第９回　厚生科学研究評価部会	参考資料１
令和３年７月１３日	

【参考資料】
令和2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
Part１．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
Part２．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）・・・・・・・・　７０
Part３．医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）・・・・・・・・・・・・・・・・　９５
Part４．健康と栄養に関する事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１０６
Part５．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・・・・・・・・・・・１７２
Part６．業務運営の効率化に関する事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１８１
Part７．財務に関する事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１９１
Part８．その他業務運営に関する事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１９４

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

- 健全な生活習慣の普及・啓発のための情報発信
- 産学連携等による共同研究・人材育成
- 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

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

医薬基盤研究所

- 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
- 希少疾病用医薬品等の開発支援等

創薬支援

国立研究開発法人の柔軟性を生かした連携

- 企業
  産業界の要請
- 大学・研究
  医学・薬学の進歩
- 国
  行政ニーズ

産学官連携

Target 探索・評価 → リード化合物 探索・至適化 → 前臨床 試験 → 臨床 試験 → 審査 → 市販

国民保健の向上

国際競争力の強化

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）

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

（1）難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

（2）ワクチン等の研究開発及び創薬等支援

（3）医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援

（4）抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援

（1）難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価（①、②）

モニタリング指標

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

関連するプロジェクト：プロテオームリサーチプロジェクト、疾患解析化学プロジェクト、バイオインフォマティクスプロジェクト、インシリコ創薬支援プロジェクト、細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト、KAGAMIプロジェクト、リバーストランスレーショナル研究プロジェクト、バイオ創薬プロジェクト、先進バイオ医薬品プロジェクト、難治性疾患治療開発・支援室、難病資源研究室

主な業務実績等

難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

○ 令和1年度までに独立した3コホートでの検証を行った大腸癌の早期診断マーカー群について、質量分析を基盤としたマルチマーカーアッセイ系を用いて、マーカーの特異性について検証を行った結果、大腸がん早期診断マーカーは、大腸がん以外にも反応する消化器がんに共通したマーカーであることが分かった。

○ ナノカーボン素材を利用した新規プロテオミクス用分離カラム及びマイクロ分離分析用カラムnanowire columnを開発した。また、高通水性の有機高分子体(SPM)を利用した細胞外小胞の表面糖鎖構造に基づくサブクラス分離技術を開発した。また、脳由来の細胞外小胞マーカー候補を同定した。

○ ラベル化プロテオミクスによる創薬標的タンパク質の同定に関する研究について、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を疾患対象として、新規創薬ターゲットとしてのアミノ酸トランスポーターの一種を同定した。

○ 特発性肺線維症（IPF）を含む間質性肺炎患者の診療情報およびオミックスデータを約400症例追加し、累計883症例（見込み）を収集した。診療情報およびオミックスデータから患者層別化を行うことができるAIを用いて、収集された診療情報および血清中エクソソーム プロテオームデータの解析を行い、IPFの特徴と紐づけられたタンパク質をデータ駆動的に複数個見出すことに成功した。

○ 薬物動態モデリングに関しては、新たにAMED「産学連携による次世代創薬AI開発」事業の委託機関として、統合創薬AIプラットフォームのPK部分のデータ収集・予測モデル構築を行った。また、統合解析プラットフォームDruMAPの継続的な更新を可能にする枠組みの一環として、富士通よりAI創薬基盤「SCIQUICK」の販売を開始した。

○ 抗フラビウイルス効果のある核小体形成阻害剤について特許のシンガポール移行を行うとともに国際共同研究を開始した。さらに新規CRM1阻害剤のスクリーニングおよび改変を進めた。SARS-CoV-2構成因子による核輸送阻害の分子機構を明らかにした。

○ D-アミノ酸による慢性腎臓病の活動性評価方法を確立した。また、治療法開発につながる知財の取得も進めた。

○ これまでの研究過程で作製してきたウテログロビンのアミノ酸改変体を用いた二重特異性抗体のフォーマットについて、免疫チェックポイント阻害薬の抗PD-1/PD-L1抗体を用いて、その活性と体内動態を含めた研究を実施している。

○ アカデミア・企業等との共同研究で、SARS-CoV-2の超高感度解析法の確立によるCOVID-19の新規診断機器の開発を目指した研究を実施し、独自のエピトープ解析技術（ENAP法）による有望抗体の選別を進め、高感度検出が可能な代表抗体の組み合わせを見出すことに成功した。

○ 生体骨イメージング系を用いた製薬企業などとの共同研究に進捗が見られ、Abbvie社と共同研究による新たなJAK阻害剤のin vivo骨破壊抑制作用について、従来の生物製剤とは異なる作用を示すことを明らかにした。

○ DDrareの継続的な改良と、他DBへのデータ提供、製薬企業との共同研究が進展した。DDrareに基づくドラッグ・リポジショニング手法を開発した。難病データベース（腎疾患領域10万人規模の臨床調査個人票）を受領し、研究班と連携して患者層別化の解析を実施した。難病データベースとは別に、難病患者レジストリデータも取得し解析を進め、臨床情報を利活用するモデルを構築した。

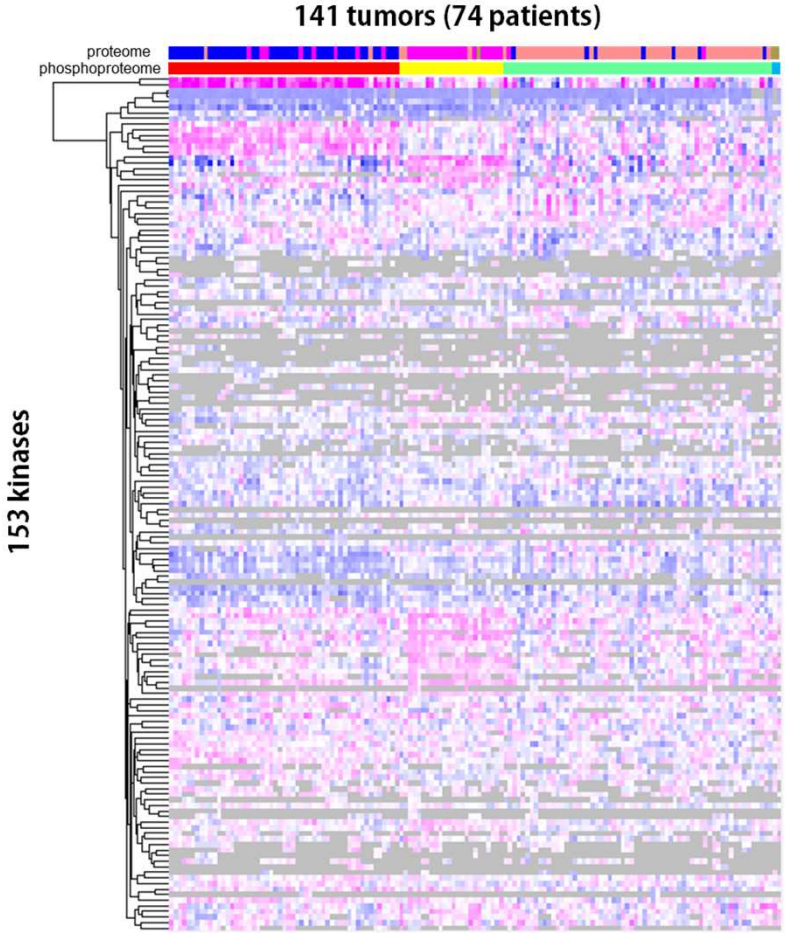
参考事項

創薬標的プロテオミクスプロジェクト

胃がん患者86名のリン酸化シグナル大規模データを取得 −次世代がん精密医療への応用に期待−

内視鏡検査で採取した直後に凍結した微量の生検検体から、世界トップレベルの2万個を超えるリン酸化部位を測定し、患者毎のリン酸化シグナルの特性を明らかにしました。

患者毎のキナーゼ活性プロファイル



本研究成果は、がんの増殖や薬剤感受性を決定するのに重要なリン酸化酵素の活性をみることのできる技術の臨床応用を可能にしたものであり、新たながん治療の開発に応用可能であると考えられます。

医薬基盤・健康・栄養研究所と国立がん研究センターは、2017年1月より包括的な連携・協力の推進に関する協定を締結し、革新的な創薬の実現や科学技術の発展・継承に寄与する研究等を推進しており、本研究成果はその取り組みによるものです。

本研究の将来の展開

患者毎リン酸化シグナル変化をオンデマンド解析

↓

リアルタイムに患者を層別化、治療法選択できる
革新的ながん精密医療システム

EV自動精製キットを共同開発(R3年度サービス開始予定)

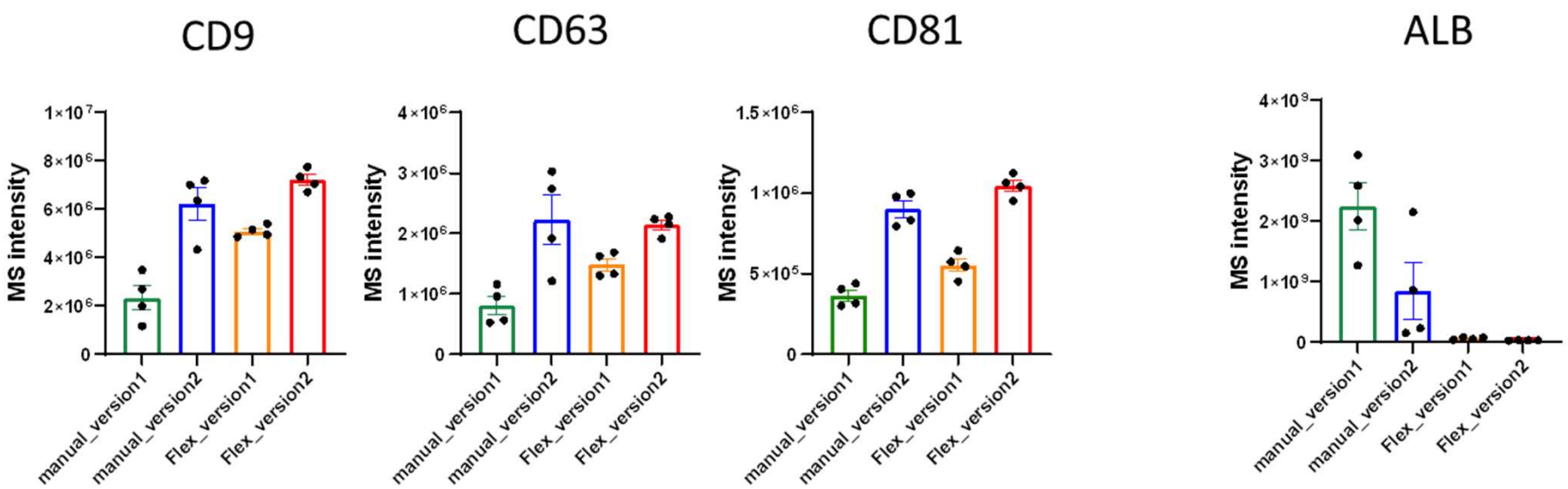
血液中の細胞外小胞(EV)は、様々な疾患の状態を診断するための対象として、注目されています。医薬基盤・健康・栄養研究所は富士フィルム和光純薬と共同で、96検体同時に自動精製する手法を開発しました。手動精製と比較して、ばらつきや不純物が少ないため、
より迅速・正確にバイオマーカーの測定をすることが可能になります。今後は医薬基盤・健康・栄養研究所で開発中の大腸がん早期診断マーカーの実用化に用いる予定です。

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

FUJIFILM Value from Innovation 富士フイルム和光純薬株式会社

EV marker

Non-EV marker



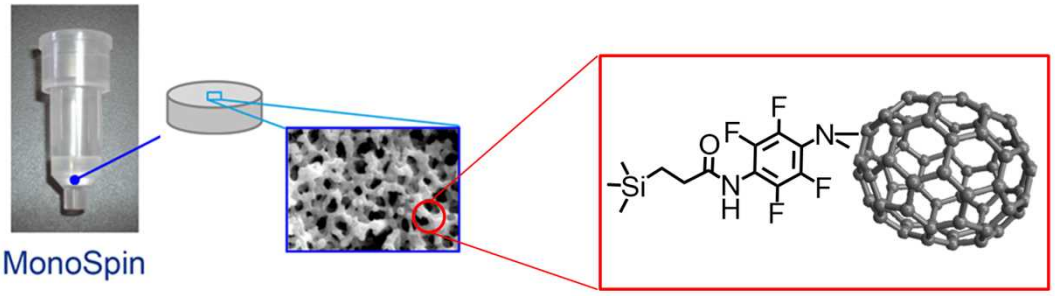
Manual: 手動精製　Flex: 自動精製

先端材料を用いた革新的な疾患解析基盤技術の創生

新たな疾患解析技術の開発を目指して、最先端の材料化学、分析化学、蛋白質科学を融合させて、新たなオミクス分析手法の開発に取り組んでいます。

C_{70}–fullereneカラム

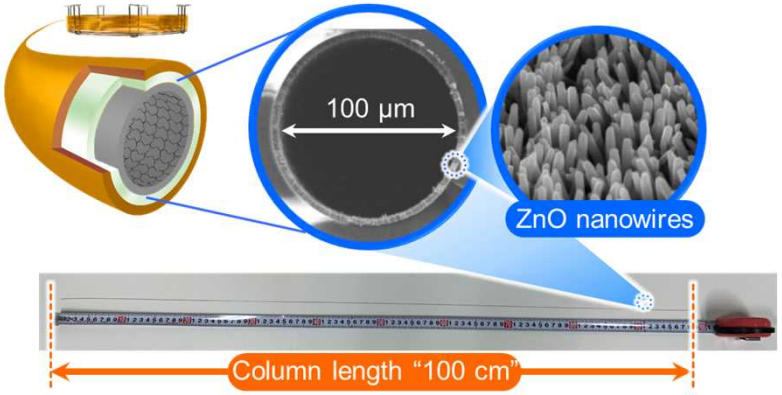
タンパク質同定数、
ペプチド同定数ともに
既存のC18カラムを超える性能



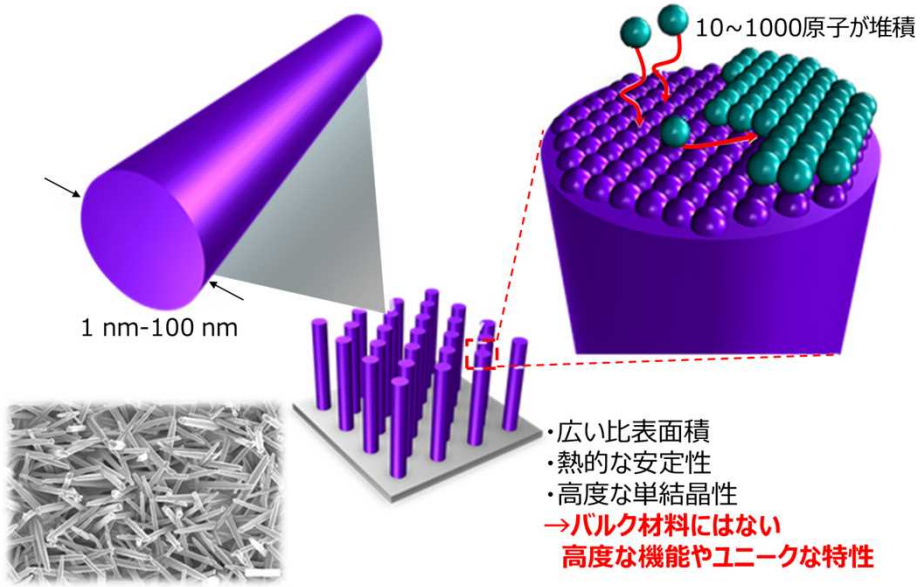
https://www.gls.co.jp/technique/lifescience/monospin/

ZnO nanowireカラム

キャピラリーカラム内壁にZnO nanowireを被覆することに成功
⇒LC分離剤に適用し，分離能力を確認



ZnO nanowireとは？

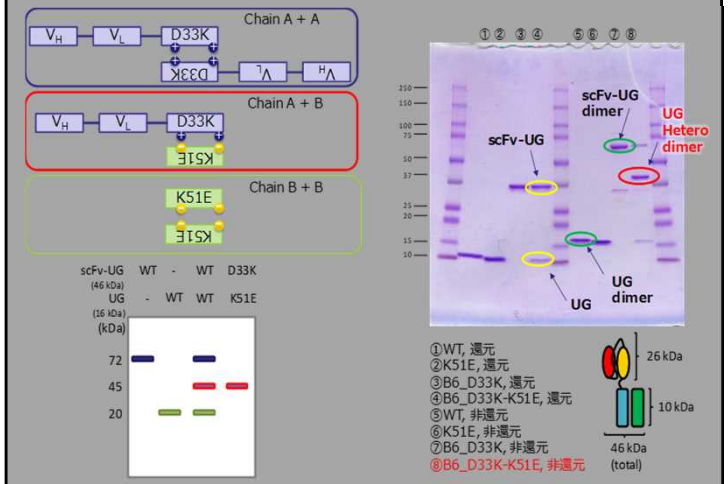


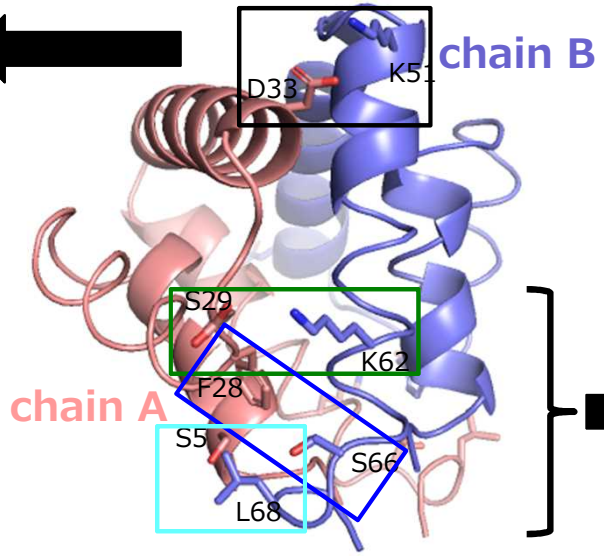
Kamei, R…Kanao, E. et al. *ACS. Appl. Mater. Interfaces,* in press.

抗体医薬品開発に向けた新規モダリティ分子の創製

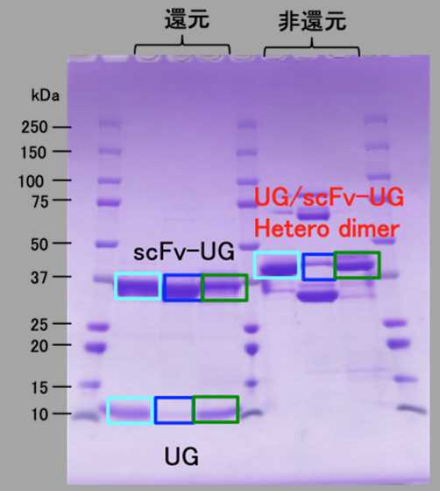
NIBIOHN

「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」（特願2018-044364）



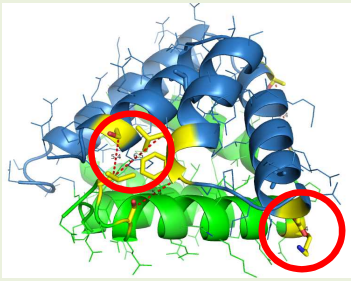


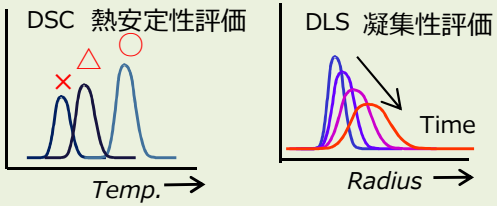
新規組合せを持つUGヘテロ複合体の作製に成功



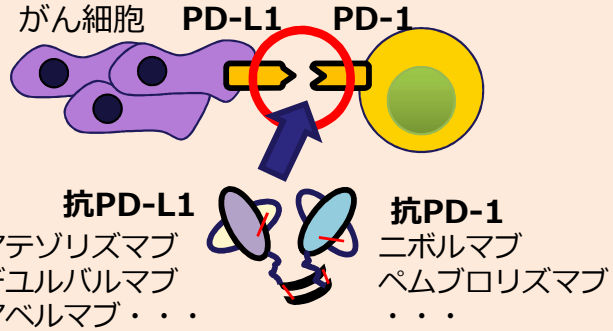
ヒトウテログロビン蛋白質を利用した低分子化二重特異性抗体の構築（AMED: 創薬基盤推進研究事業）

これまでの研究から、効率よくヘテロ二量化する変異体を発掘し、抗体誘導体の作製と抗体分子としての物性評価を行う。





UG融合抗体を作製し、PD-1/PD-L1アッセイ系を構築する。



UG測定系のQCとサルPBMCでの毒性評価、体内動態評価を行う。

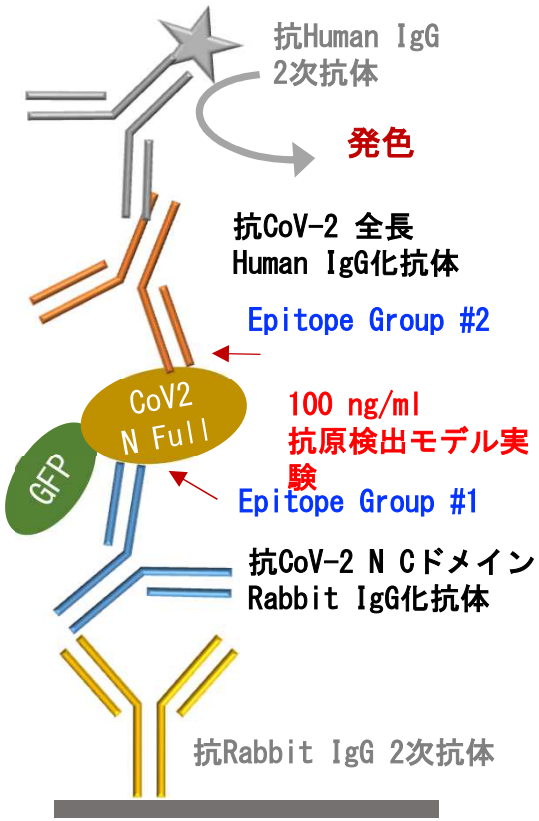
抗体の高度化・低分子化を目指した新規モダリティの構築に貢献

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

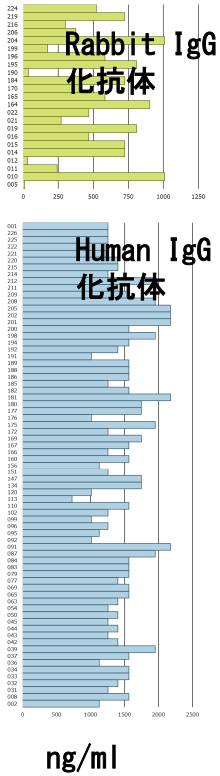


Nタンパク質捕獲用RabbitIgG化抗体（抗Cドメイン249-364 22種）

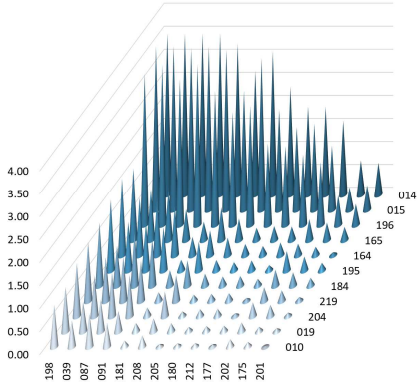
Nタンパク質検出用HumanIgG化抗体（抗全長コンフォメーション2-419 71種）

	010	011	012	014	015	016	019	021	022	164	165	170	184	190	195	196	199	204	206	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	3.30	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
008	0.11	0.07	0.10	0.58	0.24	0.25	0.11	0.18	0.27	0.22	0.32	0.28	0.27	0.19	0.27	0.43	0.32	0.28	0.28	0.26	0.29	0.31
031	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
032	0.47	0.33	0.63	3.12	3.44	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
033	0.06	0.09	0.10	1.47	1.39	0.35	0.05	0.69	0.22	0.11	0.19	0.15	0.15	0.09	0.09	1.32	0.91	0.13	0.14	0.14	0.16	0.11
034	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	0.32	0.33	1.67	1.38	0.39	0.54	0.43	0.44	0.38
036	0.33	0.27	0.52	2.95	3.21	1.02	0.35	1.56	0.87	0.56	0.58	0.49	0.49	0.41	0.46	2.82	2.15	0.50	0.65	0.55	0.51	0.56
037	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
039	0.58	0.43	0.89	3.51	3.57	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
042	0.45	0.39	0.62	2.72	2.50	1.09	0.42	1.95	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
043	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
044	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
045	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
050	0.64	0.63	1.01	3.13	3.01	1.61	0.71	2.50	1.23	1.08	1.14	NT	1.07	0.79	0.83	2.70	2.05	0.77	1.18	0.88	0.81	1.03
054	0.24	0.18	0.57	3.34	3.57	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
063	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
065	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
069	0.33	0.28	0.51	3.28	3.39	1.12	0.35	1.98	0.92	0.72	0.73	0.64	0.61	0.54	0.75	3.17	2.26	0.66	0.81	0.60	0.67	0.95
077	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
079	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	0.05	0.15	0.07	0.05	0.21
083	0.26	0.22	0.58	3.51	3.57	1.17	0.30	2.26	0.80	0.58	0.63	0.60	0.52	0.44	0.46	3.34	2.48	0.41	0.77	0.49	0.46	0.80
084	0.05	0.01	0.17	2.19	2.20	0.52	0.07	1.04	0.15	0.11	0.21	NT	0.13	0.09	0.05	1.91	1.38	0.06	0.19	0.08	0.05	0.13
087	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
091	0.53	0.43	0.79	3.51	3.56	1.61	0.45	2.25	1.27	1.08	0.68	0.86	1.03	0.79	0.95	3.50	2.52	0.91	1.17	1.13	0.88	1.23
092	0.11	0.08	0.17	1.97	1.82	0.59	0.18	1.17	0.34	0.33	0.44	0.31	0.32	0.21	0.32	1.53	1.17	0.27	0.34	0.26	0.28	0.51
095	0.08	0.05	0.07	0.28	0.16	0.17	0.07	0.08	0.15	0.14	0.28	0.19	0.18	0.11	0.20	0.26	0.16	0.21	0.17	0.16	0.18	0.27
096	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
099	0.11	0.08	0.25	3.15	3.29	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
102	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
110	1.42	1.38	1.86	3.51	3.57	2.17	1.33	3.14	2.33	1.93	1.96	NT	1.57	1.45	1.69	3.00	2.32	1.45	1.66	1.52	1.57	1.80
113	3.13	2.70	3.61	3.51	3.57	3.38	2.91	3.49	3.56	3.37	3.06	2.71	2.24	2.63	2.82	3.54	3.28	2.27	2.63	2.46	2.45	2.79
120	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
134	0.31	0.24	0.32	2.73	2.63	0.66	0.30	1.62	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
147	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
151	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
156	3.44	3.30	3.61	3.51	3.57	3.34	3.19	3.49	3.56	3.37	3.06	2.86	2.44	2.67	3.12	3.54	3.13	2.39	2.73	2.63	2.59	3.03
160	0.06	0.06	0.11	2.05	1.73	0.41	0.10	1.21	0.30	0.22	0.38	0.20	0.18	0.09	0.13	1.50	1.09	0.11	0.15	0.13	0.16	0.28
166	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	0.06	0.30	0.13	0.06	0.49
167	0.09	0.08	0.34	3.13	3.37	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
169	0.17	0.12	0.60	3.51	3.57	1.72	0.38	2.61	1.00	0.84	0.44	0.55	0.69	0.42	0.45	3.41	2.57	0.38	0.85	0.65	0.39	1.28
172	0.08	0.04	0.13	2.00	1.92	0.50	0.15	1.24	0.19	0.20	0.39	0.22	0.24	0.13	0.22	1.66	1.34	0.15	0.20	0.14	0.12	0.45
175	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
176	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	0.00	0.03	0.33	0.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17
177	0.05	0.06	0.17	1.92	1.89	0.69	0.13	1.01	0.29	0.28	0.30	0.17	0.16	0.08	0.12	1.54	1.06	0.07	0.16	0.09	0.07	0.36
180	0.08	0.07	0.11	2.36	2.20	0.45	0.11	1.53	0.28	0.25	0.27	0.23	0.21	0.12	0.19	1.78	1.32	0.16	0.20	0.13	0.16	0.44
181	0.14	0.13	0.28	3.29	3.49	1.08	0.19	1.87	0.51	0.40	0.40	NT	0.34	0.18	0.24	2.92	2.21	0.19	0.52	0.22	0.20	0.65
182	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
185	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	0.93	0.66	0.12	0.18	0.11	0.08	0.20
186	0.13	0.08	0.73	3.35	3.50	1.75	0.64	2.71	1.06	1.02	0.80	0.55	0.69	0.32	0.54	2.66	2.13	0.24	0.78	0.34	0.25	1.29
188	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
189	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
191	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	0.22	2.81	2.03	0.14	0.36	0.13	0.11	0.56
192	0.02	0.02	0.04	1.62	1.49	0.38	0.05	0.99	0.11	0.10	0.22	0.09	0.16	0.04	0.10	1.46	1.06	0.03	0.11	0.03	0.07	0.30
194	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
198	0.92	0.90	1.64	3.51	3.57	2.08	0.98	3.49	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
200	0.10	0.07	0.26	2.73	2.62	0.95	0.15	1.82	0.33	0.35	0.20	0.24	0.28	0.17	0.19	2.39	1.85	0.21	0.35	0.19	0.12	0.59
201	0.02	0.03	0.08	0.71	0.54	0.13	0.08	0.24	0.11	0.07	0.29	0.16	0.18	0.11	0.17	0.46	0.38	0.08	0.13	0.05	0.09	0.35
202	0.17	0.11	0.18	1.62	1.41	0.45	0.20	0.92	0.32	0.25	0.46	0.37	0.35	0.24	0.43	1.38	1.05	0.31	0.34	0.28	0.31	0.65
209	0.09	0.08	0.41	3.35	3.48	1.40	0.30	2.29	0.67	0.57	0.48	0.30	0.37	0.20	0.32	2.91	2.23	0.19	0.57	0.26	0.21	1.08
211	0.07	0.05	0.06	0.71	0.46	0.12	0.10	0.32	0.12	0.11	0.20	NT	0.10	0.08	0.13	0.58	0.44	0.08	0.10	0.08	0.11	0.28
212	0.08	0.08	0.17	1.93	1.82	0.46	0.12	1.15	0.26	0.21	0.31	0.23	0.22	0.15	0.22	1.73	1.30	0.17	0.24	0.19	0.18	0.47
214	0.05	0.04	0.05	0.67	0.64	0.10	0.06	0.27	0.09	0.06	0.12	0.13	0.05	0.04	0.07	0.54	0.38	0.06	0.06	0.07	0.05	0.15
215	0.10	0.06	0.18	2.43	2.41	0.71	0.16	1.67	0.31	0.29	0.44	0.23	0.29	0.19	0.38	1.88	1.41	0.09	0.27	0.16	0.17	0.62
220	0.21	0.08	0.44	3.51	3.57	1.55	0.30	2.64	0.73	0.66	0.64	0.41	0.46	0.22	0.38	2.88	2.19	0.17	0.58	0.28	0.14	1.06
221	0.07	0.04	0.25	2.82	2.93	0.97	0.21	2.05	0.38	0.36	0.36	0.22	0.25	0.17	0.25	2.39	1.82	0.11	0.34	0.15	0.11	0.74
222	0.09	0.06	0.17	2.52	2.51	0.73	0.18	1.60	0.24	0.21	0.36	0.22	0.16	0.09	0.17	2.13	1.59	0.11	0.31	0.12	0.08	0.47
225	0.05	0.04	0.14	2.25	2.16	0.66	0.16	1.30	0.23	0.20	0.32	0.19	0.13	0.08	0.16	1.80	1.39	0.10	0.20	0.13	0.10	0.42
226	0.11	0.10	0.37	3.51	3.57	1.58	0.27	2.51	0.72	0.68	0.49	NT	0.40	0.19	0.26	3.22	2.41	0.17	0.61	0.22	0.16	1.08

