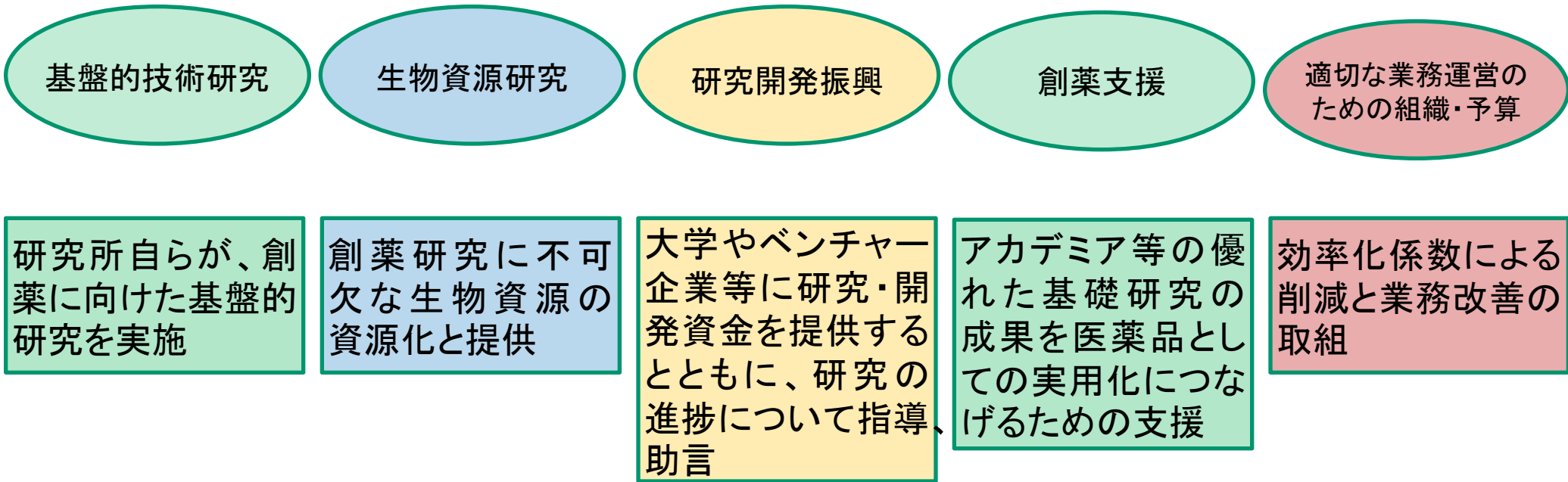


第二期中期計画暫定評価シート 説明用資料

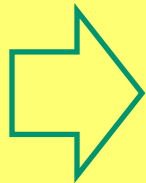
独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図

- 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



【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**

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

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
S(4.77)	S(4.85)	S(4.75)	S(4.80)	S(4.79)

(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22年度。日本学術会議会長賞)
- ・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

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

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(4.44)	A(4.42)	A(3.87)	A(3.80)	A(4.13)

(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

2. 適切な事業運営に向けた取り組み

- (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	暫定評価
A(3.55)	A(3.57)	A(3.87)	A(3.80)	A(3.70)

(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25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

(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

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

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
B(3.44)	B(3.42)	A(4.00)	A(4.00)	A(3.72)

(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

1. 基盤的技術研究

(1) 次世代ワクチンの研究開発

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(3.88)	S(4.85)	S(4.87)	S(5.00)	S(4.65)

(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。

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を単独での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 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。

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

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
S(4.88)	S(4.71)	S(4.75)	A(4.40)	S(4.69)

(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・バイオフィオーラム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のマウス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。

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。
- マウスiPS 細胞由来マスト細胞は、バンコマイシンに対して脱顆粒応答性を有す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。

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. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
S(4.66)	A(4.14)	A(4.12)	A(4.20)	A(4.28)

(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 25、27、28の検出・定量に成功した。また、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。
 - ・原発性胆汁性肝硬変の標的として、SIK3シグナルを同定した。また、SIK3が炎症疾患に関与することを示し、SIK3阻害性低分子が、疾患改善作用を有することを明らかにした。
- 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、公開した。
 - ・Targetmineに化合物、パスウェイ、予測立体構造、相互作用データなどの新規データを統合し、C型肝炎ウイルスの放出を抑制する新規ヒト遺伝子の同定に成功した。
- 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**
 - ・抗体プロテオミクス技術により、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た。また、正常組織では精巣でのみ発現していることも確認した。
 - ・EphA10細胞外領域を認識し、がん増殖抑制作用を示すモノクローナル抗体を創製した。
- ⑤ **悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発**
 - ・非臨床安全性試験等を実施し、GMP製造にも成功した。また、PMDAとの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とされるパッケージについて了承を得た。
- ⑥ **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**
 - ・臨床性能試験を開始し、潰瘍性大腸炎患者におけるLRGと内視鏡スコアの相関を示した。また、PMDAとの事前面談も行った。

評価項目

8

2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(3.77)	A(3.71)	A(4.00)	A(4.00)	A(3.87)

(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
- ・ 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とこれに基づくバンク運営

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

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(4.44)	S(4.57)	S(4.87)	S(5.00)	S(4.72)

(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。
- ・ これまで困難とされてきたカンゾウの連続的収穫を可能とする新規収穫方法を開発するとともに、効率的な苗生産方法を開発し、それぞれ特許を出願した。
- ・ インドネシア産薬用植物から抗HCV活性を有する化合物として5種類のフラボノイド類の他、スチルベン化合物を得た。

