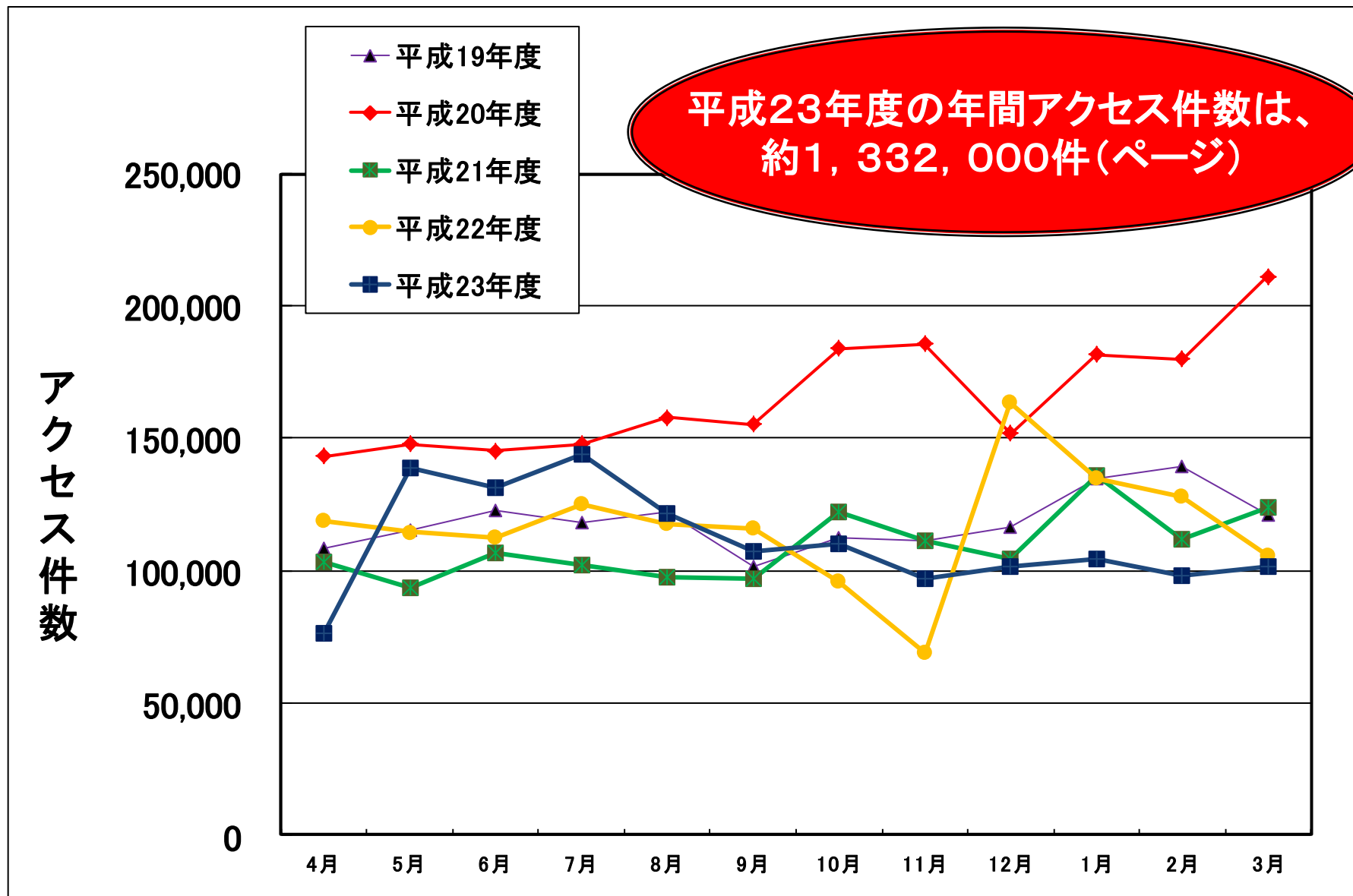
(3) 外部有識者による評価の実施・反映

- ① 運営評議会を開催し、平成22年度の業務実績及び決算、平成23年度計画について御議論・ご了承いただくとともに、運営費交付金が減額される中で実績を上げている等の御意見をいただいた。
- ② 基盤的研究分科会及び生物資源研究分科会を開催し、評価結果をホームページに公表した。また、相対的に評価の高いプロジェクトに対して研究資金の追加を行った。
- ③ 基礎研究推進事業の評価及び実用化研究支援事業の終了時評価については、外部有識者による成果管理会社に対する面接評価を実施する等、創薬等の実現に向けた専門性の高い外部評価を実施した。

(4) 情報公開の促進

- ① ホームページのアクセス数  
約133万ページ(平成22年度約140万ページ)
- ② (研究機関としての取り組み) 研究費不正の防止に関する規定に基づく研究費の内部監査の実施及び結果のホームページへの掲載
- ③ (資金配分機関としての取り組み) 65か所の委託研究先の実地調査等
- ④ 個人情報管理に関する内部監査の実施及び結果の公表
- ⑤ 監査法人による外部監査の適正な実施
- ⑥ 希少疾病用医薬品等の臨床試験に関する患者様向け治験情報ウェブサイト「希少疾病用(オーファン)治験ウェブ」の運用を開始

## ホームページアクセス件数の推移



# 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項 (個別的事項) 1

## 1. 基盤的技術研究

### (1) 次世代ワクチンの研究開発

- ・感染制御プロジェクト
- ・アジュバント開発プロジェクト

### (2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

- ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- ・幹細胞制御プロジェクト
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

### (3) 難病治療等に関する基盤的研究

- ・免疫シグナルプロジェクト
- ・バイオ創薬プロジェクト
- ・代謝疾患関連タンパク質探索プロジェクト
- ・プロテオームリサーチプロジェクト

## 2. 生物資源研究

### (1) 難病・疾患資源研究

- ・難病資源研究室
- 政策・倫理研究室
- ・培養資源研究室
- ・疾患モデル小動物研究室

### (2) 薬用植物

- ・薬用植物資源研究センター

### (3) 霊長類

- ・霊長類医科学研究センター

# 1. 基盤的技術研究

## (1) 次世代ワクチンの研究開発

- ・感染制御プロジェクト
- ・アジュバント開発プロジェクト

評価項目  
5

## 1. 基盤的技術研究 (1)次世代ワクチンの研究開発

自己評価 S

### 評価の 視点

創薬の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。新興・再興感染症に対処できる次世代ワクチン及びその免疫反応増強剤(アジュバント)の開発並びにそれらの投与法の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

### (ア)次世代ワクチンおよびその投与法の研究

・北大・喜田教授らが公開した全144種類のA型インフルエンザライブラリーを用いて、作成、保存した次世代インフルエンザワクチン用の種ウイルスから不活化全粒子ワクチンを試作し、同ワクチンの経鼻接種が実際に種ワクチン株と同じ血清型であるが変異が生じているウイルス株に対して交叉防御効果を示すかを検討した。平成23年度は、インフルエンザライブラリーに存在するH5N1型の低病原性トリインフルエンザウイルス由来の種ウイルス株を用いて不活化全粒子ワクチンを作製し、経鼻接種を行ったところ、ヒトに感染、発症した2種類のH5N1型鳥インフルエンザウイルス感染に対する交叉防御効果を誘導することを明らかにした。

