

# 平成27年度業務実績報告及び決算報告

目次	
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の概要	1
(平成27年度業務実績報告)	
Part 1. 医薬品等に関する事項（基盤的技術の研究及び創薬等支援）	5
Part 2. 医薬品等に関する事項（生物資源に係る研究及び創薬等支援）	37
Part 3. 統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項	60
Part 4. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	65
Part 5. 業務運営の効率化に関する事項	76
Part 6. 財務に関する事項	87
Part 7. その他業務運営に関する事項	91

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

# 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の概要

## 沿革・組織

- 【創設】平成27年4月1日
- 【本部所在地】大阪府茨木市 彩都ライフサイエンスパーク
- 【主な組織】理事長、理事、監事（非常勤2名）
- 【職員数(常勤)】112人(平成27年度末現在)
- 【平成27年度予算】40.5億円(運営費交付金)

## 目的

- 医薬品技術及び医療機器等技術に関し、医薬品及び医療機器等並びに薬用資源その他の生物資源の開発に資することとなる共通的な研究、民間等において行われる研究及び開発の振興等の業務を行うことにより、医薬品技術及び医療機器等技術の向上のための基盤の整備を図り、もって国民福祉の向上に資する。
- 国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究並びに国民の栄養その他国民の食生活に関する調査及び研究等を行うことにより、公衆衛生の向上及び増進を図る。

## 業務内容

- ①基盤的技術の研究及び創薬支援
- ②生物資源に係る研究及び創薬支援
- ③医薬品等の開発振興
- ④国民の健康の保持及び増進に関する調査・研究
- ⑤国民の栄養その他国民の食生活の調査・研究
- ⑥食品についての栄養生理学上の試験

# 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の業務について

## (独)国立健康・栄養研究所

### 国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

生活習慣病予防のための運動と食事の併用効果の研究や日本人の食生活の多様化と健康への影響に関する栄養疫学的研究等

### 健康増進法に基づく業務

国民健康・栄養調査の集計業務や特別用途食品等の表示許可等に係る試験業務

## (独)医薬基盤研究所

### 医薬品等の基盤的技術研究

医薬品等の開発に資する共通的技術の開発(次世代ワクチン、毒性等評価系構築、難病治療等に係る研究)

### 難病・疾患資源研究

研究に必要な生物資源(薬用植物、霊長類を含む)の供給・研究開発

### 創薬支援スクリーニング

創薬支援ネットワークの一環として、抗体・人工核酸等のライブラリーを用いたスクリーニング等

### 医薬品等の開発振興

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発支援等

アカデミア(大学、国立研究機関等)への研究支援(ファンディング)

### 創薬支援

大学や公的研究機関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(創薬支援ネットワークの本部機能)

## 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

### 国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

### 健康増進法に基づく業務

### 医薬品等の基盤的技術研究

### 難病・疾患資源研究

### 創薬支援スクリーニング

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発支援等

連携して創薬支援ネットワークの中核を担当

## 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

○アカデミア(大学、国立研究機関等)への研究支援(ファンディング)

○創薬支援

# 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所に係る政策体系図

【国の政策等】

## 健康・医療戦略、健康日本21(第二次)等

【法人の目的】

## 国民保健の向上

医薬品等及び薬用植物その他の生物資源の開発に資する共通的な研究、民間等における研究開発の振興等の実施による医薬品技術等の向上のための基盤の整備

国民の健康の保持及び増進に関する調査研究、国民の栄養・食生活に関する調査研究等の実施による公衆衛生の向上及び増進

【法人の事業】

資金の提供、相談、指導・助言等による創薬等の振興

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器  
・希少疾病用再生医療等製品の開発支援等

「医薬品等」と「健康・栄養」に係る総合的な研究  
(「医薬品等」と「食品・栄養等」の専門性を融合した研究、創薬等に資する基盤的技術・生物資源に係る研究及びその成果等も活用した創薬等支援、健康日本21(第二次)等の政策目標達成に資する研究)

難病治療等に関する研究・創薬等支援

ワクチン等の研究開発・創薬等支援

安全性等評価系構築に向けた研究創薬等支援

抗体核酸に係る創薬等技術の研究 創薬等支援

難病・疾患資源に係る研究創薬等支援

薬用植物に係る研究創薬等支援

霊長類に係る研究創薬等支援

医薬品と食品の相互作用に関する研究

生活習慣病の新しい予防法に関する研究

健康に関する機能性を表示した食品の品質評価に関する研究

身体活動と栄養の相互作用に関する研究

食生活多様化の影響等に関する栄養疫学的研究

健康食品の有効性や健康影響に関する調査研究

施策に寄与する基礎的、独創的、萌芽的研究

健康増進法、食品表示法の規定に基づく法定業務

国民健康・栄養調査に関する業務

特別用途食品等の収去試験、許可試験に関する業務

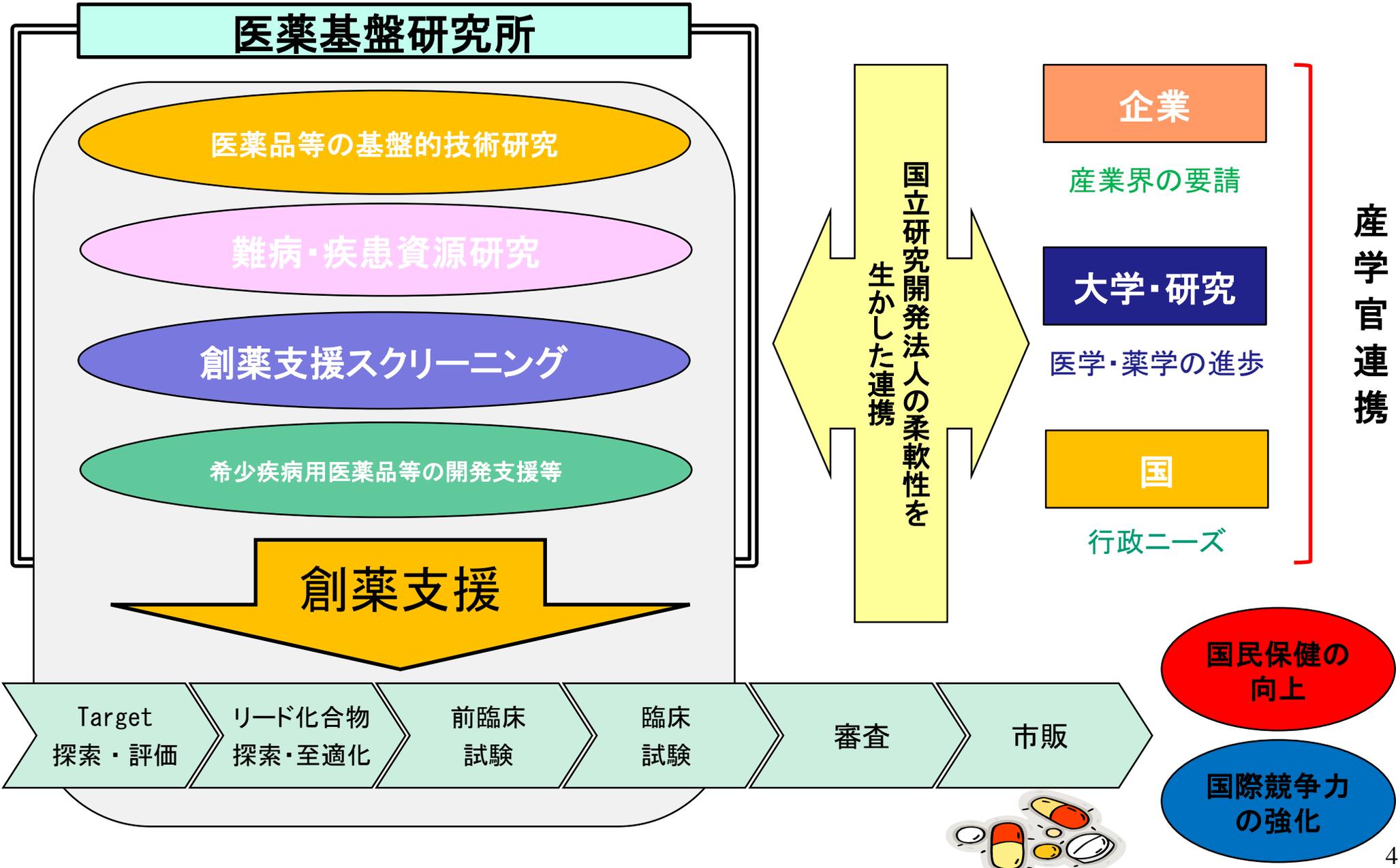
健康・栄養問題改善のための国際協力、情報発信等

健康と栄養に関する国際協力とWHO協力センターとしての活動

産学連携等による共同研究・人材育成

健全な生活習慣の普及・啓発のための情報発信

# 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所における創薬支援



# 医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

## A. 医薬品等に関する事項

### 1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

- (1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援
- (2) ワクチン等の研究開発及び創薬等支援
- (3) 医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援
- (4) 抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援

# A. 医薬品等に関する事項

## 1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

評価結果 A

### (1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

#### 評価軸

- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(②)

#### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

#### モニタリング指標

各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、データベース等の公開状況(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、探索された創薬ターゲット数・シーズ数(②)、研究の進捗(②)

関連するプロジェクト: プロテオームリサーチプロジェクト、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、バイオインフォマティクスプロジェクト、細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト、免疫シグナルプロジェクト

# 主な業務実績等

## 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

- 感度を落とさず多検体処理を行うために、10個のサンプルを同時定量するTMT 10plex試薬を採用し、さらに独自開発した新たなマイクロカラムによる分画法を組み合わせる手法を開発した。
- 血管内腔、組織間質又は細胞膜に存在する抗体医薬品の新規創薬標的タンパク質の探索技術として、タンパク質のビオチンラベル化及びストレプトアビジン精製を利用した新規プロテオーム解析法の開発を推進した。
- 創薬ターゲットの絞り込みを支援する統合データウェアハウスTargetMineに新たな解析ワークフロー機能を実現すると共に、薬物動態基礎データベースや健康な日本人の腸管免疫と腸内細菌データベースの基本設計を作成し、プロトタイプを構築した。
- がんで高発現する核輸送因子importin  $\alpha$ 1が細胞表面で細胞増殖因子FGF1と結合し、下流のERKシグナル経路の活性化を亢進していることがわかった。さらに抗importin  $\alpha$ 1抗体をがん細胞に作用させるとERKシグナルの抑制や細胞増殖の阻害が認められた。これらの結果より細胞表面のimportin  $\alpha$ 1ががんの増殖に重要であり、創薬ターゲットとなる可能性が明らかとなった。
- LRGは、炎症性腸疾患(IBD)において発現が上昇し、内視鏡的活動性と概ね相関することを明らかにした。また、平成26年度末にPMDAとの対面助言(体外診断用医薬品開発前相談)において、IBDにおけるバイオマーカーとして開発の方向性に問題がないことが確認し、平成27年度には、これまでの結果を纏め、エーディア株式会社より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製造販売承認申請を行った。
- 悪性胸膜中皮腫などの難治性希少性がんに対して、サイトカインシグナル抑制因子(SOCS)遺伝子治療の確立を目指して、カニクイサルでの安全性を確認し、GMP下でのベクター精製、PMDAの薬事戦略対面助言が既に終了している。
- 脂肪組織由来手系統前駆細胞を用いる再生医療等製品の開発を行い、重症心不全を適応症とするスペルミン加培養脂肪組織由来多系統前駆細胞の非臨床安全性にかかる対面助言を2回行った。
- キナーゼの中で最も分子標的薬の標的となっている受容体型チロシンキナーゼ(RTK)の活性を予測するために、チロシンリン酸化プロテオーム解析法を開発を行った。
- 重篤な呼吸器疾患の病態モデルマウスの網羅的遺伝子発現データや、ワクチン接種後の血清マイクロRNA及びサイトカイン量などのシステム生物学的解析を実施し、病態メカニズム推定やワクチン接種による副作用の分子メカニズム推定をおこなった。
- 高発がん性遺伝病患者(難病)由来のiPS細胞を用いて、遺伝子変異が起こりやすい細胞株の同定を行い、再生医療製品のがん原性予測に用いる細胞の開発を実施した。
- 各種媒体等への掲載、取材を8件行った。また、大腸がん転移マーカー182個、前立腺がんマーカー31個が探索された。

## 難病である炎症性腸疾患の バイオマーカー・抗体医薬品としてのLRG開発

### 背景

- 潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患には有用な血清バイオマーカーがないことから、新たな血清バイオマーカーが臨床的に求められている。
- また、既存薬剤のTNF- $\alpha$ 阻害抗体の寛解率は43%であり、より有効な治療法の開発が望まれている。

### LRGのバイオマーカー としての開発

炎症性腸疾患等の活動性のモニタリングに  
有用な新規バイオマーカーを開発する

### 抗体医薬品の開発

炎症性疾患に対して、より有効性の高い治療法を提供する

- LRG

Leucine rich  $\alpha 2$  glycoprotein。本プロジェクトリーダーらが同定したIL-6非依存性に発現する急性期タンパク質で、炎症性疾患の活動性が高いときに高値を示す。

- バイオマーカー

正常なプロセスや病的プロセス、あるいは治療に対する薬理的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目（例：炎症の指標としては、一般的にCRP等が測定される）。

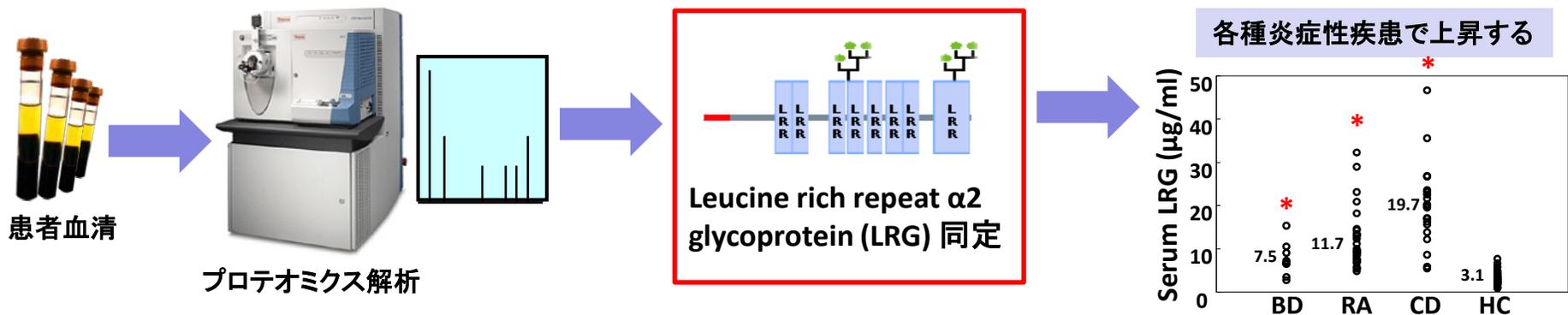
- 抗体医薬品

生体内で抗体が抗原を認識するしくみを利用した、抗体を主成分とする医薬品。潰瘍性大腸炎ではTNF- $\alpha$ 阻害抗体等の抗体医薬品が使用される。

# 各種炎症性疾患においてLRG産生が亢進する

LRGは関節リウマチ活動期の血清で上昇する糖蛋白として同定された

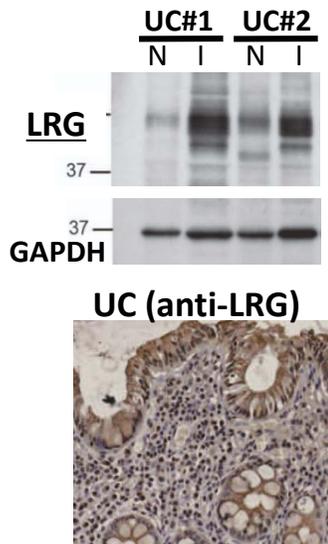
Serada et al. *Ann Rheum Dis* 2010



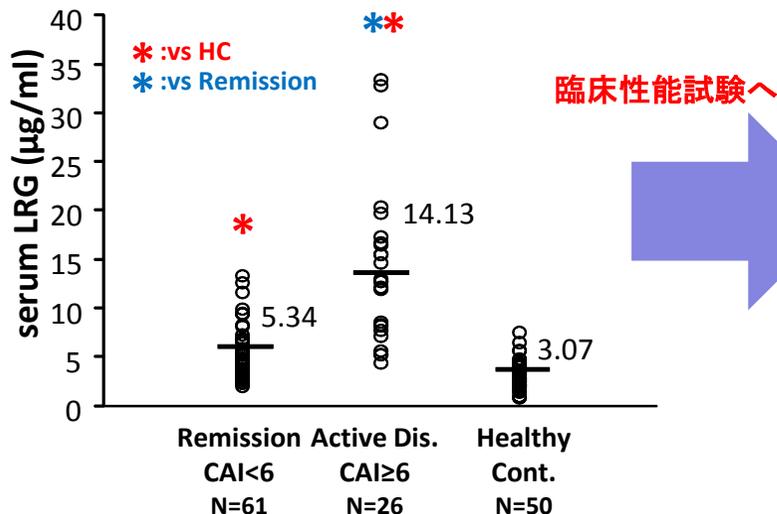
LRGは潰瘍性大腸炎の新規バイオマーカー候補である

Serada et al. *Inflamm Bowel Dis* 2012

大腸炎局所で上昇する

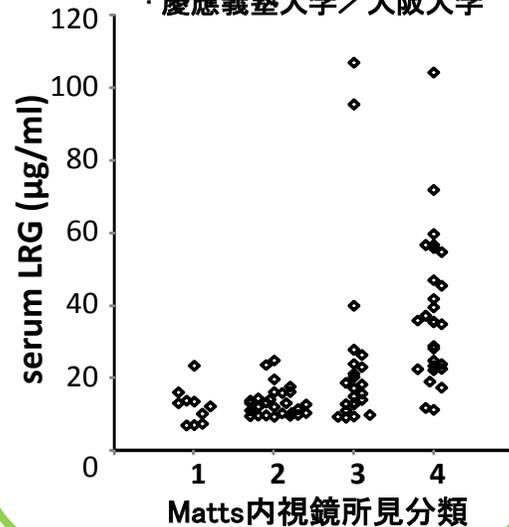


潰瘍性大腸炎活動期に上昇する



「炎症性腸疾患のバイオマーカー」

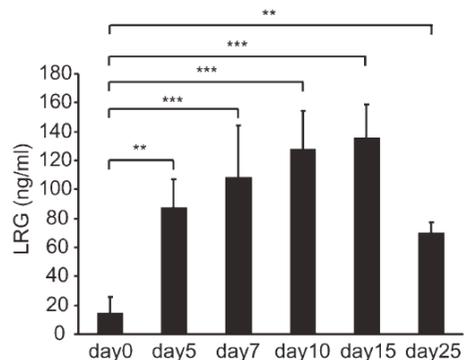
- ・ 医薬基盤研究所
- ・ (株)エーディア
- ・ 慶應義塾大学 / 大阪大学



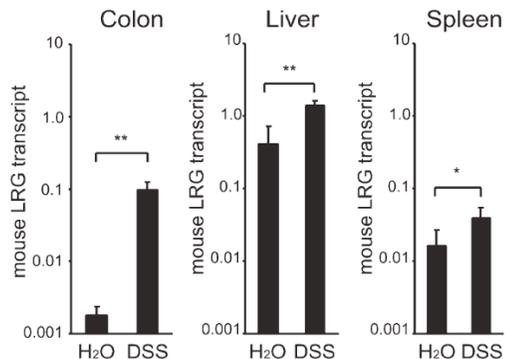
# LRGは潰瘍性大腸炎の治療標的となる

マウス潰瘍性大腸炎モデルでは、LRGの発現が上昇する

Serada et al. *Inflamm Bowel Dis* 2012



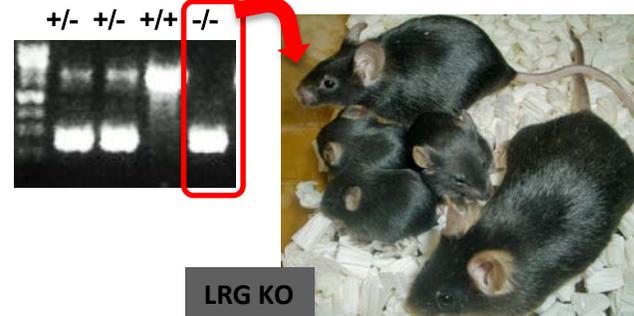
DSS腸炎誘導後の血清でのLRG上昇



腸炎誘導後の大腸でのLRG産生上昇

LRG欠損マウスは健康である

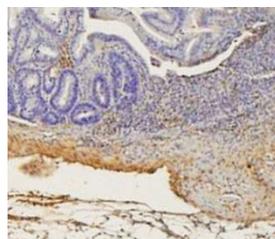
LRG欠損マウス作製



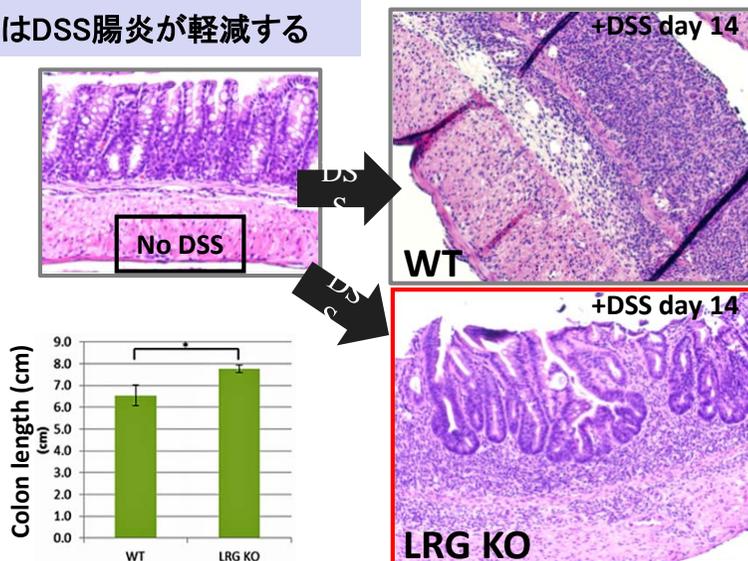
LRGは生存および繁殖には不必要である

LRGは、マウス潰瘍性大腸炎モデルの炎症病態に直接関与している

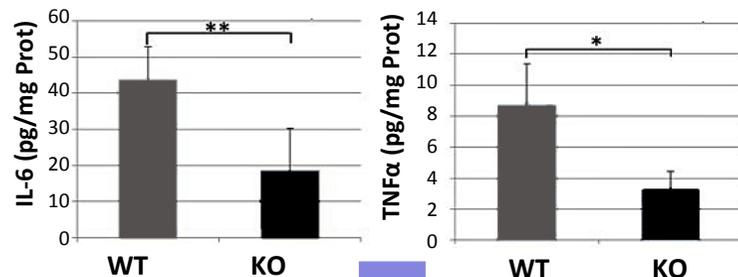
LRG欠損マウスではDSS腸炎が軽減する



DSS腸炎におけるLRG発現  
IHC: anti-LRG



LRG欠損マウスでは、腸炎局所での炎症性サイトカイン産生が低下する



LRGを阻害することで潰瘍性大腸炎の治療が可能に

# LRGのバイオマーカーとしての開発

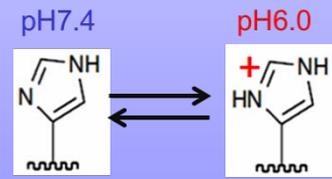
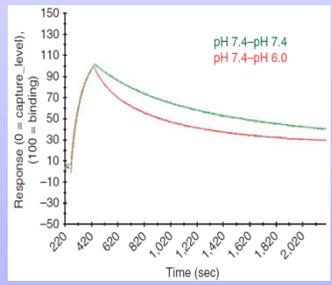
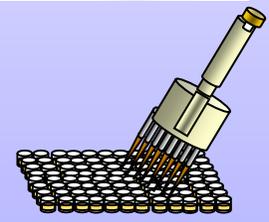
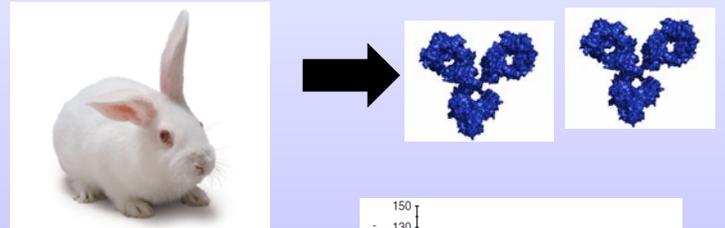
平成27年度は、炎症性腸疾患のバイオマーカーとして製造販売承認申請を行った。

## 抗体医薬品の開発

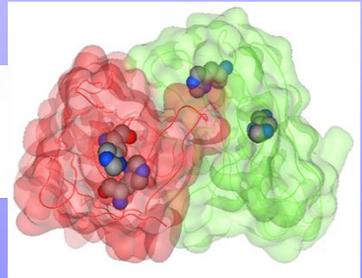
**完了** 抗LRG抗体の取得(終了)  
 LRGタンパク質の調製→ウサギへの免疫→  
 B細胞からの抗体取得→結合活性の解析→  
 エピトープの解析