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

- ・ ウラルカンゾウについては、約1年間の栽培で、日本薬局方規格値グリチルリチン酸2.5%以上を示す優良クローン4系統の効率的増殖に成功し、特許の国内優先権主張出願を行った。
- ・ セリバオウレンについて、2-3月の栽培で2.6倍に増殖する植物組織培養方法を確立した。
- ・ 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行い、根の成長に応じて酵素遺伝子群の発現レベルが変動することを明らかにした。

評価項目

10

2. 生物資源研究

(3) 霊長類

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(3.77)	A(3.71)	A(3.87)	S(4.80)	A(4.04)

(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

- 1,600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

- カニクイザル資源を受精卵にて保存するため、カニクイザルにおける卵胞発育誘起法と、受精卵及び卵巣の凍結保存法を開発した。
- カニクイザルの卵巣を磁場の中で凍結保存し、凍結融解後生体に戻したところ移植後6年を経過しても正常な生理周期を認め、内分泌状態も良好であることが確認された。
- 妊娠カニクイザルを用いて周産期における風疹ウイルスの影響を検討し、風疹ウイルスのカニクイザル感染系を世界で初めて確立した。また、妊娠カニクイザルに弱毒風疹ウイルスを接種したところ、胎児は死産し、この胎児から風疹ウイルスを検出した。更に、正常カニクイザルに弱毒風疹ウイルスを接種したところ、感染が確認され、カニクイザルで風疹ウイルス感染モデルを作製可能であることが判明した。
- 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、同時に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ことが確認された。
- 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した。
- B型肝炎ウイルス(HBV)及びC型肝炎ウイルス(HCV)の感染モデル樹立のためにツパイを導入し、繁殖コロニーを作製した。また、免疫系宿主因子84種類のcDNAクローニングを行った。
- HBV感染モデル樹立のためにHBVの分子クローンを作製した(Genotype A)。

3. 研究開発振興

(1) 基礎研究推進事業

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(3.77)	A(3.71)	S(4.62)	A(4.00)	A(4.03)

【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
研究PJあたりの論文数(増加率%)	4.07 (-)	4.82 (18)	5.25 (29)	6.09 (50)
実用化が見込まれる課題の割合	4	6	6	5

【中期計画:事業体制に関して】

- ・適切な評価体制の構築: 専門委員(平成25年度:計102名)及びPO(平成25年度:計8名)の増員・拡充による事業実施体制の強化。
- ・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)に基づき課題を採択。
- ・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: ホームページ等での評価委員の議事要旨及び評価結果の公表。
- ・利用しやすい資金の提供: 速やかな研究費の交付及び会計実地調査等による適正使用の確認。

【中期計画:成果創出に関して】

数値目標①: 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、毎年度増加しており、**平成25年度は50%増加。**

数値目標②: 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、**毎年度目標を達成。**

- ・本事業の成果を踏まえ治験の段階にまで進んだ研究は10件(15試験)。臨床研究の段階の研究は4件(7試験)。
- ・本事業の研究成果(H22~H25)に基づく特許出願数は246件であり、特許登録件数は32件。
- ・研究成果については、成果発表会(毎年1回)、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年、平成24年)



3. 研究開発振興

(2) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(3.66)	A(4.28)	S(4.62)	S(5.00)	A(4.39)

○事業開始の平成5年度から平成25年度までに希少疾病用医薬品164品目及び希少疾病用医療機器14品目を助成し、平成22年度から平成25年度において、**希少疾病用医薬品16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101品目、希少疾病用医療機器8品目)

○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、上位され、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		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

○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での公開等、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

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
B(3.33)	A(3.57)	A(3.87)	A(4.00)	A(3.69)

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、8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年度に事業者から当所への売上納付が1件あったほか、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6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岩手県、宮城県より受託し、平成25年度は10テーマについて開発に係る各種支援を実施した。うち2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6件、承継事業1件、計7件)が平成25年度までに得られた。