各抗体の産生量



産生量と非特異吸着を加味し、上位100ペアをランキング



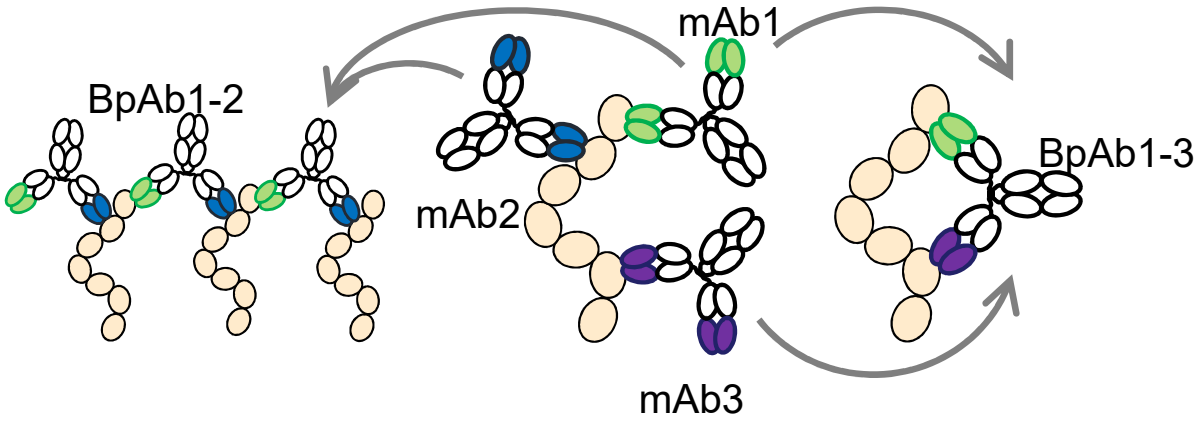
代表抗体

	014	015	196	165	164	195	184	219	204	019	010
198	3.51	3.57	3.30	1.57	1.68	1.54	1.38	1.28	1.16	0.98	0.92
039	3.51	3.57	3.48	1.12	1.26	1.06	0.87	0.96	0.89	0.66	0.58
087	3.51	3.51	3.17	1.13	1.27	1.04	1.16	0.97	0.96	0.70	0.72
091	3.51	3.56	3.50	0.68	1.08	0.95	1.03	0.88	0.91	0.45	0.53
181	3.29	3.49	2.92	0.40	0.40	0.24	0.34	0.20	0.19	0.19	0.14
208	2.70	2.60	2.47	0.72	0.54	0.63	0.56	0.57	0.54	0.30	0.25
205	3.13	3.31	2.59	0.47	0.39	0.23	0.27	0.14	0.11	0.19	0.07
180	2.36	2.20	1.78	0.27	0.25	0.19	0.21	0.16	0.16	0.11	0.08
212	1.93	1.82	1.73	0.31	0.21	0.22	0.22	0.18	0.17	0.12	0.08
177	1.92	1.89	1.54	0.30	0.28	0.12	0.16	0.07	0.07	0.13	0.05
202	1.62	1.41	1.38	0.46	0.25	0.43	0.35	0.31	0.31	0.20	0.17
175	0.76	0.50	0.65	0.38	0.19	0.31	0.30	0.24	0.25	0.11	0.11
201	0.71	0.54	0.46	0.29	0.07	0.17	0.18	0.09	0.08	0.08	0.02

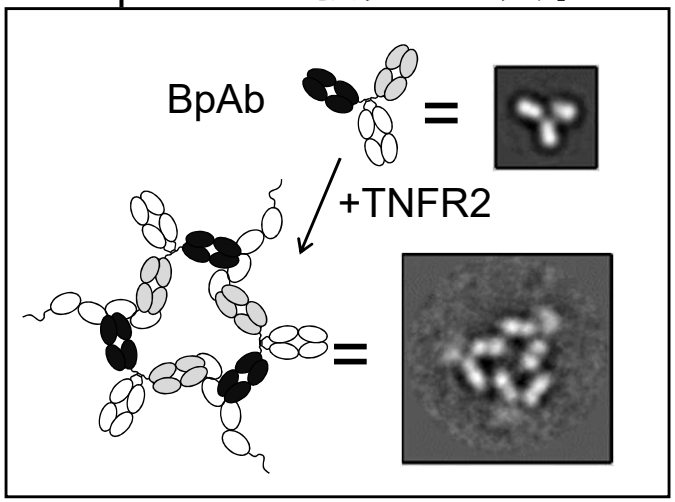
抗TNFR2バイパラトピック抗体の特性解明

● **バイパラトピック抗体（BpAb）**
→抗原分子の2つの異なるエピトープに結合する人工抗体

AMED BINDS事業による支援
（阪大・難波教授、加藤教授）

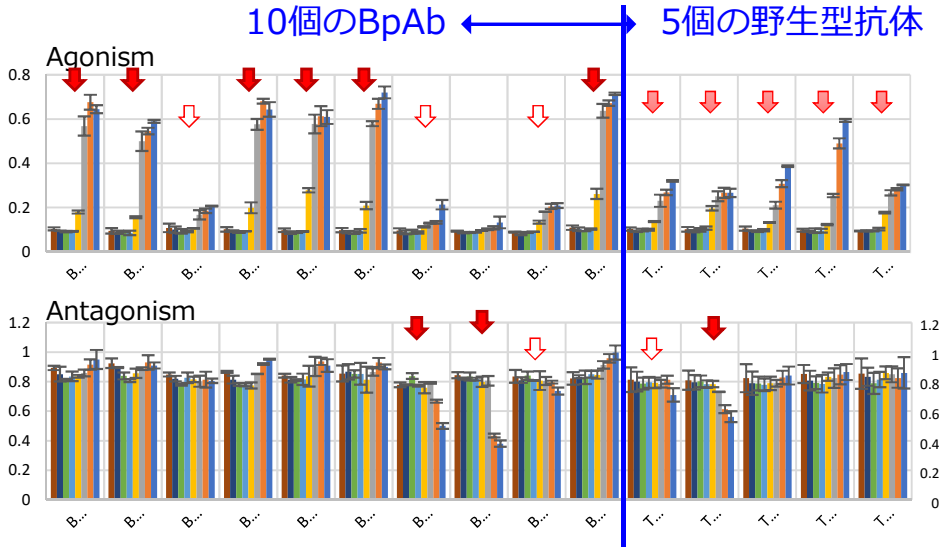


Bp45-94: **強アゴニスト**



複数の抗体と抗原との複合体として観察

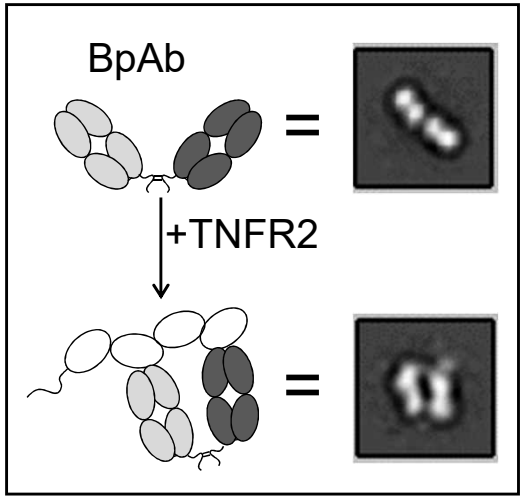
- BpAbのin vitro 活性（上段：アゴニスト、下段：アンタゴニスト）



活性：強　活性：中　活性：弱

野生型IgGをはるかに超える活性の向上を実現

Bp109-92: **完全アンタゴニスト**



分子内架橋が予想される構造体として観察

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

ターゲット探索 → リード探索 → リード最適化 → バイオアッセイ → 前臨床試験 → 臨床試験 → 承認 → 薬物治療

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

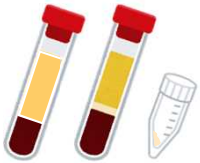
- メタゲノムデータを解析、データベースに格納
- MANTAを用いたNIBIOHNマイクロバイオームデータベース初版の完成

創薬標的探索のためのAI開発

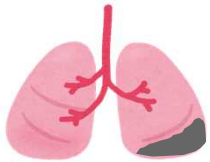
①データ収集

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

診療情報



血清・血漿・PBMC



肺組織
（一部患者のみ）

（）内の数字は
R2年度に収集した
データ数

DNA配列（197）
miRNA（337）
タンパク質

DNA配列（176）
DNAメチル化（176）
RNA（176）

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。

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

[胸水:n:]
[蜂巣肺: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]

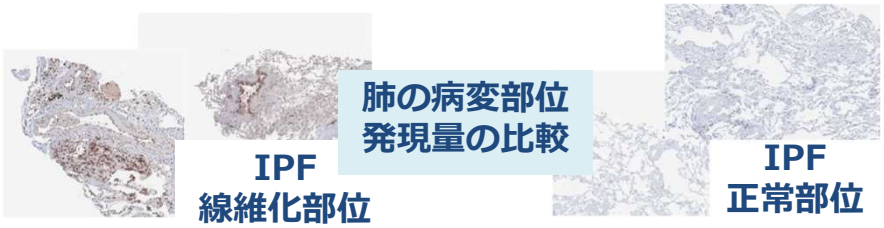
典型的な IPF!

特許出願、論文投稿

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。

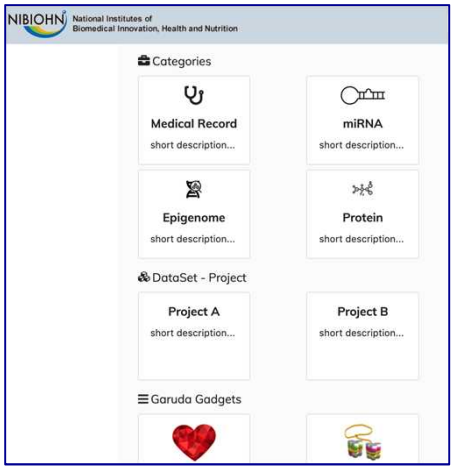


④オープンプラットフォーム（OPF）

・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）

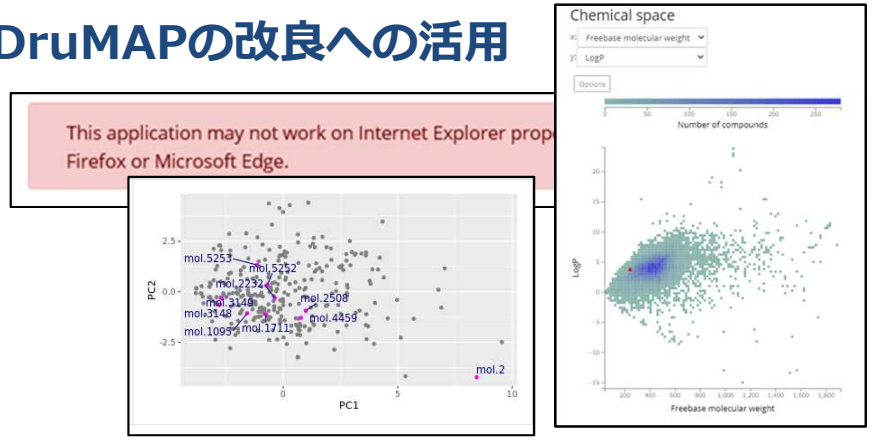
ヒアリングの実施によるユーザコメントに沿ったDruMAPの機能強化

- 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

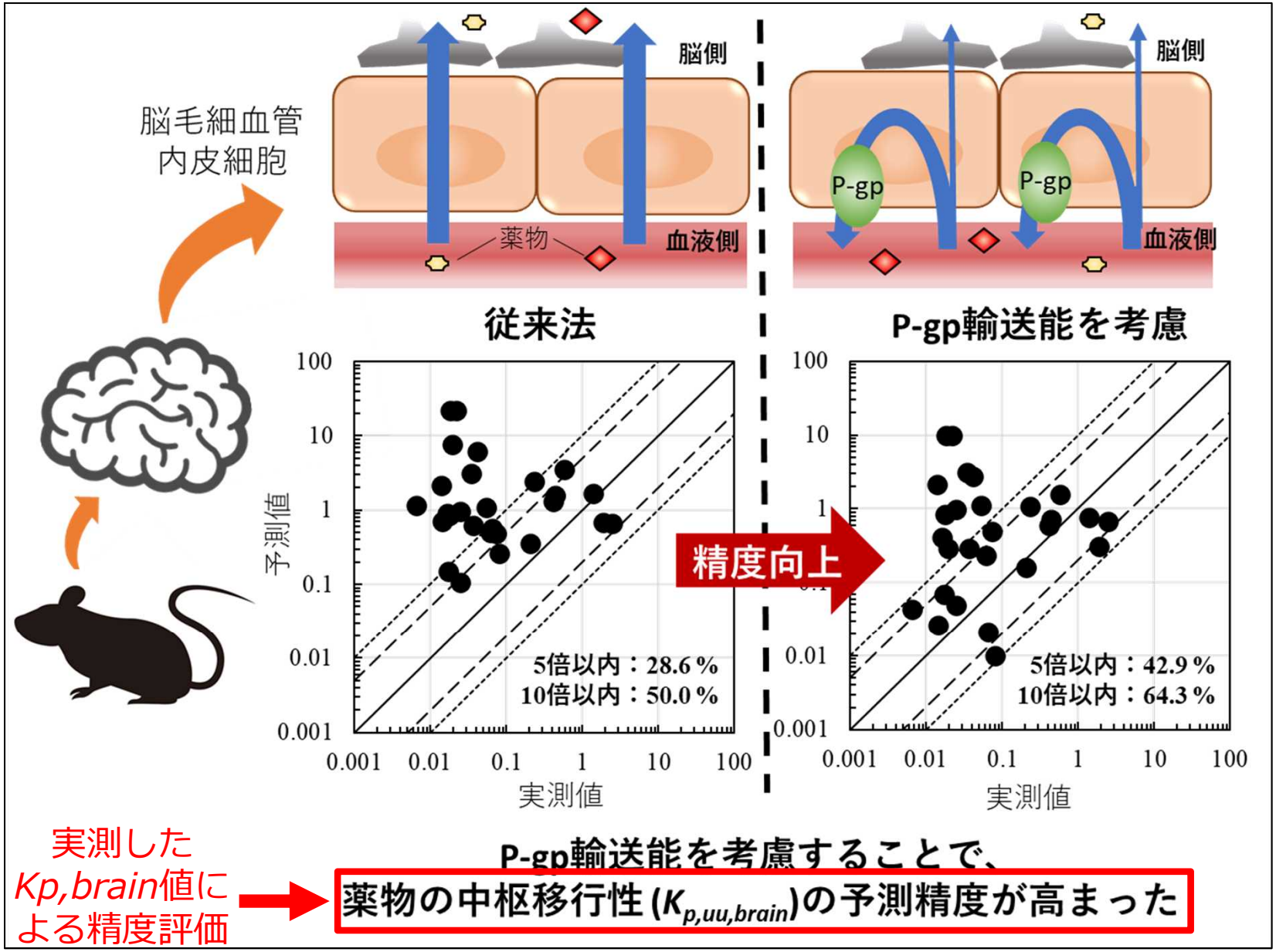
ユーザーコメントのリスト化

- ✓ 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

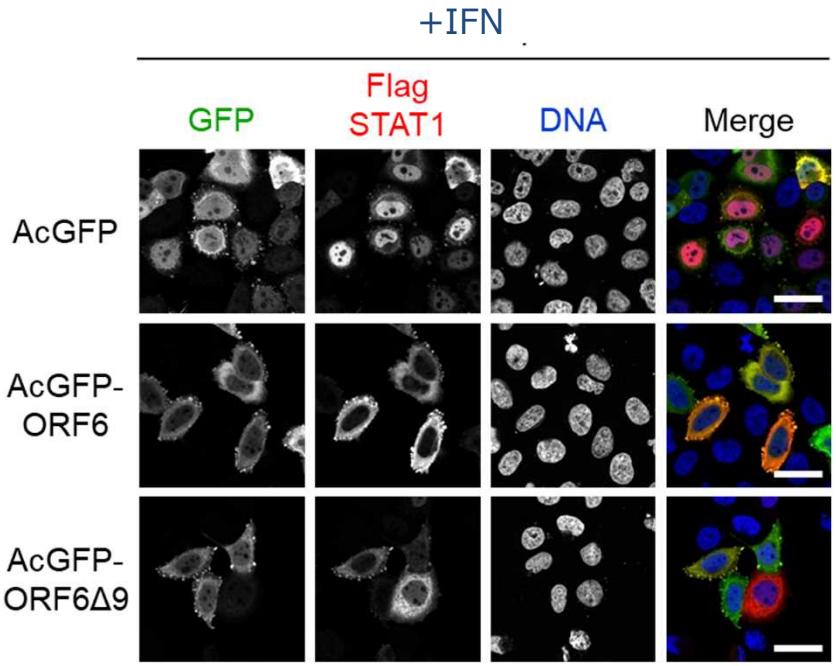


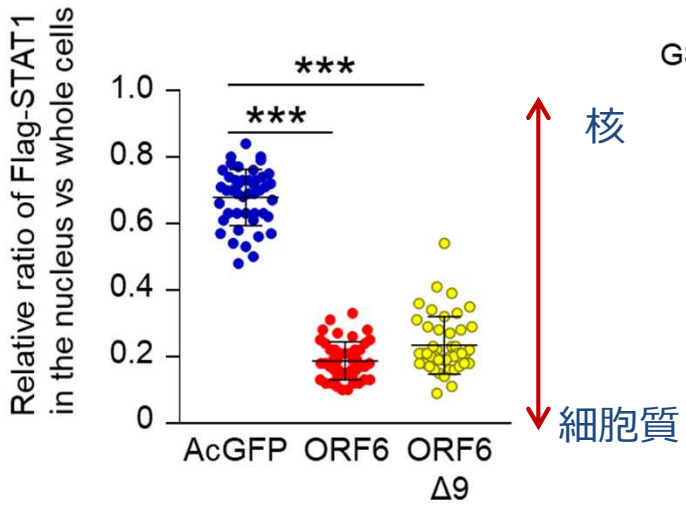
血液脳関門における薬物排出ポンプを考慮した薬物の脳移行性予測システムの開発

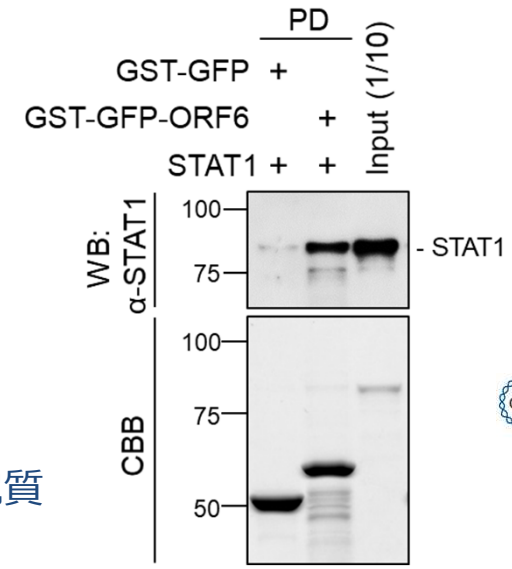


医療NEWS　2021 Mar 2
J Med Chem　2021 Feb 23.
https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.0c02011

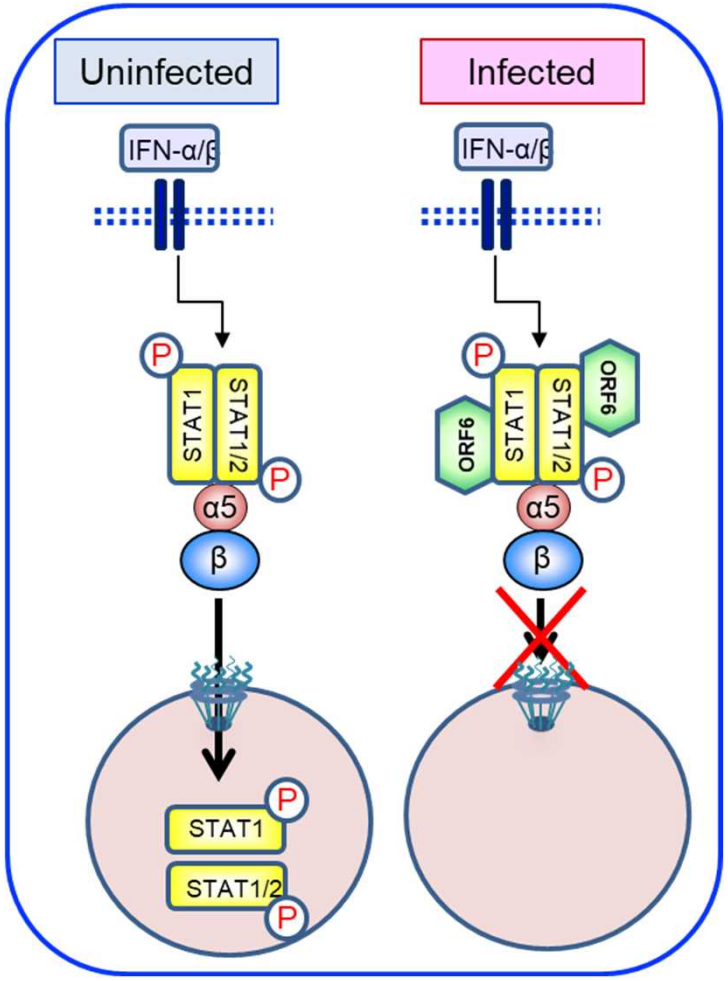
SARS-CoV-2構成因子ORF6のSTAT1核移行抑制メカニズムの解明







ORF6によるSTAT1核移行阻害モデル



bioRχiv THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY Miyamoto et al., 2021 in review

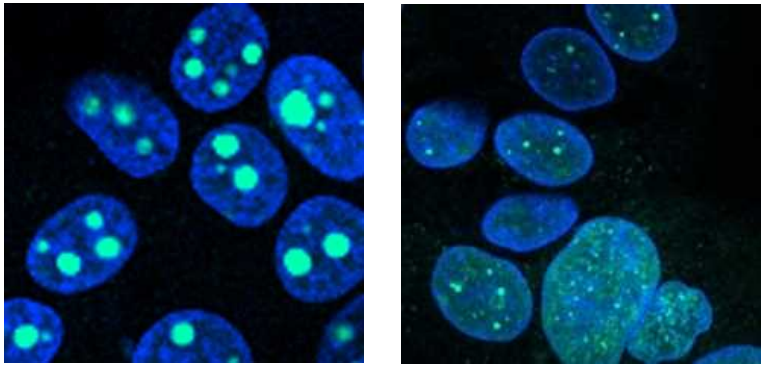
doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.24.432656

細胞核輸送ダイナミクス
プロジェクト

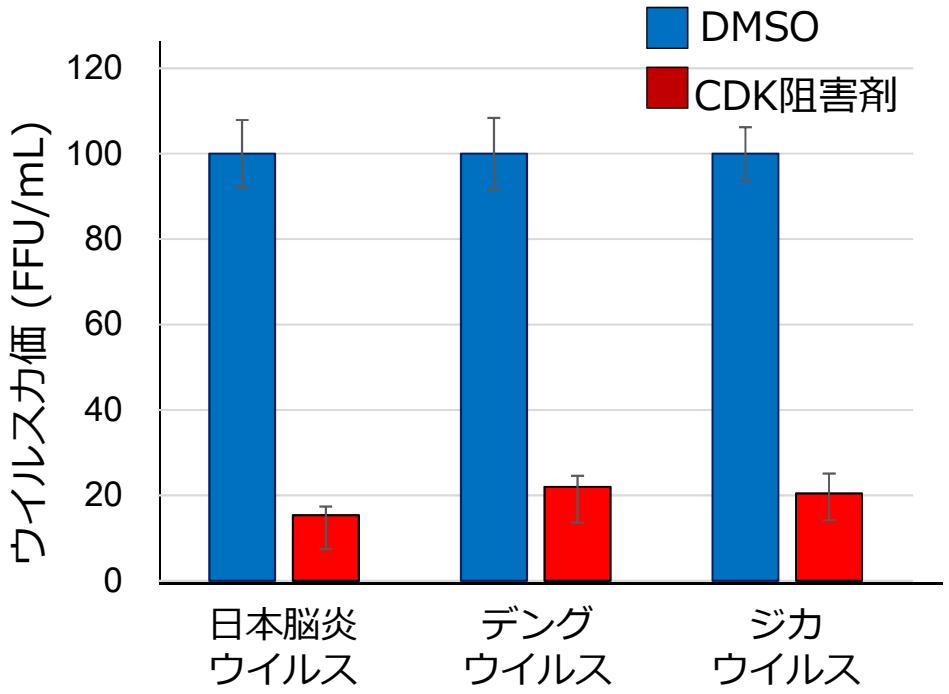
抗フラビウイルス効果のある 核小体形成阻害剤の発見と海外共同研究展開

コア蛋白質の核小体局在と阻害

DMSO　　CDK阻害剤



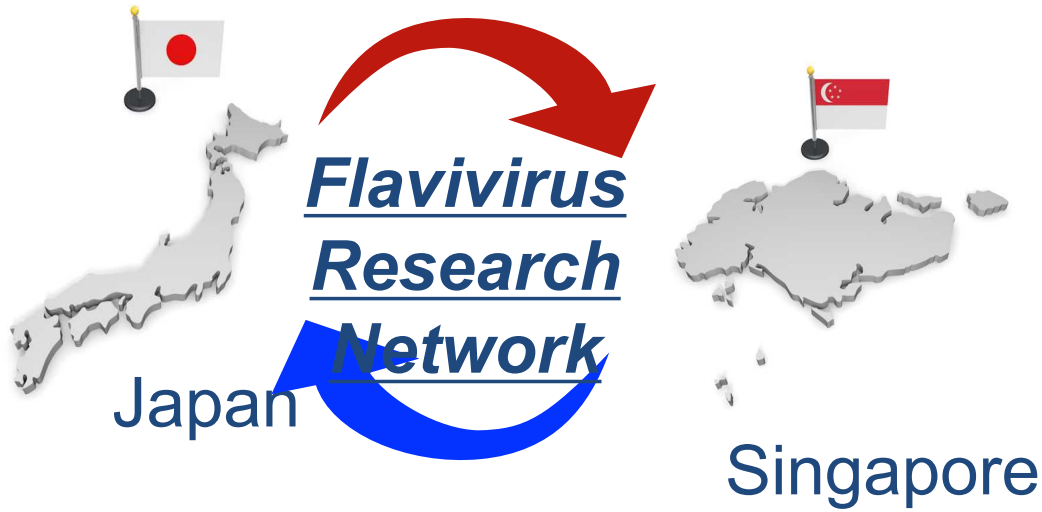
ウイルス複製抑制効果



論文発表と特許出願

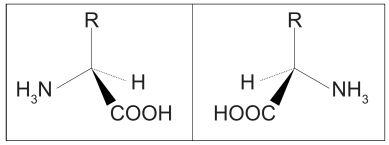
- **Tokunaga and Miyamoto et al.,*Virology*, 2020**
- **PCT/JP2019/020916**
  核小体形成阻害剤に関わる特許出願：
- **特願2020-104588**
  IPO7に関わる特許出願済（2020年6月17日）

