

【参考資料】

平成30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）	54
Part 3. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	85
Part 4. 健康と栄養に関する事項	96
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	176
Part 6. 業務運営の効率化に関する事項	187
Part 7. 財務に関する事項	198
Part 8. その他業務運営に関する事項	203

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の業務について

(独)国立健康・栄養研究所

国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

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

健康増進法に基づく業務

国民健康・栄養調査の集計業務や特別用途食品等の表示許可等に係る試験業務

(独)医薬基盤研究所

医薬品等の基盤的技術研究

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

難病・疾患資源研究

研究に必要な生物資源(薬用植物、霊長類を含む)の供給・研究開発

創薬支援スクリーニング

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

医薬品等の開発振興

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発支援等

アカデミア(大学、国立研究機関等)への研究支援(ファンディング)

創薬支援

大学や公的研究機関の優れた基礎研究の成果を医薬品としての実用化につなげるための支援(創薬支援ネットワークの本部機能)

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

健康増進法に基づく業務

医薬品等の基盤的技術研究

難病・疾患資源研究

創薬支援スクリーニング

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発支援等

連携して創薬支援ネットワークの中核を担当

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

○アカデミア(大学、国立研究機関等)への研究支援(ファンディング)

○創薬支援

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所に係る政策体系図

【国の政策等】

健康・医療戦略、健康日本21(第二次)等

【法人の目的】

国民保健の向上

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

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

【法人の事業】

資金の提供、相談、指導・助言等による創薬等の振興

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

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

難病治療等に関する研究・創薬等支援

ワクチン等の研究開発・創薬等支援

安全性等評価系構築に向けた研究・創薬等支援

抗体・核酸に係る創薬等技術の研究・創薬等支援

難病・疾患資源に係る研究・創薬等支援

薬用植物に係る研究・創薬等支援

霊長類に係る研究・創薬等支援

医薬品と食品の相互作用に関する研究

生活習慣病の新しい予防法に関する研究

健康に関する機能性を表示した食品の品質評価に関する研究

身体活動と栄養の相互作用に関する研究

食生活多様化の影響等に関する栄養疫学的研究

健康食品の有効性や健康影響に関する調査研究

施策に寄与する基礎的、独創的、萌芽的研究

健康増進法、食品表示法の規定に基づく法定業務

国民健康・栄養調査に関する業務

特別用途食品等の収去試験、許可試験に関する業務

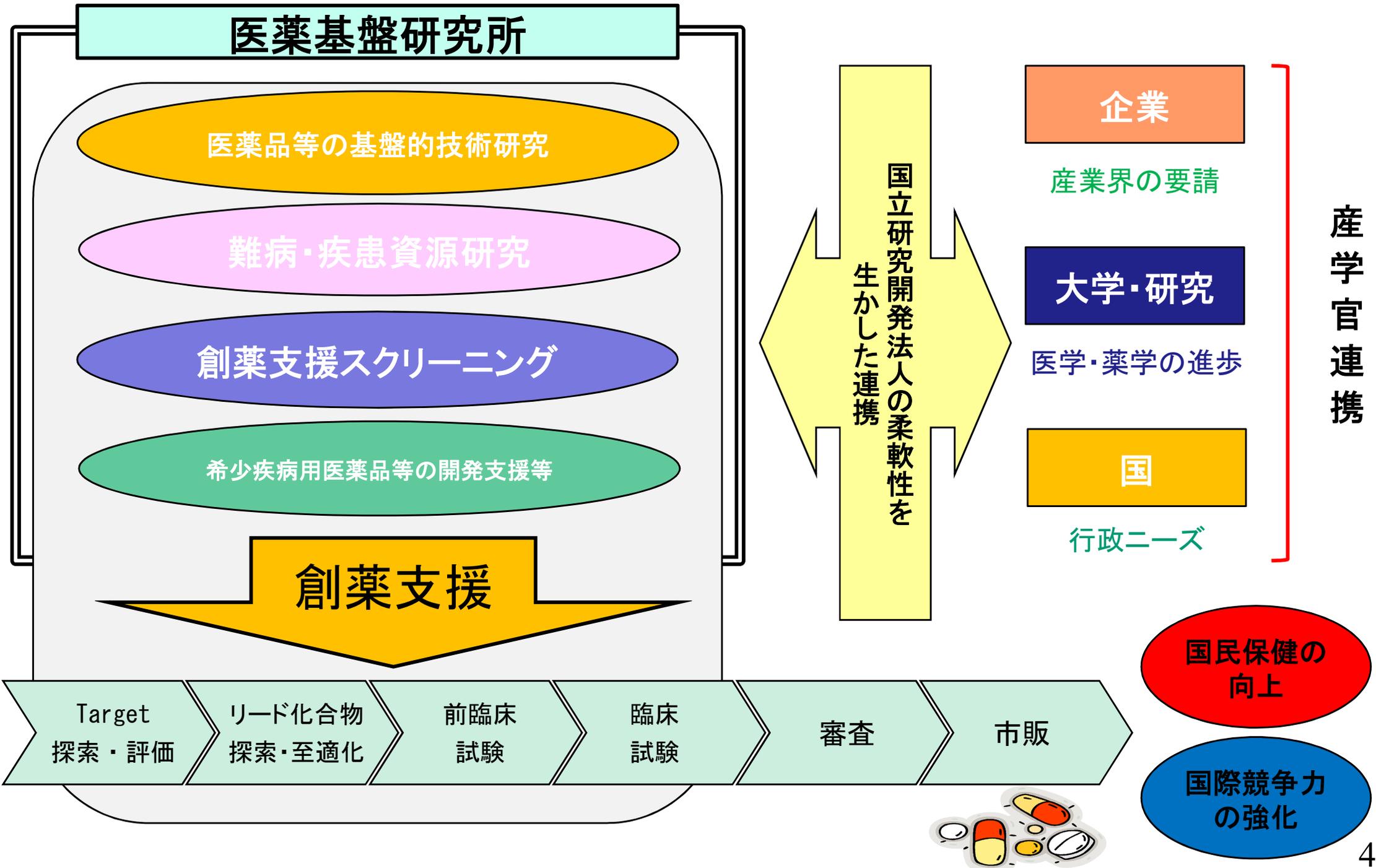
健康・栄養問題改善のための国際協力、情報発信等

健康と栄養に関する国際協力とWHO協力センターとしての活動

産学連携等による共同研究・人材育成

健全な生活習慣の普及・啓発のための情報発信

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所における創薬支援



医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

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

(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: KAGAMI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、難治性疾患治療開発・支援室、感染病態制御ワクチンプロジェクト

主な業務実績等

難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

- D-アミノ酸により腎臓病を早期診断する方法を確立した。日本人の約1千万人、世界の8.5億人が罹患している慢性腎臓病の早期診断にD-アミノ酸の一つであるD-セリンが有用であることを発見し、血中D-セリンによって腎機能を推定できることが判明した。また、血液と尿のD-セリンを同時に測定すると、慢性腎臓病の診断に有効であったことから、腎臓病の早期診断によって医療の最適化が行われ、人工透析導入の抑制などに期待される。さらに、現在、腎臓病早期診断方法の開発に基づき、腎臓病診断薬を実用化する準備を進めている。この基盤となる特許出願を6報行ない、研究の成果として腎臓病早期診断方法に関する論文を投稿し、受理された。実用化に向けた歩みを着実に進んでおり、近い将来、実臨床で使用されるようになる。
- 前年度までに見出した、大腸がんの早期診断マーカーとなる血液中のエクソソームについて、定量法及び自動精製法の構築を行った。
- 細胞膜や間質組織(血管)に発現するターゲットタンパク質をラベル化可能な人工ビオチンと、それに特異的に結合可能な改変型ストレプトアビジンの最適化を実施した。この結果、プロテオーム解析の精製において、内在性のビオチンの影響を受けないシステムを確立することができ、また、これまで回収が困難であった複数膜貫通型の膜蛋白質が多く同定される傾向が認められた。
- 電子カルテから得られた診療データと、それに紐づく検体を用いた各種オミクスデータ収集についての予備検討及び、文献からのマニュアルキュレーションとTargetMineへの既存データベースの統合による疾患-遺伝子関連性データの統合基盤を構築を実行した。また、薬物動態の高精度な予測に向けたデータベースを構築し、各種予測モデルの構築を行った。これらのAIを用いた創薬基盤の構築と並行して、これまでに開発したソフトウェアやデータベースを用いた共同研究も推進した。
- 急性骨髄性白血病患者の高頻度に見られる変異型NPM1について、作用メカニズムの解明と創薬研究を進め、変異型NPM1が核外輸送因子と協調的に働き病態に寄与していることが明らかとなった。また、フラビウイルス感染症に対して、独自のスクリーニング系を立ち上げ、候補化合物を得ることが出来た。
- 野生型ウテログロブリンをベースとした抗体誘導体を二重特異性抗体として利用するために、ヘテロ二量体を作成しうるアミノ酸変異体の組合せを見出し、PCT出願に至った。また、抗体をモダリティとする様々なターゲットに対する抗体作製技術を提供しており、前年度までに開発してきたファージ抗体ライブラリ由来の抗体の開発とともに、ファージ抗体ライブラリの提供を継続している。
- がんオルガノイドや内視鏡生検検体を用いて、リン酸化プロテオーム情報からキナーゼの活性化情報を取得し、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を見出す手法を開発した。
- ヒト肝細胞に対して肝毒性を誘発する3作用型(肝細胞傷害型、胆汁うっ滞型、混合型)の新たな8薬剤を選定し(昨年度までに延べ20薬剤)、発現変動が認められるmicroRNA 1142分子を同定した。これらのプロファイリングデータをデータベースに収載することで、次年度予定している肝毒性予測プログラムの実用化に寄与した。
- 難病患者を対象とする臨床試験情報から抽出した開発薬物と、その標的遺伝子/パスウェイを解析し、論文報告およびデータベース開発を行った。
- ICU入院中の重症呼吸不全(ARDS)患者の気道液を用いて細菌叢のマイクロバイオーム解析を行った。その結果、ARDSの気道から腸内細菌を検出し、腸内細菌が肺内に移行する可能性が示唆された。
- 加齢関連呼吸器疾患の患者検体を用いて多階層のオミクス解析を行う準備を整えた。またマウスモデルを用いてシングルセル解析、エピジェネティクス解析を行った。
- マウスモデルを用いた検討から、ARDSや敗血症では、下肢の筋肉において萎縮マーカーの発現が亢進し、筋力が低下すること、また、下肢を固定して廃用状態においてはそれらの変化が増幅されることがわかった。

- 発足

2017年7月

- 目的

慢性腎臓病に対する新たな診断薬と治療法の開発

- アプローチ

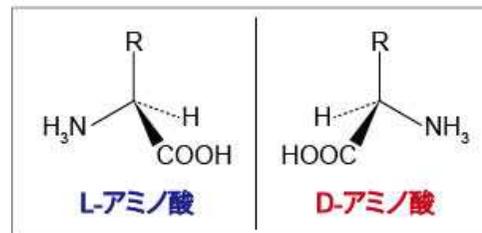
最先端の技術基盤の応用と開発。

産学連携を推進し、オールジャパンの研究展開を目指す。

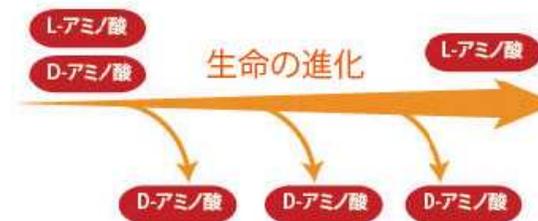
- 現在の達成

2017年度 国際特許2件、2018年度 特許6件出願
臨床検査薬開発のための臨床治験の準備中

キラルアミノ酸

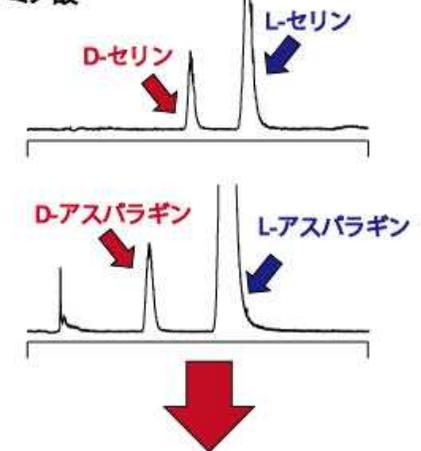


生命の進化の過程でD-アミノ酸は排除されてきました。



しかしごく微量のD-アミノ酸は体内に存在します。

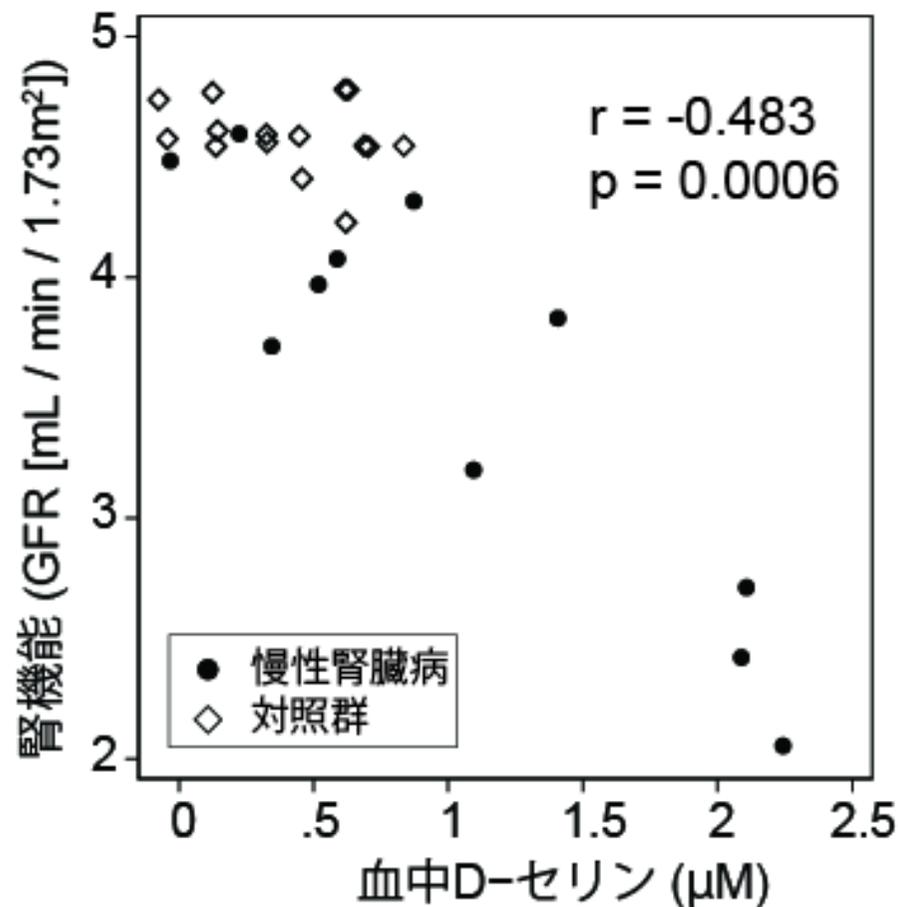
腎臓病患者で検出されたD-アミノ酸



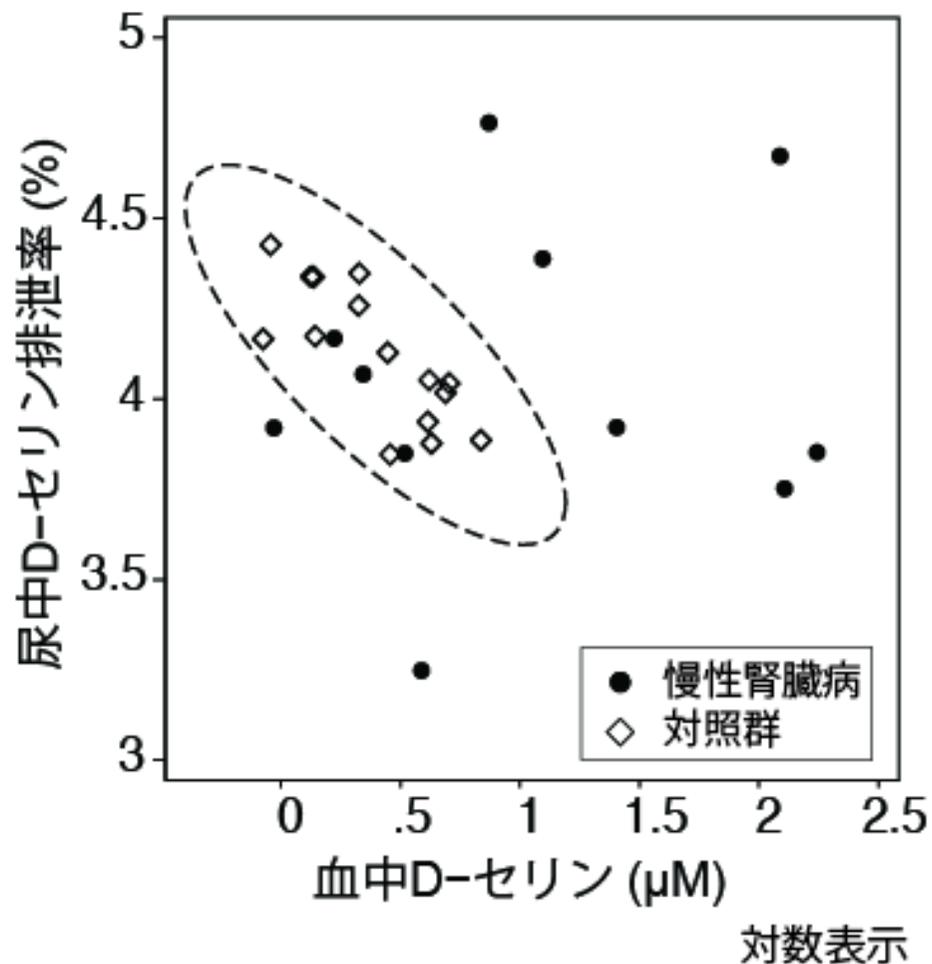
メカニズムの解明から生命現象の解明にまで迫ります。

D-セリンは腎臓機能の推定と腎臓病の診断に有用である。

血中D-セリンは腎機能推定に有用である。



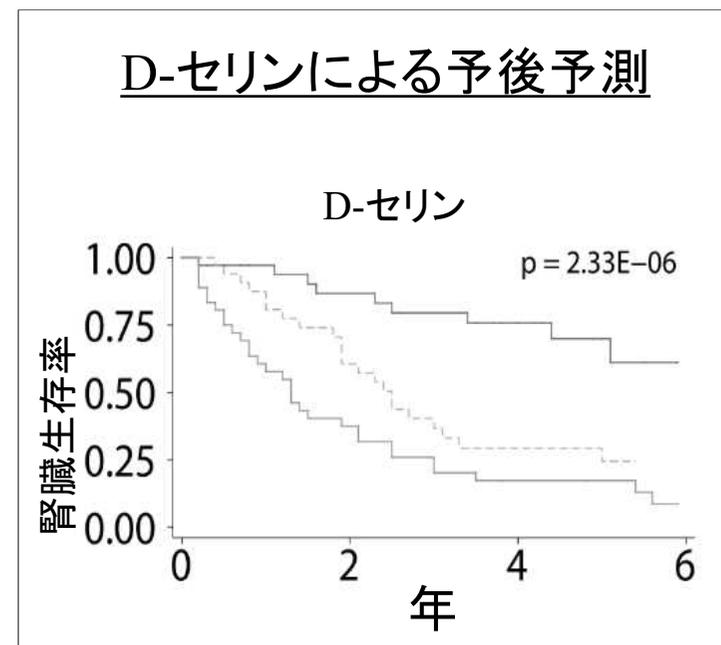
D-セリン体内動態 (尿排泄と血中の組み合わせ)は腎臓病検出に有用である。



D-セリン動態は腎臓病の評価に有用である。

慢性腎臓病の最大の課題

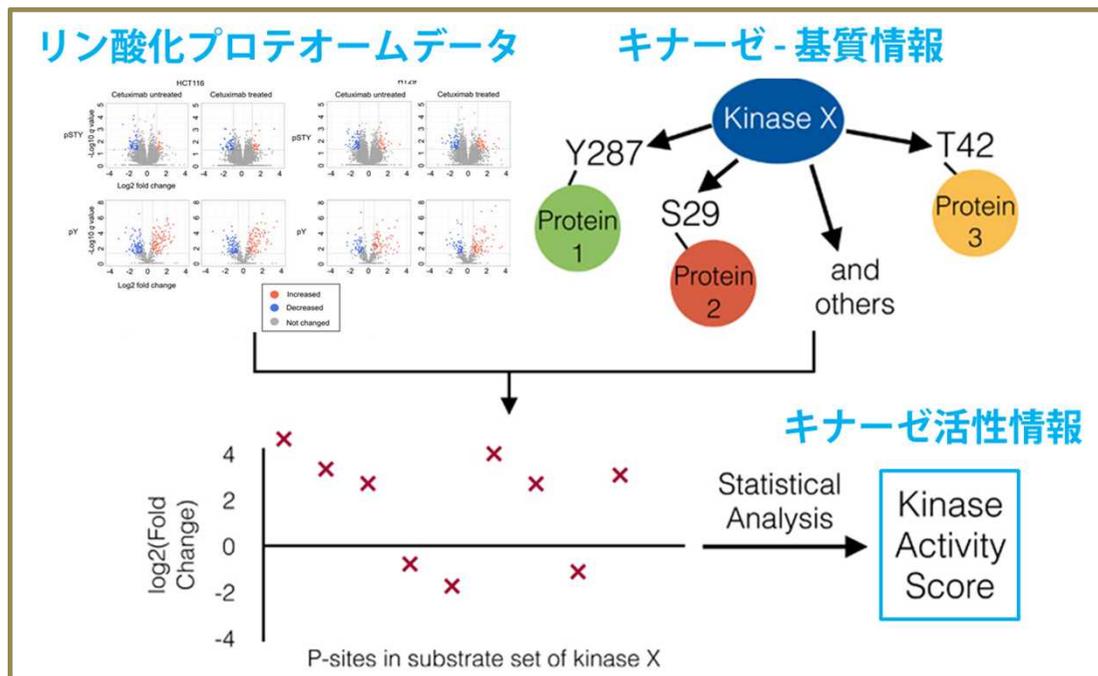
- ①. 早期診断法がない。
- ②. 予後を予測することができない。
- ③. 根本的な治療法がない。



D-セリンは腎臓マーカーとして、予後予測、腎機能推定、早期スクリーニングに有用である。

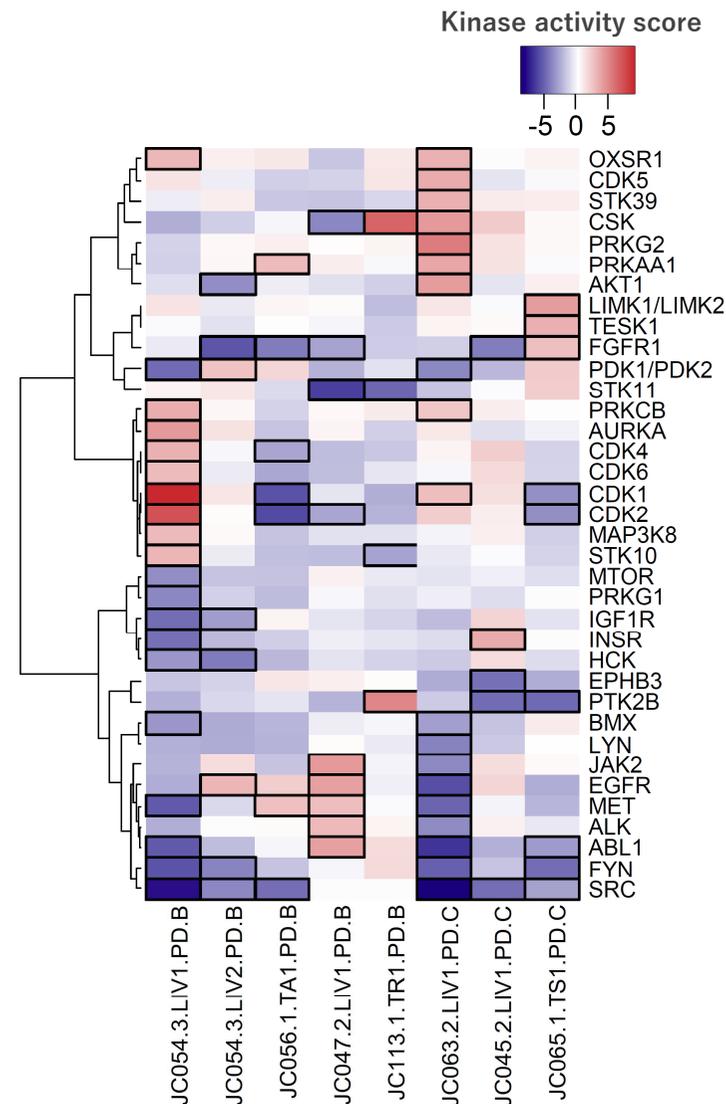
D-アミノ酸研究は腎臓病/難病の課題解決に有用である。

Kinase Substrate Enrichment Analysis (KSEA)



リン酸化プロテオームの深度が
KSEAの網羅性・正確性に重要

キナーゼ活性プロファイルは、患者特異性が高い
⇒ 癌の個別化医療に有用である可能性



Bmab resistant Cmab resistant

がん研・化学療法センターとの共同研究

Narumi et al, manuscript in preparation

血中exosome大腸がん早期診断マーカーの大規模コホート研究に向けた技術開発

(デンカ生研株式会社との共同開発)

国際特許出願(PCT / JP2018 / 24806)

✓ 定量プラットフォーム開発

ELISA (シングルマーカー)

ANEXA3, A4, A11に対する

モノクローナル抗体を作製

迅速MS解析 (マルチマーカー)

シングルプレックス解析による

マルチマーカー解析系を構築

37マーカー×12検体/日

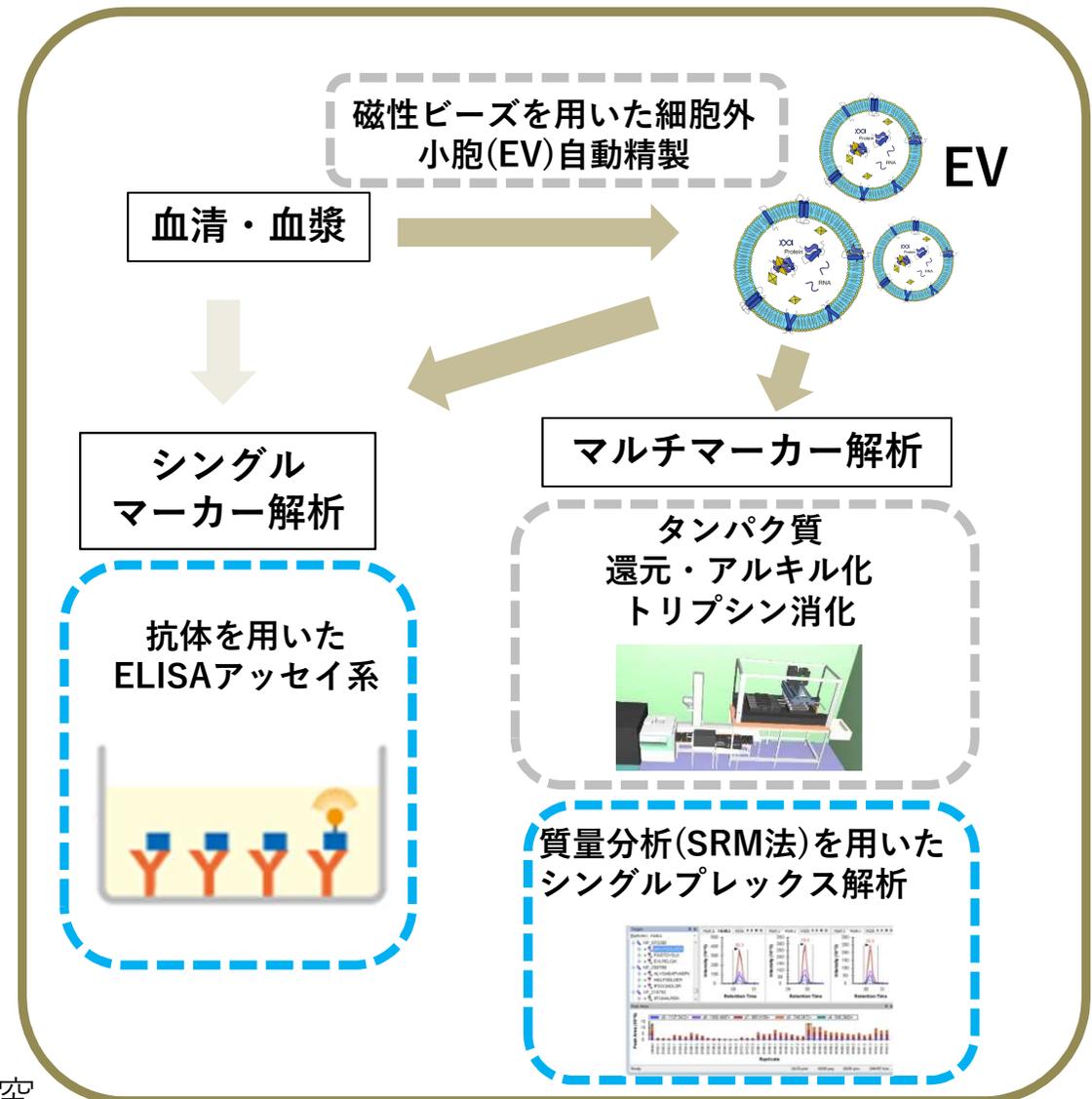
✓ 細胞外小胞精製プラットフォーム開発

超遠心法の代わりに磁性ビーズによる

アフィニティ精製法を用いた

自動精製システムを構築*

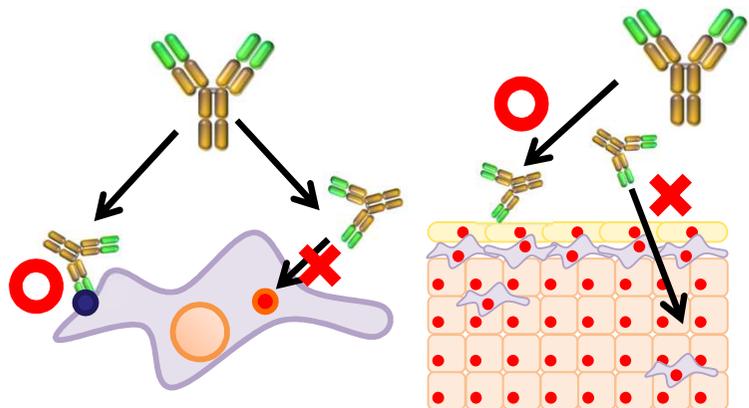
*PRISM事業, 水口リーダーとの所内共同研究



抗体医薬の開発に特化した創薬
ターゲット探索技術の確立

<細胞膜>

<間質組織>



細胞の内外を隔てる細胞膜や臓器の
内外を隔てる間質組織（血管）等の
「インターフェイス」をターゲット
とした創薬開発が有用



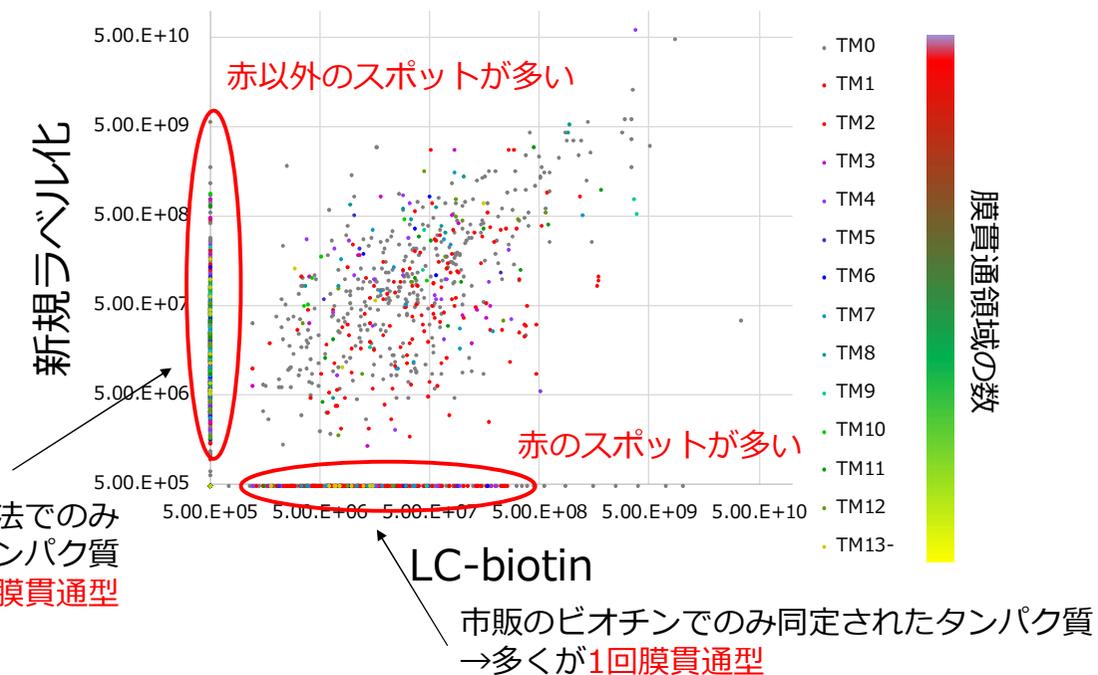
細胞膜や間質組織（血管）に発現する
ターゲットタンパク質を**ラベル化**
→効率の良い創薬ターゲットタンパ
ク質の同定を目指す

新規ラベル化プロテオミクス 技術に資する基盤技術の開発

（最適化支援プロジェクトと共同）

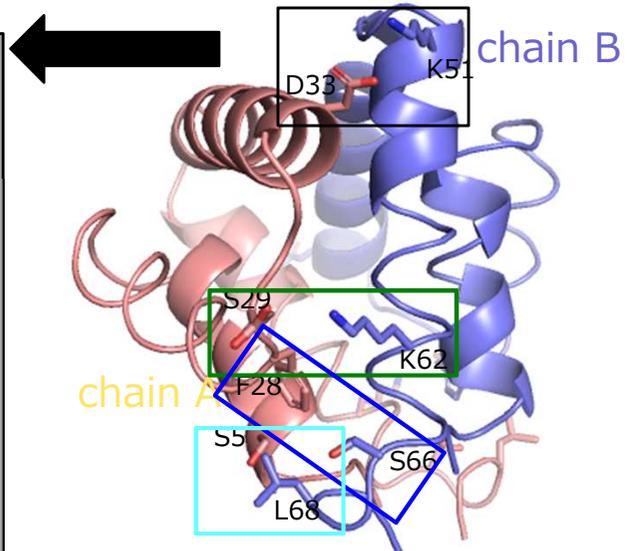
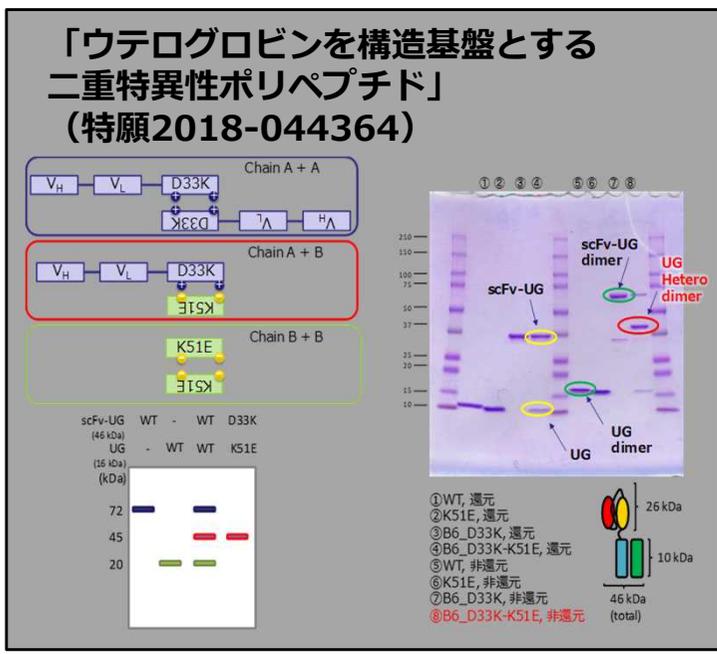
抗体医薬の開発に資する創薬標的タンパク
質の同定方法及び標的タンパク質に対する
抗体の製造方法

PCT/JP2018/005814

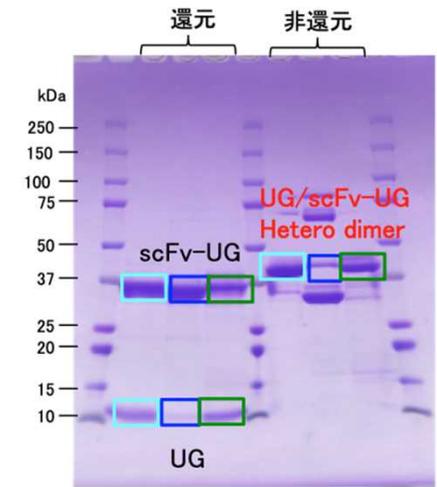


従来の方法では同定が困難な複数膜貫通タンパク質の同定に成功

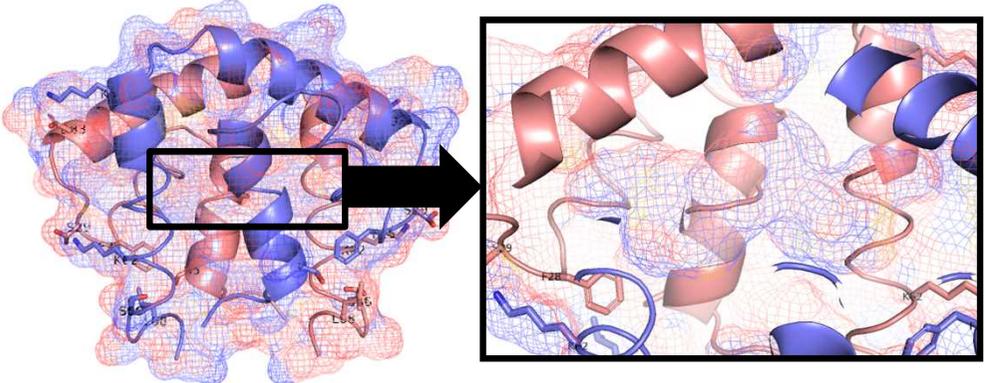
ウテログロビン (UG) を用いた新規抗体様分子の開発



新規組合せを持つUGヘテロ複合体



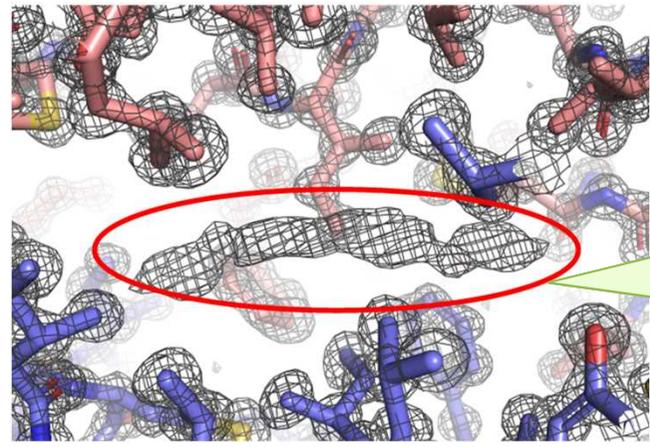
臨床への展開が可能な二重特異性抗体作製技術
「ウテログロビンを構造基盤とする二重特異性ポリペプチド」
本年度PCT出願 (PCT/JP2019/009745)



内部に疎水空間が存在→包接可能な化合物をインシリコ予測

最適化支援プロジェクト
インシリコ創薬支援プロジェクト

▼UGと化合物との共結晶化

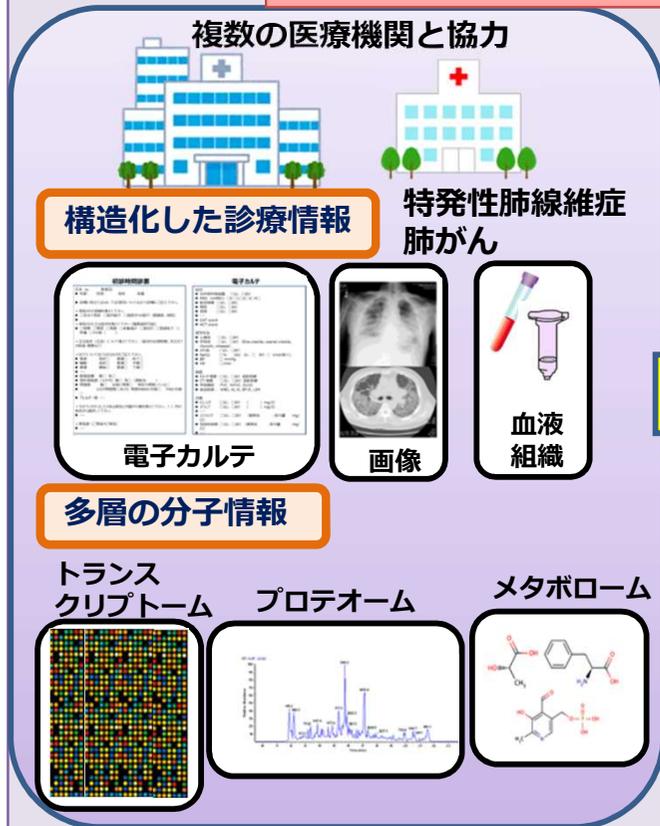


阻水領域に包接に
用いた化合物の存
在が確認された

新規フォーマットを持つ二重特異性抗体の作製に成功

臨床情報

- ・約300件のデータを取得
- ・3連携病院で継続的に構造化診療データが取得できる仕組みを構築



人工知能 (AI)

診療情報と分子情報との紐付



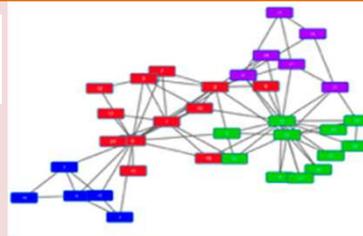
新規治療法の探索

疾患の原因となる生体分子

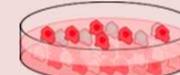
同定された創薬ターゲット候補を細胞および動物により検証

分子ネットワークへのマッピングと解釈

TargetMine



細胞



動物



既知情報

臨床研究文献、分子生物学文献

自然言語処理

- ・ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC) (約100企業・団体、参加者約550名) と連携して、疾患-遺伝子関連性データの統合基盤を構築

統合DB : 薬物動態予測画面

AdmeWebDB Home Compound search PK search Prediction About Contact Help

Prediction

1. Draw a molecule or select a file.

Sketcher File

① 構造を入力

2. Select prediction items.

fu,p (Fraction unbound in plasma) CLint

③ 予測

JSME Molecular Editor by Peter Ertl and Bruno Bienfat

2018年度: Webアプリ公開済モデル

1. 代謝安定性 (CL_{int})
 - 分類モデル
 - 代謝的に不安定な化合物を予測

Esaki et al, *Mol. Inf.* (2018)
2. 血漿タンパク結合率 ($f_{u,p}$)
 - 分類・回帰モデル
 - 市販予測ソフトより高い精度
 - 特に血漿タンパク結合率の高い範囲の予測精度が向上

Watanabe et al, *Mol. Pharm.* (2018)

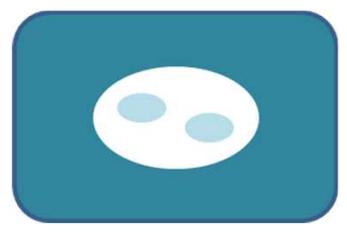
2018年度: 構築済みの予測モデル

1. 溶解度
2. 膜透過性 (Caco-2)
3. 腎排泄予測 (f_e, CL_{int})
4. 脳ホモジネート結合 ($f_{u,b}$) Esaki et al. 論文投稿中

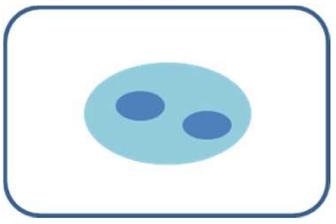
2018年度: 企業との共同研究によるP-gp Efflux Ratio予測モデル構築手法の検討

白血病因子の細胞内動態を指標とした 抗白血病薬の開発

変異型NPM1の細胞内動態を指標と
した抗白血病薬のスクリーニング



変異型NPM1
細胞質

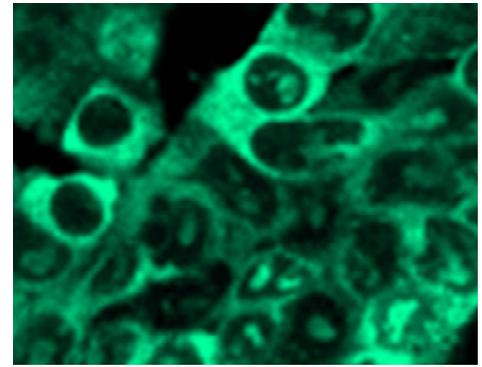


核に戻す薬剤

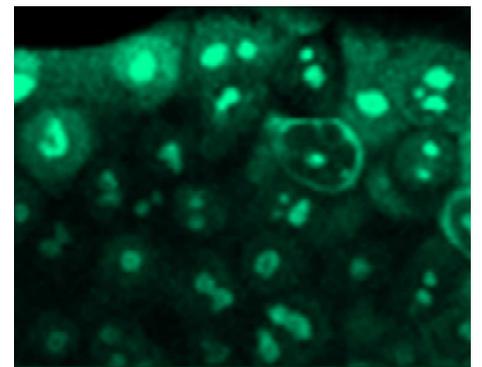


抗がん効果を検証

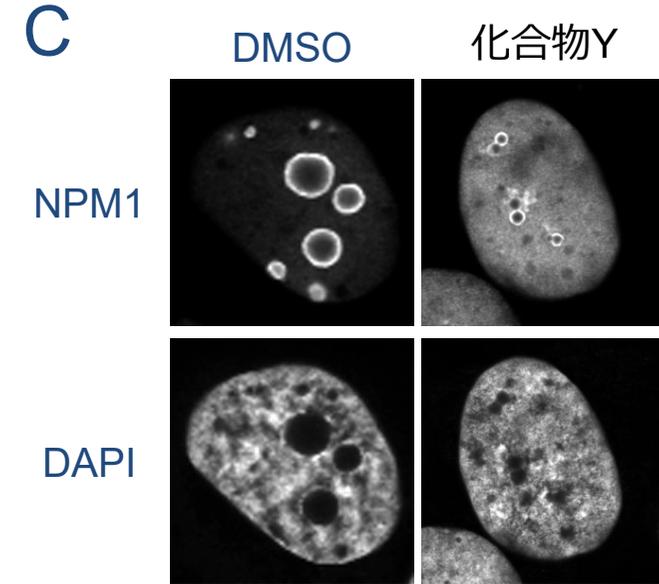
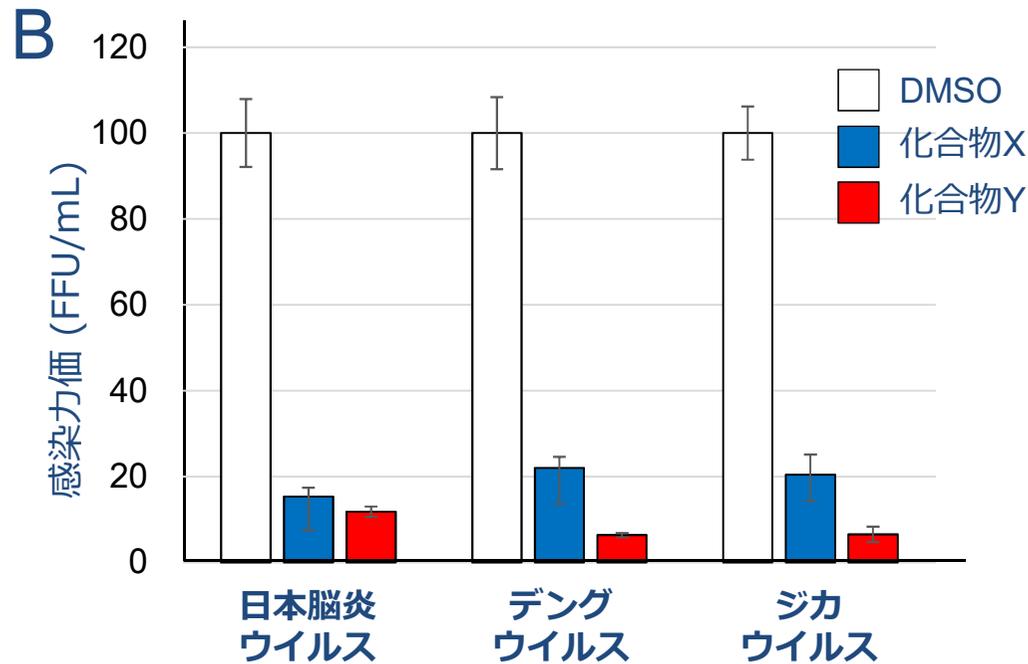
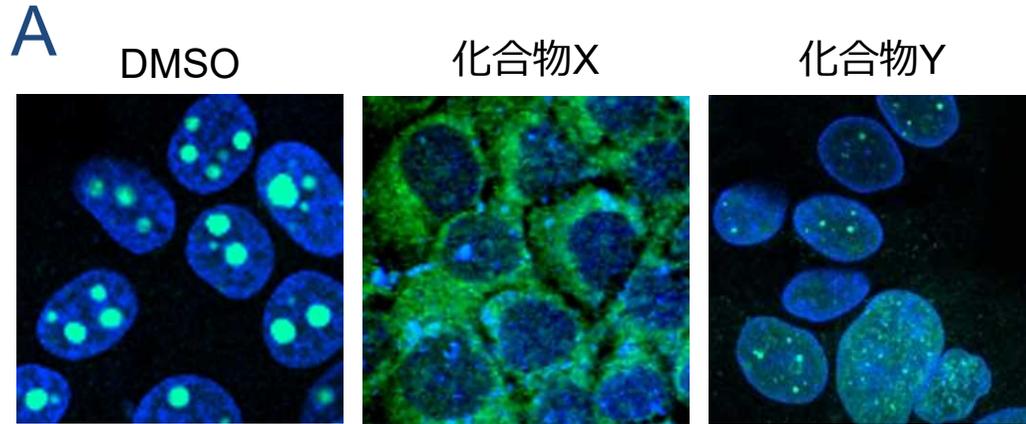
DMSO



薬剤A



ウイルス構成因子の細胞内局在を変化させる 化合物はウイルス複製を抑制する



核小体の形態を変化させる薬剤



ウイルス複製を抑制

- 20種類以上の薬剤取得済み
(特願2017-026027)

”重症呼吸不全・呼吸器ウイルス感染症”

侵襲 病原体（インフルエンザウイルスなど）
非病原体（胃液誤嚥，外傷，骨髄移植など）

① エピゲノム・
クロマチン3D構造

② 神経系と免疫系
のクロストーク

③ 気道・腸管の
マイクロバイオーム
の相互作用

急性増悪

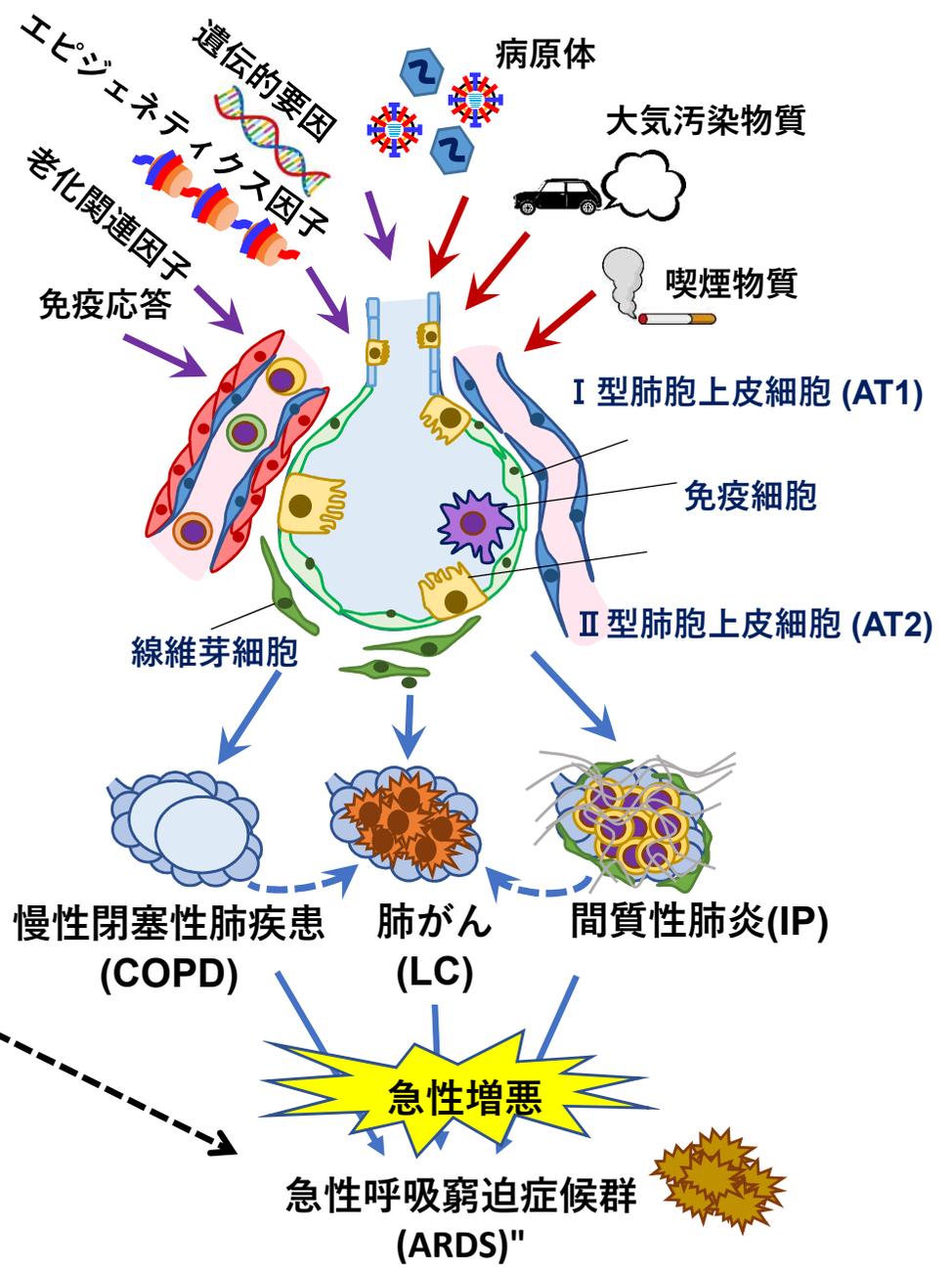
急性呼吸窮迫症候群
(ARDS)''

高率に死亡

生存者：QOLの低下

ICU重症患者のサルコペニア
ICU-acquired weakness (ICUAW)

④ ”加齢関連呼吸器病スペクトラム”



侵襲

病原体（インフルエンザウイルスなど）
非病原体（胃液誤嚥，外傷，骨髄移植など）

成果
エピゲノム・クロマチン3D構造

インフルエンザウイルスが、特定の領域のクロマチン3D構造が変化させて、遺伝子発現を誘導することが判明。
同領域はウイルスの増殖に必須の領域であることが判明。

成果
神経系と免疫系のクロストーク

NPYがインフルエンザ感染時には肺の免疫細胞から産生されることが判明。
このNPYがその受容体であるY1を介して、インフルエンザの重症化に関わっていることが判明。

成果
気道・腸管のマイクロバイオームの相互作用

ARDSの気道から腸内細菌を検出し、腸内細菌が肺内に移行する可能性が示唆された。

急性増悪

急性呼吸窮迫症候群
(ARDS)"

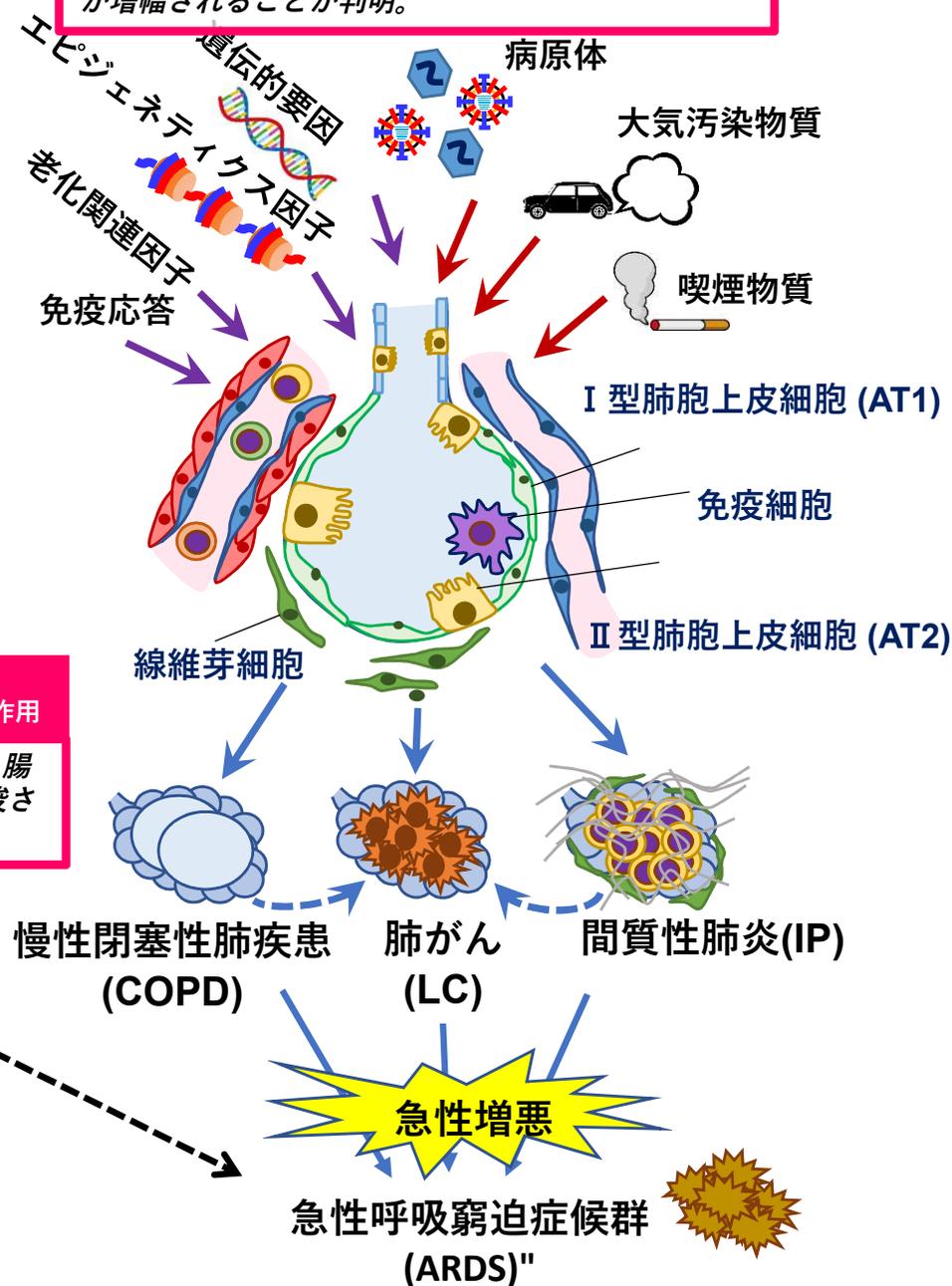
高率に死亡

生存者：QOLの低下

ICU重症患者のサルコペニア
ICU-acquired weakness (ICUAW)