**進行中** *In vitro, In vivo* 生物活性の評価

**準備中** pH依存性抗体の創製  
 アミノ酸改変(ヒスチジン置換)によるpH依存性の付与→アミノ酸改変による親和性の向上



抗原結合部位へのヒスチジンの導入



## 今後

- ・バイオマーカー: 関節リウマチなどの炎症性疾患の適応拡大を目指す。
- ・抗体医薬品: pH依存性抗体の*In vitro, In vivo*生物活性の評価を行う。

## (2) ワクチン等の研究開発及び創薬等支援

### 評価軸

- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(②)

### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

### モニタリング指標

他機関等との連携等の数(①)、各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、研究の進捗(②)

関連するプロジェクト: アジュバント開発プロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト

## 主な業務実績等

### ワクチン等の研究開発及び創薬等支援

- すでに世界的に上市されている、又は開発中のアジュバントに関する免疫学的機序解析を続行し、大手製薬企業、ベンチャー企業が開発するアジュバントの作用機序を解明し、特許の共同出願も行った。ワクチン接種及びアジュバント投与によって起こる宿主免疫システムとの相互作用の時空間的なダイナミズムを生体レベルで解析した。
- 新規核酸アジュバント候補として、GMP準拠で製造されたヒト型CpG-ODN、及び第2世代のDDS-核酸アジュバントとしてベータグルカン-CpG-ODN複合体の前臨床試験を継続し、臨床試験の準備を行った。また、安全性の確立している添加剤シクロデキストリンのアジュバントへのリポジショニングに成功した。
- 腸内環境に着目した研究から、免疫制御に関わる常在細菌や食事成分を同定すると共に、それらに反応する宿主免疫応答を解明し、ワクチンデリバリー、アジュバント、免疫調整剤としての有用性を報告した。また、アレルギーや炎症といった免疫疾患における粘膜免疫機構を解明し、免疫療法や診断薬としての可能性を提唱した。これらの成果は、ImmunityやSci Rep, Cell Repなどの雑誌を含む複数の国際雑誌にて報告した。さらにはこれらの知見を粘膜ワクチンや免疫療法に応用するために、動物モデルを用いた解析を遂行し、応用的展開についての知見を得ることに成功し、一部についてはGMPでの化合物製造の草案作成や前臨床試験などにまで発展させた。また、国立健康・栄養研究所との合併に伴い、シナジー研究も開始し、上記の基礎的知見をヒトに応用するためのプラットフォーム形成を行った。
- 医薬基盤研究所を中心に発足させた「次世代アジュバント研究会」を受け皿とし、アジュバントの安全性、有効性の新たなバイオマーカー、評価法開発のための「アジュバントデータベース構築研究」を促進した。内外の学会、研究会にて招待講演での口頭発表を行い、平成28年1月19日に第9回次世代アジュバント研究会を開催するなど新たなアジュバント開発の成果やデータベースの解析結果などを成果として発信した。また、関係機関と連携しアジュバントガイドライン作成への協力を引き続き行い、ガイドライン案を厚生労働省及びPMDAに提出した。
- 24のアカデミア機関との共同研究・支援を行い、関連テーマとして8件の競争的資金の獲得、並びに免疫療法やワクチンの開発につながる成果発表を行った。また、6件の企業との共同研究を遂行し、免疫療法やワクチン開発の実用化につながる支援を進めている。また、各種媒体等への掲載、取材を8件行った。

# アジュバント開発プロジェクト

(ワクチンに欠かせない「アジュバントの開発」)

## ●創薬を実践する研究機能

– ワクチンアジュバント開発研究を遂行する。

- アジュバントに関する基礎研究
- 核酸アジュバントの開発、医師主導型治験
- 次世代アジュバントの開発

## ●創薬を支援する研究機能

– ワクチン、アジュバントの有効性、安全性の向上を目指した活動を行う。

- アジュバントデータベースプロジェクト
- ガイドライン作成
- 国際連携、アウトリーチ活動

### ・アジュバント

アジュバント(Adjuvanto)とは、ラテン語の「助ける」という言葉を語源に持ち、ワクチンと一緒に投与して、その効果(免疫原性)を増強する目的で使用される物質(因子)の総称。80年以上も前から使用されており、多くのワクチンに添加されているが、その有効性及び安全性に関する有効な指標は未開拓である。

# 成果：第2世代CpG、K3 + cGAMP による新規がん免疫療法の開発

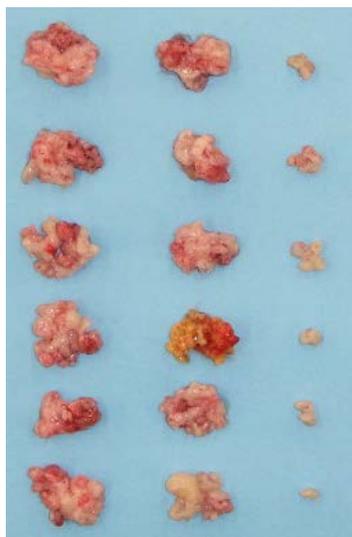
## がんワクチン療法の課題：

- 1)がん抗原のHeterogeneity: 抗原の発現プロファイルが異なっている
- 2)がん抗原の投与ルート: 投与した部位にエフェクター細胞が集積してしまう
- 3)がん抗原に対する免疫寛容: 自然免疫・獲得免疫両方の免疫抑制の存在

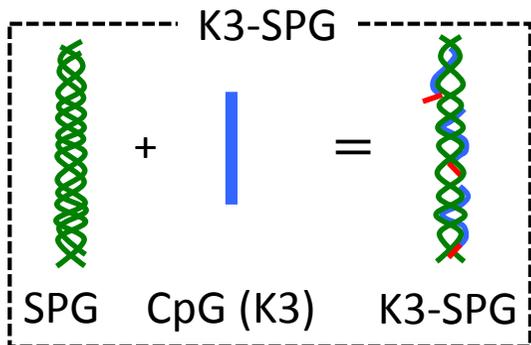
## がん抗原を外から足さない新たながん免疫療法の可能性

### シーズ1: ナノ粒子型CpG ODN

腹膜播種モデル  
(Pan02を使用)



Control K3 K3-SPG



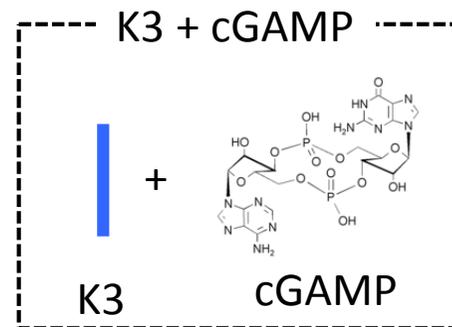
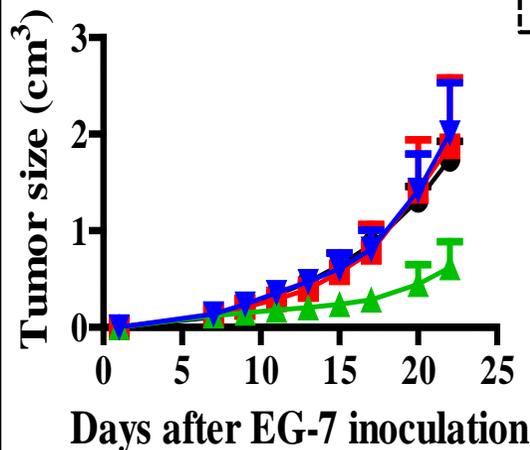
・全身性投与においても  
K3-SPGは強い抗腫瘍効果を示した。

K3=ヒト型CpGのコード名  
SPG=スエヒロタケ由来のβ  
グルカン(シゾフィラン)

### シーズ2: 免疫核酸医薬の併用療法

- PBS
- ▼ cGAMP
- K3
- ▲ K3 + cGAMP

#### EG-7 Tumor Growth



・免疫核酸医薬を併用  
する事により、単独投与  
と比べて強い抗腫瘍効果  
を発揮した。

cGAMP=STINGリガンド(  
Dinucleotides=cyclic GMP  
-cyclic AMP)

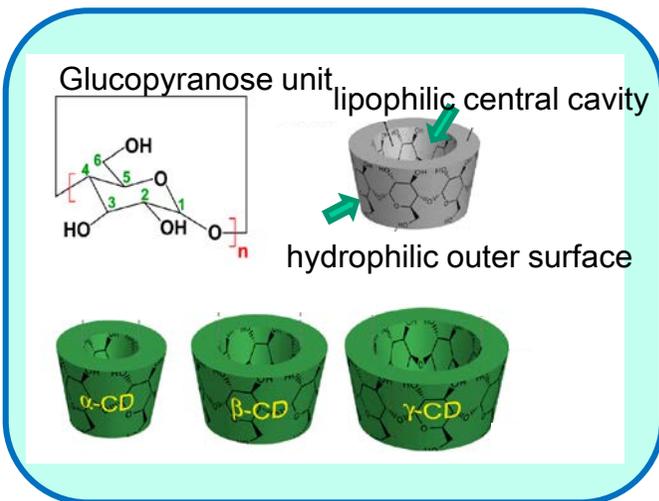
# 成果：安全性の確立している添加剤シクロデキストリンのアジュバントへのリポジショニングの成功

Onishi M, et al

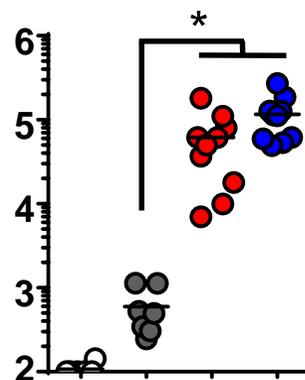
Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin spikes local inflammation that induces Th2 cell and T follicular helper cell responses to the coadministered antigen. *J Immunol.* 2015 194(6):2673-82.

Kusakabe T, Ozasa K, Kobari S, Momota M, Kishishita N, Kobiyama K, Kuroda E, Ishii KJ. Intranasal hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection *Vaccine*, 2016 in press

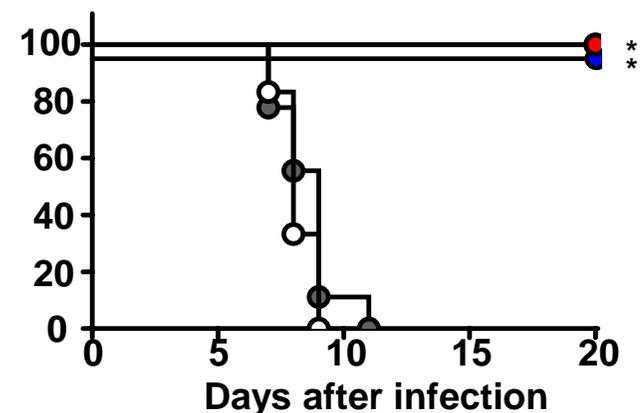
シクロデキストリン



Anti-HA IgG titer ( $10^n$ )



Survival rate (%)



○ Non-treated    ● HA    ● HA+HP- $\beta$ -CD    ● HA+CT

## ワクチン、アジュバント開発研究の橋渡し、 審査行政等への働きかけ

- 基盤研を中心に発足させた「次世代アジュバント研究会」を受け皿とし、アジュバントの安全性、有効性の新たなバイオマーカー、評価法開発のための「アジュバントデータベース構築研究」を促進した。
- 内外の学会、研究会にて招待講演での口頭発表を行い、平成26年1月19日に第9回次世代アジュバント研究会を開催するなど新たなアジュバント開発の成果やデータベースの解析結果などを成果として発信した。
- 関係機関と連携しアジュバントガイドライン作成への協力を引き続き行い、ガイドライン案を厚生労働省、PMDAに提出した。

### (3) 医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援

#### 評価軸

- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(②)

#### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

#### モニタリング指標

各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、ガイドライン案の作成に向けた各種データの取得の進捗(①)、安全性評価のバイオマーカーや安全性データベースの利用状況(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、研究の進捗(②)

関連するプロジェクト: 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

## 主な業務実績等

### 医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援

- ヒト多能性幹細胞のエネルギー代謝が分化細胞とは異なることを明らかにし、ミトコンドリアの電位を染色できる試薬により、未分状態の逸脱の判定ができることを見出し、論文発表した。さらに、未分化維持の品質管理とともに、分化誘導試薬のスクリーニングにも使用できることを確認した。また、ヒト多能性幹細胞由来神経堤細胞用への分化誘導条件の開発を行い、論文発表した。
- iPS細胞から血管内皮細胞と神経系細胞とを同時に分化誘導する(共分化法)ことにより、タイトジャンクション形成能の高い脳血管内皮細胞を簡便に作製することに成功し、生体の血液-脳関門に近い *in vitro* モデルが構築できる可能性が示された。
- 粘膜型マスト細胞又は結合組織型マスト細胞特異的に発現する遺伝子として、それぞれ3型ガラニン受容体と2型ガラニン受容体を同定した。そこで、ガラニンのマスト細胞分化における役割を解析した結果、ガラニンは、粘膜型マスト細胞への分化を促進し、逆に結合組織型マスト細胞への分化を抑制することが示された。
- 支持細胞と共培養することにより、ヒト iPS 細胞由来マスト細胞をより成熟化させることに成功した。本研究により得られた成熟マスト細胞は、IgE 抗体依存的及び非依存的な脱顆粒応答能を示し、薬物免疫毒性のガイドライン案の中でも未だ確立されていない即時型アレルギーの評価系に応用できる可能性が示された。
- 平均的な薬物代謝活性を有するヒトiPS細胞由来肝細胞に加え、主要な薬物代謝酵素であるCYP3A4、CYP2C9、CYP2C19の活性が様々なヒトiPS細胞由来肝細胞を作成した。また、CYP2D6活性が欠損したヒトiPS細胞由来肝細胞を作成した。さらに、これらのヒトiPS細胞由来肝細胞が毒性試験に有用なことを実証した。
- 進行性家族性胆汁うっ滞症2型患者由来iPS細胞から肝細胞を分化誘導し、その病態が*in vitro*で再現可能なことを明らかにした。
- 平成27年度はラット臓器について120サンプル及びマウス臓器について222サンプル、計342サンプルの遺伝子発現データの取得を計画通り実施し、得られたデータのデータベースへの移行も完了した。当該データベースに格納されたデータを用い、アジュバント投与の影響を反映する遺伝子群の特定に向けた研究を発展させた。
- 再生医療規制研究の成果として、5指針の改訂作業に参画している。加えて、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(再生医療主体)を実施、「経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標」の作成を進めている。
- 創薬における最適化技術の開発を推進するため、*in vitro*実験(主にヒト初代肝細胞)より取得した遺伝子発現データを入力することにより、フェノタイプ(肝細胞壊死、脂肪化など)又はメカニズム(グルタチオン枯渇など)で分類された肝毒性の予測を可能とする肝毒性予測システムの開発を5ヵ年計画で開始した。
- 創薬最適化技術の開発を実現するため、本研究所内の研究者、創薬支援ネットワークを構成する産業技術総合研究所及び理化学研究所の研究者、熊本大学の研究者らとの共同研究体制を確立し、当該連携を活用した開発研究を計画通り開始した。また、各種媒体等への掲載、取材を3件行った。

## 幹細胞の効率的分化と培養環境の整備

幹細胞を免疫細胞や血管内皮細胞などの機能細胞へ、効率よく分化誘導する技術を開発している。さらに、分化誘導した細胞を利用して薬効・毒性スクリーニング系や新規in vitro疾患モデルを開発することを目指している。



### 新薬の毒性評価

ヒト iPS 細胞を利用した薬物毒性評価系としては、神経毒性等を評価する系の開発が精力的に行われている。

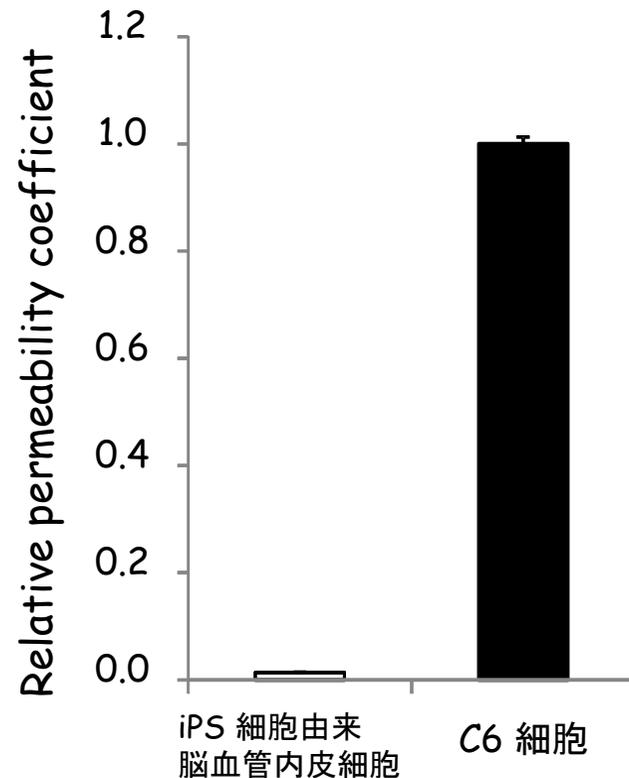
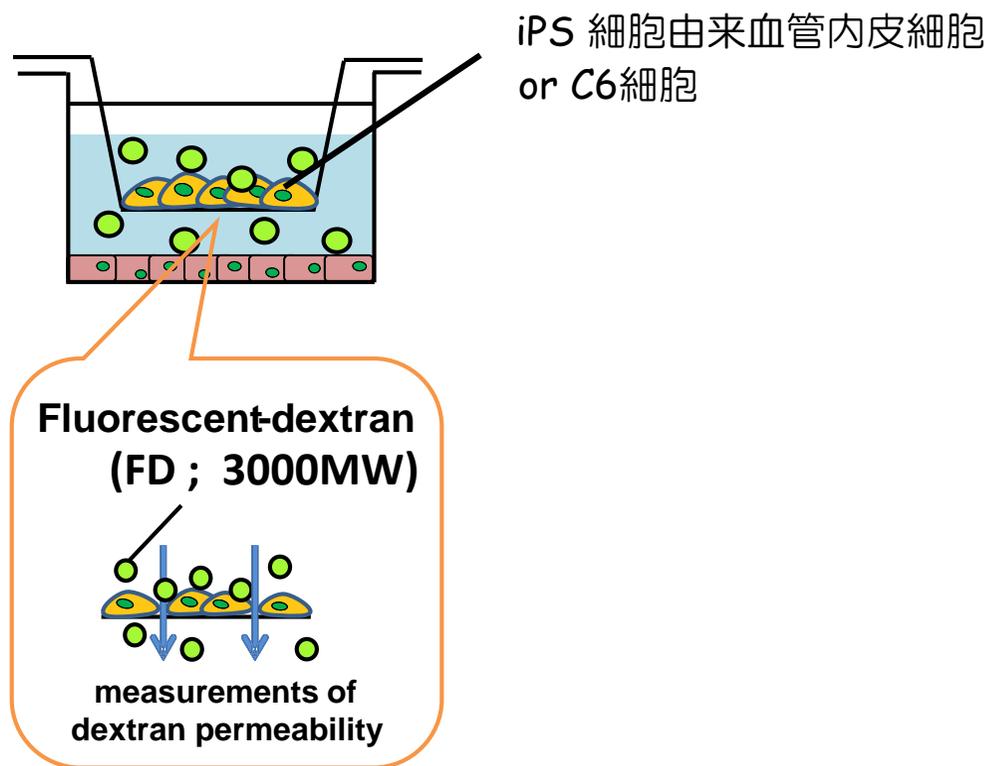
< 従来のヒト iPS 細胞を用いた毒性評価系の問題点 >

神経毒性評価系では、薬物が血液から脳へと移行する過程(脳内移行性)を全く反映できておらず、正確な毒性を評価しているとはいえない。

< 本プロジェクトの独自性 >

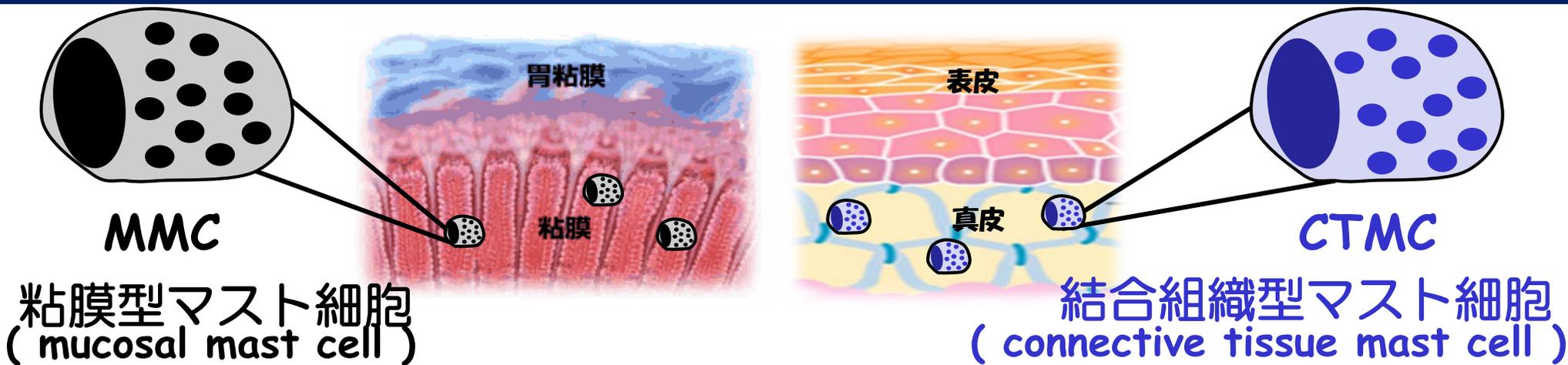
・薬物の脳内移行性までも包括した全く新しい神経毒性評価系を構築する基盤技術を開発した。

## ヒト iPS 細胞由来 in vitro 血液脳関門モデル (タイトジャンクション形成能の評価)



グリオーマ細胞と共培養することにより分化させたヒトiPS 細胞由来脳血管内皮細胞は、FD透過量が減少していた。すなわち、iPS細胞由来脳血管内皮細胞は強固なタイトジャンクション形成能を有することが示され、本細胞は in vitro 血液脳関門の基盤技術となり得ることが明らかとなった。

# マスト細胞サブクラスの特徴



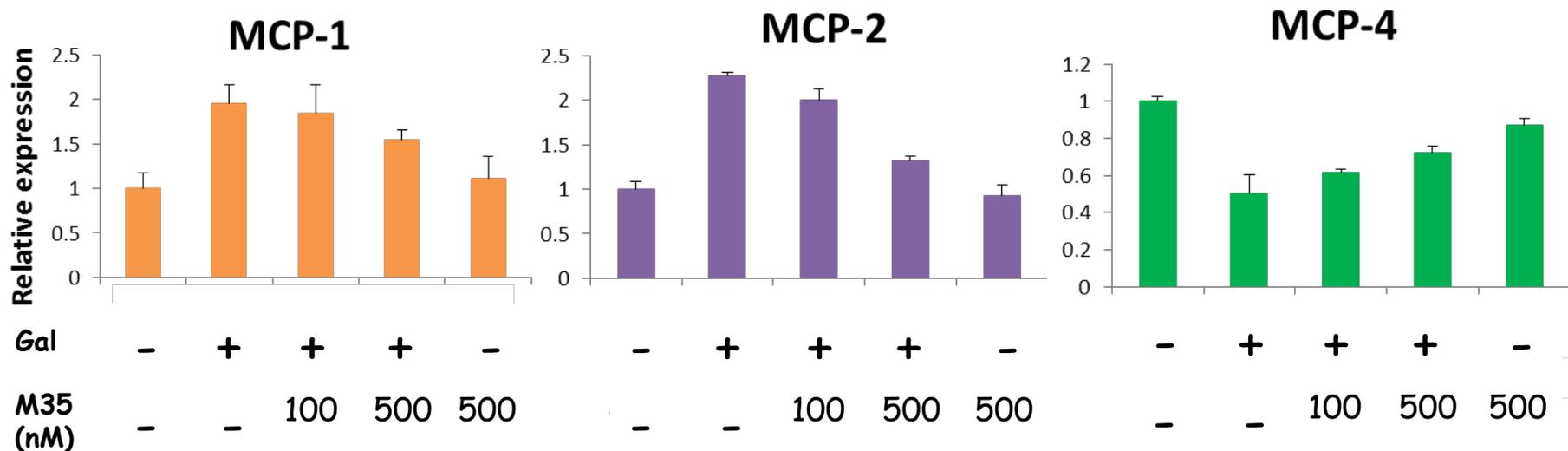
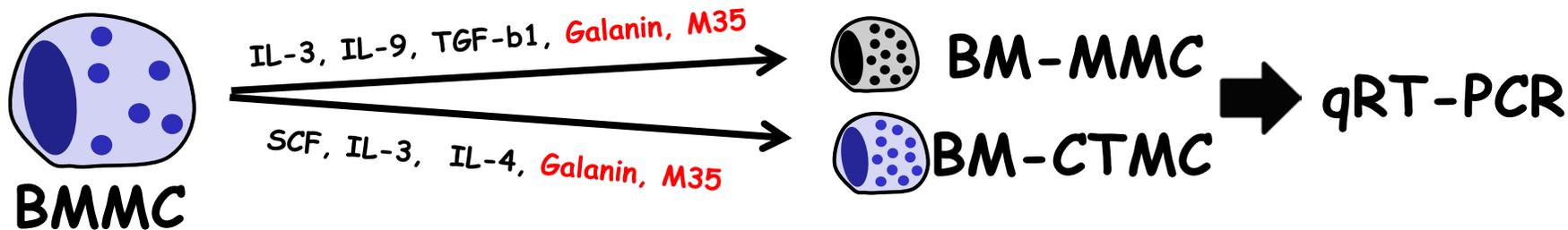
粘膜型マスト細胞  
(mucosal mast cell)

