

第二期中期目標期間実績評価 説明資料

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
(医薬基盤研究所分)

独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図

- ・ 大学等の基礎研究と企業の新薬開発の間を結ぶ橋渡し研究
- ・ 複数の製品で活用できる基盤的な技術の開発
- ・ 安全性を確保しながら、難病患者等の切実な要望に応えて、画期的な創薬に向けた基盤的研究

基盤的技術研究

生物資源研究

研究開発振興

創薬支援

適切な業務運営のための組織・予算

研究所自らが、創薬に向けた基盤的研究を実施

創薬研究に不可欠な生物資源の資源化と提供

大学やベンチャー企業等に研究・開発資金を提供するとともに、研究の進捗について指導、助言

アカデミア等の優れた基礎研究の成果を医薬品としての実用化につなげるための支援

効率化係数による削減と業務改善の取組

【現状と課題】

- ・ 新薬開発には長期間(約20年)・巨額の投資が必要。しかも、成功率は低い(約3万分の1の成功率)
- ・ 創薬は最先端の技術と知識の結晶。先進国しかできない。



創薬に特化した公的研究機関の必要性
＝基盤研の存在意義

評価項目

1

1. 戦略的な事業の展開

- (1) 社会的ニーズ及び厚生労働省の政策課題を踏まえた戦略的事業展開
(2) 研究成果の普及及びその促進

最終評価

S(4.83)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
S(4.77)	S(4.85)	S(4.75)	S(4.80)	S(5.00)

(1) 社会的ニーズ及び厚生労働省の政策課題を踏まえた戦略的事業展開

① 主な研究成果(産学官連携功労者表彰)

- ・大規模トキシコゲノムデータベースを活用した新規安全性バイオマーカーの開発
(平成22年度。日本学会議会議長賞)
- ・薬用植物(甘草)の人工水耕栽培(平成23年度。厚生労働大臣賞)
- ・ヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓細胞の製品化(平成24年度。厚生労働大臣賞)

② 創薬支援戦略室の設置・運営

③ 研究業務の外部評価の実施

④ 研究所内の各部門間での連携(所内における研究情報の交換・共有の促進)

(2) 研究成果の普及及びその促進

① 講演会、シンポジウム、一般公開の開催等

② 論文投稿、学会・シンポジウム等での研究発表

- ・平成22年度 Nature(IF:34.48)等 135報
- ・平成23年度 Nature Nanotechnol.(IF:30.306)等 115報
- ・平成24年度 Nature Reviews Immunology.(IF:33.287)等 102報
- ・平成25年度 Immunity(IF:19.795)等 106報
- ・平成26年度 Immunity(IF:19.748)等 112報

評価項目

2

1. 戦略的な事業の展開

(3) 外部との交流と共同研究の推進

(4) 研究基盤・研究環境の整備と研究者の育成

最終評価

A(4.11)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(4.44)	A(4.42)	A(3.87)	A(3.80)	A(4.00)

(3) 外部との交流と共同研究の推進

- ・民間企業等との共同研究等の推進

(4) 研究基盤・研究環境の整備と研究者の育成

- ・以下の3重点分野への研究の重点化と重点分野間の相互連携の推進
 - ・次世代ワクチン基盤研究
アジュバント開発、感染制御、ワクチンマテリアルの各プロジェクト
 - ・医薬品等の毒性等評価系構築に向けた幹細胞基盤研究
幹細胞制御、トキシコゲノミクス・インフォマティクスの各プロジェクト
 - ・難治性疾患治療等基盤研究
免疫シグナル、バイオ創薬、バイオインフォマティクス、代謝疾患関連タンパク探索、プロテオームリサーチの各プロジェクト

評価項目

3

2. 適切な事業運営に向けた取り組み

最終評価

A(3.76)

(1)コンプライアンス、倫理の保持等

(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.55)	A(3.57)	A(3.87)	A(3.80)	A(4.00)

(1)コンプライアンス、倫理の保持等

①研究活動の不正行為(論文の捏造、改ざん等)への対応及び公的研究費の不正使用等の防止

「研究活動の不正行為への対応に関する指針について」(厚生労働省)、

「研究機関における公的研究費の管理監査のガイドライン」(文部科学省) に基づく

- ・(研究機関としての取組)内部統制の整備(調査委員会の設置、調査結果の公表等) 等
- ・(資金配分機関としての取り組み)平成26年度委託契約書に、不正使用の疑いがある場合の調査、委託費の支給停止、契約解除を規定する等

②コンプライアンス等の遵守

- ・コンプライアンス研修の実施(研究者倫理に関する研修等)
- ・職員の意識の向上(アンケート調査の実施)

(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

- ・支出点検プロジェクトチームによるコスト削減の取組(26年度:契約の見直しにより約500万円削減)

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

最終評価

A(3.77)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
B(3.44)	B(3.42)	A(4.00)	A(4.00)	A(4.00)

(3) 外部有識者による評価の実施・反映

- ① 基盤的研究分科会及び生物資源研究分科会を開催し、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。

(4) 情報公開の促進

- ① ホームページのアクセス数の増
- 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HPへの掲載
- ③ (資金配分機関としての取り組み) 複数の委託研究先の実地調査等
- ④ 外部資金の執行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(オーファン)治験ウェブの運用

<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 10px; border-radius: 15px; display: inline-block;"> 評価項目 5 </div>	<h1 style="margin: 0;">1. 基盤的技術研究</h1> <h2 style="margin: 0;">(1) 次世代ワクチンの研究開発</h2>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;">最終評価</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0e0ff;">S(4.72)</div>
--	---	--

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.88)	S(4.85)	S(4.87)	S(5.00)	S(5.00)

(1) 次世代ワクチンの研究開発

① 次世代インフルエンザワクチンの開発

- ・ 144種類のA型インフルエンザライブラリーを用いて種ウイルスの開発を行い、H7N9に対する防御効果を確認し、インフルエンザウイルスに広く感染抑制、防御能力を示す核酸医薬を同定した。

② アジュバントの開発

- ・ 新規アジュバントを20種類以上同定した。
- ・ 新規核酸アジュバントを用いたマリアワクチンの医師主導治験を実施した。
- ・ 第2世代のDDS機能付核酸アジュバントを開発しJSTの大型プロジェクトに採択された。
- ・ マウス、ラットを用いて各種遺伝子発現解析にて国内外で臨床開発が進む各種アジュバントの作用機序解明を行った。

③ 経鼻ワクチンの開発

- ・ 経鼻接種において、インフルエンザ不活化全粒子ワクチンが単独で交叉防御効果を誘導することを確認した。

④ 組換え水痘ワクチンの開発

- ・ ムンプスウイルスF遺伝子に変異を導入したHN.F発現組換え水痘ウイルスを作成し、中和抗体産生を誘導した。
- ・ RSVの免疫抗原を挿入した組換え水痘帯状疱疹ウイルスを用いた多価ワクチン作成し、免疫学的解析を行った。

⑤ アラムアジュバントの作用機序の一端を解明

- ・ 好中球の遊走、細胞死、そしてDNAを主成分とする網状物質の放出を明らかにした。

⑥ 微生物を介した免疫制御機構の解明

- ・ Alcaligenesの共生部位であり、かつ免疫制御を担うパイエル板樹状細胞のリンパ組織形成における役割を明らかにした。
- ・ 腸内細菌と自然リンパ球を介した上皮細胞の糖鎖修飾制御と生体防御について世界で初めて発見した。
- ・ ウエルシュ菌毒素C末断片をワクチンデリバリーに用いた経鼻肺炎球菌ワクチンの有効性を見いだした。

⑦ 栄養・食事成分を起点にしたアジュバント開発・免疫創薬への展開

- ・ パーム油ならびにパーム油に多く含まれるパルミチン酸を介した腸管IgA産生増強作用を世界で初めて発見し、ワクチン効果増強メカニズムと共に報告した。
- ・ 亜麻仁油の持つ腸管アレルギー抑制効果を発見し、新規の内因性抗アレルギー性脂質メディエーターの同定と共に報告した。
- ・ ビタミンA依存的マスト細胞活性化制御機構と皮膚炎との関連を世界で初めて見いだした。

評価項目

6

1. 基盤的技術研究

(2) 医薬品等の毒性等評価系に向けた基盤的研究

最終評価

S(4.55)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
S(4.88)	S(4.71)	S(4.75)	A(4.40)	A(4.00)

(2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

① ヒトiPS細胞由来肝細胞の作製・製品化

- ・ アデノウイルスベクターを用いてヒトiPS細胞由来肝細胞の効率的な分化誘導に成功した。(第10回日本DDS学会 永井賞、第9回次世代を担うファーマ・バイオフォーラム2010 優秀発表者賞及び第16回肝細胞研究会 優秀演題賞を受賞)
- ・ 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。(第10回産学官連携功労者表彰厚生労働大臣賞を受賞)
- ・ マウス肝臓中にヒト肝細胞コロニーが多数認められ、効率良くヒトiPS細胞由来肝細胞をマウスに生着させることに成功した。
- ・ 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。

② マウス/ヒトiPS細胞から血液細胞及び心筋細胞への効率的な分化誘導法確立

- ・ アデノウイルスベクターを用いて、マウスiPS細胞由来血液細胞の分化誘導が可能となった。(第60回日本薬学会近畿支部総会・大会 奨励賞を受賞)
- ・ 細胞接着分子 CAR の発現の有無により、マウス及びヒト iPS 細胞由来中胚葉系細胞を血液細胞指向性と心筋細胞指向性の2種の細胞に分離できることが明らかとなった。
- ・ ヒト iPS 細胞から血管内皮細胞を分化誘導し、更に脳特異的血管内皮細胞を誘導した。
- ・ ヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞の作製にあたり、全ての工程を無血清・無フィーダー細胞条件下で行うことを可能とした。

③ マウス/ヒトES/iPS細胞由来マスト細胞の作製及び成熟化

- ・ マウスiPS細胞に液性因子 Wnt5aを作用させることで、成熟したマスト細胞を効率良く分化誘導できることが明らかとなった。
- ・ メチルセルロース法とフィーダー細胞との共培養法を組み合わせ、ヒト ES/iPS 細胞からマスト細胞を分化誘導法することに成功した。また、Wnt5a は Wnt canonical シグナルを活性化することにより、マスト細胞の成熟化を促進することを明らかにした。
- ・ マウス骨髄由来マスト細胞に適切なサイトカインを作用させることで、粘膜型マスト細胞および結合組織型マスト細胞様細胞をそれぞれ分化誘導可能であることが示された。

④ 医薬品・医療機器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

- ・ トキシコゲノミクスデータベース(名称: Open TG-GATEs)として平成23年2月から本研究所のホームページに公開した。

評価項目

7-1

1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

最終評価

A(4.42)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
S(4.66)	A(4.14)	A(4.12)	A(4.20)	S(5.00)

(3) 難病等に関する基盤的研究

- ① **アルツハイマー病のサロゲートマーカー候補ペプチドの検出法の研究**
 - ・ アルツハイマー病のサロゲートマーカー候補ペプチドAPL1 β の定量法を確立した。
- ② **神経変性難病・炎症性難病克服のための創薬標的の同定**
 - ・ 神経変性の悪化に関わるタンパク質リン酸化酵素SIK2のシグナル伝達機構を解明し、脊髄小脳変性症モデルマウスの原因遺伝子とSIK2がシグナル伝達において関連することを示した。
- ③ **創薬データベースの開発**
 - ・ 創薬ターゲット候補の絞り込みを支援するシステムとしてTargetmineを開発、公開し、さらに、疾患、医薬品、メカニズムの3領域で拡充した。
- ④ **抗プロテオミクス技術による創薬標的の効率的探索及び治療薬の開発**
 - ・ 膜タンパク質EphA10が難治性乳がんを高発現していることを見出し、従来型の抗体よりも、より少ない投与量で顕著な抗腫瘍効果を発揮する、EphA10とTリンパ球抗原CD3を同時に認識し、免疫を活性化できる二重特異性抗体の創製に成功した。
- ⑤ **核-細胞質間輸送をターゲットとした人工核酸医薬品の開発**
 - ・ 宿主細胞の核-細胞質間輸送を制御するウイルス構成因子に対するRNAアプタマーの開発に着手し、高い結合活性を示す複数のRNAアプタマーの取得に成功した。
- ⑥ **悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発**
 - ・ PMDAと薬事戦略相談を実施し、追加予定の非臨床試験を含めて、臨床試験開始に必要なとされるパッケージについて了承を得た。品質試験を実施中である。
- ⑦ **炎症性疾患に対するLRGのバイオマーカー及び抗体医薬品の標的としての開発**
 - ・ 臨床データを収集した上で、PMDAと対面助言を行い、開発の方向性に問題がないことを確認した。