特許出願のシンガポール移行と国際共同研究の開始

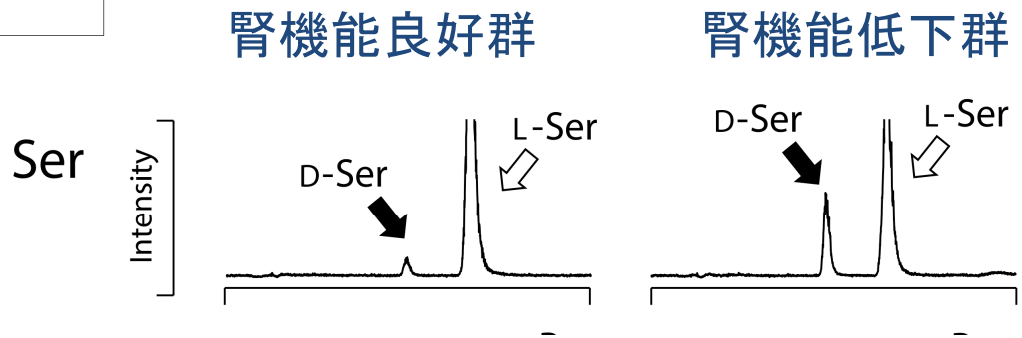


D−アミノ酸による腎臓病の課題解決

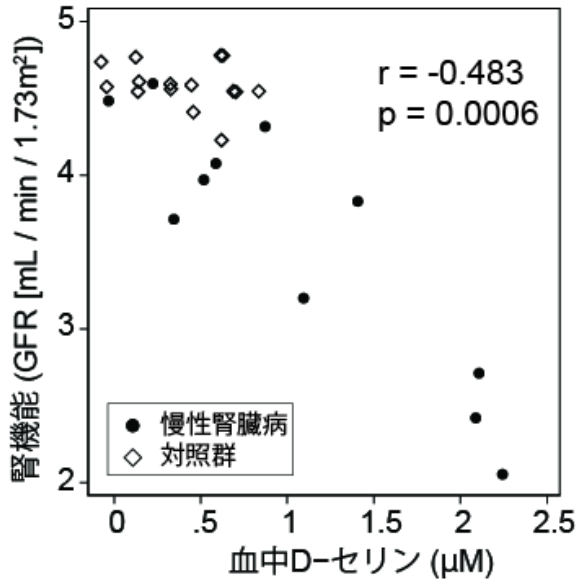
L-アミノ酸とD-アミノ酸:
鏡像異性体



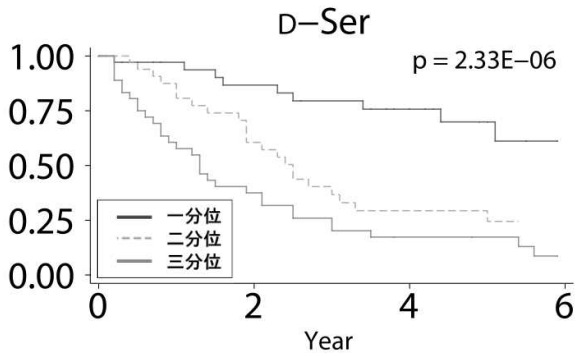
慢性腎臓病の患者血中から D-アミノ酸検出

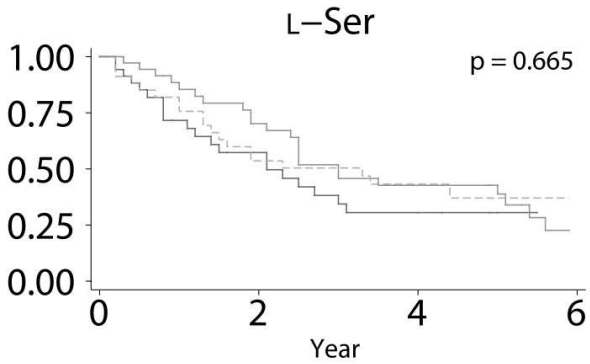


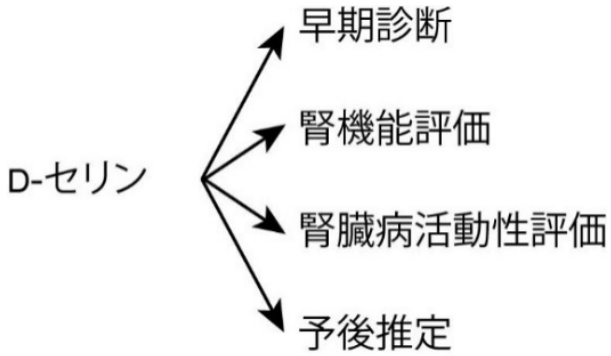
腎機能の推定に有用



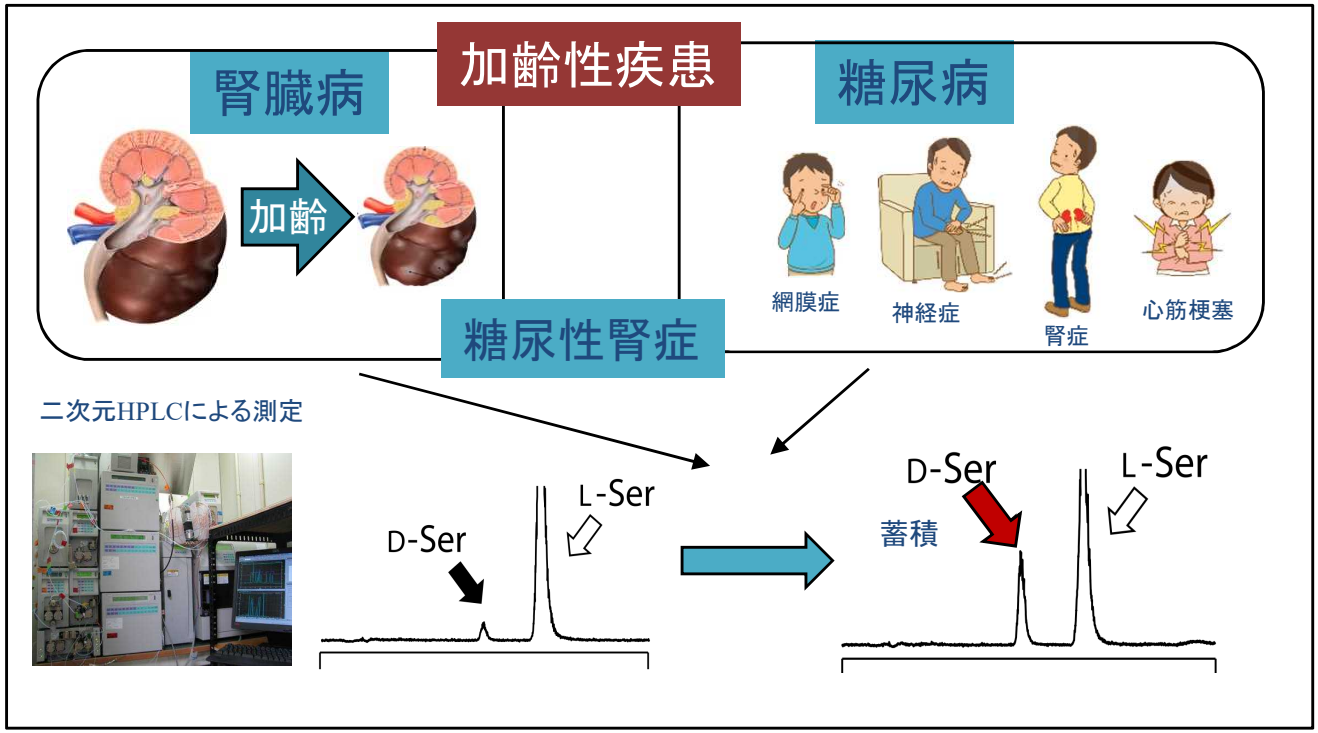
腎不全による血液透析導入を予測する







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。

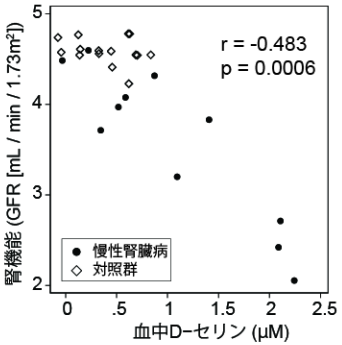
研究題名
「D-アミノ酸研究による加齢性疾患の診断、治療法開発」

https://healthylongevitychallenge.org/winners

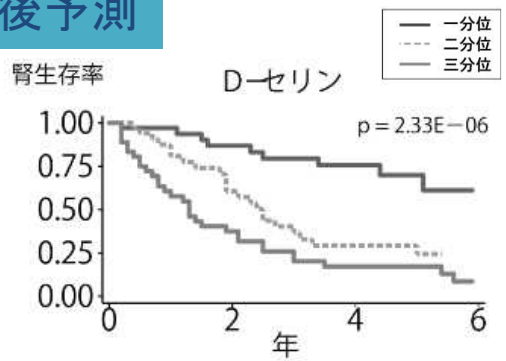
診断への応用

治療応用

早期診断



予後予測



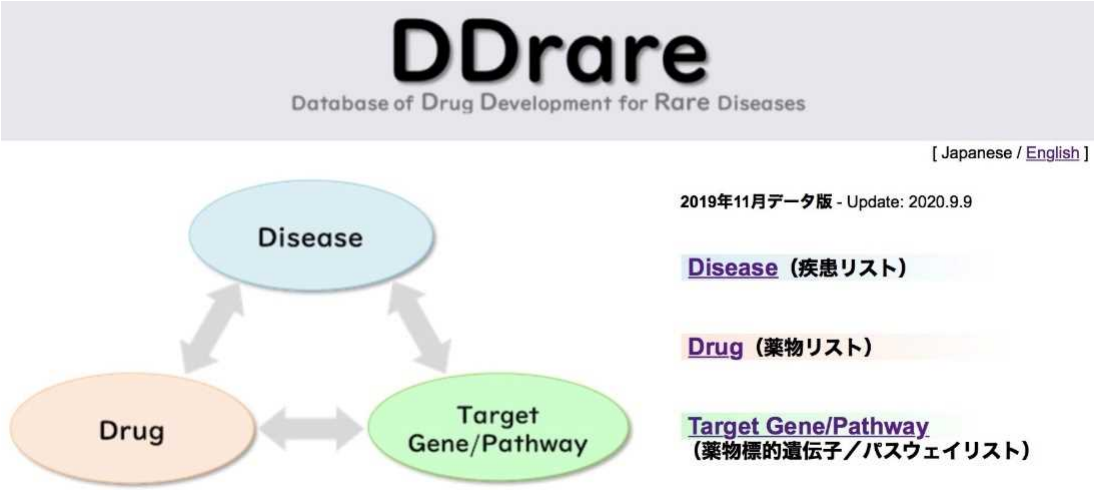
難病資源研究室 DDrare 難病の開発薬物と標的遺伝子・パスウェイのデータベース

NIBIOHN

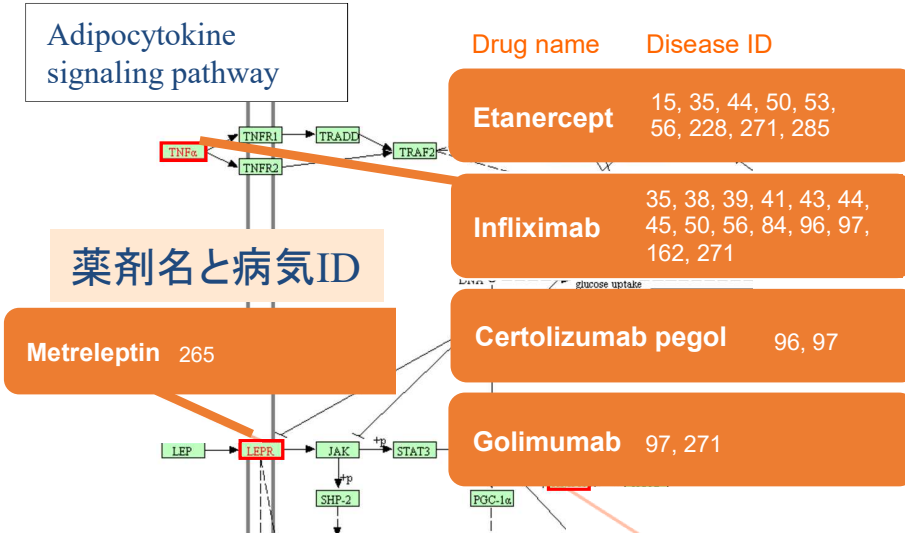
・難病・希少疾患は鑑別や診断基準作成が困難。
・国際的にも難病の情報が錯綜している。
・そもそも病名が統一されていない。

→

・日本の指定難病を対象に病名の整理。
・世界の臨床研究レジストリデータの取得。
・関連情報の連結と格納。



遺伝子・パスウェイは薬剤にリンクしています。



臨床試験 15,194
薬剤 1,666
標的遺伝子551
標的パスウェイ情報 275

2021.3.31 updated

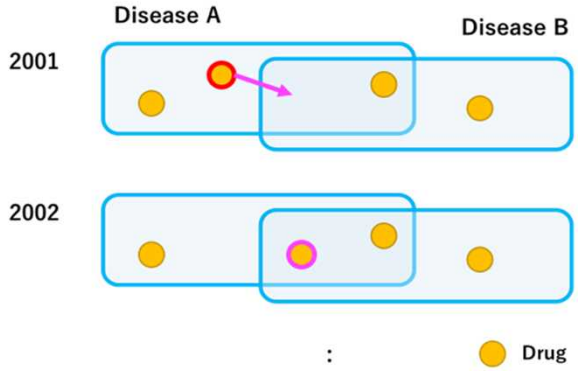
アプリケーション例
- ✓ 医薬品開発に必要な情報の取得
- ✓ ドラッグ・リポジショニング
- ✓ 研究開発動向調査

DDrareは日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所との共同研究で構築されました。

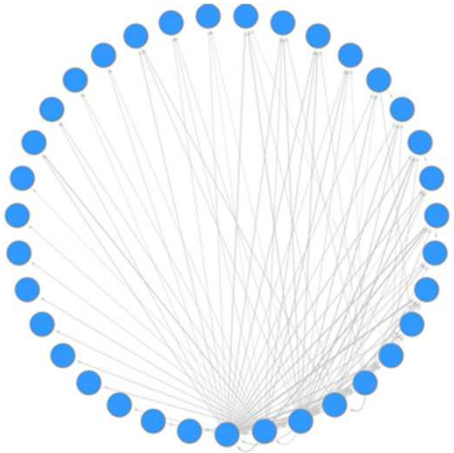
難病資源研究室
リバーストランスレーショナル
研究プロジェクト

DDrareから探るドラッグ・リポジショニング(DR)

- ✓ DDrareの情報探索として、ドラッグ・リポジショニング(DR)の事例を抽出しました。
- ✓ ドラッグ・リポジショニングとは、ある疾患で使用されている薬剤を別の疾患へ適応拡大する手法であり、薬剤の持つポテンシャルを拡大しつつ、速やかに患者に薬剤を提供する手法として注目を受けています。

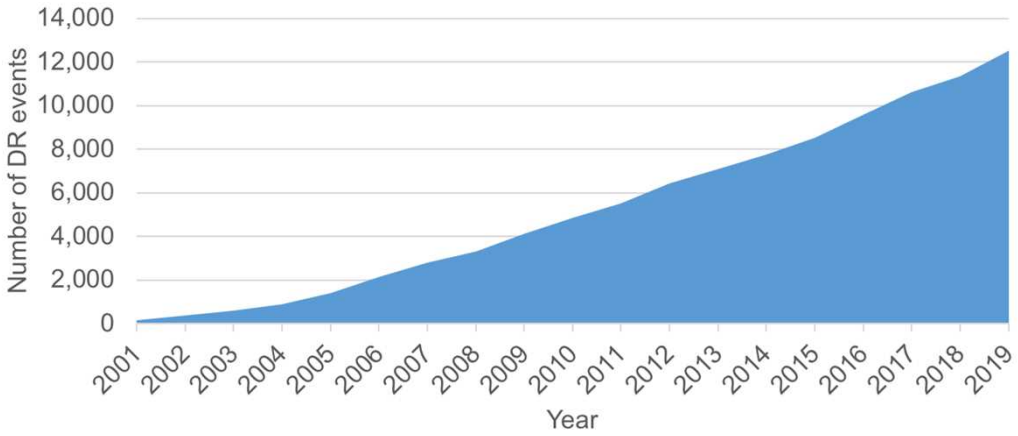


疾患ペアでのドラッグ・リポジショニング
(例：2002年に1薬物について発生)



ドラッグ・リポジショニングのネットワーク
(DRイベント数トップ100疾患ペア (35疾患))
→DRは特定の疾患に集中しています。

難病領域内での累積ドラッグ・リポジショニング数
→多数のDRが試みられていることが分かりました。



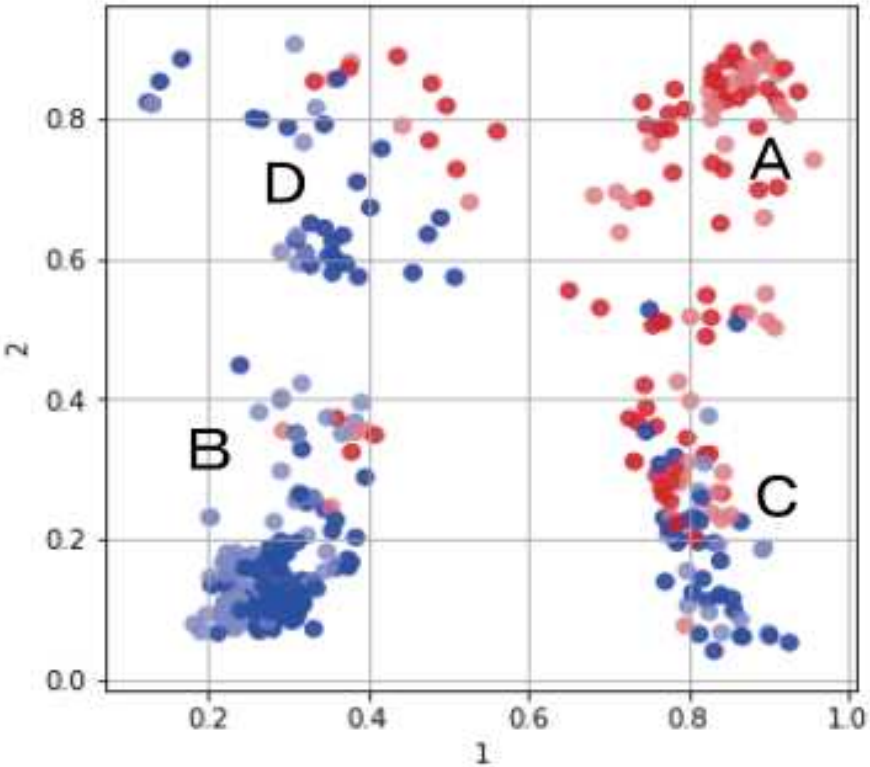
本調査により、
- ✓難病領域ではかなりの事例でドラッグ・リポジショニングが行われている
- ✓ドラッグ・リポジショニングには様々な特徴があることが分かりました。

これらの情報は、創薬標的の探索に有用な手がかりになります。

機械学習を用いた難病研究

・薬の効きやすい患者を見つけたい。
・診断が正しくないと創薬開発が失敗する。
→臨床データを活用した適切な患者の層別化が必要です。

難病レジストリデータを利用した機械学習例



従来の病型(各色)で代表される病型と、明らかに異なる病型が存在することが判明しました。

これまでの疾患分類とは異なる
病型が存在することが判明しました。

↓

治療法選択
臨床試験デザイン設計
などに有用です。

難病資源研究室
リバーストランスレーショナル
研究プロジェクト

機械学習による臨床個人票DBの解析
難治性疾患研究班との連携

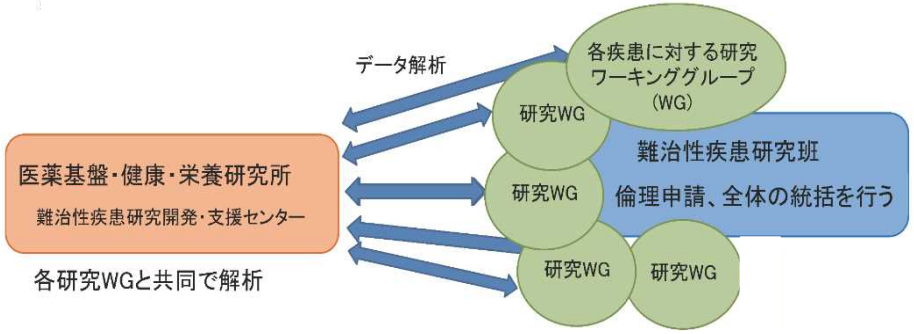
NIBIOHN

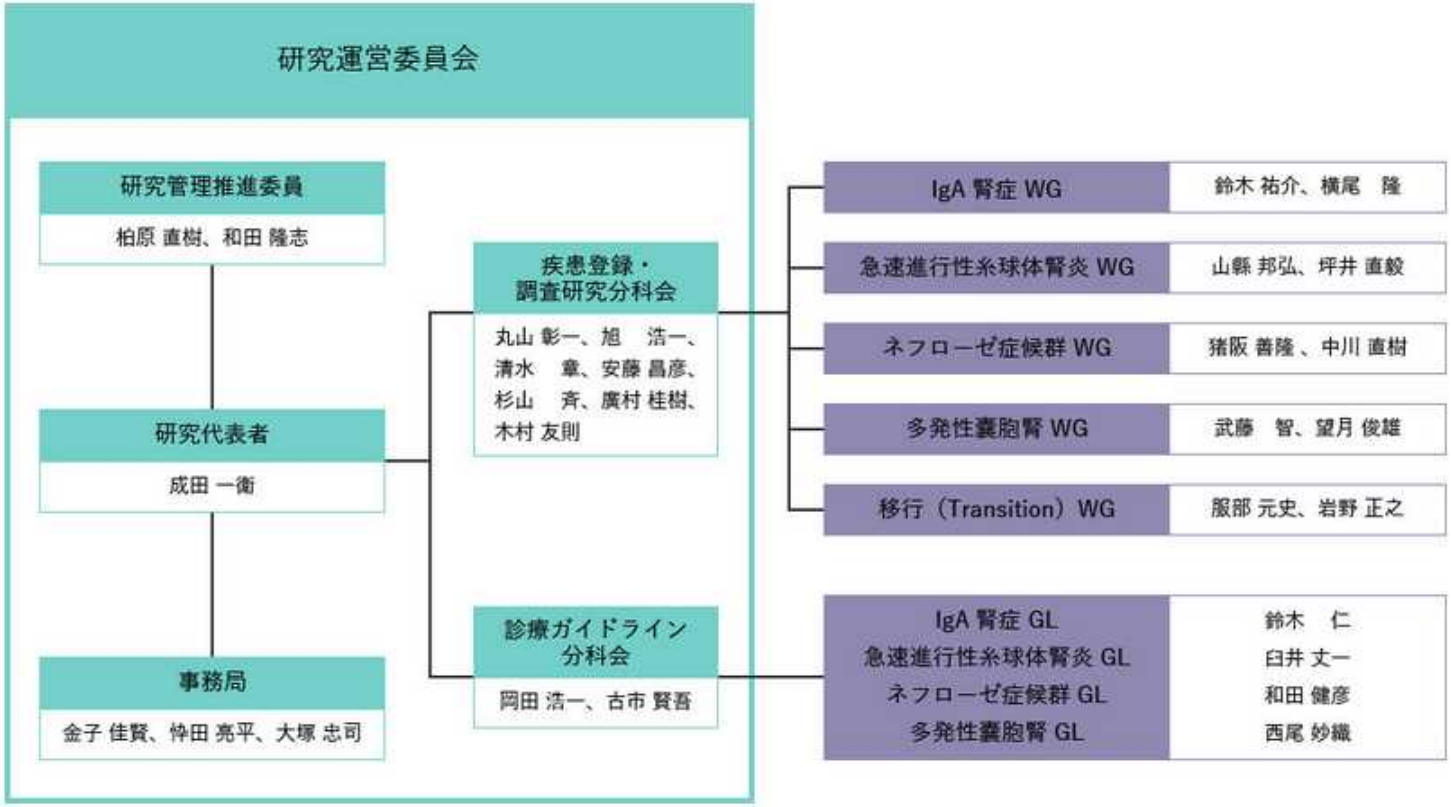
難病DBデータ 約10万件取得

SLE 新規登録4943例、更新約数万件

◆症例数（重複含む）:4943例（男性 799名、女性4098名、不明46名）
重複件数:232例
データチェック数:166項目
欠測割合:3%
項目間の不一致:0.4%

IgA腎症、ネフローゼ症候群、など。





難治性腎障害研究班webサイト

（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：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、感染病態制御ワクチンプロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト、腸内環境システムプロジェクト、細胞ワクチンプロジェクト、免疫老化プロジェクト

主な業務実績等

ワクチン等の研究開発及び創薬等支援

○新型コロナウイルスのパンデミックに応じた緊急のSARS-CoV-2に対するmRNAワクチンの開発を開始し、動物試験を含む全臨床試験を終了し、2021年令和3年3月22日に第I相治験を開始した。

○ヒト抗破傷風毒素抗体が、4種類のカクテルで高力価中和活性を有することを前年度に明らかにしたが、さらに、破傷風毒素サブユニットの中で機能が不明であったHnサブユニットについて、抗体との結合様式を検討した結果、毒性発揮のためにHnの構造変換を伴う可能性が示唆された。一方、中和抗体は、Hnの機能性を阻害することが推測された。その結果、B型肝炎ウイルス、および破傷風毒素リコンビナント抗体に対して、物質新規性、および機能性が認められたことより、2件の特許共同出願を行った。

○新型コロナウイルス感染症における初等、中等症に対しての治療戦略を提供するために、ヒト中和抗体シーズの開発を行った。その結果、12種類のヒト抗新型コロナウイルス抗体を同定した。そのうち2種類の中和活性を有する抗体シーズをリコンビナント化した。またこれらの抗体シーズについて特許出願を行った。これら成果は、従来より確立した抗体探索コア技術の安定利用を示すとともに、感染症対策における緊急性、迅速性が要求される対応に際し、治療シーズを提供できることが明らかとなった。

○COVID-19の治療薬・ワクチン開発に関して、令和2年度、AMED研究として、核酸薬、微生物由来酵素、低分子化合物、不活化ワクチンについて、それぞれ関係したアカデミア、企業と連携して研究を進めた。その中で、微生物由来酵素については、特許を出願した。

○COVID-19患者の診療情報や検体解析情報等の研究開発データの二次利用を目的として、令和2年度、当プロジェクトは、研究代表として、SIP「AIホスピタルによる高度診断・治療システム」の「COVID-19の治療薬・ワクチン開発に資するデータ連携基盤の構築」研究を行い、オープンデータの提供が可能なデータベースを構築した。