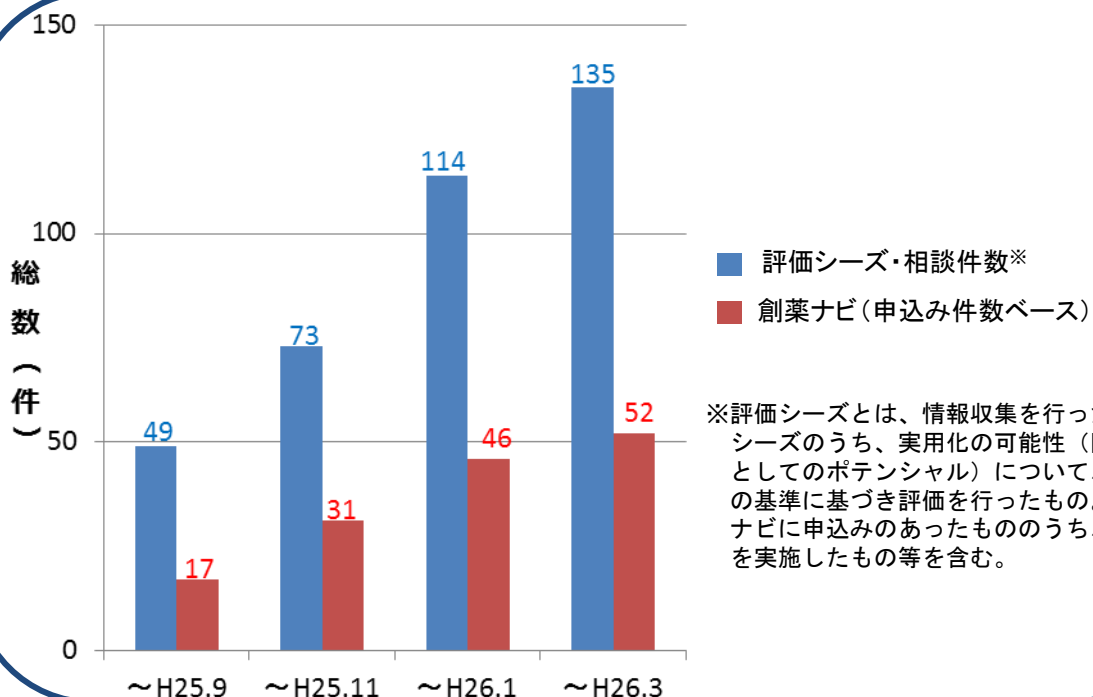
4. 創薬支援

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
—	—	—	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の採用を開始するとともに、**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。平成26年度からの「創薬総合支援事業」の本格始動に先駆けて**4件の創薬支援を開始した**。



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	135件
有望シーズへの創薬支援	4件※2
企業への導出(ライセンスアウト)	0件

※1 各省連携プロジェクト「医薬品創出の基盤強化に向けて」

※2 理化学研究所において技術支援を開始

創薬ナビ(相談事業)

申込 (平成25年6月18日開始)	52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)	17件
----------------------	-----

1. 機動的かつ効率的な業務運営

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(3.55)	A(3.57)	A(3.87)	A(3.80)	A(3.70)

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
- ・内部及び外部の研究倫理審査委員会を年複数回開催
- ・外部及び内部委員会により、中期計画の進捗状況確認を実施し、リスク要因やその対処施策について確認し、所内に周知

2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等

平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	暫定評価
A(3.55)	A(3.71)	A(3.75)	A(3.80)	A(3.70)

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25年度に10.1%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25年度に6.2%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年度と比較して13.5%削減(目標8%以上)

②社会的・政策的要請への対応

- ・公的研究費の不正使用等の防止
- ・利益相反に関する取組

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	暫定評価
A(3.55)	B(3.28)	A(3.50)	A(3.60)	B(3.48)

【開発振興勘定】

25年当期未処分利益 約2億1千万円

(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

25年度末積立金 約8億3千万

(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

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	暫定評価
A(3.55)	A(3.71)	A(3.62)	A(3.60)	A(3.62)

✦ 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
研究所主催セミナー	21回	17回	18回	19回
他機関セミナー	9回	7回	7回	8回
定例研究発表会	8回	9回	9回	7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。

暫定評価シート説明資料 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。

創薬支援戦略室の運営

○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。※詳細はPart4を参照。

○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 共催：関西経済連合会

来賓：和泉内閣官房健康・医療戦略室長、松井大阪府知事、多田日本製薬工業協会副会長（大日本住友製薬株式会社代表取締役社長）等

参加者数：459名

←文科省、厚労省、経産省に加えて大阪府、日本製薬工業協会の後援を受けて、また、内閣官房の支援を受けて、産学官が連携して開催。

・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

○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、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う。



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、1. (1) ④研究所内の各部門間での連携

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: 15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

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)

基盤的研究分科会

生物資源研究分科会

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: 15名(学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等)

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」(平成19年度から実施)

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」(例年実施)

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説明。

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
査読付論文掲載数	135報	115報	102報	106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
研究員一人当たり 掲載数	2.87報	2.56報	2.27報	2.36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
国内学会等	125回	103回	109回	113回
国際学会等	300回	281回	274回	311回
計	425回	384回	383回	424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	累計
特許出願数	16件	10件	9件	18件	34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

- ・倫理規程、セクハラ・パワハラ等の禁止、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

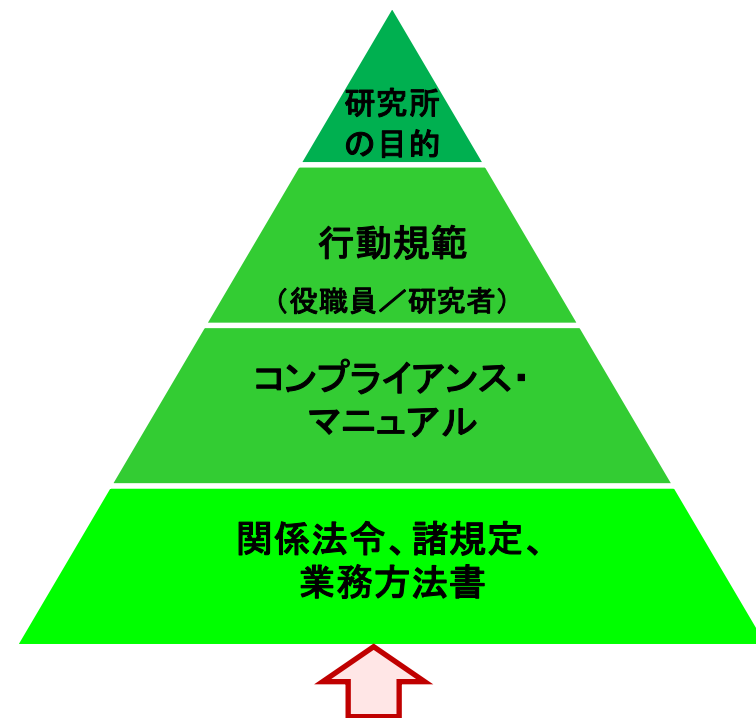
- ・全体的事項: 社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
- ・その他: 倫理規程、兼業規程の遵守、情報管理、利益相反行為の禁止、株式取引 等