評価項目

7-2

1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

最終評価

A(4.00)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
—	—	—	—	A(4.00)

(3) 難病等に関する基盤的研究

① 抗体及び核酸のスクリーニング技術の開発

- 非免疫ファージ抗体ライブラリの品質評価を行い、本抗体ライブラリが高品質なものであることが示された。
- 高性能な人工核酸の開発を目的として、光刺激応答性の人工核酸を開発した。

<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 10px; border-radius: 15px 15px 0 0;"> <p style="margin: 0;">評価項目</p> <p style="font-size: 2em; margin: 0;">8</p> </div>	<h2 style="margin: 0;">2. 生物資源研究</h2> <h3 style="margin: 0;">(1) 難病・疾患資源研究</h3>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">最終評価</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6e6fa; padding: 5px;">A(3.90)</td> </tr> </table>	最終評価	A(3.90)
最終評価				
A(3.90)				

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.77)	A(3.71)	A(4.00)	A(4.00)	A(4.00)

(1) 難病・疾患資源研究

① 難病資源バンク

- 難病研究資源バンクの標準作業手順書(SOP)に基づく、収集、品質管理
- 平成26年度から1試料あたり126項目にわたる試料情報の受け入れを開始
- 難病研究資源バンク倫理委員会の開催
- 難病資源バンクに関する情報発信
- 難病バンク安全管理要領の制定し、徹底したセキュリティの強化と信頼性のある運用を実施

② 細胞資源研究

- 難病等の疾患患者由来培養細胞やヒト幹細胞などの細胞資源の収集、維持、品質管理、保存、供給
- 関連情報のデータベース化と研究者への提供

③ 実験用疾患モデル動物の開発研究

- 新たな疾患モデル動物の開発、系統維持、保存、供給、関連情報の発信、病態解析及び関連技術の開発

④ 政策・倫理研究

- 難病・疾患研究資源等に関する研究倫理に関する基盤整備及び倫理審査委員会の運営

評価項目

9

2. 生物資源研究

(2) 薬用植物

最終評価

S(4.78)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(4.44)	S(4.57)	S(4.87)	S(5.00)	S(5.00)

(2) 薬用植物

① 薬用植物等の重点的保存、資源化、戦略的確保及び情報集積、発信に関する基盤的研究

- ・ ハトムギ等の新品種の開発、各種種子の採取・収集・保存、約4000種類の植物の栽培・維持、各種栽培試験の実施、低温保存法の開発、研究者への種子等の提供など、生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等を適切に実施した。
- ・ 種子交換目録を発行し、60カ国以上の約400機関に配布し、請求に対し、種子の送付を行った。
- ・ 薬用植物総合データベースを構築し、公開するとともに、その機能を拡充した。
- ・ 薬用植物の「シャクヤク」は、通常畑で5年以上の栽培期間が必要であるが、当センターが開発した水耕栽培法により、わずか7ヶ月で得られた薬用部位が日本薬局方記載の性状及び成分規格値に適合することを明らかにした。
- ・ インドネシア産薬用植物から強い抗HCV活性を有する化合物を2種類発見し、創薬シーズとして現在、特許申請の準備中である。

② 薬用植物ファクトリー及び薬用植物EST(Expressed Sequence Tag)ライブラリーに関する応用研究

- ・ イトヒメハギ種子より、増殖能の高いシュート培養の確立に成功した。本培養シュートは組織培養での発根は困難であったが、挿し木による発根と苗化に成功した。
- ・ 前年度までに確立した金沢大学由来のシナマオウシュート培養の育成、培養条件を基に、新規に導入したシナマオウ3系統の植物組織培養系の誘導を行い、増殖能の高いシュート培養の確立に成功した。
- ・ ウラルカンゾウESTライブラリーについて、ウラルカンゾウの地上部の有用成分生合成関連遺伝子群の探索を行い、プレニル化に関与する遺伝子群の情報を得た。

評価項目

10

2. 生物資源研究

(3) 霊長類

最終評価

A(4.03)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.77)	A(3.71)	A(3.87)	S(4.80)	A(4.00)

(5) 霊長類

① 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

- 1,700頭の繁殖・育成群について、微生物学的・生理学的モニタリングを実施し、供給ザルの品質管理を実施した。
- 育成ザルは、ワクチン国家検定用、共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として供給した。

② 霊長類を用いた医科学研究の推進

- カニクイザルの受精卵の質的評価を行った。
- 循環器、呼吸器等の疾患において重要な指標である血液ガスに関する評価基準の作成を行い、雌雄差や加齢に伴う変化、および人との相同性が示された。
- ヒトプリオンを発現する細胞株の細胞破碎液をカニクイザルに接種したところ接種後18か月で発症し、ヒトプリオン接種によるプリオン病カニクイザルを世界で初めて樹立した。
- サルエイズウイルス(SIV)のカニクイザル感染モデルの構築を行ったところ高いウイルス血漿を示したが、エイズ発症は最短期間でも約1年であり、感染後5年を経ても発症に至らない個体も多く存在することが確認された。発症した個体は典型的なエイズ病態を示し、エイズ脳症も認められた。
- アジュバントとして抗酸菌分泌抗原Ag85Bを組み込んだサル-ヒトキメラエイズウイルス(SHIV)をカニクイザルに投与したところ強い細胞性免疫を誘導し、このキメラウイルスを排除した。さらにこのカニクイザルに高病原性SHIV89.6Pを投与したところ完全に感染防御したカニクイザル認められた。これら防御カニクイザルではエフェクターメモリーCTLの誘導が認められ、この細胞群がエイズウイルスを抑制していると考えられた。
- B型肝炎ウイルス(HBV)感染モデルを樹立するためにツパイ繁殖コロニーを作製した。
- HBV感染モデル樹立のために人血漿中より分離したHBVの分子クローンを作製し(Genotype A)、ツパイに接種したところ感染し、感染性分子クローンウイルスが樹立されたことが確認された。
- パラインフルエンザ2型ウイルス(HPIV2)ベクターを用いて結核菌の種々の抗原遺伝子を組み込んだ粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンを作製した。

3. 研究開発振興

(1) 基礎研究推進事業

最終評価

A(4.02)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.77)	A(3.71)	S(4.62)	A(4.00)	A(4.00)

【事業概要】

難病・希少疾患など研究開発上のリスクが高く、企業の主体的な研究開発が進みにくい領域や、革新的な技術・手法を用いる先駆的なアカデミア研究を支援。

	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
研究PJあたりの論文数(増加率%)	4.07 (-)	4.82 (18)	5.25 (29)	6.09 (50)	6.76 (66)
実用化が見込まれる課題の割合	4	6	6	5	4

【中期計画:事業体制に関して】

- ・適切な評価体制の構築：創薬等研究開発に深い経験と知識を有するPD、POを活用し、研究プロジェクトの評価に必要な幅広い専門領域をもつ外部有識者を選定し、委員又は専門委員として委嘱し、外部評価委員会を設置。
- ・外部評価委員会による評価、採択：社会的ニーズを反映したテーマにより公募し、外部評価委員会による厳正な評価（一次評価、二次評価）により、質の高いプロジェクトの採択及び客観的かつ適切な評価を実施。
- ・研究プロジェクトへの適切なフォロー：PD/POによる研究計画書レビュー、進捗報告会及び実地調査等による丁寧な進捗管理を実施。
- ・透明性のある事業の実施：HP等での評価委員の議事要旨及び評価結果の公表のほか、研究者自身への評価内容等通知を適切に実施。
- ・利用しやすい資金の提供：速やかな研究費の交付、繰越手続きの簡素化のほか、会計実地調査等による適正使用の確認を実施。

【中期計画:成果創出に関して】

- ・1研究プロジェクト当たりの査読付論文数について、中期計画当初年度より10%増加することを目指す、としているところ、毎年度達成（23年度:18.4%、24年度:29.0%、25年度:49.6%、26年度:66.1%）。
- ・実用化が見込まれる研究プロジェクトの割合を4割以上確保することを目指す、としているところ、毎年度達成（22年度:4割、23年度:6割、24年度:6割、25年度:5割、26年度:4割）。
- ・本事業の成果を踏まえ治験の段階にまで進んだ研究は11件（21試験）。臨床研究の段階の研究は7件（11試験）。
- ・本事業の研究成果（H22～H26）に基づく特許出願数は251件であり、特許登録件数は44件。
- ・研究成果については、成果発表会（毎年1回）、多層的疾患オミックス解析研究成果報告会（平成26年度）の開催のほか、HP掲載、報道発表により積極的に公表。
- ・共同研究の促進及び実用化に向けた産学橋渡しセミナーの開催（平成23、25、26年度）。



「多層的疾患オミックス解析研究成果報告会」(H27.3.17)の様子

評価項目

12

3. 研究開発振興

(2) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

最終評価

S(4.51)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.66)	A(4.28)	S(4.62)	S(5.00)	S(5.00)

- 事業開始の平成5年度から平成26年度までに希少疾病用医薬品171品目、希少疾病用医療機器14品目及び希少疾病用再生医療等製品1品目を助成し、平成22年度から平成26年度において、**希少疾病用医薬品28品目及び希少疾病用医療機器6品目が製造販売承認を取得した。**(累計承認実績 希少疾病用医薬品:112品目、希少疾病用医療機器:8品目、希少疾病用再生医療等製品:該当なし)
- 本事業の活用により、「国内初の抗体医薬品(ポテリジオ点滴静注20mg)」等が開発、上市され、患者さんに届けられることにより、国民保健の向上に寄与している。

助成実績	医薬品		医療機器		再生医療等製品		合計
平成22年度	12品目(新規5品目) 6.0億円	8社 (新規3社)	3品目(新規1品目) 0.5億円	3社 (新規1社)	-	-	6.5億円
平成23年度	10品目(新規3品目) 6.2億円	8社 (新規3社)	2品目 0.3億円	2社	-	-	6.5億円
平成24年度	19品目(新規12品目) 8.7億円	15社 (新規10社)	2品目(新規2品目) 0.1億円	2社 (新規2社)	-	-	8.8億円
平成25年度	24品目(新規14品目) 8.5億円	17社 (新規12社)	2品目 0.1億円	2社	-	-	8.6億円
平成25年度	18品目(新規7品目) 8.54億円	13社 (新規5社)	2品目 0.03億円	2社	1品目(新規1品目) 0.03億円	1社 (新規1社)	8.6億円

希少疾病用再生医療等製品は、平成26年11月薬事法改正に基づきに運用開始

- 第二期中期計画の各年度毎に、希少疾病用医薬品等の開発振興制度の説明会を年2回以上開催し、数値目標(年1回)を上回る実績をあげた。更にDVDの配布やHPにおける公開等、利便性の向上に努めた。

3. 研究開発振興

(3) 実用化研究支援事業及び承継事業

最終評価

A(3.75)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
B(3.33)	A(3.57)	A(3.87)	A(4.00)	A(4.00)

実用化研究支援事業

平成16年度より22年度まで、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器を開発するベンチャー企業に対して実施された支援事業。

現在、既採択案件19テーマのフォローアップを実施しており、15テーマでヒトの臨床試験が開始され、9テーマでライセンス契約(導出)された。2テーマで承認申請済みであり、1テーマで承認取得がなされた。

承継事業(旧出融資事業)

昭和62年度より平成15年度まで医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構において実施していた。当所は出資法人の成果管理及び貸付金回収を実施。

出資事業では、成果管理会社1社の導出先企業において、iPS細胞作成キットが市販されており、成果管理会社がローヤリティを得ている。また、導出先企業が遺伝子治療製剤6件を製薬企業にライセンス契約済み。融資事業では、貸付金回収を計画的に実施し、平成25年9月に完了した。

暫定評価期間の実績

- ・ 実用化研究支援事業: 外部専門家、プログラムオフィサーによる指導・助言を実施。平成24年度に1件、平成26年度に4件、事業者から当所への売上納付があったほか、事業者がライセンス契約に伴う一時金等で収益を得ている案件をこれまでに合計2件確保した。
- ・ 承継事業: 外部専門家、プログラムオフィサーによる指導・助言を実施。平成23年度より、導出先企業において商品化されたものがあったため、成果管理会社が収益を得ている案件を確保した。この他、平成23年度までに導出先企業が遺伝子治療製剤6件を製薬企業へライセンス契約を実施した。うち3件で臨床投与がなされている。
- ・ 東北三県が実施している革新的医療機器創出・開発促進事業の進捗管理事業を平成24年度より岩手県、宮城県より、加えて平成26年度より福島県より受託し、平成26年度は13テーマについて開発に係る各種支援を実施した。うち3テーマで医師主導治験が開始されている。
- ・ 厚生労働省から臨床研究倫理指針適合性調査、疫学研究倫理指針適合性調査を受託し、調査実施施設において倫理指針が適切に遵守されているかどうか確認を行った。