### (イ)自然免疫・獲得免疫機構を利用した免疫増強剤(アジュバント)の開発

#### ①免疫増強剤(アジュバント)の開発

・マラリア、インフルエンザなどのワクチンにおける新規核酸アジュバント候補としてTLR9のリガンドであるヒト型CpG-ODNを開発し、日本初の核酸アジュバントのGMP基準製剤の作成に成功、非臨床試験を全て完了した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構と事前相談を2回行い、大阪大学医学部附属病院にて医師主導型治験I相開始のため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験開始前相談を行った。(平成24年3月29日)

・「次世代アジュバント研究会」の開催及び産官民のアジュバント開発研究の促進、安全性研究のコンソーシアムプロジェクトの開始、国際連携を行った。またワクチン、アジュバント研究や審査行政に関する各種講演、総説執筆、書籍の発行、ガイドライン作成協力を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員の業務を行った。アジュバントガイドライン作成におけるWHO、ICH、FDA及びEMAとの折衝を行った。

#### ②ワクチンアジュバントの免疫学的解析

・古くから認可され、ワクチンアジュバントとして汎用されるアラムアジュバントの作用機序の一端を世界で初めて解明した。

・共同研究などで粘膜やリンパ組織での各種樹状細胞のアジュバント細胞としての機能、新規粘膜アジュバント因子IL-33の生理的意義などを明らかにし、新たにウイルスワクチンの内因性アジュバントのアジュバント効果の作用機序、DNAワクチンのTBK1のアジュバント効果を提唱した。

# 予測のつかないインフルエンザパンデミックに即応できる新たなワクチンデザインを構築する

インフルエンザウイルス  
A型144種類（HA 16種類、NA 9種類）

北大の喜田宏博士らが整備した144種類のインフルエンザAウイルスライブラリーを用いてワクチン用種ウイルスを作成、保存する

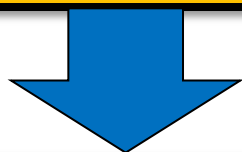
新たなインフルエンザパンデミックが発生したときにその原因ウイルス株に近い保存株を培養細胞により増殖し、ワクチンを作製する

ワクチンの経鼻接種法を用いて交叉防御効果によりウイルスの感染を確実に予防する

この方法でワクチンを作成することにより・・

数か月から1年以上かかるワクチン作成時間を4分の1以下に短縮することが可能

培養細胞によるウイルス増殖  
鶏卵と違い、ワクチン作成の制約を受けにくい



インフルエンザパンデミックが発生した時に、パンデミックウイルスに特異的なワクチンを作成・流通するまでの**緊急用ワクチン**として早急に作成・利用することが可能

# マウスへの経鼻免疫およびウイルス感染のスケジュール

Days 0 and 21

Day 35

Day 49

不活化全粒子ワクチン経鼻接種  
A/duck/Hokkaido/Vac-3/2007

(H5N1)

ワクチン 3  $\mu$ g群

ワクチン非接種群

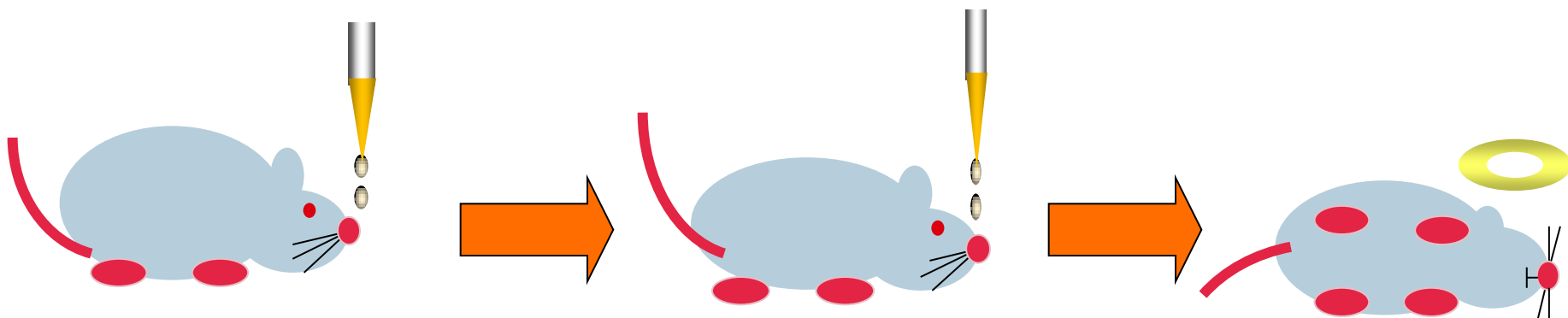
インフルエンザウイルス  
経鼻感染 (100 x LD50)

A/Hong Kong/483/97 (H5N1)  
ワクチン株と同じHA抗原性

A/Peregrine falcon/Hokkaido/810/09 (H5N1)  
(Clade 2.3.4)

ワクチン株から最も大きな変異の生じたHA抗原性

体重・生存率  
測定



BALB/c マウス  
6週齢

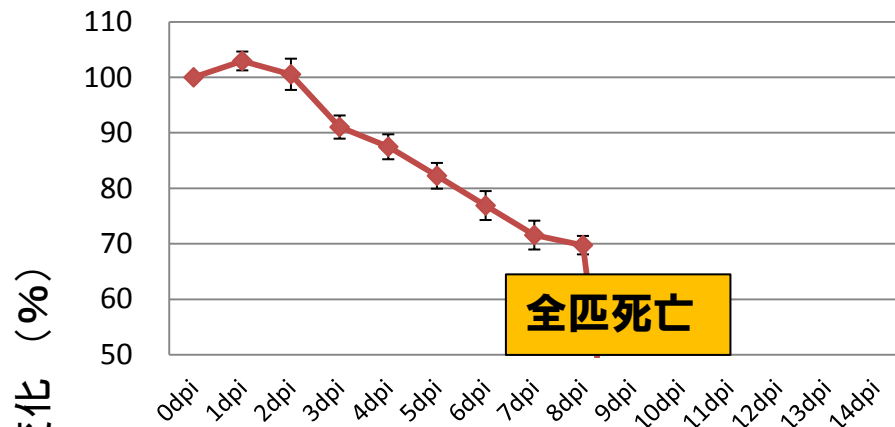


# 不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

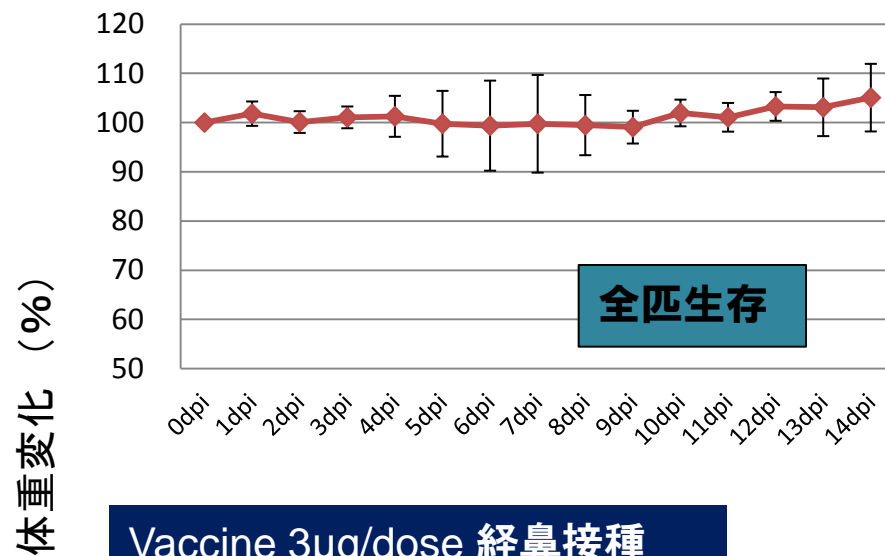
北海道大学大学院獣医学研究科、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターとの共同研究