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

H22

・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

H23

・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

H24

・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

H25

・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

・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

・DDS機能付き核酸アジュバントの開発

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。

次世代ワクチンの研究開発(2)

中期計画

H22

H23

H24

H25

・鼻粘膜免疫におけるB-1細胞の役割の解析した

・B-1細胞を精製しSL-1に強い活性を示すことを明らかにした。

・B-1細胞の精製と試験管内での培養方法の確立した

・インフルエンザワクチンの各種形態における詳細な免疫学的メカニズムを証明した。

・アラムアジュバントの作用機序の一端を解析

・ヒト型CpG-OND開発

・ヒト型CpG-ODNの非臨床試験を終了

・DDS機能付き核酸アジュバントのマウスでの効果確認

・パイエル板樹状細胞の役割を明らかにした

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

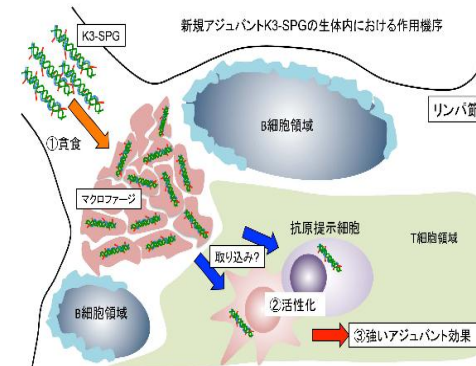
基盤研初産学AROによる日本初の核酸アジュバント入りマラリアワクチン治験を開始

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(ヒト型CpG ODN(K3))を使用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
3. PMDA治験前相談、阪大附属病院の治験審査委員会の審査、治験届の提出を平成24年度中に終了、平成25年度より第I相医師主導型治験を開始

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. このことは、米国科学アカデミー紀要(PNAS:平成26年2月11日付け111巻8号)に掲載され、新聞各紙、テレビで取り上げられた。
3. この技術は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

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。

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。

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

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。

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。

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。

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。

病理組織標本データ収集

病理組織標本のデジタル画像化と公開

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。

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術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。



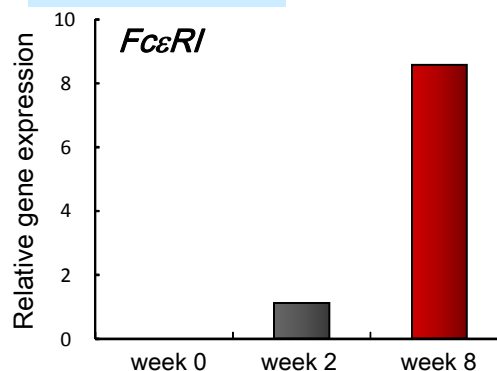
→ **世界初!** 「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」製品化に成功

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)

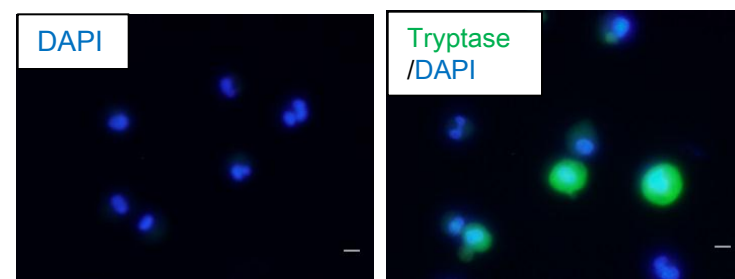
成果②

- メチルセルロースを用いた培養法と、特定の支持細胞との共培養法を組み合わせることにより、ヒト iPS 細胞からマスト細胞様細胞を分化誘導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。

遺伝子発現解析



マーカー蛋白質の発現



難病治療等に関する基盤的研究(1)

中期計画

H22

H23

H24

H25

・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 APL1β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。

・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。

・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、パスウェイ、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。

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

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

・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。

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の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瀨マーカーとして慶応・阪大にて臨床性能試験中

・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

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

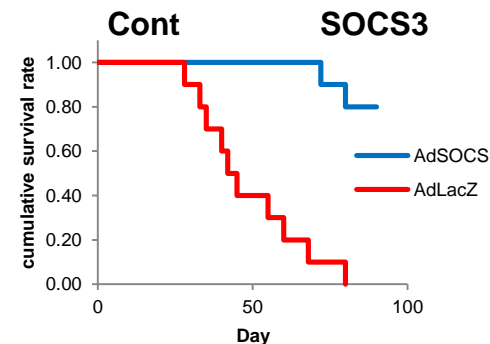
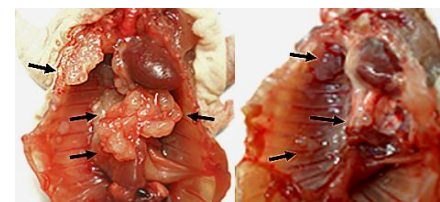
【方法】

- ・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) GMPレベルでの薬剤製造に成功。
- 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。

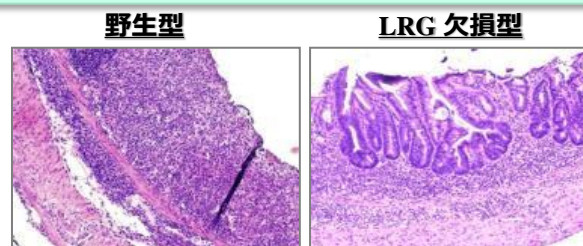


【特許出願中】
「SOCS活性化剤を有効成分とする抗癌剤」
 (特願2008-301919号)

