

令和2年度業務実績概要資料

目次

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の概要	1
(令和2年度業務実績報告)	
Part 1. 医薬品等に関する事項（基盤的技術の研究及び創薬等支援）	2
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）	29
Part 3. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	38
Part 4. 健康と栄養に関する事項	41
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	56
Part 6. 業務運営の効率化に関する事項	64
Part 7. 財務に関する事項	66
Part 8. その他業務運営に関する事項	69

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

沿革・組織

- 【創 設】平成27年4月1日
- 【本部所在地】大阪府茨木市 彩都ライフサイエンスパーク
- 【主な組織】理事長、理事、監事(非常勤2名)
- 【職員数(常勤)】 118人(令和2年度末時点)
- 【令和2年度予算】38.4億円(運営費交付金)

※参考:令和元年度職員数117名

※参考:令和元年度予算36.9億円



目 的

- 医薬品等及び生物資源の開発に資することとなる共通的な研究、民間等において行われる研究及び開発の振興等の業務を行うことにより、医薬品技術等の向上のための基盤の整備を図り、もって、国民の保健の向上を図る。
- 国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究並びに国民の栄養その他国民の食生活に関する調査及び研究等を行うことにより、公衆衛生の向上及び増進を図る。

業務内容

- ① 医薬品等の開発に資する基盤的技術の研究開発及び創薬支援
- ② 医薬品等の開発に必要な生物資源の研究開発及び供給
- ③ 希少疾病用医薬品等・特定用途医薬品等の開発振興
- ④ 国民の健康の保持及び増進に関する調査・研究
- ⑤ 国民の栄養その他国民の食生活の調査・研究
- ⑥ 食品についての栄養生理学上の試験

医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

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

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

重要度 高

自己評価 S

(過去の主務大臣評価 H27年度：A H28年度：S H29年度：A H30年度：A R1年度：A)

I 中長期目標の内容

当該業務は、難病対策、新興・再興感染症対策、迅速な新薬等の開発、抗体・核酸医薬等の開発の推進等の国の政策課題の解決と国の経済成長に寄与することを目標に、「難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援」「ワクチン等の研究開発及び創薬等支援」「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」「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」に取り組むものである。

目標は「①共同研究件数13件以上」「②特許出願件数8件以上」「③査読付き論文発表件数76報以上」「④学会発表件数256回以上」であり、前中期目標・計画期間中(5年間)の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達	成	成	度	度
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共同研究実施件数 (目標値：13件以上)	71件	546%	808%	715%	438%	223%	146%
	②特許出願件数 (目標値：8件以上)	47件	588%	388%	715%	425%	213%	163%
	③査読付き論文発表件数 (目標値：76報以上)	122報	161%	159%	133%	117%	126%	114%
	④学会発表件数 (目標値：256回以上)	215回	84%	142%	136%	116%	98%	104%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
①共同研究実施件数 （目標値：13件以上）	②アカデミア、企業との情報交換及び共同研究実施に積極的に取り組んだことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
②特許出願件数 （目標値：8件以上）	②企業との共同研究の増加により、共同での特許出願等が増加したことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
③査読付き論文発表件数 （目標値：76報以上）	②外部資金の獲得や共同研究の増加等により、論文化可能な研究成果が多く創出できたことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
架橋型人工核酸 (LNA) を高精度かつ迅速に転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発と、これにより世界で初めてLNAを含む人工核酸アプタマーの創出に成功。改変ポリメラーゼに関する特許も取得するとともに、産学への試料提供、企業との創薬研究を開始。	核酸医薬の大きな課題が、生体内分解性であったが、本改変ポリメラーゼの開発により、生体内で分解されにくい架橋型人工核酸(LNA)の酵素合成を実用化可能なレベルまで引き上げることに成功した(既存技術の25倍以上の伸長速度かつ10倍以上の正確性)。また、既存技術では達成不可能であった、1000塩基以上の酵素合成も実現した。本改変ポリメラーゼによるLNAを含む人工核酸アプタマーの合成成功はこれまで分解性や合成困難を理由に実用化研究開発が行えなかった領域での核酸医薬の実用化を切り開く画期的な創薬基盤技術開発と位置付けられる。 同改変ポリメラーゼは、2021年1月に、国内特許を取得した。また、改変ポリメラーゼはまだ試薬として未発売であるが、本国内外の産学様々な機関より、試料提供依頼を受けており、製薬企業との人工核酸医薬品開発の共同研究にもつながっている。 共同研究、特許、論文発表等で極めて高い実績を上げている他、難病、ワクチン、安全性評価系、本件以外の抗体核酸医薬やAIを用いた創薬、安全性評価系研究で実績を上げている状況を踏まえ、特に人工核酸合成に関する改変ポリメラーゼ開発の成果があったことから、自己評定をSとした。

バイオインフォマティクスプロジェクトの今年度の成果サマリー

創薬プロセス



創薬ターゲットの枯渇

1. 創薬標的探索のためのAI開発 (PRISM AI)

- ・ 疾患統合データベース・知識ベースの拡張
- ・ 患者層別化AIを用いた臨床情報の解析によるIPF創薬標的候補の提示
- ・ 研究成果（データベース・AI）の共有に向けたオープンプラットフォームの構築

臨床試験中の新薬候補化合物のドロップアウト

2. 薬物動態・毒性予測の統合プラットフォーム（AMED次世代AI創薬）

- ・ 薬物動態統合解析プラットフォームの利用促進
- ・ ヒアリングを基にした解析機能の改良
- ・ システム継続更新を可能にする枠組み構築

バイオ医薬品による医療費の高騰

3. 次世代の低分子医薬品創成プラットフォームの構築

- ・ 複合体構造・実験データからのインシリコスクリーニングパイプラインを構築
- ・ 複数標的に対して低分子化合物の選別に成功
- ・ 分子動力学ベースのデザインプロトコルを構築

予防、その他

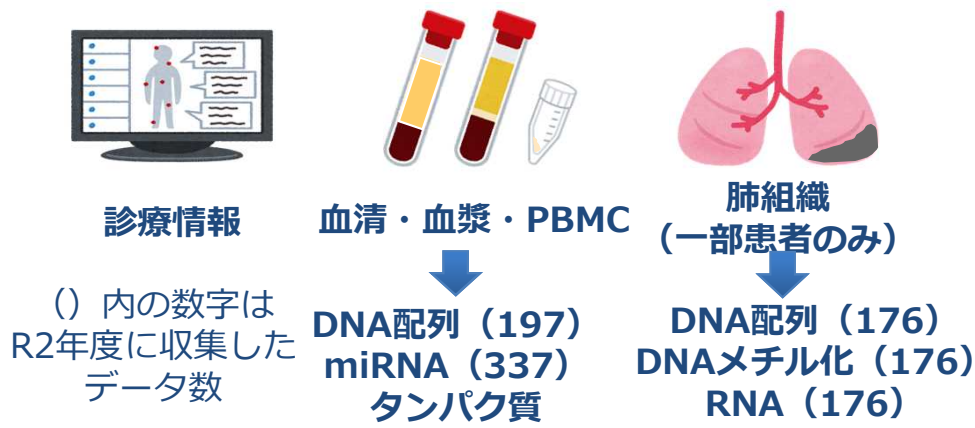
4. 腸内細菌叢と生活習慣データ等との関連解析および解析プラットフォームの開発

- ・ メタゲノムデータを解析、データベースに格納
- ・ MANTAを用いたNIBIOHNマイクロバイオームデータベース初版の完成

創薬標的探索のためのAI開発

①データ収集

・ IPFを含む間質性肺炎の診療情報・マルチオミクスデータを373症例（目標300）追加。累計883症例。



③結果解釈

・ 当研究室が開発・管理維持を行うデータウェアハウス（TargetMine）に3種の公共・市販DBを追加統合し、累計7種のDB追加による機能拡張を完了した。

・ 上記データ解析により見出されたタンパク質が、IPF患者の肺組織・病変部位において高発現していることを確認した。



②データ解析

・ 本事業で開発した患者層別化AIを用い、IPFの特徴と紐づけられたタンパク質数個を見出した。血清エクソソームのプロテオームデータと紐づいた診療情報をAIで解析し、データ駆動的に層別化と標的探索が可能であることを示した。また、数値データとカテゴリーデータの混在したデータにおいても本患者層別化AIが有用であることを示した。

典型的な IPF!

[胸水:n:]
[蜂巢肺:p:下葉|両側肺]
[牽引性気管支拡張:p:下葉|両側肺]
[網状影:p:下葉|両側肺]

タンパク質 A high
タンパク質 B high
タンパク質 C high

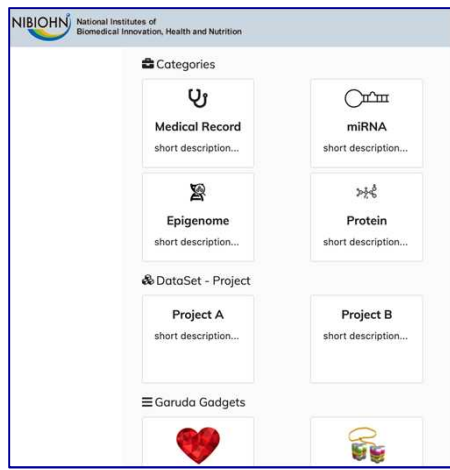
特許出願、論文投稿

④オープンプラットフォーム（OPF）

・ OPFの想定ユーザー（25社）の参加意欲に加え、国内外で先行して類似プラットフォームを運営している機関などの運営状況に関する先行事例調査を完了した。

・ OPFに搭載する臨床情報各項目の個人特定リスク評価と匿名加工方法の検討を完了した。

・ OSやプログラミング言語を問わずAIやDBを相互連結させることができる成果共有プラットフォームの設計及びプロトタイプ構築を完了した。



DruMAPのデータ及び予測モデルの更新・機能

統合データベースの拡充

2021/03/04 DruMAP Ver. 1.2	化合物数
基盤研での試験データ	480
公共データ(curated)	12,078
肝毒性 DBへのリンク	620
hERG データ	9,114
Cav, Kv, Nav データ	2,105
薬物動態予測データ	27,239
合計	30,631

予測モデルの再構築・DruMAPへの組み込み

薬物動態パラメータ	細胞・動物種・酵素種・手法	公開	論文
溶解度*	Dried-DMSO	●	
P-glycoprotein 輸送能*	ヒト	●*	Watanabe et al,2021*
脳ホモジネート結合*	ラット	●*	Watanabe et al,2021*
血漿タンパク結合(回帰)*	ラット	●*	Watanabe et al,2021*
血液血漿濃度比*	ラット	●*	
組織分布*	ラット	○	
中枢移行性*	ヒト・ラット	○	Watanabe et al,2021*

*; 2020年度に再構築したモデル (7)
*; 2020年度にDruMAPにて新たに公開したモデル (4)
*; 2020年度に発表した論文 (1報)

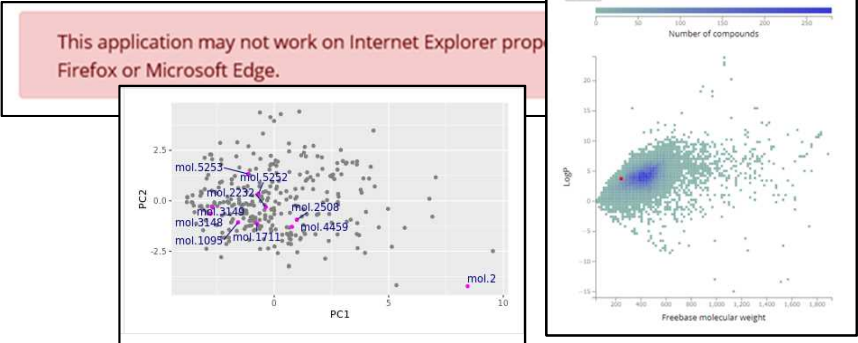
ヒアリングの実施によるユーザコメントに沿ったDruMAPの機能強化

- AMED創薬インフォマティクスプロジェクトにおける連携企業7社
(アステラス製薬/大塚製薬/小野薬品工業/第一三共/武田薬品工業/田辺三菱製薬/日本たばこ産業)
- 東京大学 装薬機構 構造展開ユニット
- 大阪大学 創薬センター 構造展開ユニット

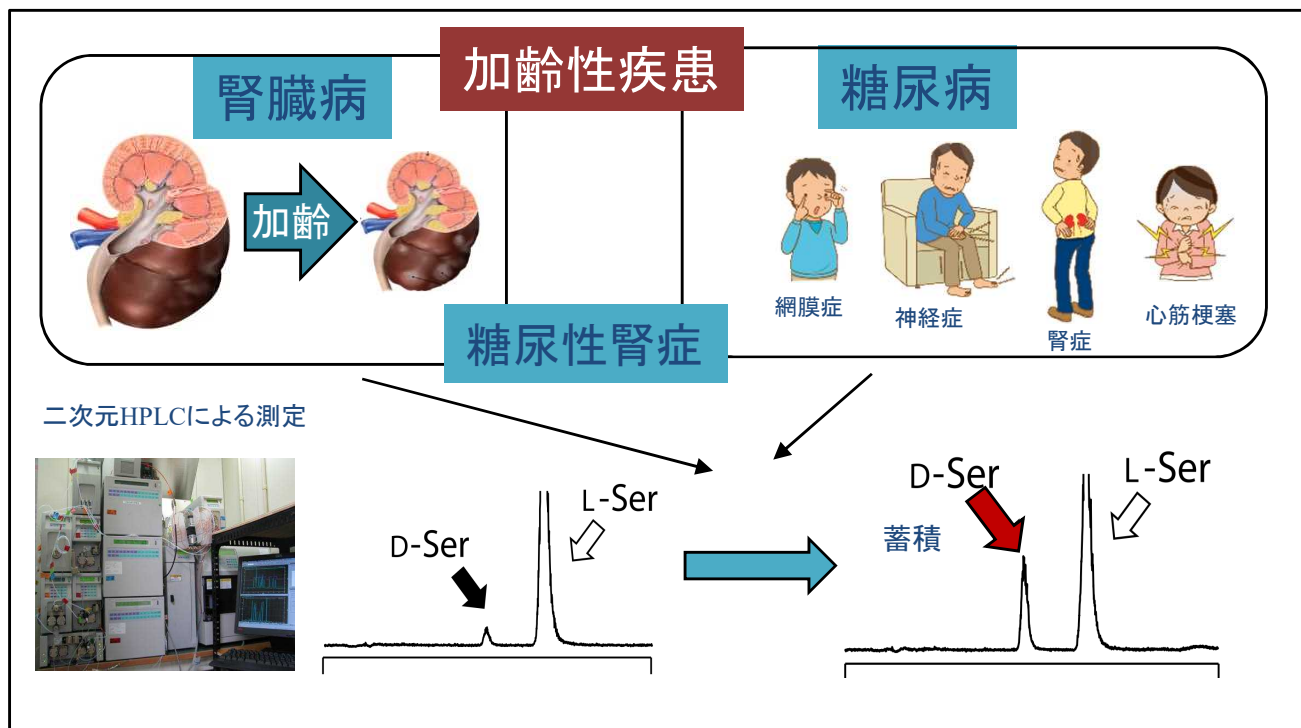
ユーザーコメントのリスト化

- ✓ 使用環境について
- ✓ 予測モデルのケミカルスペース表示
- ✓ 分類モデルの信頼度表示
- ✓ ダウンロード機能の追加
- ✓ 検索した化合物の表示にかかる時間短縮
- ✓ モデルのUpdate予定について
- ✓ セキュリティについて

DruMAPの改良への活用



D-アミノ酸による加齢性疾患の制御



全米医学アカデミー(NAM)が
提唱する「健康長寿に向けた
挑戦課題」に選定されました。

研究題名
「D-アミノ酸研究による加齢性疾患の
診断、治療法開発」



About Winners News Events Sign Up for Updates

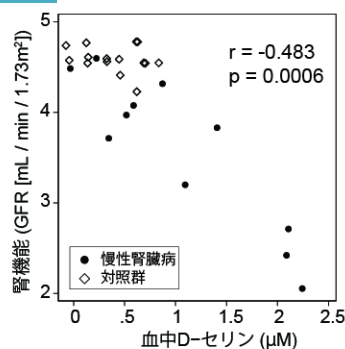
PROJECT DESCRIPTION

Development of Diagnosis and Therapeutics for
Age-related Diseases Through the Research of
D-amino Acids

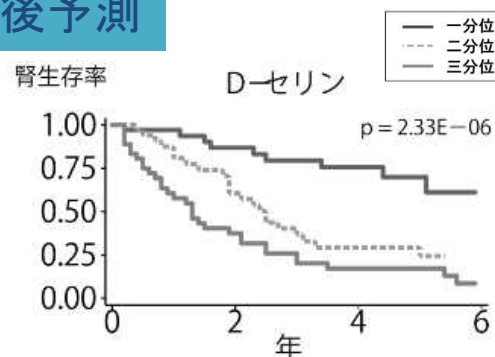
診断への
応用

治療
応用

早期診断



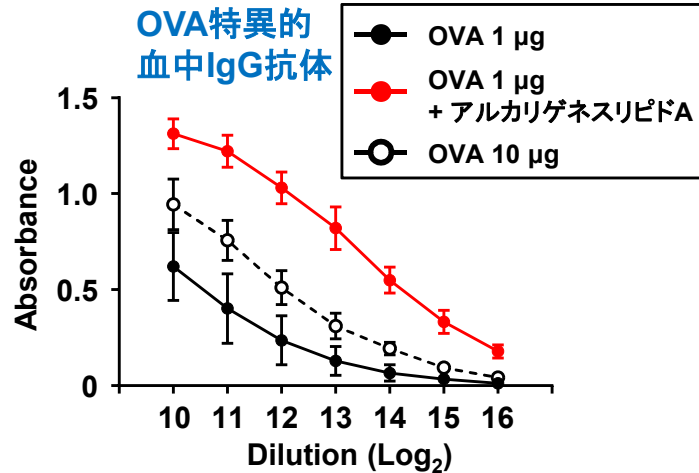
予後予測



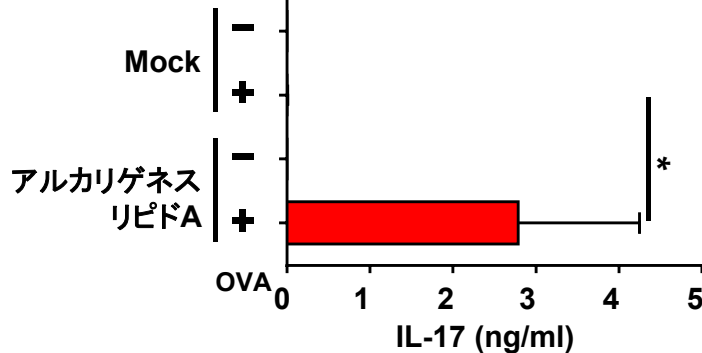
<https://healthylongevitychallenge.org/winners>

- ✓ LPSの活性中心であるリピドAの構造解明と全合成(阪大理・深瀬教授との共同研究)
- ✓ リピドAのアジュバント活性評価(論文発表2報+共著論文1報)

皮下免疫



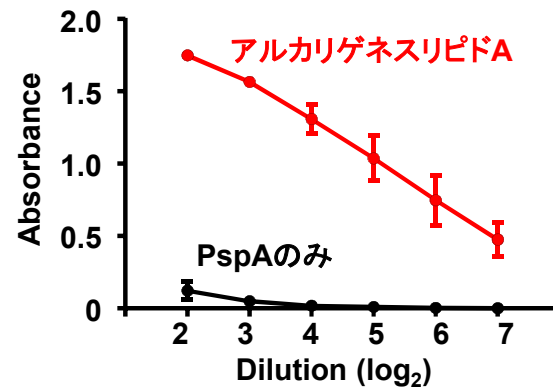
OVA特異的Th17応答



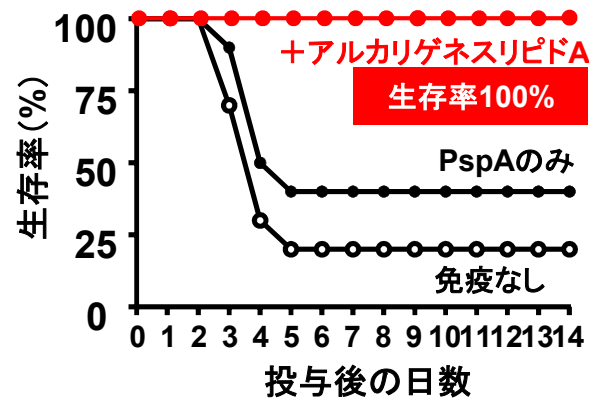
Wang et al, Vaccines (2020)

経鼻免疫

PspA特異的鼻腔IgA抗体



肺炎球菌感染における生存率



Yoshii et al, Microorganisms (2020)

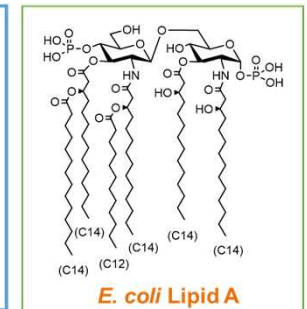
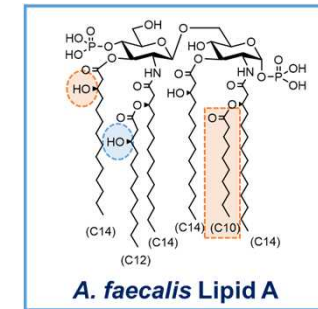


Fukase
Osaka Univ.

Shimoyama
Osaka Univ.

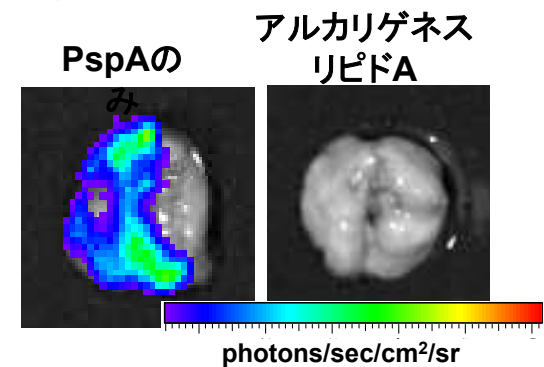
Fujimoto
Keio Univ.