○アルカリゲネス由来菌体成分Lipid Aの新規アジュバントとしての開発として、実験的モデル抗原である卵白アルブミンを用いた検討から、Lipid Aが抗原特異的な抗体産生やT細胞応答などの免疫応答を増強できることを明らかにした。肺炎球菌の新規ワクチン抗原候補に対しても免疫応答を増強し、肺炎球菌の呼吸器感染に対する感染防御効果を高めることを明らかにした。アルカリゲネスLipid Aの分子構造の決定ならびに化学合成方法を確立した。

Lipid Aの構造やLPSのユニークな活性により、アルカリゲネス菌は大腸菌と比べて、樹状細胞における一酸化窒素の誘導活性を低く保つことで、アルカリゲネス菌が小腸パイエル板の樹状細胞内で共生関係を築くことができることを見出した。

これらの知見は、実用化における有効性と製造に向けた有益な情報と技術になり、さらに基礎的な観点からもアルカリゲネスの免疫学的なユニーク性の解明に繋がる重要な知見である。現在、ワクチンメーカーや製薬メーカーと共同で新規アジュバントとしての実用化に向けた新たな共同研究を遂行すると共に、試薬メーカーに実験用試薬としてのライセンスアウトを行い、さらにGMP製造に向けた体制構築を進めている。

○腸管出血性大腸菌とウェルシュ菌に対する多価ワクチンは、発現系・精製方法・エンドトキシン除去など実際の製造を見据えた生産システムを確立し、共同で開発を進めているワクチンメーカーへ情報提供し、緊急時にはすぐに製造に取りかかれる状態とした。

○抗アレルギー炎症性脂質代謝物は、食物アレルギーやアレルギー性皮膚炎の予防・改善のための創薬・機能性食品シーズになると期待される。現在、複数の抗アレルギー炎症性脂質代謝物や母乳中因子の同定に成功している。これらのシーズ分子の創薬や機能性食品としての実用化を目指し、複数の企業との共同研究を進めている。

○高齢カニクイザル検体から得られるNaive T細胞の数は制限されていることから、微量サンプルからのcDNAライブラリー構築及びRNA-seqでの検証を行い、2500細胞までインプット数を減らしても十分なトランスクリプトーム解析を実行可能であることを見出した。さらに、「シングルセルを用いた全mRNA遺伝子解析」と「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」を同時に実行可能な技術であるAbSeqの運用に着手した。

モックアップワクチンプロジェクト（R2）

特許登録（海外4、国内7、ライセンス済み-特許収入に）

•1-3.「免疫賦活活性を有するオリゴヌクレオチド含有複合体及びその用途」

•4.10「免疫賦活活性を有する核酸多糖複合体の抗腫瘍薬としての応用」

•5.「免疫賦活活性を有するCpGスペーサーオリゴヌクレオチド含有複合体及びその用途」

•6.「エキソソーム標的DNA ワクチン」

•7.「脳マラリアの診断および治療」

•8.「非凝集性免疫賦活化オリゴヌクレオチド」（企業共同研究成果；ジーンデザイン社　）

•9.「異なる核酸アジュバントの組み合わせによる、新規Th１誘導性アジュバントおよびその用途」

•11.「CARD14を用いた治療、診断およびスクリーニング」

特許出願（海外4，国内1）

•1-2.「免疫記憶に基づく新規疾患治療および予防」（企業共同研究成果；ゼリア新薬）

•3.「HPV mRNAを封入した核酸脂質粒子ワクチン」（企業共同研究、CiCLE成果）

•4.「新規キサンテノン誘導体」（企業共同研究成果；宇部興産）

•5.「ヒト抗新型コロナウイルスモノクローナル抗体」

（免疫バイオロジクスプロジェクト 安居リーダーとの共同研究成果）

モックアップワクチン　プロジェクト（R2）

NIBIOHN

PL:石井健（東大医科研兼務）

・アウトリーチ活動

- COVID-19関連のワクチン開発研究、行政に関する発信；ワクチン安全性を最優先する急がば回れの開発の必要性を啓発。
  - NHK「ニュース7」、「ニュースウォッチ9」、ラジオ・BSの定時ニュースなど （6月30日、7月1日、22日、24日、9月9日、10日等）
  - 日経BP（7月31日、9月11日
  - Nikkei Asia（9月30日）
  - 読売新聞（6月7日、9月29日）
  - 朝日新聞（8月22日、9月5日、30日）
  - 日経新聞（9月10日、15日、25日）
  - 毎日新聞（4月5日、9月5日、30日、10月13日）

9　オピニオン　13版　2020年（令和2年）10月13日（火）　毎日新

オピニオン

そこが聞きたい

新型コロナのワクチン

東京大医科学研究所教授　石井 健 氏

安全性を最優先に

各国で開発が進む新型コロナウイルスのワクチン―。パンデミック（世界的大流行）の収束の切り札と期待されるが、開発のスピードを優先させるあまり、安全性の確認が不十分なまま、接種が始まる恐れが指摘される。東京大医科学研究所ワクチン科学分野の石井健教授（51）に、開発の課題と接種のあり方を聞いた。

【聞き手・賀川誠、写真・撮影・鈴木健太郎】

いしい・けん　1988年生まれ。横浜市立大医学部卒。医学博士。米食品医薬品局（FDA）客員研究員、医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチンジュバント研究センター長などを経て2014年1月から現職。

―ワクチン開発の現状と関連を教えてください。

◆実際にヒトに接種する臨床研究の中に、最終段階のものがいくつかあります。接種によりウイルスを攻撃する抗体が体内にできたことなどが確認されており、期待と言っていいでしょう。しかし、抗体を獲得した人のうち、何%が感染を防げるかという「有効率」は、まだ公表されていません。インフルエンザワクチンでも、有効率は年によって約40～80%と幅があるのが現状で、この確率を高めるのが本当の勝負です。輝みや腫れなどの有害事象の報告もあり、安全性は確立されていません。

―抗体ができても感染を防げないことはあるのですか。

◆新型コロナへの対応や難しさ、ヒトの体内でどんなメカニズムで感染を防げるのかがはっきり分かっていない点です。細胞内を使った実験では、抗体による防御が確認されています。しかし、抗体ができても感染を防げない例も報告されています。つまり、免疫機能の中で何が感染を防ぐのか確定しておらず、抗体の有無で防御の能力を得たかを決められないのです。

―急ピッチでワクチン開発が進んでいますが、無念されることはありますか。

◆統計学的な有効率を確認するには、流行している間に、臨床試験を大規模にすることが望ましいです。一方で、安全性については、何年もかけて大多数の人に接種しなければ分からないこともあります。急げば急ぐほど、開発用などの有害事象を検出できない確率が高まります。ワクチンは健康な人に接種するので、安全性は最優先に確保されるべきです。

―日本政府は海外製のワクチン確保を進めています。接種はどうすべきでしょうか。

◆すべて国民全員に接種するようなことは決してすべきでない。高齢者や基礎疾患がある人、医療従事者などリスクの高い人から優先して接種すべきです。仮に、有害事象などのリスクがあっても、重症化や死亡を避けられるなどの利益が上回るからです。しかし、健康な子どもや20～50代の人は感染しても軽症者が多く、利益よりリスクが上回りかねません。また、開発が進むワクチンの中には、過去にヒトに使われたことがない遺伝子を使ったものなどがあります。それぞれの特徴を細分し、メリット、デメリットを比べて最適の選択をする必要もあります。

―ワクチンによってパンデミックは収束しますか。

◆ワクチンは医学のツールとして、公衆衛生の柱と言われます。しかし、感染対策を担う一部でしかなくて、手洗いやマスクの着用、3密を避けることなどの徹底も大切です。最近は医学のシミュレーションも盛んに行われるようになっていて、流行予測などの活用も欠かせません。新薬の開発も大切な要素です。

―日本のワクチン開発は進んでいるのでしょうか。

◆遅れているという批判があります。急げは回れと言います。接種した大多数の人に問題はなくても、一部の人に有害事象が起こることはあります。このリスクを減らすために、戦略ちを考慮して、個人にとっての安全を評価する戦略が重要です。この観点で、日本は世界に先っておらず、安全性が徹底に評価されたワクチンが完成する可能性があります。先行するワクチンに取って代われる潜在能力は十分にあるでしょう。

聞いて一言

ワクチンへの過度な期待や依存は、感染拡大対策をおろそかにしかねない。完成しても、全ての人への接種には時間がかかるし、全員に効果があるとも限らない。接種で流行前の世の中に戻ると思わず、日ごろの予防策を続けることが必要だろう。

NHK World の番組にて

（ COVID-19: The True Value of Vaccines　September 22, 2020）

開発コア技術による治療抗体製剤シーズの単離と同定

抗体陽性患者
および健常者
末梢血単核球

→ ＋EBウイルス
＋抗体産生細胞活性化剤
抗体タンパク・産生細胞生産

→ 14日間培養 → ELISAによる
反応性クローン選別

→ 機能試験による陽性
クローン選別

↓

プロテオゲノミクスによる
包括的情報取得

・ゲノミクスによる抗体遺伝子情報取得

・プロテオミクスによる抗体アミノ酸配列情報取得

→ 抗体遺伝子同定 → 組換え抗体作成
機能試験

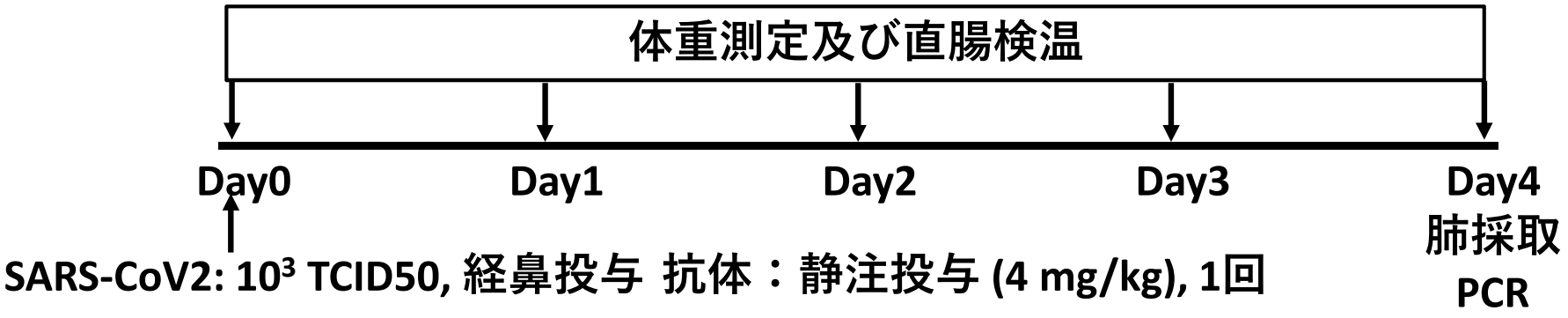
治療抗体製剤候補の選定

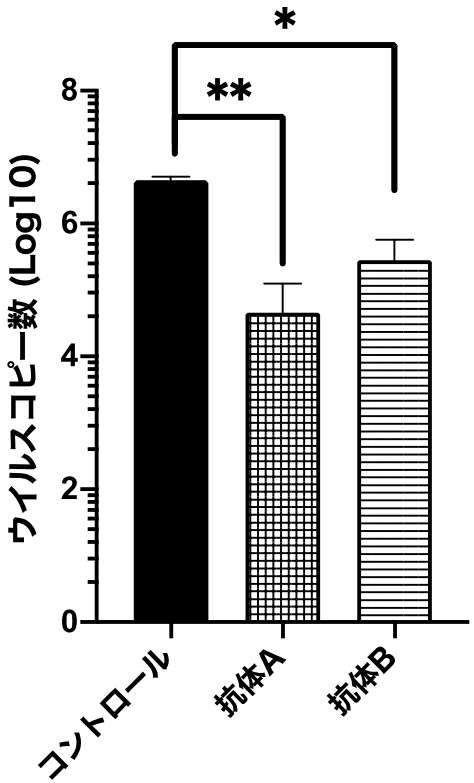
抗体4種における特許出願を実現

- ヒト抗破傷風毒素抗体（特願2020-089756）
- 新規な抗HBs免疫グロブリンの製造方法（特願2020-127957）
- ヒト抗SARS-CoV2ウイルス抗体（特願2020-216173）
- 抗ADAMTS13抗体およびその用途（特願2021-35392）

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）

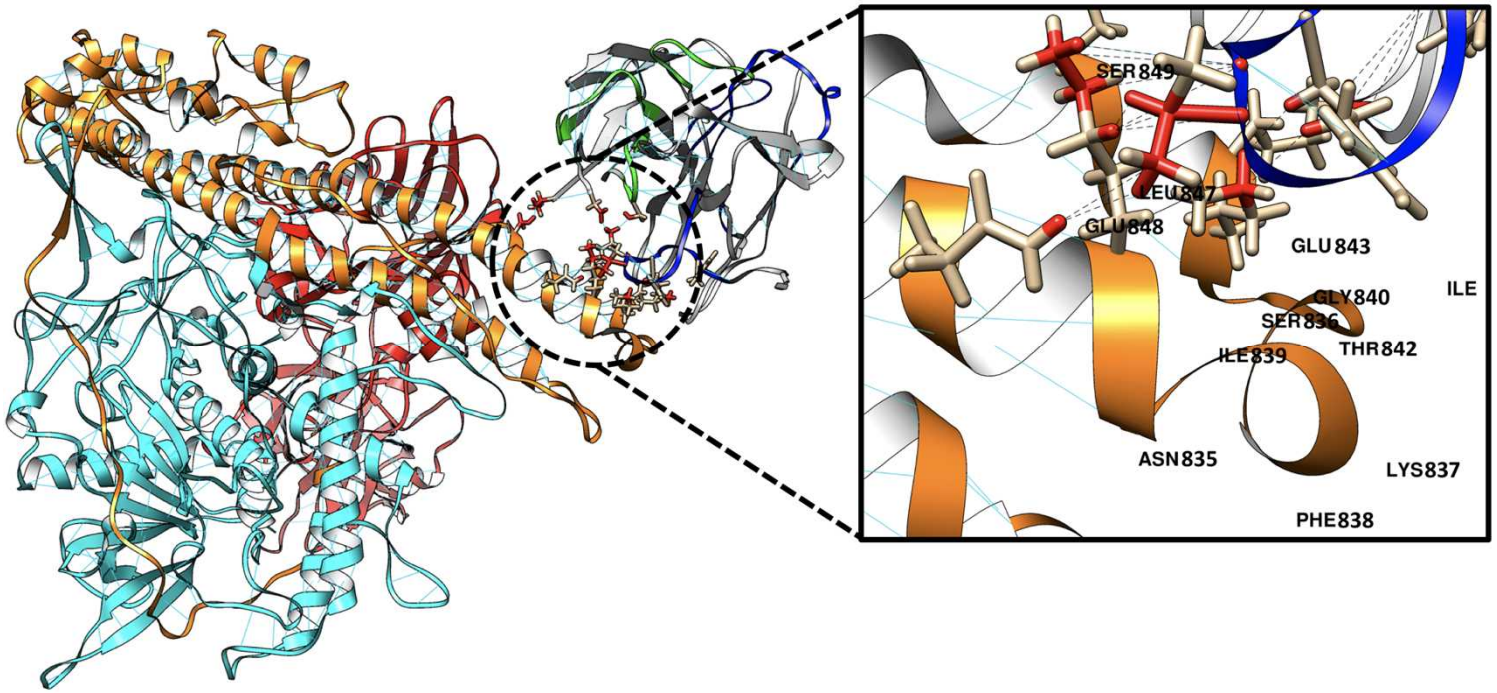
→ 抗体シーズの製剤適正化
（安全性を最大化する製剤デザイン）

治療製剤開発の迅速化・効率化に貢献

組換えヒト抗破傷風毒素抗体の製剤最適化（特殊免疫グロブリン製剤の組換え化）

NIBIOHN

破傷風毒素　組換え抗体



- In silico解析による産生効率の高いヒト抗体骨格を選択
- 包括的遺伝子解析による抗体安定性にかかる変異部位の特定と適用

ヒト抗体、ヒト化抗体の製剤化に寄与
血液対策事業における諸問題解決に貢献

重症ウイルス感染症とエピジェネティクス

NIBIOHN

＜病態形成（重症化）に関わる因子＞

・インフルエンザウイルス
H5N1, H7N9, H1N1…

・コロナウイルス (CoV)
SARS-CoV　2003年
MERS-CoV　2014年
SARS-CoV-2 ⇒ COVID-19

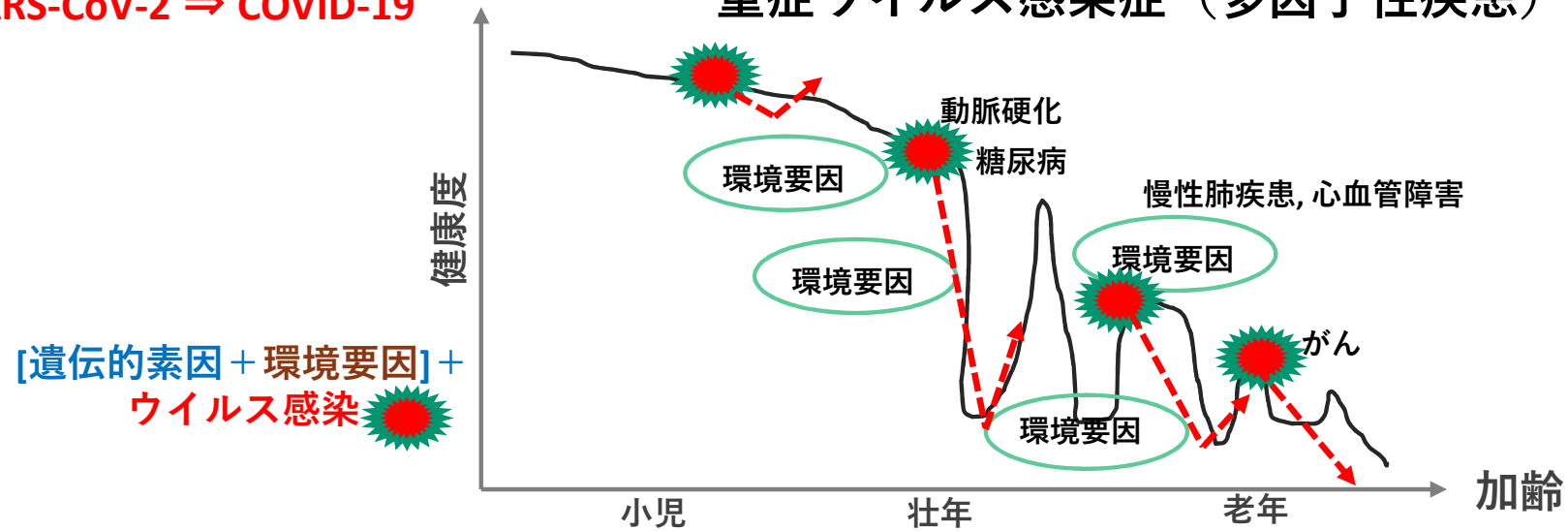
＜ウイルス因子＞
ウイルスゲノム（変異等）
・病原性（病気の重症度）
・ウイルスの生存率
・組織親和性等

＜ヒト（宿主側）因子＞
- 遺伝的素因（遺伝子多型等）
- 環境要因：加齢や基礎疾患と関係したエピジェネティクス因子、代謝因子等

人工呼吸・ECMO @ICU

- 重症呼吸不全
- 多臓器不全
- サイトカインストーム
- 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
- 血栓症、心筋炎等

重症ウイルス感染症（多因子性疾患）



研究成果：ウイルス感染とエピジェネティクス —染色体3D構造の変化—

Shiimori M et al. Suv4-20h2 protects from influenza virus infection through suppression of chromatin loop formation iScience in press

宿主クロマチン3D 構造

↓ ウイルス感染

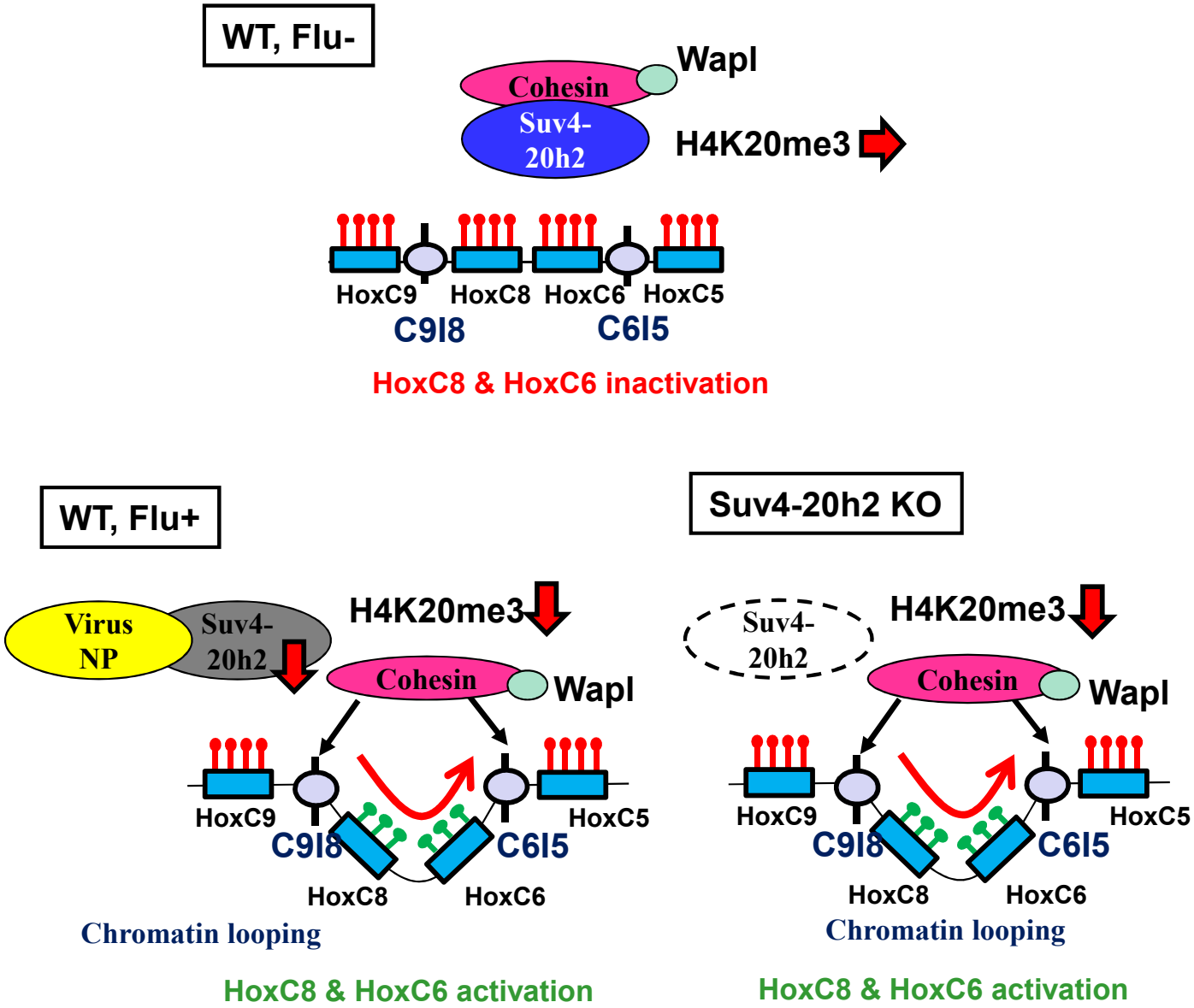
宿主クロマチン3D構造の
空・時間的変化
ループ形成

↓

宿主遺伝子発現の変化

↓

ウイルス感染病態の形成



研究成果：COVID-19のクラウドデータベースの構築

NIBIOHN

個人情報に配慮して
利用形態によって3つに分類

企業やアカデミア等が研究目的で利活用可能

NIBIOHNデータベース

カタログ情報
ホームページに公開
https://www.nibiohn.go.jp/COVID-database/

複数時点

- 診療情報
- ウイルスゲノム情報
- 免疫学的情報（免疫レパトア, 抗体, サイトカイン等）
- ホストゲノム情報
- 画像（胸部CT) 情報

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

令和2年度のCOVID-19共同研究成果

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）

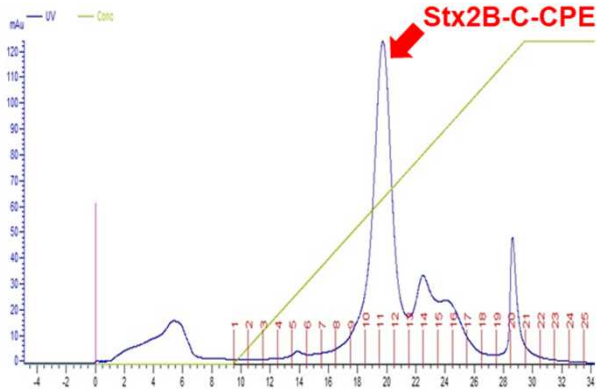
4. 塩野義製薬「新型コロナウイルス感染症に対する低分子治療薬の開発」

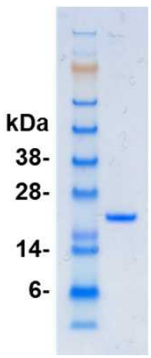
5. KMバイオロジクス「新型コロナウイルス感染症に対するワクチン開発」

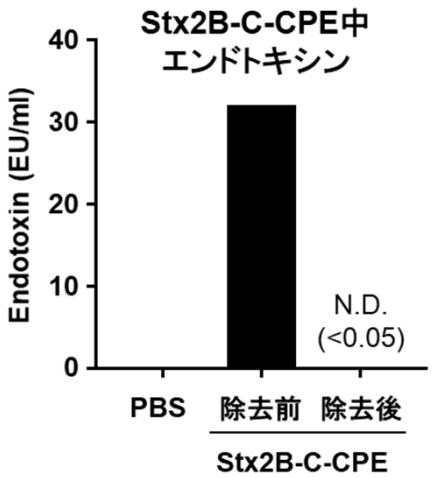
1, 3, 4では*in vivo* 培養細胞・マウス感染モデルでの創薬標的の効果の検証
2ではヒト検体の解析情報を共有
5では治験での免疫学的効果（免疫レパトア等）の検討

アジュバント併用による エンドトキシンフリーStx2B-C-CPEのワクチン効果

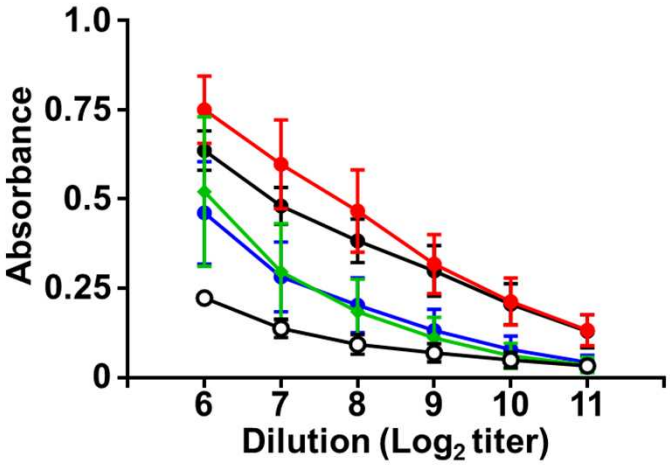
エンドトキシンフリー抗原の調整



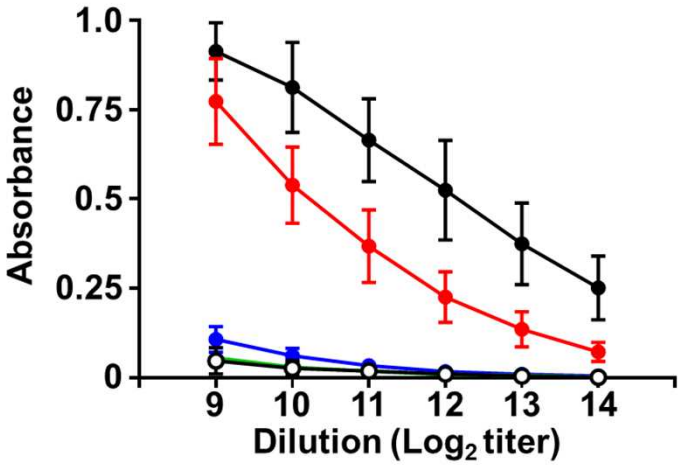




血清中Stx2B特異的IgG抗体



血清中C-CPE特異的IgG抗体



- 除去前Stx2B-C-CPE (100 μg)
- Stx2B-C-CPE 10 μg + Alum + Lipid A
- Stx2B-C-CPE 10 μg + Lipid A
- Stx2B-C-CPE 10 μg + Alum
- Stx2B-C-CPE 10 μg