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**



血清LRGは潰瘍性大腸炎患者の**内視鏡スコアと**
相関する

【臨床試験】
 大学と共同で臨床性能試験実施中

【成果の用途】
 LRGは潰瘍性大腸炎等の内視鏡をスキップ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

・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

・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

・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ホームページ開設

・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

・難病バンク安全管理要領、セキュリティーポリシー、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。

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

・61株の新規寄託及び70株の細胞の品質管理を実施した。

・3352試料を分譲

・86株の新規寄託及び65株の細胞の品質管理を実施した。

・3611試料を分譲

・153株の新規寄託及び73株の細胞の品質管理を実施した。

・3653試料を分譲

・58株の新規寄託及び64株の細胞の品質管理を実施した。

・本研究所にヒューマンサイエ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。

・未分化マーカー発現測定法の開発に着手

・自然分化能測定法のプロトコル化を実施

・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

・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

・発現評価システムの精度検証を行った。

・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

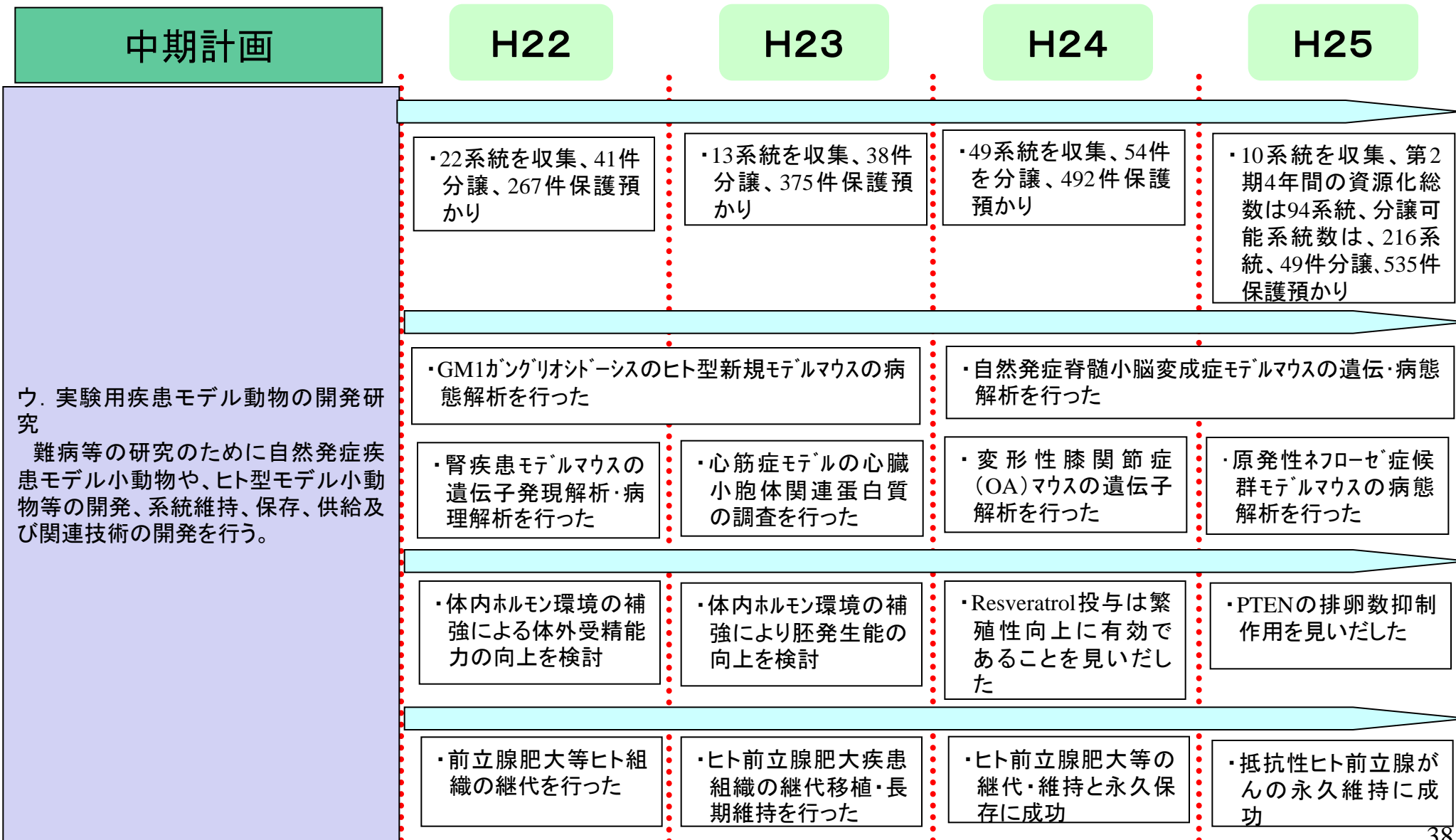
イ. 細胞資源研究

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)



難病・疾患資源研究(4)

中期計画

H22

H23

H24

H25

・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

・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

・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

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 原発性ネフローゼ症候群モデルマウスにおける腎疾患関連ゲノム領域の同定。

【方法】

- ・PTENを抑制することによる卵胞発育の状況を検討
- ・QTL解析を実施することによりゲノム領域を同定する。

成果①

Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome10(PTEN)の排卵数抑制作用を新たに見いだした。

卵胞発育におけるPI3K/Akt経路の関与から考えた排卵誘起法の改良

- ・卵胞発育におけるPI3K経路の関与を調べたところ、PTENの排卵数抑制作用を見だし、マウス系統間比較から、その作用は卵胞内PTEN含量と相関すると思われた。
- ・このことは排卵障害や低受胎の新たな治療法としてPTEN阻害剤適用の可能性を示している。