Molinaro
Univ. of Naples Federico II



Shimoyama A et al, Angew Chem Int Ed Engl (2021)

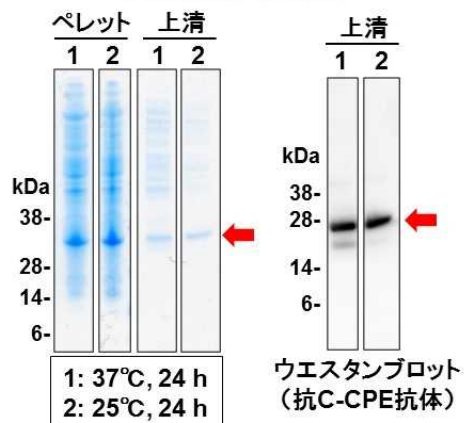
肺のex vivoイメージング



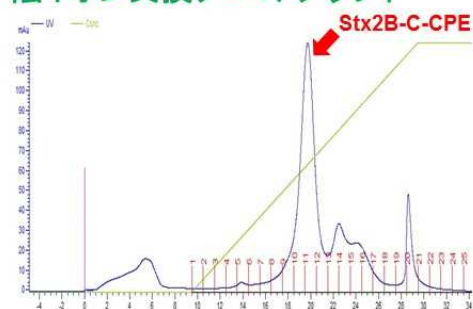
- ✓ ワクチン・製薬企業と共同でアジュバントとして開発中
- ✓ 試薬メーカーから発売予定(ライセンス契約中)

①多価食中毒ワクチンの製造システムの確立

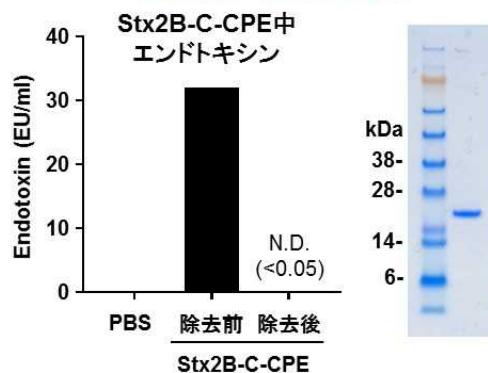
発現条件の検討



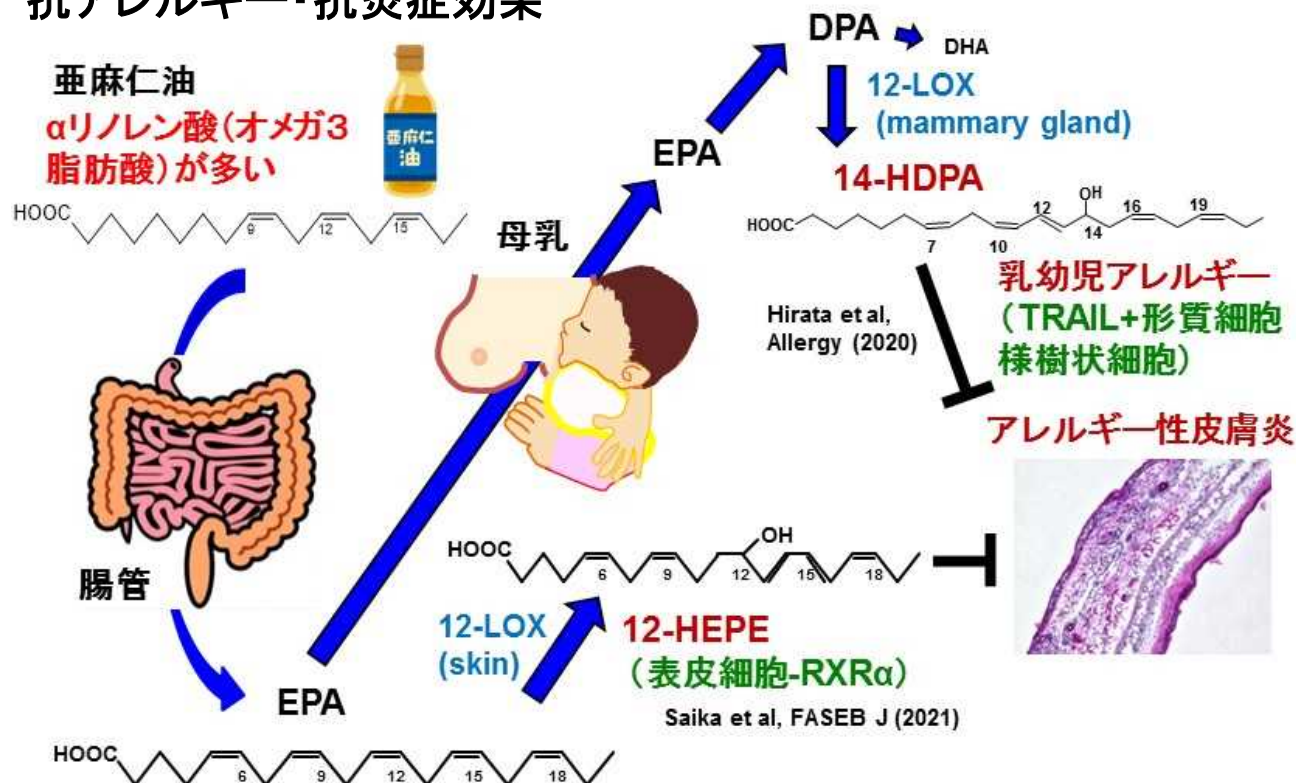
陰イオン交換クロマトグラフィー



エンドキシン除去

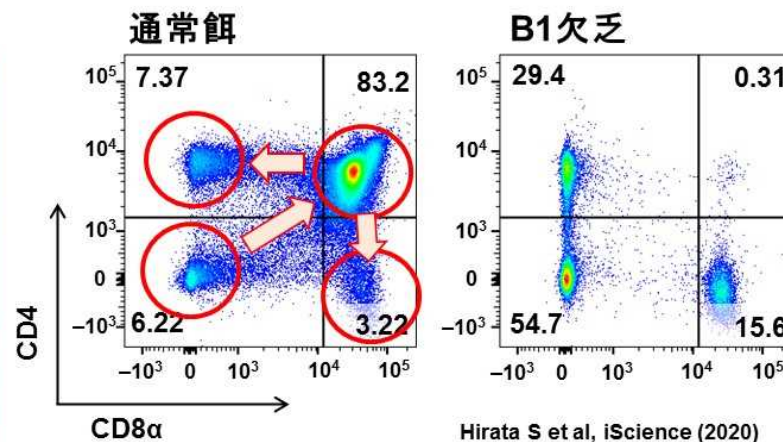


②アマニ油を摂取することで、体内で産生される脂質代謝物と抗アレルギー・抗炎症効果



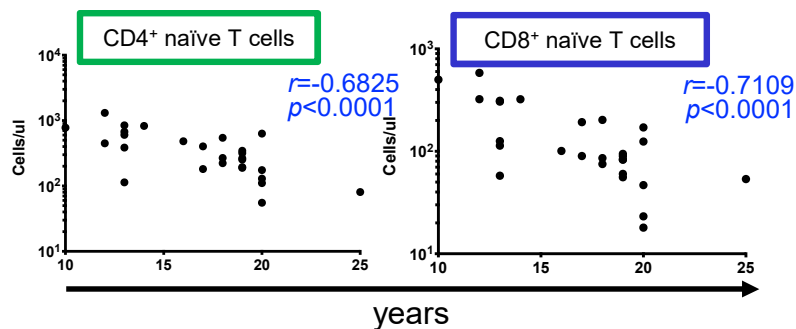
③胸腺でのT細胞分化におけるビタミンB1の役割

通常餌 B1欠乏

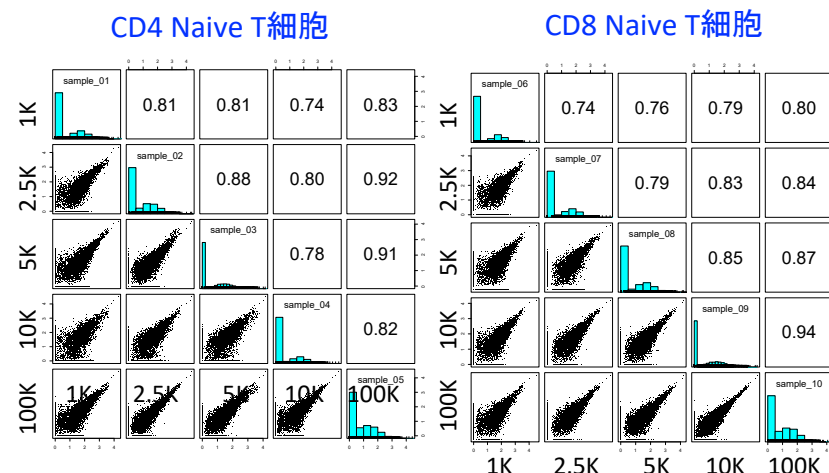
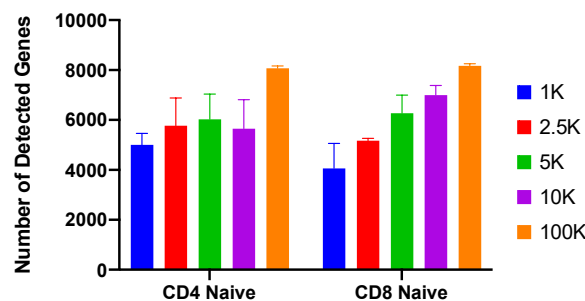
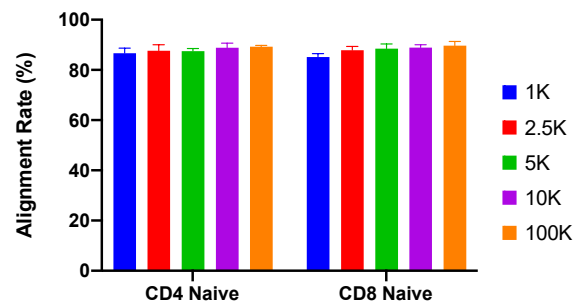
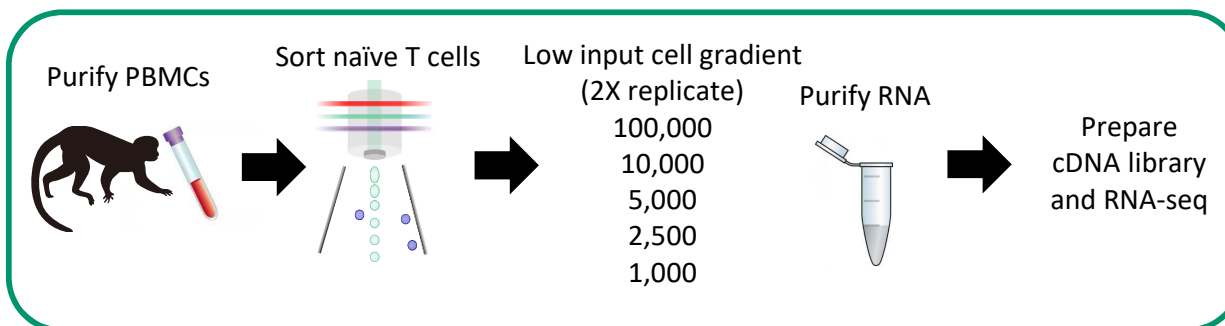


Naïve T細胞に着目したトランスクリプトーム解析基盤の構築、 及び特徴的なバーコードを付加している抗体染色による細胞表面抗原発現量解析による イムノマルチオミクスの基盤構築

Naïve T細胞は加齢に伴い減少する。



表現型、機能の解析については、少ない細胞数での評価系の確立が必要である。



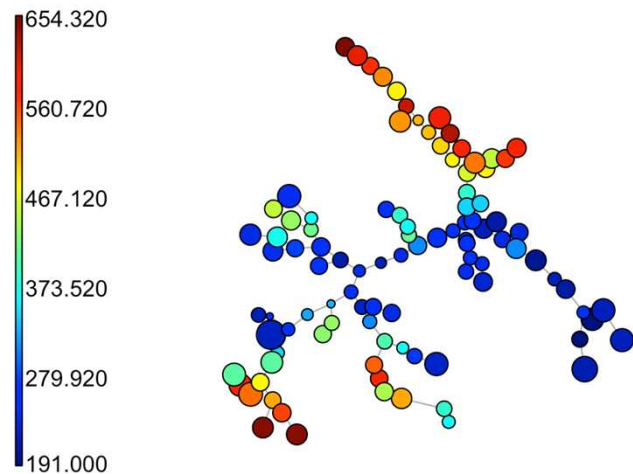
微量サンプルからのcDNAライブラリの構築とRNAseqでの検証

少量の細胞でも解析可能なトランスクリプトーム解析基盤を構築した。

ワクチン開発における前臨床試験、臨床試験における非ヒト霊長類動物モデルならびにヒト臨床検体をシームレスに解析可能な高次免疫学的解析プラットフォームを整備

Naïve T細胞に着目したトランスクリプトーム解析基盤の構築、
及び特徴的なバーコードを付加している抗体染色による細胞表面抗原発現量解析
によるイムノマルチオミクスの基盤構築

Hi-parameter flowcytometer



- 多検体処理
- レア集団の同定
- 抗原特異的細胞の好感度検出

Abseq (運用に着手)

細胞表面抗原の
核酸バーコード付き抗体での標識

単一細胞レベルでのライブラリ作製・
配列解析・mRNA/タンパク質の発現
定量

解析



- タンパク質と遺伝子の同時解析
- 共通の抗体クローンの使用により、フローサイトメーターとのシームレスな連携が可能

単一細胞レベルでの
高次免疫学的マルチオミクス解析

深層学習法を用いた毒性予測システムの開発

京都大学で開発された深層学習法（kGCN）の基礎技術を導入し、肝毒性を含む様々な毒性を化学構造から予測するモデルの構築に応用する。

【1. 遺伝毒性（Ames）】

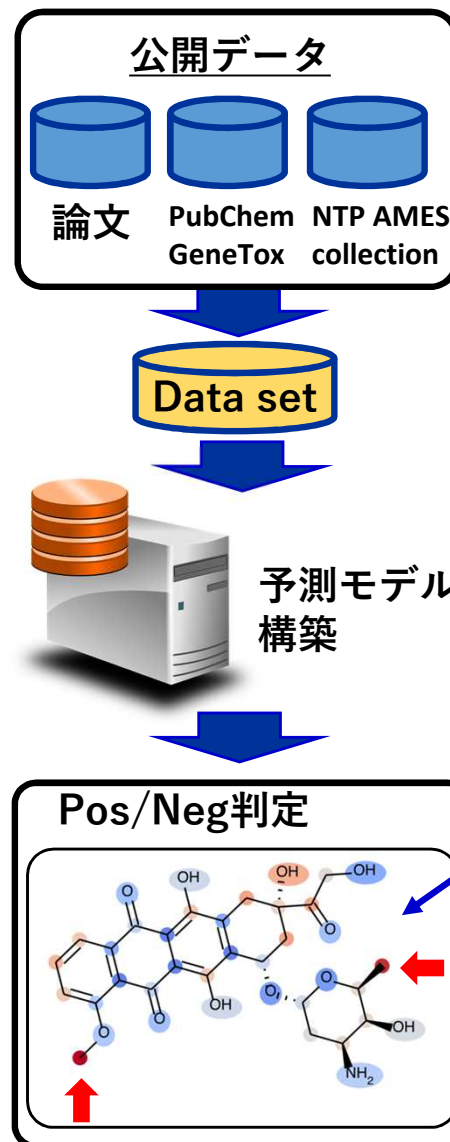


創薬の安全性研究において最も代表的な **killing factor** であり、一般的に開発中止要因となる。



医薬品規制調和国際会議ガイドライン（ICH-M7）にin silico評価系の利用が明文化されている。

高い予測性能、及び構造活性相関（SAR）に寄与する情報提供機能を兼ね備えた予測システムが必要



【2. 毒性予測モデル構築】

- ① 公開データを統合してデータセット構築
- ② kGCNを基本とし、種々の条件で検討

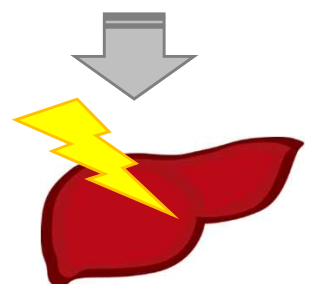
試作予測モデルの構築を達成

【3. 構築したモデルの強み】

Pos/Neg判定だけでなく、Pos判定に寄与する構造を**可視化**できる

⇒ SARに寄与する情報提供
⇒ 効率的な医薬品開発への貢献

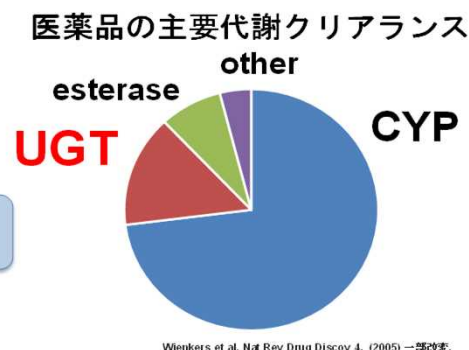
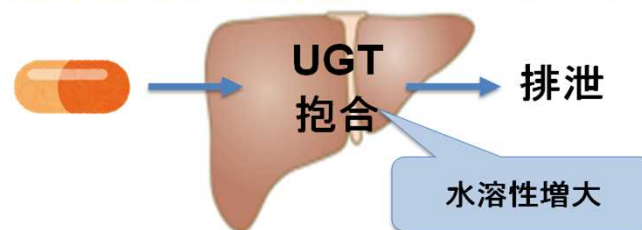
【背景】 現行の初代培養ヒト肝細胞を用いた肝毒性試験はコスト、安定供給などの種々の問題を抱えている。特に、特異的な薬物代謝酵素の薬物動態や毒性に及ぼす影響を評価可能な系は存在しない。そこで、ゲノム編集技術を用いて、特異的な薬物代謝酵素（R2年度はUGT1A1に着目）を欠損させたヒトiPS細胞由来肝細胞の開発と評価を試みた。



開発途中や
市販後の
肝毒性の判明

開発中止
市場撤退

薬物抱合酵素 UGT1A1

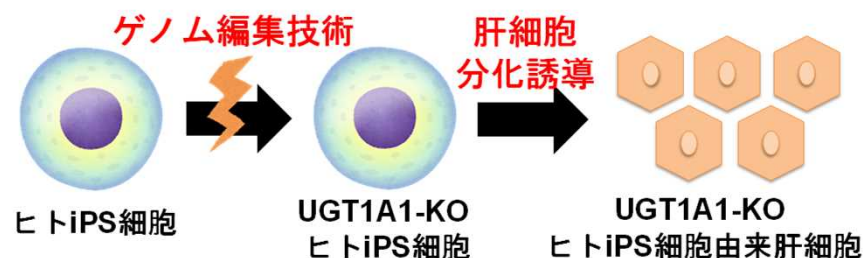


活性が低下する遺伝子多型が存在

- 1 : Crigler-Najjar症候群
- 2 : イリノテカン(抗がん剤)の代謝の個人差

代謝を早期に予測する
in vitro 評価系が必要

特異的な阻害剤がなく正確な評価が困難



ヒトiPS細胞とゲノム編集技術を用いて、UGT1A1-KO
ヒトiPS細胞由来肝細胞を作製し、創薬への応用を目指す



pubs.acs.org/JACS

Article

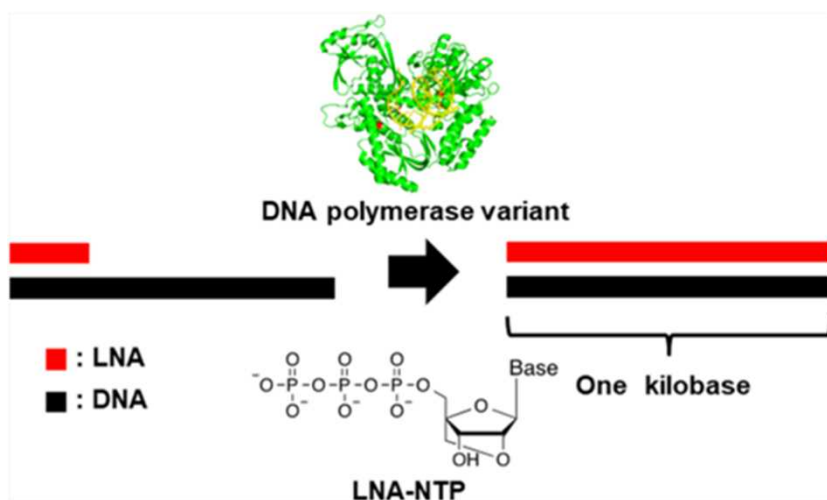
DNA Polymerase Variants with High Processivity and Accuracy for Encoding and Decoding Locked Nucleic Acid Sequences

Hidekazu Hoshino,^{*,||} Yuuya Kasahara, Masayasu Kuwahara,^{*,||} and Satoshi Obika

Author Information

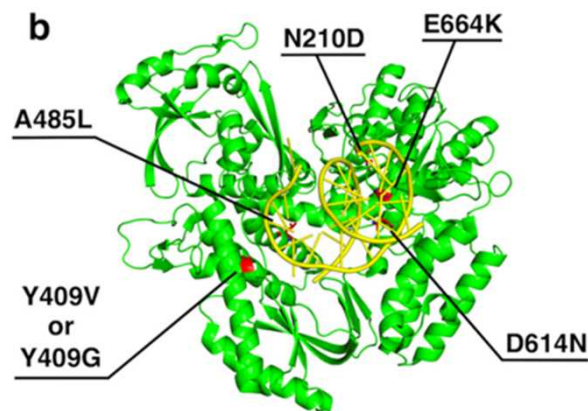
Hidekazu Hoshino, Yuuya Kasahara, and Satoshi Obika: National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition;
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Masayasu Kuwahara: Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University

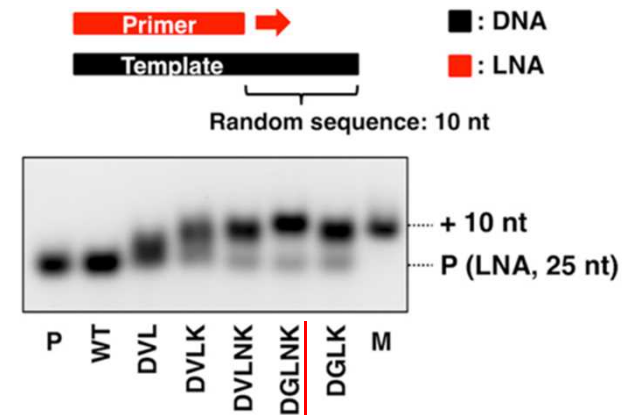


架橋型人工核酸（LNA）を高精度かつ迅速に転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼを用いて**世界で初めてLNAを含む人工核酸アプタマーを創出することに成功**

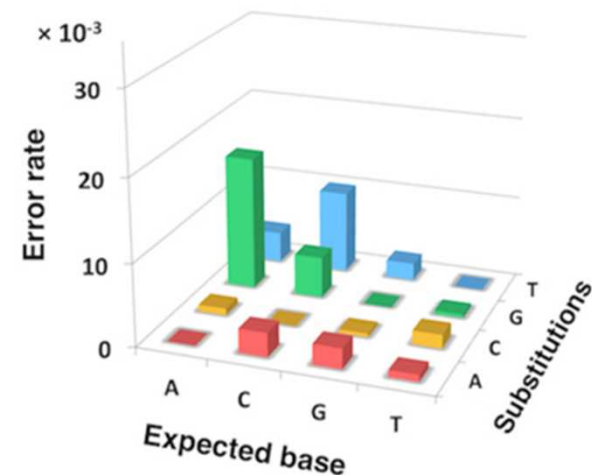
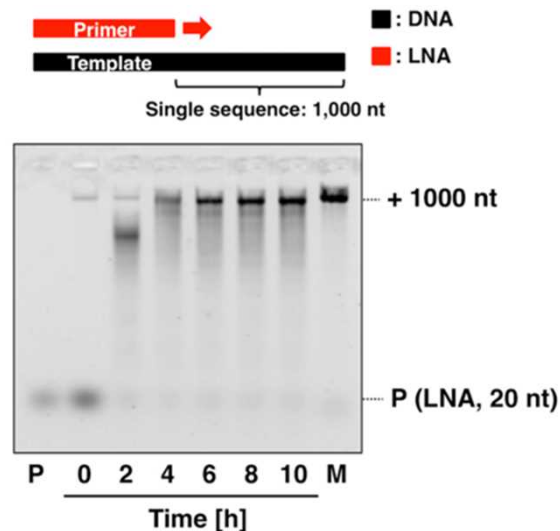
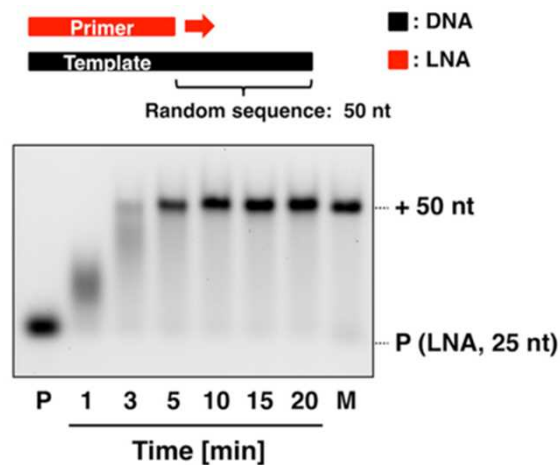
LNA：標的RNAへの結合性を高めつつ生体内で分解されにくくするために、核酸の糖部に人工的に架橋構造を加えた核酸誘導体である。



name	substitution
KOD D	N210D
KOD DL	N210D/A485L
KOD DLK	N210D/A485L/E664K
KOD DVL	N210D/Y409V/A485L
KOD DVLK	N210D/Y409V/A485L/E664K
KOD DGLK	N210D/Y409G/A485L/E664K
KOD DVLNK	N210D/Y409V/A485L/D614N/E664K
KOD DGLNK	N210D/Y409G/A485L/D614N/E664K