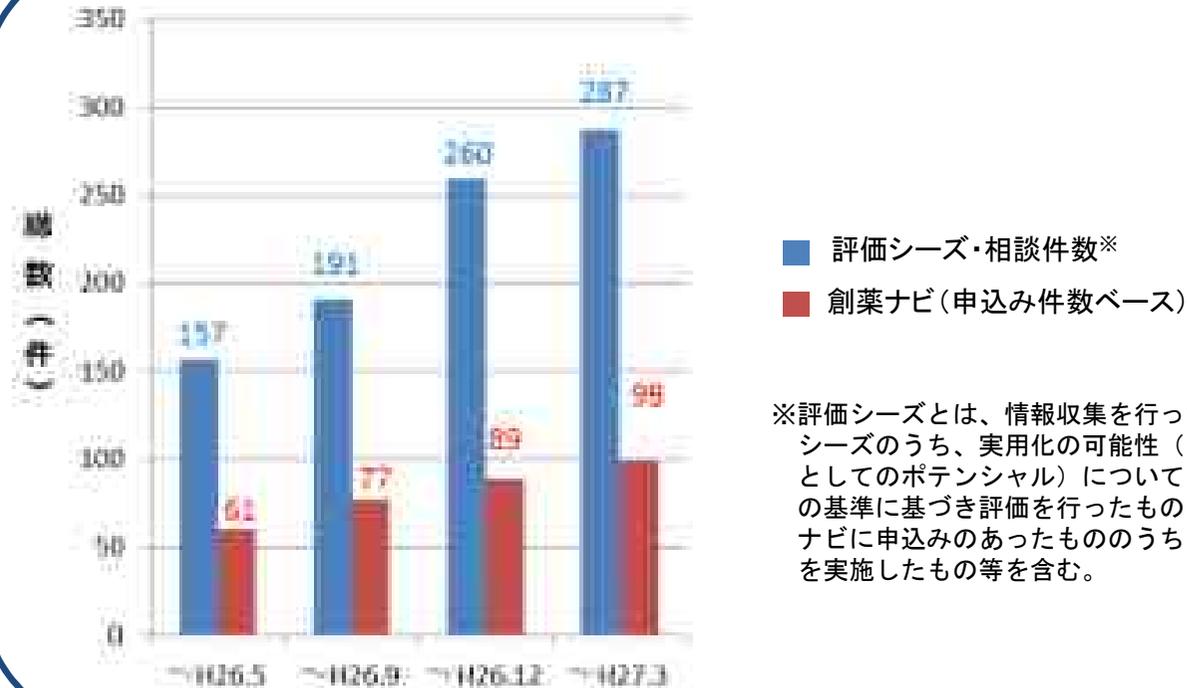
以上のとおり、中期計画に係る数値目標である収益が見込まれる案件5件を上回る成果(実用化研究支援事業7件、承継事業1件、計8件)が平成26年度までに得られた。

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
—	—	—	S(5.00)	S(5.00)

TOPICs

○創薬総合支援事業(創薬ブースター)他を開始

製薬企業等で医薬品の研究開発に係る経験を積んだ専門人材を多く揃えて、シーズ情報収集・発掘、相談事業(創薬ナビ)、技術登録活用事業(創薬アーカイブ)および創薬総合支援事業(創薬ブースター)を開始し、順調に実績を積み上げた。また、創薬支援ネットワークの支援対象として、実用化の可能性の高い有望な創薬シーズ**25件を選定した**。(平成27年3月末現在)



※評価シーズとは、情報収集を行った創薬シーズのうち、実用化の可能性(医薬品としてのポテンシャル)について、独自の基準に基づき評価を行ったもの。創薬ナビに申込みのあったもののうち、相談を実施したもの等を含む。

創薬ブースター(創薬総合支援事業)

KPI項目※1	活動実績
相談・シーズ評価	287件
有望シーズへの創薬支援	25件
企業への導出(ライセンスアウト)	0件

※1「医療分野研究開発推進計画」
(平成26年7月22日 健康・医療戦略推進本部決定)

創薬ナビ(相談事業)

申込 (平成25年6月18日開始)	99件
----------------------	-----

創薬アーカイブ(創薬技術登録・活用事業)

登録 (平成25年7月31日開始)	28件
----------------------	-----

評価項目

15

1. 機動的かつ効率的な業務運営

最終評価

A(3.76)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.55)	A(3.57)	A(3.87)	A(3.80)	A(4.00)

①業務運営体制の強化

- ・「幹部会」、「リーダー連絡会」を毎月開催
- ・研究所の「理念」と「使命」を制定
- ・研究テーマ等の変化に応じて必要な組織の再編・改廃

②企画・管理機能の強化

- ・各種競争的資金の獲得に向けての支援(情報収集及び提供、説明会の開催)
- ・内部及び外部の研究倫理審査委員会を開催(年複数回)
- ・外部及び内部委員会により、中期計画の進捗状況を把握し、整合性のない場合はリスク要因を特定し、必要な対応を実施。

評価項目
16

2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

最終評価

A(3.76)

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.55)	A(3.71)	A(3.75)	A(3.80)	A(4.00)

①中期目標期間を通じた経費節減

【一般管理費】

- ・平成22年度予算額と比較して、平成26年度に23.8%削減(目標:15%程度)

【業務費】

- ・平成22年度予算額と比較して、平成26年度に14.2%削減(目標:6.2%程度)

【給与水準】

- ・国家公務員と同一の給与体系(適正な給与水準)

【総人件費改革への取組】

- ・人件費について、平成17年度実績と比較し、平成26年度に21.3%削減*(目標9%以上の削減)

※平成25年度に設置した創薬支援戦略室関係の人件費を除く。

②無駄な支出削減への取組

- ・職員の意識改革(人事評価への反映)
- ・理事長をトップする支出点検プロジェクトチームによる関係者の連携、協力体制の構築

評価項目

17

第3 予算、収支計画及び資金計画 第4 短期借入額の限度額
 第5 重要な財産を譲渡し、又は担保に供しようとするときは、その計画
 第6 剰余金の使途

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.55)	B(3.28)	A(3.50)	A(3.60)	A(4.00)

【開発振興勘定】

26年当期末処分利益 約25億5千万円

(発生要因)

- 自己収入で購入した資産の期末評価額であり、会計処理上発生するもの
 利益 = 当期に自己収入で購入の資産額－減価償却費(過年度購入分を含む)
- 希少疾病用医薬品等開発振興事業の企業の売上納付額から当該事業に係る経費を除いた額
- 最終年度であり、運営費交付金債務の残高の全額につき、収益化されたもの

25年度末積立金 約10億5千万

(発生要因)

- 前年度未処分利益を厚生労働大臣の承認により積立金へ振替えたもの
 →積立金については、次期中期目標期間における業務の財源として厚生労働大臣の承認を受けた額を除いた残余の額について、中期目標期間終了後に国庫納付する

評価項目

18

第7 その他省令で定める業務運営に関する事項

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
A(3.55)	A(3.71)	A(3.62)	A(3.60)	A(4.00)

研修の機会を提供し、職員の資質や能力の向上を図る。

▶ セミナー開催・学会参加状況等

	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
研究所主催セミナー	21回	17回	18回	19回	19回
他機関セミナー	9回	7回	7回	8回	9回
定例研究発表会	8回	9回	9回	7回	8回

その他、毎年「所内研究発表会」を実施し、所内における情報交換、研究者間の連携を図っている。

研究者の活動的で活性化された研究環境を実現

- ・常勤職員の採用は、公募として必要な分野の卓越した人材の確保を図った。
- ・中期計画に基づく人件費削減の取組状況を踏まえつつ、若年者(概ね37歳以下の者をいう。)等を中心に、原則として5年以内の任期を付して研究者を採用した。
- ・平成24年度からプロジェクトリーダークラスを対象にテニユア・トラック制度を導入し、2名をテニユアに移行した。

中期目標期間実績評価 説明資料
参考資料

基盤研が 産学官連携 功労者表彰を 3年連続 受賞！！

平成 22 年度	日本学術会議会長賞 (基盤研、国衛研、 製薬企業13社)	「大規模トキシコゲノミクス データベースを活用した 新規 安全性バイオマーカー の開発」
平成 23 年度	厚生労働大臣賞 (基盤研、千葉大、鹿島建設)	世界初の 「薬用植物(甘草)の人工 水 耕栽培 」
平成 24 年度	厚生労働大臣賞 (基盤研、阪大、リプロセル)	世界初の 「ヒト iPS 細胞から分化誘導し た 肝臓細胞 の 製品化 」



産学と積極的に連携した、
非臨床試験用の**安全性バイオマーカー**の開発、**甘草**の国内安定供給を可能とする
水耕栽培システムの開発、**iPS細胞**研究の創薬応用等
医薬基盤研究所の実用性の高い研究が内閣府から評価された。

1. (1)②創薬支援戦略室の設置・運営

創薬支援戦略室の設置・運営

○我が国のアカデミアの優れた研究成果を医薬品として実用化するために、基盤研、理研、産総研を中心に構成する**オールジャパンの創薬支援体制「創薬支援ネットワーク」の本部機能を担う創薬支援戦略室を平成25年5月に設置し、医薬品の実用化に向けた切れ目無い支援を実施した。**

また、創薬ナビ、創薬アーカイブ、創薬ブースター等、創薬支援ネットワークの実施に向けて、基盤研全体を挙げて取り組んだ。

○創薬支援ネットワーク棟の完成

- ・我が国初の抗体・人工核酸等専門のスクリーニング施設。
- ・創薬支援ネットワークの一環として、抗体・人工核酸・薬用植物専門の創薬支援スクリーニングセンター(抗体スクリーニングプロジェクト、人工核酸スクリーニングプロジェクト)において、創薬支援戦略室等との密接な連携の下で、アカデミアへの技術支援を行った。

○本取り組みを推進するため、以下のシンポジウムを開催した。

・公開シンポジウム「オールジャパンでの創薬支援体制の構築に向けて」

開催日時:平成25年5月17日

主催:基盤研、理研、産総研 参加者数:459名

・公開シンポジウム「オールジャパンでの創薬支援 創薬立国日本に向けて」

開催日時:平成27年1月16日

主催:基盤研、理研、産総研、日本医療研究開発機構設立委員会

参加者数:363名

・彩都産学官連携フォーラム2014 サテライトシンポジウム in うめきた

開催日時:平成26年1月21日

参加者数:130名

・彩都産学官連携フォーラム2015

開催日時:平成27年1月20日、21日

参加者数:433名



来賓挨拶をする
松井大阪府知事

1. (1) ③研究業務の外部評価の実施

③研究業務の外部評価の実施

研究所の業務運営全般についての提言

運営評議会

役割: 医薬基盤研究所の業務運営全般について審議
委員: 14名(研究機関、医薬品・医療機器団体、消費者、患者団体等)

研究所が自ら行う研究業務の評価

基盤的研究等外部評価委員会

基盤的研究分科会

生物資源研究分科会

役割: 基盤的研究、生物資源研究の外部評価
委員: 18名(学識経験者、製薬団体等)

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

研究振興業務における公募研究の評価

(資金配分機関としての評価)

基礎的研究評価委員会

役割: 基礎研究推進事業に係る委託研究の評価
委員: 13名(学識経験者、製薬団体等)

実用化研究評価委員会

役割: 実用化研究支援事業に係る委託研究の評価
委員: 14名(学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等)

基盤的研究

創薬基盤研究部

- アジュバント開発プロジェクト H22.4~
- ワクチンマテリアルプロジェクト H25.1~
- 幹細胞制御プロジェクト
- トキシゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト
- 免疫シグナルプロジェクト H18.3~
- バイオ創薬プロジェクト
- バイオインフォマティクスプロジェクト H18.10~
- 代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト H18.1~
- プロテオームリサーチプロジェクト H21.1~
- 細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト H26.4~

・研究費の追加交付
・プロジェクトの必要性検討

生物資源研究

難病・疾患資源研究部

- 難病資源研究室
- 培養資源研究室
- ヒト幹細胞応用開発室 H24.4~
- 疾患モデル小動物研究室
- 政策・倫理研究室
- 難治性疾患治療開発・支援室 H26.4~