成果
"加齢関連呼吸器病スペクトラム"

マウスモデルを用いた検討から、ARDSや敗血症では、下肢の筋肉において萎縮マーカーの発現が亢進し、筋力が低下することが判明。
下肢を固定して廃用状態においてはそれらの変化が増幅されることが判明。



(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)

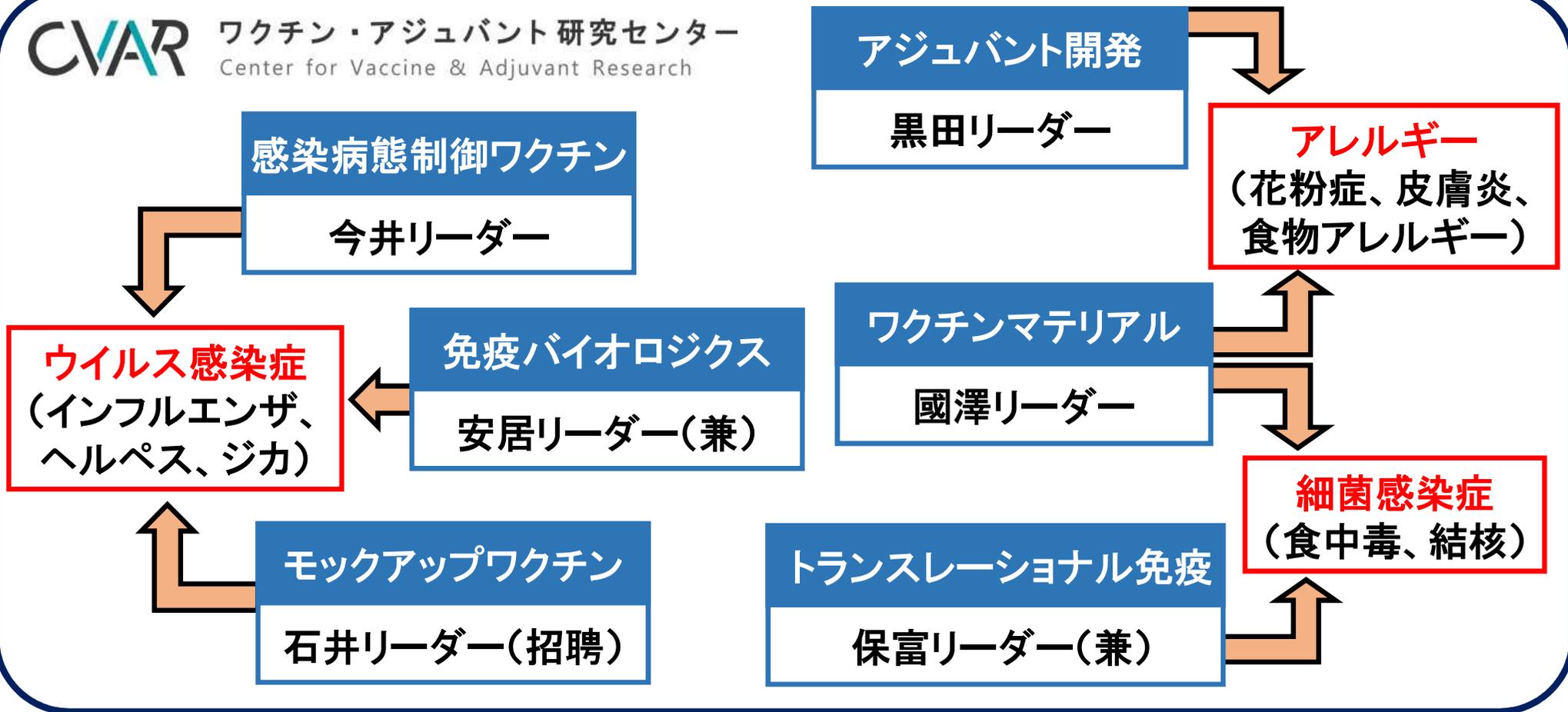
関連するプロジェクト: アジュバント開発プロジェクト、モックアップワクチンプロジェクト、感染症制御プロジェクト、感染病態制御プロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト

主な業務実績等

ワクチン等の研究開発及び創薬等支援

- 2015年に新たに見出した新規アジュバントであるハイドロキシプロピル(HP)βシクロデキストリン(HPβCD)を季節性インフルエンザワクチンのアジュバントとして大阪大学医学部附属病院で臨床試験(医師主導型臨床研究)を行い、平成30年度に詳細の血清学的、免疫学的解析を進め、安全性とアジュバント効果としてのDose Sparing効果を確認。
- 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、EBウイルス感染成立機構解明。特にEBウイルス由来膜タンパクLatent membrane protein-1が2種類の異なったメカニズムにより、宿主免疫監視回避を行っていることを明らかにした。この成果は、EBウイルス関連リンパ増殖疾患の治療戦略構築に貢献した。
- 特殊免疫グロブリン製剤のリコンビナント化を目指し、ヒト末梢血リンパ球より、我々が構築した第2世代開発技術を用いて、ヒトリコンビナント抗体の単離を行った。その結果、破傷風毒素、B型肝炎ウイルス(HBV)HBs抗原に対する機能的ヒト抗体を、それぞれ3種類、6種類同定した。さらに、HBV抗体について、HBs抗体より感染中和活性の高い抗PreS1抗体を、マウスより2種類単離し、これら抗体シーズは部分ヒト化、次世代シーケンサーによる高親和性遺伝子変異の同定を終えた。
- マウス抗ADAMTS13抗体が、後天性von Willebrand症候群の治療抗体として有用性が高いことが示唆されていたので、治療抗体開発として、抗ADAMTS13マウス抗体遺伝子を単離し、リコンビナント化を行うことによって、治療に関して機能を有することを確認。さらに、抗体ヒト化を行うことによって、医薬品シーズとして有用性を高めた。
- Rh血液型不適合発症メカニズムを明らかにするため、RhD、およびRhAG遺伝子ノックアウトマウスを作成。
- 第2世代抗体単離技術を、さらなる改変により、1)より抗体シーズの検出数が多い、2)ヒト以外の動物種からの抗体シーズ単離が可能となる第3世代抗体単離技術を確認した。本法によって、より多くの抗体レパートリーを、医薬品シーズとして提供することを可能とした。
- 細胞医薬における感染コントロール評価法確立に関する研究-包括的ゲノミクス解析による感染微生物検出を行った結果、微量な感染微生物同定法を確立
- インフルエンザウイルスタンパク質と結合する核内蛋白質を同定した。そのなかでエピジェネティクスに関わるヒストンメチル化酵素に着目して解析を進めた結果、インフルエンザウイルスは同酵素との相互作用を介して、非感染状態では遺伝時発現が抑えられている領域のクロマチン3D構造を変化させて遺伝子発現を誘導する。その領域はインフルエンザウイルスの増殖に関わる領域であることが分かった。さらに、がんやCOPDでは、非感染時から同酵素活性は低下し、同領域の遺伝子発現は亢進しており、感染時にこれらの変化がさらに増幅されることから、これはインフルエンザ重症化のメカニズムにつながる可能性が示唆された。
- 神経ペプチドであるNPYがインフルエンザ感染時には肺の免疫細胞から産生され、これがその受容体であるY1を介して、インフルエンザの重症化に関わっていること、またNPYは重症化のバイオマーカーになりうることを、Nature Microbiologyに報告した。
- 主要な細菌性食中毒菌である腸管出血性大腸菌、コレラ、ウェルシュ菌、カンピロバクターを対象にしたワクチン、診断システム開発を進めた。ワクチンに関しては、腸管出血性大腸菌が産生する志賀毒素もしくはコレラ菌が産生するコレラ毒素の一部とウェルシュ菌毒素の一部とをタンパク質工学技術を用いて融合させたワクチンをデザインし、いずれの細菌性食中毒の毒素に対しても中和抗体を長期間誘導できるワクチンを開発すると共に、その作用メカニズムを明らかにした。
- ウェルシュ菌毒素を活用した多価食中毒ワクチンの開発について、ワクチンメーカーとの共同でPCT出願を完了しており、引き続き共同研究を継続。現在、新たに共同研究契約を結んだ診断システムの開発と並行し、ワクチンの製造方法など実用化に向けた研究を開始。また同メーカーと共同でPCT出願を行ったアルカリゲネスの菌体成分を用いたアジュバント開発についても、構造活性相関などの基礎研究と同時に、ワクチンとしての使用方法など実用化に向けた研究を遂行。
- 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」を開催し「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。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31年1月22日に第12回次世代アジュバント研究会を開催するなど新たなアジュバント開発の成果やデータベースの解析結果などを成果として発信。特に、第11回の次世代アジュバント研究会に取材に来ていたNATUREの編集者の提案がきっかけとなり、2018年11月にNatureの本誌にてCVARをはじめとしたアジアのワクチン研究の特集が記事になり、NIBIOHN,特にCVARの活動を世界に発信できた。
- 副作用がなく、さらにワクチン効果の高いBCGとしてサイトカイン抑制分子(SOCS)の拮抗分子を分泌する遺伝子組み換えBCGを作製。

CVAR ワクチン・アジュバント研究センター
Center for Vaccine & Adjuvant Research



所内連携

- 霊長類医科学研究センター
- 創薬デザイン研究センター
- 薬用植物資源研究センター
- 難治性疾患研究開発・支援センター
- 健康・栄養研究所など

ワクチン・アジュバント研究センター連携

アカデミア

- 大阪大学、神戸大学、
- 大阪府立大学、大阪市立
- 大学など

連携大学院や連携協定

企業

国立研究所



東京大学医科学研究所

- ・ 感染・免疫部門
- ・ 感染症国際研究センター
- ・ 国際粘膜ワクチン開発研究センター



微生物学・免疫学

材料科学(DDSなど)、化学、
情報科学など

霊長類医科学研究センター



日本で唯一の付置研病院
臨床試験・研究の拠点

アジュバント研究会も次のステージへ

汎用添加剤シクロデキストリンの アジュバントへのリポジショニングの成功 →企業導出

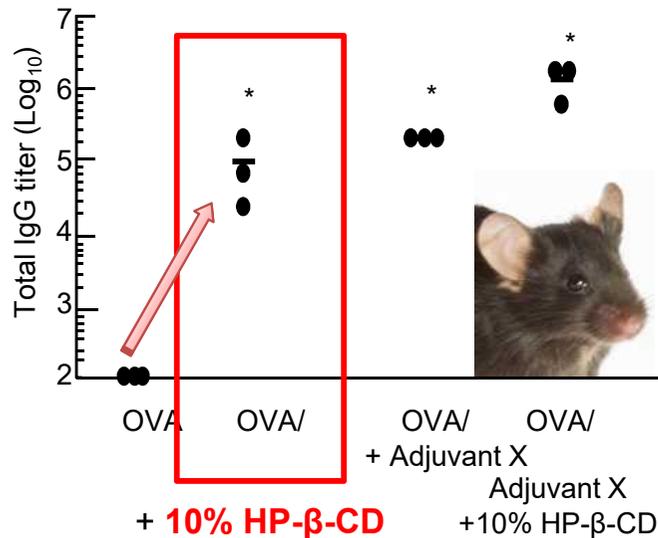
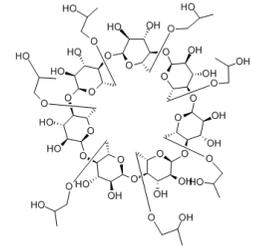
アジュバント開発

発見から3年でヒトに：インフルワクチン臨床試験へ

Onishi M, et al

Hydroxypropyl- β -cyclodextrin spikes local inflammation that induces Th2 cell and T follicular helper cell responses to the coadministered antigen. *J Immunol.* 2015

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



2014
Discovery of HP-bCD as a vaccine adjuvant



Crab eating monkey

2015
Preclinical study (Tox, MOA)

2017

FIH clinical trial

2020-22

Licensure

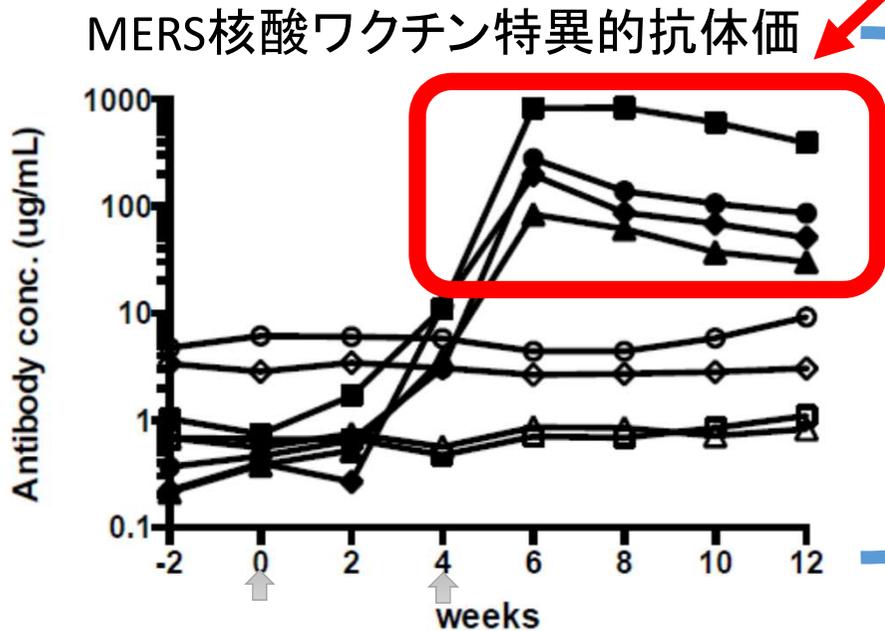
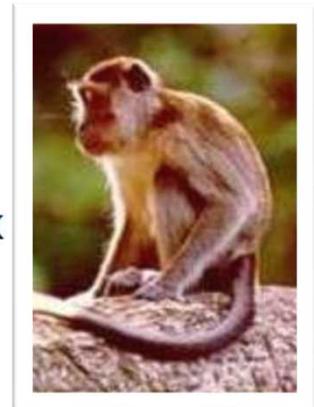


- MERSウイルスに対する核酸を材料とした新世代ワクチンのプロトタイプの開発に成功した。
- マウスでの免疫実験、カニクイザルでの免疫実験を終え、非常によい免疫原性の結果を得た。
- これらの結果に関連して同様のプラットフォーム技術を用いた他のワクチン開発にてAMEDのCiCLE事業に採択された(5年28億 HPVワクチン)。
- ジカ熱ウイルス、パンデミックインフルエンザウイルスに対する核酸ワクチンプロトタイプを作成し、動物試験にて免疫原性を確認した。

新世代ワクチンプロトタイプに関する カニクイザルによる免疫-感染防御実験

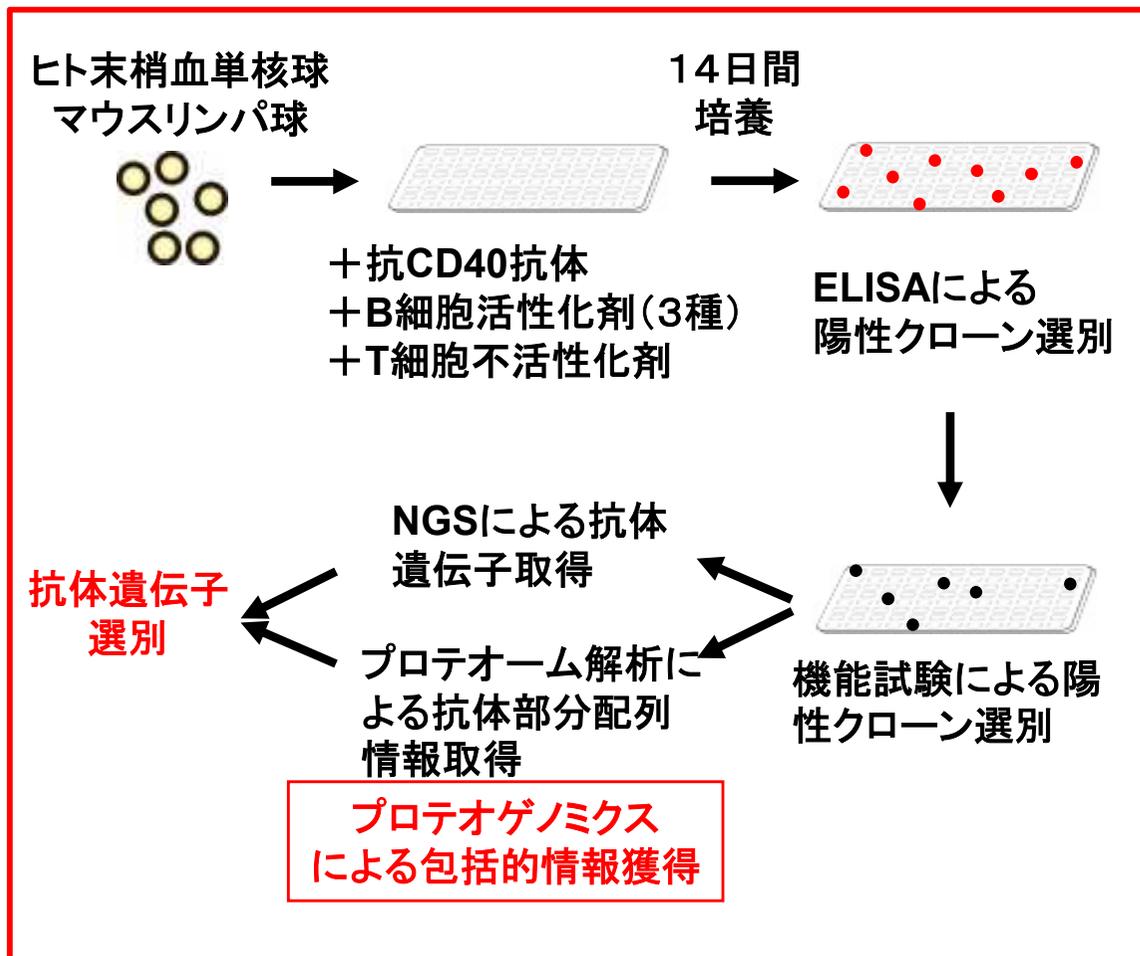
G#	群名称	核酸投与量/head	N	Comment
1	未処置	No vaccine	3	MERS非感作サル
2	MERS核酸ワクチン	容量 0.1 mg	4	必要量 2 mg mRNA
3	コントロール	容量 0.1 mg	4	必要量 2 mg mRNA

成果 2回のMERS核酸ワクチン接種により投与ザル全頭に高いMERS特異的抗体が誘導された！



2019年上半期
MERS-CoV感染実験
(カニクイザル 8頭)
終了—解析中
(霊長類医科学研究センター)

第3世代抗体クローン単離法の確立



- ・従来法(第2世代:EBV改変法)
 - ヒト由来抗体産生細胞のみ適用可
 - 特異的抗体産生細胞の検出が低頻度



- ・第3世代法
 - 全抗体産生細胞活性化を実現
 - 抗体機能試験も網羅した有効抗体の早期取得
 - オミックス技術を併用(プロテオゲノムス)
 - ヒトのみならず全動物種で適用可能

- 適用実例**
- ヒト抗破傷風毒素抗体
 - マウス抗破傷風毒素抗体
 - ヒト抗HBV HBs抗体
 - マウス抗HBV PreS1抗体
 - ヒト抗ジフテリア毒素抗体

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ー抗体・ワクチン標的探索技術

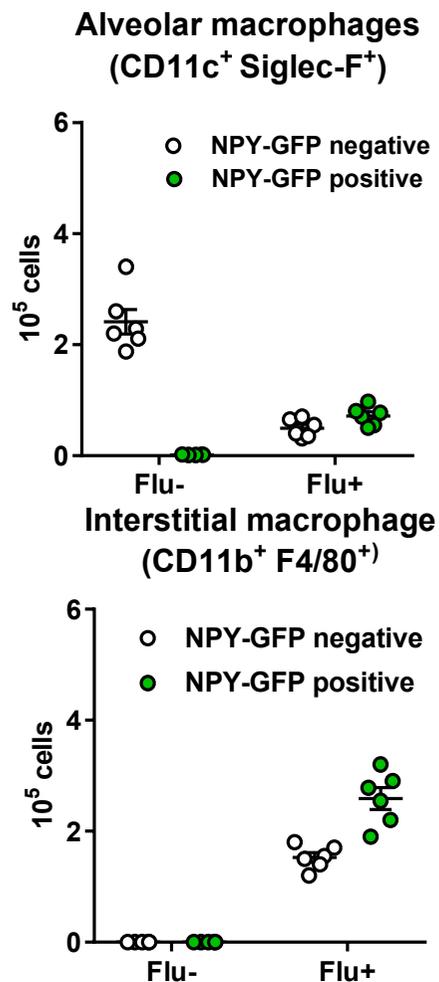
プロジェクト	方法	経過・結果	波及効果
1) 特殊血液製剤	第2世代抗体単離技術による機能的ヒトリコンビナント抗体取得	中和活性を有する破傷風毒素3種、HBV8種をリコンビナント化	抗体医薬への進展と企業技術移転
2) ADAMTS13抗体	抗体遺伝子情報取得とクローン拡大	高親和性抗体情報の獲得とヒト化	抗体医薬への進展と企業技術移転
3) Rhマウス	CRISPR/Cas9によるゲノム編集	RhD、RhAGノックアウトマウスの樹立	血液不適合疾患への治療戦略提供
4) バイオ医薬品評価	NGSとプロテオーム解析の共用	共同研究案件の募集とプロテオーム解析準備	バイオ医薬品の品質管理向上
5) 感染コントロール	NGSによる細胞医薬製品の感染微生物検出	包括的な感染微生物同定法確立	バイオリジクスの安全性向上
6) 次世代抗体単離法	NGSとプロテオーム解析の共用	抗体情報の網羅的取得によるクローン増大	抗体シーズ拡大による抗体医薬の開発促進

神経ペプチドNPYのインフルエンザ重症化における役割

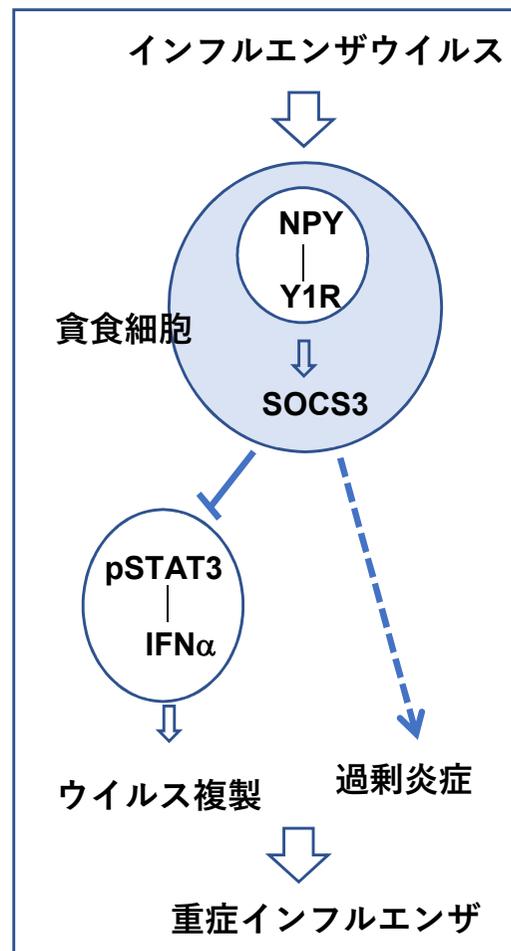
Nature Microbiology 2018に報告・プレスリリース

Fujiwara S., Hoshizaki M., Ichida Y., Lex D., Kuroda E., Ishii KJ., Magi S., Okada M., Takao H., Gando M., Imai H., Hara R., Herzog H., Yoshimura A., Okamura H., Penninger JM., Slutsky AS., Uhlig S., Kuba K., and Imai Y.* Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection. *Nature Microbiology*;4(2):258-268. Nov 2018

肺の貪食細胞で産生



インフルエンザ重症化に関与



研究成果

NPYがインフルエンザ感染時には肺の貪食細胞から産生されることが判明。

このNPYがその受容体であるY1を介して、インフルエンザの重症化に関わっていることが判明。

今後の可能性

NPY-Y1軸を標的とした、インフルエンザのバイオマーカー、先制医療、新薬の開発につながる。

ウェルシュ菌毒素C末断片を用いた多価食中毒ワクチンの開発

C-CPE

ウェルシュ菌が産生する毒素 (CPE) のC末端の受容体結合部位
→ワクチン抗原として有効と期待されるが、免疫原性が低い

C-CPEと他の抗原を融合させることで、C-CPEの免疫原性が向上
→細菌性食中毒多価ワクチンへ

Stx2B-C-CPE

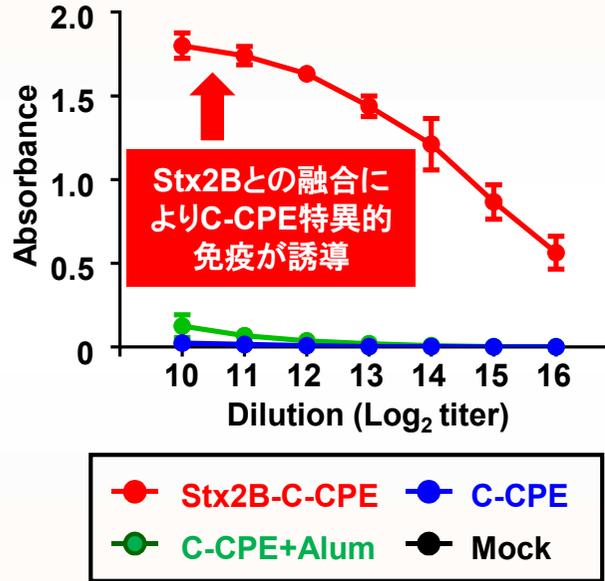


腸管出血性大腸菌が産生する毒素(志賀毒素)の受容体結合部位

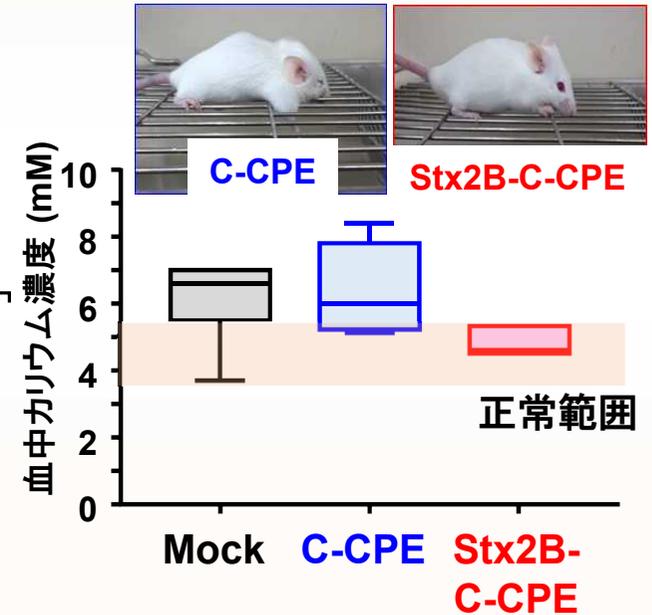
ウェルシュ菌毒素の受容体結合部位

ウェルシュ菌と腸管出血性大腸菌に対する二価ワクチンの開発

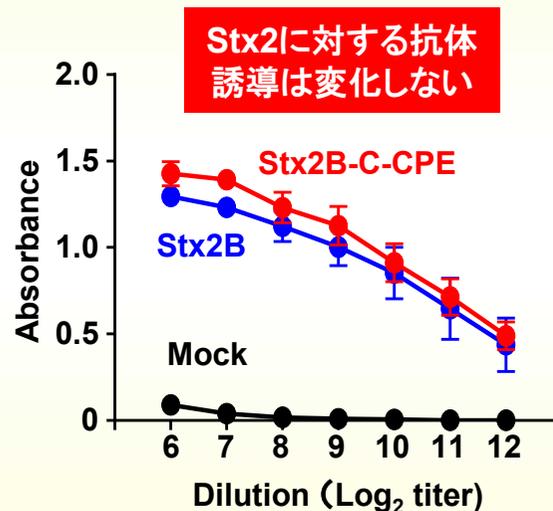
ウェルシュ菌毒素に対する抗体産生



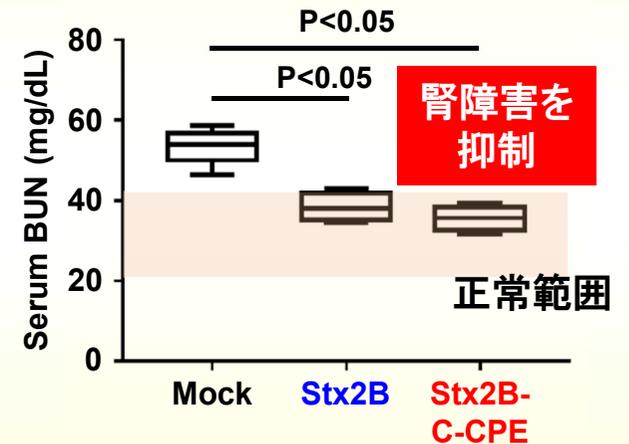
ウェルシュ菌毒素の血中投与 →高カリウム血症 →四肢のしびれ、筋力低下



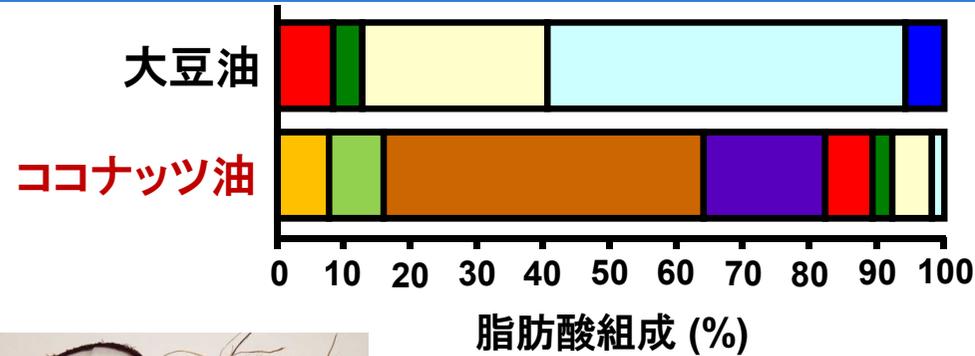
志賀毒素に対する抗体産生



志賀毒素による腎障害



オレイン酸由来代謝物であるミード酸の アレルギー性皮膚炎抑制メカニズムの解明



- カプリル酸 (C8:0)
- カプリン酸 (C10:0)
- ラウリン酸 (C12:0)
- ミリスチン酸 (C14:0)
- パルミチン酸 (C16:0)
- ステアリン酸 (C18:0)
- オレイン酸 (C18:1)
- リノール酸 (C18:2)
- α-リノレン酸 (C18:3)

中鎖脂肪酸
が多い

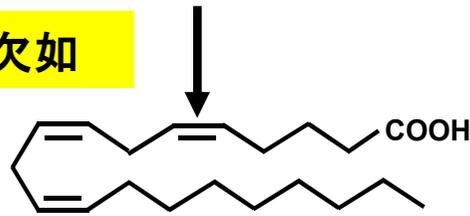
ω6, ω3必須脂肪酸
がほぼ無い



ココナッツ



必須脂肪酸の欠如



ミード酸

(5,8,11-eicosatrienoic acid)

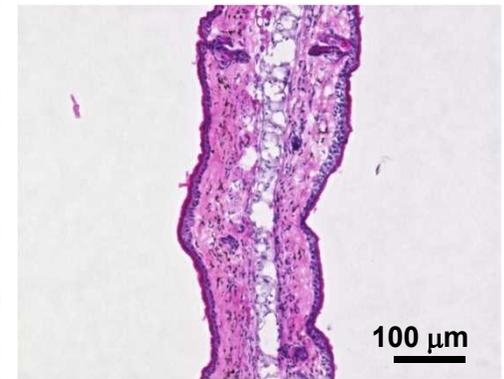


好中球の仮足形成と遊走
好中球によるLTB₄産生
血管透過性の亢進

接触性皮膚炎モデル

大豆油

ココナッツ油



NATUREの2018年11月8日号にアジアのワクチン開発研究の特集が生まれ、NIBIHON, CVAR、アジュバント開発P、モックアップワクチンPの研究開発の内容が紹介された。

FOCAL POINT ON VACCINE RESEARCH IN ASIA

ADVERTISEMENT FEATURE

The best ingredients make the best vaccines

NIBIOHN SCIENTISTS ARE HELPING RESEARCHERS PICK THE RIGHT ADJUVANT FOR THEIR VACCINES.

Of all the medical innovations in modern times, vaccines have probably saved the most lives. Diseases that used to claim the lives of around one in three children have now been eradicated from large parts of the world. Now, a new wave of vaccines is tackling not only emerging infectious diseases, but also cancer, obesity and metabolic diseases, and even smoking.

THE UNSUNG HERO OF VACCINES IS A COMPONENT CALLED THE ADJUVANT

By focusing on making cheaper, more effective and faster-acting vaccines to target a range of diseases

and infections, the Center for Vaccine and Adjuvant Research at the National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN) in Japan, is at the forefront of this vaccine revolution.

Building more effective vaccines

The unsung hero of vaccines is a component called the adjuvant. It puts a 'red flag' on the antigenic component of the vaccine — an inactivated whole or part of a virus or bacteria — and instructs the immune system to mount a defence against that antigen whenever it is encountered. Without adjuvants, vaccines would be ineffective, because the immune system would not be primed enough to



NIBIOHN scientists participate in an outreach programme for elementary and junior high school students.

recognize and react to the pathogenic threat.

One adjuvant might work well in a vaccine against influenza, but cause an immune over-reaction in a different vaccine. This is because adjuvants are like spices, explains Ken Ishii, director of the Center for Vaccine and Adjuvant Research. "Every spice has a different taste, but you can't compare which is the best or worst — for each disease, you need a different adjuvant."

To help researchers choose the best adjuvant for their vaccine, the Center established the Adjuvant Database Project 7 years ago. The database now

has over 30 vaccine adjuvants listed, all of which are either approved for use or are under development in clinical trials.

Choosing the right adjuvant may be the key to expanding the reach of vaccines well beyond the traditional model of infectious disease prevention. Take smoking, for example. The ingredient that makes cigarettes so addictive is nicotine, because it causes cravings that can only be relieved by more nicotine. But what if you could immunize the body against nicotine, so there was no reward gained from inhaling nicotine into the lungs?

The problem is that if you simply inject nicotine into

the body, the immune system doesn't recognize the chemical as a threat. But administer nicotine along with the right adjuvant, and the adjuvant will flag the nicotine to the immune system, marking it as a threat that needs to be neutralized. Suddenly, nicotine becomes an antigen, the immune system learns to recognize it, and you have a vaccine that can help smokers to quit the habit.

The same principle could apply to recreational drugs, and possibly, over-eating. "Some people are working on an anti-obesity vaccine, or a vaccine against ghrelin, which is the hormone that makes you feel hungry," Ishii explains.

Faster and cheaper using DNA
In the traditional method of manufacturing some vaccines, such as influenza, the virus is injected into chicken eggs to incubate, then harvested, inactivated and purified to extract the viral antigen for vaccine manufacturing. It's a complex process that can take 6 to 12 months.

Researchers at the Center for Vaccine and Adjuvant Research are looking at ways to make this both faster and cheaper, by using messenger RNA — the genetic material that transmits the instructions from DNA to the protein-manufacturing facilities in the cells.



Discussing data at the NIBIOHN vaccine festival.



Barcu Temizoz (left) and Takayuki Shibahara (right) in the lab.



(left to right) Ken Ishii, Jun Kunitawa and Yumiko Imai.

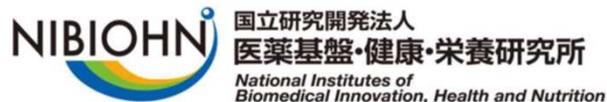
translate it into the protein," Ishii says. "But then the host cell says 'oops, we are making someone else's protein', the immune system comes and recognizes this protein as foreign, and produces antibodies to recognize and attack it."

Another advantage of using messenger RNA or plasmids as the basis of vaccines is that they are much tougher than viruses. This means that not only will these vaccines be able to survive without refrigeration, they can be administered by various methods, including nasal spray.

Cooperation and collaboration

The Center for Vaccine and Adjuvant Research is trailblazing its way through vaccine research, thanks in no small part to its principal investigators, Jun Kunitawa, Yumiko Imai, Yasuhiro Yasutomi and Teruhito Yasui. But Ishii is also particularly proud of its role in cultivating collaboration among scientists across the Asian region through initiatives such as the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium, which in 2018 held its 11th meeting in Osaka, and the Asia Vaccine and Immunotherapeutic Workshop. "Peace comes not from politicians but from people like us, working without borders to help people who suffer from disease around the world," he says. ■

日本発をめざし次世代アジュバント研究会を計12回開催



第12回 次世代アジュバント研究会

第12回 次世代アジュバント研究会

Meeting of the Japanese Vaccine Adjuvant Research Consortium

主催 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、次世代アジュバント研究会、AMED創薬基盤推進研究事業「革新的技術に裏打ちされた有効かつ安全な次世代アジュバント開発」研究班
 協賛 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

**ワクチン開発研究に欠かせない
アジュバント(免疫増強剤)の最新情報を紹介!**

2019年1月22日(火) 10:00~17:00

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 (Osaka Metro御堂筋線(北大阪急行)千里中央駅北口すぐ)

定員250名
参加無料

件名「[参加申込み]第12回次世代アジュバント研究会」とし
 1.氏名、2.所属・役職、3.メールアドレスを jisedaiadju@nibiohn.go.jp までお申込みください

各専門分野からの講演やポスターセッションによる発表をおこないます



東京大学医科学研究所 感染免疫部門 ウイルス複製制御分野 川口 寧
 東京慈恵会医科大学 感染症学 金城 雄樹
 University of Oxford Quentin Sattentau
 千歳大学大学院 医学研究科 免疫発生学 平原 潔
 医薬基盤・健康・栄養研究所 感染制御プロジェクト 安居 輝人
 医薬基盤・健康・栄養研究所 感染制御プロジェクト 今井 由美子
 富山県 富山県事業総合研究開発センター 高津 聖志

■日時 平成31年1月22日(火) 10時から17時00分まで(受付開始: 9:30から)
 ■場所 千里ライフサイエンスセンター 5階 山村雄一記念ライフホール・サイエンスホール
 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

■プログラム

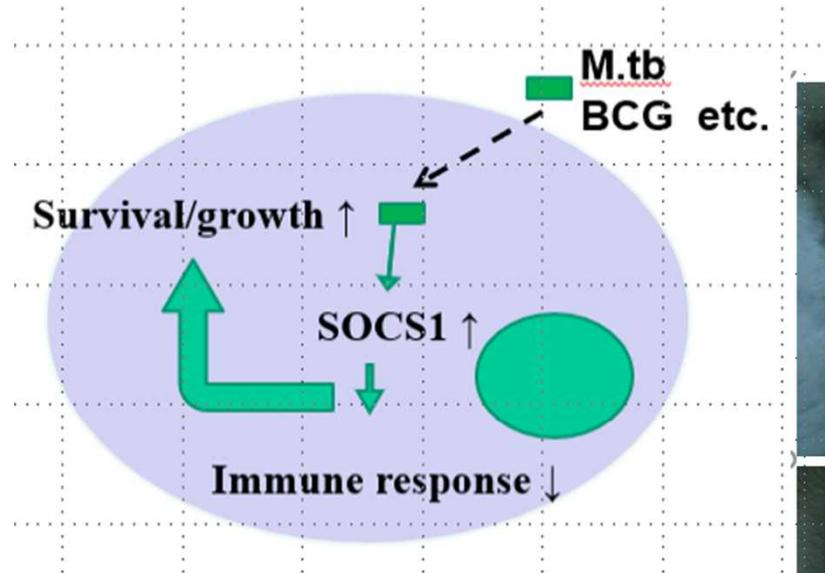
※敬称略

10:00-10:05	開会挨拶 山西 弘一 / 一般財団法人 阪大微生物病研究会 理事長
10:05-10:35 (30min)	川口 寧 / 東京大学医科学研究所 宿主免疫による単純ヘルペスウイルスの認識機構とウイルスによる免疫回避機構
10:35-11:05 (30min)	金城 雄樹 / 東京慈恵会医科大学細菌学講座 糖脂質によるNKT細胞活性化の肺炎球菌ワクチンへの応用
11:05-11:35 (30min)	Quentin Sattentau / University of Oxford Harnessing the intrinsic adjuvant properties of aldehydic adducts
11:35-11:55 (20min)	石井 健 / 東京大学 医科学研究所 國澤 純 / 医薬基盤・健康・栄養研究所
11:55-12:50	昼食 ポスターセッション
13:50-14:20 (30min)	安居 輝人 / 医薬基盤・健康・栄養研究所 ヒト免疫原性を基盤としたバイオリジクス開発戦略
14:20-14:50 (30min)	今井 由美子 / 医薬基盤・健康・栄養研究所 宿主核内システムから見たウイルス感染症の重症化機構
14:50-15:00 (10min)	口頭発表ポスター№07 君塚 善文 / 防衛医科大学校内科学講座 感染症・呼吸器 インフルエンザワクチンにおける近赤外光レーザーアジュバント
15:00-15:10 (10min)	口頭発表ポスター№06 渡邊あかね / 大阪大学院医学系研究科 免疫内科 Co-administration of Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin in seasonal influenza vaccine showed the antigen-dose sparing effect: A phase 1 clinical study
15:10-15:20 (10min)	口頭発表ポスター№04 松尾 和浩 / 日本ビーシージー製造株式会社 免疫療法を標的とした、B-OMSの新規アジュバントとしての免疫活性
15:20-15:50 (30min)	コーヒーブレイク&ポスターセッション
15:50-16:20 (30min)	平原 潔 / 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学 好酸球性気道炎症において線維化誘導・病原性ヘルパーT細胞が誘導する組織線維化の形成機構について
16:20-16:50 (30min)	高津 聖志 / 富山県事業総合研究開発センター 経鼻インフルエンザワクチンのためのアジュバント開発(仮題)
16:50-16:55	閉会挨拶 國澤 純 / 医薬基盤・健康・栄養研究所

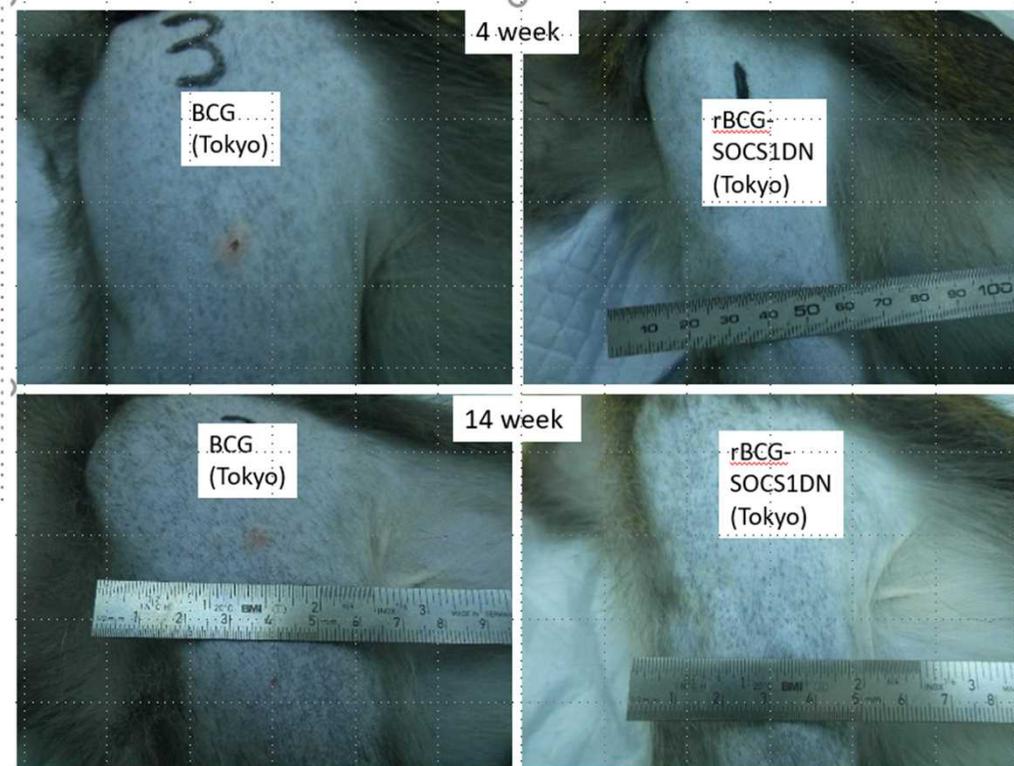
お問合せ

次世代アジュバント研究会事務局(医薬基盤・健康・栄養研究所内)
 住所: 茨木市彩都あさぎ7丁目6番8号 TEL: 072-641-9832 E-mail: jisedaiadju@nibiohn.go.jp
<http://www.nibiohn.go.jp/CVAR/>

平成30年度 研究成果



SOCS1の働きを抑える新しい
BCGワクチンを作製した



新たなBCGワクチンは従来のBCGワクチン
に比較し、高い安全性を示した。

(3) 医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

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

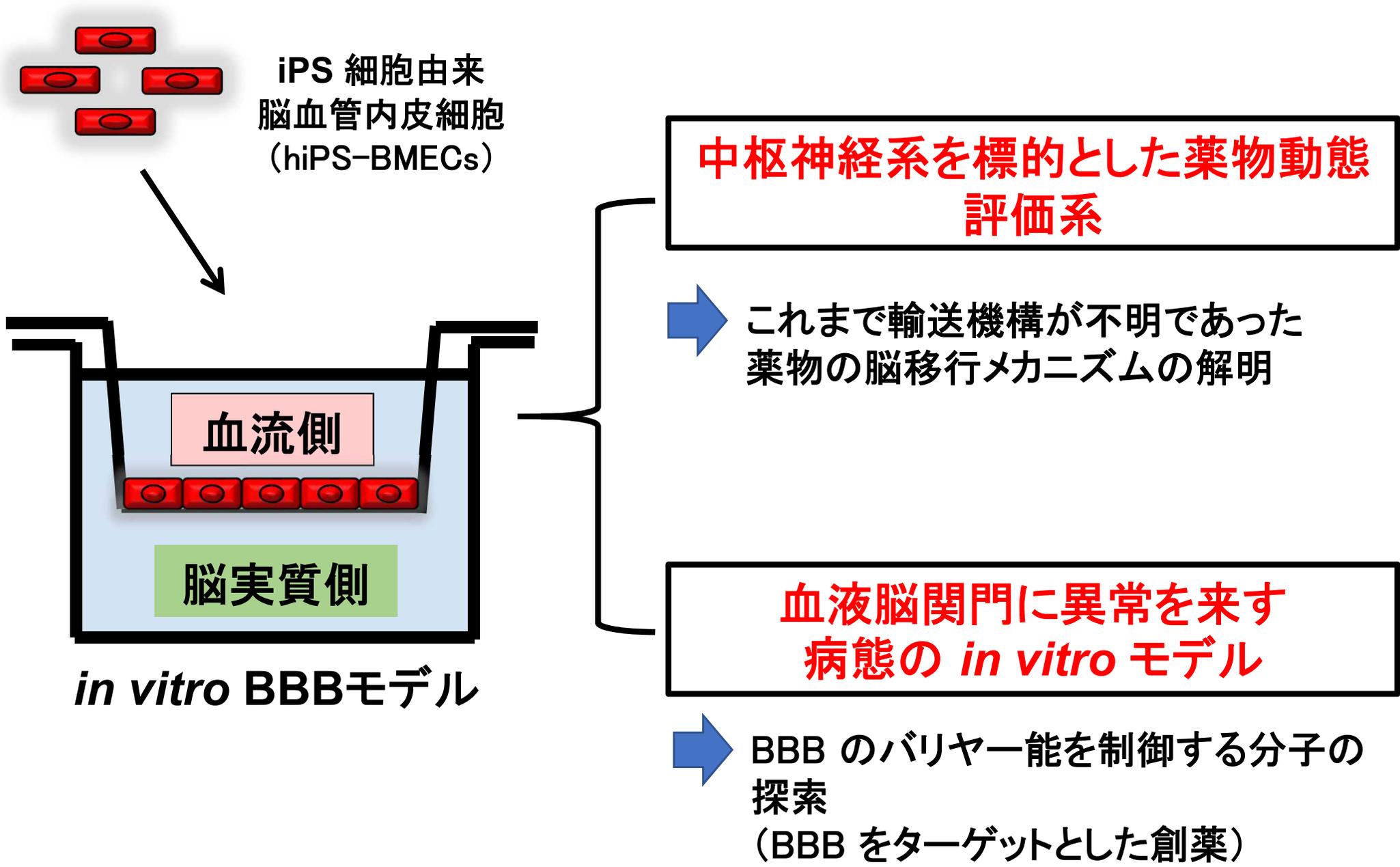
関連するプロジェクト: 幹細胞制御プロジェクト、幹細胞分化誘導プロジェクト、トキシコゲノミクスプロジェクト

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

- 高温が脳血管内皮細胞のバリア機能形成に重要な役割を担うclaudin-5の発現に及ぼす温度の影響について検討した結果、in vitroおよびin vivoにおいて、温度上昇によりclaudin-5の発現を低下させることでバリア機能の破綻を誘導していることが示された。
- 重症熱中症患者血清中に含まれる各種サイトカイン量について検討を行った結果、TNF- α がBBBのバリア機能の低下を間接的に誘導する可能性が示された。
- ヒトiPS細胞およびゲノム編集技術を用いて、CYP2C19 poor metabolizerのモデル細胞の作製とその毒性試験への応用に成功した。
- データベースの開発では、前年度に構築したプロトタイプ of 肝毒性データベース(DILI-cSEARCH)について、機能向上を目指した改良を行った。また、オントロジー研究で得られた研究成果を基にした肝毒性オントロジーデータベース(TOXPILOT)の開発を行い、プロトタイプ of 構築を達成。
- 肝毒性予測システム(DILI-PANEL)の開発では、前年度に構築したプロトタイプ of in vitro肝毒性マーカーパネルの改良および検証を行った。並行して肝毒性マーカーパネルに対応する肝毒性作用機序マップの構築および改良を行った。
- 慶應義塾大学と共同で解析手法の検討を行うと共に、輸送の影響等に係るバリデーション実験を実施し、本格的なトランスクリプトーム解析の開始に向けた準備をほぼ完了した。

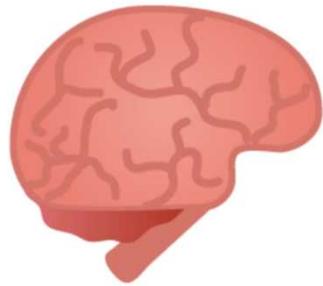
iPS 細胞由来脳血管内皮細胞を利用した創薬基盤技術開発



熱中症

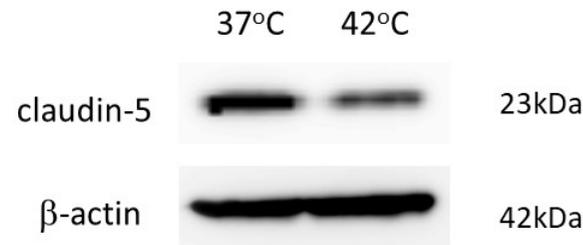


腸管などへのダメージ

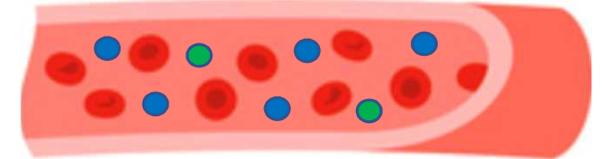


脳血管内皮細胞

Claudin-5の発現↓

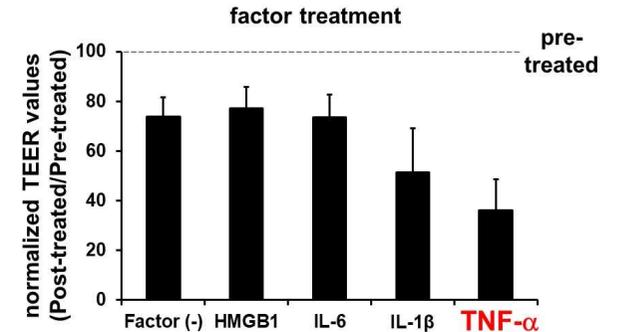


TNF-αの放出



BBB バリア能の低下

Claudin-5 や TNF-α が創薬ターゲット

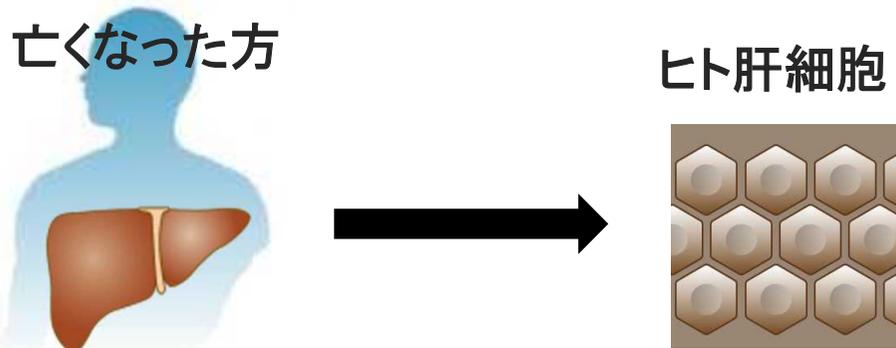


肝細胞分化誘導プロジェクト

【背景】 CYP2C19は肝臓での医薬品代謝に関わる重要な薬物代謝酵素であるが、CYP2C19の活性が消失する poor metabolizerのモデル細胞はないため、正確な肝毒性予測試験を行うことができない。

【成果の概要】 我々が独自開発した高効率ゲノム編集技術と肝細胞分化誘導技術を用いることにより、CYP2C19欠損ヒトiPS細胞由来肝細胞を作製した。CYP2C19欠損ヒトiPS細胞由来肝細胞は、CYP2C19の基質となる薬物(例:クロピドグレル)に対する応答が異なることを確認し、本細胞がCYP2C19 poor metabolizerのモデル細胞になるうことを実証した。

市販ヒト肝細胞の限界



- ① 欧米人に限定
- ② poor metabolizer*の検体は入手困難

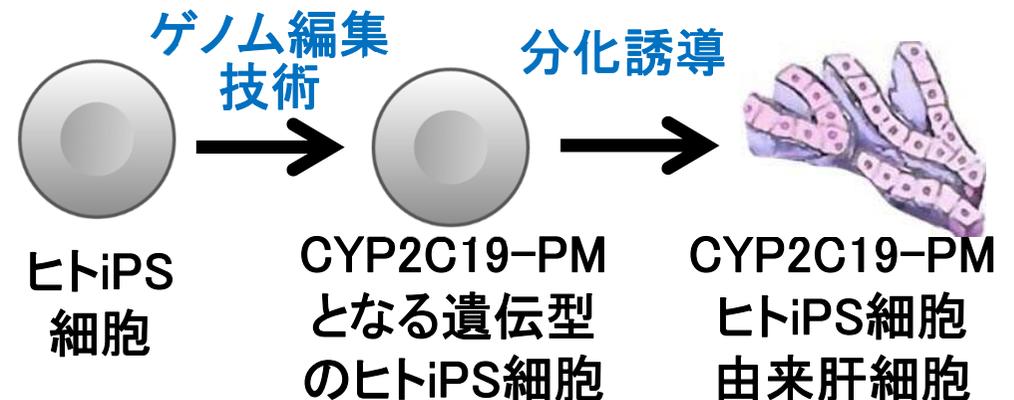
*Poor metabolizer (PM) = CYP遺伝子座にSNPがあり、当該分子種のCYP活性が消失した個人