構造情報をもとに新規の変異を設計・導入し、優れたLNA伸長性能を有する**KOD DGLNKを開発**

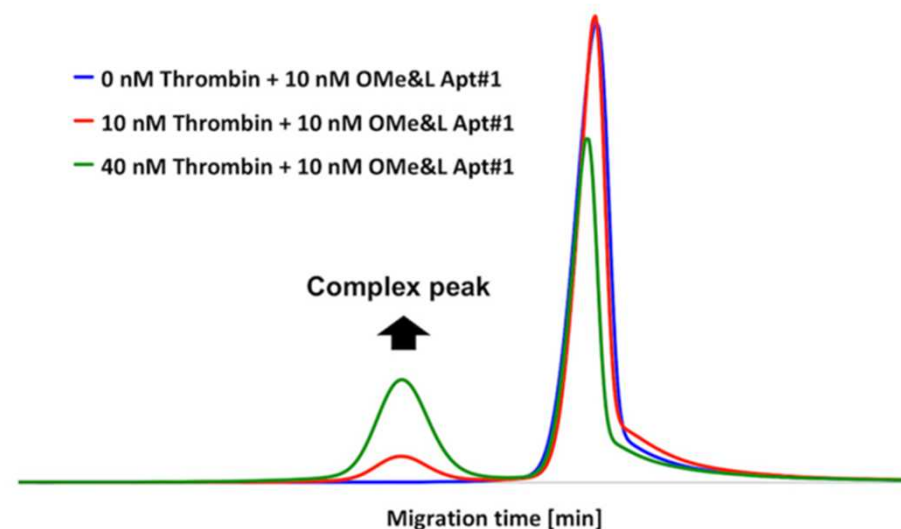


✓ KOD DGLNKはLNAを**10分程度で50塩基伸長可能**
従来技術：72塩基の伸長に6時間必要

✓ LNAを**1000塩基まで伸長可能**
他の人工核酸を含め**前例なし**

✓ 従来技術の**10倍以上の正確性**
Error rate : 5.8×10^{-3} /base

KOD DGLNKは高い伸長活性と正確性を兼ね備えた世界初のポリメラーゼ

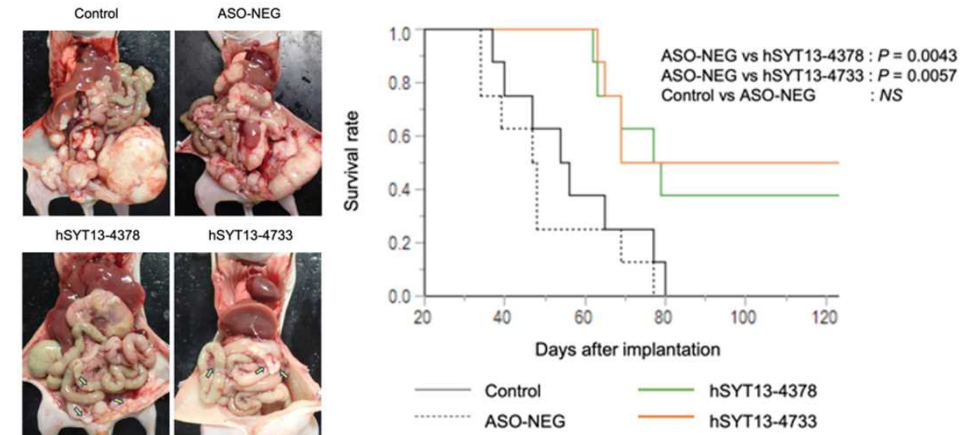
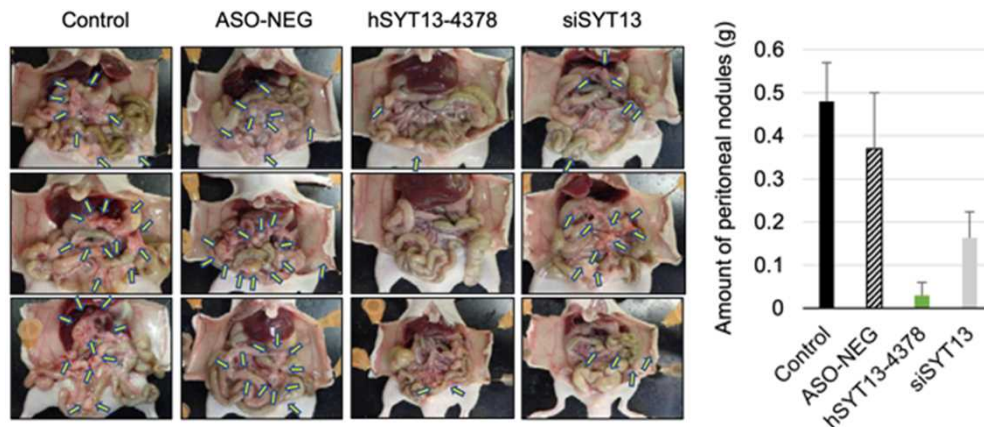


✓ 世界で初めてLNAを含む人工核酸アプターを創出することに成功


 自主創造
日本大学
 NIHON UNIVERSITY

17

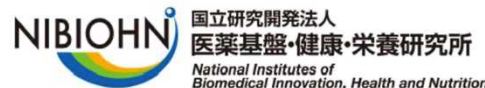
✓ 独自の配列設計プラットフォームを活用してSYT13に対するアンチセンス核酸を設計



✓ 開発したアンチセンス核酸はsiRNAを凌駕する腹膜播種進展抑制効果を持つ

✓ 腹腔内投与により腹膜播種形成を阻害し生存期間も延長

名古屋大学と合同でプレスリリースを実施



令和2年10月8日

Press Release

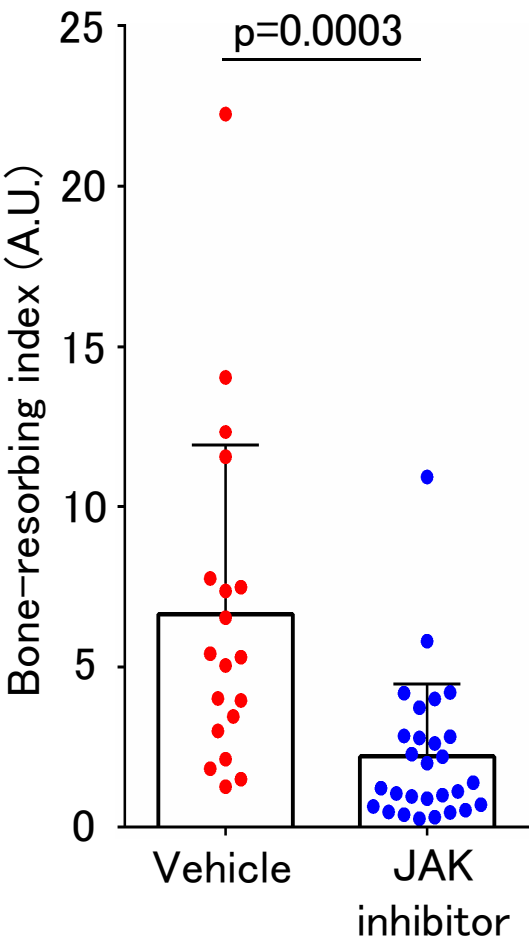
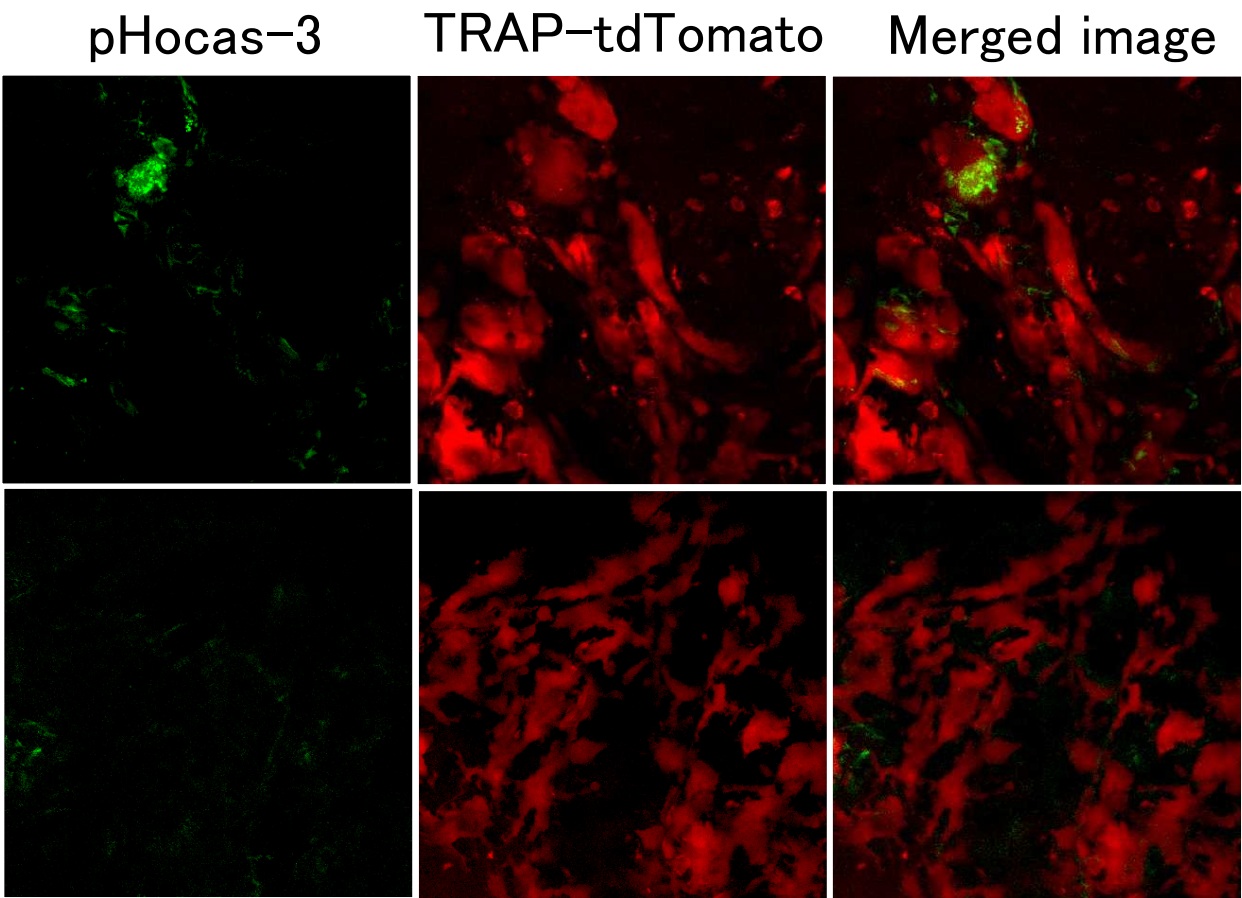
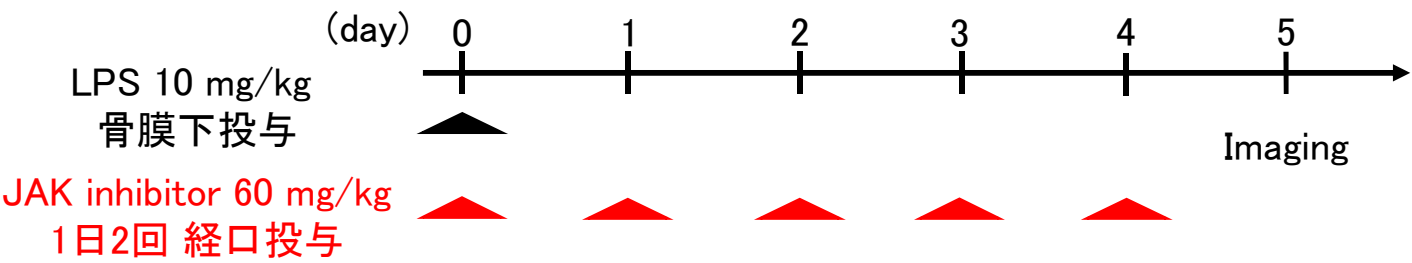
核酸医薬を用いた腹腔内治療で、
難治性の胃がん腹膜播種（ふくまはしゅ）を治療する
～がん細胞を直接攻撃する次世代医薬の開発へ～

- PCT出願：「胃癌分子標的核酸医薬」, PCT/JP2020/032270, 2020/8/27
- 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞を受賞

- ✓ AMED橋渡し研究戦略的推進プログラムプログラム（代表：神田光朗, 令和2年度）に採択され、原薬製造や動態試験のプロトコルを確定
- ✓ PMDAの対面助言を受けて非臨床安全試験パッケージを確定

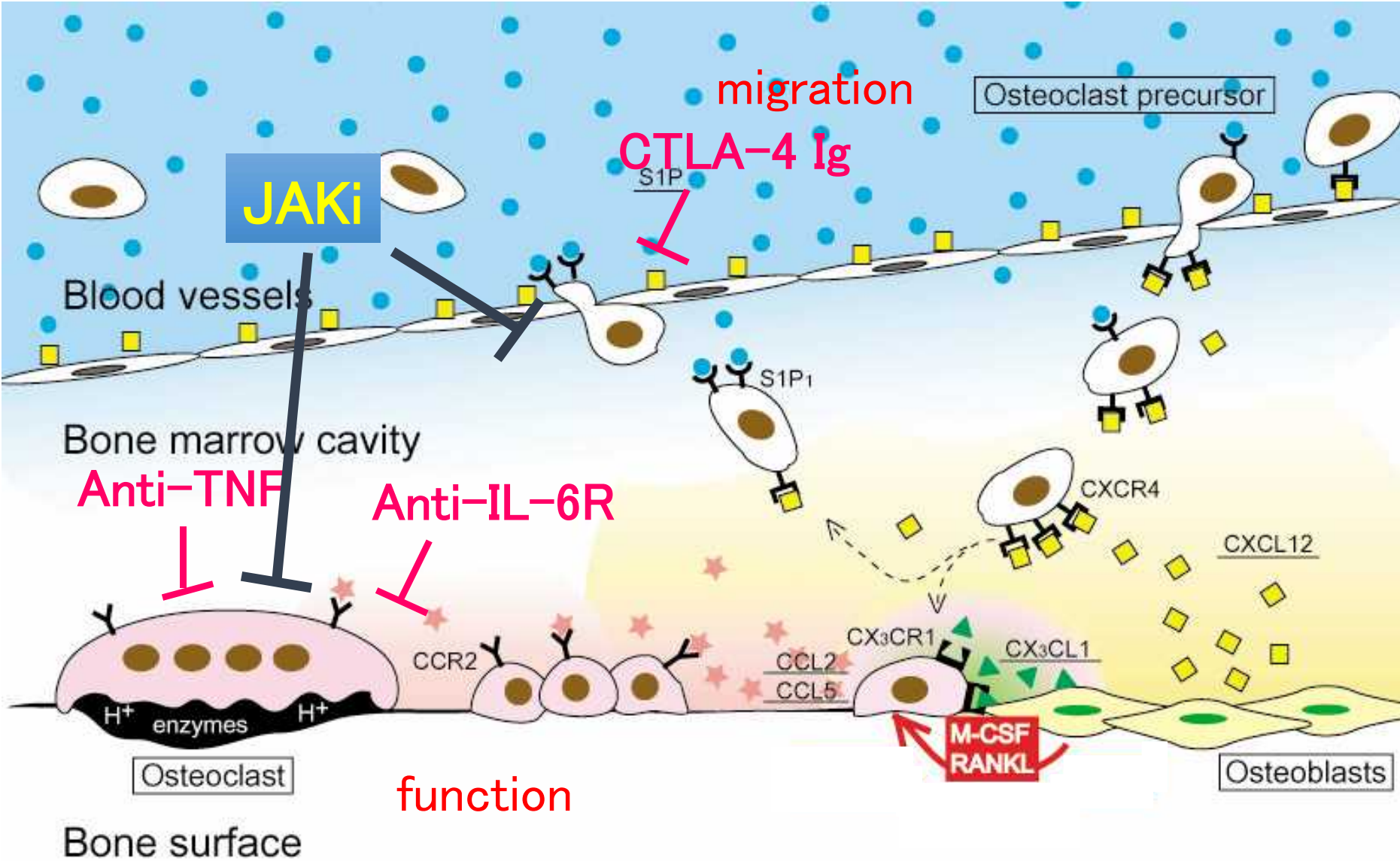
実用化に向けて着実に成果を積み重ねている

成熟破骨細胞に対するJAK阻害剤の薬効評価



JAKiは成熟破骨細胞による炎症性骨破壊を抑制

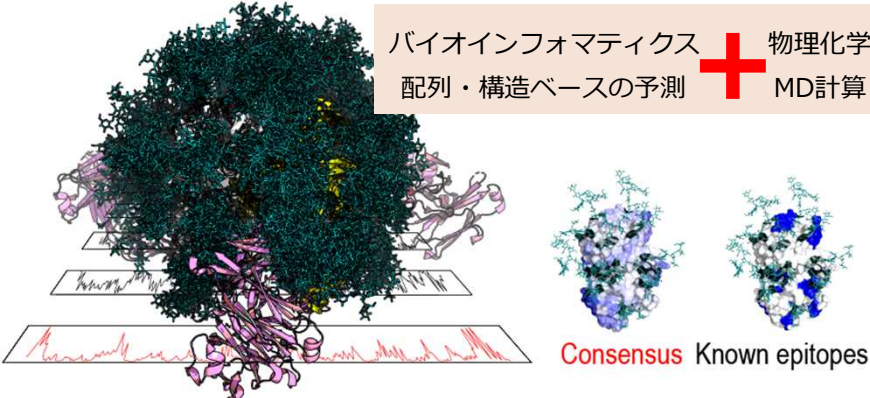
生体イメージングによって明らかになった、
各種バイオ医薬品の“in vivo作用点”の違い



インシリコデザインの高度化 – 物理化学的手法

ウィルス表面タンパク質のエピトープ予測

Re, S.; Mizuguchi, K. J. Phys. Chem. B 2021, 125, 2089–2097.

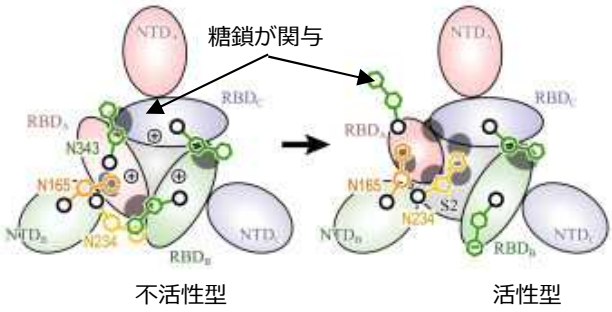


新型コロナSタンパク質の活性化機構

Mori, T. et al. Biophys. J. 2021, 104743.

理研との共同研究

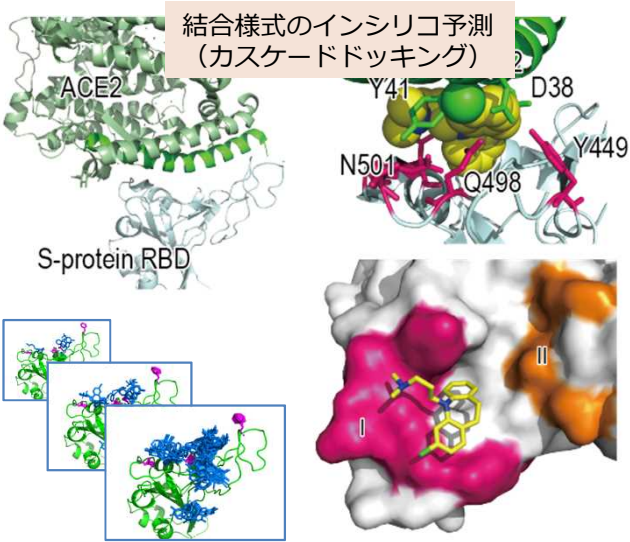
MD計算で構造変化を予測



ACE2受容体内在化を阻害する既存薬同定

Kato, Y. et al. bioRxiv 2021, 10.1101/2021.03.13.435221

九州大学との共同研究



非天然ペプチドによるACE 2 とのPPI阻害

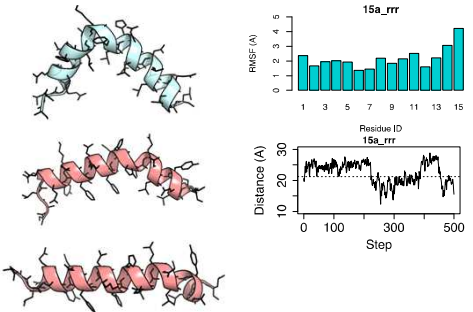
ペプチドのインシリコデザイン

九州大学との共同研究

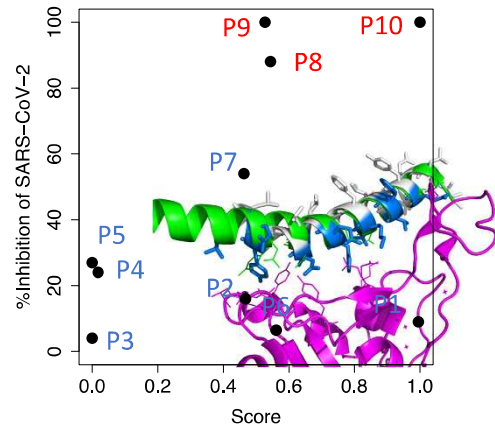
STIEEQAKTFLDKFN (従来) 静的・天然型
QAKTFLDKFNHEAED
KFNHEAEDLFYQSSL