アルカリゲネスLipid AとAlumのシナジー効果

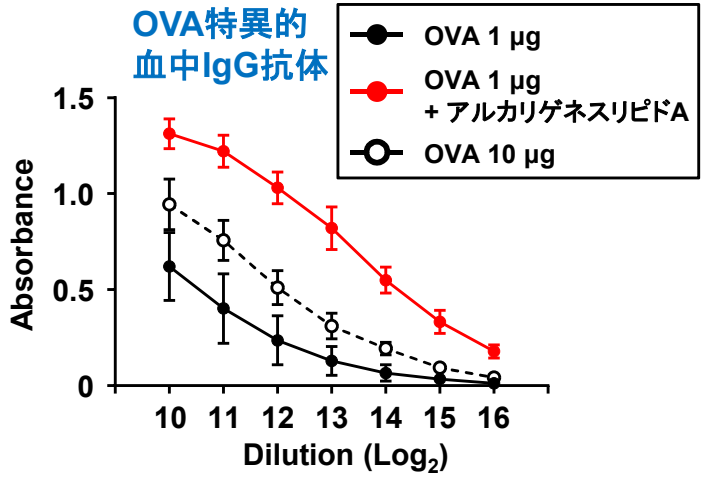
臨床応用を見据えた製造・精製方法の確立とアジュバントの設計
→ 緊急時に即時対応できるシステムとして、BIKEN財団と共有

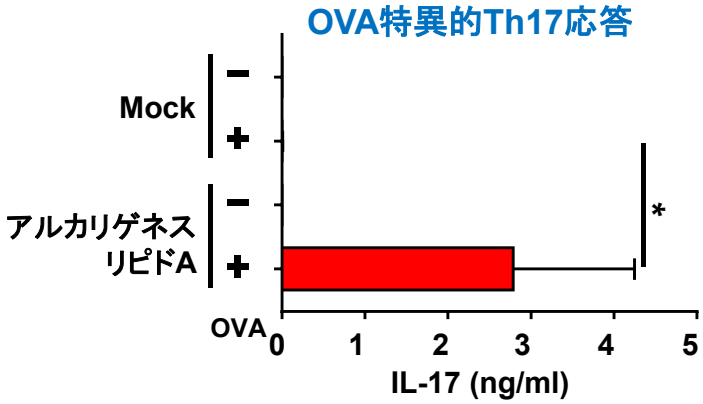
アルカリゲネスリピドAを用いたアジュバント開発

NIBIOHN

- ✓ 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）

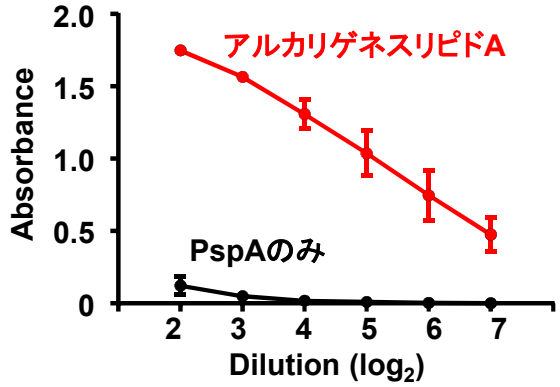
皮下免疫

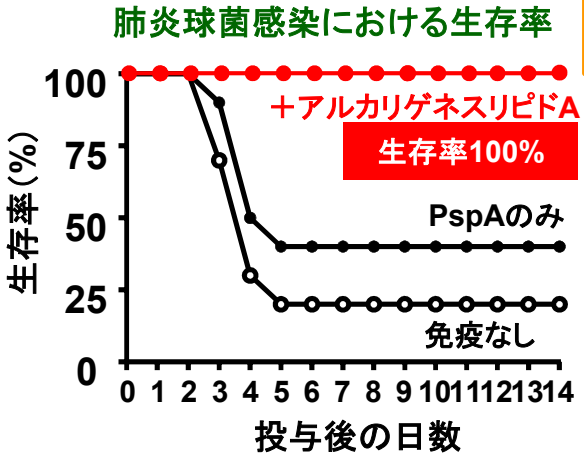




Wang et al, Vaccines (2020)

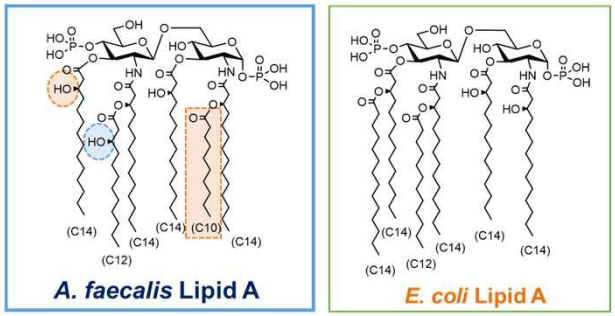
経鼻免疫



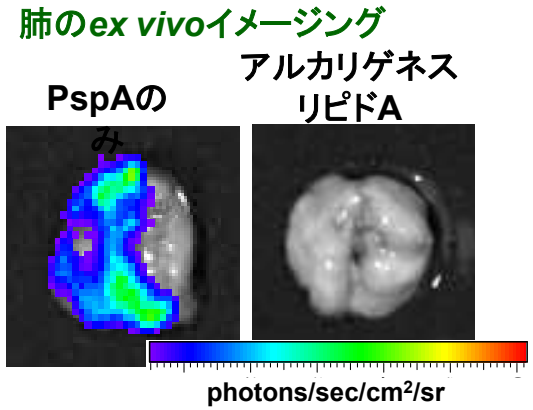


Yoshii et al, Microorganisms (2020)

Fukase, Shimoyama — *Osaka Univ.*; Fujimoto — *Keio Univ.*; Molinaro — *Univ. of Naples Federico II*



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



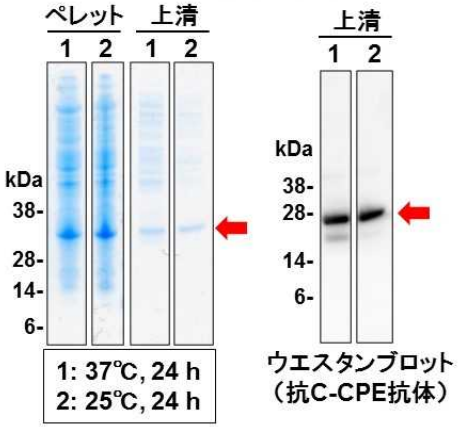
- ✓ ワクチン・製薬企業と共同でアジュバントとして開発中
- ✓ 試薬メーカーから発売予定（ライセンス契約中）

R2年度の成果：ワクチン開発、食事・栄養成分と免疫制御

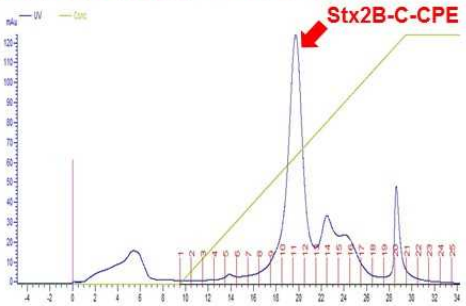
NIBIOHN

①多価食中毒ワクチンの製造システムの確立

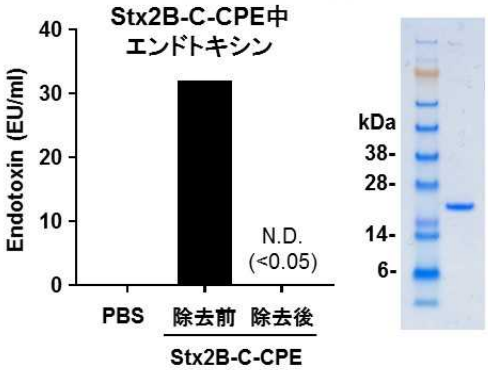
発現条件の検討



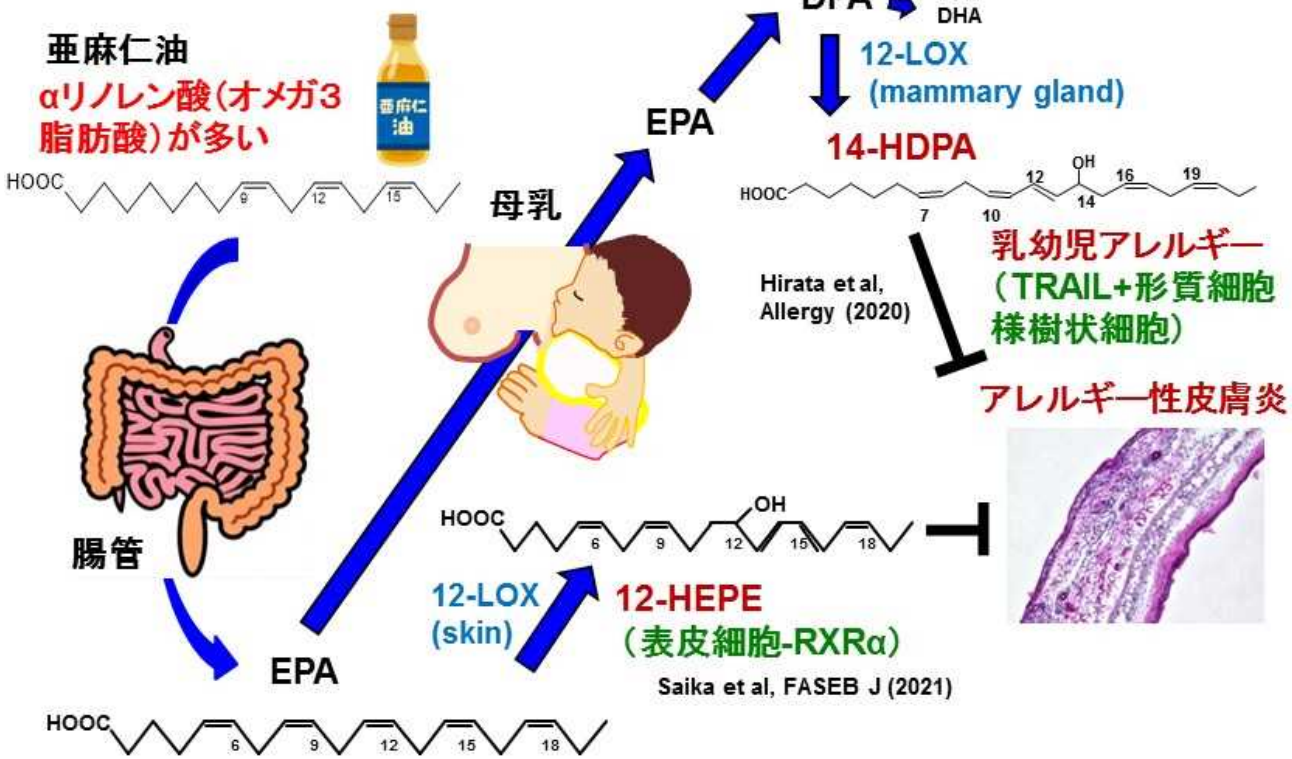
陰イオン交換クロマトグラフィー



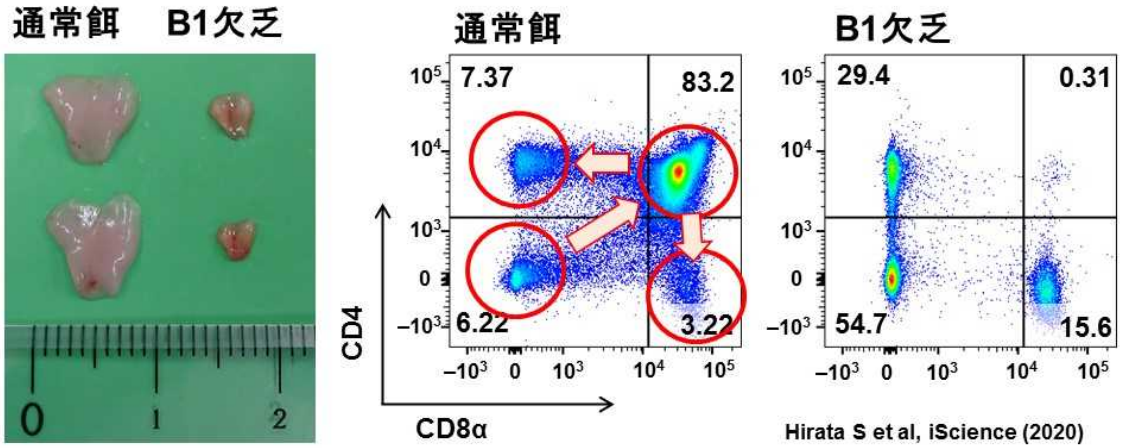
エンドトキシン除去



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



Hirata S et al, iScience (2020)

令和2年度の業務実績概要

NIBIOHN

チロシンキナーゼ自体をエンジニアリングし、オフターゲットシグナルの活性化が起こらないキメラ受容体を構築することを目標

⇩

・各標的シグナル伝達分子を特異的に活性化でき、以前のキメラ受容体で問題となっていたオフターゲット効果を劇的に改善することができた

・複数のモチーフを配置して、目的のシグナル伝達分子を複数活性化することにも成功した

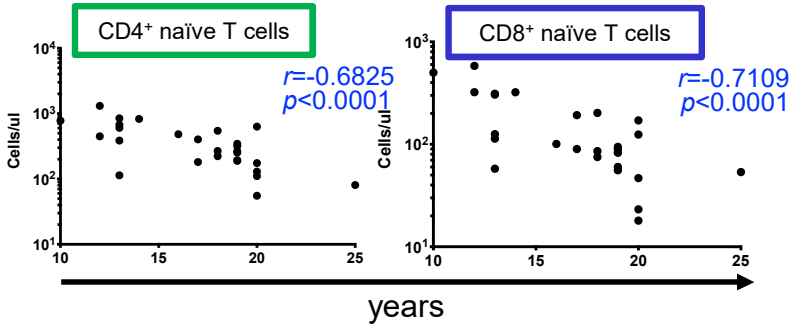
・小分子または光刺激によって目的のシグナル伝達分子の活性化をオン・オフさせることに成功した

⇩

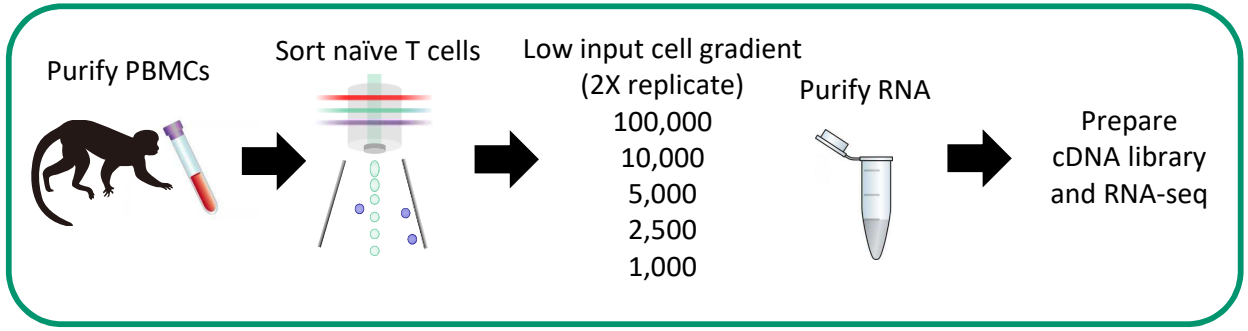
年度当初の計画を上回り、遺伝子細胞治療に用いるキメラ受容体の構築の礎となる成果を得た

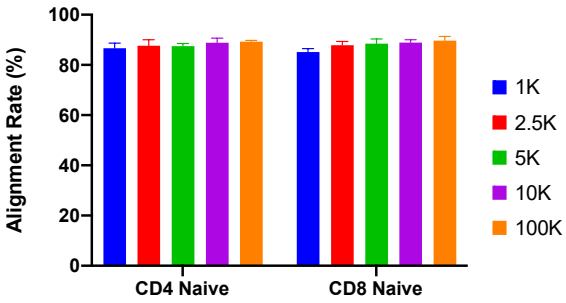
Naïve T細胞に着目したトランスクリプトーム解析基盤の構築、及び特徴的なバーコードを付加している抗体染色による細胞表面抗原発現量解析によるイムノマルチオミクスの基盤構築

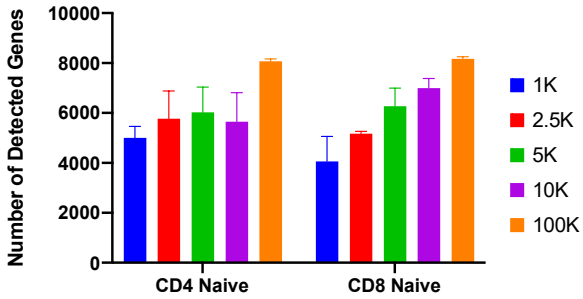
Naive T細胞は加齢に伴い減少する。



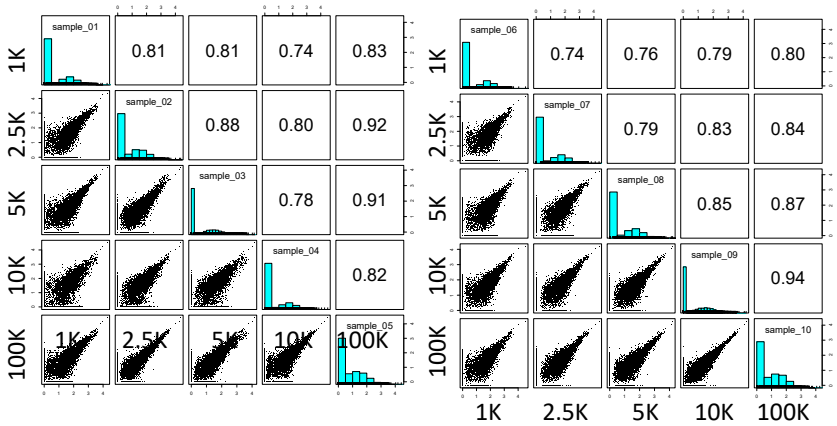
表現型、機能の解析については、少ない細胞数での評価系の確立が必要である。







CD4 Naive T細胞　　CD8 Naive T細胞



微量サンプルからのcDNAライブラリの構築とRNAseqでの検証

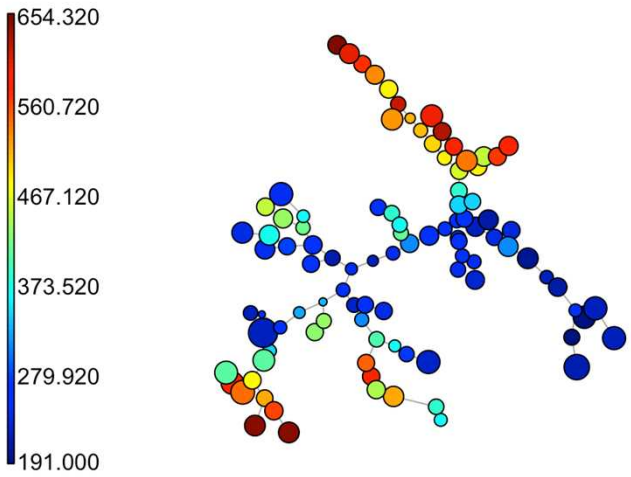
少量の細胞でも解析可能なトランスクリプトーム解析基盤を構築した。

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

NIBIOHN

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

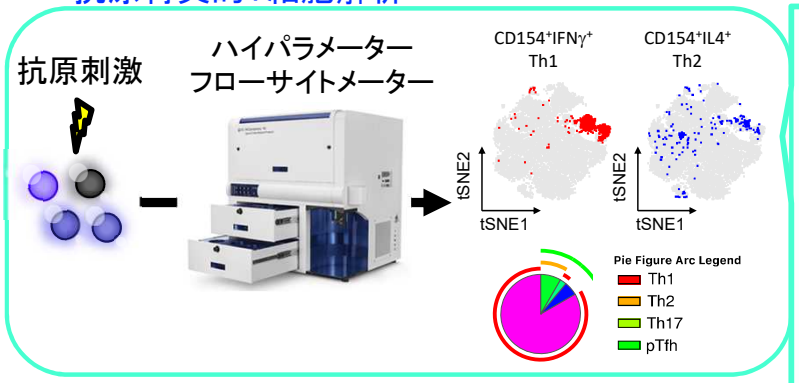
解析

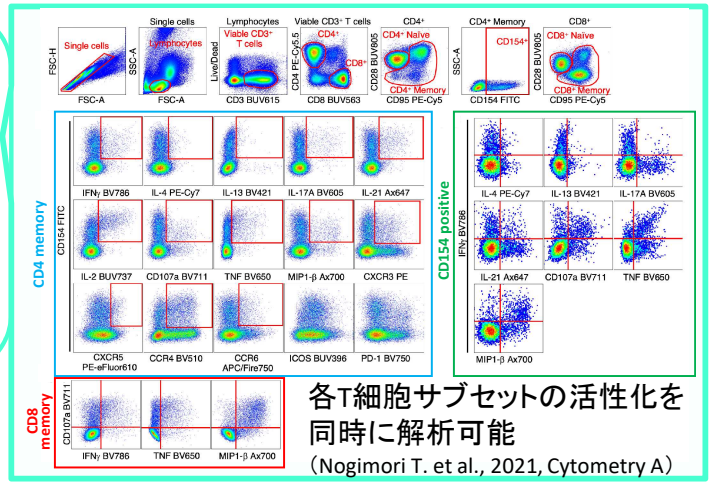
- タンパク質と遺伝子の同時解析
- 共通の抗体クローンの使用により、フローサイトメーターとのシームレスな連携が可能

単一細胞レベルでの
高次免疫学的マルチオミクス解析

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

抗原特異的T細胞解析





各T細胞サブセットの活性化を同時に解析可能

（Nogimori T. et al., 2021, Cytometry A）

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

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

ヒト臨床研究への導出

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

（3）医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価（①、②）

モニタリング指標

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

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

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

○iPS 細胞から分化誘導された脳血管内皮細胞とそこから作製された BBB モデルは薬物の脳内移行性を in vitro で評価するのに適した系であり、本モデルは今後患者が益々増えると予想される中枢神経疾患に対する薬を開発する上で基盤技術になるものと考えられる。

本 BBB モデルの薬物動態評価については大学に加え、製薬企業の薬物動態部門からも問い合わせを受けており、現在、他機関に提供できるよう、細胞の大量調製や保存、輸送法についても検討している。また、BBBモデルに加え、三次元培養皮膚モデルの開発も開始し、研究の実用化への進展が考えられる。

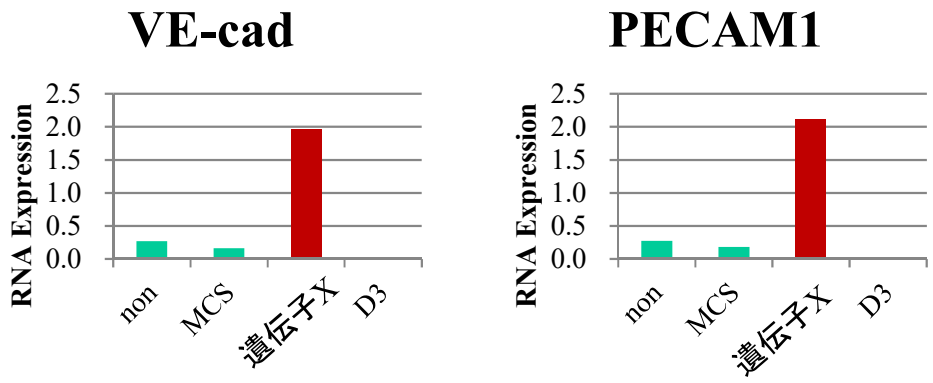
○AI技術（kGCN）を用い、化学構造から遺伝毒性（Ames）を予測するための試作モデルの構築を計画し、達成した。

○第2相薬物代謝酵素の中で最も重要なUGT1A1を欠損したヒトiPS細胞由来肝細胞の機能評価を詳細に行い、毒性評価系への応用を進めている。当初すでに我々が独自開発した高効率ゲノム編集技術と高効率肝細胞分化誘導法を用いて、UGT1A1をKOしたヒトiPS細胞由来肝細胞を作製したが、当該遺伝子に確実にIndel が挿入されているにも関わらず、理由は不明であるが UGT1A1発現が認められた。そこで、gRNAを新たに設定し直して、UGT1A1-KO iPS細胞を新たに樹立し、UGT1A1がノックアウトされていることをmRNAレベルで確認した。

○ヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の製品化に向けて、タカラバイオ社と共同研究を行い、2019年6月27日に世界初のヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の発売を開始した（商品名：Cellartis Intestinal Epithelial Cells (from ChiPSC18) Kit）。すでに世界販売が開始されている。しかしながら、機能の点で改善の余地があり、引き続きより高機能なヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の作製を目指して共同研究を実施している。