CYP-PMの肝細胞が供給できれば、従来よりも高精度な毒性試験が可能

Poor metabolizer (PM) の頻度

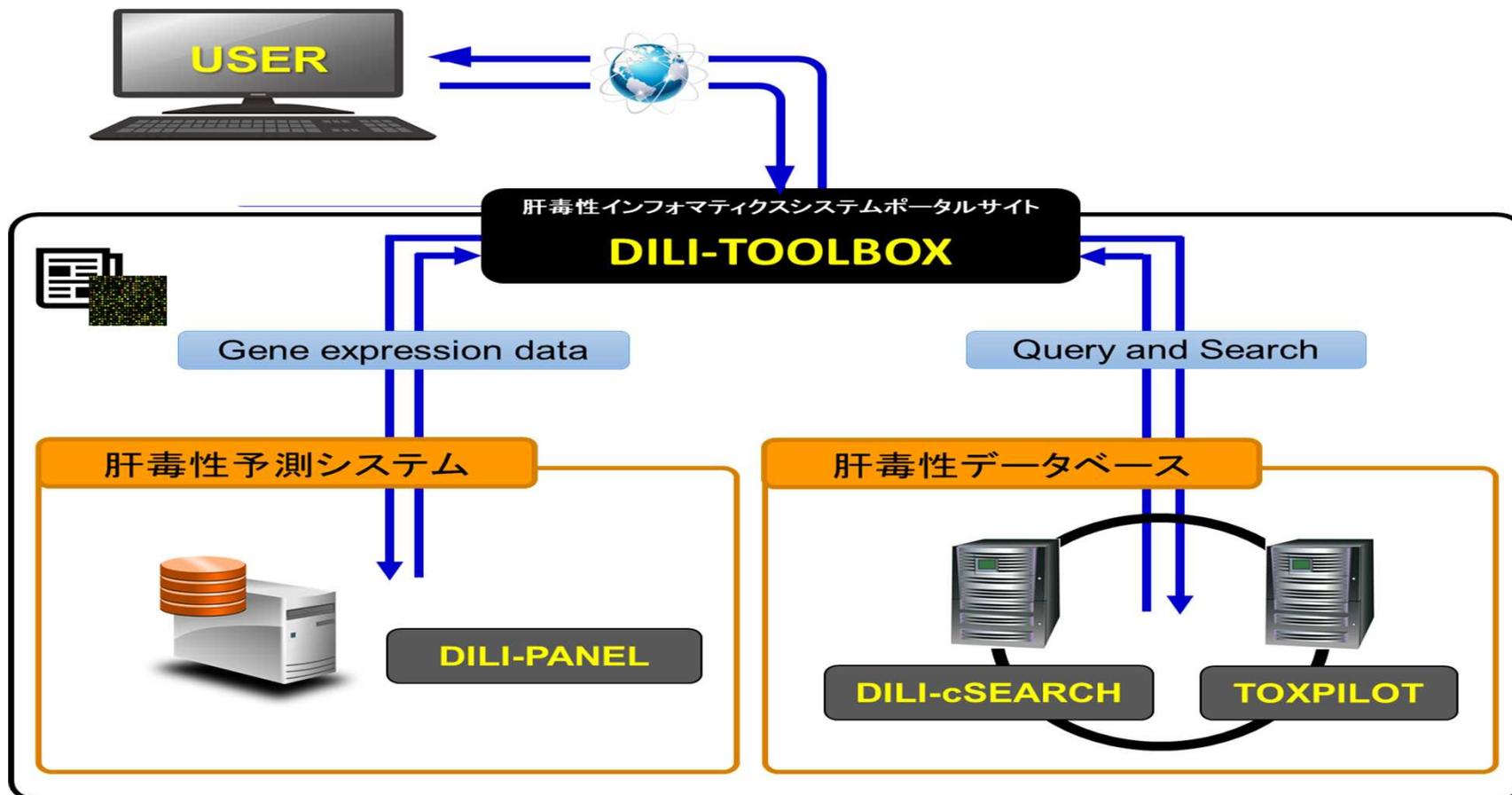
	欧米人	日本人
CYP2D6	7-10%	<1%
CYP2C9	10-14%	2%
CYP2C19	2%	18-23%

CYP2C19-PMは日本人に多い
CYP2C19-PMのヒト肝細胞は入手困難



【目標】 アカデミア創薬支援のため、肝毒性関連データベースおよび肝毒性予測システムを構築する。

【成果】 肝毒性データベース(DILI-cSEARCH)および肝毒性予測システム(DILI-PANEL)に搭載するin vitro肝毒性マーカーパネルを改良。加えて肝毒性オントロジーデータベース(TOXPILOT) **プロトタイプ**の構築を達成。

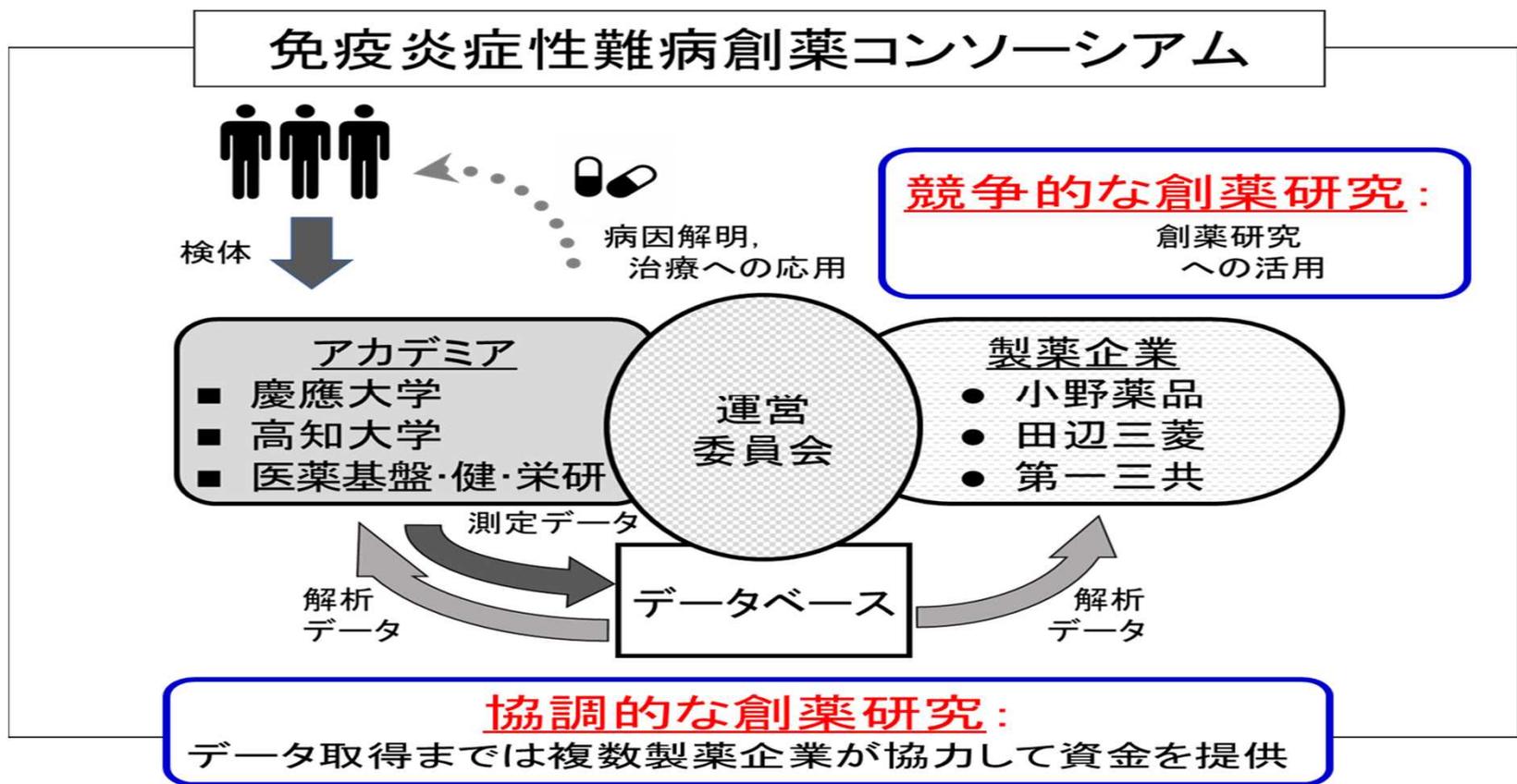


免疫炎症性難病創薬への貢献

－ 産官学連携コンソシアムでの活動開始 －

【目標】 免疫炎症性難病の患者検体情報を集積したデータベースを構築し、免疫炎症性難病に係る創薬に寄与する。

【成果】 慶應大学病院および高知大学医学部附属病院にて治療介入前後の定点で採取され、更に細かく細胞セットにクラス分けされた臨床血液サンプルについて**トランスクリプトーム解析を開始**。



(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

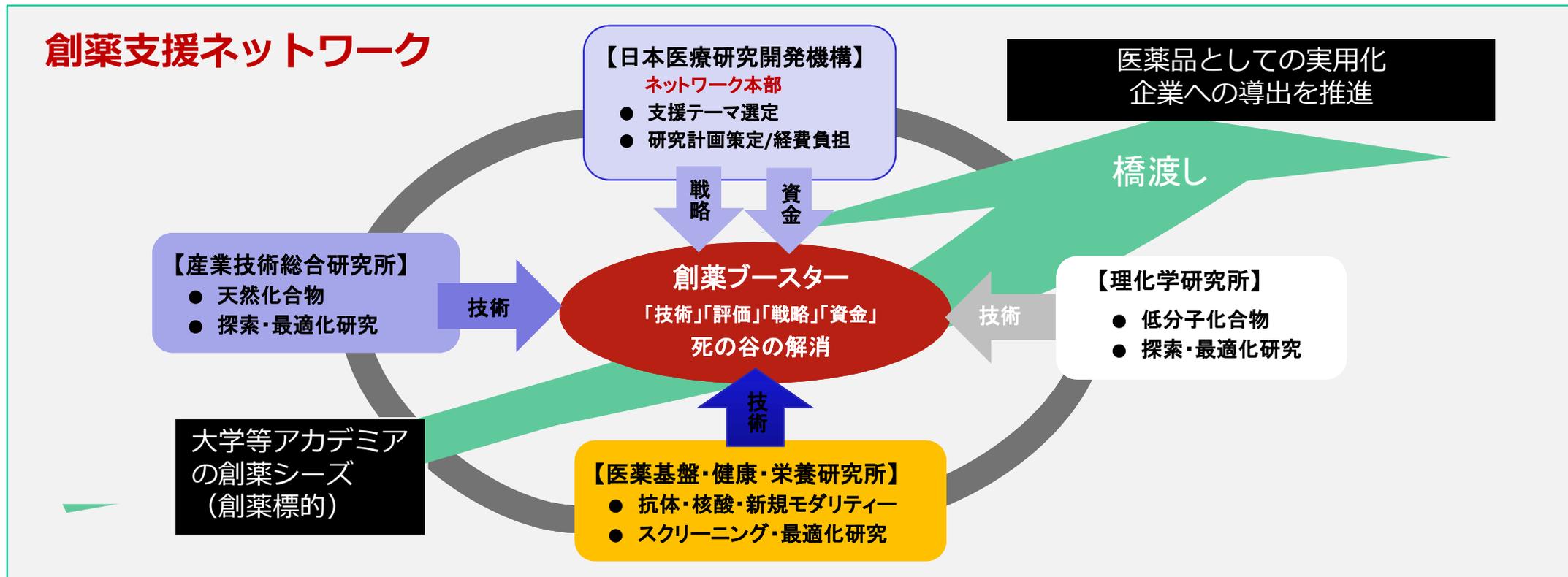
抗体・核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、創薬に関連した相談等に対する体制整備の状況(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、研究の進捗(②)、コストパフォーマンス向上の状況(②)

関連するプロジェクト: 創薬デザイン研究センター、抗体スクリーニングプロジェクト、最適化支援プロジェクト、人工核酸スクリーニングプロジェクト、インシリコ創薬支援プロジェクト

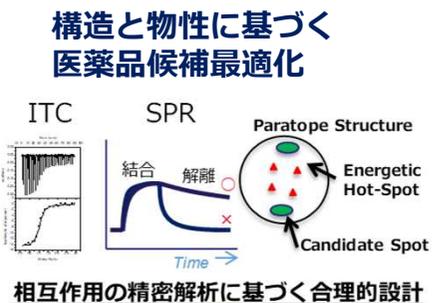
抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援

- 抗体スクリーニングプロジェクトでは、H28年度末まで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、ターゲットの機能を発現する最小単位のエピトープを分類可能な高解像度エピトープ均質化パネルを構築した。この技術は、独自の抗原変異体シリーズを活用することで、目的ごとに抗体パネルのサイズと種類を適切に変化させ、エピトープを機能別に分類することが出来る。また、各エピトープ位置を抗原の1次構造上に相関づけることで、新たに作製した抗体と公知の抗体との差別化が容易になり、特許取得などの実用化を有利に展開できる抗体特性情報の取得が可能となる。上記の高度化されたエピトープ均質化抗体パネルを活用し、機能抗体の作製が困難とされる各種ターゲット分子に対する機能抗体を作製した。
- 一本鎖抗体の親和性を高めるためのデザインが、従来とは異なるメカニズムによって高親和性を得るという知見が得られた。また、バイパラティック抗体の効果的な選別のための技術として、既存の二重特異性抗体作製法を評価し、手法の最適化に加え、物性面からの評価を開発に応用した。
- アンチセンス核酸については、基盤技術等のこれまでに蓄積した独自ノウハウを集約した独自の配列設計法により、臨床応用に耐えうる配列候補を半自動的にデザイン可能になった。また、ABDD (Aptamer Based Drug Design) 創薬では、POC取得済みの抗原に対する人工核酸アプタマーのスクリーニングを実施し、結合親和性を天然型アプタマーに比べて10倍以上向上させることに成功した。PPI阻害能も確認できた配列について11種類の変異体を作製した。
- インシリコ創薬支援プロジェクトと人工核酸スクリーニングプロジェクトの共同研究において、抗トロンビンアプタマーとトロンビンの結晶構造情報を元にファーマコフォアを構築し、*in silico*スクリーニングでヒットした22種類の化合物について阻害活性評価を行った。その結果、抗トロンビンアプタマーと同様にプロテアーゼ活性を阻害する化合物を3種類見出すことに成功した。
- 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の特許をもとに、高分解能エピトープ解析に向けた研究を実施した。高度化されたエピトープ均質化抗体パネルを活用し、機能抗体の作製が困難とされる細胞膜タンパク質に対する抗体作製を試みた。また、新規に抗体の工学的改変の支援案件と、新規に抗体取得が困難な抗原について、独自技術で抗体作製を行う支援を開始し、合わせて3件の創薬等支援を行った。
- 人工核酸スクリーニングプロジェクトでは、上記の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、最適化、デザイン等を46件(23件の共同研究含む)実施し、国内出願2件、PCT出願1件につながった。

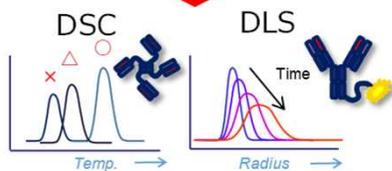
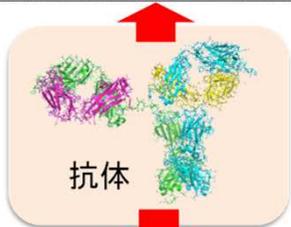
- 抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいカテゴリーの医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指します。
- “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担います。



国内一の臨床プロテオミクス研究拠点（最先端Exosome解析）



相互作用の精密解析に基づく合理的設計



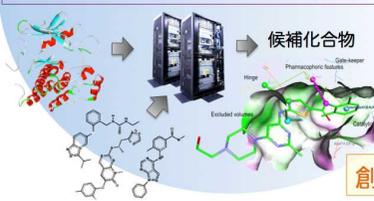
会合凝集形成制御・安定性向上

新技術の開発と改良

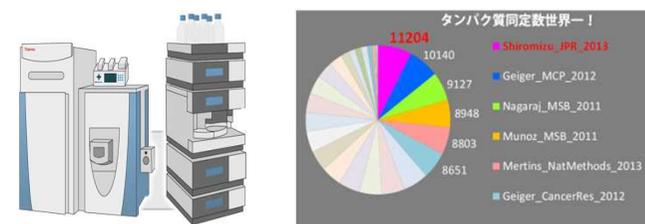
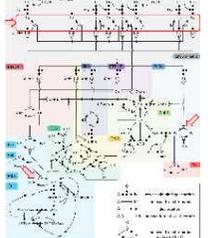
創薬標的の同定・解析



インシリコスクリーニングと最適化



細胞ネットワークの数理モデル化



Design Evaluation

最適化支援プロジェクト

インシリコ創薬支援プロジェクト

細胞ネットワーク制御プロジェクト

Hit Optimization

創薬標的プロテオミクスプロジェクト



CDDRの研究ユニット

創薬イメージングプロジェクト

Profile Screening

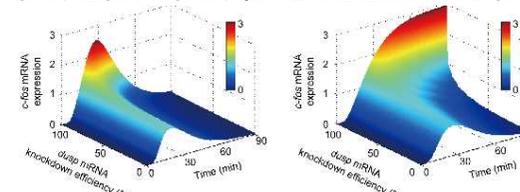
抗体スクリーニングプロジェクト

人工核酸スクリーニングプロジェクト

薬用植物スクリーニングプロジェクト

Compound Library

薬剤や遺伝子の影響や組み合わせを定量的に評価



細胞制御の原理に基づいた合理的なドラッグリポジショング



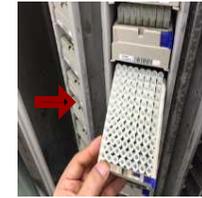
薬用植物エキスライブラリ 12,000種



分注機



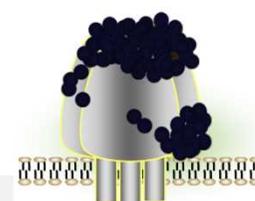
プレート分注



バーコード

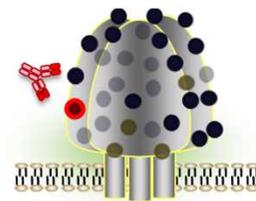
エピトープ均質化抗体パネル (高効率な機能抗体の取得技術)

従来法



高親和性抗体の選択

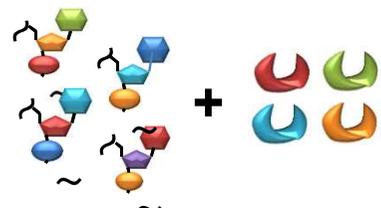
抗体パネル



網羅性と均質性を確保した最小数の抗体

人工核酸アプタマー合成技術

- ① 変態ポリメラーゼの開発
- ② アプタマー創出技術の確立

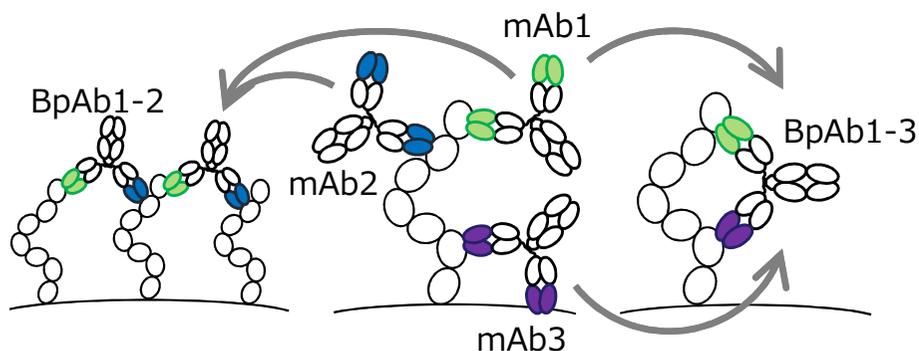


人工核酸アプタマーライブラリ

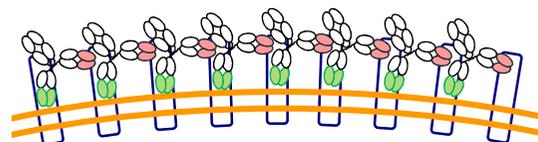
バイパラトピック抗体の最適化

バイパラトピック抗体とは：抗原の異なる2つのエピトープに結合する抗体

機能を有する人工抗体としてのポテンシャル



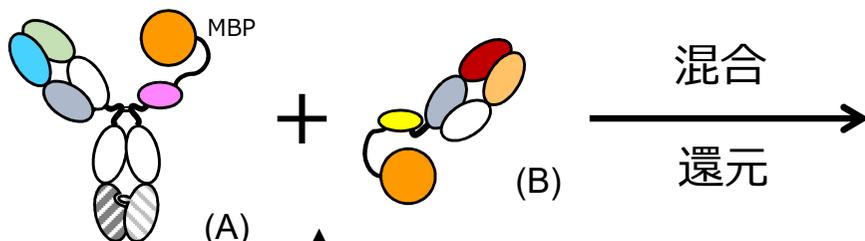
たとえば・・・抗原分子の高密度架橋



→インターナリゼーションやシグナル活性による機能誘導を期待

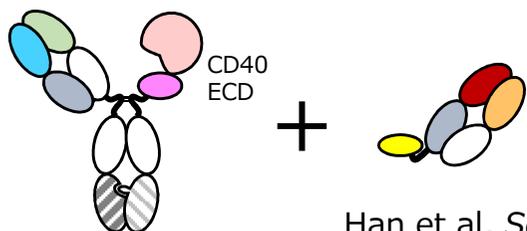
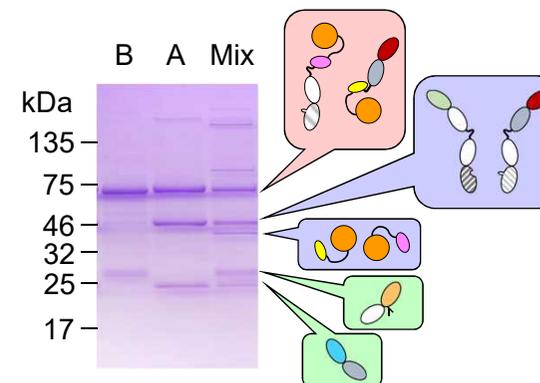
本年度：作製法の確立へ、既存二重特異性抗体作製法の最適化

Intein-mediated protein trans-splicingを利用したハイスループット作製法



保存安定性の観点から構造最適化

バイパラトピック抗体



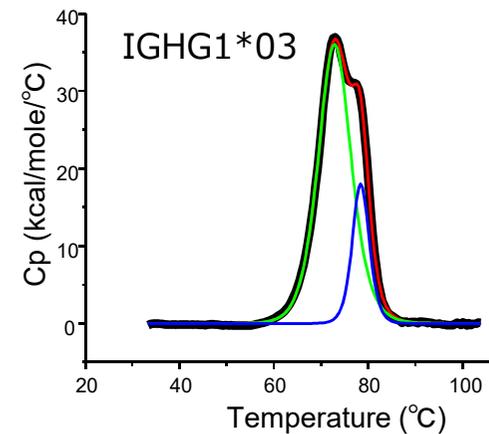
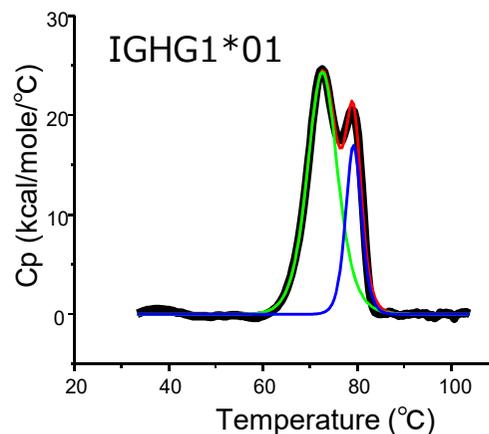
Han et al, *Sci. Rep.* 2017

ヘテロ二量体Fcを有するIgG型二重特異性抗体 = 形成を確認

→パネル化・精製作業へ

ヘテロ二量体Fcの熱安定性にアロタイプ（遺伝子多型）が影響する

DSCによる
熱変性過程の
追跡



		T_{m1} (°C)	T_{m2} (°C)	Knob chain variants ^b	Hole chain variants ^b
IGHG1*01		72.53 ± 0.28	79.15 ± 0.11	D/L	D/L
IGHG1*03		72.83 ± 0.17	78.21 ± 0.29 *	E/M	E/M
Hetero-allotypes		72.54 ± 0.15	78.70 ± 0.10 *	D/L	E/M
		72.48 ± 0.32	78.39 ± 0.15 **	E/M	D/L

IGHG1*01

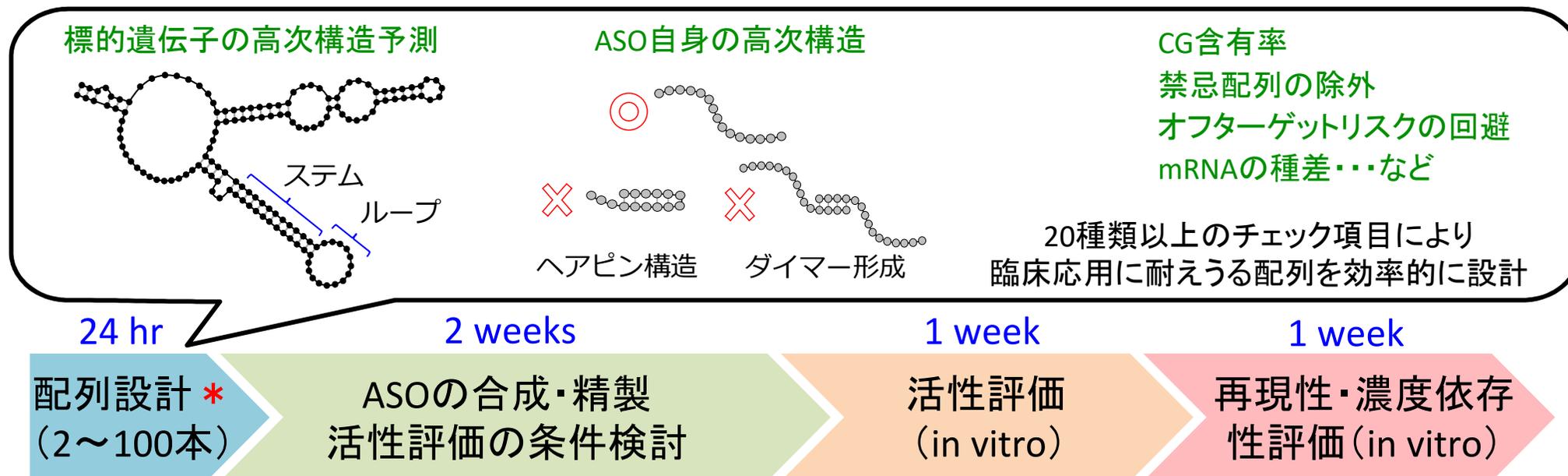
IGHG1*03

$n = 3$, values ± S.D. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$.

既存の方法について、物性の観点からの評価を加え、開発に応用

活性ASO取得までの流れ

これまでのノウハウを集約することで効率的かつ迅速なアンチセンス核酸の設計を実現



配列設計は実験系に応じて柔軟に対応

- 複数の動物種で活性が見込める配列
- 複数の遺伝子を単独のASOで制御

日本有数の細胞バンク(医薬健康研JCRB細胞バンク)から活性評価に適切な細胞を選択

ASOの濃度測定、トランスフェクション、mRNA抽出、cDNA合成の各ステップを自動化



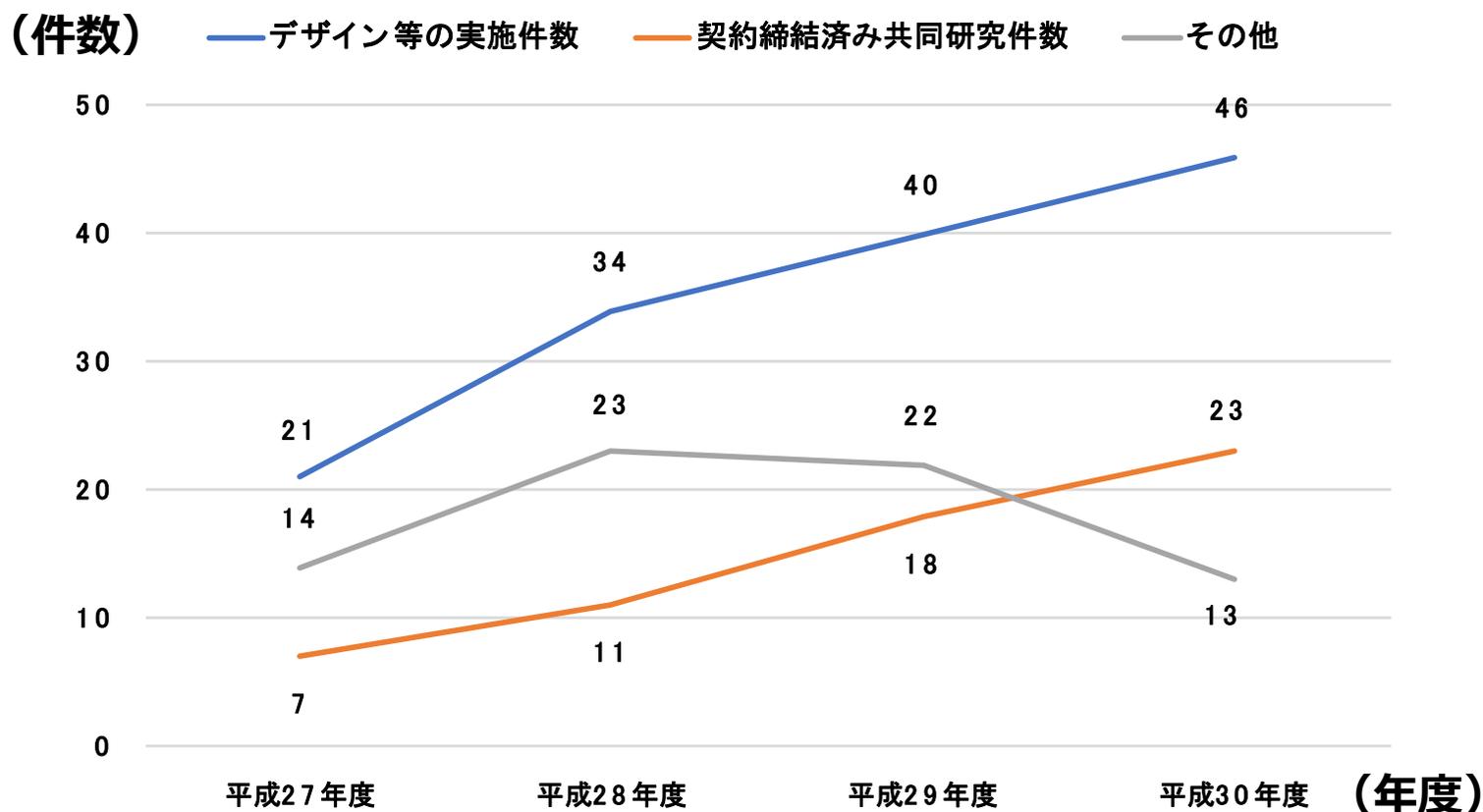
96連チップを搭載したSCRシステム

* 1遺伝子あたり、10営業日→24時間以内で配列設計が可能となった！！

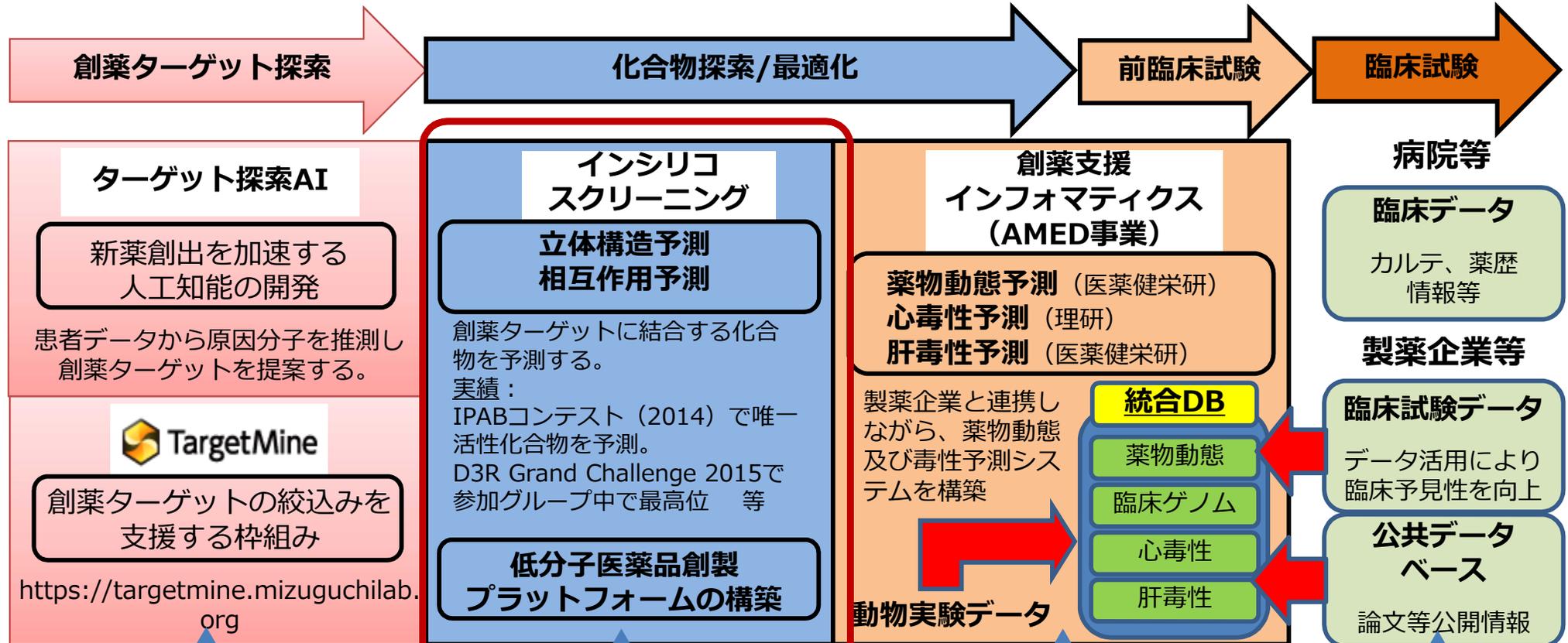
各ステップの自動化・効率化により複数の遺伝子を同時並行して実施可能

核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数	共同研究件数	
	契約締結済み	23件
46件	上記に含まれないもの	13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
 → **2件について企業導出につながった** (創薬支援NW1件、その他の共同研究1件)



創薬の加速化に向けたAI共通基盤の構築
AIを活用した学習セット、データベース充実のためのキュレーション、データマイニング、産学間の情報共有基盤等

AIを活用したデータ統合とモデリングの高度化

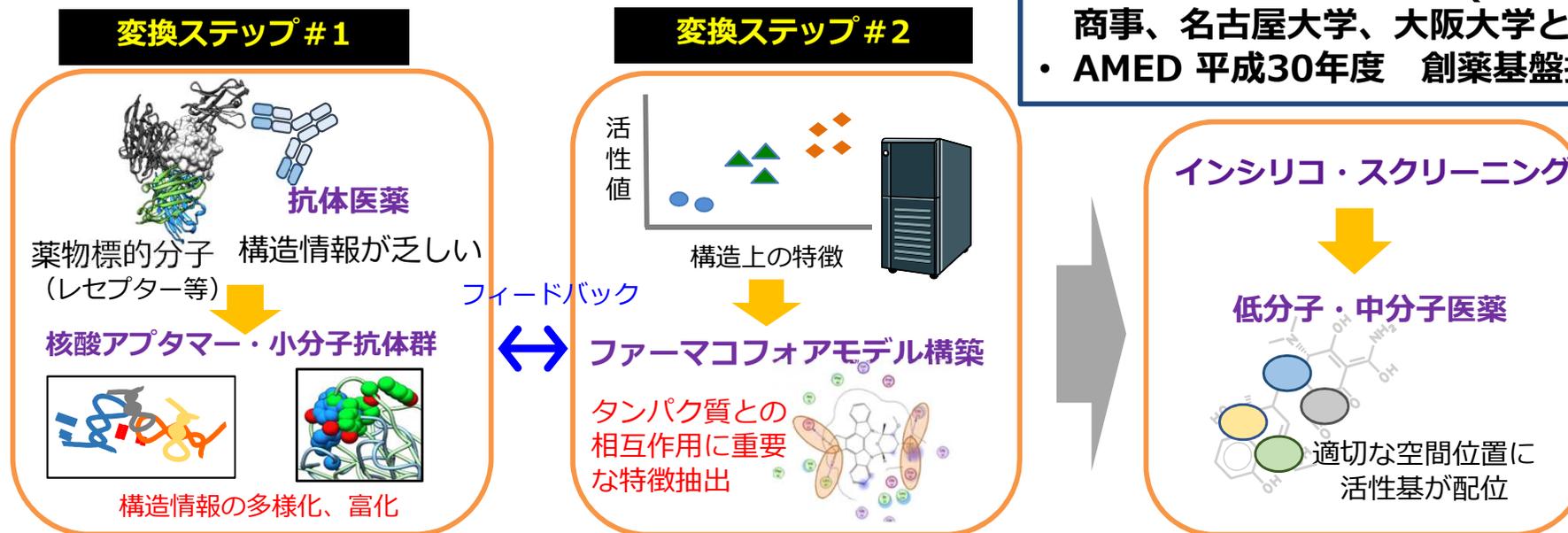
連携協力

LINC (Life Intelligence Consortium)

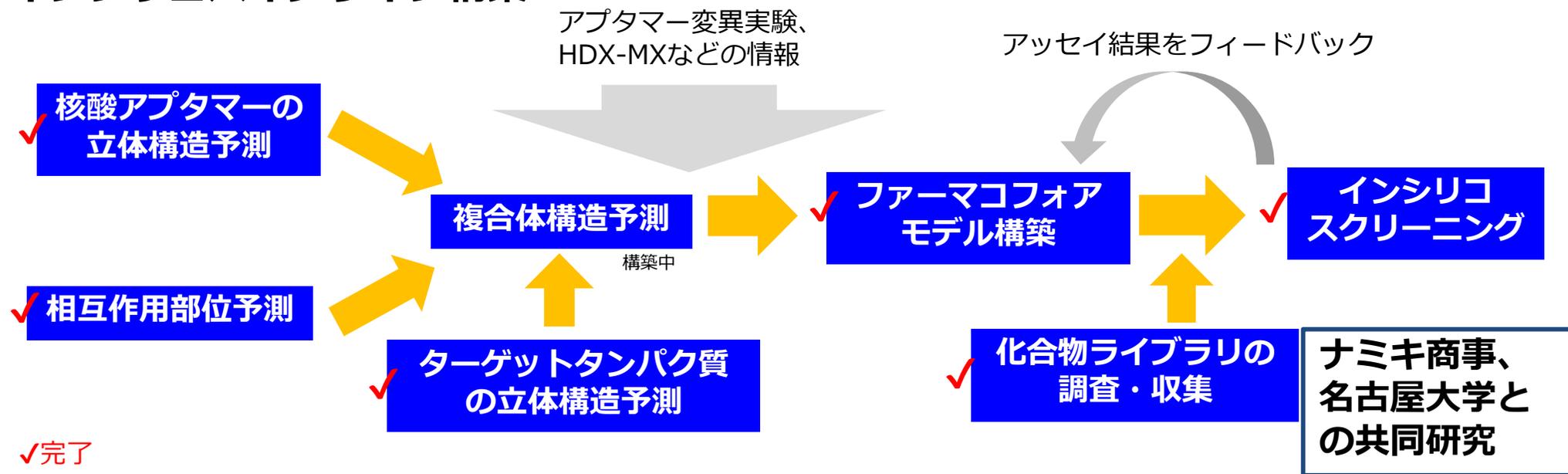
次世代の低分子医薬品創成プラットフォームの構築

- バイオ医薬品を低分子医薬品に置き換える技術開発が急務

- 田辺三菱製薬、大正製薬(予定)、ナミキ商事、名古屋大学、大阪大学との共同研究
- AMED 平成30年度 創薬基盤推進事業



インシリコパイプライン構築

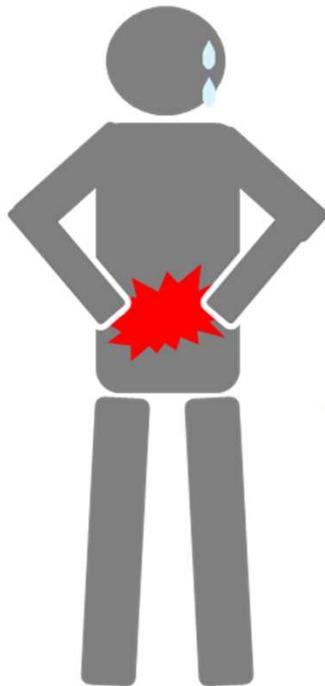


血清バイオマーカー（LRG）の製造販売承認取得

産官連携
の成果

仲哲治らの研究グループと積水メディカル株式会社は、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の病態を迅速に把握する血清LRGの測定方法を共同開発し、体外診断用医薬品として、2018年8月21日付で、**製造販売承認を取得しました！** * 現在、保険収載に向けた手続き中

炎症性腸疾患
患者さん



従来の検査

○大腸内視鏡



- 専門医による正確な診断
- 苦痛がある
- 費用がかかる
- すぐには出来ない
- 定量性(数値化)に難あり

○便検査



- どこでも検査可能
- 苦痛なし
- 費用少ない
- すぐに採取しづらい
- 結果に時間がかかる
- 定量性にやや難あり

患者の身体的負担もしくは経済的負担が大きい、または検査に時間が必要でタイムリーな治療が困難



LRGによる検査

○血液検査



LRG

ロイシンリッチα2グリコプロテイン

- どこでも検査可能
- 苦痛少ない
- 費用少ない
- すぐ採取できる
- すぐ結果が出る
- 定量性がある

患者負担が少なく、受診当日に検査と投薬調整が出来てタイムリーな治療が可能



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

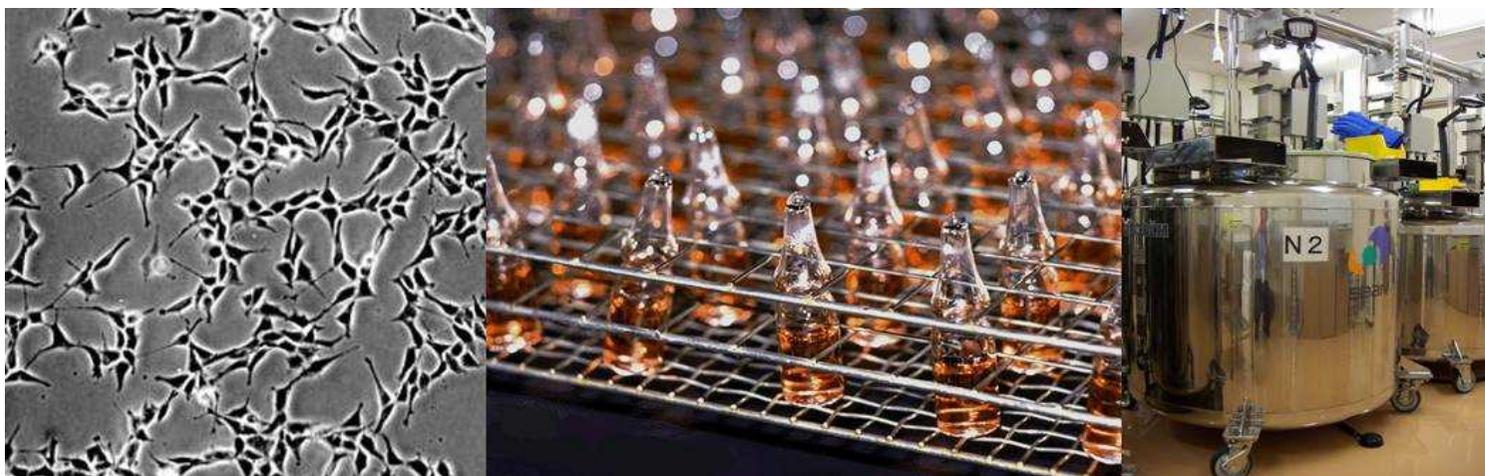
難病・疾患資源に係る研究及び創薬等支援

- 培養資源の情報付加による高度化を目的として、Swiss Institute of Bioinformatics (SIB)と協力して、全世界の細胞株データベース (Cellosaurus)に登録細胞1760細胞株のデータを集積し、ホームページの細胞情報にリンクする形で公開し、細胞利用者が利用しやすい環境の整備を図った。また、細胞の増殖過程を継時的に記録し、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541本の動画を公開した(142本増)。
- ゲノム編集による新規モデル動物の開発を行った(全部で22系統):①難病マウスライブラリ構築のため、ヘルマンスキー・パドラック症候群(低色素など多彩な症状を示す難病)の原因遺伝子9つ全てのノックアウト(KO)マウス、および、アルポート症候群(慢性腎炎を主徴とする難病)の原因遺伝子のKOマウスを2つの近交系で作出した。それらマウスの発症を確認し、解析中である。②AI創薬研究で用いられる難病肺疾患(特発性肺線維症)の関連遺伝子のうち11遺伝子についてKOマウス作出を試み、3遺伝子のKOは致死であったが、8遺伝子はKOマウスが作出できた。病態解析を継続中である。③創薬研究用ツール作成として、マウスモデルのエコー検査の簡便化(剃毛を不要とする)のため、ゲノム編集によるヘアレス遺伝子破壊によりヘアレス化(無被毛化)に成功した。
- 創薬・疾患研究に有用な高発がん性遺伝病患者由来細胞株、発光細胞等の細胞資源の品質管理を行い、40株の新規細胞登録を行い、分譲を開始した。特に世界最大規模の発光細胞コレクションとなった発光細胞資源は担癌モデル動物を作製し継時的にモニタリングできる細胞資源として、創薬研究に活用されており319試料の分譲を行った。
- 培養細胞4,690試料を分譲供給した。
- 疾患モデル動物について、新たに11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52件行い、うち11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514件、保護預かりのためのサポートサービスを127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641件であった。
- 難病DBへの指定難病患者約68万件のデータ登録及びH30年度に医療費申請された患者帳票約80万件の受領・電子化を行った。また、創薬Gatewayの一貫としてClinical Innovation Networkを難病WGとして運用、患者と研究者の連携レジストリR-Squareを構築した。
- 本研究所の共同研究等に関し、研究倫理の専門家による定例相談を含め、倫理審査の円滑な実施のための相談・支援を実施した。また、本研究所が実施する多施設共同研究(本研究所を含む)の倫理審査支援の一環として、一括審査のための業務手順書の整備を行った。

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

リピーター率
国内:54%
海外:23%

◆ 細胞分譲数

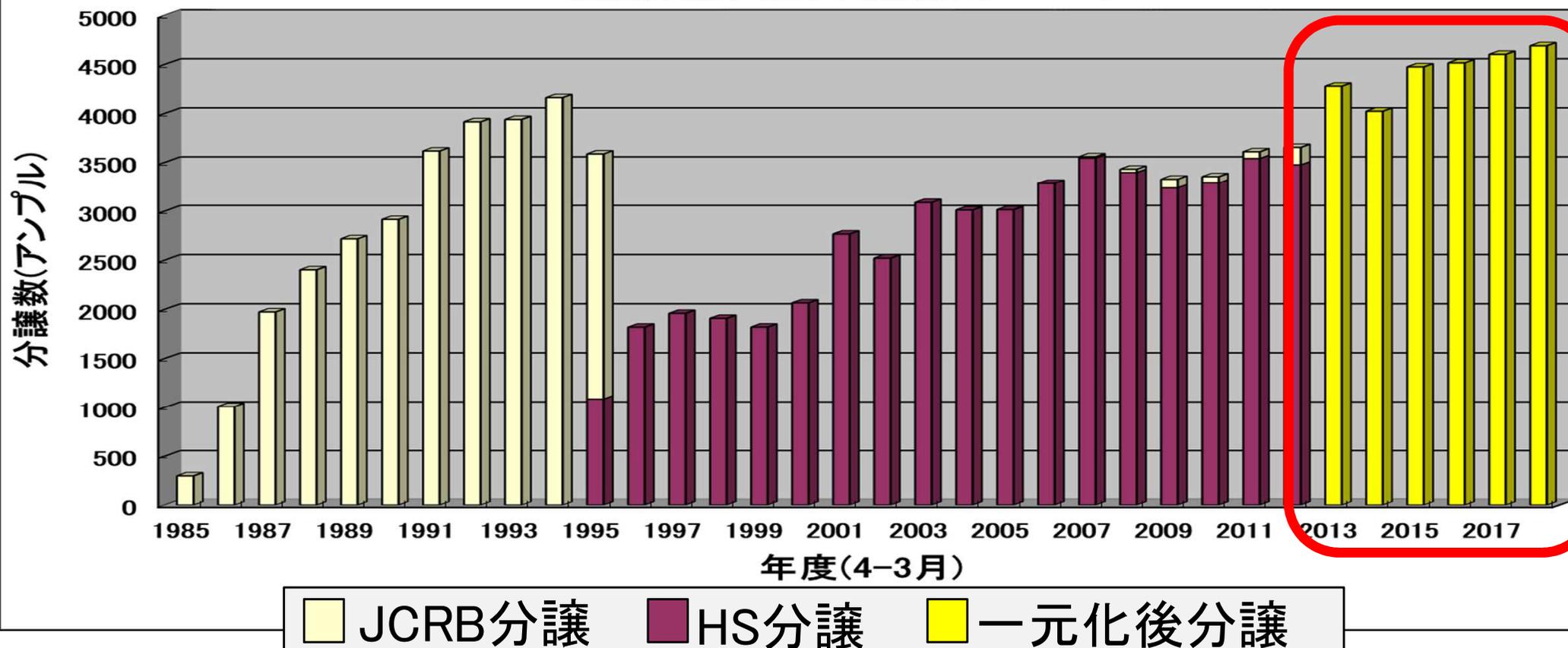
4,690アンプル(昨年度比:102%) (H29:4,602アンプル)

過去最高

◆ 細胞分譲件数

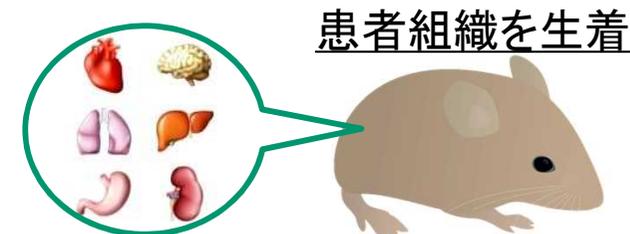
2,900件(昨年度比:102%) (H29:2,835件)

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)



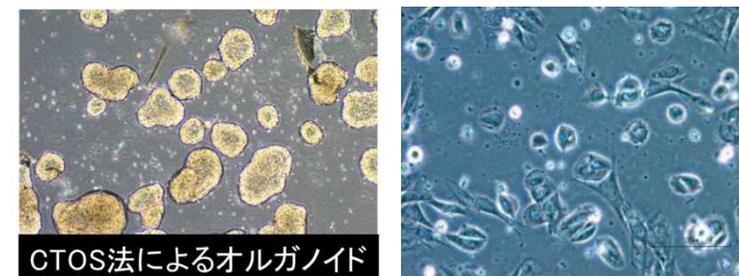
PDX (Patient Derived Xenograft) マウスから新規細胞資源の開発

基盤研・野村プロジェクトで保有するSuper-SCIDマウス
疾患患者由来のヒト組織を動物に生着させることが可能



- メリット**
1. in vitroにおいて培養が困難ながん組織等の疾患由来組織を増殖・長期維持
 2. 十分に増殖した組織から凍結保存と in vitro 評価系の構築が可能

※ 12種の組織より47種の細胞調製を実施



スフェロイド調製技術を応用
平面培養成功率の向上

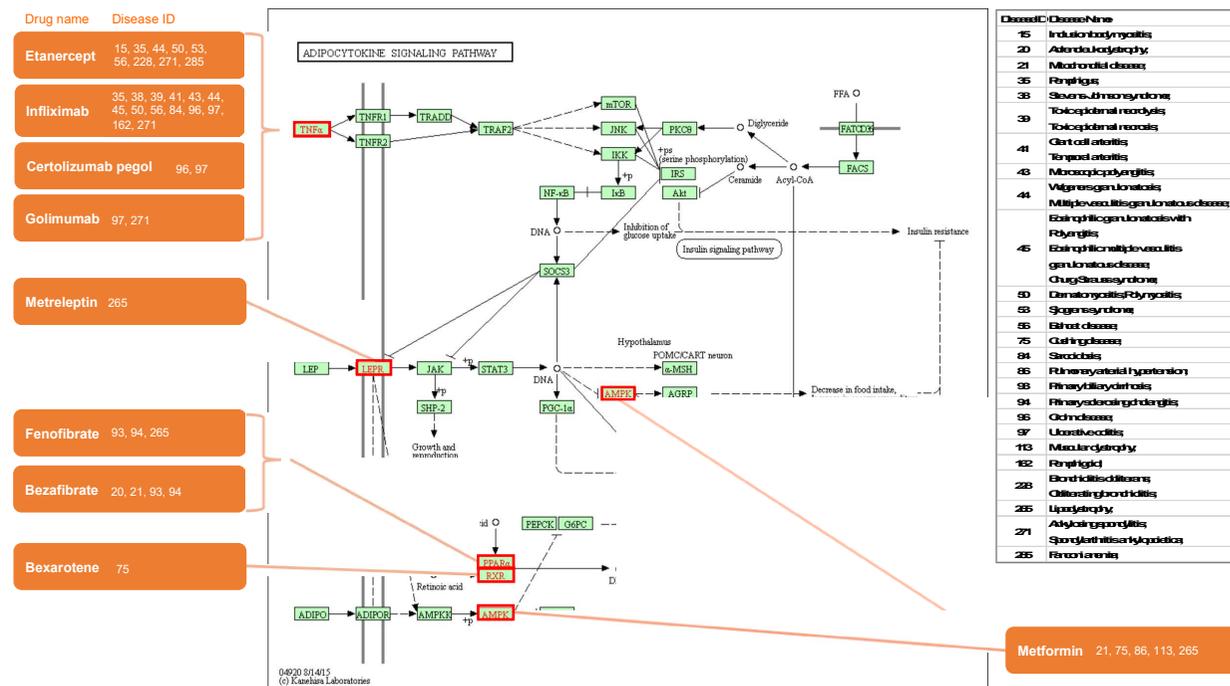
平面培養 (株化)

- 膵臓がん 2
- 肺がん 1
- 腎臓がん 1

がん種	種類	がん種	種類
膵臓がん	10	食道胃接合部がん	1
乳がん	5	胆管がん	3
前立腺がん	8	腎臓がん	3
卵巣がん	3	食道がん	1
肺がん	7	胆道がん	1
GIST	4	肝臓がん	1

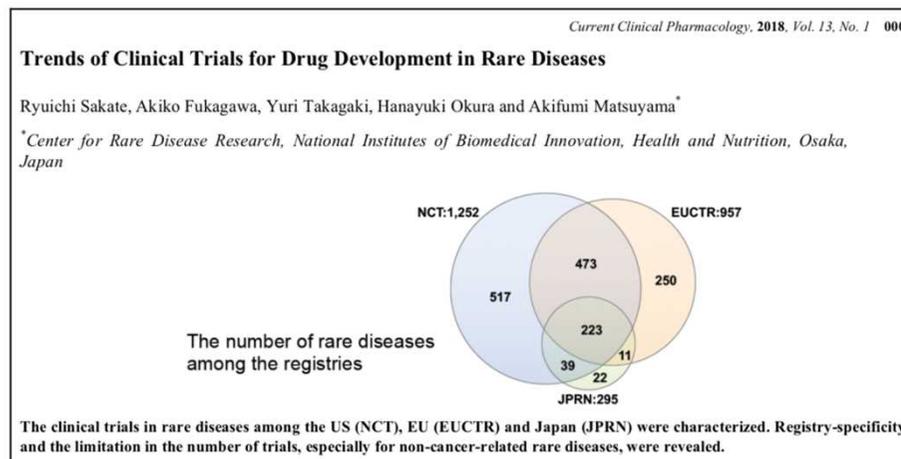
【難病創薬情報の解析】

難病患者を対象とする臨床試験情報から抽出した開発薬物と、その標的遺伝子/パスウェイを解析し、論文報告およびデータベース開発を行った。

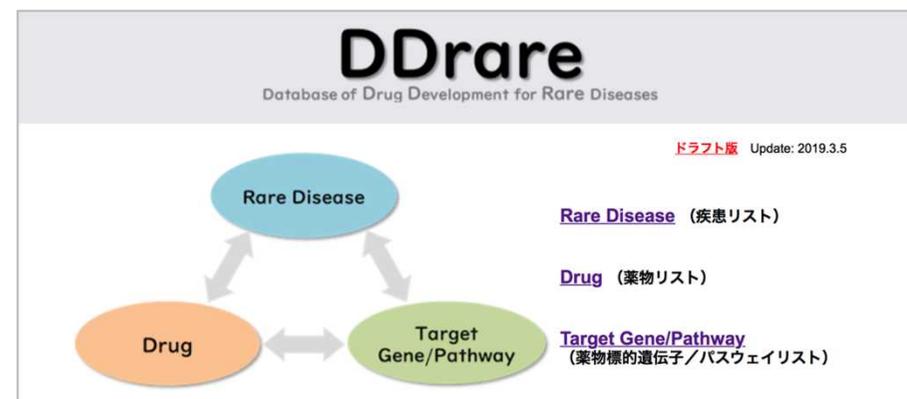


パスウェイマップ

例：Adipocytokine signaling pathway (26疾患, 9薬物, 8標的遺伝子を表示)



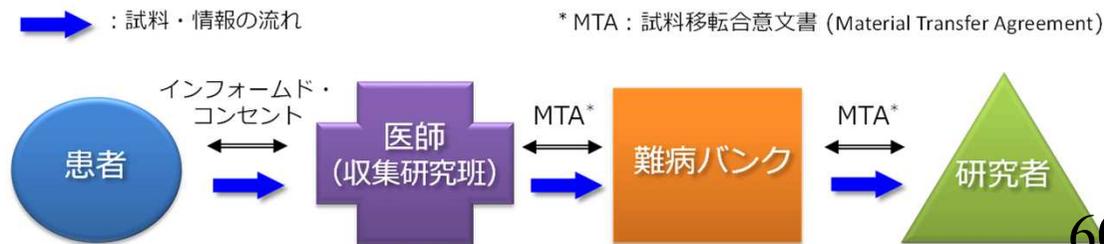
論文 (臨床試験情報の解析)



データベース <https://ddrare.nibiohn.go.jp>

【難病研究資源バンク】

収集実績：138検体 — 多系統萎縮症 Type C、Type P (DNA, 株化リンパ芽球細胞株, 血漿) 13機関より
分譲実績：3検体 — 多発性内分泌腫瘍症1型 (リンパ芽球様細胞株)



PDX (Patient-derived Xenograft) : 多彩な臨床がんを良く反映した創薬支援モデルの確立



(医療機関)

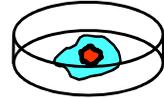


(医薬基盤研究所)

臨床経過・病理・
検査情報、
治療効果・耐性

匿名化

IRB承認(2017.12.13第39回)



Super-SCIDマウスへ
の移植



- ・生着困難ながん種が**増殖**
- ・自然遠隔**転移**
- ・良性腫瘍もゆっくり増殖
- ・ヒト**正常組織**の継代維持
- ・病理組織構造、遺伝子発現が良く維持



プログラムフリーザーによる半永久凍結保存

再移植

再生**100%**!