動的構造モデル
天然・非天然

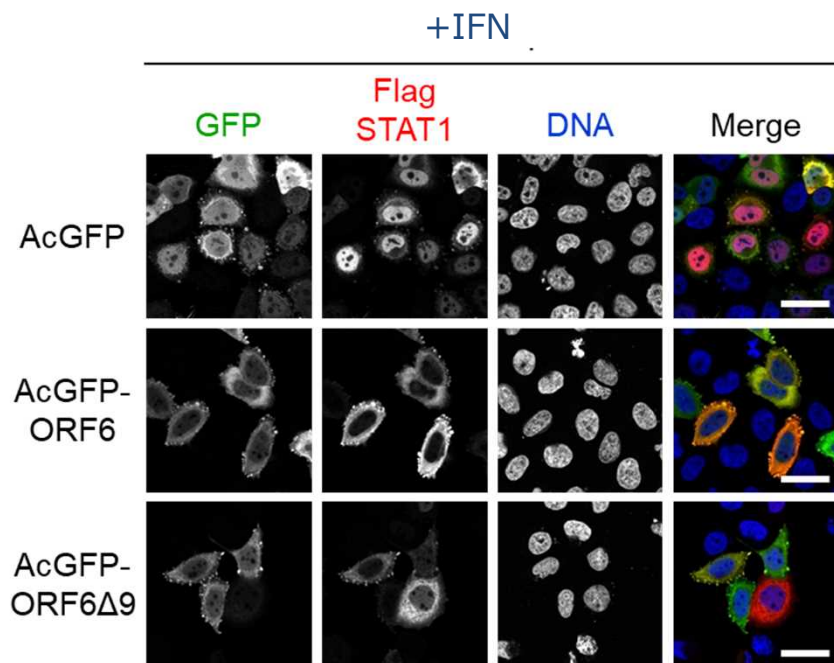
動的構造解析
分子運動



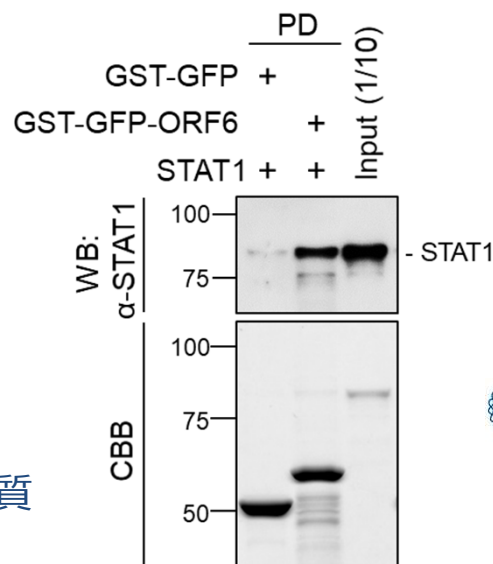
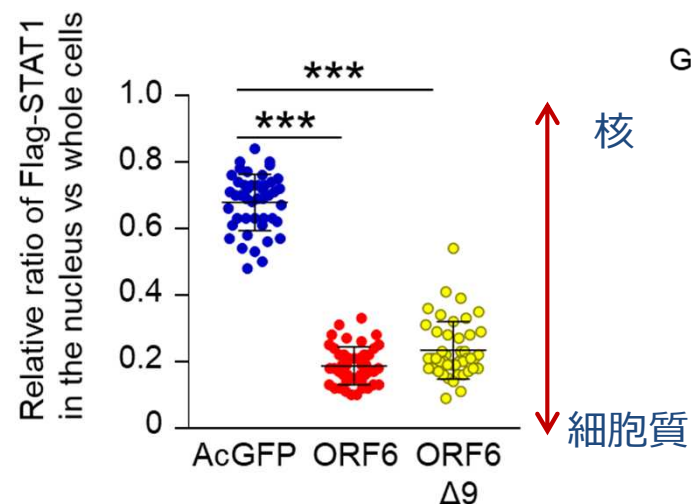
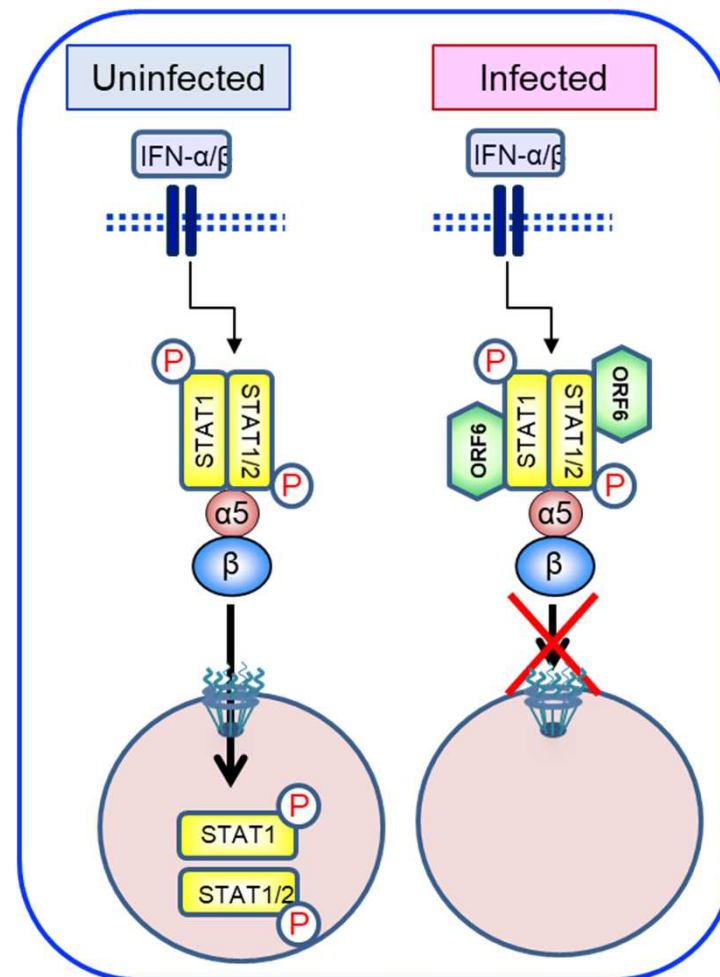
運動性を考慮した評価



SARS-CoV-2構成因子ORF6のSTAT1核移行抑制 メカニズムの解明



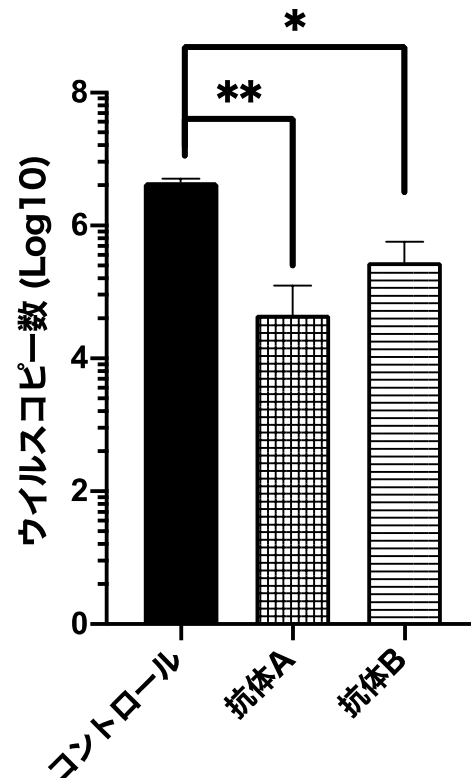
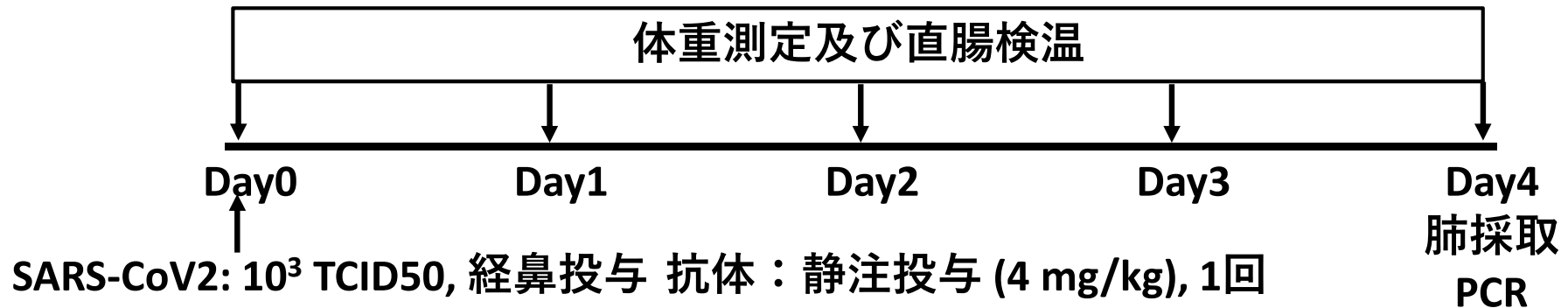
ORF6によるSTAT1核移行阻害モデル



組換えヒト抗SARS-CoV2抗体は ウイルス増殖抑制効果を有する

実験動物：ハムスター3週齢

ウイルス：SARS-CoV2（新型コロナウイルス）



・ 新型コロナウイルスに対する治療抗体シーズ開発

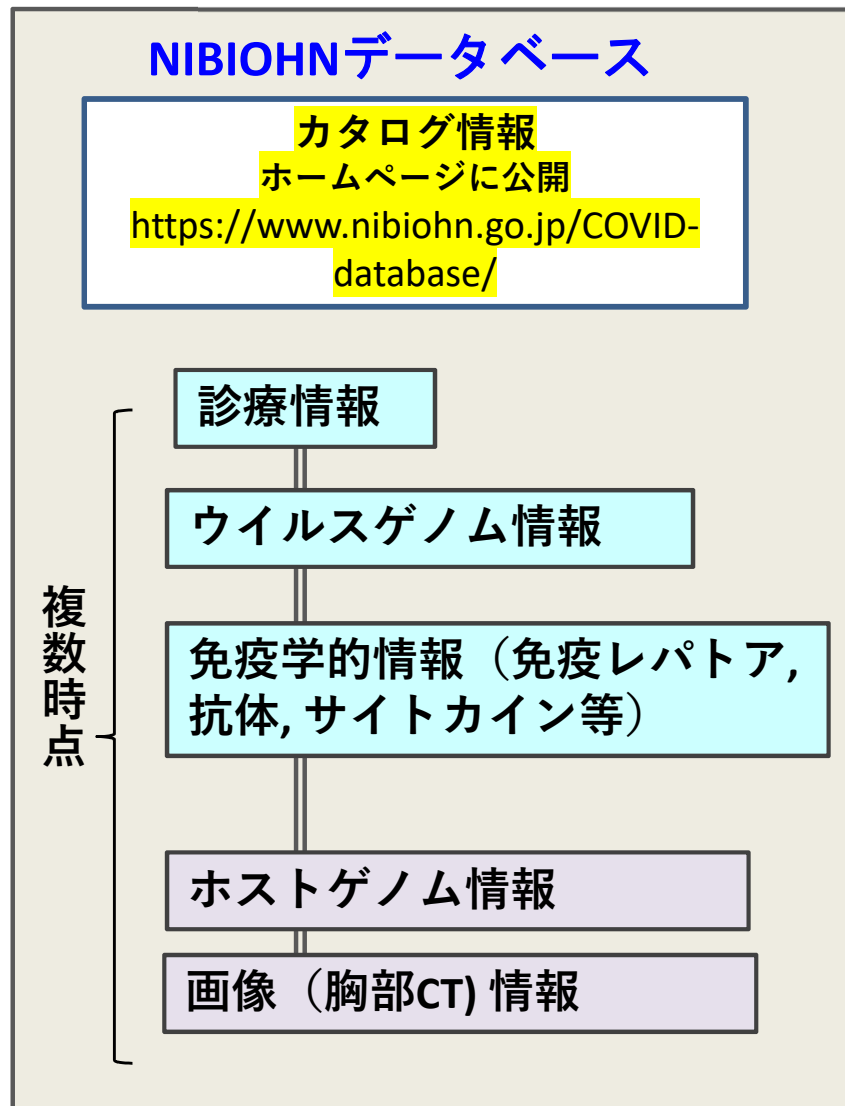
→ 組換えヒト抗体の製剤最適化
(易生産性)

→ 抗体シーズの製剤適正化
(安全性を最大化する製剤デザイン)

治療製剤開発の迅速化・効率化に貢献

企業やアカデミア等が研究
目的で利活用可能

個人情報に配慮して
利用形態によって3つに分類

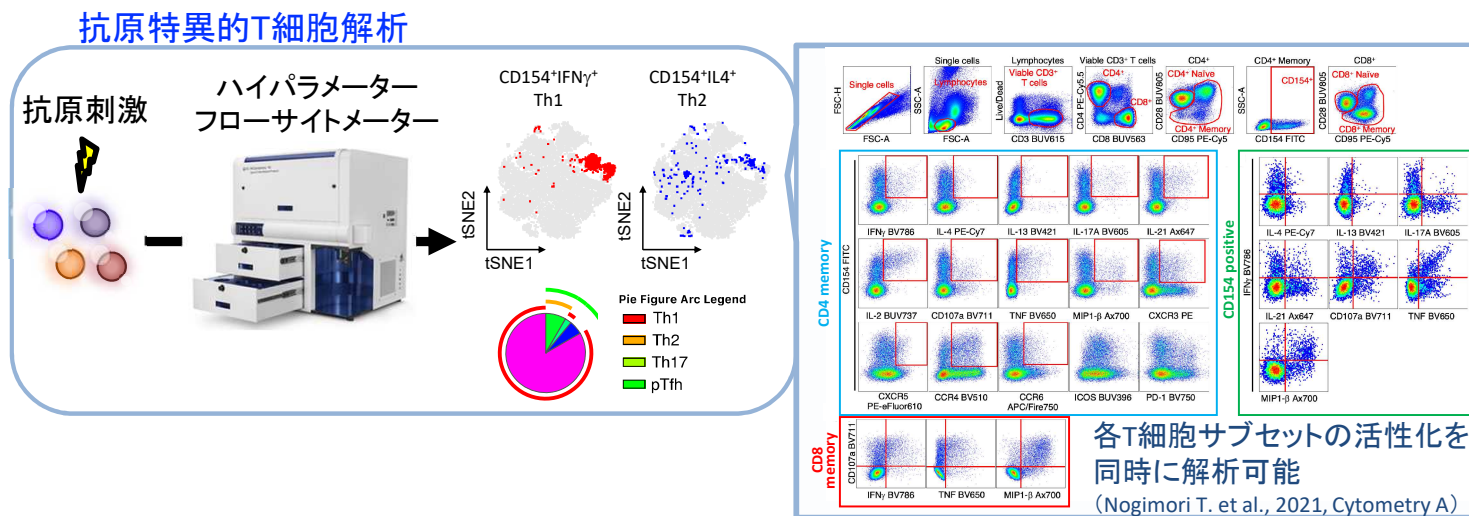


レベル	情報	利用形態
レベル1	カタログ情報	主体を問わず閲覧可能
レベル2	匿名加工情報相当の診療・解析情報	利用申請して、審査の上、利用可能
レベル3	ヒトゲノム情報等を含む診療・解析情報	共同研究として申請、審査の上、共同利用が可能

1. 笠原 勇矢(医薬基盤研究所)、広川 貴次(産業総合研究所)「COVID-19の診断・予防治療を目指した人工核酸アプタマーの開発」
2. 保富 康宏(医薬基盤研究所)、神谷 亘(群馬大学)「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 霊長類モデルならびにヒト検体を用いた病態解明に関する研究」
3. 久場 敬司(秋田大学)「COVID-19の感染伝播、発症、重症化を予防するための吸入療法システムの研究開発」(特許出願)
4. 塩野義製薬「新型コロナウイルス感染症に対する低分子治療薬の開発」
5. KMバイオロジクス「新型コロナウイルス感染症に対するワクチン開発」

1, 3, 4では*in vivo* 培養細胞・マウス感染モデルでの創薬標的の効果の検証
2ではヒト検体の解析情報を共有
5では治験での免疫学的効果(免疫レパトア等)の検討

自己増殖RNAテクノロジーを用いた新規COVID-19ワクチン開発



基盤研が有する国産ワクチン開発の非臨床・臨床試験で応用可能な安全性、有効性評価系を迅速に整備

有効性・安全性の確認 *in vivo*実験

ヒト臨床研究への導出



基盤研の有するサルとヒトに共通して使用可能な評価系をワクチン開発に応用



2021年度内に国産ワクチンの臨床試験を開始予定しており、開発促進に貢献する

抗コロナスパイクタンパク質COVID19治療抗体薬の開発に着手

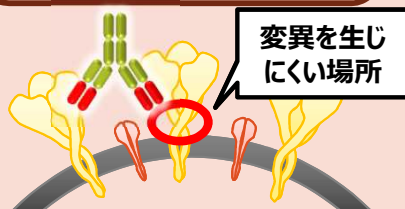
新型コロナウイルス感染症は、治療薬、ワクチン開発後にも、なお次の脅威が残存

1. SARS-CoV-2の変異による治療耐性の獲得やワクチン効果の低下危惧
2. 他の動物コロナウイルスの変異による新たなヒト感染コロナウイルスの出現



世界初の予見型パンデミック対応抗体医薬の開発を目指す

変異の生じにくい部位を
標的に
(中和抗体の場合には耐性獲得が
生じやすい)



変異に強い

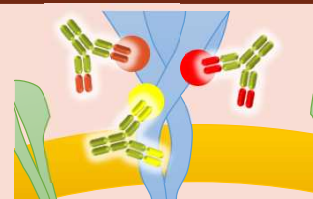
ウイルス感染細胞（感染
時のウイルス工場）を除去
可能な



効果の高い

複数の独立した抗原部位を
認識する

(どこかで変異が起きても複数治療手段
を確保。変異に応じて新たな抗体をあら
かじめ追加開発可能。)



変異による耐性獲得にも
先制的に対応可能な

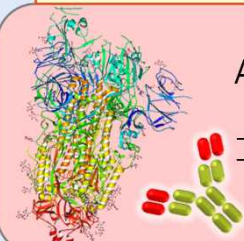
非常に高度な抗体デザイン技術が必要
実現可能な技術基盤 (NIBIOHN独自技術)

エピトープ均質化
抗体パネル (特許)



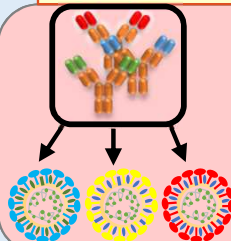
エピトープを網羅する抗体パ
ネルで取りこぼしなく標的構
造を検索

抗天然構造抗体
作製技術 (ノウハウ)



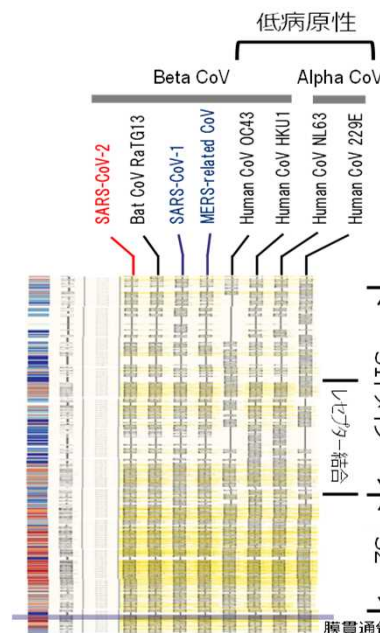
ADCCに必要な
膜上での
コンフォメーション構
造を標的

抗体レパトア
改変技術 (ノウハウ)

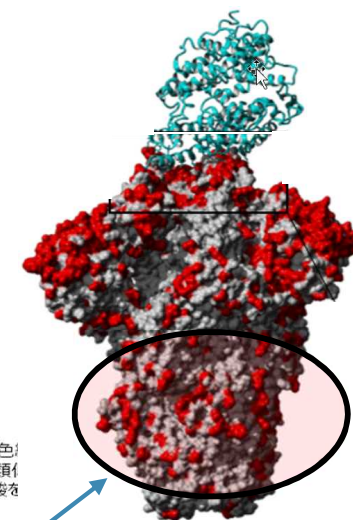


抗体反応性を
ポリクローナルでデ
ザインしウイルス株
に共通の構造を標的

＜新型コロナウイルスを含むコロ
ナ属ウイルスの即時対応型抗体
のデザイン＞



SARS vs CoV2



類似した
構造を狙う

コロナ属ウイルスに共通するウイルス
抗原の類似構造（アミノ酸部位）を
認識し、パンデミックに適応可能な抗
体医薬候補を予め開発する

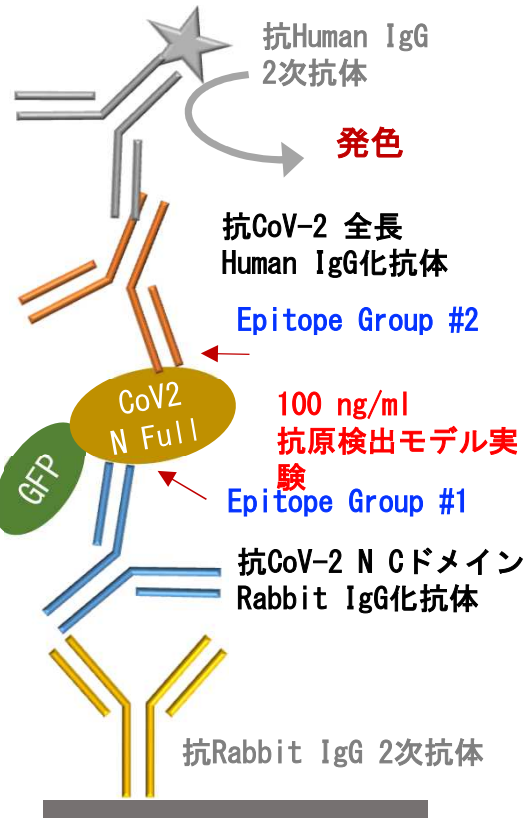
抗SARS-CoV-2抗体の樹立と検証

「新型コロナウイルスのRNA/抗原を標的とした新規診断機器の開発（代表：徳島大安井）」
（AMED ウイルス等感染症対策技術開発事業）

徳島大・神戸大・阪大微研・カン研究所・JVC等の産学連携プロジェクト

ENAP法を用いた抗N-protein抗体のエピトープ分類と代表抗体の選別

1562ペア



Nタンパク質捕獲用RabbitIgG化抗体
(抗CDメイン249-364 22種)

Nタンパク質検出用HumanIgG化抗体 (抗全長コンフォメーション2-419 71種)