A/HongKong/483/97

Vaccine 非接種

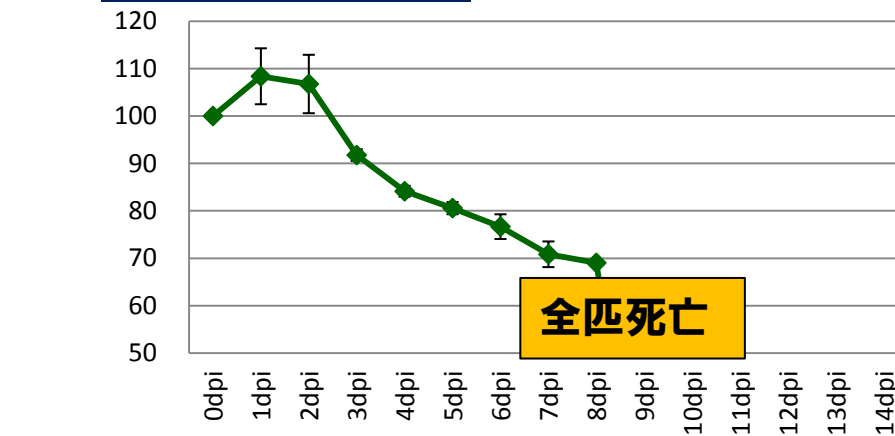


Vaccine 3μg/dose 経鼻接種

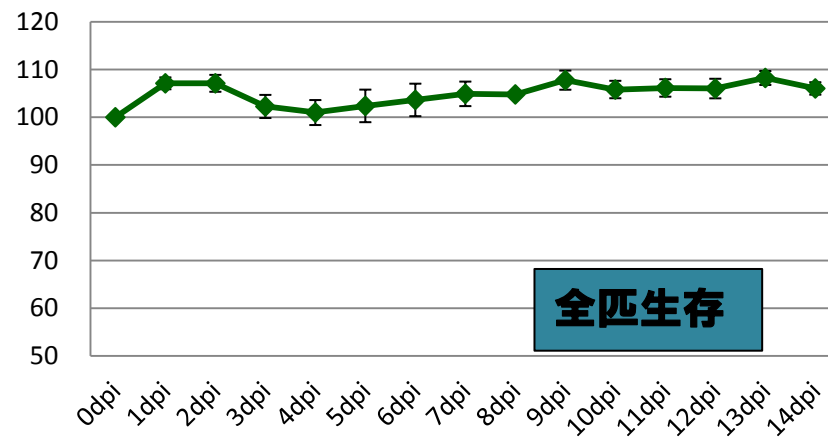


A/Peregrine falcon/Hokkaido/810/09

Vaccine 非接種

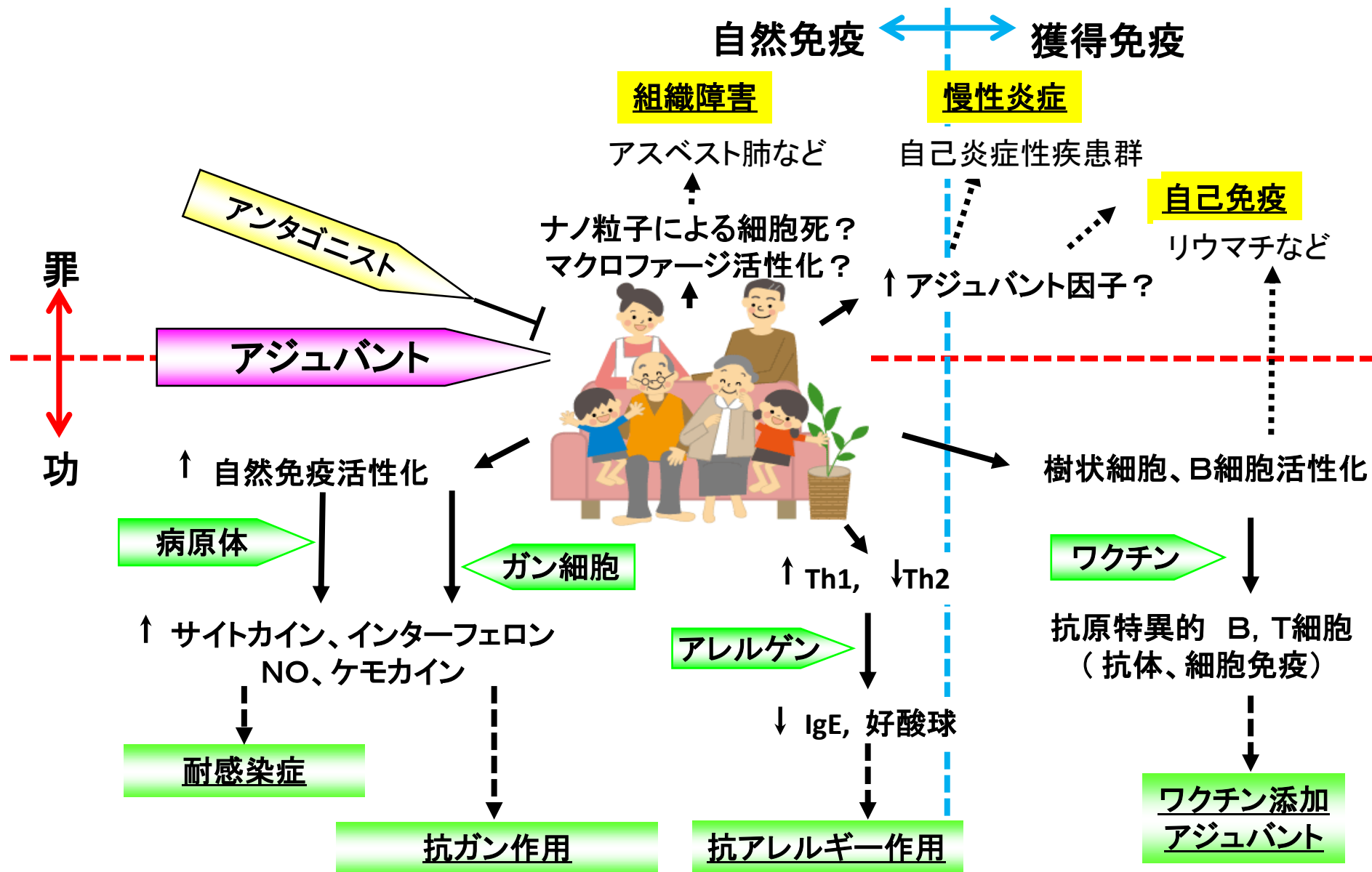


Vaccine 3μg/dose 経鼻接種



ライブラリーから作製したワクチンは、同じ亜型の変異ウイルス株に対する交叉防御効果を示す

# アジュバントの功罪: 社会的意義: 臨床応用への期待と副作用の危険性



## 核酸アジュバントの開発研究と臨床応用

成果： ヒト型CpGODN(K3)をアジュバントとしたマラリアトラベラーズワクチンの前臨床試験を終了し、PMDA治験前相談を平成24年3月29日終了。平成24年度中の医師主導型治験開始を目指す。

