

【参考資料】

平成29年度業務実績概要

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

目次

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	2
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）	47
Part 3. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	73
Part 4. 健康と栄養に関する事項	84
Part 5. 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	150
Part 6. 業務運営の効率化に関する事項	156
Part 7. 財務に関する事項	166
Part 8. その他業務運営に関する事項	169

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

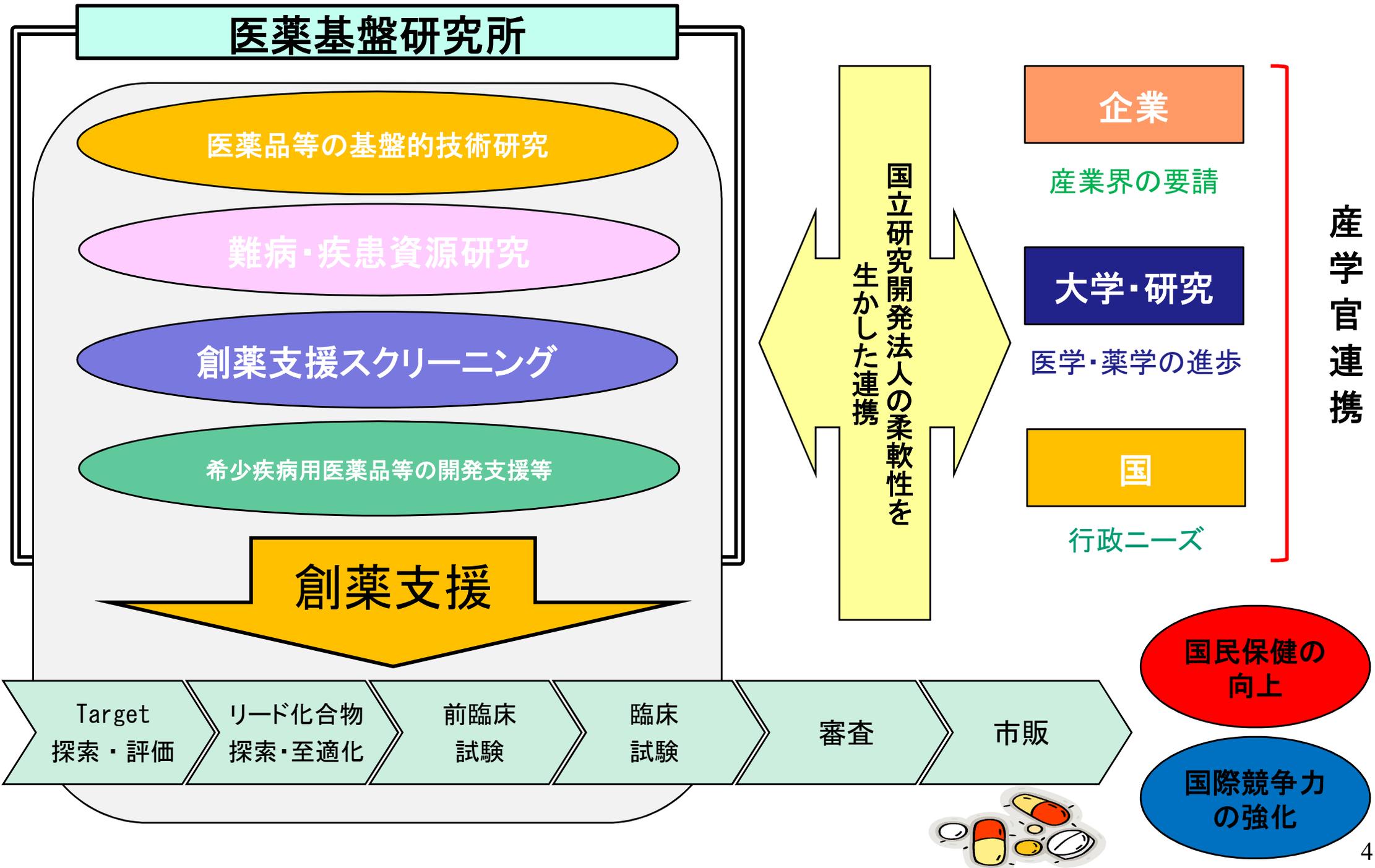
健康・栄養問題改善のための国際協力、情報発信等

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

(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、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、難治性疾患治療開発・支援室

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

- 356個の大腸がん早期診断マーカー候補因子のうち、SRM法における検証の結果、健常者とステージ1の大腸がん患者との比較でAUCが0.95を超える、大腸がん早期診断マーカーを10種類確認した。
- 改変型ストレプトアビジン(MTSA)において新たなアミノ酸変異箇所を見出し、天然型ビオチンに結合性を示さない一方で、新規ラベル化合物にのみ結合性を示す改変体を創製した。
- 二重特異性抗体を作製する上での新規抗体フォーマットを開発した。ヒトの体内で産生されているウテログロビンを利用し、それらの構造的な特徴を解析することで、アミノ酸を改変した二種類のウテログロビン改変体がヘテロ二量体の構造を取ることを明らかにした。
- ファージテクノロジーを用いて、既存の抗体医薬品の活性を低分子のペプチド化合物に置き換えることを目的とした研究では、RANKLに対して機能的な阻害活性を持つOP3-4ペプチドとRANKLとの共結晶の作製に成功し、RANKLの構造変化と活性との相関関係の一部を解明した。
- 機械学習に利用可能な臨床情報の収集を目的として、電子カルテから構造化したデータを抽出する入力インターフェースを構築した。また、抽出した臨床情報を格納するデータベースを設計した。AI技術を用いた文献情報自動探索システムのプロトタイプを構築した。
- ヌクレオポリン融合遺伝子の細胞内局在を指標としたスクリーニング系を樹立した。また、核内に局在する核輸送因子KPNA2がどのようなクロマチン領域と相互作用を示すのかを明らかにした。
- 潰瘍性大腸炎などの免疫難病に対する新規疾患活動性マーカーであるロイシンリッチ α 2グリコプロテイン(LRG)について、製造販売承認申請を完了し、承認審査中である。また、新規がん細胞膜抗原LSR(脂質の取り込み受容体)に対する抗体医薬品開発として、企業とともにヒト化抗体の作成を完了した。
- インフルエンザウイルス感染に伴って産生の低下する抑制性のヒストンマークを同定した。またこのヒストン修飾を司るヒストンメチル化酵素はインフルエンザウイルスのウイルスタンパク質と相互作用すること、同酵素はインフルエンザウイルスの増殖ならびにインフルエンザの重症化を抑制することを見出した。
- 二重特異抗体を作製する上での新規抗体フォーマットを開発した。また、ウテログロブリンの構造解析により、アミノ酸を改良したウテログロブリン改変体がヘテロ二量体の構造をとることを明らかにした。
- リン酸化プロテオーム解析基盤を用いて、薬剤の直接のターゲットであるキナーゼの活性化状態を指標とした薬剤感受性予測法および耐性克服因子の探索を行った。また、リン酸化プロテオームの大規模データ取得時に必要なサンプル処理の自動化装置の設計を行った。
- 薬物動態パラメータを格納した8000化合物以上の独自統合データベースを拡充するとともに、公開用インターフェースを構築を格納した。
- ヒトiPS細胞から誘導した肝前駆細胞を大量増殖し、成熟肝細胞を得る培養系を確立した。また、ヒト肝細胞に6種類の肝毒性発現化合物を暴露し、曝露前後で変動するmiRNAを複数見出した。
- 難病患者由来DNA試料の品質管理及びHLAタイピングを行い、バイオサンプルを用いた希少疾患研究の最新動向を論文に纏めた。
- 免疫応答機構の解明として、EBウイルス関連リンパ増殖疾患モデル動物の作製を行い、ホジキンリンパ腫の発症機構解明とウイルス因子の同定に成功した。

がんリン酸化シグナル伝達因子の活性定量に基づく 新次元薬効予測診断システム開発

患者由来細胞株
(大腸がん80株
肺がん20株)
PDXモデル

リン酸化シグナルに着目したオミクス解析・
インフォマティクス解析

薬効予測因子の抽出・予測手法
の構築及び機能解析

$$P = 1 - \sum_{i=0}^{m-1} \frac{\binom{M}{i} \binom{N-M}{n-i}}{\binom{N}{n}}$$

臨床上の薬剤治療効果情報を用
いた検証

CDK1;CDK2;CDK3_T14

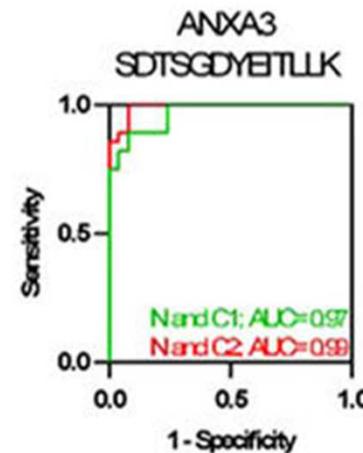
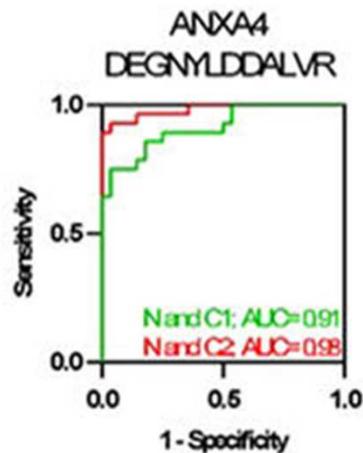
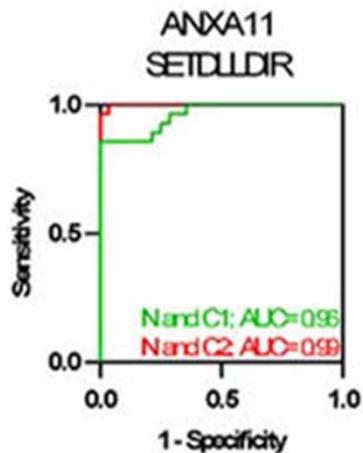
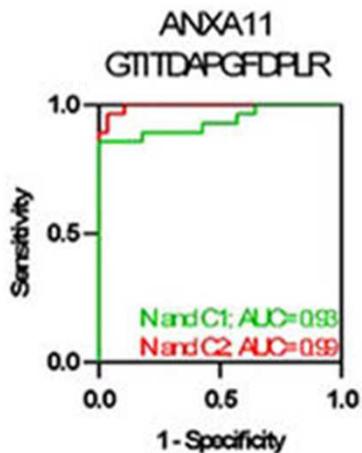
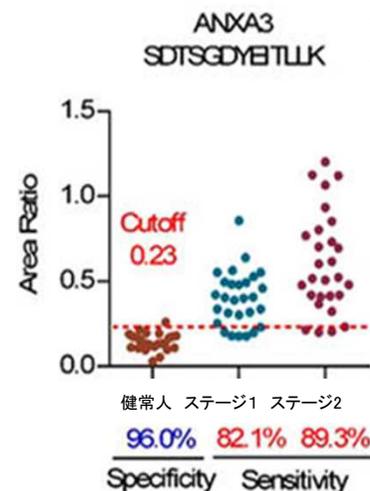
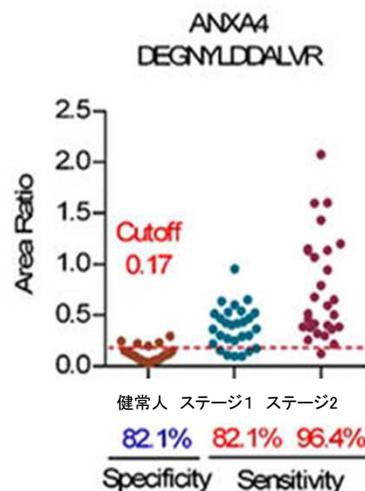
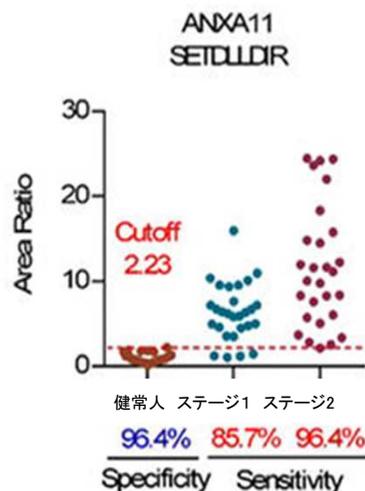
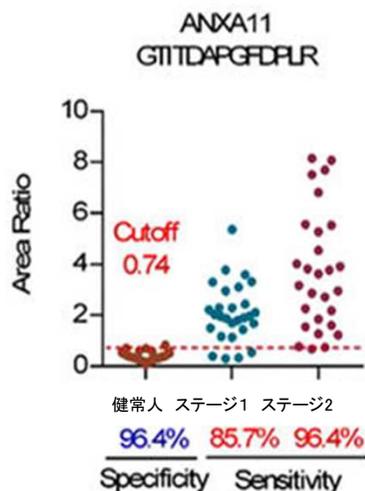
感受性 耐性

薬効予測診断システム
の構築と検証

大規模シグナルデータを活かした新たながん精密診断手法の開発

新たなコホートを用いた大腸がん早期診断法の検証(H29)

検体解析数=84検体
 健常 N;
 n=28
 ステージ1 C1; n=28
 ステージ2 C2; n=28



AUC

健常人 vs ステージ1

0.93

0.96

0.91

0.97

健常人 vs ステージ2

0.99

0.99

0.98

0.99

Shiromizu et al, Sci. Rep. 2017
 特願2017-129941

	Protein Name	Accession	Peptide	p-value		AUC	
				N vs C1	N vs C2	N and C1	N and C2
1	Annexin A11	P50995	GTITDAPGFDFPLR	P < 0.01	P < 0.01	0.93	0.99
			SETDLLDIR	P < 0.01	P < 0.01	0.96	0.99
2	Annexin A3	P12429	GAGTNEDALIEILTTR	P < 0.01	P < 0.01	0.99	0.99
			SDTSGDYIEITLLK	P < 0.01	P < 0.01	0.97	0.99
3	Annexin A4	P09525	GAGTDEGCLIEILASR	P < 0.01	P < 0.01	0.94	0.97
			DEGNYLDDALVR	P < 0.01	P < 0.01	0.91	0.98
4	Tenascin-N	Q9UQP3	EEQNIIFR	P < 0.01	P < 0.01	0.78	0.79
			AQTEIDGPK	P < 0.01	P < 0.01	0.77	0.78
5	Transferrin receptor protein 1	P02786	LLNENSYVPR	P < 0.01	P < 0.01	0.85	0.88
			VSASPLLYTLIEK	P < 0.01	P < 0.01	0.91	0.92
6	GLUT-1	P11166	VTILELFR	P < 0.01	P < 0.01	0.96	0.96
			TFDEIASGFR	P < 0.01	P < 0.01	0.93	0.98
7	Complement component C9	P02748	LSPIYNLVPVK	P < 0.01	P < 0.01	0.91	0.98
			AIEDYINEFSVR	P < 0.01	P < 0.01	0.81	0.95
8	CD88 antigen	P21730	SLPSLLR	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
			NVLTEESVVR	P < 0.01	P < 0.01	0.94	0.98
9	78 kDa glucose-regulated protein	P11021	VLEDSDLK	P < 0.01	P < 0.01	0.86	0.92
			SDIDEIVLVGGSTR	P < 0.05	P < 0.01	0.78	0.85
10	Alpha-1-acid glycoprotein 1	P02763	YVGGQEHAHLLILR	P < 0.01	P < 0.01	0.88	0.89
			EQLGEFYEALDCLR	P < 0.01	P < 0.01	0.82	0.85
11	Matrix metalloproteinase-9	P14780	QSTLVLPFGDLR	P < 0.01	P < 0.01	0.97	0.99
			FQTFEGDLK	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12	Angiopoietin-1	Q15389	LEIQLLENSLSTYK	N.S.	N.S.	0.67	0.55
			ENLQGLVTR	P < 0.01	P < 0.01	0.74	0.75
13	CD67 antigen	P31997	EVLLLVHNLQDPR	P < 0.01	P < 0.01	0.98	0.99
			LFIPNITTK	P < 0.01	P < 0.01	0.98	0.99
14	Mucin-5B	Q9HC84	AAGGAVCEQPLGLECR	N.S.	P < 0.01	0.64	0.79
			VCGLCGNFDDNAINDFATR	P < 0.05	P < 0.01	0.74	0.88
15	Adapter protein GRB2	P62993	YFLWVVK	P < 0.01	P < 0.01	0.83	0.94
			NQQIFLR	P < 0.01	P < 0.01	0.85	0.96
16	Annexin A5	P08758	SEIDLFNIR	P < 0.01	P < 0.01	0.98	0.99
17	Olfactomedin-4	Q6UX06	VQSINYNPFQK	P < 0.01	P < 0.01	0.95	0.98
18	Neutral amino acid transporter B(0)	Q15758	GPAGDATVASEK	P < 0.01	P < 0.01	0.87	0.84
19	Tripeptidyl-peptidase 1	O14773	LFGGNFAHQASVAR	P < 0.01	P < 0.01	0.84	0.88
20	Heat shock-related 70 kDa protein 2	P54652	NALESYTYNIK	P < 0.01	P < 0.01	0.87	0.89
21	Proteasome subunit alpha type-5	P28066	PFGVALLFGGVDEK	P < 0.01	P < 0.05	0.79	0.66
22	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	P80188	ELTSELK	P < 0.01	P < 0.01	0.95	0.95

新コホートの検証結果

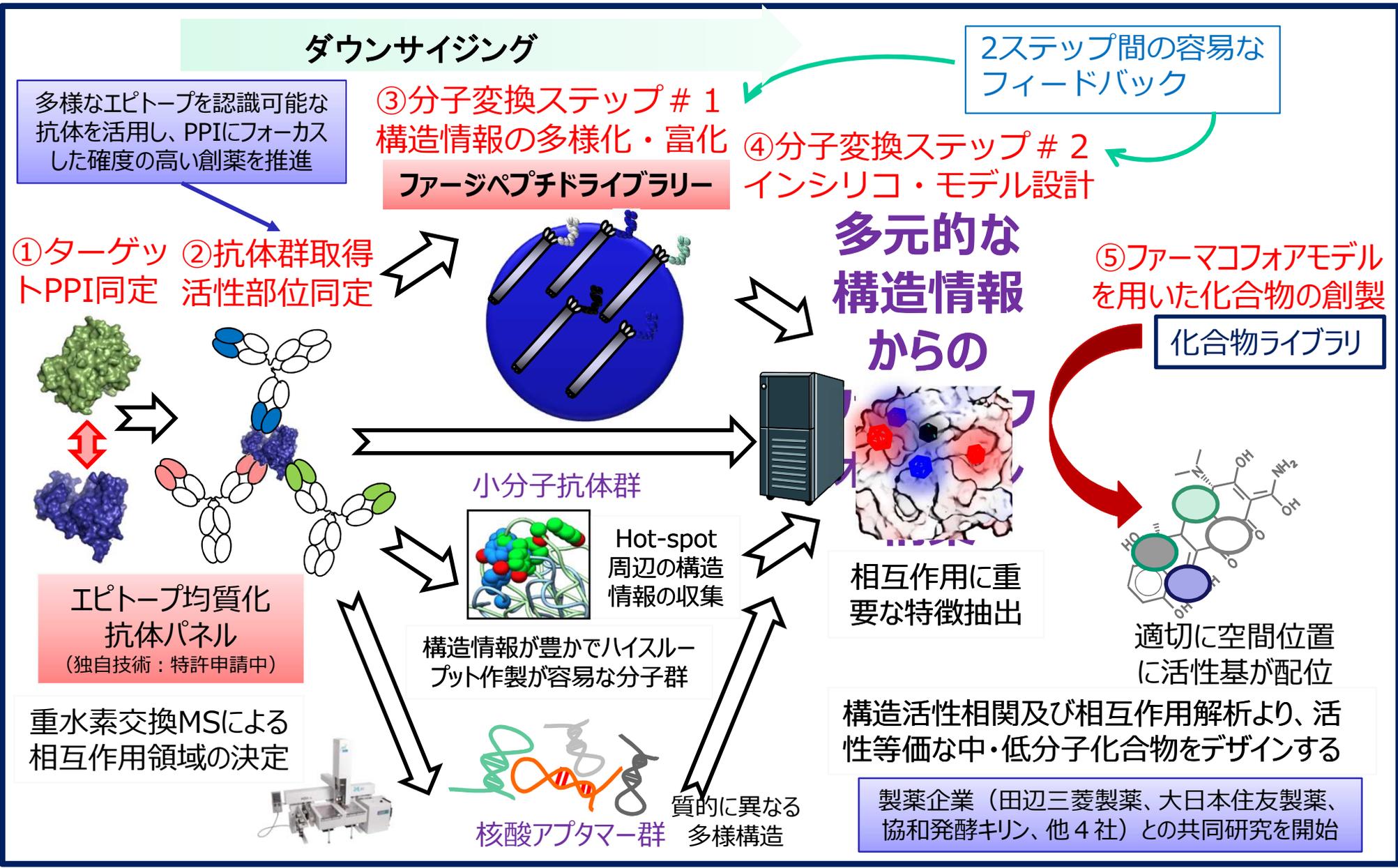
ステージ1
31/37ペプチド (p<0.01)

ステージ2
33/37ペプチド (p<0.01)



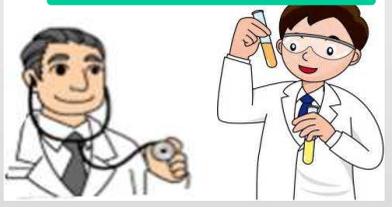
コホート間で再現性が
確認された

ABDD創薬における薬物開発プロセス



ダウンサイジングされた化合物が結合可能な相互作用構造を同定する

臨床情報

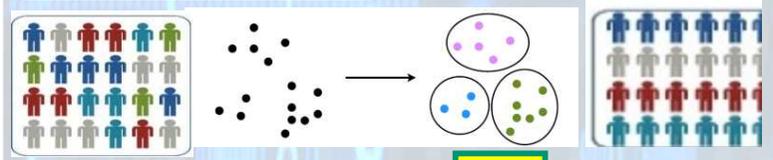


特発性肺線維症と肺がん

Exposure	Signs and Symptoms	Genome	Epigenome	Microbiome	Other Types of Patient Data
...

AI (人工知能)

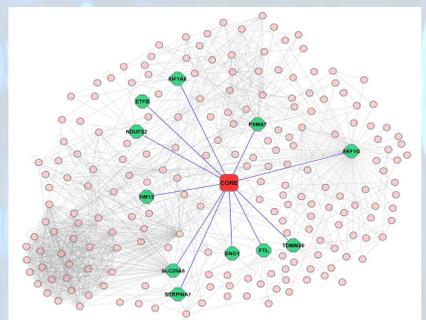
①患者の分類



②サブグループ毎のオミックスデータ解析



③重要な分子ネットワークの絞り込み、中心となる分子の特定



検証

疾患モデル動物

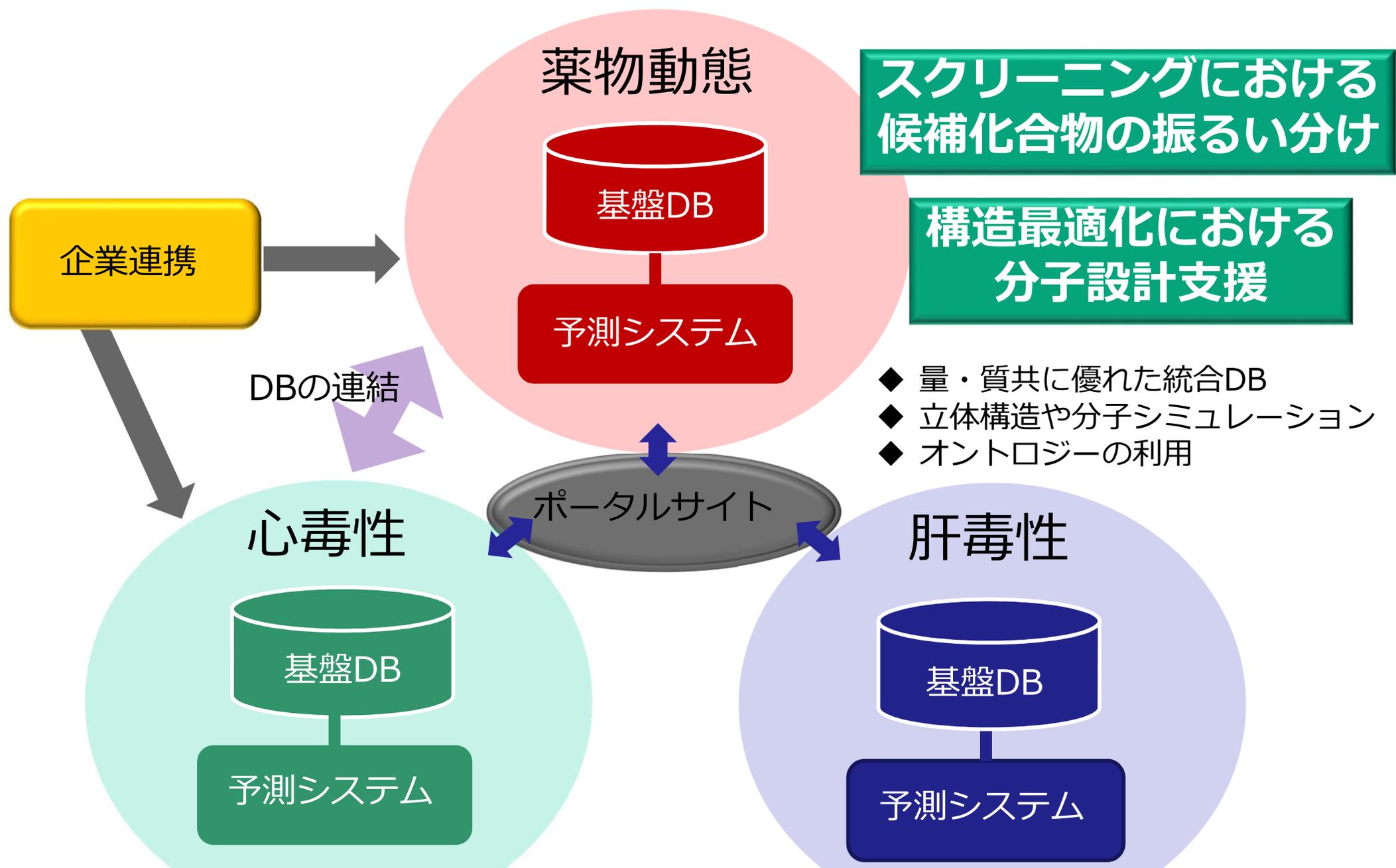
④推測された「原因タンパク/遺伝子/パスウェイ等」の妥当性を検証

既存知識

商用/公共DB

TargetMine
Data warehouse for drug discovery

Start using TargetMine



H29年度の成果

(基礎DBの拡充, 基本版予測モデル構築, 公開用アプリの開発, 連携版企業連携データの収集)

創薬インフォマティクスシステム【基本版】

【連携版】

H29年度構築の 予測モデル

- 代謝安定性
- 主消失経路
- 溶解性
- 血漿タンパク結合率
- CYP1A2代謝部位
- CYP3A4代謝部位

- ◆ 人工知能 (AI) の活用による論文からのデータ収集
- ◆ ChEMBLからのデータ取得及び統合を自動化



8638の化合物情報
KEGG DRUG及びChEMBLより収集

企業連携版データの収集

来年度
連携版DB
構築予定

来年度連動予定

連動

公開用インターフェース (Webアプリ) の開発

- データベースに収録されている化合物情報の検索機能
- 実験データのグラフ化・ケミカルスペースの可視化機能

主消失経路予測モデル	非腎排泄経路
代謝安定性予測モデル	高代謝クリアランス
溶解性予測モデル	5.78 mL/min/mg
血漿タンパク結合率予測モデル	CYP3A4

☑ 市販薬
☐ ChEMBL化合物

計算実行

細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト

概要



がんで高発現するKPNA2
の細胞表面での新機能

老化

新規核輸送制御因子
RBBP4と細胞老化
老化と核輸送制御

白血病因子ヌクレオポリン
融合遺伝子の機能解析

がん

核酸医薬

核輸送因子
エボラウイルス

KPNA7の機能解析
KPNA2の核内機能

精神疾患

代謝

核輸送因子機能異常と精神疾患

核—細胞質輸送による
新たな代謝制御メカニズム

炎症

自己免疫疾患

自己免疫疾患と核輸送制御

炎症と核輸送制御

ウイルス

H I V、フラビウイルス、エボラウイルス

1. 感染症

フラビウイルスのコアタンパクの核輸送を指標としたスクリーニング系の開発。実際にコアタンパクの核局在化に影響を与える候補化合物を取得（大阪大学微生物病研究所との共同研究）。エボラウイルスVP24に対する高親和性人工核酸アプタマーの取得（人工核酸Pとの共同研究、論文投稿中）。

2. 炎症

炎症過程で起きる機能分子の核—細胞質間動態変化を明らかに（大阪大学免疫学フロンティア研究センターとの共同研究）。

3. 白血病

ヌクレオポリン融合遺伝子産物の機能を解明。

4. その他

KPNAノックアウトマウス（精神疾患モデルマウス）が薬物ストレス感受性を示す事を明らかに（PCT出願済）（大阪大学蛋白質研究所との共同研究）。

感染症制御プロジェクト(免疫機構解明)

EBウイルス関連リンパ増殖疾患の解明



研究開発戦略

- ・ヒト病態理解、ヒト検体利用を基盤
- ・包括的解析ーゲノミクス(次世代シーケンサー)、プロテオミクス(プロテオーム)
- ・コア技術の独自性向上一抗体・ワクチン標的探索技術

研究テーマ	プロジェクト	方法	経過・結果	波及効果
免疫機構解明	1) EBVリンパ増殖疾患	ヒト病態マウスモデルの作成	ホジキンリンパ腫の発症機構解明とウイルス因子の同定	EBV関連リンパ増殖疾患の治療戦略構築
バイオロジクス	2) 特殊血液製剤	ヒトリコンビナント抗体の単離	破傷風毒素15種の同定、HBV3種、RhD2種をリコンビナント化	バイオロジクスシーズのラインナップ整備
	3) PathogScan	ヒト血清を用いた包括的免疫原性試験	ヒト免疫原性に基づいたCMVのワクチン標的の同定	CMVワクチンの開発進捗
	4) 感染コントロール	生物製剤における感染微生物の検出	包括的な感染微生物同定法確立	バイオロジクス安全性の向上
	5) Kg抗原同定	抗原プロテオーム解析	Kg抗原分子の同定	血液不適合診断マーカー

悪性胸膜中皮腫は今後患者数の増加が 予想される難治性癌

悪性胸膜中皮腫

肺を覆う「胸膜」に生じる難治性の癌で、年間発病が約1,000人の希少疾病である。早期発見が困難で、有効な治療法が確立されていないため、5年生存率が3.7%と極めて予後が不良である。我が国では、アスベストの使用及び震災後の瓦礫処理等の社会的背景に深く起因し、今後患者数が数十倍に増加すると推定されている。

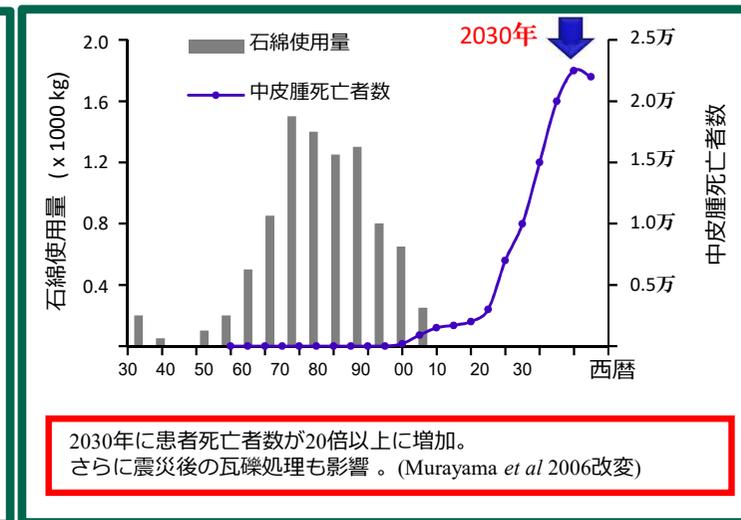
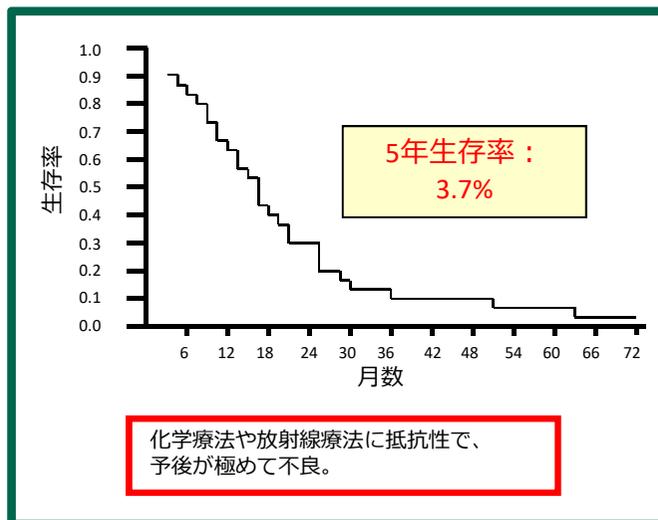


発病初期胸部CT



胸腔鏡

胸部CTでは、異常が認められないが、胸腔鏡では、胸膜に腫瘍細胞の播種が認められる。



近年、「悪性胸膜中皮腫は局所進行性の癌であり、遺伝子治療の最適のターゲットである」と認識されている (Current Treatment Opinions in Oncology 2011)。

- 1、サイトカインシグナル伝達阻害分子SOCSを用いた悪性胸膜中皮腫・食道癌などの難治性癌に対する遺伝子治療法の開発**；GLP安全性試験済み、preclinical lotのベクター製造済、H30年中に、がんセンター東病院にてFIM予定（医師主導治験）。
- 2、新規急性期タンパク質LRGの炎症性腸疾患に対するバイオマーカーとしての開発および抗体医薬品開発**；炎症性腸疾患バイオマーカーとしてPMDA製造販売承認申請中、H30年中には保険収載を想定。
- 3、新規がん細胞膜抗原GPC-1に対する抗体医薬品開発**；国内製薬企業とGPC-1ADCとしてヒト化抗体作成中。
- 4、新規がん細胞膜抗原LSRに対する抗体医薬品開発**；製薬企業とヒト化抗体作成終了。現在最適化中。

(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

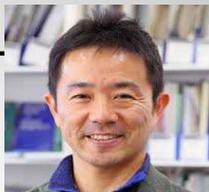
- 平成29年4月より重点領域強化のためワクチン・アジュバント研究センターが設立された。ワクチンアジュバントの細胞内および細胞間シグナルの分子基盤とその応用として、各種アジュバントに関する免疫学的機序解析を続行し、大手製薬企業、ベンチャー企業が開発するアジュバントの作用機序の解明に成功し、特許出願も行った。ワクチン副作用研究として、アジュバントによって起こりうる皮膚免疫異常(乾癬など)に対する分子メカニズムやそのワクチンに対する意義などを解明した。また、開発中の新規核酸アジュバント(K3-SPG)が単剤でカニクイサルのメモリーCD8T細胞を増加させることを見出した。
安全性の高い添加剤のリポジショニングからアジュバント開発に成功し、29年度に季節性インフルエンザワクチンの臨床試験を大阪大学病院にて行った。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の臨床試験、探索型非臨床試験継続し、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POCをいくつか獲得、シーズを基としたベンチャー企業が設立され、ワクチン開発への臨床試験の準備を行った。
- 神経ペプチドに関して、インフルエンザの重症化への関与、重症化のバイオマーカーの可能性に焦点を当てて検討を行った結果、同神経ペプチドはウイルス感染に伴って肺の貪食細胞において産生され、これが同ペプチドの受容体を介して、インフルエンザの重症病態の形成に関わっていることを見出した。さらに同神経ペプチドの受容体阻害薬はインフルエンザの重症化を阻止することがマウスモデルで確認された。加えて、同神経ペプチドは病態の早期から血中で検出されることから重症化のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。
- 腸管の免疫システムに着目した研究から、食中毒を引き起こす細菌性病原体(ウエルシュ菌毒素)が有する上皮細胞への結合機能を活用した粘膜ワクチンデリバリーシステムの開発と鼻腔物理的障壁の影響を報告した。また、免疫制御に関わる常在細菌として同定したアルカリゲネスに着目し、アルカリゲネスを介した免疫制御機構の解明とアルカリゲネスLPSのアジュバントとしての可能性を報告した。また ω 3脂肪酸であるEPAの代謝物である17,18-EpETEの皮膚炎抑制効果をマウスとサルモデルで証明し、その作用機序がGPR40を介した好中球の遊走であることを明らかにした。
さらにこれらの研究を発展させ、多価食中毒ワクチンの開発(PCT/JP2018/6633)とアルカリゲネスLipid Aのアジュバント開発(PCT/JP2018/2120)に関する特許をワクチンメーカーと共同で国際出願した。その他、乳酸菌成分や上皮バリア標的型DDS、ナノ粒子DDSを用いたワクチン・創薬研究についても報告した。
- 有効かつ安全性の高いアジュバント、ワクチンなどを世界初、日本発のバイオロジクスとして発信し、グローバルな産学官の交流を目指すために基盤研を中心に発足させた「次世代アジュバント研究会」を開発し「アジュバントデータベース構築研究」を中心に研究を推進した。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29年10月20日にワクチンアジュバント研究センターのキックオフシンポジウム、平成30年1月23日に第11回次世代アジュバント研究会(両方とも国際シンポジウム)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。同研究会のメンバーが主体となり専門書の改訂版を5年ぶりに発刊した。国内外の約30の他機関と連携してアジュバントの研究開発、評価、学生、研究員の受け入れを行った。
- 38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11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、11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24件行った。



ワクチン・アジュバント研究センター CVAR

センター長 石井 健

石井 健 Ken J. Ishii
 アジュバント開発プロジェクト
 Laboratory of Adjuvant Innovation
 モックアップワクチンプロジェクト
 Laboratory of Mockup Vaccine



今井 由美子
 Yumiko Imai
 感染病態制御ワクチンプロジェクト
 Laboratory of Regulation of Intractable Infectious Diseases



保富 康宏 Yasuhiro Yasutomi
 トランスレーショナル免疫プロジェクト
 Laboratory of Translational Immunology



國澤 純 Jun Kunisawa
 ワクチンマテリアルプロジェクト
 Laboratory of Vaccine Materials

霊長類医科学研究センター

薬用植物資源研究センター

創薬デザイン研究センター

難治性疾患研究開発・支援センター

フロンティア研究領域

主たる活動

①革新的基礎免疫研究、探索的創薬研究

+

②国内の産学官のシーズ、ニーズを汲んだシームレスなワクチン・アジュバントの開発研究

期待される成果

革新的基盤研究

免疫評価系構築

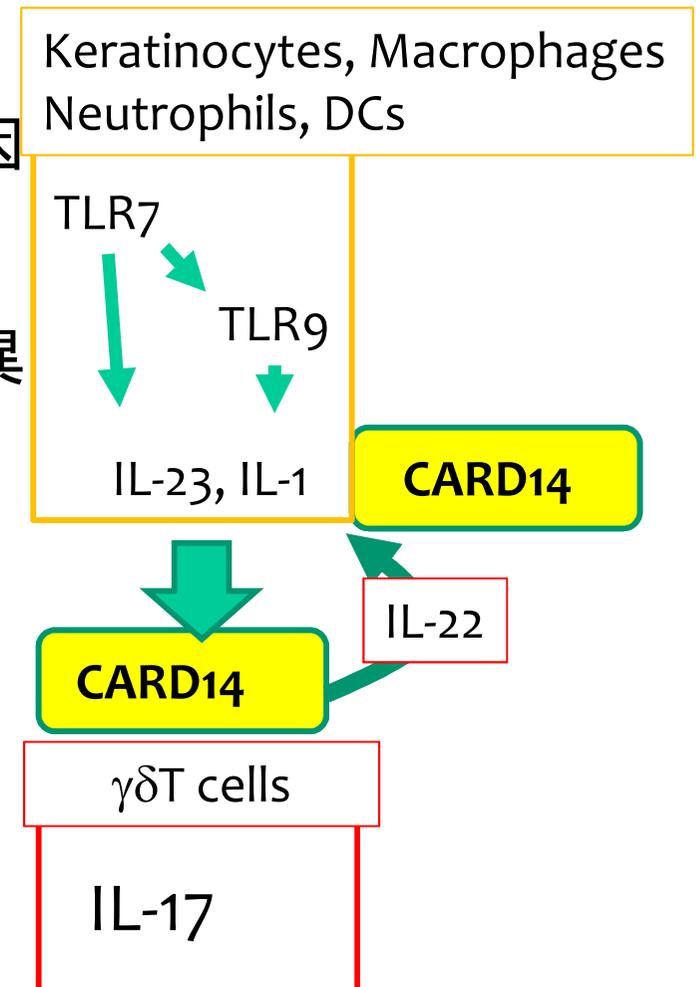
臨床試験デザイン

有効性、安全性予測システムの開発

H29成果：CARD14が（アジュバント成分を含む製剤による）乾癬発症に必須であることを証明

CARD14KOマウスはIMQ(アジュバント) による乾癬は発症しないがアジュバント効果を下げないことを証明
 =創薬ターゲットになりうる

- ・ 根本治療につなげることが可能な乾癬の原因疾患をターゲットとした薬剤はいまだなし。
- ・ CARD14KOマウスには定常状態での明らかな異常フェノタイプが見られない
 =CARD14の創薬ターゲットとのしても魅力



発明の名称：CARD14を用いた治療、診断およびスクリーニング
 発明人：石井健、田中麻優里
 出願人：医薬基盤健康栄養研究所

2018年 2月15日 PCT出願終了
 PCT/JP2016/004521

H29年度成果: 第一世代 免疫核酸アジュバント CpGODN:K3 (コードネーム)

アジュバント開発Pが発明者および治験AROの役割を担って開発した第一世代 CpGODN(コードネーム:K3)は日本発世界初のマラリアワクチンアジュバントとして、

1)日本での医師主導型治験(P1a)が大阪大学医学部附属病院で終了、安全性、有効性とも良好な結果を得た。

2)その結果を得て、現在西アフリカのブルキナファッソでGHITのサポートを得て **P1bの治験**が開始された(2016-2017)。

また、GMPロットとしての「K3」は他の臨床試験で、非臨床試験でもその有効性、安全性のデータが蓄積してきている。平成29年度成果として特記すべきは下記の3点。

1)大阪大学医学部との共同研究「**外科的切除不能肺癌に対する単剤でのCpG-ODN(K3)を用いた維持免疫療法第I相臨床試験**」を開始した(未発表)。

2)京都府立大学医学部との共同研究では薬剤耐性の**緑膿菌に対するワクチンのアジュバントとしてK3が使われ、高い安全性と非常に高い有効性が示唆されている**(Hamaoka S, et al *Microbiol Immunol.* 2017および未発表データ)。

3)感染症研究所との共同研究ではGMPロットのK3を用いて投与後のトランスクリプトーム解析を行い、**K3の安全性、有効性のバイオマーカー候補を同定し、第三者として将来の標準評価法、検定方法にむけて検討を開始した**(Sasaki E *Vaccine.* 2017)。

そのほか、K3は多くのアカデミア、企業との臨床応用に向けた非臨床試験、臨床試験が進んでおり、今後の展開が期待される。

国際出願

発明人： 石井健・佐和貞治・濱岡早枝子・内藤慶史
 発明の名称： 病原性グラム陰性菌に対するワクチン
 出願人： 京都府立医科大学
 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
 出願番号： PCT/JP2018/003991(特願2017- 20501)



成果：第2世代CpG、K3 + cGAMP による新規免疫がん疫療法の開発

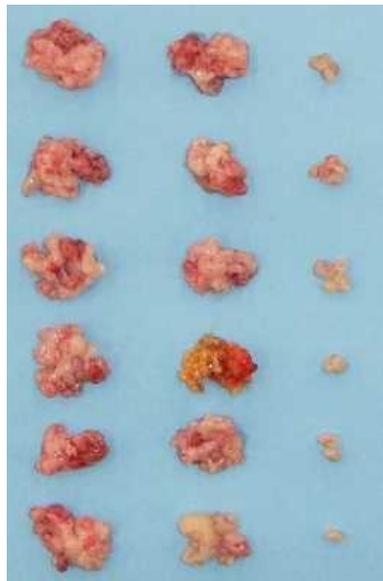
がんワクチン療法の課題：

- 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

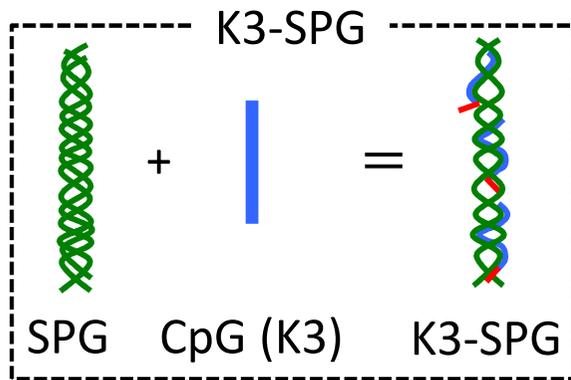
がん抗原を外から足さない新たながん免疫療法の可能性

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

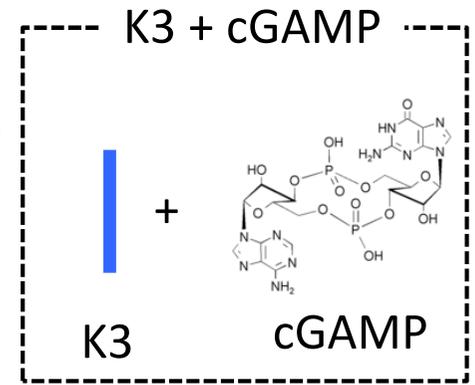
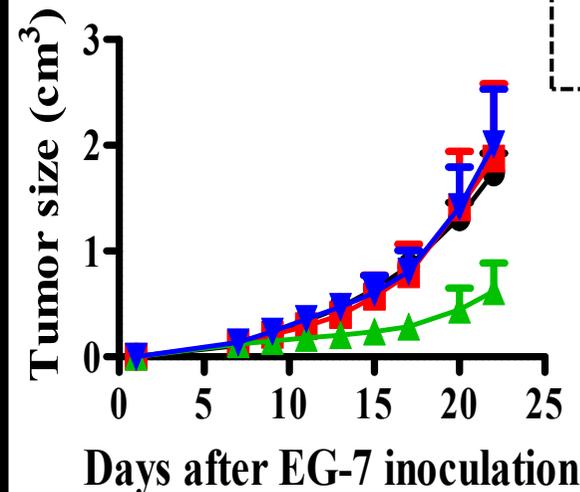