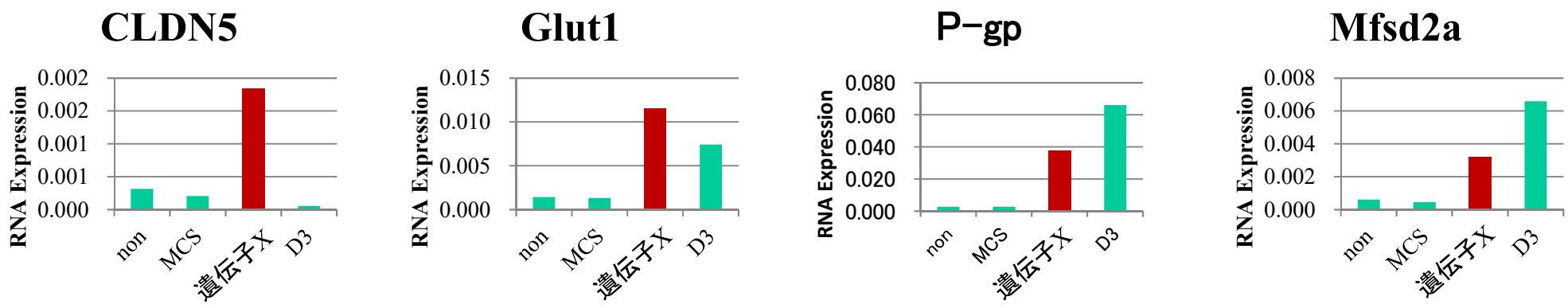
遺伝子X を強制発現させた血管内皮細胞における遺伝子発現解析

血管内皮細胞マーカー



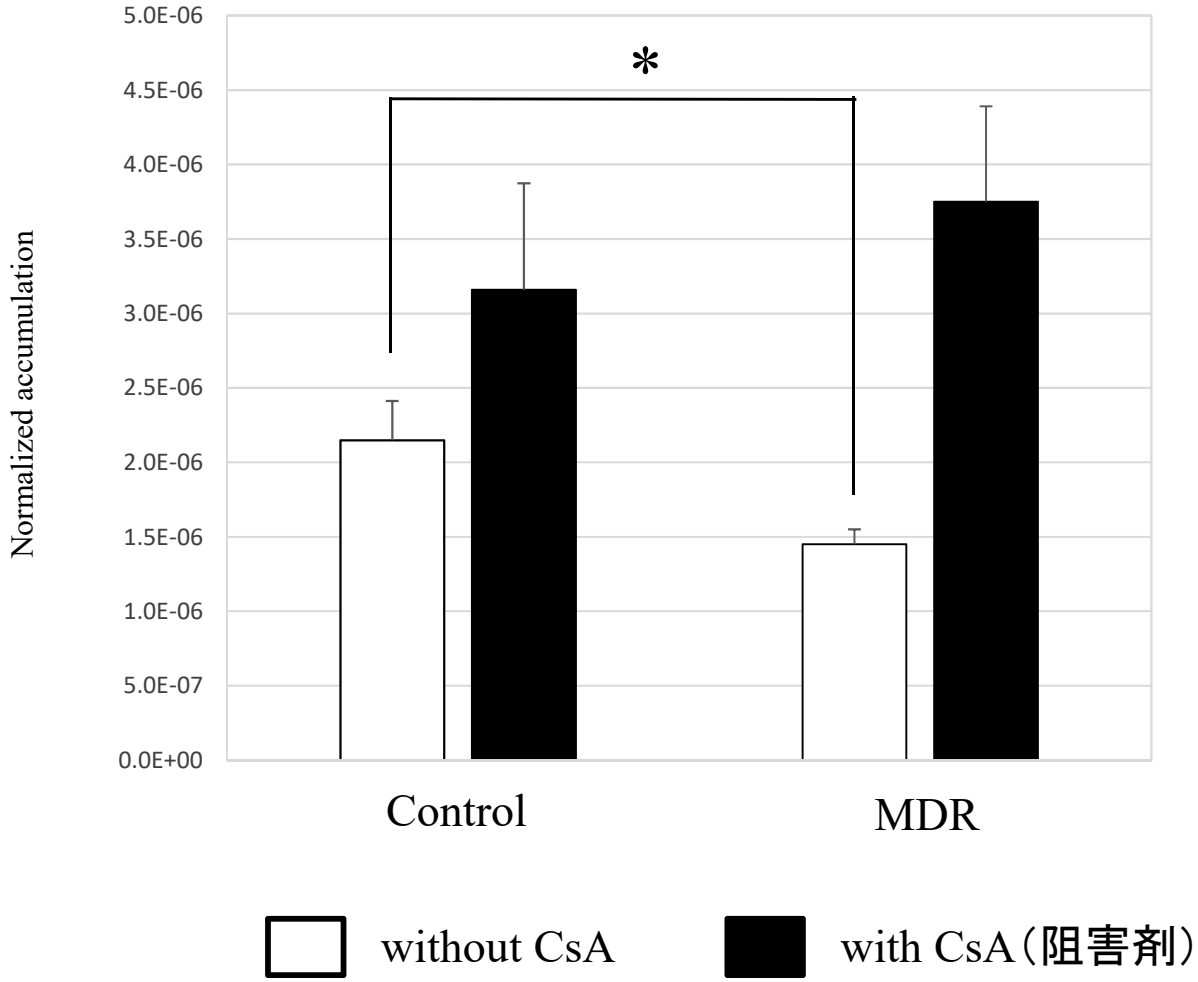
non: Non infection
D3: hCMEC/D3 細胞

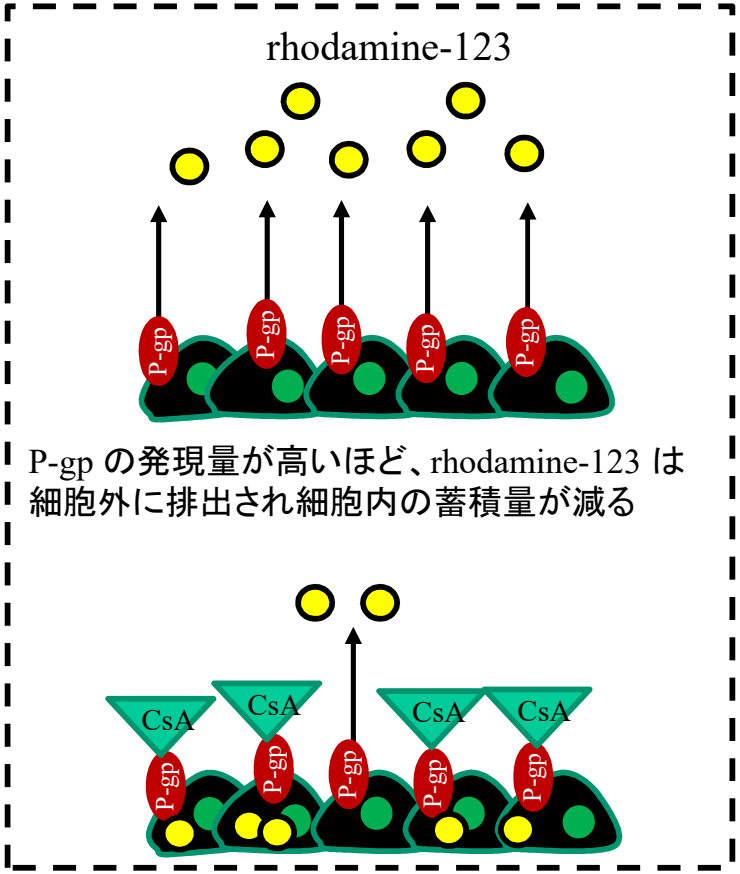
脳血管内皮細胞マーカー



HUVECに遺伝子Xを過剰発現させることで、様々な脳血管内皮細胞関連マーカーが上昇し、生体の脳血管内皮細胞に近い細胞を分化誘導できる可能性が示された。

P–糖タンパク質過剰発現 iPS 細胞由来脳血管内皮細胞の機能解析





iPS 細胞に過剰発現させたP–糖タンパク質は、正常に機能していることが示された。

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。

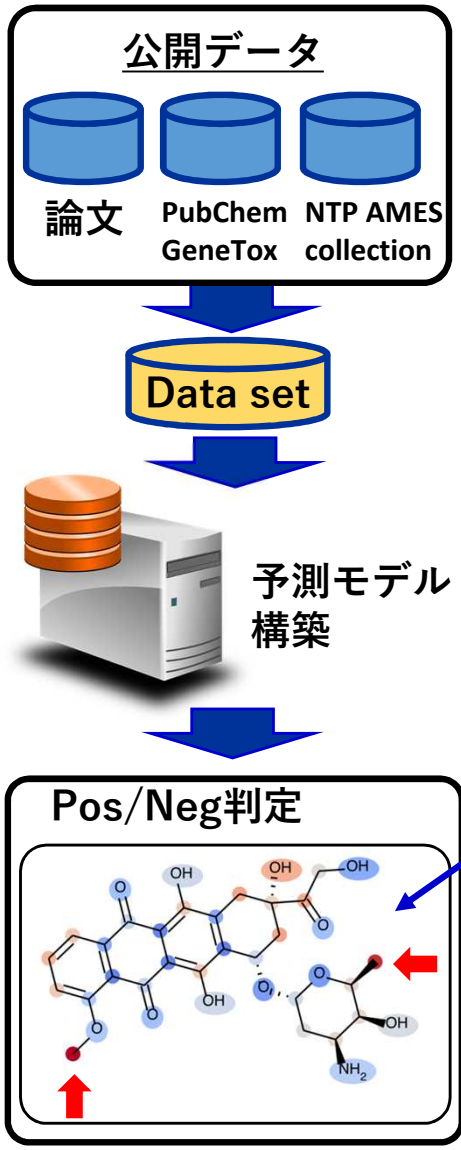
【1. 遺伝毒性（Ames）】

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】

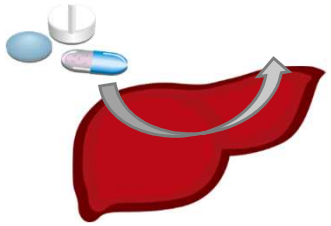
Pos/Neg判定だけでなく、Pos判定に寄与する構造を可視化できる

⇒ SARに寄与する情報提供
⇒ 効率的な医薬品開発への貢献

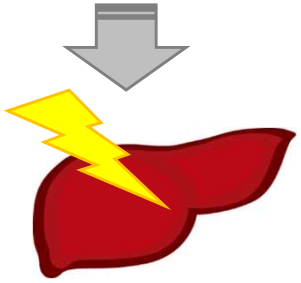
新たにUGT1A1-KO iPS細胞を樹立

NIBIOHN

【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。



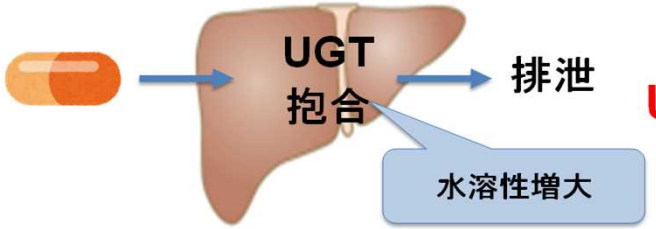
多くの医薬品が肝臓で代謝



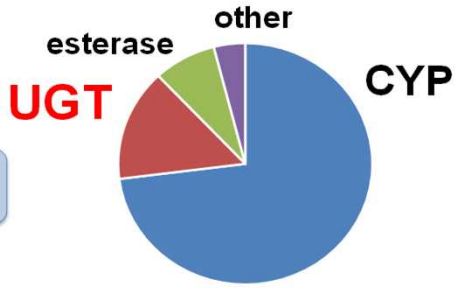
開発途中や市販後の肝毒性の判明

開発中止
市場撤退

薬物抱合酵素 UGT1A1



医薬品の主要代謝クリアランス



Wienkers et al, Nat Rev Drug Discov 4, (2005) 一部改変.

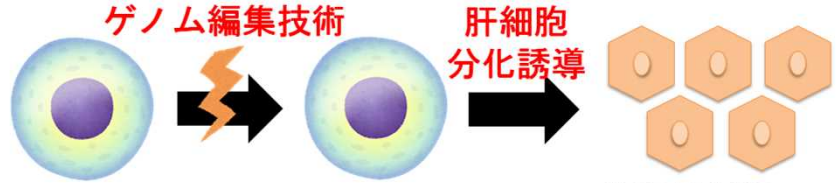
活性が低下する遺伝子多型が存在

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

UGT1A1-KO
ヒトiPS細胞

UGT1A1-KO
ヒトiPS細胞由来肝細胞

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

肝細胞分化誘導
プロジェクト

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の市販化

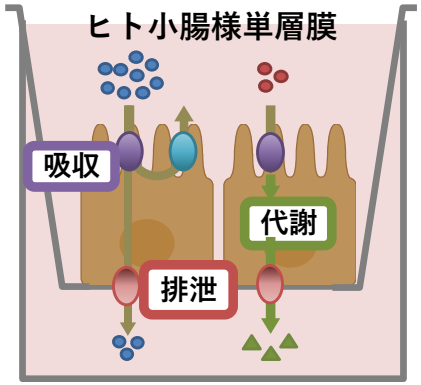
NIBIOHN

背景・課題

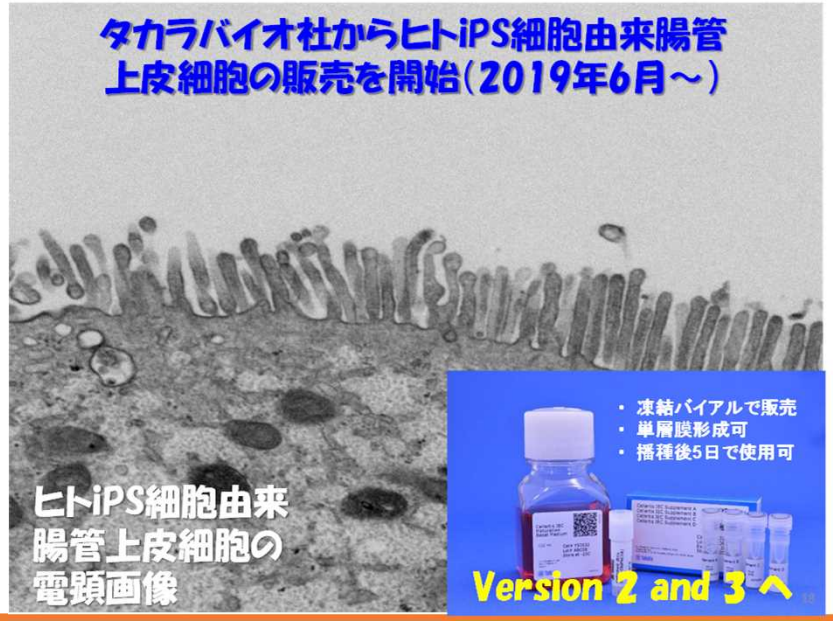
●経口投与される**薬の大部分は「小腸」にて吸収・代謝・排泄**される。

●しかしながら、「小腸」における吸収・代謝・排泄を正確に予測できるモデルは存在しない。

●**安全かつ有効な経口投与薬剤を効率的に開発するためには、「ヒト消化管バリア機能を再現した小腸様単層膜」の開発が不可欠**である。



創薬研究に最適なヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の高効率分化誘導法の開発に成功し、タカラバイオ社から本製品の販売を開始（2019.6.27～：世界初）



機能を向上させたバージョン２の開発研究

↓

R3年度以降、バージョン２の販売預定

↓

消化管における“吸収・排泄・代謝”を同時に評価できるin vitro系の確立

↓

創薬研究、創薬プロセスの飛躍的な効率化！

（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（抗体デザインプロジェクト、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、細胞ネットワーク制御プロジェクト、創薬イメージングプロジェクト）、インシリコ創薬支援プロジェクト

主な業務実績等

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

○独自の抗エピトープ均質化抗体パネル技術群を用いて、ウイルスをCoV2とSRASやMERSなどの病原コロナウイルスのスパイク抗原に共通な複数のエピトープと、そのエピトープに特異的な抗体を同時に同定することに成功した。また、企業との共同研究により、ある種のがんに、特異的に発現する抗原Xに対して機能抗体を創製した。この高機能抗体は抗体デザインプロジェクトの有するエピトープ均質化抗体パネル技術を用いて、創製されたものであり、実用化に向けた開発を進めている。

○　分子間相互作用の精密測定とその評価という、独自の技術によって、企業との共同研究は順調に推移している。また、前年度までの成果を中心とした抗体最適化支援やデザイン研究について、特許が出願され、論文を投稿、うち1報が掲載されている。

○　昨年度までに開発していた架橋型人工核酸 (LNA) を高精度かつ迅速に転写・逆転写可能な合成酵素 (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した。ABDD創薬については、昨年度から引き続き6種類の創薬標的に対して研究開発を進め、複合体情報をもとに選定した化合物のヒット率が高いことを見出した。

○細胞内のキナーゼ活性を計算予測する技術を構築した。臨床の遺伝子発現データのみから、個々の患者におけるキナーゼ活性が計算予測できるようになった。

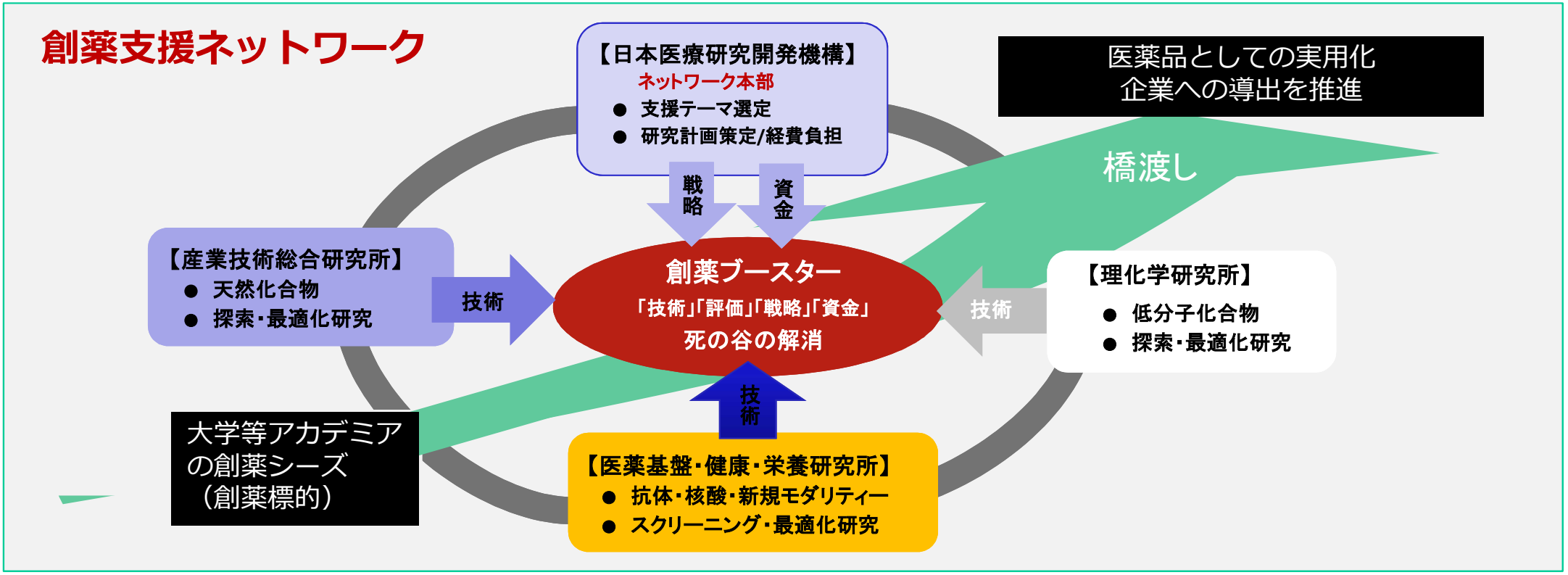
○生体骨イメージング系を用いた製薬企業などとの共同研究に進捗が見られ、Abbvie社と共同研究による新たなJAK阻害剤のin vivo骨破壊抑制作用について、従来の生物製剤とは異なる作用を示すことを明らかにした。

○　脳動脈瘤治療薬、筋ジストロフィー治療薬、及び脳内血管新生抑制薬に関する創薬ブースター支援案件を支援した。

○　33拠点 (大学：12、研究所等：5、民間企業：17) と連携しながら32件の共同研究に取り組み、36種類の創薬標的に対する核酸の配列設計等を実施した。

創薬デザイン研究センターのミッション

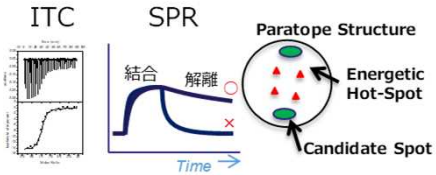
- 抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいカテゴリーの医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指します。
- “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担います。



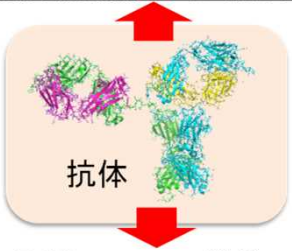
創薬デザイン研究センターの研究ユニット

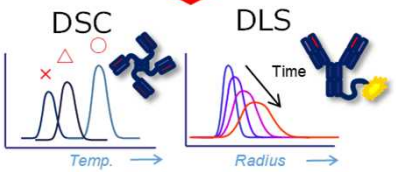
NIBIOHN

構造と物性に基づく医薬品候補最適化



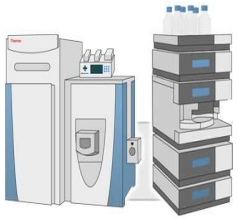
相互作用の精密解析に基づく合理的設計

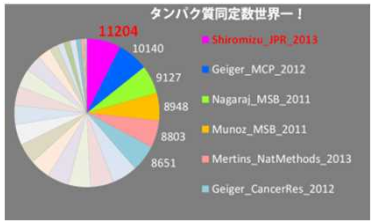




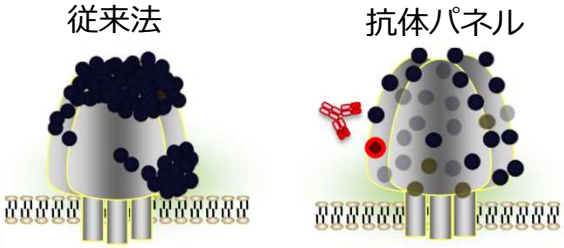
会合凝集形成制御・安定性向上

国内一の臨床プロテオミクス研究拠点（最先端Exosome解析）





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）

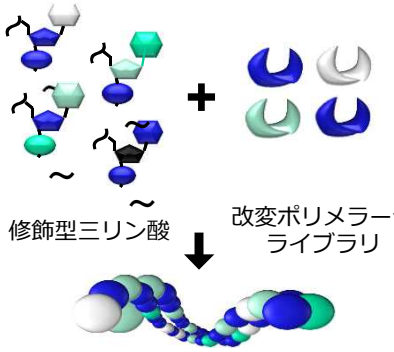


高親和性抗体の選択

網羅性と均質性を確保した最小数の抗体

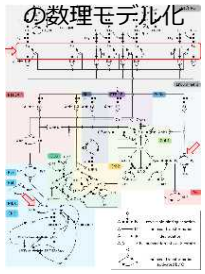
人工核酸アプタマー合成技術

①改変ﾎﾟﾘﾒﾗｰｾﾞの開発
②ｱﾌﾟﾀﾏｰ創出技術の確立

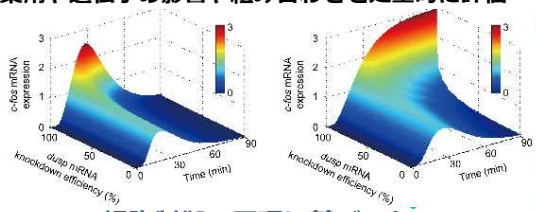


新技術の開発と改良

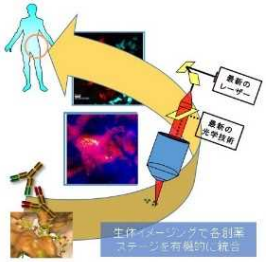
細胞ネットワークの数理モデル化



薬剤や遺伝子の影響や組み合わせを定量的に評価

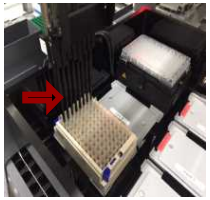


細胞制御の原理に基づいた合理的なドラッグリポジショニング

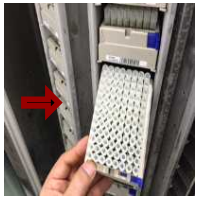


薬用植物エキスライブラリ 12,000種

分注機



プレート分注



バーコード管理

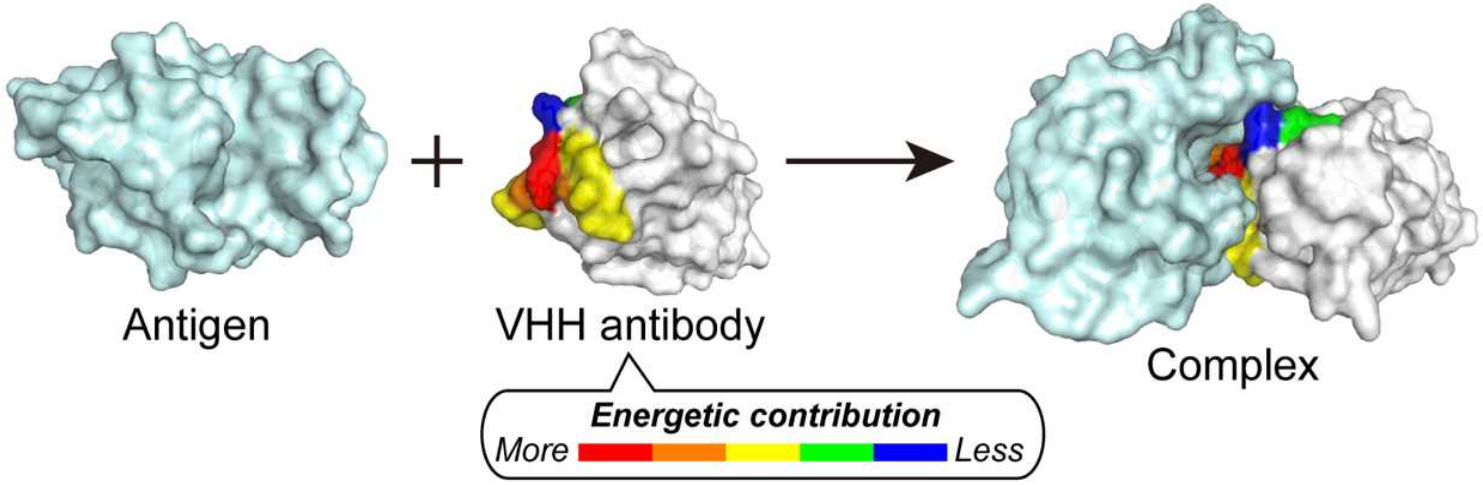
VHH(nanobody, single-domain antibody)機能に関する基盤研究

・生物学的には抗体だが

・相互作用メカニズムは、熱力学の観点からは

ペプチド的 or 小分子的であり
鍵と鍵穴のような相互作用様式が多い

蛋白質であるゆえに、コンフォメーション固定、
官能基配置の自在さ、凝集安定性を付与



胃がん腹膜播種に対する治療薬開発

Molecular Therapy
Nucleic Acids
Original Article

Amido-Bridged Nucleic Acid-Modified Antisense Oligonucleotides Targeting *SYT13* to Treat Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer

Mitsuro Kanda,[1,4] Yuuya Kasahara,[2,3,4] Dai Shimizu,[1] Takashi Miwa,[1] Shinichi Umeda,[1] Koichi Sawaki,[1] Shunsuke Nakamura,[1] Yasuhiro Kodera,[1] and Satoshi Obika[2,3]

[1]Department of Gastroenterological Surgery (Surgery II), Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; [2]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan; [3]National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Osaka, Japan

創薬総合支援事業（創薬ブースター）での支援案件

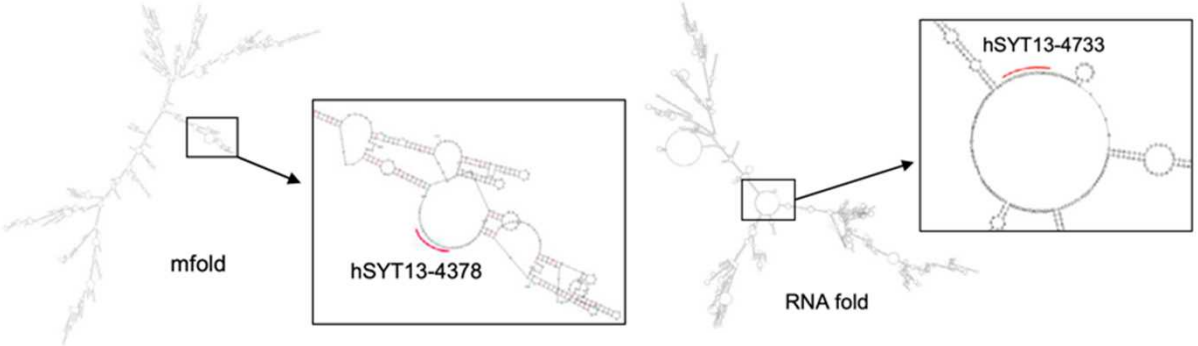
名古屋大学　神田 光郎 講師（DNW-16012）

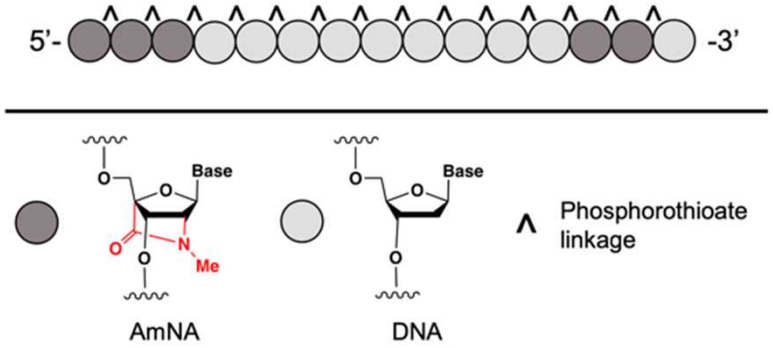
「腹膜播種に特化した新たな胃癌分子標的医薬の探索」

- ✓ 腹膜播種を起こす胃がんで特徴的に高発現する特徴的な分子であるsynaptotagmin 13 (SYT13) を標的にしたアンチセンス核酸医薬によって、**胃がん細胞の活動性を著しく低下させ、細胞死を引き起こす**ことを解明
- ✓ 腹腔内治療によって、がんを移植したマウスの**腹膜播種の進展を止めることに成功**