- ・研究実施場所： 大阪大学医学部附属病院
- ・共同研究チーム： 阪大病院未来医療センター、阪大微研会、ジーンデザイン、微生物病研究所

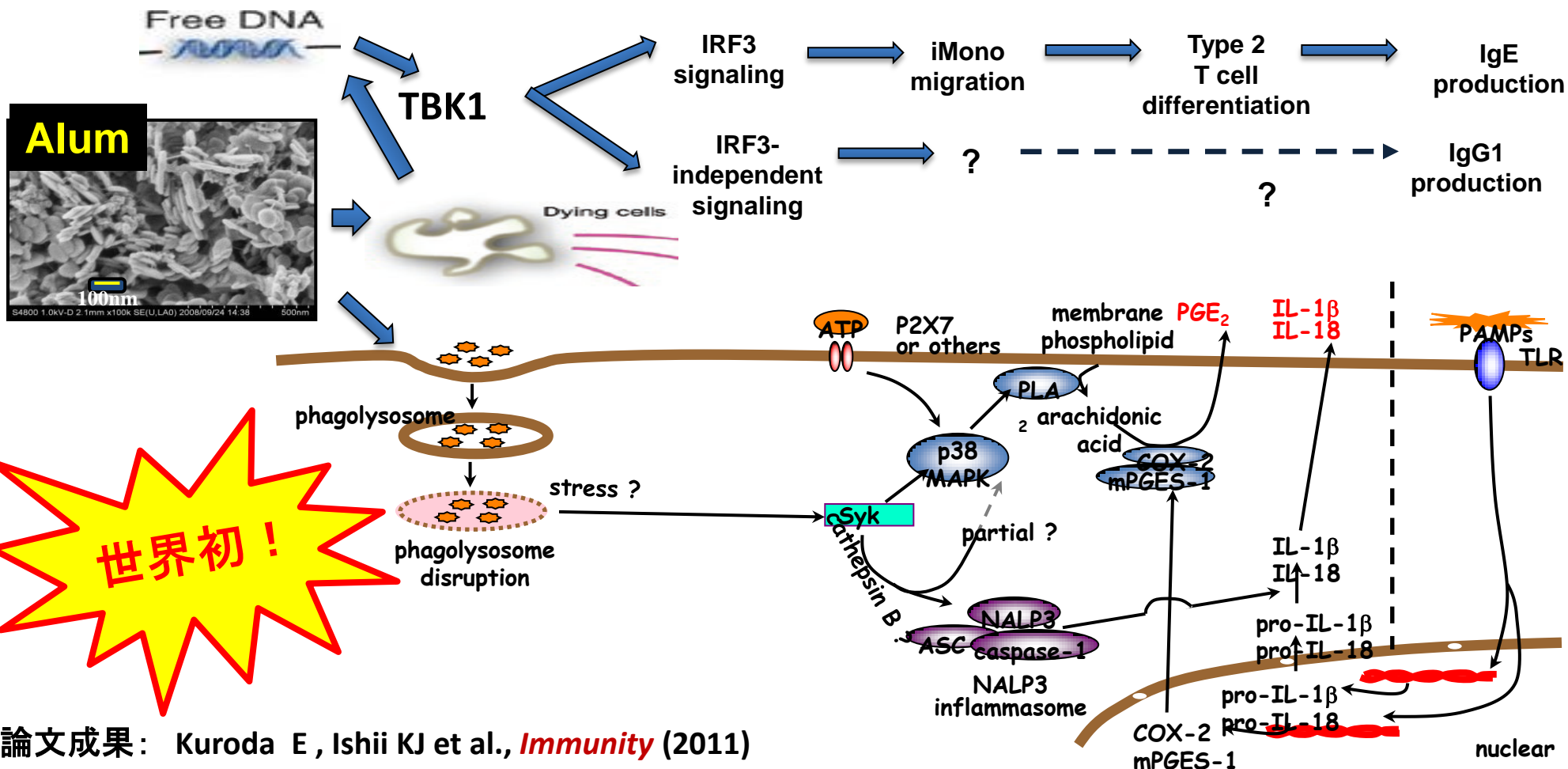
ヒト型CpG-ODNの開発研究を国内ベンチャー企業と協同して行い、平成22年度にGMP基準での製造に成功した。このことは日本初の核酸アジュバントの製造・品質保証を意味し、マラリアワクチン試験へ向けたステップとしても意義が高い。

\*\*\* 上記の成果を受けて、マラリアワクチンに加え、日本で開発予定の肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン、ガンワクチンにおいても、ヒト型CpG-ODNを添加したワクチンの開発を目指した前臨床試験にむけ共同研究を予定している(一部すでに開始)。

# アラムのアジュバント作用機序解明の重要な成果

アラムがマクロファージを活性化し、好中球の遊走と細胞死を誘導し細胞由来DNAを主成分とする網状物質を放出させることを明らかにした。

DNAがアラムのアジュバント効果、特にIgEの産生に重要で、アラムによるプロスタグランジンE2 (PGE2)の産生機構とアジュバント効果(Th2)への関与を明らかにした。



論文成果: Kuroda E, Ishii KJ et al., *Immunity* (2011)  
 Marichal T, Ohata K et al., *Nature Medicine* (2011)

## 「次世代アジュバント研究会」を2回開催

■ **設立**:平成22年10月

■ **趣旨**:アジュバント研究促進のための産学官共同研究のプラットフォーム組織

■ **研究会メンバー**

- ◎山西 弘一((独)医薬基盤研究所 理事長兼研究所長):会長
- 審良 静男(大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長)
- 中西 憲司(兵庫医科大学 学長)
- 清野 宏(東京大学医科学研究所 教授)
- 瀬谷 司(北海道大学大学院医学研究科 教授)
- 石井 健((独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクトリーダー)
- ...以上が研究会幹事...