・全身性投与においても
K3-SPGは強い抗腫瘍効果を示した。
K3=ヒト型CpGのコード名
SPG=スエヒロタケ由来の
βグルカン(シゾフィラン)

シーズ2: 免疫核酸医薬の併用療法

- PBS
- ▼ cGAMP
- CpG
- ▲ K3 + cGAMP

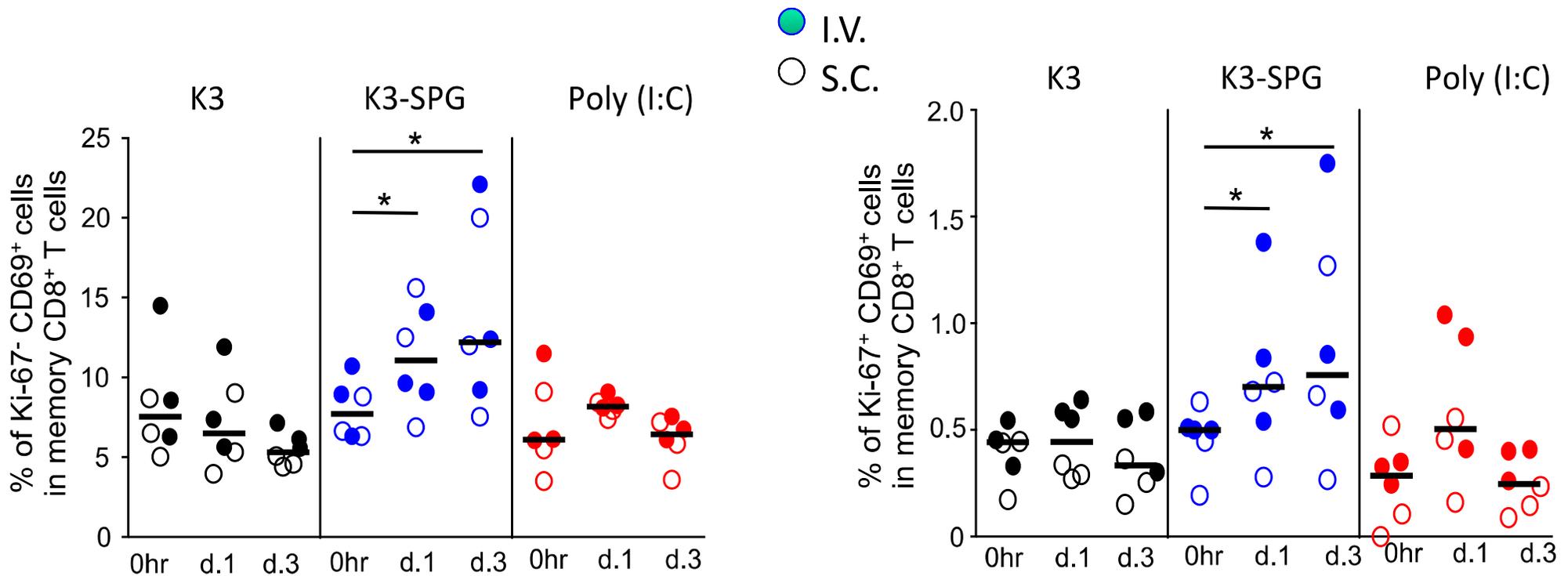
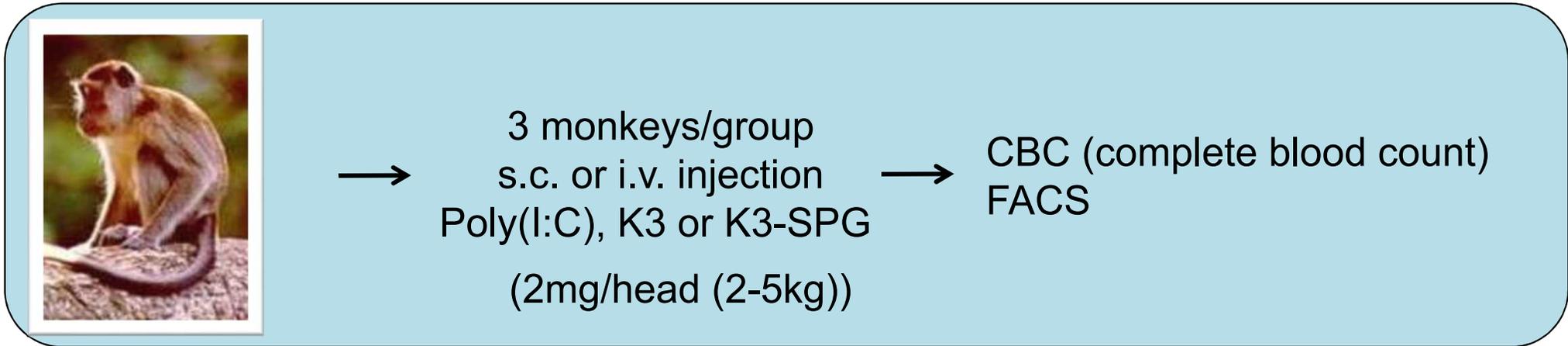
EG-7 Tumor Growth

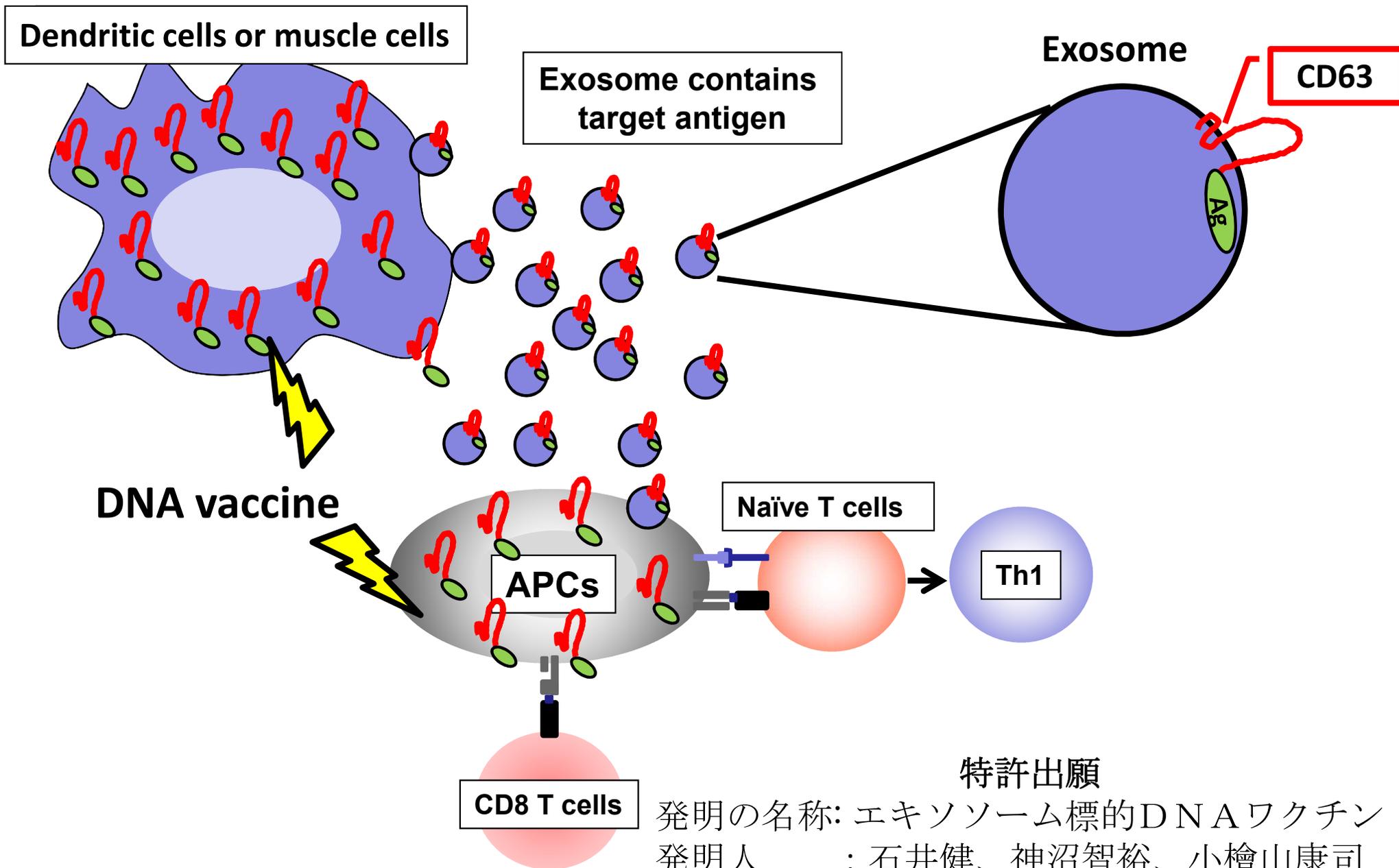


・免疫核酸医薬を併用する事により、単独投与と比べて強い抗腫瘍効果を発揮した。
cGAMP=STINGリガンド(Dinucleotides=cyclic GMP - cyclic AMP)

H29成果: カニクイザルによるK3-SPG皮下投与もしくは 静脈内投与はメモリーCD8T細胞を生体内で増幅させる。

Crab-eating monkey (NIBIOHN)





特許出願

発明の名称: エキソソーム標的DNAワクチン

発明人 : 石井健、神沼智裕、小檜山康司

出願人 : 医薬基盤健康栄養研究所

出願番号 : PCT/JP2016/001900

アジュバントに特化した 国際シンポジウム開催



第11回 次世代アジュバント研究会 Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium

<同時開催>
2nd ISV Asia Vaccine and Immunotherapeutic Symposium

2018年1月23日(火) 10:00~17:50

千里ライフサイエンスセンター5階 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
(地下鉄御堂筋線(北大阪急行)千里中央駅北口すぐ)

 **Jerome Kim**
International Vaccine Institute, Korea

 **Arnaud Didierlaurent**
Glaxo Smith Kline plc, Belgium

 **清野 宏 Hiroshi Kiyono**
東京大学医科学研究所

 **小檜山 康司 Kouji Kobiyama**
La Jolla Institute for Allergy and Immunology, USA

 **陳 俊叡 Juine-Ruey Chen**
Adimmune Corporation, Taiwan

※参加には事前申し込みが必要です。氏名、所属・役職、e-mailアドレスを明記の上、
下記アドレスまでお申し込みください。(締切:平成30年1月18日(木))

詳しいプログラム
は裏面です。



H29成果:次世代アジュバント研究会 会員の産学官の開発研究従事者によるアジュバントの専門書を発行(5年ぶりの改訂)



次世代アジュバント開発のためのメカニズム解明と安全性評価

Scientific Mechanism of Action towards Safe Vaccine Adjuvant Development

監修:石井 健(医薬基盤・健康・栄養研究所)

- ★感染症, がん, アレルギーや自己免疫疾患の予防・治療方法として活用が期待されているアジュバント!
- ★有効かつ安全なアジュバントを探索するための作用メカニズム, アジュバント各論, 前臨床・臨床事例, 評価・審査行政を専門家が徹底解説!
- ★世界のワクチン市場の拡大に伴うアジュバント研究開発競争が激化! 日本のワクチン産業活性化に向け一助となる書籍!

- 発行/2017年3月
- 定価/本体86,000円+税
- 体裁/B5判・355頁
- ISBN978-4-7813-1238-5 C3047



書籍紹介

有効なワクチン開発に必須で, 誘導する免疫の方向性を決めることができる「アジュバント」の開発は, 今後のワクチン, 免疫療法における創薬の「鍵」となると期待されている。本書は, 初版にもまして, ワクチン開発研究になくてはならなくなってきた, 「アジュバント」に関する, 基礎研究, 臨床開発, 免疫学的評価法, レギュラトリーサイエンス, 審査行政にわたる網羅的な内容を提供する意欲的なものである。今回も前回同様, 国内はもとより, グローバルな視点でユニークかつトップレベルの仕事がされている方々に執筆をお願いした。(「はじめに」より抜粋)

キーワード

アジュバント/ワクチン/メカニズム/免疫療法/免疫担当細胞/NK細胞/樹状細胞/Toll様受容体/自然免疫/獲得免疫/DAMPs/核酸/抗菌/原虫/細菌/真菌/STING/粘膜/DDS/サイトカイン/界面活性剤/エマルジョン/リボソーム/鉍酸塩/抗菌ペプチド/βグルカン/シクロデキストリン/がん/アレルギー/感染症/自己免疫疾患/臨床/バイオマーカー/毒性/副反応/安全性/有効性/ガイドライン/レギュレーション

関連書籍

- 核酸医薬の創製と応用展開 (2016年2月) T0991
- DDSキャリア作製プロトコル集 (2015年8月) S0800
- ドラッグデリバリーシステムの新展開II ー核酸医薬・抗体医薬・ワクチン医療を支えるDDS技術ー (2012年3月) T0847

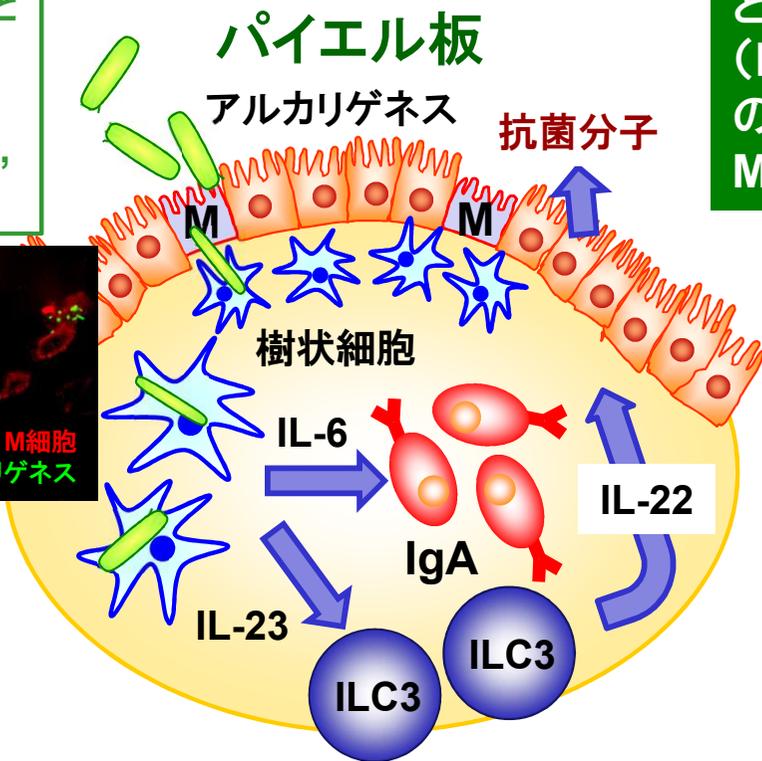
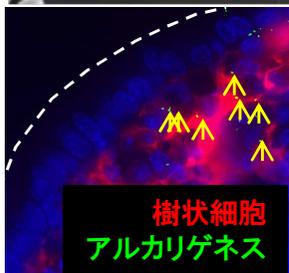
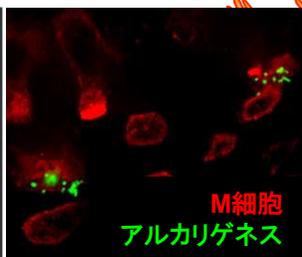
執筆者一覧(執筆順)

石井 健 医薬基盤・健康・栄養研究所	黒田悦史 大阪大学	中西憲司 兵庫医科大学	高橋宜聖 国立感染症研究所
清水敏之 東京大学	中橋理佳 東京大学	角田慎一 神戸学院大学	飯島則文 医薬基盤・健康・栄養研究所
青枝大貴 大阪大学	幸 義和 東京大学	吉開泰信 九州大学	土井雅津代 鳥居薬品㈱
細見晃司 医薬基盤・健康・栄養研究所	清野 安 東京大学	岩田 晃 セバ・ジャパン㈱	伊藤弘康 岐阜大学
國澤 純 医薬基盤・健康・栄養研究所	日下部峻斗 医薬基盤・健康・栄養研究所	Michelle Sue Jann Lee Osaka University	石川哲也 名古屋大学
小山正平 大阪大学	林 正行 田辺三菱製薬㈱	Yoshikatsu Igari Nippon Zenyaku Kogyo Co. Ltd.	加藤孝宣 国立感染症研究所
辻村祐佑 医薬基盤・健康・栄養研究所	武村直紀 千葉大学	Kyoko Matsuda Osaka University	明里宏文 京都大学
保富康宏 医薬基盤・健康・栄養研究所	植松 智 千葉大学	Toshihiro Tsukui Nippon Zenyaku Kogyo Co. Ltd.	夏目やよい 医薬基盤・健康・栄養研究所
吉田裕樹 佐賀大学	木本貴士 徳島大学	Cevayir Coban Osaka University	水口賢司 医薬基盤・健康・栄養研究所
三宅晴延 佐賀大学	木戸 博 徳島大学	宮本朋美 富山県薬事研究所	岸下奈津子 医薬基盤・健康・栄養研究所
原 博満 鹿児島大学	中村孝司 北海道大学	長井良憲 富山大学	升田雄士 医薬基盤・健康・栄養研究所
上地貴音 九州大学	原島秀吉 北海道大学	高津聖志 富山県薬事研究所	山本拓也 医薬基盤・健康・栄養研究所
本園千尋 九州大学	赤木隆美 大阪大学	岩堀幸太 大阪大学	下村和裕 北里第一三共ワクチン㈱
下山敦史 大阪大学	明石 満 大阪大学	和田 尚 大阪大学	小松真一 POCクリニカルリサーチ㈱
深瀬浩一 大阪大学	有馬英俊 熊本大学	原田直純 三重大学	池田孝則 MSD㈱
小橋山康司 La Jolla Institute for Allergy and Immunology	東 大志 熊本大学	珠玖 洋 三重大学	笛木 修 医薬品医療機器総合機構
瀬谷 司 北海道大学	櫻井和朗 北九州市立大学	北畑裕 和歌山県立医科大学	松本峰男 医薬品医療機器総合機構
松本美佐子 北海道大学	伊藤大貴 北九州市立大学	鹿島光司 東京大学	佐々木永太 国立感染症研究所
石川裕規 沖縄科学技術大学院大学	宮本寛子 北九州市立大学	Béatrice Laupéze GSK	水上卓郎 国立感染症研究所
Glen Barber University of Miami	望月慎一 北九州市立大学	Alberta Di Pasquale GSK	浜口 功 国立感染症研究所
石毛和也 ヤマサ醤油㈱	群上達彦 東京大学	Arnaud Didierlaurent GSK	
Burcu Temizoz Osaka University	安田好文 兵庫医科大学		

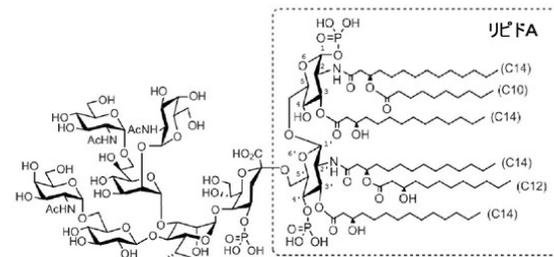
粘膜リンパ組織内共生を介した免疫制御システムの解明と ワクチン・アジュバント開発への展開

成果

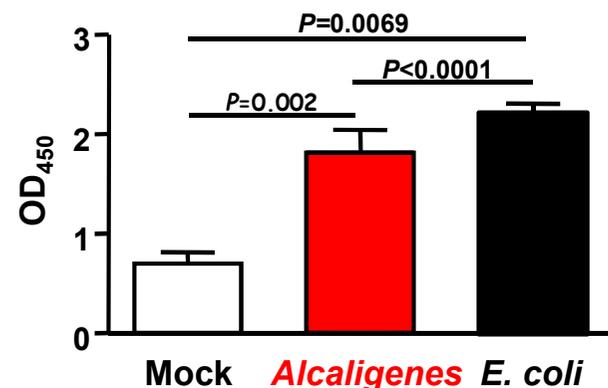
腸管リンパ組織内部に共生するアルカリゲネスの発見と免疫制御機構
(PNAS, 2010; Science, 2012; Mucosal Immunol, 2013; Immunity, 2016)



H29年度 アルカリゲネスLPSの構造解析とLipid Aの全合成、アジュバント活性 (PCT/JP2018/2120、ワクチンメーカーとの共同出願、東大、阪大との共同研究) Mucosal Immunol, 2018



OVA特異的I抗体産生



H29年度 アルカリゲネスによる樹状細胞の機能制御と恒常性維持(理研・東大などとの共同研究) J Exp Med (2017)

Alumと同程度のアジュバント活性
IgEの誘導や体重減少は認められない

平成28年度の成果である「アルカリゲネスLPSの構造解析と全合成、アジュバント活性」に関するワクチンメーカーとの国内特許に関する共同出願を経て、平成29年度はワクチンメーカーと共同で国際出願すると共に「アルカリゲネスを介した免疫制御メカニズムの解明とアルカリゲネスLPSのアジュバント開発」に関する論文を発表！

(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

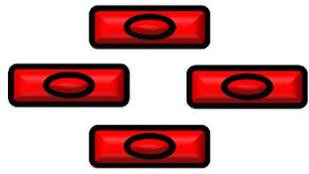
各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、ガイドライン案の作成に向けた各種データの取得の進捗(①)、安全性評価のバイオマーカーや安全性データベースの利用状況(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、研究の進捗(②)

関連するプロジェクト: ヒト幹細胞応用開発室、幹細胞制御プロジェクト、肝細胞分化誘導プロジェクト、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

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

- ヒト多能性幹細胞由来神経幹細胞の医薬品等の安全性等評価系構築への応用を目指した培養の留意点について、AMED事業「創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発」白尾班と連携し、情報を提供した。
- 神経幹細胞への誘導は、ニコンとの共同研究にて製品化を推進中である。神経堤幹細胞への分化誘導法は策定完了し、歯科材料安全性評価への応用を検証した。
- 脳特異的ペリサイトの誘導法は未だ確立されていないことから、新規誘導法の確立に着手した。研究の結果、脳毛細血管に位置するペリサイトの特性(NG2陽性且つ α SMA陰性)に類似する脳ペリサイトをヒトiPS細胞から誘導することに成功した。
- ヒトiPS細胞由来脳血管内皮細胞では、BBBで機能するとされるinflux/effluxの両トランスポーターの多くの機能を有することが示され、本モデルを用いて薬物の透過性を評価することにより、in vivoにおける薬物の脳移行性を正確に予測できる可能性が示された。
- ヒトiPS細胞から構築したBBBモデルにおいて、加熱による透過性上昇、各種トランスポーターの発現の減少に加え、重症熱中症患者の血清を作用させると透過性が上昇したことから、本モデルは熱中症モデルとして生体応答を精度良く反映するものと考えられた。
- 市販の薬剤の10-15%の代謝に関与する薬物代謝酵素であり、日本人に特異性のあるCYP2C19遺伝子をノックアウトしたヒトiPS細胞を樹立した。
- 進行性家族性胆汁うっ滞症2型患者由来iPS細胞由来幹細胞にフェニル酪酸を作用させることで、肝細胞胆汁酸トランスポーターの細胞膜発現量改善の効果が認められることを確認した。この結果から、疾患特異的ヒトiPS細胞由来肝細胞により、希少な遺伝性肝疾患患者における病態発症機序の解明や薬効評価が可能であることが示唆された。
- 本研究で取得したデータおよび外部公開肝毒性関連情報を整理・統合し、これらの肝毒性に関する多様な情報を一元的に提供するとともに、「in vitro(ラット、ヒト)—動物(ラット)—ヒト」あるいは「分子—細胞—臓器—個体」間での関連情報の抽出など多様な視点での利活用を実現した肝毒性関連データベース(プロトタイプ)の構築を達成した。
肝毒性マーカーパネル(ヒト肝細胞評価系での肝毒性マーカー群)を基に肝毒性フェノタイプ別(肝細胞壊死、リン脂質症等)に予測を行うデータ駆動型(機械学習)肝毒性予測機能に加え、予測結果を体系的な知識に変換するオントロジーベース型毒性機序知識提供機能を兼ね備えた他に類を見ない予測システム(プロトタイプ)の構築を達成した。
- 幹細胞等の形態による評価法開発を進めた。
- AMED事業「iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究」において、「細胞の形態観察の基本原則」案のドラフトをまとめた。
- 日本製薬工業協会「ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム」と連携した共同研究として、3社との共同研究を昨年引き続き実施し、結果をコンソーシアムと共有した。
- 外部研究機関の研究者との連携体制を活用し、肝毒性予測のためのインフォマティクスシステム構築に必要な情報収集、技術開発、データ取得及びバイオマーカーパネル開発等を進めた。連携により得られた研究成果は、本年度構築した肝毒性データベース及び肝毒性予測システムの構築に反映させた。



iPS 細胞由来
脳血管内皮細胞

中枢神経系を標的とした薬物動態
評価系

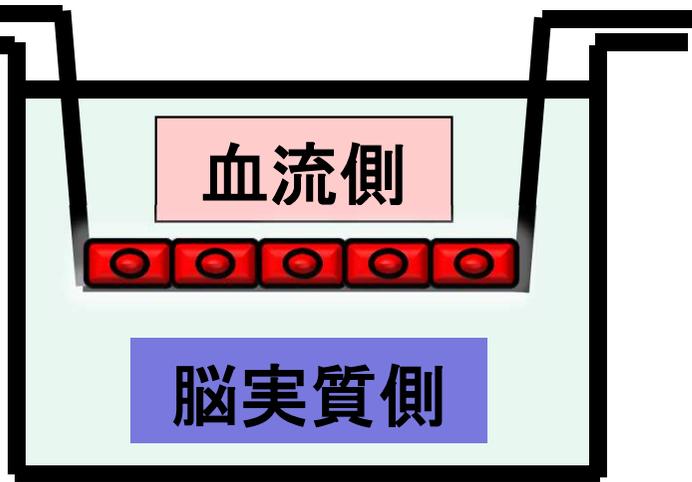


将来的には種々の iPS 細胞を用いて、
各種トランスポーター遺伝子座の
SNP 解析に利用
(ファーマコゲノミクスへの応用)

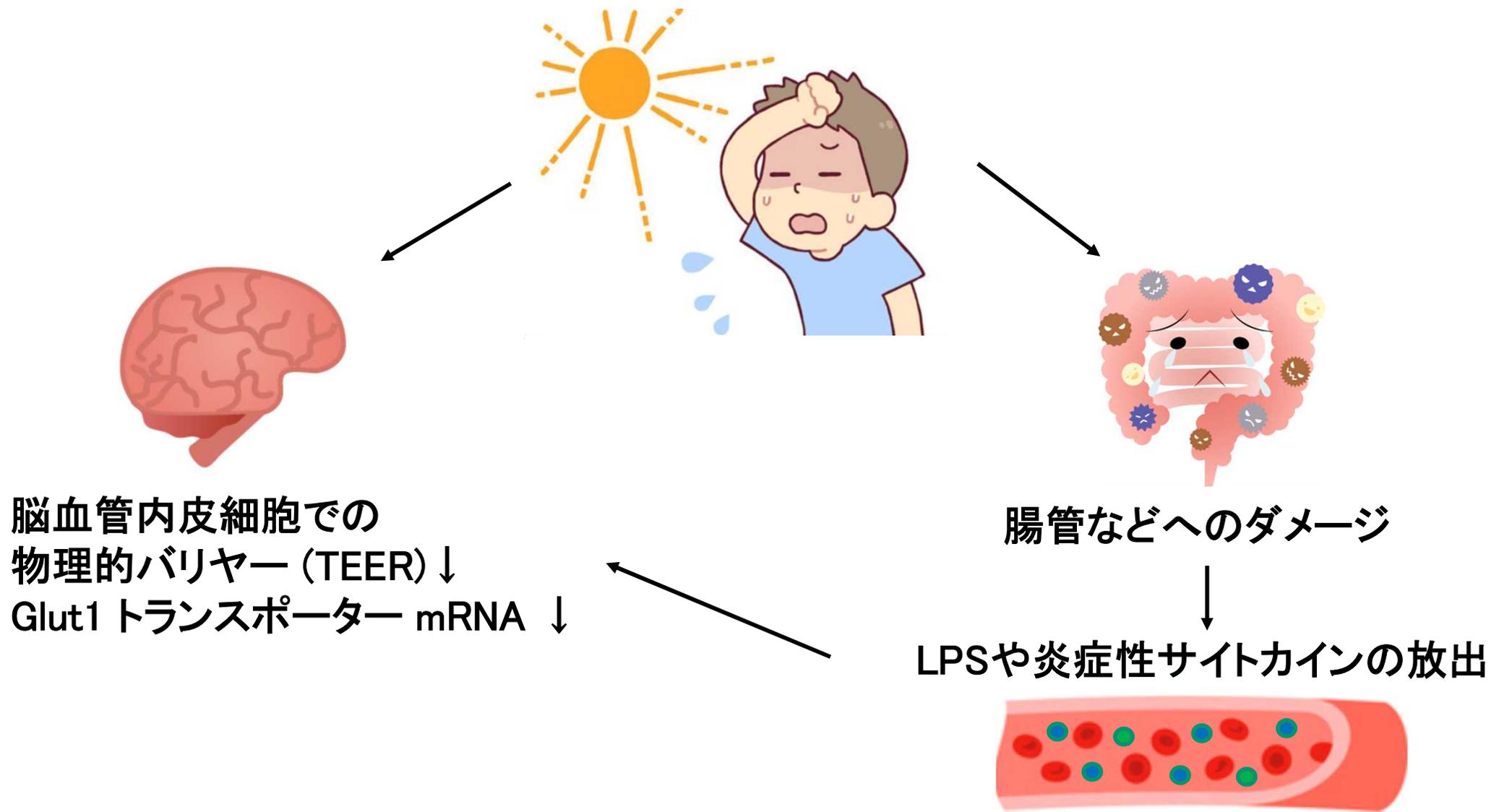
血液脳関門に異常を来す
疾患を疑似した *in vitro* モデル



BBB のバリアー能を制御する分子の
探索
(BBB をターゲットとした創薬)



in vitro BBBモデル

iPS 細胞由来血液—脳関門モデルを利用した
重症熱中症における脳血管透過性亢進メカニズムの解明

重症熱中症では、BBB のバリアー能が低下するが、それは温度による直接の影響と障害を受けた他の臓器由来の分子による影響という2つのファクターによるものと考えられた。

〈AMED 「再生医療実用化研究事業」〉
「細胞培養における基本原則」

AMED・NIBIOHN

- 課題名：iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究
- 研究代表者：古江美保
- WG名：培養細胞を用いた基礎研究ならびに創薬研究開発のための細胞培養ガイドランス案(GCCP)の作成についてのワーキンググループ

【WGメンバー】

- 中村 和昭 成育医療研究センター
- 古江-楠田 美保 医薬基盤健康栄養研究所
- 諫田 泰成 国立医薬品食品衛生研究所
- 関野 祐子 東京大学薬学部
- 小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所
- 片岡 健 岡山理科大学理学部臨床生命科学科
- 末盛 博文 京都大学
- 藤井 万紀子 広島大学大学院医歯薬保健学研究科
- 青井 貴之 神戸大学大学院医学研究科
- 中村 幸夫 理化学研究所バイオリソースセンター
- 中川 誠人 京都大学iPS細胞研究所
- 阿久津 英憲 国立成育医療研究センター 研究所 生殖医療研究部 部長
- 浅香 勲 京都大学 iPS細胞研究所

〈オブザーバー〉

- 厚生労働省 医政局 研究開発振興課再生医療等研究推進室
- 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 再生医療等製品基準係
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略推進部再生医療課
- 経済産業省 商務情報政策局 生物化学産業課
- 文部科学省 ライフサイエンス課

基本原則

- 第一条：培養細胞は生体の一部に由来することを認識すること
- 第二条：入手先の信頼性、使用方法の妥当性を確認すること
- 第三条：培養細胞への汚染を防止すること
- 第四条：培養細胞の管理・取扱い記録を適切に行うこと
- 第五条：培養作業の健康と安全、周囲環境への配慮を行うこと

〈賛同〉

- 日本組織培養学会
- 日本動物代替法学会
- 〈ホームページ掲載・意見交換〉
- AMED、分子生物学会、生化学会、細胞生物学会、日本動物細胞工学会、FIRM、JPMAバイオ医薬品委員会

上記、各関係団体よりの意見を踏まえ、組織培養研究Vol. 36 (2017) No. 2 p. 13-19に掲載された「細胞培養における基本原則」案を改定し、「細胞培養における基本原則」として確定した。

(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

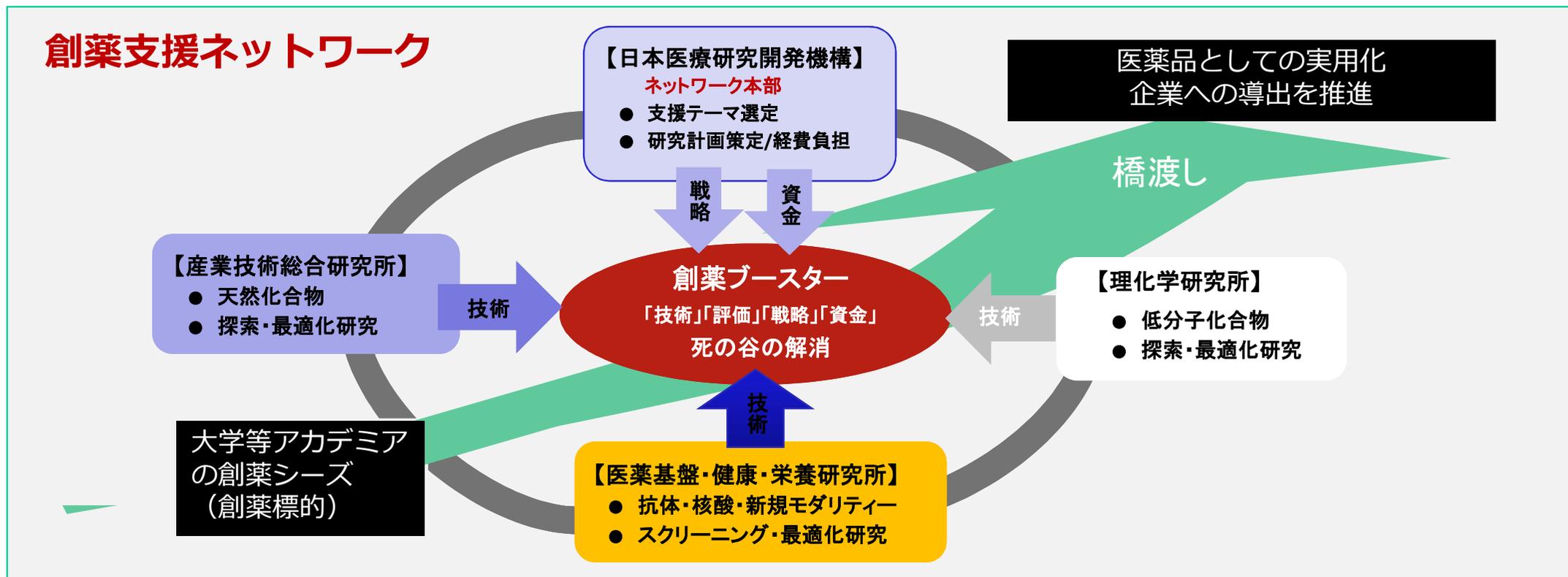
○ 抗体スクリーニングプロジェクトでは、H28年度末に開発したエピトープ均質化抗体パネルを、より有用な技術に発展させるべく、高分解能のエピトープ解析に向けた研究を実施した。抗体医薬等の有効性を高めるための技術開発として、昨年度に見出した抗TNFR2抗体10種類の抗体のうち、TNFR2からのアゴニスト・アンタゴニスト活性を示す抗体TR109およびTR92の配列を決定し、それらに対するヒト化を実施した。上記のデータを新たに追加した形でPCT出願を行った。また、昨年度までに見出していたファージヒト抗体ライブラリ由来のC2D11 scFV抗体をヒト完全抗体として提供し、in vivoでの活性を解析したところ、神経保護作用が見出された。さらに、免疫する抗原の種類や投与回数を工夫することで、ターゲットとなる抗原をより網羅的に認識可能な抗体を獲得するための技術開発に着手した。Preliminaryな結果ではあるが、抗原の多様なエピトープ認識に繋がる交差反応性のデータが得られており、in vivoの免疫系を利用した有用な抗体レパトアのデザインのための手法の開発に向けた基礎的結果が得られた。また、アルパカ由来VHH抗体の適用の技術開発について、最適化支援プロジェクトとの間で情報交換を行い、シングルドメイン抗体の活用に向けた協議を開始した。

○抗体スクリーニングプロジェクトでは、H29年度は19件の共同研究契約に至った。

○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ライブラリーの構築に必要な改変ポリメラーゼの開発を行なった。これまで開発した改変ポリメラーゼの変異箇所・種類と導入効率・正確性の情報を元に、新たに16種類の新規ポリメラーゼを開発した。また、改変ポリメラーゼを用いて、新たに6種類の人工核酸の取り込みに成功している。加えて、人工核酸ライブラリー拡充を目指して9種類の人工核酸の合成を進めている。さらに、人工核酸アプタマーを取得する際の反応条件や精製条件を精査することで取得基盤の改良を行った。改良した新規手法では、従来手法で問題となっていた目的としない配列の残存を極力抑えることに成功した。また、高活性型アンチセンス核酸の効率的な設計を目指して、これまでに設計したアンチセンス核酸の活性と物性を詳細に解析し、設計の際に考慮すべき項目の追加・見直しを行った。

○人工核酸スクリーニングプロジェクトでは、H29年度には、核酸スクリーニング、最適化、デザイン等を40件(うち、共同研究18件)行い、前年度の実施件数(34件)を上回り、支援者の研究の進展に貢献した。

- 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します。
- “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います。

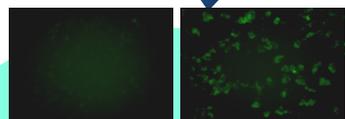
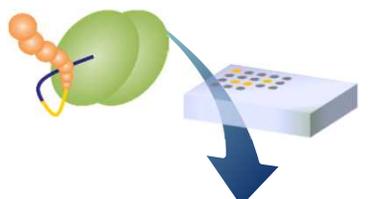


創薬デザイン研究センターの略称：CDDR

革新的ワクチンデザイン：①アジュバント、②防御抗原、③DDS

患者由来特異抗体の同定

細胞膜透過キャリアー

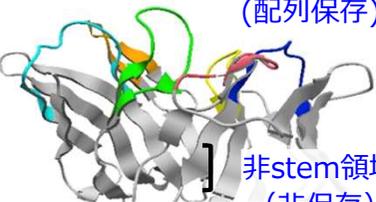


細胞内導入効率の評価

抗体-抗原相互作用解析

CDR-H3 stem領域 (配列保存)

非stem領域 (非保存)

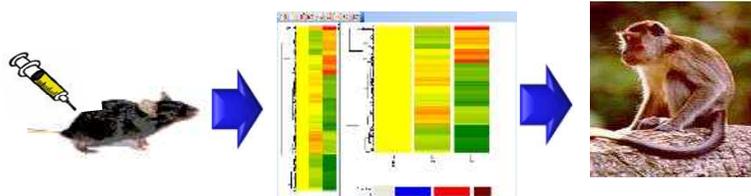


新技術の開発と改良

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



Design Evaluation

Profile Screening

最適化支援
プロジェクト

抗体スクリーニング
プロジェクト

インシリコ創薬支援
プロジェクト

人工核酸スクリーニング
プロジェクト

Hit Optimization

Compound Library

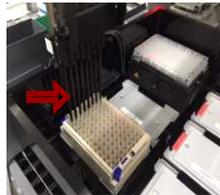
CDDRの研究ユニット

薬用植物スクリーニング
プロジェクト

薬用植物エキスライブラリー11,000種



分注機

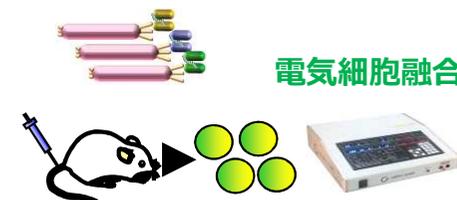


プレート分注



バーコード管理

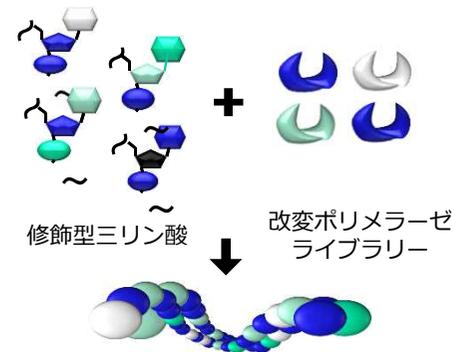
ヒト合成抗体ライブラリー



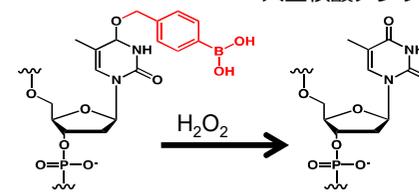
電気細胞融合

人工核酸アプタマー合成技術

- ①改変ポリメラーゼの開発
- ②アプタマー創出技術の確立



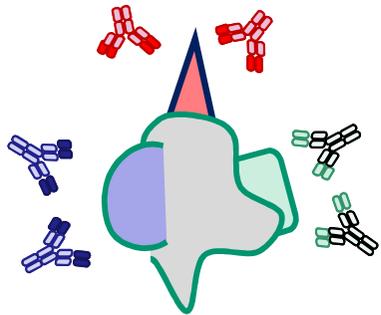
人工核酸アプタマーライブラリー



世界初の抗体作製法（エピトープ均質化抗体パネル）

エピトープ均質化抗体パネル

既知抗原から新規の機能を発掘可能な技術
(特願2017-21553, PCT/JP2017/41683)

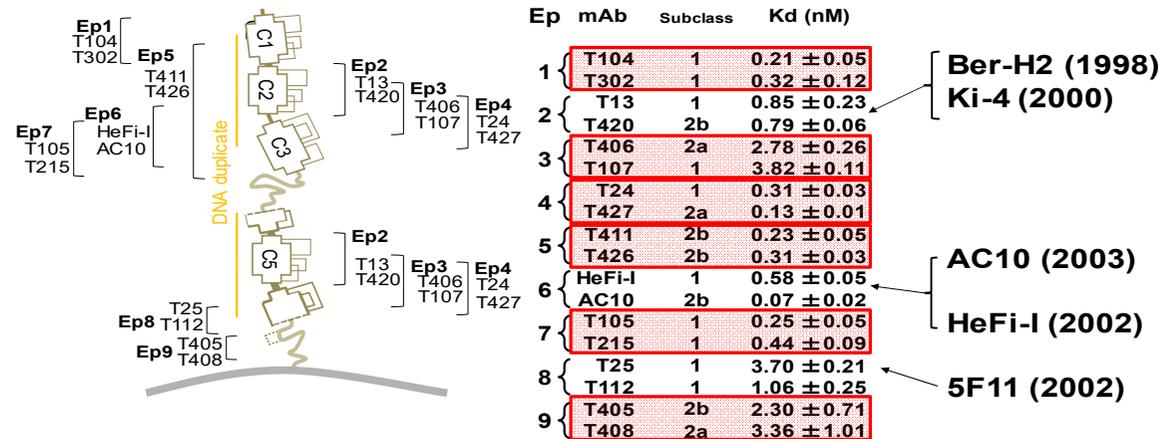


創薬ターゲットに対して網羅的に結合する抗体のセットの中から、複数の機能抗体により、機能エピトープ領域構造を特定する



抗体医薬候補となる、アゴニスト活性や、アンタゴニスト活性を示す抗体を取得可能。

<例：抗CD30抗体パネル>



平成29年度の実績

平成28年度に作製した抗体とは異なるターゲット（TNFR2を含めた複数のターゲット）に対して、抗体パネルの作製に成功。

機能エピトープを「発掘」することが可能な技術の開発・応用

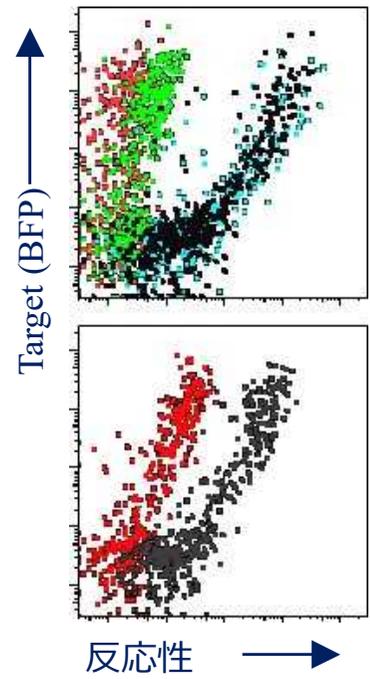
同一エピトープ群から抗体パネルを用いて高安定性Fvを選別
→抗体スクリーニングプロジェクト最適化支援プロジェクトとの共同研究