成果②

腎疾患モデルマウスの解析、改良

1. 原発性ネフローゼ症候群モデルマウスICGN系統とtensin2に変異をもつコンジェニック系統(C57BL/6およびDBA/2を背景)を利用したQTL解析を実施し、複数の腎疾患関連ゲノム領域を同定した。
2. tensin2に変異をもつ129, BALB, FVBを背景とするコンジェニック系統を新規に作成した。
3. 原発性ネフローゼ症候群モデルマウスICGN系統が先天性腎疾患(糸球体基底膜の異常)のみならず自己免疫疾患を併発していることを明らかにした。



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 ヒト幹細胞等の未分化マーカー発現評価システムの精度の検証
- ② ヒト幹細胞等の分化能評価システムの精度の検証

【方法】

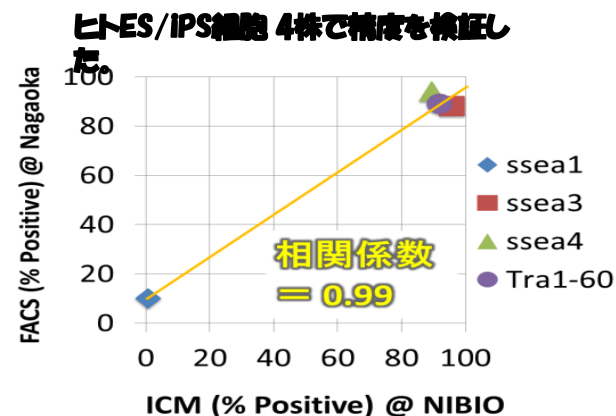
- ・ICMによる解析方法を策定し、FACSによる解析結果と比較を行う。
- ・Cell Based-ELISAシステムを用い、内胚葉分化効率について、検討を行う。

成果①

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
変えて、イメージサイトアナライ
ザー(ICM)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。



成果②

ヒト幹細胞等の 分化能評価システムの精度の検証

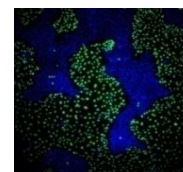
Cell based ELISAシステムによる分化能測定法の構築 (cELISA)

ヒトPS細胞の内胚葉系への分化能評価システムを構築
(ヒトES/iPS細胞 5株
で比較検討)

イメージング・サイトメーター

免疫染色

陽性率測定



これまで報告されている内胚葉分化に関連する文献と増殖因子の最適濃度が一致 (評価系を構築できた)

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

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。
ハマボ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。

ハマボ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、ハマボ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。
シソ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。

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。
ソロモン諸島産の植物エキスの抗リシューマニア活性検討。
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タ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、スチルベン化合物抽出。

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なうとともに、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。
ハカマオケシの圃場栽培開始。
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、ポテト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から抗リシューマニア活性化合物を得ることに成功。

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

薬用植物の発芽試験温度条件、観察日数を検討。

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。

ナイモウウキの催芽条件等検討。
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。
ハムギ「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。

ハムギ3品種の比較試験の実施。
ケシ属種子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。

Ⅰ. 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

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。

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。

ウラルカンゾウ、シャクヤク、シナマオウ、ダイオウ、ミヤマサイコ、コガネバナ、ショウガの組織培養物の育成と増殖法を検討。

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。

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。

セリバオウレン培養苗において、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。

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。

ケン優良系統よりtotal RNA試料を調製。

ケン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。

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。

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。ケンのEST情報を基盤として、同属植物であるオニケン等のトランスクリプトーム解析を開始。

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。

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。

ケン優良株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。

トキ、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。

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ー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

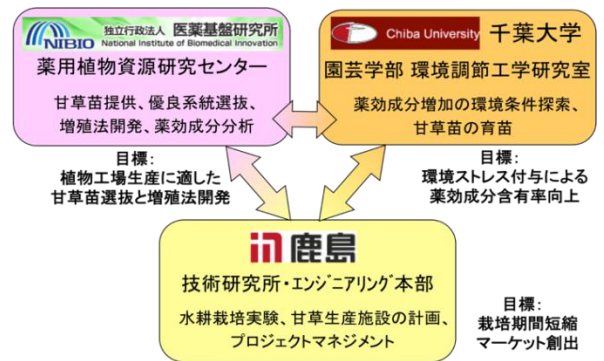
世界初！「甘草」の水耕栽培に成功

【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



- 薬用植物に関連する各種情報(登録薬用植物数:190, 生薬数: 135)及び含有成分等の詳細情報(LC-MS, NMRの生データ等、登録データ数: 1,482)を網羅的に閲覧することが可能。その後機能を拡充し、トランスクリプトーム・ゲノミクス情報、国際標準化情報(ISO/TC249)及び絶滅危惧薬用植物情報という新規カテゴリーを構築。
- 昨年12月末までで22,000回を超える検索回数が計測され、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。