	010	011	012	014	015	016	019	021	022	164	165	170	184	190	195	196	199	204	216	219	224	
001	0.35	0.33	0.70	3.51	3.57	1.84	0.44	2.83	1.24	1.18	0.73	0.67	0.78	0.56	0.80	3.45	2.66	0.61	1.03	0.68	0.67	1.36
002	0.10	0.08	0.26	3.16	3.39	1.24	0.40	2.38	0.35	0.56	0.45	0.27	0.30	0.17	0.20	2.34	1.59	0.17	0.35	0.19	0.16	0.58
003	0.11	0.07	0.10	0.58	0.24	0.25	0.31	0.18	0.27	0.22	0.32	0.28	0.27	0.19	0.27	0.43	0.32	0.28	0.26	0.29	0.31	0.31
004	0.16	0.27	0.24	1.32	1.15	0.29	0.18	0.65	0.26	0.25	0.44	0.32	0.35	0.20	0.22	0.92	0.70	0.24	0.32	0.23	0.23	0.33
005	0.47	0.33	0.63	3.12	3.43	1.47	0.47	1.99	1.11	0.78	0.92	0.78	0.73	0.67	0.80	3.01	2.28	0.80	1.03	0.80	0.79	0.96
006	0.06	0.09	0.10	1.47	1.39	0.35	0.05	0.69	0.22	0.11	0.19	0.35	0.15	0.09	0.09	1.32	0.91	0.13	0.14	0.14	0.16	0.11
007	0.26	0.22	0.31	2.06	2.28	0.66	0.29	1.04	0.66	0.43	0.49	NT	0.44	0.22	0.33	1.67	1.38	0.39	0.54	0.43	0.44	0.38
008	0.33	0.27	0.52	2.95	3.21	1.02	0.35	1.56	0.87	0.56	0.58	0.49	0.41	0.46	0.41	2.82	2.15	0.50	0.65	0.55	0.51	0.56
009	0.27	0.23	0.46	3.20	3.35	0.99	0.33	1.73	0.82	0.59	0.40	0.54	0.56	0.48	0.54	3.35	2.26	0.59	0.78	0.60	0.58	0.56
010	0.58	0.43	0.89	3.51	3.53	1.67	0.66	2.42	1.52	1.26	1.12	0.91	0.87	0.84	1.06	3.48	2.70	0.89	1.16	0.90	0.96	1.31
011	0.45	0.39	0.62	2.72	2.50	1.09	0.42	1.55	0.81	0.76	0.88	0.78	0.79	0.59	0.77	2.68	1.86	0.69	0.85	0.69	0.70	0.95
012	0.22	0.17	0.27	1.69	1.84	0.52	0.22	0.73	0.38	0.37	0.46	0.43	0.40	0.30	0.37	1.39	1.04	0.40	0.61	0.42	0.38	0.49
013	0.04	0.04	0.17	2.11	2.06	0.50	0.07	1.14	0.18	0.12	0.24	0.15	0.11	0.05	0.05	1.58	1.23	0.05	0.16	0.07	0.06	0.13
014	0.00	0.02	0.00	0.44	0.28	0.08	0.00	0.05	0.05	0.00	0.17	0.00	0.03	0.01	0.00	0.17	0.08	0.00	0.03	0.02	0.03	0.00
015	0.64	0.63	1.01	3.06	3.08	1.61	0.71	2.90	1.23	1.08	1.14	NT	0.07	0.79	0.83	2.98	2.05	0.77	1.18	0.88	0.81	1.03
016	0.24	0.18	0.57	3.34	3.53	1.33	0.28	2.14	0.91	0.63	0.60	0.46	0.52	0.37	0.39	3.30	2.52	0.38	0.85	0.45	0.38	0.71
017	0.07	0.03	0.13	2.07	2.03	0.37	0.06	0.95	0.14	0.10	0.00	0.10	0.14	0.07	0.04	1.91	1.33	0.09	0.16	0.10	0.04	0.08
018	0.31	0.27	0.48	2.90	3.07	1.00	0.39	1.51	0.90	0.72	0.76	0.59	0.60	0.52	0.67	2.66	2.03	0.62	0.79	0.60	0.60	0.86
019	0.31	0.28	0.51	2.98	3.12	0.91	0.35	1.68	0.91	0.72	0.73	0.64	0.61	0.54	0.70	3.08	2.66	0.68	0.81	0.60	0.67	0.95
020	0.03	0.01	0.02	0.28	0.13	0.15	0.02	0.10	0.05	0.05	0.21	0.09	0.07	0.06	0.06	0.19	0.10	0.07	0.09	0.05	0.07	0.18
021	0.01	0.00	0.13	2.54	2.53	0.56	0.07	1.23	0.15	0.11	0.26	0.11	0.09	0.06	0.08	2.26	1.61	0.08	0.15	0.07	0.05	0.21
022	0.26	0.22	0.58	3.51	3.53	1.17	0.30	2.66	0.80	0.58	0.63	0.60	0.52	0.44	0.46	3.48	2.48	0.41	0.77	0.49	0.46	0.80
023	0.05	0.01	0.17	2.19	2.20	0.52	0.07	1.04	0.19	0.11	0.21	NT	0.13	0.09	0.05	1.51	1.38	0.06	0.19	0.08	0.05	0.13
024	0.72	0.64	1.17	3.51	3.51	1.79	0.70	2.49	1.41	1.27	1.13	1.10	1.16	0.90	1.04	3.17	2.46	0.96	1.32	1.01	0.97	1.51
025	0.53	0.43	0.79	3.51	3.56	1.61	0.45	2.25	1.27	1.08	0.88	0.86	1.03	0.79	0.95	3.50	2.52	0.91	1.17	1.13	0.88	1.23
026	0.11	0.08	0.17	1.89	1.82	0.59	0.18	1.17	0.34	0.33	0.44	0.37	0.32	0.21	0.32	1.53	1.17	0.27	0.34	0.26	0.28	0.51
027	0.08	0.05	0.07	0.28	0.16	0.17	0.07	0.06	0.15	0.15	0.14	0.17	0.20	0.16	0.16	0.21	0.16	0.16	0.18	0.18	0.18	0.18
028	0.22	0.09	0.24	2.10	2.16	0.61	0.13	1.27	0.34	0.29	0.38	0.24	0.29	0.20	0.26	1.70	1.29	0.24	0.43	0.23	0.25	0.48
029	0.11	0.08	0.25	3.15	3.28	0.81	0.17	1.98	0.38	0.27	0.46	0.22	0.19	0.14	0.17	2.82	2.05	0.14	0.28	0.16	0.14	0.40
030	0.15	0.13	0.19	1.98	1.69	0.45	0.16	0.95	0.28	0.27	0.56	0.38	0.31	0.18	0.28	1.26	0.83	0.25	0.34	0.29	0.27	0.38
031	1.42	1.38	1.86	3.51	3.57	2.17	1.33	3.15	1.93	1.96	NT	1.57	1.45	1.69	3.09	2.92	1.43	1.66	1.52	1.57	1.80	
032	3.13	2.70	3.68	3.51	3.57	3.30	2.91	3.40	3.56	3.37	3.06	2.71	2.24	2.63	2.92	3.54	3.20	2.27	2.62	2.46	2.45	2.79
033	0.17	0.12	0.40	3.20	2.96	1.09	0.20	2.66	0.49	0.52	0.37	0.38	0.42	0.27	0.31	2.80	2.01	0.28	0.57	0.35	0.25	0.65
034	0.31	0.24	0.32	2.73	2.63	0.66	0.30	1.63	0.90	0.60	0.71	0.57	0.65	0.48	0.67	2.25	1.72	0.59	0.66	0.52	0.59	0.87
035	0.69	0.45	0.79	2.95	2.46	1.22	0.46	2.00	1.34	1.09	1.10	1.01	0.91	0.83	1.08	2.53	1.77	0.95	1.00	0.88	0.98	1.24
036	0.19	0.13	0.44	3.51	3.57	1.22	0.23	2.25	0.61	0.45	0.53	0.36	0.35	0.25	0.31	3.38	2.43	0.22	0.55	0.27	0.25	0.84
037	0.06	0.06	0.11	2.05	1.73	0.41	0.10	1.23	0.30	0.22	0.38	0.20	0.21	0.13	0.15	1.59	1.09	0.11	0.15	0.16	0.28	0.28
038	0.03	0.07	0.21	2.90	2.81	1.08	0.15	1.83	0.29	0.38	0.43	NT	0.28	0.12	0.09	2.33	1.80	0.30	0.30	0.13	0.06	0.49
039	0.03	0.07	0.21	2.90	2.81	1.08	0.15	1.83	0.29	0.38	0.43	NT	0.28	0.12	0.09	2.33	1.80	0.30	0.30	0.13	0.06	0.49
040	0.09	0.08	0.34	3.13	3.17	1.37	0.23	2.18	0.56	0.48	0.35	0.29	0.28	0.19	0.16	2.53	2.07	0.10	0.46	0.26	0.10	0.65
041	0.17	0.12	0.60	3.51	3.53	1.72	0.38	2.61	1.00	0.84	0.44	0.55	0.69	0.42	0.45	3.48	2.57	0.38	0.85	0.65	0.39	1.28
042	0.08	0.04	0.15	2.00	1.92	0.50	0.15	1.24	0.19	0.30	0.39	0.22	0.24	0.13	0.22	1.66	1.34	0.15	0.20	0.14	0.12	0.45
043	0.11	0.09	0.11	0.76	0.50	0.24	0.11	0.36	0.22	0.19	0.38	0.27	0.30	0.18	0.31	0.65	0.50	0.25	0.23	0.19	0.24	0.46
044	0.04	0.02	0.01	0.36	0.26	0.08	0.03	0.13	0.04	0.03	0.16	0.08	0.01	0.01	0.03	0.33	0.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17
045	0.07	0.05	0.56	3.34	3.31	1.65	0.42	2.34	0.84	0.85	0.50	0.41	0.57	0.23	0.30	2.66	2.11	0.16	0.64	0.28	0.17	1.02
046	0.05	0.04	0.08	1.13	0.85	0.18	0.05	0.46	0.11	0.08	0.11	0.14	0.19	0.09	0.10	0.91	0.66	0.12	0.18	0.11	0.08	0.20
047	0.11	0.08	0.71	3.51	3.53	1.78	0.64	2.66	1.06	1.02	0.80	0.53	0.69	0.53	0.54	3.48	2.58	0.24	0.78	0.34	0.25	1.28
048	0.06	0.03	0.06	1.24	1.03	0.19	0.08	0.51	0.11	0.08	0.31	0.19	0.13	0.07	0.16	0.91	0.72	0.12	0.09	0.08	0.12	0.34
049	0.04	0.04	0.12	2.03	2.14	0.56	0.11	1.57	0.19	0.45	0.26	0.17	0.13	0.08	0.14	1.75	1.34	0.06	0.16	0.07	0.08	0.45
050	0.06	0.07	0.16	2.99	2.89	0.69	0.12	1.71	0.29	0.24	0.36	0.22	0.22	0.11	0.12	2.88	2.03	0.14	0.36	0.13	0.11	0.56
051	0.02	0.02	0.04	1.62	1.49	0.38	0.05	0.99	0.13	0.10	0.22	0.09	0.16	0.04	0.10	1.46	1.05	0.03	0.03	0.03	0.03	0.07
052	0.07	0.06	0.24	2.33	2.44	0.92	0.15	1.74	0.34	0.35	0.30	NT	0.26	0.11	0.16	2.20	1.76	0.12	0.28	0.14	0.10	0.62
053	0.92	0.90	1.64	3.51	3.57	2.08	0.98	3.40	1.93	1.68	1.57	1.44	1.38	1.36	1.54	3.30	2.63	1.16	1.67	1.33	1.28	2.04
054	0.01	0.00	0.07	0.26	0.12	0.13	0.01	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
055	0.01	0.00	0.07	0.26	0.12	0.13	0.01	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
056	0.01	0.00	0.07	0.26	0.12	0.13	0.01	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
057	0.01	0.00	0.07	0.26	0.12	0.13	0.01	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
058	0.01	0.00	0.07	0.26	0.12	0.13	0.01	0.04	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01</	

医薬品等に関する事項 (生物資源に係る研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

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

A. 医薬品等に関する事項

2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

重要度 高

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：A)

I 中長期目標の内容

当該業務は、革新的な医薬品等の開発に資するべく、生物資源の研究開発、収集、維持、品質管理、提供に関し、「難病・疾患資源に係る研究及び創薬等支援」「薬用植物に係る研究及び創薬等支援」「霊長類に係る研究及び創薬等支援」に取り組むものである。

目標は「①共同研究件数22件以上」「②特許出願件数6件以上」「③査読付き論文発表件数37報以上」「④学会発表件数151回以上」であり、前中期目標・計画期間中（5年間）の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度				
生物資源に係る研究及び創薬等支援 (1) 難病・疾患資源に係る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共同研究実施件数 (目標値：22件以上)	24件	109%	123%	155%	200%	159%	136%
	②特許出願件数 (目標値：6件以上)	3件	50%	117%	233%	233%	183%	133%
	③査読付き論文発表件数 (目標値：37報以上)	49報	132%	154%	141%	97%	135%	122%
	④学会発表件数 (目標値：151回以上)	59回	39%	74%	87%	97%	91%	105%

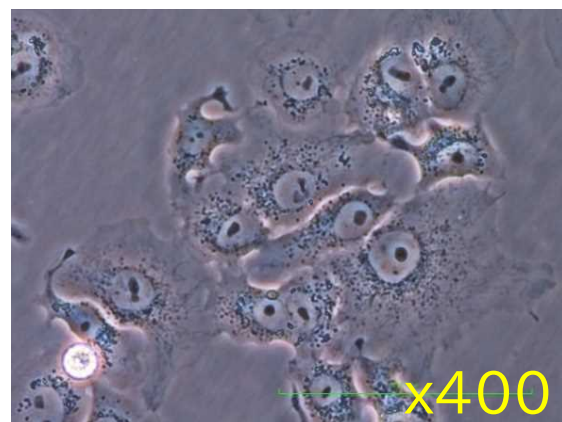
要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
②特許出願件数	③新型コロナウイルスに関する研究及び資源提供業務に注力したことによる。
③査読付き論文発表件数	②外部資金の獲得や共同研究の増加等により、論文文化可能な研究成果が多く創出できたことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
④学会発表件数	③新型コロナウイルスの感染拡大により、学会が中止となったため。R2年度の評価対象から除外する。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。

SARS-CoV-2分離・増殖用細胞株の提供

JCRB1819:VeroE6/TMPRSS2

PNAS 117(13):7001-7003(2020)
引用数476 (Google Scholar調べ)



※2020年2月より提供開始

早期の供給体制整備実現は

これまでの細胞バンクのノウハウで実施

アメリカ、イギリス(欧州担当)に拠点を構築し全世界へ
国立感染症研究所におけるウイルス分離マニュアルに記載
→地方衛研で細胞使用

ワクチン、治療薬開発、抗ウイルス製品開発等に大きく貢献

2020年度

国内167本分譲 海外113本 分譲

変異種の分離にも活用

※変異が入りにくいのが特徴

その他ウイルス研究用細胞株の供給体制整備

【コロナウイルス研究用】

Vero/hSLAM

Vero/TMPRSS2

VeroE6/TMPRSS2

HeLa-ACE2-TMPRSS2

HeLa-TMPRSS2

HeLa-ACE2

【コロナ増殖用】

HuH-7:肝がん細胞株

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

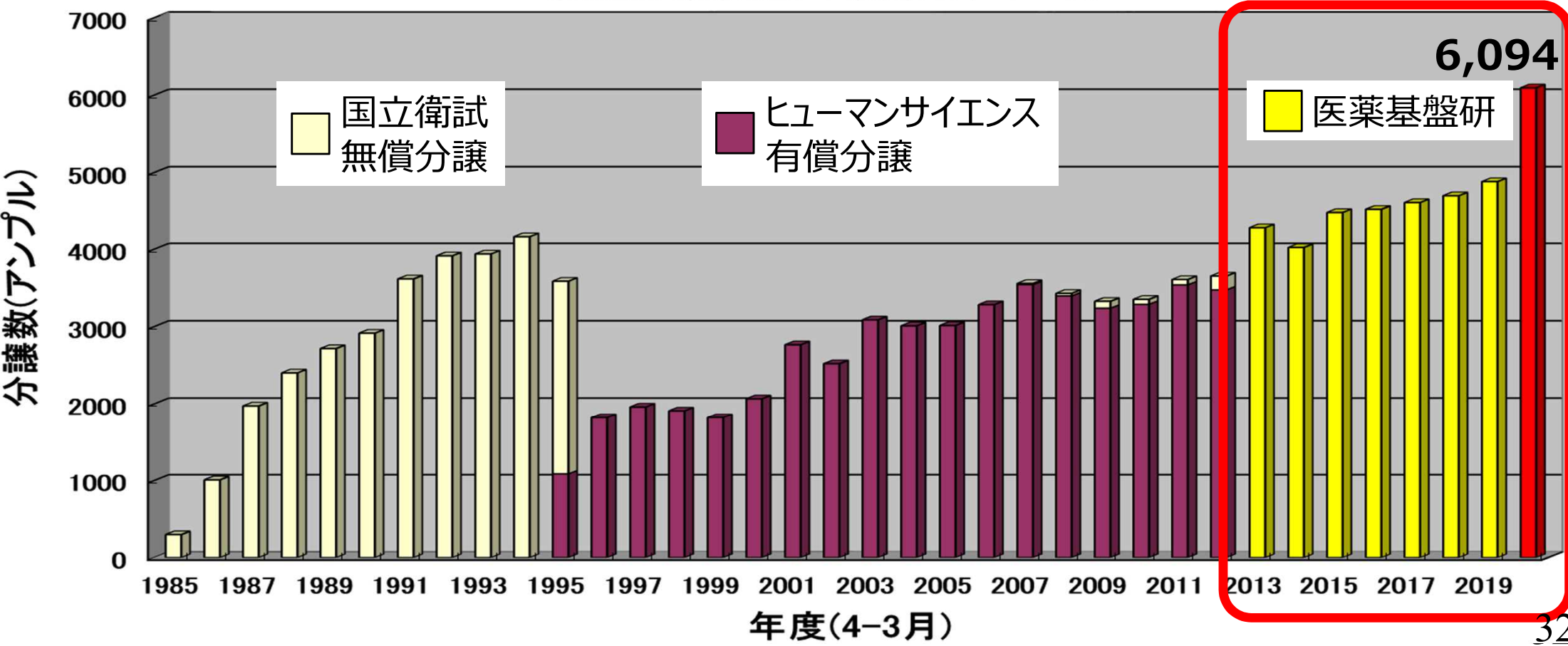
◆ 細胞分譲数

◆ 細胞分譲件数

6,094アンプル(昨年度比:125%) **3,644**件(昨年度比:121%)
過去最高 (R1:4,885アンプル) (R1:3,008件)

R2年度
1,200本増加

細胞分譲経過(年度集計, 4－3)



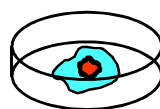


(医療機関) → (医薬基盤研究所)

臨床経過・病理・
検査情報、
治療効果・耐性

匿名化

IRB承認(2020.9更新)



PDX (Patient-derived Xenograft)

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
- ・間質を含む病理像、遺伝子発現が良く維持
- ・ヒト正常組織の長期継代維持、凍結保存
(Nomura, et al, 1984-1997)



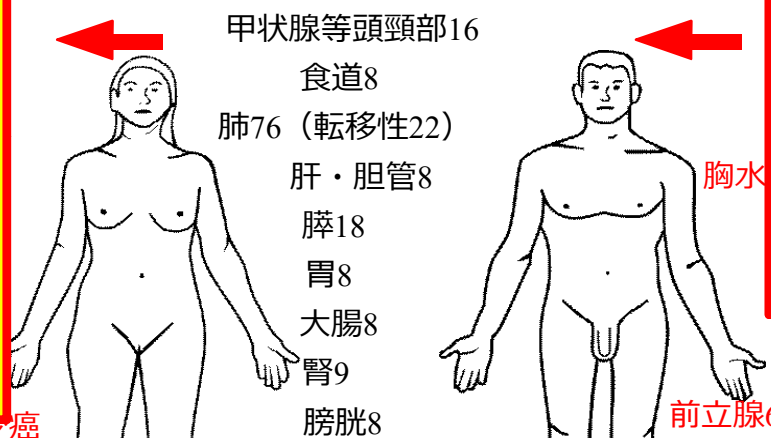
プログラムフリーザーによる半永久凍結保存

再移植

覚醒100%!

令和2年度業務実績4ー 新たな培養資源の樹立

・培養資源部と共同研究:
PDX 12症例23件提供。乳
がん2症例、膵がん2症例
の単細胞培養株樹立に成
功し、Super-SCIDマウスへ
の戻し移植にも成功した。



令和2年度業務実績1

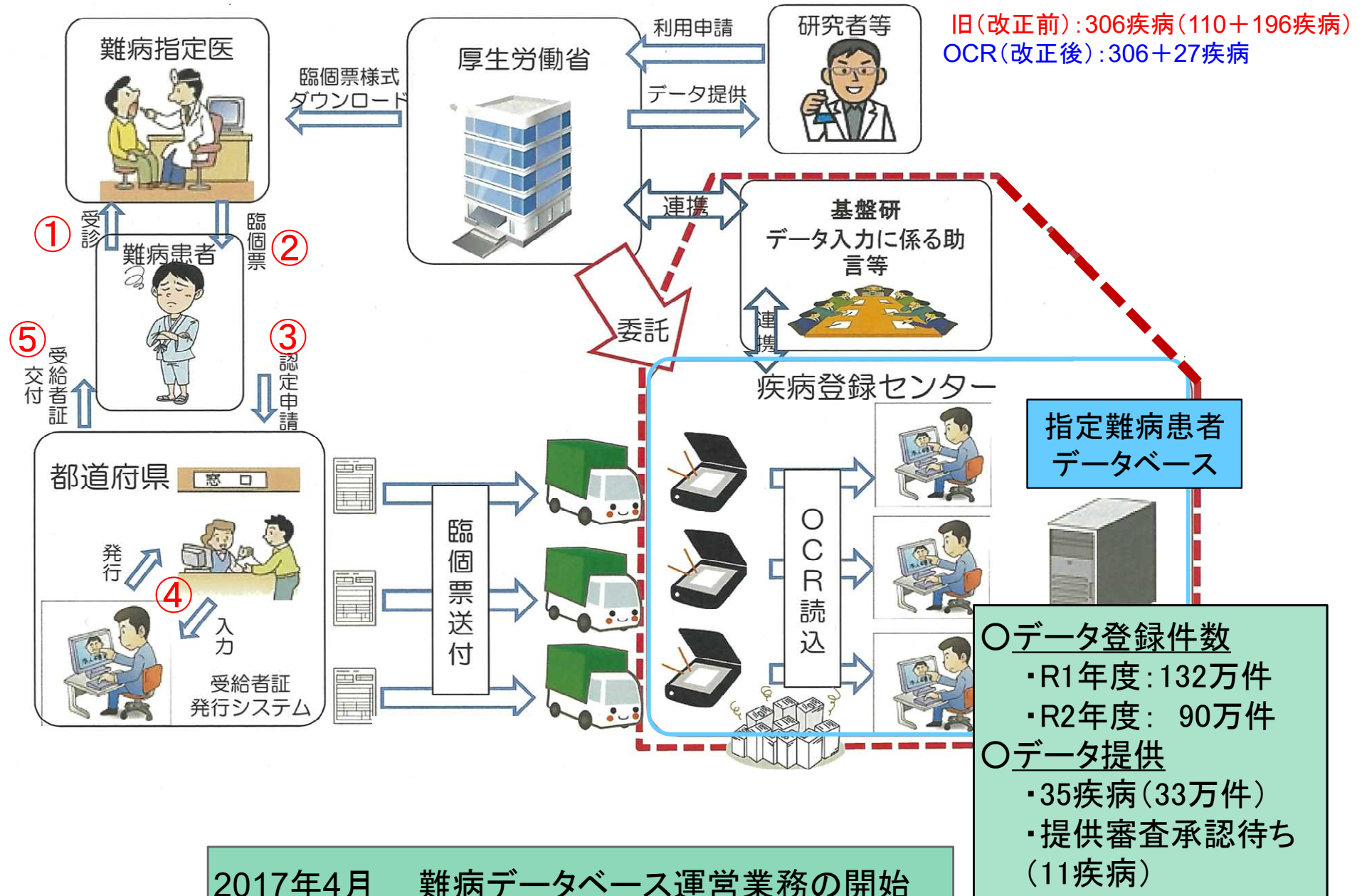
- ・新たな臨床がんPDX16症例の樹立(内、
12症例が難移植性の乳がん、肝細胞がん)
- ・DNA、RNAウイルス検査145件を付加
(培養資源研究室協力)
- ・臨床・病理検査情報の付加。
- ・マイクロサテライト情報162件の付加

令和2年度業務実績3ー重粒子線治療前臨床試験モデル

・量子科学研究機構、若狭湾エネルギーセンターとの共同研究:
前立腺、腎、肺、膵、乳がんPDXマウスに対し、炭素線はX線の
約2倍のがん増殖抑制を示す一方、皮膚障害は低いことを報告。

令和2年度業務実績2ー創薬支援

- ・共同研究2社3件:PDX18種送付、難移
植性PDX2症例再送付、
- ・凍結組織22症例、免染用スライド68症
例272枚の提供。
- ・治験1件、論文発表5件



2017年4月 難病データベース運營業務の開始
 2020年10月 難病データ提供開始

品種登録・品種出願した植物は、企業等と栽培実施許諾契約を締結し実装化を推進 栽培指導、技術開発(登録農薬拡大等)により産地化支援を継続し国内栽培拡大に貢献

1) ハトムギ品種‘北のはと’ 2007年3月 品種登録(第15003号)

- 寒冷地での栽培に適した、もち性極早生品種
- 国産生薬(株)と栽培実施許諾契約締結
北海道士別市、八雲町などで生産栽培
- 大手流通メーカー、化粧品メーカー等に出荷
- 2020年 作付け面積 22.9ha、生産量 49.5t
- 2021年 栽培用種子1,300kgを有償分譲
- 北海道北部地域での栽培に適した施肥法の開発