<例>

既存抗体  → 新規抗体パネル 

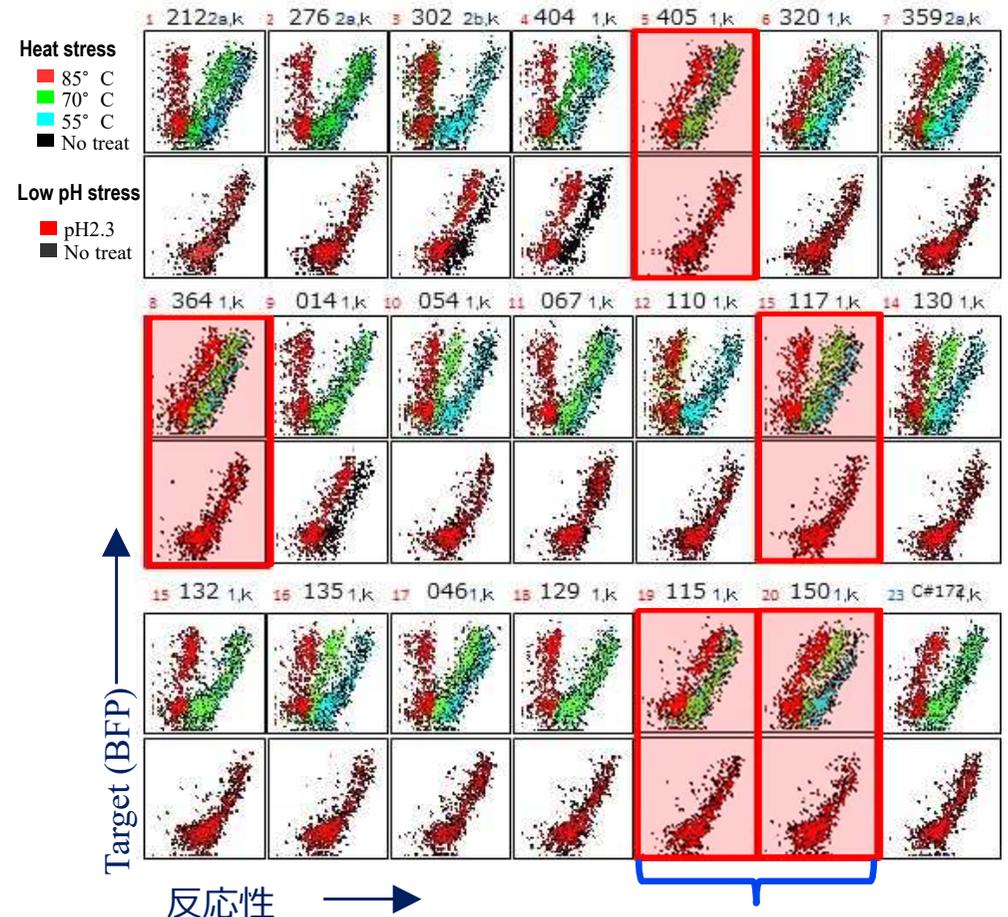
熱処理

- 85° C
- 70° C
- 55° C
- No treat



低pH処理

- pH2.3
- No treat



パネル抗体技術により既存抗体より物性安定性の高いFvを持つ抗体が得られた

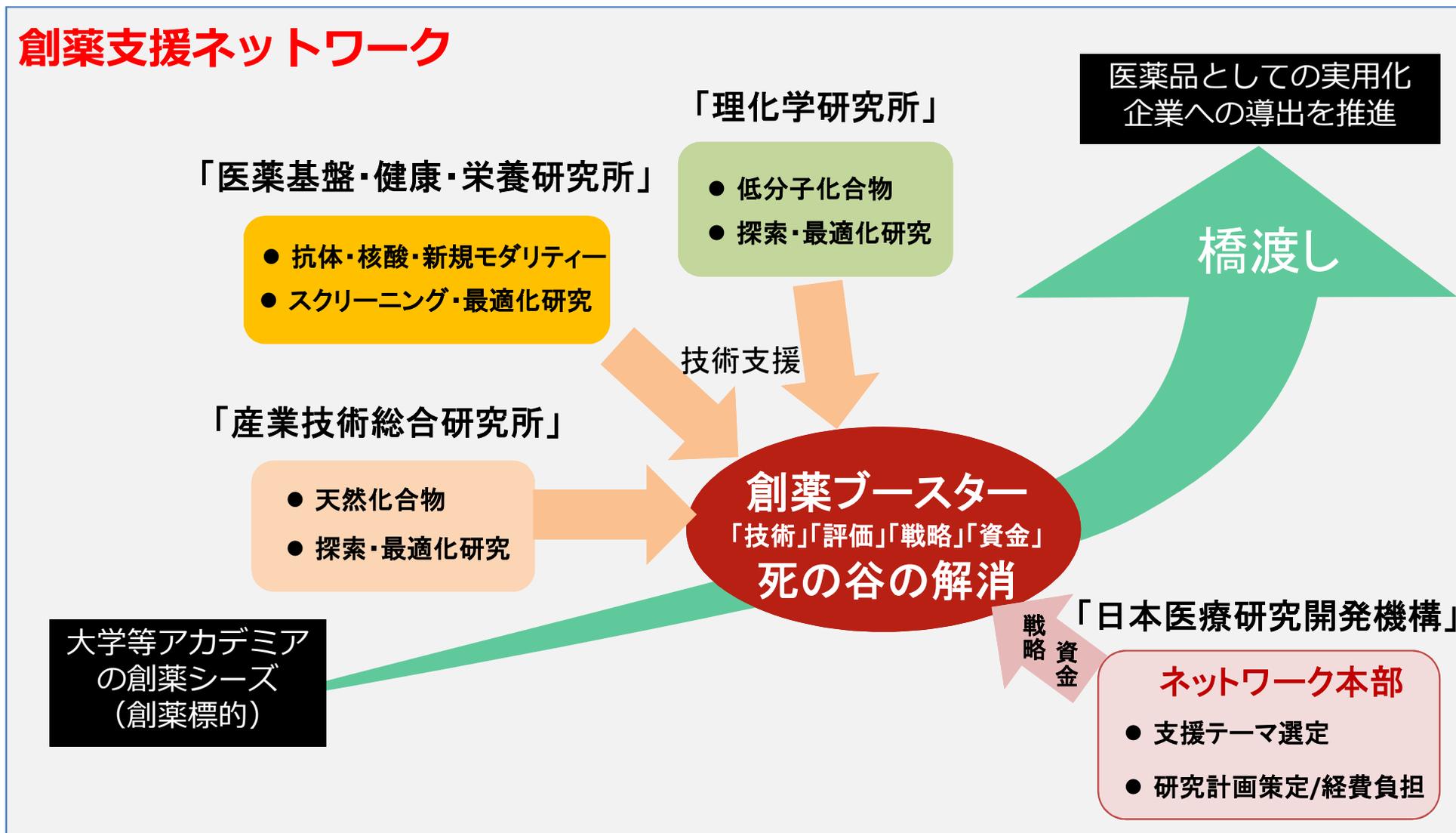


Developability (開発可能性) の高いFvを取得

抗体の熱安定性と低pH安定性を膜型抗原への結合力で評価
開発可能性の高い抗体の取得に成功

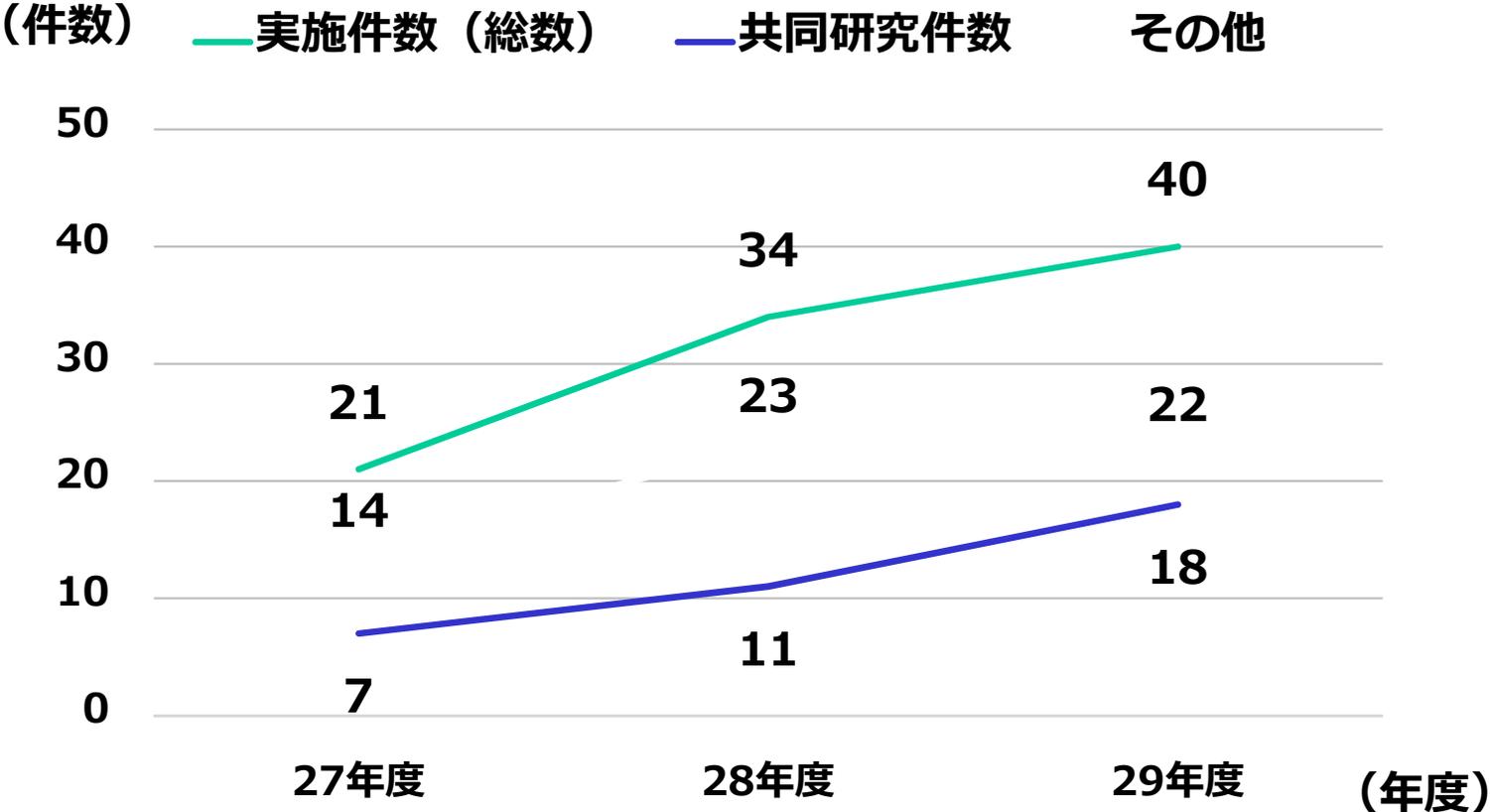
- “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、プロジェクトが保有する基盤技術等を活用して、創薬ターゲット等に対し、医薬品リード人工核酸・バリデーション用核酸・機能解析用核酸等のスクリーニング及び最適化のデザイン等を行い、創薬等支援を実施する。

創薬支援ネットワーク



核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数	内訳	
	共同研究件数	18件
40件	上記に含まれないもの	22件

核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数の年度推移



前年度を上回る実施件数を誇り、日本発の核酸医薬創出に向けた研究推進に貢献

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

(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

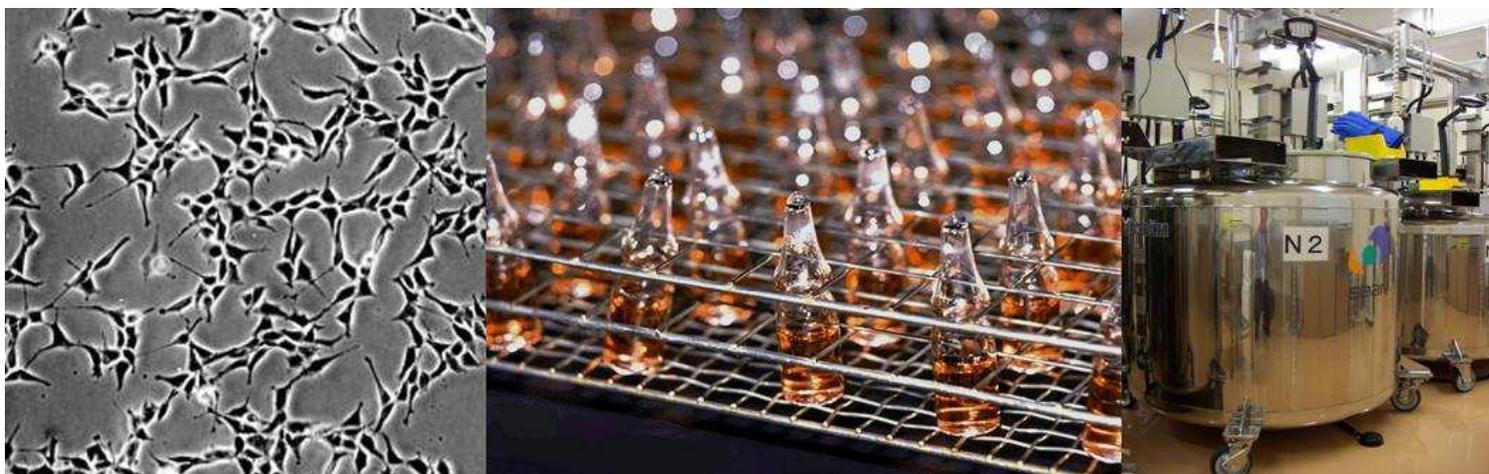
- 培養資源の情報付加による高度化を目的として、Sanger研究所Catalogue of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC)データベースと連携して細胞情報の充実を図るとともに、がん関連遺伝子の変異情報に関するプロファイリングを行い、これら細胞プロファイリング情報を細胞情報として提供開始した。また、細胞の増殖過程を継続的に記録し、細胞の形態学的特徴や増殖特性を提供できるよう、細胞動画情報として399本の動画を公開した。
- 再生医療規制研究の成果として、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(再生医療主体)を実施、「経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標」を作成、平成29年3月1日、厚生労働省の通知として発出された。
- ゲノム編集システム(CRISPR/Cas9システム)を用いた迅速な疾患モデルマウスの開発や技術導入の一環として、本年度は三つの方法を検討した。①Cas9 mRNAとガイドRNAをマウス前核期胚の細胞質に注入する方法(RNA注入法)では、1遺伝子について5匹中2匹(40%)の変異マウスが得られた。②Cas9蛋白質とガイドRNAをマウス前核期胚の細胞質へ注入する方法で3遺伝子の改変を試みたが、変異マウスは得られなかった。③Cas9蛋白質とガイドRNAをマウス前核期胚へエレクトロポレーションで導入した場合は、19匹中12匹(63%)の変異個体が得られた。特に、エレクトロポレーションは迅速かつ大量処理が可能で変異導入率も高く、変異マウスの大量作成技術基盤が導入・修得できた。
- AMED事業「iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究」にて設置したWGにおいて、ヒトiPS細胞を安定した創薬研究利用するために、「多能性幹細胞培養の留意点」の提案のドラフトを完成させた。
- ヒトiPS細胞株の形態による品質管理法の開発を行い、その成果を元に、AMED事業「iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究」設置したWGにおいて、「培養細胞の観察の基本原則」案のドラフト完成させ、培養技術の評価法の形態による解析を実施した。
- 細胞等培養技術の普及を目指し、日本組織培養学会と連携し、理研バイオリソースセンターにて、培養技術指導講習会を企画・実施した。また、昨年度報告した「細胞培養における基本原則」案を、AMEDホームページに掲載し、また各所に情報提供し、意見募集を実施した。これら意見を踏まえ改訂作業を行った。
- 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、56株の新規細胞登録を行い、分譲を開始した。
- 培養細胞4,602試料を分譲供給した。
- 疾患モデル動物について、新たに12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41件行い、うち13件は海外への分譲であった。保護預かりリソースを依頼者から他所の研究者へ譲渡する依頼もあり、リソースの効率的な流通に寄与できたと考えている。
- 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489件、保護預かりのためのサポートサービスを100件行った。保護預かりおよび保護預かりのためのサポートサービスの合計件数は589件であった。
- 遺伝毒性検出のため国連科学委員会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継続して行い、データベース化と技術・情報提供の準備をした。
- 創薬Gatewayの一貫としてClinical Innovation Networkを難病WGとして運用、患者と研究者のポータルサイトであるR-Squareの運用も開始した。
- 医学系指針の改定にともない、内部倫理審査体制の磐石な基盤構築を行った。
- 各種媒体等への掲載、取材を15件行った。

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)

培養細胞の提供に関する業績

年次目標3,500アンプル

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)

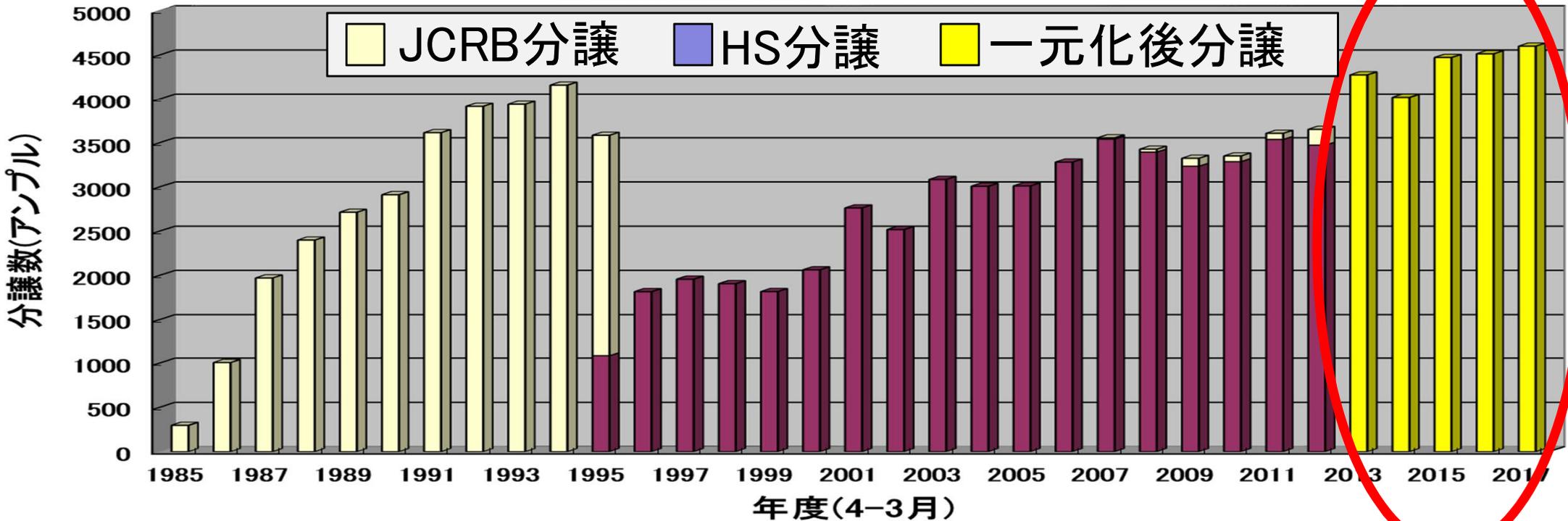
◆ 細胞分譲数

◆ 細胞分譲件数

4,602アンプル(昨年度比:102%) 2,835件(昨年度比:106%)
(H28:4,515アンプル) (H28:2,681件)

過去最高

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)



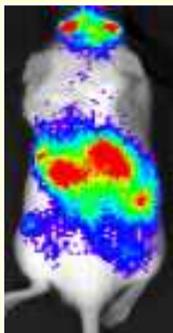
培養細胞の提供に関する業績

細胞資源として利用価値が高いものにルシフェラーゼ遺伝子を導入
 (例: 利用数が多い、JCRBにしかない、細胞の種類として希少なものなど)



創薬支援のための生物資源開発

生体
で
経時
観察
可能



がん進展・薬効評価

経時的に同時評価

バイオマーカー診断

バイオイメージング創薬

コンパニオン診断薬

バイオマーカー開発

の開発支援

世界最大規模の
発光細胞バンク構築

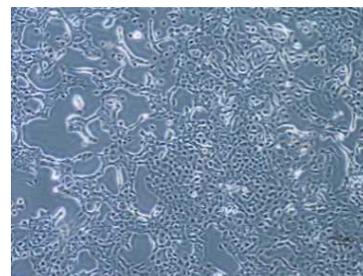
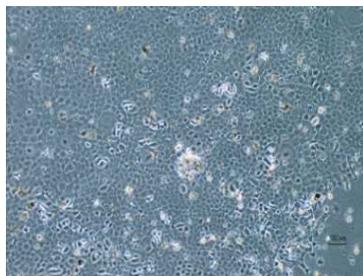
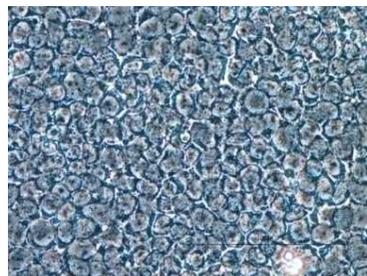
✓ 87種分譲中

✓ 17種分譲準備中

ヒト疾患モデル動物による創薬研究プロジェクトと連携して希少・有用なマウスがん細胞株の樹立

マウス乳がん細胞(新規樹立)

マウス移植終了→がん形成確認
 (免疫不全マウスでなくても移植可能)



JMMT-1

JMMT-2

JMMT-3

発光がん細胞分譲実績

H27年度 179アンプル

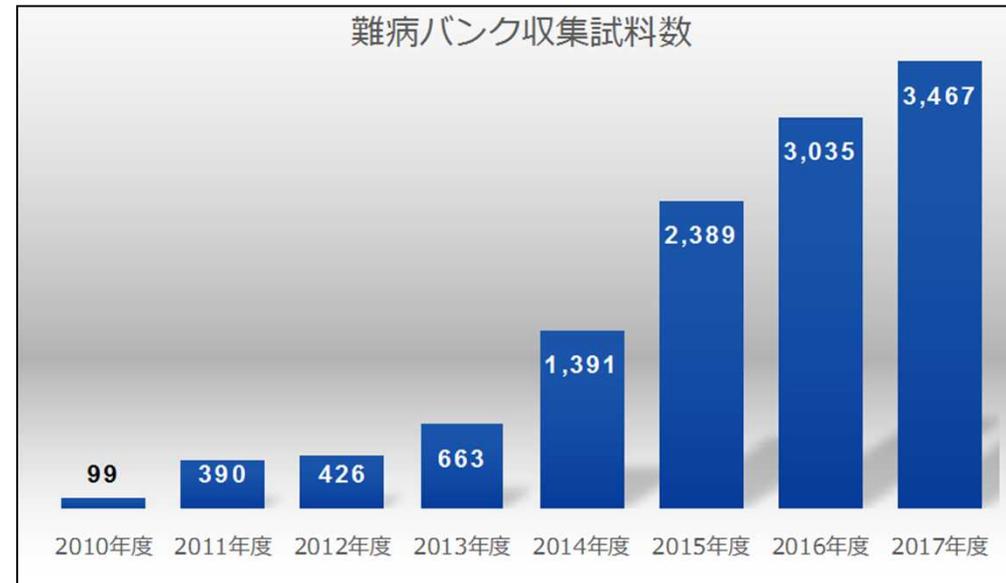
H28年度 190アンプル

H29年度 297アンプル

発光細胞の利用が順調

生物資源に係る研究及び創薬等支援について

【難病研究資源バンク】 本年度収集試料数：430 試料、試料総数：3,467 試料
収集機関10機関（東京大学、京都大学、大阪大学 他）



【ヒト組織バンク、日本人由来B細胞株・DNAバンク、遺伝子クローン事業】

バンク	総試料数
ヒト組織	169試料（凍結組織132試料、固定組織37試料）+ 79試料；2,309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16試料を303チューブに分注、滑膜細胞25試料を1,374チューブに分注、皮膚繊維芽細胞8試料を161チューブに分注、皮膚角化細胞2試料を14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、骨組織由来細胞5試料を85チューブに分注
B細胞株・DNA	2,139株、16,597チューブ
遺伝子	15,481クローン

希少疾病創薬Gateway

希少疾病創薬に向けた患者・基礎研究者アライアンス・プラットフォーム

【背景】

世界的な創薬パラダイムシフトにより、希少疾病医薬品開発競争が激化。

【目的】

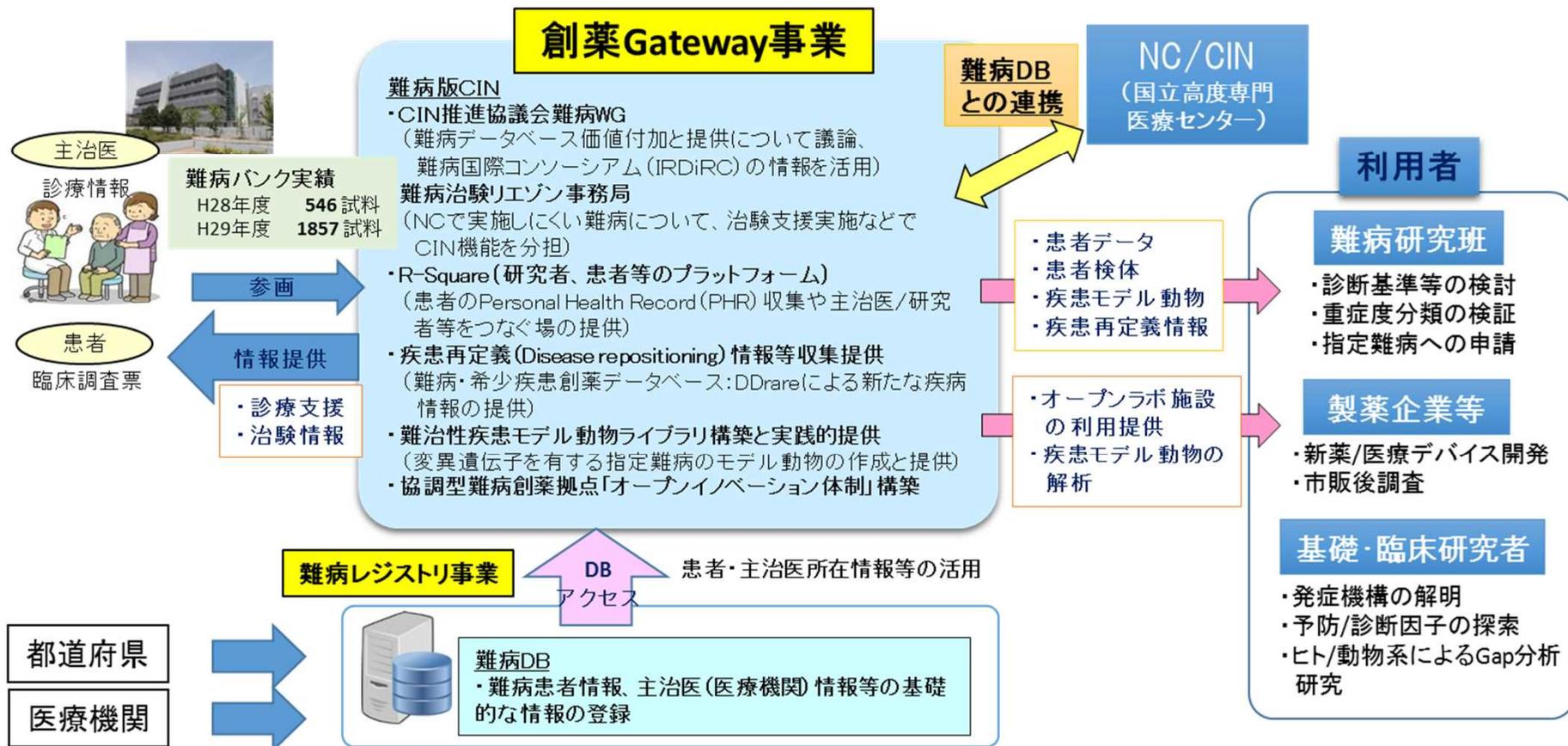
創薬関連データ・シーズを収集、医薬基盤・健康・栄養研究所による価値創出・付加を経て研究者など関係者に繋げ、希少疾病創薬とCINに寄与。

【成果】

希少疾病薬創出にむけ、患者・研究者・企業・CIN等交流プラットフォーム提供。

【Contents】

- CIN推進協議会難病WG
- 難病治験リエゾン事務局
- R-Square
(研究者、患者、企業、CIN等の交流プラットフォーム)
- 疾患再定義 (Disease repositioning) 情報等収集提供
- 難病モデル動物ライブラリ



(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

- ケイリンサイシンの特性分類調査を目的に、ポット栽培の施肥量の検討や、カワラケツメイの収穫時期別に生育、収量の比較、ジャノヒゲの2年生栽培方法の検討、ツルドクダミの5年生を収穫など、栽培試験・特性調査及び品質評価を行った。
- 農薬の適正使用について、除草剤の適用拡大を目的にカノコソウではグルホシネートP、カンゾウではトリフルラリン乳剤の効果、薬害試験を行い薬害なく且つ除草効果の高い薬液量の検討を行った。
- 薬用植物の国内栽培の拡大を目指し、全国10試験地で栽培された試作品の日本薬局方に準じた品質評価を行った。シャクヤク新品種‘べにしずか’の産地化に伴う調査、技術開発については、モデル収穫機の導入により小型トラクタでも機械収穫が可能であることや、土壌理化学性が良好な圃場を選択することにより栽培3年目で目標収量に到達することなどの収穫条件を明らかにした。
- 都道府県・地方自治体の要請を受け、秋田県では栽培と管理技術、北海道陸別町では薬用植物の栽培技術に関する講演を行った。
- カイケイジオウの種イモの育苗箱保存中の保護材として、土とピートモスのどちらが適しているか比較検討した結果、赤玉土もしくはピートモス中に保存、越冬させたところ、赤玉土とピートモスで特に違いは認められなかったことから、ある程度の温度を保つことが重要と考えられた。
- ウラルカンゾウ新品種‘Glu-0010’は審査を終えて品種登録を完了し(登録番号第号26332)、特性分類調査を完了したシソ新品種‘per-001’の品種出願を行った(出願番号32340)。さらにシャクヤク新品種の育成を目的に8系統を対象とした特性分類調査を実施した。また、ハトムギ品種‘北のはと’は100kgの種子を産地に供給するとともに、北海道八雲町で栽培指導を行った。
- 遺伝子情報を活用した麻薬植物の植物鑑別法について検討を行ったところ、オニゲシの部位別に取得したトランスクリプトーム情報の解析等により、モルヒナンアルカロイドの植物種特異的な分布に関わると推定される生合成酵素遺伝子群の発現情報を取得した。
- ジオウ属植物の生育ステージ・器官別トランスクリプトーム情報の解析の結果、ジオウの根肥大に関わると推定されたマーカー候補遺伝子に評価を行った。また、候補遺伝子のさらなる絞込みを行った。
- オケラ属植物7系統、シャクヤク8系統の増殖更新を行い、ケシ15系統の選抜と種子生産を行った。
- 2017年種子交換目録「Index Seminum 2017」を396機関(62ヶ国)に送付した。種子交換目録に基づく種子の請求件数は1,398件、内送付件数は1,372件(31カ国79機関)であった。今年度採取・調製した種子に基づいて2018年度用種子交換目録「Index Seminum 2018」を作成した。
- 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、野生植物の採取を積極的に行い今年度は北海道、神奈川、富山、高知、沖縄、静岡、茨城にて植物採集を行った。結果580種類の植物を採取した。これにより作成が終了したエキスは11,829種類となった。根を使用する植物のエキスを中心にエンドキシシン定量を開始し250種類のエキスについて検討を終了した。
- エキスライブラリーの設定した条件でのLC/MS測定を行い、7,200サンプルの測定を終了した。一酸化窒素産生抑制試験について重ね書きプレートを用いた際の陽性率の差異を比較した結果、重ね書き数が増えることで偽陰性率が上昇した。エキスライブラリーへの生物活性情報としてがん細胞への細胞毒性情報の付加を検討した。
- 薬用植物総合情報データベースの、有用物質生産等に関わる酵素機能の植物種横断的検索が可能なEST・アノテーション情報横断検索システムに、オタネニンジン、サジオモダカ、ハナスゲ、サラシナショウマの4種の重要薬用植物の情報を追加収載した。
- 各種媒体等への掲載、取材を31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)

薬用植物資源の収集・維持管理に関する業績

ナショナルリファレンスセンターとしての機能強化を指向した薬用植物等の戦略的確保、資源化、生産技術開発及び品質・安全性評価に関する基盤的研究を行う

●薬用植物の栽培・維持と種子交換・保存用種子の採取

約4,000系統の植物を栽培・維持し、種子交換・保存用として**750点**(前年度比**約10%増**)

(野生種子:**463点**、栽培植物種子:**287点**)の種子を採取・調製した

北海道研究部 **167点** 筑波研究部 **451点** 種子島研究部 **132点**

●種子交換による薬用植物種子の収集

Rheum palmatum L. **22点**、*Glycyrrhiza glabra* L. **17点**、*Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms **16点**、*Astragalus mongholicus* Bunge **11点**を含む**280点**の種子および種苗を海外から導入した(前年度比**約3%増**)

薬用植物資源の提供実績

薬用植物資源の遺伝的多様性維持と国内供給のための栽培支援ネットワーク基盤整備を行うとともに、それらの情報を集積、発信する

●平成29年度種子交換業務の実績

種子交換目録(Index Seminum 2017)を、**396機関**(62ヶ国)に送付

種子交換目録に基づく種子の請求数は**1,398点**、内**1,372点**(31ヶ国79機関)の種子を送付

(送付数前年度比**約23%増**)

●種子交換以外での薬用植物資源提供実績

大学、公的研究機関等に対して、種子**266点**、植物体**2,679点**、生薬**63点**、分析用サンプル

55,491点、化合物**7点**を供給した

(合計数前年度比**約13%増**)



	大学	企業	公立研究機関	その他	合計
種子	236	17	12	1	266
植物体	129	2405	72	73	2679
標本(さく葉, 生薬)	5	11	106	0	122
分析サンプル・化合物	26990	18003	10505	0	55498
合計	27360	20436	10695	74	58565

薬用植物の国内栽培推進に向けた基盤構築

1) 地域連携による薬用植物の国内栽培推進に向けた基盤構築

2017年8月には佐賀県玄海町と当センターとの間で薬用植物栽培に関する連携協定を締結し、薬用植物国内栽培振興に向けた積極的な地域連携を継続的に推進している

ニュース > 地域 > <薬用植物栽培促進>玄海町と県、国法人と連携協定 ブランド化目指す /...

<薬用植物栽培促進>玄海町と県、国法人と連携協定 ブランド化目指す /佐賀

08月28日 00:00 毎日新聞

玄海町と県は25日、国立研究開発法人「医薬基盤・健康・栄養研究所」（大阪府茨木市）と「薬用植物栽培の促進に関する連携協定」を結んだ。玄海町での締結式で岸本英雄町長、副島良彦副知事（山口祥義知事の代理）、米田悦啓研究所理事長が協定書に署名し、握手した。

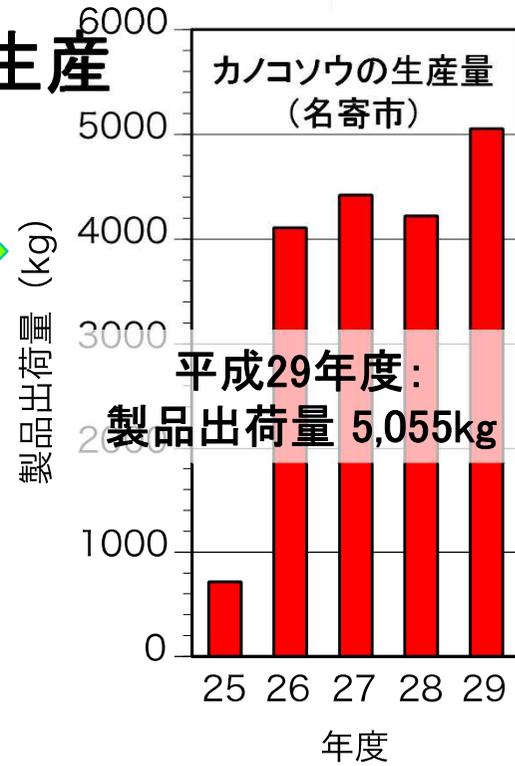
岸本町長が「3者がしっかり連携し、この地域で薬草をブランド化したい。玄海町と言わずに周辺の地域一帯が薬草のメッカになれるよう、そして日本全体で他国に頼らずとも薬草が栽培できる状況を早く作り出せるよう努力していきたい」とあいさつ。締結式の後、薬用植物資源研究センターの川原信夫センター長が記念講演した。

3者の連携は、昨年3月に閣議決定した政府関係機関移転基本方針に基づくもの。玄海町を中心に、県内の気候や土壌に適した薬用植物の栽培方法や薬用植物品種の研究推進、栽培農家の増加及び栽培面積の拡大を目指す。今後は、試験栽培や講演会、栽培指導の実施、人材派遣などを継続していく。【原田哲郎】

2) 地域連携による薬用植物・生薬生産



名寄市におけるカノコソウ栽培は、センター、行政および企業との連携により国内生産のほぼ半分量を供給することが可能となった

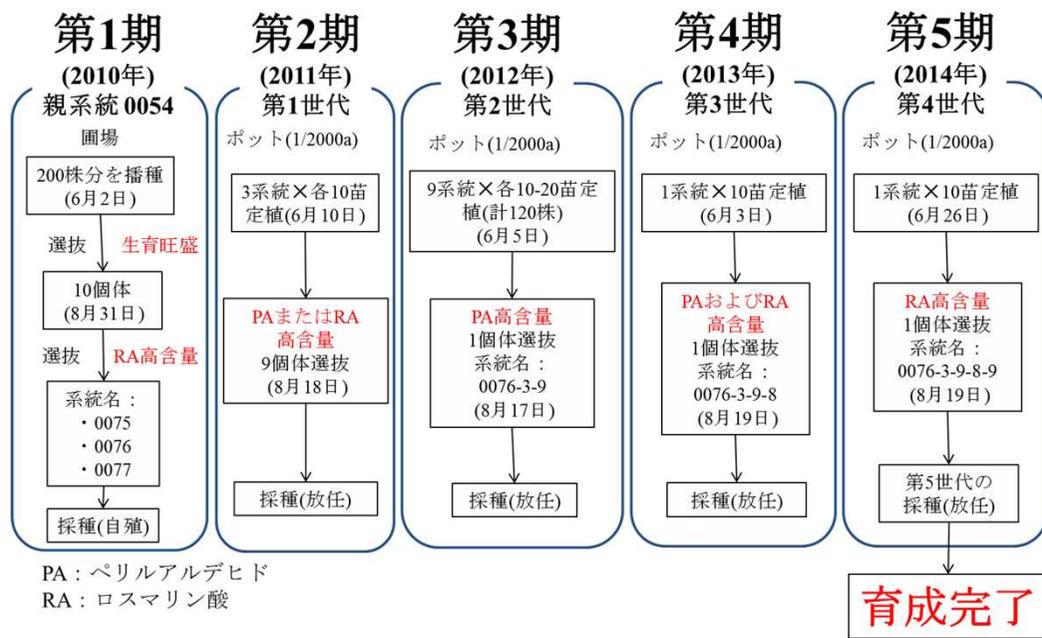


カノコソウ 名寄市風連地区の栽培

薬用植物資源の新品種育成に関する研究

シソの品種育成

選抜系統の品種特性評価を実施し平成29年8月4日に新品「per-001」としてクラシエ製薬との共同で品種登録出願(第32340号)を行った



「per-001」の特徴

- ★ペリラルデヒド含量が0.3~0.4%でJP規格0.08%を十分に満たす
- ★ロスマリン酸含量が2%以上と安定して高い(筑波系統の1.5~2.2倍)



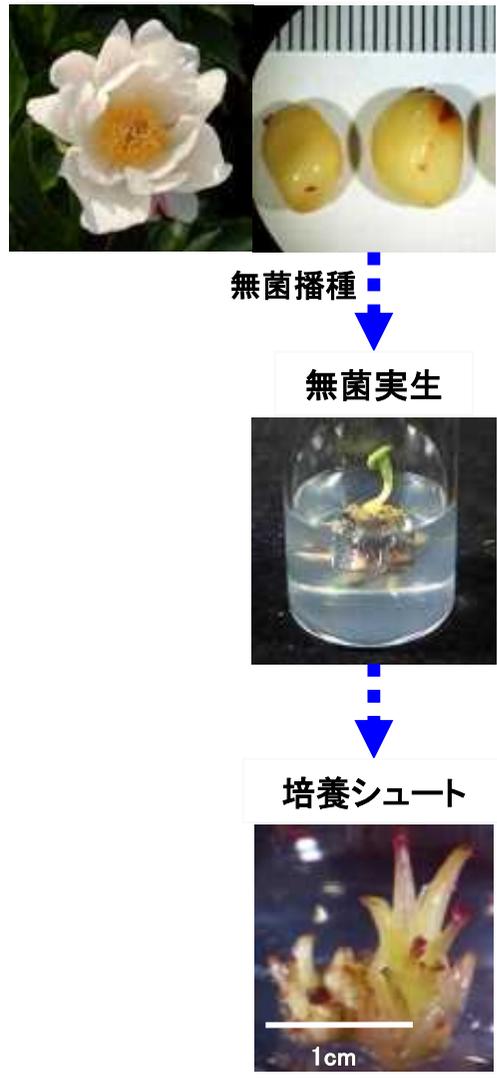
★出願品種および対照品種について41形質を調査し、花の形質等に区別性が認められたことから新品種として出願を行った

形質	出願品種の特性値 (標準品種との比較)										対照品種の特性値 (筑波系統)	
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10		
01 生育状態	中	立	中	中	中	中	中	中	中	中	05	05
02 主葉長			短			高				125 cm	05	05
03 主葉上部の形状	無		狭	中		廣				30株/株	05	05
04 葉の厚み	薄		中			厚				20株/株	05	05
05 葉の緑色の濃さ	無		中			濃				20株/株	05	05
06 花の大きさ	小		中			大				05	05	05
07 花の色の濃さ	淡		濃			淡				02	05	05
08 花の形状	細		中			太				02	05	05
09 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
10 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
11 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
12 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
13 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
14 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
15 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
16 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
17 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
18 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
19 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
20 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
21 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
22 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
23 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
24 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
25 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
26 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
27 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
28 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
29 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
30 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
31 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
32 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
33 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
34 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
35 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
36 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
37 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
38 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
39 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
40 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05
41 葉の緑色の濃さ	淡		中			濃				02	05	05

シャクヤク優良株PLKD2の育成及びシャクヤクの増殖方法

- 開発内容
1. **大量増殖** (1年間で40本以上、2年間で1,300本以上) が可能で**水耕栽培**も可能な**シャクヤク優良株PLKD2**を育成
 2. **大量増殖方法を開発** (低温照明下の培養、小シュート塊で増殖、大シュートで発根苗育成、Ca²⁺強化で頑健化)
 3. **シャクヤク培養苗の水耕栽培方法を開発** (低温照明下での栽培、Ca²⁺強化で活着率の向上)
 4. **シャクヤク優良株PLKD2の遺伝子識別方法を開発** (識別のための新規プライマーセット、及びPCR法を開発)

北宰相 (PLK: TS0005-06)



重要度の高い薬用植物のESTライブラリー及びトランスクリプトーム情報解析 ジオウ属植物優良株の選抜及び識別に有効な遺伝子マーカーの探索

遺伝子マーカー探索のためのジオウ属植物ESTライブラリーの精査

生育ステージの異なるアカヤジオウ、カイケイジオウを材料とするトランスクリプトーム解析



培養物、ポット植出し株の葉、根(肥大部、非肥大部)各部位をサンプリング

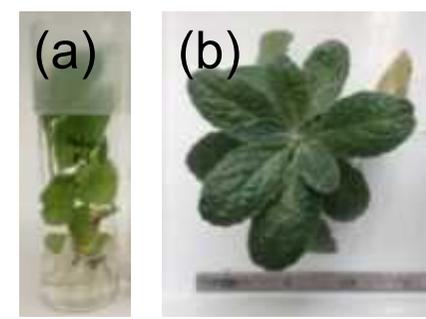
根肥大時の葉において
発現量が高い遺伝子群の探索
発現量比スクリーニング

根の肥大化等に関わる遺伝子群
(マーカー候補)の評価を実施

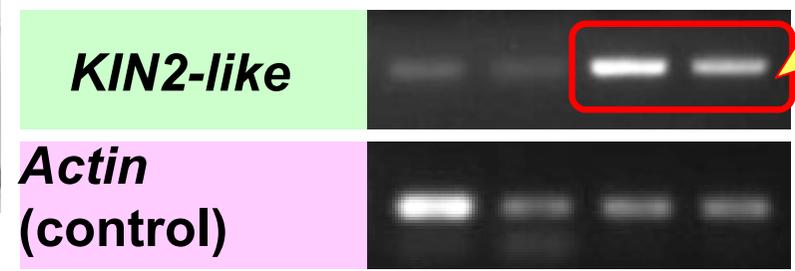
根肥大時に葉と根で
発現量が亢進する遺伝子を抽出



In vitro 培養物と植え出し株の葉における発現量変動をRT-PCRで解析



in vitro 植え出し株
培養物 140d 169d



KIN2-like
遺伝子
植え出し後
169日目の
葉で強発現

根肥大化マーカーとして有望な遺伝子の取得に成功!