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

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

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

- 研究用霊長類の細胞生物学的研究を推進し、個体、胚・配偶子、細胞及び遺伝子等を開発、維持、供給する技術を開発する。

カニクイザルにおける卵胞発育誘起法、受精卵及び卵巣の凍結保存法開発

- 人類の健康に問題を与える疾患に対し、動物モデルの開発・探索を行うと共に、それらの疾患の病態解明や、診断技術、予防・治療法の開発に繋がる研究を行う。

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。

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。

- ウイルスや細菌等の感染症に対し、病態解明や新規ワクチン・治療法に対する開発研究を行う。

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

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。

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

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。

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。

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。

ツパイコロニー作製。

単為発生胚の樹立及び性状解析実施。

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。

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。

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。

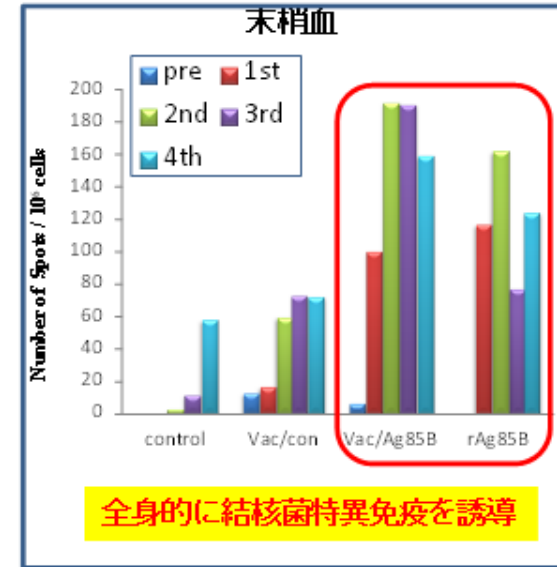
【方法】

- ・ 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

生活習慣病によるアルツハイマー病(AD)リスク増大メカニズムの解明と、霊長類を用いたADモデル開発に向けた研究

- ・ 当センターにて見いだされた脂質異常症(糖尿病含む)の自然発症モデルサルを用いて検討。
- ・ 脂質異常症はエンドサイトーシス障害を増悪してAD病態を増悪している可能性を示唆。

人為的に脂質異常症を誘発させることができれば、病変形成までの時間を大幅に短縮して、霊長類を用いたADモデルの開発に繋がる可能性がある。



1. 数値目標(平成25年度)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

大学等への事業説明会を38件実施するとともに、コーディネーターの大学等への訪問や早期・探索的臨床試験拠点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135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4件について創薬支援ネットワークによる支援を開始しました。すでに支援テーマとして決定している創薬シーズについて順次、支援を開始する予定であり、目標を確実に達成する見込みです。

(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25年度の活動実績

(1) 創薬支援体制の整備

○ 医薬品開発の専門家等を採用

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等26名をコーディネーター等として採用し、医薬品としての実用化の可能性の高い創薬シーズの評価基準を策定するなど、有望シーズの情報収集、評価・選定を行うための体制を整備しました。

○ 創薬支援ネットワークの連携体制を整備

創薬シーズの支援内容を審議・承認する会議体として、理化学研究所、産業技術総合研究所とともに「創薬支援ネットワーク運営会議」を設置し、支援内容の決定等を効果的かつ公正に実施するシステムを構築し、創薬支援ネットワークの連携体制を整備しました。

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

一般管理費

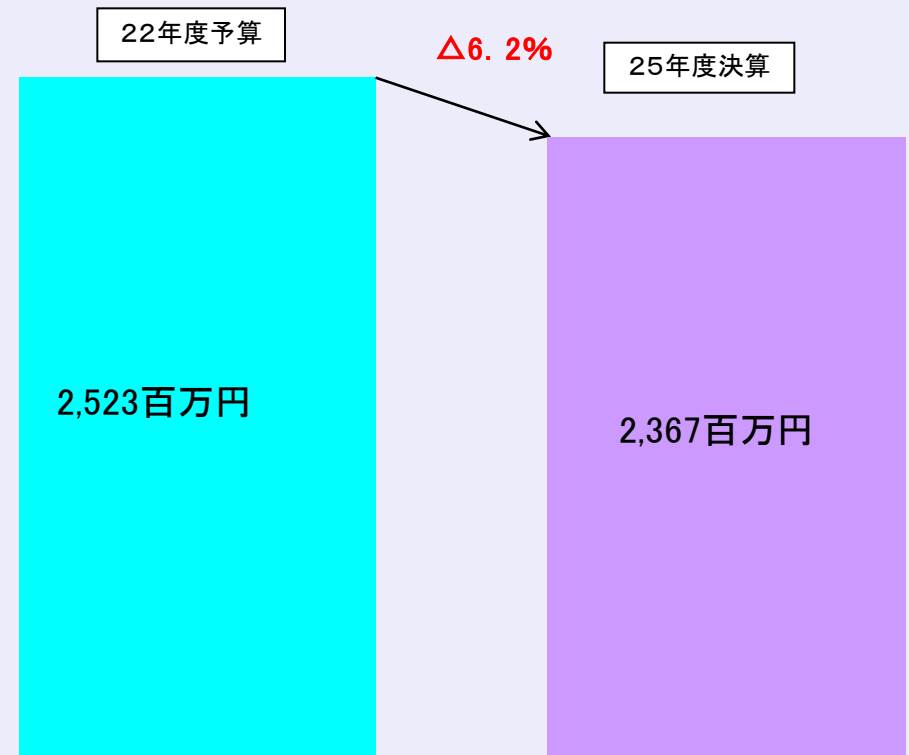
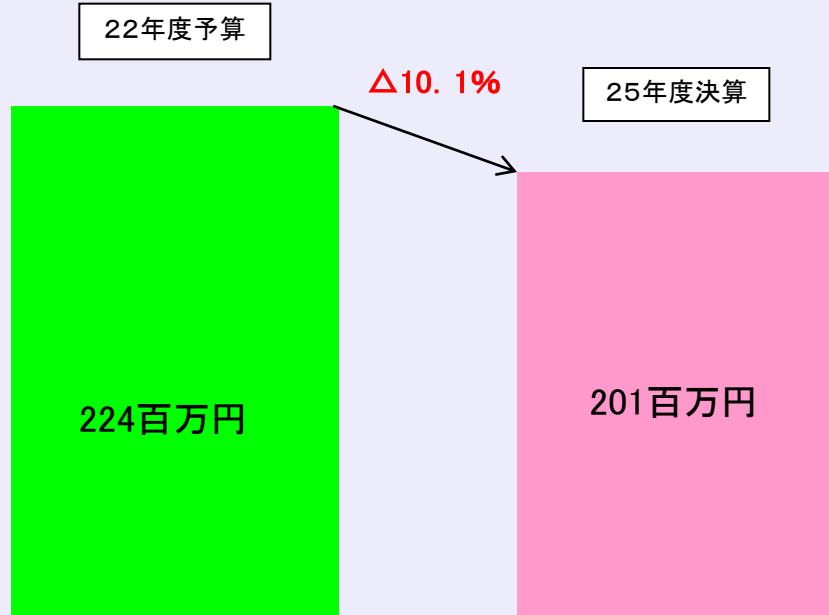
数値
目標