薬用植物資源研究センター

霊長類医科学研究センター

1. (1)④研究所内の各部門間での連携

④研究所内の各部門間での連携 所内における研究情報の交換・共有の促進

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」(毎年実施)

大阪本所に加え、薬用植物資源研究センター及び
霊長類医科学研究センターの職員自らの研究内容を
発表。

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」(毎年実施)

各研究プロジェクト等における研究成果・業務実績
についてリーダーが発表。

研究所内の情報交換を進める
とともに研究者の連携を図る。

○所内横断的技術共同研究の推進

基盤的研究部門と生物資源研究部門との間で相互の知識、技術、資源を活かした所内共同研究を実施しており、所内研究発表会等を通じて活発な交流を進め、所内連携をさらに促進した。

<所内共同研究の例>

- ・ヒトES細胞からマスト細胞様細胞への分化誘導法に関する研究
(幹細胞制御プロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト)
- ・アジュバント安全性評価データベースの構築研究
(アジュバント開発プロジェクト、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト、バイオインフォマティクスプロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト、霊長類医科学研究センター)
- ・iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究
(ヒト幹細胞応用開発室、トキシコゲノミクス・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、代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト)

1. (2) 研究成果の普及及びその促進

論文投稿、学会・シンポジウム等での発表、特許出願

論文発表 (中期計画→査読付論文100報以上)

	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
査読付論文掲載数	135報	115報	102報	106報	112報
うちIFが2以上 (IF:インパクトファクター)	86報	80報	68報	85報	88報
研究員一人当たり掲載数	2.87報	2.56報	2.27報	2.36報	2.43報

※印刷中、投稿中の論文は含まない。

学会発表 (中期計画→口頭発表を国内・海外で積極的に実施)

	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
国内学会等	125回	103回	109回	113回	111回
国際学会等	300回	281回	274回	311回	309回
計	425回	384回	383回	424回	420回

※実際に学会等の場で発表した件数。連名での発表実績は含まない。

特許出願数 (中期計画→30件(5年間の累計))

	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	累計
特許出願数	16件	10件	9件	18件	22件	75件

2. (1)コンプライアンス、倫理の保持等、(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

(1)コンプライアンス、倫理の保持等

①コンプライアンス・マニュアル

○職員が遵守すべきコンプライアンスの管理手順及び行動原則をまとめたマニュアル

- ・倫理の保持、セクハラ・パワハラ防止、個人情報保護、情報セキュリティ、利益相反、研究不正行為・研究費不正行為の禁止 等

②役職員行動規範

○業務遂行にあたり遵守すべき事項

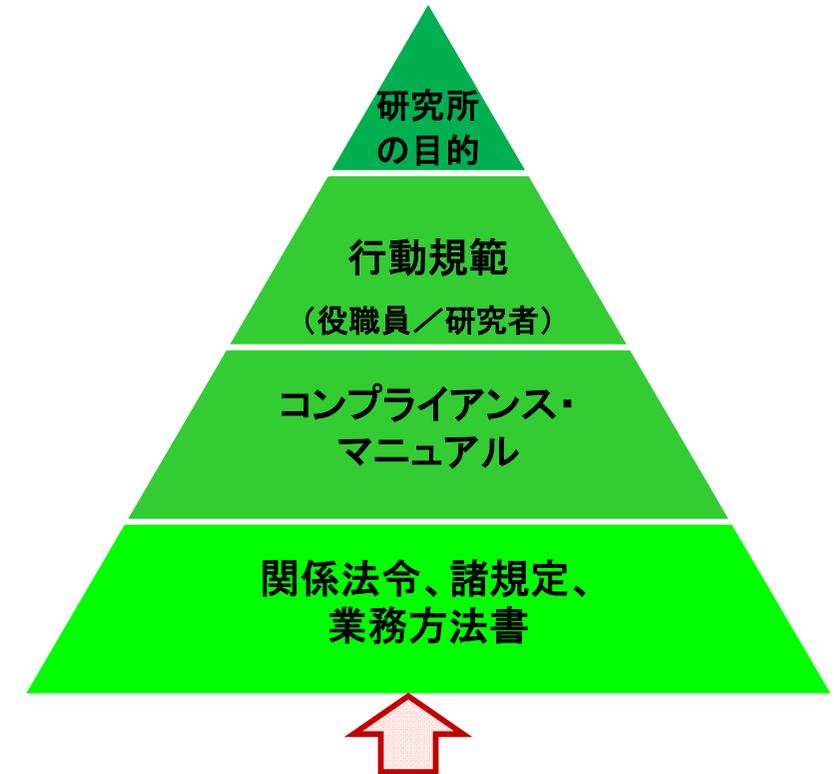
- ・全体的事項：社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
- ・その他：倫理規程、兼業規程の遵守、利益相反行為の禁止、株式取引、情報管理 等

③研究者行動規範

○研究者が研究業務を遂行する上で求められる事項

- ・実験データの収集、利用及び管理、個人情報の保護
- ・研究成果の発表、研究費の申請、研究費の取扱 等

- 幹部会、リーダー連絡会における議論を踏まえたマニュアル等の制定により、所内で徹底を図る
- 日頃からの顔の見える関係によるガバナンスの確保



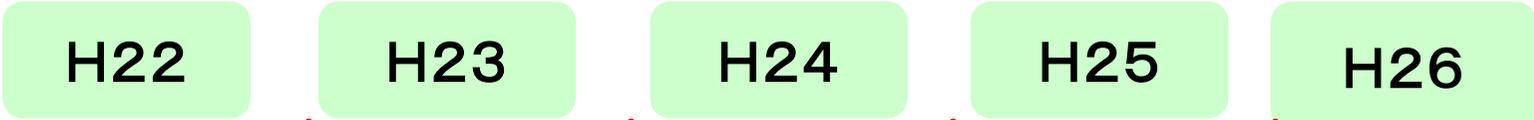
「パワー・ハラスメントの防止に関する規程」を整備

(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

無駄な支出の削減の目標を部門毎に設定し、職員の具体的取組を人事評価、計画的な削減及び業務効率化を組織的に行う体制を整備

次世代ワクチンの研究開発(1)

中期計画



ア 病原体の感染機構解明のため、病原体の感染機構や生物学的特性を解析し、感染症に対する次世代ワクチン及びその投与方法の研究開発を行う。

また、急激なインフルエンザウイルス感染症の出現に備え早急に対処できるワクチンシードの構築及び新規予防法の開発を行う。

・全144種類のA型インフルエンザライブラリーから、H1-H15型の合計16株について、ワクチン用種ウイルスを作成。

・インフルエンザライブラリー由来の種ワクチン株をMDCK細胞によってウイルスを増殖させ、不活化全粒子ワクチンを作成。

・MDCK細胞で高い増殖能を示したワクチン株について、PB1の変異が高い増殖能の獲得に重要であることを示唆した。

・144種類のインフルエンザワクチン株ストックにより高病原性鳥インフルエンザH7N9に対する防御効果を確認した。

・インフルエンザウイルスに広く感染抑制、防御能力を示す核酸医薬を同定。

・F遺伝子に変異を導入したHN、F発現組み換え水痘ウイルスを作成し、効果的な免疫誘導が行える組換えワクチンとして期待できることが明らかとなった。

・組換え水痘帯状疱疹ウイルスを用いた多価ワクチンの免疫学的解析を行った。

・不活化全粒子ワクチン単独での経鼻接種により交叉防御を明らかにした。

・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明らかにした。

・マリアワクチン(ヒト型CpG-ONDを含む)の臨床試験を実施。

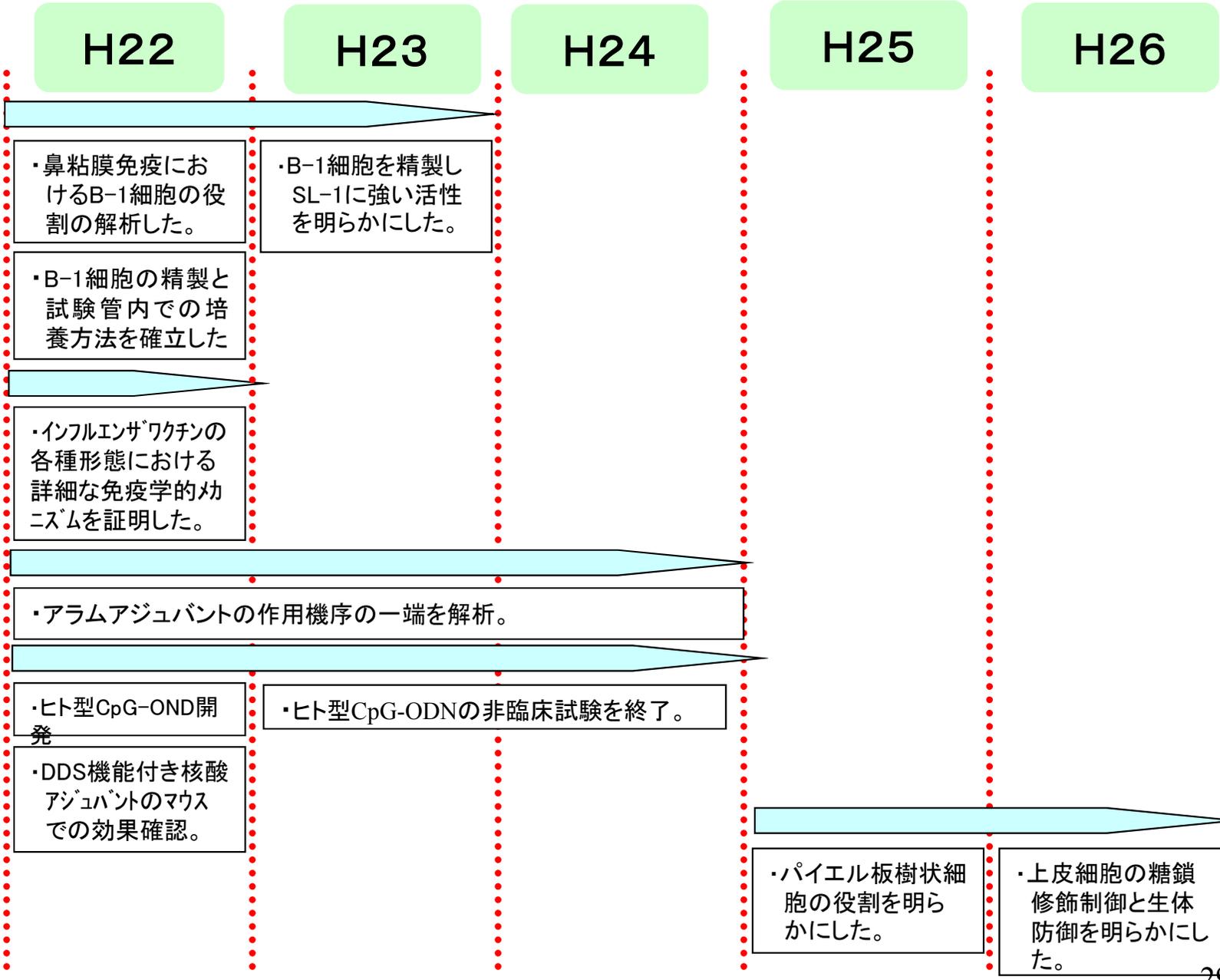
・マリアワクチンの第Ia相治験第一段階を実施。

・DDS機能付き核酸アジュバントの開発、特許出願、大手製薬企業、JSTと共同研究を開始。

次世代ワクチンの研究開発(2)

中期計画

イ 自然免疫及び獲得免疫機構の基本的な研究により、アジュバントの開発やそれに伴うワクチン効果の研究を行う。また、アジュバントの機能・安全性評価システムが確立されていないためその開発を行う。



新規ワクチン技術・アジュバントの開発

【背景】

- ① 新興・再興感染症への対応は、国家的に喫緊の課題となっている。
- ② 早急に対処できる次世代ワクチン並びに免疫反応増強剤(アジュバント)及び投与方法研究開発が必要となっている。