薬用植物エキ斯拉イブラリーの基盤構築の継続

1. 積極的な植物採取

2017年度はこれまでに採取していない地域を重点的に採取
7道県 合計580点(内シダ植物78点)を採取



2. 高品質化への検討

ライブラリーDMSOエキス中に含有されるエンドキシン活性の測定
根類由来エキスについて、250サンプルを測定
この結果、多くが日局注射用水以下のレベル

エンドキシン測定結果一覧

レベル	DMSO溶解エキスのEXT活性レベル (EU/mL)	サンプル数
1	0.25EU/mL未満	188
2	0.25~0.5EU/mL未満	11
3	0.5~2.5EU/mL未満	25
4	2.5~5EU/mL未満	11
5	5EU/mL以上	15

ブランクサンプル(植物サンプル不使用)
活性レベル>1

3. 高付加価値情報の追加

ライブラリーエキスの高分解能LC/MS測定
現在までに7,140サンプル
(全サンプル中61%)の
測定が終了



NO産生抑制試験
現在までに6,734サンプル
(全サンプル中58%)の測定が終了

4. 食薬区分、食歴情報の追加

ライブラリーエキスの食薬区分、食歴情報を調査

植物エキ斯拉イブラリーにおける該当数
調査品目数:13220点

区分	品目数
専医のみ該当	1408
非医のみ該当	2188
専医・非医共に該当	29
専医・非医共に非該当	9595

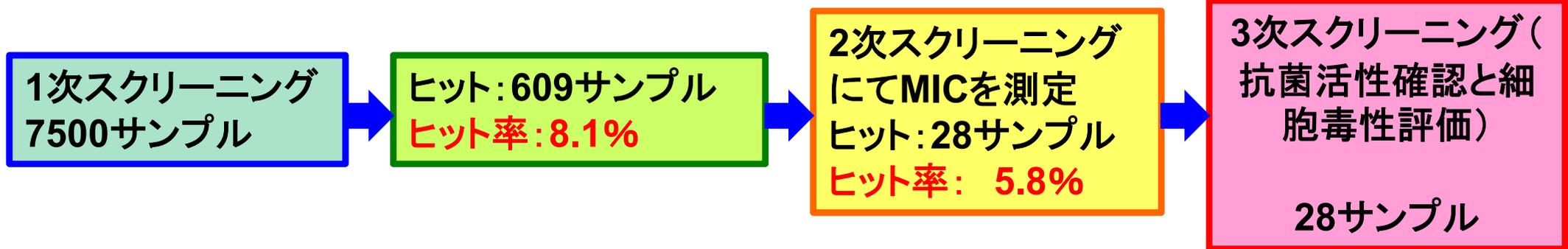
食歴有サンプル5049点の食薬区分状況

区分	品目数
専医該当品	442
非医該当品	1842
どちらにも該当なし	2765

抗多剤耐性結核菌活性を示す薬用植物の探索

1) ミツバの抗多剤耐性結核菌活性

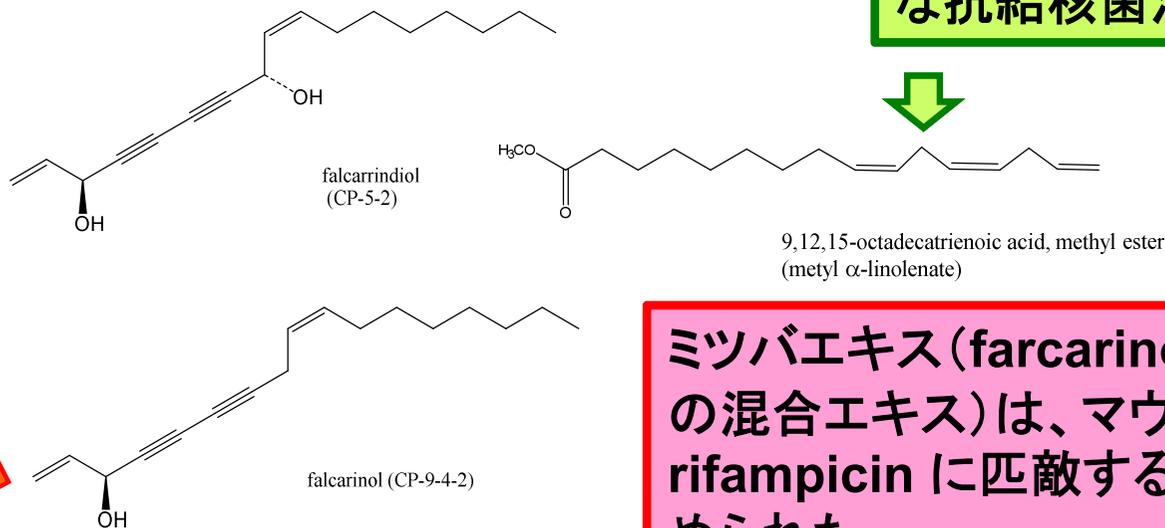
順天堂大学医学部との共同研究



ミツバ(セリ科)が多地点での採取サンプルエキスでヒット

昨年度 in vitroにおいて明確な抗結核菌活性を確認

これらの化合物は単離すると非常に不安定であるためミツバエキスとしてマウス投与実験を実施



ミツバエキス (farcarrinol及びfarcarrindiolの混合エキス) は、マウスの肺において rifampicin に匹敵する抗結核菌活性が認められた

(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)カニクイザルの繁殖の効率化を促進するために人工授精法の樹立を開始した。
- カニクイザルの初潮と初妊娠の関連性をもとに、繁殖効率を向上させるための基盤技術の検討を行ったところ、初潮から初めての妊娠を確認するまでに2年以上かかり、その体重は20%以上増加していることがわかった。この結果は、繁殖計画を考える有用な資料となる。
- 腹腔鏡観察とMRIにより子宮内膜症を発症した個体の検出や、眼科学的な検査によるスクリーニングによる、難病指定されている網膜色素変性症カニクイザル家系の世界で初めての発見、MRIを用いた移植細胞動態追跡システム、肝臓の呼吸同期撮像法、造影法を樹立する事による「霊長類における再生医療評価システム」の樹立など、ヒトと同様の種々の高度医療機器及び医療技術を用いて疾患モデルの解析を進めた。
- Gn-RHアンタゴニストを用いた卵巣刺激による回収卵の個数と卵のステージの検討など、将来における人工授精ならびに遺伝子組み換え個体作製の基盤研究を行った。
- 感染症モデルとして新たにHTLV-1感染モデルを樹立した。
- 感染症における新規モデルとしてリバーズジェネティクスにより中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)を作製し、カニクイザルにおけるMERS-CoV感染モデルを作出した。そのモデルにおいては既報に比べ病態がより明確であることが示された。
- エイズウイルス感染においてはカニクイザルにて粘膜感染モデルの樹立を行った。また、Ag85Bをアジュバントとして組み込んだエイズウイルスの防御効果を明らかにした。
- デングウイルス感染モデルでは1型から4型の全てのウイルス型の感染系を樹立し、さらに異なる株を用いた重複感染系も行った。
- ツパイにおけるB型肝炎ウイルス(HBV)感染コロニーも順調に維持されている。
- 結核に関しては企業との共同で診断並びに病態解明を行っている。また、現行のBCGワクチンの効果の解析と新規BCGの開発を行っている。
- サ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、189頭を供給した。
- 共同研究について13件実施し、各種媒体等への掲載、取材を7件行った。

霊長類医科学研究センター

我が国唯一の医学実験用霊長類センターとして霊長類を用いた個体レベルから遺伝子レベルまでの医科学研究を推進し、さらに霊長類研究リソースを総合的に整備・維持・供給するシステムを構築することにより、創薬・医科学研究に貢献する。

高品質医科学研究用霊長類

多目的/高品質サルの供給

- ・SPF以上にクリーンかつ年齢、履歴、家系、検査値などの個体情報が明らかなサルの供給
- ・妊娠ザル、胎児、高齢ザルなど特殊なサルの供給

技術と情報の提供

- ・繁殖育成技術
- ・高品質化技術
- ・個体情報データベース

霊長類を用いた医科学研究

自然発症疾患モデル開発

- ・網膜黄斑変性症、高脂血症などの家族性(遺伝性)疾患モデル
- ・アルツハイマー病、子宮内膜症、心疾患、などの疾患モデル

実験誘発疾患モデル開発

- ・感染症、循環器疾患等

基盤技術開発

- ・幹細胞研究、生殖工学技術等



動物福祉への配慮



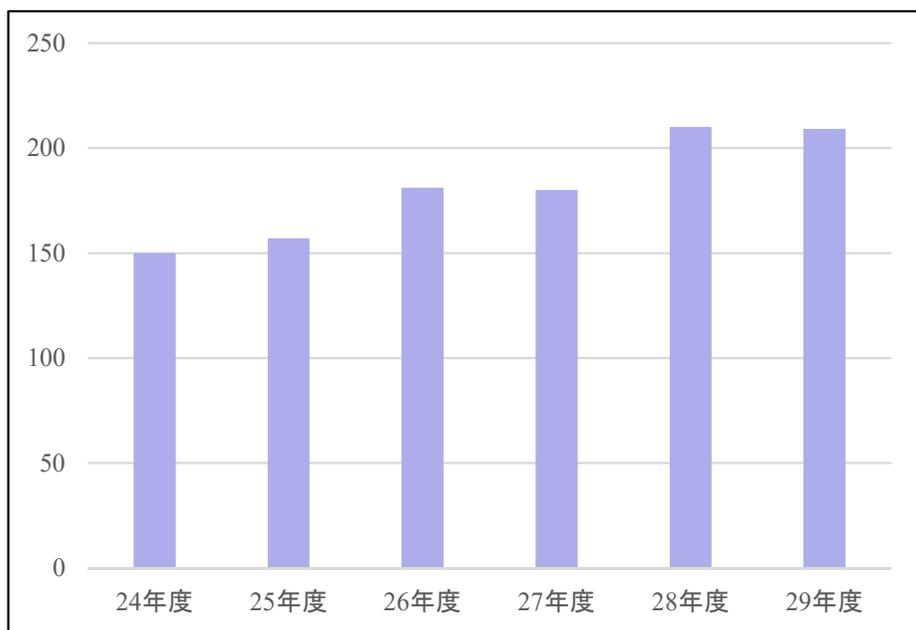
高品質の医科学研究用霊長類の繁殖・育成・品質管理・供給

各年度別のSPFサル数の推移

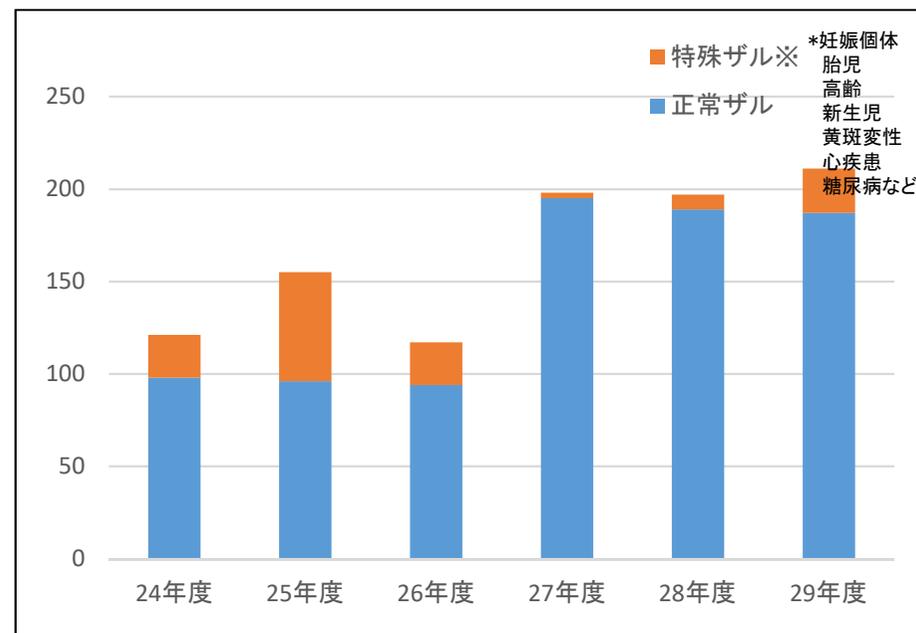
23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度	29年度
537	624	732	852	939	1,013	1,109

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



カニクイザルの安定的な生産と供給が可能！！

【目的】

カニクイザルの子宮内膜症発症個体を検出し、疾患モデルとしての有用性について検索する。

【方法】

5年にわたるデータ(CA125、エコー検査、触診等)をもとに疑わしい個体を選抜し、腹腔鏡検査とMRIによる確定診断を実施した。

【結果】

腹腔鏡観察とMRIにより子宮内膜症を発症した個体を検出できた。チョコレート嚢胞、癒着などヒトでの病態と極めて類似していた。中には月経時に食欲が低下する個体も認めた。

【結語】

ヒトの子宮内膜症の病態と類似した所見のカニクイザルを見つけ出すことができ、それらの個体は、子宮内膜症モデルとして有用であると考えられた。



図3 腹腔鏡観察像
チョコレート嚢腫(左上)、
微細な病変(右上)、
癒着(左右下段)を認める

A. Nishimoto-Kikuchi et al. Hum Reprod., in press
(Correspondence author : T. Sankai and R. Konno)

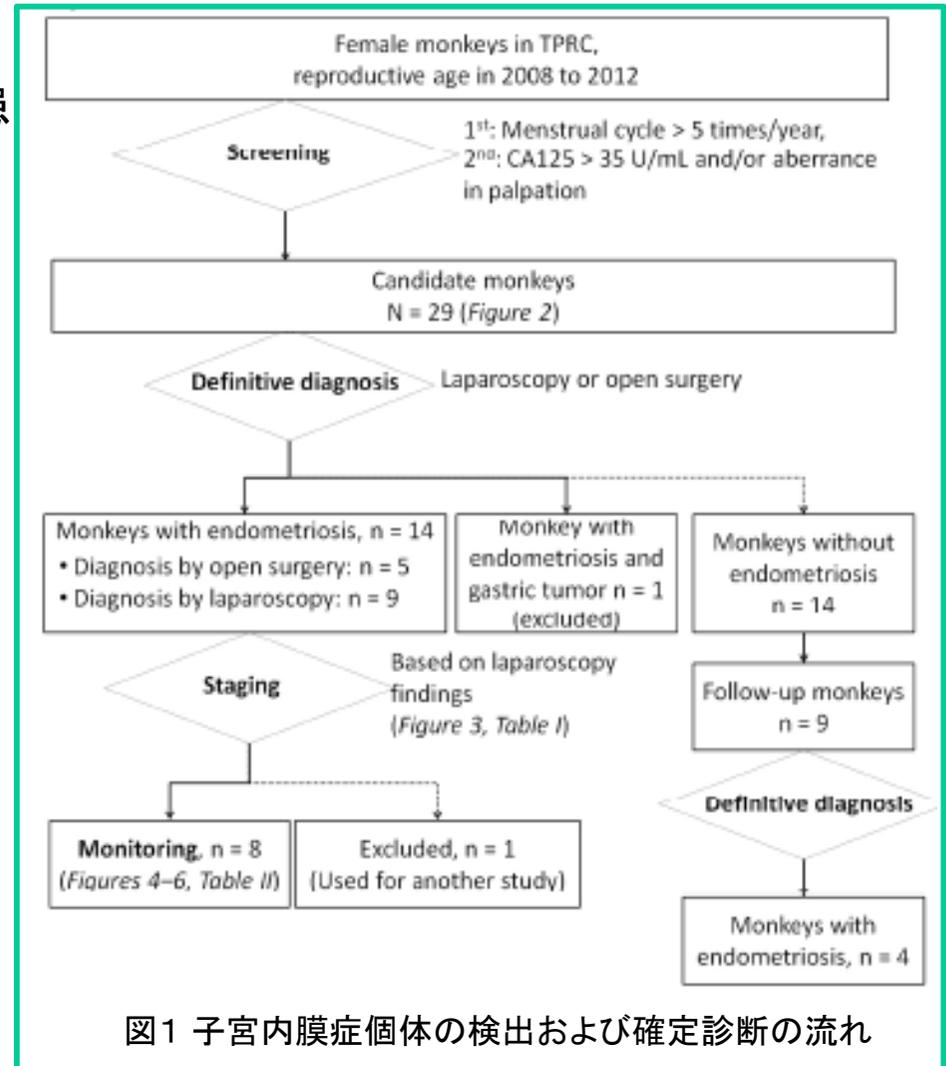
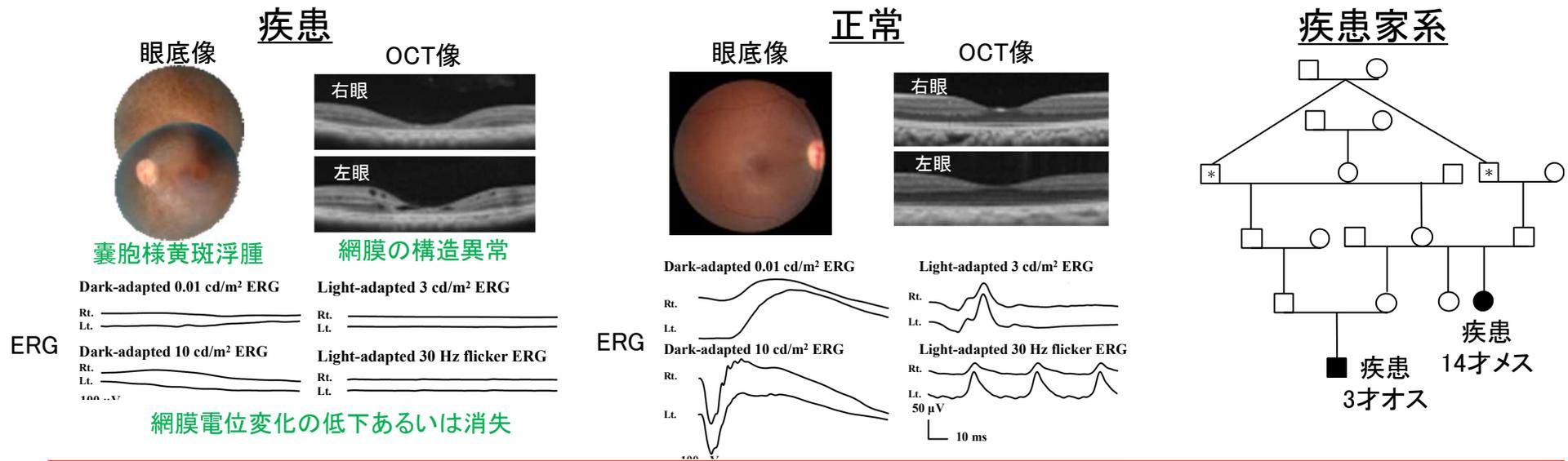


図1 子宮内膜症個体の検出および確定診断の流れ



網膜色素変性症カニクイザルの発見

疾患モデル動物は治療法の開発などに大きく貢献してきた。眼科系疾患に関しては、その構造などからマウスなどの小型動物ではなく非ヒト霊長類における疾患モデルの利用が重要となる。そこで、霊長類センターで維持されているカニクイザルに対して眼科学的な検査を行うことで眼科系疾患個体のスクリーニングを行った。



- ・ 約1400頭の眼底写真から1頭（14才メス）の異常な眼底像を抽出した。
- ・ その異常個体の近縁の検査から、甥に当たる1頭（3才）の異常な眼底像を抽出した。
- ・ これら2個体で、網膜における電位変化の低下(消失)および断層構造の異常を確認した。
- ・ これら2個体の疾患は網膜色素変性症と診断した。
- ・ 難病指定されている網膜色素変性症カニクイザル家系の世界初の発見である。
- ・ 疾患モデルとして、網膜色素変性症に対する治療法開発などへの貢献が期待できる。

MRIを用いた霊長類における再生医療評価システムの樹立

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ヒトに応用されつつある。
- 一方、有害事象の報告もある事から霊長類等の大型実験動物を用いた安全性評価が求められている。
- 今回、既に報告済みの「霊長類移植細胞動態追跡システム(Fujishiro Y., et al., *Exp Anim.* 2016; 65: 311-8.)」を基に、霊長類の肝臓に特化した評価系を構築し、併せて評価システムとしての樹立を図った。

結果：MRIを用いた肝臓の呼吸同期による撮像法、門脈系の造影法を樹立し(図1)、さらにSPIO造影により、霊長類で初となる肝腫瘍病変部の抽出に成功した(図2)。

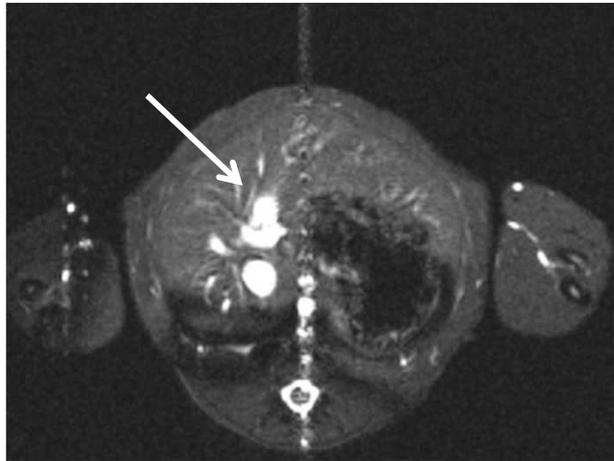


図1:呼吸同期による肝臓短軸のT2強調画像
全体的にブレの少ない肝臓の描写に成功した。また、ガドリニウムの造影効果により肝門脈系の描写(白矢印)にも成功している。

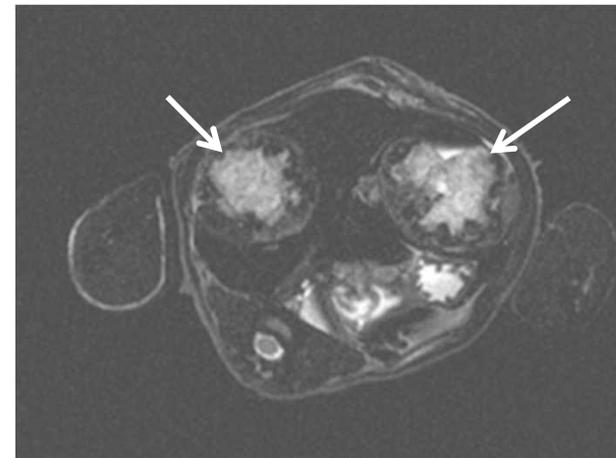


図2: SPIO造影効果による肝臓短軸のT2強調画像
腫瘍組織と正常組織のコントラスト増強効果が認められた(白矢印)。肝臓はSPIOを取り込んだクッパー細胞により低信号となるがクッパー細胞を有さない腫瘍組織は高信号となる。

結論

カニクイザルにおいてMRIを用いた移植細胞動態追跡システムに加え、肝臓の呼吸同期撮像法、造影法を樹立する事によって「霊長類における再生医療評価システム」を樹立した。現在、本評価システムを使用し、iPS細胞の移植実験等の共同研究を開始している。

各種感染モデル作成についての進捗



HTLV-1感染カニクイザルモデルの樹立

感染症モデルとして新たにHTLV-1感染モデルを世界で唯一のモデルとして樹立した。

中東呼吸器症候群コロナウイルス感染カニクイザルモデルの作製

感染症における新規モデルとしてリバーズジェネティックスにより中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)を作製し、カニクイザルにおけるMERS-CoV感染モデルを作出した。そのモデルにおいては既報に比べ病態がより明確であることが示された。

サルエイズウイルス粘膜感染モデルの樹立

エイズウイルス感染においてはカニクイザルにて粘膜感染モデルの樹立を行った。また、Ag85Bをアジュバントとして組み込んだエイズウイルスの防御効果を明らかにした。

デングウイルス感染モデルの樹立

平成27年度から行っているデングウイルス感染モデルでは1型から4型の全てのウイルス型の感染系を樹立し、さらに異なる株を用いた重複感染系も行った。

B型肝炎ウイルス(HBV)感染モデルの樹立

患者からのウイルス分子クローンからB型肝炎ウイルス(HBV)を作製し、樹立したツパイのB型肝炎ウイルス(HBV)感染コロニーも順調に維持されている。

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

(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)

数値目標

「新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1／3」

平成27年度に初めて助成金を交付した5品目中、申請に至った品目は3品目（3品目全てが承認された。）**目標達成率180%**

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12品目（新規5品目、継続7品目）、希少疾病用医療機器1品目（継続1品目）の合計13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、プログラムディレクター1名、プログラムオフィサー9名を確保し、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13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。）

希少疾病用再生医療等製品開発支援事業により支援している2テーマについて、プログラムオフィサーによる実地調査及び開発の進捗状況の報告により進捗状況を把握し、指導・助言を行った。また、速やかな実用化が行われるよう、外部有識者で構成する委員による評価を実施し、開発計画について指導・助言を行った。このうち、1テーマについて承認申請が行われた。

○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るとともに、開発支援制度全般について、厚生労働省及びPMDAの協力を得てガイドを作成し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

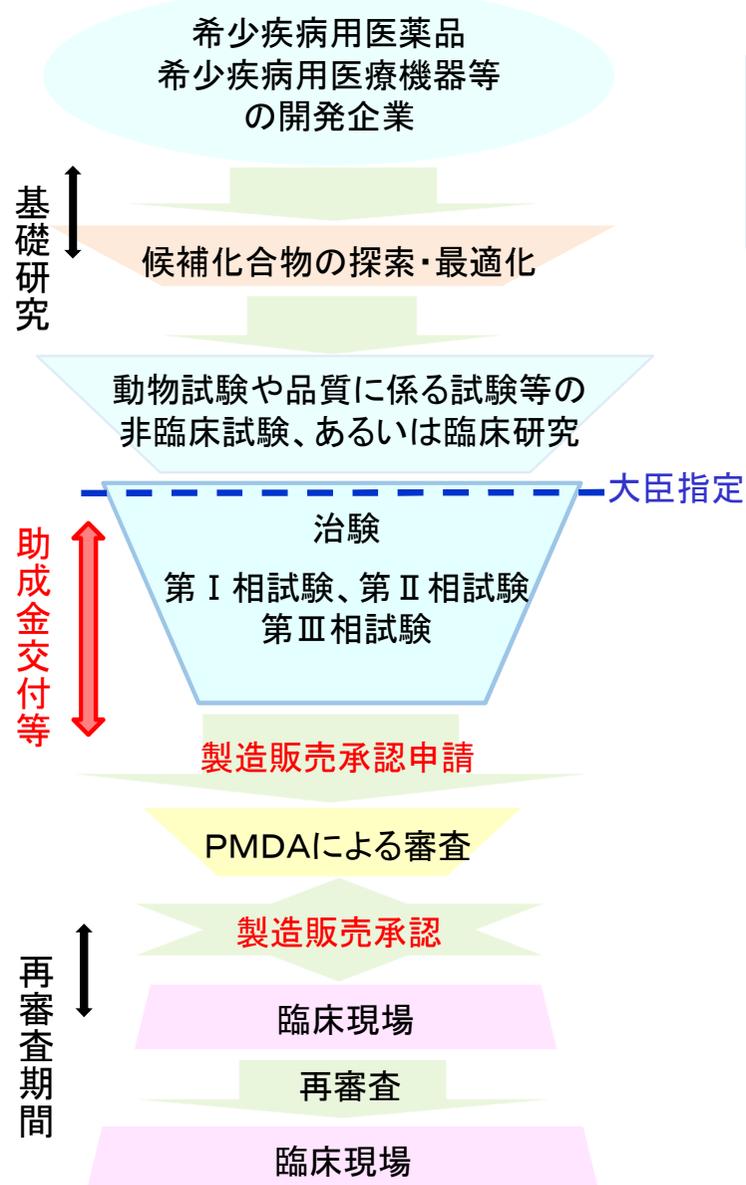
認定申請のあった2品目について、適切に税額控除が受けられるよう助言を行い、開発企業の決算月に応じて試験研究費の認定を行った。

○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29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品目が製造販売承認を取得した。

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29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
(25薬) 第301号	26年 27年 28年	アラグリオ顆粒剤分包 1.5g	筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術時における腫瘍組織の可視化	SBIファーマ(株)
(26薬) 第329号	26年 27年 28年	ジフォルタ注射液20mg	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫	ムンディファーマ(株)
(27薬) 第363号	27年 28年	カイプロリス点滴静注用 10mg、40mg	再発又は難治性の多発性骨髄腫	小野薬品(株)
(27薬) 第369号	27年 28年 29年	ラパリムスゲル0.2%	結節性硬化症に伴う皮膚病変	ノーベルファーマ(株)
(28機) 第28号	28年 29年	チタンブリッジ	内転型痙攣性発声障害における症状の改善	ノーベルファーマ(株)

希少疾病用医薬品等の開発支援と製品化

平成5～29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	411	27	8
助成金交付品目数	182	14	3
承認取得品目数	125	10	1
成功率	68.7%	71.4%	33.3%

* 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

29年度	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*
助成金交付品目数	12 (新規5品目)	1	0

29年度計画の目標：新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1/3

実績：3品目/5品目 達成率：180%

その他の業務

希少疾病用再生医療等製品開発支援事業

<事業の概要>

○ 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、再生医療等製品を迅速かつ確実に開発できるよう、実用化段階（臨床現場への移行が可能な段階）のテーマに対して、各種支援を実施している。

<平成29年度の実績>

○ 希少疾病用再生医療等製品開発支援事業により支援している2テーマについて、プログラムオフィサーによる実地調査及び開発の進捗状況の報告により進捗状況を把握し、指導・助言を行った。また、速やかな実用化が行われるよう、外部有識者で構成する評価委員会において評価を実施し、開発計画について指導・助言を行った。このうち1テーマについて、承認申請が行われた。

(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：医薬品等の開発経験を有するプログラムオフィサー等を配置し、適正なマネジメント体制の構築を図るとともに、専門的知見から成果の最大化を図るための指導・助言を行った。（平成29年度末時点：プログラムディレクター1名、プログラムオフィサー9名）
- 外部評価委員による評価の実施：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。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を実施し、平成29年度は売上納付が1件あった。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、国内外の企業に対してライセンス契約が締結されている。
- 繰越欠損金の計画的な解消：平成29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30年3月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、平成30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、繰越欠損金の最大限の減少を目指すため、適正なマネジメント体制及び評価体制の構築並びに適切なフォローについて定め、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



承継業務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(19テーマ、18企業)。現在は、既採択案件のフォローアップを実施している。

15テーマでヒトの臨床試験が開始又は治験届の提出がなされ、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。3テーマで承認申請が行われ、1テーマで承認が取得された。

これまで(平成28年度まで)、平成21年度に1件、平成24年度に1件、平成26年度に4件、平成28年度に1件、合計約2,600万円の売上納付が得られている。

承継業務

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された事業。当所は出資法人の成果管理及び貸付金回収を実施している。

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、成果管理会社がロイヤリティーを得ている。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であり、出資法人の成果を用いた開発された技術について、国内外の企業に対してライセンス契約が締結されている。

平成29年度の主な業務実績

特例業務について、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を実施し、平成29年度は売上納付が1件あった。

承継業務について、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を実施した。出資法人の成果を用いて開発された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。

健康と栄養に関する事項

B. 1. 研究に関する事項

- (1) 日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究
- (2) 日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究
- (3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究
- (4) 国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の基礎的、独創的及び萌芽的な研究

B. 2. 法律に基づく事項

- (1) 国民健康・栄養調査に関する事項
- (2) 収去試験に関する業務及び関連業務

B. 3. 国際協力・産学連携に関する事項

- (1) 国際協力
- (2) 産学連携等による共同研究・人材育成

B. 4. 情報発信に関する事項

1. 研究に関する事項

(1) 日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究

評価軸

- ①身体活動と栄養の相互作用に関する知見が科学的・学術的に意義があるか。
- ②ガイドライン等の検証や施策等に活用されるエビデンスの構築がなされているか。
- ③国民の身体活動増加や健康寿命の延伸に貢献するものであるか。

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①)
- ・ガイドライン等における利用の具体的事例(②)
- ・健康日本21(第二次)の目標達成に向けての具体的な取組事例に係る評価(③)

モニタリング指標

論文発表件数(①)、学会発表件数(①)、研究費獲得件数(①)、ガイドライン等における採用項目数(②)、ガイドライン等における引用論文数(②)、健康日本21(第二次)の「運動しやすいまちづくり環境整備」に取り組む地方公共団体数(③)、厚生労働省や自治体の検討会への委員派遣件数(③)

関連する研究部：国際栄養情報センター、身体活動研究部、栄養代謝研究部

主な業務実績等

日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究

- 身体活動基準2013やアクティブガイドの改定に資する、日本人を対象としたコホートをを用いて、身体活動や体力と疾患発症との関連に関する疫学調査を実施し、研究論文を発表した。(論文発表5件、研究費獲得3件)
- 健栄研で実施しているNEXISコホートの参加者を対象として、身体活動や運動、あるいは体力や運動能力に関係する遺伝子解析や環境要因の分析を進め、複数の論文が採択された。(論文発表4件、研究費獲得1件)
- 肥満で認められる肝臓の選択的インスリン抵抗性のメカニズムとして、肥満に伴う高インスリン血症によりIRS-2の発現が低下し、門脈側のインスリンシグナル伝達障害により高血糖を呈する一方、中心静脈側ではWnt- β カテニンシグナルによりIRS-1の発現が高いため、中心静脈側のインスリンシグナルは保たれ、脂肪肝を呈することが明らかとなった。また肥満においてマクロファージのIRS-2の発現低下はIL-4によるM2-typeマクロファージの活性化障害を引き起こし、インスリン抵抗性を惹起すると考えられた。(論文発表7件、学会発表40件)
- 大豆たん白質 β -コングリシニンは、アルコール性脂肪肝の発症に対して予防効果を有することを明らかにした。食事誘発性熱産生を担う脱共役タンパク質の転写調節を行う転写因子を欠損したマウスでも、食事誘発性熱産生が生じることを明らかにした。砂糖あるいは脂質という異なる肥満発症要因食により、時計遺伝子の発現リズム変化が異なることを明らかにした。(論文発表3件、学会発表13件、研究費獲得件数1件)。
- 平成27年度より今年度まで、施設入所高齢者と糖尿病患者、COPD患者を対象に、二重標識水法等からエネルギー必要量を求めるための測定を継続し、施設入所高齢者については64名、糖尿病患者(含;対照群)は67名、COPD患者(含;対照群)は36名の測定を完了した。いずれも、活動量計や質問紙法による身体活動や食事調査の妥当性の検討もあわせて行った(論文発表8件、学会発表13件、研究費獲得件数2件)。
- 国内のコホート研究で使用されている身体活動質問票による総エネルギー消費量の算出に向けたスコアリングプロトコル改変のための検討を実施した。(論文発表1件)
- 国民健康・栄養調査で高齢者の身体組成が評価できるよう、多周波インピーダンス計の推定式を作成・報告した(論文発表6件、学会発表16件、研究費獲得件数3件)。
- 特定健診及び特定保健指導の全国データを用いて、積極的支援による食事・運動指導が健診項目に及ぼす効果を、食事指導のみ、運動指導のみ、食事・運動指導併用の別に推定し比較した。その結果、腹囲やBMIは男女とも食事指導や運動指導により低下したが、血圧やHDLコレステロールへの効果は男女で異なることを明らかにした。(論文投稿中1件)
- 健康の社会的決定要因に関する研究をレビューし、シミュレーションモデルの基礎となる因果ループ図について学会発表を行った。(学会発表1件、研究費獲得1件)
- 生活習慣病等の危険因子や病態、合併症における健康格差に関する研究をレビューし、シミュレーションモデルの基礎となる因果ループ図について学会発表を行った。(学会発表1件、研究費獲得1件)
- 日本学術会議、厚生労働省、スポーツ庁、国土交通省、東京都、埼玉県、神奈川県などの健康づくり検討会に委員として参加し、身体活動の普及や効果に関するエビデンスに基づいた施策の立案に関し、意見を述べた。(関連する検討会・委員会数:10)

身体活動と栄養の相互作用に関する研究 ガイドライン等の検証や施策等に活用されるエビデンスの構築 疫学研究フィールド

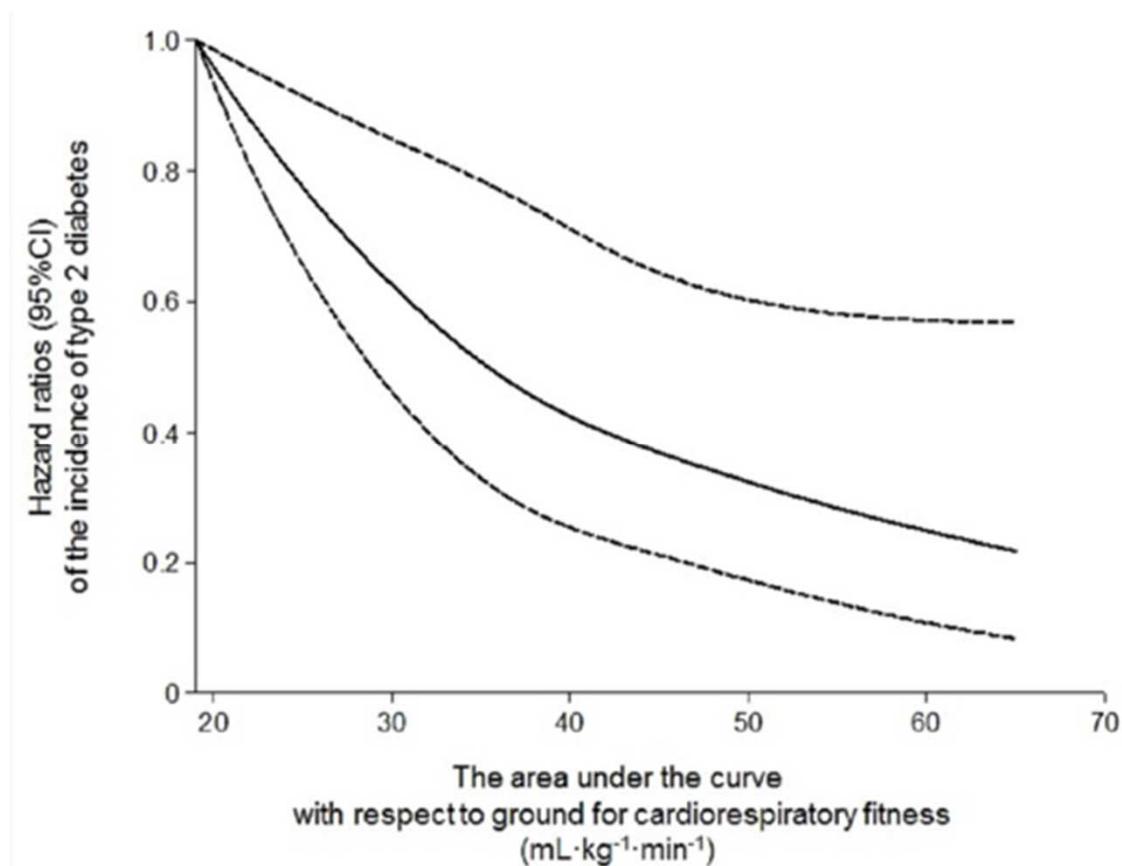
- ✓ 東京ガス・スタディ(東京ガス株式会社)
- ✓ 新潟ウエルネス・スタディ(新潟大学・新潟県労働衛生医学協会)
- ✓ うんなん研究(島根県雲南市)
- ✓ 佐久健康長寿コホート研究(佐久総合病院人間ドック科)
- ✓ カーブスジャパン・スタディ(株式会社カーブスジャパン)
- ✓ 東京大学卒業生追跡研究(東京大学)
- ✓ WASEDA'S Health Study(早稲田大学)
- ✓ Harvard Women's Study (ハーバード大学)
- ✓ 身体活動大規模介入研究:NEXIS(国立健康・栄養研究所)

全身持久力の維持と糖尿病罹患（東京ガススタディ）

論文タイトル: 全身持久力を高く維持することと2型糖尿病罹患の関係

著者 : Momma H(筆頭), Sawada SS, Gando Y, Miyachi M, 他9人

掲載誌 : Med Sci Sports Exerc (IF=4.1)



・全身持久力を高く維持している人ほど2型糖尿病罹患率が低いことが観察された

全身持久力の基準値の長期達成と糖尿病罹患 (東京ガススタディ)

論文タイトル: 全身持久力の基準値を長期間達成することと2型糖尿病罹患の関係
著者: Momma H(筆頭), Sawada SS, Gando Y, Miyachi M, 他9人
掲載誌: J Epidemiol (IF=2.4)

日本人男性(2,235人)



全身持久力を 8年間で4回以上測定した値を使用

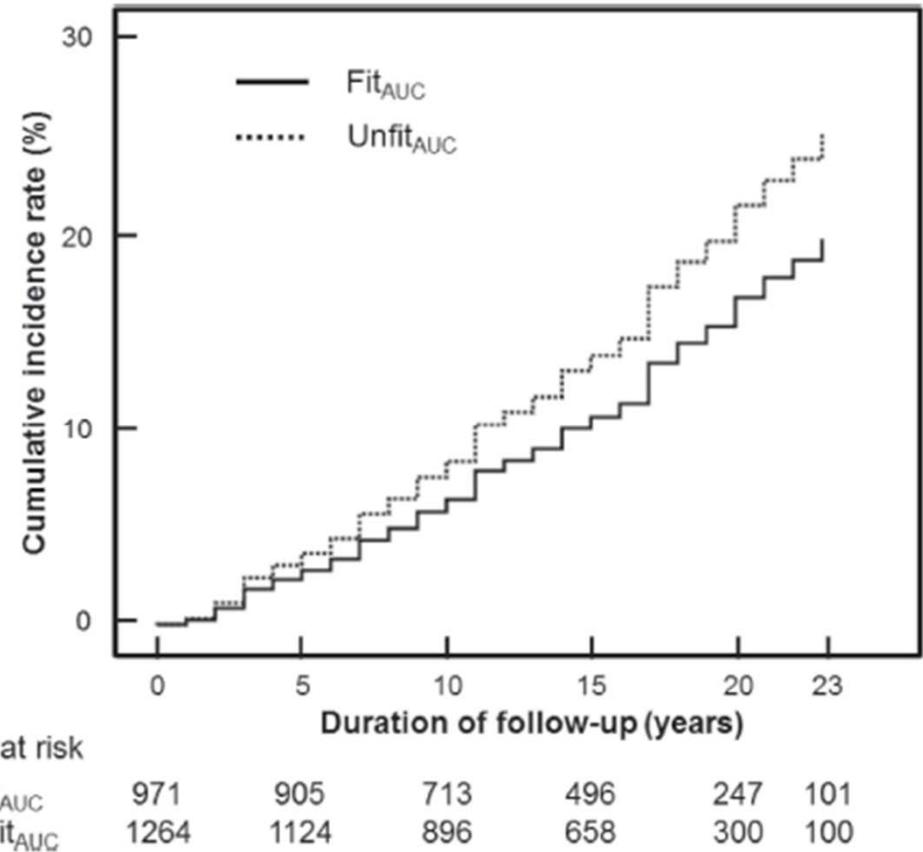


15~23年間追跡

基準値未達成群

基準値達成群

糖尿病罹患: 400人



・全身持久力の基準値を長期間達成している人は2型糖尿病罹患率が低いことが観察された 89

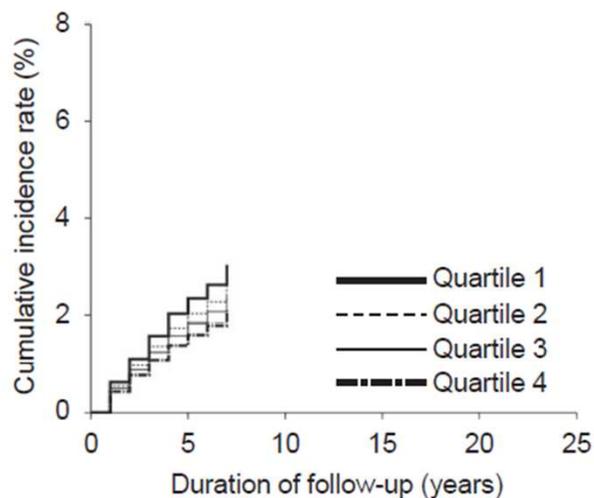
全身持久力と糖尿病罹患の長期的な関係 (東京ガススタディ)

論文タイトル: 全身持久力と2型糖尿病罹患の長期的な関係

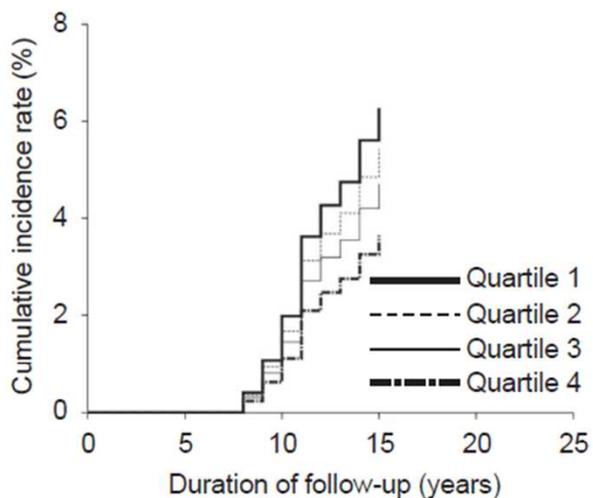
著者 : Kawakami R(筆頭), Sawada SS, Gando Y, Miyachi M, 他8人

掲載誌 : J Epidemiol (IF=2.4)

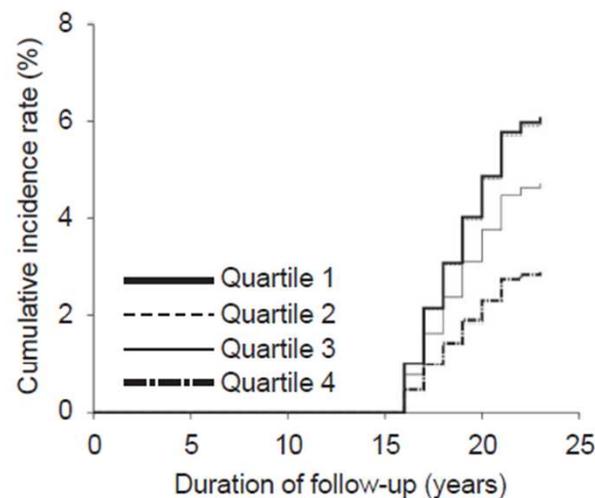
A. Follow-up period: 1986–1993 (n=7,804)



B. Follow-up period: 1994–2001 (n=6,765)



C. Follow-up period: 2002–2009 (n=5,020)



Number at risk

Year	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Quartile 1	2,116	2,064	2,009	1,949	1,900	1,853	1,802	1,890	1,831	1,761	1,648	1,578	1,528	1,453	1,381	1,309	1,176	1,097	1,011	919	837	742	740
Quartile 2	1,939	1,893	1,842	1,807	1,763	1,729	1,690	1,545	1,494	1,443	1,385	1,329	1,291	1,242	1,190	1,178	1,075	1,016	961	859	781	693	692
Quartile 3	1,849	1,817	1,792	1,762	1,736	1,707	1,673	1,611	1,557	1,511	1,450	1,408	1,361	1,304	1,252	1,168	1,051	995	928	837	774	686	686
Quartile 4	1,787	1,762	1,727	1,697	1,660	1,628	1,600	1,521	1,481	1,432	1,378	1,345	1,299	1,244	1,197	1,094	1,003	946	887	810	766	700	700

・追跡開始時点の全身持久力は長期にわたって2型糖尿病罹患率と負の量反応関係を示していた

歩数と腰痛の関係（東京ガススタディ）

論文タイトル: 客観的に測定した歩数と腰痛有病に関する横断研究

著者 : Hashimoto Y(筆頭), Sawada SS, Gando Y, Miyachi M 他7人

掲載誌 : J Phys Act Health (IF=1.9)

	N [↵]	With Persistent [↵] LBP [↵]	Persistent [↵] LBP per 1000 men [↵]	Age-adjusted OR [↵] (95% CI) [↵]	Multivariable ^a OR [↵] (95% CI) [↵]	Multivariable ^b OR [↵] (95% CI) [↵]
Physical activity category [↵]						
Q ₁ (lowest) [↵]	1007 [↵]	122 [↵]	121 [↵]	1.00 (reference) [↵]	1.00 (reference) [↵]	1.00 (reference) [↵]
Q ₂ [↵]	1006 [↵]	110 [↵]	109 [↵]	0.91 (0.69–1.20) [↵]	0.91 (0.69–1.20) [↵]	0.92 (0.70–1.21) [↵]
Q ₃ [↵]	1010 [↵]	115 [↵]	114 [↵]	0.97 (0.74–1.27) [↵]	0.97 (0.74–1.28) [↵]	0.98 (0.74–1.28) [↵]
Q ₄ (highest) [↵]	999 [↵]	85 [↵]	84 [↵]	0.67 (0.50–0.90) [↵]	0.67 (0.50–0.91) [↵]	0.68 (0.51–0.92) [↵]
^b for linearity [↵]	[↵]	[↵]	[↵]	.012 [↵]	.012 [↵]	.016 [↵]

・加速度計で測定した歩数と腰痛の間に負の関係が観察された。

プロ野球観戦と高齢者の主観的幸福感

論文タイトル: スタジアムにおけるプロ野球観戦が高齢者の主観的幸福感に及ぼす影響

著者 : Kawakami R(筆頭), Sawada SS, Gando Y 他6人

掲載誌 : Gerontol Geriatr Med (IF=NA)

Table 2. Changes in the General Affect Scale and Subjective Happiness Scale After Watching a Professional Baseball Game.