ハトムギ‘北のはと’ 収穫作業

AMED研究「薬用植物の国産化・品質向上に向けた栽培技術の開発」

2) シン新品種‘per-001’ 2020年11月 品種登録(第28216号)

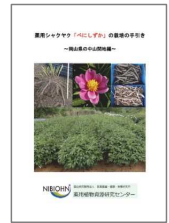
- ロズマリン酸高含量、高い収量性
- 2020年 年次、葉の位置、採種年が成分量に与える影響を調査



クラシエ製薬(株) 共同研究

3) シャクヤク(薬用)品種‘べにすずか’ 2015年6月 品種登録(第24367号)

- ペオニフロリン高含量、高い収量性
- 井原市地域耕作放棄地対策協議会と栽培実施許諾契約締結
- 2017年 岡山県井原市で生産栽培を開始
- 2020年製薬メーカーへ出荷(乾燥根 50kg)
- 2020年12月「薬用シャクヤク‘べにすずか’栽培の手引き」刊行



‘べにすずか’栽培手引き (2020年12月刊行)

農林水産省委託プロジェクト研究「薬用作物の国内生産拡大に向けた技術開発」

4) シャクヤク(薬用)新品種‘夢彩花’

- ペオニフロリン高含量、‘べにすずか’よりさらに高い収量性
- 2019年11月 品種出願(第28216号)
- (株)アルピオンと栽培実施許諾契約締結
秋田県で試験栽培中
- 2020年 秋田県農業試験場と共同で栽培技術支援

AMED研究「薬用植物の国産化・品質向上に向けた栽培技術の開発」



5) ウラルカンゾウ品種‘Glu-0010’ 2017年11月 品種登録(第26332号)

- グリチルリチン酸高含量、高い収量性
- ロート製薬(株)、日本リコス(株)と栽培実施許諾契約締結
北海道名寄市で試験栽培中
- 2020年7月 カンゾウ収穫機実演会開催(メーカー、農家、名寄市ほか参加)
- 2021年1月 除草剤「ザクサ液剤」登録拡大
- 2021年3月 機械除草マニュアル配布

武田コンシューマーヘルスケア(株) 共同研究(2019年試験)



機械除草マニュアル (2021年2月冊子体完成)

農林水産省委託プロジェクト「多収阻害要因の診断法及び対策技術の開発」

6) ウラルカンゾウ新品種‘SUPACOR’

- グリチルリチン酸高含量、‘Glu-0010’よりさらに高い収量性
- 2021年2月22日 品種出願(第35249号)
- 2021年3月 企業と栽培実施許諾契約締結

ウラルカンゾウ種特性分類調査(抜粋)

形質	‘SUPACOR’	‘Glu-0010’	北農試系
草丈 (cm)	高 82.1	中 56.7	中 49.8
茎数 (本)	多 5.1	やや少 3.7	中 4.4
根の太さ (mm)	やや太 20.1	中 13.8	中 14.6
乾燥根の重量 (g)	重 95.42	やや軽 54.81	軽 31.67
グリチルリチン酸含量 (JP16) (%)	かなり多 3.86	かなり多 3.54	中 2.10

2年生の生育



‘SUPACOR’ ‘Glu-0010’

(2年生株・2019年調査)

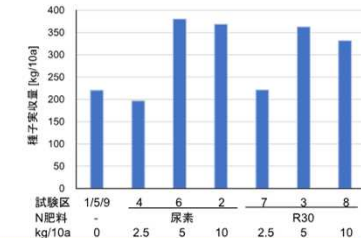
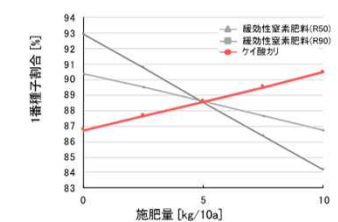
7) ハトムギ‘北のはと’ 栽培における寒冷地に適した施肥方法の開発

- 種子が医薬品から食品まで広く利用され、需要が高まっている
- 寒冷地に適した品種‘北のはと’が北海道内で生産栽培されている。
→ 産地の中でも特に寒冷な北海道上川地方北部では登熟期間が短く、収量が低いことから、収量の増加と安定化が課題
→ 北海道北部地域に適した栽培法を検討



○ 緩効性窒素肥料、及び、ケイ酸カリの施肥効果を検証

○ 肥効の短い窒素肥料の施肥量の検討



北海道上川地方北部における‘北のはと’栽培に適した施肥条件は、基肥に10aあたりの各成分量として、即効性の窒素肥料(尿素)5kg、及び、肥効の長いカリ肥料(ケイ酸カリ)10kgを施用することであると明らかとした

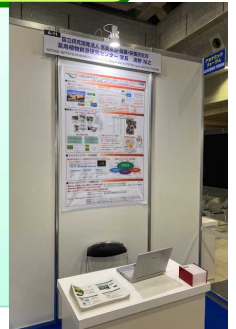
薬用植物エキスライブラリーの基盤構築の継続

薬用植物から画期的な医薬品シーズを見出すことを目的とし、創薬ツールとしての薬用植物エキスライブラリーを構築し、その活用により国民の健康に寄与する



展示会、学会でのアピール活動 2 回

- ・2020年9月11日：第1回化粧品開発展アカデミックフォーラム「化粧品開発研究に応用可能な植物エキスライブラリーの構築」(インテックス大阪)
- ・2021年1月13日：第11回化粧品開発展アカデミックフォーラム「化粧品開発研究に応用可能な植物エキスライブラリーの構築」(東京ビッグサイト)



1. 積極的なライブラリーの拡張

R2年度はコロナ感染症対策のため野外採集は自粛し、市販生薬、食品類を追加した(ハーブ類73点、生薬42点、野菜類51点)



2. 高品質化への検討と高付加価値情報の付加

- ・ライブラリーDMSOエキスのエンドトキシン量測定について、R2年度は根類エキス中心に57点検討を行い、さらに反応干渉因子の特定を行った
- ・ヒアルロニダーゼ阻害活性評価を行い、ヒットしたシダ植物より新規化合物を含む14種類の化合物を特定した

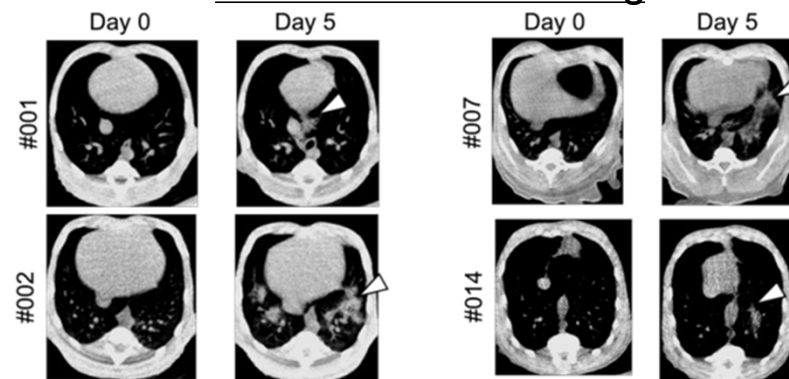
2021年1月末現在
までに14,804種類の
サンプルを収載

SARS-CoV-2によるCOVID-19は世界的なパンデミックを引き起こし、多数の感染者と死者を増加させ続けている。ウイルスの病原性に加え、感染拡大スピードの速さから、死者が急増していると考えられている。医薬品開発および病態をより理解するため、有効な動物モデルの作製は必須である。通常のカニクイザルに加えて、高齢者等では重症化リスクが高いことが知られているため、高齢カニクイザルを用いてCOVID-19霊長類モデルを作製した。

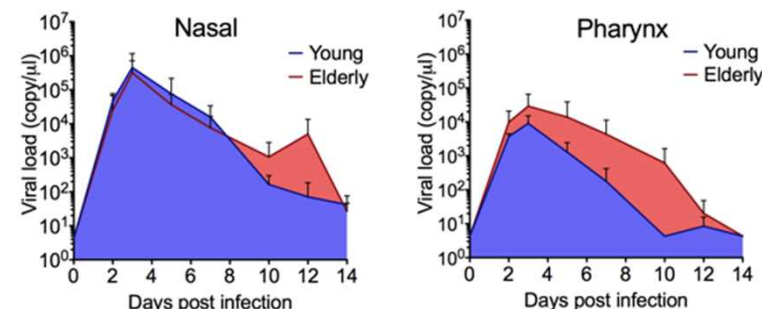
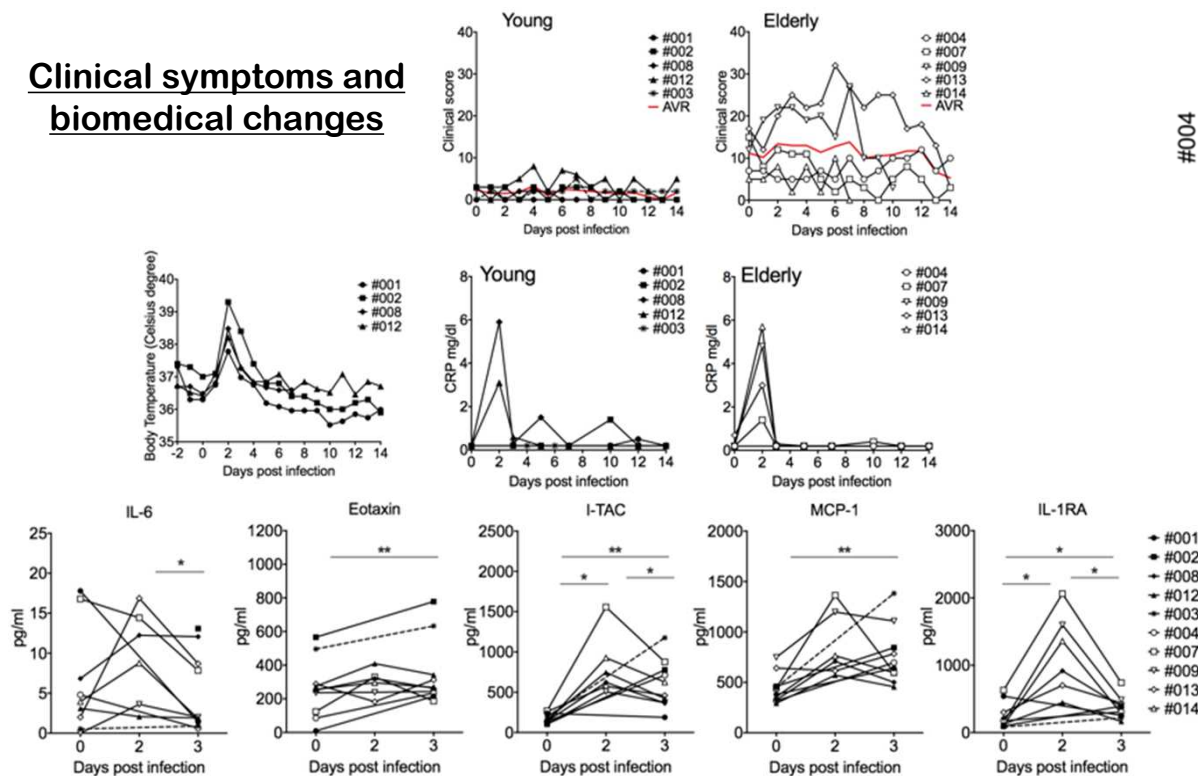
Subjects: Animals

	No.	Gender	Age	Underlying disease	Infection dose	Infection route
Young	#001	M	3		1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#002	M	3		1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#008	F	7		1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#012	F	8		1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#003	M	6		1x10 ⁵ TCID ₅₀	IT
Elderly	#004	F	23		1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#007	F	30	DM	1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#009	F	24	Obesity, HL	1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#013	F	29	HL, Prediabetes	1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN
	#014	F	27		1x10 ⁶ TCID ₅₀	IT, IN

Pulmonary chest CT image and duration of viral shedding



Clinical symptoms and biomedical changes



SARS-CoV-2感染による末梢血液中の炎症性マーカーやサイトカイン・ケモカインの上昇がカニクイザルでも観察された。感染ザルでは肺炎像が認められ、粘膜スワブからのウイルス量は高齢群の方が高く、排出期間も長かった。COVID-19霊長類モデルはヒトの病態を反映するモデルであると考えられる。

医薬品等に関する事項 (医薬品等の開発振興)

A. 医薬品等に関する事項

3. 医薬品等の開発振興

(1) 希少疾病用医薬品等・特定用途医薬品等開発振興事業

(2) 特例業務及び承継事業等

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B)

I 中長期目標の内容

当該業務は、国内外の最新の技術動向等を的確に把握するとともに、公的試験研究機関、大学、民間企業等と連携を図り、希少疾病用医薬品等を始めとした医薬品等の開発を一層促進することを通じて、健康・医療戦略推進法に規定されている世界最高水準の医療の提供や健康長寿社会の形成に直結する極めて重要な業務である。

「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」という定量目標は、過去の承認申請に至るまでの期間を踏まえた上で、昨今のトレンドである海外の臨床データや試験成績を活用の上、国内基準に適応させるような高度かつ長期間に及ぶ支援要請を充足させるのに、充分かつ適当な期間、割合として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達	成	成	成	度
・希少疾病用医薬品等の開発を促進する	製造販売承認申請数 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（目標値：1／3）	2／2件	300%	120%	200%	180%	187.5%	150%
	【参考値】累積の達成率	21/37件	57%	54%	57%	56%	55%	50%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
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	② 助成金申請時及び年度途中での進捗状況調査時における、承認申請に向けた効果的な指導・助言が功を奏した。 ③ 申請企業側において治験へのスムーズな患者組入れ等により、計画どおり治験を完了した。 【目標変更の可否】令和4年度からの次期中長期目標・計画においては、承認申請時期の遅延防止となる効果的な指導・助言を視点とした指標（企業側が採用した指摘事項数など）の設定を検討する。

参考事項

希少疾病用医薬品等開発振興事業の令和2年度の主な実績

- ① 助成品目数 **13品目**(希少疾病用医薬品:新規7、継続3 希少疾病用再生医療等製品:新規1、継続2)
- ② 助成総額(予算額) **568,461千円**
- ③ 説明会開催数 **2回**(4月、10月)
- ④ 個別相談会開催数 **4回**(5月、8月、12月、3月)
- ⑤ 税額控除認定品目数 **2品目**
- ⑥ プログラムオフィサー等によるヒアリング **Web:新規5品目 書面:新規3品目・継続5品目**
- ⑦ PO等による実地(R2はWeb等で代替)での開発状況調査 **4品目(新規2品目、継続2品目)**

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

自己評価 A

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B)

I 中長期目標の内容

当該業務は、健康日本21（第二次）、健康・医療戦略、食育推進基本計画等の政策目標の達成に資することを目的として栄養と身体活動に関する研究を推進すること、健康食品等に含まれる素材や成分の使用実態の把握、食品表示を踏まえた有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究を実施すること、健康食品の適正な選択・利用の推進及び健康被害の未然防止の観点から情報を幅広く発信していくこと。健康増進法に基づく国民健康・栄養調査の実施に関する事務並びに健康増進法及び食品表示法の規定により収去された食品の試験について取り組むこと、栄養と身体活動に関するWHO協力センターに指定されている本研究所の国際的機能を活かして国際協力事業の展開及び共同研究を行うこと等に取り組むものである。

目標は前中期目標・計画期間中（5年間）の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度				
1. 研究に関する事項	①競争的研究費獲得数（研究代表者分） （目標値：30件以上）	28件	93.3%	93.3%	90.0%	73.3%	106.7%	100.0%
(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競争的研究費獲得数（研究分担者分）（目標値：23件以上）	21件	91.3%	134.8%	134.8%	130.4%	160.9%	139.1%
(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共同研究・受託研究実施件数（目標値：21件以上）	23件	109.5%	100.0%	152.4%	85.7%	85.7%	100.0%
(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査読付き論文の掲載件数（目標値：95報以上）	104件	109.5%	117.9%	113.7%	115.8%	118.9%	94.7%
(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	⑤論文等（総説、概論、著書等も含む）の掲載件数（目標値：103件以上）	57件	55.3%	76.3%	86.4%	55.3%	79.6%	90.3%
	⑥国内学会等（シンポジウム、講演会等も含む）の発表件数（目標値：171件以上）	107件	62.6%	78.9%	102.3%	87.7%	124.6%	96.5%

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度				
同上	⑦国際学会等(シンポジウム、講演会等も含む)の発表件数学会発表数(目標値:48件以上)	13件	27.1%	82.6%	77.1%	106.3%	83.3%	95.8%
1. 研究に関する事項 (1) 研究成果がガイドラインの改定など施策に反映(活用)されることなどを通じて健康日本21の目標達成に貢献すること (2) 研究成果を活かした食生活改善に向けた施策への提言を行う	⑧健康増進関連委員会等出席回数(国)(目標値:70件以上)	45件	64.3%	95.7%	82.9%	97.1%	108.6%	132.9%
	⑨健康増進関連委員会等出席回数(自治体)(目標値:1件以上)	7件	700.0%	157.1%	1,900.0%	800.0%	1600.0%	700.0%
3. 国際協力・産学連携に関する事項 (1) 国際協力	⑩海外からの研修生等の受入れ人数(目標値:120人以上)	54人	45.0%	115.8%	38.3%	102.5%	124.2%	105.0%
4. 情報発信に関する事項: 最新の身体活動・栄養・食品に関する国内外の情報を収集し、インターネットを介して情報提供する	⑪健康食品の安全性等に関するHPのアクセス件数(目標値:1日平均14,000件以上)	18,000件	128.6%	114.3%	78.6%	114.3%	114.3%	114.3%
2. 法律に基づく事項 1) 国民健康・栄養調査	⑫国民健康・栄養調査の対象世帯の協力率(目標値:67.1%以上)	63.5%	94.6%	96.7%	89.0%	66.2%	98.1%	100.1%
1. 研究に関する事項 (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	⑬国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数(目標値:6件以上)	19件	316.7%	183.3%	516.7%	150.0%	—	—
4. 情報発信に関する事項	⑭一般公開セミナー・オープンハウス実施回数(目標値:2回以上)	年2回	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

要因分析(実績値/目標値が120%以上)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
⑨健康増進関連委員会等出席回数(自治体)(目標値:1件以上)	③ 東京オリンピック・パラリンピック関連の委員会等の開催件数の増加による。
⑪健康食品の安全性等に関するHPのアクセス件数(目標値:1日平均14,000件以上)	②③「健康食品」の安全性・有効性情報サイトは毎日更新しており、新規・更新情報を合計692件/年掲載した。また、国民の健康志向の高まり及びコロナウイルス感染拡大により、健康・栄養・食生活に関する情報が注目され続けている。
⑬国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数(目標値:6件以上)	②③令和2年度は国民健康・栄養調査が中止となったため、過去の同調査の結果を用いた論文作成に注力した。

要因分析（実績値/目標値が80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
⑤論文等（総説、概論、著書等も含む）の掲載件数（目標値：103件以上）	③令和元年度末に退職した職員が執筆依頼を受けた総説等の件数分が減少している。
⑥国内学会等（シンポジウム、講演会等も含む）の発表件数（目標値：171件以上）	③新型コロナウイルス感染拡大のため、Webによる開催が増加し、中止又は延期となった学会もあったため。
⑦国際学会等（シンポジウム、講演会等も含む）の発表件数学会発表数（目標値：48件以上）	③同上。
⑧健康増進関連委員会等出席回数（国）（目標値：70件以上）	③新型コロナウイルス感染拡大のため、開催する委員会数が減少したため。
⑩海外からの研修生等の受入れ人数（目標値：120件以上）	③新型コロナウイルス感染拡大のため、海外からの研修生が入国不可となったため。

Ⅲ 評価の根拠

根拠	理由
「健康食品」の安全性・有効性情報サイトを介したCOVID-19関連情報の発信	COVID-19に対する国民の不安に乗じて、感染予防に良いと謳った根拠のない情報・製品が市場に回っていたことから、迅速に各素材についてそのエビデンスレベルを精査し、国民にわかりやすい形で情報提供を行った。本取り組みは各種メディアでも多数紹介され、アクセス数は過去最高値を記録し、不適切な利用による健康被害及び経済被害の抑制につながった。なお、令和2年度は31件（令和元年度は11件）の素材について対応した。
国の栄養・身体活動に関する施策への貢献	妊娠期の推奨体重増加量、妊娠期及び授乳期の至適栄養、妊娠期の至適身体活動量等の科学的エビデンスの系統的レビューの成果に基づき、厚生労働省の「妊娠前からはじめる妊産婦のための食生活指針」が15年ぶりに改定された。他にも、運動療法ガイドラインに関する先行研究、海外のガイドラインの調査を行い、厚生労働省認定の健康増進施設における標準的な運動プログラム（16項目）の策定に研究成果が反映された。
国民健康・栄養調査等の国際的活用	国民健康・栄養調査等を活用して国際共同疫学研究に参加し、Nature、Lancet等の一流国際誌への論文掲載、エビデンスに基づく国際健康増進施策に寄与した。

46

B.1. (2) 才 行政における検討会等の場を通じて食生活の改善や行政施策の推進に関する提言を行う。

令和3年3月公表「妊娠前からはじめる妊産婦のための食生活指針」策定への貢献

策定の背景

- 妊娠前のやせは、早産や低出生体重などの周産期異常のリスクを高める（20代女性のやせ：1973年の15.1%から2017年には21.7%と増加）
- 我が国の低出生体重児割合はOECD諸国の平均値6.5%よりも高い9.5%（2017年）である
- 胎児期の発育が十分でなかった場合に、成人後に肥満・循環器疾患・2型糖尿病などの生活習慣病の発症リスクが高まる可能性がある（*Developmental Origins of Health and Disease*）
- WHOではFirst 1000 days（受胎から満2歳の誕生日まで）の適切な栄養が将来の健康維持に重要であると提言している
- 平成29年（2017年）国民健康・栄養調査によると、1回30分以上の運動を週2回以上、1年以上継続している（運動習慣有）の人は、20～40歳代の女性で2割を下回っている

妊娠前からはじめる妊産婦のための食生活指針
～妊娠前から、健康なからだづくりを～

- 妊娠前から、バランスのよい食事をしっかりととりましょう
- 「主食」を中心に、エネルギーをしっかりと
- 不足しがちなビタミン・ミネラルを、「副菜」でたっぷりと
- 「主菜」を組み合わせてたんぱく質を十分に
- 乳製品、緑黄色野菜、豆類、小魚などでカルシウムを十分に
- 妊娠中の体重増加量は、お母さんと赤ちゃんにとって望ましい量に
- 母乳育児も、バランスのよい食生活のなかで
- 無理なくからだを動かしましょう
- たばことお酒の害から赤ちゃんを守りましょう
- お母さんと赤ちゃんのからだと心のゆとりは、周囲のあたたかいサポートから



令和元（2019）年度子ども子育て支援推進調査研究事業
（研究代表者：瀧本秀美）において系統的レビューを実施

1. 母子及び新生児の予後からみた妊娠前の体格別の妊娠中の推奨体重増加量は？
2. 母子及び新生児の予後からみた多胎妊娠中の推奨体重増加量は？
3. 母子及び新生児の予後からみた妊娠期の母体の至適栄養は？
4. 新生児・乳児及び母親の予後からみた授乳期の母親の至適栄養は？
5. 妊娠期の母体の体重増加量からみた授乳状況は？
6. 妊娠期の母体の食事状況からみた授乳状況は？
7. 母子及び新生児の予後からみた妊娠中の推奨身体活動量は？
8. 妊娠中・授乳中の喫煙及び飲酒等の影響は？