米国科学雑誌「*Molecular Therapy - Nucleic Acids*」(IF: 7.0) に掲載

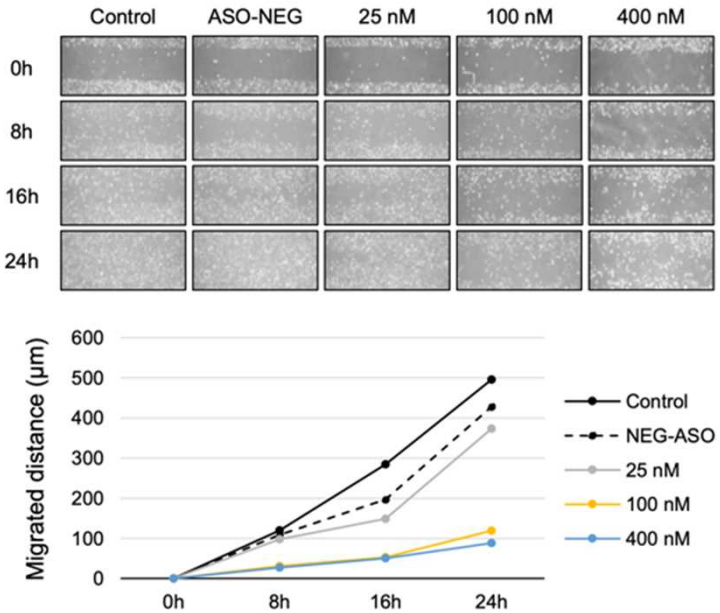
胃がん腹膜播種に対する治療薬開発



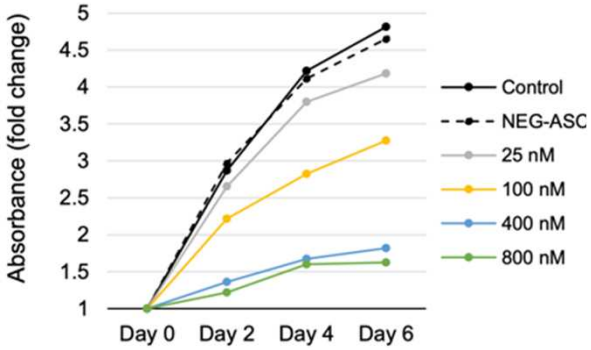


✓ **独自の配列設計プラットフォームを活用**してSYT13に対するアンチセンス核酸を設計

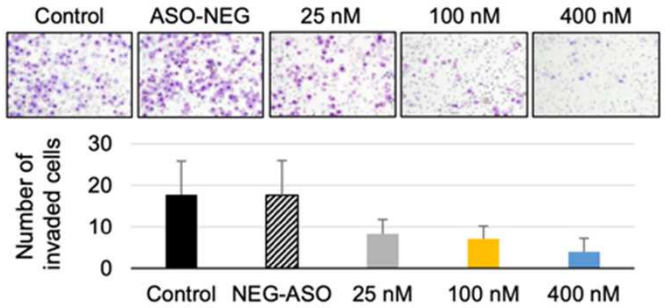
細胞遊走能の阻害効果



細胞増殖能の阻害効果



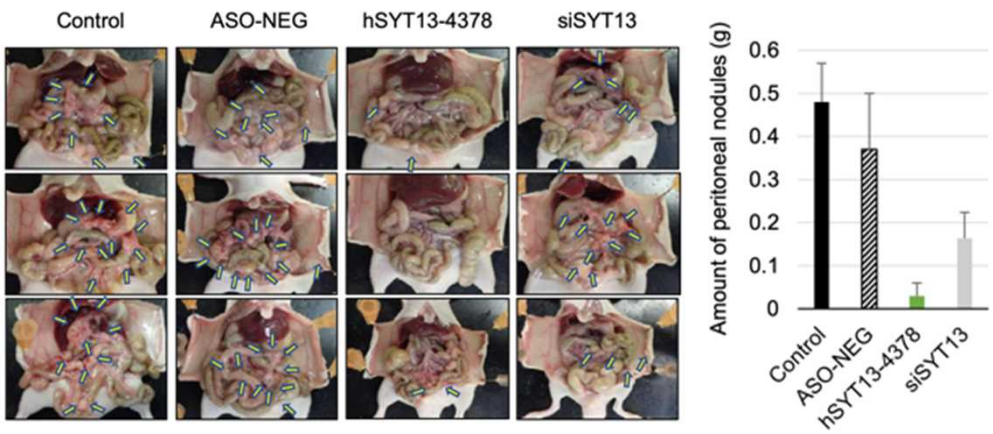
細胞浸潤能の阻害効果

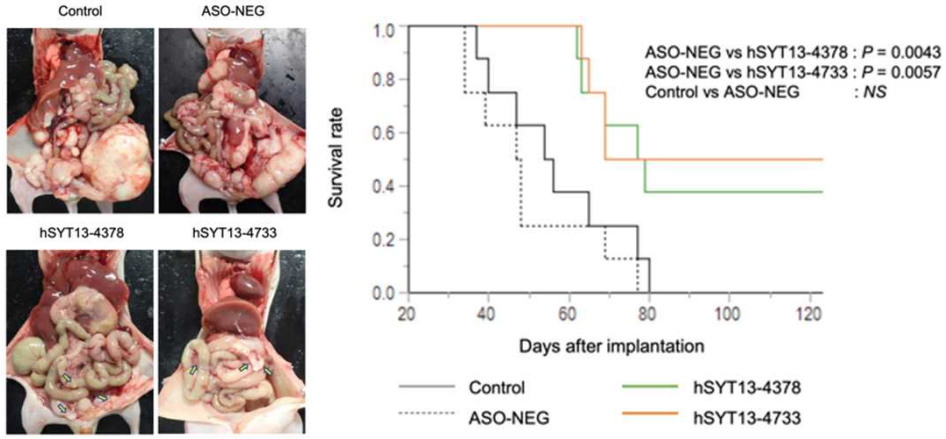


✓ 設計したアンチセンス核酸は**腹膜播種形成に重要な細胞の増殖・遊走・浸潤のいずれも濃度依存的に阻害**

アポトーシスの誘導とがん幹細胞性の抑制も確認

胃がん腹膜播種に対する治療薬開発





- ✓ 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

NIBIOHN 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY

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（ふくまくはしゅ）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

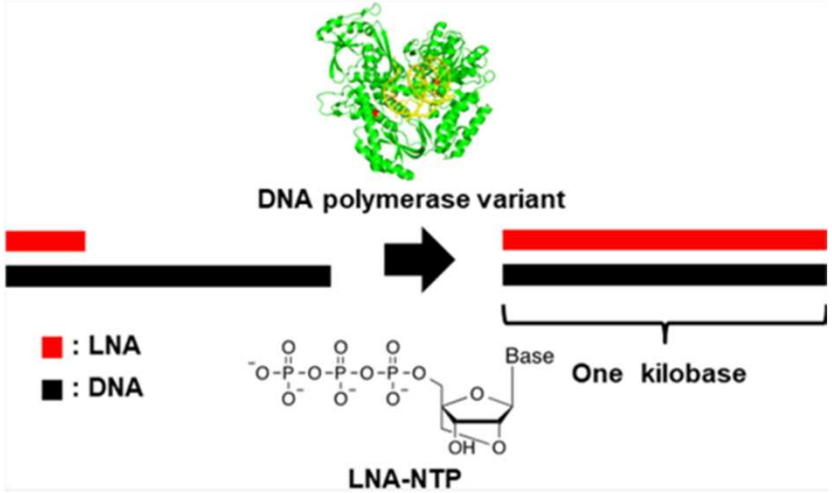
架橋型人工核酸を転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発

JACS
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY
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

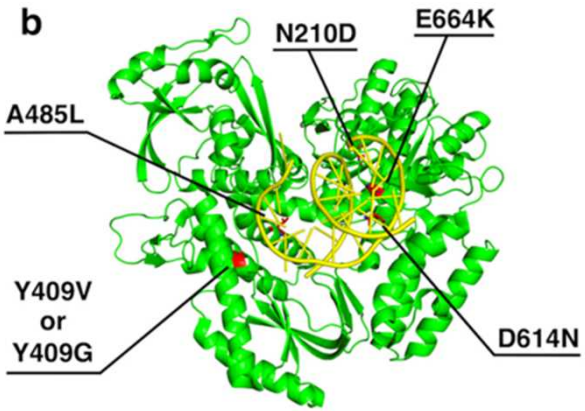


架橋型人工核酸（LNA）を高精度かつ迅速に転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼを用いて**世界で初めてLNAを含む人工核酸アプタマーを創出することに成功**

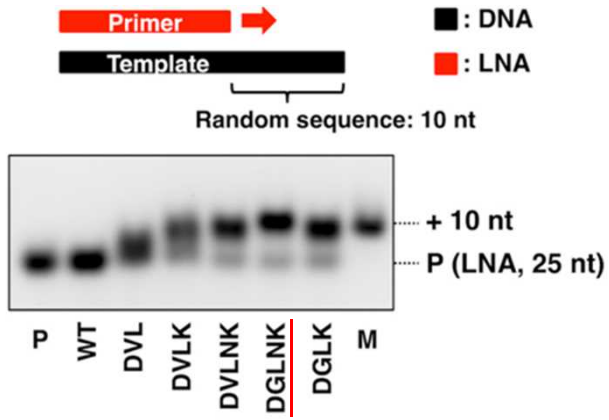
LNA：標的RNAへの結合性を高めつつ生体内で分解されにくくするために、核酸の糖部に人工的に架橋構造を加えた核酸誘導体である。

米国化学会誌「*Journal of the American Chemical Society*」(IF: 14.6) に掲載

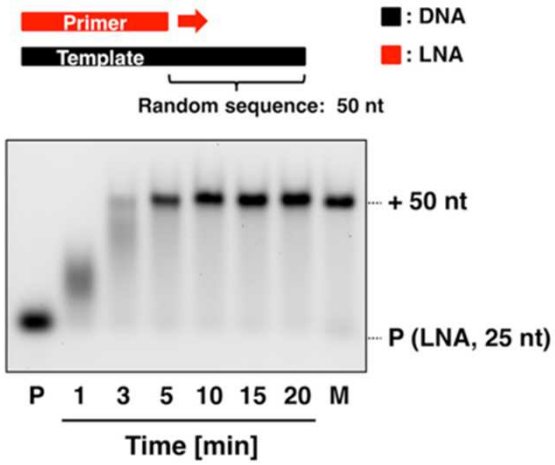
架橋型人工核酸を転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発

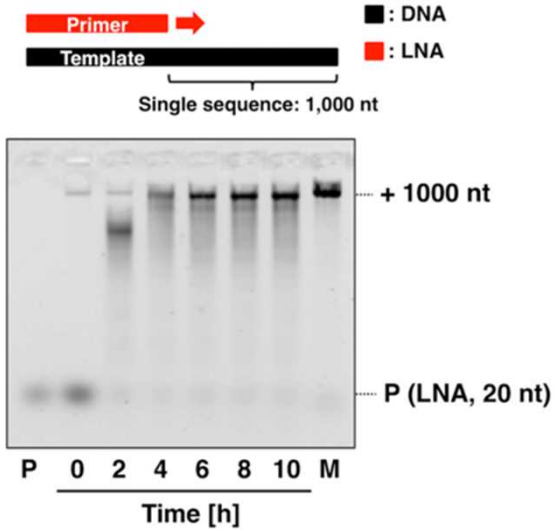


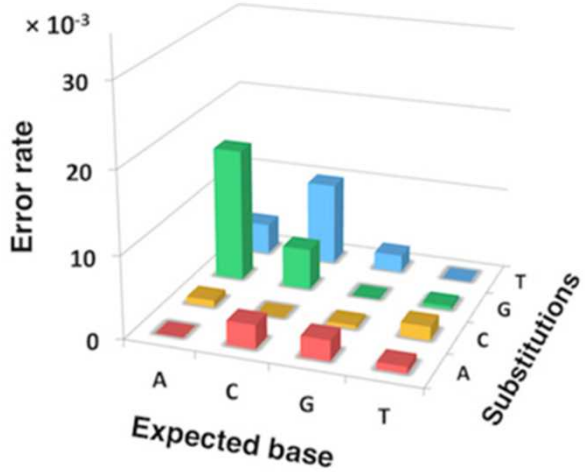
name	substitution
KOD D	N210D
KOD DL	N210D/A485L
KOD DLK	N210D/A485L/E664K
KOD DVL	N210D/Y409V/A485L
KOD DVLK	N210D/Y409V/A485L/E664K
KOD DGLK	N210D/Y409G/A485L/E664K
KOD DVLNK	N210D/Y409V/A485L/D614N/E664K
KOD DGLNK	N210D/Y409G/A485L/D614N/E664K



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







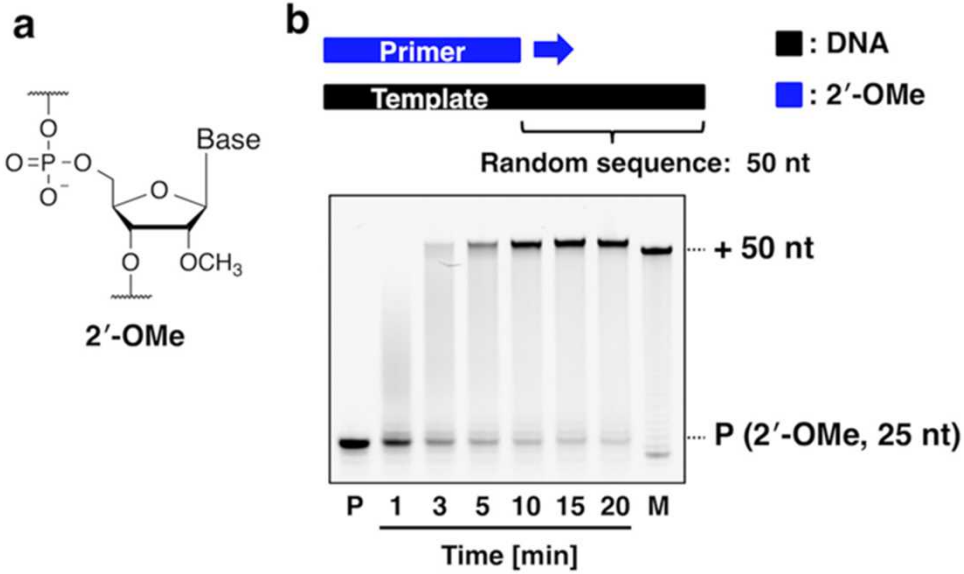
✓ KOD DGLNKはLNAを**10分程度で50塩基伸長可能**
従来技術：72塩基の伸長に6時間必要

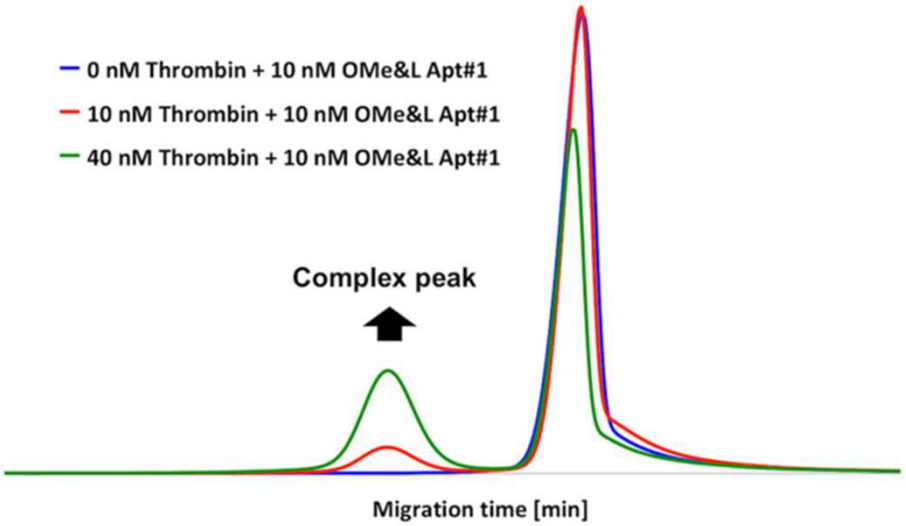
✓ LNAを**1000塩基まで伸長可能**
他の人工核酸を含め**前例なし**

✓ 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

架橋型人工核酸を転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発





✓ KOD DGLNKは他の人工核酸（2'-OMe）も**高精度かつ迅速に伸長可能（汎用性が高い）**

✓ **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**

モデル標的としてトロンビンを使用

NIBIOHN 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition　大阪大学 OSAKA UNIVERSITY　自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY

Press Release

令和３年１月１５日

架橋型人工核酸を転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発に成功
～生体内で安定な人工核酸アプタマーを創出するための要素技術～

日本最大の化学ポータルサイト Chem-Station

スポットライトリサーチ

高効率・高正確な人工核酸ポリメラーゼの開発

2021/4/2 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき

特許取得：「改変ポリメラーゼ」, 特許第6826275号, 2021/1/19

国内外の複数の機関（産学）から試料提供の依頼があり、MTA下での提供準備を進めている

本成果を活用して製薬企業と創薬標的に対する人工核酸アプタマー開発を遂行中

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

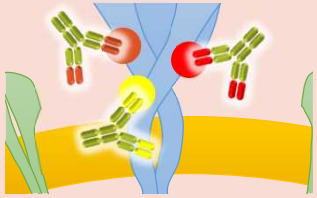
変異の生じにくい部位を標的に
（中和抗体の場合には耐性獲得が生じやすい）

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

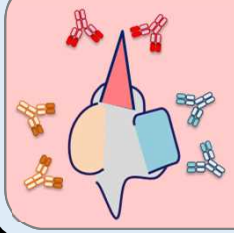
複数の独立した抗原部位を認識する
（どこかで変異が起きても複数治療手段を確保。変異に応じて新たな抗体をあらかじめ追加開発可能。）



変異による耐性獲得にも先制的に対応可能な

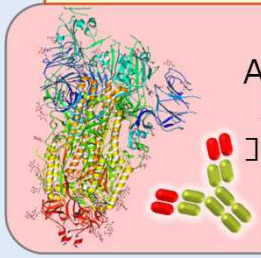
非常に高度な抗体デザイン技術が必要
実現可能な技術基盤（NIBIOHN独自技術）

エピトープ均質化抗体パネル（特許）



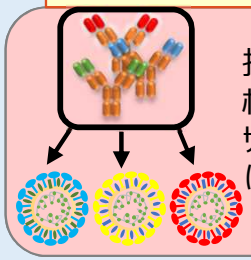
エピトープを網羅する抗体パネルで取りこぼしなく標的構造を検索

抗天然構造抗体作製技術（ノウハウ）



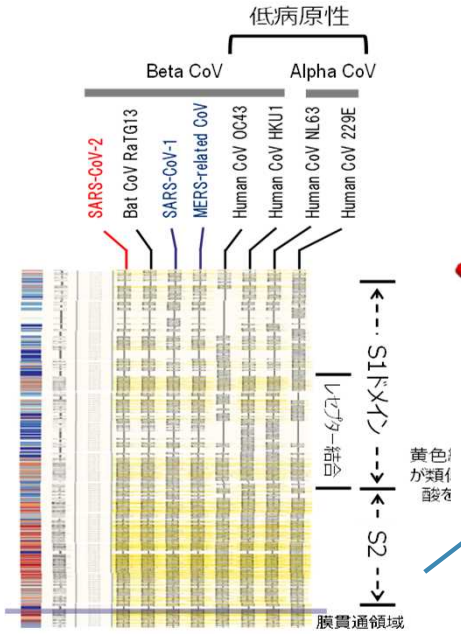
ADCCに必要な膜上でのコンフォメーション構造を標的

抗体レパトア改変技術（ノウハウ）

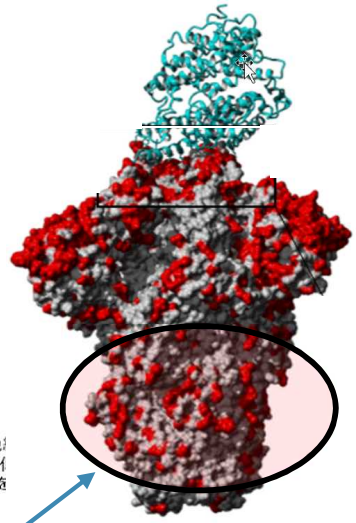


抗体反応性をポリクローナルでデザインしウイルス株に共通の構造を標的

＜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

候補抗体獲得ー研究進行中

NIBIOHN

エピトープを分散したマウスモノクローナル抗体作製（約2500）

DNA、タンパク質、抗原フラグメント、発現細胞、抗原ドリフト免疫（造語）を駆使した免疫（～100動物個体）

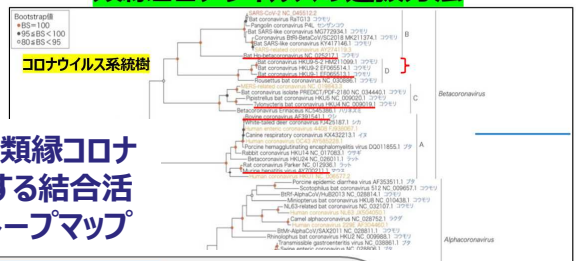
異なる免疫History の25個体

～2500抗体

類縁コロナウイルスの選抜方法

S2領域のアライメント

SARS-COV2を含む類縁コロナウイルス17種類に対する結合活性のプロファイルエピトープマップ



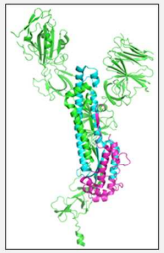
作成した類縁コロナウイルスのS2領域も保存性は高い

S2領域抗体パネルを作製（約250抗体）

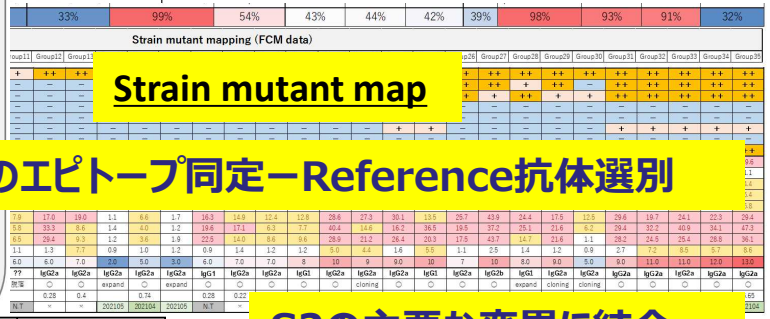
エピトープ均質化

スパイクS2領域に35のエピトープグループ同定

S2 domain



中心部分がS2 domain



Strain mutant map

スパイクS2領域に35のエピトープ同定ーReference抗体選別

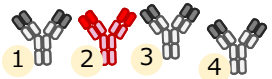
αヘリックスリッチであり，構造上の… ル
ス間で高度に保存されているため

広範囲性を有する

S2の主要な変異に結合

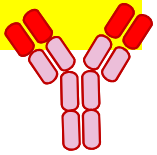
・交差反応性
・結合親和性
・Fc機能（ADCC）

S2ドメイン、2エピトープ4抗体を選抜



フィードバック

MERS交差＋Fc機能
多機能抗体獲得



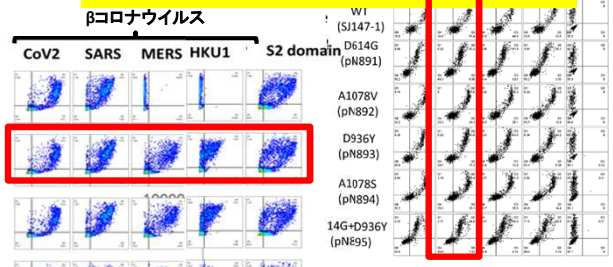
ヒト化準備中

In Vivo評価準備中（6月予定）

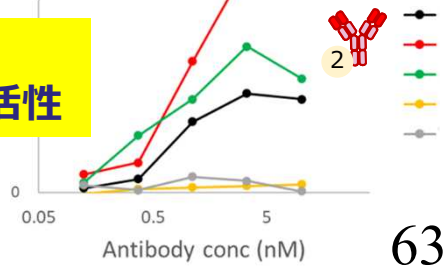
パネルより効果の高いエピトープ抗体を追加調整中（開発に適した物性）

Epitope	MAb	ADCC活性	中和活性	SARS-CoV2	SRAS-CoV1	MERS	H-CoV(229E)	H-CoV(HKU1)	H-CoV(OC43)	Bat-CoV	Bat-Hp-CoV	Bat-HKU9	Bat-HKU4	Bovine-L9	MHV	PCoV GX-P1E	Bat-HKU3	BtRs-CoV	SADS-CoV
RBD	Regeneron 10933	+	+	+	−	−	−	−	NT	−	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Regeneron 10987	+	+	+	−	−	−	−	NT	−	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	+	−	−	−	−	NT	−	-	-	-	-	-	+	-	-	-
		-	-	+	+	−	−	−	NT	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
		-	-	+	+	−	−	−	NT	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
S2	1	+	-	+	+	−	−	−	−	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	−	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
	3	+	-	+	+	+	−	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+
	4	-	-	+	+	−	−	−	−	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-
S2 追加抗体		NT	NT	+	+	+	NT	+	NT	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
		NT	NT	+	+	+	NT	+	NT	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
		NT	NT	+	+	+	NT	+	NT	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+
		NT	NT	+	+	+	NT	−	NT	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-