	Baseline	Before watching	After watching	p value ^a	p value of post hoc test		
					Baseline vs. before	Baseline vs. after	Before vs. after
General Affect Scale							
Positive affect	21.19 ± 6.05	22.50 ± 3.43	24.06 ± 4.96	.072	1.000	.069	.568
Negative affect	14.88 ± 5.54	13.81 ± 4.74	15.19 ± 5.24	.435	.940	1.000	.739
Calmness	19.38 ± 4.99	22.37 ± 4.79	21.56 ± 4.49	.039	.052	.152	1.000
Subjective Happiness Scale							
Total score	4.98 ± 0.80	5.31 ± 0.96	5.45 ± 0.90	.009	.255	.017	.564

Note. Data are expressed as means ± standard deviations.

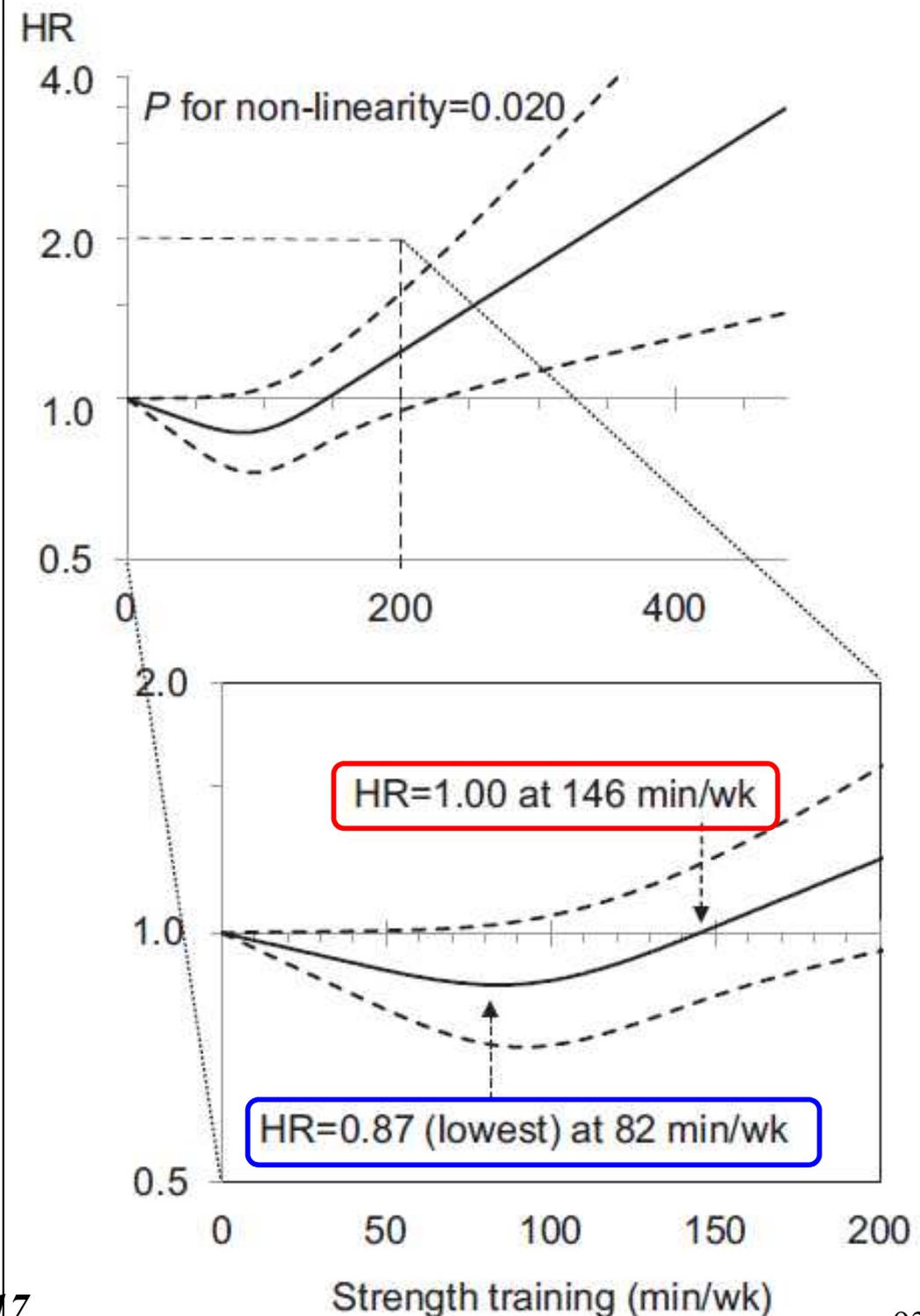
^ap values were calculated by repeated-measures ANOVAs.

・スタジアムにおけるプロ野球観戦は高齢者の観戦後の主観的幸福感を高めていた。

筋力トレーニングと死亡率との 関連:コホート研究(Harvard Women's Study (ハーバード 大学))

- 女性28,879名(平均年齢62.2歳)
- 平均12年間の追跡調査を実施し、死亡の有無や死亡原因について調査した。
- 筋力トレーニングを含む身体活動量を質問票にて調査した。

有酸素性の身体活動を含む共変量を調整後、筋力トレーニングの実施時間は、全死亡との間に2次の関連が認められた。スプライン解析により、Jカーブの関連が認められた。



うつ病とメタボリックシンドロームと不健康行動との関連 : 横断研究(佐久コホート研究)

- 1225名の男女(平均年齢61.5歳)
- うつの評価…Zung Self-rating Depression Scal (SDS), 20~80のスコアで50以上がうつと判定
- メタボリックシンドロームの判定…BMI、血糖値、血中脂質、血圧にて
- 不健康行動…身体活動量、栄養摂取状況、食行動による

Table 4. Multiple stepwise logistic regression analysis of factors related to depression

	Women			Men		
	AOR	95%CI	p	AOR	95%CI	p
Triglyceride (mg/dL)				1.00	1.00-1.01	0.034
Physical activity (METs-h/day)	0.66	0.50-0.87	0.003			
Intake of sodium chloride equivalent (g/1000 kcal)	1.42	1.08-1.86	0.012	1.61	1.21-2.13	0.001
Intake of light-coloured vegetables (g/1000 kcal)				0.99	0.98-0.99	0.030
I often skip breakfast. (0=No, 1=Yes)	3.18	1.30-7.77	0.011			
I eat sweetened beverages and snacks other than a meal. (0=No, 1=Yes)				0.21	0.10-0.46	<0.001
I eat supper within 2 hours before bed ≥3 times per week. (0=No, 1=Yes)				1.96	1.01-3.70	0.045
I eat snacks after dinner ≥3 times per week. (0=No, 1=Yes)				2.63	1.01-7.14	0.049
I like salty food and eat a lot. (0=No, 1=Yes)	2.99	1.32-6.77	0.009			

SDS <50, 0; SDS ≥50, 1.

うつの有無に対して、身体活動や食行動などの不健康行動が関連していた。

Ohmori Y,,,,Miyachi M. *Asia Pac J Clin Nutr*, 26:130-140, 2017

国内コホート研究で使用されている身体活動質問票における 総エネルギー消費量算出に向けたスコアリングプロトコル

	項目数	時間枠	回答法	TEE	運動・身体活動				仕事		
					有無	頻度	時間	強度	有無	頻度	時
JPHCベースライン	3	普段	選択肢と数値		○	○					○
JPHC簡便版	6	普段	選択肢	○	○	○	○	○	○		○
JPHC詳細版	12	1年間	選択肢	○	○	○	○	○	○ ²		○
JACC	3	1~2年	選択肢		○	○	○				
JALS	14	最近	選択肢と数値	○	○	○	○	○	○	○	○
J-MICC	10	普段	選択肢と数値	○ ³	○	○					
JAGES	15	普段	選択肢		○	○					
NIPPON DATA 80	4	長く従事	選択肢								
NIPPON DATA 90	3	日常	選択肢と数値		○						○
NIPPON DATA 2010	6	普段	数値	○	○						
宮城県・大崎国保	3	不明	選択肢と数値		○						
久山町	18	普段	選択肢と数値		○	○					
東京ガス1994	2	現在	選択肢と自由記述		○	○					
東京ガス2000	2	現在	選択肢と自由記述		○	○					
東京ガス2009	4	現在	選択肢と自由記述		○	○					
東京ガス2012	4	1週間 ⁵	選択肢と自由記述	○ ⁶	○	○					
JMS	5	不明	数値	○	○						
IPAQ	9	1週間	選択肢と数値	○	○	○					
GPAQ	16	1週間	選択肢と数値	○	○	○					
標準的な質問票	3	日常生活	選択肢		○	○					
国民健康・栄養調査	4	1年間	選択肢と数値		○	○	○	○			

中田由夫, 村上晴香, 田中茂穂,
宮地元彦.
運動疫学研究: 19(2), 83-92, 2017

- 様々なコホート研究において、身体活動量と様々なアウトカムとの関連が研究されている。
- 各研究間の比較をする際、それぞれの研究において評価された身体活動量の互換性が必要である。
- 我が国における代表的なコホート研究で使用されている身体活動質問票を収集し、それぞれの身体活動質問票から総エネルギー消費量を算出するためのスコアリングプロトコルを整理・精査した。

質問票間の互換性を考える上では、各身体活動項目に割り当てるメッツ値を修正する必要があったり、公式なスコアリングプロトコルでは割り当てるメッツ値が定められていなかったりするなど、改善が必要な点が残されていた。

国内コホート研究で使用されている身体活動質問票のエネルギー消費量の算出の妥当性：DLWを用いた検証

➤ 我が国における代表的なコホート研究で使用されている身体活動質問票および国際的に使用されている質問票7つ(JPHC-PAQ Short, Long, JALS-PAQ, NIPPON DATA PAQ, JMS-PAQ, IPAQ Short, GPAQ)からエネルギー消費量を算出し、DLW法による総エネルギー消費量と比較した。

	Mean	SD	Diff.	95%CI		P for equivalence*	rMSE	Spearman's rho	P for correlation	ICC	95% LoA	
Doubly labeled water	2294	318										
Calculated based on body weight												
JPHC-PAQ Short	2256	374	-39	-153	76	< 0.01	242	0.77	< 0.01	0.75	0.48	0.89
JPHC-PAQ Long	2106	393	-188	-317	-60	0.26	327	0.74	< 0.01	0.63	0.19	0.84
JALS-PAQ	1964	349	-330	-439	-222	0.97	401	0.76	< 0.01	0.51	-0.10	0.82
NIPPON DATA-PAQ	1896	290	-398	-523	-273	0.99	476	0.57	0.01	0.33	-0.11	0.70
JMS-PAQ	1625	302	-669	-795	-544	1.00	719	0.65	< 0.01	0.19	-0.06	0.55
IPAQ Short	1593	341	-701	-811	-591	1.00	738	0.80	< 0.01	0.23	-0.05	0.62
GPAQ	1605	330	-689	-791	-587	1.00	721	0.80	< 0.01	0.24	-0.04	0.63
Calculated based on estimated BMR												
JPHC-PAQ Short	2334	395	40	-73	154	< 0.01	240	0.84	< 0.01	0.77	0.52	0.90
JPHC-PAQ Long	2177	400	-117	-235	1	0.03	273	0.79	< 0.01	0.73	0.42	0.88
JALS-PAQ	2029	349	-265	-358	-171	0.78	329	0.81	< 0.01	0.63	-0.07	0.88
NIPPON DATA-PAQ	1959	287	-335	-448	-221	0.97	410	0.71	< 0.01	0.43	-0.11	0.77
JMS-PAQ	1681	316	-613	-737	-489	1.00	666	0.65	< 0.01	0.23	-0.07	0.61
IPAQ Short	1648	352	-647	-752	-542	1.00	683	0.82	< 0.01	0.27	-0.05	0.67
GPAQ	1662	351	-632	-736	-528	1.00	668	0.81	< 0.01	0.28	-0.05	0.68

質問票から算出された総消費エネルギー量は、DLWによる総消費エネルギーと中程度～強い相関を示した。身体活動エネルギー消費量は、DLW法による数値と一致する質問票はなかった。

Sasai H., Murakami H., Nakae S, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Yamada Y, Miyachi M. J Epidemiol, 2018

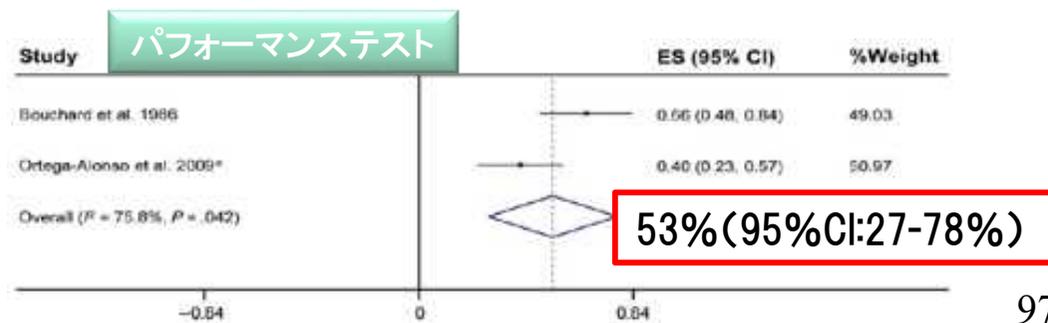
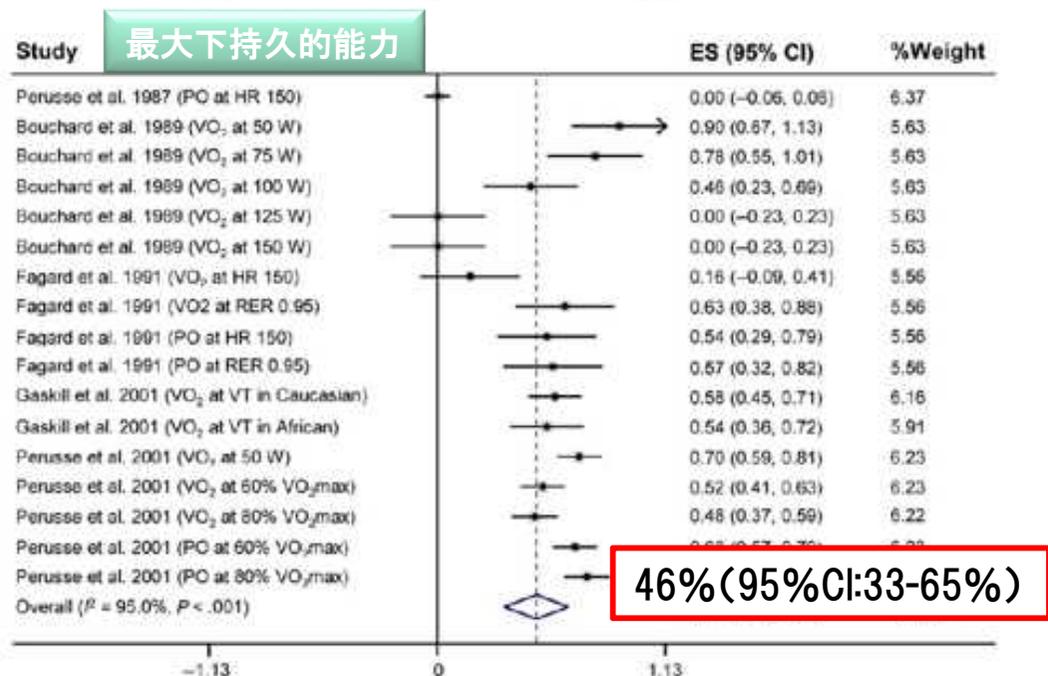
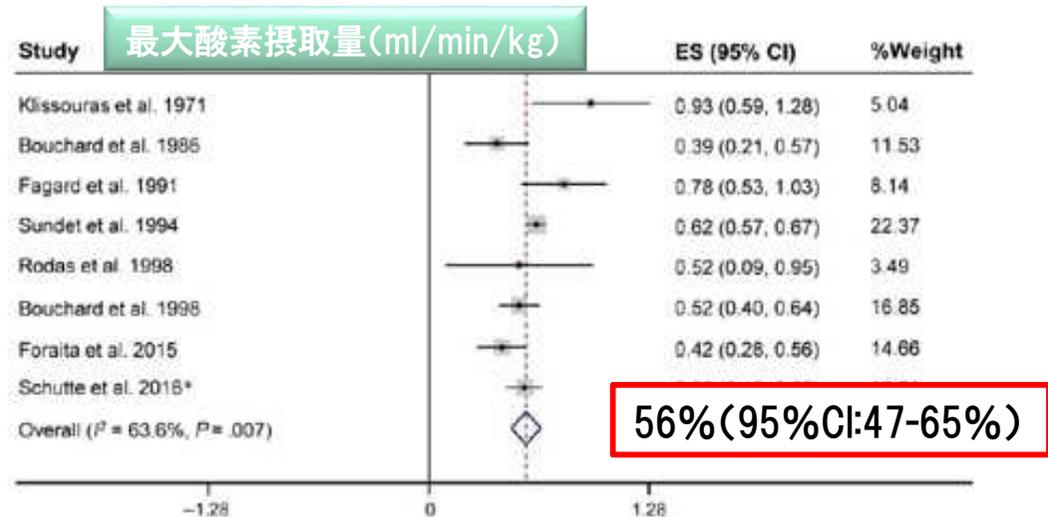
持久的能力の遺伝率:メタ解析

○持久的能力は、疾患発症のリスクや死亡のリスクと関連していることが知られているが、その能力には一部遺伝要因が関与していることが知られている。

- 双子研究や家族研究を対象に、システマティックレビューおよびメタ解析を行い、持久的能力の遺伝率を算出した。
- 検索語によるPubMed検索(n=1998)→最終的に15本の論文を採択

持久的能力のばらつき(分散)は、44-68%が遺伝要因により説明されることが示された。最大酸素摂取量の遺伝率には、研究間でばらつきが認められ、これには一部、性別が関連していた。

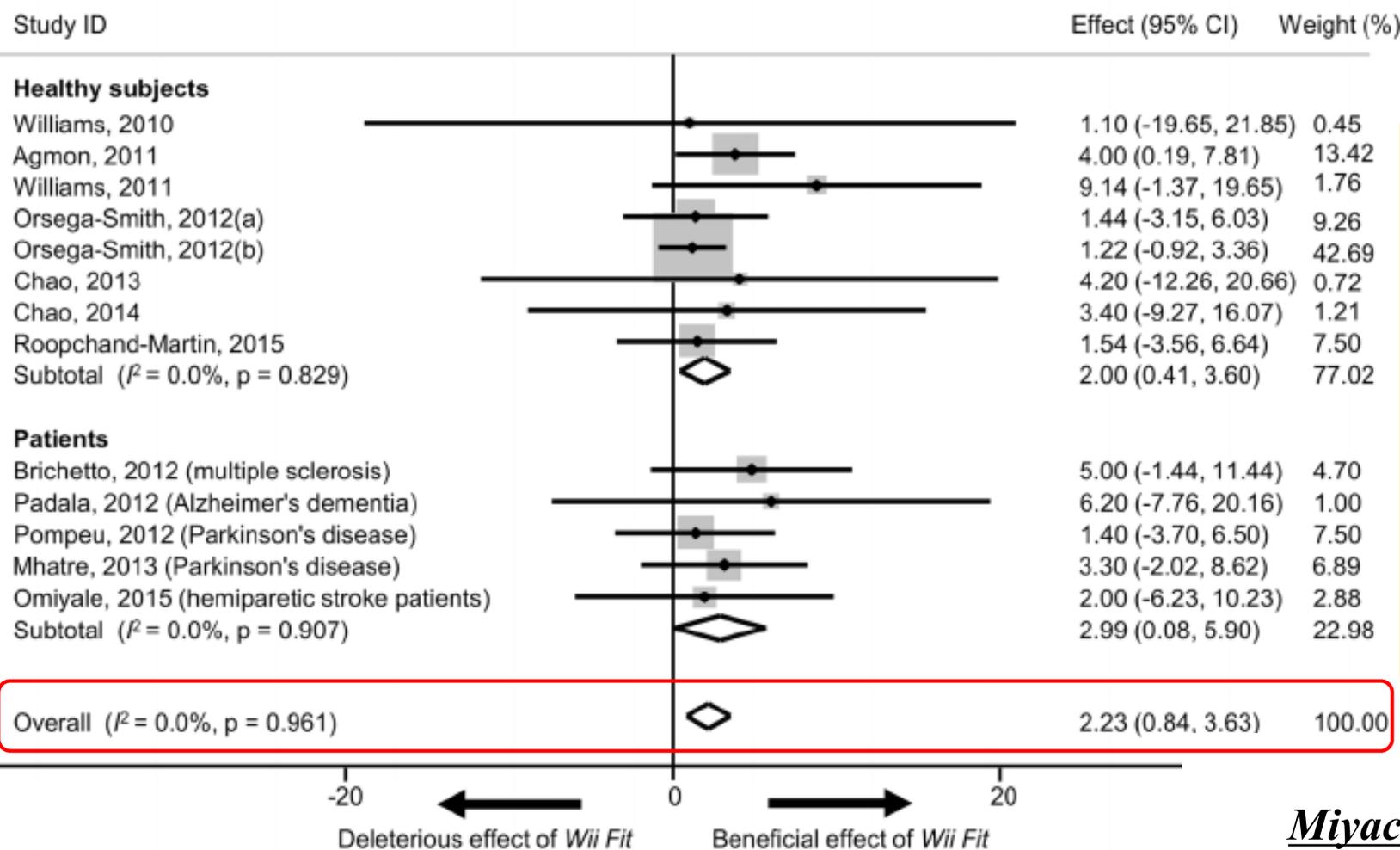
Miyamoto-Mikami E,,, Miyachi M, Murakami H.
Scand J Med Sci Sports. 2017 [Epub ahead of print]



健常者および有疾患者におけるWii Fitを用いた介入の有効性 : システマティックレビューとメタ解析

○身体活動増大のための一つのツールとして、Home-based active video gamesが流行している。

- その一つであるWii Fitについて、どのような対象者およびヘルスアウトカムをターゲットとして介入が行われているかをシステマティックレビューにより同定し、またその介入の効果量について、メタ解析を用いて決定した。
- 検索語によりPubMedやGames for Health Journalを検索→最終的に115本の論文を採択



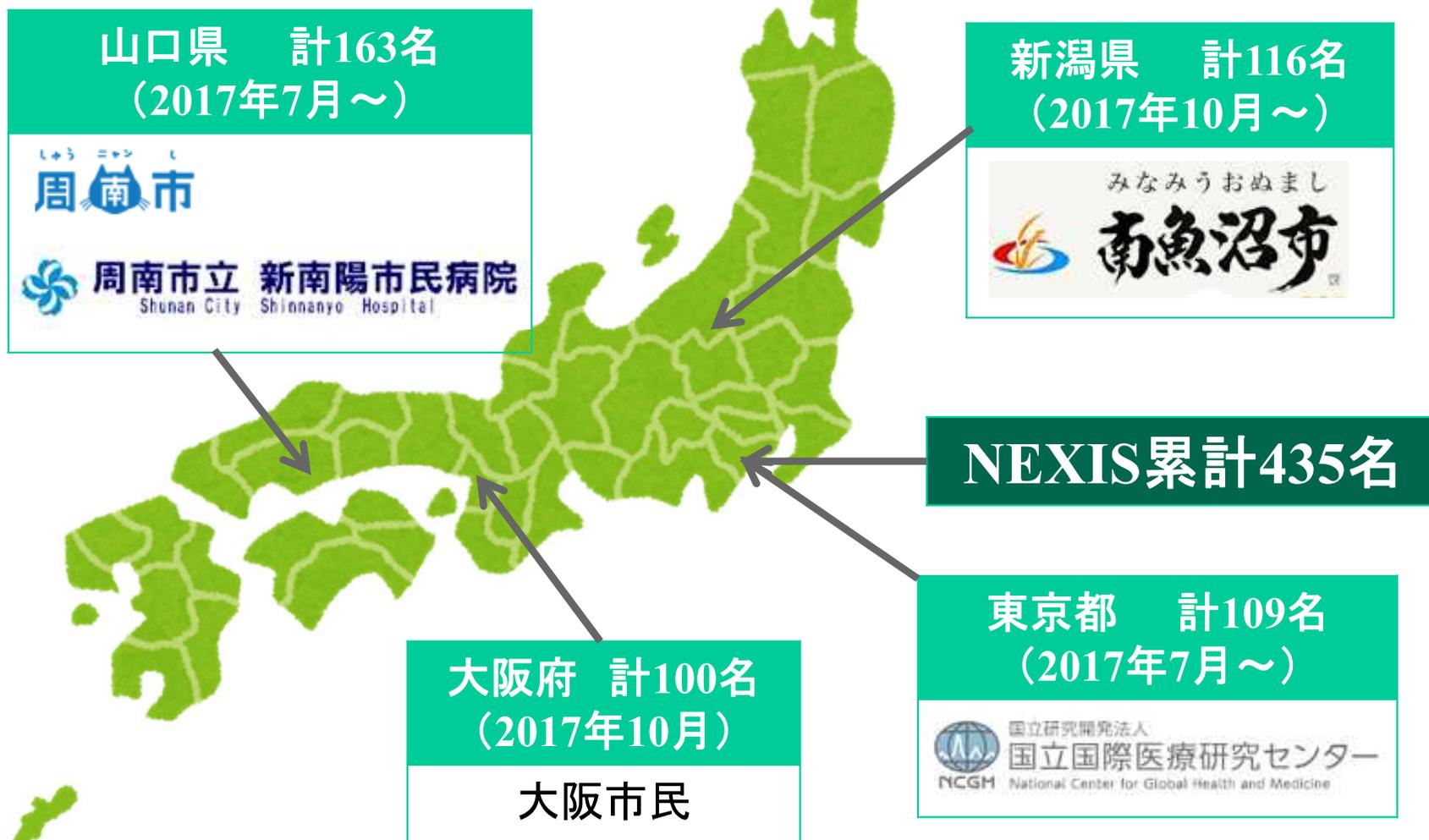
✓Wii Fitを用いた介入は、子供や青年、成人、肥満者、脳卒中患者等を対象に実施されており、バランス能力や体力をアウトカムにしている研究が多く認められた。

✓バランス能力については、これまでのトレーニング方法と同等の効果が認められた。

シナジー研究：腸内細菌叢 研究のサンプリング状況

(2018年2月末時点)

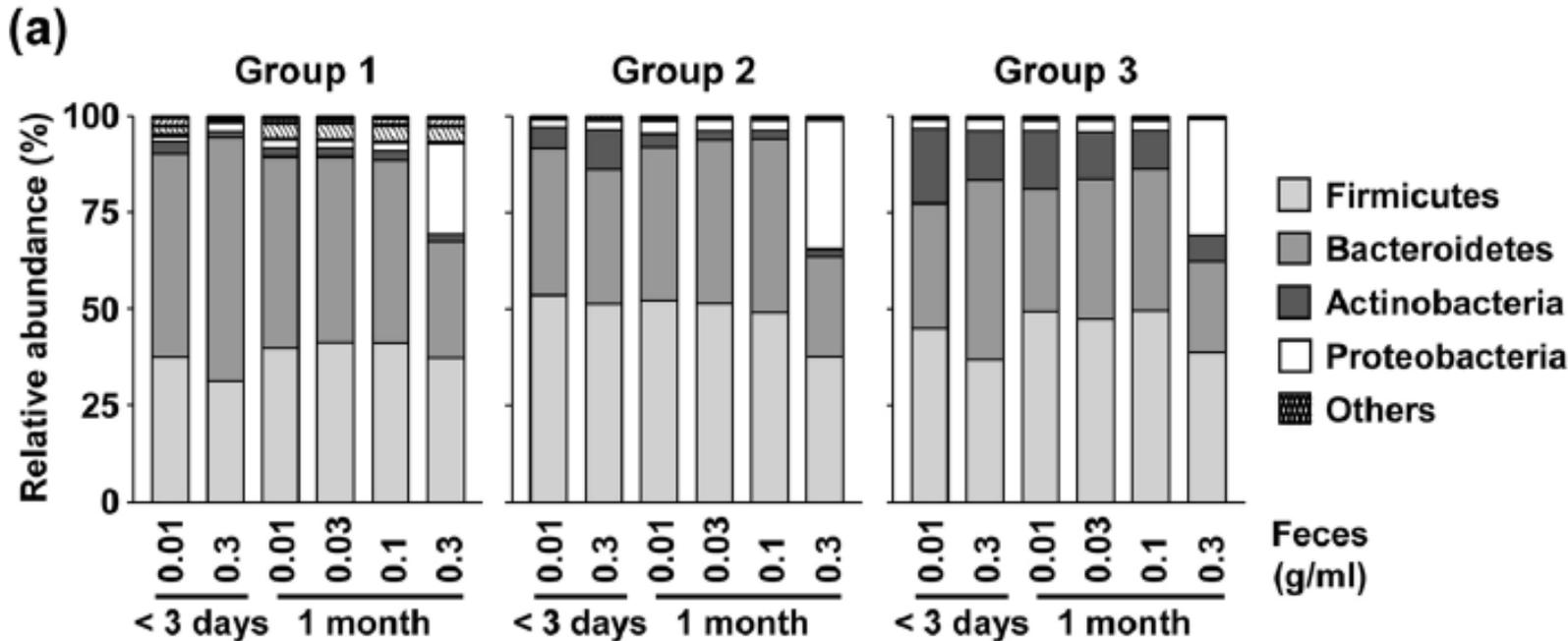
その他、他大学(大阪大学、神戸大学、京都大学、静岡県立大学、立教大学)との共同研究も進行中



腸内細菌叢プロファイリングのためのグアニジン溶液を用いた ヒト便のサンプリングおよび核酸抽出方法の最適化

○腸内細菌叢は主に便を用いて解析されているが、便のサンプリングや保管方法などを含む一連のプロトコルは標準化されていないのが現状である。また近年、冷凍保存した便ではなく、常温での保存液を含む採便方法が、その利便性から広く行われるようになってきた。

- 保存液・グアニジン溶液を用いて採取した便の核酸を抽出するまでのプロトコルを検討し、最適化を行った。
- 便の採取部位、採取される便量、保管期間、保管方法、DNA抽出の前処理について検討した。



Hosomi K, Ohno H, Murakami H, Natsume-Kitatani Y, Tanisawa K, Hirata S, Suzuki H, Nagatake T, Nishino T, Mizuguchi K, Miyachi M, Kunisawa J. Sci Rep. 2017 Jun 28;7(1):4339

- ✓ 一部の人では、便の部位による腸内細菌叢の違いが認められた。
- ✓ 採取する便量が多いと、長期保管した場合に、腸内細菌叢の構成が変化した。
- ✓ DNA抽出前の処理として遠心分離や洗浄を行うことで構成が変化した。
- ➔ 保存液法による腸内細菌叢の解析プロトコルの最適化を行った。

「腸みえるシート」の開発と商標登録



うんちは、健康状態のバロメーター
毎日の、健康チェックにお役立てください

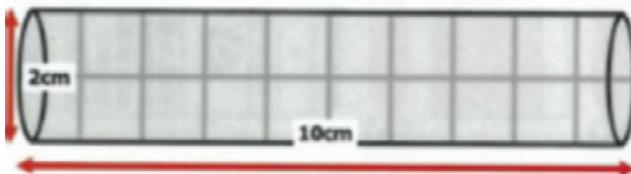
※このシートは、排便に関する質問票(習慣的な排便状況および排便当日のふん便状況)の「1回の排便量」「便の色」「便の形状」の項目と対応しています。アンケート用紙に、あてはまる項目の「番号」をご記入ください

1 1回の排便量 あなたの排便量(うんち)は、1回あたりどのくらいの量ですか？

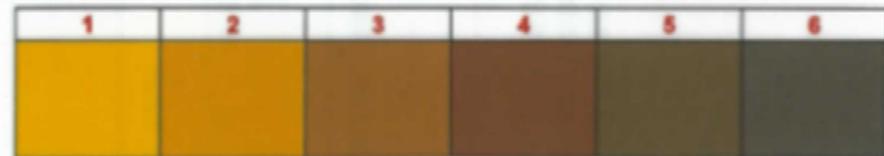
便モデル(直径2cm×長さ10cm)の円柱の本数に換算してみましょう

1	2	3	4	5	6	7	8
0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
本	本	本	本	本	本	本	本以上

便モデル(実物大) 2cm × 10cm



2 便の色 カードの色とあなたのうんちを比べてください。最も近い色の数字は何番ですか？



3 便の形状 カードの形状とあなたのうんちを比べてください。最も近い形状の数字は何番ですか？

便の形状評価は、7段階の Bristol 便形状スケール

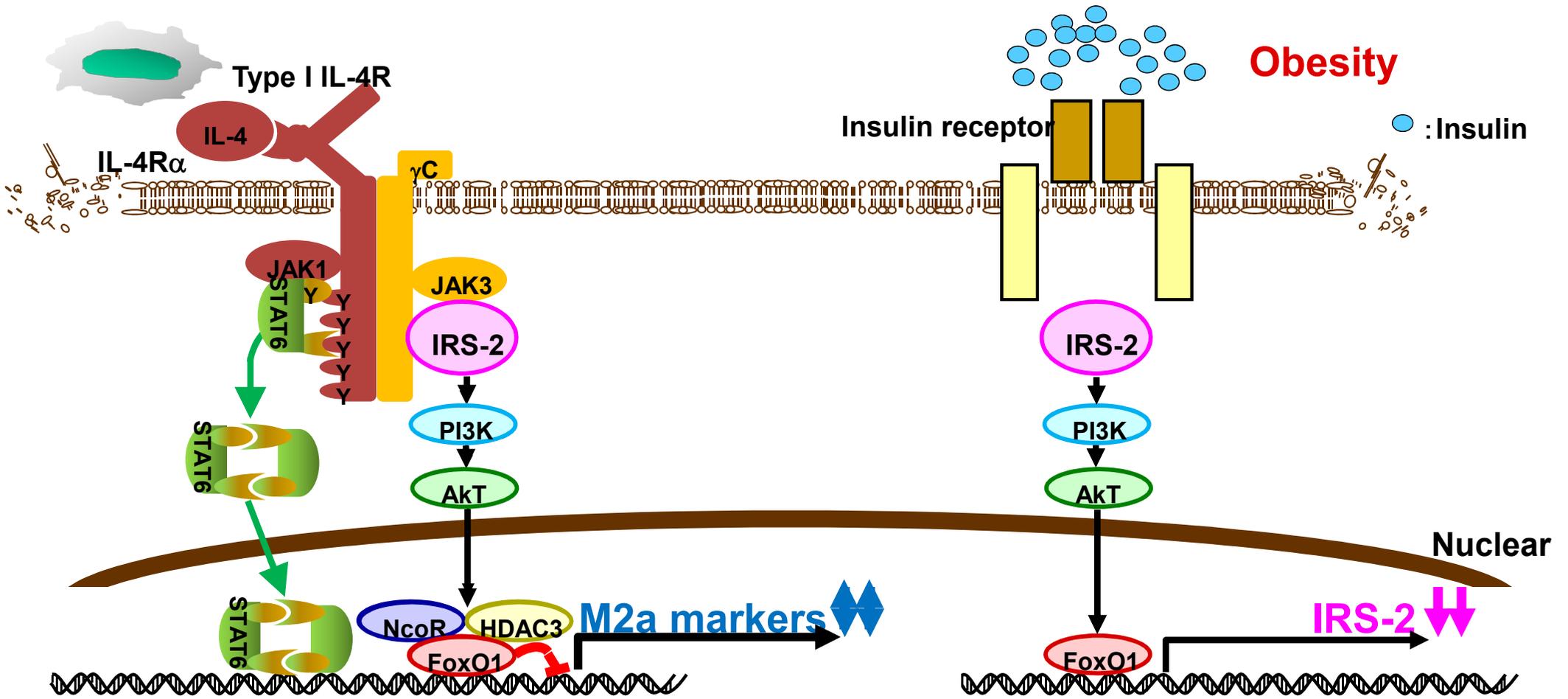
(O'Donoghue et al., BMJ 1990;300:439-43)

1	2	3	4	5	6	7
コロコロ状	カチカチ状		バナナ状	半練り状	泥状	下痢・液状
分離した硬い本の葉のような便(排便困難を伴う、うさぎ糞状の便)	硬便が集まったソーセージ状の便	表面にひび割れがあるソーセージ状の便	平滑で柔らかいソーセージ状あるいは蛇状の便(普通便)	柔らかく断面が鋭い小塊状の便(排便が容易)	ふわふわした不定形の小片便、泥状便	固形物を含まない水様便

硬い 液状

イ 国民の身体活動・運動習慣や摂食行動に関連する遺伝的要因と社会・環境要因を明らかにする。

肥満において、IL-4によるM2aマクロファージの活性化が障害されていることが報告されているが、このメカニズムは解明されていない。

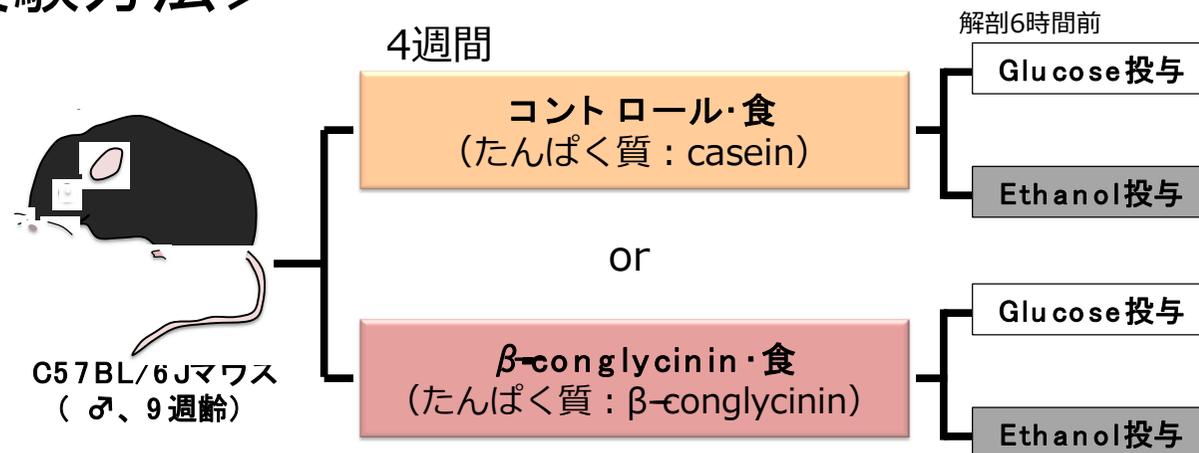


肥満においては、IL-4/STAT6経路は保たれているものの、Irs2の発現低下に伴い、IL-4/Irs2/Akt経路が選択的に障害されていることが示唆された。

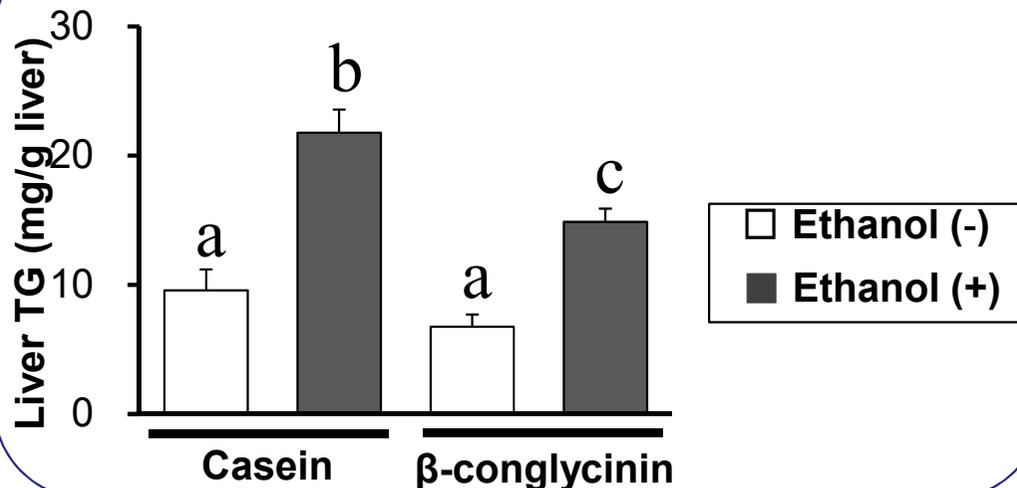
大豆たんぱく質β-コングリシニンの脂肪肝に対する作用

昨年度まで：β-コングリシニンの非アルコール性脂肪肝に対する発症予防・改善効果とその作用機序解明
 ⇒今年度：β-コングリシニンは、アルコール性脂肪肝を**発症予防**できるか？