[その他の研究会メンバー]

以下の企業の研究者

《製薬企業》

- |                |                  |                |
|----------------|------------------|----------------|
| ○アステラス製薬(株)    | ○大塚製薬(株)         | ○塩野義製薬(株)      |
| ○ゼリア新薬工業(株)    | ○第一三共(株)         | ○大日本住友製薬(株)    |
| ○武田薬品工業(株)     | ○田辺三菱製薬(株)       | ○中外製薬(株)       |
| ○MSD(株)        | ○グラクソ・スミスクライン(株) | ○サファイア・スツール(株) |
| ○ノバルティスファーマ(株) | ○ファイザー(株)        |                |

《ワクチンメーカー》

- |                |           |               |
|----------------|-----------|---------------|
| ○(財)化学及血清療法研究所 | ○(学)北里研究所 | ○(財)阪大微生物病研究会 |
|----------------|-----------|---------------|

《バイオベンチャー》

- |         |             |             |
|---------|-------------|-------------|
| ○(株)MBR | ○ジーンデザイン(株) | ○セルメディシン(株) |
|---------|-------------|-------------|



# 1. 基盤的技術研究

## (2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた 基盤的研究

- ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- ・幹細胞制御プロジェクト
- ・トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

評価項目  
6

## 1. 基盤技術研究 (2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

自己評価 S

### 評価の 視点

創薬等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。創薬等に関する研究の加速化を目指し、幹細胞の分化誘導系及びトキシコゲノミクス手法を利用し、毒性等の評価系の構築に向けた基盤的研究が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

### (ア) 幹細胞の効率的分化誘導法の開発と培養環境整備開発研究

- ① FOXA2 及びHNF1a 遺伝子を導入することによって、肝分化が一層促進されることが明らかになった。また、本法によって分化誘導されたiPS細胞由来肝細胞はCYP、GST酵素、トランスポーターなどを含め多くの遺伝子発現がヒト初代培養肝細胞とほぼ同レベルであった。
- ② 産学官連携により、世界に先駆けて「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功した。
- ③ フィーダー細胞としてのSwiss 3T3細胞が未熟マスト細胞を成熟化する要因として、Swiss 3T3細胞から産生されるWnt5aがマスト細胞の成熟化を促進することが明らかとなった。また、iPS細胞由来マスト細胞は、薬物アレルギーを惹起することが知られているバンコマイシンに対して脱顆粒応答性を有することが示され、in vitro 薬物アレルギー評価系への応用へ向けての基盤技術を構築することができた。
- ④ ヒトiPS細胞由来内胚葉の培養環境整備に着手した。また、ヒトES/iPS細胞由来外胚葉の培養環境整備に着手した。
- ⑤ ヒトiPS細胞由来肝幹細胞の未分化性を維持する培養環境整備を行った。

【目標】

疾患の分子機構の解明と新規の医薬品標的候補タンパク質の同定を目指して、バイオインフォマティクス的手法を用いたタンパク質の構造・機能や相互作用の予測を行う

H23年度の計画・方法・結果

**Sagace: 医学・生命科学データベースの一括横断検索サイトを公開**



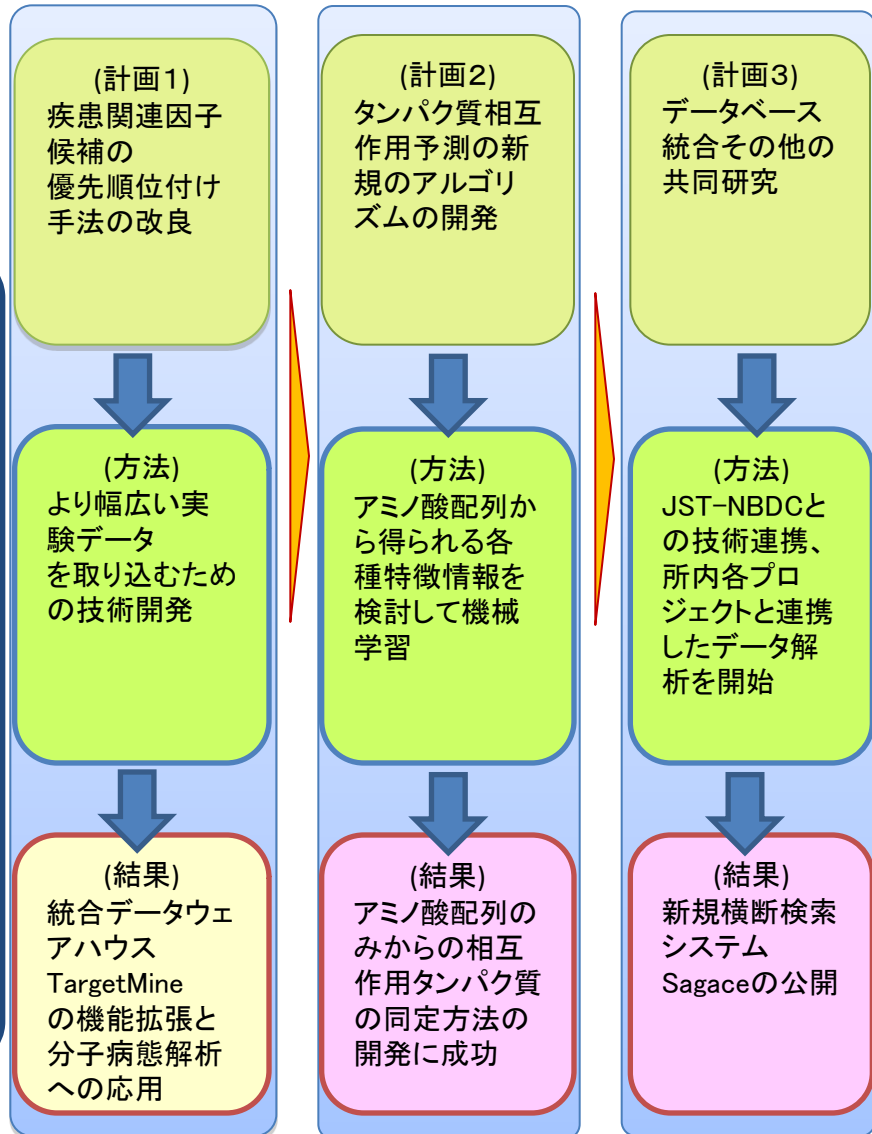
**対象)**  
創薬・疾患研究関連データベース  
(国内の約300データベース)