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。



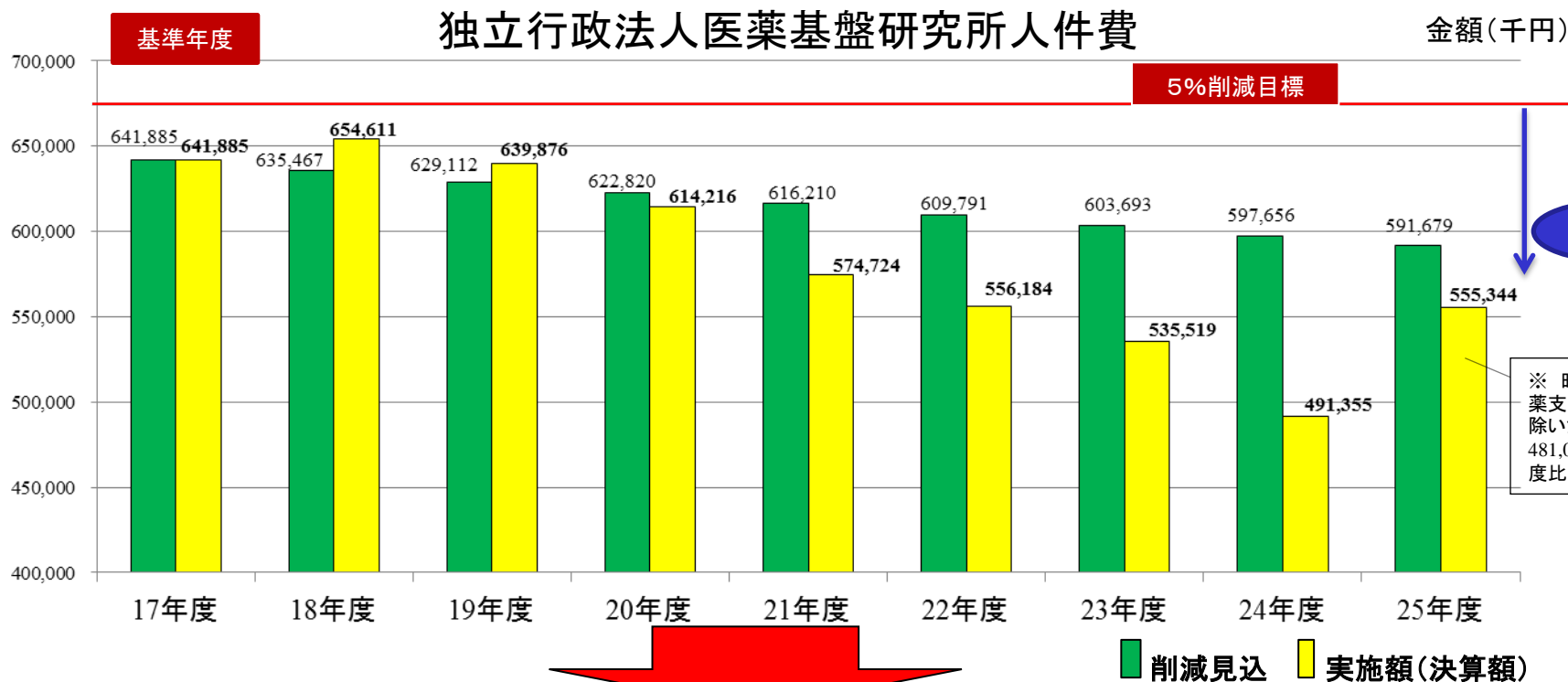
数値
目標

平成17年度基準額と比較して平成22年度実績において5%以上の削減

<平成25年度実績>
支給総額は基準年度と比較して**13.5%**の減少

平成17年度決算額(641,885千円)
↓ 86,541千円
平成25年度決算額(555,344千円)

減少



平成25年度においても引き続き削減を達成

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を実施

- * 「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22年度		平成23年度		平成24年度		平成25年度	
	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	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
うち主任研究者分	17	1,286,672	17	1,159,555	19	1,213,930	19	987,739
文部科学研究費補助金	54	98,727	54	110,317	48	121,851	46	124,559
うち主任研究者分	35	93,562	38	99,586	38	113,271	36	117,019
共同研究費	28	333,282	29	327,205	37	269,405	37	246,247
産業技術研究助成事業費	1	15,600	1	5,330	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
その他受託研究費	13	184,874	15	305,586	19	172,463	20	217,469
奨励寄付金	5	19,000	9	15,885	9	20,130	9	17,800
施設使用料	175	63,669	149	52,589	0	0	0	0
合 計		2,100,424		2,045,277		1,941,641		1,700,864