結合組織型マスト細胞  
(connective tissue mast cell)

	MMC	CTMC
顆粒内プロテオグリカン	コンドロイチン硫酸	ヘパラン硫酸
マスト細胞特異的酵素 (MCP)	MCP-1 MCP-2	MCP-4
脱顆粒応答能	IgE/抗原	IgE/抗原 compound 48/80
マスト細胞関連疾患	気管支喘息、炎症性腸疾患	アトピー性皮膚炎、蕁麻疹

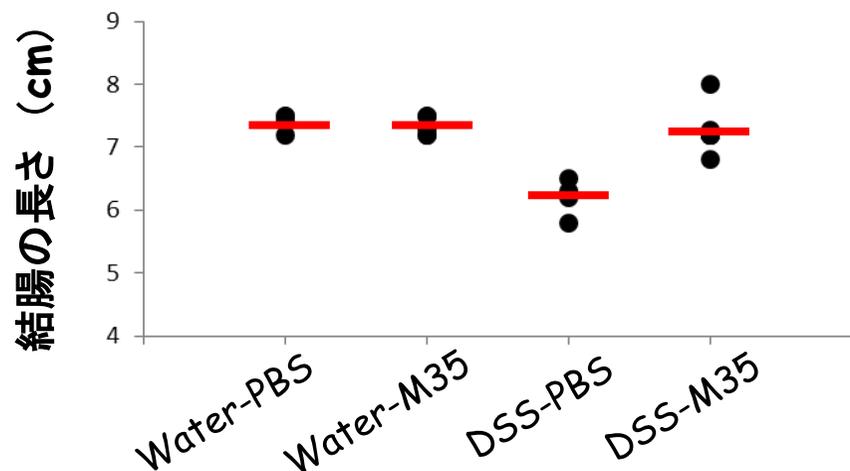
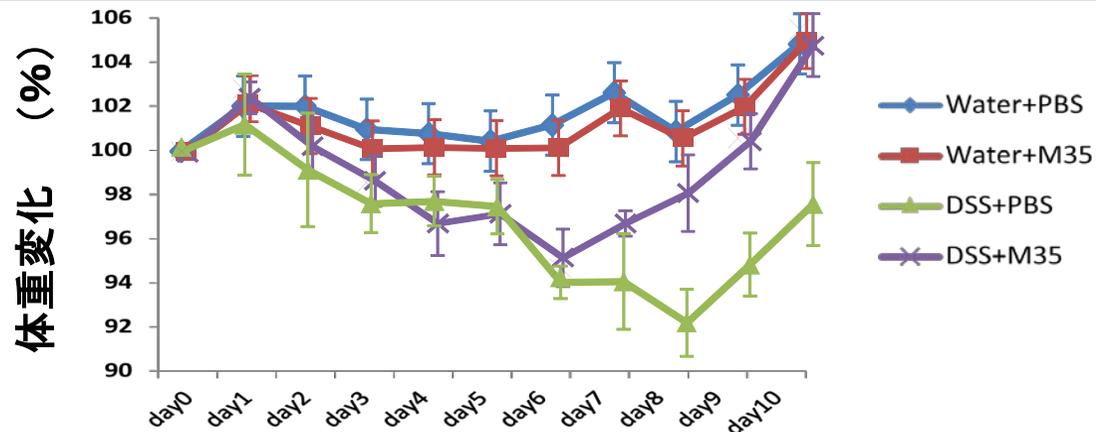
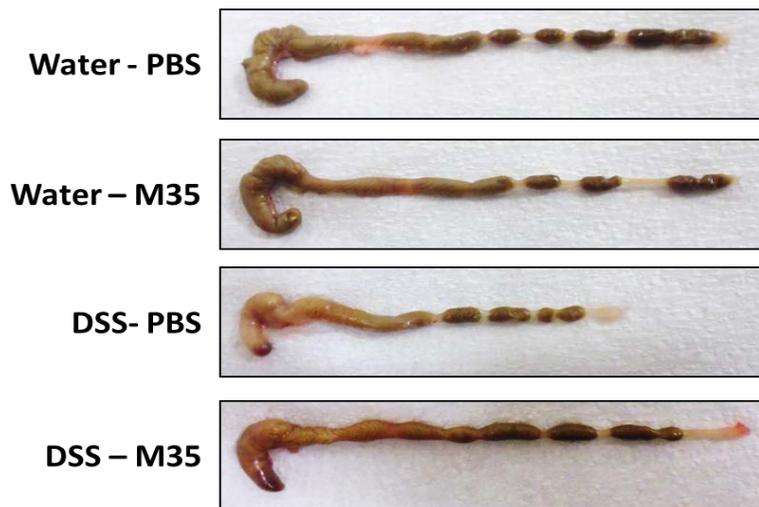
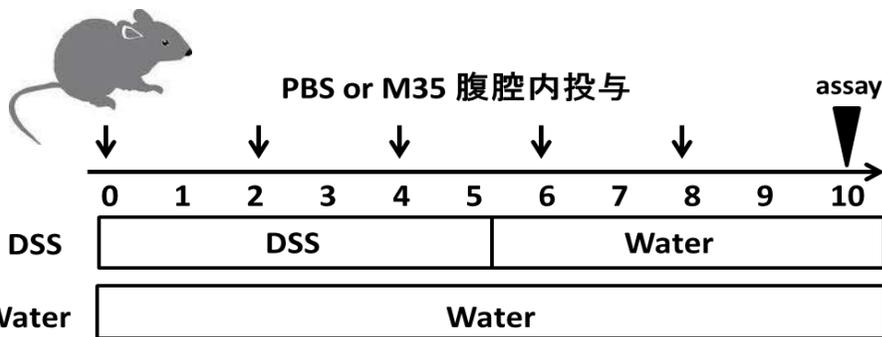
マスト細胞サブクラス特異的に発現する受容体や転写因子などは明らかになっていない。

# ガラニンおよびガラニンアンタゴニストがマスト細胞サブクラスの分化に及ぼす影響



遺伝子発現解析の結果、ガラニンに着目し、ガラニン又はガラニンアンタゴニストを作用させた結果、ガラニンは、MMC への分化を促進し、逆に CTMC への分化を抑制することが示され、ガラニンがマスト細胞の分化に関与している可能性が初めて示された。

# ガラニンアンタゴニストが腸炎に及ぼす影響



ガラニンアンタゴニストをデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘導性炎症性腸疾患モデルマウスに投与すると、腸炎の症状が緩和されることが示され、生体内でもガラニンがマスト細胞の分化に関わっている可能性が示された。

## (4) 抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援

### 評価軸

- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(②)

### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

### モニタリング指標

抗体・核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、創薬に関連した相談等に対する体制整備の状況(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、研究の進捗(②)、コストパフォーマンス向上の状況(②)

関連するプロジェクト: 創薬デザイン研究センター

### 抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援

- 創薬デザイン研究センターでは、独自のファージ抗体ライブラリー及び人工核酸アプタマーライブラリーを開発・保有しており、これらを活用したスクリーニングを実施することでバイオ医薬品シーズを探索している。日本医療研究開発機構や共同研究機関からの支援・依頼に対応するとともに、独自の基礎研究を推進することで、新たなバイオ医薬品に関する研究を行った。
- 抗体スクリーニングプロジェクトでは、医薬品候補分子の創出のために、各種新規抗体の作製や精製法の開発を行った。その中で、多様な特性を有するモノクローナル抗体の取得基盤の構築の一環として、本研究所が独自に研究してきた複数のターゲットに対して抗体スクリーニングを実施した。その結果、多数の有望なシード抗体分子の創出に成功した。具体的には、CD307c(FCRL3)のリファレンス抗体について、制御性T細胞の機能抑制効果を解析するとともに、CD307e(FCRL5)のリファレンス抗体について、FCRL5が高発現するB細胞の分化段階を明らかにした。これらの抗体による制御性T細胞の抑制解除及びB細胞由来腫瘍の治療薬として開発するために重要な基礎データの収集は、悪性腫瘍の新たな創薬ターゲットとなり得るものであり、社会ニーズの高いものである。
- 人工核酸スクリーニングプロジェクトでは、多様な特性を有した人工核酸の取得基盤の構築の一環として、がん細胞で多く産出される過酸化水素に応答して活性化する人工核酸の開発を行った。具体的には、塩基対形成に重要な部位に過酸化水素存在下で脱離する修飾を施した人工核酸の合成に成功した。さらに、アンチセンス核酸に搭載し正常細胞とがん細胞とでのアンチセンス活性の比較を行ったところ、正常細胞に比べてがん細胞で高い有効性を確認した。
- 本研究所が保有する創薬基盤技術を活用して、抗体のFc部分の改変や、新しい抗体医薬の鋳型の候補として、種々のタンパク質と抗体Fvの融合タンパクの創製等、抗体の性能向上に向けた最適化を実施し、創薬支援に適う技術的基盤を構築した。具体的には、多発性骨髄腫の治療薬としての開発を目指し、創薬ターゲットの一種であるBCMAに対し、本研究所が独自に抗体を創出し、同定したFvを用いて組み換え毒素融合タンパク質を作製した。このタンパク質は、BCMAを発現するがん細胞を効率よく殺傷することが他の共同研究施設でも証明された。本研究は多発性骨髄腫に対して新たな抗体医薬を提供する可能性を示すものであり、実用化につながるものである。
- コストパフォーマンス向上のため、抗体スクリーニングの確度向上を目指して、抗原の調整を含めた免疫技術やスクリーニング方法の多様化など各種技術の成熟化やアンチセンス核酸の確度向上を目指して、設計・評価したアンチセンス核酸の配列と活性との相関を把握することで、設計技術や評価技術の成熟化を図った
- 支援案件等の抗体作製、抗体デザインに関する広範なコンサルティングを実施可能な経験豊富なプロジェクト研究員2名を増員する等の支援体制整備を進めた。また、TargetMineデータウェアハウスをアカデミック使用のみから利用制限なしの公開に拡張する等、合理的なドラッグデザインの支援体制を整備した。抗体・核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等を26件実施した。

- ・ 抗体医薬品、核酸医薬品、予防・治療ワクチンなどの新しいカテゴリーの医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指す。
- ・ “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担う。

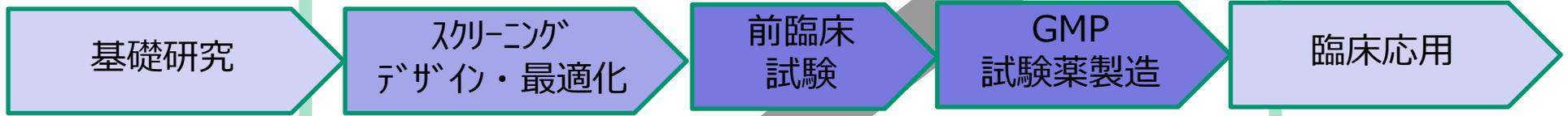
健康医療戦略室および  
厚労省 / 文科省 / 経産省  
の3省連携プログラム

実用化  
企業への導出  
を推進

**日本医療研究開発機構 (AMED)**

**創薬支援戦略部 (HQ)**

- ・創薬研究戦略策定
- ・コーディネート
- ・経費



創薬における“死の谷”

**理研 (文科省)**

低分子化合物  
スクリーニング支援など

**医薬健栄研 (厚労省)**  
**創薬デザイン研究センター**

抗体/核酸/ワクチン/  
薬用植物/インシリコ/最適化

**産総研 (経産省)**

天然化合物  
スクリーニング支援など

大学等アカデミア  
の創薬シーズ  
(創薬標的)

**その他支援機関等**

各種技術支援

## － 創薬支援ネットワークのテーマのうち医薬基盤・健康・栄養研究所による支援テーマ －

採択年度	課題名	代表研究者/所属	支援方法	ステージ
平成25年度	神経再生促進作用を持つ脊髄損傷治療薬の探索	武内 恒成 愛知医科大学	人工核酸スクリーニング	標的実用化検証
			生物資源(細胞)の提供	標的実用化検証
平成26年度	新規がん治療薬のためのコンパニオン診断薬の探索	目加田 英輔 大阪大学	抗体スクリーニング	スクリーニング
平成26年度	HCMVワクチンの探索	白木 公康 富山大学	生物資源(細胞)の提供	標的実用化検証
平成25年度	がん細胞の酸化ストレス防御機構を標的とする新規抗がん剤の探索	中別府 雄作 九州大学	生物資源(細胞)の提供	スクリーニング
平成26年度	緑内障を対象とした神経保護薬の探索	林 秀樹 東京薬科大学	抗体スクリーニング ・最適化	スクリーニング
平成26年度	小細胞肺がん治療を目的とした核酸医薬の探索	下條 正仁 大阪医科大学	人工核酸スクリーニング ・最適化	スクリーニング
平成27年度	低分子量Gタンパク質を標的とする新規がん治療のための核酸医薬の探索	菊池 章 大阪大学	人工核酸スクリーニング	スクリーニング

     : 医薬健栄研 新規支援テーマ

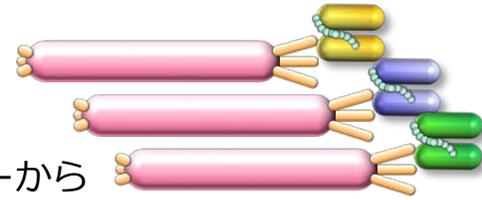
     : 医薬健栄研 支援終了テーマ

抗体ライブラリによる抗体の創製技術を駆使した研究

標的分子

## 独自のリソース ヒト合成抗体ファージライブラリ

4種、計130億もの多数のレパートリーから  
特異抗体スクリーニングが可能



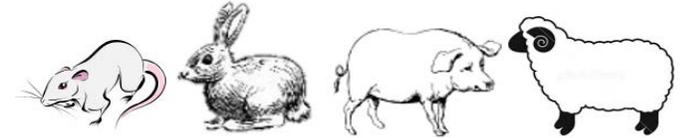
## 独自の技術

### 患者由来特異抗体の同定

シングルセル分取を用い、予後のよい患者由来の抗体を同定・組み換えDNA合成



### 多種動物由来抗体



### 電気細胞融合

高率にハイブリドーマを作製

### 抗体 cDNA

例

ペルツズマブ  
(パージェタ)

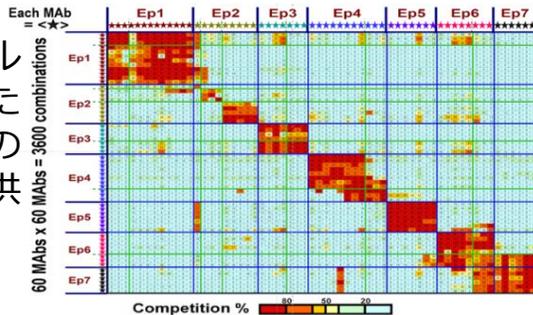
Her2



乳がん細胞

### ペアクローナル抗体の取得

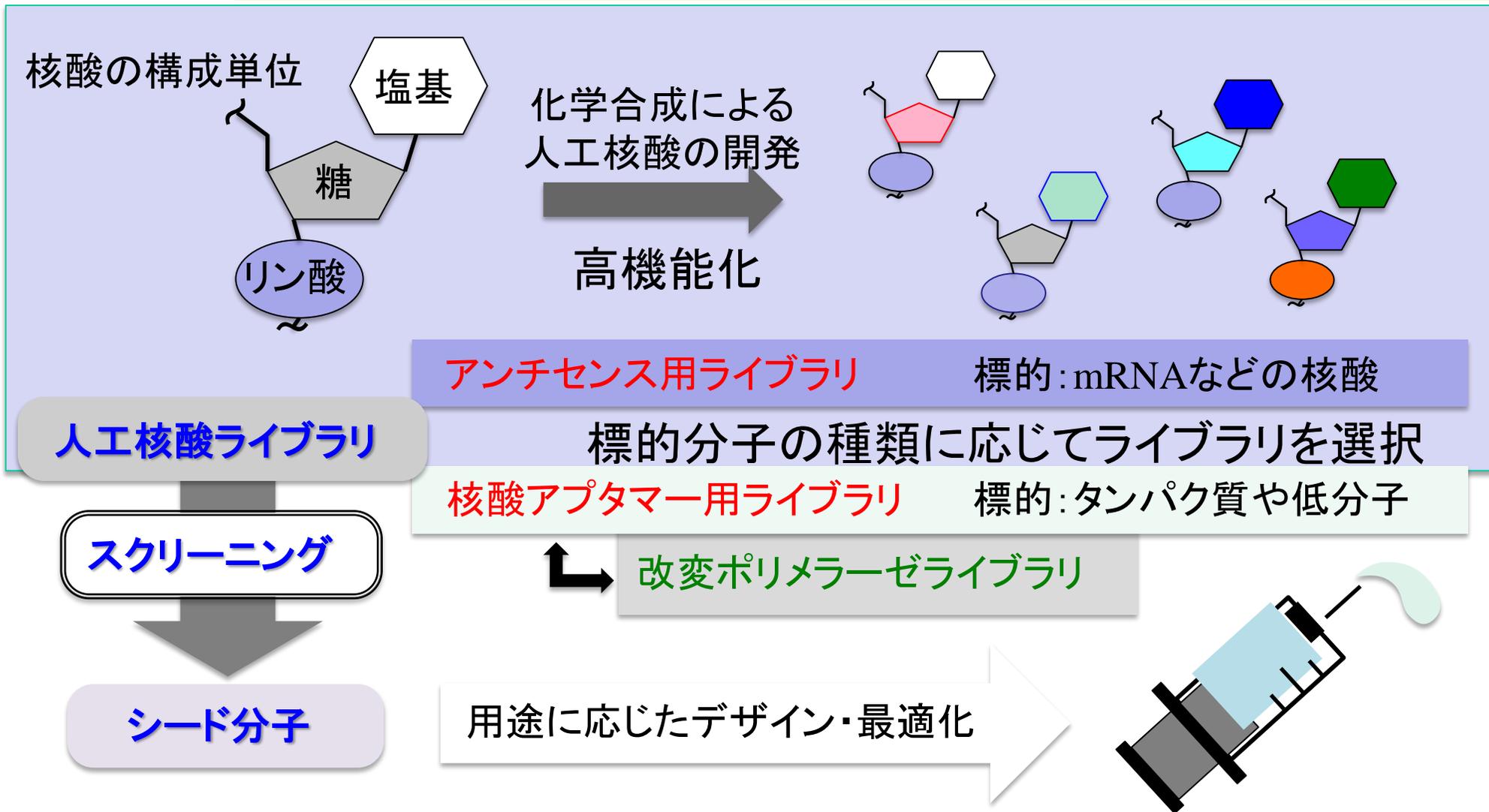
オリゴクローナル治療抗体開発のための2つの抗体のセットを取得・供給



結合部位ハイスループット分類

抗体

人工核酸を利用した高性能核酸医薬創製技術を駆使した研究



設計・合成した人工核酸を搭載するライブラリを構築しスクリーニング、デザインまでを一貫して行うことで日本発の核酸医薬開発を目指している

## 背景

High-through put screeningやCombinatorial Chemistryにおいては  
合成化合物の骨格の限界が叫ばれている

大村博士によるノーベル賞受賞により天然有機化合物に脚光

⇒ 国内の大規模天然物ライブラリーは、化合物あるいは微生物由来抽出エキスが中心



## 植物種

全世界に維管束植物は  
約270,000種



国内  
約7,087種

植物には奇異な骨格を有する有機化合物が多く含有

構造多様性を持つ植物成分はHTSには魅力である

## 優位性

国内に存在しない大規模植物エキスライブラリーの構築！

- ⇒ 植物エキスライブラリーの構築には、**植物同定の専門性**が必要
- ⇒ 応用としては、HTSへの適用やCombinatorial Chemistryに最適な化合物群
- ⇒ 更に、多成分系のエキスライブラリーから効率良い活性化合物の特定技術の開発



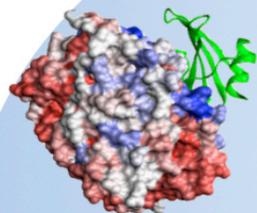
## 画期的な医薬品シーズの発見

国内種を中心とした植物抽出エキス約10,000種類（2016.3現在）  
のライブラリーをスクリーニング用に提供

1. ドラッグデザインへの汎用的、合理的なアプローチ
2. 分子認識からシステムまでをカバーした独自の基盤技術

### 新技術の開発と改良

#### 創薬標的の同定・解析

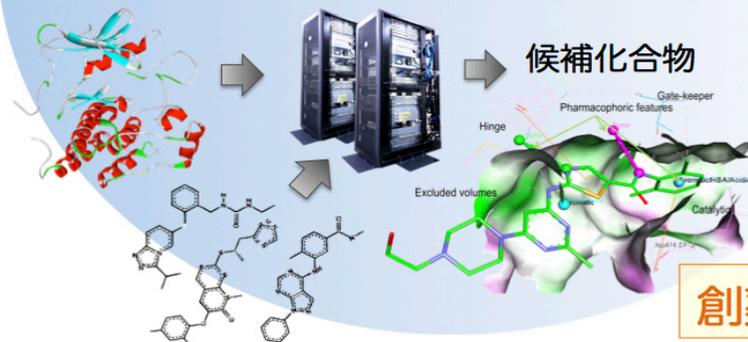


**TargetMine**

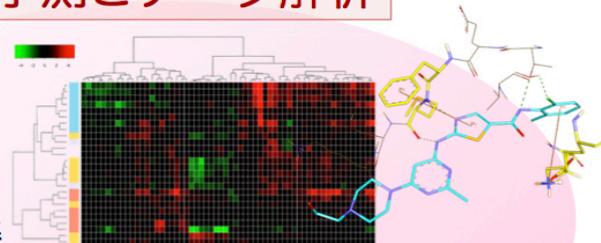
データウェアハウス

構造・機能・相互作用予測

#### インシリコスクリーニングと最適化



### 予測とデータ解析



応用と支援



仮説の提示

検証結果の  
フィードバック



実験による検証

HA-PHB2	+	+	+	+	+	+	
FLAG-BIG3 <sub>1-434</sub>	+	-	+	-	+	-	
FLAG-BIG3 mutant	-	+	-	+	-	+	
anti-FLAG							50
anti-HA							37

創薬支援ネットワーク・所内外との共同研究

**インシリコ予測のみで、生理活性を持つ化合物の同定と設計に成功する独自技術の構築に成功！**

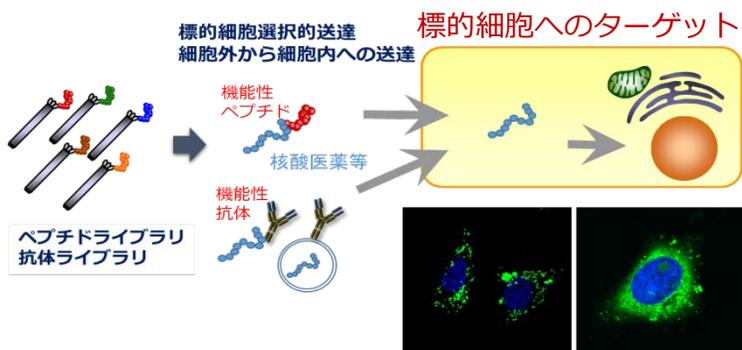
**低分子ヒット/リード化合物のポテンシャルな創製プラットフォームへ！**

**研究目的** **バイオ医薬品等の最適化(有効性・安全性の向上) 技術の研究・支援を通じて難治性疾患・希少疾患等に対する革新的医薬品の開発を推進**

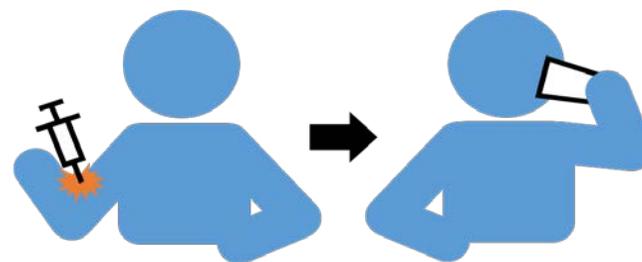
**研究内容** **薬物送達システム (DDS) キャリアの探索・最適化**

医薬品への応用を目的に、抗体医薬や核酸医薬等の高機能化および最適化支援のため、ペプチドライブラリや抗体ライブラリを活用したDDSキャリアの創製技術の確立を進める。