<実験方法>



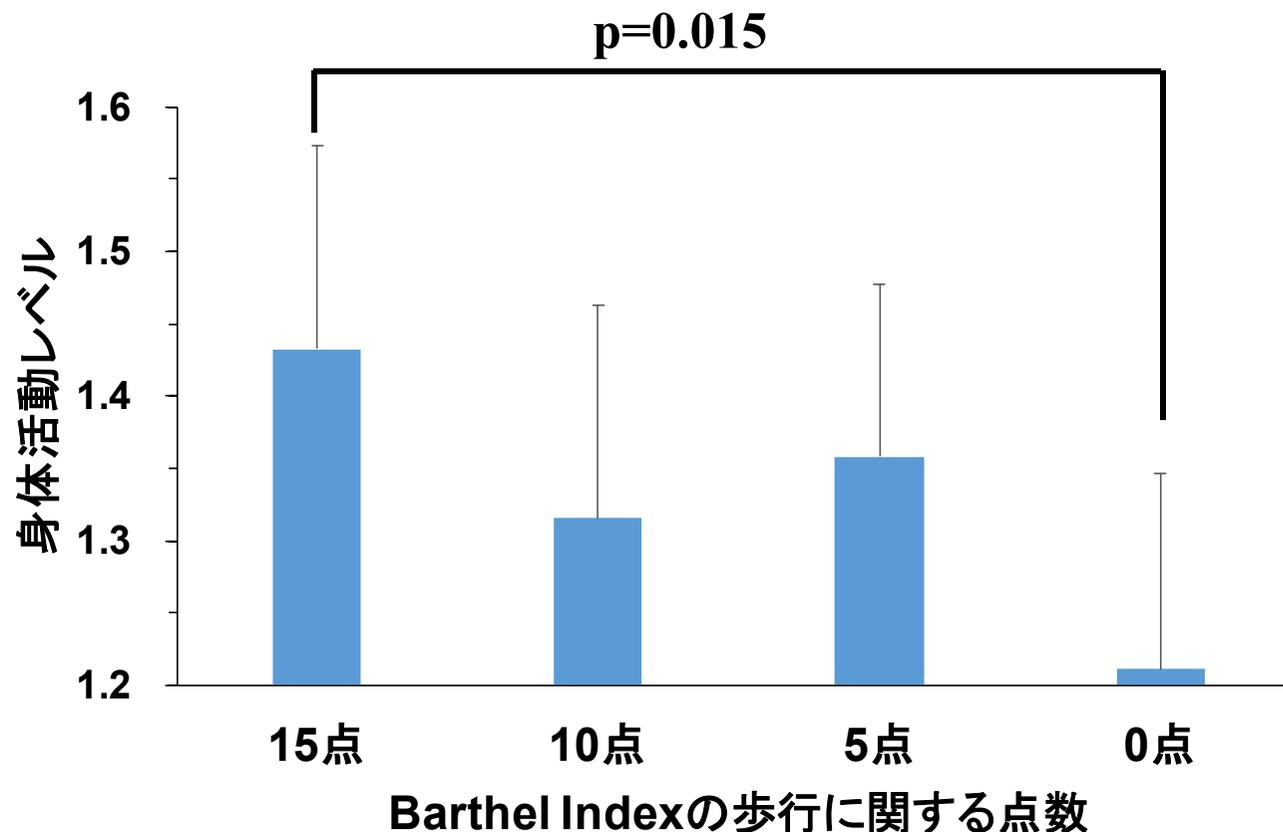
肝臓TG量



アルコール摂取による肝臓TG蓄積は、β-コングリシニン摂取により軽減された。

(Ikaga R, Li D, Yamazaki T. Biochem Biophys Res Commun. 2017)

施設入所高齢者における身体活動レベル（総エネルギー消費量÷基礎代謝量）



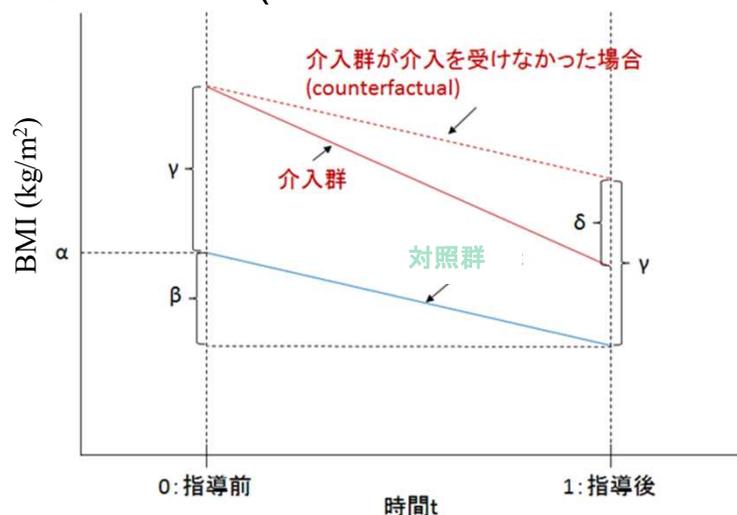
- 15点： 45m以上の歩行可能、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず
10点： 45m以上の介助歩行可能、歩行器の使用を含む
5点： 歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能
0点： 上記以外

- ・施設入所高齢者の身体活動レベル（平均1.3～1.4）は、食事摂取基準に記載されている高齢者の値（1.7）よりかなり低い
- ・身体活動レベルは、歩行能力や血中アルブミン値などと相関

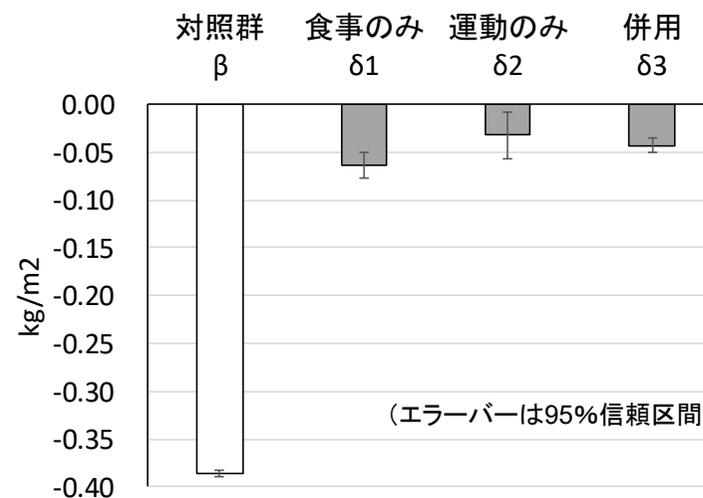
【特定健診・特定保健指導における生活習慣病予防のための運動と食事の相互作用に関する研究】

腹囲やBMIは男女とも食事指導や運動指導により低下したが、
 血圧やHDLコレステロールは結果に男女で違いがみられた。

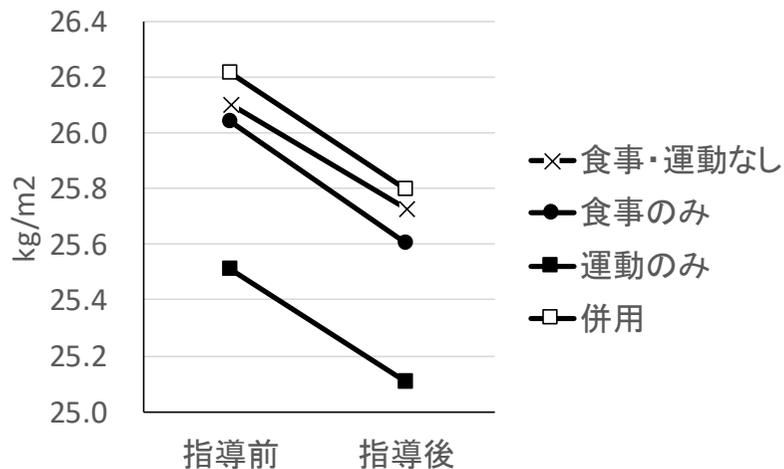
差分の差分法(Difference in differences)



食事指導と運動指導によるBMI変化量(男性)



BMI平均値(男性)



【BMI(男性)の結果】

指導を受けなかった場合(対照群)の変化分(β :0.39 kg/m²)を基準とした指導による追加の変化分は、

- 食事指導のみ:0.06 kg/m²
 - 運動指導のみ:0.03 kg/m²
 - 食事指導と運動指導の併用:0.04 kg/m²
- であり、すべて統計的に有意であった。
 (論文投稿中)

(2) 日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究

評価軸

- ①食生活の多様性や生活習慣病予防、健康格差の縮小に関する知見が科学的・学術的に意義があるか。
- ②社会ニーズに応じた食生活・生活習慣の改善施策や生活習慣病予防施策の推進に寄与したか。

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

論文発表件数(①)、学会発表件数(①)、研究費獲得件数(①)、厚生労働省や地方公共団体の検討会への委員派遣件数(②)、ガイドライン・マニュアル等への反映件数(②)

関連する研究部: 臨床栄養研究部、国際栄養情報センター、栄養疫学・食育研究部

主な業務実績等

日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究

○新たなコホートにおいて、健常人(肥満も耐糖能異常もない者)112名、肥満者100名、耐糖能異常者101名の登録とサンプル回収が完了し、当初の計画より早いペースでリクルートすることが出来た。さらにサンプルの解析基盤の構築ができ、サンプルの解析を始めた。これまでにない大規模なサンプル数でゲノム関連解析を行い、日本人に固有な2型糖尿病感受性遺伝子である可能性のある11領域が明らかとなった。

(学会発表17件、研究費獲得1件)

○国民健康・栄養調査における非協力者バイアスとその修正に関する検討を行った。その結果、協力群における性・年齢階級別喫煙率は全体よりも低く、特に30代女性で統計的有意差が見られた。また、非協力群と協力群におけるBMIおよび腹囲、喫煙状況の欠損値について、多重代入法による補完を行ったところ、喫煙群における上半身肥満の疑いのある者の割合の推移が元データよりも安定する傾向が見られた。このように、国民健康・栄養調査における協力状況によるデータのバイアスは多少なり存在し、修正のための統計手法の応用を試みるとともに、今後も引き続き協力率の維持・上昇に努める必要があると考えられる。さらに、NCDと危険因子に関する国際共同研究に参加し、日本を含む世界各国のデータによる世界の疾患リスクに関する研究論文を発表した。生活習慣病に関する将来予測については、シミュレーションモデルをもとに健康寿命の今後の動向を検討した。国民健康・栄養調査の人口当たりの協力率は不変または低下傾向にあり、性別、調査別に差があることをシミュレーションモデルにより明らかにした。

(論文発表3件、学会発表5件、研究費獲得2件)

○食事の格差・多様性を簡便に評価するために「日本人の食事摂取基準」の活用版である「避難所での栄養の参照量」を用いて避難所の食事の評価するための簡便な方法を開発した。目的や状況によって評価方法を選択する必要があると考えられた。(論文発表10件、学会発表12件、うち1件はオーディエンス賞受賞、うち1件は学会賞受賞、研究費獲得1件)

○平成24年国民健康・栄養調査データの二次利用から、各種学会等がサルコペニア予防のために示しているたんぱく質及びロイシンの摂取量と比べ、日本人では高齢者のみならず30歳以上の対象で摂取量が不足していることを明らかにした。(論文発表5件、学会発表2件)

安定同位体を使用した虚弱高齢者や有疾患者等の適切な投与エネルギー量を設定するための測定の新規のプロトコール決定のために課題の抽出と、測定項目や測定のタイミングの決定のための基礎的な検討についてはデータ解析、論文作成を進めている。

また、二重標識水法における血液サンプルと尿サンプルでの評価の比較を行い、エネルギー消費量についてはいずれのサンプルを使用しても近い値が得られることがわかり学会発表を行い、論文作成中である。(学会発表1件、論文発表3件)

○健康日本21(第二次)分析評価事業のサイト(<http://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/>)にて昭和48年以降の主要な結果表を公開し、最新の公表結果である平成28年調査結果の内容も追加掲載した。また、国民栄養調査開始時(S23)から現在までの結果の主要データについて、年次変化をグラフ等で視覚化した。昭和48年以降のデータを用いて、栄養素等摂取量、身体状況、血液検査結果などの主要項目についても年齢調整値による年次推移の検討を行った。また、国民健康・栄養調査登録データを活用して行われた研究の論文を健康日本21(第二次)分析評価事業のサイトにて紹介した。(研究費獲得1件)

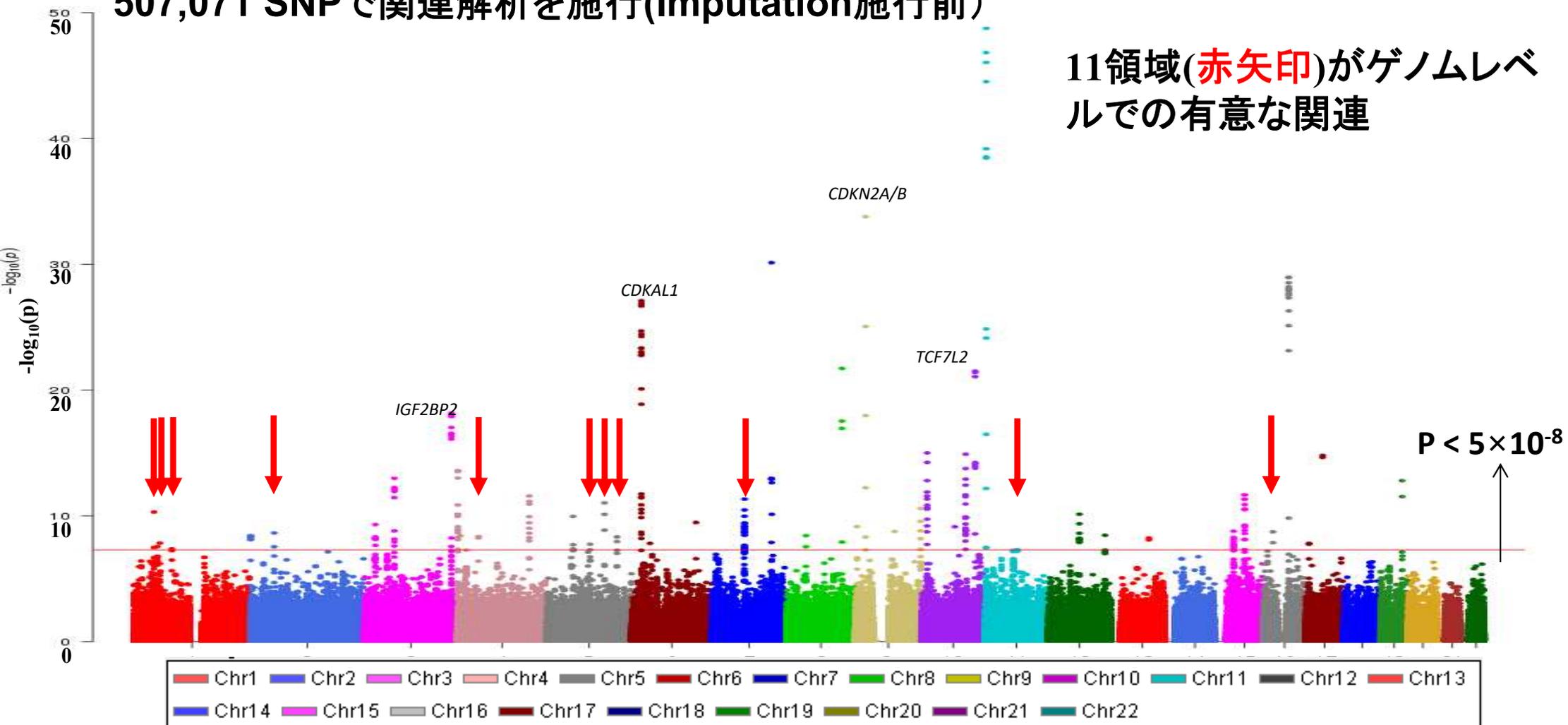
○健康増進施策に関連する検討会等へ委員としての参画、種々の基準の普及のため講師としての研修会参加、食事摂取基準の普及、活用促進のため講師構成員としての関係会議への参加を行った。

ア 生活習慣病等における遺伝素因と環境因子及びその相互作用を解明する。

大規模な全ゲノムシーケンス

KCNQ1

2型糖尿病 35,547例、健常コントロール 27,293例
507,071 SNPで関連解析を施行(Imputation施行前)



11領域は他民族の同規模GWASで認められず日本人に固有な2型糖尿病遺伝子である可能性

食事の格差・多様性を簡便に評価するため 災害時の栄養の参照量を用いてスコア化の検討

方法:

「避難所での栄養参照量」を用い、3通りのスコア法で点数を算出し
100点換算し比較した。

データソース: 宮城県沿岸部全域の全避難所調査

「東日本大震災 避難所食事状況・栄養関連ニーズ調

避難所における栄養の参照量

避難所における食事提供の
評価・計画のために当面の目標とする
栄養の参照量

2011年6月14日発出

エネルギー	1,800~2,200 kcal
たんぱく質	55 g 以上
ビタミンB ₁	0.9 mg 以上
ビタミンB ₂	1.0 mg 以上
ビタミンC	80 mg 以上

(1歳以上、1人1日当たり)

5点法

エネルギー
たんぱく質
ビタミンB₁
ビタミンB₂
ビタミンC

それぞれ

参照量を満たした場合・・・1点
満たさなかった場合・・・0点

栄養スコア

5点満点

4点法

エネルギー
たんぱく質
ビタミンC
ビタミンB群 (B₁, B₂)

参照量を満たした場合・・・1点

→ 参照量を満たした場合・・・1/2点

栄養スコア

4点満点

3点法

エネルギー
たんぱく質
ビタミン類 (B₁, B₂, C)

参照量を満たした場合・・・1点

→ 参照量を満たした場合・・・1/3点

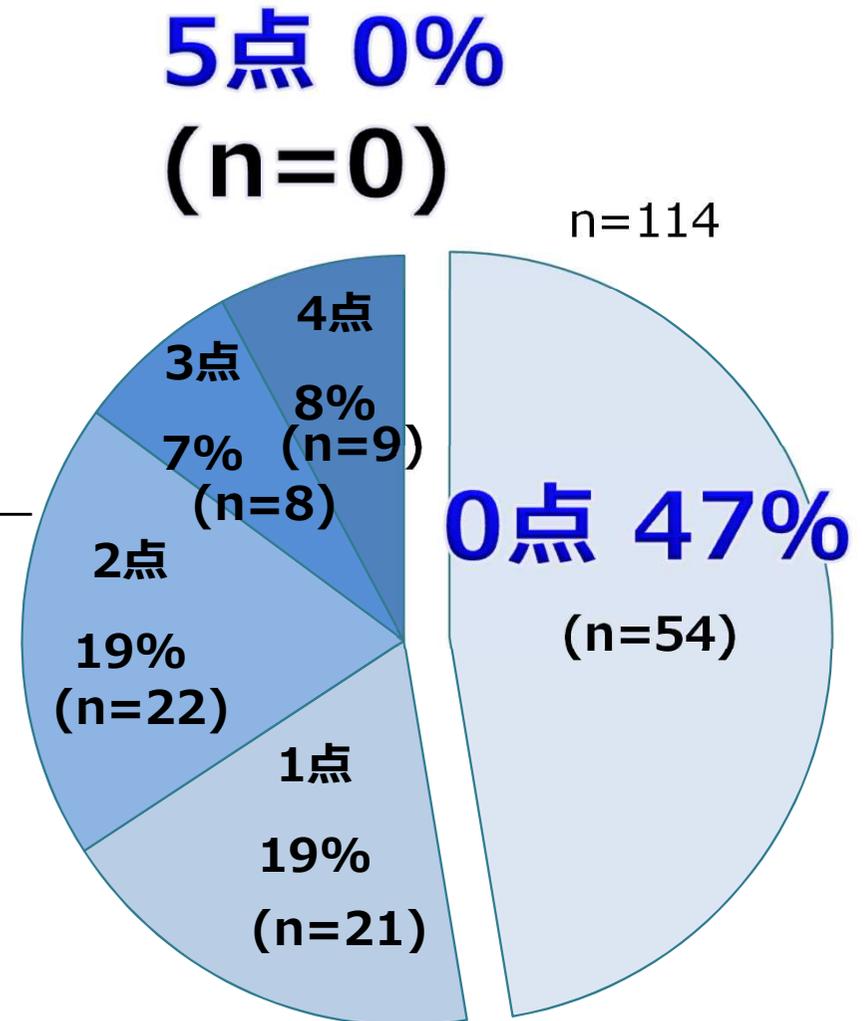
栄養スコア

3点満点

5点法を用いた 避難所栄養格差の評価

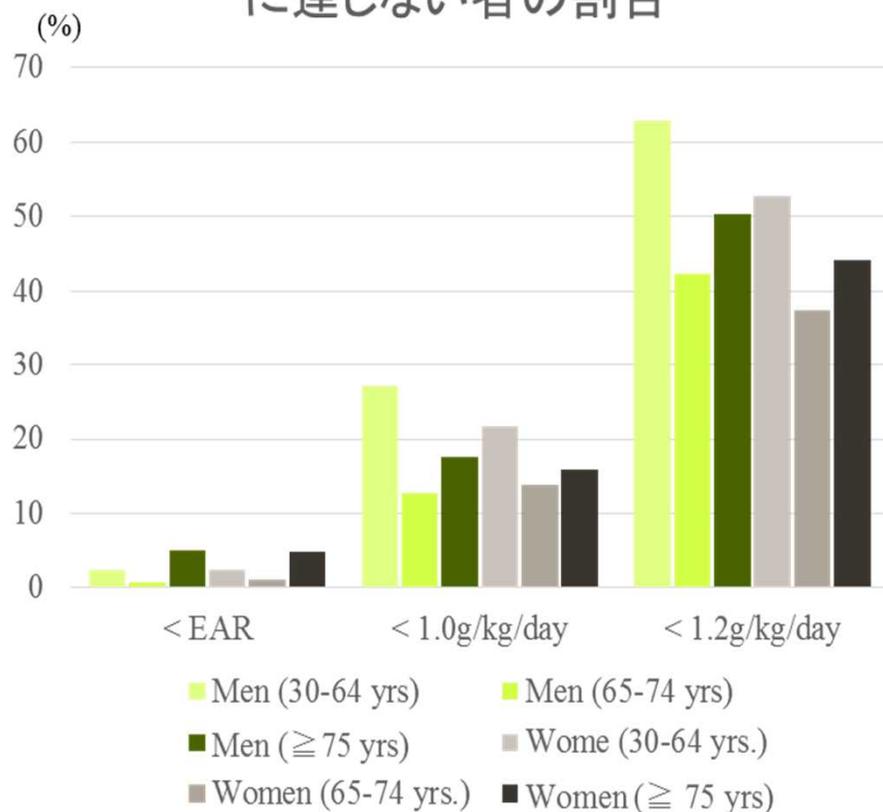
東日本大震災 宮城県全域避難所における食事供給調査(発災18~34日後、n=332施設)

	避難所での提供量：中央値 (最小値~最大値)	栄養の参照量
エネルギー	1608.6kcal (854.8~2593.5)	1800~2200kcal
たんぱく質	47.6g (19.5~82.3)	55g
ビタミンB ₁	0.59mg (0.13~2.17)	0.9mg
ビタミンB ₂	0.68mg (0.21~2.50)	1.0mg
ビタミンC	28.4mg (0.90~90.5)	80mg

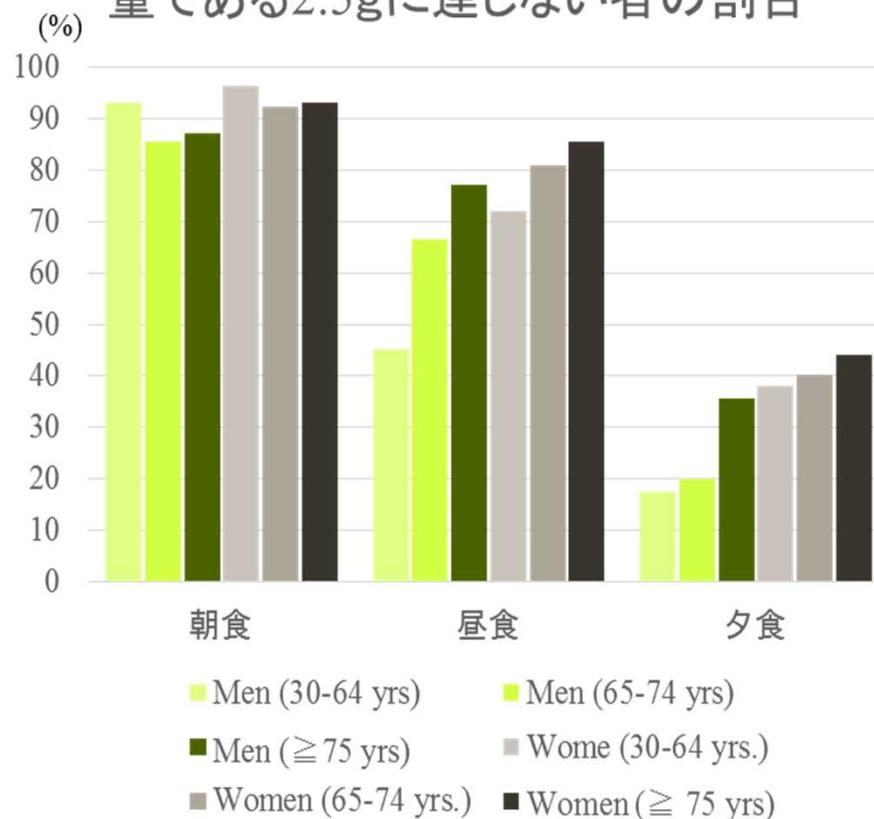


国民健康・栄養調査結果の二次利用による高齢者の食事の課題の抽出

1日のたんぱく質摂取量が目標量に達しない者の割合

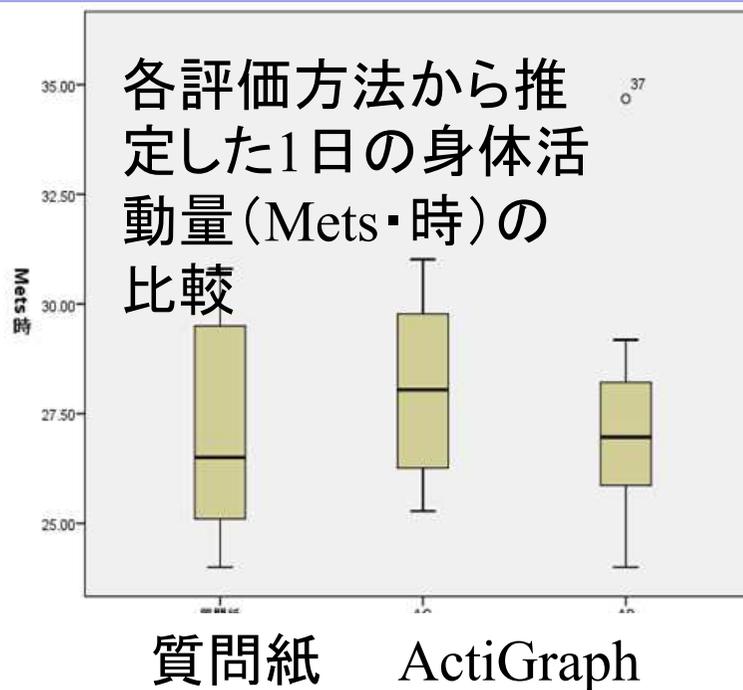
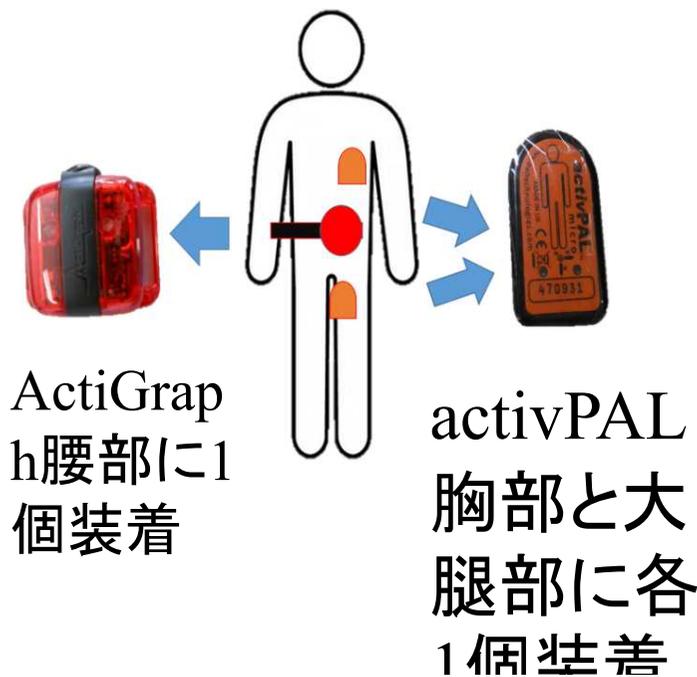


1食あたりのロイシン摂取量が推奨量である2.5gに達しない者の割合



(Ishikawa-Takata K, Takimoto H. Geriatr Gerontol Int, 2018)

虚弱高齢者や患者を対象としたエネルギー消費量測定の新プロトコル作成のための基礎データの収集



質問紙、ActiGraph, activPALによる姿勢別活動時間の比較

	質問紙	ActiGraph	activPAL	
臥位	18.00 (11.75, 21.13)	15.28 (12.90, 18.50)	16.64 (13.59, 20.11)	0.717
座位	5.75 (2.88, 11.25)	6.14 (3.74, 8.94)	6.42 (1.00, 9.46)	0.800
立位	0.05 (0.00, 1.00)	1.78 (0.22, 2.72)	0.09 (0.00, 0.90)	0.014

n=16, 値は中央値(四分位範囲)

(工藤美奈子他. 投稿中)

- ・虚弱高齢者特有の姿勢のActiGraph, activPALによる判別精度の検討
- ・二重標識水法における血液データと尿データによる評価の比較

健康日本21(第二次)の推進に資する事項

- **健康日本21(第二次)分析評価事業**のサイトで、昭和48年以降の主要な結果表と平成27年調査結果の内容を公開済み。平成28年結果は、近日中に公開予定。
- 健康日本21(第二次)分析評価事業のサイトで、国民健康・栄養調査の**登録データを活用して行われた研究の論文を紹介**。
- 国民健康・栄養調査の結果を利用した英文論文は本年度**9報**発表されており、うち**4報**は健栄研(2報は当研究室)からである。

健康日本21(第二次)分析評価事業

健康日本21(第二次)

- 健康日本21(第二次)とは
- 目標項目一覧
- 現状値の年次推移

都道府県健康増進計画

- 都道府県健康増進計画とは
- 都道府県別の計画内容

国民健康・栄養調査

- 調査内容の変遷
- 主な健康指標の経年変化
- 都道府県別結果
- 国民健康・栄養調査結果
- 参考論文

諸外国の栄養政策

- 栄養調査
- 食事摂取基準

その他の資料

- 野菜の摂取量

当事業について

- 目的
- 事業内容

NEWS お知らせ

2017年2月28日 **NEW** 『健康日本21(第二次)分析評価事業』サイトを更新しました。

2016年12月31日 『健康日本21(第二次)分析評価事業』サイトを更新しました。

健康日本21(第二次)分析評価事業

国民健康・栄養調査

参考論文

著者名	論文題名	掲載誌名	論文掲載年	データ利用された国民健康・栄養調査の調査年
Okubo H et al.	Validity of self-reported diets and associations with sociodemographic characteristics and dietary intake among Japanese adults: analysis of nationally representative surveys	Public Health Nutrition. 19: 3306-3318.	2016	2013
Sato Y et al.	Personal behaviors including food consumption and mineral supplement use among Japanese adults: a secondary analysis from the National Health and Nutrition Survey, 2003-2010.	Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 25: 385-392.	2016	2003-2010
Hamasaki T et al.	Periodontal disease and percentage of calories from fat using national data.	Journal of Periodontal Research. 52: 114-121.	2016	2005
Ikeda N	Validity of Self-Reports of Height and Weight among the General Adult Population in Japan: Findings from National Household Surveys, 1986.	PLoS One. 11:e0148297.	2016	1986
Sugiura K et al.	Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women.	Thrombosis Research. 137: 11-16.	2016	2012
Ikeda N et al.	Association of Energy Intake With the Lack of in-Person Review of Household Dietary Records: Analysis of Japan National Health and Nutrition Surveys From 1997 to 2011.	Journal of Epidemiology. 26: 84-91.	2016	1997-2011

(3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

評価軸

- ①健康食品に関する有効性及び安全性確保に資する取組がなされているか。
- ②成果や取組が国の方針や社会のニーズと適合しているか。
- ③国民のニーズを踏まえた健康食品の安全性・有効性情報、正しい利用法の提供ができて
いるか

評価 指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、③)
- ・行政・社会への貢献度(②)

モニタリ ング 指標

論文発表件数(①、③)、学会発表件数(①、③)、研究費獲得件数(①)、国や地方公共団体等の検討会への委員派遣件数(②)、共同研究件数(②)、新聞・雑誌への掲載数と講演数(③)、ホームページの情報掲載件数と更新件数(③)、アクセス件数(③)、認知度と情報提供法の妥当性のチェック状況(③)、ホームページのリンク件数(③)

関連する研究部: 食品保健機能研究部

主な業務実績等

健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

- 閉経後モデルマウスを用い、ヒトの摂取目安量の20倍量の葛の花由来イソフラボン抽出物摂取による肝臓薬物代謝酵素(CYP)遺伝子発現、子宮重量に対するエストロゲン様作用及びエストロゲン欠乏に起因する大腿骨骨密度の低下に対する抑制作用は認められず、大豆イソフラボンに比べて葛の花由来イソフラボンの生体影響は弱いことが示唆された。
- 閉経後骨粗鬆症モデル動物において、0.08%ダイゼイン摂取はエストロゲン欠乏に起因する骨密度の低下を抑制し、5.0%難消化性グルカン摂取は腸内細菌叢を含めた腸内環境を改善することが示唆された。
- 食品の抗酸化能データベース(総計185品目)について、論文投稿中。
- ビタミンの微生物学的定量法において検量線による定量精度を高めるため、近似曲線の作成方法について検討し、4パラメータロジスティック回帰が有用であることを見出した。
- 安全性確保を中心とした健康食品の利用実態に関して、有害事象が保健所に報告され難い要因、インターネット調査による有害事象(肝機能)の収集法を検討した。
- 小学生～高校生における健康食品の利用実態を調査し、年代が上がるにしたがい、健康食品・サプリメントの利用率が上がることを明らかにした。
- 幼児・小児のサプリメント利用に関するリーフレットを三種(まんが版、クイズ版、チェックシート版)作成し、その評価を行ったところ、まんが版がもっとも好評であった。
- 大学生に対する教育介入を行い、講義による介入が大学生における健康食品・サプリメントの意識の改善に有効であることを示した。
- 健康食品の安全性・有効性情報データベースの新聞、雑誌等による引用は多数であった。また、国や県が主催した健康食品関係のリスクコミュニケーションや講演会に講師として派遣依頼に対応した。
- 健康食品の安全性・有効性情報データベースに情報を追加し、積極的な情報提供に努めた(新規情報は約300件、更新・追記情報は約250件、アクセス数は約16,000件/日、Facebookでのアクセス数は約1,000件/日)。
- 小学生から高校生の子供をもつ母親に対して、健康食品の安全性・有効性情報データベースの認知度をインターネット調査にて調べたところ、その認知度は12.4%であった。
- 消費者庁セカンドオピニオン事業において、年間計画報告書60件、事件措置報告書40件に対応し、被害の未然防止へ貢献した。
(論文発表11件、学会発表12件、研究費獲得3件)

4.B.1.(3).ア:閉経後モデルマウスにおける葛の花由来イソフラボン抽出物の安全性・有効性評価—大豆イソフラボンとの比較—

【試験計画】

●動物:8週齢ddY雌性マウス ●摂取期間:28日間

●設定群:

1. 偽手術(Sham)群
2. 卵巣摘出閉経後モデル(OVX)群
3. OVX+葛の花由来イソフラボン(KZ)群
4. OVX+20倍量葛の花由来イソフラボン(KZ20)群

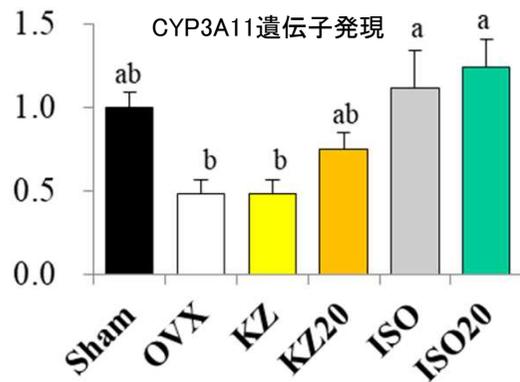


葛の花由来イソフラボン抽出物含有機能性表示食品に表示されているヒトの平均1日摂取目安量、20倍量の葛の花由来イソフラボン、または同等の大豆イソフラボンをマウスに換算した量を摂取

5. OVX+大豆イソフラボン(ISO)群
6. OVX+20倍量大豆イソフラボン(ISO20)群

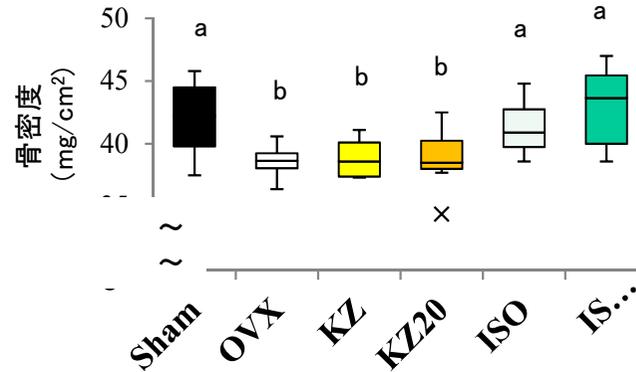
肝臓薬物代謝酵素遺伝子発現

肝臓薬物代謝酵素10種
葛の花由来イソフラボン:有意な影響なし



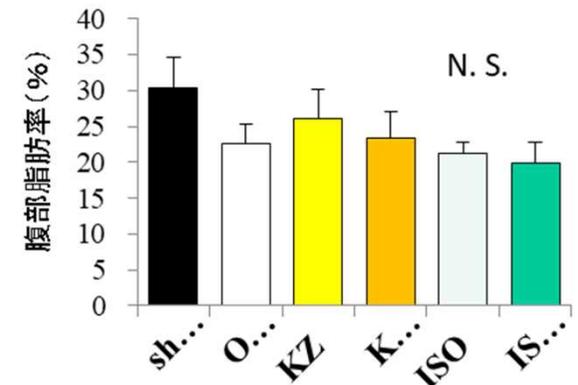
大腿骨骨密度

葛の花由来イソフラボン:影響なし



腹部脂肪率—μCT解析—

葛の花由来・大豆イソフラボン:影響なし

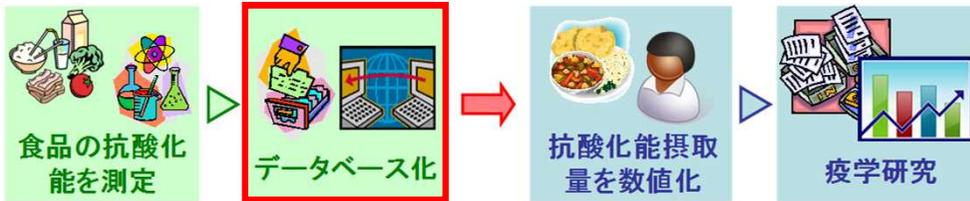


閉経後モデルマウスにおける葛の花由来イソフラボン抽出物摂取は

1. 摂取目安量の範囲内では、肝臓薬物代謝酵素やエストロゲン様作用に関して顕著な影響はない。
2. 大豆イソフラボンと比べて生体への影響は弱い。
3. 腹部脂肪や血中脂質に対する有意な影響は認められない。

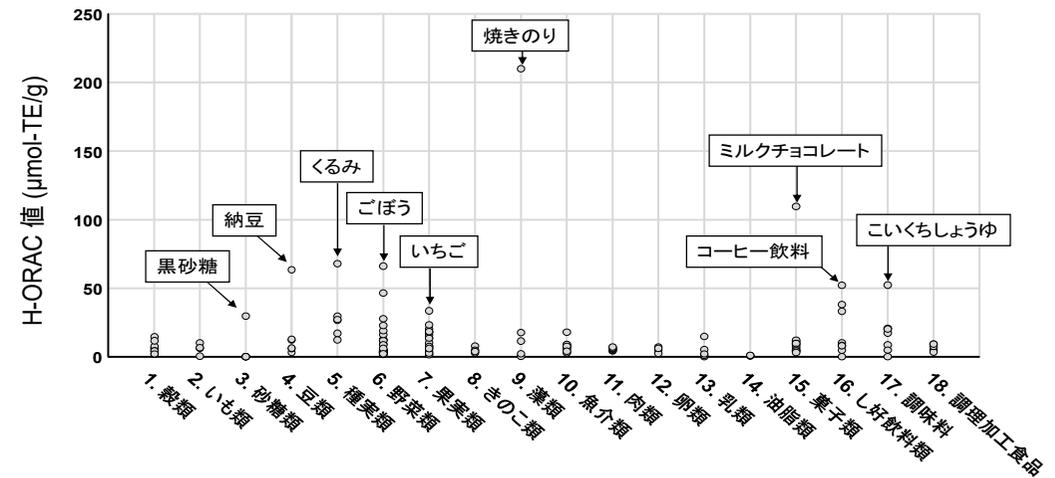
4.B.1.(3).ア:食品の抗酸化能データベースの構築

【目的】抗酸化物質の摂取量と健康に関する疫学研究を実施するための基礎資料となる、日常的に摂取している食品を広くカバーする食品の抗酸化能データベースを構築する

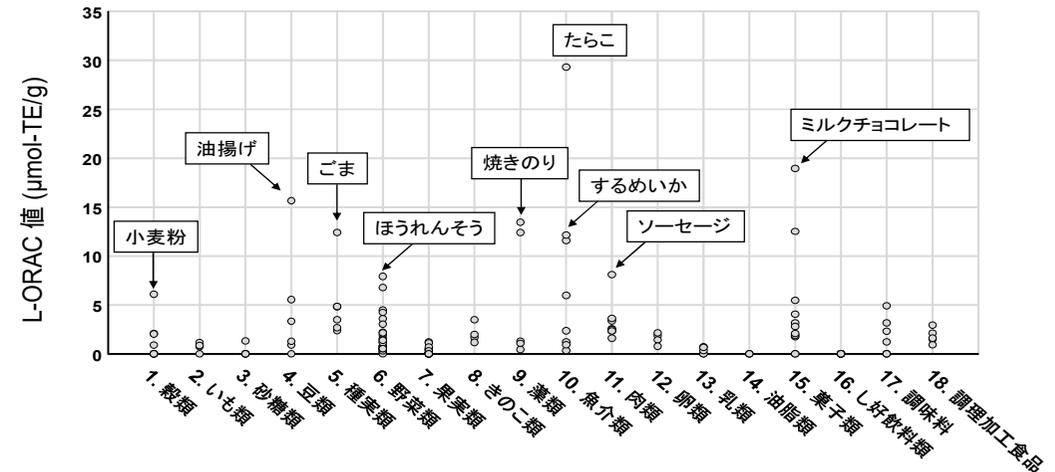


食品群	品目数	n 数合計	
		H-ORAC	L-ORAC
1 穀類	9	13	13
2 いも及びでん粉類	4	11	9
3 砂糖及び甘味類	5	5	4
4 豆類	6	7	6
5 種実類	6	6	6
6 野菜類	26	237	214
7 果実類	19	42	25
8 きのこと類	4	6	5
9 藻類	5	7	7
10 魚介類	8	9	9
11 肉類	8	13	13
12 卵類	4	4	4
13 乳類	5	6	4
14 油脂類	3	3	3
15 菓子類	11	12	12
16 し好飲料類	8	8	0
17 調味料及び香辛料類	7	8	5
18 調理加工食品類	5	5	5
計	143	402	344

H-ORAC 値 (親水性抗酸化物質の総量を反映)



L-ORAC 値 (親油性抗酸化物質の総量を反映)



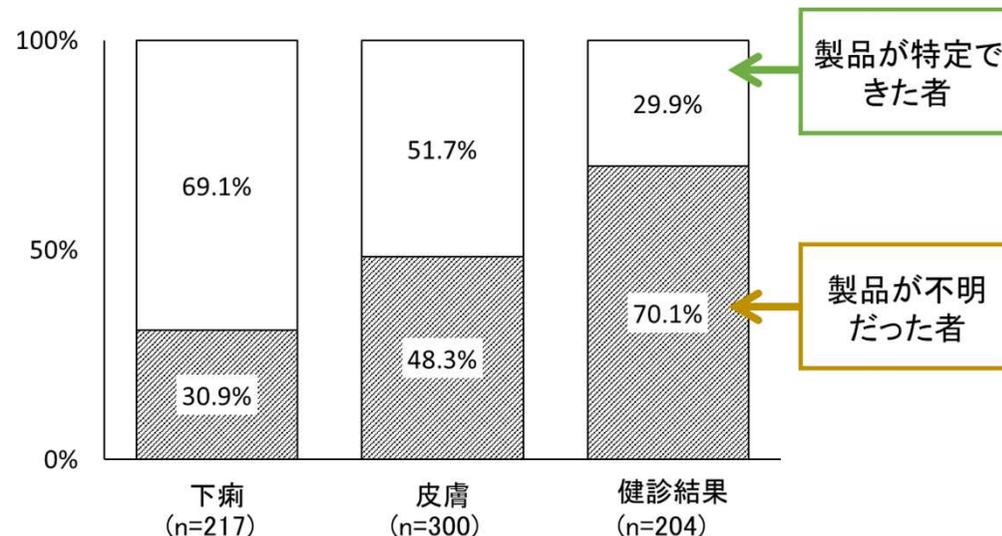
4.B.1.(3).ア: インターネットを活用した健康食品による有害事象(肝機能障害)の収集

情報収集の要件: 1.迅速、2.全国規模、3.特定製品か?