【目標】

- ① 日本初の核酸アジュバントを用いたマラリアトラベラーズワクチンの医師主導型治験を実施。
- ② 第2世代DDS機能付加核酸アジュバントの開発。

【方法】

- ・前臨床試験を実施する。
- ・PMDAと治験前相談を実施する。
- ・ベータグルカンCpG ODN複合体のGMP準拠で製造を行う。

成果①

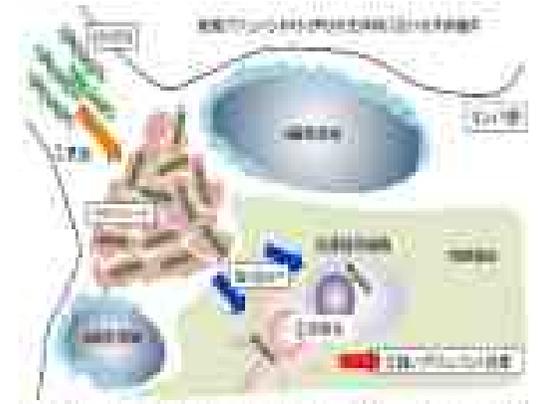
基盤研初産学AROによる日本初の核酸アジュバント入りマラリアワクチン治験を終了

1. アカデミア治験チーム(Academic Research Organization:ARO)を大阪大学医学部附属病院、大阪大学微生物病研究所、バイオベンチャーのジーンデザイン等と構築。
2. 核酸アジュバントCpGをBK-SE36に添加し、免疫応答を高めた次世代マラリアワクチン(トラベラーズ)の臨床試験を行った。
3. マウス及びカニクイザルによる動物実験の後2013-2014年に大阪大学附属病院未来医療センターにて本邦初の核酸医薬を含むBK-SE36/CpGの第1a相を実施した。

成果②

第2世代の核酸アジュバントの開発に成功(DDS機能付加)

1. 新規核酸アジュバントはインフルエンザワクチンにおいて高い効果を確認し、作用機序も解明した。
2. 独立行政法人科学技術振興機構(JST)と企業の産学連携事業「**産学共同実用化開発事業**」における開発課題「新規汎用型ワクチンアジュバント」(10年間、最大50億円)に採択された。



医薬品等の毒性等評価系に向けた基盤的研究(1)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・ヒトiPS細胞由来肝細胞の効率的な分化誘導に成功。

・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のiPS細胞由来肝細胞作製に成功。

・「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」製品化に成功。

・ヒトiPS細胞由来肝細胞に機能遺伝子を導入することで、マウス体内にてヒトアルブミン濃度上昇に成功。

・マウスiPS細胞由来の未熟マスト細胞の成熟化に成功。

・フィーダー細胞由来Wnt5aがマスト細胞の成熟化を促進することを明らかにした。

・Wnt5aによりマウスiPS細胞から成熟マスト細胞を効率良く分化誘導することに成功。

・ヒトES/iPS細胞由来マスト細胞分化誘導に成功。Wnt5aによる成熟化の促進を明らかにした。

・粘膜型マスト細胞および結合組織型マスト細胞様細胞を分化誘導可能であることが示された。

・マウスiPS細胞由来血液細胞の分化誘導に成功。

・接着分子発現を指標としたヒトiPS細胞由来血液前駆細胞の効率的な分化誘導法確立。

・マウス/ヒトiPS細胞由来中胚葉系細胞を血液細胞指向性と心筋細胞指向性の2種の細胞に分離。

・全ての工程を無血清・無フィーダー細胞条件下で行うことが可能となり、脳血管内皮細胞の作製効率と再現性に影響を与える要因をほぼ取り除くことに成功。

・マウスES細胞から神経堤分化誘導への無血清培養条件及びヒト間葉系幹細胞の無血清培養条件を開発。

・ヒトiPS細胞由来内胚葉/外胚葉の培養環境整備に着手し、ヒトiPS細胞由来肝幹細胞の未分化維持培養環境を整備。

・ヒトiPS細胞由来血管内皮細胞を分化誘導し、そこから脳特異的血管内皮細胞を誘導することに成功。

ア. 幹細胞の効率良い分化誘導法の開発と培養環境整備開発研究薬物の新規有効性・毒性評価系の構築を目指し、各種幹細胞から機能を有した細胞への効率の良い分化誘導法を開発し、その細胞を用いて創薬研究へ応用する。また、幹細胞並びに幹細胞由来分化細胞について培養環境の整備開発を行い、有効性・毒性評価系構築の最適化を行う。

医薬品等の毒性等評価系に向けた基盤的研究(2)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・大規模・高品質データベース(TG-GATEs)とインフォマティクス技術にバイオマーカー候補を抽出。

・非臨床レベルで応用可能なバイオマーカーを特定。

・本所ホームページにてトキシコゲノミクスデータベース(名称: Open TG-GATEs)公開。

・TG-GATEs改良。

・バイオサイエンスデータベースにデータを寄託、公開。

・病理組織標本データ収集。

・トキシコゲノミクスデータベース(名称: Open TG-GATEs)データ追加。

・病理組織標本のデジタル画像化と公開。

・免疫系への影響を予測するバイオマーカーの判別モデルを改良。

・アジュバントの安全性予測/診断用バイオマーカー開発に着手。

・iPS細胞由来未熟肝細胞の培養環境整備

・少量ヒト血清中 mRNA測定方法確立。

・ヒトES/iPS細胞等由来肝幹細胞増殖用培地を開発。

・免疫系への影響を予測するバイオマーカーの検証に用いる公開データの収集。

・12種のアジュバントを用いたラット投与実験および16種のアジュバントを用いたマウス投与実験で採取した種々の臓器より、遺伝子発現データの取得を進めている。

・肝幹細胞増殖用の培地で培養、凍結、解凍した細胞の導管への分化能を確認した。

イ. 医薬品・医療機器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
 現在、医薬品・医療機器の毒性等の評価においては、種々のエンドポイントが用いられているが、ヒトの安全性を評価する上で十分な精度を有しているとは言えないのが現状である。本研究では、トキシコゲノミクス等の新技术を応用することにより、ヒトでの安全性を早期かつ精度良く予測及び診断可能な新規毒性バイオマーカーの開発を行う。

幹細胞の分化誘導系を利用した医薬品等の評価系の構築

【背景】

- ① 新薬の肝臓への毒性評価用に海外から輸入している、亡くなった方の肝臓細胞の供給は不安定であり、ロット間のバラツキも大きい。
- ② アレルギー性疾患に重要な役割を果たすとされているマスト細胞は、血中ではなく組織中に存在するため、ヒトから採取することが困難である。

【目標】

- ① ヒトiPS細胞から品質の均一なヒト肝臓細胞を安定的かつ大量に作製し、供給することで、新薬開発における毒性試験の迅速化等に寄与する。
- ② ヒトiPS細胞由来マスト細胞を用いた薬剤スクリーニング系を確立することで、炎症性腸疾患等に対する新薬開発に貢献する。

【方法】

- ① アデノウイルスベクターを用いて必要な遺伝子を導入し、ヒトiPS細胞から品質の均一なヒト肝臓細胞を作製する。
- ② マウス及びヒトiPS細胞を用いてより成熟したマスト細胞を作製する。

成果①

1. 新規遺伝子導入技術構築。
2. 肝分化に必須な遺伝子を分化過程の適切な時期に順次遺伝子導入することによる、ヒトiPS細胞から肝臓細胞への高効率分化誘導技術構築。



世界初！

「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」製品化に成功

平成24年の内閣府第10回産学官連携功労者表彰
厚生労働大臣賞を受賞
(基盤研・大阪大学・バイオベンチャーのリプロセル)

成果②

- メチルセルロース法とフィーダー細胞との共培養法を組み合わせ、ヒト ES/iPS 細胞からマスト細胞を分化誘導法することに成功した。
- 液性因子 Wnt5a はがWnt canonical シグナルを活性化することにより、マスト細胞の成熟化を促進することを明らかにした。
- 血液細胞由来 iPS 細胞は皮膚由来 iPS 細胞と比較し、血液前駆細胞およびマスト細胞様細胞への分化誘導効率が低いことを確認した。
- マウス骨髄由来マスト細胞に適切なサイトカインを作用させることで、粘膜型マスト細胞および結合組織型マスト細胞様細胞をそれぞれ分化誘導可能であることを確認した。

難病治療等に関する基盤的研究(1)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・アルツハイマー病のサロゲートマーカー候補ペプチド APL1β25、27、28 の検出・定量に成功。

・ APL1β の検出感度を5倍高めた。
・別のサロゲートマーカーペプチドである APL2β を髄液中で定量することに成功。

・ほぼ全例で髄液中と血漿中の APL1 β 28/total APL1 β 比が相関していることを確認。

・ APL1β の検出・定量に成功し、論文として発表。
・ SRM/MRM法を用いた測定系について企業と共同開発。

・ APL1β の定量について、臨床応用可能な流速で測定し、従来と同等の感度を実現することに成功。

・神経変性の悪化に関わる因子であるタンパク質リン酸化酵素 SIK2 のシグナル伝達機構を詳細に解明した。

・脊髄小脳変性症モデルマウスの責任遺伝子を決定した。

・神経変性疾患モデルマウスは特に NMDA 受容体に対する反応性の低下を示すことを明らかにした。

・ GRID2 タンパク質が、新たな神経創薬標的になることを見出し、GRID2 異常モデルマウスの病態を改善させる市販薬の同定にも成功した。

・抗炎症作用を有する新規低分子化合物の作用標的となる SIK の網羅的解析を行うことで、副作用が発現しない抗炎症パスイ制御の組み合わせを同定した。

・統合データウェアハウス “TargetMine” を開発し、公開。

・統合データウェアハウス “TargetMine” に化合物、パスイ、予測立体構造などの新規データを統合。

・「TargetMine」に相互作用解析機能や druggability データを導入。

・ TargetMine を用いて、C 型肝炎ウイルスの放出を抑制する新規のヒト遺伝子の同定に成功。

・ TargetMine を疾患、医薬品、メカニズムの3領域で拡充し、より一般的な創薬支援のためのデータ解析プラットフォームを構築した。

ア. 難病等に対する新規バイオマーカーの探索・同定など、正確かつ有効な診断、治療を実現するための基盤研究

難病治療等に関する基盤的研究(2)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・新規乳がん関連タンパク質 EphA10 が、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) にも高発現していること、TNBC の細胞増殖促進作用など悪性形質に関与することを見出した。

・抗 EphA10 細胞外ドメインモノクローナル抗体をトリプルネガティブ乳がんゼノグラフトマウスに投与した結果、腫瘍増殖の抑制傾向が認められた。

・EphA10 の発現がリンパ節転移に関わることを見出した。
・EphA10 抗体を EphA10 発現乳がん細胞移植マウスに投与した結果、顕著な腫瘍増殖抑制効果が認められた。

・EphA10 が難治性乳がんに加えて、新たに前立腺がんの症例で高発現していることを見出した。

・EphA10 と、Tリンパ球抗原 CD3 を同時に認識し、免疫を活性化できる二重特異性抗体を新規に創製し、従来型抗体よりも、少ない投与量で抗腫瘍効果を示すことが示唆された。

・宿主細胞の核-細胞質間輸送を制御するウイルス構成因子に対する RNA アプタマーの開発に着手し、高い結合活性を示す複数の RNA アプタマーの取得に成功した。

イ. 創薬ターゲットの同定及び基盤技術開発などの難病等に対する有効なバイオ医薬等のための基盤研究

難病治療等に関する基盤的研究(3)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

イ. 創薬ターゲットの同定及び基盤技術開発などの難病等に対する有効なバイオ医薬等のための基盤研究

・抗体ライブラリの品質・有用性評価を行い、ライブラリが高品質であることを確認した。
 ・光刺激応答性の人工核酸を開発した。

ウ. 難病等の分子病態の解明と、分子標的バイオ医薬等による多様な難病等に対する横断的治療法の開発のための基盤研究

・LRGが関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病などの炎症性疾患のバイオマーカーになることを明らかにした。

・LRGが、CRPとは違いIL-6のみならず、IL-22などの他の炎症性サイトカインでも誘導されることを明らかにした。

・各種LRGノックアウトマウスで、ヒトの潰瘍性大腸炎のDSS腸炎のフェノタイプ炎症が軽症化することを確認した。

・潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の活動性マーカーとして慶応・阪大にて臨床性能試験中。

・PMDAとの対面助言(体外診断用医薬品開発前相談)において、開発の方向性に問題がないことを確認した。

・Ad-SOCS3が現在治療法のない悪性胸膜中皮腫に対してin vivoにおいて増殖抑制が認められることを明らかにした。

・カニクイサルでの安全性を確認し、GMPでのベクター精製も完了PMDAの薬事戦略対面助言も終了した。

・GMPでのベクター大量精製及び品質試験を実施した。

サイトカインシグナル伝達阻害分子を用いた新規抗がん剤等の開発

【背景】

- ①患者数の激増が懸念され、有効な治療法がない悪性胸膜中皮腫に対して、SOCSによる遺伝子治療は新たな抗がん剤の標的分子となりうると考えられる。
- ②潰瘍性大腸炎等において、生物学的製剤使用下では病態を把握するマーカーがないが、LRGが活動性マーカーになると考えられる。