奨学助成金、がん特、未来開拓事業(1986~2005)

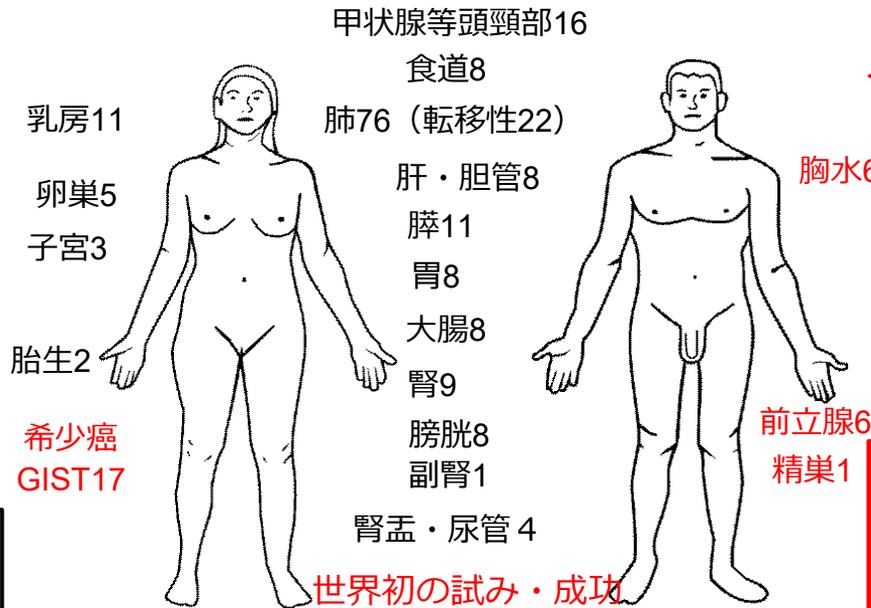
米国にないPDXと新たな標的発見に対応したPDX30症例/年の樹立。

厚労科研、CiCLE事業(2010~18)の30年度成果

日本製薬企業等は、米国を凌ぐ勢いで国際誌等に発表

AMED ↓ 共同研究費

- ・ in vitro 評価系(CTOS, 組織アレイ等)の構築
- ・ 非がん性疾患組織PDXの樹立(BPH, COPD等)



PDXのプロファイリング
関連遺伝子の配列解析、
網羅的遺伝子発現解析など

厚労・文科科研、共同研究費(2005~18)

日本人がん患者由来PDXライブラリー(CiCLE事業2018.3~2020.5)

30年度成果: 臨床情報等付加し、個人情報改定に伴うIRB承認を得た249がんPDXをリスト化し公開した。
Web: <http://ahmhcd.nibiohn.go.jp>
・基盤技術の確立と教育指導20名。

BPH, Colon Polyp, Benign tumors, Normal human tissues, etc.; 350 PDXs in NIBIOHN



<成果>
企業との共同研究

希少疾病薬創出にむけた患者・研究者・企業・CIN等交流プラットフォーム



創薬Gateway事業

○ CIN推進協議会難病WG

- ✓ 難病創薬ニーズに合わせたCIN推進協議会難病WG運営
- ✓ 他のCIN研究班(AMED・国土班)との連携によるレジストリ情報提供やCIN課題抽出
- ✓ 難病DBとの連携対象疾患について議論

○ 難病治験リエゾン事務局

- ✓ 外部機関からの倫理審査の受託
- ✓ NCで実施しにくい難病について、治験支援実施などでCIN機能を分担

○ R-Square(研究者,患者,企業,CIN等の交流プラットフォーム)

- ✓ 患者のPersonal Health Record(PHR)の収集・提供用システム
- ✓ 匿名加工医療情報作成事業への認定申請・登録

ステークホルダー

◇基礎・臨床研究者



- ・発症機構の解明
- ・予防/診断因子の探索

◇製薬企業



- ・治験対象患者の把握
- ・新薬/医療デバイス開発
- ・市販後調査の推進加速

◇難病研究班



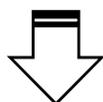
- ・診断基準等の検討
- ・重症度分類の検証



<成果>
8薬剤による毒性予測siRNAの同定

【進捗】8薬剤による変動miRNA数1142分子同定

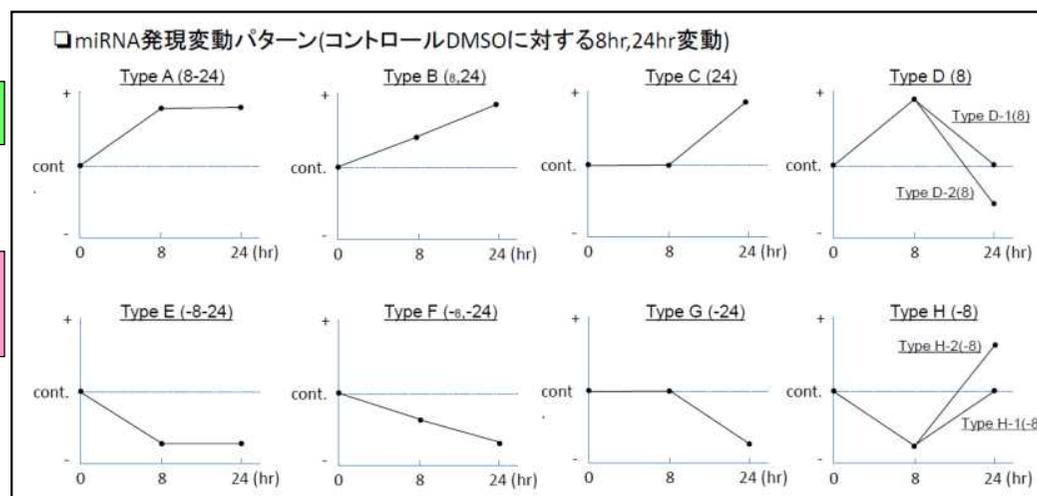
作用型	変動miRNA数(30年度)		内訳							
			作用型別共通発現miRNA数				全作用型共通発現miRNA数 (共通率>70%)			
	Down (LogFC<-2)	Up (LogFC>2)	Down (LogFC<-2)		Up (LogFC>2)		Down (LogFC<-2)		Up (LogFC>2)	
			8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr	8hr	24hr
肝細胞傷害型	174	69	12	38	1	12	30	70	6	9
胆汁うっ滞型	509	110	61	113	16	16				
混合型	189	91	30	68	25					



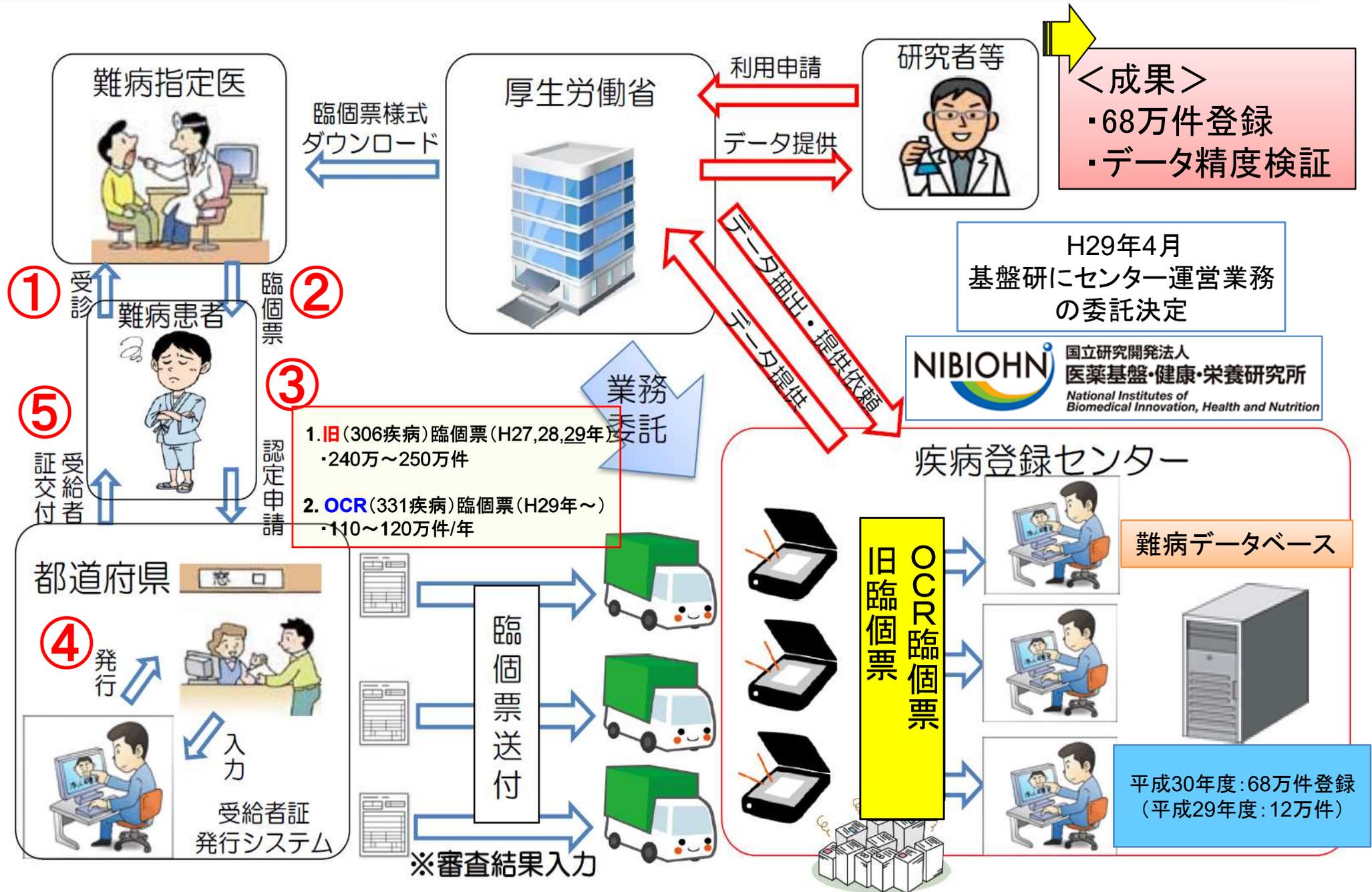
Down・Upの
miRNAは右記
パターンの
いずれかを示す

up-regulation

down-regulation



データ提供に向けたデータ登録とデータ精度分析



患者レジストリカタログの公開

➡ <成果>
カタログ(620件)プロトタイプ構築

CIN

クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業
 CIN構想の加速・推進を目的としたレジストリ情報統合拠点の構築

レジストリ検索システム

ホーム
レジストリ検索
仮登録・申請
レジストリ登録・変更
(ログインが必要)

検索条件 ※フリーテキストの項目については、部分一致・ワイルドカード検索(半角又は全角のアスタリスク「*」)が可能になっています。

検索開始
検索条件クリア

テキスト横断検索 <small>名称、概要、詳細入力項目など、フリーテキストで登録されている項目を一括で検索します。</small>	キーワード1 <input style="width: 100%;" type="text"/> キーワード2 <input style="width: 100%;" type="text"/> キーワード3 <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input checked="" type="radio"/> すべて (and) <input type="radio"/> いずれか (or)
---	--	--

基本情報について

患者レジストリまたはコホート研究の名称 クリア	<input type="checkbox"/> 正式名称 <input type="checkbox"/> 略称 <input type="checkbox"/> 英語名称 <input style="width: 100%;" type="text"/>
対象疾患名又は対象疾患領域の名称 <input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/> または <input type="checkbox"/> 未登録データを検索
対象疾患または疾患領域のICD-10分類 <input style="width: 100%;" type="text"/>	
主たる対象に難病・希少疾患を含む クリア	<input type="radio"/> 含む <input type="radio"/> 含まない
主たる対象に小児疾患を含む クリア	<input type="radio"/> 含む <input type="radio"/> 含まない
主たる対象に歯科口腔外科疾患を含む クリア	<input type="radio"/> 含む <input type="radio"/> 含まない
コホート研究に該当する クリア	<input type="radio"/> 該当 <input type="radio"/> 非該当
疾患や疾患領域の限定 クリア	<input type="radio"/> 限定あり <input type="radio"/> 限定なし
対象者の基準 クリア	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし(臨床的に当該疾患と診断されている等、診断基準等を明示的に定めていない場合) <input type="radio"/> 非該当(疾患を限定しない施設患者レジストリや住民コホート等の場合)
対象者の収集範囲 <small>(対象者の収集範囲(国内)の詳細) 登録参加施設数</small> クリア	<input type="radio"/> 国内のみ <input type="radio"/> 国内+海外 <input type="radio"/> 海外のみ <input type="radio"/> ほほ全国 <input type="radio"/> 複数の都道府県 <input type="radio"/> 単一の都道府県 <input type="radio"/> 近隣の複数施設 <input type="radio"/> 単施設 <input style="width: 100%;" type="text"/> ~ <input style="width: 100%;" type="text"/> うち海外 <input style="width: 100%;" type="text"/> ~ <input style="width: 100%;" type="text"/>
	<input type="radio"/> 主に日本人を登録している <input type="radio"/> 海外の地域で日本人に限定せず登録している

検索開始
検索条件クリア

65

(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

- 2018年種子交換目録「Index Seminum 2018」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1,174件、内送付件数は1,077件(25カ国67機関)であった。今年度採取・調製した種子に基づいて2019年度用種子交換目録「Index Seminum 2019」を作成した。
- 国内10箇所です試験栽培を実施し、トウキでは収量、品質ともに長野が高く、乾燥法の変更により各地の品質は改善されたが一部の試作品は低かった。ミシマサイコでは、収量は茨城が高く品質は富山が良好であった。乾燥法を変更により各地の品質は全般的に向上した。(北海道研究部)
- 薬用植物の国内栽培化推進に関し、秋田県八峰町(平成30年6月)と再度の連携協定を締結し、同時に薬用植物の栽培を希望する企業及び地方公共団体へ積極的に技術提供を継続的に実施しており、種苗供給や栽培指導の観点から東京生薬協会及び薬用作物産地支援協議会と連携し、国産生薬生産拡大に向けた活動に大きく貢献した。
- シャクヤク‘べにしずか’について、井原市野上町では栽培4年目に乾燥根収量が顕著に増加して前年の約2倍となる2,000kg/10aに到達したことから、収量性からみた井原市での栽培年数は4年以上が適すると思われる。また、市販の洗浄機がシャクヤク根の洗浄および周皮の除去に応用可能で、根の水分率を制御することで「皮付き」および「皮去り」いずれの調製加工法にも対応できることが示された。
- 植物組織培養での効率的増殖方法確立のための参考情報の整備を目的に、新たにオタネニンジン5報、シャクヤク1報、ヒロハセネガ1報の情報を収集し、薬用植物総合情報データベース(MPDB)へ登録するとともに、MPDB掲載のシナニッケイ1報、シャクヤク1報の情報の修正を行った。
- 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、生育ステージ及び部位の異なるジオウトランスクリプトームより抽出した根の肥大化に関わる遺伝子について、生育ステージ毎の発現レベルを解析し、根肥大化マーカーとして有望であることを確認した。
- 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新たに212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13,307種類となった。引き続き根を使用する生薬エキスを中心にエンドトキシン定量を継続し、139点の生薬エキスの内にエンドトキシン活性が認められたのは2点のみであった。
- マツ科植物から得られた化合物を元にした化合物ライブラリーを利用した類縁体スクリーニングにおいて、極めて強い抗多剤耐性菌活性化合物を見出した。
- 各種媒体等への掲載、取材を11件行った。また薬用植物フォーラム2018を開催し、301名の参加者があった。

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)

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**780点**
(野生種子:**479点**、栽培植物種子:**301点**)の種子を採取・調製した

北海道研究部 **140点** 筑波研究部 **497点** 種子島研究部 **143点**

●種子交換による薬用植物種子の収集

セイヨウトウキ**16点**、ゴボウ**14点**、サジオモダカ **11点**、セイヨウトウキ**10点**を含む**289点**の種子および種苗を海外から導入した

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30年度種子交換業務の実績

種子交換目録(Index Seminum 2018)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**1,174点**、内**1,074点(25ヶ国67機関)**の種子を送付



●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**63点**、植物体**763点**、生薬**411点**、分析用サンプル**22,194点**、化合物**7点**を供給した

	大学	企業	公立研究機関	その他	合計
種子	22	9	25	7	63
植物体	55	615	86	7	763
標本(さく葉、生薬)	324	1	86	0	411
分析サンプル・化合物	7119	8842	6240	0	22201
合計	7520	9467	6437	14	23438

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

2018年6月には秋田県八峰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延長を締結し、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



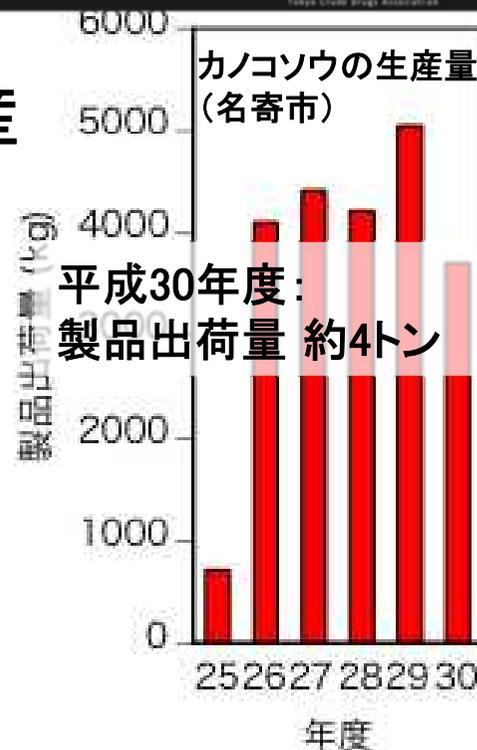
2) 地域連携による薬用植物・生薬生産

農薬の整備
加工施設
栽培の改良

軽労化・
収益の向上
と安定

生産者・栽培
面積の拡大

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、国内需要の約50%を継続的に供給している



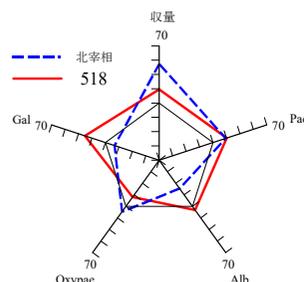
カノコソウ
名寄市風連地区の栽培

「べにしずか」

2015年6月19日 品種登録(24367号)

- 成分・収量が高い
- 摘花の省力が可能

2015年に井原市地域耕作放棄地対策協議会とライセンス契約



栽培適性と年数

★井原市野上町では、栽培4年目に乾燥根収量が顕著に増加し、**目標収量の約2倍**となる

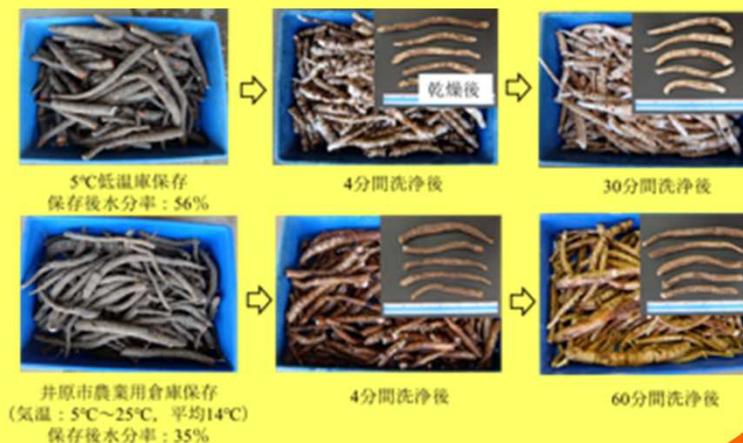
2,000kg/10aに到達した。このことから、本地域は「べにしずか」の生産に適し、収量性からみた**栽培年数は4年以上**と判断した

研究の目的

中山間地(岡山県井原市)に薬用シャクヤク品種「べにしずか」を導入し、そこで生じる問題点の抽出を行うとともに、**中山間地に適した栽培、調製加工および軽労化技術を開発し、生薬の品質および経済性を考慮した栽培マニュアルの作成を目指す**

調製加工法

★市販の洗浄機がシャクヤク根の洗浄および周皮の除去に応用可能で、根の水分率を制御することで「皮付き」および「皮去り」いずれの**調製加工法にも対応**できることが示された



Panax属植物各系統種子の組織培養における発芽特性を明らかにするとともに、オタネニンジンの国内主要産地（長野、福島、会津）の登録品種を含む9種389クローンからなる培養物ライブラリーの構築に成功！



発芽適温、産地・系統による発芽特性の差異を検討
増殖の良いクローンを選抜することで、継代培養による増殖・維持につながる

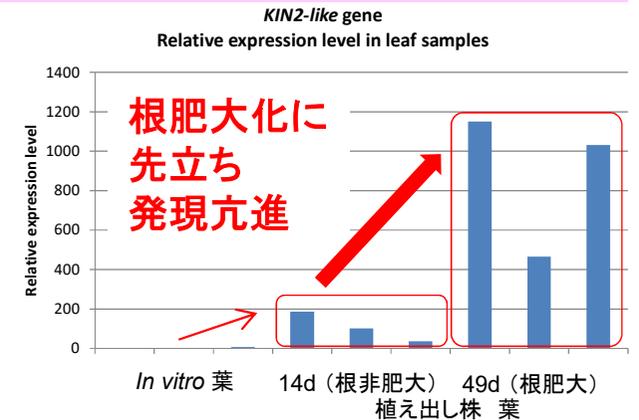
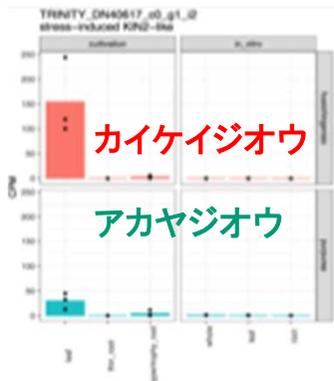
遺伝子マーカー探索のためのジオウ属植物ESTライブラリーの精査

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



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(根肥大前、肥大後)の葉における発現量変動をRT-PCRで解析



ジオウの根肥大化に先立ち発現亢進する肥大化マーカーを発見！(KIN2-like遺伝子)

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

2018年度も引き続きこれまでに採取していない種の植物を重点的に採取
4県 合計212点(内シダ植物30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

2018年度は根類生薬を中心に282点のエキスの測定を行った。

生薬サンプルは野生品よりもエンドキシン含量の少ない傾向が認められた

2018年度生薬エキスエンドキシン測定結果一覧

生薬名	サンプル数	EXT検出サンプル数*
イレイセイ	14	2
エンゴサク	8	0
キキョウ	18	0
ゴシツ	7	0
ジオウ	11	0
シャクヤク	13	0
チモ	17	0
トウキ	12	0
ニンジン	10	0
フシ	6	0
合計	139	

3. 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

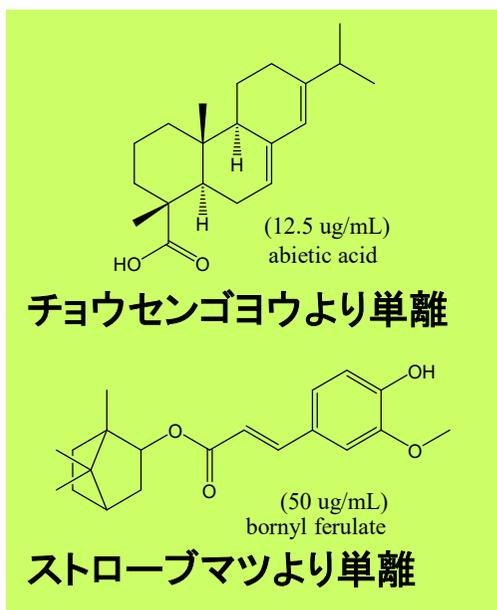
区分	品目数
専医のみ該当	1408
非医のみ該当	2188
専医・非医共に該当	29
専医・非医共に非該当	9595

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

昨年度ストロブマツ、チョウセンマツより得られた抗多剤耐性結核菌活性化化合物を元に東大化合物ライブラリーから創薬化学研究者目線による化合物選抜を行い、超多剤耐性結核菌で高活性を示す **T-2** (MIC 0.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を取得した(ヒット化合物の70倍)



東大化合物ライブラリーから類縁体検索
溶解度予測・構造目視により選抜

類縁体の構造活性
(BINDS東大創薬機構構造展開ユニット)



化合物	抗結核菌活性 MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				細胞毒性 HepG2 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
	超多剤耐性株 NCGM946.K2 (XDR-TB)	感受性株 H37Rv	感受性株 Erdman	BCG	
T-2	0.71	0.71	1.42	1.42	14.9
T-1	5.27	10.5	10.5	10.5	>21

超多剤耐性株と感受性株で同程度の活性を示した
→ 化合物の作用標的は耐性化未獲得の標的であると推測される

(3) 霊長類に係る研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

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

関連するプロジェクト: 霊長類医科学研究センター、免疫老化プロジェクト

主な業務実績等

霊長類に係る研究及び創薬等支援

- 特定病原体不在 (SPF) カニクイザルを214頭生産し、資源群のカニクイザルは1189頭と過去最高になり、研究への供給頭数も158頭となった。
- 循環器系疾患に関しては霊長類の貢献が期待されているにも関わらず、現在までにヒトへの応用が十分とは言えなかった。これには種々の循環器に関するマーカーが整備されていないことが最も大きな要因と考えられてきた。H30年度はこのことを踏まえ、血液ガス等の指標を整備し、循環器疾患研究の基盤整備を行った。(確認中)
- 副作用がなく、さらにワクチン効果の高いBCGとしてサイトカイン抑制分子(SOCS)の拮抗分子を分泌する遺伝子組み換えBCGを作製した。
- ヒト臨床検体や霊長類由来検体を対象とする最大31パラメーターからなる次世代型マルチカラーフローサイトメーターを用いた解析系を確立し、免疫老化現象の解明に必須な解析プラットフォームを整備することができた。

概要

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



動物福祉への配慮

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



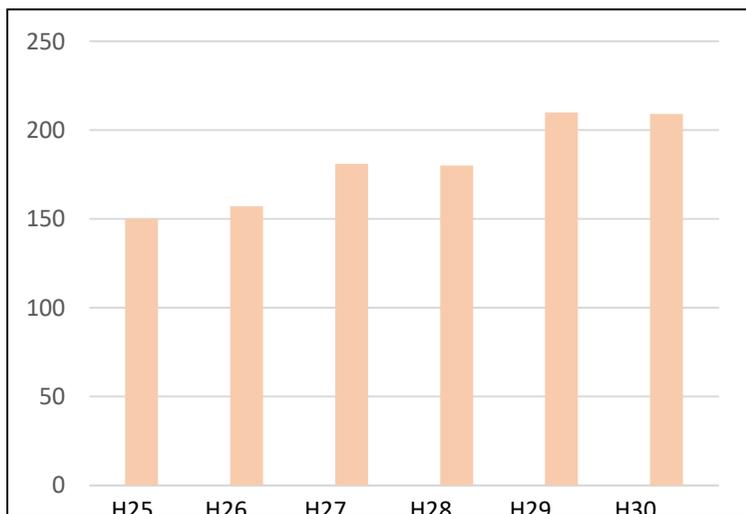
成果

各年度別のSPFサル数の推移

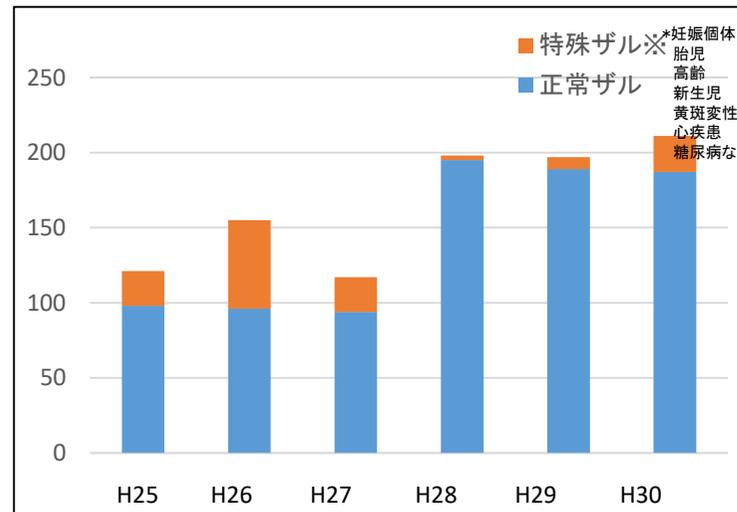
25年度	25年度	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
624	732	852	939	1,013	1,109	1,205

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



背景

- 循環器疾患は世界各国で大きな問題となっており、その病態解明、新規診断・治療法開発研究は極めて重要。
 - それらを対象とした再生医療・創薬研究などにおいては霊長類を用いた有効性・安全性評価の需要が増え続けている。
- 既に報告済みのカニクイザルにおける血液ガスの基準値 (Nakayama S. et al. J Vet Med Sci. 2017; 79: 881-888.) を用いて、今回新たに心疾患カニクイザルにおける評価を行った。

材料および方法

カニクイザル40頭をコントロール群、弁膜症 (VD) 群、拡張型心筋症 (DCM) 群 (図1) に分け大腿動脈より動脈血を採取し、血液ガスおよび全血球計算 (CBC) を測定し、解析を行った。

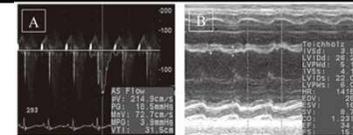


図1. 弁膜症 (大動脈弁狭窄症) (A) 及び拡張型心筋症 (B) のエコー像

結果

- 血液ガスの測定項目のうち HCO_3^- (A)、 pCO_2 (B) および Na/Cl (C) の全てはVD群で高値を示し、ヒト同様の傾向が認められた (図2)。
- CBCではRDWが両群で増加する傾向 (A) が認められた。また、MCV (B) とMCH (C) はDCM群で増加する傾向、MCHC (D) はVD群で減少するサル特有の傾向が認められた (図3)。

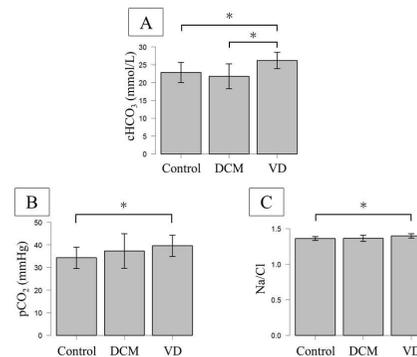


図2. 血液ガスの比較

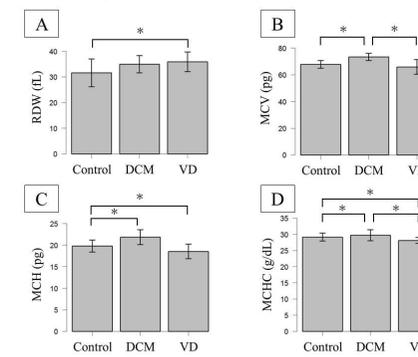


図3. CBCの比較

結論

- カニクイザルにおいて血液ガスおよびCBCが心疾患群で有意に差があり、有用な指標である事が示唆された。
- さらに、これらの指標は新たな循環器疾患研究 (Goto Y. et al. J Artif Organs. 2019) や心疾患モデルの評価 (Ageyama N. et al., Int Heart J. 2019) に応用されている。
- これらの指標はサル繁殖コロニーにおけるサル自体の健康管理にも役立つものである。

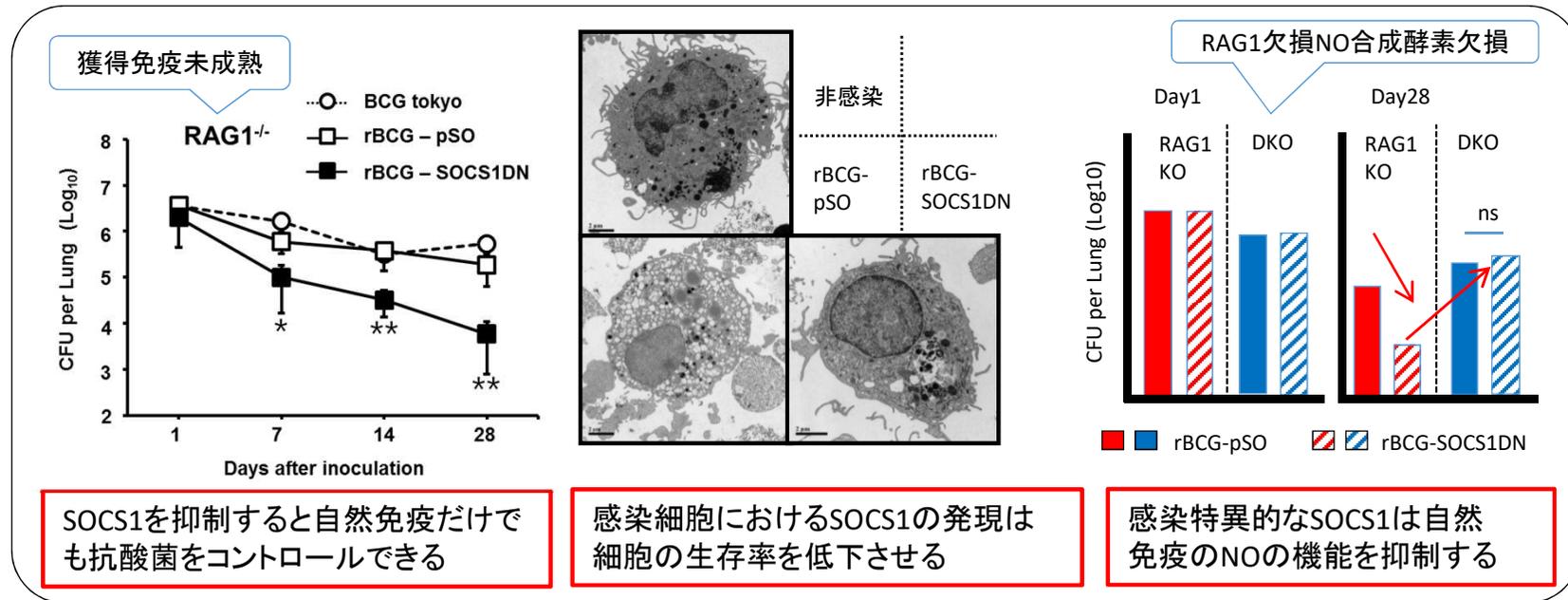
Nakayama S. et al. J Vet Med Sci. 2018; 80: 1165-1173.

SOCS1アンタゴニスト発現型組換えBCG (副作用のない遺伝子組換えBCGの作成)

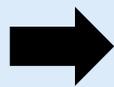
HIV感染者や免疫不全児では播種性BCGを引き起こすためにBCGは使用不可

抗酸菌：感染細胞でSOCS1の発現を誘導

SOCS1アンタゴニスト発現型組換えBCGを開発 (rBCG-SOCS1DN)
...弱毒化かつワクチン効果の増強

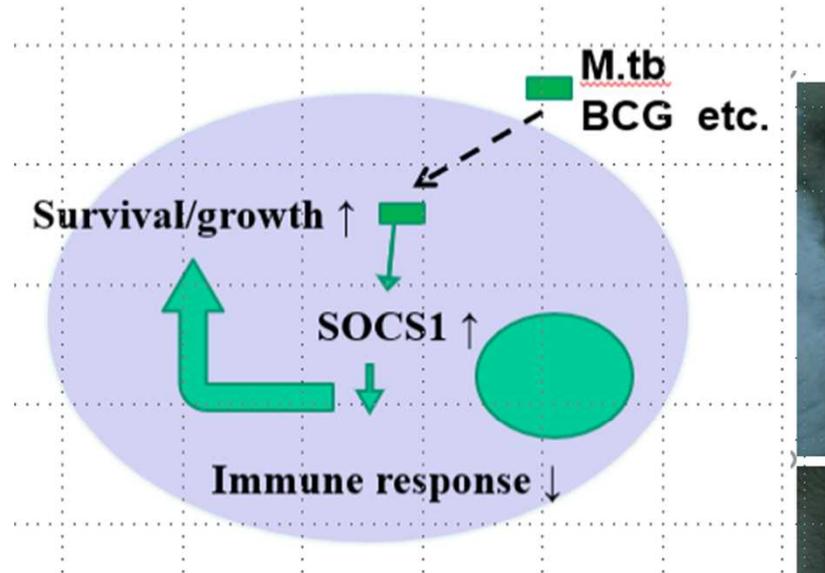


抗酸菌は、宿主細胞にSOCS1を発現させることにより自然免疫におけるNOの産生を抑制し、感染初期における殺菌機構の回避により感染成立することを発見。

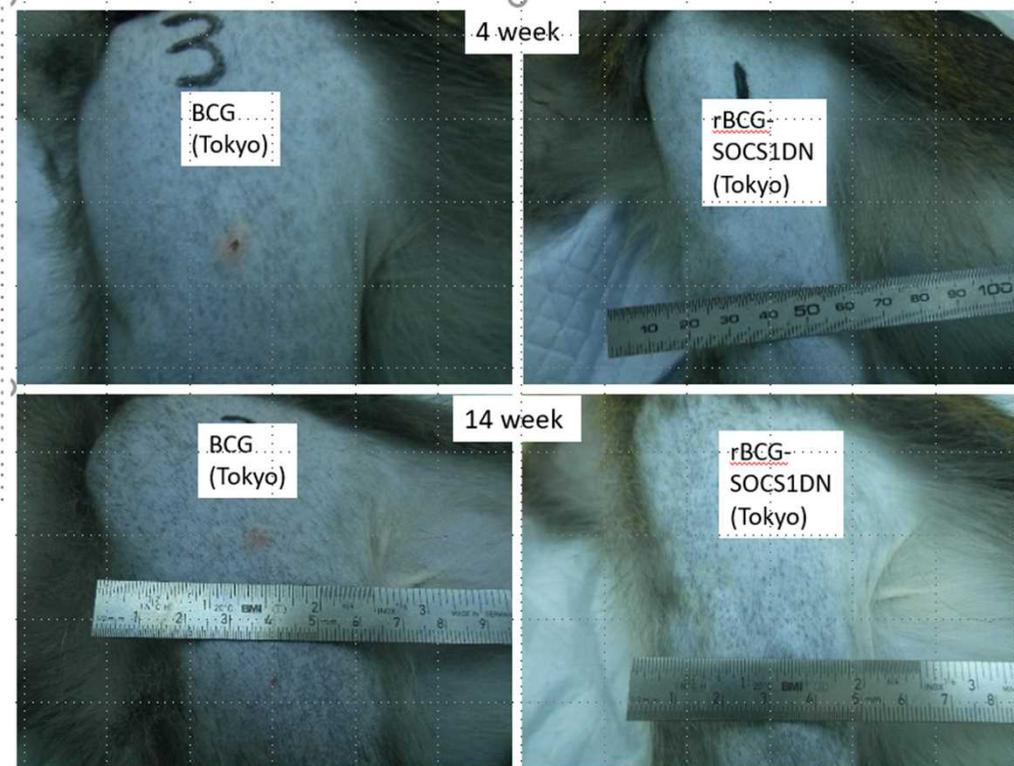


rBCG-SOCS1DNの新規結核ワクチンとしての可能性を検討
SOCS1DN発現による結核菌の弱毒化を検討

平成30年度 研究成果

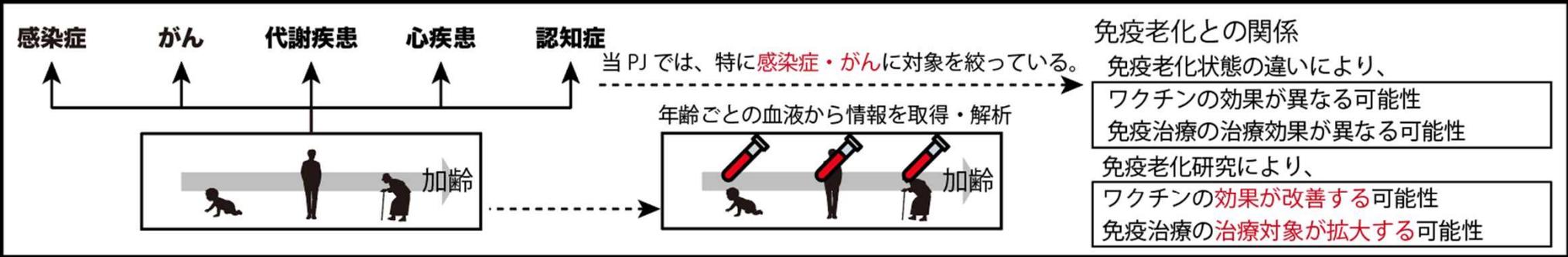


SOCS1の働きを抑える新しい
BCGワクチンを作製した

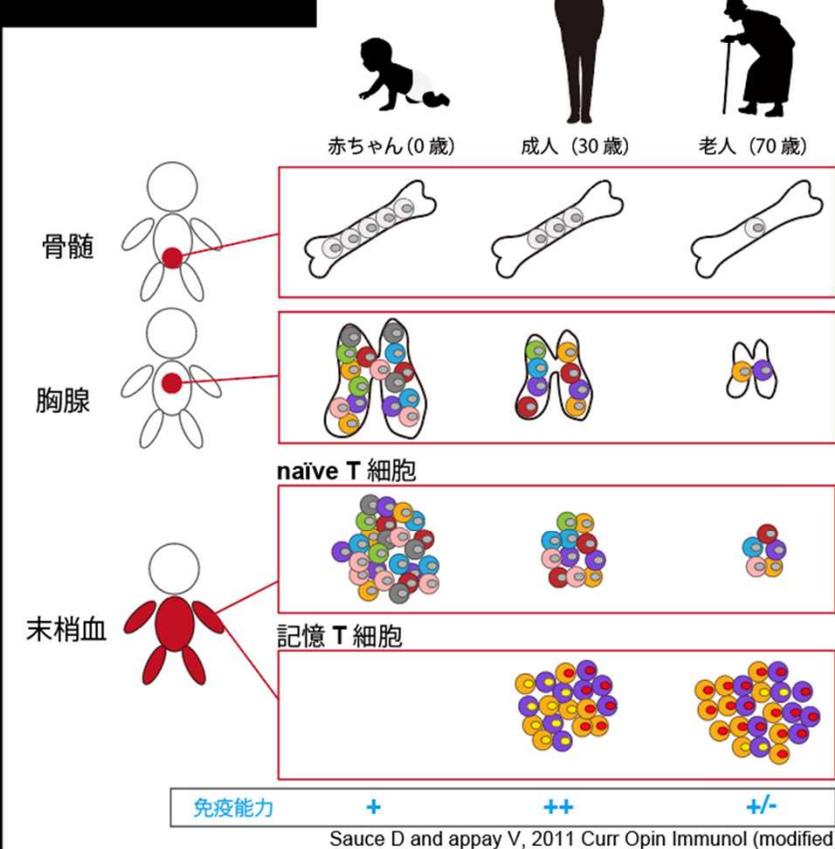


新たなBCGワクチンは従来のBCGワクチン
に比較し、高い安全性を示した。

老化研究と関連する様々な疾患



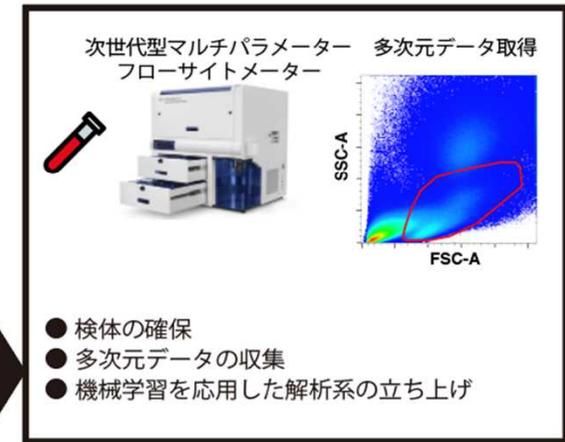
免疫老化の概要



加齢に伴う免疫反応の変化



免疫老化評価系の樹立



現在進行中の研究

- 1) 免疫老化バイオマーカーの同定、及びその臨床応用に向けた基礎研究
- 2) 免疫老化現象を踏まえた感染症ワクチンの開発
- 3) 難治性がんやB型肝炎に対する新規免疫療法の確立を目指した創薬研究

個体ごとの免疫機能の加齢変化を識別可能な新規免疫老化バイオマーカーの探索とその応用

成果 1: アジア初次世代型マルチパラメーターフローサイトメーターを基盤研に導入



BD 2018年4月2日

日本経済新聞

2018年4月16日(月)

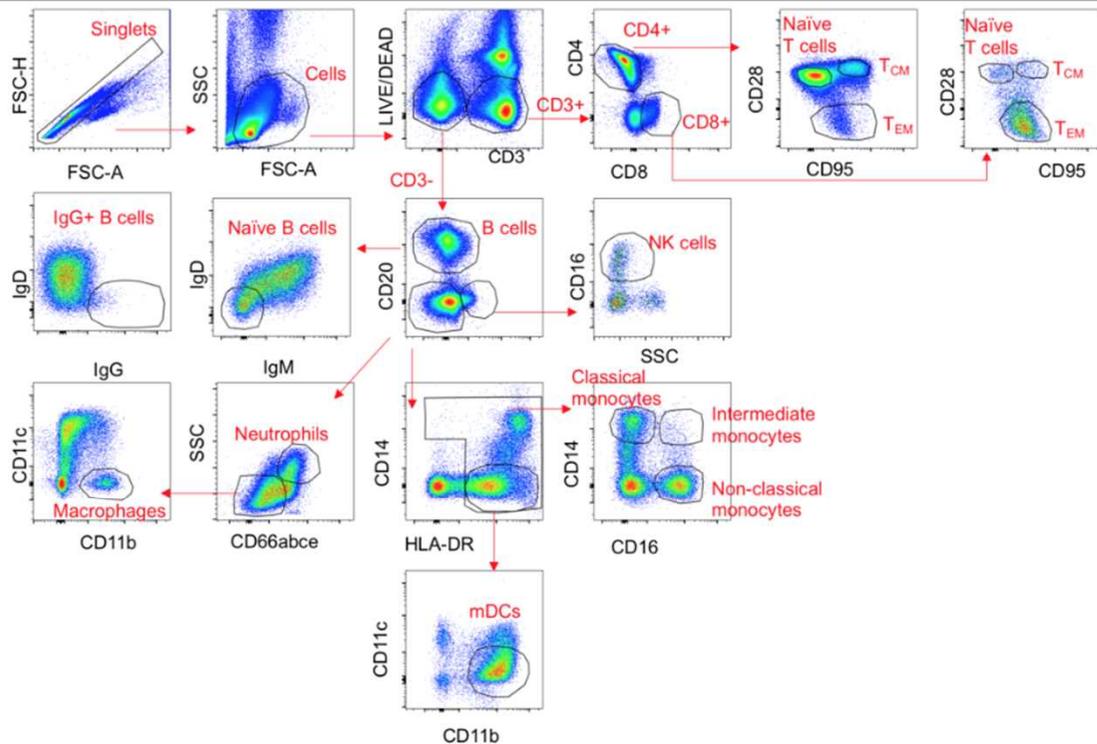
医薬基盤研 免疫老化研究でワクチン開発へ

ヘルスケア 科学&新技術

2018/4/15 18:00 | 日本経済新聞 電子版

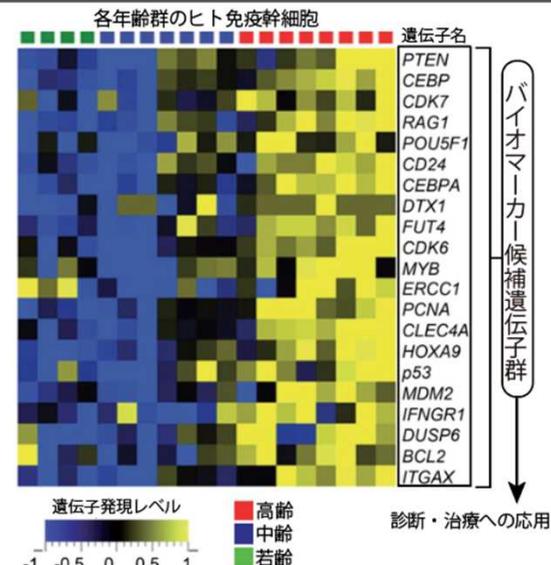
理論的には最大 50 パラメーターで
同一サンプルの解析が可能

成果 2: 最大 31 パラメーターを用いて解析可能なプラットフォームの確立



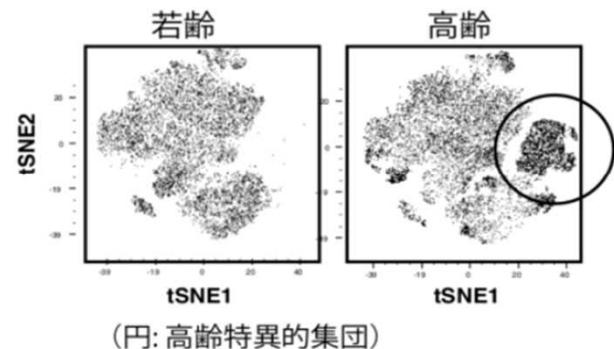
サル末梢血単核細胞の各種免疫細胞解析の一例
>>> 抗ヒト抗体を用いており、ヒトでも同様の解析が可能

成果 3: 免疫老化バイオマーカー候補分子の同定



年齢に応じた発現パターンを示す遺伝子群の一例
(フランス INSERM との共同研究として報告した
2018 JCI insight より改変)

成果 4: 機械学習によるビッグデータ解析系の確立



次世代型マルチパラメーターフローサイトメーターにより
得られたデータを機械学習により解析可能

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28年度に初めて助成金を交付した3品目中、申請に至った品目は2品目（2品目全てが承認された。）**目標達成率200%**

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11品目（新規2品目、継続9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11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、目標助成率1／2に近づくよう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（1テーマは平成30年度に新規支援開始）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。平成29年度まで支援を行った1テーマについて、製造販売承認が得られた。

○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。

開発企業との個別相談会を年4回開催し、開発段階に応じた助言を行った。

○税額控除に係る認定

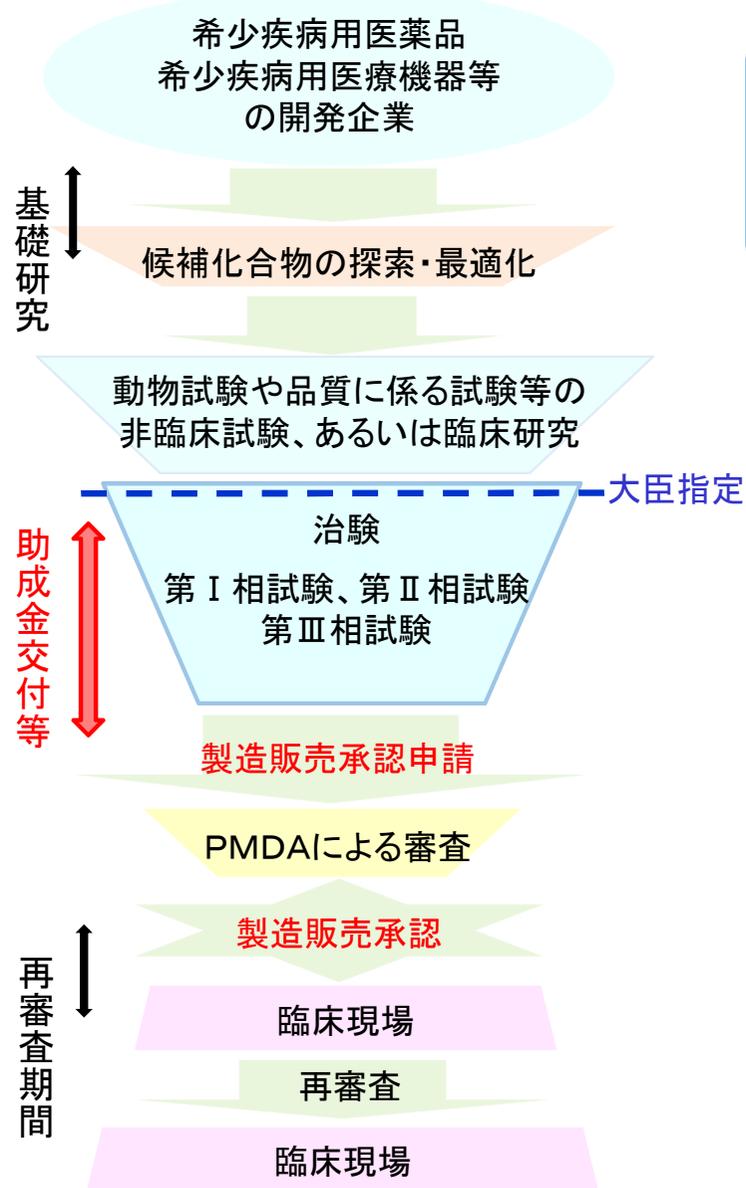
認定申請のあった6品目について、適切に税額控除が受けられるよう助言を行い、開発企業の決算月に応じて試験研究費の認定を行った。

○承認実績

助成金の交付やプログラムオフィサーの指導助言等の開発支援により、平成30年度は助成金交付実績のある希少疾病用医薬品3品目、希少疾病用再生医療等製品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30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313号	26年 27年 28年	ヌーカラ皮下注用 100mg	既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	グラクソ・スミスクライン(株)
(27薬) 第360号	27年 28年 29年	デムサーカプセル 250mg	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善	小野薬品(株)
(28薬) 第377号	28年 29年 30年	レブコビ筋注 2.4mg	アデノシンデアミナーゼ欠損症	帝人ファーマ(株)
(23機) 第22号	24年 25年 26年	ジェイス	難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

希少疾病用医薬品等の開発支援と製品化

平成5～30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	432	28	14
助成金交付品目数	184	14	3
承認取得品目数	128	10	2
成功率	69.6%	71.4%	66.7%

* 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

30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	11 (新規2品目)	0	0

30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：2品目/3品目 達成率：200%

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30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（1テーマは平成30年度に新規支援開始）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。平成29年度まで支援を行った1テーマについて、製造販売承認が得られた。

(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

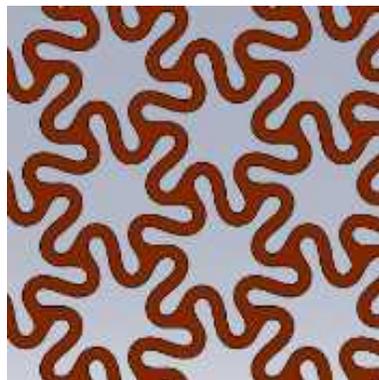
プログラムオフィサーの人数(①)、事業実施者への訪問等による支援実績(②)、収益の最大化に関する指導・助言実績(②)、実用化が見込まれる知的財産権の創出や技術の開発の支援の実績(③)、事業実施者が治験を実施することにより、被験者への投与がなされた事例の実績(③)、繰越欠損金の解消の経年変化(④)、新たな技術動向等を踏まえた繰越欠損金の解消計画の随時見直しの有無(④)

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30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な不可欠である知的財産戦略、ライセンス戦略、薬事戦略等の実施支援を行った。
- 成果の創出：特例業務において、プログラムオフィサー等による指導・助言及び外部評価委員による評価を実施し、平成30年度は1件製造販売承認が得られた。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、オーストラリア及び中国において臨床試験が実施されている。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30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31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、令和元年度繰越欠損金に関する計画が策定された。この計画においては、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、評価体制の構築、適切なフォローの実施等について定められ、開発状況を踏まえて解消計画を随時見直すこととされた。

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(平成20~22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。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18~20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31年4月に製造販売承認が得られた。

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(平成7~15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、平成23年5月から発売されている。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実用化研究支援事業(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。

3テーマで承認申請が行われ、2テーマで承認が取得されている。

研究成果による対価が得られた際にはその一部を当所に納付する仕組みであり、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、平成29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医薬品開発に向けた出融資事業を当所が引き継ぎ、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30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30年度は1件製造販売承認が得られた。

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、オーストラリア及び中国において臨床試験が実施されている。

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用いて、身体活動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。また、座位行動について文献研究を行い、東京都のスポーツガイドラインの策定に活用した。(論文発表7件、研究費獲得4件)
- 肥満で認められる慢性炎症のメカニズムとして、肥満における高インスリン血症はインスリン受容体を介してマクロファージのIRS-2の発現を低下させ、IL-4によるM2a-subtypeマクロファージの活性化障害を引き起こすことによって肝臓や脂肪での慢性炎症を引き起こし、インスリン抵抗性を惹起することが明らかとなった。(論文発表5件、学会発表36件)
- 脂質及び糖質を摂取した場合の肝臓、脂肪組織における概日リズムにおける変化を明らかにし、この変化の機序について推定した。また活動量を考慮することにより、既報の方法よりさらに正確に食事誘発性熱産生を測定できる系を構築した(論文発表2件、学会発表7件、研究費獲得件数2件)
- 脂質及び糖質を摂取した場合の肝臓、脂肪組織における概日リズムにおける変化を明らかにし、この変化の機序について推定した。また活動量を考慮することにより、既報の方法よりさらに正確に食事誘発性熱産生を測定できる系を構築した(論文発表2件、学会発表7件、研究費獲得件数2件)
- 二重標識水法等の測定に基づいて、施設入所高齢者においては、簡単な一日の生活記録で身体活動レベルがある程度推定できる一方で、総エネルギー消費量を上回る食事を提供しているにもかかわらず、体重が減少しているケースがみられ、エネルギー必要量を考える際に注意すべきことが明らかとなった。糖尿病患者においては、いずれの治療法でも、総エネルギー消費量は従来考えられていたよりかなり大きいことが明らかとなった。(論文発表8件、学会発表8件、研究費獲得2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。(論文発表1件)
 - 健康寿命を考慮した医療費・介護費に関するシミュレーションモデルを作成し、学会発表を行った。(学会発表3件)
- 家計調査をもとにした食料支出における健康格差について、シミュレーションモデルの開発に向けた検討を行った。(研究費申請1件)
- 東京都のスポーツ振興審議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、意見を述べるとともに、東京都のスポーツガイドラインの策定に貢献した(関連する検討会・委員会数:1)

身体活動基準2013やアクティブガイドの改定に資する研究

これまで

身体活動基準2013

日本人のエビデンス不足

ガイドラインの妥当性

日本人のエビデンスに基づいた信頼性の高いガイドラインへ



健康寿命の延伸

これから

身体活動基準の改定

日本人のエビデンスを補強

妥当性の検証

持久力・高血圧家族歴と高血圧

Hypertension Research
<https://doi.org/10.1038/s41440-018-0117-2>

ARTICLE



Combined association of cardiorespiratory fitness and family history of hypertension on the incidence of hypertension: a long-term cohort study of Japanese males

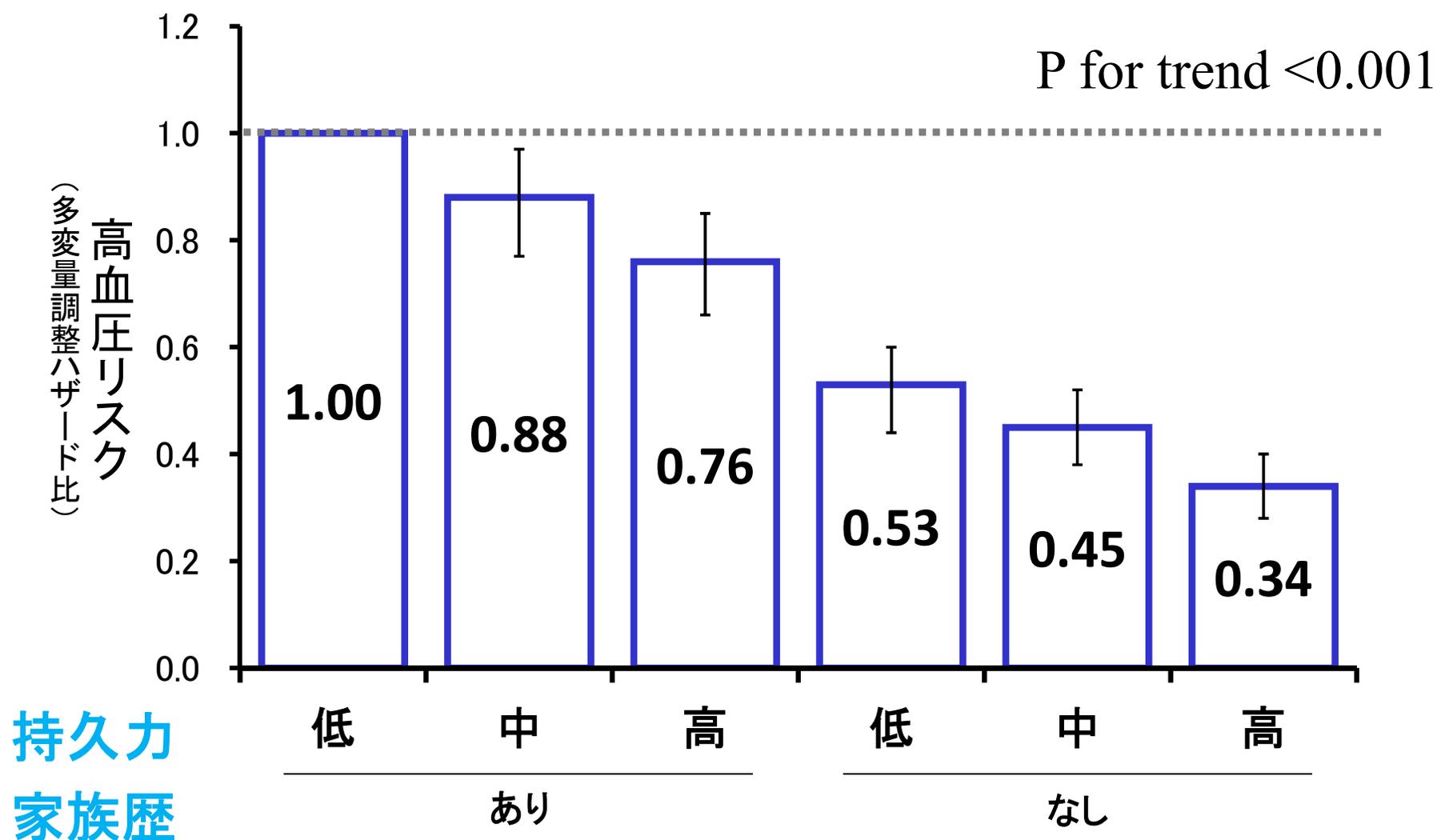
Yuko Gando¹ · Susumu S. Sawada² · Ryoko Kawakami² · Haruki Momma³ · Kazunori Shimada⁴ · Yasushi Fukunaka⁵ · Takashi Okamoto⁵ · Koji Tsukamoto⁵ · Motohiko Miyachi¹ · I-Min Lee^{6,7} · Steven N. Blair⁸

Hypertens Res. IF = 3.6 2018;41:1063-1069.