**体内動態・細胞内動態の制御等**



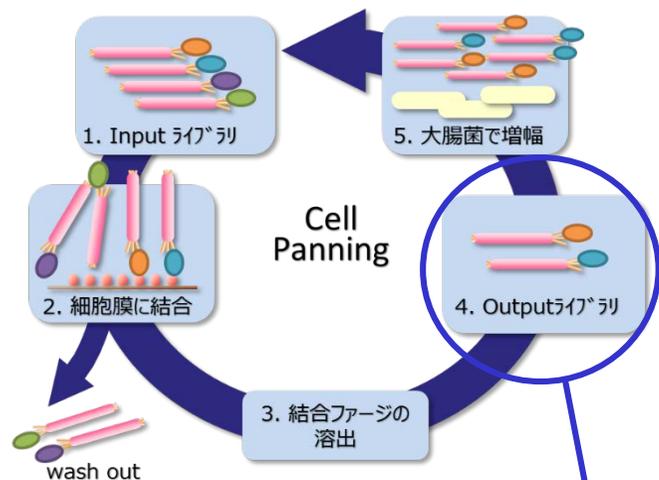
**投与経路の最適化**



新規「Cell Penetrating Peptide (CPP)」「Protein Transduction Domain (PTD)」の探索

## セルパニング

ペプチドライブラリー  
(一億種類以上の多様性)

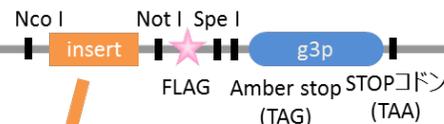


細胞膜に対する結合性を利用した濃縮操作（セルパニング）を実施

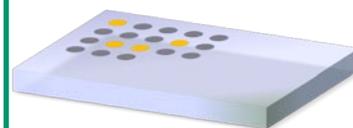
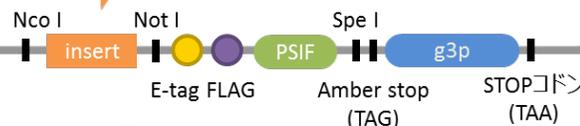
**細胞膜付着性のペプチドを選別**

## 活性スクリーニング

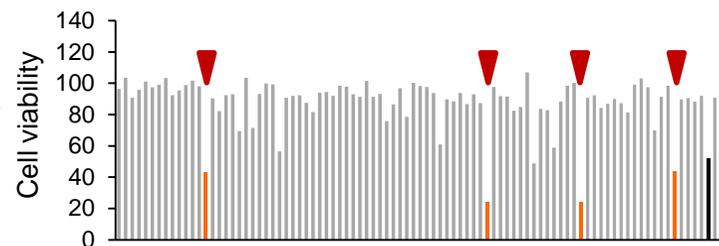
候補クローンのプラスミド



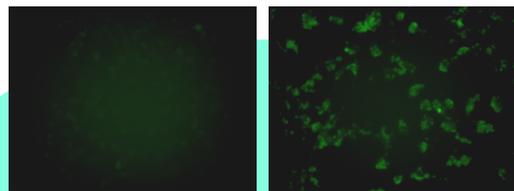
PSIF融合タンパク質発現ベクター



A431細胞に対して  
細胞傷害スクリーニング



**細胞膜侵入性のペプチドを選別**



細胞内導入効率の向上



送達分子の凝集性の改善

## A. 医薬品等に関する事項

### 1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

#### 平成27年度 研究業績

- 共同研究件数(基準値:13件) ..... **19**件(基準値比:146%)
- 特許出願件数(基準値:8件) ..... **13**件(基準値比:162%)
- 査読付き論文発表件数(基準値:76報) .. **87**報(基準値比:114%)
- 学会発表件数(基準値:256回) ..... **266**回(基準値比:103%)

※基準値は前中期期間5年間の平均値

# 医薬品等に関する事項 (生物資源に係る研究及び創薬等支援)

## A. 医薬品等に関する事項

### 2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

- (1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援
- (2) 薬用植物に係る研究及び創薬等支援
- (3) 霊長類に係る研究及び創薬等支援

# A. 医薬品等に関する事項

## 2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

評価結果 B

### (1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

#### 評価軸

- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(②)

#### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

#### モニタリング指標

各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、細胞等培養技術の普及状況(①)、規制研究の進捗(①)、データベースの構築状況(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、生物資源開発及び情報付加の進捗(②)、生物資源の提供状況(②)、倫理申請状況(②)、他機関等との連携状況(②)、他機関等に対する技術提供及び支援の状況(②)

関連するプロジェクト: 難病資源研究室、培養資源研究室、政策・倫理研究室、ヒト幹細胞応用開発室、疾患モデル小動物研究室、難治性疾患治療開発室

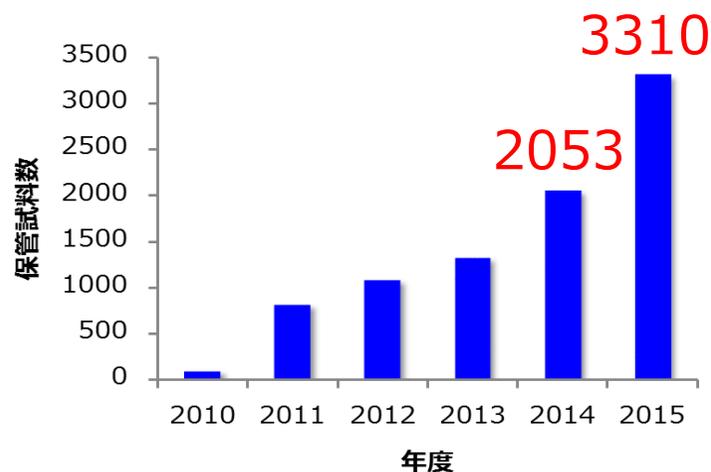
# 主な業務実績等

## 難病・疾患資源に係る研究及び創薬等支援

- 培養資源の情報付加による高度化を目的として、がん関連遺伝子のプロファイリングを行うとともに、これら細胞プロファイリングデータのサーバーを拡充して、利用者への提供を開始した。また、細胞の動画情報として256本の動画を公開した。
- 寄託されているヒトiPS細胞株の幹細胞特性検査を行って資源化を行い、培養資源研究室に提供した。ヒトiPS細胞株の形態による品質管理法の開発を行った。また、細胞等培養技術の普及を目指し、培養技術指導等を行った。
- 創薬・疾患研究に有用なヒト幹細胞、発光細胞等の細胞資源の品質管理を行い、70株の新規細胞登録を行い、分譲を開始した。培養細胞4,474試料を分譲供給した。また、難病資源バンクにおいて1,257の試料収集を行った。
- 疾患モデル動物について、新たに17系統を収集、資源化(保存、品質管理)し、詳細な疾患関連情報とともにホームページに公開した。疾患モデルマウスの分譲を39件を行い、うち13件の海外への分譲については、専任の事務担当者を置き、追加の微生物検査など先方の希望にきめ細かく対応することができ、件数も増加傾向であった。
- モデルマウスの凍結胚・凍結精子の保護預かりサービスを598件、保護預かりのためのサポートサービスを108件行った。保護預かり及び保護預かりのためのサポートサービスの合計件数は706件であり、平成26年度の627件と比較して13%増加した。
- 遺伝毒性検出のため国連報告等に用いた独自開発の17系統のマウス、がん等約70系統マウス7万匹、臓器組織 25万件、可移植性がん、生活習慣病自然発症マウス等の整理を行い、データベース化と技術・情報提供の準備をした。
- 臨床がん等ヒト疾患組織移植・維持PDXモデル30種の新たな樹立を行い、その情報と移植技術等の提供を行った。前立腺がん・肥大症PDXモデルについては国際会議(米国、平成27年6月)で基調講演を行った。
- 希少疾病創薬Gatewayを開始し、Clinical Innovatin Networkにて難病分野を担当、創薬資源・患者の所在・位置情報をデータベース化するため、創薬Gatewayのコンテンツとして「創薬支援データベース統合検索」、「メディカル・バイオリソース・データベース」を構築、創薬資源(細胞バンク、難病バンク、動物資源)の横断的検索を可能とした。患者の所在・位置情報のデータベース化にむけ、創薬GatewayのコンテンツにR-Square (Researchers x Rare disease patients)を構築、治験参加を志向する難病患者所在として患者団体と連携、パーキンソン病、ALSおよび高安大動脈炎の各々の患者会の情報を把握した。
- 医薬基盤研究分科会と健康栄養研究分科会の2つの倫理委員会の運営を開始し、企業、大学等研究機関との共同研究にかかる倫理審査を行った。
- 各種媒体等への掲載、取材を8件行った。

【難病研究資源バンク】 本年度収集試料数：1,257試料、試料総数：3,310試料  
【収集機関】

### 【収集試料数推移】



岩手医科大学	国立病院機構宇多野病院	新潟大学
愛媛大学	国立病院機構京都医療センター	八戸赤十字病院
大阪大学	国立病院機構北海道医療センター	兵庫医科大学
神奈川県立こども医療センター	国立病院機構長崎川棚医療センター	広島大学
金沢医科大学	埼玉医科大総合医療センター	山口大学
北里大学	札幌医科大学	理化学研究所 / 先端医療センター病院
九州大学	産業医科大学	
近畿大学	聖マリアンナ医科大学	
熊本大学	東京医科歯科大学	
神戸大学	東京女子医科大学	
国立成育医療研究センター	東京女子医科大学八千代医センター	
国立循環器病研究センター	長崎大学	

【ヒト組織バンク】 本年度収集試料数：新鮮組織6試料

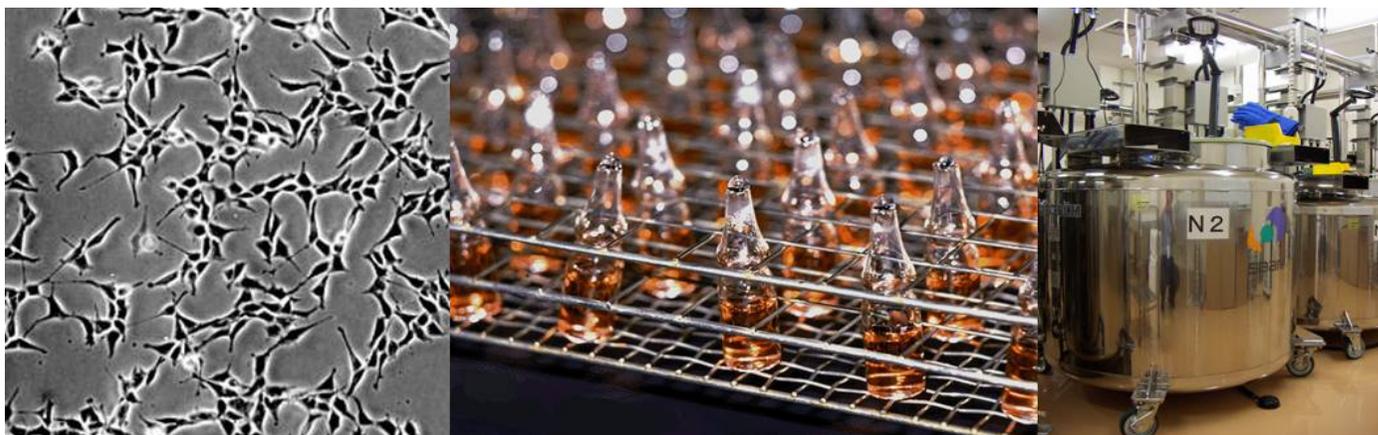
バンク	総試料数
遺伝子	15,481クローン
B細胞株・DNA	2,140株、16,586チューブ
ヒト組織	169試料（凍結組織132試料、固定組織37試料）+ 65試料；2,128チューブ（加工試料）；肝ミクロゾーム4試料その他1試料を132チューブに分注、口蓋扁桃15試料を182チューブに分注、脂肪前駆細胞11試料を253チューブに分注、滑膜細胞25試料を1,393チューブに分注、皮膚繊維芽細胞5試料を101チューブに分注、皮膚角化細胞1試料を9チューブに分注、皮膚メラノサイト3試料を58チューブに分注

# 生物資源に係る研究及び創薬等支援について

## JCRB細胞バンク

JCRB細胞バンクとして1984年より事業を開始：国内最初の公的細胞バンク

厚生労働省の細胞バンクとして、創薬・疾患研究を支える重要な細胞を収集し、国内外の研究者に高品質な細胞を提供



ウイルス検査等  
を含む徹底的な品質  
管理を実践

### 細胞バンク事業

- ❖ 細胞資源の収集(創薬研究に有用な資源の収集)
- ❖ 細胞資源の提供(迅速・簡便なシステムの構築)
- ❖ 細胞資源の品質管理(高品質細胞の提供)

### 細胞バンク事業推進するための研究

- ❖ 新規細胞資源開発(資源の充実を図るため)
- ❖ 品質管理法開発研究(細胞品質の高度化のため)
- ❖ 細胞特性解析研究(利用者への情報提供のため)

# 生物資源の提供に関する業績

## 年次目標3000サンプル

### ◆ 細胞分譲数

4,474サンプル(昨年度比:111%)  
(H26:4,022サンプル)

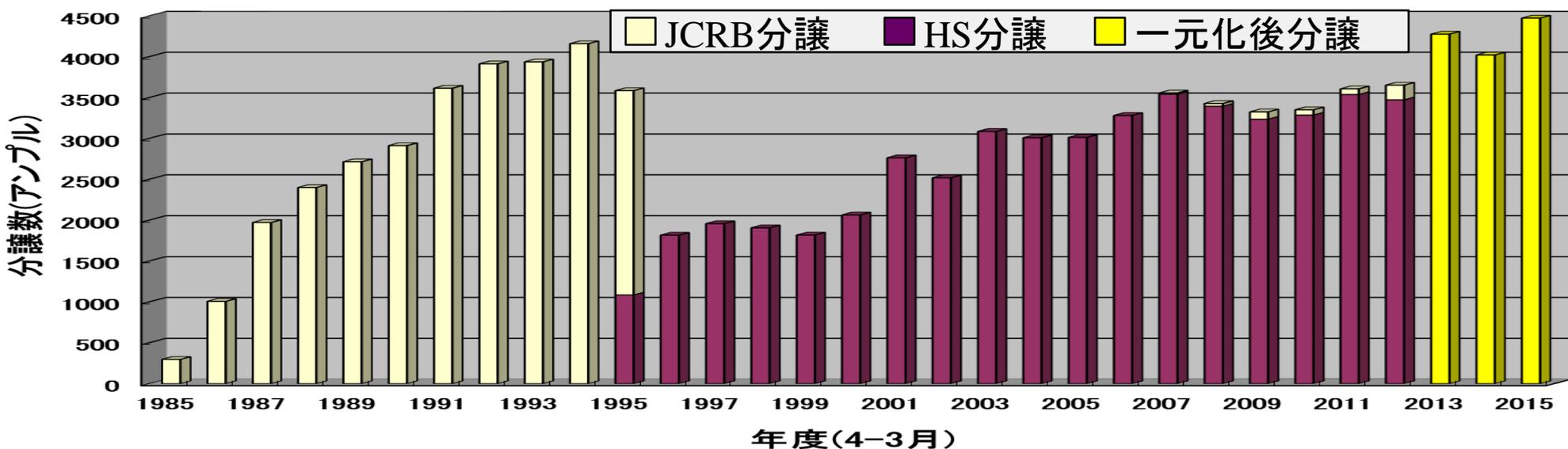
**過去最高**

### ◆ 細胞分譲件数

2,599件(昨年度比:108%)  
(H26:2,417件)

分譲数・分譲件数 増加  
ユーザー獲得の効果あり  
(リピーター獲得)

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)



海外分譲作業の低減: 通関, 輸送会社手配, 利用者対応など



## Webで公開

- ◆ 新規寄託細胞データ登録(79細胞)  
細胞管理システムにより詳細細胞情報を入力
- ◆ 資源化細胞データ公開(70細胞)  
資源化終了後HTML形式で細胞情報作成

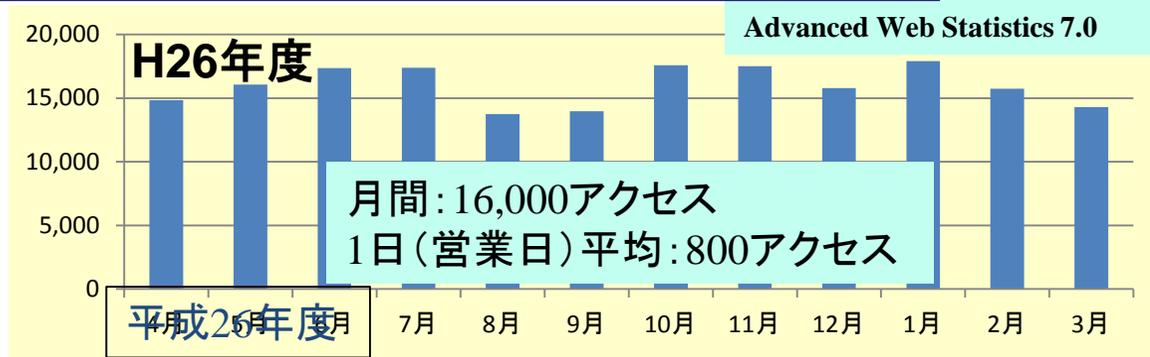
関連サイト・リンク

お知らせ一覧

## 平成26年度

### 動画による細胞情報提供の開始

- 細胞の増殖過程を視覚化
- 細胞情報の充実
- 問い合わせの低減



平成26年度



## 平成27年度

### 動画による細胞情報提供の充実

256本の細胞増殖動画を公開

### 細胞プロファイリングデータサーバーの拡充

がん関連遺伝子プロファイル情報

## (2) 薬用植物に係る研究及び創薬等支援

### 評価軸

- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(②)
- ・研究や支援の成果等が高品質かつ安全な薬用植物等の安定供給につながっているか。(③)

### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②、③)

### モニタリング指標

地方公共団体、企業等への技術移転件数(①)、種子交換件数(①)、各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、国際動向等に係る情報収集及び提供の状況(①)、麻薬関連植物の遺伝子領域等の情報整備状況(①)、特許出願件数(②、③)、論文発表件数(②、③)、学会発表件数(②、③)、研究の進捗(②)、薬用植物等に係る遺伝情報等の収集、整理及び発信の状況(②)、品種登録(出願)に向けた取組及びその進捗(③)、薬用植物栽培指針の作成状況(③)、地方公共団体及び業界団体等との連携実績(③)

関連するプロジェクト: 薬用植物資源研究センター

# 主な業務実績等

## 薬用植物に係る研究及び創薬等支援

- シャクヤク新品種「べにしずか」の品種登録が完了し、350株を増殖した。ウラルカンゾウ新品種は373株増殖し、審査に対応した試験圃場を設置した他、生産圃場に種苗を提供し、生育調査及び栽培指導を行った。開発したシャクヤクの遺伝子鑑別法について、鑑別能の評価を行った。
- オニゲシ特異的遺伝子について発現解析等に使用可能な全長cDNAのクローニングを行った。シナマオウ21クローン及びキダチマオウ2クローンについて、シュート増殖及び発根のための培養条件を検討し、全てのクローンが安定して継代・維持・増殖が可能な条件を明らかにした。また、他殖性が強く、性質にばらつきの大きいミシマサイコ種子を材料に、組織培養技術により、遺伝的に均質なクローン苗の作出に成功した。
- 水耕ウラルカンゾウ地上茎挿し木法による苗の増殖及びパミスを支持体とする水耕栽培に対する1%酸化型グルタチオン粒剤(1%GSSG)施肥の効果を調べた結果、1%GSSG添加は、発根率の向上、根の収量増加、グリチルリチン酸含量増加効果があることが判明し、GSSG存在下でわずか213日間パミス水耕した根のグリチルリチン酸含量は3%以上であった。
- 薬用植物スクリーニングプロジェクトにおける植物ライブラリー構築では、各研究部の協力を得て野生植物の採取を積極的に行い、今年度は2,322の植物エキスを作成した。
- 塩誘導性キナーゼ3(SIK3)欠損は、軟骨細胞の肥大化を抑制し、軟骨を増やすことが確認されており、SIK3阻害性スクリーニングによりワラビ成分 Pteroisn B 及びその関連化合物が活性成分として単離され、変形性膝関節症の治療薬シーズとしての可能性が示された。
- 生薬・薬用植物に関する国際調和のための西大西洋地区討論会FHH(Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines)に資する各国局方及び規格書の比較調査を実施した。また、ISO/TC249国際会議に出席した。
- 薬用植物総合データベース研究事業の一環として、国内流通生薬40品目181種類の熱水抽出エキスを作成し、その内8品目についてLCMSによる産地別の成分差異について検討した。キジツについては主成分分析で産地別に分かれる傾向が見られた。この違いを詳細に検討した結果、neohesperidineが浙江省産に多く、広西省産には少ないことが判明した。また、国内市場流通生薬の熱水抽出エキス10生薬130点について、味認識装置による味覚評価並びに分光測色計による色測定を行った。
- 薬用植物種子交換・保存用として920点を収集・確保し、保存した。また、種子交換により、ニチニチソウ20点、エゾウコギ、スペインカンゾウ、キハダ各7点等を含む540点を収集し、貯蔵した。
- 都道府県、自治体の要請に応じて秋田県、北海道陸別町、北海道名寄市他で栽培技術に関する講演を行った。さらに岡山県井原市においてシャクヤク新品種「べにしずか」の栽培技術講習会を実施した。
- 2015年度用種子交換目録「Index Seminum 2015」を62ヶ国396機関に配布し、1,239点の請求に対し1,017点(66機関)の種子を送付した。今年度採取・調製した種子に基づいて2016年度用種子交換目録「Index Seminum 2016」を作成した。
- 大学、公的研究機関等に対し、種子510点、植物体1,279点、生薬842点、さく葉標本23点、分析用サンプル50,890点、化合物1点を供給した。
- 「麻薬関連植物に関する講習会」を9回開催し、32団体(119名)に対して、講義並びにケシ等の植物の解説を行った。
- 平成25年3月より一般公開された薬用植物総合情報データベースは、平成27年1月から12月までの1年間で100,158件(月平均8,347件)の検索利用があった。また、薬用植物総合データベースの拡充と情報整備に関するAMED研究委託事業では、資源分譲に関する情報提供機能の強化のため、植物目録2011に収載されているセンター保有の資源について、データベースに情報を収載する等、さらなる改良を進めた。
- ハマボウフウ及びメハジキの栽培指針(案)を作成した。 ○各種媒体等への掲載、取材を16件行った。

# 薬用植物資源研究センター (北海道・筑波・種子島)

## 国内唯一の薬用植物に関する総合研究センター

本センターでは、薬用植物資源を国民の健康増進に役立てるため、以下を行っている。

- 1) 薬用植物の収集、保存及び供給。
- 2) 薬用植物に関する情報の整備及び提供。
- 3) 薬用植物の保存・増殖・栽培・育種に必要な技術並びに化学的・生物学的評価に関する研究開発。

「甘草」の世界初の水耕栽培に成功し、土壌汚染、残留農薬等の危険がないクリーンな甘草の国内栽培化を可能にしたことにより、平成23年の**第9回産学官連携功労者表彰 厚生労働大臣賞**を受賞した。

### ・薬用植物

その名の通り、薬として使用される植物。漢方薬、民間薬及び関連医薬品の原料、健康食品等として古来、世界各国で種々の薬用植物が活用されている。



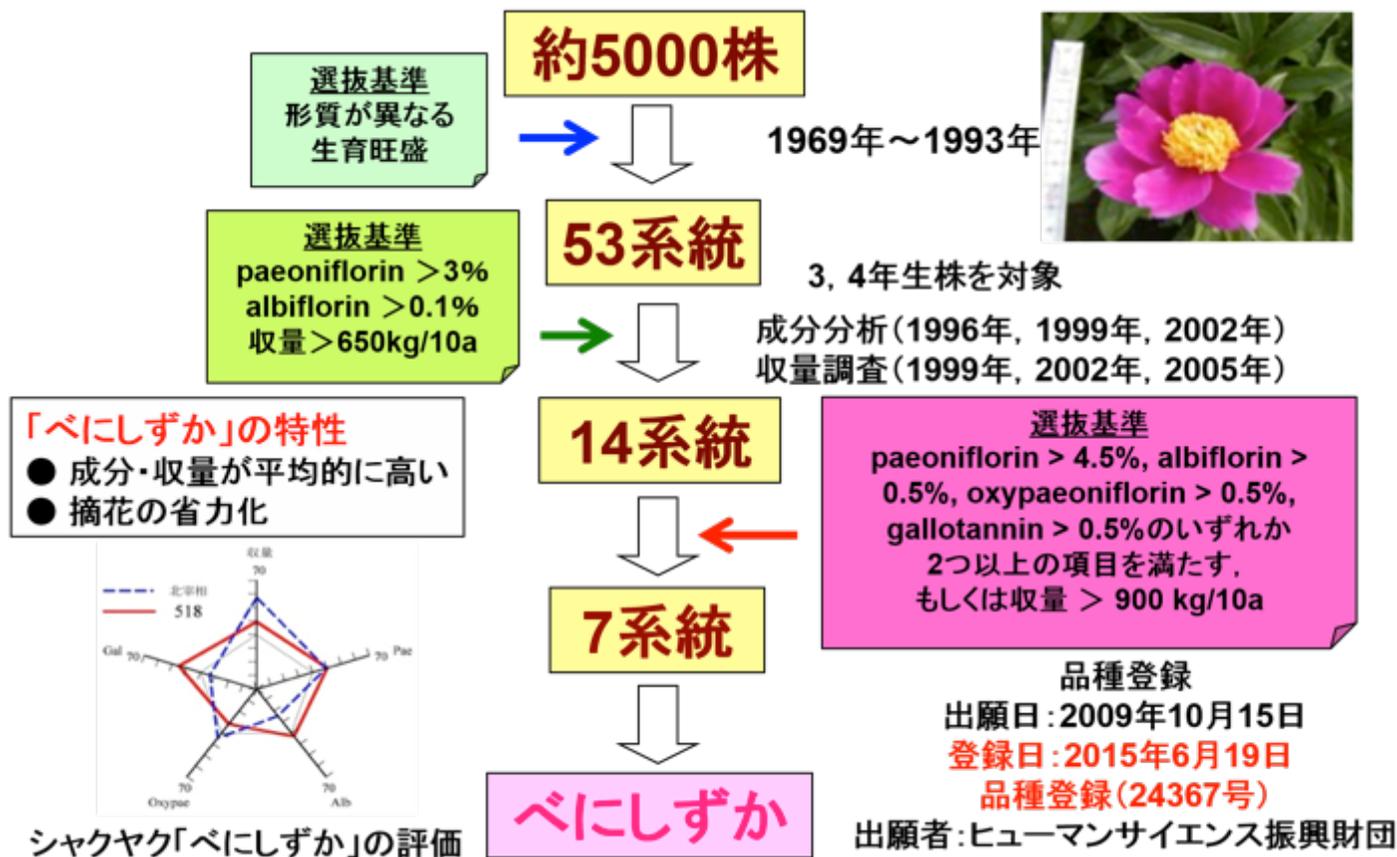
【300日 栽培の状況】



水耕栽培

土耕(筒栽培)