【目標】

- ①SOCSを用いたアデノウイルスベクターによる遺伝子治療法を開発し、胸膜中皮腫等の難治性癌を克服する。
- ②バイオマーカー及び抗体医薬品としてLRGを実用化し、難病克服に貢献する。
- ③難病などの希少疾患に焦点を当て、実用化を視野に入れた研究を推進

【方法】

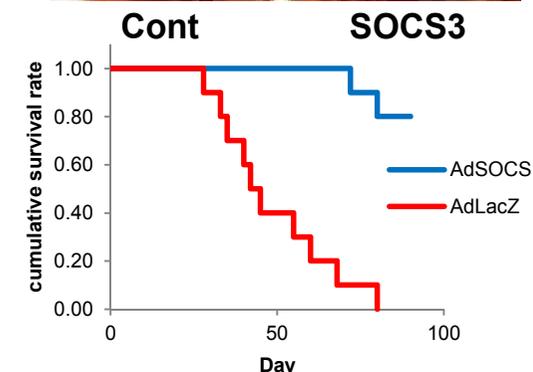
- ・臨床試験に向けて、薬剤のGMP製造を行う。
- ・臨床試験開始に必要な非臨床試験を実施する。
- ・PMDAと薬事戦略相談を実施する。

- ・臨床検体を収集する。
- ・LRG欠損マウスと野生型マウスを用いて腸炎の発生について検討する。

成果①

- 1) マウスを用いた薬効・薬理試験を実施。
- 2) GMPLレベルでのベクター大量製造に成功。
- 3) サルnon GLP安全性試験実施済み。
- 4) PMDA薬事戦略相談を実施し、非臨床データパッケージについて了承済み。
- 5) 品質試験を実施中。

【特許出願中】
「SOCS活性化剤を有効成分とする抗癌剤」
(特願2008-301919号)



成果②

		内視鏡指標 (Matts Score)		合計
		維持・悪化 Matts Score 不変または上昇	改善 Matts Score 1以上の低下	
LRG 値変 化率	維持・悪化 上昇または 30%未満の低下	1 2	1	1 3
	改善 30%以上の低下	0	1 2	1 2
合計		1 2	1 3	2 5

LRG欠損マウスにおいては、潰瘍性大腸炎の疾患モデルであるDSS腸炎が生じにくい

野生型



LRG 欠損型



血清LRGは潰瘍性大腸炎患者の内視鏡スコアと相関する

【規制当局への相談】
PMDA対面助言を実施し、開発の方向性について問題無いことを確認済み

【成果の用途】
LRGは潰瘍性大腸炎等の病態をモニタリングするためのマーカーとして利用できる可能性がある

【共同開発】
製薬企業と共同開発

【特許出願】
・「自己免疫疾患検査用バイオマーカー」
特願2009-138408 (H21/6/9)
・「血管新生誘導分子」
特願2009-275254 (H21/12/3)

難病・疾患資源研究(1)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・標準取扱い手順書(SOP)を作成した。品質管理を実施。

・DNAの濃度を検定し、SOPに従い分注し分譲に備え、血漿は再融解せずバーコード管理を実施。

・DNA試料の濃度測定、電気泳動等の品質管理を実施。

・細胞試料についてはマイコプラズマ検査を実施。

・標準取扱い手順書(SOP)の改訂を行い運用の信頼性を高めた。

・倫理委員会6開催、7疾患184試料を受け入れ、資源化。

・倫理委員会4開催、34疾患716試料を受け入れ、資源化。

・倫理委員会5開催、11疾患266試料を受け入れ、資源化。

・26疾患249試料を受け入れ、資源化。

・14疾患612試料を受け入れ、資源化。

・難病バンク運営細則、利用細則を作成し、難病研究資源の収集システムの構築及びHP開設。

・ホームページに試料データベースを公開し、メールマガジンの発行を開始。

・試料データベースの登録試料数を増やした。

・メールマガジンを年4回発行。

・シンポジウム等で広く広報活動を行った。

・難病バンク安全管理要領、セキュリティポリシー、ウェブサイト利用規程を策定。

・安全管理要領及び文書管理システムに基づいて、バンクの運営を行った。

・外部とつながっていないコンピューター等で試料情報の管理を実施。

・安全管理要領に基づくバンク運営を行い、先天異常症候群の患者ゲノムのバンク化を行った。

・難病患者がインターネットを介して研究に参加できるシステムを構築した。

ア. 難病研究資源バンク

難病の研究資源を中心として、血液、組織、遺伝子資源などの収集体制、品質管理、保管、データベースの整備、情報公開を通じ、ヒト研究資源の提供と利用を促進する。

難病・疾患資源研究(2)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・61株の新規寄託及び70株の細胞の品質管理を実施した。

・86株の新規寄託及び65株の細胞の品質管理を実施した。

・153株の新規寄託及び73株の細胞の品質管理を実施した。

・58株の新規寄託及び64株の細胞の品質管理を実施した。

・40株の新規寄託及び68株の細胞の品質管理を実施した。

・3352試料を分譲。

・3611試料を分譲。

・3653試料を分譲。

・本研究所にヒューマンサイエンス研究資源バンクの分譲業務を統合し、4277試料の分譲を行った。

・4022試料を分譲。

・未分化マーカー発現測定法の開発に着手。

・未分化マーカー発現表評価システムを用いて評価実施、付加情報として公開の準備をおこなった。

・発現評価システムの精度検証を行った。

・自然分化能測定法のプロトコル化を実施。

・細胞資源化における評価システムを構築するため培養作業工程表及び培養記録表を作成した。

・分化能評価システムの精度検証を行った。

・JCRB細胞バンクにヒトiPS細胞情報を提供。

・ヒト幹細胞の形態評価法を開発。

イ. 細胞資源研究

難病等の疾患患者由来培養細胞やヒト幹細胞などの細胞資源の品質管理、品質評価法、資源保存法を開発し資源の品質についてデータベース化し、疾患研究、創薬研究における基盤研究を支える資源を提供する。

また、分譲業務については、医薬基盤研究所自らが実施する形態とし、委託が必要な業務があれば一般競争入札など競争性のある契約形態とする。

なお、当面の措置として、技術支援料については、培養細胞の分譲による収益に見合った対価を徴するものとする。

難病・疾患資源研究(3)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・22系統を収集、41件分譲、267件保護預かり。

・13系統を収集、38件分譲、375件保護預かり。

・49系統を収集、54件を分譲、492件保護預かり。

・10系統を収集、第2期4年間の資源化総数は94系統、分譲可能系統数は、216系統、49件分譲、535件保護預かり。

・10系統を収集、第2期5年間の資源化総数は97系統、分譲可能系統数は、219系統、55件分譲、627件保護預かり。

・GM1ガングリオシドーシスのヒト型新規モデルマウスの病態解析を行った。

・自然発症脊髄小脳変成症モデルマウスの遺伝・病態解析を行った。

・次世代遺伝子改変技術であるゲノム編集システムを立ち上げた。

・腎疾患モデルマウスの遺伝子発現解析・病理解析を行った。

・心筋症モデルの心臓小胞体関連蛋白質の調査を行った。

・変形性膝関節症(OA)マウスの遺伝子解析を行った。

・原発性ネフローゼ症候群モデルマウスの病態解析を行った。

・体内ホルモン環境の補強による体外受精能力の向上を検討。

・体内ホルモン環境の補強により胚発生能の向上を検討。

・Resveratrol投与は繁殖性向上に有効であることを見いだした。

・PTENの排卵数抑制作用を見いだした。

・PTEN阻害薬の効果は卵巣P13キナーゼ含量と性の相関があることを見いだした。

・前立腺肥大等ヒト組織の継代を行った。

・ヒト前立腺肥大疾患組織の継代移植・長期維持を行った。

・ヒト前立腺肥大等の継代・維持と永久保存に成功。

・抵抗性ヒト前立腺がんの永久維持に成功。

・ヒト臓器組織の再生可能な保存に最適なSuper-SCIDマウスの作成を継続。

ウ. 実験用疾患モデル動物の開発研究

難病等の研究のために自然発症疾患モデル小動物や、ヒト型モデル小動物等の開発、系統維持、保存、供給及び関連技術の開発を行う。

難病・疾患資源研究(4)

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

・ドイツのIndivumed社について、出資者が収益を偏重しない方針で運営されており、英国ハバイオバンクの事例と酷似している。

・難病研究資源バンクの運営に提言を行うと共に文書体系の設計・作成を行った。

・国内外のバイオバンク事業の調査研究を基に、「ヒト生物資源施設のための実務要領2011」を翻訳した。

・「米国における医学研究推進に関する調査」の調査結果の和訳をMBRDBのホームページから公開した。

・生体由来試料に関し、ムーア対カルフォルニア大学理事会の訴訟に関して調査を行った。

・6NCの連携会議の設立及び6NCバイオバンクWGの設立。

・難病・疾患資源研究部と国立高度専門医療センターとの連携。

・国立国際医療研究センターのバイオバンクを立ち上げた。

・総合データベースサイトを立ち上げた。

・生物資源のデータベースの統合化を進めた。

・合計10データベースの統合化を行った。

・合計12データベースの統合化を行った。

・合計14データベースの統合化を行った。

・3つの倫理審査委員会を2つの委員会に統合し、倫理審査委員会を41会開催し、117案件の審査を実施。

・審査委員会を49会開催し、133案件の審査を実施。

エ. 政策・倫理研究

難病・疾患研究資源の流通と利用における政策と倫理上の課題について、国内及び海外の事例と枠組みを調査研究し、適切な研究資源の利用体制の構築と情報発信を行う。

実験用疾患モデル動物の開発研究

【背景】

- ① 難病を始めとする疾患の研究や治療法・治療薬の開発には、ヒトのモデルとなる疾患モデル動物が不可欠である。
- ② 自然発症疾患モデル小動物などの開発、系統維持、保存、供給や関連技術の開発を行うことが不可欠である。

【目標】

- ① 排卵障害や低受胎の新たな治療法の開発
- ② 個人差などの多様性に対応可能な改良型モデルマウスの作成

【方法】

- ・PTENを抑制することによる卵胞発育の状況を検討
- ・従来のB6, D2に加え、FVB, BALB, 129系統でTensin2変異コンジェニック系統を作製する。

成果①

Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome10(PTEN)阻害剤によるマウス誘起排卵数増加。

PTEN阻害による排卵数増加がC3HよりA/Jマウスで有効なのは卵巣PI3K含量の差に起因

- ・誘起排卵の改良法として、PTEN阻害薬の有効性を見いだしており、マウス系統間比較から、PTEN阻害の効果は卵巣PI3キナーゼ含量と正の相関があることを明らかにした。
- ・このことはマウス系統差に注目した新たな過排卵誘起法として期待される。

成果②

腎疾患モデルマウス(ICGN)の解析、改良

1. ICGNマウス腎疾患の原因であるTensin2,C1s変異、その他腎疾患感受性ゲノム領域を持つB6,D2,FVB等背景のコンジェニックマウスを確立
2. Tensin2変異FVBコンジェニックマウスは若齢から重篤なネフローゼ発症し、ICGNマウスより重篤・性差あり(雌性が重篤)。
3. 上記マウス系統の組み合わせにより個人差に対応できる多様な症状のモデルマウスを作製可能



生物資源業務の実施に必要な研究活動

【背景】

- ① より効率的かつ効果的に画期的な医薬品等の開発支援の観点から、ヒト疾患等に係る生物資源の開発等が必要となっている。
- ② 難病/疾患資源の質の向上を達成するためヒト幹細胞などの細胞資源の品質評価法の開発が必要となっている。

【目標】

- ① ヒト幹細胞の形態評価法の開発
- ② ヒト幹細胞等の未分化マーカー発現評価システムの精度検証

【方法】

- ・幹細胞画像解析装置の開発
- ・ICMによる解析方法を策定し、FACSによる解析結果と比較を行う。

成果①

**ヒト幹細胞の形態評価法を開発し、
生物学的特性との相関を検証。**

- ・ヒトiPS細胞の位相差画像から非侵襲的に細胞数の計測、細胞の増殖速度の計測、コロニーごとの細胞増殖速度を計測に世界で初めて成功！
- ・ヒトiPS細胞を損傷せず、品質評価に成功！継時的な評価が可能であり、評価後にその細胞が使用可能である。