[Gando Y](#), Sawada SS, Kawakami R, Momma H, Shimada K, Fukunaka Y, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M, Lee IM, Blair SN.

- 対象者：東京近郊の会社に勤務する男性6,890名(平均37歳)のうち
- 曝露群：全身持久力が高い人は
- 比較群：全身持久力が低い人に比べて
- 結果：高血圧家族歴があってもなくても高血圧発症リスクが低かった

持久力・高血圧家族歴と高血圧



全身持久力とnon HDL-C



The official journal of the Japan Atherosclerosis Society and
the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases



Original Article *J Atheroscler Thromb*, 2018; 25: 000-000. <http://doi.org/10.5551/jat.43851>

Relationship between Cardiorespiratory Fitness and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Cohort Study

Natsumi Watanabe¹, Susumu S. Sawada², Kazunori Shimada^{1,3}, I-Min Lee^{4,5}, Yuko Gando⁶, Haruki Momma⁷, Ryoko Kawakami², Motohiko Miyachi⁶, Yumiko Hagi⁸, Chihiro Kinugawa⁹, Takashi Okamoto⁹, Koji Tsukamoto⁹ and Steven N. Blair¹⁰

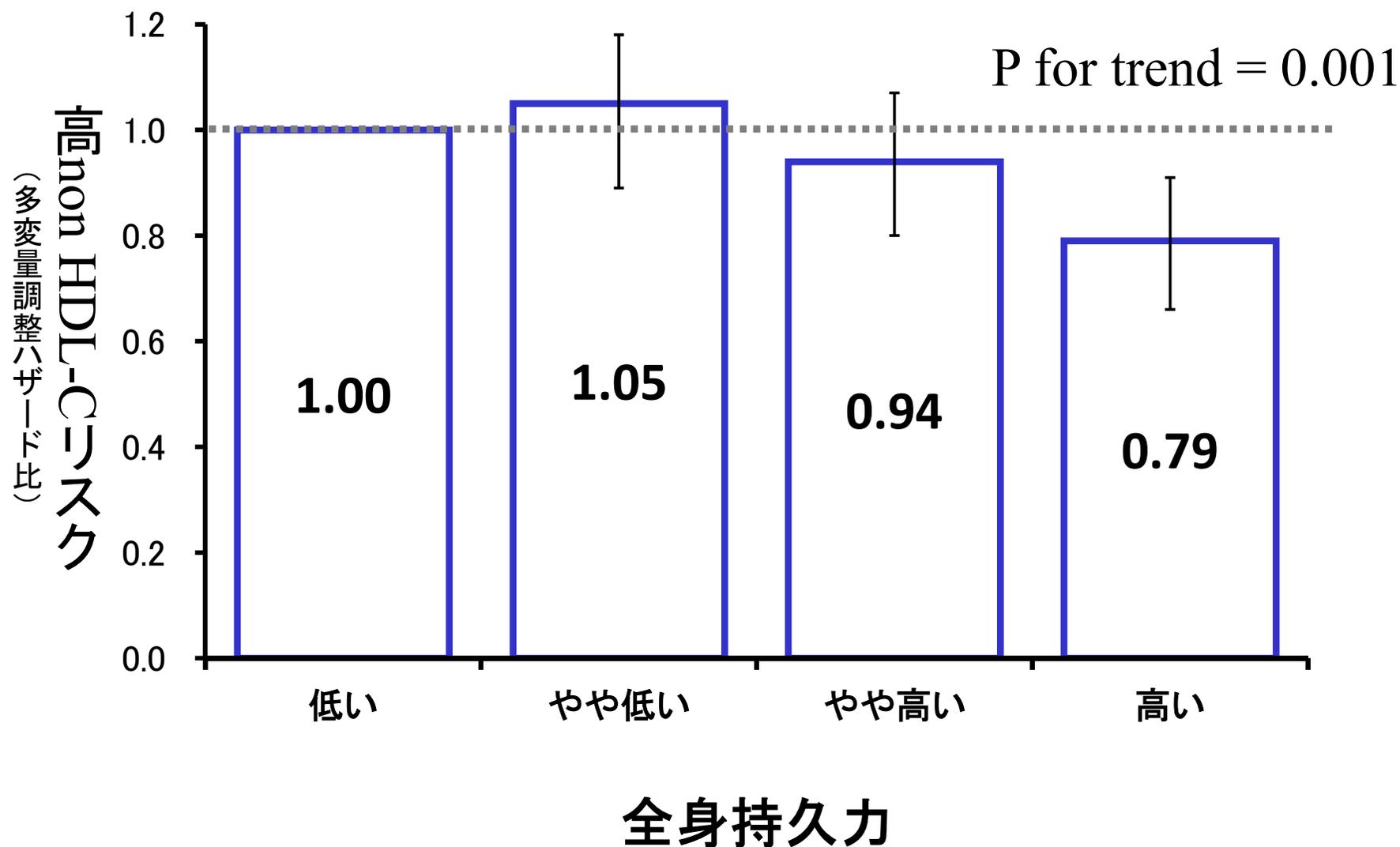
¹Graduate School of Health and Sports Science, Juntendo University, Chiba, Japan
²Faculty of Sport Sciences, Waseda University, Saitama, Japan
³Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan
⁴Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
⁵Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA
⁶Department of Physical Activity Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Tokyo, Japan
⁷Division of Biomedical Engineering for Health and Welfare, Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering, Sendai, Japan
⁸Department of Sports & Leisure Management, Tokai University, Kanagawa, Japan
⁹Tokyo Gas Co., Ltd., Tokyo, Japan
¹⁰Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC, USA

J Atheroscler Thromb. IF = 2.4 2018;25:1196-1205.

Watanabe M, Sawada SS, Shimada K, Lee IM, [Gando Y](#), [Momma H](#), [Kawakami R](#), Miyachi M, Hagi Y, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Blair SN.

- 対象者: 東京近郊の会社に勤務する男性4,067名(平均37歳)のうち
- 曝露群: 全身持久力が高い人は
- 比較群: 全身持久力が低い人に比べて
- 結果 : 高non HDL-C血症の発症リスクが低かった

全身持久力とnon HDL-C



身体活動量・BMIと腰痛

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Association between objectively measured physical activity and body mass index with low back pain: a large-scale cross-sectional study of Japanese men



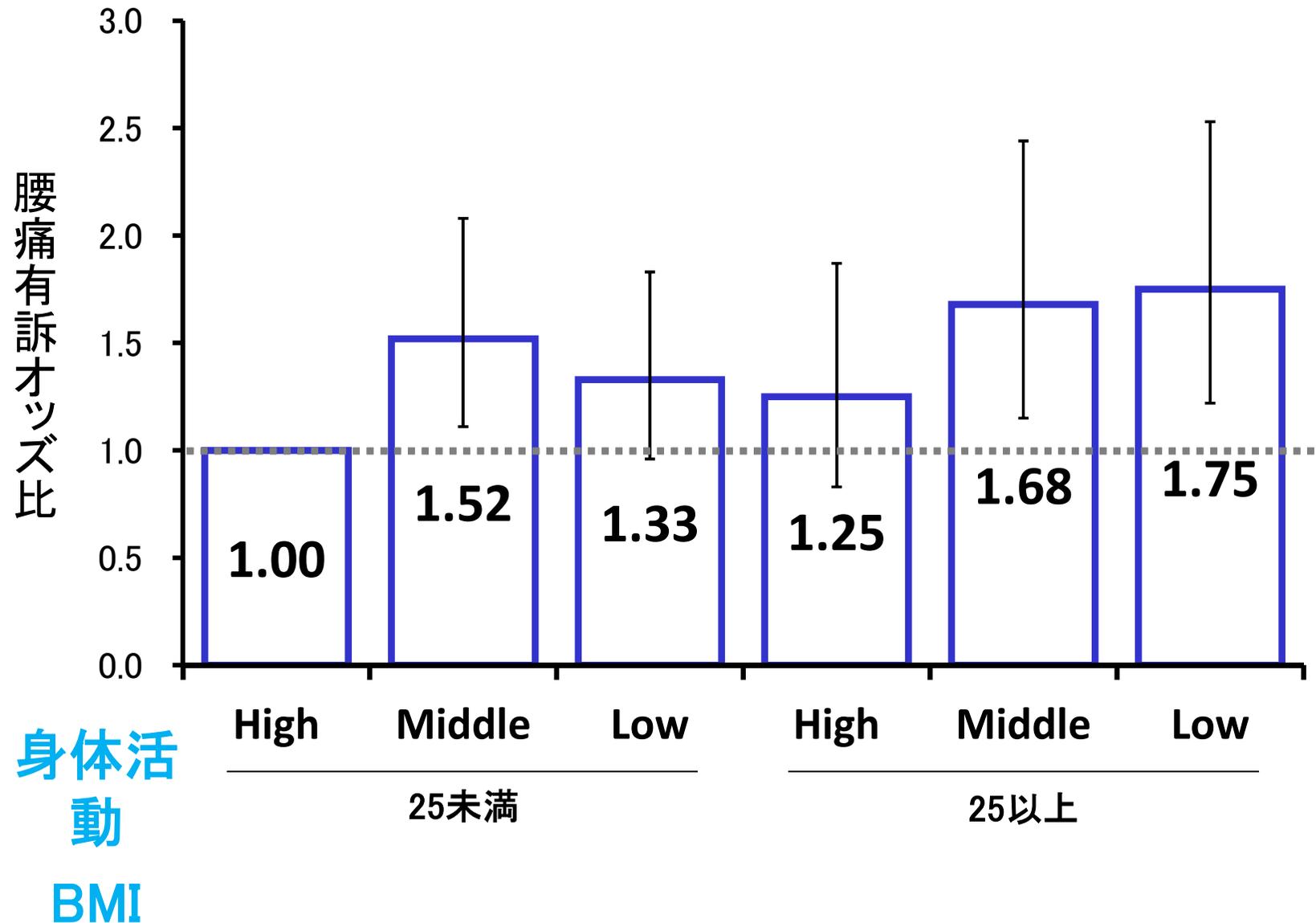
Yuko Hashimoto¹, Ko Matsudaira², Susumu S. Sawada^{3*}, Yuko Gando³, Ryoko Kawakami⁴, Robert A. Sloan⁵, Chihiro Kinugawa⁶, Takashi Okamoto⁶, Koji Tsukamoto⁶, Motohiko Miyachi³ and Hisashi Naito¹

BMC Public Health. IF = 2.3 2018;18:341.

Hashimoto Y, Matsudaira K, Sawada SS, [Gando Y](#), Kawakami R, Sloan RA, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M and Naito H.

- 対象者: 東京近郊の会社に勤務する男性4,022名(平均47歳)のうち
- 曝露群: 身体活動量が少なくBMIが高い人は
- 比較群: 身体活動量が多くBMIが低い人に比べて
- 結果 : 腰痛有訴の割合が高かった

身体活動量・BMIと腰痛



Hashimoto Y et al, BMC Public Health. 2018より作成

複合運動実施頻度と糖尿病

JDI

Journal of Diabetes Investigation
Official Journal of the Asian Association for the Study of Diabetes



The title of the paper

Combined aerobic and resistance training and incidence of diabetes: A retrospective cohort study in Japanese older women

The full names of the authors

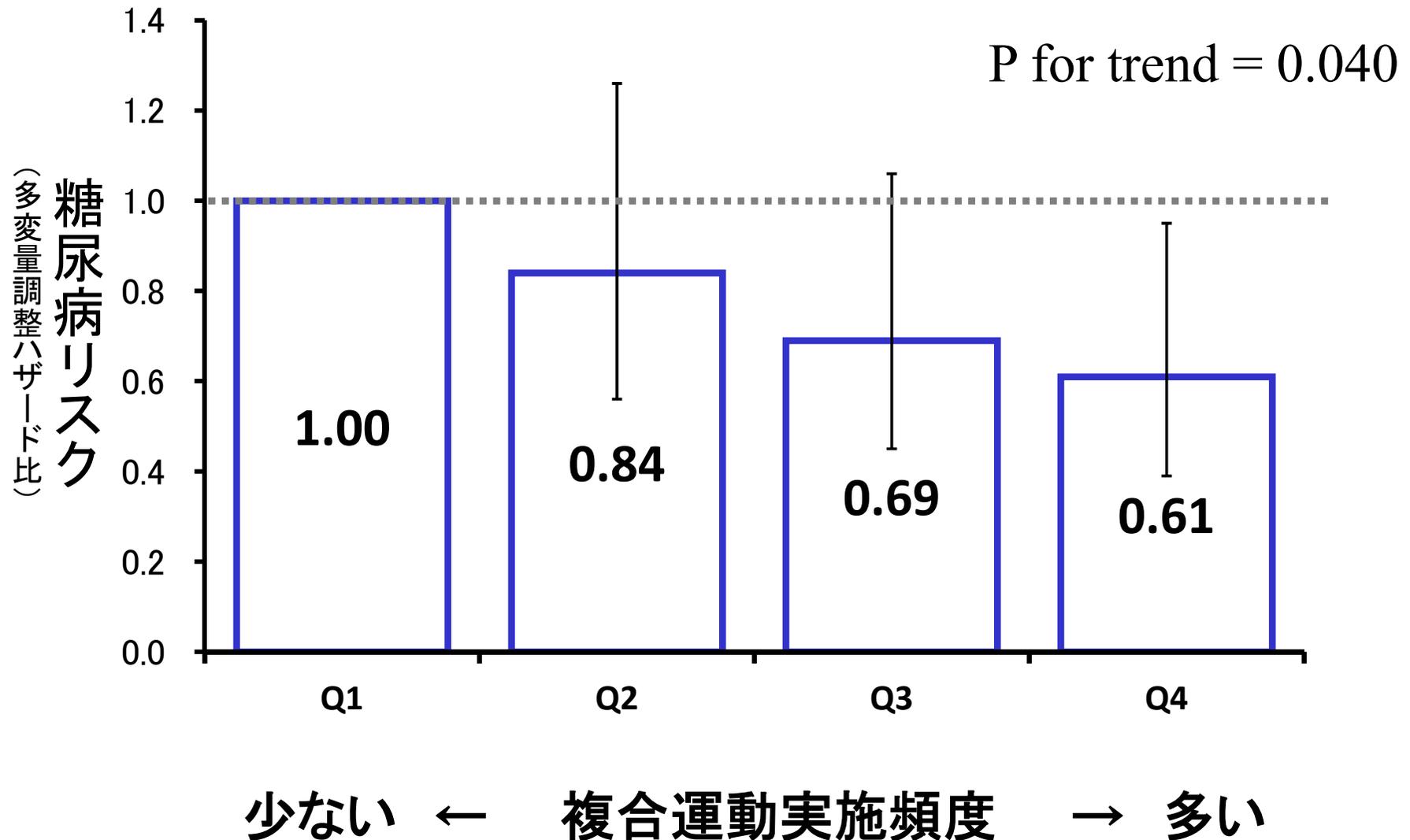
Susumu S. Sawada^{1*}, Yuko Gando², Ryoko Kawakami¹, Steven N. Blair³, I-Min Lee^{4,5}, Yoshifumi Tamura⁶, Hitomi Tsuda⁷, Hikaru Saito⁷, and Motohiko Miyachi²

J Diabetes Investig. IF = 3.1 2018; in press.

Sawada SS, [Gando Y](#), [Kawakami R](#), Blair SN, Lee IM, Tamura Y, Tsuda H, Saito H, [Miyachi M](#).

- 対象者: フィットネス施設に通う女性10,680人(平均58歳)のうち
- 曝露群: **トレーニング実施頻度が多い人は**
- 比較群: **トレーニング実施頻度が少ない人に比べて**
- 結果 : **糖尿病発症リスクが低かった**

複合運動実施頻度と糖尿病



全身持久力達成回数と高血圧

Original Article

Frequency of achieving a 'fit' cardiorespiratory fitness level and hypertension: a cohort study

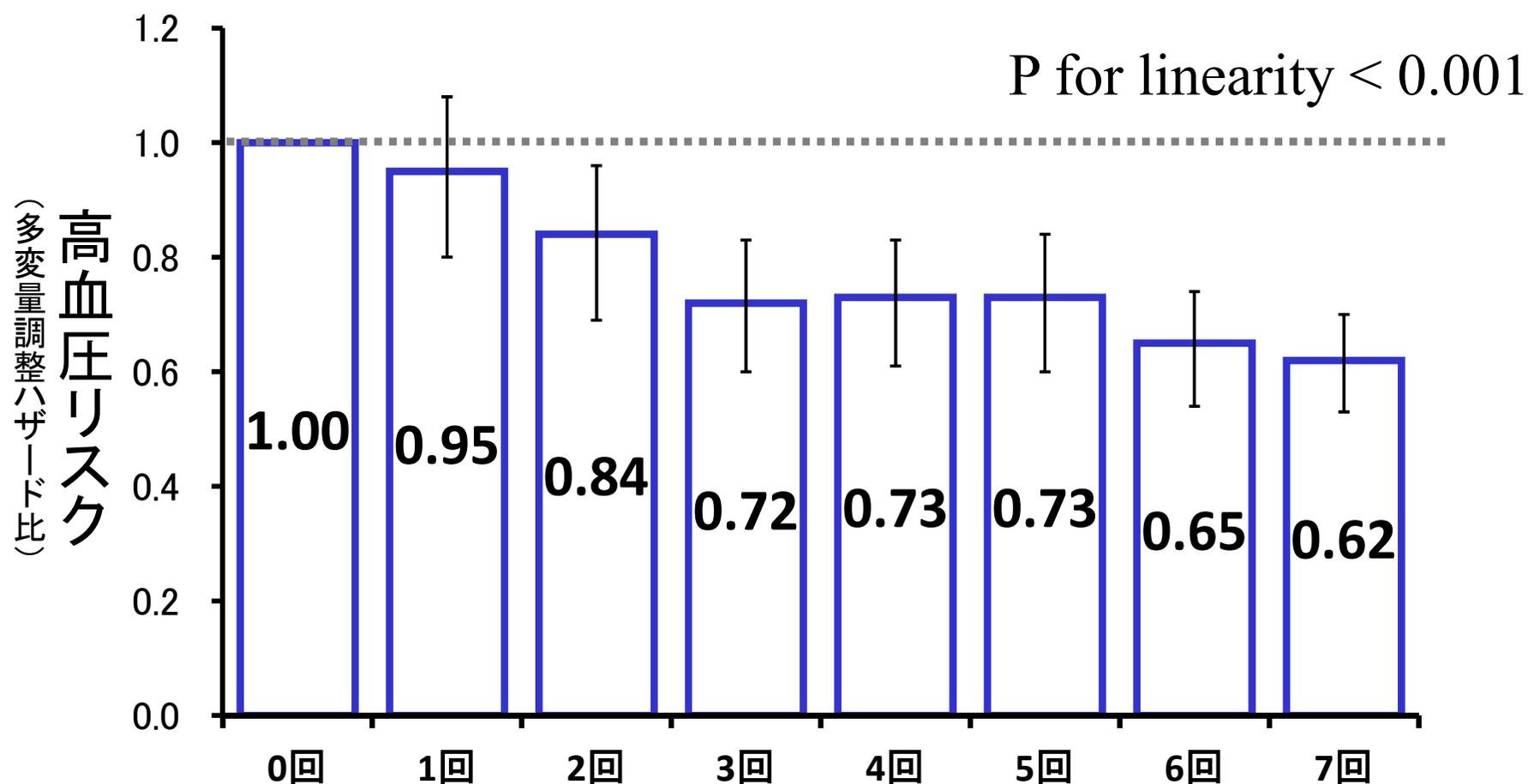
Haruki Momma^{a,b}, Susumu S. Sawada^b, Robert A. Sloan^c, Yuko Gando^b, Ryoko Kawakami^d, Motohiko Miyachi^b, Yasushi Fukunaka^e, Takashi Okamoto^e, Koji Tsukamoto^e, Ryoichi Nagatomi^a, and Steven N. Blair^{f,g}

J Hypertens. IF = 4.0 2018; in press.

Momma H, Sawada SS, Sloan RA, [Gando Y](#), Kawakami R, [Miyachi M](#), Fukunaka Y, Okamoto T, Tsukamoto K, Nagatomi R, Blair SN.

- 対象者: 東京近郊の会社に勤務する男性6,653名(中央値36歳)のうち
- 曝露群: 全身持久力における身体活動基準2013の基準値の達成回数が多い人は
- 比較群: 基準値達成回数が少ない低い人に比べて
- 結果 : 高血圧発症リスクが低かった

基準値達成回数と高血圧



全身持久力基準値の達成回数

体力テストと糖尿病

Original Article

J Epidemiol 2019

Physical Fitness Tests and Type 2 Diabetes Among Japanese: A Longitudinal Study From the Niigata Wellness Study

Haruki Momma^{1,2,3}, Susumu S Sawada², Kiminori Kato⁴, Yuko Gando², Ryoko Kawakami⁵, Motohiko Miyachi², Cong Huang^{6,7}, Ryoichi Nagatomi^{1,7}, Minoru Tashiro⁸, Masahiro Ishizawa³, Satoru Kodama⁴, Midori Iwanaga³, Kazuya Fujihara³, and Hirohito Sone³

¹Division of Biomedical Engineering for Health and Welfare, Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering, Miyagi, Japan

²Department of Health Promotion and Exercise, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Tokyo, Japan

³Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Niigata University Faculty of Medicine, Niigata, Japan

⁴Department of Laboratory Medicine and Clinical Epidemiology for Prevention of Noncommunicable Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

⁵Faculty of Sport Sciences, Waseda University, Saitama, Japan

⁶Department of Physical Education and Sports Science, Zhejiang University, Zhejiang, China

⁷Department of Medicine and Science in Sports and Exercise, Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi, Japan

⁸Niigata Association of Occupational Health, Niigata, Japan

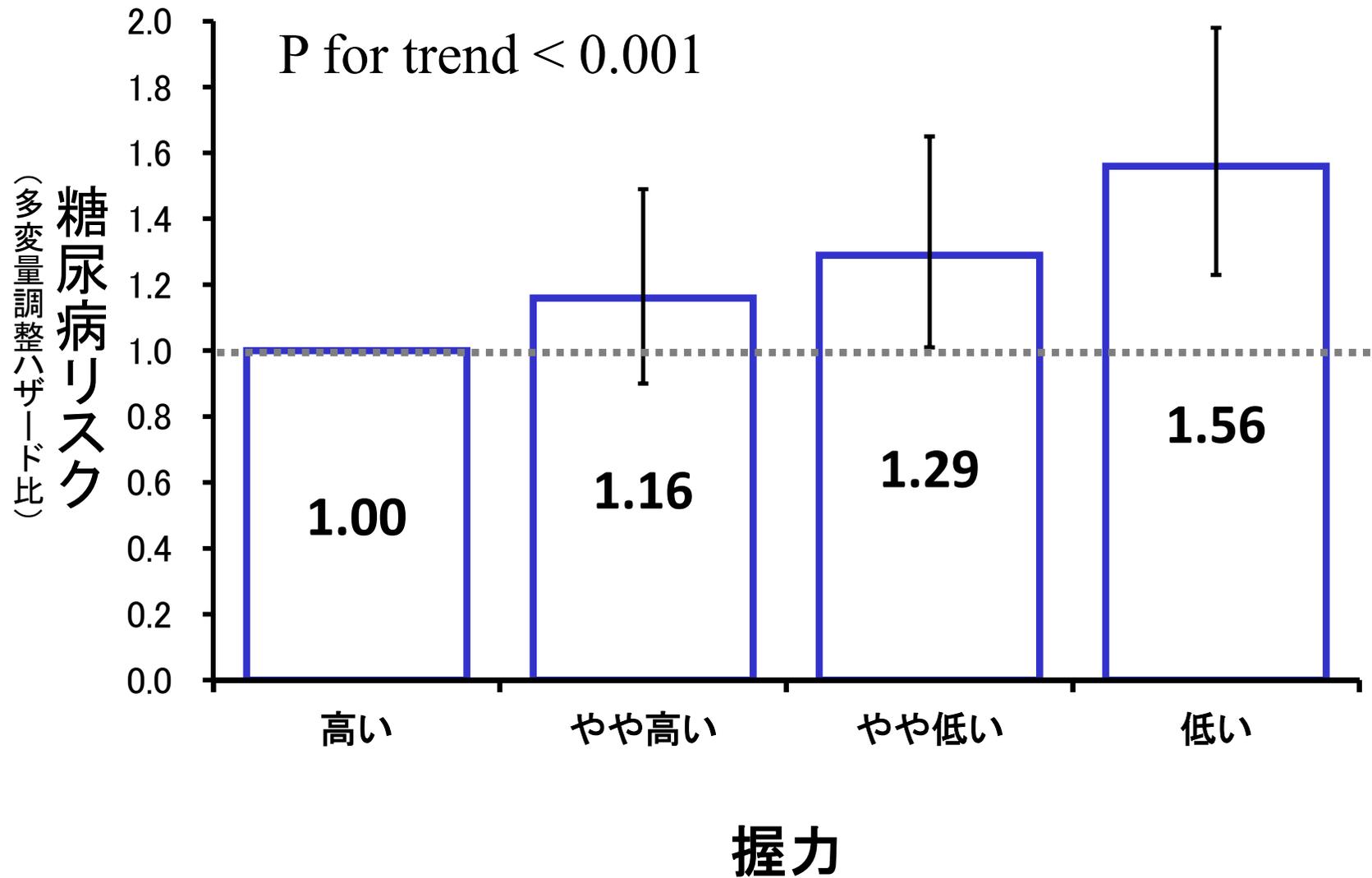
Received November 14, 2017; accepted March 5, 2018; released online July 28, 2018

J Epidemiol. IF = 2.4 2018; in press.

Momma H, Sawada SS, Kato K, [Gando Y](#), Kawakami R, Miyachi M, Huang C, Nagatomi R, Tashiro M, Ishizawa M, Kodama S, Iwanaga M, Fujihara K, Sone H.

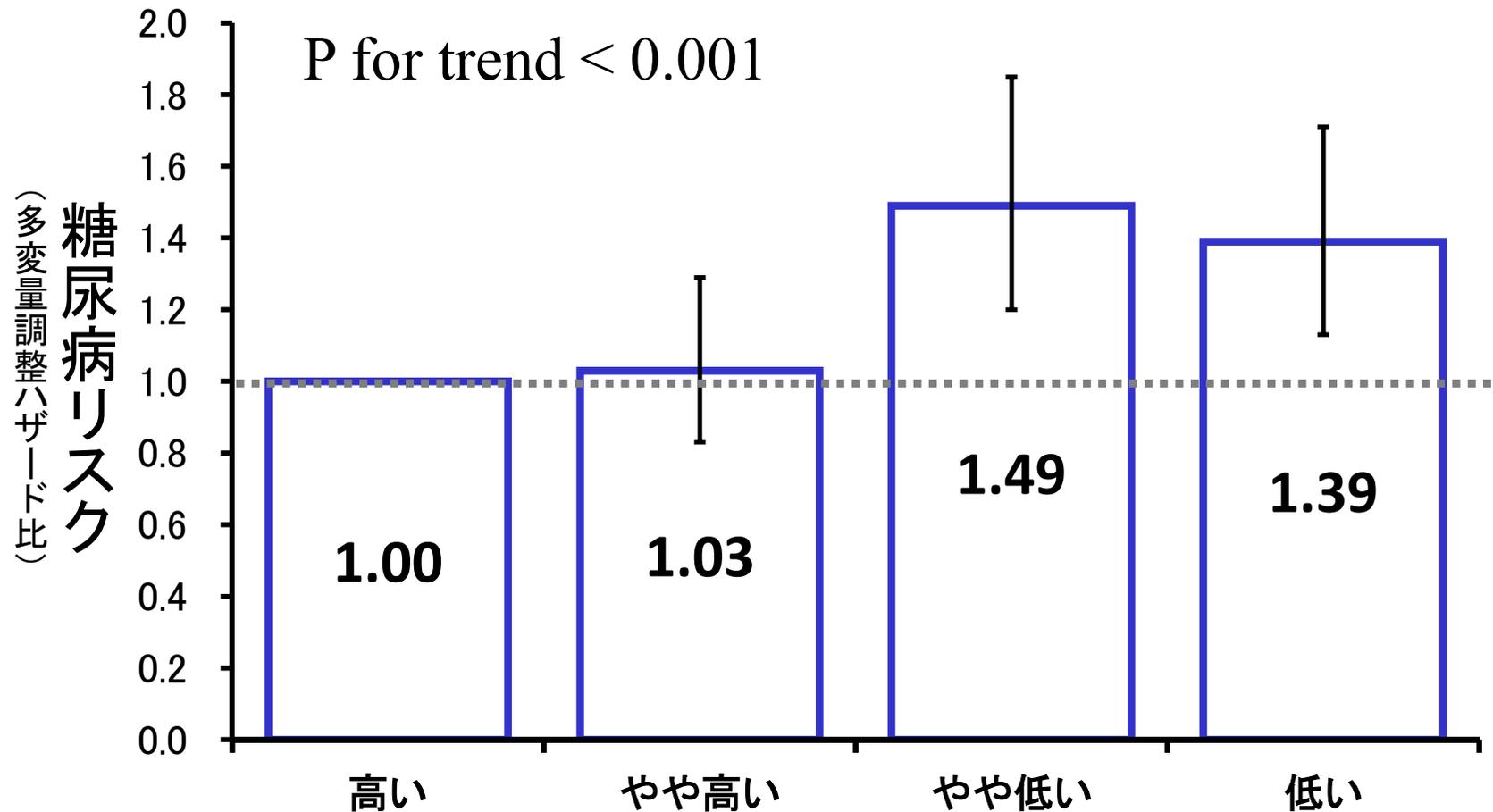
- 対象者：人間ドックを受診した男女21,802名（20～92歳）のうち
- 曝露群：握力および閉眼片足立ち（平衡性）テストの成績が低いは
- 比較群：握力および閉眼片足立ちテストの成績が高い人に比べて
- 結果：2型糖尿病発症リスクが高かった

握力と糖尿病



Momma H et al, J Epidemiol. 2018より作成

片足立ちテストと糖尿病



片足立ちテストの成績

野球観戦者の特徴

高齢者のプロ野球観戦頻度と身体的・社会的・心理的特徴

澤田 亨¹⁾, 川上諒子²⁾, 伊藤智子³⁾, 丸藤祐子¹⁾, 福士朝尋⁴⁾,
藤江亮介⁴⁾, 岡 浩一郎^{2) 5)}, 坂本静男^{2) 5)}, 樋口 満^{2) 5)}

Relationship between frequency of watching professional baseball games and the physical, social, and psychological characteristics among elderly people

Susumu Sawada¹⁾, Ryoko Kawakami²⁾, Tomoko Ito³⁾, Yuko Gando¹⁾, Tomohiro Fukushi⁴⁾,
Ryosuke Fujie⁴⁾, Koichiro Oka²⁾⁵⁾, Shizuo Sakamoto²⁾⁵⁾ and Mitsuru Higuchi²⁾⁵⁾

生涯スポーツ学研究. IF = NA 2018;14:15.

澤田亨, 川上諒子, 伊藤智子, 丸藤祐子, 福士朝尋, 藤江亮介, 岡浩一郎, 坂本静男, 樋口満. 高齢者のプロ野球観戦頻度と身体的・社会的・心理的特徴.

- 対象者: 無料でプロ野球を観戦できる環境に置かれた男女57名(65~85歳)のうち
- 曝露群: 野球観戦頻度が多かった人は
- 比較群: 野球観戦頻度が少なかった人に比べて
- 結果 : 整形外科疾患に罹患していない人、外出頻度が多い人、観戦前に主観的幸福感が低い人であった

研究の概要



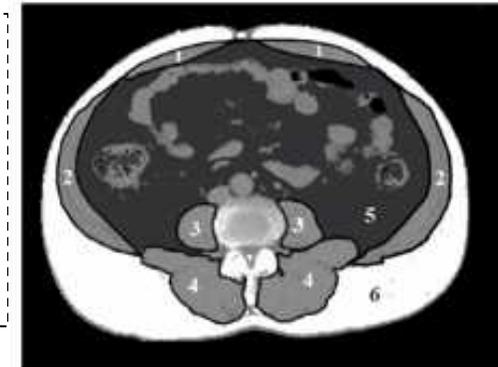
<これまでの主な研究テーマ>

- ✓ 身体活動の評価方法
- ✓ 生活習慣病等の予防のための身体活動量
- ✓ 身体活動・運動や体力の個人差に関わる遺伝要因

Effects of 1-year weight loss intervention on abdominal skeletal muscle mass in Japanese overweight men and women

Tanaka N, Murakami H, Aiba N, Morita A, Watanabe S, Miyachi M, Saku Control Obesity Program (SCOP) Study Group. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, In press

- 235名の肥満男女(40-64歳、BMI:28.0 to 44.8 kg/m²)
- 1年間の生活習慣改善介入(RCT)
- 腹部脂肪の横断面積(visceral fat, subcutaneous fat)、腹部筋の横断面積(rectus abdominis, abdominal oblique, iliopsoas, and erector spinae muscle)の測定



- ① 腹直筋
- ② 腹斜筋
- ③ 腸腰筋
- ④ 脊柱起立筋
- ⑤ 内臓脂肪
- ⑥ 皮下脂肪

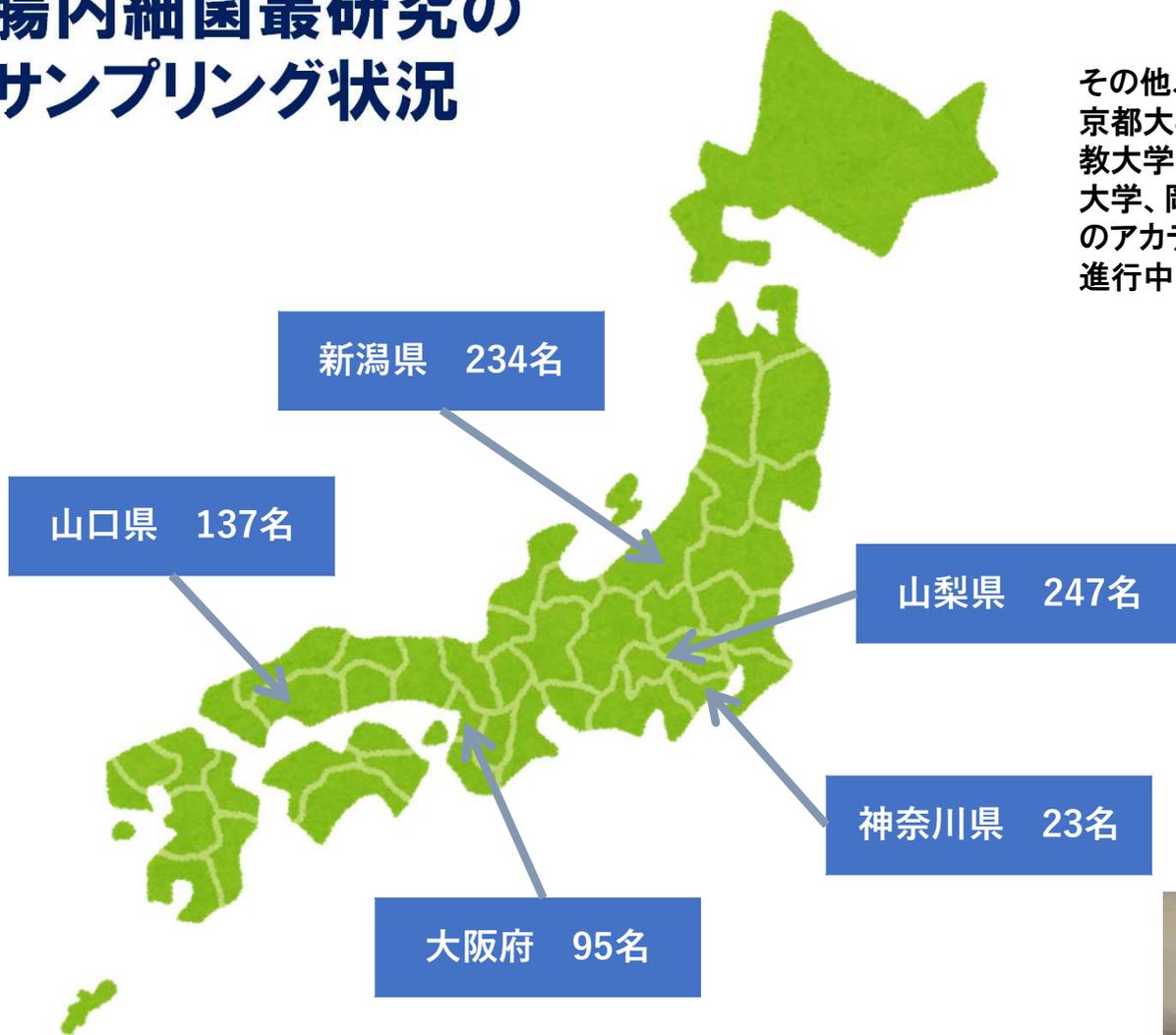
Table 1. Changes in physical characteristics of male subjects.

Variables	Males_Intervention (n = 54)					Males_Control (n = 50)				
	Pre		Post		Change (%)	Pre		Post		Change (%)
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
Body weight (kg)	84.0	7.6	79.8*	8.0	-5.0	86.2	9.0	86.4	9.4	0.2
BMI (kg/m ²)	30.1	2.0	28.6*	2.1	-5.0	30.1	2.3	30.0	2.5	-0.2
Waist circumference (cm)	100.5	5.6	97.5*	5.9	-3.0	101.6	6.2	102.5	6.3	0.9
Subcutaneous fat (cm ²)	255.9	44.6	223.8*	47.0	-11.8	249.8	62.5	239.7	57.9	-2.9
Visceral fat (cm ²)	147.9	52.9	125.9*	48.9	-12.8	155.6	46.5	151.4	49.4	-1.2
Skeletal muscle (cm ²)										
Total	182.0	25.3	169.2*	20.9	-6.0	180.0	19.3	180.3	23.0	0.3
Rectus abdominis	16.2	3.8	15.0*	3.1	-4.5	17.0	4.6	17.1	5.1	0.2
Abdominal oblique	60.2	10.2	55.5*	9.7	-7.3	59.9	8.3	59.8	9.4	-0.2
Erector spinae	72.3	11.8	66.8*	11.8	-6.6	70.9	14.6	70.7	16.8	-0.4
Iliopsoas	34.7	6.9	31.9*	6.7	-7.7	32.2	7.2	32.7	7.2	2.3

BMI: body mass index. *, significantly different from Pre (p<0.05)

腸腰筋

2018年度における腸内細菌叢研究のサンプリング状況



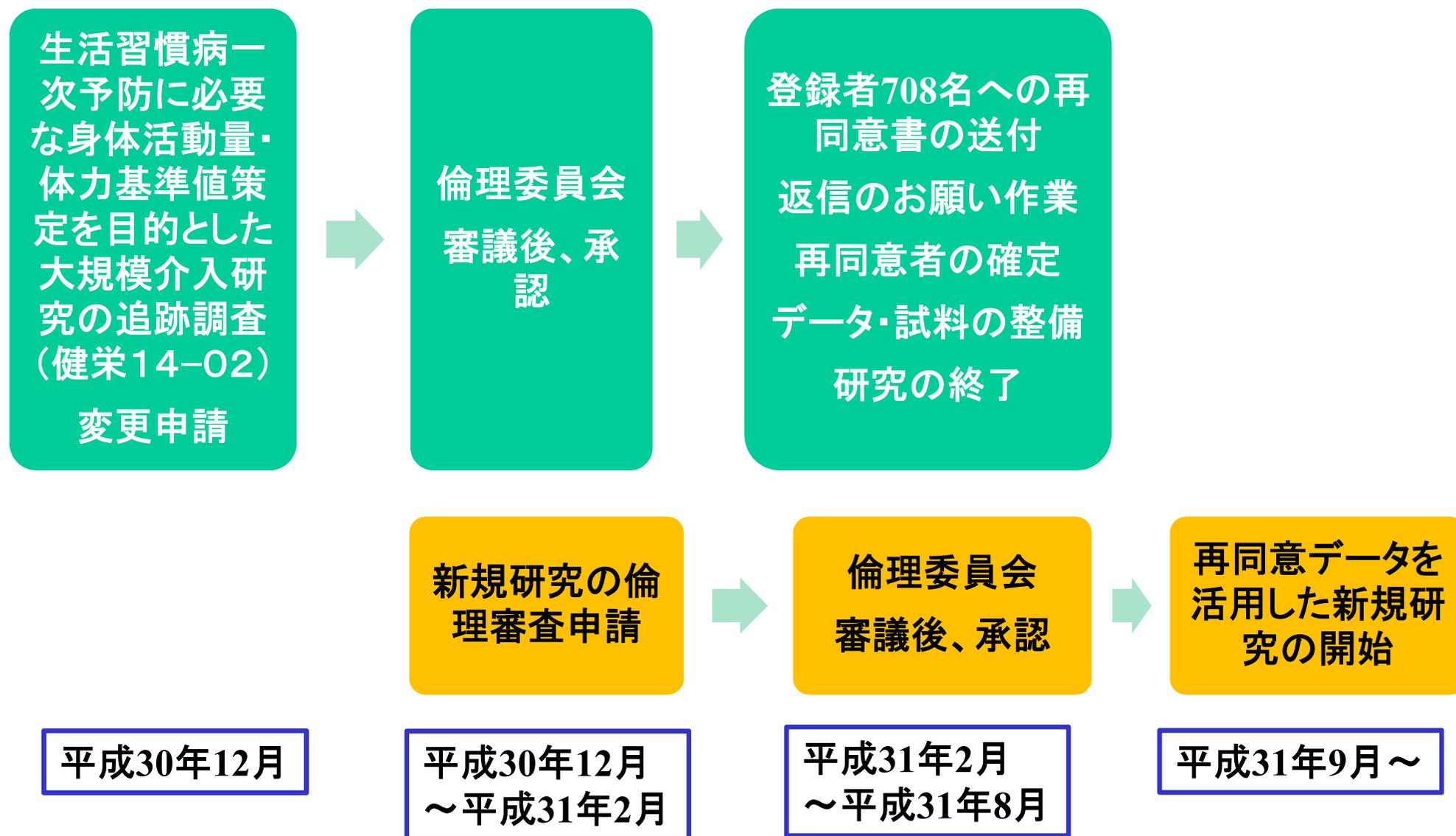
医薬基盤研／國澤研・水口研との共同研究

その他、大阪大学、神戸大学、京都大学、静岡県立大学、立教大学、千葉大学、慶応義塾大学、岡山県立大学など多くのアカデミアとの共同研究も進行中

Sample ID	Species name	Strain name	Clust name	Substrates	Proteins	Aminoacids	Peptides	Peptides	Unclassified
NM00001	1.02	1.00	100	4854	1014	62	100	107	14
NM00002	1.70	1.00	100	1717	1102	116	100	129	2
NM00003	1.00	1.07	107	1017	1008	208	101	9	27
NM00004	1.02	1.04	104	1017	1104	107	100	2	14
NM00005	1.00	1.00	179	1002	1071	112	100	2	20
NM00006	1.70	1.02	119	1000	1010	210	100	107	41
NM00007	1.74	1.00	100	1047	1070	103	100	10	10
NM00008	1.81	1.02	100	1004	1004	100	100	0	0
NM00009	1.00	1.00	107	1170	1000	0	10	200	11
NM00010	1.07	1.00	100	1014	1001	176	100	0	27
NM00011	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00012	1.00	1.01	101	1000	1000	100	100	100	11
NM00013	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00014	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00015	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00016	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00017	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00018	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00019	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00020	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00021	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00022	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00023	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00024	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00025	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00026	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00027	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00028	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00029	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11
NM00030	1.00	1.00	100	1070	1000	100	100	100	11



生活習慣病一次予防に必要な身体活動量・体力基準値策定を目的とした大規模介入研究の追跡調査（NEXIS）の再同意取得に基づく既存データ活用の手順



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。

持続する過栄養

(Kubota, T et al. Nat Commun. 9:4863; 2018)

慢性的な高インスリン血症

Irs2の発現低下

脂肪細胞の
肥大化

IL-4によるM2a-
subtype
マクロファージの
活性化低下

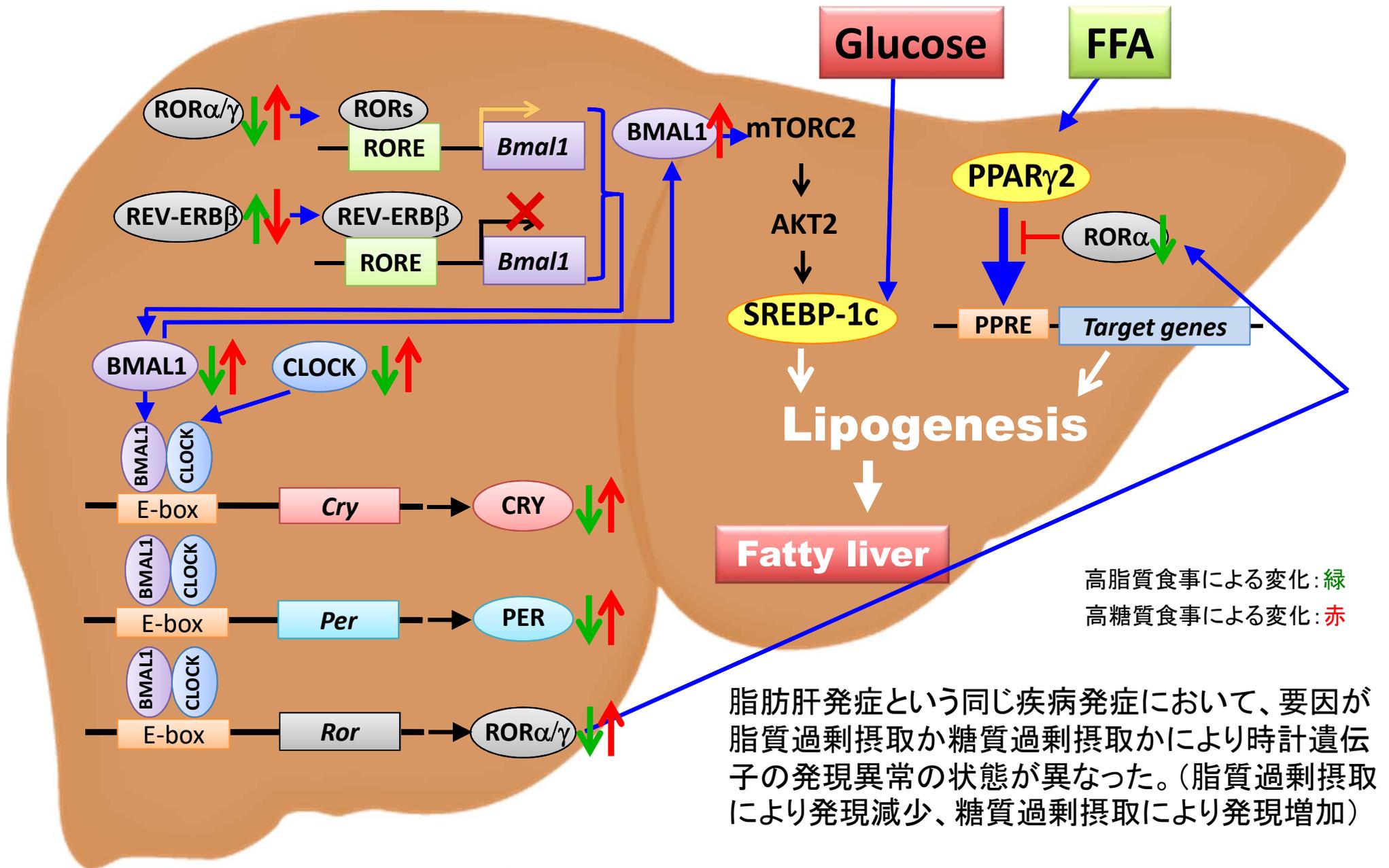
炎症性サイトカイン

M1-type
マクロ
ファージの
活性化

慢性炎症とインスリン抵抗性

肥満においては、高インスリン血症によるIrs2の発現低下に伴い、M2a-subtypeマクロファージの活性化が障害され、慢性炎症やインスリン抵抗性が惹起されることが明らかとなった

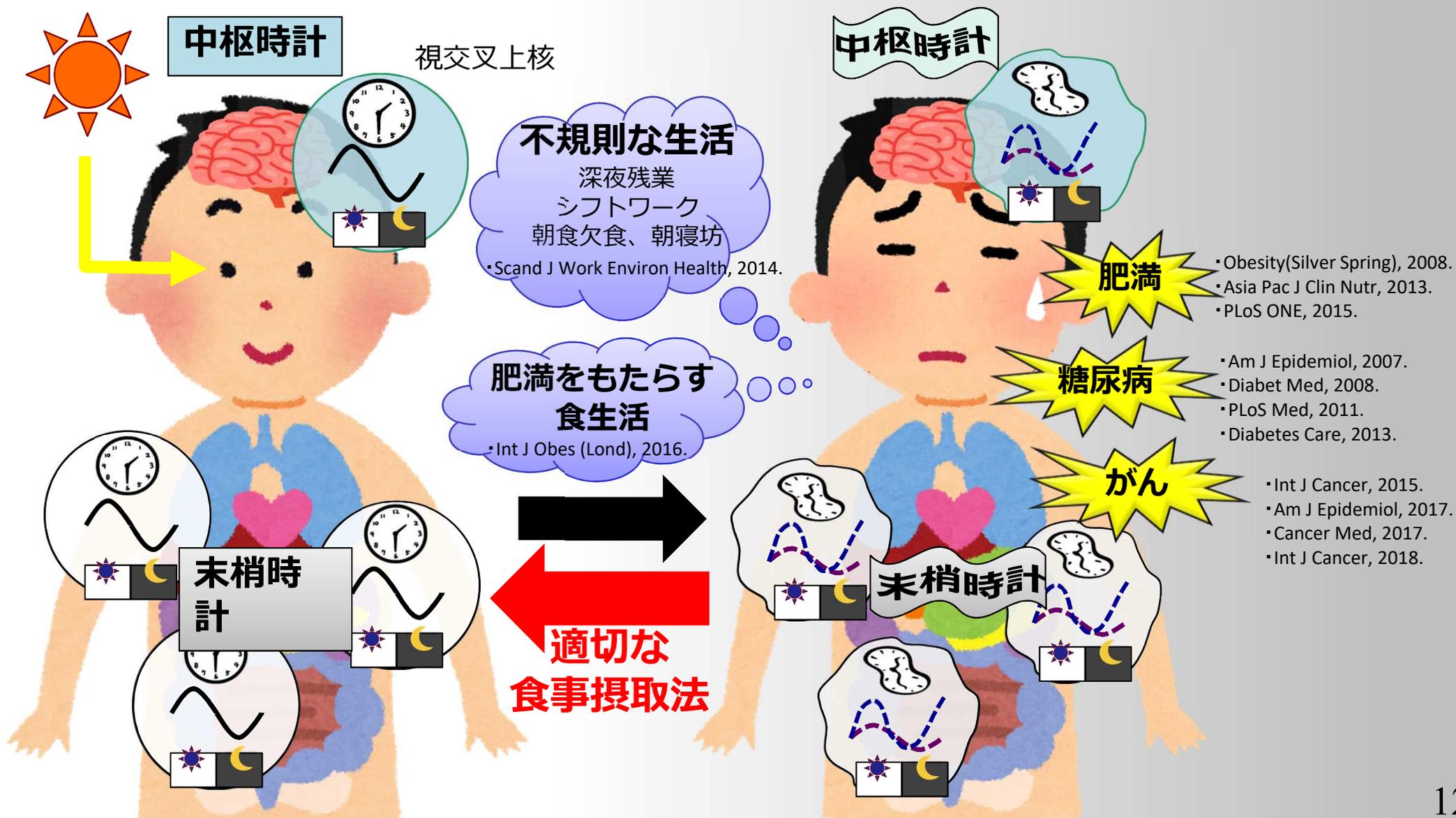
高脂質食あるいは高糖質食摂取による 時計遺伝子変化と脂肪肝発症



概日リズム(時計遺伝子発現)を正常範囲以内にするのが重要である。

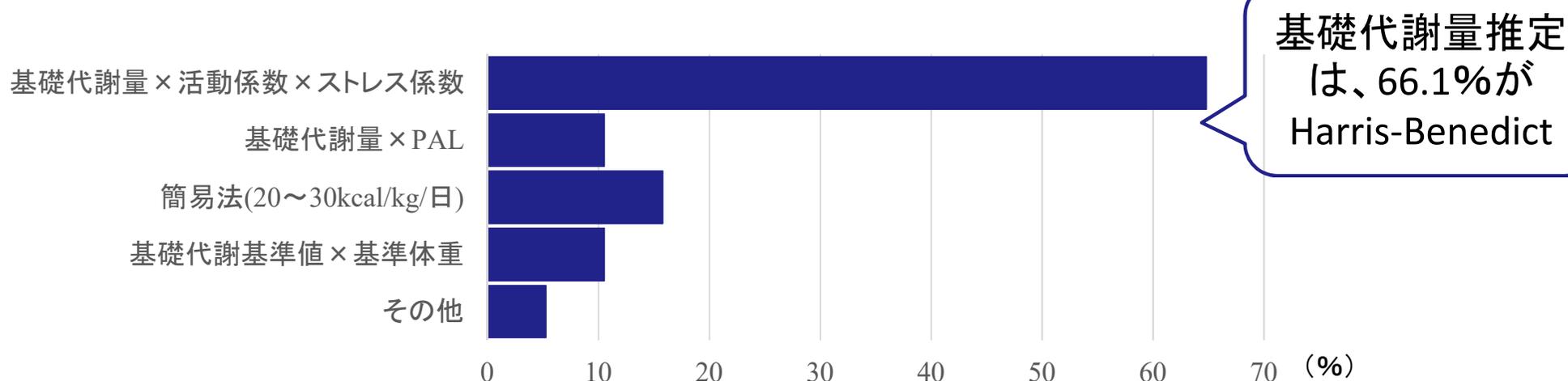
不規則な生活や肥満を生じさせる食生活により概日リズムが乱れ、種々の疾病発症につながる