**例)**  
実験データ  
・ 遺伝子発現データ  
・ プロテオミクス・データ

**生物資源**  
・ 疾患モデルマウス  
・ 培養細胞

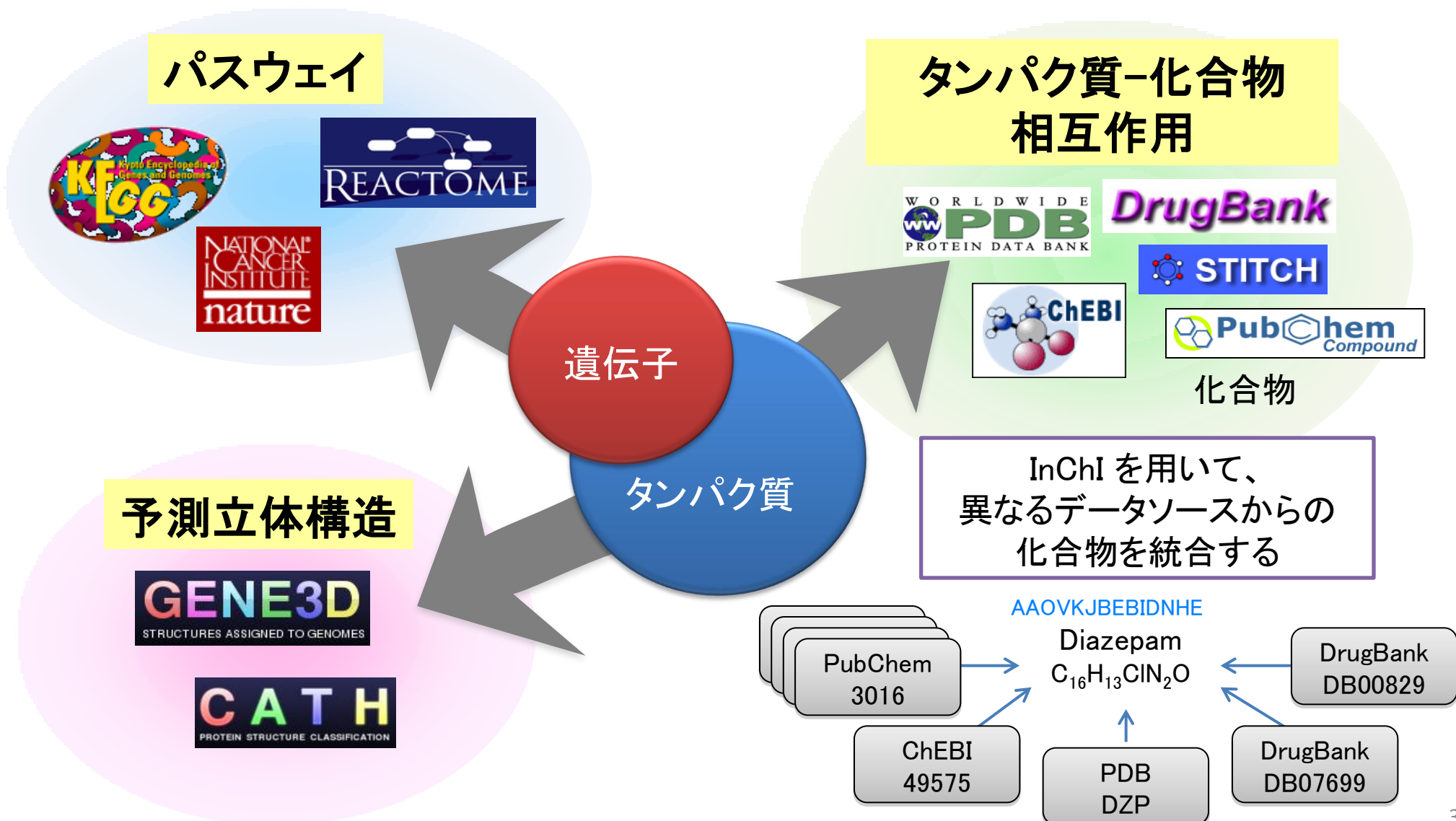
<http://sagace.nibio.go.jp/>



※「医薬基盤研究所におけるデータベース開発と統合」  
(バイオインフォマティクス、難病研究資源研究室、政策倫理研究室、トキシコゲノミクスインフォマティクス)

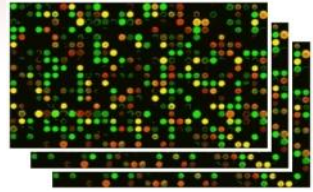


# 化合物、パスウェイ、予測立体構造などの新規データの統合





WT Mutant



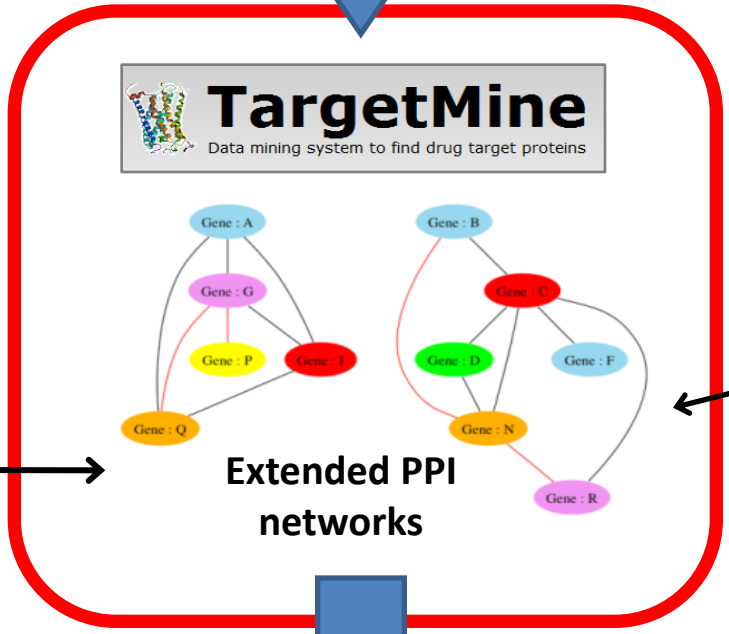
遺伝子発現解析(39遺伝子)



発現量のみからの候補の選別は困難

脊髄小脳変性症  
マウスモデル(TS3)