本年度は摂取した健康食品の臨床検査値(肝機能)への影響を検討し、昨年度までに行った症状(下痢、皮膚症状)と比較。

- 臨床検査値への影響は利用者の約0.5%以下。
- 他の症状よりも臨床検査値に影響した製品は把握され難い。
- 現状では特定製品によって重篤な症状を起こしている状況は認められない。

	下痢	皮膚	臨床検査値 (本年度)
事前調査協力者(女性%)	19,760 (58%)	72,997 (57%)	83,501 (58%)
過去1年以内のサプリメント利用者	17,956	63,737	73,010
サプリメントによる各症状の経験者(%)	3%	1%	1%
間違いなく/おそらくサプリメントが関係	2%	0.8%	0.5%



参考

- ・製品の多くはインターネットで購入され、被害を受けたときの連絡先は事業者であった。
- ・昨年に実施したプエラリア・ミリフィカについては、利用製品と健康被害の実態が把握でき、その結果が厚労省の新開発食品評価調査会において参照された。

4.B.1.(3).ア: 幼児(お母さん)を対象とした情報提供方法の検討

昨年度、幼児の母親を対象としたリーフレット3種を作成し、その中から、評価の良かった漫画版について情報提供手段としての検討を行った。



- ・保育所
 - ・幼稚園
 - ・児童センター
 - ・薬局
 - ・栄養士会
- を通して約1,500部配布

各メディア等でも紹介



食育白書



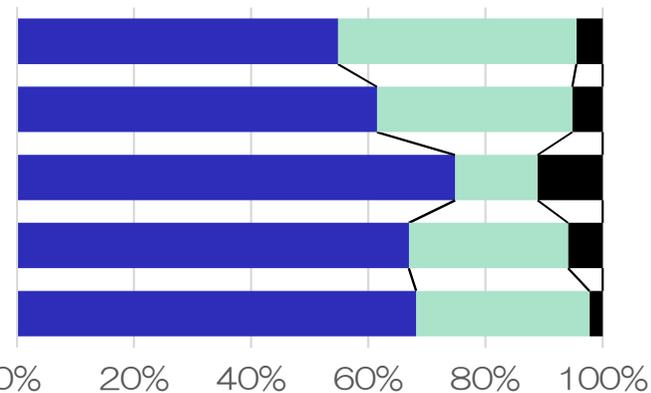
新聞・Webニュース

幼稚園児の保護者に対してリーフレットのユーザビリティを調査

認識の変化

- 見る前からそう思っていた
- 見た後にそう思った
- 見た後もそう思わない

情報は誰が出しているか確認が必要
 本当に栄養不足か、考えてみるべき
 通常の食品の方が安全
 サプリメントの利用にはデメリットもある
 サプリメントの品質はバラバラ



ポイント(伝えたい内容)5項目のうち4項目について意識の変化が認められた

4.B.1.(3).イ:「健康食品」の安全性・有効性情報(HFNet)の追加・更新

国立健康・栄養研究所
「健康食品」の安全性・有効性情報
 Information system on safety and effectiveness for health foods

栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ |
 ユーザ名: [] 会員ログイン
 パスワード: [] 新規登録 パスワード紛失

トップページ | 最新ニュース | 基礎知識 | 被害関連情報 | 話題の食品・成分 | 素材情報データベース | 用語解説 | 関連リンク | よくある質問

アクセス件数: 37,414,948 件

最新ニュース (全 995 件)
 新規 104件
 ・ 2015年11月更新の素材情報データベース (更新中!) [2015/11/16]
 ・ 2015年11月新規作成の素材情報データベース (更新中!) [2015/11/16]
 ・ 消費者庁が機能性表示食品(1製品)の届出情報を公開... [2015/11/16]
 ・ 消費者庁が機能性表示食品(4製品)の届出情報を公開... [2015/11/12]
 ・ 2015年11月更新の被害関連情報(更新中!) [2015/11/11]
 ・ 消費者庁が景品表示法に違反する製品に注意喚起(1511... [2015/11/11]

基礎知識 (一覧へ:全 31 件)
 更新 1件
 ・ 妊娠中のハーブ製品の自己判断による摂取に注意して下... [2015/06/05]
 ・ 行政機関発行のパンフレット集 [2015/04/28]
 ・ 特定保健用食品(通称:トクホ)の上手な利用法(Ver... [2013/03/25]
 ・ 健康食品の説明用資料 [2012/08/01]
 ・ ミネラルを多く含むメニュー紹介 [2012/07/12]

被害関連情報 (一覧へ:全 1636 件)
 新規 184件
 更新 16件
 ・ 米国FDAが医薬品成分(シブトラミン)を含む製品に注... [2015/11/11]
 ・ 消費者庁が景品表示法に違反する製品に注意喚起(1511... [2015/11/11]
 ・ いわゆる健康食品との因果関係が疑われる健康被害(症... [2015/11/10]
 ・ 米国FDAが医薬品成分(シルデナフィル)が... [2015/11/06]
 ・ オーストラリアTGAが医薬品成分(シブ... [2015/11/02]

話題の食品・成分
 厚生労働省・消費者庁と連携し
 情報作成
 ・ 特定保健用食品の製品情報[全282件]
 ・ 特別用途食品・栄養療法エビデンス情報
 ・ ビタミンについての解説[全15件]
 ・ ミネラルについての解説[全12件]
 ・ 話題の食品・成分(その他)[全15件]

素材情報データベース
 新規 15素材
 更新 231件
 あ か さ た な は ま や ら わ A-F G-L M-R S-Z
 ・ ここに紹介している情報は、現時点(最終更新日時)で調査できた素材(原材料)に
 限られており、市販の個別商品の安全性・有効性の情報ではありません

栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ |
 最新ニュース | 基礎知識 | 被害関連情報 | 話題の食品・成分 | 素材情報データベース | 用語解説 | 関連リンク | よくある質問

アクセス数: 16,000/日



1,500/日



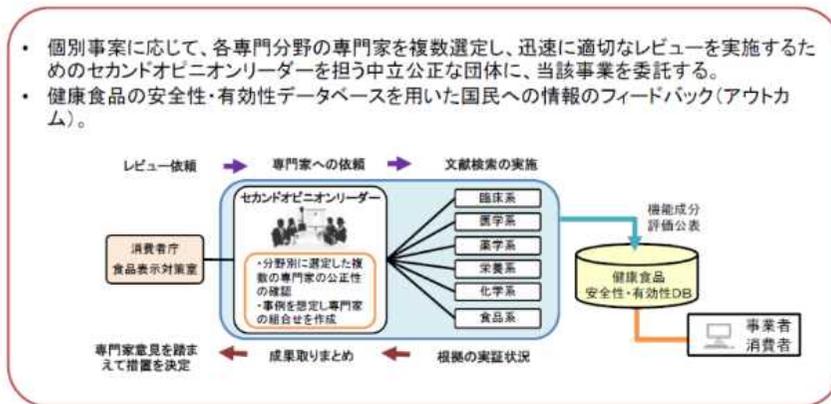
約17,500/日
(640万件/年)

4.B.1.(3).イ: 消費者庁セカンドオピニオン事業による健康被害、経済被害の防止のための取り組み

HFNetは、これまで安全性確保(健康被害防止)が中心であったが、消費者庁「セカンドオピニオン事業」を介して、**経済的被害の防止に活用**

セカンドオピニオン事業(消費者庁)

- ・ 個別事案に応じて、各専門分野の専門家を複数選定し、迅速に適切なレビューを実施するためのセカンドオピニオンリーダーを担う中立公正な団体に、当該事業を委託する。
- ・ 健康食品の安全性・有効性データベースを用いた国民への情報のフィードバック(アウトカム)。



29年度は**100件のレビュー**を実施した

機能性表示食品等
(事業者による適切な表示・広告)

有効性情報

内容の強化

安全性情報(当初の主な目的)



効果的な情報提供

消費者・専門職(医師、薬剤師、管理栄養士、
アドバイザースタッフ)

【期待される成果】

有効性に根拠のない製品の流通・購入の防止、乱用防止による安全性確保

(4) 国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の基礎的、独創的及び萌芽的な研究

評価軸

①国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成できているか。

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価(①)

モニタリング指標

・関係省庁との研究連携を担う研究者の割合(①)
・公衆衛生施策と関連した論文発表件数(①)

関連する研究部：身体活動研究部、栄養代謝研究部

主な業務実績等

国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の基礎的、独創的及び萌芽的な研究

- 亀岡高齢者コホートや那珂川町高齢者コホートなど、地域での介護予防プログラムの確立に向けた効果的な栄養素摂取に関する研究や、体力に着目した新たな健康づくりプログラムの作成に資する研究、サルコペニアの判定・診断のための筋量・体力の基準値の策定のための研究を実施し、成果を論文として公表した。(論文発表5件、学会発表8件、研究費獲得件数2件)
- 日本学術振興会流動研究員を2名受け入れた。(受入人数2名)

国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の 基礎的、独創的及び萌芽的な研究

亀岡高齢者コホート(介護予防施策)

特徴

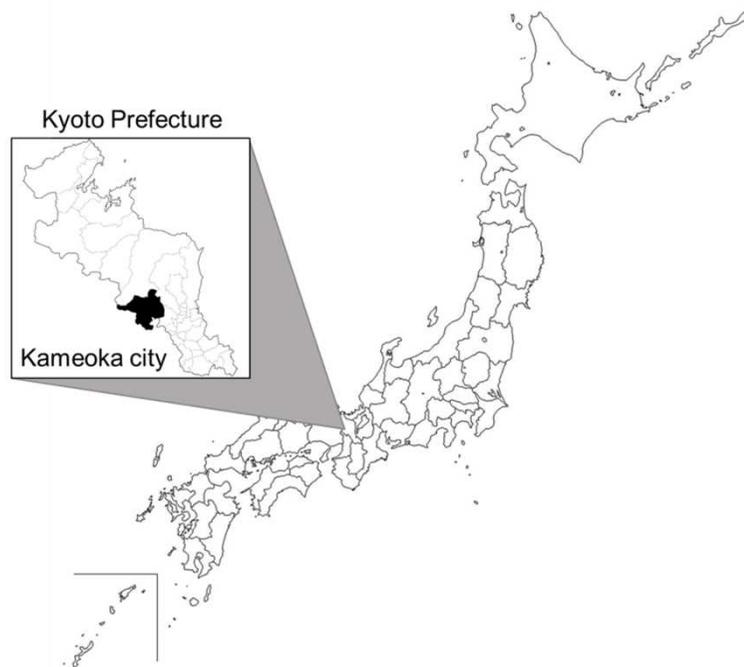
A. 郵送による全数調査(1万人超)

B. 対面式(筋量・身体機能)測定会(1,300名超)

C. クラスターランダム化比較試験(1,000名超)

を組み合わせ、地域での運動・食事・口腔ケア指導の介護予防効果の社会実証試験
(二重標識水法・7日間食事記録も140名実施)

栄養教育研究部の協力も得て実施



Yamada et al. J Am Med Dir Assoc, 2017

Nanri et al. Nutrients, 2017

Yamaguchi et al. Nutrients, 2018

2. 法律に基づく事項

(1) 国民健康・栄養調査に関する事項

評価軸

- ① 効率的な集計が行われているか。
- ② 調査の高度化が図られているか。
- ③ 専門的・技術的な支援を行っているか。

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

事業経費(①)、報告状況(①)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、食事調査システム改善(②)、調査結果の利活用状況(②)、技術支援の件数(③)

関連する研究部：栄養疫学・食育研究部

主な業務実績等

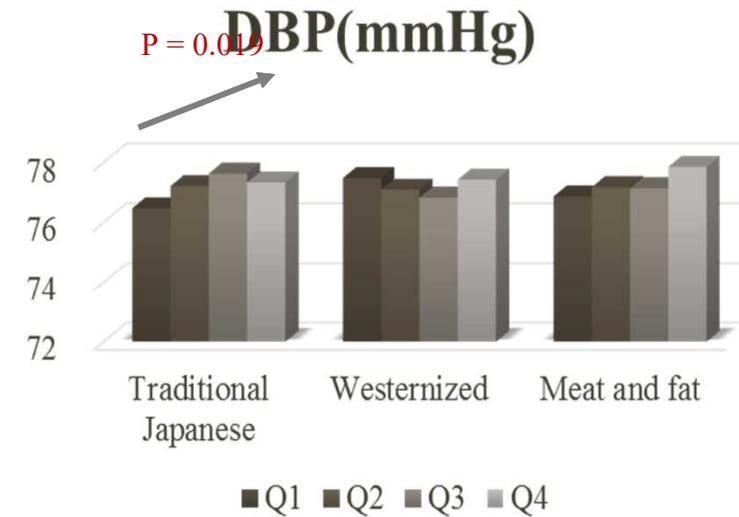
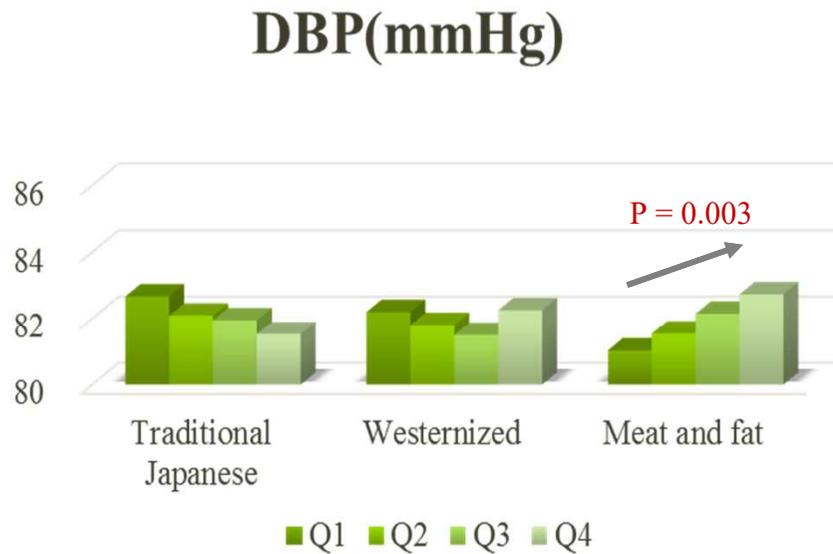
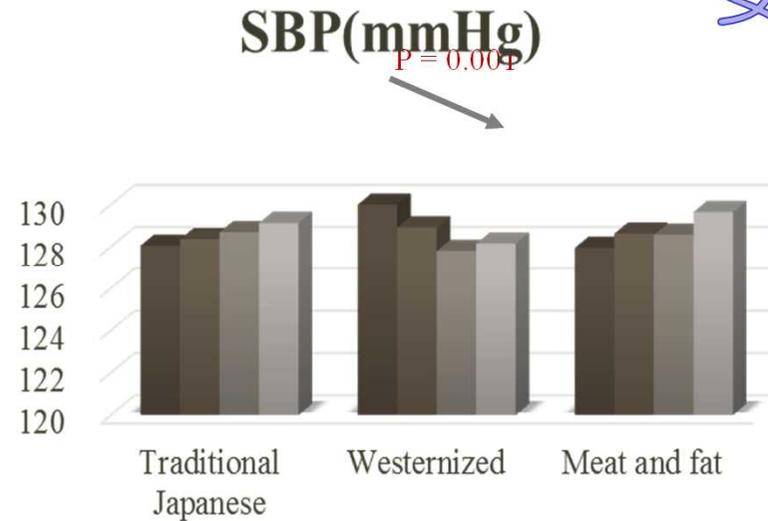
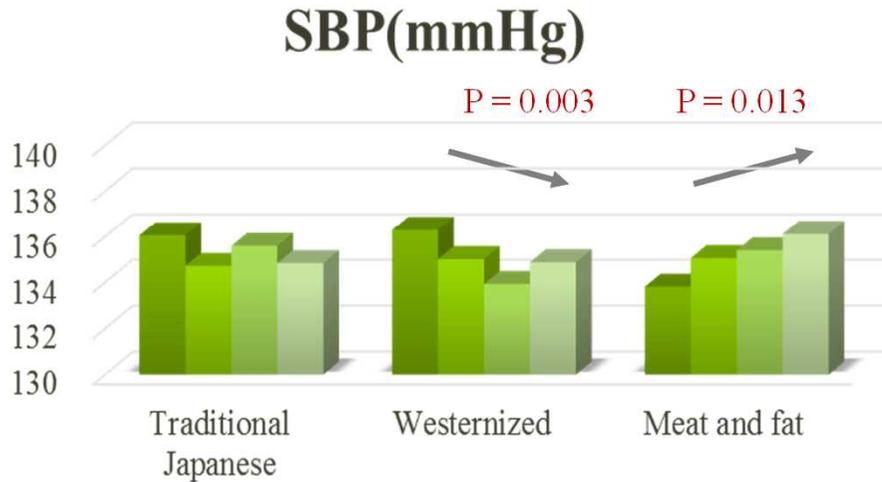
国民健康・栄養調査に関する事項

- 平成24年国民健康・栄養調査結果を二次利用し、20-84歳の妊婦・授乳婦を除いた成人で、食物摂取状況調査結果、生活習慣調査結果、身長・体重・血圧・血清脂質測定値を有するもの11365名（男性4686名、女性6679名）を対象に、98食品群から3食事パターン（伝統的な日本食、洋食、肉油）を主成分分析で抽出した。男女とも洋食パターン得点の高い群ほど収取期血圧が低い傾向がみられた（論文公表1件）
- 平成28年拡大調査の集計の一環として、都道府県別集計結果を作成した。
拡大調査であった平成28年調査結果集計は平成29年8月には完了し、厚生労働省健康課栄養指導室に提出した。また集計に用いたデータセットを登録データとして厚生労働省に提出した。
- 平成29年調査の精度向上に向けて、8月に東京（2回）で約160名の調査実施担当者を対象に、調査票の審査や食物摂取状況調査実施のための、技術研修セミナーを開催した。
- より効率的に、正確なデータの集積を可能とするため、食物摂取状況調査入力用ソフト「食事しらべ」のアップデート（2017年版）を行い、入力の省力化を達成した。
- 平成30年調査から導入予定の「食事しらべ」の改良版について国民健康・栄養調査企画解析検討会自治体ワーキンググループでヒアリングを行った結果をもとに、ユーザビリティのさらなる向上を行った。
- 「減塩の日」の活動の一環として、「日本人はどんな食品から食塩をとっているか？ —国民健康・栄養調査での摂取実態の解析から—」を公表した。詳細な分析結果を論文として公表した。
- 「健康日本21（第二次）」の中間評価のための特別集計を厚生労働省と協議の上実施し、国民健康・栄養調査結果が評価に用いられている20目標項目について集計結果を提出した。（論文発表1件）
- 健康日本21（第二次）分析評価事業のサイト（<http://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/>）にて昭和48年以降の主要な結果表を公開し、最新の公表結果である平成28年調査結果の内容も追加掲載した。また、国民栄養調査開始時（S23）から現在までの結果の主要データについて、年次変化をグラフ等で視覚化した。昭和48年以降のデータを用いて、栄養素等摂取量、身体状況、血液検査結果などの主要項目についても年齢調整値による年次推移の検討を行った。また、国民健康・栄養調査登録データを活用して行われた研究の論文を健康日本21（第二次）分析評価事業のサイトにて紹介した。（研究費獲得1件）
- 健康増進施策に関連する検討会等へ委員としての参画、種々の基準の普及のため講師としての研修会参加、食事摂取基準の普及、活用促進のため講師・構成員としての関係会議への参加を行った。

平成24年国民健康・栄養調査結果からみた 食事パターン別の血圧値(20-84歳)

男性

女性



食品名	All (N=26726)		20-39years (N=5905)		40-59years (N=8058)		≥60years (N=12763)		
	Rate of consumers, %	Salt intake (g) per day Mean (SD)	Rate of consumers, %	Salt intake (g) per day Mean (SD)	Rate of consumers, %	Salt intake (g) per day Mean (SD)	Rate of consumers, %	Salt intake (g) per day Mean (SD)	
インスタントラーメン(油揚げ味付け麺)	1.0	5.5 (2.0)	1.3	5.4 (2.1)	1.1	5.6 (2.1)	0.9	5.4 (1.7)	加工食品
カレールウ	9.5	2.7 (1.7)	11.8	2.8 (1.8)	10.9	2.8 (1.9)	7.5	2.5 (1.5)	
濃口しょうゆ	82.1	2.2 (1.9)	79.9	2.0 (1.7)	82.0	2.1 (1.8)	83.4	2.4 (1.9)	調味料
きゅうり(ぬかみそ漬)	1.7	2.0 (1.6)	0.6	1.7 (1.1)	1.1	1.8 (1.3)	2.6	2.2 (1.6)	
梅干し	9.3	1.9 (1.4)	7.0	1.7 (1.2)	9.0	1.8 (1.3)	10.5	2.0 (1.5)	
淡色辛みそ	47.1	1.9 (1.3)	41.0	1.7 (1.1)	45.8	1.8 (1.2)	50.8	2.0 (1.4)	調味料
赤色辛みそ	14.5	1.8 (1.3)	12.2	1.6 (1.1)	13.8	1.6 (1.1)	16.0	1.9 (1.4)	
うす口しょうゆ	13.1	1.6 (1.5)	9.8	1.7 (1.7)	11.9	1.4 (1.4)	15.4	1.7 (1.6)	
即席みそ(ペーストタイプ)	4.2	1.6 (0.9)	4.1	1.6 (0.9)	4.4	1.6 (0.8)	4.1	1.6 (0.9)	
食塩	81.4	1.6 (1.5)	86.6	1.7 (1.6)	85.0	1.6 (1.5)	77.0	1.5 (1.4)	調味料
麦みそ	8.7	1.5 (1.1)	6.7	1.4 (1.1)	7.9	1.4 (1.1)	10.3	1.6 (1.2)	
豆みそ	1.4	1.4 (1.0)	1.2	1.3 (0.8)	1.3	1.4 (1.1)	1.5	1.5 (1.0)	
たかな漬	1.3	1.2 (1.0)	1.1	1.0 (0.8)	1.1	1.1 (0.8)	1.5	1.4 (1.2)	
精製塩	1.5	1.2 (1.4)	1.1	1.2 (1.4)	1.7	1.2 (1.5)	1.5	1.2 (1.3)	
三倍濃厚めんつゆ	25.6	1.2 (1.5)	22.0	1.1 (1.5)	23.7	1.2 (1.7)	28.5	1.2 (1.5)	
ほっけ開き干し	1.0	1.2 (0.7)	0.8	1.1 (0.9)	0.9	1.1 (0.6)	1.1	1.2 (0.7)	加工食品
辛子めんたいこ	2.1	1.1 (1.1)	2.3	1.1 (1.1)	2.3	1.1 (1.0)	1.9	1.2 (1.2)	
塩さば	2.9	1.1 (0.6)	2.3	1.0 (0.6)	2.7	1.0 (0.5)	3.4	1.1 (0.6)	
ストレートめんつゆ	13.5	1.1 (1.8)	11.9	1.0 (1.7)	13.3	1.0 (1.7)	14.3	1.2 (1.9)	
白菜(塩漬)	4.9	1.0 (1.0)	1.6	0.8 (0.7)	3.4	0.9 (1.0)	7.4	1.1 (1.1)	

日本人の食塩の摂取源となる食品～国民健康・栄養調査の再解析から～ Takimoto H et al. Hypertension Res, 2018 (IF 3.58) 128

* Selected from 336 food items with more than 266 consumers (1%≤ of the total population)

Web版食事しらのアップデート

食事しら



ログインID

パスワード

ログインID、パスワードを
国立健康・栄養研究所へ

世帯一覧

文字サイズ 標準 大 特大

ログアウト

地区一覧 > 世帯一覧

修正依頼先: 未設定

地区番号:01033-02 市郡番号: 5

確認済世帯を非表示

世帯番号	ステータス		
1	入力中	世帯状況編集	食事状況編集
2	入力中	世帯状況編集	食事状況編集
3	入力中	世帯状況編集	食事状況編集

食事状況編集

文字サイズ 標準 大 特大

ログアウト

地区一覧 > 世帯一覧 > 食事状況編集

地区番号:01022-02 市郡番号: 5 世帯番号:01 調査日: 2016/3/17

朝食

昼食

夕食

間食

料理名	食品名	調理コード	摂取量	案分比率							残食	編集	削除
				1	2	3	4	5	6	7			
かけうどん	うどん	B	100								1		
	濃口しょうゆ		27								1		
	根深ねぎ		5								1		
	上白糖		2.7								1		
	食塩		2.2								1		

(2) 収去試験に関する業務及び関連業務

評価軸

- ①健康増進法及び食品表示法の規定に基づく業務については、指定の期間内に報告がなされているか。
- ②分析方法の標準化及び改良が的確になされているか。
- ③試験室内外の分析値の信頼性確保に資する取組が的確になされているか。
- ④関連省庁における栄養表示に関係した施策に寄与しているか。

評価指標

- ・業務実施の的確性(①)
- ・標準化又は改良した分析方法の件数(②)
- ・分析値の信頼性確保の推進(③)
- ・行政への貢献度(④)

モニタリング指標

試験結果の期限内報告率(①)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、報告書等の件数(②)、精度管理試験の件数(③)、問合せへの対応件数(③)、関係機関との意見交換会等の開催件数等(③)、会議等への参加数(④)、問合せへの対応件数(④)、事業への参加件数(④)

関連する研究部：食品保健機能研究部

主な業務実績等

収去試験に関する業務及び関連業務

- 今年度、収去試験は実施されなかった。
- 消費者庁事業として、他機関と協力して特定保健用食品40品、機能性表示食品60製品の買い上げ調査を行い、関与成分の分析を実施した。
- 食品添加物としてのビタミンD分析法について、試験室内における妥当性確認試験を実施した。
- 消費者庁の特別用途表示の許可等に関わる申請に基づく試験業務を期間内に実施した(許可試験4件、定期報告に係る試験1検体。期限内報告率 100%)。消費者庁への特定保健用食品申請時の関与成分分析に関するヒアリング及び助言等については、消費者委員会と新開発食品調査部会の審査に係る資料精査等に関する請負業務に係る請負契約を締結し、適切に対応した。
(消費者庁事業1件、事前説明会2回出席、第一・第二調査会8回出席、調査部会5回出席、報告書19報提出、行政からの問合せ対応10件)
- 試験室内外における分析値の信頼性確保に関して、一般財団法人食品薬品安全センターと共同で栄養成分分析の外部精度管理調査を実施した。測定項目は熱量、たんぱく質、脂質、炭水化物、食塩相当量、灰分、水分とし、公的機関54、民間機関11、計65機関が参加した。

4.B.2.(2).ア: 収去試験に関する業務及び関連業務

- ◆ 収去検査: 29年度は実施されなかった
- ◆ 許可試験: 5 検体 (内 1 件は定期報告用)

H29年度消費者庁事業

「特定保健用食品に係る関与成分及び機能性表示食品に係る機能性
関与成分に関する検証事業」

種類	品目数
特定保健用食品	40
機能性表示食品	60

検討項目

- ✓ 関与成分の実測調査
- ✓ 分析方法に関する資料の
チェック

(一財) 食品分析センター他 1 機関と共同で実施

4.B.2.(2).イ: 特別用途食品 (えん下困難者用食品) の分析方法の改良

【目的】 特別用途食品 (えん下困難者用食品) の硬さ、付着性、凝集性の試験方法として、昨年度消費者庁から通知された新たな分析方法の妥当性を確認するとともに、不均質な食品の測定を実施した。

1) 新たな分析方法の妥当性を確認

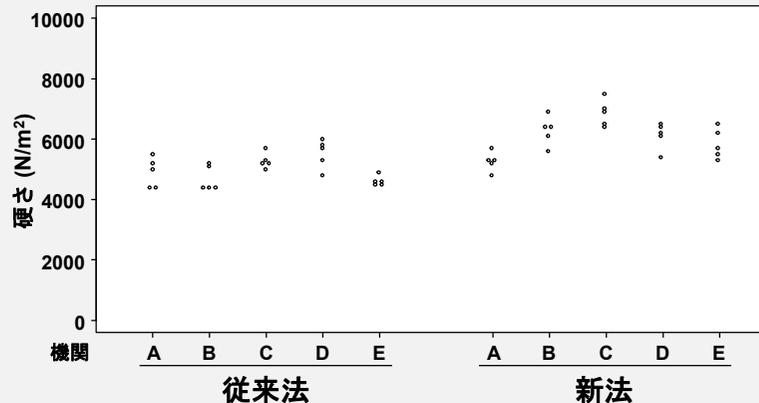
5 箇所の試験機関による空間共同試験を実施

➤ 新法による測定値の分析精度は、従来法と同程度

検体: ブイ・クレスゼリー
測定温度: 20 °C
反復測定: 5 回



今回の検体



試験結果の一例

精度指標	従来法	新法
併行精度相対標準偏差*1	7.3 %	7.3 %
室間再現相対標準偏差*2	10.0 %	11.7 %

*1 試験室内における反復測定結果のばらつきの指標

*2 試験室間における測定結果のばらつきの指標

2) 不均質な食品の測定を実施

8 種類の飲み込みやすさに配慮したムース、おかゆ等を測定

- 概ね、えん下困難者用食品 (許可基準III) に相当する測定値が得られた
- 一部の食品では、測定容器への充填方法により、えん下困難者用食品の基準を満たさなくなるものがある



基準を満たさない

基準を満たす

4.B.2.(2).ウ:外部精度管理調査の実施

【目的】栄養成分表示に係る**確認試験**が何処で実施されても**同等**の結果となるよう**精度管理**



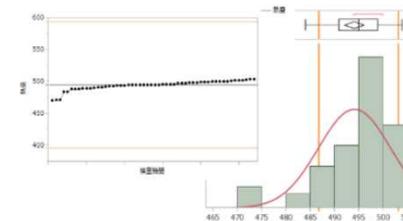
試験試料

- ・ 作製
- ・ **品質評価**



栄養分析

- ・ 公的機関
- ・ 民間機関



結果解析

- ・ 統計解析
- ・ 是正措置

平成29年4月20日
消食表第225号

消費者庁食品表示企画課長

栄養成分等検査の外部精度管理の実施について

標記については、平成29年3月28日付け消食表第169号次長通知「食品表示基準について」の一部改正についてにより通知したところですが、この度、栄養成分等検査の外部精度管理について、**国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所**及び**一般財団法人食品薬品安全センター**の共同による外部精度管理の実施体制が整えられたため、各検査機関におかれましては、適切な業務管理実施の観点から、適宜、当該外部精度管理を実施いただくようお願いいたします。

- ・ 食品薬品安全センターと共同実施
- ・ 参加費による独立採算制

3. 国際協力・産学連携に関する事項

(1) 国際協力

評価軸

- ①アジア太平洋地域における健康・栄養問題の改善に寄与したか。
- ②アジア太平洋地域の学術的ネットワークを強化できたか。

評価指標

- ・対象国における栄養・身体活動サーベイランスの向上(①)
- ・学術的ネットワークを活用した共同研究の実施(②)

モニタリング指標

対象国における研究成果の活用件数(①)、技術支援・人材育成のための専門家派遣件数(①)、「若手外国人研究者招へい事業」の招へい実績(①)、「若手外国人研究者招へい事業」フォローアップ共同研究採択件数(②)、アジア太平洋地域の研究機関との共同研究件数(②)、国際シンポジウム開催件数(2)

関連する研究部：国際栄養情報センター

主な業務実績等

国際協力

○WHO西太平洋地域の栄養と身体活動に関するWHO協力センターとしての2つの行動計画を踏まえて、本年度は以下a.~d.の活動を行った。なお、2018年3月から4年間の再指定が承認された。

- a. WHO西太平洋事務局と国立保健医療科学院共催のNCDs予防管理のためのリーダーシップ強化ワークショップにおいて身体活動に関する講義対応およびオブザーバー参加
- b. 国際協力若手外国人研究者招へい事業による若手研究者2名(マレーシア、ベトナム)の受入
- c. 外部資金による香港からの短期研修生の受入
- d. カンボジア人口保健調査データを用いた乳幼児における最低食事水準に関する要因の検討

○WHOのGEMS/Foodプログラム協力機関として、当研究所は食品の安全性向上に関する食品摂取量把握のため国民健康・栄養調査の集計結果についてデータ提供を行っている。(平成29年度は要請なし)

○国際協力若手外国人研究者招へい事業により、マレーシアとベトナムから各1名の若手研究者を受け入れた。また、外部資金による短期研修生を香港より1名受け入れた。海外からの視察訪問(5件)、JICA研修(1件)を要請に応じて受け入れた。

○アジア諸国における栄養士制度・栄養士養成の一環として、日本栄養士会との協力協定のもと、ベトナム・ハノイ医科大学における栄養士養成への協力を行っている。また、アジア太平洋地域を中心とする研究機関との交流・共同研究を15件実施した。

○アジア・太平洋地域の研究機関との学術的ネットワークを活用し、第8回アジア栄養ネットワークシンポジウム「西太平洋地域におけるSDGs達成に向けた母子栄養改善施策の重要性」を開催した。(平成30年2月21日)

○当研究所の研究成果、我が国の栄養、施策上の重要なガイドラインについて英語版ホームページで情報発信を行っている。

① 国際協力若手外国人研究者招へい事業

氏名: Ms. Tye Sok Cin



期間: 2017年6月5日~9月4日

所属: マレーシア・サンマレーシア大学薬学部臨床薬学教室・研究官

受入研究者: 西 信雄(国際栄養情報センター)

研究テーマ: 栄養素摂取量の評価におけるスコア化法の比較



氏名: Ms. Van Thi Thuy Duong



期間: 2017年7月3日~10月2日

所属: ベトナム・ホーチミン医科薬科大学公衆衛生学栄養食品学科・講師

受入研究者: 黒谷 佳代(栄養疫学・食育研究部食育研究室)

研究テーマ: ベトナム版フードピラミッドスコアの開発およびベトナム版フードピラミッド遵守と肥満の関連

② 外部資金(自己資金含む)による研修受入

氏名: Ms. Alice Wai-yi LEUNG

所属: PhD in Medical Sciences,

The Chinese University of Hong Kong

受入期間: 2017年9月25日~10月27日

受入研究者: 西 信雄(国際栄養情報センター)

栄養と身体活動に関するWHO協力センター

(WHO Collaborating Centre for Nutrition and Physical Activity)

当研究所は2014年3月に栄養分野のWHO協力センターとしてアジア地域では初めて「栄養と身体活動に関するWHO協力センター」の指定を受けた。アジア・太平洋諸国における栄養・身体活動分野の調査研究の中心的役割を果たすことを目指して活動を行っている。



- 1) WHO西太平洋事務局と国立保健医療科学院共催のNCDs予防コントロールのためのリーダーシップ強化ワークショップにおける講義対応およびオブザーバー参加 (2017年9月12日(火)~15日(金))
- 2) カンボジア人口保健調査データを用いた乳幼児における最低食事水準(Minimum acceptable diet: MAD)に関する要因の検討
- 3) 若手外国人研究者招へい事業(マレーシア、ベトナム)および外部資金による短期招へい(香港)における共同研究を通じた技術指導
- 4) 第8回アジア栄養ネットワークシンポジウム「西太平洋地域におけるSDGs達成に向けた母子栄養施策の重要性」開催
(2018年2月21日(水))



第5回NCDs予防コントロールのための
リーダーシップ強化ワークショップ

WHO協力センターの再認定(2018年3月~2022年3月)

WHO西太平洋地域事務局の担当官Dr. Juliawati Untoroと2018年3月から4年間の行動計画を協議し、WHO本部の承認を得た。

第8回アジア栄養ネットワークシンポジウム

「西太平洋地域におけるSDGs達成に向けた母子栄養施策の重要性」

日時: 2018年2月21日(水) 13:30~17:00

会場: 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所 共用第一会議室

後援: 厚生労働省

公益社団法人日本栄養士会

特定非営利活動法人日本栄養改善学会

参加者: 40名



1. 開会の挨拶 理事兼国立健康・栄養研究所長 阿部 圭一

2. シンポジウム

座長: 国際栄養情報センター長 西 信雄
WHO西太平洋地域事務局 Dr. Juliawati Untoro

1) 基調講演

西太平洋地域における母子栄養改善のための

地域戦略および行動計画

WHO西太平洋地域事務局 Dr. Juliawati Untoro

2) カントリーレポート

① マレーシアにおける母子栄養施策

マレーシア保健省 Mdm. Zalma Abdul Razak

② 香港における母子栄養～現状と今後の方向性

香港栄養学会 Mr. Gordon Cheung

③ ラオスにおける栄養改善に向けたマルチセクトラルな取り組み

ラオス保健省国立栄養センター Dr. Chandavone Phoxay

④ フィジーにおけるSDGs達成に向けた母子栄養施策の重要性

フィジー保健医療サービス省ウェルネスセンター

Ms. Maca Temoirokomalani

⑤ 日本における母子栄養施策および取り組み

国立保健医療科学院 石川みどり

3) 総合討論

3. 閉会の挨拶

研究企画評価主幹 福田 光

(2) 産学連携等による共同研究・人材育成

評価軸

- ①共同研究、研究所研究員の派遣、研究員の受入れが積極的に行われているか。
- ②施設設備の共同利用や外部利用の促進のための取組が行われているか。
- ③食育推進基本計画の推進に寄与しているか。
- ④食生活の改善に資する情報提供が専門家に対して行われているか。

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

共同研究等件数(①)、研究所研究員の派遣人数(①)、研究員の受入れ人数(①)、施設設備の共同利用・外部利用件数(②)、関連研究の実施状況(③)、食育推進全国大会への参加状況(③)、専門家への情報提供件数(④)

関連する研究部：国際栄養情報センター、栄養疫学・食育研究部

主な業務実績等

産学連携等による共同研究・人材育成

- 第12回食育推進全国大会(平成29年6月30日～7月1日:岡山県岡山市)において、研究所のブースを出展し、当研究所の組織概要、歴史および研究部・センターにおける食育に関連した研究業務の紹介を行った。
- 客員研究員41名、協力研究員31名、研修生14名を受け入れた。
- 国内の健康・栄養・食品関係の機関と18件の共同研究・受託研究(研究指導の1件を含む)を実施した。また、日本栄養士会との協定書に基づき、国際協力と災害対応の分野を中心に研究協力を実施した。
- 大学との共同研究1件で、ヒューマンカロリメーターを用いた測定を実施した。
- 昨年度、栄養学雑誌を評価するため、職域栄養疫学調査データ(FUN Study)において、現行の「食事バランスガイドに報告した「食事摂取基準2015年版」に矛盾のない「食事バランスガイド」料理区分別サービング数(早渕ら.2016)の有用性」と食事摂取基準(2015年版)エネルギー産生栄養素バランスの目標量に適合した料理区分別サービング数に基づき、「食事バランスガイド」遵守度と糖代謝異常との関連を検討した結果、いずれの料理区分別サービング基準においても明らかな関連はみられなかった。国民健康・栄養調査データに基づいた解析は、引き続き進める予定である。
栄養バランスに配慮した食生活の実践に関してとして「主食・主菜・副菜を組み合わせた食事と健康・栄養状態および食物・栄養素摂取との関連」、「死亡及び疾病と関連した食事パターン」についてシステムティックレビューを行った。(論文数1)
ごはんを中心とした「日本型食生活」の定義を文献検索により検討した。その結果、「日本型食生活」の明確な定義はないことが明らかとなったが、日本人の食生活の目安である「食事バランスガイド」遵守度について国民健康・栄養調査データに基づき、性、年齢、所得別に「食事バランスガイド」遵守の特徴を明らかにした。

【関連団体との意見交換会】

- ① 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品研究部門
(2017年11月21日)
- ② 国民生活センター(2018年1月23日)

【「第12回食育推進全国大会 in おかやま」でのブース出展】

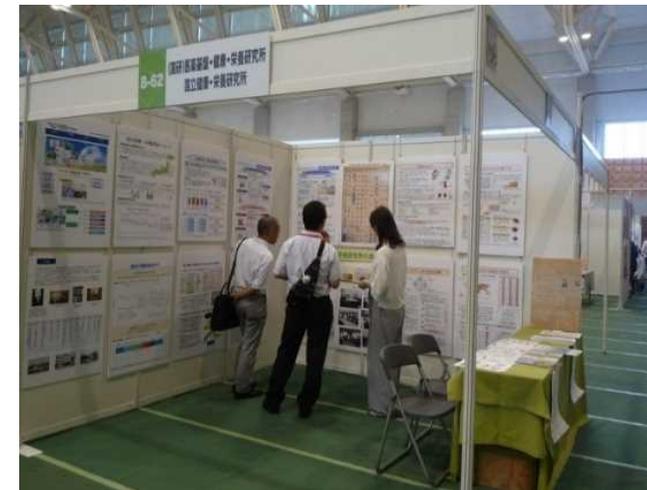
「生涯にわたる、食を通じた健康づくり」をテーマに当研究所の取り組みを紹介

日程： 2017年6月30日(金)～7月1日(土)

会場： 岡山コンベンションセンター、ジップアリーナ岡山

【パネル展示】

- ・研究所の組織概要・歴史
- ・国民健康・栄養調査の概要、
- ・研究部・センターの食育に関連した研究業務
(栄養疫学・食育研究部、身体活動研究部、食品保健機能研究部、国際栄養情報センター)
- ・貧血予防に関する情報提供
(貧血とは、予防のための食事、ライフステージ別特徴、世界の現状)



栄養バランスに配慮した食生活の実践による利点・重要性に関するシステマティックレビュー

- 第3次食育推進基本計画における目標である「栄養バランスに配慮した食生活を実践することの利点、重要性」に関する文献のシステマティックレビュー
 - 「主食・主菜・副菜の揃った食事（採択12件）」
 - 「日本人を対象とした食事パターンとがん（15件）、循環器疾患（7件）、総死亡（3件）、糖尿病（5件）、肥満（4件）、メタボ（3件）との関連」

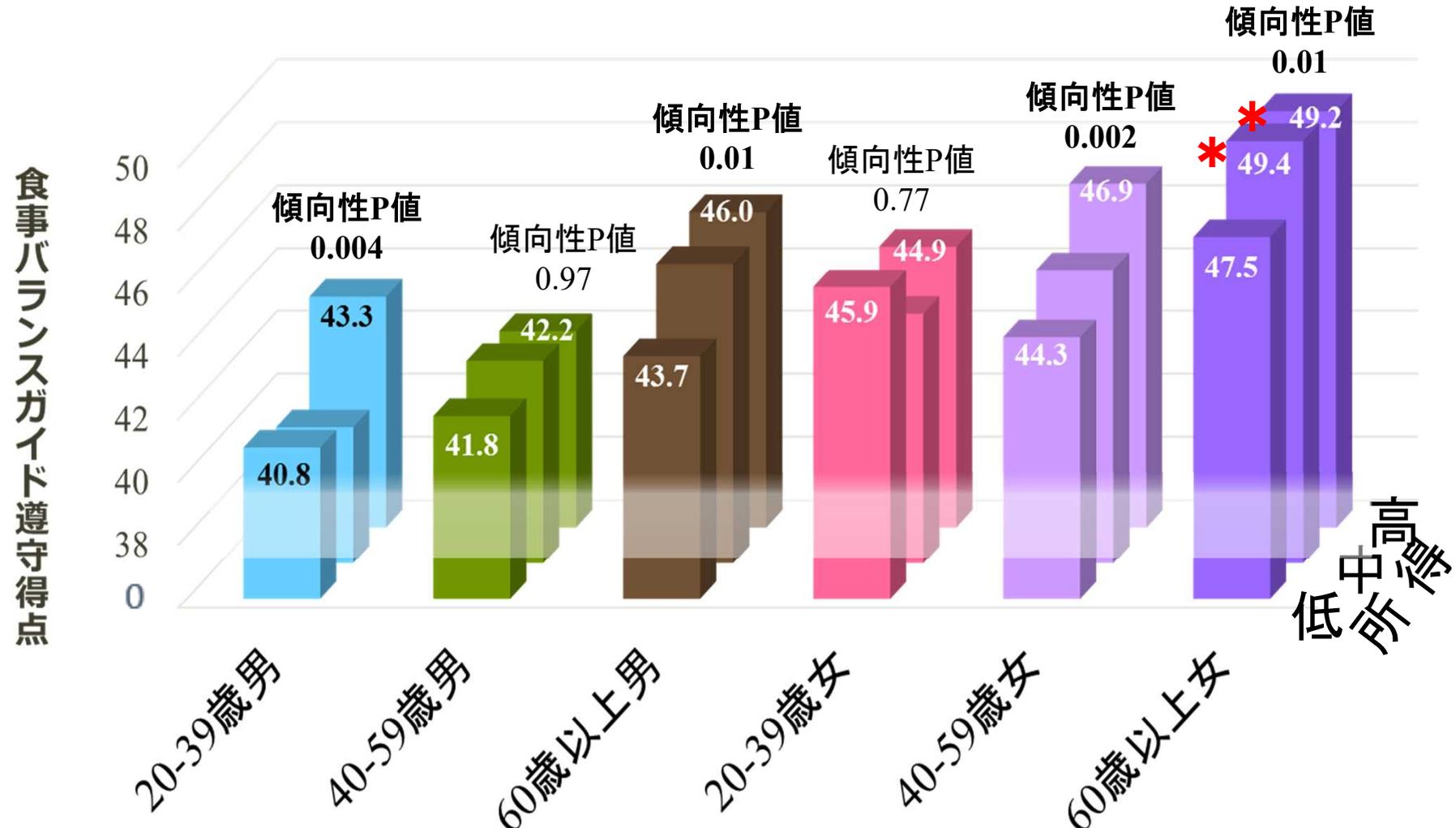
**主食・主菜・副菜の揃った食事と健康・栄養
状態と食物・栄養素摂取との関連**

栄養学雑誌, 印刷中

**※共同研究者：中出麻紀子（東海学院大
学）**

性・年齢区分別にみた、 所得と食事バランスガイド遵守との関連

平成26年国民健康・栄養調査のデータに基づき、性・年齢区分別に、所得と食事バランスガイド遵守との関連を明らかにした。また、低所得者のうち、食事バランスガイドに遵守している人の特徴を性・年齢区分別に明らかにした。



Adjusted for residential block, size of residential area, household size, occupation, body mass index, smoking status, and physical activity.