# シャクヤク新品種「べにしずか」の品種登録が完了した



## 平成27年度までの成果

成分・収量が平均的に高く、摘花の省略化が可能なシャクヤク新品種「べにしずか」を選抜し、品種登録が完了した。また、苗を350株増殖し、生産地の圃場へ定植した。

## 今後の計画

引き続き岡山県井原市における生産地育成を目的とした種苗の供給、栽培指導を行う。

# シャクヤク新品種「べにしずか」の、遺伝子鑑別法の開発に成功した

Sample	Nucleotide positions*															
	147	163	176	213	225	244	276	336	369	393	453	535	543	627	704	
#1 北宰相	G	R	R	G	T	Y	K	G	R	A	C	A	A	W	S	
#2 べにしずか	G	R	R	K	T	Y	G	R	A	R	S	W	NA	NA	C	
#3 1570-10(大和)	G(A)	R	R	K	T(C)	Y	G	R	A	G(A)	S	W	NA	NA	C	
#4 1500-10(新潟)	G	R	R	K	T	Y	G	R	A	G	G	T	NA	NA	C	
RE sites	Sau96I									AfaI						

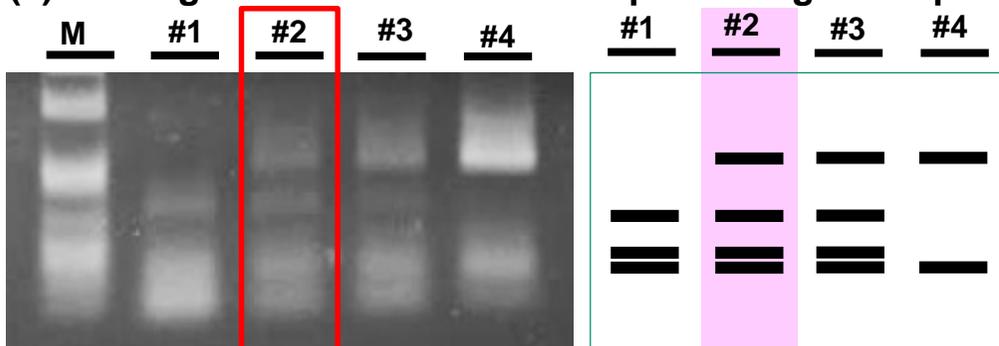
R:A/G, K:T/G, Y: C/T, S: C/G, W: A/T, ( ): weak signal

ambiguous region

\*: Nucleotide positions corresponds to the sequence data of sample #1

## PCR-RFLP法によるシャクヤク優良品種の識別

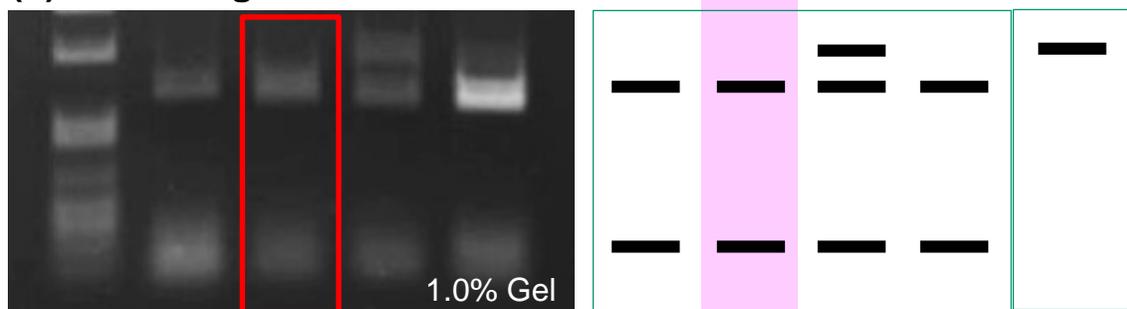
(a) AfaI digested



M:  $\lambda$ PstI marker  
#1: 北宰相  
#2: べにしずか  
#3: 1570-10  
#4: 1500-10

Pattern 1 2 2 3

(b) Sau96I digested



Pattern 1 1 2 1 3

## 平成27年度までの成果

シャクヤク新品種「べにしずか」の遺伝子識別法の確立を目指し、花色に関わるフラボノイド生合成遺伝子に着目し、変異点情報の解析の結果、主要優良品種のPCR-RFLP法による遺伝子識別法の開発に成功した。

## 今後の計画

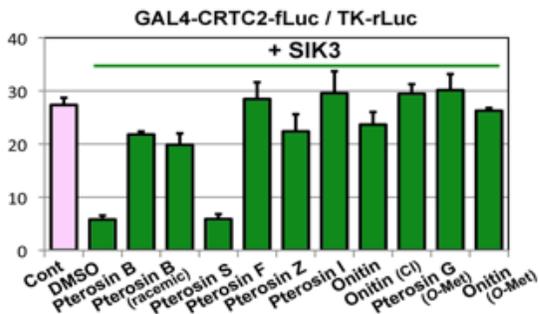
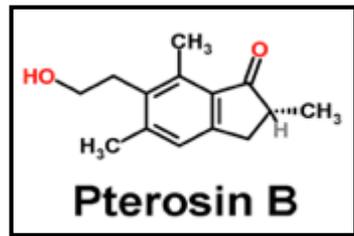
引き続き、各種シャクヤク新品種の遺伝子情報を活用したより簡便な植物鑑別法の確立に向けて検討を行う。

# ワラビ成分 Pterosisin B が変形性膝関節症 (OA) の治療薬シーズとして有効であることを見出した

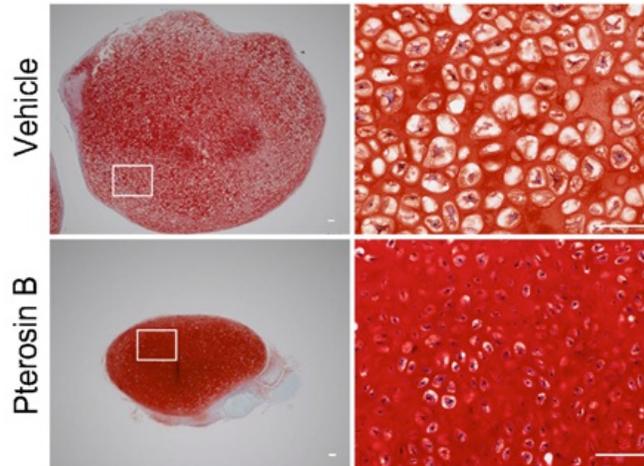
## Pterosisin Bの有効性確認

ヒトiPS細胞由来軟骨細胞病態モデルでの検証

\* 軟骨細胞肥大化は変形性関節症における病的変化 \*



SIK3スクリーニングシステムによりワラビ成分 **Pterosisin B** を活性成分として同定



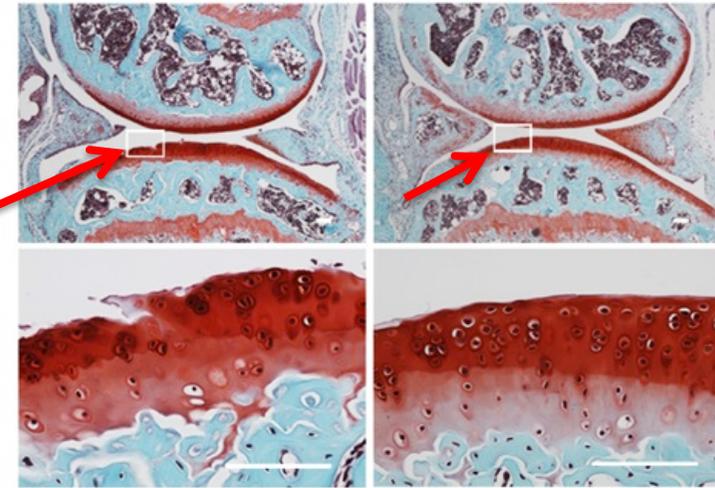
Pterosisin Bは軟骨細胞の肥大化を抑制！

*Nat Commun.*, 10959 (2016)

基盤研(代謝疾患関連タンパクP)  
京都大学CiRA(妻木研)・富山大学

マウス半月板損傷モデルでの検証

半月板損傷



Vehicle

Pterosisin B

Pterosisin Bは半月板損傷させたマウスの膝関節軟骨を保護した

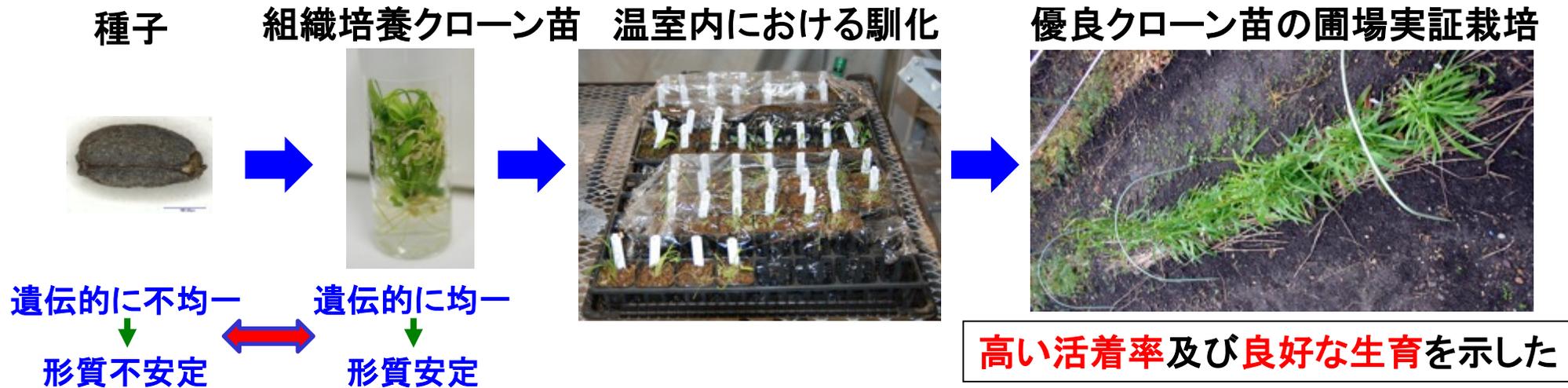
## 平成27年度までの成果

塩誘導性キナーゼ3(SIK3)欠損は、軟骨細胞の肥大化を抑制し、軟骨を増やすことが確認されており、SIK3阻害性スクリーニングによりワラビ成分 Pterosisin B 及びその関連化合物が活性成分として単離され、変形性膝関節症の治療薬シーズとしての可能性が示された。

## 今後の計画

Pterosisin B の活用による変形性膝関節症の新規創薬標的と新たな治療戦略を提案する。

## ミシマサイコ優良クローン苗の作出に成功し、その実証栽培を開始した



シュートの生育、発根とも良好で、  
組織培養による増殖が可能な  
**優良クローンの選抜に成功！**

本成果は日本薬学会(2016年3月28日)  
においてハイライト要旨に選出！

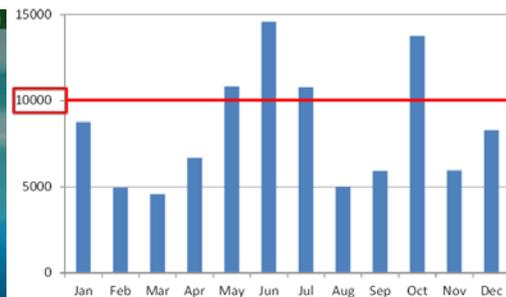
### 平成27年度までの成果

他殖性が強く、性質にばらつきの大きいミシマサイコ種子を材料に、組織培養技術により、遺伝的に均質なクローン苗の作出に成功した。作出クローンより、生育、発根ともに良好な優良クローンを選抜し、増殖した。得られた培養クローン苗を圃場での実証栽培に供した結果、良好に活着し、生育することを確認し、本クローン苗は、今後の高品質かつ安定な苗供給に資するものと期待される。

### 今後の計画

引き続き、実証栽培を継続し、植物の形態、収穫物の収量、品質等を、従来栽培品と比較する。

## 薬用植物総合情報データベースの 拡充と情報整備を行った



年間検案件数100,158件！  
月間平均8,347件！



## 平成27年度までの成果

平成25年3月より公開された薬用植物総合情報データベースは、平成27年の月間平均検索回数8,347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。H27年度は、公開以来、初めて年間検案件数が10万件を突破した。平成25年度から開始された第二期の研究事業(平成25年～27年)では、更なる情報の充実化を図るとともに各種項目におけるデータ挿入、項目間横断的多様性評価研究を進めた。

## 今後の計画

各種情報の更なる集積、新規カテゴリーの情報収集、公開を予定している。その後、日本で使用される全ての生薬に関する情報収集及びそれら情報の公開を目指している。

### (3) 霊長類に係る研究及び創薬等支援

#### 評価軸

- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(②)

#### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

#### モニタリング指標

- 各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)
- ・学会発表件数(②)、カニクイザル供給頭数(正常/疾患モデル)(②)、共用利用施設の利用率又は利用件数(②)、SPFサル類の保有数及びカニクイザル生産頭数の管理状況(②)、研究の進捗(②)

関連するプロジェクト: 霊長類医科学研究センター

## 主な業務実績等

### 霊長類に係る研究及び創薬等支援

- 特定感染微生物非汚染(SPF)カニクイザルの更なるクリーン化、高品質化を目指して血液検査等各種検査手法を確立した。
- 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行い、供給ザルの品質管理を実施した。
- 霊長類を用いた研究開発ではヒトでは困難な幹細胞の生体内移入とその後の動態をMRIにて検索した。
- カニクイザルを用いた移植細胞動態追跡システムによって脳や肝臓、筋肉内に移植細胞が確認されたことにより、本システムの再生医療評価系としての有用性が示された。
- カニクイザルにおける不妊の原因である子宮内膜種はヒトと同様の組織反応を示し、ヒトのモデルとなりうることが確認された。
- ヒトモデルとなりうるカニクイザルモデルとしてエイズウイルス感染症モデルを樹立した。
- アジュバント分子探索においては抗酸菌分泌抗原Ag85組み込みエイズウイルスでの検証を行った。
- 難病モデルとしてプリオン病は、当センター以外では検証不可能なモデルであり、そのモデルにおいて発症前診断の可能性が示唆された。
- カニクイザルが最も実験動物としてヒトに近いと考えられている結核感染症では新規のBCGの開発を行った。
- 粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発が行われており、遺伝子組み換えウイルスワクチンでは世界で初めて霊長類においてワクチン効果が認められた。
- 平成27年度のカニクイザル生産頭数は180頭であり、SPFザル保有頭数は939頭となっている。
- 育成ザルの供給については、共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として、198頭を供給した。
- 共同利用施設において16件の共同研究を行った。また、各種媒体等への掲載、取材を1件行った。

## 国内唯一の医学実験用霊長類センター

本センターでは、医科学研究の発展に役立てるため、以下の事業を行っている。

- 1) 世界で最も清浄化されたSPFカニクイザルの繁殖、育成及び供給。
- 2) カニクイザルを用いた医科学研究及び外部研究者に対する支援。

平成25年度に、世界最大級の感染症実験施設が完成。今後この施設を用いて、インフルエンザや結核等の感染症研究やワクチン開発の推進が期待される。



### ・カニクイザル

ヒトと類似した性周期、胎盤構造、循環器系、呼吸器系等を有するため、新薬の開発における重要な実験動物である。体重は約3kg。本センターでは、約1,700頭のカニクイザルを飼育している。

### ・SPF

SPF (specific pathogen-free) サルは、人為的に有害な病原体を除去したサルである。医科学研究にSPFサルを用いると、病原体の影響を受けない研究結果が得られる。

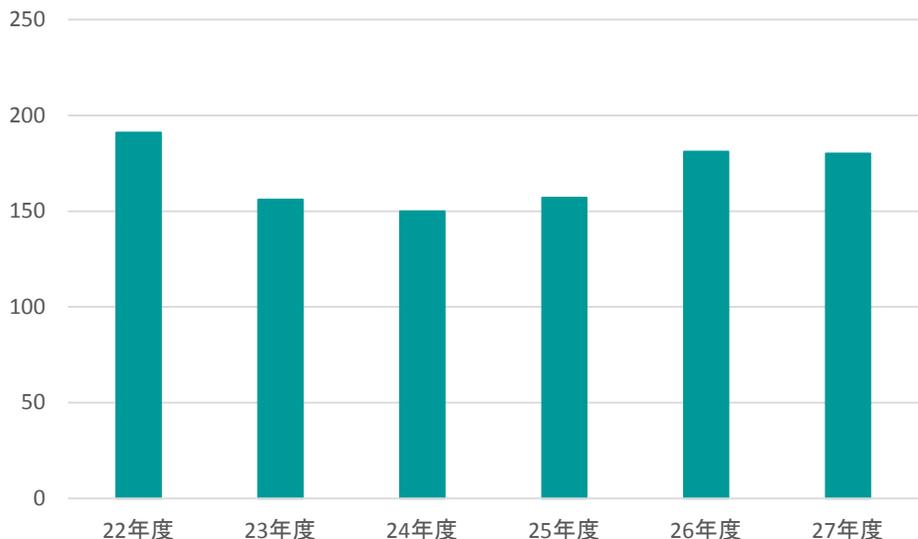
# 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖・育成・品質管理・供給

各年度別のSPFサル数の推移

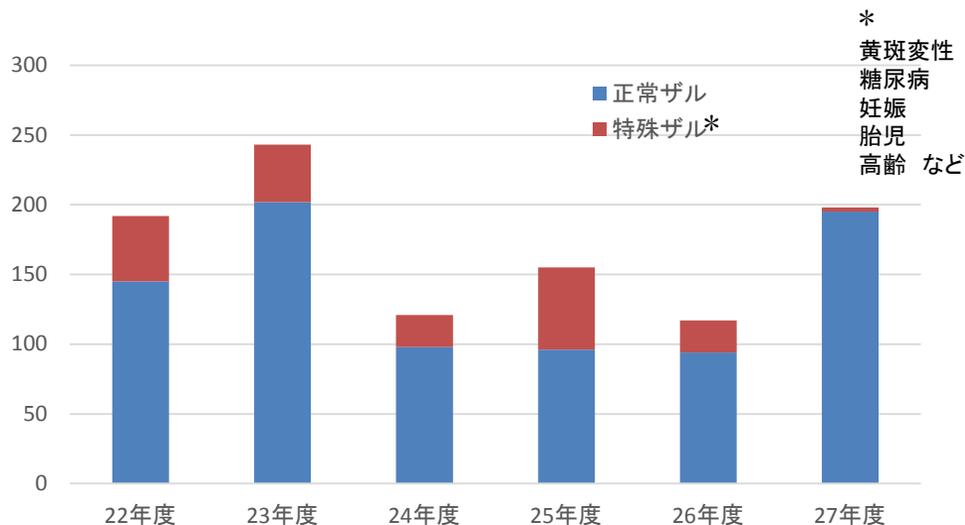
22年度	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度
508	537	624	732	852	939

世界的にも貴重なSPFサルを継続的に増やすことに成功している(左上図)。また、安定的なカニクイザルの生産(左下図)及び供給(右下図)を行っている。

各年度別のカニクイザル生産頭数



各年度別のカニクイザル供給頭数



\* 黄斑変性  
糖尿病  
妊娠  
胎児  
高齢 など

カニクイザルの安定的な生産と供給が可能！！

# 霊長類を用いた移植細胞の動態追跡



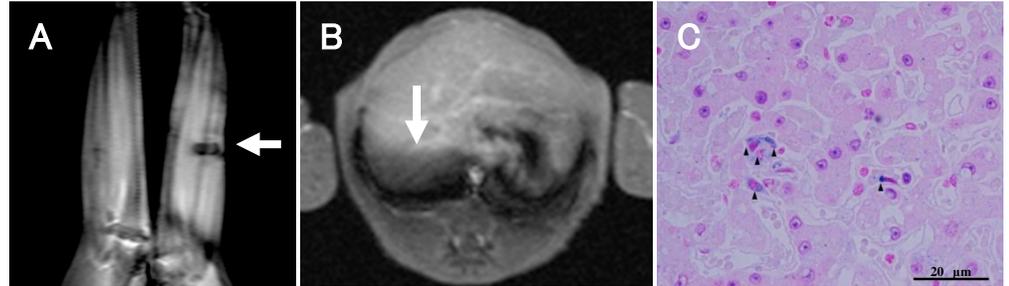
## 背景

- 現在、様々な疾患を対象にiPS細胞を始めとした各種細胞移植を行う再生医療が実施されつつある。
- 一方、患部再燃、腫瘍化等少数ながら有害事象も報告されている。
- 今回、再生医療の評価として、これまでに樹立した霊長類移植細胞動態追跡システムを用いて実際の移植細胞の追跡を行った。

## 材料および方法

カニクイザルにおいてFIP標識した $5.8 \times 10^5$ 個の骨髄由来間葉系幹細胞を筋肉及び伏在静脈経由で移植を行い、全身の主要臓器を対象としたMRI撮像及び病理組織学的検索を行った。

**結果1: 移植細胞の筋肉及び肝臓からの検出**  
T1強調画像において移植細胞の顕著な信号を腓腹筋の筋肉内(A)および肝臓右葉辺縁(B)に検出する事に成功した。また、肝臓の組織切片においてprussian blue染色陽性の移植細胞が確認された(C, 矢頭)。



**結果2: 移植細胞の脳内からの検出**  
T1強調画像において脳内に移植細胞によるものと思われる顕著な信号が検出された(矢状断面:A、冠状断面:B)。さらに脳の組織切片においてprussian blue染色陽性の移植細胞が脳実質内に確認された(C, 矢頭)。

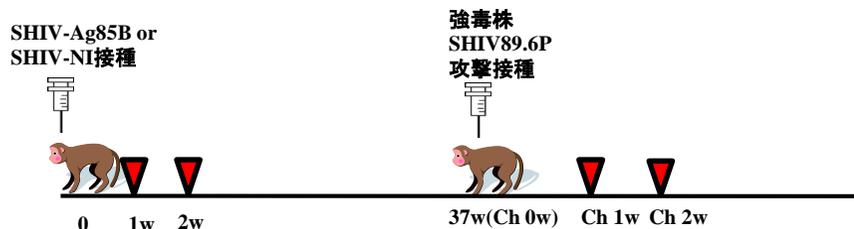


## 結論

カニクイザルを用いた移植細胞動態追跡システムによって脳や肝臓、筋肉内に移植細胞が確認されたことにより、本システムの再生医療評価系としての有用性が示された。今後さらなる実証例を増やし、より有益な移植方法の検討および再生医療における治療機序解明、有効性・安全生評価等に取り組む予定である。

# アジュバント発現エイズ弱毒ウイルスによる強毒株SHIV防御効果の解析

## <これまでの成果>



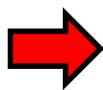
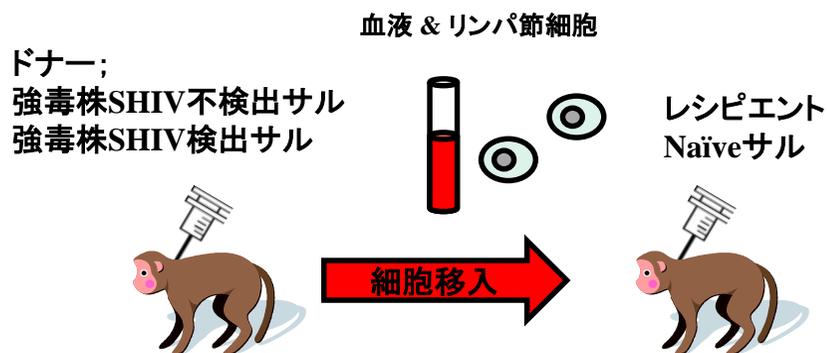
成果; SHIV-Ag85Bは強力な細胞性免疫を誘導し、強毒株SHIVを制御する



・本年の研究;

強毒株SHIVの制御を証明するため、Naïveサル(SHIV陰性)を用いた細胞移入実験を行った

## 細胞移入実験



SHIV-Ag85Bを接種したカニクイザルは、強毒SHIVを完全に制御する

ドナー; Viral data (強毒株接種後150 or 200週)