特に関係が深い  
パスウェイ、機能注釈、  
疾患の同定



TS3マウスは幾つかの薬剤に感受性



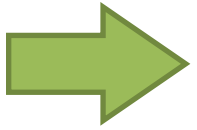
Phenobarbital

NEW  
タンパク質-化合物相互作用

共同研究者:  
代謝疾患P  
疾患モデル小動物研究室  
培養資源研究室

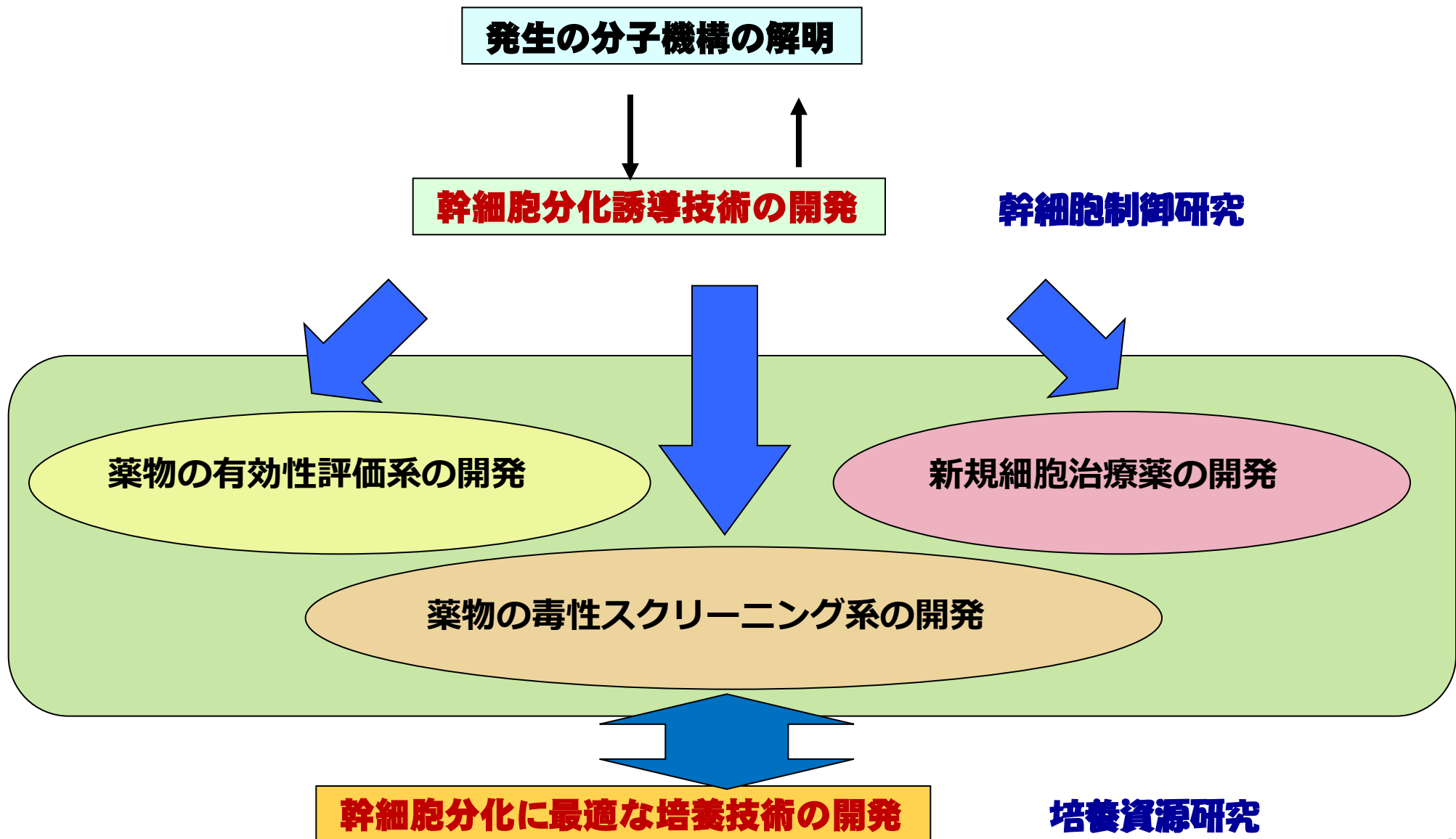
絞り込まれた候補; Grid2,  
TGFAとPhenobarbital標的,  
との相互作用を発見

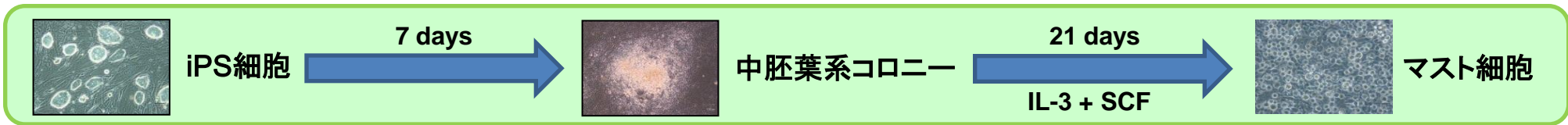
新規仮説



検証実験が進行中

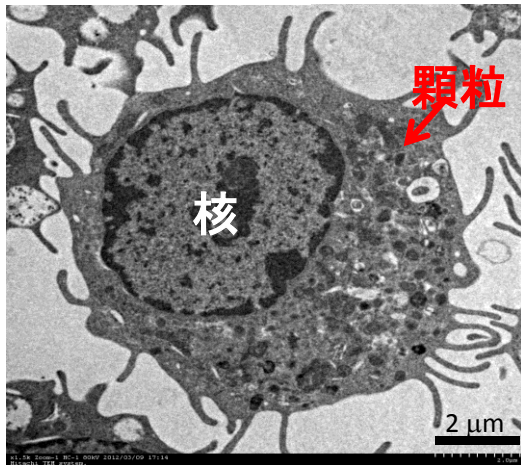
# 幹細胞の効率的分化と培養環境の整備



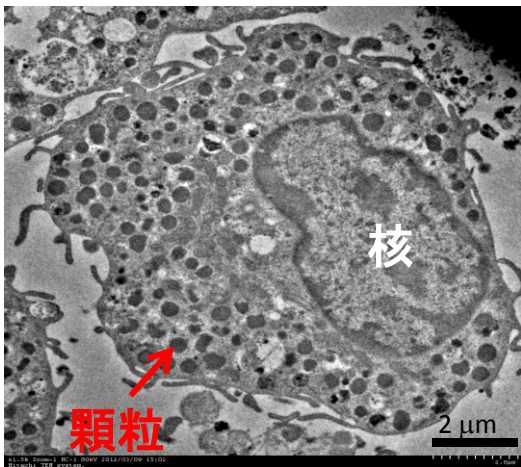


## 形態学的特徴

骨髄由来  
マスト細胞  
(BMMC)



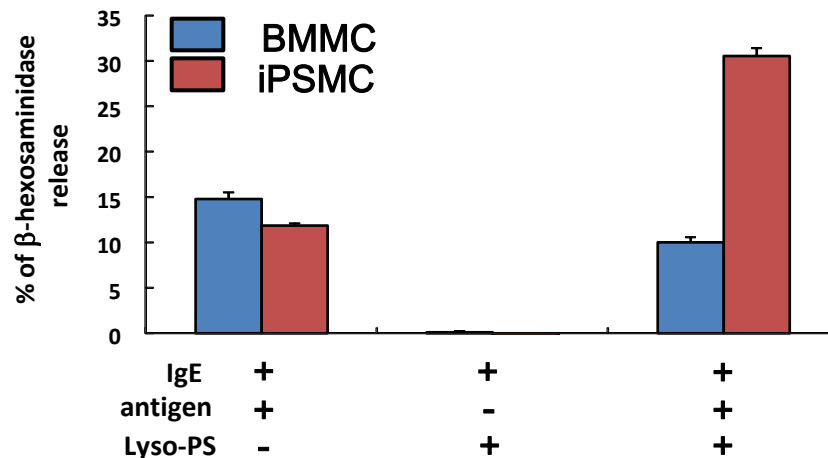
iPS細胞由来  
マスト細胞  
(iPSMC)