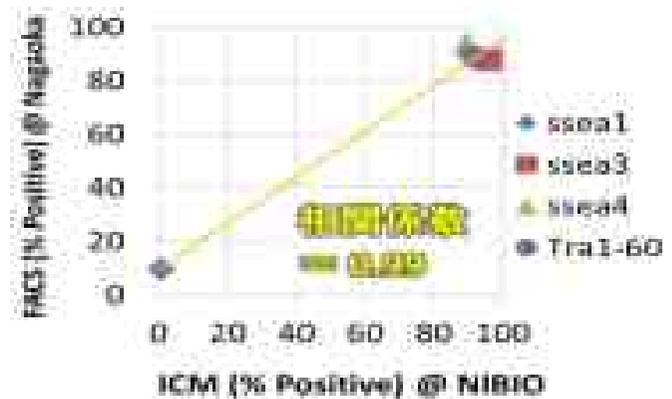
細胞培養観察装置
+
画像解析ソフトウェア

成果②

**ヒトES/iPS細胞等の
未分化マーカー発現評価システムの構築**

- ・フローサイトメトリー(FACS)に比べて、イメージサイトアナライザー(ICN)を利用するため、比較検討し、ほぼ同等の解析結果が得られた。

ヒトES/iPS細胞 4株で精度を検証した。



ア. 薬用植物等の重点的保存、資源化、戦略的確保 及び情報集積、発信に関する基盤的研究

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

国内外の薬用植物について、優良生薬の安定供給を図るため、栽培及び調製加工技術の研究、開発並びに薬用植物栽培指針を作成する。

- ・エゾウコギの薬用植物栽培指針原案を作成。
- ・ハマホウフウの栽培試験実施、薬用植物栽培指針作成。
- ・「薬用植物 栽培と品質評価」Part 12を出版。
- ・半夏の乾燥条件特許出願。

- ・ハマホウフウの直播栽培における播種適期の検討実施。
- ・ハジキの栽培法確立試験及びカコソウの効率的増殖法に関する研究を実施。
- ・種子島在来モモ品種の局方トウニ規格への適合を確認。
- ・ゴシュユの特性調査栽培試験・未熟果実の収穫適期検討。

- ・種々の栽培試験・特性調査・収量調査を実施。
- ・モモの薬用植物栽培指針原案を作成。
- ・大規模機械化栽培等の研究実施。

- ・TLC確認試験法の検討により、ハマホウフウ及びの指標成分候補を確認。
- ・カンゾウの連続的収穫を可能とする方法、効率的な苗生産方法を開発、特許出願。
- ・シコンの生育と品質に対する土壌の排水性及び水ポテンシャルによる影響評価。

- ・カンゾウを北海道内8地点及び道外2地点で栽培。生育と有効積算気温との関係を解析。
- ・ナイモウオウギの生育特性を調査。乾燥根重及び生存率から北海道での栽培適性を確認。根重の年次変動は有効積算気温で説明されることが判明。

新たな創薬シーズとして、国内外の薬用植物資源及び未利用植物資源を積極的に導入、育成保存し、新規用途の開発を行う。

- ・種子交換目録配布、種子の送付、種子交換、野生種子の貯蔵を実施。
- ・ソロモン諸島の未利用植物資源の探索調査実施。ソロモン諸島の植物エキスの抗リーシュマニア活性検討。アイヌや北方先住民族の有用植物の抗変異原活性検討。
- ・オウゴン収穫後の乾燥温度条件による成分変化及び栽培年数による成分の違いを検討。

- ・強いメラニン抑制作用を示すシダ成分の化学構造を解明。インドネシア産薬用植物から抗HCV活性を有するフラボノイド類、ステルベン化合物抽出。

- ・インドネシア産薬用植物 *Ruta angustifolia* の抗HCV活性化化合物6化合物を単離・構造決定。特に chalepin と pseudane IX が強力な抗HCV活性を示すことを確認。

薬用植物資源の遺伝的多様性維持及び重要系統の優先的保存並びに供給体制の整備を行うとともに、それらの情報を集積、発信する。

- ・薬用植物の発芽試験温度条件、観察日数を検討。
- ・ハカマオニゲシの圃場栽培開始。種子からの簡便なアルカロイド抽出方法等確立。

- ・ホソバオケラ種苗機械的切断法を検討し、ポテプランターによる機械定植を実施。
- ・ケイガイの栽培条件検討。

- ・ペルー産薬用植物 *Spondias mombin* から抗リーシュマニア活性化合物を得ることに成功。
- ・薬用植物の発芽試験温度条件、観察日数を検討。

- ・ウコンイソマツの九州地域における分布情報を収集。
- ・オニゲシ等の遺伝子情報解析を開始。

- ・オニゲシの鑑別が可能と考えられるプライマーの設計に成功。

新しい薬用植物品種を育成し、国内普及を図るとともに、新規品種識別法及び品質評価法に関する研究、開発を行う。

- ・ナイモウオウギの催芽条件等検討。
- ・ウラルカンゾウ優良系統の、二次代謝酵素遺伝子のゲノムDNA配列の多型情報を用いた識別法を開発。

- ・ウコン属植物保存系統の種苗及び成分特性を確認。
- ・ハトムキ「北のはと」他にかかる葉緑体DNAの3領域の部分配列を決定。核DNAの部分配列を検討。

- ・ハトムキ3品種の比較試験の実施。
- ・ケン属種子1粒や種子混合物を検体とした植物種鑑別手法を開発。

- ・カンゾウ優良2系統及び在来3系統の特性分類調査を実施し、品種登録出願に必要なデータを収集。
- ・ウラルカンゾウの圃場栽培及び水耕—圃場ハイブリッド栽培用の苗を育成。

- ・ウラルカンゾウのグリチルリチン酸高含量系等の品種登録出願。
- ・シャクヤクの品種登録を目指し6品種、34形質について特性分類調査を実施。

イ. 薬用植物資源のより高度な活用に資するため、薬用植物ファクトリー及び薬用植物EST (Expressed Sequence Tag) ライブラリーに関する応用研究を行う。

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

植物組織培養技術を駆使し、人工環境制御下(薬用植物ファクトリー)での生産に適した高品質・高生産性の薬用植物品種の育成を行う。

得られた苗を用い、それぞれの薬用植物品種に適した閉鎖系植物生産システムの構築を行う。

重要度の高い薬用植物のESTライブラリー構築及びEST情報の活用に関する研究を行う。

発現遺伝子群の情報を基盤とした生薬・薬用植物の品質管理に利用可能な分子マーカーの開発等の発展的研究を行う。

・閉鎖型植物工場での約1年間の栽培で、ウラルカンゾウ優良クローンの育成に成功し、特許を出願。

・ケシ優良系統よりtotal RNA試料を調製。

・上記に関し、日本生薬学会 学術貢献賞(平成22年9月25日)を受賞。

・ウラルカンゾウ、シヤクヤク、シナマオウ、ダイオウ、シマサイコ、コカネバナ、ショウガの組織培養物の育成と増殖法を検討。

・ケシESTライブラリーの公開に向けデータ解析及び精査実施。
・ウラルカンゾウ優良系統のESTライブラリー構築を開始。

・シュート増殖能の高いシナマオウ優良クローンの作出に成功。

・ウラルカンゾウ優良系統ライブラリーの公開に向け、データ解析及び精査を実施、グリチルリチン酸生産の主要酵素遺伝子包含を確認。

・ケシ優良株ESTライブラリーの公開に向けデータを精査しデータベース収載データ形式等を検討。

・アカヤジオウ及びダイオウ無菌培養物の育成と増殖維持法を検討。

・シナマオウ無菌培養/温室栽培株のシュートによるグロースチャンパー室内での挿し木条件を検討。

・セリバオウ培養苗において、2-3ヶ月の栽培で2.6倍に増殖する植物組織培養方法を確立。

・EST情報を活用しウラルカンゾウの有用成分生合成酵素遺伝子のクローニング開始。
・ケシのEST情報を基盤として、同属植物であるオニゲシ等のトランスクリプトーム解析を開始。

・トウキ、センキュウの無菌培養物について次世代シーケンサーを用いたESTライブラリーの構築実施。
・アカヤジオウ、カイケイジオウの無菌培養物についてESTの解析を開始。

・ウラルカンゾウ挿し木苗の根におけるグリチルリチン生合成経路酵素遺伝子群の発現解析を実施。

・ウラルカンゾウ優良株について、水耕栽培株の地上茎挿し木による大量増殖を実施。圃場栽培及び水耕-圃場ハイブリッド栽培用の苗を育成。これらの苗を用いた圃場及びビニールハウスでの栽培試験の結果、1年-1年3ヶ月で、日本薬局方のグリチルリチン酸の規格値2.5%以上を満たす根の生産に成功。

・ウラルカンゾウESTライブラリーについて、ウラルカンゾウの地上部の有用成分生合成関連遺伝子群の探索を実施。プレニル化に関与する遺伝子群の情報を取得。

・アカヤジオウ・カイケイジオウESTライブラリーについて、イリドイド類の生合成に関連する遺伝子群の探索を実施。イリドイドの骨格形成に関与すると推定される遺伝子群の情報を取得。

・トウキ及びセンキュウについて構築したESTライブラリーに含まれる遺伝子数等の品質情報を精査。

創薬を指向した薬用植物ファクトリーの実用化に向けた実証的研究 ／薬用植物総合情報データベースの構築、公開及び拡充

【背景】

① 最大の輸入元である中国にて生薬の需要が高まり、また人件費が高騰しているため、輸入生薬の品質保持及び安定供給には将来的な不安がある。

② 薬用植物に関連する分野において、産業界では産業振興及び製薬原料資源の確保、学界では生物資源研究の推進、官である公的機関では漢方薬原料となる薬用植物の国内栽培化推進の政策が強く求められている。

【目標】

① 国内栽培によって高品質な生薬の安定確保に貢献する。

② 薬用植物等に由来する様々な製品を安心して安全に利用できる環境の整備に寄与する。

【方法】

① 閉鎖系植物生産システムを構築する。

② 各種市場流通生薬エキスを用いて多変量解析による多様性評価研究を行い、品質評価の指標成分となるマーカ化合物及び新たな生物活性物質を探索し、データベース化する。

成果①

世界初！「甘草」の水耕栽培に成功

【300日 栽培の状況】



水耕栽培 土壌栽培



**平成23年の内閣府
第9回産学官連携功労者表彰
厚生労働大臣賞を受賞
(基盤研・千葉大学・鹿島建設(株))**

成果②

薬用植物の総合情報データベースの構築、公開及び拡充



- 2014年4月-9月に月間平均検索回数5,640回を計測し、Google等の検索エンジンでは常にトップにヒットし、大きな注目を集めている。
- 薬用植物総合情報データベースの拡充と情報整備を行い、カテゴリ横断検索機能の改良・表示機能及び操作性の向上、遺伝子配列のアライメント及び系統樹描画機能の装備を行った。

高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給 ／ヒト疾患モデルの開発等霊長類を用いた医科学研究

中期計画

H22

H23

H24

H25

H26

ア 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

育成サル供給数: 192

育成サル供給数: 243

育成サル供給数: 121

育成サル供給数: 155

育成サル供給数: 117

イ 霊長類を用いた医科学研究の推進

SPFカニクイザル数: 508

SPFカニクイザル数: 537

SPFカニクイザル数: 624

SPFカニクイザル数: 732

SPFカニクイザル数: 856

カニクイザルにおける卵巣発育誘起法、受精卵及び卵巣の凍結保存法開発。

凍結保存したカニクイザルの卵巣を個体に移植し、月経周期を内分泌学的に確認。

QT延長診断基準樹立を目的としたQTc基準値に関する検討を実施。

磁場中で凍結保存したカニクイザルの卵巣を生体に戻し、移植後の生理周期が正常であることを確認。

カニクイザルの受精卵の質的評価を行った。

妊娠5週目以降の母体血中から胎児由来Y染色体の検出に成功。

カニクイザルにおける血液ガス等血液学基準値を樹立。

抗酸菌アジュバント分子を結合したエイズ弱毒生ウイルス作製。

異種抗原を発現した、HEVのウイルス様中空粒子(VLP)を作製。

カニクイザルで風疹ウイルス感染モデルを作製可能と判明。

カニクイザルの変異型/孤発性CJDモデル樹立。

ヒトプリオン接種によるプリオン病カニクイザルを世界で初めて樹立。

抗酸菌分泌抗原Ag85Bアジュバントを組み込んだSHIVをカニクイザルに投与し、影響検討。

周産期カニクイザルに対する風疹ワクチンの影響を検討。

再現性の高い早期BSE発症系モデル確立。

パラインフルエンザ2型ウイルスベクターを用いて呼吸器粘膜に特異免疫誘導可能な結核ワクチンを開発。

感染細胞にアジュバント分子を発現するキメラエイズウイルス(SHIV-Ag85B)を作製。

ツパイコロニー作製。

パラインフルエンザ2型ウイルス(HPIV2)ベクターを用いて結核菌の種々の抗原遺伝子を組み込んだ粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンを作製。