<https://www.nibiohn.go.jp/eiken/ninsanpu/index.html>

調査研究事業の成果による主な変更点

- 「妊娠前から」という文言が加わり、**リプロダクティブエイジの女性すべてが対象**となった
- 「しっかりと」「たっぷりと」「十分に」など**摂取不足の回避**が強調された
- 妊娠中の体重増加指導の目安の数値が見直され、「やせ」では9～12 kg から12～15kgへ、「普通体重」では7～12 kgから10～13kgへと、**増加**。
- 妊娠中の**適切な身体活動を促す**ため、「無理なくからだを動かしましょう」が新たに加わった

COPD患者:DLW法を用いた1日の総エネルギー消費量の測定

背景

- COPD患者に対する栄養療法は重要だが、国内のガイドラインでは具体的なエネルギー必要量は示されていない。
- アジア圏のCOPD患者を対象にDLW法を実施した報告は本研究は初となる。

結果

- 本研究で対象としたCOPD患者28名 (Gold stage; I =9名、II =12名、III =7名) のエネルギー消費量の平均値は38.2(kcal/kg/day)であり、ガイドラインで推奨されている30 (kcal/kg/day)では不十分であると考えられる。



自衛官の栄養摂取基準見直しに資する調査

○背景

現在の自衛官に適切な栄養価の給食を提供するために、昭和46年に策定された自衛官の栄養摂取基準を、見直す必要がある。

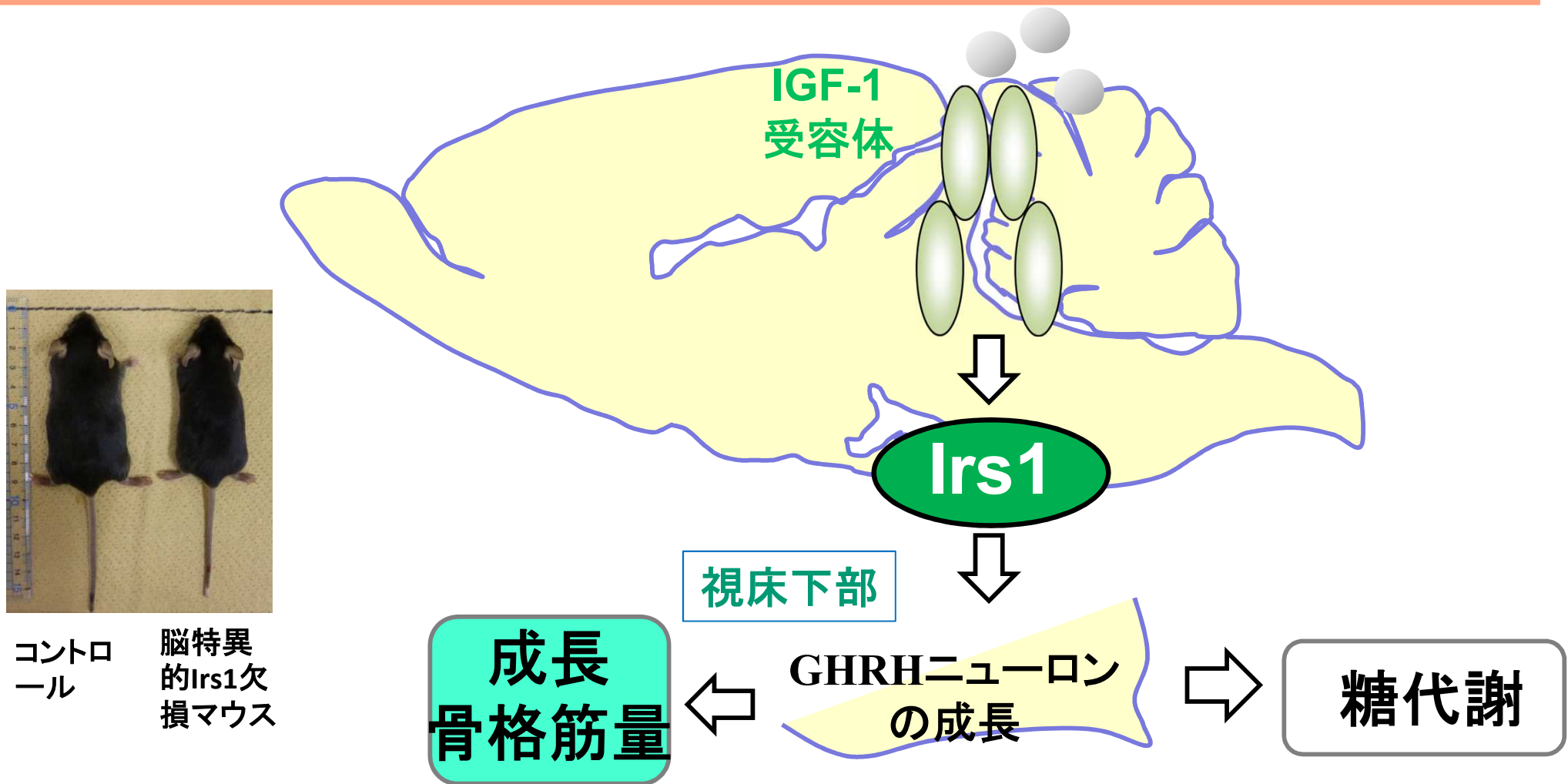
○実施要領 (3つの調査を実施)

- ① 140名を対象としたエネルギー消費量および栄養素摂取量に関する調査研究
- ② 2100名を対象とした食事・健康状況およびそれらに関連する要因を検討する横断研究
- ③ 自衛官のエネルギーおよび栄養素必要量に関する文献学的レビュー

○成果

1. コロナ禍ではあったが、防衛省、防衛装備庁と連携し、安全を確保しながら、計画通り役務を完遂した。
2. 研究成果に基づき、新たな栄養基準量の提案・食糧構成基準及びそれに基づく献立例を提示した。

肥満や2型糖尿病の発症においてIrs1を介したインスリンシグナルが他臓器では重要であるが中枢では主にIGF-1シグナルを担い成長や糖代謝を調節しているのかを明らかにした



サルコペニア予防につながる可能性が示唆された

国民健康・栄養調査等の政府統計を活用して国際共同研究に参加し
一流国際誌掲載に貢献。エビデンスに基づく健康増進施策に寄与。

Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*

Summary

Background Comparable global data on health and nutrition of school-aged children and adolescents are scarce. We *Lancet* 2020; 396: 1511-24



ランセット
(IF 60.392)

200か国・地域における未成年の
身長とBMIの長期推移を推定

nature

Article | Open Access | Published: 03 June 2020

Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)

Nature 582, 73-77 (2020) | Cite this article

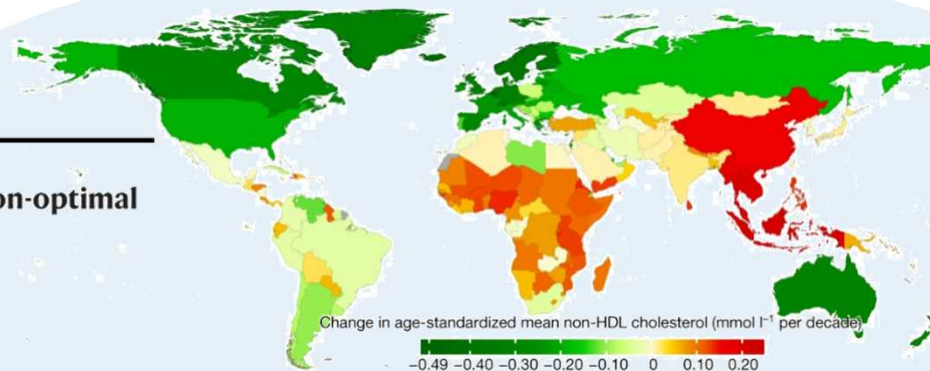


図: 1980～2018年Non-HDLコレステロール平均値(mmol/L)の
10年当りの変化 (男性)

ネイチャー
(IF 42.778)

約40年で世界の脂質異常症の中心は西洋の高所得国からアジアの低・中所得国に変化したことを提示



Epidemiology and Global Health

Heterogeneous contributions of change in population distribution of body mass index to change in obesity and underweight

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*

イーライフ (IF 7.080)

世界の成人の肥満増加と低体重減少をBMI分布の変化で説明

国内外の災害時の課題・良好事例を調査し、 発災時の後方支援やガイドライン等に反映

ガイドライン等に貢献

- ・厚労科研班母子マニュアル
- ・内閣府ガイドライン
- ・兵庫県ガイドライン等

緊急時の後方支援

- ・震災や水害等の自然災害時
- ・新型コロナウイルス等のパンデミック時

アクション

エビデンス

災害時に欲しかった支援・課題

「物資(特に食料)」「情報」「人的資源」と「仕組み」が必要。Harada M, Tsuboyama-K, et al. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 2020
母子の食・栄養・健康問題が長期化。濱田, 笠岡(坪山) 小児保健研究 2020, Tsuboyama-K et al. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 2021

避難所の食事を改善する要因

「規模・施設」「食事提供方法・内容」「専門家との連携」「避難所間の連携」等。
Miyagawa N, Tsuboyama-K N, Nishi N et al. *Jpn. J. Nutr. Diet* 2020

海外の好事例

イタリアの避難所はキッチンカー、食堂等を設置し温食を提供する。
笠岡(坪山), 日本災害食学会誌 2020



災害時の健康
被害を未然に防
ぐ食のトータル
パッケージ化

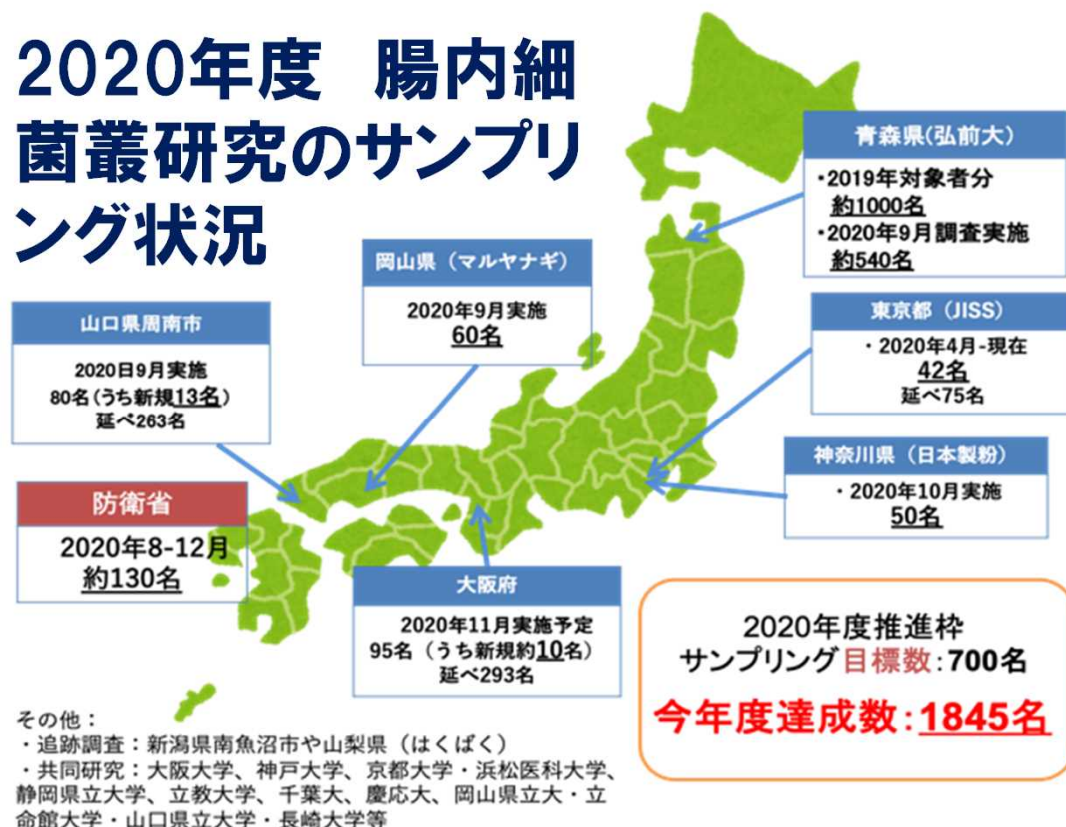
国際的な標準化
に貢献



52

52

2020年度 腸内細菌叢研究のサンプリング状況



研究成果

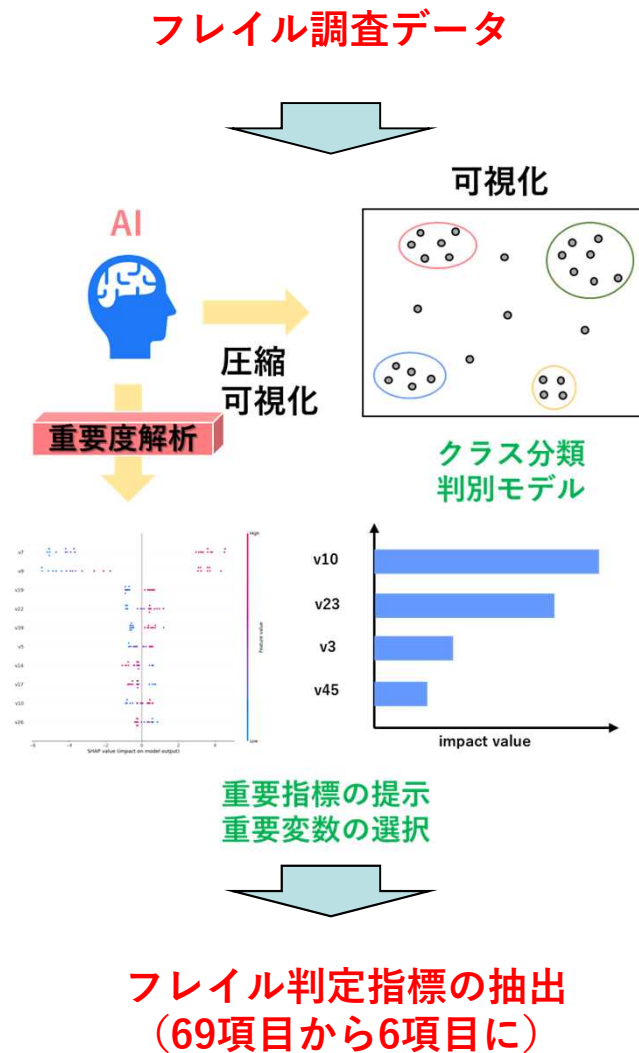
- 複数の宿主背景情報が腸内細菌叢の多様性と関連することを示唆(BMC Microbiol;21(1):151.)
- 糞便状態を評価するツール“腸みえるシート”の再現性を確立(公衛誌, 2021;68(2):92-104)
- お茶の摂取量と発がん性物質コリバクチンを産生する腸内細菌との関係を示唆(Sci Rep. 2020;10(1):15221)
- 腸内細菌叢と宿主の情報を格納するウェアハウスの開発(PLoS One.;15(12):e0243609.)
- 心房細動患者の腸内微生物組成の特徴を検討(Heart Vessels. 2021;36(1):105-114)

亀岡研究:フレイルと関連する要因の検討

- フレイル該当比が最も低いBMIは21.4-25.7kg/m² (Watanabe D, et al. *J Clin Med* 2020)
- フレイル該当比が最も低いエネルギー摂取量は女性1900-2000kcal、男性2400-2500kcal (Watanabe D, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020)
- 歩数が多い人はフレイル該当比が低い(Watanabe D, et al. *J Am Geriatr Soc* 2020)

AI栄養の取組み

● AI解析技術開発

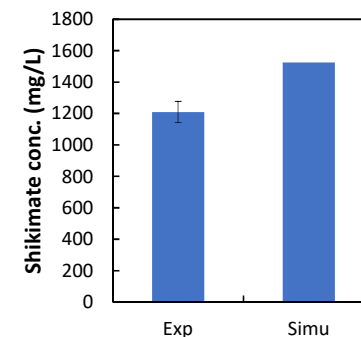
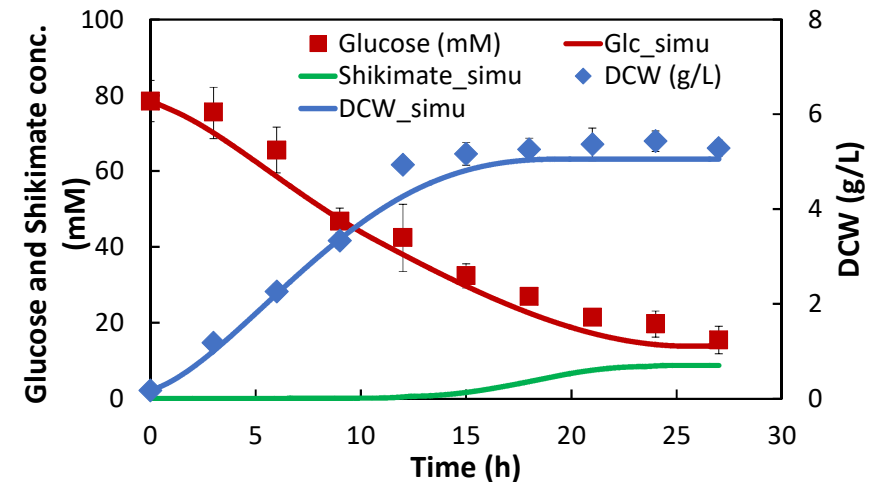


新たなフレイル判別指標の提案
調査負担の軽減

● 代謝モデル開発

代謝シミュレーション

モデル生物中のグルコースからシキミ酸に至る代謝経路の代謝シミュレーションと実験結果の比較 (DCWはDry Cell Weight)



実験結果を再現できるシミュレーション技術を開発
→実験値が20%程度増加する余地があることを示唆

Kuriya, Y. and *Araki, M. Metabolites (2020)

国立健康・栄養研究所創立 100周年記念事業の動画公開

令和2(2020)年の国立健康・栄養研究所創立100周年に当たり、記念式典の開催に代えて、関係者からの祝辞と記念講演の動画をホームページで公開



「100年の歴史と
ともに健康長寿
100年の時代へ」



健栄研フェスタの動画公開

国立健康・栄養研究所
セミナー(一般公開セミ
ナー)とオープンハウス
(研究所一般公開)に代
えて、各部門の研究紹
介や災害時の食事に関
する情報提供の動画を
令和3年3月にホーム
ページで公開



内容

【所長のご挨拶】

津金 昌一郎

【各部からの講演】

栄養疫学・食育研究部

身体活動研究部

臨床栄養研究部

栄養・代謝研究部

食品保健機能研究部

国際栄養情報センター

AI栄養プロジェクト

【災害時の食事に関する情報提供】

国際栄養情報センター

国際災害栄養研究室

被災時にも大活躍の簡単レシピー

心も元気になる彩りパエリアの作り方

研究所創立100周年記念号を 栄養学雑誌特別号として刊行



タイトル

“The National Institute of Health and
Nutrition: 100 Years of History and
Beyond”

研究所の100年の歴史を振り返り、
今後を展望する11論文を掲載



Part 5

統合による相乗効果を発揮するための 研究に関する事項

C. 統合による相乗効果を発揮するための研究 に関する事項

自己評価 A

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：A H29年度：B H30年度：A R1年度：A)

I 中長期目標の内容

旧独立行政法人医薬基盤研究所と旧独立行政法人国立健康・栄養研究所の統合を踏まえ、「医薬品等に関する専門性」（メディカルサイエンス）と「食品・栄養等に関する専門性」（ヘルスサイエンス）を融合した研究を推進し、国民の健康の保持増進や安全性の確保に資する新たな成果を生み出すことに取り組むものであり、治療と予防に着目した新しい研究領域の強化につなげるものである。

目標は「①研究等件数3件以上」「②研究費獲得件数1件以上」であり、中期目標・計画期間で例示している研究内容、また平成27年度に新規スタートする業務であることを勘案して設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度				
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	①研究件数 (目標値：3件以上)	3件	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	②競争的資金獲得件数 (目標値：1件以上)	11件	1,100%	900%	600%	500%	300%	200%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
②競争的資金獲得件数	②マイクロバイーム研究の進展により、その成果を活用した新たな研究計画の策定等が研究費の獲得につながったことによる。また、次期中長期目標・計画において、統合7年を経過することから、評価項目や目標の変更を検討する。

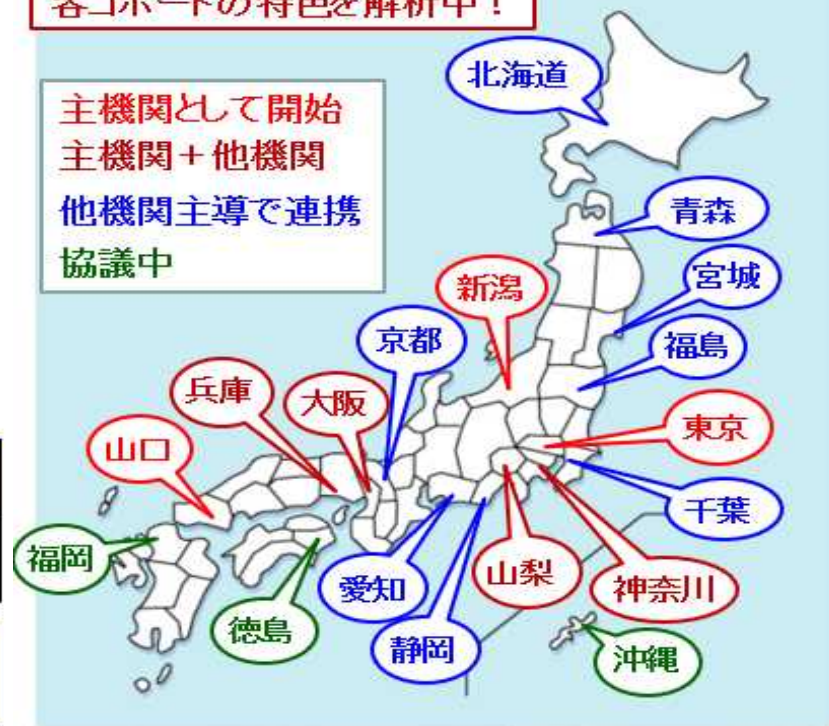
シナジー研究(腸内細菌研究)



* 新型コロナウイルス感染症の流行を考慮し、高齢者のサンプリングは延期(来年度実施予定。倫理は承認済み)

5千名近くのデータを収集した
世界最大規模のマイクロバイオーーム
データベースの構築

各コホートの特色を解析中!



1,802サンプル追加(R2年度)

- ✓ 縦断研究(169)
- ✓ 他地域(1,258)
- ✓ 介入試験(120、介入前後)
- ✓ 国立スポーツ科学センター(アスリート)(79)
- ✓ 防衛省(自衛隊)(132)
- ✓ 乳幼児(44)

インハウスでの分析によるデータ取得とデータベース構築、ユーザーフレンドリーな統合解析プラットフォームの開発

メタゲノム



- ✓ 16S rRNA
- ✓ ショットガン

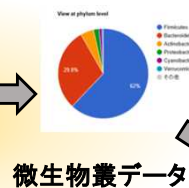
マイクロバイーム

FASTQ file

データ処理パイプライン作成、全過程の自動化

FASTQ file trimming
- Trimming pair-end sequence
- Remove too short sequence
- Remove PCR primer sequence
- Remove sequence included Ribo control sequence
- Remove sequence included Adapter sequence
- Remove Chimera sequence
- Quality check

Analysis of Microbiome
- Make Mapping file
- OTU picking
- OTU Alignment
- Make Blast file
- Make rep set by file
- Pick up 10,000 reads randomly
- Alpha diversity analysis
- Beta diversity analysis



微生物叢データ



データベースに
情報を集積



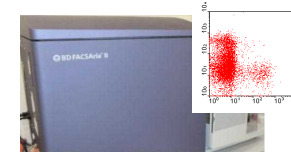
代謝物や生体内因子(免疫など)データ

メタボローム



- ✓ 食品成分
 - ✓ 薬剤
 - ✓ 代謝物
- (ノンターゲット解析含む)

イムノーム



- ✓ 免疫細胞
- ✓ サイトカイン
- ✓ 抗体など

統合解析プラットフォーム
→ データの保存だけではなく、
データの可視化や解析が可能

生活習慣や健康診断
情報など

用語や概念の統一

免疫指標
生活習慣
生理指標
...