4. 情報発信に関する事項

評価軸

- ①国民のニーズにあった健康・栄養・身体活動に関する情報収集と提供が行われているか。
- ②ホームページやニュースレター等を介して研究所の活動や研究成果が効果的に発信されているか。
- ③外部からの問合せに適切に対応し、その内容を職員に周知できたか。
- ④政府方針を踏まえた情報セキュリティの推進が図られているか。

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①)
- ・研究所の活動状況の発信(②)
- ・外部からの問合せ対応(③)
- ・情報セキュリティへの対応(④)

モニタリング指標

インターネットを介した情報提供数とアクセス数(①)、講演会等への講師派遣件数(①)、オープンハウスや講演会の参加者数(②)、外部からの見学者数(②)、ホームページ等への掲載件数(②)、ニュースレターの発行件数(②)、問合せへの対応状況(③)、セキュリティ関連事項の職員への通知件数(④)、セキュリティ講習会の開催件数(④)

関連する研究部：国際栄養情報センター

情報発信に関する事項

- 栄養・身体活動に関する国内外の最新の学術情報を収集し、ホームページ等を介して積極的に国民に提供した。1日の総アクセス数は健康食品のページを含め34,360件(目標28,000件以上)を維持した。
- 研究所内の活動・研究成果をホームページや「健康・栄養ニュース」(電子媒体で年2回刊行)を介して発信した。
- ホームページやメールを通じて研究所に対する意見、要望等を把握し適宜対応した。
- 情報システムに係る情報のセキュリティ確保に努めた。
- 国立健康・栄養研究所セミナー(第19回一般公開セミナー)を「健康は腸内細菌とともに守る」をテーマに平成30年2月25日(日)に東京で開催し、468名の来場者があった。
- 本研究所の業務を一般の方々に深く理解いただくことを目的としてオープンハウス2017(研究所一般公開)を開催し、379名の来場者を得た。また、健康と栄養に興味を抱かせ、将来、栄養学研究を担う人材の育成に資するよう、「総合的な学習の時間」による中学・高校生等の見学の受け入れを14回、179名に対して実施した。

○国立健康・栄養研究所公式HPの運営と積極的な情報開示

平均1日アクセス数 約34,360件

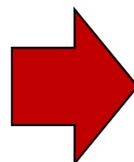
○ホームページ以外に新しい情報提供手段を活用 (「Facebook」、「Twitter」、「LINE@」による情報発信)

○「健康・栄養ニュース」のHP公開とメール配信

機関誌「健康・栄養ニュース」の登録者への配信
年2回(7月・2月)、読者数(登録数): 3,759名

○『健康栄養フォーラム』による一般向け情報発信

平均1日アクセス数 2,954件



外部からの問い合わせ
内容は、毎月まとめて所内メールで所員に連絡
— 国民から求められている情報の把握 —

【オープンハウスの開催】(2017年11月18日(土))

- ・本研究所の業務を一般の方々に深く理解いただくことを目的として、オープンハウス2017(研究所一般公開)を開催
- ・来場者数:379名(昨年度179名)



- 食生活診断
- 骨密度測定
- 健康食品相談
- 健康体力診断
- 所内見学ツアー



食生活診断コーナー



歴史展示室



ヒューマン
カロリメーター



運動フロア

講演

- 1.『健康長寿のための運動』
身体活動研究部 部長 宮地元彦
- 2.『いざ！もしも！に備える災害時の食』
栄養疫学・食育研究部 室長 笠岡(坪山)宣代
- 3.『健康食品の種類とつきあい方』
食品保健機能研究部 研究員 佐藤陽子



【一般向けの公開セミナーの開催】

国立健康・栄養研究所セミナー
(第19回一般公開セミナー)

テーマ:「健康は腸内細菌とともに守る」

日時:2018年2月25日(日)13~16時

会場:よみうりホール



・コーディネーター:

宮地元彦(健康増進研究部長)

・司会:

石見佳子(シニアアドバイザー)

・来場者数:468名(昨年度372名)

・協賛企業数:20社

プログラム

1. 開会の挨拶
理事長 米田 悦啓
2. 国立健康・栄養研究所のご紹介 研究企画評価主幹 福田 光
3. 講演
 - 1)基調講演「腸内細菌を知ることは、おなかの健康管理の第一歩」
株式会社ヤクルト本社中央研究所 基盤研究所
共生システム研究室 室長 松木 隆広
 - 2)講演1「食と腸内フローラが織りなす腸内環境とあなたの健康」
医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト&
腸内環境システムプロジェクト リーダー 國澤 純
 - 3)講演2「あなたのお通じは健康のバロメーター」
身体活動研究部 室長 村上 晴香
 - 4)講演3「食品と腸内細菌の深~い関係」
食品保健機能研究部 部長 梅垣 敬三
4. 質疑応答・総合討論
5. 閉会の挨拶 理事 国立健康・栄養研究所所長 阿部 圭一

Part 5

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

- インターネット調査を活用した健康食品による有害事象の収集法について、肝機能障害等を対象とした検討を行い、調査方法の課題について検討するとともに、ヒト肝細胞を用いた実験で使用するイチヨウ葉エキス中の成分およびコレウス・フォルスコリ中の成分を調製した。さらに、当該成分について、ヒト肝細胞への影響を遺伝子発現から検討し、薬物動態、脂質・糖代謝に係る遺伝子の変化を示すデータを得た。
ビタミンB6とレボドパの併用に関するシステマティックレビューを行った結果、ビタミンB6摂取量が50mg/日を超えた場合、レボドパの血中濃度が有効量を下回る事を認め、レボドパの効果が減弱する可能性を明らかとした。
- 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を拡張した。首都圏でのコホートに加え、新潟、山口、大阪での解析を開始し、日本各地の地域特性と連動した解析ができる体制となった。
様々な機関からの強い要望があった腸内細菌叢の解析のための簡便なプロトコルを確立し、公開することで、多くの研究グループが同一のプロトコルで解析ができる基盤を構築し、すでに複数のアカデミア機関や企業にプロトコルを提供し、オールジャパンでの解析プラットフォームのベースを立ち上げた。
得られたデータを容易に解析出来るデータベースを構築し、自ら得たデータや他機関で得られたデータを解析可能な基盤を構築した。
また、得られた腸内細菌叢や食事、運動などの情報は健康診断のデータや疾患情報とリンクしているため、本データの解析により国民の健康保持・増進につなげるための情報を得ることが可能となる。すでに腸内細菌叢に大きな地域差があること、山口県のコホートでは、他の地域と比較して特に野菜の摂取が少なく、それに伴い腸内細菌叢のパターンが偏っているというデータを得ており、国民の健康保持・増進に向けた新しい知見が得られている。
H29年度に複数の大学病院などと共同研究を開始し、各種疾患患者のデータを同一プロトコルで習得できるような体制を構築した。これにより今後、様々な疾患と関連する腸内細菌や食事成分、生活習慣などが明らかになると期待される。
企業との共同研究も開始しており、得られた知見を社会実装し、国民の健康保持・増進に速やかに貢献出来るようなシステムとしている。
- 国立健康・栄養研究所との統合によるシナジー効果研究の一環として、健康食品素材として利用頻度の高い植物由来素材である「葛の花」に着目し、機能性・薬効成分の分析、DNA解析による基原植物の同定、肝臓薬物代謝酵素への影響等の安全性評価及び機能性評価のため、生薬葛根及び葛の花を含む健康食品原料及び健康食品について調査を行い、検体を調達した。また、機能性・薬効成分解析のための標品の入手、分析条件の検討、原料植物のクズ及びその近縁種の遺伝子情報の収集を行った。生薬葛根の薬効成分であるプエラリンは葛根を原料とする製品には認められたが、葛の花製品には全く認められなかった。一方、入手した検体について、機能性成分であるテクトリゲニン類及びイソフラボンの分析を行ったところ、表示または成績書があるものからは概ね記載通りの量のテクトリゲニン類が検出された。葛花からゲノムDNAの調製を行い、植物種解析領域の遺伝子増幅及び基原植物の鑑別が可能なることを確認した。正常雌性マウスにおける葛の花由来イソフラボン抽出物摂取は、ヒトの摂取目安量の範囲内では、エストロゲン様作用、肝臓薬物代謝酵素、腹部脂肪に対して顕著な影響はないことが明らかになった。
これらの研究は、国の食品の安全性確保の施策に貢献するものと考えられる。
- 平成29年度は5件の競争的資金を獲得することができた。

健康食品素材として人気の高い成分に関する検討

健栄研で調製されたサプリ成分

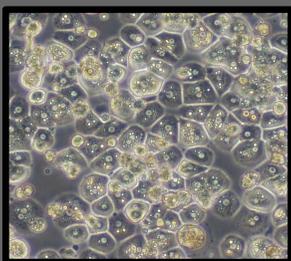
- ① フォルスコリン
- ② コレウス・フォルスコリエキス(A) (メタノール抽出物:トータル)
- ③ コレウス・フォルスコリエキス(B) (メタノール抽出物:分画7 & 8)



コレウス・フォルスコリ
(Wikipediaより引用)

基盤研での細胞毒性・Transcriptome解析

Human Primary Hepatocyte



- 1.2×10^6 cells/plate
- 150, 50, 15, 0 μ g/mL

2 hr

8 hr

24 hr

1. Cytotoxicity
2. Gene expression

1. Cytotoxicity
2. Gene expression

1. Cytotoxicity
2. Gene expression

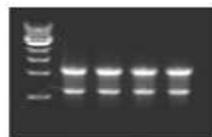
- 薬物動態、脂質・糖代謝に係る遺伝子の変化を示すデータを得た。

核酸抽出

品質チェック

アレイの洗浄/染色

画像解析により数値化



AMED事業で開発中の肝毒性予測システムで解析

作用機序マップ: プロセスの因果関係を可視化
肝毒性作用機序の理解をサポート



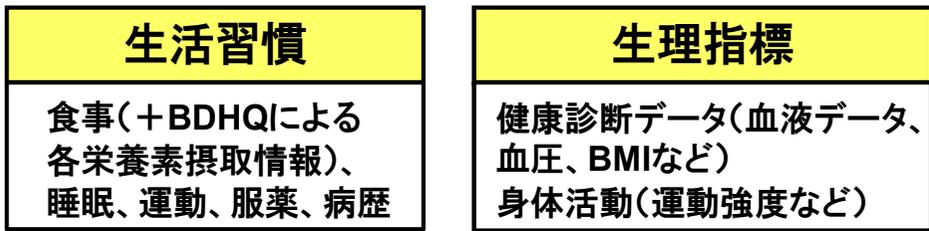
コレウス・フォルスコリ中の成分について、
ヒト肝細胞への影響を遺伝子発現レベルで検出できることを確認！

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

⇒健常人の腸管免疫と腸内細菌データベースを構築したこと、及び周南市並びに新潟県南魚沼市との連携協定や、NPOや企業などとの共同研究を通じ、東京以外の地域差を検証する研究へと拡張させた社会的意義の高い研究である。またテレビ放送や新聞、雑誌等でも大きく取り扱われ、社会的な注目度も高い。

共同研究数: 18件

日本各地にお住まいの健康な約1,000名の生活習慣・健診情報 + 血液、DNA + 糞便(保存液、凍結) + 唾液(シナジー研究)

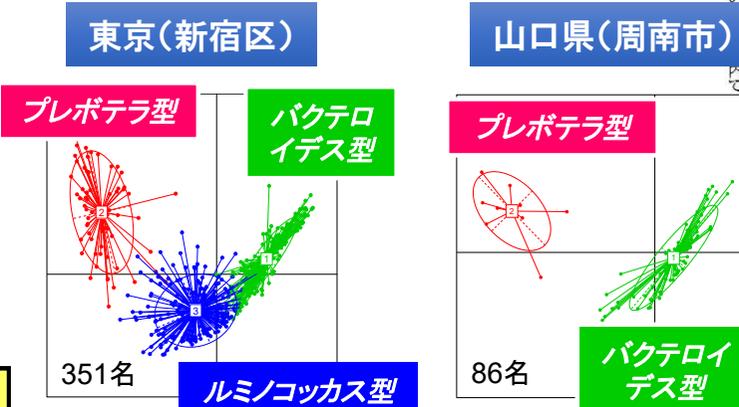


統合データベースの作成

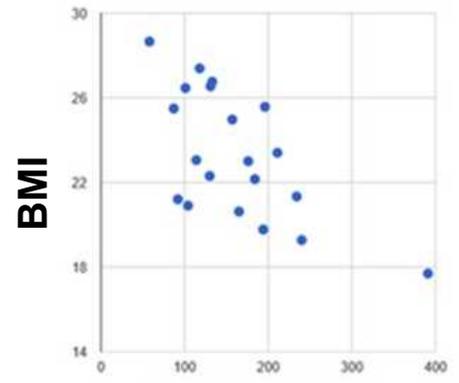


食事-マイクロバイオーム-疾患発症のメカニズム解明を目指したデータベースと、自治体、アカデミア、企業との共同研究体制を構築

食生活と関連する腸内細菌叢の地域特性を発見



本システムを用い、BMIと逆相関する菌を同定し、その効果を動物モデルで検証中



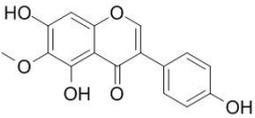
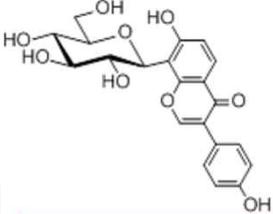
周南市職員は「野菜不足」
腸内細菌調査 女性は飲酒量多め

周南市職員は野菜不足で女性の飲酒量が多め。腸内細菌と生活習慣、健康意識に関する調査結果が明らかになった。調査は継続し、同病院の健康増進に役立てる。市職員の宿願者80人が対象。食事や運動習慣についての質問票を提出してもらった。

活動している細菌の構成タイプを調べた。その結果、たんぱく質や動物性脂肪を多く摂取しているタイプが全体の8割を占めた。野菜不足が腸内細菌の構成に影響している可能性がある。また、女性の飲酒量が全平均の倍近いことも明らかになった。生活習慣病リスクを高める原因を飲む女性の割合も全平均を上回った。同研究は新潟県南魚沼市と連携して分析を進めており、対象とした分析も進められている。

(三浦敦)

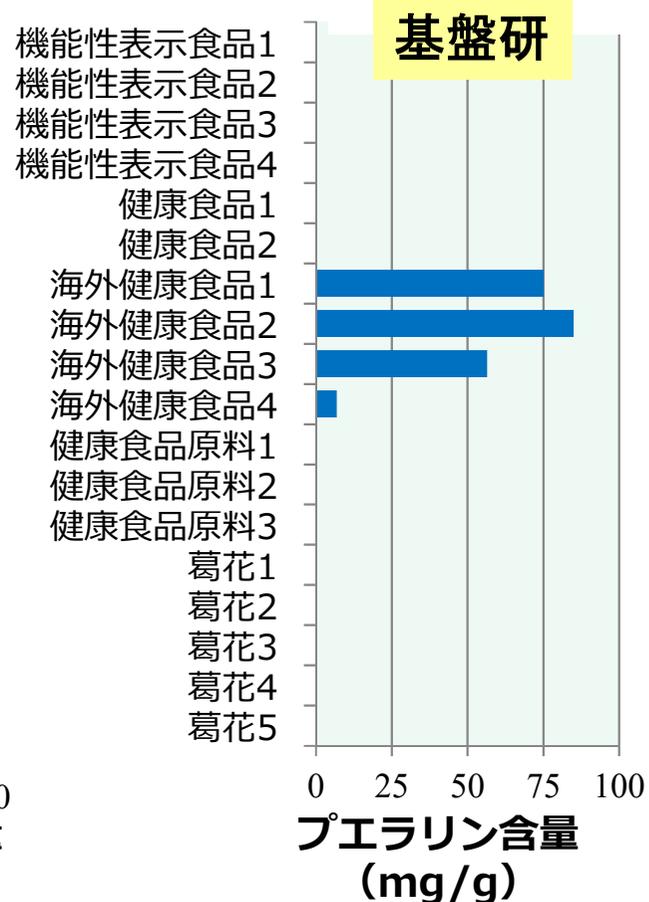
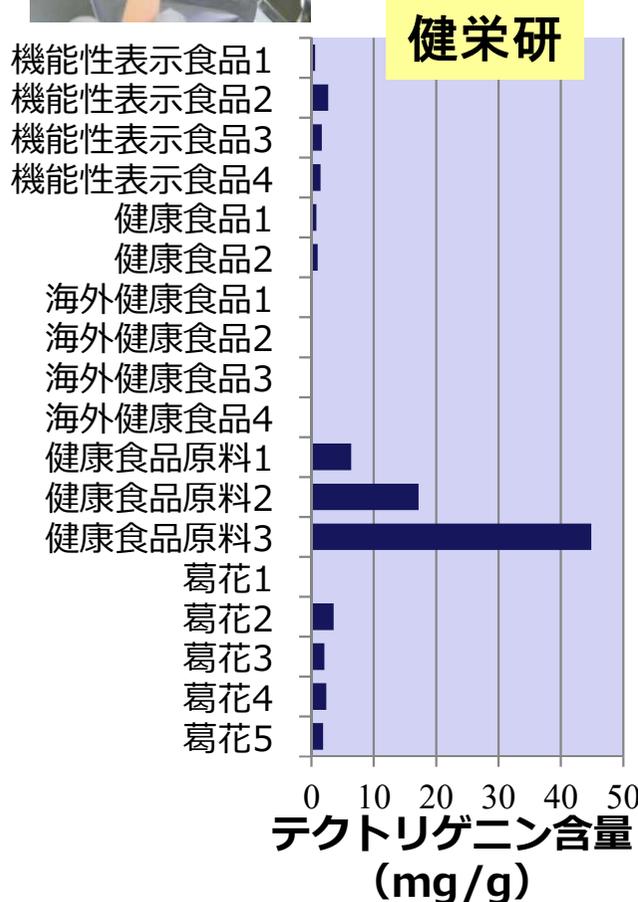
植物由来の健康食品・健康機能表示食品の品質評価

機能性成分	薬効成分
	
葛の花由来イソフラボン類 テクトリゲニン	プエラリン

成分分析の結果

- 葛の花由来イソフラボン類であるテクトリゲニン（機能性成分）は機能性表示食品、国内健康食品、原料の全てに検出された。
- プエラリン（薬効成分）は機能性表示食品、国内健康食品、原料、中国産市場流通素材（葛花）にはいずれも検出されなかったが、葛根を含む海外健康食品から検出された。

海外の葛含有健康食品の過剰摂取には注意が必要



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

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

- 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検討を繰り返すとともに、組織の見直しに関する議論を進めた。平成29年度においては、医薬基盤研究所に「難治性疾患研究開発・支援センター」及び「ワクチン・アジュバント研究センター」等を設置、国立健康・栄養研究所においては、6部2センター体制から5部1センター体制へ移行した。
- 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を設置し、毎月一回（年12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。
- 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5回（平成28年度実績：6回）、東京においては11回（平成28年度実績：11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（1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29年度の日本医療研究開発機構の委託費の採択は、代表研究者として17件約19.5億円、分担研究者として32件約1.7億円であった。また、48件の特許出願を行い、6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、前年度に引き続き、シナジー研究活動を継続して行った。
 - ・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

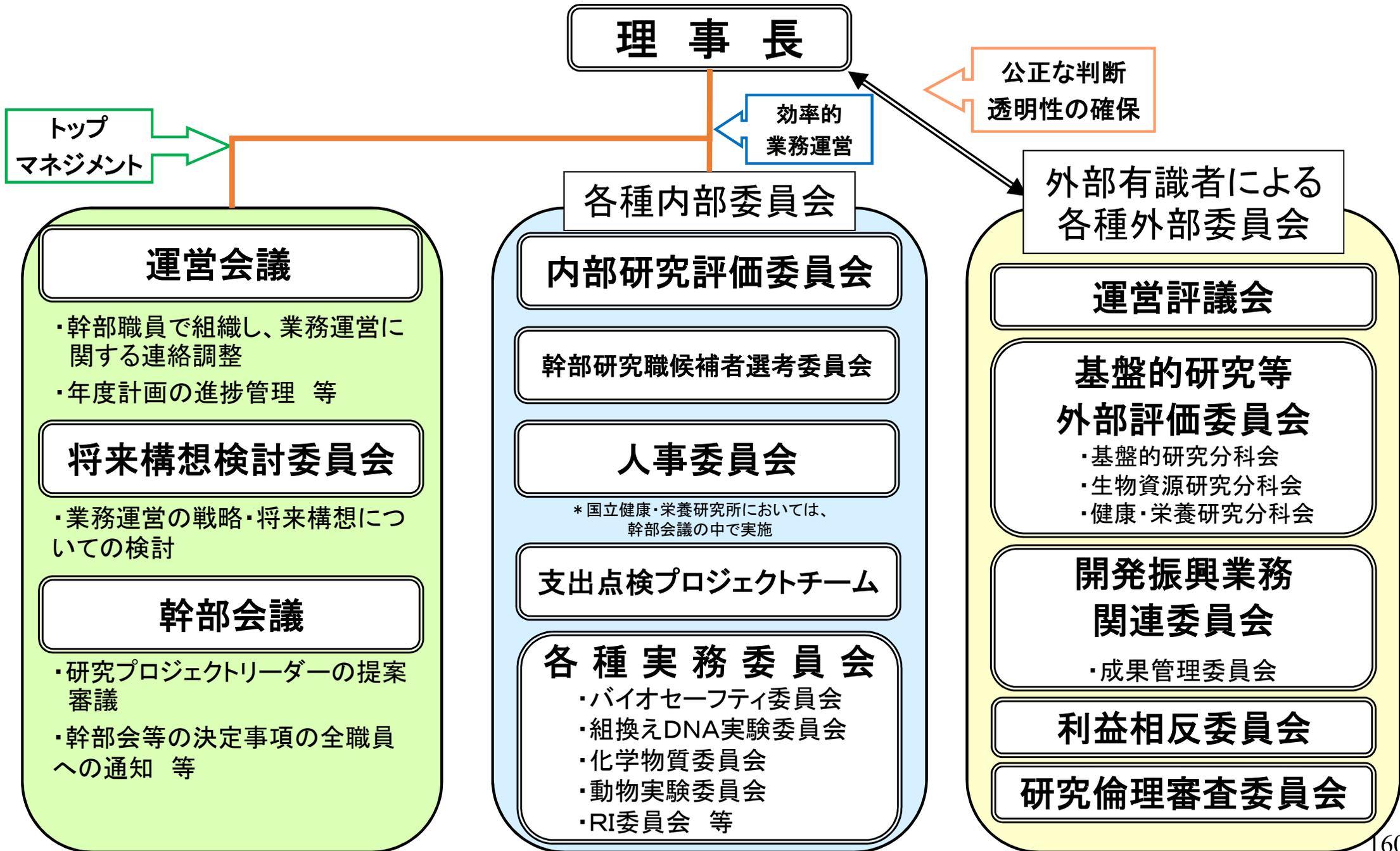
(3) 業務運営の効率化に伴う経費節減等

- 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29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。また、調達内容の見直しや調達方法、コスト縮減、複数業者の参加についても、契約監視委員会からの意見を反映し、改善に取り組んだ。
- 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。
- 本研究所におけ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93.7）が、事務職員のラスパイレス指数（年齢勘案）は113.6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29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。
- 前年度に1者応札・1者応募となっていた案件は、公告期間のさらなる延長や履行期間の延長を行い、改善に向けた取り組みを行った。
- 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環境の整備の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



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推進

○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)

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29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））	113.6
（研究職）	93.7

☆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(20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

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

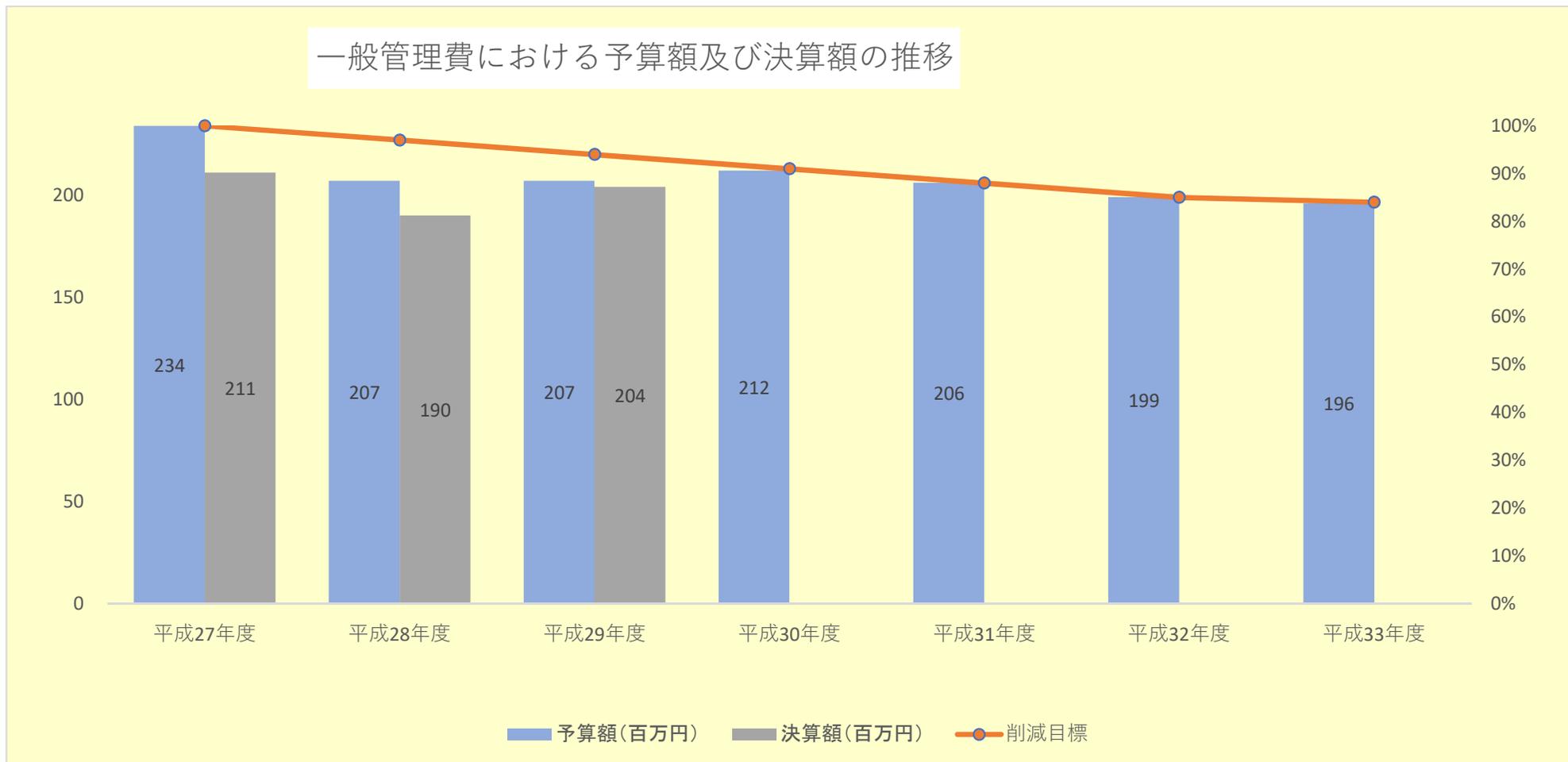
* 行政職俸給表(一)140,319人(「平成29年8月 国家公務員給与の概要」)

◎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。



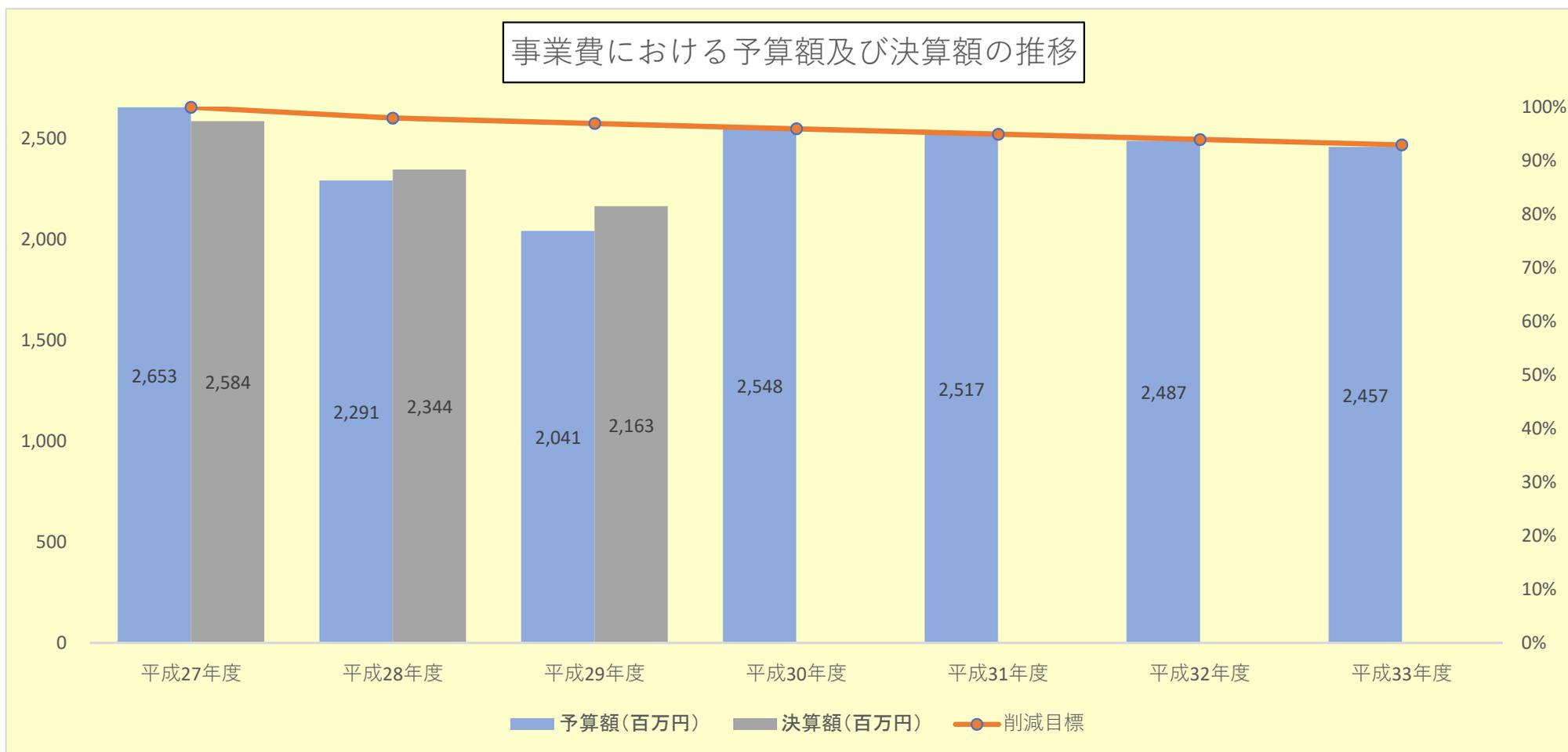
決算額は予算額に比べ98.6%となり1.4%減

◎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103.4%となり3.4%超過

◎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48件、登録6件**

論文発表 → **査読付論文掲載数 235報**
 うち、インパクトファクター2以上の論文: **166報**

学会発表 → **国際学会: 119回**
国内学会: 479回



◎業務の電子化

○AMED委託研究等の件数・金額

区分	平成29年度	
	件数	金額 (千円)
AMED委託研究 (代表課題)	17	1,949,926
AMED委託研究 (分担課題)	32	172,759
厚生労働科学研究費補助金	8	89,960
文部科学研究費補助金	93	271,390
共同研究	111	388,006
受託研究	31	713,970
奨励寄附金	14	35,874

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

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

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平成29年4月28日に完了した。

○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399,943千円、積立金927,625千円及び当期末処分利益697,998千円の合計2,025,566千円となった。

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。

利益剰余金の発生要因

開発振興勘定

29年当期未処分利益 約6.98億円

(うち当期純利益 約5.3億円 前中期目標期間繰越積立金取崩額 約1.68億円)

(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
- 会計基準の変更により、従来は残額が運営費交付金債務として残り、中長期計画終了時に収益化していたものが、每期収益化するようになったもの。

29年度決算に係る積立金見込額 約6.98億円

(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

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和歌山圃場については、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

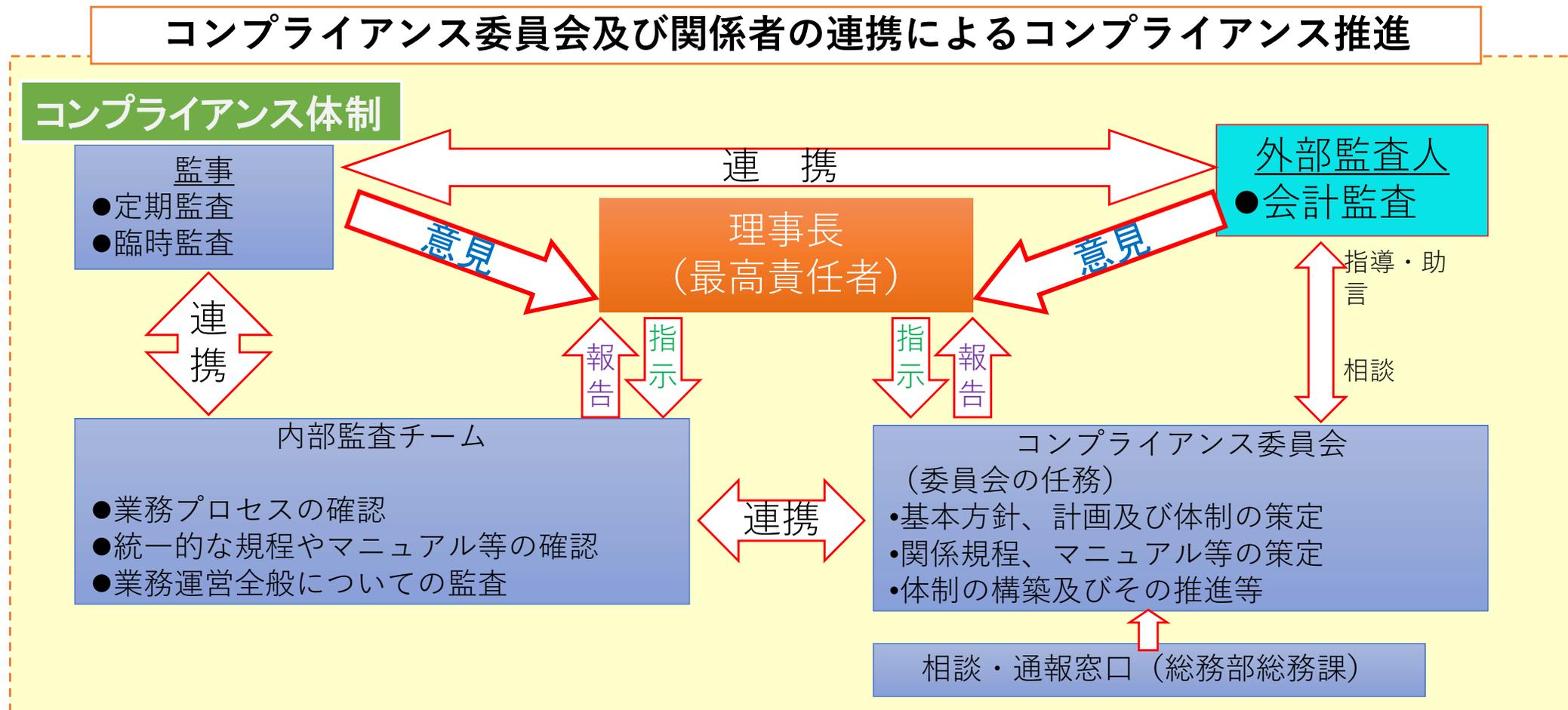
その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- 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、毎月一回定期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29年度においては、2つのセンターを設置した。
- 各研究分野について本研究所主催のセミナーを15回開催（平成28年度実績：15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（10回）（平成28年度実績：10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5回（平成28年度実績：6回）、東京においては11回（平成28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29年11月に開催し、平成28年度の業務実績及び決算について確認等いただくとともに、研究所の役割、5つの研究センターの現在の取組、今後の方向性等についてご意見をいただいた。
- また、補正予算により創薬支援ネットワーク棟の増改築予算を獲得し、28年度中に基本設計を終了させ、30年3月12日に竣工した。
- 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29年度は168,709千円を取崩し、期末残高は399,942,634千円となった
- 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）

- 国立健康・栄養研究所において、業務確認等を行っていた中で、X線骨密度装置の操作に関する法令違反が疑われる事例が発覚した。当該装置の使用を速やかに禁止するとともに、外部の調査機関として第三者委員会を設置した。対象となる被験者に対して説明会を開催するとともに、相談窓口を設け対応を行った。

○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

- ・ 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
- ・ ハラスメント防止に関する研修を实

○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29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29年度 基盤研：5回 健栄研：11回）
- ・ 他機関開催のセミナーへの参加（平成29年度 10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
- ・ デザイン思考に関するワークショップ形式の研修を所内の女性研究者等の育成を目的として実施
- ・ ハラスメント防止研修、アンガーマネジメント研修を実施
- ・ 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28年度の業績評価を踏まえ、平成29年度賞与において反映

クロスアポイントメント制度の導入

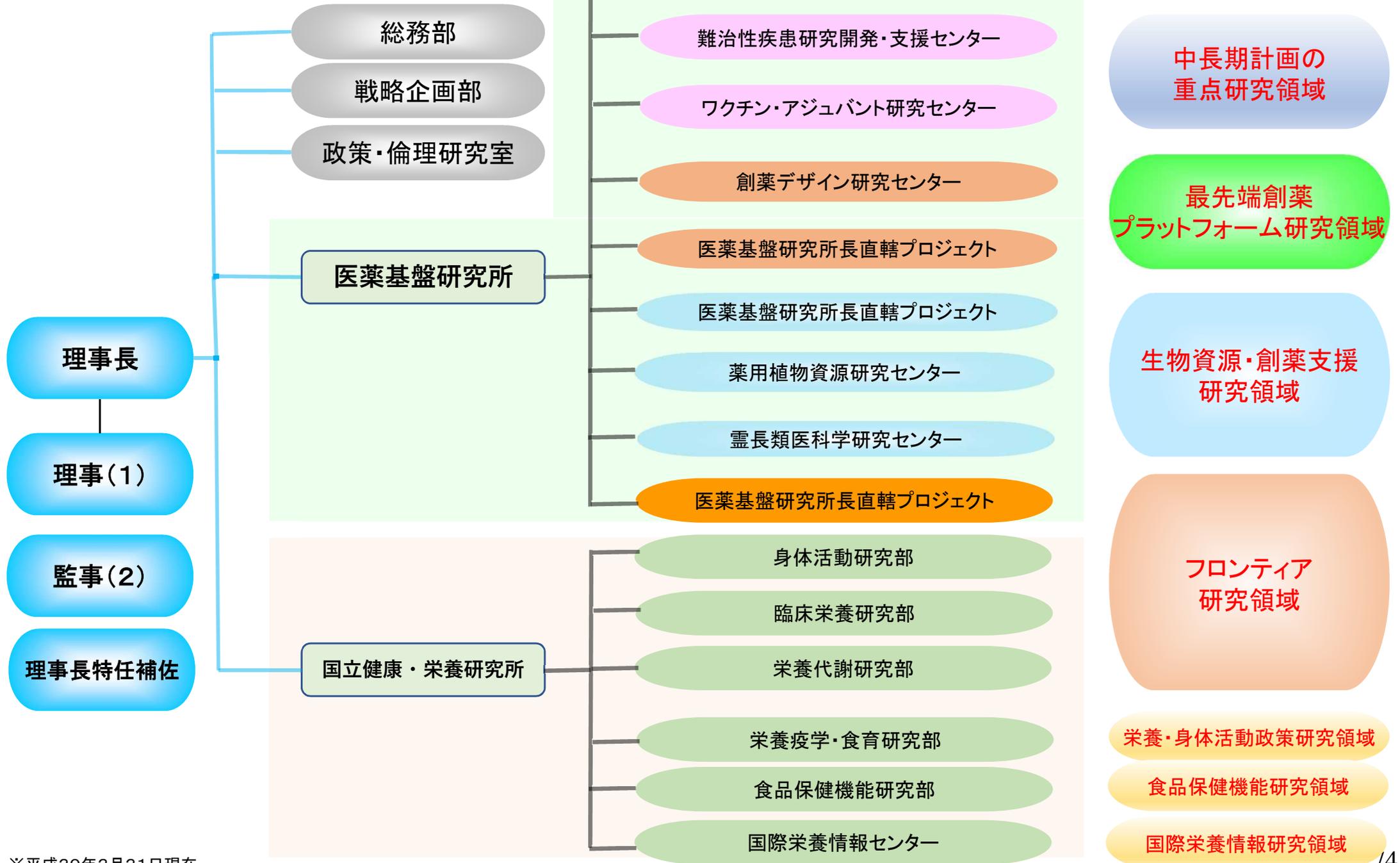
- ・ クロスアポイントメント協定を大学と締結（相互型 1名）

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



○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

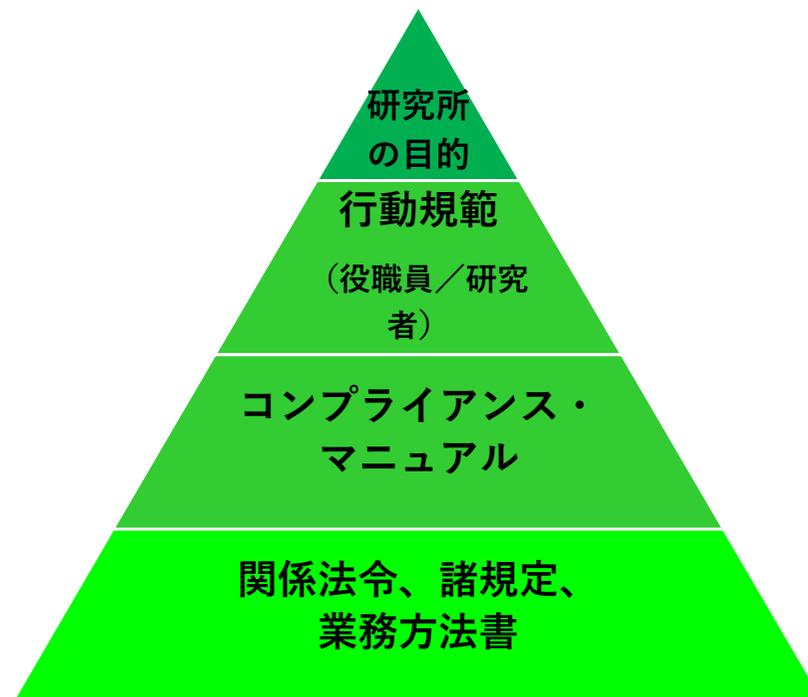
・全体的事項：社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
・その他：倫理規程、兼業規程の遵守、利益相反行為の禁止、株式取引、情報管理 など

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
- ・ ハラスメント防止に関する研修、アンガーマネジメントに関する研修を実施

○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

開発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)

成果管理委員会

役割: 承継業務及び特例業務における評価及び助言
委員: 学識経験者

医薬基盤研究所

中長期計画の 重点研究領域

難治性疾患研究開発・支援センター
ワクチン・アジュバント研究センター

最先端創薬プラットフォーム 研究領域

創薬デザイン研究センター
医薬基盤研究所長直轄プロジェクト

生物資源・創薬支援 研究領域

医薬基盤研究所長直轄プロジェクト
薬用植物資源研究センター
霊長類医科学研究センター

・研究費の追加交付
・プロジェクトの必要性検討

医薬基盤研究所 国立健康・栄養研究所

フロンティア研究領域

医薬基盤研究所長直轄プロジェクト
身体活動研究部
臨床栄養研究部
栄養代謝研究部

国立健康・栄養研究所

栄養・身体活動政策研究領域 栄養疫学・食育研究部
食品保健機能研究領域 食品保健機能研究部
国際栄養情報研究領域 国際栄養情報センター

○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26年度 1,391名
- ・平成27年度 1,070名
- ・平成28年度 1,120名
- ・平成29年度 1,275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26年度 88%
- ・平成27年度 82%
- ・平成28年度 86%
- ・平成29年度 77%

7~8割が、彩
都周辺地域居住
(アンケート結果より)

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14企画

細胞(さいぼう)の中をのぞいてみよう!



ぷよぷよをつくってみよう!!

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センター一般公開

→236名が来場(平成28年度:209名)

○種子島薬用植物資源センター一般公開

→94名が来場(平成28年度:57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

→379名が来場(平成28年度:179名)

○一般向け公開セミナー(国立健康・栄養研究所)

テーマは「健康は腸内細菌とともに守る」

→468名が来場(平成28年度:372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RI区域及びES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現物で国庫納付するため、近畿財務局と協議を進め、平成29年4月28日付で国庫納付を完了した。

○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28年度（参考）		平成29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	13	133,722	8	89,960
うち主任研究者分	6	127,372	4	85,010
厚生労働科学研究費委託費	0	0	0	0
うち主任研究者分	0	0	0	0
文部科学研究費補助金	87	195,526	93	271,390
うち主任研究者分	59	178,574	62	257,383
A M E D 委託費	49	1,599,046	49	2,122,685
うち主任研究者分	24	1,431,807	17	1,949,926
共同研究費	71	246,220	111	388,006
その他受託研究費	17	94,646	31	713,970
奨励寄付金	8	35,782	14	35,874
合 計		2,304,942		3,621,885

- AMED委託費や、受託研究件数が増加したこともあり、全体では前年度と比較して約13億円の増加となった。
 ○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。