時間栄養を活用して概日リズムを正常化する



ケアニーズの高い集団、データが不足している集団におけるエネルギー消費量の評価 — 虚弱高齢者のエネルギー必要量の検討 —

高齢者施設におけるエネルギー必要量の推定方法(複数回答)

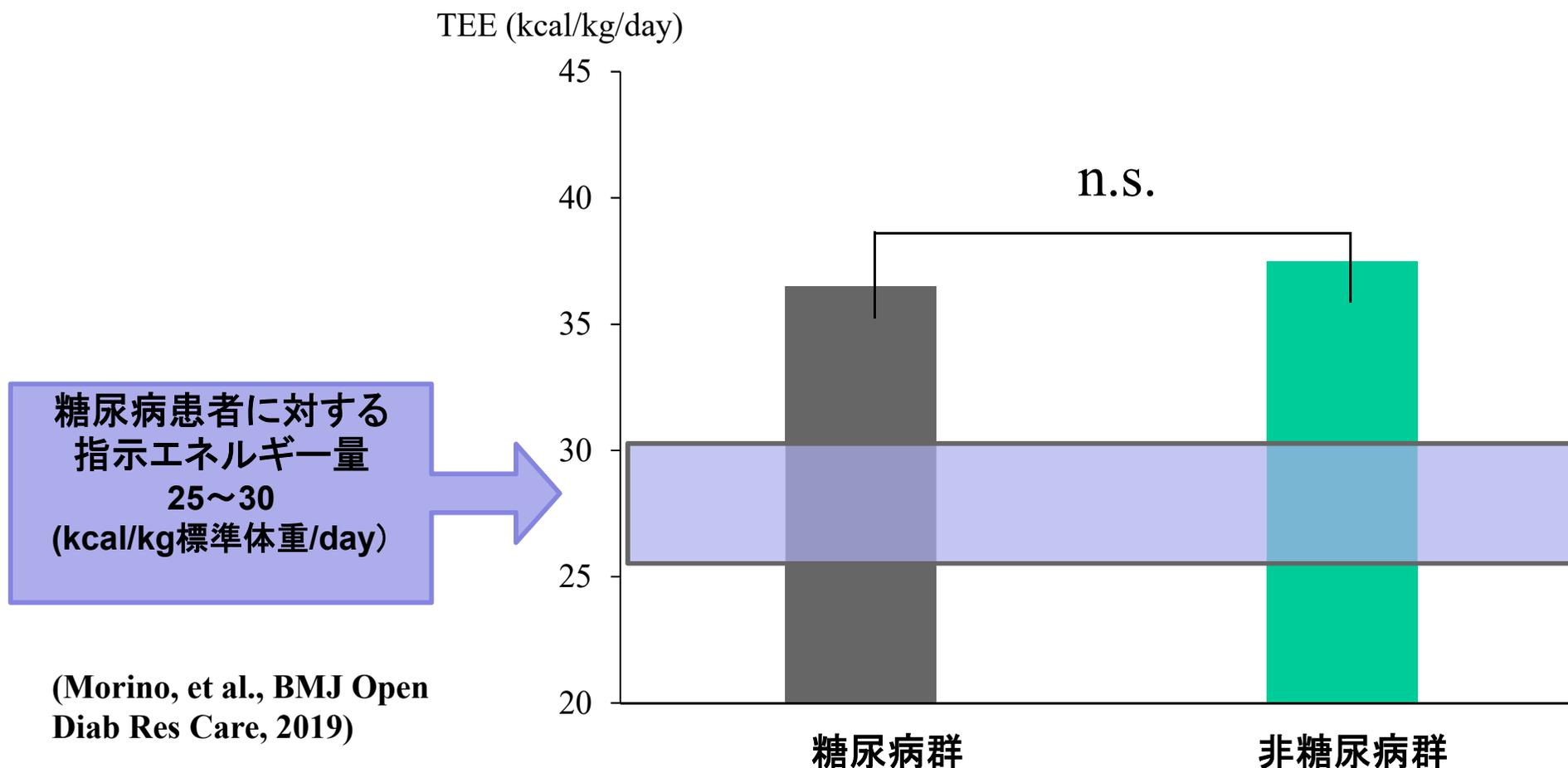


推定値の適切さ: 適切(21.8%)、不適切(23.3%)、わからない(49.6%)

(工藤ら, 栄養学雑誌, 2018)

介護老人福祉施設114施設および介護老人保健施設115施設の栄養管理者を対象に、エネルギー必要量の推定方法と課題について質問紙調査を行ったところ、**現状のエネルギー必要量の推定方法は、高齢者施設の現場に適さない場合が多い可能性が示唆された。**

糖尿病患者における総エネルギー消費量 (TEE)



- ・糖尿病患者の総エネルギー消費量は、非糖尿病患者とほぼ同等
 - ・糖尿病患者に対する一般的な指示エネルギー量は、総エネルギー消費量 (≒摂取量) を5~10 kcal/kg/day (≒数百kcal/day) も下回っている
- ⇒ **糖尿病患者の食事療法には見直しが必要**

【社会保障費を考慮した健康寿命延伸のためのシミュレーションモデルの開発】

1. 我が国の65歳以上人口を対象として2005年から2030年までの医療費・介護費のシミュレーションモデルを男女別に作成

⇒ 医療費・介護費とも女性の伸びが大きい

2. 自立から非自立(要介護)への移行率または死亡率を2020年~2030年に20%低下させるシナリオ別に医療費・介護費の合計額の推移を検討

⇒ 要介護への移行率を低下させるシナリオの合計額が少ないものの、シナリオ別の差は小さい

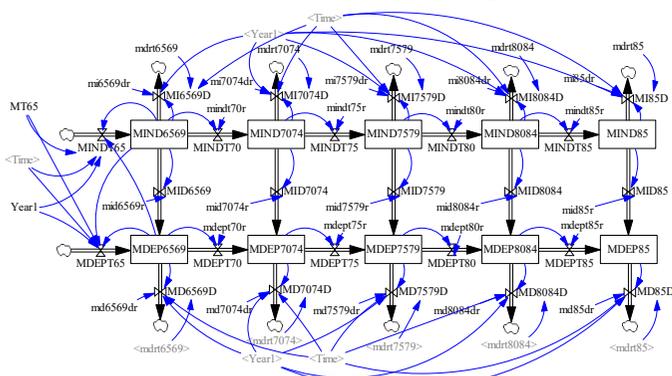


図1. 基本モデル構造(男性)

第77回日本公衆衛生学会総会
第36回国際システム・ダイナミクス学会
第18回アジア学術会議(すべて示説)

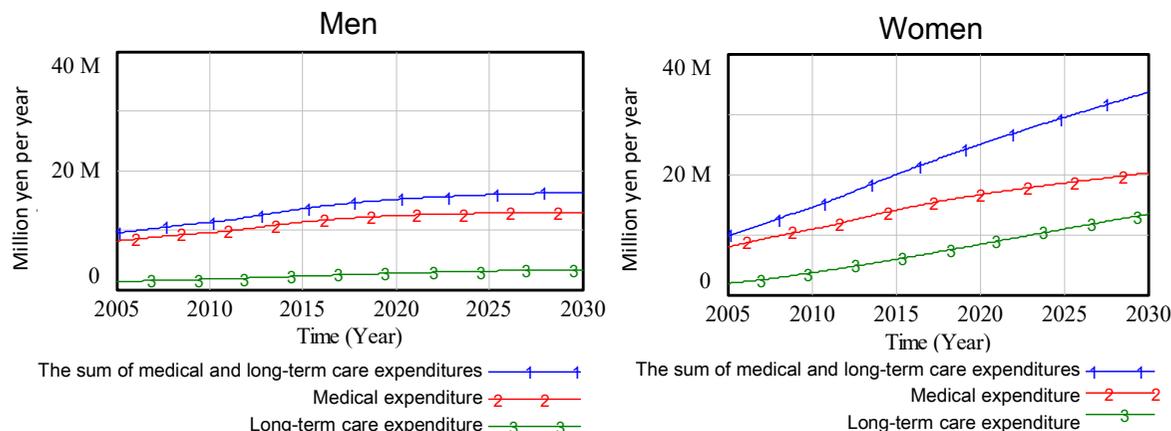


図2. 医療費・介護費の推移

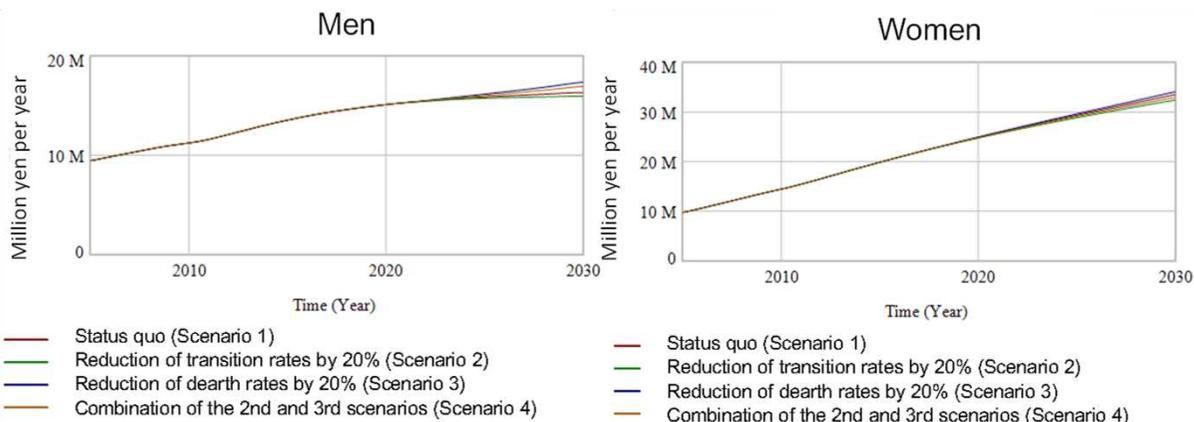


図3. シナリオ別の医療費・介護費の推移

東京都のスポーツガイドラインの策定に貢献

スポーツの範囲

スポーツには「遊びや楽しみなどを目的に行う身体活動」も

東京都は「スポーツ」の範囲を、野球やサッカーなどの運動競技だけでなく、健康を目的に行う身体活動、遊びや楽しみなどを目的に行う身体活動まで幅広く含むものと定義しています。

「身体活動」を「スポーツ」に、キーワードは「**計画性**」と「**継続性**」

また、ルールに基づいて勝敗や記録を競うものだけでなく、気晴らしのための散歩や、運動途中に歩いて階段を昇るといったものまで、計画的に・継続的に実施している身体活動を幅広く「スポーツ」として捉えていきます。

東京都が考えるスポーツの範囲

仕事や家事の隙中に健康や体力の保持増進、美容等を目的とし、**計画的に、継続的に実施する身体活動**
(自転車や徒歩で移動、エレベータでなく階段を利用するなど)

気晴らしや楽しみ、交友を目的として**計画的に、継続的に実施する、相応のエネルギー消費を伴う身体活動**
(レクリエーション活動、散歩、かけっこなど)

SPORTS

狭く捉えたスポーツ
一定のルールに基づいて勝敗や記録を競う運動競技
(野球やサッカー等の競技スポーツ)

余暇時間等において、健康や体力の保持増進を目的とし、**計画的に、継続的に実施する身体活動**
(体操・ストレッチ、ウォーキング、ランニングなど)

メッツ (METs) とは

メッツ (METs) とは「身体活動や運動の強さ」の単位

メッツとは、安静時 (横になったり、座って来している状態) を「1」として何倍のエネルギーを消費するかという身体活動や運動の強さ (強度) のことを指します。スポーツ種目はもちろんのこと、日常生活の中での家事や掃除、歩行などもこのメッツ (METs) の単位で示すことができます。

身体活動量は **メッツ × 時間 (h)** で表す

自転車に乗る (1時間) **4メッツ・時**

座っている (1時間) **1メッツ・時**

座っている状態に比べ4倍のエネルギー消費

目指すは1週間あたり30メッツ (METs) ・時

- 身体活動量を増やすと死亡及び疾患発症リスクは段階的に減少することが示されています。
- 健康増進のために目指すことが望ましい身体活動量を「1週間あたり30メッツ・時」としました。

1日あたり12,000歩に向けたはじめの一步

- 「1週間あたり30メッツ・時」は、時間に換算すると1日あたり90分、歩数にすると1日あたりおおむね12,000歩となります。
- この目標の達成に向けて、無理なく、楽しく、マイペースで取り組んでいくことが大切です。
- まずは今日よりも1日あたり10分 (1,000歩)、身体活動を増やしてみましょう。

スポーツと健康

身体活動量を増やすことで、疾患等による死亡リスクや疾患発症リスクが低下

スポーツをはじめとする身体活動の量が多い方は、量が少ない方に比べ、循環器疾患やがんなどの発症リスクが低くなる事が多くの研究から明らかになっています。また最近では、身体活動の量が高齢者の認知機能や運動機能などの社会生活機能の低下を抑えることと関係することも明らかになってきました。

座位時間と健康

座位時間の増加に伴って死亡リスクや疾患発症リスクが増大

パソコンを使った長時間のデスクワークやテレビの視聴など、私たちの生活は連続した座位時間が増加してきています。長時間以上が座り過ぎになるのかまだ研究段階にありますが、おおむね1日8時間以上座っていると、死亡リスクや疾患発症リスクが増大する傾向にあります。

都民のスポーツと歩数に関するデータ

●スポーツ実施率

週に1日以上スポーツを実施している都民の割合 **56.3%**

●都民と全国の歩数の差

全国平均と比べ都民はよく歩いている

項目	歩数 (歩/日)
東京都 (2014年)	12,100
全国平均 (2014年)	10,000

都民の座位に関するデータ

平日で約3割、休日で2割以上の人が8時間以上座っている

●都民の座位時間のデータ (平日)

長時間以上 30.7% (男性) / 27.2% (女性)

長時間未満 69.3% (男性) / 72.8% (女性)

座っている時間を10分以上減らせると言う都民は

男性 **58.3%** 女性 **57.5%**

スポーツを通じた健康増進 TOKYO style

1日10分からはじめる“ついでにスポーツ”

健康増進のためのスポーツは、「しなくちゃ!」と気負う必要はありません。まずは1日あたりプラス10分から、日常生活の“ついでにスポーツ (目的を持った身体活動)”を気軽に取り入れてみませんか。

普段忙しい人へ“アクティブウィークエンド”

「1日あたりプラス10分、プラス1,000歩」の身体活動量を増やすことが難しい方もいらっしゃると思います。そのような方は週末等、休日の余暇時間を利用して、まとめて身体活動量を増やすことで不足分を補うことができます。

“座る”から“動く”へ毎日10分“トレード10”

まずは、毎日座っている時間の中から10分を意識して減らしてみましょう。そして、減らした10分でストレッチなど日常生活のついでに行うスポーツの時間に充ててみましょう。名付けて「トレード10」! 皆さんの10分を入れ替えてみませんか。

(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名に対して食事摂取と活動量についてデータを採取した。すべてのデータを解析するための統合データベースを順調に構築することができた。また脂肪肝について一部の腸内細菌叢や血中マーカーが独立した危険因子であることを見出した(学会発表4件)

○小児の過体重および肥満の発症率について、年齢による変化の男女差、関連する要因について論文発表を行った。国民生活基礎調査の後続調査としての国民健康・栄養調査における、両調査のレコードリンケージの課題について学会発表を行い、論文が採択された。世界の疾病負担に関する国際共同研究に参加し、NCD要因が及ぼす影響に関する共著論文をLancetに発表した。非感染性疾患(NCD)要因の分布と管理状況に関する国際共同研究に参加し、共著論文2件をNEJMとNatureに投稿中である。NCD要因の長期推移と分布に関する一貫性かつ整合性のある保健統計情報を作成し、地理・社会経済的格差の変遷を検討するため、NCD要因に関する複数の大規模な公的データに時空間的統合解析手法を応用する研究を実施している。

(論文発表3件、学会発表1件、研究費獲得1件)

○国民健康・栄養調査成績とコホート研究に基づき、世帯所得と食事の質および居住地の貧困度と食事と死亡リスクとの関連について検討した。居住地の貧困度が高くても、食事の質が良ければ死亡リスクが低いことが示唆された。社会経済レベルに応じた食事指導の必要性が示唆された。(学会発表1件、論文発表1件、論文投稿1件)

○避難所での弁当の提供の有用性について明らかにした。弁当を提供した避難所ではエネルギーおよびたんぱく質の提供量が多く、避難所での栄養の参照量を上回ったが、ビタミンB1およびビタミンCの提供量が少なく、栄養改善に限界があることが分かった。災害時には栄養改善が不可欠であること、弁当に移行するだけでなく、栄養士等が質を改善すること、炊き出しなどその他の方法の食事提供と組み合わせることが必要であること等をガイドライン(農林水産省 家庭用備蓄ガイド、日本栄養士会 赤ちゃん防災プロジェクト手引き等)に組み込んだ。

(論文発表6件、学会発表5件、研究費獲得3件、特別講演等10件)

○平成30年大阪地震、平成30年7月豪雨(西日本豪雨)、北海道胆振東部地震等において迅速な後方支援を実施した。

○糖尿病患者のエネルギー必要量に関して、標準体重の糖尿病患者のエネルギー消費量について論文投稿し、採択された。また、虚弱高齢者について、施設の栄養管理者のエネルギー必要量の推定方法の実態と課題について調査結果をまとめた論文、施設入所の高齢者の活動状況を把握するための介護者に記載を依頼する質問票に関する論文、要介護1~5の施設入所者のエネルギー消費量測定結果についての論文が採択された。

(論文発表4件+研究費獲得2件)

○たんぱく質とアミノ酸の摂取量の実態に関する論文が掲載され、それに関連するシンポジウム、セミナー、総説執筆等の対応をした。健康な食事に関する調査、配食に関する調査、通所施設での栄養管理、市町村での介護予防事業における栄養管理、画像・料理データによる食事調査方法の開発に関する研究も進めている。(論文発表4件、研究費獲得3件)

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

○健康日本21(第二次)については、厚生科学審議会(健康日本21(第二次)推進専門委員会)において、平成29年2月17日(第7回)から平成30年8月2日(第12回)までの5回にわたって中間評価に関する議論が行われた。健康日本21(第二次)の53の評価指標のうち16項目で国民健康・栄養調査結果がモニタリングに用いられており、厚生労働省からの要請に応じ、その都度特別集計を実施する等の協力を行った。

○国民健康栄養調査結果の「見える化」については、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29年調査結果の内容も追加掲載した。また、昭和23年から現在まで主要データの結果について、年次変化をグラフ等で視覚化した。諸外国の栄養素摂取量の比較結果の充実を進めている。更に昭和48年以降のデータを用い、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い、掲載した。

○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、論文掲載1件)

○市町村の食育推進計画策定推進のため、都道府県の食育推進計画を収集し、データベースを作成した。それを基に論文を作成し、食育推進計画の特徴を明らかにした。また、データベースをホームページで公開した(<http://www.nibiohn.go.jp/eiken/pref-shokuiku/>)。

○当該分野に関連する国の検討会等に委員として参画した。(国民健康・栄養調査企画解析検討会、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、科学技術・学術審議会、資源調査分科会、食品成分委員会及び作業部会、内閣府食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ、厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会 健康日本21(第二次)推進専門委員会、厚生労働省医薬・生活衛生局薬事・食品衛生審議会、農林水産省消費・安全局食育推進会議、「日本人の食事摂取基準」策定検討会ワーキンググループ)

○当該分野に関連する研修会講師として、種々の基準の普及に取り組んだ。(平成30年度国民健康・栄養調査担当者会議)

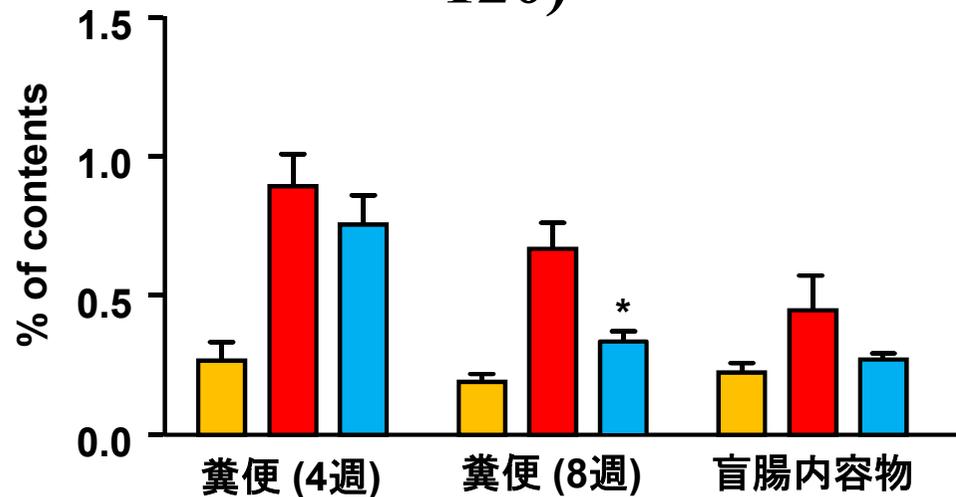
ア 生活習慣病等における遺伝素因と環境因子及びその相互作用を解明する。



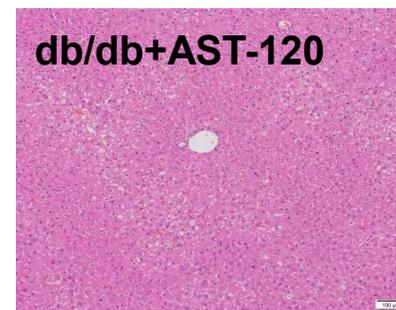
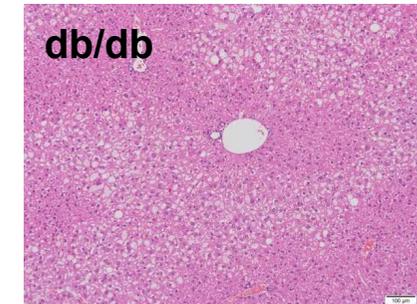
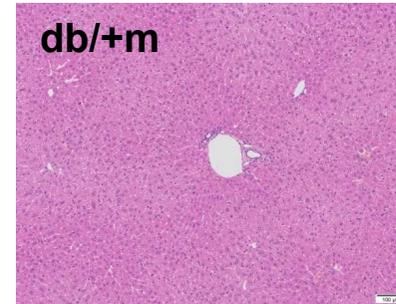
球形の吸着炭

慢性腎不全(進行性)時に尿毒素を吸着するために使用されている薬剤(AST-120)

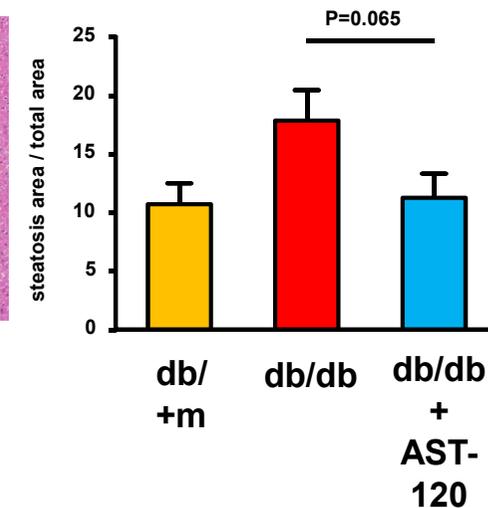
腸内細菌組成



脂肪滴



肝臓の空胞化面積

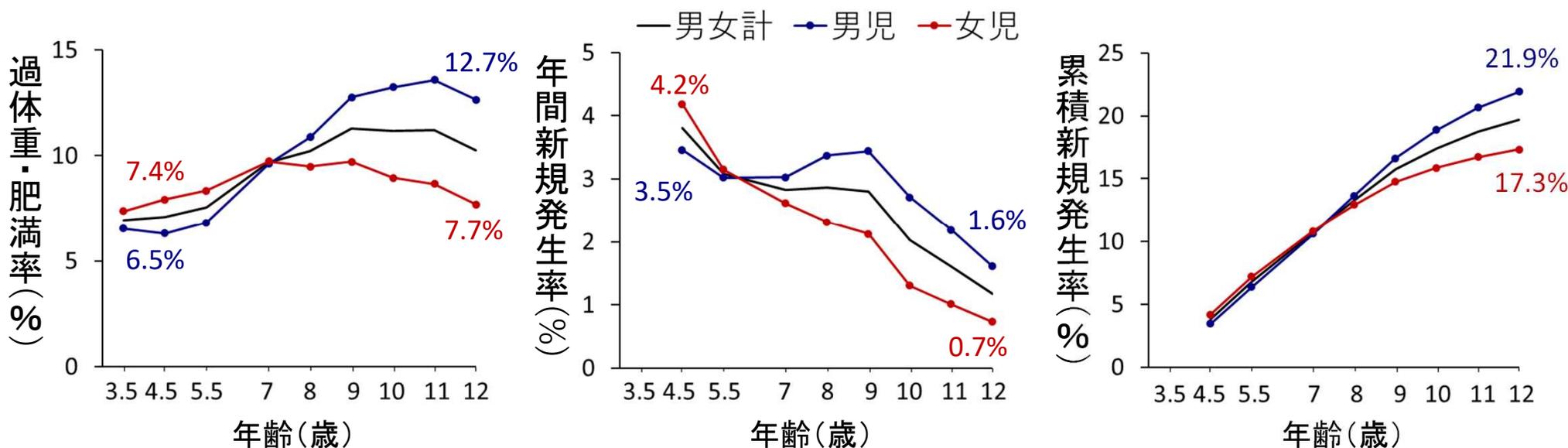


AST-120は腸内細菌組成を変化することによって脂肪肝を改善する

【日本人の健康・栄養状態をモニタリングする手法を確立するための検討】

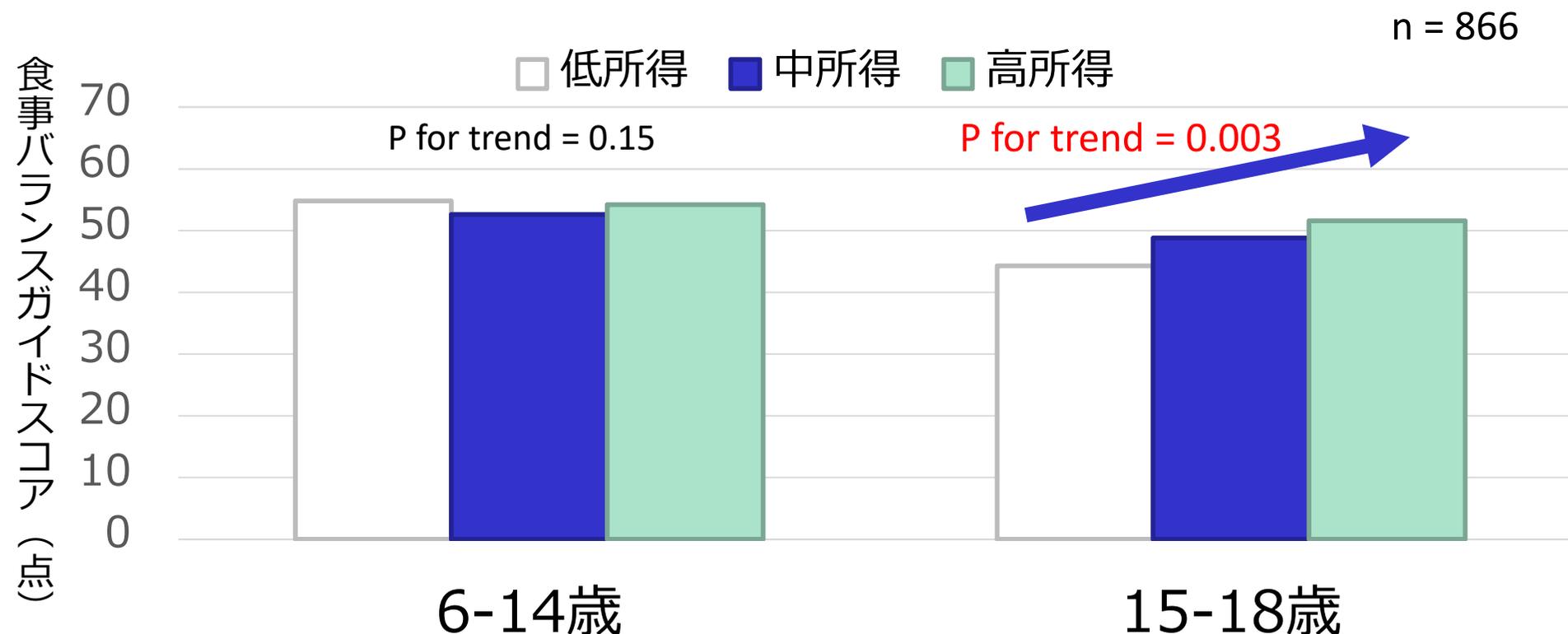
幼児期から学童期にかけての肥満の発生と要因の変化

- 21世紀出生児縦断調査を用いて、全国の小児の過体重・肥満の新規発生率と関連要因を検討
- 全国の縦断調査から新規発生率とその傾向を明らかにした初めての研究
- 年間新規発生率は女児で幼児期～学童期に一貫して低下、男児で低学年～中学年に一定で推移した後に低下
- 12歳の累積新規発生率は19.7%（男児21.9%、女児17.3%）
- 新規発生の主な要因
 幼児期：出生に関する要因（出生体重、妊娠週数）、生活習慣、居住地域等
 学童期：母親の教育歴、通学手段、生活習慣、居住地域等
- H27-H28厚科（代表・池田）
- International Journal of Obesity. 2019 Jan 18. (IF 5.151)



食事の改善による健康格差縮小 国民健康・栄養調査に基づく解析

学校における給食の有用性と 高校における食環境整備の重要性



Adjusted for age, sex, residential block, population size of residential area, household size, and current smoker in family members.

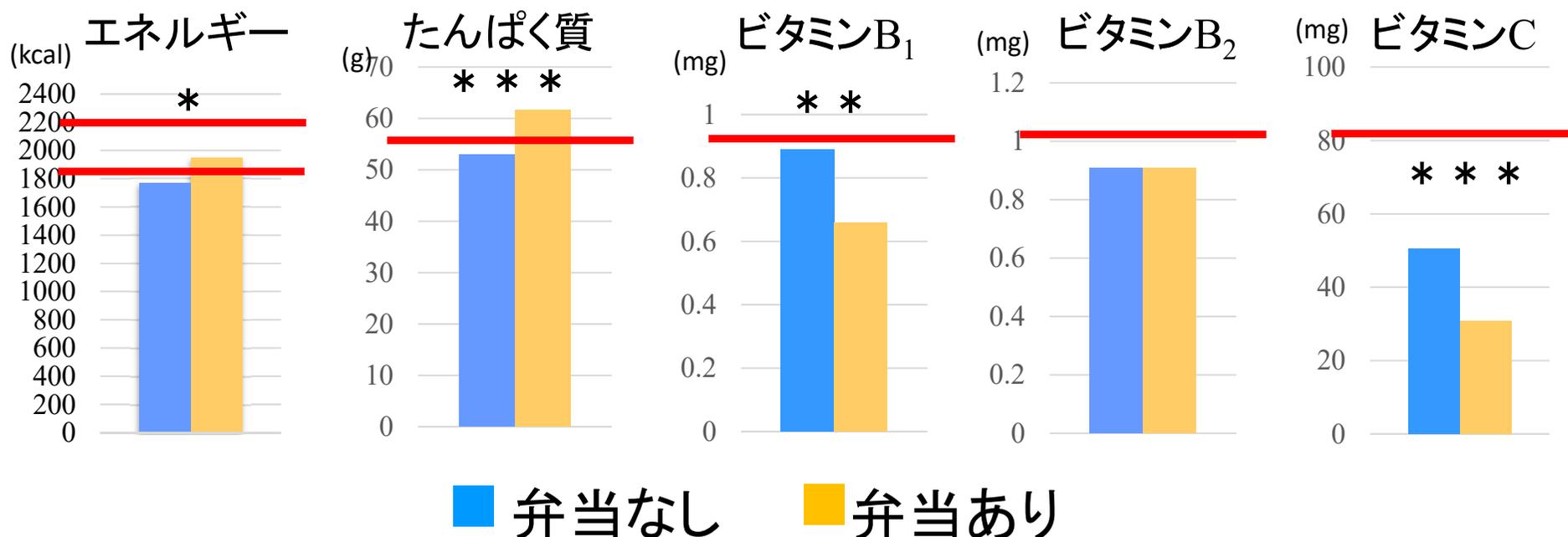
2014年国民健康・栄養調査

成人において、世帯所得と食事の質との関連を検討した論文はPublic Health Nutritionに採択 (印刷中)

【栄養格差縮小のための既存データ解析】

避難所における弁当提供の有用性に関する検討

- 災害支援ガイドライン等では、避難所の食事を弁当へ移行することを推奨しているが、実際に被災地で提供されている弁当の質は問題点が指摘されている。
- 本研究では、東日本大震災 宮城県全域避難所における食事供給量調査（宮城県庁より2次利用）を用いて、避難所の提供栄養量における食事形態（弁当、炊き出し、配給）の関連を解析
- 被災地で提供されている弁当の栄養特性を明らかにした初めての研究
- 発災約2ヵ月後の避難所において（n=216）、弁当の提供は、エネルギー・たんぱく質を増やすが、ビタミンB₁やビタミンCの提供量は低くなる可能性が示唆。
- H27-H31文科（代表・笠岡（坪山））
- 現在論文投稿中 in revision



国際災害栄養 【発災時の後方支援】

- 平成30年大阪地震、平成30年7月豪雨（西日本豪雨）、北海道胆振東部地震等において、関係省庁、関係機関等と連携して、被災地の栄養改善に向けて後方支援を実施した。
- 農水省の食料プッシュ型支援に協力した。

NIBIOHN 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
 国際災害栄養研究室

1) 多数対応

・栄養不良地域のリアルタイム分析

- 被災地行政、DHEAT活動サポート

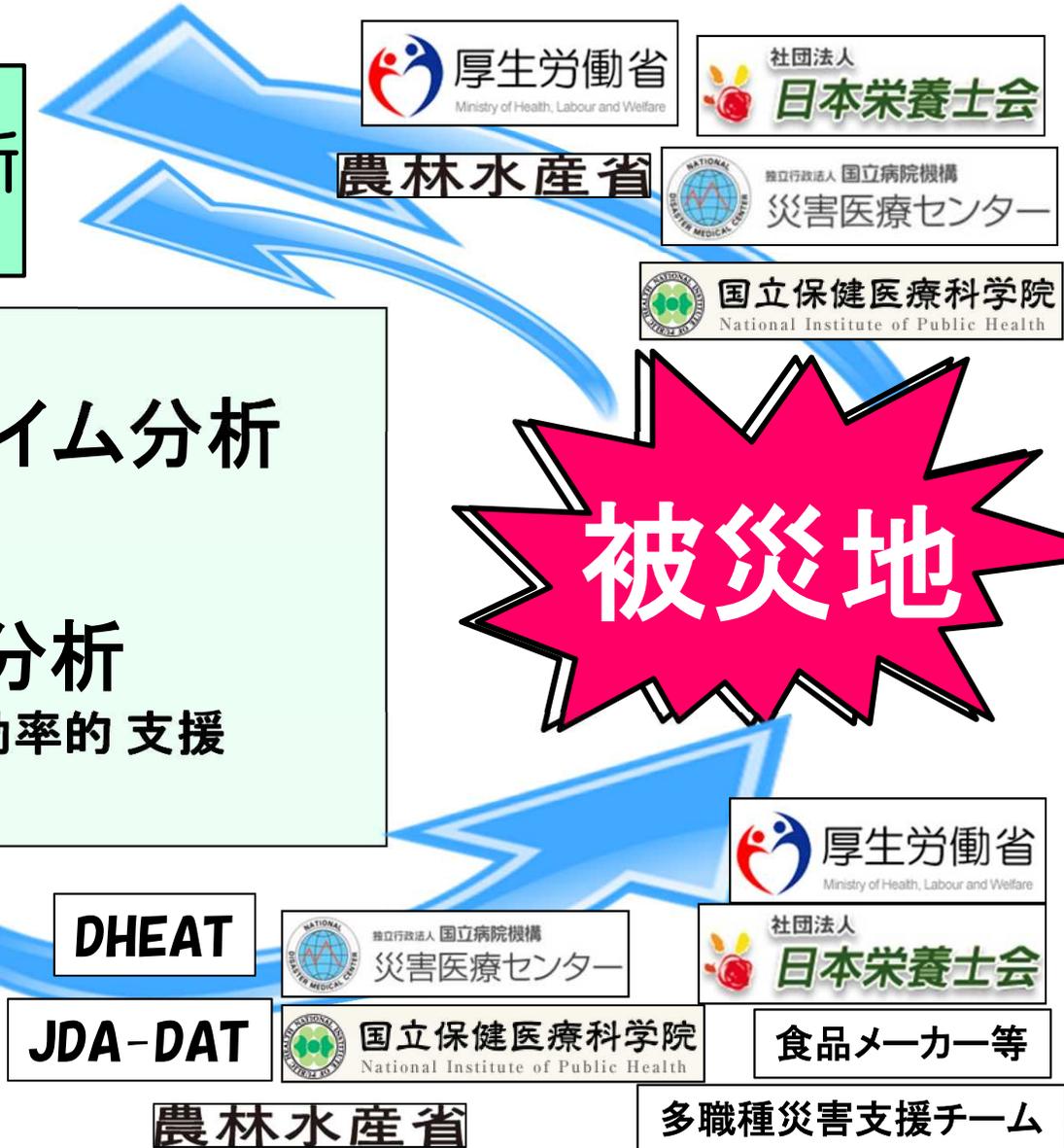
2) 個別対応

・要配慮者のリアルタイム分析

- ・特殊栄養食品ステーションを活用した効率的支援
- ・JDA-DAT活動サポート

栄養不足地域へ

緊急支援



国際災害栄養 【発災時の後方支援】

被災地の栄養不良 リアルタイム分析

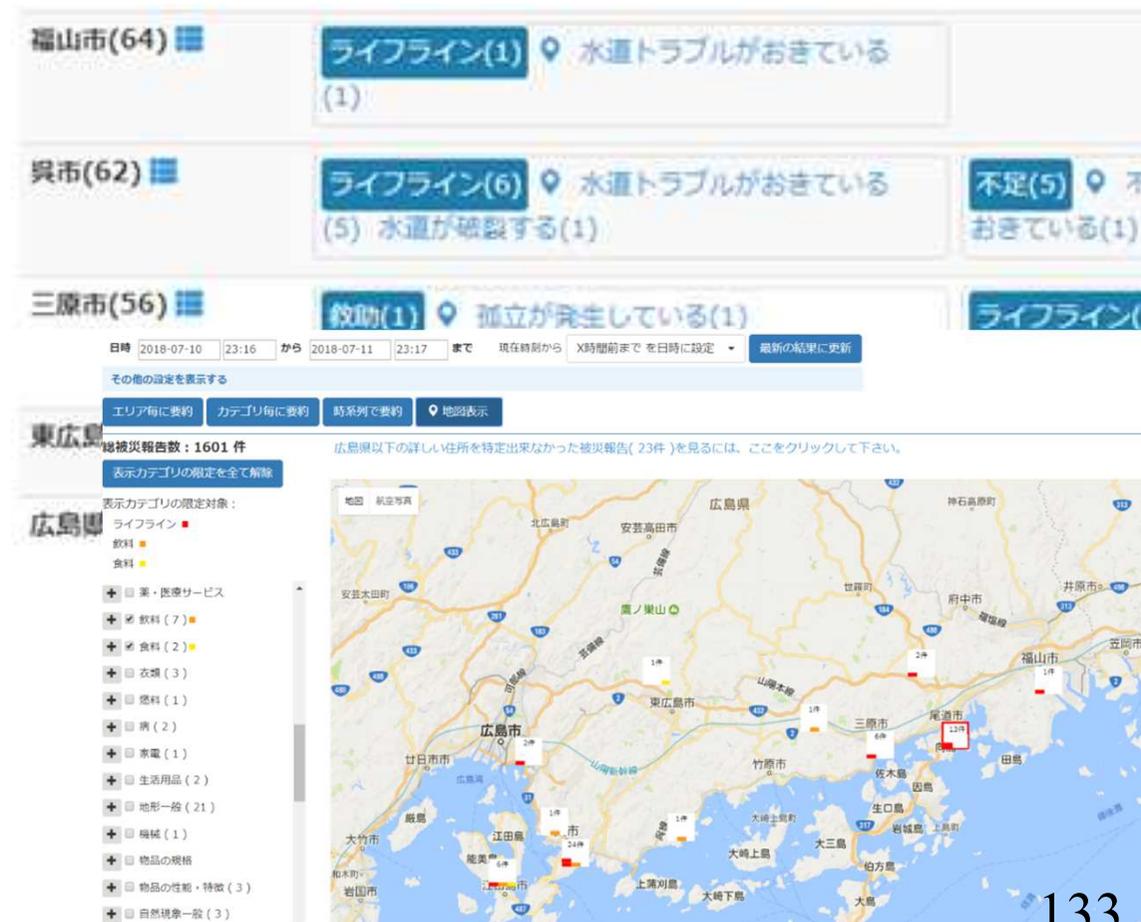
厚労省EMISデータベース分析

- 栄養不良の避難所、災害時要配慮者の所在をリアルタイムで分析し、関係各所に情報提供し栄養支援につなげた。
- スピーディ分析ツールを開発し、分析時間を2時間から3分へ短縮した。

	食事の供給						高齢者			
	ペットの収容場所	飲料水	1日の食事回数	食事量・配給	炊き出し	残品処理	総数	75歳以上	アレルギー患者	
A避難所		十分	十分					在宅酸素療養者 ▲▲	人工透析者 ▲▲	アレルギー患者 ▲▲
B避難所		十分	不足							
C避難所		十分	十分					0	1	1
								0	1	1
								0	1	1

AI を用いた Twitter カテゴリ分析

- 情報通信研究機構のD-SUMMシステムを用い、ツイートを分析し、マッピングを行い状況の悪い地域を特定する試みを行った。



第4次食育推進基本計画策定に向けた効果的施策の提案 都道府県食育推進計画の見える化

第3次食育推進基本計画において、**市町村の食育推進計画作成割合を100%**にする（平成32年度）ことを目標としているが**現状は78.1%**。

1.情報収集・データベース作成

2.ホームページ掲載(<http://www.nibiohn.go.jp/eiken/pref-shokuiku/>)



3.論文査読対応中

B.2.(1) 国民健康・栄養調査に関する事項

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29年調査結果を公開(3月28日)した。
- 国民健康・栄養調査の登録データを活用して行われた133研究の論文を紹介。

平成30年9月に中間評価報告書が公表

53の評価指標のうち17項目の評価に、国民健康・栄養調査結果が活用されている。

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
National Institute of Health and Nutrition

二十一世紀における第二次国民健康づくり運動

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
 - 中間評価 **NEW**
- 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 **NEW**
- 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
 - 参考文献
- 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
 - 栄養素に関するトピックス
 - 日本の健康・栄養に関する資料
 - 適正体重に関する資料 **NEW**
 - 食環境等に関する情報 **NEW**
- 当事業について
 - 目的
 - 事業内容

NEWS お知らせ
2019年3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。

健康日本21(第二次) 分析評価事業

トップ 健康日本21(第二次) 都道府県健康増進計画 国民健康・栄養調査 諸外国の栄養政策 その他の資料 当事業について

国民健康・栄養調査

参考文献

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.	Long-term value 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
Seto 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
Ikeeda 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
Ikeeda 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、健康食品素材である松樹皮由来抽出物摂取の有効性および健康影響を評価した。ヒトの摂取目安量、その10倍量および50倍量の松樹皮由来抽出物摂取はエストロゲン欠乏に起因する子宮重量および大腿骨骨密度の低下、並びに血中脂質濃度や体重に影響しなかった。松樹皮由来抽出物摂取(ヒトの摂取目安量の50倍量)により特定の肝臓薬物代謝酵素(CYP)活性が亢進された。

○閉経後骨粗鬆症モデル動物において難消化性食品成分と大豆イソフラボンの併用効果、並びに腸内細菌叢を介した骨代謝における新規メカニズムを検討した。大豆イソフラボンと難消化性グルカンの併用摂取により、腸内細菌叢において*Bacteroides*の相対的な割合の増加が認められたことから、大豆イソフラボンと難消化性グルカンの併用摂取は腸内細菌叢の変化によるエクオール産生の亢進を介して骨代謝を改善する可能性が示唆された。

○薬局薬剤師およびアドバイザースタッフの資格を有する薬剤師を対象とした調査を実施した結果、いずれにおいても9割以上の薬剤師がサプリメントの利用について相談された経験があるが、患者に対しサプリメント利用について必ず確認する者は3割程度しかいないことが明らかになった。

○子どもの母親を対象としたインターネット調査を実施し、1~18歳の未成年者において、3.2%がサプリメントと医薬品を併用していること、医薬品の服用にあたりサプリメントの利用を医療従事者に伝えている母親は3割程度であることが示された。

○健康食品の安全性・有効性情報データベース(HFNet)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。

○HFNetに情報を追加し、積極的な情報提供に努め、新規情報約330件、更新・追記情報約300件を追加した。

○HFNet内の特定保健用食品データベースの改修及び平成31年度以降に行う許可製品の情報掲載に向けた準備を行った。

○消費者庁セカンドオピニオン事業において、年間計画60件、事件措置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11件、講演数18件、報告書100件、研究費獲得4件、HFNetアクセス数:約11,000件/日、Facebookアクセス数:約1,100件/日)

4.B.1.(3).ア： 閉経後モデルマウスにおける 松樹皮由来抽出物の安全性・有効性評価

【目的】 「松樹皮由来抽出物」を含む機能性表示食品が増加していることから、閉経後モデルマウスにおける松樹由来抽出物の安全性・有効性を評価

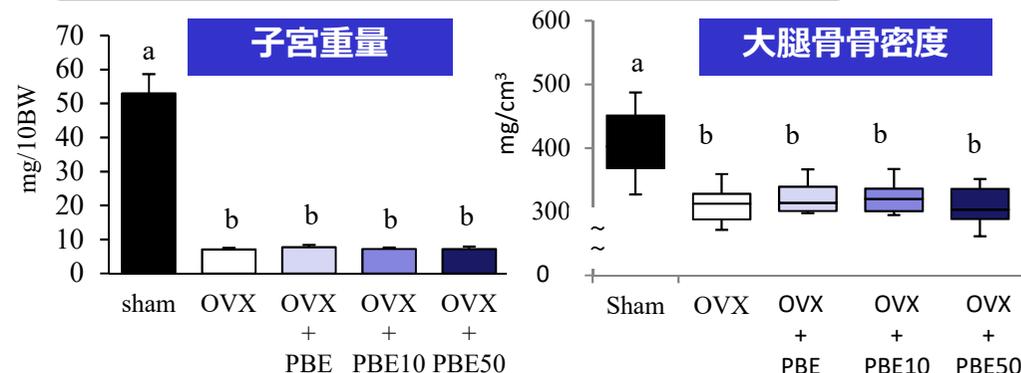
【試験計画】

- 動物：8週齢ddY雌性マウス
- 摂取期間：28日間
- 設定群：

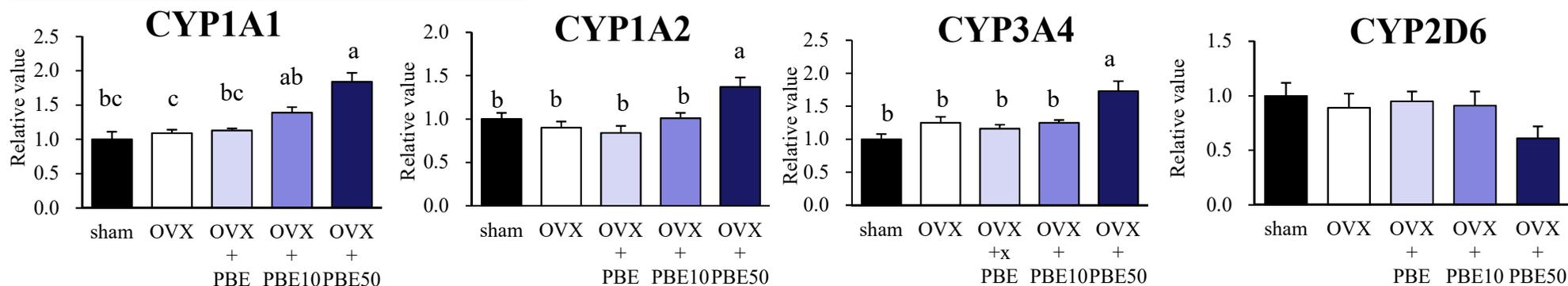
1. 偽手術 (Sham) 群
2. 卵巣摘出閉経後モデル (OVX) 群
3. OVX + 松樹皮由来抽出物 (PBE) 群
4. OVX + 10倍量松樹皮由来抽出物 (PBE10) 群
5. OVX + 50倍量松樹皮由来抽出物 (PBE50) 群



ヒトの1日摂取目安量、10倍量、50倍量の松樹皮由来抽出物をマウスに換算した量を摂取



肝臓薬物代謝酵素 (CYP) 活性



【結果】 閉経後モデルマウスにおける松樹皮由来抽出物摂取による

1. エストロゲン様作用は認められなかった
2. 摂取目安量および10倍量では肝臓薬物代謝酵素活性に有意な影響は認められなかったが、50倍量の過剰摂取により特定の肝臓薬物代謝酵素活性が亢進した
3. 血中脂質や体重への有意な影響は認められなかった

4.B.1.(3).ア:閉経後モデルマウスにおける 難消化性食品成分と大豆イソフラボンの併用効果

【目的】 難消化性食品成分と大豆イソフラボンの併用摂取による腸内細菌叢を介した骨代謝における新規メカニズムを閉経後モデルマウスにおいて検討

●動物：8週齢ddY雌性マウス

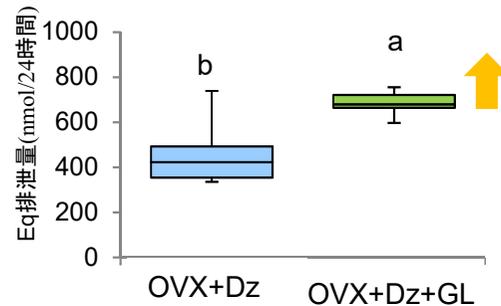
●摂取期間：42日間

●設定群:

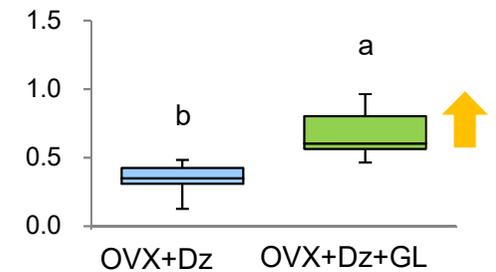
1. 偽手術 (Sham) 群
2. 卵巢摘出閉経後モデル (OVX) 群
3. OVX+ダイゼイン (Dz) 群
4. OVX+難消化性グルカン (GL) 群
5. OVX+Dz+GL 群



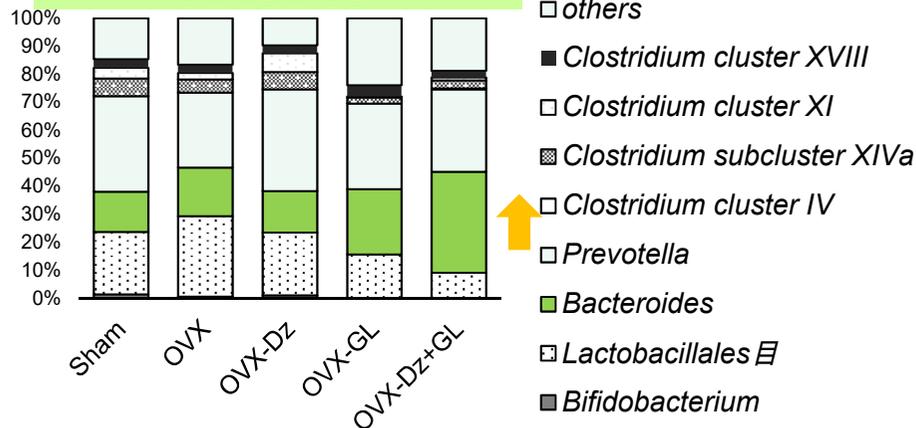
尿中エクオール排泄量



エクオール産生の指標 (尿中エクオール/ダイゼイン比率)

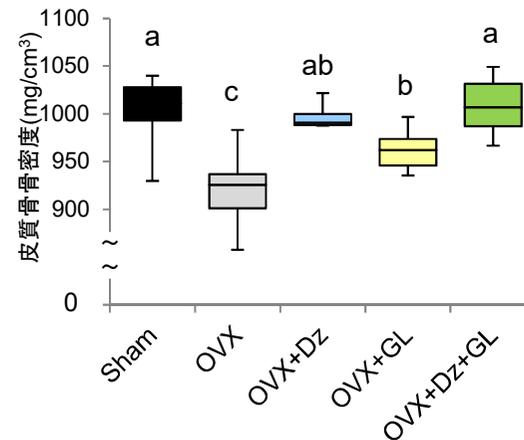


腸内細菌叢

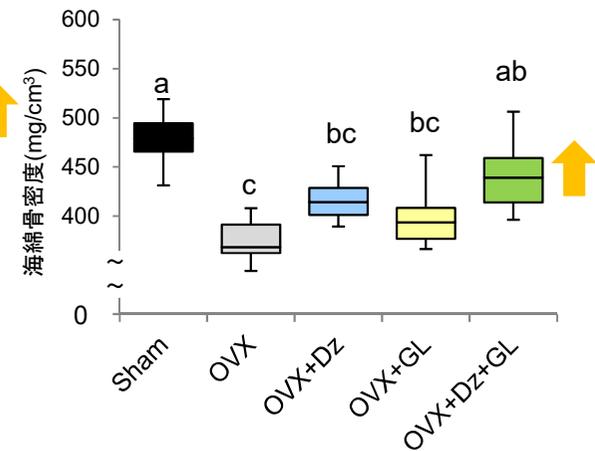


Bacteroidesの相対的な割合の増加

大腿骨皮質骨骨密度



大腿骨海綿骨骨密度

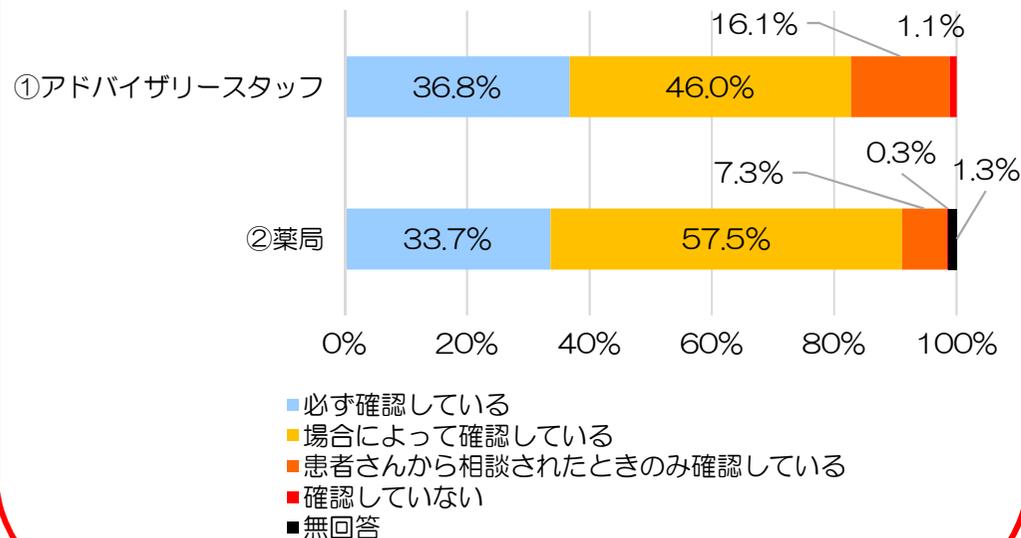


【結果】 大豆イソフラボンと難消化性グルカンの併用摂取は腸内細菌叢の変化によるエクオール産生の亢進を介して骨代謝を改善する可能性

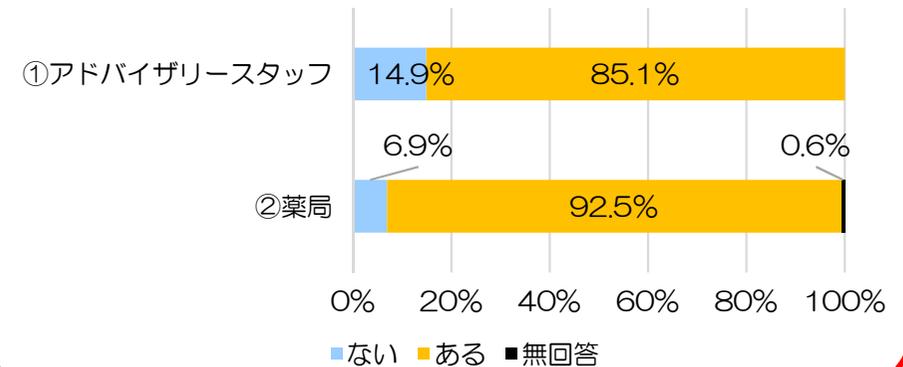
4.B.1.(3).ア: インターネットを活用した健康食品の利用実態調査

【目的】 アドバイザリースタッフ研究会に所属する薬剤師または全国945店の薬局に勤務する薬剤師を対象にサプリメントと医薬品の併用への意識、および問題点を明らかにする。

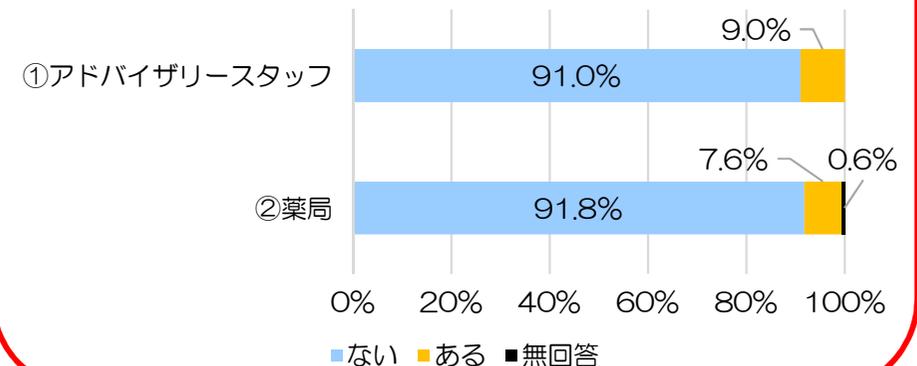
服薬指導の際に、サプリメントの利用について確認をしていますか？



直近の1年間に患者さんから医薬品とサプリメントの併用について相談を受けたことはありますか？



直近の1年間に患者さんから医薬品とサプリメントの併用が原因と思われる症状・被害の報告を受けたことはありますか？



医薬品とサプリメントの併用について相談されることは多いが、服薬指導時のサプリメント利用の確認は徹底されていない。

→薬剤師に対する教育が必要

4.B.1.(3).ア: インターネットを活用した健康食品の利用実態調査

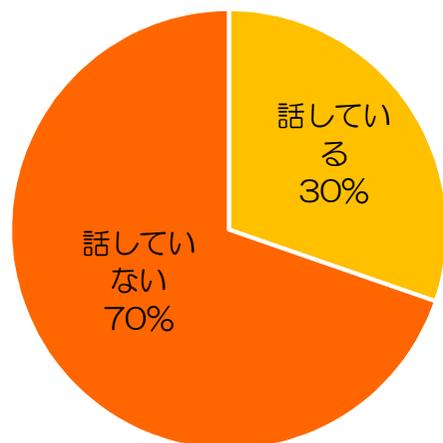
【目的】 未成年の子ども(1~18歳)を持つ母親 55,038人を対象に子どもにおけるサプリメントと医薬品の併用実態および併用に対する母親の認識を明らかにする。

サプリメント利用率:7.6%、 医薬品服用率:22.1%、併用率:3.2%

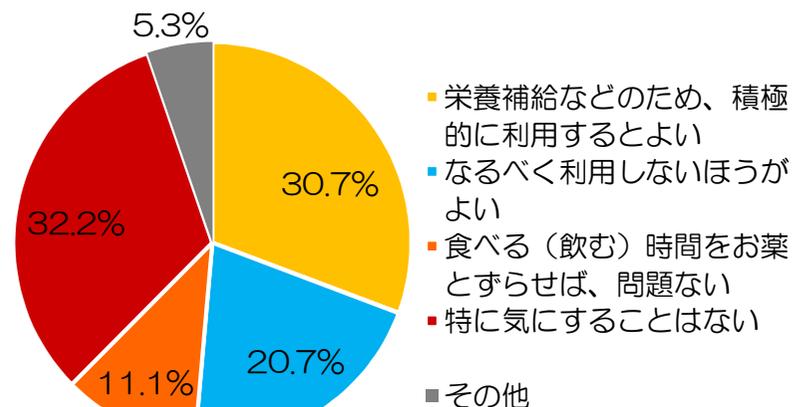


サプリメントを子どもに与えたことのある母親1,588人(子ども 3,508人)を対象に、詳細を調査

サプリメントの利用について主治医または薬剤師にお話しされていますか？



お薬を飲んでいるときに、サプリメントを利用することについて、どう思いますか？



子どもにも、サプリメントと医薬品の併用者がいる。母親は、医薬品との併用に対し寛容的。
→安全性に関する知識の普及(教育)が必要

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



国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ

「健康食品」の安全性・有効性情報

Information system on safety and effectiveness for health foods

トップへ | 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: 49,318,677 件

最新ニュース 1587 件

新規 107件

- 2018年9月更新の素材情報データベース(更新中!) [2018/09/18]
- 2018年9月更新の被害関連情報(更新中!) [2018/09/14]
- 消費者庁が機能性表示食品(7製品)の届出情報を公開... [2018/09/12]
- 2018年9月新規作成の素材情報データベース [2018/09/11]
- 消費者庁が機能性表示食品(10製品)の届出情報を公開... [2018/09/07]
- 消費者庁が食品表示法に基づく措置命令を公表(180906...) [2018/09/06]

被害関連情報 2273 件

**新規 202件
更新 4件**

- シンガポールHSAが医薬品成分(エフェドリンなど)を... [2018/09/14]
- 米国FDAが細菌混入のおそれがある製品の自主回収情報... [2018/09/07]
- カナダ保健省が未承認製品に注意喚起(180907) [2018/09/07]
- カナダ保健省が細菌混入のおそれがある製品に注意喚起... [2018/09/06]
- 米国FDAが医薬品成分(シブト...