	Group A ; (SHIVAg85B/SHIV89.6P)						Group B ; (SHIVNI/SHIV89.6P)	
	#001	#008	#009	#020	#025	#026	#010	#019
Plasma Viral RNA; qPCR	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	8200	N.D
PBMC gag gene; Nested PCR	-	+	-	-	-	+	+	+
PBMC; dPCR Copy/10 <sup>6</sup> cells	N.D	800	N.D	N.D	N.D	800	1000	2800
Lymphoid; dPCR Copy/10 <sup>6</sup> cells	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	800	31000	4000

N.D; Not detection -; 不検出 +; 検出

Fig. 1 細胞移入するドナーの強毒株SHIVウイルス量

レシピエント; Viral data

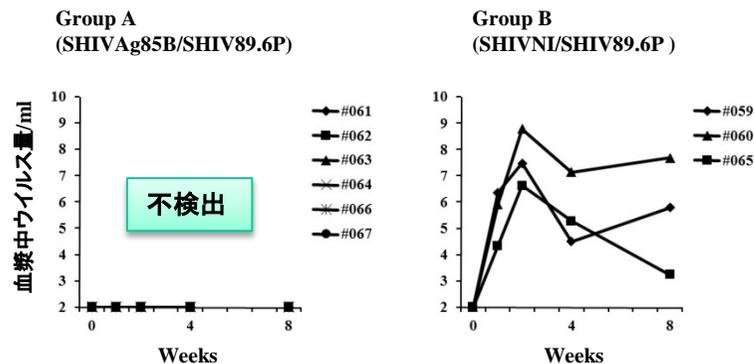


Fig. 2 細胞移入後のレシピエントにおける血漿中のウイルス量

# ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(HPIV2)を用いた新規結核ワクチンの開発

**目的** 呼吸器粘膜に感染するHPIV2をベクターとし、感染初期／潜伏感染時／再活性化時に発現する結核菌抗原を組み込んだリコンビナントウイルスを用いて、結核菌の潜伏感染および発病者に対しても効果のある新たな結核予防／治療ワクチンの開発を目指す。今回はカニクイサルを用いた結核感染モデル作製およびワクチンの免疫誘導効果を検討した。

**HPIV2 ベクター**

- ヒト呼吸器感染ウイルス
- リバーシジェネティクス法により作製 (Kawano et al., *Virology* 2001)
- 挿入抗原の高発現システム



HPIV2-Ag85B Ag85B ... 結核予防効果を報告済み(Vaccine 2013)

HPIV2-XXXX ESAT-6

図1 新規結核ワクチンの構造

HPIV2(経鼻投与) Ag85B:  $3 \times 10^8$  TCID50/head  
OR  
XXXX:  $3 \times 10^8$  TCID50/head



2週間ごと4回 → 2週間 → ELISpot (PBMC)

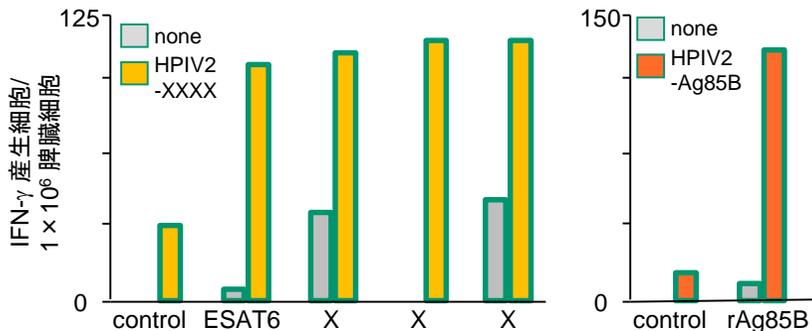


図3 HPIV2ワクチンの免疫誘導能

結核菌感染 (経気道投与)  
0, 20, 50, 100, 500 CFU



● 3週間ごとの測定項目

- 臨床診断 (CT検査, 体重, 体温, 等)
- 血液検査 (赤血球沈降速度, 血球算定, C反応性蛋白等)
- PBMC回収 (免疫応答確認、保存用)



図2 至適結核菌接種量同定および診断項目

HPIV2(経鼻投与)

Ag85B:  $2 \times 10^7$  TCID50/head

XXXX:  $2 \times 10^9$  TCID50/head



結核菌感染 (経気道投与)  
40 CFU



2週間ごと4回 → 3週間 → 0 1 2 4 6 9 12  
感染後時間(週) 剖検

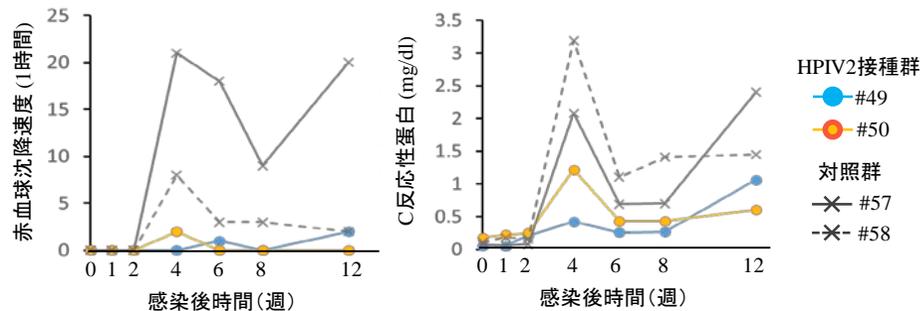


図4 サル結核モデルを用いたHPIV2ワクチンの効果試験

# A. 医薬品等に関する事項

## 2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

### 平成27年度 研究業績

- 共同研究件数(基準値:22件) ..... **30**件(基準値比:136%)
- 特許出願件数(基準値:6件) ..... **8**件(基準値比:133%)
- 査読付き論文発表件数(基準値:37報) .. **45**報(基準値比:121%)
- 学会発表件数(基準値:151回) ..... **158**回(基準値比:104%)

※基準値は前中期期間5年間の平均値

## Part 3

# 統合による相乗効果を発揮するための 研究に関する事項

## C. 統合による相乗効果を発揮するための研究 に関する事項

## C. 統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

評価結果 B

### 評価軸

- ①研究成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。
- ②研究成果等が国民の健康の保持増進や安全性の確保に係る研究に示唆を与えているか。

### 評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価

### モニタリング指標

各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、研究件数(①)、研究の進捗(①)、研究件数(②)、研究の進捗(②)

# 主な業務実績等

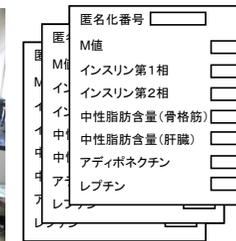
## 統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

- 医薬基盤研究所が構築したトキシコゲノミクスデータベース(170種の医薬品等に係る情報を公開)及び国立健康・栄養研究所が構築した素材情報データベース(848種の健康食品に係る情報を公開)をもとにして医薬品と食品の相互作用に関する情報及び課題を整理し、当該情報を活用して研究計画書を立案した。会議等での意見交換を経て、研究の基盤となる両研究所の研究者間の連携環境を構築し、相互作用に係る研究活動を開始した。
- 食事・栄養状況や身体活動・運動などの生活習慣と免疫疾患・生活習慣病との関係に関するコホート研究から得られたヒト試料を対象に、生活習慣病やアレルギー疾患の新しい予防法確立に資する健康な日本人の腸管免疫と腸内細菌データベースを構築し、そのデータを横断的に分析することにより、生活習慣、腸内細菌叢、腸管免疫、疾患発症との相互関係を明らかにすることを目的とした。その結果、糞便・排便状況調査票、採便法および便輸送方法を確立した。平成28年3月末において、138名の研究参加同意が得られ、生活習慣調査、血液、糞便サンプルリングを完了した。また、糞便の一部について腸内細菌叢の解析が終了した。血液による短鎖脂肪酸の解析については、予備検討が終了した。さらに、本研究で得られたデータをどのようにバイオインフォマティクスの手法を用いて解析するかを検討を行った。
- 医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所のデータベースから抽出した健康食品と生薬に共通する57素材について、健康食品の実態調査を行うとともに、健康食品として利用頻度の高い上位15素材の中から、科学的根拠が乏しいエゾウコギを選択し、生薬4品目、健康食品原料5品目、健康食品5品目について栄養成分分析及び機能性成分であるエレウテロシドB、E及びイソフラキシジンの分析を行った。生薬及び原料の栄養成分は炭水化物が約85%を占めており、次いで水分、たんぱく質、脂質の順で含有量が低下した。上記機能性成分は原料と生薬には同程度(最高0.6%)で検出された。機能性成分は健康食品では極微量に検出されたが、輸入健康食品には原料と同程度の高い含有量のもの(0.4%)があった。エゾウコギを含有する製品の機能性評価としてエストロゲン活性を測定したところ、全ての試料には有意なエストロゲン活性は認められなかった。正常マウスの肝臓薬物代謝酵素の遺伝子発現は、健康食品素材の安全性評価法として有用であることが示唆された。
- 年度計画に記載されている3項目全ての研究を平成27年度内に開始することができ、うち2件について競争的資金を獲得することができた。

# 健常人を対象とした生活環境と腸内細菌叢に関する研究 シナジー研究@医薬基盤・健康・栄養研究所

## NIBIOHNのコホート研究

宮地先生、水口先生、窪田先生のグループとの共同研究  
(厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)



食事



運動



睡眠



健康な約1,000名の生活習慣・健診情報+ 血液、DNA

遺伝子多型	生活習慣	生理指標
GWASデータ	食事(+BDHQによる各栄養素摂取情報)、睡眠、運動、服薬	身体活動(骨密度、血圧、筋肉、脂肪、血液など) 体力(筋力、柔軟性など)



統合データベース(NEXIS DB)の作成

政策提言

メタボローム

共生微生物

免疫指標

サイトカイン、抗体、代謝物など



戦略プロポーザル

「微生物叢(マイクロバイーム)研究の統合的推進 ~生命、健康・医療の新展開~」



# 植物由来の健康食品・健康機能表示食品の品質評価

エゾウコギ

*Eleutherococcus senticosus*

生薬としての  
シゴカ

健康食品としての  
エゾウコギ

基原植物を同一とする生薬と健康食品

安全性の検証

生薬と基原を同一とする健康食品の安全性の検証



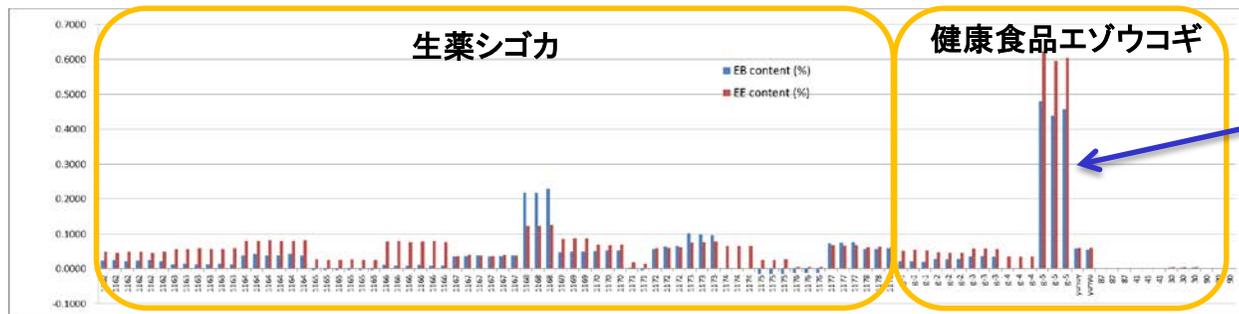
一部の健康食品中に生薬を大幅に上回る高含量の薬効成分を検出した。この事実は健康被害の可能性も考慮した重要な基礎データとなると考えられた。

生薬としての薬効成分  
Eleutheroside B, Eを  
LC/MSにより定量

薬用植物資源研究センター

健康食品としての  
機能性成分  
Isoflaxidin

国立健康栄養研究所



シゴカ及びエゾウコギ中のEleutheroside B,Eの含量(%)

健康食品中に高含量の薬効成分を検出

(AMED委託研究費・創薬基盤推進研究事業)

# 医薬品等に関する事項 (医薬品等の開発振興)

## A. 医薬品等に関する事項

### 3. 医薬品等の開発振興

(1) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

(2) 特例業務及び承継事業等

## A. 医薬品等に関する事項

### 3. 医薬品等の開発振興

評価結果 B

#### (1) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

##### 評価軸

- ①助成金交付事業等のために必要な支援体制が十分に確立されているか。
- ②ヒアリング、実地調査等が適切に実施され、効率的な開発支援が実施されているか。
- ③事業内容の普及・啓発が適切に実施されているか。
- ④助成金交付等の支援により、希少疾病用医薬品等の承認申請につながっているか。

##### 評価指標

- ・支援体制の確立の有無(①)
- ・適切な支援の有無(②)
- ・説明会の開催件数(③)
- ・製造販売承認申請品目数の割合(④)

##### モニタリング指標

プログラムオフィサーの人数(①)、ヒアリング・実地調査実績(②)、指導・助言・相談実績(②)、認定実績(②)、パンフレットの更新(③)、ホームページの管理(③)、助成金交付品目数(④)

平成25年度に初めて助成金を交付した14品目中、申請に至った品目は7品目(うち5品目が承認された。) **目標達成率150%**

## 主な業務実績等

### 希少疾病用医薬品等開発振興事業

#### ○適正なマネジメント体制の構築

助成金交付申請のあった希少疾病用医薬品17品目(新規5品目、継続12品目)、希少疾病用再生医療等製品1品目(継続1品目)の合計18品目について、プログラムオフィサー等がヒアリング、実地調査を行い、それぞれの研究開発の進捗状況等を把握した上で、製造販売承認申請を見据えた助言を行った。

また、プログラムオフィサーを1名増員し適正なマネジメント体制の構築を図った。

#### ○適正な事業の実施

助成金交付申請のあった希少疾病用医薬品等18品目について、進捗状況を実地調査等により適切に把握し、それぞれの品目の開発状況に応じて交付額を決定し、助成金交付を行った。

(対象患者数が1,000人を下回る品目「ウルトラオーファン」には、原則助成率1/2で重点的に助成金を交付した。)

#### ○事業内容の普及・啓発

ホームページ、パンフレット等で助成金の交付額、助成品目等の情報を公表し助成金交付事業の透明性の確保を図り、開発企業が助成金交付事業を効率的に利用可能となるよう、助成金交付事業の説明をホームページ上に掲載した。

年2回(春と秋)開発企業に対して説明会を開催し、制度の疑問点等に関するアンケートを実施し、不明点がある場合には個別に対応を行った。

#### ○税額控除に係る認定

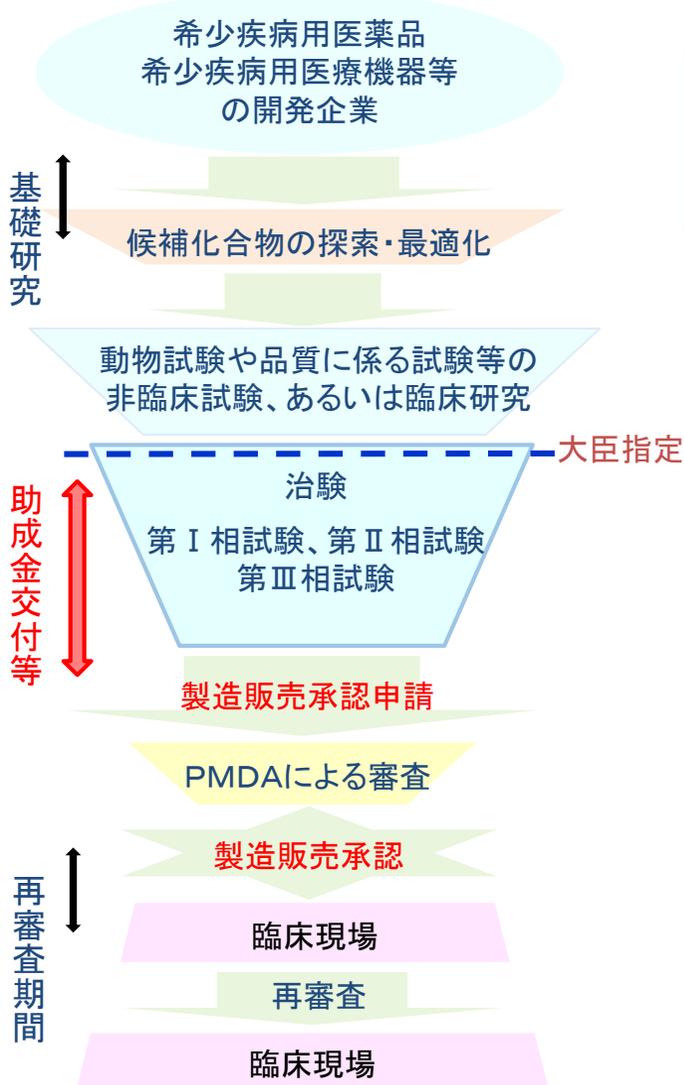
認定申請のあった2品目について、適切に税額控除が受けられるよう助言を行い、開発企業の決算月に応じて試験研究費の認定を行った。

#### ○承認実績

助成金の交付やPOの指導助言等の開発支援により、平成27年度は助成金交付実績のある希少疾病用医薬品4品目、希少疾病用医療機器1品目が承認を受けた。

# 希少疾病用医薬品等開発振興事業について

難治性の希少疾病の治療を目的とする医薬品、医療機器及び再生医療等製品は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少なく利潤が上がりにくいいため、製薬企業が開発に取り組みにくく、開発がなかなか進みません。このため、平成5年に希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の研究開発促進制度が創設され、国の支援を受け、研究開発が進められています。



### 事業の特徴

厚生労働大臣から希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器、希少疾病用再生医療等製品の指定を受けた品目の開発を支援して、安全で有効な医薬品等が一日も早く医療の現場に提供されることを目的としています。

### 医薬基盤・健康・栄養研究所による開発支援

- 希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器等への試験研究助成金の交付
- 助成金交付に係る指導・助言
- 税額控除に係る試験研究費の認定

### 事業内容

- スタッフの専門知識による助成事業推進
- PMDA対面助言同席とフォローアップ
- プログラムオフィサー(PO)制度を活用した実地調査、指導・助言・相談
- 税額控除に係る希少疾病用医薬品等の試験研究費の認定(助成金交付期間)
- 説明会の開催
- ホームページで情報提供

□製造販売承認後、売上高に応じた納付金の徴収

- ①売上高報告書提出の案内
- ②納付金の算定
- ③納付金の徴収

## 助成金交付品目の平成27年度における承認取得情報

指定番号	助成年度	販売名	効能・効果又は使用目的	開発企業名
(23機) 第23号	24、25、26	EXCOR Pediatric 小児用体外設置式 補助人工心臓システム	本品は、従来の投薬治療、外科手術及び補助循環では症状の改善が見込めない小児の重症心不全患者であって、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に対して、心移植に達するまで又は心機能が回復するまでの循環改善を目的に使用される。	(株)カルディオ
(21薬) 第223号	21、22、 23、24	コパキソン皮下注 20 mgシリンジ	多発性硬化症の再発予防	武田薬品工業(株)
(23薬) 第245号	24、25、26	ヨンデリス 点滴静注用0.25 mg、 同点滴静注用1 mg	悪性軟部腫瘍	大鵬薬品工業(株)
(25薬) 第299号	25、26	タルグレチンカプセル75 mg	皮膚T細胞性リンパ腫	(株)ミノファージェン 製薬
(25薬) 第308号	26、27	オブジーボ®点滴静注 20 mg、100 mg	根治切除不能な悪性黒色腫	小野薬品工業(株)

## 希少疾病用医薬品等の開発支援と製品化

## 平成5～27年度 支援状況

	希少疾病用医薬品	希少疾病用医療機器	希少疾病用再生医療等製品*
指定品目数	375	27	2
助成金交付品目数	175	14	1
承認取得品目数	116	9	0
成功率	66.3%	64.3%	0

\* 希少疾病用再生医療等製品は、医薬品医療機器法に基づき平成26年11月25日から運用開始

	希少疾病用医薬品	希少疾病用医療機器	希少疾病用再生医療等製品*
平成27度 助成金交付品目数	17 (新規5品目)	0	1 (新規0品目)

## (2) 特例業務及び承継事業等

### 評価軸

- ①成果の実用化、収益最大化のための指導・助言及び評価を行うための支援体制が確立されているか。
- ②実施状況、新たな技術動向等にも機動的に対応し、収益の最大化に向けた支援が図られているか。
- ③成果が社会的価値である国民の健康福祉の増進に貢献するものであるか。
- ④繰越欠損金の解消が進んでいるか。

### 評価指標

- ・支援体制の確立の有無(①)
- ・外部評価委員による評価の有無(②)
- ・薬事承認取得により実用化(上市)がなされる等、収益が生じた件数(③)
- ・事業実施者が薬事承認を取得することにより実用化がなされ、繰越欠損金の解消に貢献した事例の有無(④)

### モニタリング指標

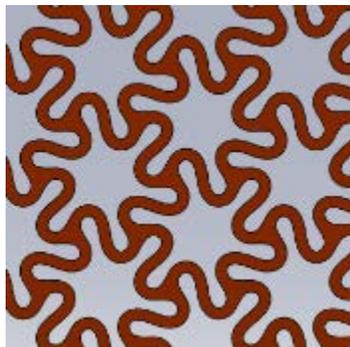
プログラムオフィサーの人数(①)、事業実施者への訪問等による支援実績(②)、収益の最大化に関する指導・助言実績(②)、実用化が見込まれる知的財産権の創出や技術の開発の支援の実績(③)、事業実施者が治験を実施することにより、被験者への投与がなされた事例の実績(③)、繰越欠損金の解消の経年変化(④)、新たな技術動向等を踏まえた繰越欠損金の解消計画の随時見直しの有無(④)

# 主な業務実績等

## 特例業務及び承継事業等

- 適正なマネジメント体制の構築及び外部評価委員による評価の実施：プログラムオフィサー等を配置し、専門的知見から指導・助言を行った。研究内容、会社の財務関係書類の提出を求め、技術面だけではなく知的財産、経営の観点から書面による評価を行うとともに、評価会議において研究の進捗状況、研究開発計画、研究体制、知的財産、経営の観点から説明を求め、特に研究開発計画、研究体制の見直しについて指導・助言を行った。また、各分野の先端技術に精通した外部専門家による書面評価及び面接評価によって、中立かつ公正な評価を行った。
- 早期実用化及び収益最大化に向けた支援：評価会議等での外部専門家の意見を踏まえ、開発計画について指導・助言を実施し、企業への訪問による現地調査を通して、早期事業化及び収益最大化のための指導・助言を行った。また、知的財産戦略支援に特化したコンサルタント企業に外部委託を行い、早期実用化及び収益最大化に必要な不可欠である知的財産戦略、ライセンス戦略、薬事戦略等の実施支援を行った。
- 成果の創出：特例業務において、プログラムオフィサー等による指導・助言及び外部評価委員による評価の実施を通して、収益が見込まれる案件を3件確保した。うち1件については、支援を行ったテーマの一部で上市したことから、今後継続的な売上納付が見込まれることとなった。承継業務において、プログラムオフィサー等による指導・助言及び外部評価委員による評価の実施を通して、出資法人の成果を用いて開発された7つの遺伝子治療製剤について、導出先企業により日本及びオーストラリアにおいて臨床試験が実施され、中国において臨床試験の実施に向けて準備が進められている。また、出資法人の成果を用いて開発された技術について、大手製薬企業が研究開発を行うことを許諾するライセンス契約が締結されたため、今後、出資法人の財務状況を踏まえた上で、売上納付について協議を行う予定である。希少疾病用再生医療等製品開発支援事業において、採択した3テーマのうち、1テーマについて、医師主導治験が実施された。
- 繰越欠損金の計画的な解消：平成27年度繰越欠損金に関する計画に基づき、早期事業化及び収益最大化のための指導・助言を行った。また、平成28年3月8日に開催された繰越欠損金に関する計画策定委員会において、繰越欠損金の最大限の減少に向けた継続性のある指導・助言を行う、平成28年度繰越欠損金に関する計画が策定された。この計画において、適正な評価体制の構築として、プログラムオフィサー等による指導・管理体制の構築、外部評価委員による評価の実施、適切な評価項目の設定を行うこととし、繰越欠損金の最大限の減少を目指すため、開発状況を踏まえて解消計画を随時見直すこととした。

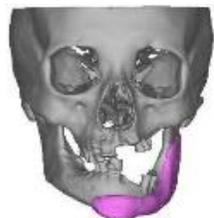
## 特例業務におけるこれまでの主な成果



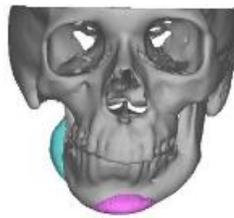
チタンメッシュプレート: (株)ネクスト21 (H20~22年度に約3億3千5百万円をユニット人工骨開発のために提供され、人工骨の補強を目的としたチタンメッシュプレートを並行して開発)が平成24年12月に国内で承認申請。平成25年10月に承認取得。骨欠損部に本プレートを入れることにより、欠損部の補強が可能となる。この形状により、皺がよらない形での曲げ加工が可能である。