データの確認・仮説探索が対話的に可能。一部のデータは一般公開

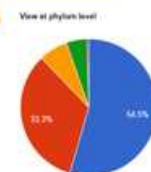


確認したい
サンプルの
選択が可能

個別サンプルの
様々な情報が
ワンクリックで
表示される



α多様性指数
(Shannon, Simpson, Chao1)



Chen et al, PLoS One (2020)

可視化



各細菌の
リード数が表示



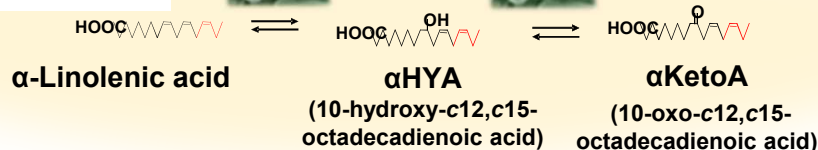
糖尿病予防・改善のための代謝物同定とメカニズム解明

有用微生物・代謝物の生産と有効性評価（特に脂質代謝物を中心に展開）

腸内細菌・発酵微生物に見いだした脂肪酸
の還元的飽和化代謝を活用した多様な代謝
物の酵素合成・微生物変換による生産
京都大学・小川教授との共同研究

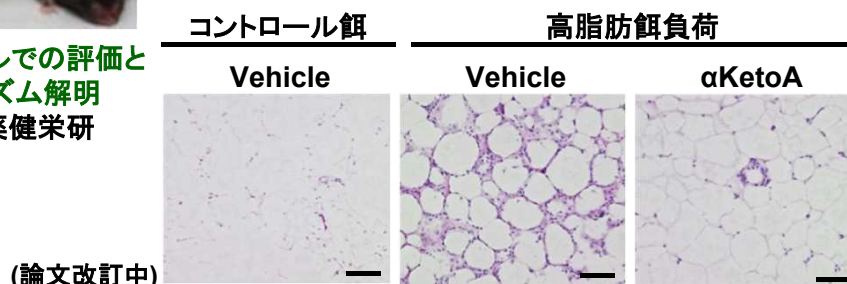


腸内細菌の脂肪酸
変換反応の一例



動物モデルでの評価と
メカニズム解明
@医薬健栄研

代謝物Yが脂肪組織炎症を抑制する



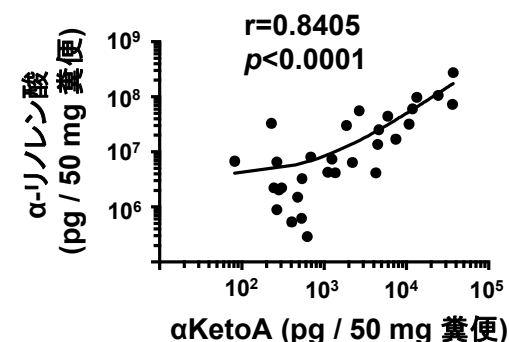
マクロファージ

PPAR γ

脂肪組織浸潤の抑制分化制御
→糖尿病改善

α KetoA

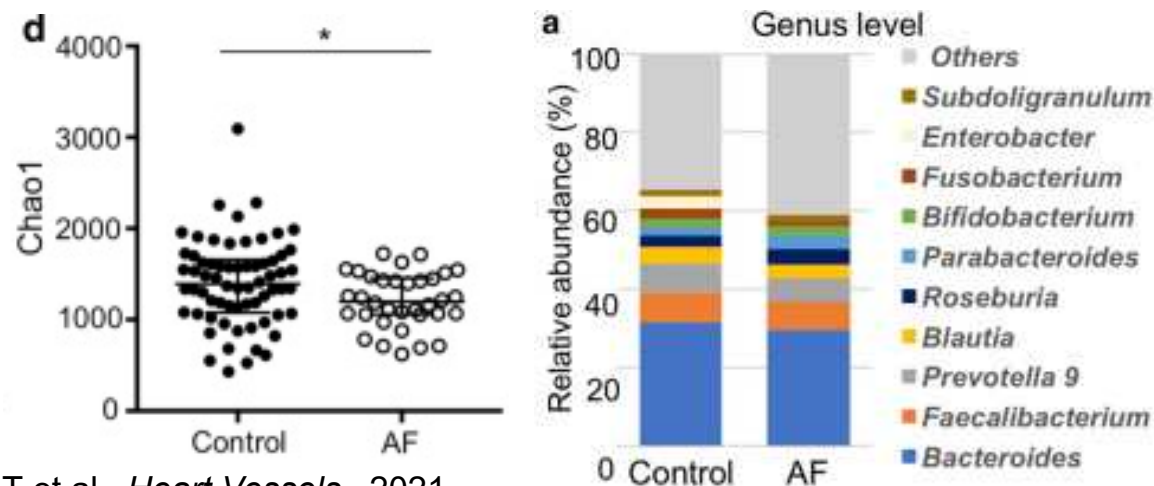
ヒトにおいても α リノレン酸と
 α KetoAの量が相関する



その他、糖尿病患者の解析から、疾患と相関のある新規代謝物を複数同定済み

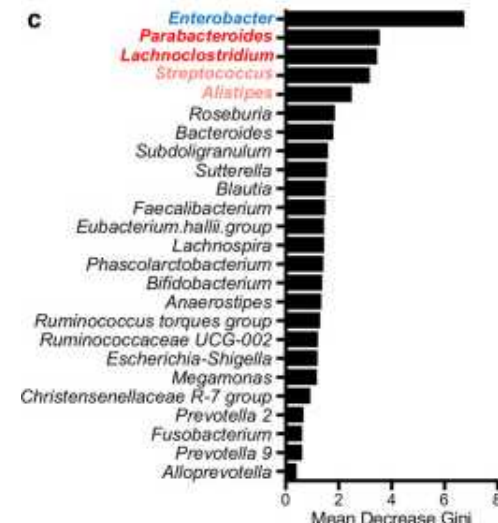
神戸大学との共同研究(循環器疾患)

健常人と患者(心房細動)の菌叢比較



Tabata T et al., *Heart Vessels*, 2021

機械学習(ランダムフォレスト)を用いた疾患関連菌の同定



介入試験の例(自治体・企業との共同研究)

兵庫県加東市、株式会社マルヤナギ、医薬基盤・健康・栄養研究所との三者連携協定(2020.08.25)



もち麦を
2ヶ月摂取

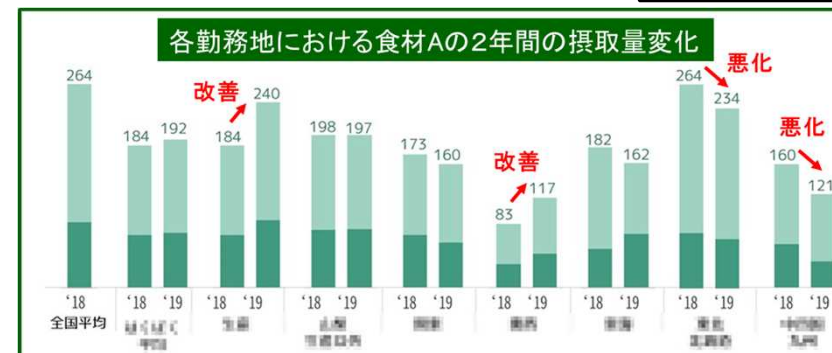
もち麦を2ヶ月朝食として摂取した後の腸内環境や健康状態を調査

主機関：医薬基盤・健康・栄養研究所
対象：加東市役所職員

観察試験の例(企業との共同研究)

株式会社はくばくとの共同研究
勤務地毎の生活習慣の違いと腸内細菌、健康状態との関係

2019年度
腸内コホート
結果
株式会社はくばく



健康・栄養分野へのAI技術展開に関する研究

健康・栄養調査解析

- 国民健康・栄養調査に関する政府統計のe-Statデータを利用して、機械学習法の精度評価を指標に説明変数と目的変数の対応を検討した

e-Statデータ（抜粋）

Dataset_ID	説明変数			目的変数			サンプル数
	タイトル	採用項目	次元数	タイトル	採用項目	次元数	
1	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	「脂質異常症が疑われる者」の状況、脂質異常症が疑われる者の状況、脂質異常症が疑われる者の割合	脂質異常症が疑われる者の割合	1	112
2	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	高血圧症有無者の状況、高血圧症有無者の割合、年齢階級別、人数、割合、総数、男性、女性、20歳以上	高血圧症有無者の割合	1	112
3	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	身長、体重の平均値及び標準偏差、年齢階級別、身長、体重、人数、平均値、標準偏差、男性、女性、1歳以上（身長は経緯緯度別）	身長の平均値	1	94
4	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	身長、体重の平均値及び標準偏差、年齢階級別、身長、体重、人数、平均値、標準偏差、男性、女性、1歳以上（体重は経緯緯度別）	体重の平均値	1	94
5	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	糖尿病の状況、年齢階級別、肥満度（BMI）別、人数、割合、総数、男性、女性、20歳以上、25歳以上	肥満、25以上の割合	1	110
6	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	「糖尿病が強く疑われる者」及び「糖尿病の可能性を否定できない者」の状況、糖尿病が疑われる者の状況、年齢階級別、人数、割合、総数、男性、女性、20歳以上	糖尿病が強く疑われる者の割合	1	112
7	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	血圧値の平均値及び標準偏差、年齢階級別、人数、平均値、標準偏差、男性、女性、20歳以上（インスリン注射又は血糖を下げる薬の使用有無を区別しない）	薬の使用有無以外の平均値	1	84
8	栄養素摂取量、エネルギー、喫煙状況、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	血圧値の平均値及び標準偏差、年齢階級別、人数、平均値、標準偏差、男性、女性、20歳以上（インスリン注射又は血糖を下げる薬の使用有無を区別しない）	薬の使用有無以外の平均値	1	84

食分類解析

- 日本食・和食指標の抽出に向けて、栄養士監修による網羅的な食事データを有する「おいしい健康」と共同研究のもと、食指標の抽出を行った

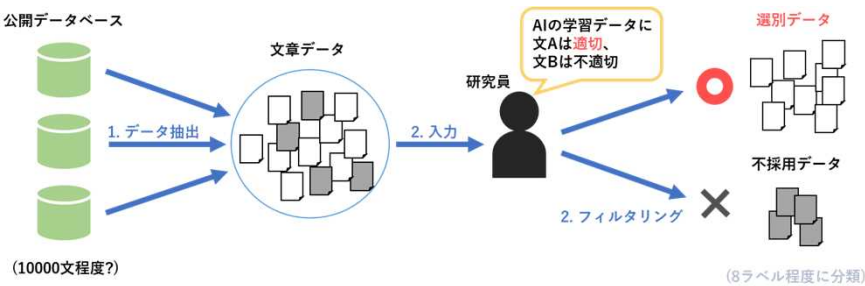
各種モデルの精度評価

	ACC	AUC	F1-score	MCC
RFC	0.86	0.93	0.86	0.71
LR	0.86	0.93	0.86	0.71
SVC	0.86	0.93	0.86	0.72
XGB	0.88	0.94	0.88	0.75
LGBM	0.88	0.94	0.88	0.76
DNN	0.86	0.94	0.86	0.72

健康食品関連SNSデータ抽出

- 健康食品に関する有害事象検出のため、商品のレビューサイトに関するデータ抽出とワークフロー開発を実施した

データ抽出・処理フロー



エネルギー消費量解析

- 食事・運動の基準となる総エネルギー消費量TEEに関する各データの抽出・整理と相関解析を進めた

TEE関連指標

Rank	col	file_name	TEE_corr_abs	TEE_corr
1	BMR	1_subjects	0.817	0.817
2	水分	1_subjects	0.816	0.816
3	全身筋量	1_subjects	0.814	0.814
4	左足筋量	1_subjects	0.802	0.802
5	右腕筋量	1_subjects	0.800	0.800
6	左腕筋量	1_subjects	0.799	0.799
7	骨量	1_subjects	0.797	0.797
8	右足筋量	1_subjects	0.790	0.790
9	Weight	1_subjects	0.750	0.750
10	Weight_preDLW	1_subjects	0.744	0.744

日本老年医学会のフレイルに関するステートメント(2014)

加齢に伴う予備能力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態
(身体的、社会的、精神心理的側面を含む)

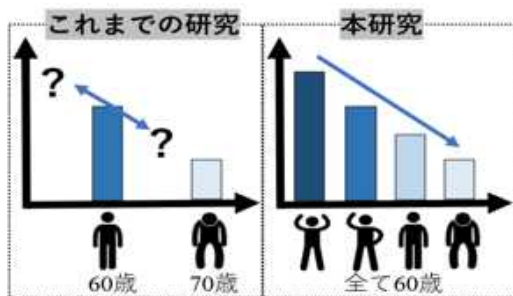
従来からある英語

Romero-Ortuno R: Age Ageing. 2013
Dent E: JAMDA. 2017

frail/frailty

fit/fitness

加齢に伴って該当者が増える症候群ではあるが、加齢は必須要素ではない

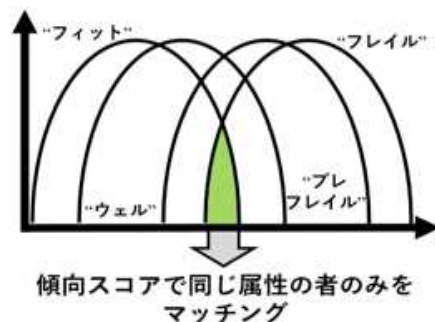


これまでのフレイルバイオマーカーに関する研究の課題

- ・ 年齢が異なる→単に「加齢」バイオマーカーでは？
- ・ 2群比較→群分けした変数のカットオフ値に依存

シナジー研究

- ・ 背景情報を統計手法でマッチング
- ・ 多群で傾向的に変化するバイオマーカーを探索



首都圏住民コホートNEXIS (Nutrition and Exercise Intervention Study)
のデータを傾向スコアマッチング

対象者
N=307

Fit群 N=9(平均60歳) 高
Well群 N=9(平均60歳) 身体機能等
Pre-frailty群 N=9(平均59歳)
Frailty群 N=9(平均60歳) 低

プロテオミクス/メタボロミクス

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 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B)

I 中長期目標の内容

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 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達	成	成	成	度
(1) 効果的かつ効率的な業務運営	①運営会議の開催数 (目標値：12回以上)	12回	100%	100%	108%	92%	92%	100%
(2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置	②定例研究発表会の開催件数 (目標値：17回以上)	17回	100%	100%	100%	89%	106%	100%
	③評価委員会の開催数 (目標値：3回以上)	4回	133%	67%	100%	100%	106%	100%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
③評価委員会の開催数	③新型コロナウイルス感染拡大のため、令和元年度に開催予定だった評価委員会が延期され、令和2年度に開催されたことによる。

財務に関する事項

予算、収支計画及び資金計画

短期借入額の限度額

不要財産がある場合には、当該財産の処分に関する計画

剰余金の使途

評価項目7

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

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B)

I 中長期目標の内容

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。

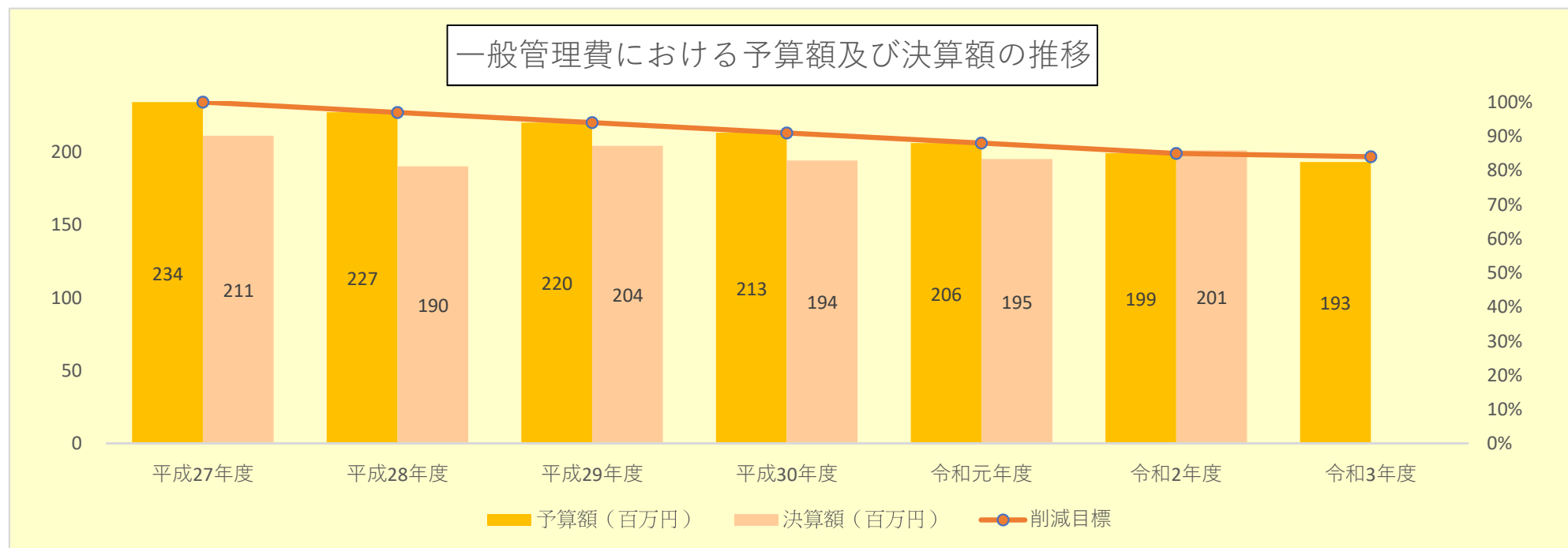
平成27年度予算額にかかる一般管理費について、毎年一定割合(3.16%)削減し、令和3年度までに17.5%削減する。

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%)削減し、令和3年度までに7%削減する。

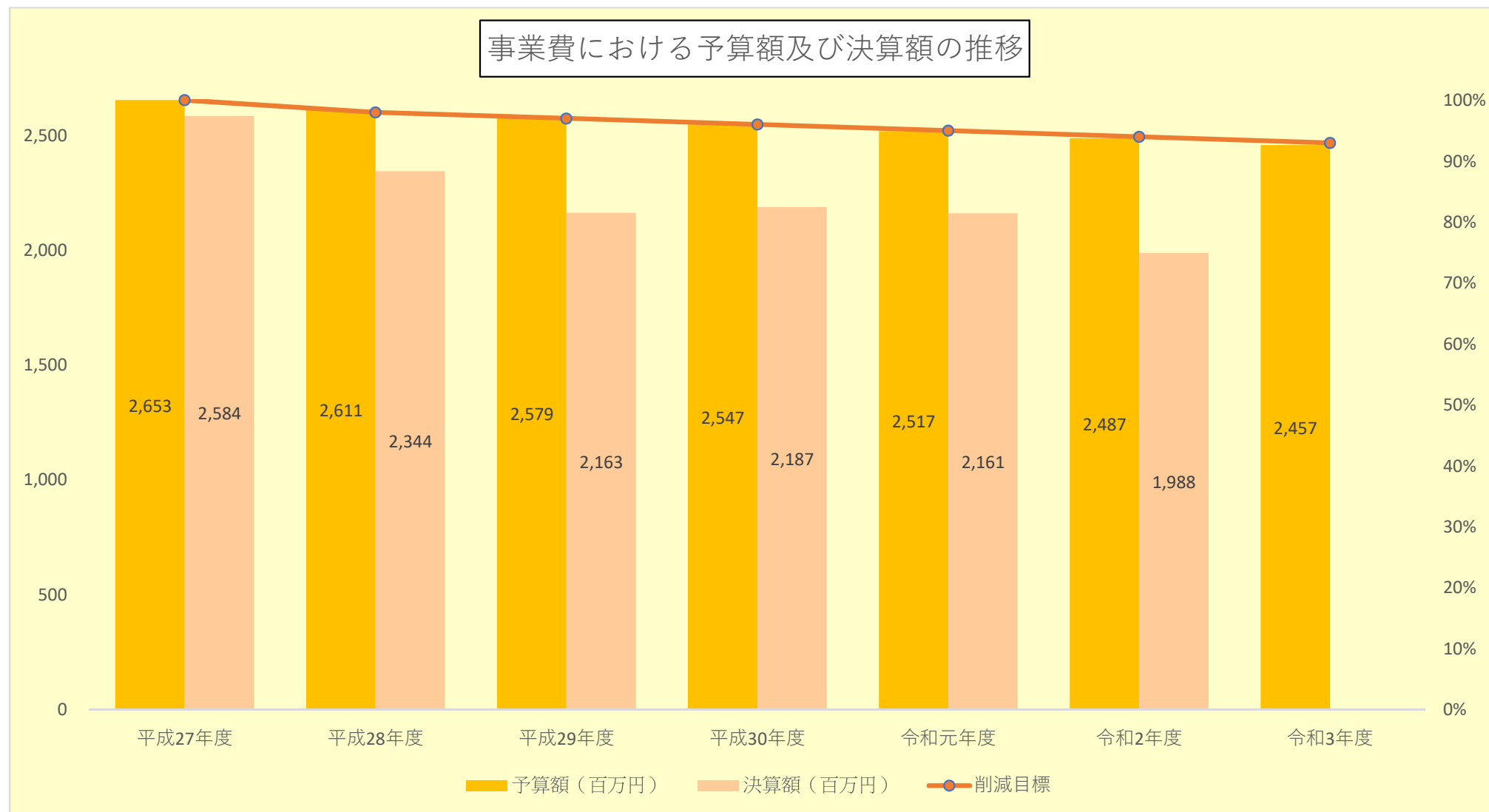
II 指標の達成状況

指標は設定されていないが、一般管理費及び業務費の削減状況については下記のとおり。

一般管理費について、令和2年度予算額は対平成27年度で15.0%削減した。令和2年度決算額についても対平成27年度で4.7%削減した。



事業費（競争的資金を除く）について、令和2年度予算額は対平成27年度で6.3%削減した。令和2年度決算額についても対平成27年度で23.1%削減した。



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

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：C H30年度：B R1年度：B)

I 中長期目標の内容

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 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度				
(4) 外部有識者による評価の実施・反映に関する事項	①運営評議会の開催件数 (目標値：1回以上)	1回	100%	100%	100%	100%	100%	100%
(5) 情報公開の促進に関する事項	②一般公開等の開催数 (目標値：5回以上)	1回	20%	100%	100%	100%	100%	100%
(9) 運営費交付金以外の収入の確保	③AMED委託研究費獲得件数（代表） (目標値：32件以上)	21件	66%	59%	50%	53%	75%	100%
	④AMED委託研究費獲得件数（分担） (目標値：22件以上)	44件	200%	105%	159%	145%	114%	100%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
②一般公開等の開催数	③新型コロナウイルスの感染拡大により、開催を見合わせたため。R2年度の評価対象から除外する。
③AMED委託研究費獲得件数（代表）	③基盤的技術を中心に研究を行っている当法人が代表機関を務められる研究課題が少なかったことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更も含めて検討する。
④AMED委託研究費獲得件数（分担）	②新型コロナウイルス関連の公募が増え、関係機関と連携し積極的に応募したことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。