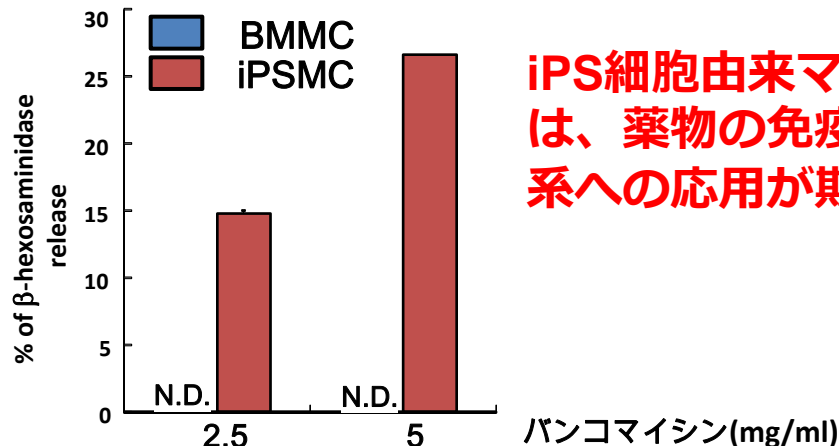
細胞質内に顆粒の蓄積が観察された

## 脱顆粒応答能

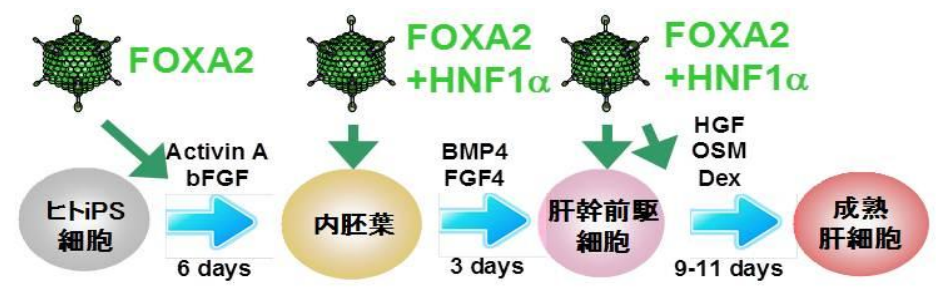
### IgE依存的な応答



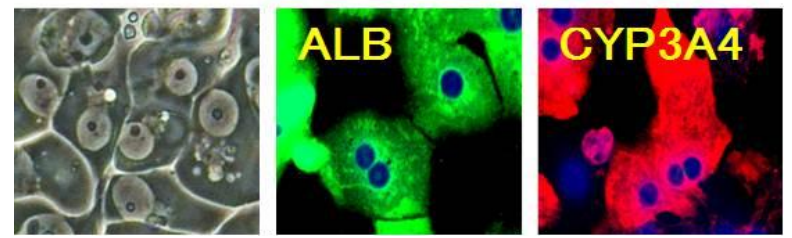
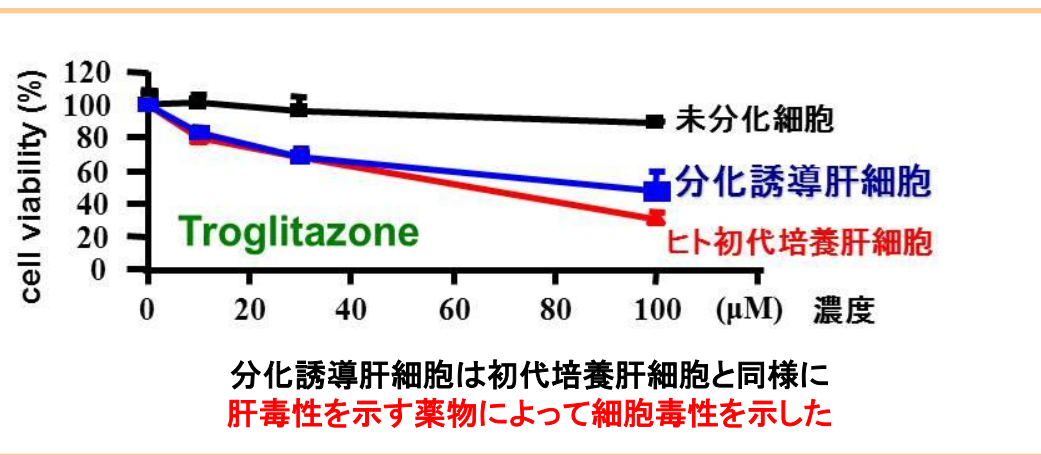
### IgE非依存的な応答



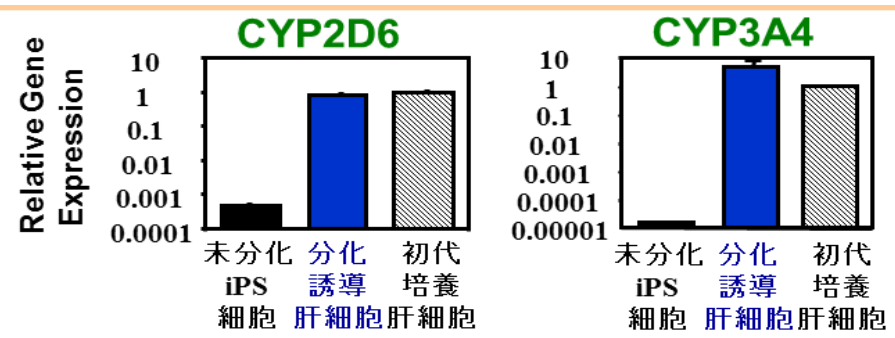
**iPS細胞由来マスト細胞は、薬物の免疫毒性評価系への応用が期待される**



発生各段階において必須の遺伝子を、  
各々適切な時期に導入することにより、  
肝細胞への分化効率を飛躍的に上昇させることに成功した



約90%の細胞がアルブミン(ALB)、CYP3A4(最も重要な薬物代謝酵素)陽性となり、肝細胞特異的な形状を有した細胞(多角形状の形態、多核)が確認された



初代培養肝細胞と同等レベルの  
薬物代謝酵素の遺伝子発現が認められた

世界に先駆けて「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」製品化に成功!!

2010年以降、新聞、テレビ等で計20件報道される

# 1. 基盤的技術研究

## (2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

### (イ) 医薬品の毒性等の評価系において設定するエンドポイントに関する研究

- ① 世界で類を見ない大規模トキシコゲノミクスデータベースとインフォマティクス技術を活用して新たに12種の安全性バイオマーカー候補を抽出した。これにより、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトの5ヵ年計画の間に合計57種のバイオマーカー候補を抽出した(5ヵ年計画での目標は40種以上のバイオマーカー候補の抽出であり、目標を大幅に上回る成果を達成した。)
- ② これまでに抽出した安全性バイオマーカー候補の検証を行い、非臨床レベルで応用可能な21種のバイオマーカーの特定を完了した。これにより、5ヵ年で合計36種の当該バイオマーカーの特定を完了した。また、5ヵ年計画の目標は30種のバイオマーカーの特定であり、目標を上回る成果を達成した。
- ③ トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトで得られた研究成果を広く社会に還元し、製薬企業・バイオベンチャー等の創薬研究を支援するため、以下のデータ公開を完了した。
  - 1) トキシコゲノミクスデータベース(内閣府の第8回産学官連携功労者表彰(日本学術会議会長賞)を受賞)のOpen T G-GATEs並びに「バイオサイエンスデータベースセンター」からの公開完了
  - 2) 毒性試験データ集の出版  
TGP1で取得した131化合物に係る毒性データ(血液学的検査、血液化学検査、病理学的検査等)をトキシコゲノミクスプロジェクト毒性データ集としてまとめ、出版した。当書籍は、大学図書館、日本毒性病理学会会員、日本毒性学会会員等に無償提供した。また、PDF版を作製し、本研究所ホームページにおいて公開した。
  - 3) 遺伝子発現データ取得に係る標準操作手順書(SOP)の公開  
本プロジェクトで確立した遺伝子発現データ取得に係るSOPを公開した。
- ④ 病理組織標本のデジタル画像化と公開  
TGP1及びTGP2で実施した毒性試験で取得した病理組織標本をデジタル画像化する作業を完了させ、公開した。