カスタムメイド人工骨: (株)ネクスト21 (平成18年度~20年度に約3億円を提供)が開発を行い、3Dインクジェットプリンターを用いて、CT画像から人工骨を作成し、先天異常、骨腫瘍摘出後の顔面再生を目的とし、約20症例の治験を実施した。平成26年3月に国内承認申請された。

人工骨を埋めた部位→手術前 →手術後12か月



人工骨を埋めた部位→手術前 →手術後6か月



## 承継事業におけるこれまでの主な成果



・iPS細胞作成キット: 株式会社ディナベック研究所 (H7~H15年度に旧機構が総額53億円を出資)の特許実施許諾を受けた導出先において、H23年5月より発売。センダイウイルスベクターを用いて山中4因子を細胞のDNAに挿入することにより、少量(血液であれば1滴)で確実にiPS細胞を作成することが可能である。

## 特例業務

平成16年度から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)され企業に収益が得られた。2テーマで承認申請済み、1テーマで承認取得がなされた。

これまで、平成21年度に1件、平成24年度に1件、平成26年度に4件、計2,500万円の売上納付があった。

## 承継事業

昭和62年度から平成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。

現在、成果管理会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7件を製薬企業にライセンス契約済み。

今後、出資法人の財務状況を踏まえた上で、売上納付について協議を行う予定。

### 平成27年度の主な業務実績

特例業務において、プログラムオフィサー等による指導・助言及び外部評価委員による評価の実施を通して、収益が見込まれる案件を3件確保した。うち1件については支援を行ったテーマの一部で上市したことから、今後継続的な売上納付が見込まれることとなった。

承継事業において、プログラムオフィサー等による指導・助言及び外部評価委員による評価の実施を通して、出資法人の成果を用いて開発された7つの遺伝子治療製剤について、導出先企業により日本及びオーストラリアにおいて臨床試験が実施され、中国において臨床試験の実施に向けて準備が進められている。また、出資法人の成果を用いて開発された技術について、大手製薬企業が研究開発を行うことを許諾するライセンス契約が締結されたため、今後、出資法人の財務状況を踏まえた上で、売上納付について協議を行う予定である。

# その他の業務

## 革新的医療機器等開発事業の進捗管理業務について

### <業務の概要>

- 平成24年度より岩手県及び宮城県、26年度より福島県から業務を受託し、大学、共同開発企業等の現地調査を実施し、医療機器開発に関するアドバイスや医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談における資料作成等の支援等を実施。

### <平成27年度の実績>

- 現地調査の実施、シンポジウム・一般公開セミナー等の開催、開発に関するアドバイスの実施等の支援を行った。

## 希少疾病用再生医療等製品開発支援事業について

### <事業の概要>

- 再生医療の実用化により、希少疾病や難病等のアンメットメディカルニーズを満たすため、迅速かつ確実に開発できるよう各種支援を実施。

### <平成27年度の実績>

- 採択された希少疾病用再生医療等製品の開発候補品3テーマについて、進捗状況を把握するため現地調査を実施するとともに、知的財産戦略の実施支援を含めた各種支援を行った。年度末に評価を実施し、全テーマの継続を確認。うち1テーマについて医師主導治験が実施された。

## 臨床研究倫理指針適合性調査業務について

### <業務の概要>

- 対象施設が、国が定める「倫理指針」を遵守して臨床研究を実施しているかどうかの調査を実施。

### <平成27年度の実績>

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)より受託し、14施設の調査を実施。各施設において改善点等について指導・助言を行った。

## 業務運営の効率化に関する事項

業務運営の効率化に関する目標を達成するためとるべき措置

1. 業務改善の取組に関する事項

(1) 効果的かつ効率的な業務運営

(2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置

(3) 業務運営の効率化に伴う経費節減

2. 業務の電子化に関する事項

1. 業務改善の取組に関する事項  
 (1) 効果的かつ効率的な業務運営  
 (2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置  
 (3) 業務運営の効率化に伴う経費節減  
 2. 業務の電子化に関する事項

評価軸

- ① 理事長の経営判断が迅速に業務運営に反映できる組織体制が構築され、有効に機能しているか。
- ② 大学、民間企業等との共同研究、受託研究等の件数や規模はどの程度か。また、コンプライアンス、倫理の保持等に向けた取組みが行われているか。
- ③ 中期計画のフォローアップを行い、進捗状況と整合していない項目については、対応策を実施したか。
- ④ 統合による新たな研究課題への取り組みとして、テレビ会議システムを活用した定例研究発表会を開催するなど、相互の研究について理解を深め、研究活性化のための場を設けているか。
- ⑤ 国家公務員と比べて給与水準の高い法人について、厳格なチェックが行われているか。
- ⑥ 文書情報の電子化・データベース化、また、テレビ会議等の活用により、業務の効率化が図られているか。

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価

モニタリング指標

運営会議の開催数(①)、評価委員会開催数(①)、共同研究等の契約数・金額(②)、所内研修の開催数(②)、運営評議会等の開催件数(③)、定例研究発表会の開催件数(④)

# 主な業務実績等

## 1. 業務改善の取組に関する事項

### (1) 効果的かつ効率的な業務運営

- 本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議を設置するとともに、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所のそれぞれに研究所の運営管理を協議する幹部会議を設置し、毎月一回定例的に開催することで内部統制・ガバナンスを強化するとともに、業務の適正化を図っている。
- 各研究プロジェクトの研究の方向性が、組織目標に沿ったものとなっているか、社会的ニーズに合致しているか等についてこれまでの研究成果を基にモニタリングを実施し、各研究プロジェクトの継続等の必要性について検討を行った。平成27年度においては、医薬基盤研究所における1プロジェクトを廃止するとともに、「創薬支援スクリーニングセンター」を「創薬デザイン研究センター」に改編することで組織の再編・改廃等を行った。
- 研究所の職員、研究者等が一堂に会して研究者レベルで研究成果を発表する「所内研究発表会」、各プロジェクト当番制の「定例研究発表会」を大阪においては6回（平成26年度実績：8回）、東京においては10回（平成26年度実績：10回）を開催する等、研究所内の情報交換を進め、研究開発を推進していく上で必要となる技術、能力、人材、設備及び研究シーズの相互利用の活性化を図った。なお、研究成果発表会においては、テレビ会議システムを活用することにより、大阪本所以外の支所からも参加している。
- 国立研究開発法人審議会（2回）、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所運営評議会（1回）、基盤的研究等外部評価委員会（3回）等における対応時に行動計画と比較して進捗状況の確認を繰り返し実施し、リスク要因の特定や対処施策を確認することに努めた。
- 研究を公募している機関や企業等のホームページ等を通じて各種競争的資金の情報を随時収集するとともに、適時所内研究者に対して情報提供を行った。平成27年度の日本医療研究開発機構の研究課題の採択は、代表研究者として32件約17.6億円、分担研究者として22件約1.3億円であった。また、23件の特許出願を行い、13件の特許が成立した。

### (2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置

- 会議等での意見交換や研究計画書の共同作成を経て、研究の基盤となる医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所の研究者間の連携環境を構築し、相互作用に係る研究活動を開始した。
  - ・医薬品と食品の相互作用に関する研究（医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部・情報センター）
  - ・生活習慣病の新しい予防法に関する研究（医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクトと国立健康・栄養研究所健康増進研究部）
  - ・健康に関する機能性を表示した食品の品質評価に関する研究（医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部）

## 主な業務実績等

### (3) 業務運営の効率化に伴う経費節減等

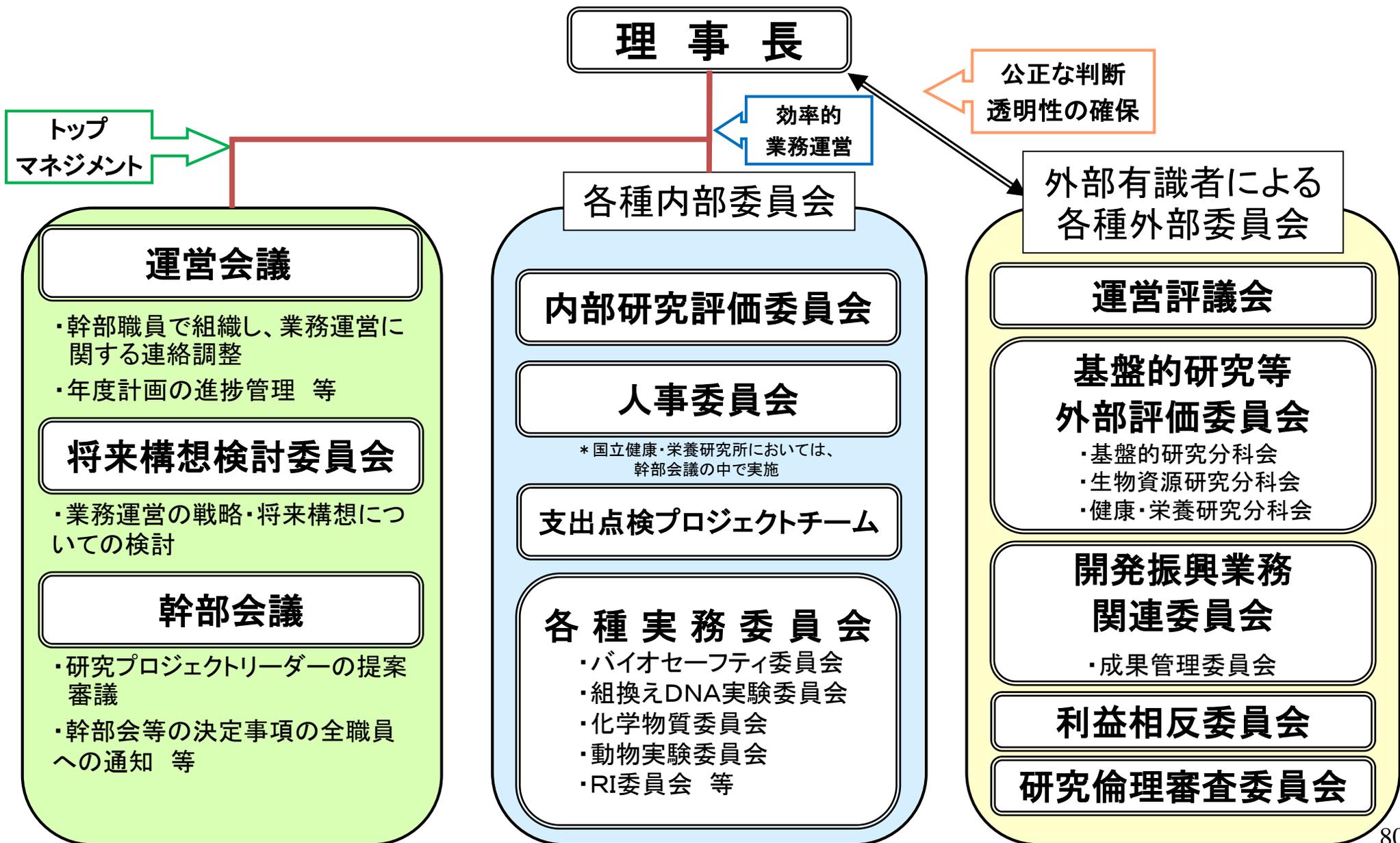
- 随意契約の見直しに伴い一般競争入札の導入を進めた結果、経費節減に成功し、平成27年度において随意契約を締結したものは真にやむを得ないもののみとなった。
- 入札・契約の適正な事務手続きについては、監事監査において重点項目として徹底的なチェックを受け、また、会計監査人による財務諸表監査の枠内において監査を受けた。
- 事業費(当初予算計上されなかった業務分を除く)については、中長期目標期間の最終年度には、初年度である平成27年度に比べて7%程度削減することを目指して取り組んでいる。
- 給与水準については、国家公務員に準じた給与体系及び給与水準としており、特に高い給与水準とはなっていない。本研究所の研究職員のラスパイレス指数(年齢勘案)は全国の国家公務員全体の平均を下回っている(全国の国家公務員全体の平均を100とすると95.4)が、事務職員のラスパイレス指数(年齢勘案)は108.6であり、国家公務員の水準を上回っている。
- 無駄な支出の削減等について、平成27年度の事務職員を対象とした人事評価において、各部門共通の目標を設定するとともに、職員ごとにその目標達成に向けた具体的取組を実施するなど、組織的に取組む体制としている。
- 支出点検プロジェクトチームを組織運営し、業務経費に関する不適切な支出が行われていないか点検を行った。

### 2. 業務の電子化に関する事項

- テレビ会議システムの使用について、本所(大阪府)、支所間(茨城県、北海道、大阪府、東京都)での会議や打ち合わせでの積極的な活用を図った。また、適切なICT環境の整備ために必要な情報の収集に努めた。

1. 業務改善の取組に関する事項 (1)効果的かつ効率的な業務運営

# 医薬基盤・健康・栄養研究所における業務運営体制



# 1. 業務改善の取組に関する事項 (2) 統合による新たな研究課題への取組

## 研究者レベルでの研究発表

### 「所内研究発表会」

研究所の職員等が一堂に会して、各研究者レベルでの研究成果を発表。

## プロジェクトレベルでの研究発表

### 「研究成果発表会」

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。

### 「定例研究発表会」

各研究プロジェクト当番制による研究成果の発表。

→ **医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所間での研究成果を積極的に共有**

## 研究所が自ら行う研究業務の評価

### 「内部評価委員会」

当該年度における各研究部門の研究成果等を内部委員が評価。医薬基盤分科会及び健康・栄養分科会を設置。

### 「外部評価委員会」

当該年度における各研究部門の研究成果等を学識経験者、製薬団体等で構成する委員が評価。基盤的研究分科会、生物資源研究分科会及び健康・栄養分科会を設置。

## 業務運営全般についての提言

### 「運営評議会」

研究機関、医薬品・医療機器団体、消費者、患者団体等により構成される委員によって、業務実績や決算等の業務運営全般について提言。

→ **業務計画の進捗や課題等を共有し、改善を検討**

## ○統合による新たな研究課題としての相互作用に係る研究の開始

### ○医薬品と食品の相互作用に関する研究

(医薬基盤研究所トキシゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部・情報センター)

### ○生活習慣病の新しい予防法に関する研究

(医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクトと国立健康・栄養研究所健康増進研究部)

### ○健康に関する機能性を表示した食品の品質評価に関する研究

(医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部)

# 1. 業務改善の取組に関する事項 (3) 業務運営の効率化に伴う経費節減等

## 給与水準<平成27年度実績>

当研究所の研究職員及び事務職員の平均給与を、国家公務員を100として比較すると、  
対国家公務員(行政職(一)) 108.6  
(研究職) 95.4

### ☆国家公務員と同一の給与体系(適正な給与水準)

- ・事務職員は、国からの出向者であり、給与水準も国と同一の体系
- ・各職員への支給額は国に在籍していたときと基本的に同じ
- ・国の給与改正に連動した給与水準の見直しを実施
- ・法人独自の手当もなく、ラスパイレス指数が目指している目的は達成済

対国家公務員で  
数値が上回る  
要因  
(事務職員)

#### 人件費の効率化

- ・定型的業務については、非常勤職員・派遣職員等を活用し人件費を抑制
- ・非常勤職員等はラスパイレス指数の対象外管理職の割合が高くなり、ラスパイレス指数が上昇

#### 職務の専門性(医学・薬学分野等)

- ・国家公務員と比較して高い学歴の職員が多い

#### 職員が受けている地域手当の支給割合が高いこと

### ラスパイレス指数の変動が大 事務職員33人の少人数体制

- ・指数の算出根拠である法人給与等実態調査数は少数(17人)
  - ・非常勤職員の活用により、管理職の割合が多くなる。
- 人事異動にともなう対象者の変更による指数の変動が大

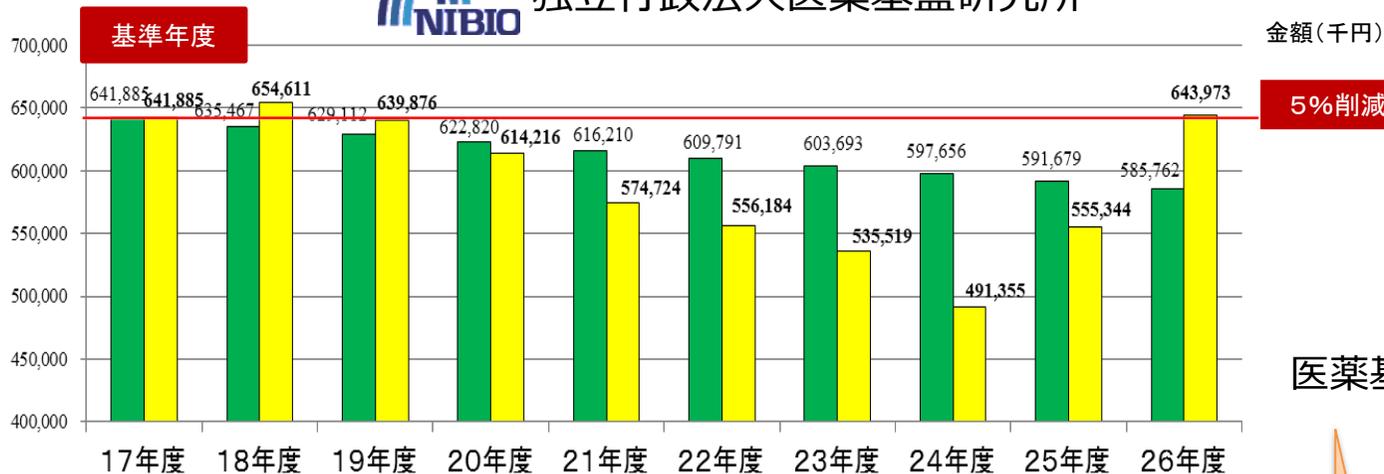
\* 行政職俸給表(一)141,697人(「平成28年1月 国家公務員給与の概要」)

給与改正に準じた見直し  
を引き続き実施、  
適正な水準を維持

# 旧2法人ともに総人件費改革に沿い着実に人件費節減を実行



## 独立行政法人医薬基盤研究所



## 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

\* 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。

※ 25年度に設置した「創薬支援戦略室」関係を除いた決算額は504,997千円。(基準年度比▲21.3%)

平成27年度人件費  
支出額: 951,364千円

統合後も引き続き  
政府の方針を踏まえ、  
節減に努める



## 独立行政法人国立健康・栄養研究所



\* 「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

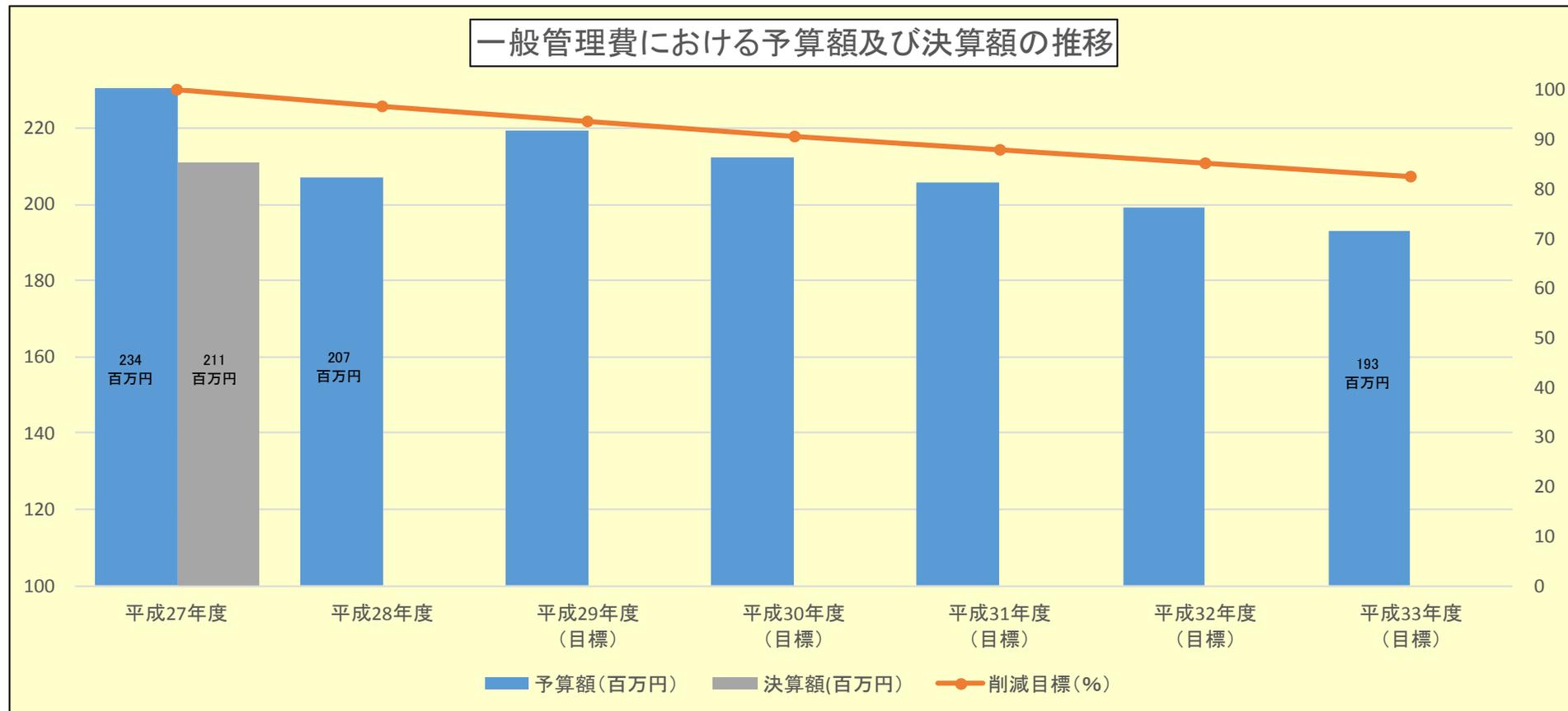
\* 「支給総額」とは、常勤役職員に支給された報酬、給与、賞与、その他の手当額の合計(総人件費改革の対象経費)

## ◎一般管理費(管理部門)における経費の節減

数値目標 : 27年度予算額にかかる一般管理費について33年度までに**17.5%**削減する。

### 一般管理費

平成27年度予算を基準に一定割合(3.16%)を削減し各年度予算を策定。



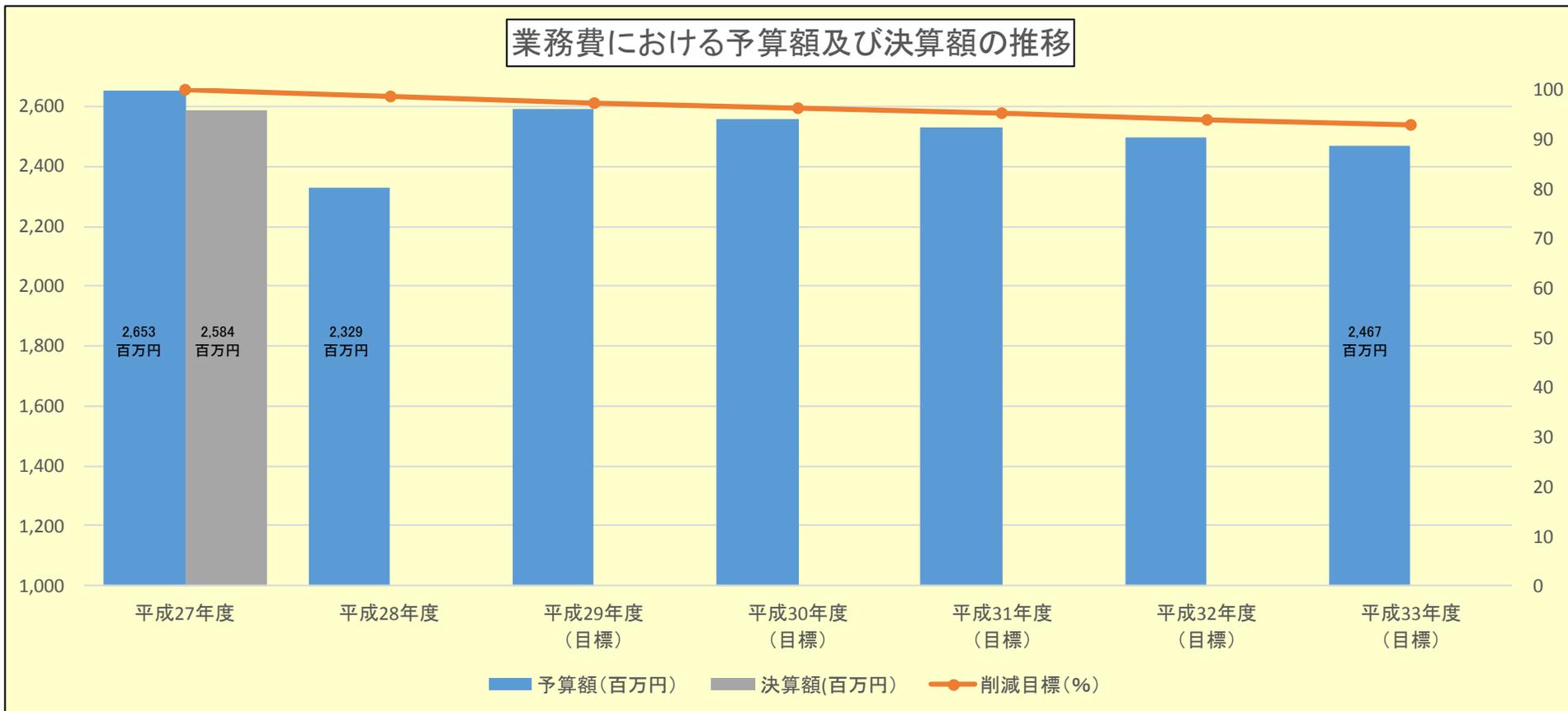
決算額は予算額に比べ90.2%となり、9.8%減

## ◎効率的な事業運営による事業費の節減

数値目標：27年度予算額にかかる事業費(競争的資金を除く)について33年度までに**7%**削減する。

### 事業費

平成27年度予算を基準に一定割合(1.21%)を削減し各年度予算を策定(新規要求を除く)。



決算額は予算額に比べ97.4%となり2.6%削減

## ◎知的財産管理及び研究費等の獲得状況

### ○特許等の実績

特 許 → **出願23件、登録13件**

論文発表 → **査読付論文掲載数 222報**  
うち、インパクトファクター2以上の論文：**146報**

学会発表 → **国際学会：131回**  
**国内学会：504回**



### ◎業務の電子化

## テレビ会議システムの積極的活用

本部(大阪)、支所間(茨城、北海道、大阪、東京)で使用(支所同士の使用も可能)