単為発生胚の樹立及び性状解析実施。

サルエイズウイルス(SIV)感染モデル作製に向けた検討実施。

結核菌分泌抗原Ag85Bをパラインフルエンザ2型ウイルス(HPIV2)ベクターに組み込んだ粘膜免疫誘導型ワクチンを作製。

iPS細胞の未分化マーカー遺伝子発現確認。

全遺伝子がカニクイザル由来のiPS細胞作製。

霊長類を用いた医科学研究の推進

【背景】

実験用霊長類は、医薬品及び医療機器の開発において、基盤的な開発研究、種々のトランスレーショナル・リサーチ、医薬品候補化合物の安全性と有効性の評価、そして、新興・再興感染症の制圧を目的とした診断法・治療法及びワクチンの開発に不可欠であり、世界的にもその需要が増加している。

【目標】

- ① 微生物学的、生理学的及び遺伝的に高品質なカニクイザルを安定供給する基盤を整備する。
- ② 感染症モデルを用い、病態解明やワクチン等の研究を推進し、ヒト疾患への有用な活用法を検討する。

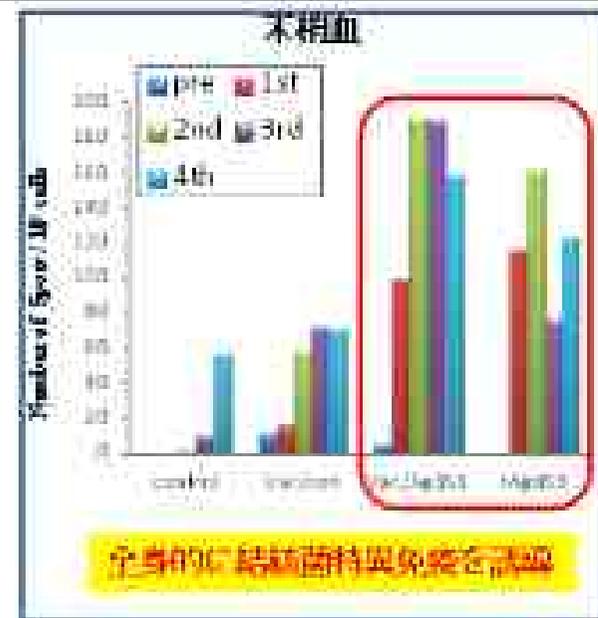
【方法】

- ・ サルタイプDレトロウイルス等の病原体を除去した、SPF以上にクリーンで高品質なカニクイザルを効率的かつ安定的に供給する体制を構築する。
- ・ 高品質かつ遺伝情報等の詳細な情報を持つコロニーから疾患モデルを構築し、その解析を行う。

成果①

ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いた粘膜免疫誘導型結核ワクチンを作製

- ・ ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスは病原性が殆どないヒト呼吸器感染ウイルス。
- ・ NPO法人AERAS研究所が支援を表明。
- ・ 国内で新会社(クリエイトワクチン(株))を設立。
- ・ 基盤研、クリエイトワクチン(株)、AERASに対し、GHIT Fundより2期連続で助成金交付。



成果②

カニクイザルにおける血液ガス等血液学基準値の樹立

- ・ 循環器疾患の病態解明、新規診断・治療法開発研究は極めて重要。
- ・ 循環器疾患を対象とした再生医療・創薬研究などにおいては霊長類を用いた有効性・安全性評価の需要が増え続けている。
- ・ 一方、霊長類における評価指標の中で特に循環器疾患等に重要な血液ガスに関する報告はほとんどないことから、今回その基準値樹立等を試みた。

血液ガスおよび全血球計算の基準値を樹立。
加齢に伴う変化、性差が確認。
ヒトとの違いや相同性を明らかにした。

創薬支援

1. 数値目標(平成26年度まで)の達成度

(1) アカデミア等が保有する創薬シーズの目利き評価を実施

コーディネーターの大学等への訪問や橋渡し研究加速ネットワーク拠点・臨床研究品質確保体制整備病院・国立高度専門医療センター等との連携構築を行いました。創薬ナビ(相談事業)等も通じて、効果的な創薬シーズの情報収集を行い、医薬品としての実用化の可能性の高い基礎研究の成果(創薬シーズ)について目利き評価・相談を287件行いました。

(2) 実用化の可能性が高い創薬シーズの選定・支援を開始

医薬品としての実用化の可能性が高い創薬シーズ25件について創薬支援ネットワークによる技術支援を実施し、目標を達成しました。

(中期目標期間最終年度(平成26年度)までに「20件以上」)

2. 平成26年度までの活動実績

(1) 創薬支援体制の整備・運用

○ 早期・探索的臨床試験拠点等との連携に係る覚書の締結

橋渡し研究加速ネットワーク拠点・臨床研究品質確保体制整備病院・国立高度専門医療研究センター等16機関と連携構築に係る覚書を締結し、効果的かつ効率的なシーズ情報収集の体制を構築しました。

○ 創薬支援ネットワーク構成機関による技術支援の実施

創薬支援ネットワークの構成機関である理化学研究所、産業技術総合研究所等との調整により、各機関の強みを生かした技術支援の実施を実現しました。

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

一般管理費

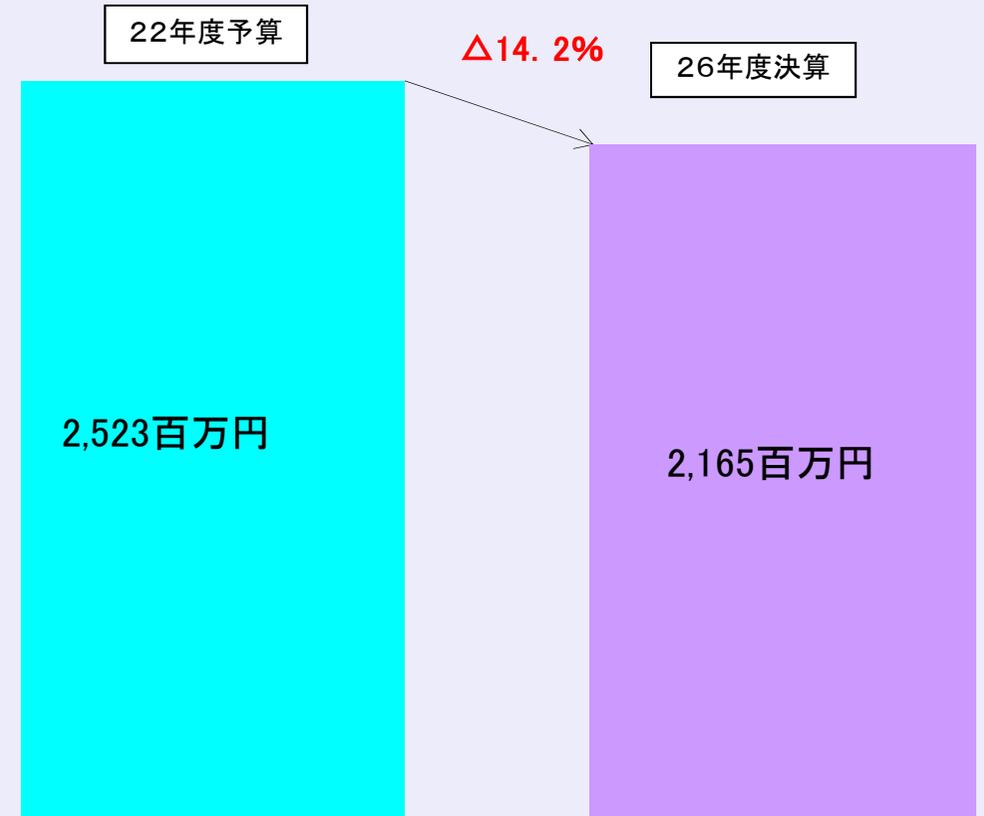
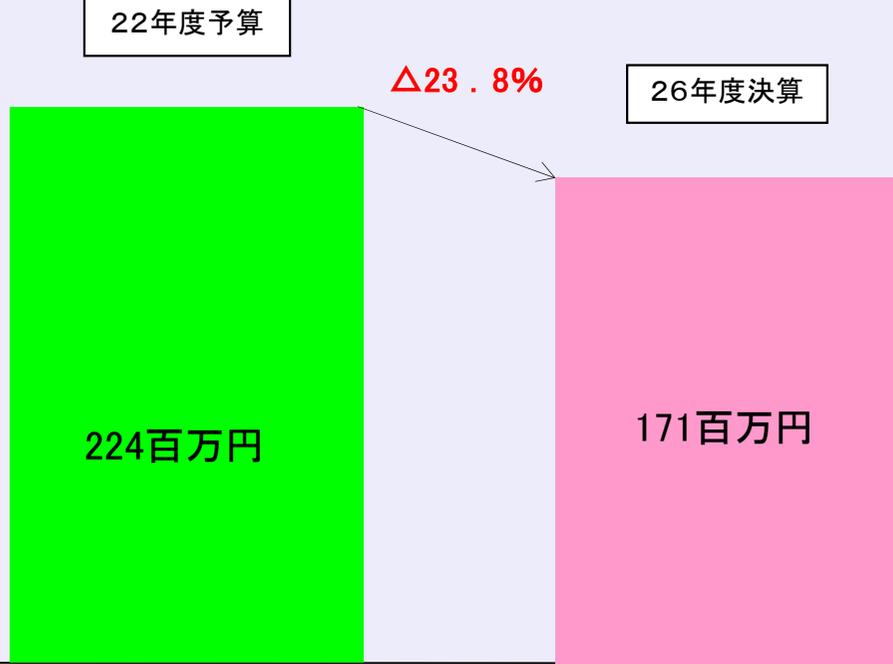
数値
目標

22年度予算額と比較して**15%**削減する。

事業費

数値
目標

22年度予算額と比較して**6.2%**削減する。



総人件費改革への取組

数値
目標

平成17年度基準額と比較して平成22年度実績において9%以上の削減

＜平成26年度実績＞
支給総額は基準年度と比較して0.3%の増加
※創薬支援戦略室の設置等による影響

平成17年度決算額(641,885千円)
↓ 2,088千円の増
平成26年度決算額(643,973千円)



平成25年度に設置した創薬支援戦略室関係の人件費が増加したため、平成26年度の決算額は基準年度を上回る結果となった。なお、前年度からの大幅増は、国家公務員の給与の改定及び臨時特例に関する法律に基づく国家公務員の給与見直しに関連した減額措置の終了による影響等によるものである。

- * 「総人件費改革」とは、「行政改革の重要方針」(平成17年12月24日閣議決定)に基づく総人件費改革の取組を踏まえた人件費の削減額
- * 「支給総額」とは、常勤役職員に支給された報酬、給与、賞与、その他の手当額の合計(総人件費改革の対象経費)

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況

区分	平成23年度		平成23年度		平成24年度		平成25年度		平成26年度	
	件数	金額(千円)								
厚生労働科学研究費補助金	48	1,345,572	43	1,192,365	47	1,279,792	52	1,045,789	45	995,685
うち主任研究者分	17	1,286,672	17	1,159,555	19	1,213,930	19	987,739	16	942,760
厚生労働科学研究費委託費									14	309,500
うち主任研究者分									5	277,500
文部科学研究費補助金	54	98,727	54	110,317	48	121,851	46	124,559	64	167,103
うち主任研究者分	35	93,562	38	99,586	38	113,271	36	117,019	44	153,730
共同研究費	28	333,282	29	327,205	37	269,405	37	246,247	46	210,311
産業技術研究助成事業費	1	15,600	1	5,330	0	0	0	0	0	0
精神神経疾患研究委託費	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヒューマンサイエンス振興財団受託研究費	3	39,700	3	36,000	6	78,000	3	49,000	0	0
その他受託研究費	13	184,874	16	305,586	19	172,463	20	217,469	20	1,306,781
奨励寄付金	5	19,000	9	15,885	9	20,130	9	17,800	4	46,500
合 計	2,036,755		1,992,688		1,941,641		1,700,864		3,035,880	