1,100/日

基礎知識 30 件

更新 3件

- 行政機関発行のパンフレット集(主に一般消費者向けI...) [2018/05/11]
- 行政機関発行のパンフレット集(主に一般消費者向け...) [2018/05/11]
- 行政機関発行のパンフレット集(専門職向け) [2016/11/25]
- 健康食品が原因かもしれない健康被害の報告を受けたら [2016/07/07]
- 健康食品が原因かもしれない健康被害の報告を受けたら [2016/07/07]

素材情報データベース

**新規 25素材
更新 294件
(相互作用情報 100件)**

あ か さ た な は ま

話題の食品・成分

**更新 7件
新規 1件**

- 特定保健用食品の製品情報 [全286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14件]

厚生労働省・消費者庁と連携し
情報作成

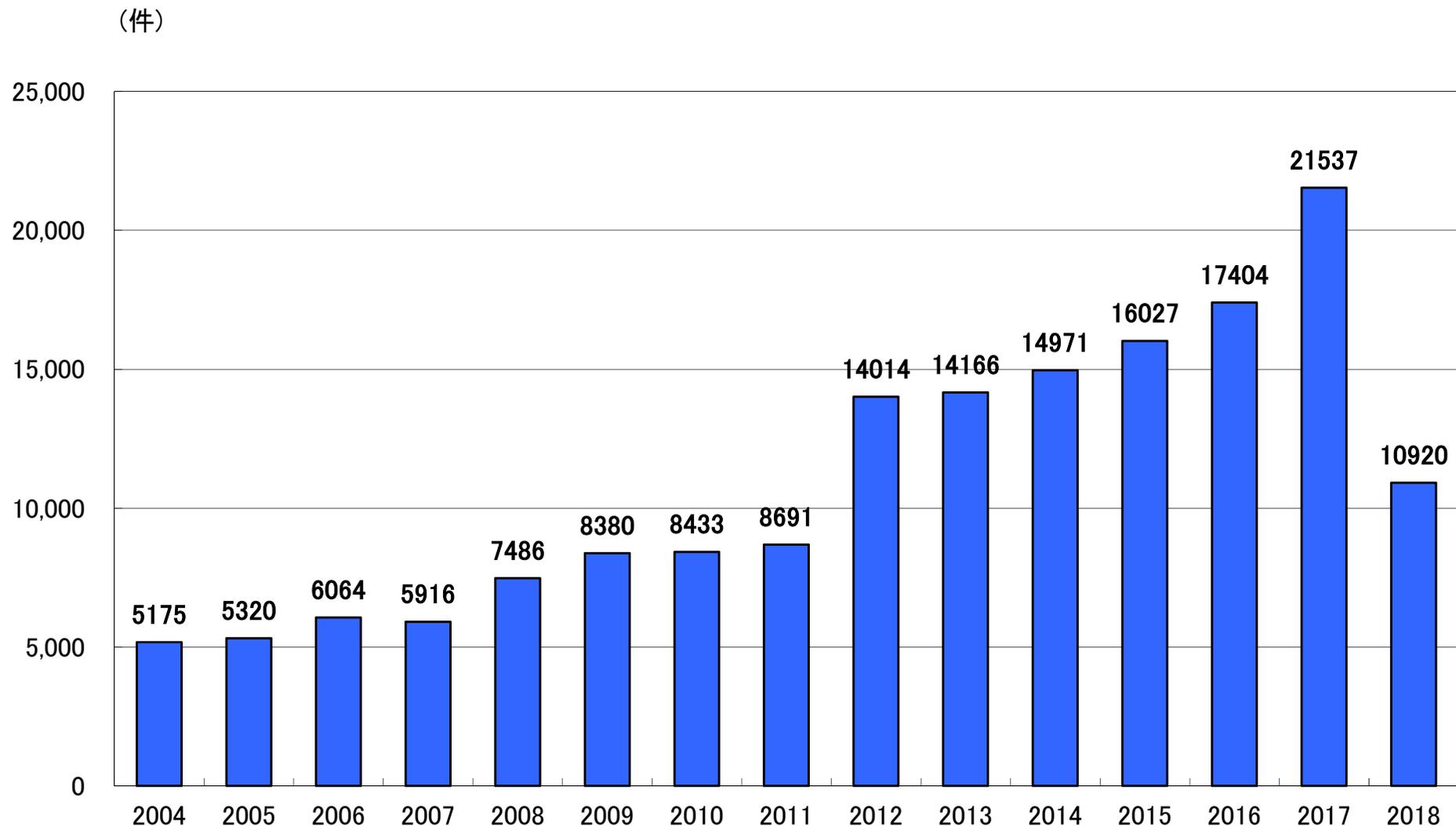
時点(最終更新日時)で調査できた素材(原材料)に
販の個別商品の安全性・有効性の情報ではありません

セカンドオピニオン事業(消費者庁): 機能性のエビデンス 100件/年のレビューを実施 ⇒ 有効性情報の強化
厚生労働省 : 医薬品と食品の相互作用 100件/年を追加掲載 ⇒ 安全性情報の強化

アクセス数: 11,000/日

約12,100/日

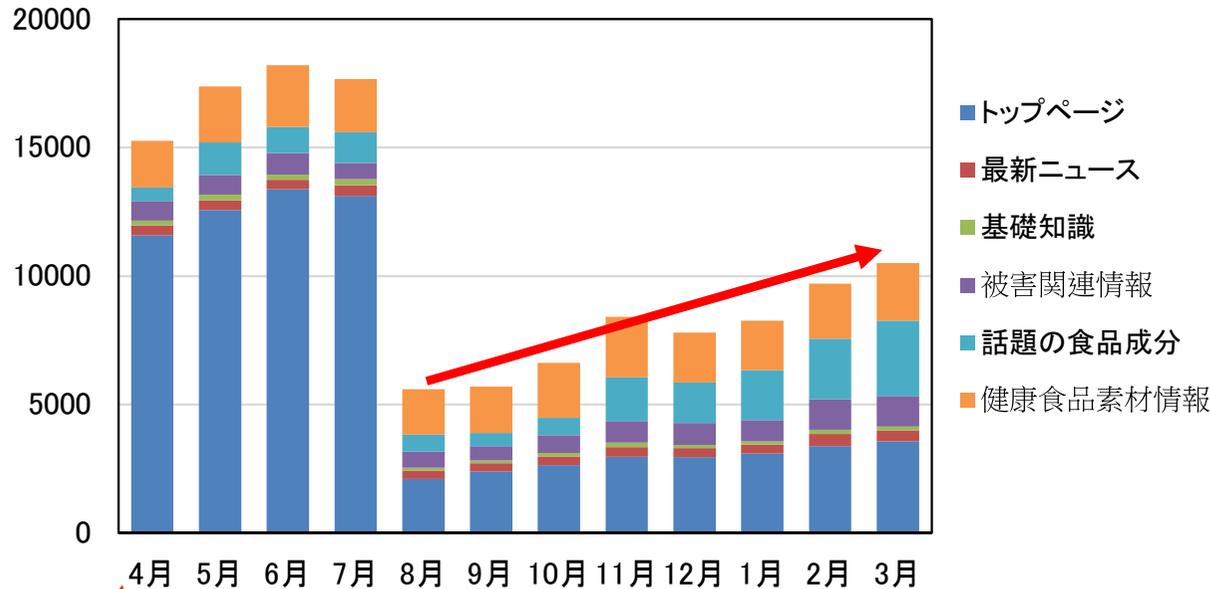
4.B.1.(3).イ:「健康食品」の安全性・有効性情報(HFNet)アクセス数の推移



平成30年度にセキュリティ対策として、クラウド化およびURLの変更(hfnet.nih.go.jp→hfnet.nibiohn.go.jp)を行ったためアクセス数が低下

4.B.1.(3).イ:「健康食品」の安全性・有効性情報(HFNet)のアクセス数低下への対策

HFNetアクセス数 (/日)



【クラウド運用開始】

hfnet.nih.go.jp
↓ 自動転送
hfnet.nibiohn.go.jp

【自動転送終了】

hfnet.nih.go.jp
↓
エラー

種々の対策により、徐々にではあるがアクセス数は回復している。

(補足) 4月のアクセス数は14,486件/日
5月のアクセス数は15,747件/日

【対策】

1. リンク先修正依頼

関連省庁および公的機関、都道府県、政令指定都市、栄養士会・医師会・薬剤師会等、業界団体等

2. 「話題の食品成分」の充実

掲載中情報の更新：6/14件
新規情報の作成：2件

3. 「基礎知識」の充実

掲載中情報の更新
新規情報の作成

4. SNSによる情報発信の強化

掲載中情報についても紹介
月間アクセスランキングの紹介
→11月より開始

5. サイト内検索システムの改善

求めている情報にアクセスし易くする

6. アクセス解析の強化

訪問キーワード、ページごとのクリック数、アクセスデバイス等を把握

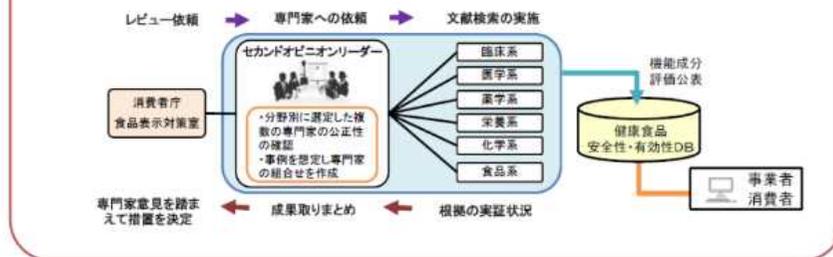
→運用強化へ

4.B.1.(3).イ: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)。



30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

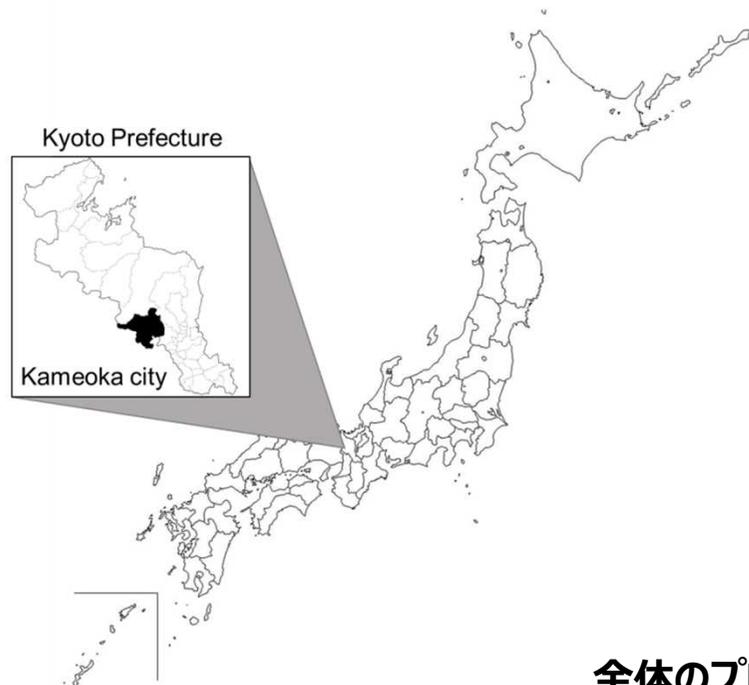
- 亀岡高齢者コホートや那珂川町高齢者コホートなど、地域での介護予防プログラムの確立に向けた効果的な栄養素摂取に関する研究や、体力に着目した新たな健康づくりプログラムの作成に資する研究、サルコペニアの判定・診断のための筋量・体力の基準値の策定のための研究を実施し、成果を論文として公表した。(論文発表5件、学会発表8件、研究費獲得件数2件)
- 大阪府健康格差解決プログラム促進事業において、フレイル啓発事業(4市)、フレイル実態調査事業(1市)を実施した。
- 日本学術振興会流動研究員を2名受け入れた。(受入人数2名)

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

介護予防プログラムの確立：亀岡スタディ(高齢者コホート)

- A. 要介護3以上を除く全高齢者に対する悉皆調査(1万人超)
- B. 包括的(運動・栄養・口腔)な介護予防プログラムの社会実装モデル研究
- C. クラスタランダム化比較試験(1,000名超)

所長直轄部門と栄養・代謝研究部で実施



亀岡市、京都学園大学との 3者協定締結(2018/6/26)



全体のプロトコル: Yamada Y et al (JAMDA, 2017)

介入のプロトコル: Watanabe Y et al (Clin Interv Aging, 2018)

たんぱく質摂取とフレイル(横断) : Nanri H et al (JAMDA, 2018)

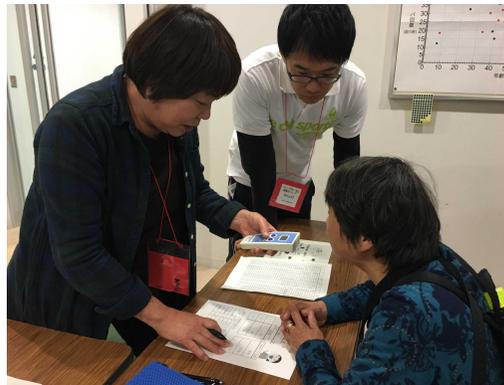
緑茶摂取と口腔関連QoL(横断) : Nanri H et al (EJCN, 2018)

身体機能測定会参加者の特徴 : Yamaguchi M et al (BMC Pub Health, 2018) 48

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

メタボリックシンドロームとフレイルの予防・改善のための社会実装研究： 大阪府健康格差解決プログラム促進事業

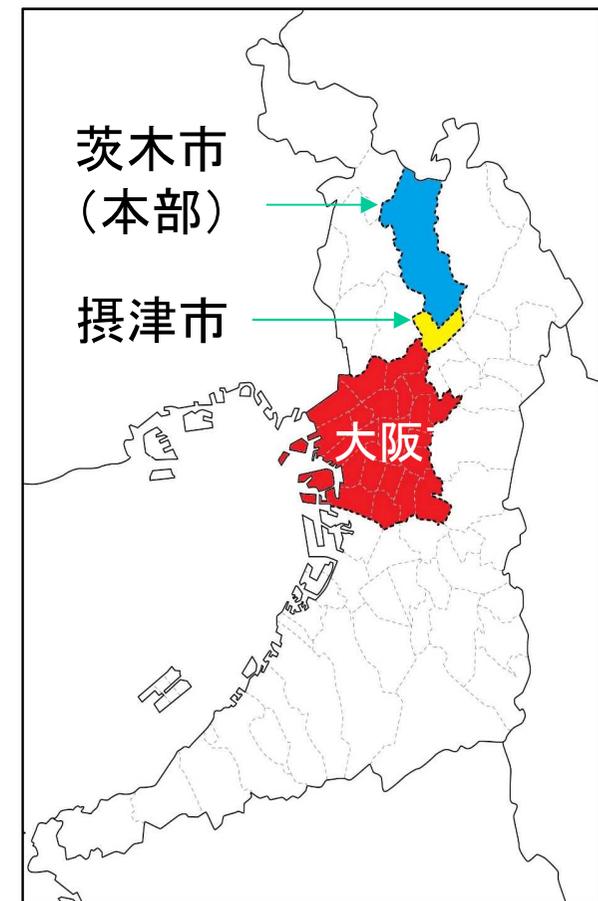
1. フレイルの認知度と実態の調査(摂津市)
 - 無記名式質問紙郵送調査
 - 40歳以上男女10,000人
2. フレイルの啓発
 - 府内4カ所で約1000人参加



3. フレイル講演会
 - 市民向け講座を実施

所長直轄部門、国際栄養情報センター、身体活動
研究部、栄養疫学・食育研究部、栄養・代謝研究
部との研究部横断プロジェクト

初めて中年世代(40歳～)のフレイル該当率を調査
⇒40歳代でも60歳代と同等のフレイル該当率



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

国民健康・栄養調査に関する事項

- 健康日本21(第二次)については、厚生科学審議会(健康日本21(第二次)推進専門委員会)において、平成29年2月17日(第7回)から平成30年8月2日(第12回)までの5回にわたって中間評価に関する議論が行われた。健康日本21(第二次)の53の評価指標のうち16項目で国民健康・栄養調査結果がモニタリングに用いられており、厚生労働省からの要請に応じ、その都度特別集計を実施する等の協力を行った。
- 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29年調査結果の内容も追加掲載した。また、昭和23年から現在まで主要データの結果について、年次変化をグラフ等で視覚化した。諸外国の栄養素摂取量の比較結果の充実を進めている。また昭和48年以降のデータを用い、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い、掲載した。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の紹介を掲載した。(研究費獲得1件、論文掲載1件)
- 国民健康・栄養調査に関する事項については、平成29年調査の集計・解析を滞りなく実施した。なお、平成29年は初めて60歳以上の対象者に多周波インピーダンス法による四肢骨格筋量の測定を実施した調査だったが、滞りなく集計結果を提出した。
- 国民健康・栄養調査における栄養摂取状況調査結果入力専用サイト「食事しらべオンライン版」(<https://shokujishirabe.nibiohn.go.jp>)を平成30年11月1日に運用を開始し、平成31年1月中に自治体によるデータ修正も含め、入力作業を完了した。本サイトのデータベースを最新版の「日本標準食品成分表2015(七訂)」に対応させた。
- 国民健康・栄養調査成績を用いた解析から、20～79歳における総エネルギー摂取量に占める脂肪割合の増加、たんぱく質割合の低下傾向が明らかとなった。また、1000kcalあたりのナトリウム摂取量も低下傾向がみられた(論文発表1件)。また、しょうゆとみそのポーションサイズが大きい者は、野菜、果物、魚の摂取量が高い食事をしており、高血圧の有無と関連しないことを明らかにした(論文発表1件)。
- 「日本人の食事摂取基準」の改定に資するため、平成28年国民健康・栄養調査データを用い、体格・栄養素等摂取量と妊婦・授乳婦別栄養素等摂取量を特別集計として計50表を厚生労働省に提出した。
- 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。

B.2.(1) 国民健康・栄養調査に関する事項

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29年調査結果を公開(3月28日)した。
- 国民健康・栄養調査の登録データを活用して行われた133研究の論文を紹介。

平成30年9月に中間評価報告書が公表

53の評価指標のうち17項目の評価に、国民健康・栄養調査結果が活用されている。

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
National Institute of Health and Nutrition

二十一世紀における第二次国民健康づくり運動

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
 - 中間評価 **NEW**
- 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 **NEW**
- 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
 - 参考文献
- 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
 - 栄養素に関するトピックス
 - 日本の健康・栄養に関する資料
 - 適正体重に関する資料 **NEW**
 - 食環境等に関する情報 **NEW**
- 当事業について
 - 目的
 - 事業内容

NEWS お知らせ

2019年3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。

健康日本21(第二次) 分析評価事業

国民健康・栄養調査

参考文献

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
Seto 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
Ikeeda 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
Ikeeda 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

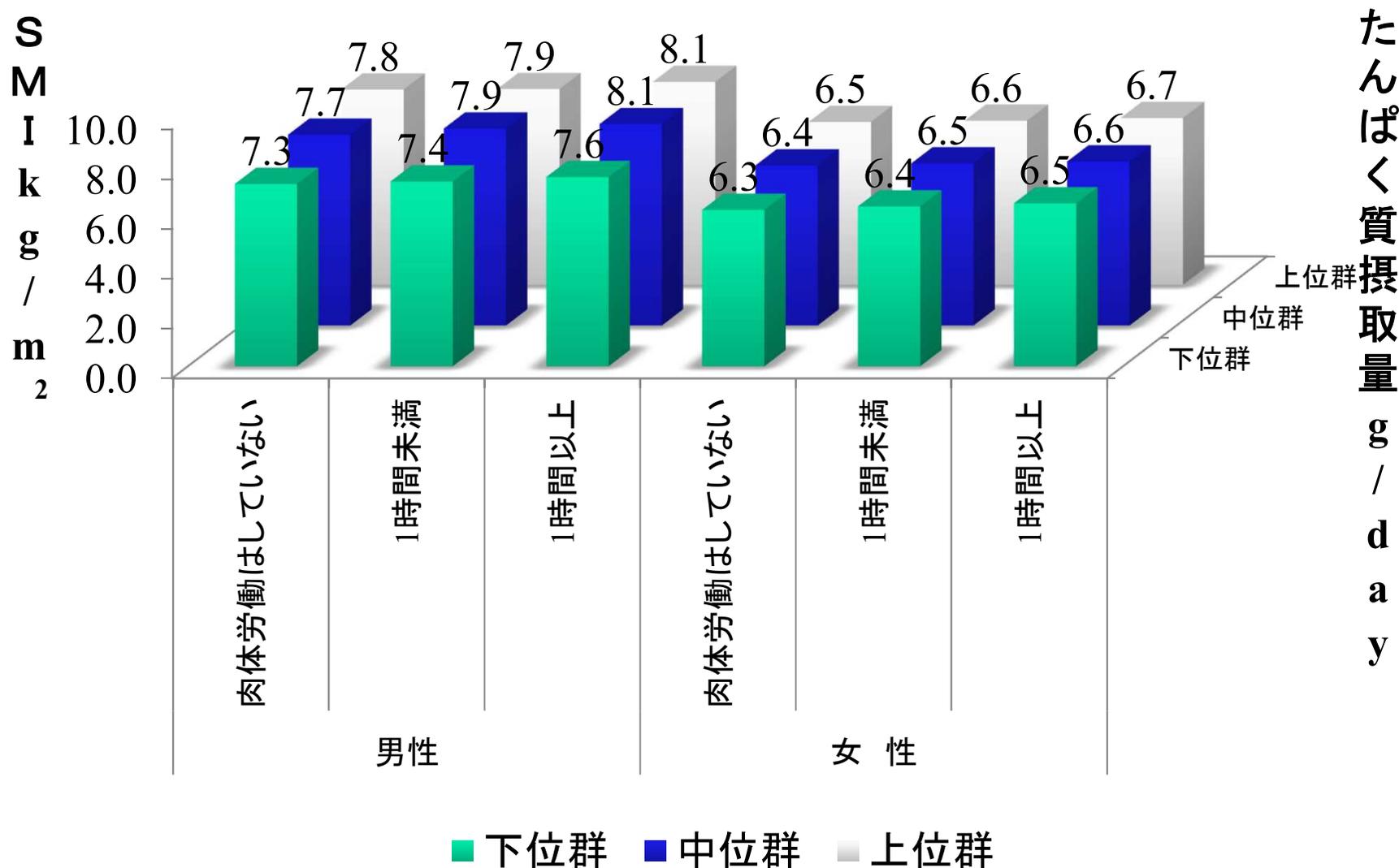
平成29年調査での高齢者(60歳以上)専用調査項目

- 身体状況調査
 - 多周波生体インピーダンス法による**四肢の筋肉量測定**
- 生活習慣調査
 - 世帯における同居者の有無
 - 同居者がいる場合、60歳未満の同居者の有無
 - 生活の様子
 - 週1回以上外出の有無
 - 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がれるか
 - 日用品の買い物の有無
 - 食事の準備の有無
 - お茶や汁もの等でむせるか

高齢者の低栄養評価に有用な指標に関する日本人の代表値を得ることは、高齢者の特性を踏まえた低栄養予防や生活習慣病等の重症化予防のための取り組み、さらには我が国の明確なサルコペニア評価の基準を策定する上でも非常に有用であるなど、将来の栄養行政及び高齢者行政において極めて重要なデータを提供することとなる。

平成29年3月23日 厚生労働省国民健康・栄養調査企画解析検討会

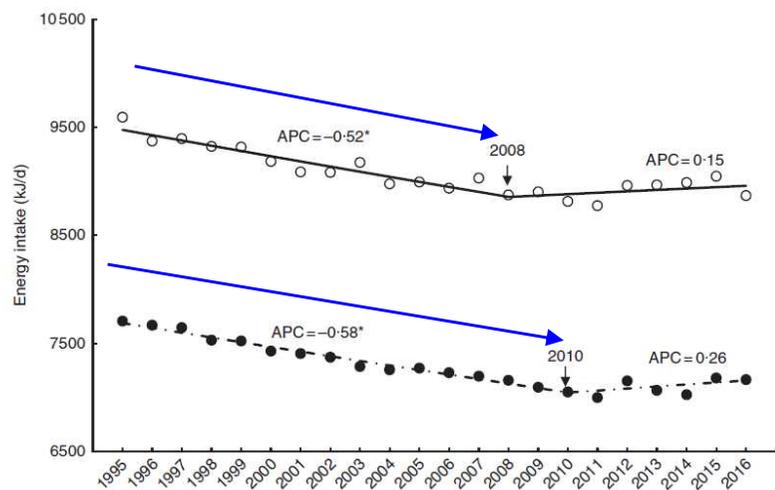
たんぱく質摂取量及び肉体労働をしている 時間別、骨格筋指数の平均値



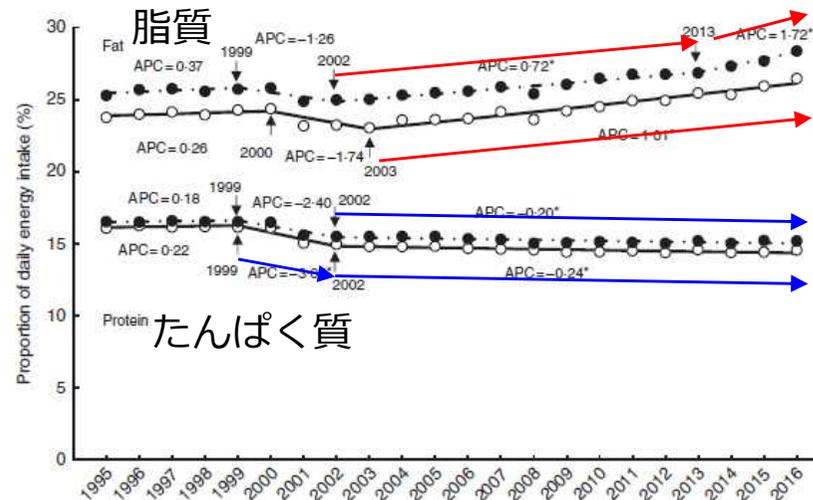
※男女それぞれのたんぱく質摂取量の分布から3分位で3群に分け、摂取量が少ない群から下位群、中位群、上位群とした。
 (男性: 下位群 67.6g 未満、中位群 67.6g 以上 87.3g 未満、上位群 87.3g 以上、女性: 下位群 59.9g 未満、中位群 59.9g 以上 76.2g 未満、上位群 76.2g 以上)

日本人のエネルギー、たんぱく質、脂質およびナトリウム 摂取量の動向：1995-2016国民健康・栄養調査

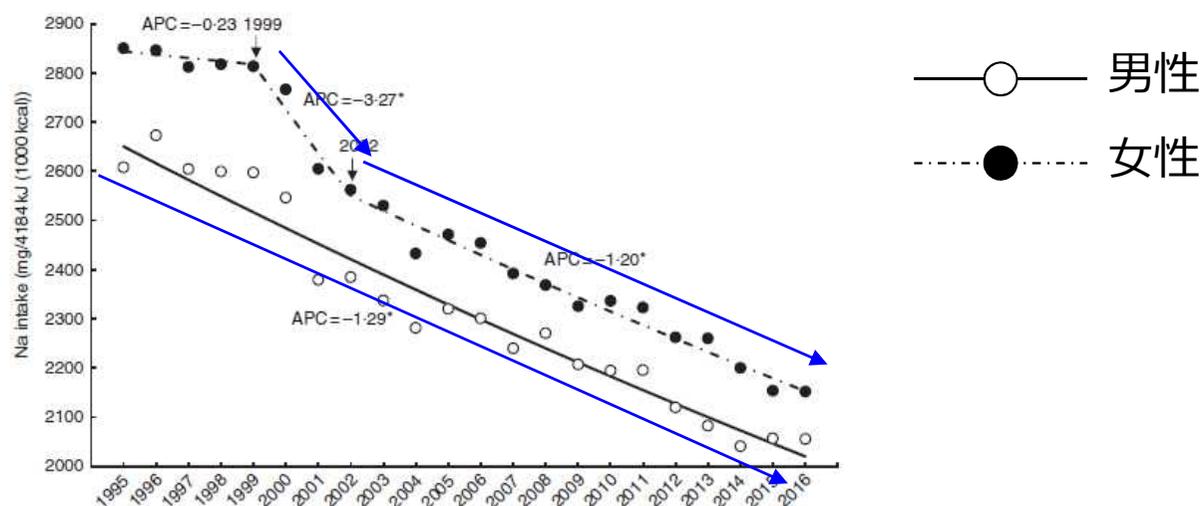
エネルギー



たんぱく質、脂質

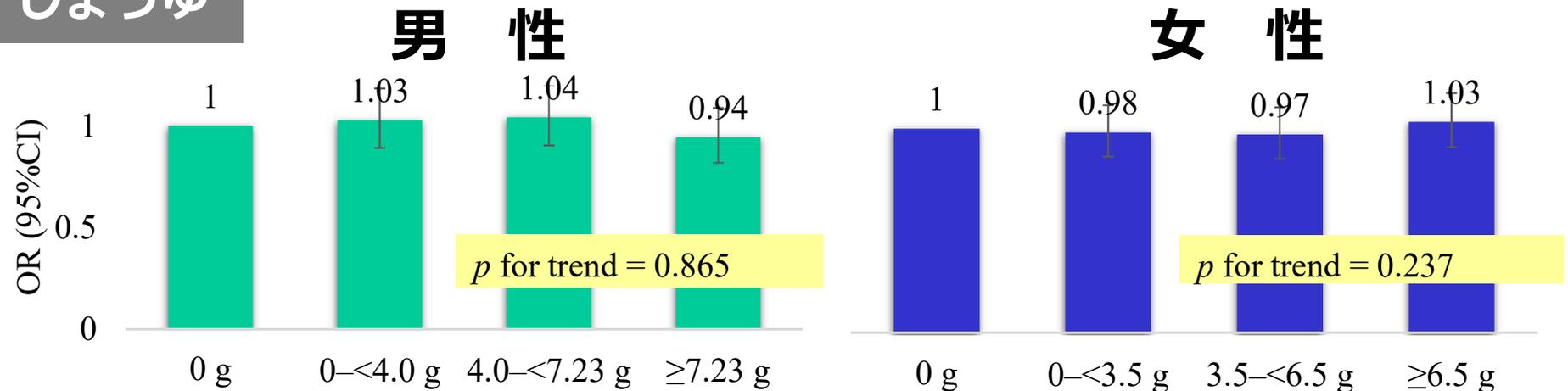


ナトリウム

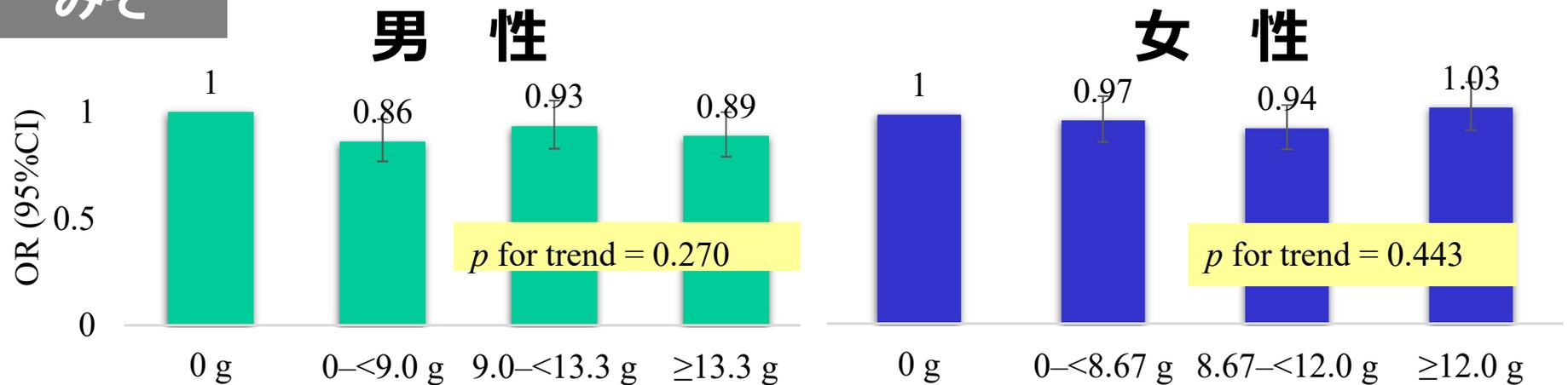


しょうゆ・みそのポジションサイズと血圧との 関連：2012-2016国民健康・栄養調査

しょうゆ



みそ



年齢、BMI、喫煙状況、アルコール飲料摂取量、歩数、野菜果物摂取量で調整

(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

収去試験に関する業務及び関連業務

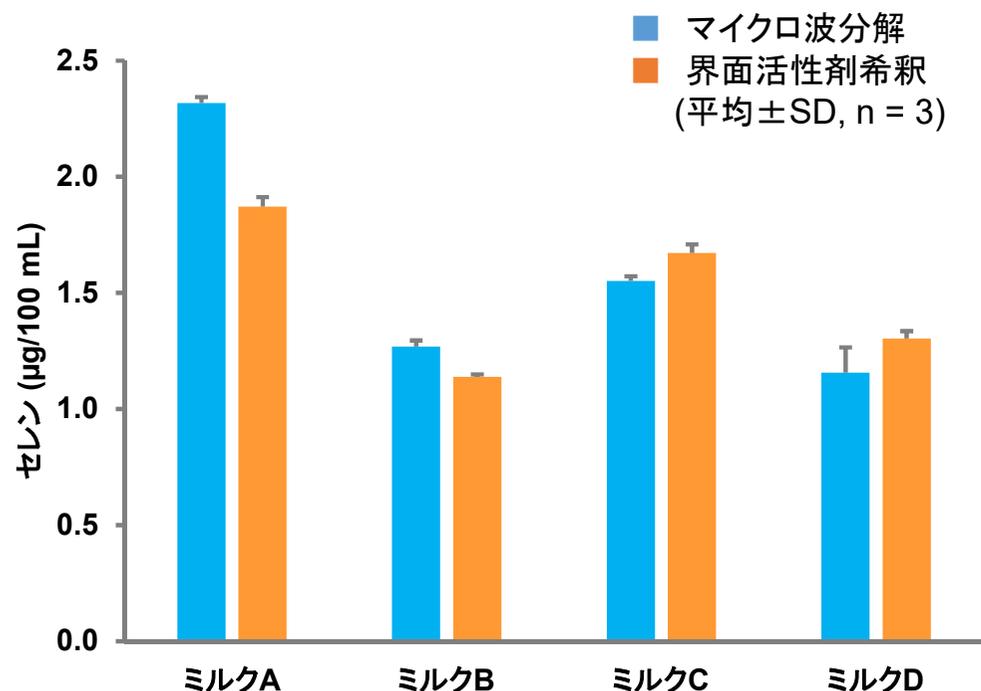
- 今年度、収去試験は実施されなかった。
 - 特別用途表示の許可等に関わる申請に基づく試験業務として「乳児用調製液状乳」中に微量に含まれるセレンの量が許可基準を満たすかどうか試験するため、誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を用いた定量法を開発し、その妥当性を評価した。
 - 特別用途表示の許可等に関わる申請に基づく試験業務として「とろみ調整用食品」の試験方法について、室間共同試験による妥当性確認試験を行い、課題点を明らかにした。
 - 栄養成分分析の外部精度管理調査として、熱量、たんぱく質、脂質、炭水化物、食塩相当量、灰分、水分について検討した。また、次年度に向けて、カルシウム及び鉄についても予備的に実施した。公的機関54、民間機関19、計74機関が参加した。公的機関に関して、全ての分析項目が適正であると考えられたのは47機関(87%)であった。
 - 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、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業務に対応した。
- (学会発表5件、論文発表1件、研究費獲得1件、消費者庁事業2件、第一調査会出席7回、調査部会出席4回、報告書18件、行政からの問合せ対応10件)

4.B.2.(2).イ: 特別用途食品 (乳児用調製液状乳)中のセレン含有量分析法の開発

【目的】 特別用途食品の新たな規格として、乳児用調製液状乳が追加され、微量に含まれるセレンが許可基準を満たすか高感度分析が必要であることから、分析法の開発を実施した。

- マイクロ波分解 → ICP-MS (日本食品成分表)
 - 界面活性剤希釈 → ICP-MS (New)
- 比較検討

結果



- ✓ 直線性、真度、精度の確認 (単一試験室)
- ✓ 2 試験室で測定値の一致を確認

消費者庁次長通知「特別用途食品の表示許可等について」の一部改正について (平成30年8月8日付け消食表第403号) に反映

4.B.2.(2).イ:外部精度管理調査の実施

【目的】 特別用途食品の新たな規格として、とろみ調整用食品が追加されたことから、許可試験における公平性を担保するため、試験室間における試験結果のばらつきを評価

室間共同試験

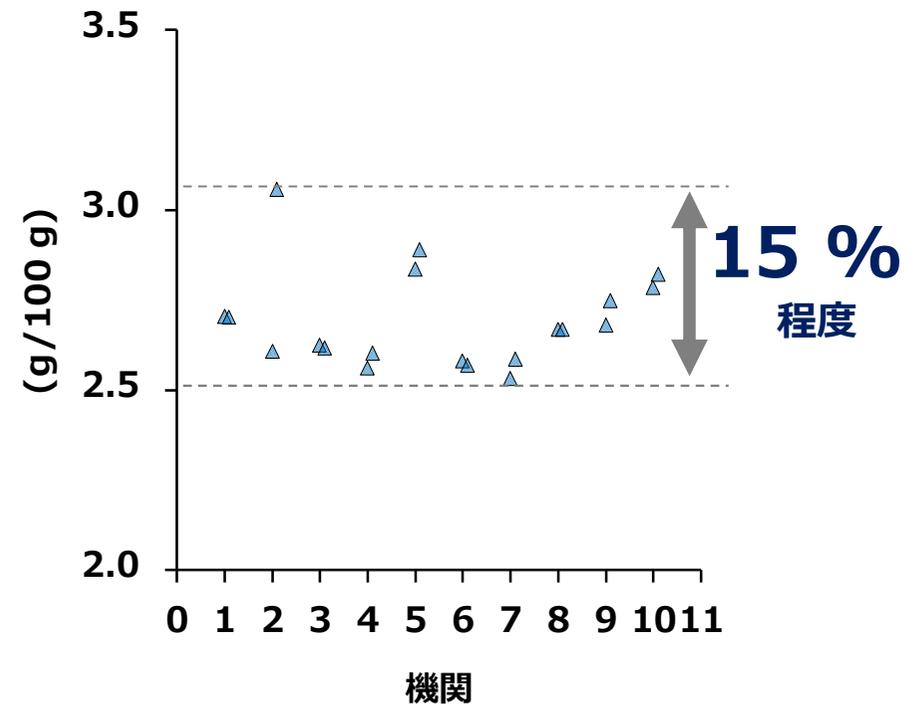
参加機関: 10 機関

項目: 粘度要件試験、性能要件試験

期間: 2018.12.11~2019.2.22



結果



機関間で判定に差が生じる可能性について検証

4.B.2.(2).イ: 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**



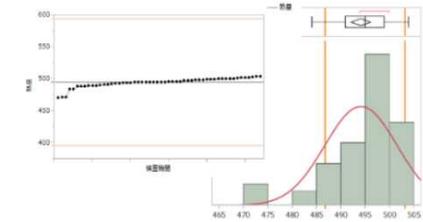
試験試料

- ・ 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

○2018年3月から4年間の再指定を受けた、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.～i.の活動を行った。

- a. 第3回西太平洋地域WHO協力センターフォーラムへの参加(ベトナム・ホーチミン)
- b. 非感染性疾患に関するWHO西太平洋地域国家政府高官会議への参加(韓国・ソウル)
- c. 第2回WHO協力センター連絡会議への参加(東京、4月14日)
- d. 第8回健康都市連合学会にゲストスピーカーとして参加(マレーシア・クチン、10月17日～19日)
- e. 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への参加(国立保健医療科学院)
- f. 食品販売の有害な影響から子どもたちを保護する枠組みづくりに関する地域行動計画の協議に参加(フィリピン・マニラ)
- g. マレーシア公衆衛生研究所との研究協定の覚書に関する協議(マレーシア・シャー・アラム)
- h. 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1名(フィリピン)の受入
- i. 外部資金によるタイおよびオーストラリアから各1名の短期インターンシップ研修生の受入

○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30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、フィリピンから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インターンシップをタイとオーストラリアから各1名受け入れた。海外からの視察訪問(8件)、JICA研修(1件)を要請に応じて受け入れた。

○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。

国際協力

○WHO災害医療専門家会議に初めて栄養専門家としてパネルディスカッションに参加し、災害医療における栄養の重要性を訴えた。

○日本をモデルとしたスペイン版食育(Eduksano)を構築するため、業務委託契約を締結し、日本の食育に関する報告書を作成することとなった。また、スペインの新聞やテレビの取材を受け、日本の食育についてヨーロッパでの認知度を高めた。

○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。また、災害時の栄養情報ツールの外国語版についても、6カ国語(英語、スペイン語、タガログ語、韓国語、ベトナム語、中国語)に対応した資料をホームページで公開し、11月より情報発信を開始した。

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)

第3回西太平洋地域WHO協力センターフォーラム

出席者： 西 信雄

期間： 2018年11月22日(木)～23日(金)

場所： ベトナム・ホーチミン

内容： 10カ国・地域から約150のWHO協力センターが参加し、西太平洋地域の国レベルでの支援にどのように取り組むかについて議論。当研究所からは、マレーシア国立公衆衛生研究所とMOU(了解覚書)を締結し、両国の国民健康・栄養調査に関する共同研究の実施を計画していることなどを紹介。

WHO西太平洋地域栄養担当官のDr. Juliawati Untoroから、学校での栄養と身体活動に関するガイドラインの改訂への協力依頼あり。



国際協力若手外国人研究者招へい事業

氏名： Ms. Chona F. Patalen

期間： 2018年12月3日(月)～2019年2月28日(木)

所属： フィリピン・食品栄養研究所科学技術局・上級研究専門員

受入研究者： 西 信雄(国際栄養情報センター)

研究テーマ： フィリピンにおける非感染性疾患予防のための
国民栄養調査の有用性



海外からの自己資金による研修生の受入

①氏名： Ms. Nipaporn Urwannhotima

期間： 2018年5月7日(月)～2018年5月31日(木)

所属： タイ・チュラロンコン大学医学部予防社会医学講座大学院生

受入研究者： 西 信雄(国際栄養情報センター)

研究テーマ： タイの高齢者における健康寿命の推移の検討



②氏名： Dr. Anna Roesler

期間： 2018年10月12日(金)～2019年3月7日(木)

所属： オーストラリア・アデレード大学公衆衛生学部、エンデバー奨学生

受入研究者： 西 信雄(国際栄養情報センター)

研究テーマ： オーストラリアにおけるマインドフルな食習慣の普及の検討



第7回健康栄養セミナー(11月29日(木))

演者: Prof. Josep L. Barona(スペイン・バレンシア大学科学史教授)

演題: 佐伯矩博士(1876-1959)ー 大戦間の日本における研究と栄養政策

海外からの訪問・研修



①「身体活動を促進する環境に関する意見交換」(2018年4月10日(火))

訪問者: タイ・公衆衛生省Dr. Orana Chandrasiri他、計2名、対応者: 宮地部長、西

②「母子保健・産科医療に関する意見交換」(7月19日(木))

訪問者: Dr. Li Guanghui他、計2名、対応者: 石見シニアアドバイザー、瀧本部長、西

③「WHO協力センターの活動に関する意見交換」(7月26日(木))

訪問者: Dr. Myo Nyein Aung(チュラロンコン大学医学部、医学教育に関するWHO協力センター)、対応者: 西

④「日英両国における肥満対策に関する意見交換」(11月7日(水))

訪問者: 英国政府次席医務官Prof. Gina Radford他、計3名、対応者: 阿部所長、瀧本部長、宮地部長、田中部長、西

⑤「ジョイセフ母子栄養改善研修」(11月8日(木))

訪問者: 外国人研修生12名他、計14名、対応者: 瀧本部長、田中部長、西

⑥「特定保健用食品に関する意見交換」(12月5日(水))

訪問者: マレーシア国際イスラム大学Dr. Mahyuddin Daud他、計3名、対応者: 千葉部長

⑦「国立健康・栄養研究所訪問視察」(2019年2月15日(金))

訪問者: ポーランド医療団Prof. Sergiusz Nawrocki他、計6名、対応者: 宮地部長、田中部長、池田室長、西

⑧「国立健康・栄養研究所訪問視察」(2月19日(火))

訪問者: カナダ・ブレシア大学・和洋女子大学学生等、計9名、対応者: 田中部長、岡田主任研究員、樽井研究員、西

⑨「国立健康・栄養研究所訪問視察」(3月1日(金))

訪問者: ハノイ医科大学病院栄養医Dr. Dung、神奈川県立保健福祉大学教官等、計3名、対応者: 瀧本部長、千葉部長、山崎室長、西



第4次食育推進基本計画策定に向けた効果的施策の提案 スペイン版食育の構築



日本をモデルとした
スペイン版食育「**eduksano**」
構築のため、スペインと業務
委託契約中（～8月）



(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13回食育推進全国大会(6月23日～24日:大分県)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。
- 第3次食育推進基本計画の栄養バランスに配慮した食生活の実践に関し、「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」について、システマティックレビューを行った結果を栄養学雑誌に発表した。また、多目的コホート研究のデータに基づき、食事の質の高い人(食事バランスガイドに沿った食事の人)は、居住地の貧困度に関わらず死亡リスクが低く、野菜、果物、魚介類の摂取量が少ない、食事の質が低い人では、居住地の貧困度が高くなるほど死亡リスクが高くなることが明らかになった。
- 市町村の食育推進計画策定推進のため、都道府県の食育推進計画を収集し、データベースを作成した。それを基に論文を作成し、食育推進計画の特徴を明らかにした。また、データベースをホームページで公開した。
(<http://www.nibiohn.go.jp/eiken/pref-shokuiku/>)
- 多様な暮らしに対応した食育の推進のため、共食の場である「こども食堂」に着目し、一般人のこども食堂の認知に関するインターネット調査を実施した。その結果、こども食堂の認知度は69%に上るものの、特に中所得の保護者においてこども食堂の利用を恥かしく感じる意識が強い等、効果的な政策立案を行う上で重要な知見を得た。(論文発表1件)
- 国内の健康・栄養・食品関係の機関と32件の共同研究・受託研究を実施した。また、日本栄養士会との協定書に基づき、災害対応の分野を中心に研究協力を実施した。
- 大学と共同で当研究所のヒューマンカロリーメーターを利用した論文を発表した(論文発表2件)。

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: 所長直轄、国際栄養情報センター

情報発信に関する事項

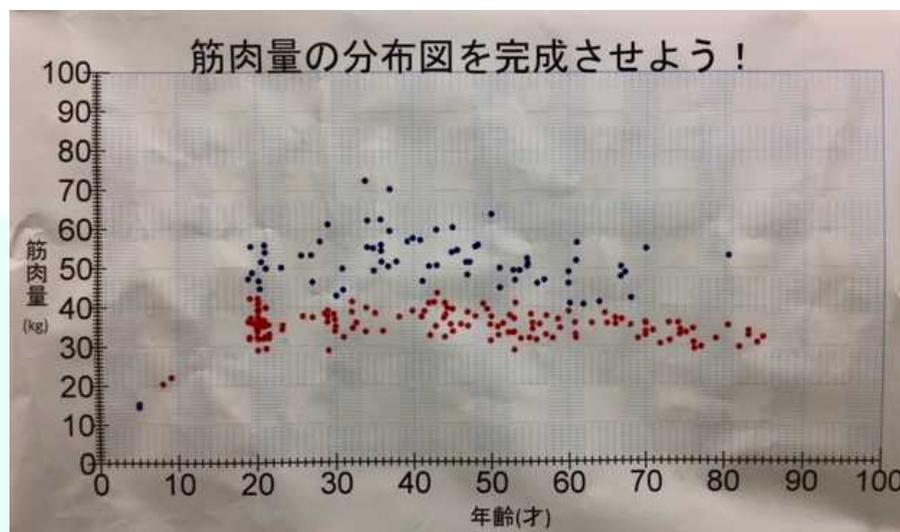
- 栄養・身体活動に関する国内外の最新の学術情報を収集し、ホームページ等を介して積極的に国民に提供した。1日の総アクセス数は健康食品のページを含め目標28,000件以上を維持した。
- 研究所内の活動・研究成果をホームページや「健康・栄養ニュース」(電子媒体で年2回刊行)を介して発信した。
- ホームページやメールを通じて研究所に対する意見、要望等を把握し適宜対応した。
- 情報システムに係る情報のセキュリティ確保に努めた。
- 国立健康・栄養研究所セミナー(第20回一般公開セミナー)を「いま考える 大規模災害後の健康と栄養」をテーマに平成31年2月23日(土)に東京で開催し、312名の来場者を得た。
- 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2018(研究所一般公開)を開催し、399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11回、192名に対して実施した。

【オープンハウスの開催】

2018年10月13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に、オープンハウス2018(研究所一般公開)を開催
- ・来場者数:399名(昨年度379名)

体組成計による筋肉量等の測定
(参加者214名)



オープンハウス2018 (研究所一般公開)

日時:平成30年10月13日(土) 9:30~16:00
場所:国立健康・栄養研究所(新宿区戸山1-23-1)
Tel 03-3203-5721 Fax 03-3202-3278

展示・公開内容

※いずれも興味のあるものに、自由にご参加頂けます。ようこそ!!
会場内は禁煙です。ご協力をお願いします。

午前

- 講演
会場:2F共用第1会議室
時間・演題(各30分)
10:30~『体かって大事なの? ~体力と健康に関する研究のご紹介~』
11:00~『平成29年国民健康・栄養調査の概要について』
11:30~『健康食品には誤解が いっぱい?』

- 所内見学ツアー
集合場所:1F玄関ホール
出発時間: 9:40 10:20
11:00 11:40

午後

- 講演
会場:2F共用第1会議室
時間・演題(各30分)
13:30~『体かって大事なの? ~体力と健康に関する研究のご紹介~』
14:00~『平成29年国民健康・栄養調査の概要について』
14:30~『健康食品には誤解が いっぱい?』

- 所内見学ツアー
集合場所:1F玄関ホール
出発時間: 12:40 13:20
14:00 14:40
15:20

随時

- 各研究部・センター展示...1Fロビー、2Fロビー
- 研究所の歴史展示...1F感染研第2会議室
- 食生活相談...2F共用第2会議室(受付15:10まで)
- 健康食品相談...2F共用第3会議室(受付15:10まで)
- 体組成測定...1F運動フロア(受付15:10まで)
- 体力測定...1F運動フロア(受付15:10まで)
- 災害時栄養支援カー展示...1F正面玄関前

詳細は次のページをご覧ください 🙋

【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20回一般公開セミナー）

テーマ：「いま考える 大規模災害後の健康と栄養」

日時：2019年2月23日（日）13～16時 会場：よみうりホール



・司会：西 信雄
（国際栄養情報センター長）

・来場者数：312名（昨年度468名）

・協賛企業数：19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 所長 阿部 圭一
3. 講演
 - 1) 基調講演「東日本大震災被災者の健康問題への取り組み」
岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学 教授 坂田清美
 - 2) 講演1「いま！ 私たちにできること ～どんな時でも栄養を～」
国際栄養情報センター国際災害栄養研究室 室長 笠岡(坪山)宜代
 - 3) 講演2「災害と身体活動に関する研究のご紹介」
身体活動研究部 室長 丸藤 祐子
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