・よりスムーズな動作環境で利便性が向上

・本部(大阪)、薬用植物資源研究センター(茨城、北海道)、霊長類医科学研究センター(茨城)、健康・栄養研究所(東京)での各所間での会議等にも積極的に活用

### ○AMED委託研究等の件数・金額

区分	平成27年度	
	件数	金額(千円)
AMED委託研究(代表課題)	32	1,756,693
AMED委託研究(分担課題)	22	130,621
厚生労働科学研究費補助金	45	206,081
文部科学研究費補助金	64	187,777
共同研究	55	230,285
受託研究	17	234,187
奨励寄附金	10	19,000

## 財務に関する事項

予算、収支計画及び資金計画

短期借入額の限度額

不要財産がある場合には、当該財産の処分に関する計画

剰余金の使途

予算、収支計画及び資金計画  
 短期借入額の限度額  
 不要財産がある場合には、当該財産の処分に関する計画  
 剰余金の使途

評価軸

- ①短期借入金について、借り入れ理由や借入額等の状況は適切なものと認められるか。
- ②和歌山圃場については、適切な国庫納付の処理を行っているか。
- ③決算において剰余を生じた場合は、将来の投資に充てているか。

主な業務実績等

○不要財産がある場合には、当該財産の処分に関する計画

薬用植物資源研究センター筑波研究部和歌山圃場については、平成23年度をもって廃止しており、土地建物等を不要財産として現物による国庫納付手続きを、近畿財務局と進めている。

○剰余金

開発振興勘定の利益剰余金は、前中期目標期間繰越積立金804,506千円と当期末処分利益297,773千円の合計1,102,279千円となった。

予算、収支計画及び資金計画に係る予算執行等の実績は、財務諸表のとおり。

# 一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

## 一般管理費

## 事業費 (競争的資金を除く)

数値  
目標

27年度予算額にかかる一般管理費について  
33年度までに**17.5%**削減する。

数値  
目標

27年度予算額にかかる事業費(競争的資金を  
除く)について33年度までに**7%**削減する。

27年度予算

33年度計画

27年度予算

27年度決算

27年度予算

33年度計画

27年度予算

27年度決算

△17.5%

△9.8%

△7%

△2.6%

234百万円

193百万円

234百万円

211百万円

2,652百万円

2,467百万円

2,652百万円

2,583百万円

27年度予算額にかかる  
一般管理費について  
33年度までに**17.5%**削減する。

27年度予算額にかかる  
事業費(競争的資金を除く)について  
33年度までに**7%**削減する。

## 利益剰余金の発生要因

### 開発振興勘定

## 27年当期未処分利益 約2.97億円

(うち当期純利益 約300万円 前中期目標期間繰越積立金取崩額 約2.94億円)

(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助成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

## 27年度決算に係る積立金見込額 約2.97億円

(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るもの  
→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

## その他業務運営に関する事項

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- (1) 内部統制に関する事項
- (2) 人事及び研究環境の整備に関する事項
- (3) コンプライアンス、研究不正への対応、倫理の保持等に関する事項
- (4) 外部有識者による評価の実施・反映に関する事項
- (5) 情報公開の促進に関する事項
- (6) キュリティの確保に関する事項
- (7) 施設及び設備に関する事項
- (8) 積立金の処分に関する事項
- (9) 運営費交付金以外の収入の確保に関する事項
- (10) 繰越欠損金の解消に関する事項

# その他業務運営に関する事項

## 評価軸

- ①内部統制の強化に向けた取組みが行われているか。
- ②職員の資質や能力の向上を図るとともに職員の専門性や業務の継続性を確保するため、人事上の施策を適正に実施しているか。
- ③コンプライアンス、倫理の保持等に向けた取組みが行われているか。
- ④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。
- ⑤独立行政法人等情報公開法の趣旨に則り、適切かつ積極的に情報公開が行われているか。
- ⑥情報公開に迅速に対応できる体制が確実に整備されているか。
- ⑦事務室・研究室の入退室に係る管理体制が整備されているか。情報システムに係る情報セキュリティ確保に関する措置がとられているか。
- ⑧業務の円滑な実施を図るため、既存の研究スペースを有効活用するとともに、将来の研究の発展と需要の長期的展望に基づき、良好な研究環境を維持するため、老朽化対策を含め、施設、設備等の改修、更新、整備を計画的に実施しているか。
- ⑨施設、整備等の所内共有化を図ること等により、可能な限り施設、設備等を有効に活用しているか。
- ⑩和歌山園場については、適切な国庫納付の処理を行っているか。
- ⑪旧医薬基盤研究所及び旧国立健康・栄養研究所の前中期目標期間繰越積立金は、前中期目標期間中に自己収入財源で取得し、本研究所当中長期目標期間へ繰り越した有形固定資産の減価償却に要する費用に充当しているか。
- ⑫競争的研究資金、受託研究費、研究施設の外部利用促進などにより自己収入を獲得しているか。
- ⑬貸付金、未収金等の債権について、回収計画が策定されているか。回収計画が策定されていない場合、その理由の妥当性についての検証が行われているか。
- ⑭回収計画の実施状況についての評価が行われているか。評価に際し、i)貸倒懸念債権・破産更生債権等の金額やその貸付金等残高に占める割合が増加している場合、ii)計画と実績に差がある場合の要因分析を行っているか。
- ⑮回収状況等を踏まえ回収計画の見直しの必要性等の検討が行われているか。

## 評価指標

・具体的な取組事例に係る評価

## モニタリング指標

運営評議会の開催件数

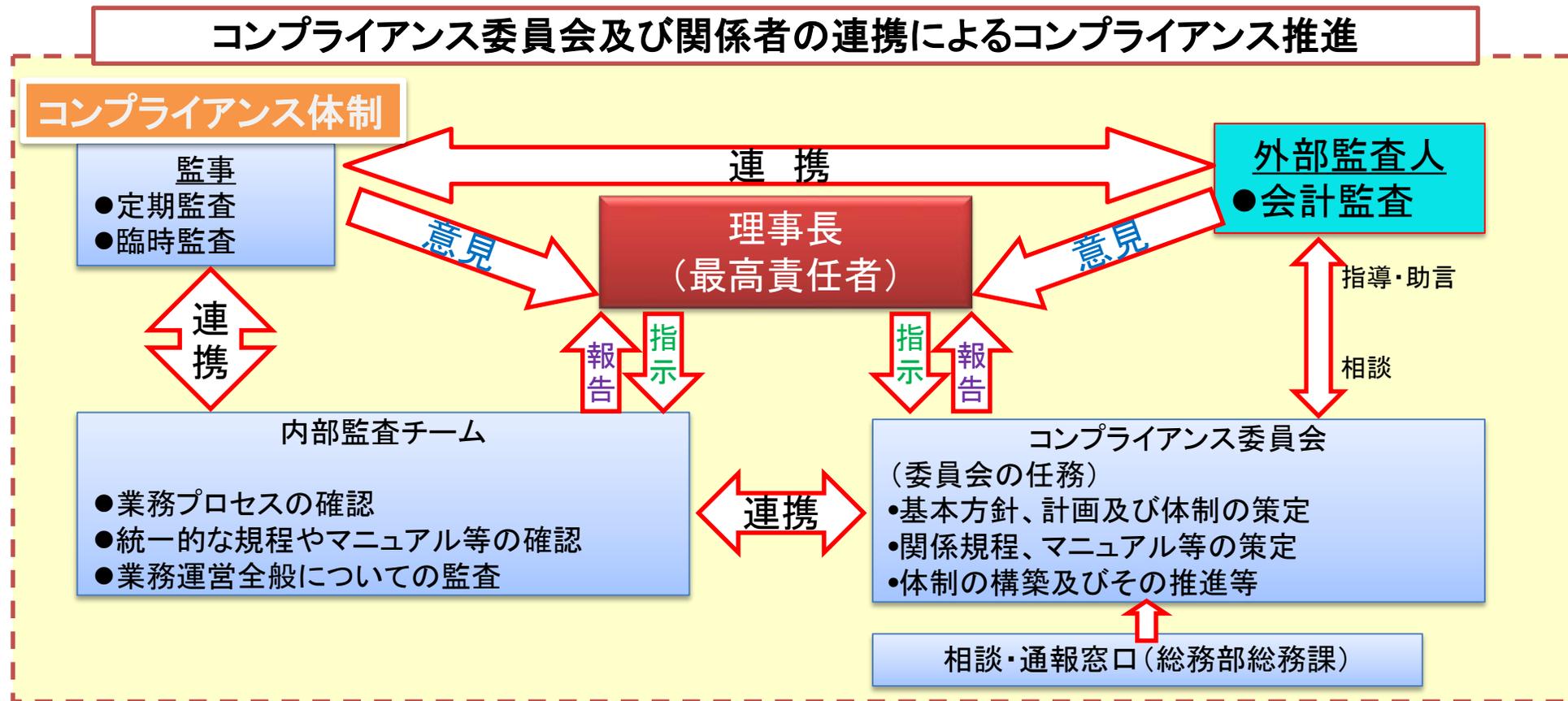
## 主な業務実績等

### その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- 本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議を設置するとともに、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所のそれぞれに研究所の運営管理を協議する幹部会議を設置し、毎月一回定例的に開催することで内部統制の拡充を図っている。
- 全職員を対象としたコンプライアンス研修を行うとともに、内部統制に係る自己診断調査を実施した。自己診断調査結果については、運営会議及び幹部会議に報告し、情報共有するとともに結果に対する対応策等について検討した。
- 平成27年度においては、1プロジェクトを廃止した。また、創薬支援の体制強化のために「創薬支援スクリーニングセンター」を「創薬デザイン研究センター」に改編し、充実強化を図った。
- 各研究分野について本研究所が主催のセミナーを15回開催(平成26年度実績:19回)するとともに、彩都バイオサイエンスセミナー等のセミナー(11回)(平成26年度実績:9回)に職員を参加させ、職員の資質や能力の向上を図った。また、各プロジェクト当番制の「定例研究発表会」を大阪においては6回(平成26年度実績:8回)、東京においては10回(平成26年度実績:10回)それぞれ開催した。
- 研究に従事する職員を対象に研究者倫理に関する研修を行い、研究の信頼性と公正性を確保するために制定した「研究者行動規範」を中心に、研究業務を行うにあたって遵守すべき事項等について改めて周知した。
- 幅広い分野の有識者で構成する「医薬基盤・健康・栄養研究所研究所運営評議会」を平成27年11月に開催し、新たに発足した統合法人の概要、平成26年度の業務実績及び決算などについて御議論・御意見を頂いた。
- 共同利用機器運営委員会により、共同利用が可能な機器を整備し、研究所内で算の有効活用を推進した。
- 研究所を一般の住民に公開するとともにシンポジウムに参加すること等を通じて国民一般に分かりやすく広報を行った。
- IDカードによる入退室管理について、新任職員には要領を配布して取り扱いを周知徹底するとともに、警備室と連携して適正な運用を図った。所内の情報セキュリティポリシーを見直す等の情報セキュリティ対策を推進した。
- 前中期目標期間に自己収入で取得した資産について、当中長期目標期間の減価償却費相当額等を収益に充当することができるのが前中期目標期間繰越積立金であるが、厚生労働大臣より統合した独立行政法人健康・栄養研究所分を含めた1,099,363千円の繰越が承認された。平成27年度は294,857千円を取崩し、期末残高は804,506千円となった
- 特例業務、承継事業(承継業務)の繰越欠損金については、繰越欠損金に関する計画に基づき繰越欠損金の解消を図っている。(A. 医薬品等に関する事項3. 医薬品等の開発振興(2)特例業務及び承継事業等)

# ○内部統制に関する事項

法人内においてコンプライアンス体制を構築



## コンプライアンスの強化に関する取組

- ・研究者倫理に関する研修を実施(対象:研究に従事する職員)
- ・内部統制の自己診断調査を実施(対象:全職員)
- ・調査結果を運営会議及び幹部会議に報告し、課題の対応策について検討

## ○人事及び研究環境の整備に関する事項

### 研修の実施等

- ・ 国内外の専門家を講師とするセミナーの開催（平成27年度 15回）
- ・ 所内各プロジェクトの当番制による「定例研究発表会」の開催  
（平成27年度 基盤研：6回 健栄研：10回）
- ・ 他機関開催のセミナーへの参加（平成27年度 11回）
- ・ 組換えDNA実験従事者、病原体取扱実験従事者等への専門的総合教育訓練を実施
- ・ 専門家によるメンタルヘルス研修（管理者及び一般職員向け）を実施
- ・ 研究に従事する職員を対象とした研究者倫理に関するコンプライアンス研修を実施
- ・ 担当事務職員の知識習得の促進（知的財産権等）

### 所内研究発表会及び研究成果発表会

- ・ 所内の情報交換を進めるとともに、研究所職員間の連携を促進

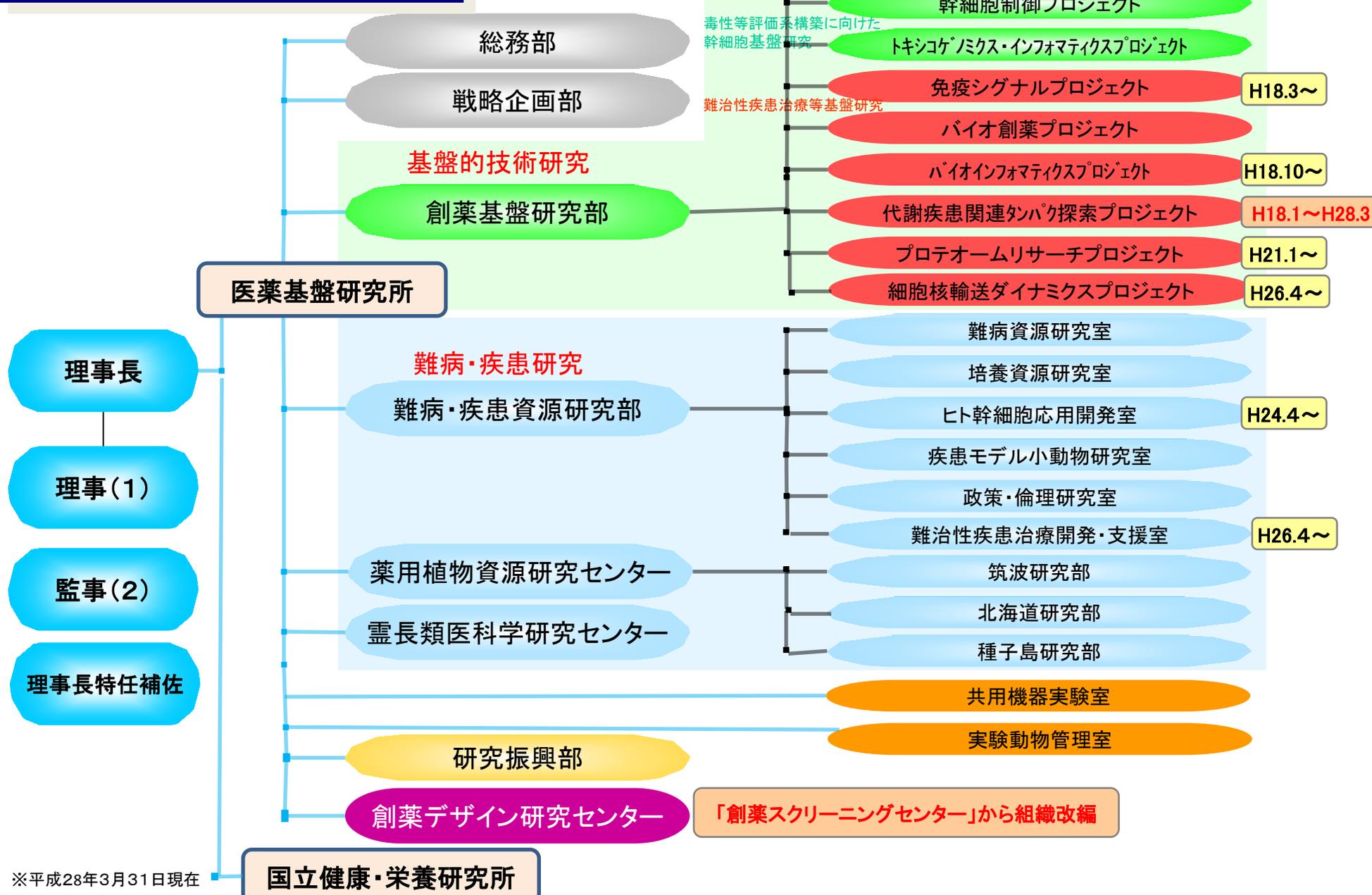
### 人事評価制度の実施

- ・ 平成26年度の業績評価を踏まえ、平成27年度賞与において反映

### 適正な人事配置

- ・ 職員の専門性や業務の継続性を確保し適正な人事配置を実施

研究テーマの絞り込み等  
最先端の研究開発に必要な環境整備



※平成28年3月31日現在

# ○コンプライアンス、研究不正への対応、倫理保持に関する事項

**コンプライアンス・倫理を、本研究所が国立研究開発法人として発展していくための必要な責務として、組織のみならず、個人レベルでも確実に取組むためのマニュアル・行動規範を制定**

## 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・パワハラの防止、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 など

## ②役職員行動規範

### ○業務遂行にあたり遵守すべき事項

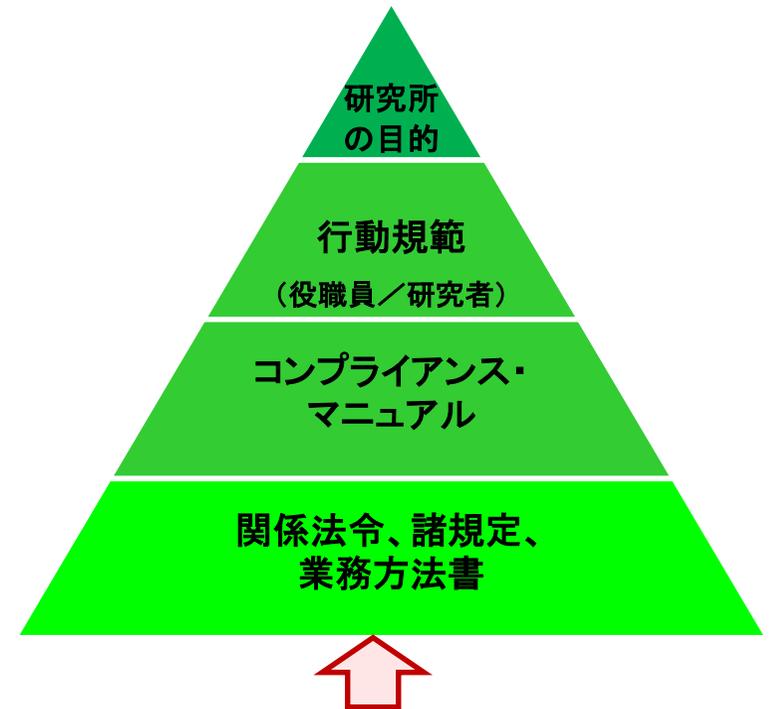
- ・全体的事項：社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
- ・その他：倫理規程、兼業規程の遵守、利益相反行為の禁止、株式取引、情報管理 など

## 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 など

- 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

## 研究活動の不正行為（論文の捏造、改ざん等）への対応

- ・ 「厚生労働分野の研究活動における不正競争行為への対応等に関するガイドライン」（厚生労働省）に基づく体制の整備・強化

- ✓ 研究者倫理統括者の設置
- ✓ 研究不正行為に係る申し立て手続き
- ✓ 調査委員会の設置
- ✓ 調査結果の公表 など

関係内部規程により  
体制の整備・強化を実施

## 公的研究費の不正使用等の防止

- ・ 「研究機関における公的研究費の管理・監査に関するガイドライン」（文部科学省）に基づく体制の整備・強化

- ✓ 最高管理責任者・総括責任者の体制整備
- ✓ 行動規範・不正防止計画の策定
- ✓ 通報窓口の設置 など

関係内部規程により  
体制の整備・強化を実施

## コンプライアンス等の遵守

- ・ 「パワーハラスメントの防止に関する規程」（平成24年制定）に基づく体制の確保
- ・ 研究者倫理に関する研修を実施し、「研究者行動規範」について周知

# ○外部有識者による評価の実施・反映に関する事項

## 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: 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

健康・栄養研究分科会

役割: 基盤的研究、生物資源研究、健康栄養研究の外部評価  
 委員: 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: 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: 学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等

## 医薬基盤研究所

### 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

トキシコゲニクス・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 H28.3終了

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

### 創薬デザイン研究センター

「創薬スクリーニングセンター」  
 からH27.4組織改編

### 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

## 国立健康・栄養研究所

# ○情報公開の促進に関する事項(一般公開・講演会の開催等)

## ○大阪本所一般公開

### 地域密着型イベントとしての定着

#### 来場者数の経緯

- ・平成24年度 1,065名
- ・平成25年度 1,227名
- ・平成26年度 1,391名
- ・平成27年度 1,070名

近年1,000名  
以上が来場

#### 彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者

- ・平成24年度 76%
- ・平成25年度 70%
- ・平成26年度 88%
- ・平成27年度 82%

(アンケート結果より)

7~8割が、彩都  
周辺地域居住

彩都地区のイベントとして定着

### 主な参加型企画

来場者の人気が高い参加型企画は15企画

謎のアニマルボックスを探っ  
て、実験動物:マウスの生活  
を垣間見よう



小さなDNA模型を作ろう

各イベントの印象度「よい」が99%  
(アンケート結果より)

## ○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

→216名が来場(平成26年度:216名)

## ○種子島薬用植物資源研究センター一般公開

→78名が来場(平成26年度:78名)

## ○オープンハウス(国立健康・栄養研究所)

体験企画やポスター展示による健栄研の所内公開

→142名が来場(平成26年度:386名)

## ○一般向け公開セミナー(国立健康・栄養研究所)

テーマは「食品の栄養・機能性表示を考える」

→332名が来場(平成26年度:809名)

## ○施設見学・視察等の受入

各国政府、自治体、大学、中学・高校、企業など各方面からの視察・見学を積極的に受け入れ、当研究所の事業のPRに努めた。

## ○各種学術フォーラム・シンポジウムの開催

## ○セキュリティに関する事項

### ①IDカードによる入退室管理システムの運用

- ・ IDカードによる入退室管理を周知徹底し、また、高度なセキュリティを必要とするR I 区域及びE S 細胞室については入退出者を限定するなど管理の強化を図った。
- ・ 監視カメラ30台による所内への出入り等の監視。

### ②所内共用LANシステムの活用と情報セキュリティの維持

#### 情報セキュリティ対策

侵入検知システム：所外からの標的型攻撃・不正アクセスの防止

スパムメール対策：個人情報漏えいの防止

情報セキュリティポリシーを見直し

## ○施設及び設備に関する事項

### ①和歌山圃場の国庫納付

薬用植物資源研究センター筑波研究部和歌山圃場については、平成23年度をもって廃止しており、土地建物等を不要財産として平成28年度に来期中現物で国庫納付するため、近畿財務局と協議を進めた。

○運営費交付金以外の収入の確保に関する事項

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況は、以下のとおり

区分	平成26年度（参考）		平成27年度	
	件数	金額（千円）	件数	金額（千円）
厚生労働科学研究費補助金	45	995,685	14	191,979
うち主任研究者分	16	942,760	6	181,799
厚生労働科学研究費委託費	14	309,500	0	0
うち主任研究者分	5	277,500	0	0
文部科学研究費補助金	64	167,103	91	177,138
うち主任研究者分	44	153,730	61	158,210
A M E D 委託費	0	0	54	1,887,314
うち主任研究者分	0	0	32	1,756,692
共同研究費	46	210,311	55	230,285
その他受託研究費	20	1,306,781	17	234,187
奨励寄付金	9	46,500	10	19,000
合 計		3,035,880		2,739,903

○文部科学研究費補助金が増加し、新たにAMED委託費が創設されたものの、厚生労働科学研究費補助金、その他受託研究費が減少したため、全体では前年度と比較して約3億円の減少となった。

○厚生労働科学研究費補助金及び文部科学研究費補助金については外部研究資金として取り扱っていない。ただし、間接経費については財務諸表で管理し、外部研究資金として取り扱っている。