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

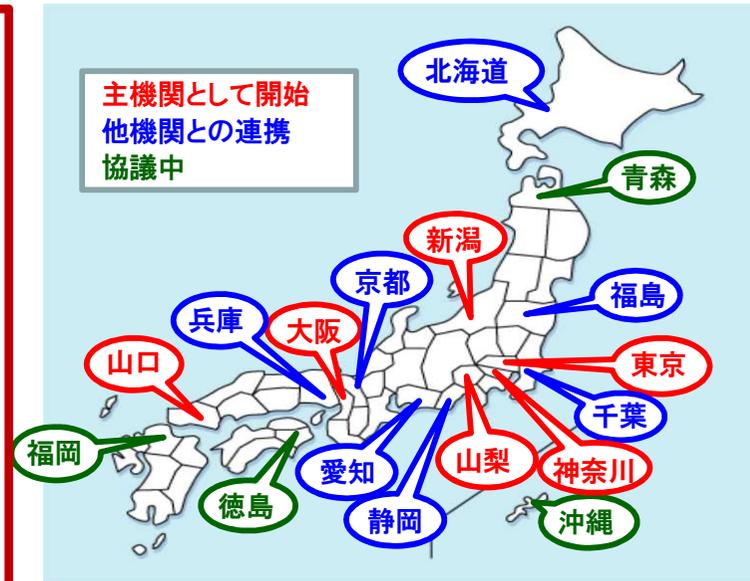
研究等件数3件、競争的資金獲得件数6件

- H29年度に立ち上げた新潟、山口、大阪でのコホートから得られたデータの解析を継続・拡充し、個人内での変化を測定出来る体制を構築することで、日本各地の地域特性 と個人間での変化が連動したデータ解析が出来るようになった。その結果、初回の解析結果を返却した多くの方に、食生活などの生活習慣の改善が認められることが判明した。これまで進めてきた自治体との連携だけではなく、企業や道の駅、商工会議所などとの連携を開始し、一般の方を対象にした健康増進システムの構築や製品の有効性評価を可能とするための体制を築いた。得られた腸内細菌叢や食事、運動などの情報は健康診断や疾患に関する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。このように本研究から得られた結果を還元することで、国民の健康保持・増進に向けた情報発信を行っている。さらにこれらの結果を踏まえ、商工会議所と道の駅と連携した社会実装を始めた。これまで主な対象としてきた健常人のみならず、様々な疾患患者のデータ収集を行うための他大学などとの共同研究を開始している。本グループで確立したプロトコルを提供することで同一プロトコルによる解析が可能となり、現在、複数の大学、病院で得られた疾患患者データとの比較解析を進めている。本プロジェクトで確立したビッグデータを容易に解析できるデータベースを活用し、生活習慣病を改善する候補菌をリストアップし、さらに知財化を視野に検証実験等を進めている。多くの企業と食事の効果を検証するための共同研究や創薬、機能性食品開発に向けた共同研究を開始しており、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。H29年度に複数の大学や病院など同一プロトコルを用いた解析研究基盤を立ち上げ、様々な疾患患者のデータ収集を進めており、今後、これらの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。特にH30年度は生活習慣病を改善できる可能性がある菌の同定に成功しており、新たな創薬シーズとして特許申請に向けた準備を進めている。
- 健栄研で調製された3種の青汁原料水抽出物(明日葉、ケール、大麦若葉)について、ヒト初代肝細胞を用いたトランスクリプトーム実験を進めている。In vitro曝露実験までが完了し、細胞毒性の差を認めた。主要評価項目が薬物代謝酵素になるため、本実験で用いたヒト初代肝細胞の代謝酵素誘導能について検討したところ、他の13種のロットの細胞との比較において良好な誘導能を示すことを確認した。
- 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「マツ」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のため、マツを原料とする生薬及び健康食品原料並びに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、マツ及びその近縁種の遺伝子情報の収集を行った。マツ関連生薬の薬効成分であるアビエチン酸、デヒドロアビエチン酸は生薬の松脂、海松子、松葉の他、松葉を原料とした健康食品、フランス海岸松樹皮エキスを含む海外製の健康食品原料を用いた健康食品に検出された。機能性表示食品、松樹皮抽出物と記載のある国内の健康食品には検出されなかった。機能性成分である松樹脂由来プロシアニジンの成分分析を行うため、機能性表示食品における機能性の科学的根拠及び分析方法の届出情報を精査した。HPLC-FL法を用いることで、有効成分であるプロシアニジン類の検出の特異性を高める可能性が示唆された。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。

シナジー研究事業：生活習慣病の新しい予防法に関する研究

簡便且つ安定した腸内細菌の解析法を確立し、自治体や企業、病院との連携の元、日本各地での腸内環境に関する解析をスタート → 各地域の特色を評価

簡便かつ安定した腸内細菌の解析法を確立
 イルミナやクラボウなど関連メーカーでも推奨



平成30年度は、**5地域で736サンプル※**のデータを新たに収集

※主機関としてデータ収集に関わっている例のみ計上。
 (他機関との連携も含めた場合、昨年度一年間のデータベースサンプル増加数は**1,307件**に上る)

水溶性・脂溶性メタボローム解析
 (従来のターゲット解析に加え、絶対精密質量分析によるノンターゲット解析も可能)



Mucosal Immunol (2019)
 Allergy (2019), JACI (2018)など

最先端の腸内細菌叢解析とメタボローム解析との融合による次世代健康科学への挑戦

生物系日本人研究者として初めてScienceのwebinarにて講演 (2018.08)
 「腸内細菌を介した脂質代謝と健康」



Brought to you by the Science/AAAS Custom Publishing Office



Science Webinar Series

The new era of postbiotics: Gut microbiome-derived lipid metabolites for health and wellness

August 8, 2018

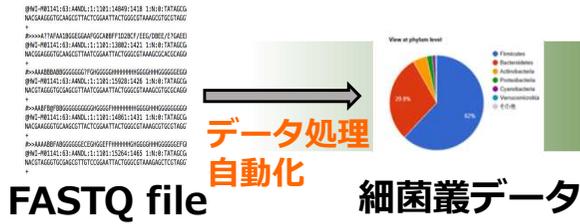
Participating experts



Jun Kunisawa, Ph.D.
 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
 Osaka, Japan

データベース構築、統合解析プラットフォームの開発 ①

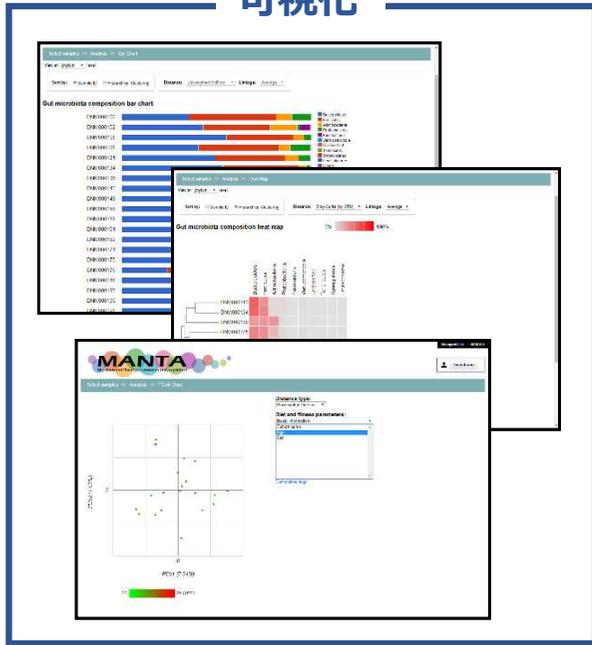
マイクロバイーム



生活習慣など関連データ

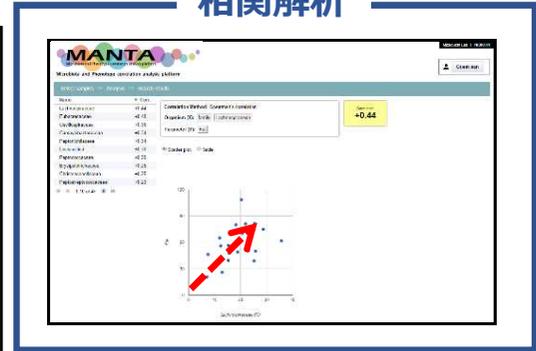


可視化



相関解析

Sample ID	Age	Sex	Measurement date	Cohort name
20	male	male	2010-01-03	PLATE
26	male	male	2010-01-11	PLATE
34	male	male	2010-01-26	PLATE
35	male	male	2010-01-11	PLATE
78	male	male	2010-01-11	PLATE
77	male	male	2010-01-18	PLATE
76	male	male	2010-01-01	PLATE
32	male	male	2010-01-01	PLATE
33	male	male	2010-01-04	PLATE
33	male	male	2010-01-09	PLATE
31	male	male	2010-01-11	PLATE
36	male	male	2010-01-10	PLATE
28	male	male	2010-01-26	PLATE
14	male	male	2010-01-01	PLATE
23	male	male	2010-01-01	PLATE
31	male	male	2010-01-01	PLATE
28	male	male	2010-01-01	PLATE
21	male	male	2010-01-01	PLATE
41	male	male	2010-02-01	PLATE



統合解析プラットフォーム
MANTAを公開した

研究コミュニティのために、表現形と細菌叢を紐付けるデータ集積基盤を確立した

データベース構築、統合解析プラットフォームの開発 ②

http://localhost:8080/gutflora/#analysis Gut Microbiota

TargetMine | Mizuguchi Lab | NIBIOHN

Gut Microbiota

Select samples >> Analysis

Gut microbiota composition **Diet and fitness parameters** Immunological parameters Compare two parameters

Column Management Search: gut microbiota compositions at the species level, correlated with: BMI Search

Category: 体組成

Sample ID	BMI	下腿周径_左2	下腿周径_左1	下腿周径_右2	下腿周径_右1	Hip	Waist	Weight	Height
6216	20.9	34.3	34.3	34.0	34.0	90.2	78.2	52.5	158.5
6217	19.77	31.3	31.3	31.2	31.3	92.8	77.45	48.3	156.3
6218	26.46	38.8	38.8	39.4	39.3	100.45	90.5	64.9	156.6
6219	26.76	35.3	35.3	36.0	36.0	96.2	100.2	60.3	150.1
6220	23.4	34.4	34.4	34.1	34.1	94.7	84.65	57.1	156.2
6221	27.39	36.4	36.4	35.1	35.2	101.7	99.5	68.2	157.8
6222	28.66	42.1	42.2	42.6	42.6	104.45	97.55	90.1	177.3
6223	20.62	33.6	33.6	33.6	33.6	90.5	81.25	51.8	158.5
6224	19.27	31.7	31.7	31.6	31.6	88.0	79.05	47.5	157.0
6225	17.69	31.5	31.5	32.4	32.4	91.55	71.45	45.8	160.9
6226	24.97	34.5	34.5	34.4	34.4	98.25	94.05	60.6	155.8
6227	25.57	36.0	36.0	35.5	35.5	95.0	89.0	55.7	147.6
6228	22.3	33.0	33.0	32.8	32.8	92.3	78.5	57.8	161.0
6229	25.49	36.8	36.8	38.2	38.2	95.6	91.4	61.0	154.7
6230	26.54	39.6	39.6	40.2	40.2	97.5	87.7	67.0	158.9
6231	21.2	36.5	36.5	36.4	36.4	90.8	77.45	54.6	160.5
6232	23.05	32.6	32.5	33.0	33.0	92.7	82.8	55.1	154.6
6233	21.33	34.2	34.2	34.0	34.0	83.95	72.95	46.6	147.8
6235	23.0	33.7	33.7	33.8	33.7	94.6	86.0	53.9	153.1
6245	22.15	31.8	31.8	31.8	31.8	88.9	78.7	50.9	151.6

1-20 of 20

相関解析も容易

http://localhost:8080/gutflora/#search-profile

Gut Microbiota

TargetMine | Mizuguchi Lab | NIBIOHN

Gut Microbiota

Select samples >> Analysis >> Search results

Name	▲ Corr.
	-0.65
	-0.60
	-0.58
	-0.56
	-0.53
	-0.51
	-0.51
	-0.49
	-0.48
	-0.47

Read: species [redacted] Profile: X

Correlation: -0.65

● Scatter plot ○ Table

身体状態Xと相関するものを検索

指定した身体状態Xと逆相関する菌Aを同定

この菌と相関のある生活習慣(食事など)も同様に検索可能

すでに複数の身体機能や生活習慣に相関する菌を同定

X

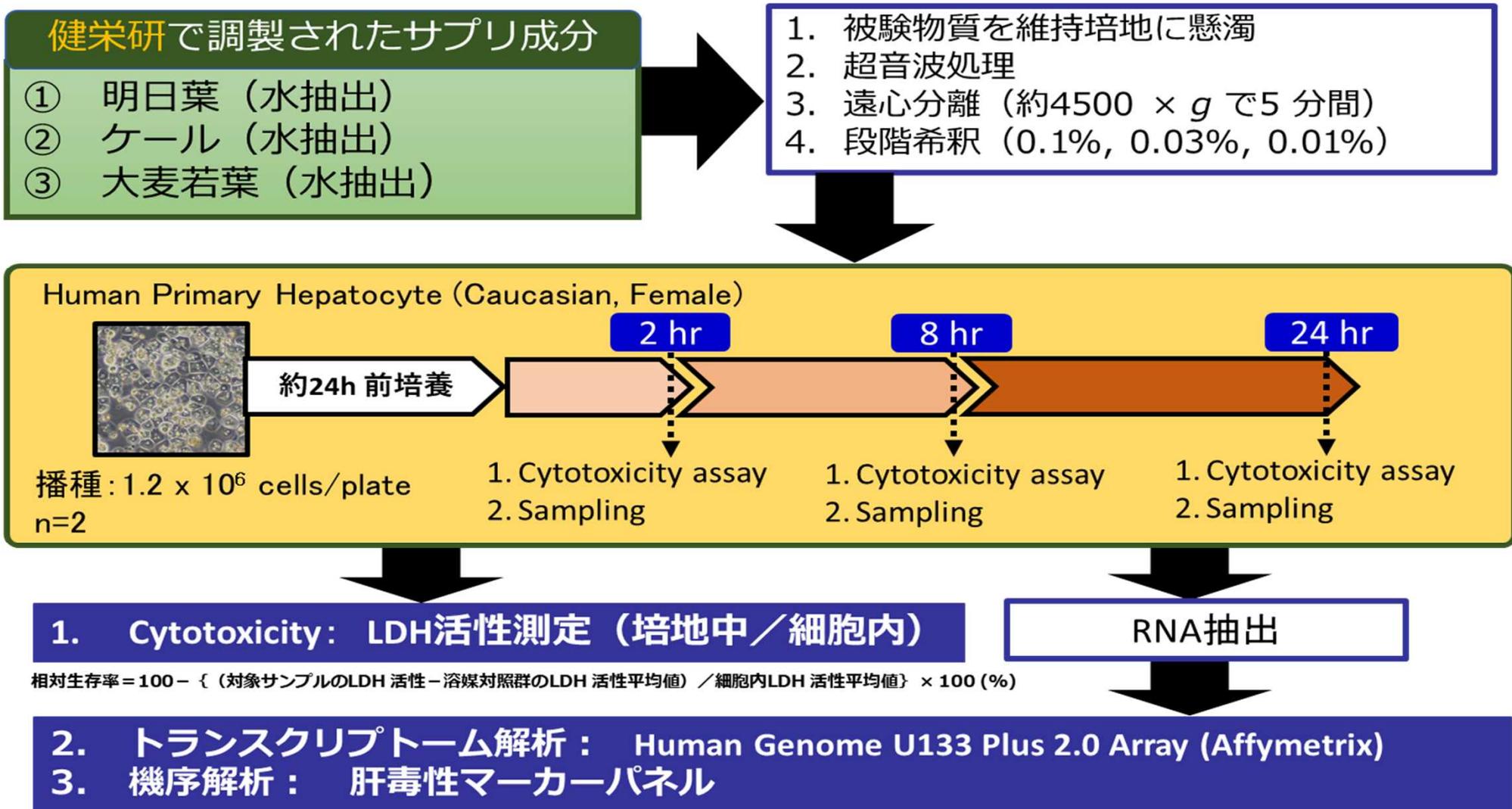
菌A



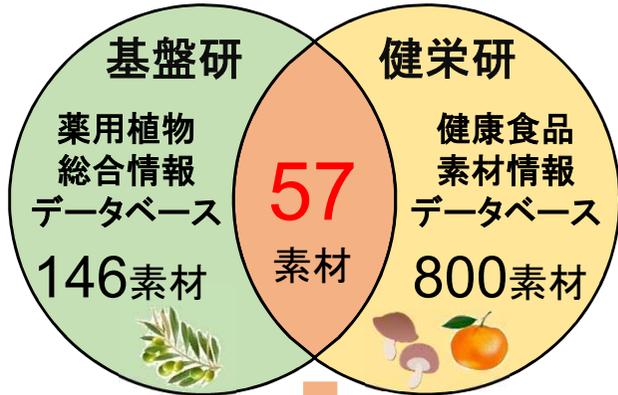
青汁曝露ヒト初代肝細胞のトランスクリプトーム解析

【概要】 In vivo実験によりで青汁原料（明日葉、ケール、大麦若葉）摂取による肝臓薬物代謝酵素への影響を認めたことから、3種の水抽出物について、ヒト初代肝細胞を用いたトランスクリプトーム実験を進めている。In vitro曝露実験までが完了し、細胞毒性の差を認めた。

【試験デザイン】



健康食品と生薬に共通する植物素材・成分を含む健康食品の品質評価



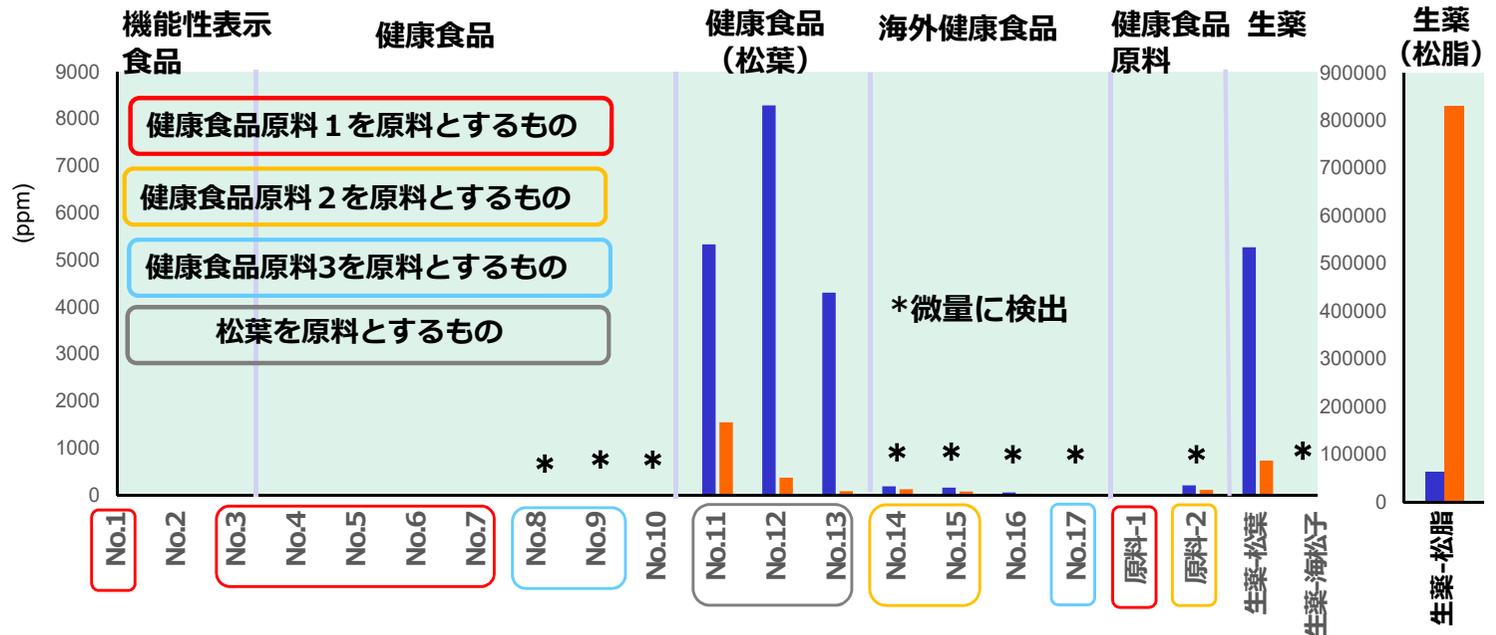
消費者庁への届け出件数が多い機能性表示食品の中から、健康食品と生薬に共通する植物素材を機能性関与成分としている製品を調査

1. イチョウ葉由来フラボノイド
2. 葛の花由来イソフラボン
3. 大麦βグルカン
4. 松樹皮由来プロシアニジン
5. 甘草由来グラブリジン



松を含む健康食品、健康食品原料、生薬中の薬効成分含量

■ デヒドロアビエチン酸 (DhA) 、 ■ アビエチン酸 (AbA)



- ・ 生薬、松葉を原料とした健康食品、および海外製の健康食品原料（健康食品原料2・3）を用いた健康食品から薬効成分が検出された
- ・ 機能性表示食品、および健康食品原料1を用いた健康食品から薬効成分は検出されなかった

業務運営の効率化に関する事項

業務運営の効率化に関する目標を達成するためとるべき措置

1. 業務改善の取組に関する事項

(1) 効果的かつ効率的な業務運営

(2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置

(3) 業務運営の効率化に伴う経費節減

2. 業務の電子化に関する事項

評価項目 6

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

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H28年度:B H29年度:B)

I. 目標の内容

当該業務は、内容、予算配分及び人員配置等を弾力的に対応させる効果的かつ効率的な業務運営体制の確立、シナジー研究の推進に向けた組織再編やリソースの重点化、経費節減に向けた業務効率化や契約事務の適正化等に取り組むものである。

「運営会議の開催数12回以上」「定例研究発表会の開催件数17回以上」「評価委員会の開催数3回以上」という目標は、現中長期目標・計画初年度の実績値を勘案して設定したものである。

II. 目標と実績との比較

「運営会議の開催数12回以上」という目標に対して、平成30年度実績（13回）は達成度が108%である。

「定例研究発表会の開催件数17回以上」という目標に対して、平成30年度実績（17回）は達成度が100%である。

「評価委員会の開催数3回以上」という目標に対して、平成30年度実績（3回）は達成度が100%である。

III. その他考慮すべき要素

平成30年度においては、組織体制の強化等を図るため、医薬基盤研究所においては、5プロジェクトを増設した。また、国立健康・栄養研究所においては、研究所長直轄の研究室を設置した。

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これまでの研究成果等を基に将来構想検討委員会等において議論し、各研究プロジェクトの継続等の必要性について検討を行うとともに組織の見直しに関する議論を進めた。平成30年度においては組織体制の強化等を図るため、医薬基盤研究所には5プロジェクトを設置、国立健康・栄養研究所には研究所長直轄の研究室を設置した。
- 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。平成30年度においては、臨時で1回開催しており、合計13回開催した。
- 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7回（平成29年度実績：5回）、東京においては10回（平成29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30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16件約6.5億円、分担研究者として35件約2.3億円であった。また、44件の特許出願を行い、2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

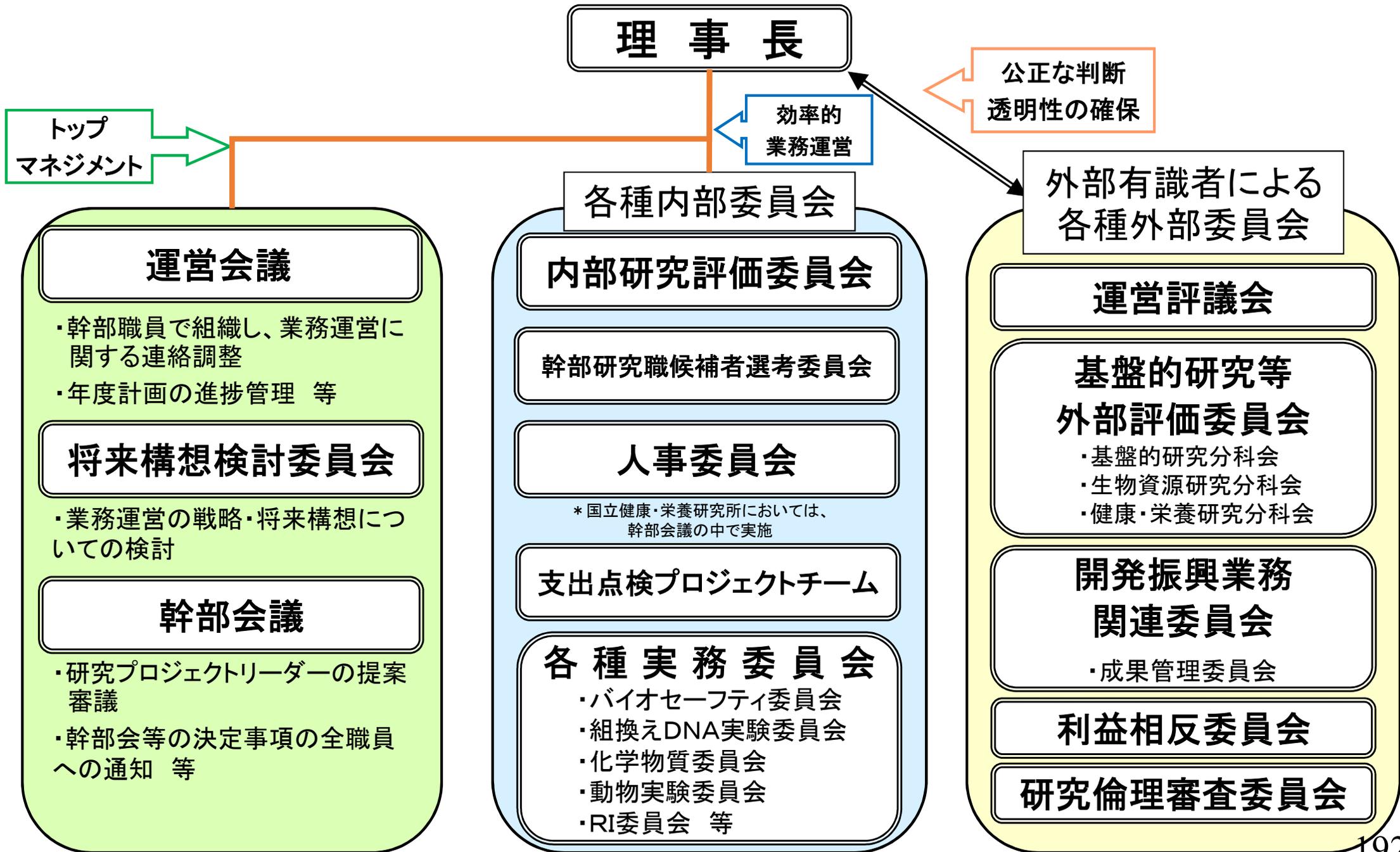
(3) 業務運営の効率化に伴う経費節減等

- 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30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）は全国为国家公務員全体の平均を下回っている（全国为国家公務員全体の平均を100とすると97.2）が、事務職員のラスパイレス指数（年齢勘案）は101.9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30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。
- 将来構想検討委員会において、法人全体の財務状況を把握するとともに、支出削減に向けた議論を進めた。

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



1. 業務改善の取組に関する事項 (2) 統合による新たな研究課題への取組

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」

研究所の職員等が一堂に会して、各研究者レベルでの研究成果を発表。

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」

各研究プロジェクト等における研究成果・業務実績についてリーダーが発表。

「定例研究発表会」

各研究プロジェクト当番制による研究成果の発表。

医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所間での研究成果を積極的に共有

研究所が自ら行う研究業務の評価

「内部評価委員会」

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

「外部評価委員会」

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

業務運営全般についての提言

「運営評議会」

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

業務計画の進捗や課題等を共有し、改善を検討

○統合による新たな研究課題としての相互作用に係る研究の推進

○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30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）） 101.9
（研究職） 97.2

☆ 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34人の少人数体制

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

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

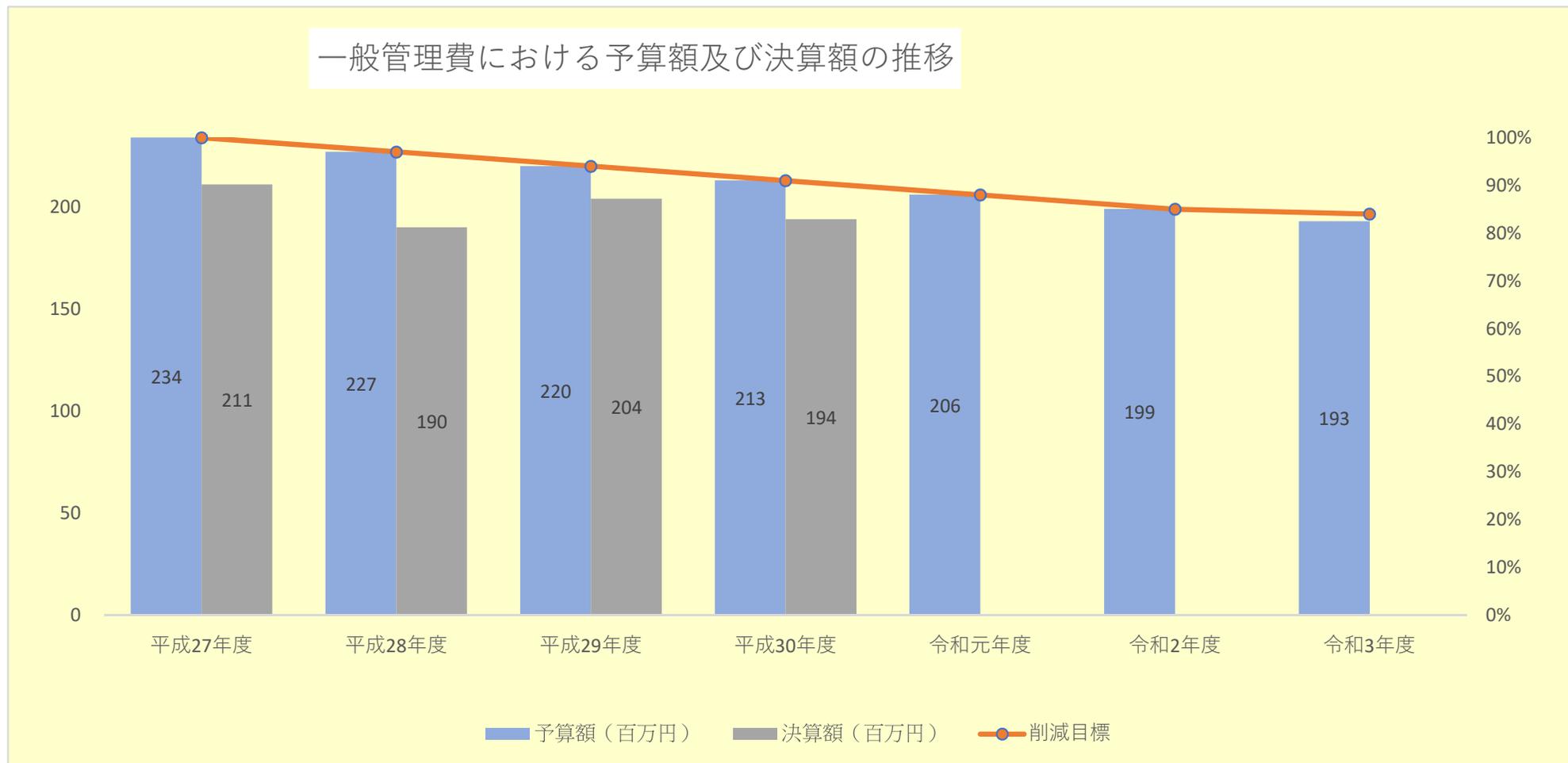
* 行政職俸給表（一）140,093人（「平成30年8月 国家公務員給与の概要」）

◎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。



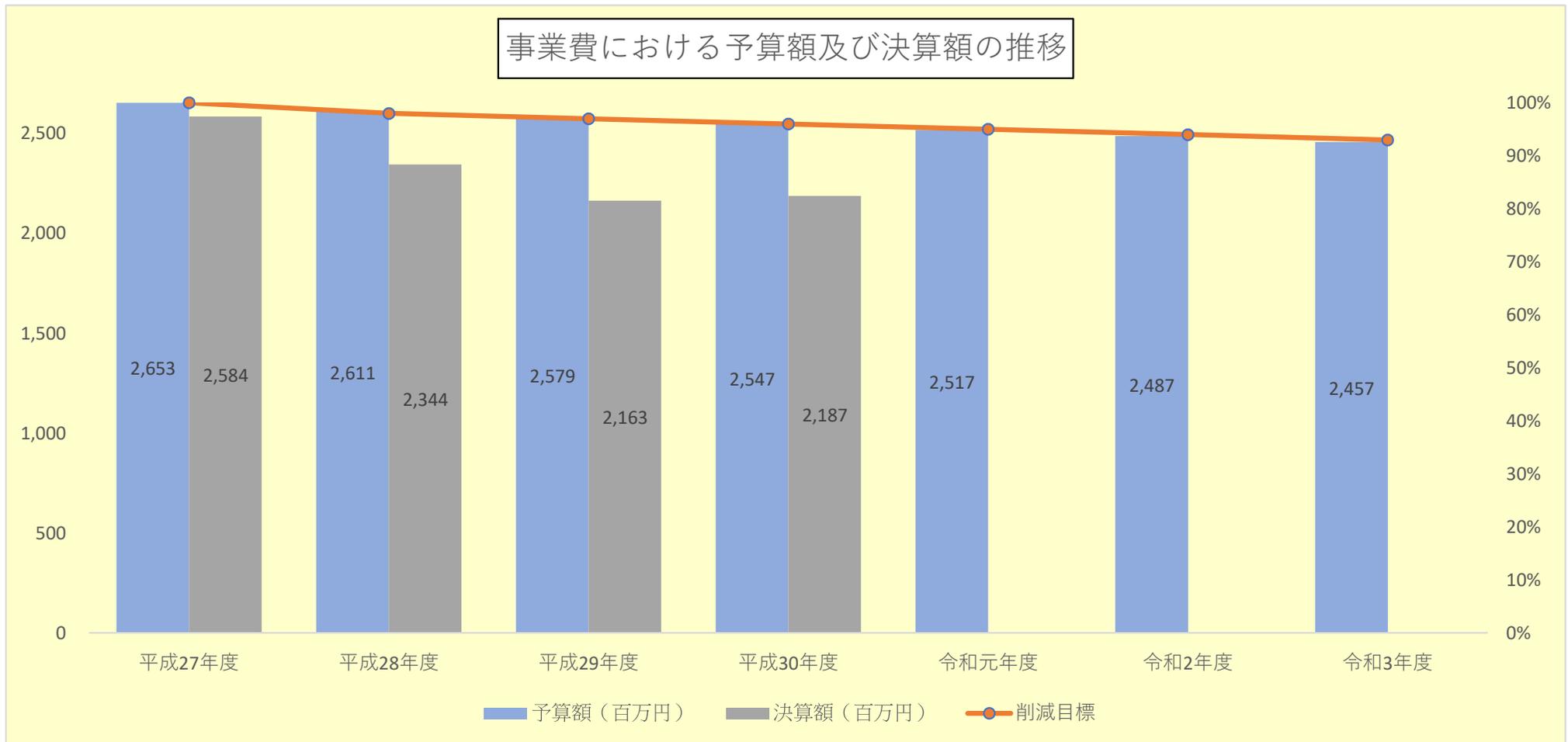
決算額は予算額に比べ91.2%となり、8.8%削減。

◎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85.8%となり14.2%削減。

◎知的財産管理及び研究費等の獲得状況

○特許等の実績

特 許 → **出願44件、登録2件**

論文発表 → **査読付論文掲載数 279報**
 うち、インパクトファクター2以上の論文：**192報**

学会発表 → **国際学会：119回**
国内学会：482回



◎業務の電子化

○AMED委託研究等の件数・金額

区分	平成30年度	
	件数	金額（千円）
AMED委託研究（代表課題）	16	651,870
AMED委託研究（分担課題）	35	234,249
厚生労働科学研究費補助金	11	74,858
文部科学研究費補助金	102	274,284
共同研究	82	474,620
受託研究	25	541,986
奨励寄附金	13	22,500

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

(過去の主務大臣評価 H28年度:B H29年度:B)

I. 目標の内容

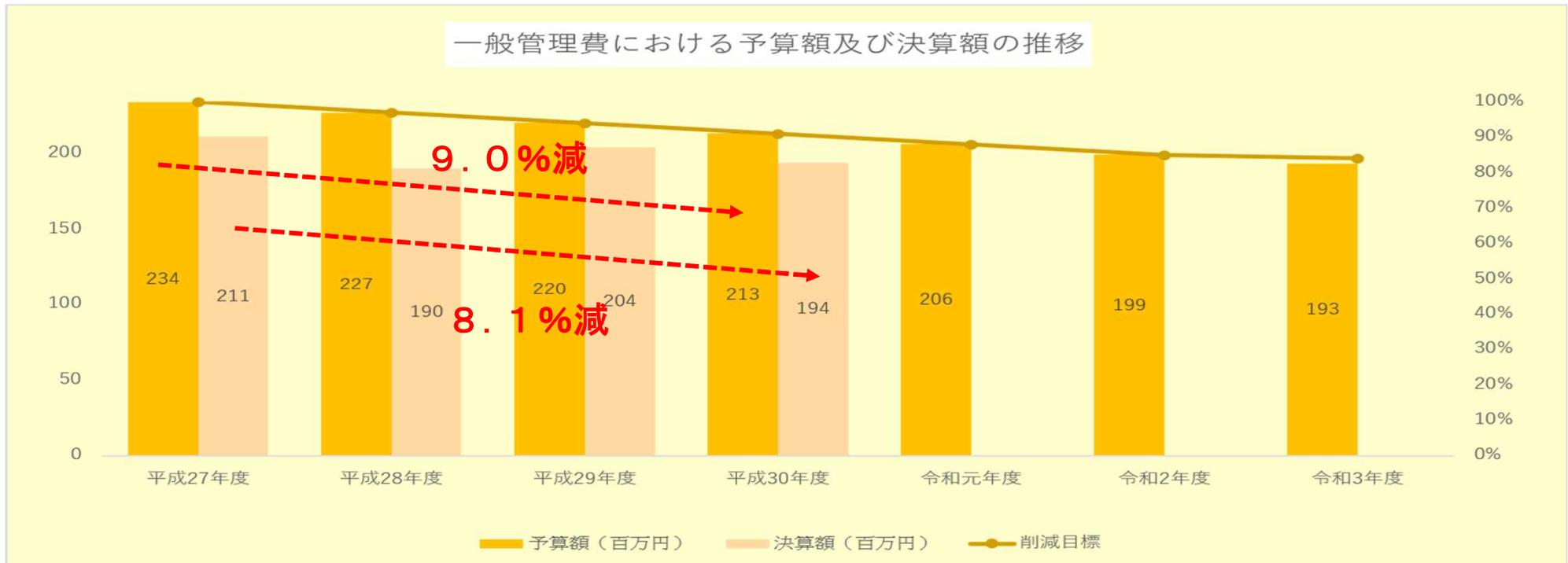
当該業務は、財務内容の改善を目指し、経費の削減を見込んだ中長期計画の予算を作成、運営費交付金以外の収入の確保、繰越欠損金の解消に取り組むものである。

平成27年度予算額にかかる一般管理費について、毎年一定割合(3.16%)を削減し、33年度までに17.5%削減する。

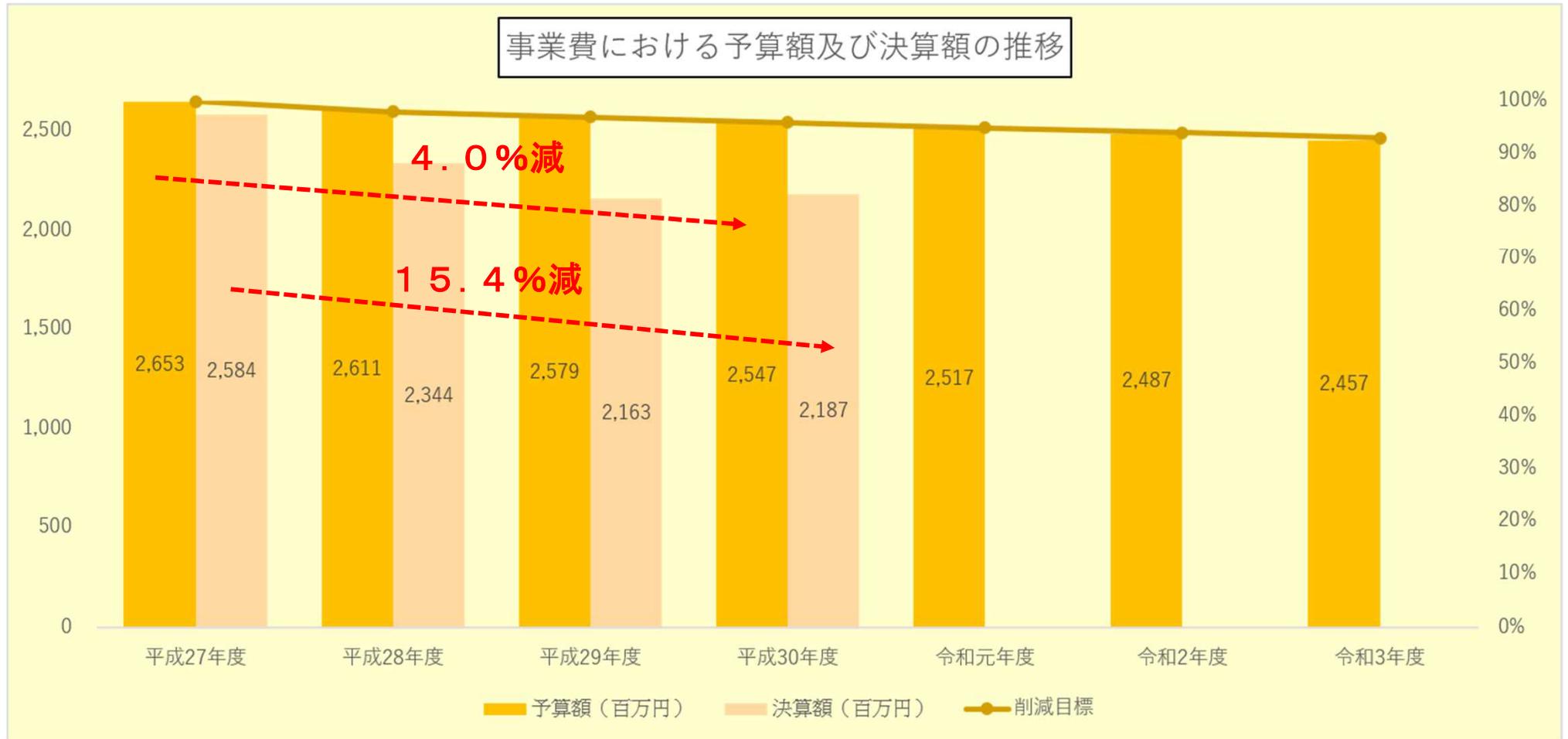
平成27年度予算額にかかる事業費(競争的資金を除く)について、毎年一定割合(1.21%)を削減し、33年度までに7%削減する。

II. 目標と実績との比較

一般管理費について、平成30年度予算額は対平成27年度で9.0%削減した。平成30年度決算額についても対平成27年度で8.1%削減した。



事業費（競争的資金を除く）について、平成30年度予算額は対平成27年度で4.0%削減した。平成30年度決算額についても対平成27年度で15.4%削減した。



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

つくば市に所有しているつくば並木3丁目住宅について、「独立行政法人の職員宿舎の見直しに関する実施計画（平成24年12月14日行政改革担当大臣決定）」において廃止予定とされたため、平成29年3月をもって居住者が全員退去し、国庫納付手続きを進めているところである。

○剰余金

開発振興勘定の利益剰余金は、前中期目標期間繰越積立金45,407千円、積立金1,625,623千円及び当期末処分利益85,865千円の合計1,756,894千円となった。

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

30年当期末処分利益 約0.86億円

(うち当期純損失 約2.6億円 前中期目標期間繰越積立金取崩額 約3.5億円)

(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。

30年度決算に係る積立金見込額 約0.86億円

(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

(過去の主務大臣評価 H28年度:B H29年度:C)

I. 目標の内容

当該業務は、「内部統制の充実」、「コンプライアンス、研究不正への対応、倫理の保持」、「情報公開の促進」、「施設及び設備の整備」、「運営費交付金以外の収入の確保」等に取り組むものである。

「運営評議会の開催件数 1 回以上」「一般公開等の開催数 5 回以上」「AMED委託研究費獲得件数（代表）32件以上」「AMED委託研究費獲得件数（分担）22件以上」という目標は、現中長期目標・計画初年度の実績値を勘案して設定したものである。

II. 目標と実績との比較

「運営評議会の開催件数 1 回以上」という目標に対して、平成30年度実績（1回）は達成度が100%である。

「一般公開等の開催数 5 回以上」という目標に対して、平成30年度実績（5回）は達成度が100%である。

「AMED委託研究費獲得件数（代表）32件以上」という目標に対して、平成30年度実績（16件）は達成度が50%である。

「AMED委託研究費獲得件数（分担）22件以上」という目標に対して、平成30年度実績（35件）は達成度が159%である。

III. その他考慮すべき要素

・平成30年度補正予算により薬用植物資源研究センター筑波研究部温室設備更改修工事等、令和元年度予算では同研究部施設・設備更新工事の予算を獲得した(令和元年度末竣工予定)。

・AMEDからの獲得金額や受託研究件数が減少したこともあり、外部研究資金全体では前年度から1,348百万円(37.2%)減少した。

・国立健康・栄養研究所におけるX線骨密度測定装置の操作に関する法令違反事例に対して、平成30年7月18日に出された第三者委員会による提言等を踏まえて、再発防止に向けた体制整備等を行った。

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

評価 指標

・具体的な取組事例に係る評価

モニタリング 指標

運営評議会の開催件数

主な業務実績等

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- 本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議を設置するとともに、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所のそれぞれに研究所の運営管理を協議する幹部会議を設置し、毎月一回定期的を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30年度においては、医薬基盤研究所で5プロジェクトを、国立健康・栄養研究所で研究所長直轄の研究室を設置した。
- 各研究分野について本研究所主催のセミナーを12回開催（平成29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29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7回（平成29年度実績：5回）、東京においては10回（平成29年度実績：11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30年11月に開催し、平成29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。
- 施設設備の計画的な整備のための予算の確保を図り、その結果、平成30年度補正予算により薬用植物資源研究センター筑波研究部温室設備更改修工事等、平成31年度予算では同研究部施設・設備更新工事の予算を獲得した(平成31年度末竣工予定)。
- 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に基づいて運用する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、平成30年度は353,899千円を取崩し、期末残高は45,407千円となった。
- 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）

主な業務実績等

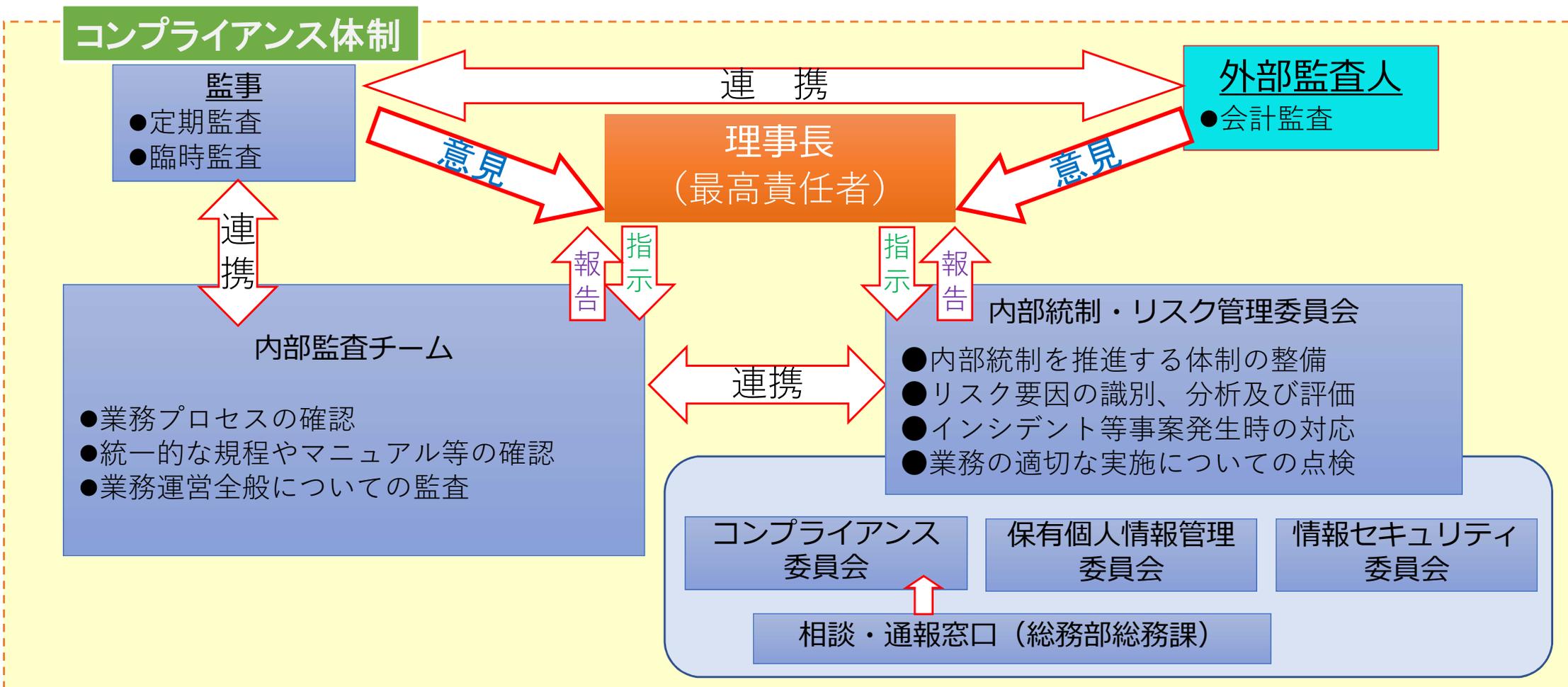
その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- 国立健康・栄養研究所における、X線骨密度測定装置の操作に関する法令違反事例に対して、平成30年7月18日に出された第三者委員会による提言を踏まえて、以下により再発防止に向けた体制整備等を行った。
 - ・法令遵守と倫理教育の徹底を図るため、コンプライアンス研修、研究倫理研修等を通じ、職員の再教育を実施。
 - ・平成30年9月28日に健栄研リスク管理委員会を設置、健栄研のすべての機器について、関係法令の確認、使用手続、管理責任者などの整理を行った。
 - ・内部統制システムを強化するため、法人としての内部統制・リスク管理委員会を設置し、平成31年3月26日に開催、内部統制システムの運用状況の点検、課題と対応等の検討を実施。
 - ・健栄研機器適正管理規程を策定し、健栄研機器適正管理委員会において、遵守すべき法律の再度確認を行い、操作体制、使用手順、管理体制等を確認するとともに、各機器利用者に対する研修の実施。
 - ・倫理審査の徹底及び監査等の徹底を図るため、健栄研機器適正管理規程の策定を踏まえ、研究倫理申請及び報告の様式を改正
 - ・不適合報告対象11研究についてHPで公表するとともに、自己点検及び内部監査を実施し、その結果を研究倫理審査委員会に報告。

○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

コンプライアンス委員会及び関係者の連携によるコンプライアンス推進



コンプライアンスの強化に関する取組

- ・「内部統制・リスク管理委員会」を設置
- ・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
- ・コンプライアンスに関する研修について実施

○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30年度 12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30年度 基盤研：7回 健栄研：10回）
- ・ 他機関開催のセミナーへの参加（平成30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
- ・ マインドフルネスを活用したリーダーシップに関する研修を実施
- ・ 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29年度の業績評価を踏まえ、平成30年度賞与において反映

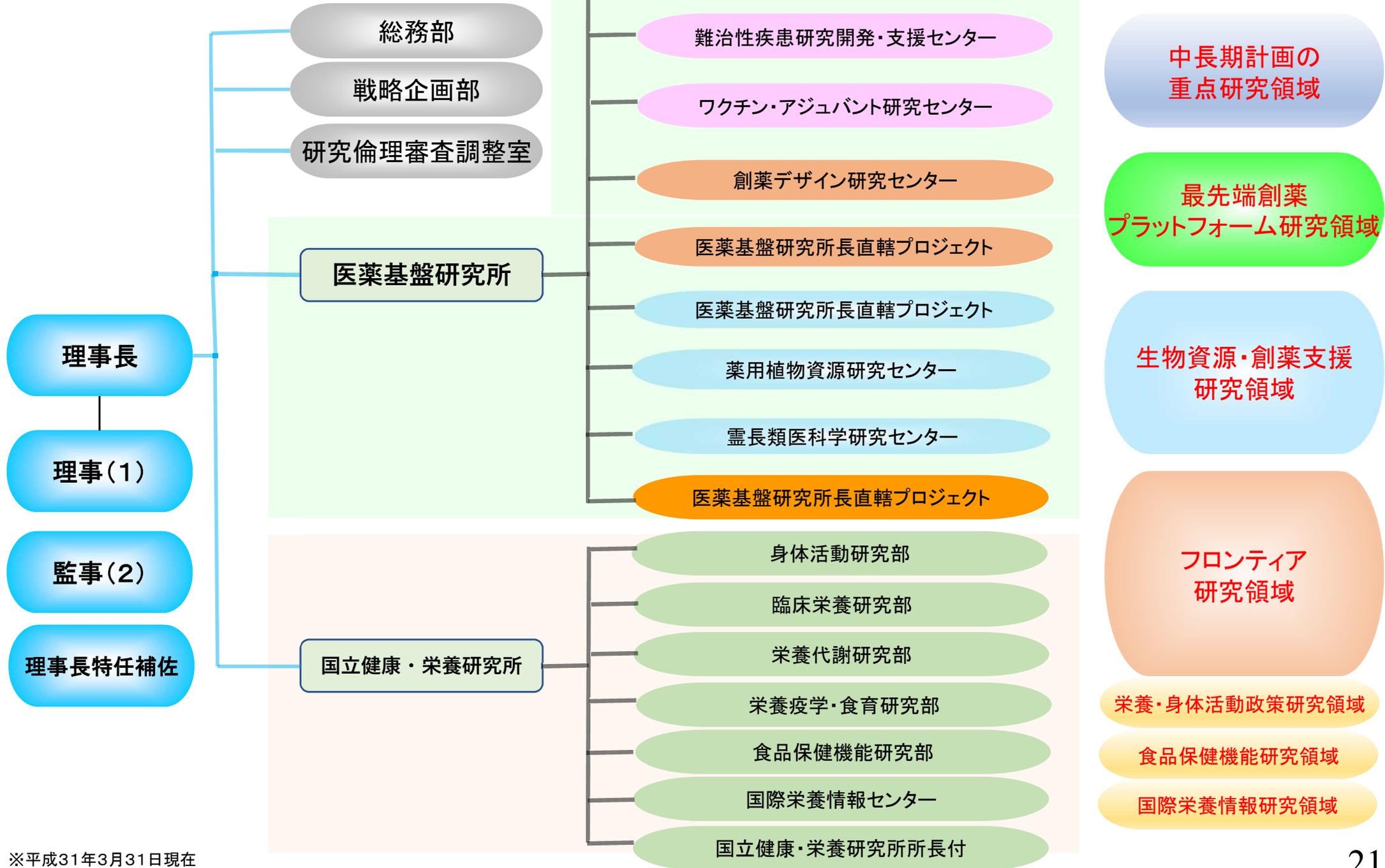
クロスアポイントメント制度の導入

- ・ クロスアポイントメント協定を1大学と実施、2大学と新たに締結

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

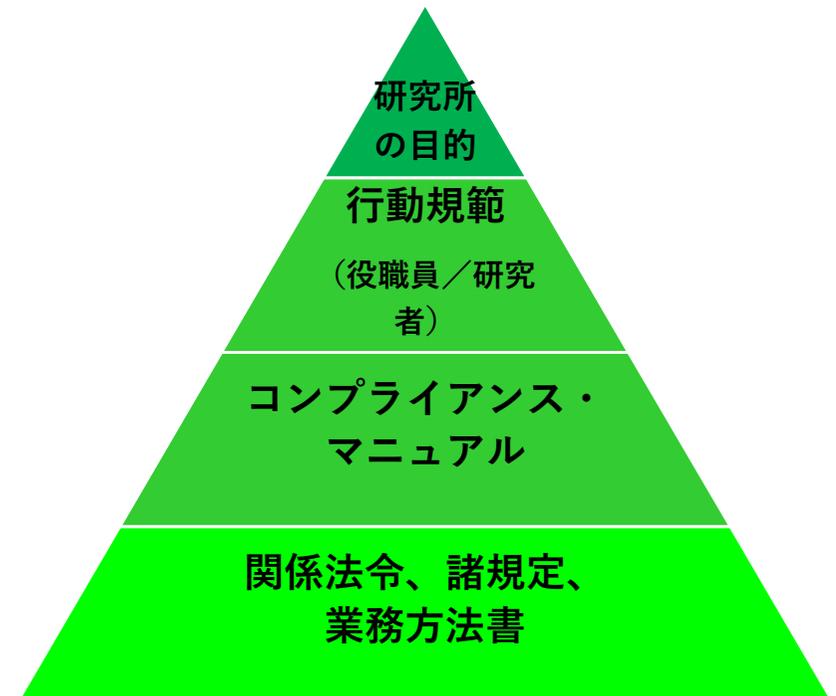
・全体的事項：社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
・その他：倫理規程、兼業規程の遵守、利益相反行為の禁止、株式取引、情報管理 など

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
- ・ 「内部統制・リスク管理委員会」を設置（平成31年3月）
- ・ 研究倫理研修（全所）、コンプライアンスに関する研修（健栄研2回）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

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

・研究費の追加交付
 ・プロジェクトの必要性検討

○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

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

チップつめ競争



白衣を着て
ちびっこ博士になろう!

各イベントの印象度「よい」がほぼ100%
(アンケート結果より)

地域密着型イベントとしての定着

来場者数の経緯

- ・平成27年度 1,070名
- ・平成28年度 1,120名
- ・平成29年度 1,275名
- ・平成30年度 1,370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27年度 82%
- ・平成28年度 86%
- ・平成29年度 77%
- ・平成30年度 85%

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

○つくば薬用植物資源センター一般公開

→192名が来場(平成29年度:236名)

○種子島薬用植物資源センター一般公開

→106名が来場(平成29年度:94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

→399名が来場(平成29年度:379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」

→312名が来場(平成29年度:468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に基づく運用 等

○施設及び設備に関する事項

①並木3丁目住宅の国庫納付

つくば市に所有しているつくば並木3丁目住宅について、「独立行政法人の職員宿舎の見直しに関する実施計画（平成24年12月14日行政改革担当大臣決定）」において廃止予定とされたため、平成29年3月をもって居住者が全員退去し、国庫納付手続きを進めているところである。

②施設整備費補助金による整備

平成30年度補正予算により薬用植物資源研究センター筑波研究部温室設備更改修工事等の予算を確保した。竣工は令和元年度末予定。

○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29年度（参考）		平成30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	8	89,960	11	74,858
うち主任研究者分	4	85,010	2	66,282
文部科学研究費補助金	93	271,390	102	274,284
うち主任研究者分	62	257,383	63	252,120
A M E D 委託費	49	2,122,685	51	886,119
うち主任研究者分	17	1,949,926	16	234,249
共同研究費	111	388,006	82	474,620
その他受託研究費	31	713,970	25	541,986
奨励寄付金	14	35,874	13	22,500
合 計		3,621,885		2,274,367

- AMED委託費や、受託研究件数が減少したこともあり、全体では前年度と比較して約13億円の減少となった。
 ○厚生労働科学研究費補助金及び文部科学研究費補助金については外部研究資金として取り扱っていない。
 ただし、間接経費については財務諸表で管理し、外部研究資金として取り扱っている。