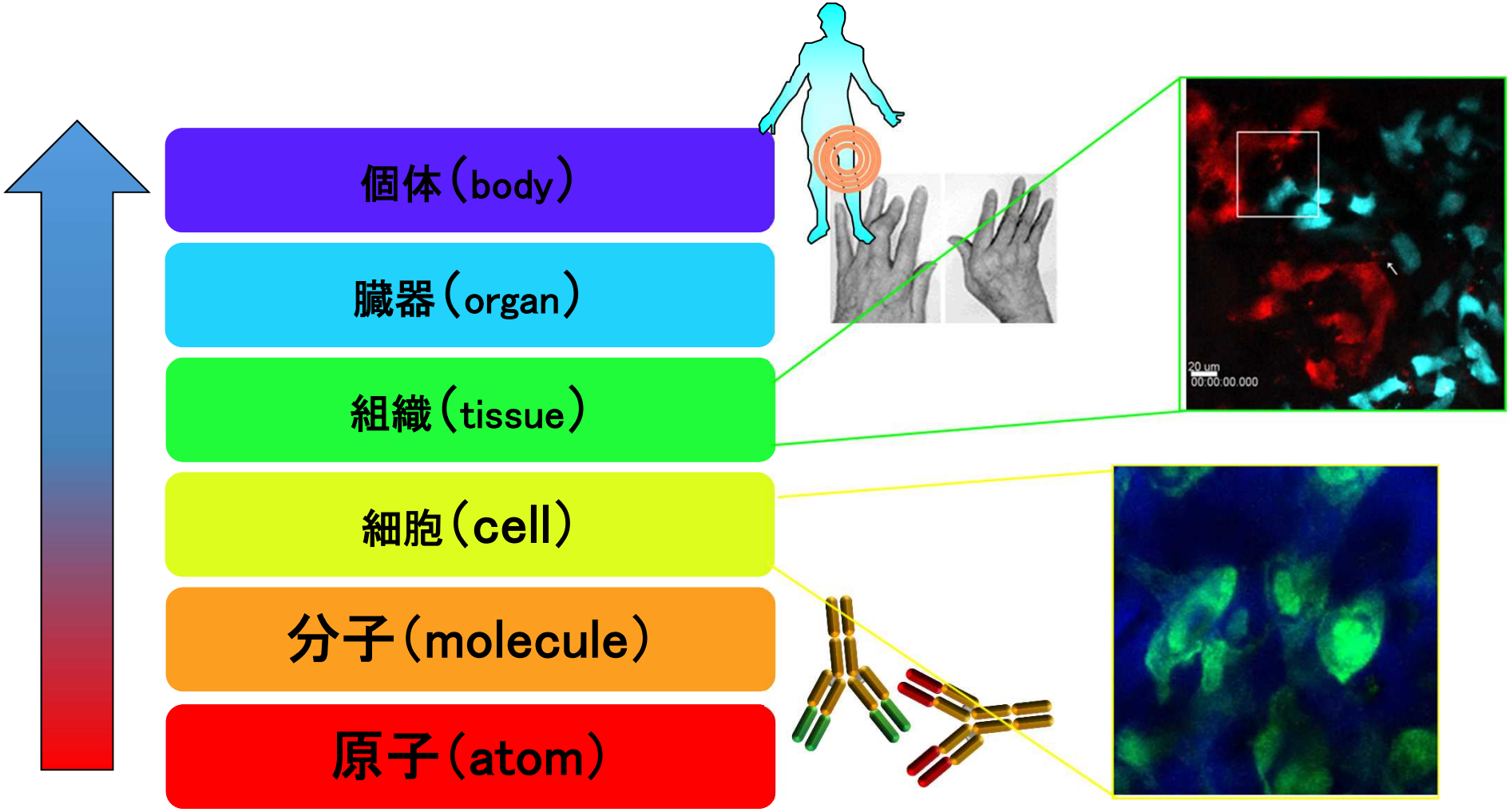
βコロナウイルス



強力なADCC活性



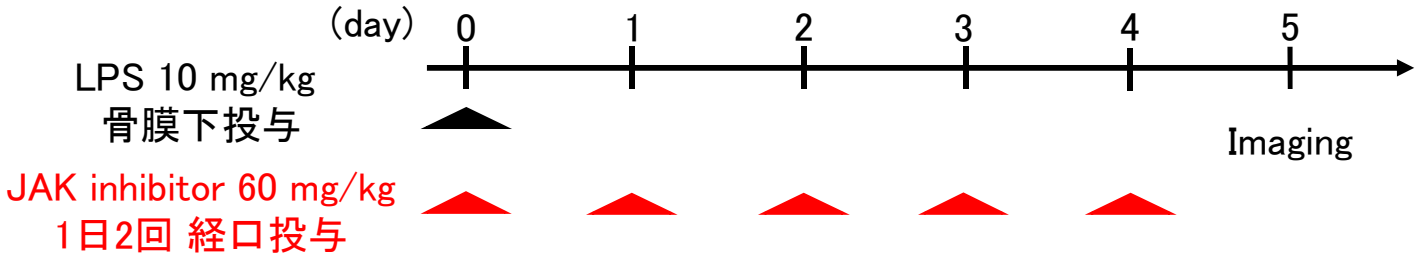
今後の新規治療薬開発における生体イメージング技術の役割

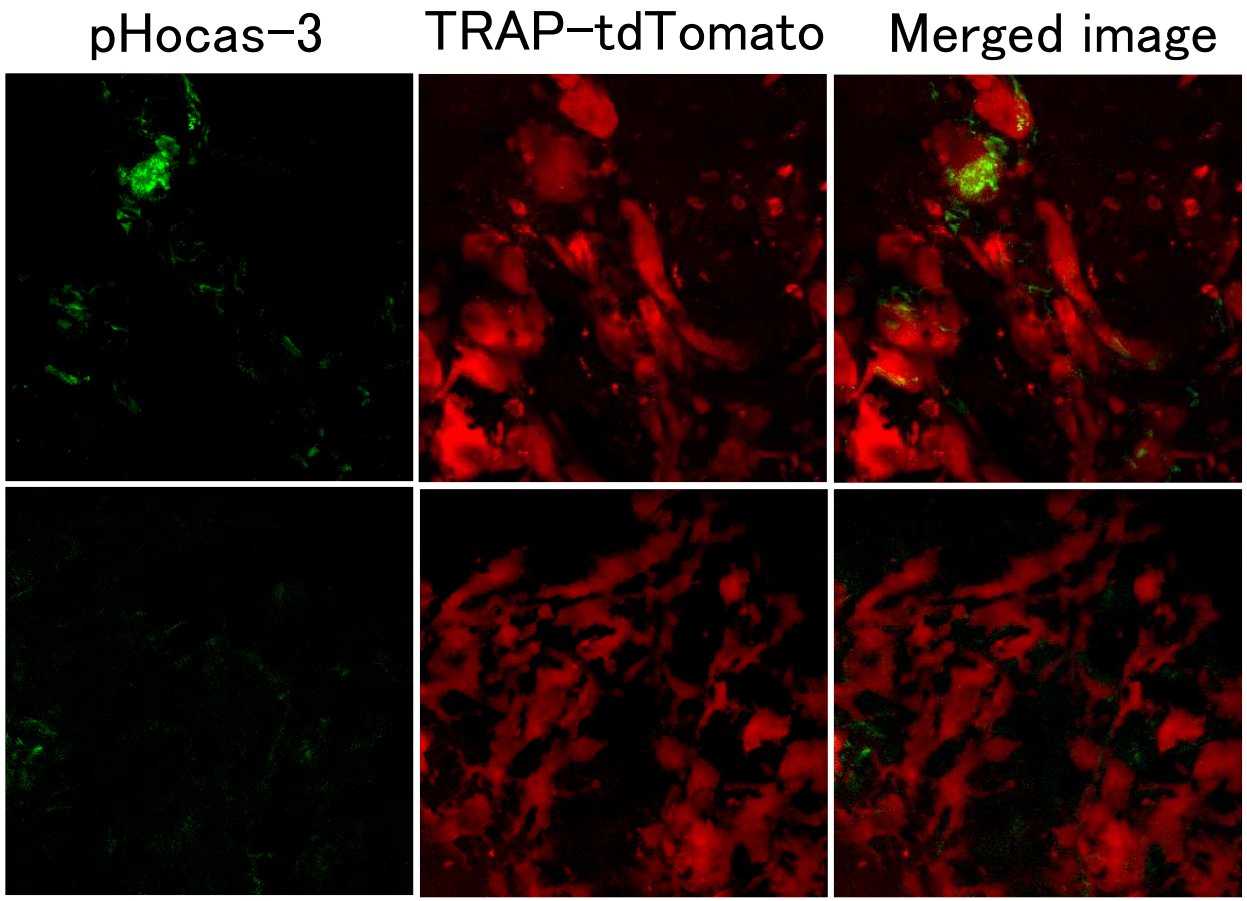


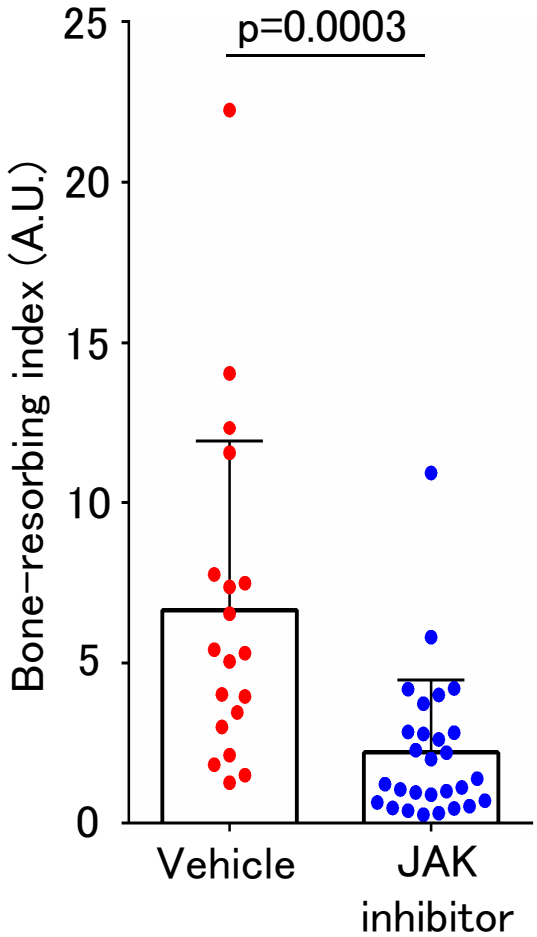
生体イメージングは、分子標的薬剤が「実際にどのように効いているのか」、その薬効を細胞・組織レベルで実体的に解析する画期的な方法論

→ 種々の薬剤のin vivo薬理作用の検証と差別化、新たな創薬開発へと応用

成熟破骨細胞に対するJAK阻害剤の薬効評価

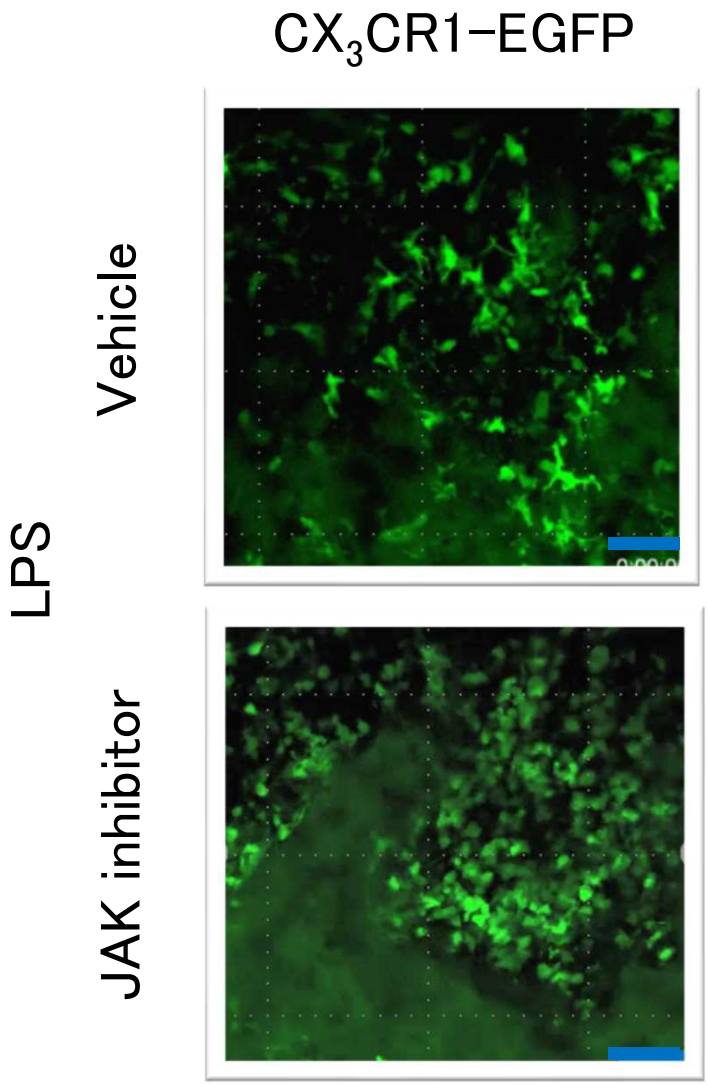




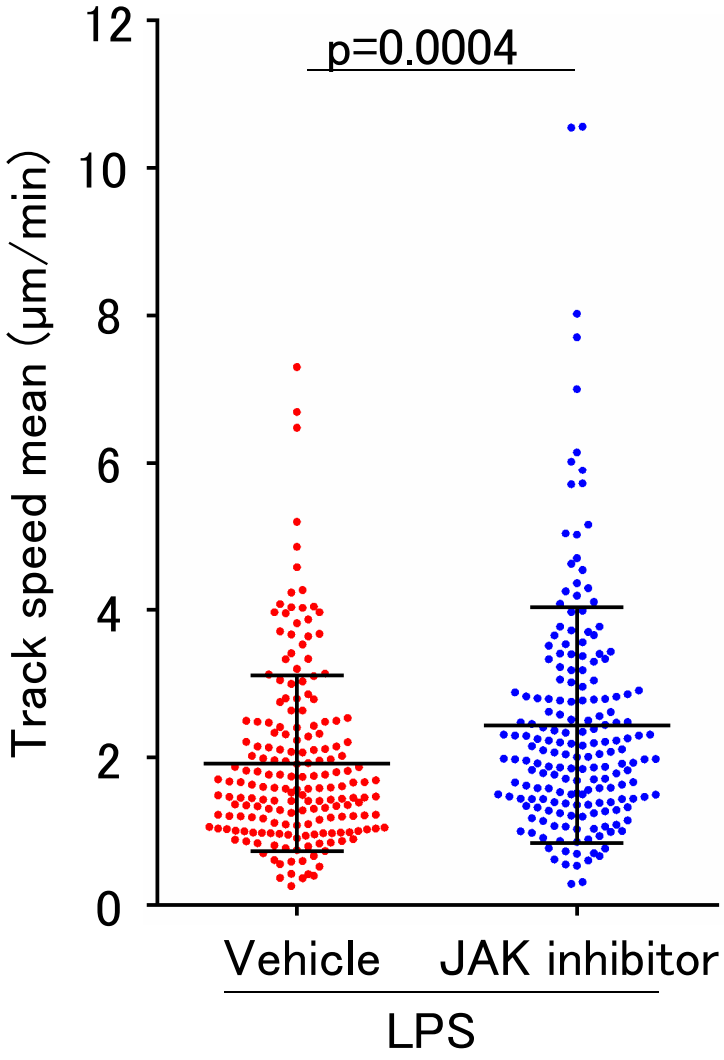


JAKiは成熟破骨細胞による炎症性骨破壊を抑制

破骨前駆細胞に対するJAK阻害剤の薬効評価



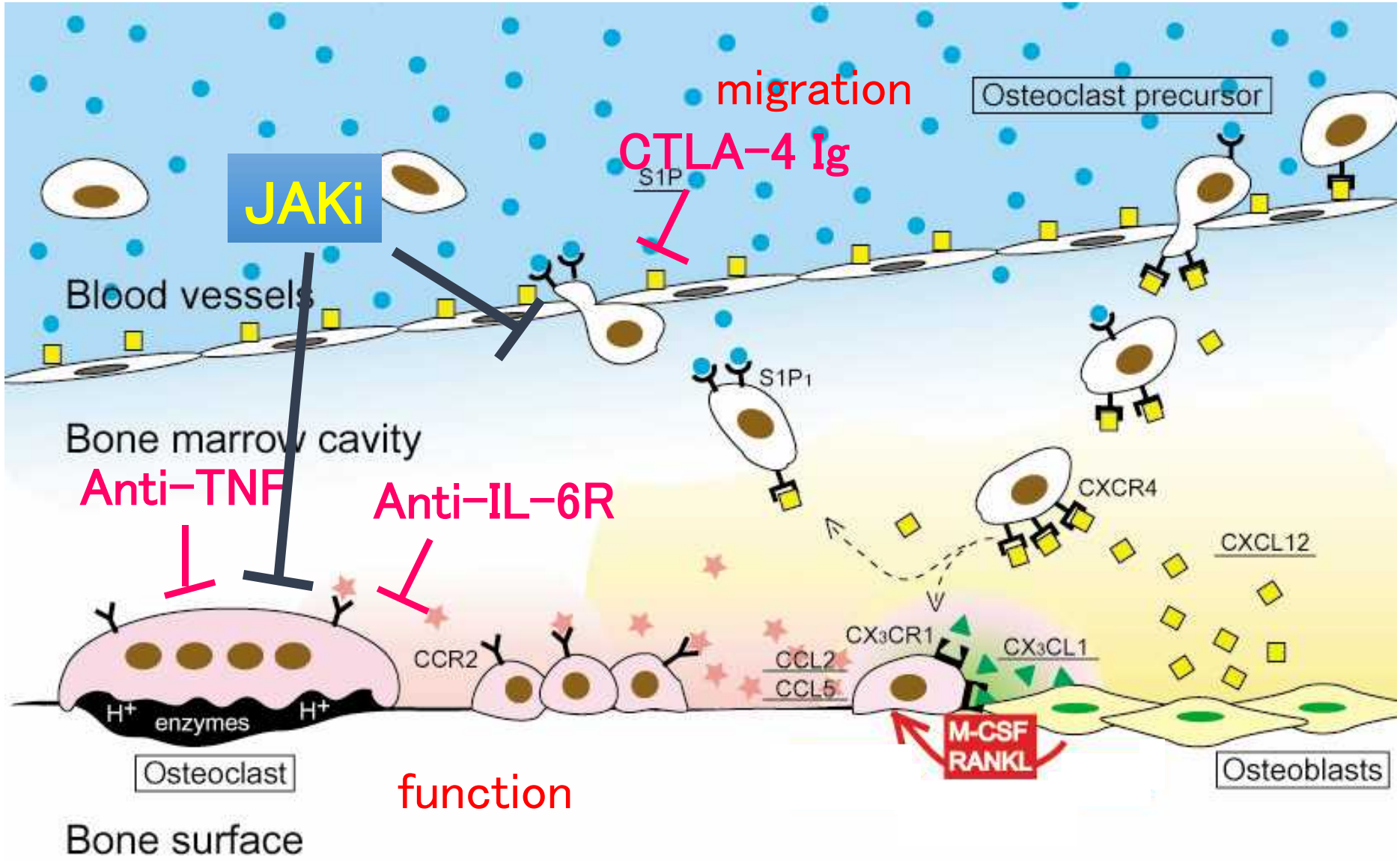
Scale bar: 50 μm



JAKiは破骨前駆細胞の動態を制御し骨破壊を抑制

NIBIOHN

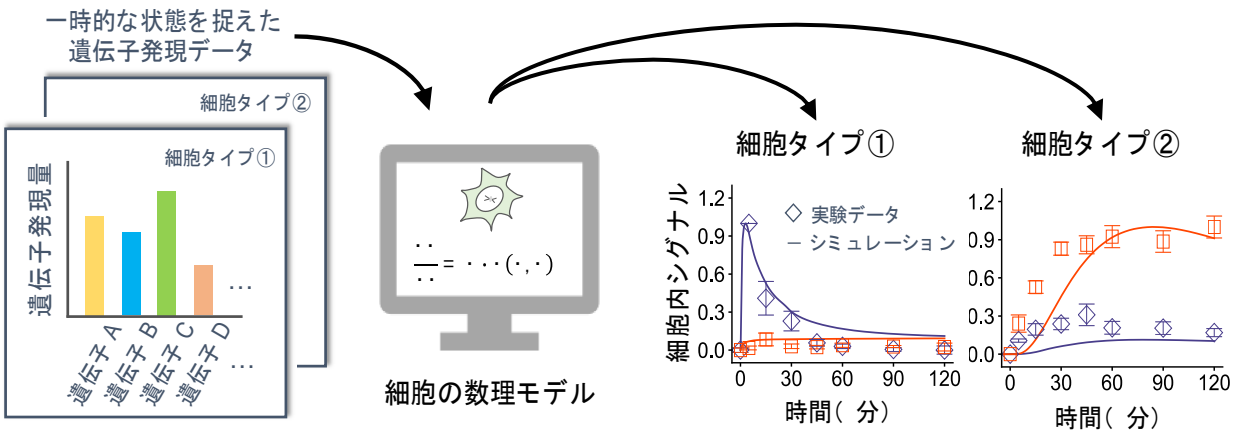
生体イメージングによって明らかになった、各種バイオ医薬品の“in vivo作用点”の違い



細胞シミュレーションを用いた臨床データ解析

細胞固有モデル

実験をしないで、遺伝子発現データのみから、細胞内の創薬標的の分子活性を予測する方法の構築



1. 培養細胞実験データを数理モデルに学習させ、**パラメータ**を予測

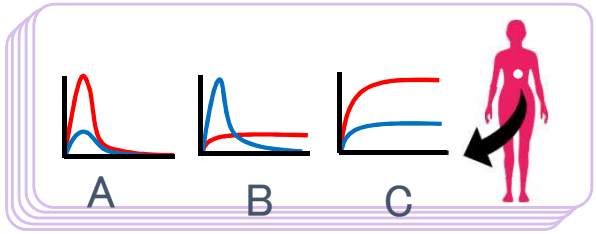
2. 学習させていない別の細胞の**遺伝子情報だけを与え**、その細胞が生きているときに得られる**分子活性を予測**

患者固有モデル

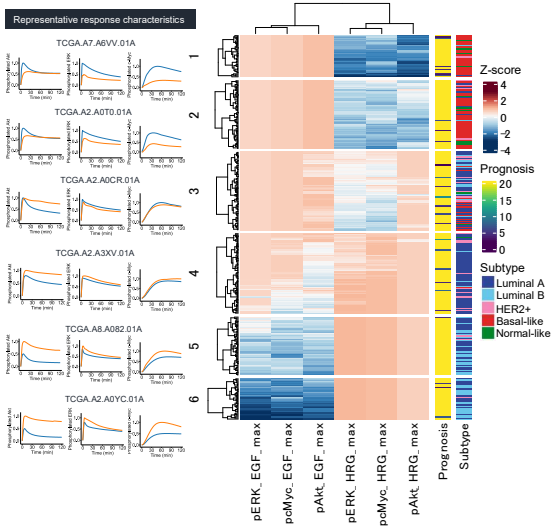
がんの臨床データ（TCGA）

Hoadley, et al. Cell 2018

患者ごとの分子活性のシミュレーション



分子活性に基づくクラスタリング



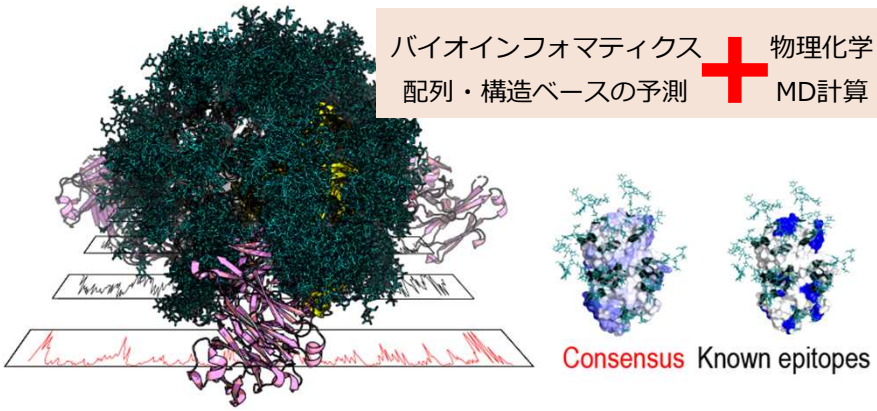
トリプルネガティブ乳がんの予後分類に有効

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.

バイオインフォマティクス 配列・構造ベースの予測 ＋ 物理化学 MD計算

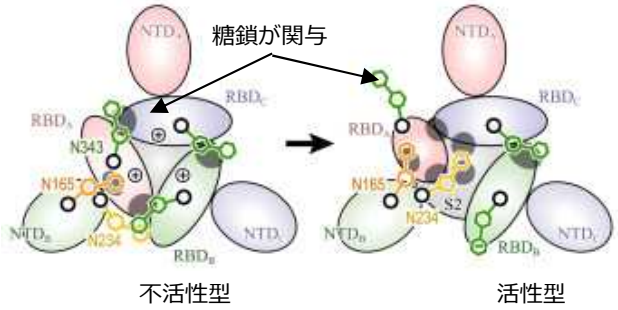


新型コロナSタンパク質の活性化機構

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

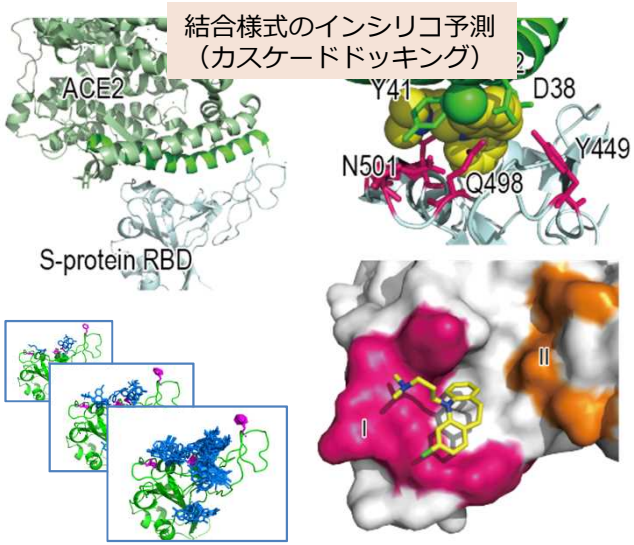


ACE2受容体内在化を阻害する既存薬同定

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

九州大学との共同研究

結合様式のインシリコ予測（カスケードドッキング）



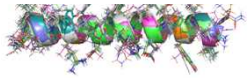
非天然ペプチドによるACE２とのPPI阻害

ペプチドのインシリコデザイン

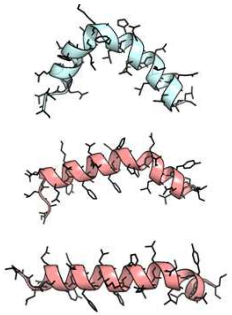
九州大学との共同研究

STIEEQAKTFLDKFN
QAKTFLDKFNHEAED
KFNHEAEDLFYQSSL

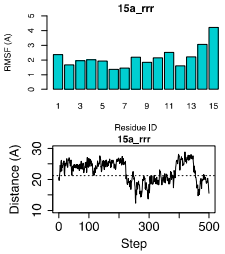
（従来）静的・天然型



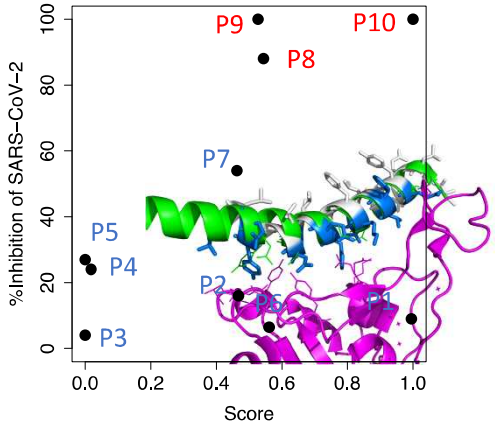
動的構造モデル 天然・非天然



動的構造解析 分子運動



運動性を考慮した評価



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）

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：培養資源研究室、疾患モデル小動物研究室、
難病資源研究室、創薬等モデル動物研究プロジェクト、
難治性疾患治療開発・支援室、研究倫理審査調整室

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

○ 新規細胞品質管理法として多種類微生物を迅速・高感度かつ網羅的に検査可能な検査法を開発した。

○ 世界の細胞バンクをリードする細胞品質管理を実践した。細胞基本情報データベースを他機関と連携しながら充実させた。

○ ヒト白血病細胞株、希少がん細胞株、発光細胞等を含め資源の収集・維持管理を実施し、新たに42株の細胞登録を行い、分譲を開始した。また、ウイルス検査（25細胞）を実施し、これまでに1,008株の検査を終了。情報提供の充実を図った。

○ 分譲の拡大を目指し、北米・欧州・韓国を対象としたウェビナーを実施するとともに、技術講習会、講演会、書籍執筆等により資源利用促進を図り、動画、論文情報、他データベース連携による細胞情報拡充、問い合わせ窓口運用（メール2,154件対応）、培養に関するテキスト発行・講習会による培養技術の普及を行った。これらの取組みにより、培養細胞6,096試料を分譲供給した。

○ 患者由来がん試料をPDX技術を用いて6種資源化した。ルシフェラーゼ遺伝子導入による発光がん細胞資源を新規に15種登録した。

○ 血管炎・腎炎治療候補の薬効評価(繁殖性向上効果，結合蛋白質検索）を行った。

○ 繁殖困難マウスの増産を支援した。

○ ライソゾーム病治療薬候補の薬効試験を実施し、製薬化に向けた企業導出に至った。

○ 動物資源事業の利用総件数は669件であった。内訳として疾患モデルマウスの分譲を104件、モデルマウスの凍結胚・凍結精子の保護預かりのためのサポートサービスを565件実施した。また、新型コロナウイルス対策のため、コロナウイルス感受性マウスの増産を開始し、研究者に分譲可能となる体制を構築した。

○ 難病DBへのデータ登録効率を、90万件のデータ登録と精度検証、及び約35疾病のデータ提供準備を行った。また、国が検討中の次期難病データベースのオンライン化要件およびOCR臨個票のAI-OCR識別精度に定量的/質的評価を下した。

○ 難病データベースのデータ精度検証を拡充（307件）した解析結果や重症度分類の均霑化のあり方を国に提示した。

○ 難病データベース/小慢データベースとNDBの連携の利点他（ID付与による患者紐付、再同意のあり方など）を整理して、国に報告した。

○ 創薬Gatewayの一貫としてClinical Innovation Netowrkを難病WGとして運用、レジストリ検索システムの公開に向けてレジストリ情報の提供等を行った。

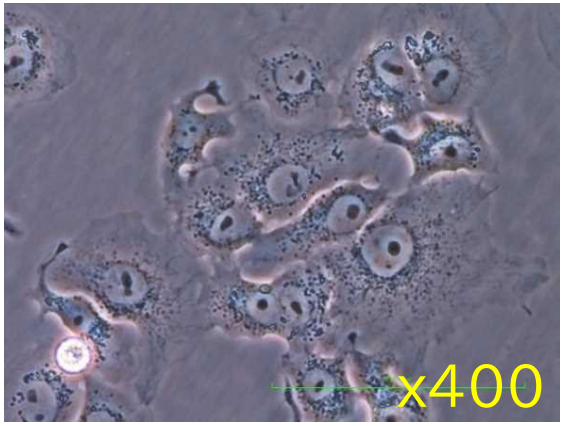
○ 本研究所の共同研究等に関し、一括審査への対応を含め、Web会議も活用し倫理審査の円滑な実施のための相談・支援を実施した。また、研究所倫理審査申請システムの導入を図り、試行運用を開始した。

培養細胞の提供に関する業績

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 Scolar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

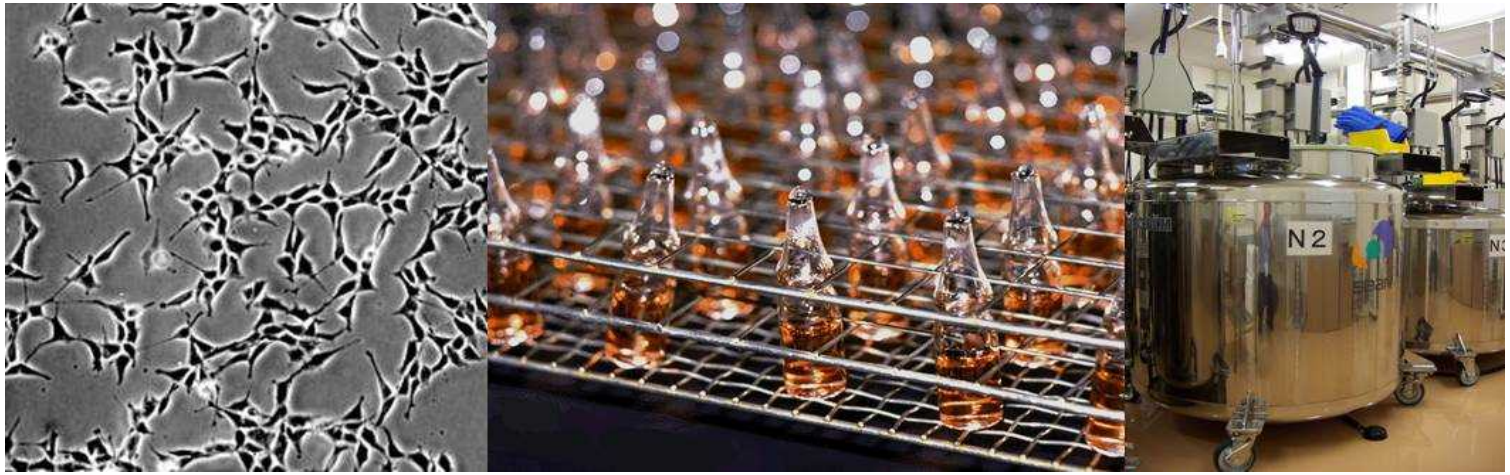
【コロナ増殖用】
HuH-7:肝がん細胞株

生物資源に係る研究及び創薬等支援について

JCRB細胞バンク

JCRB細胞バンクとして1984年より事業を開始：国内最初の公的細胞バンク

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



ウイルス検査等を含む徹底的な品質管理を実践

新たな品質検査法の研究開発も推進

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

NIBIOHN

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

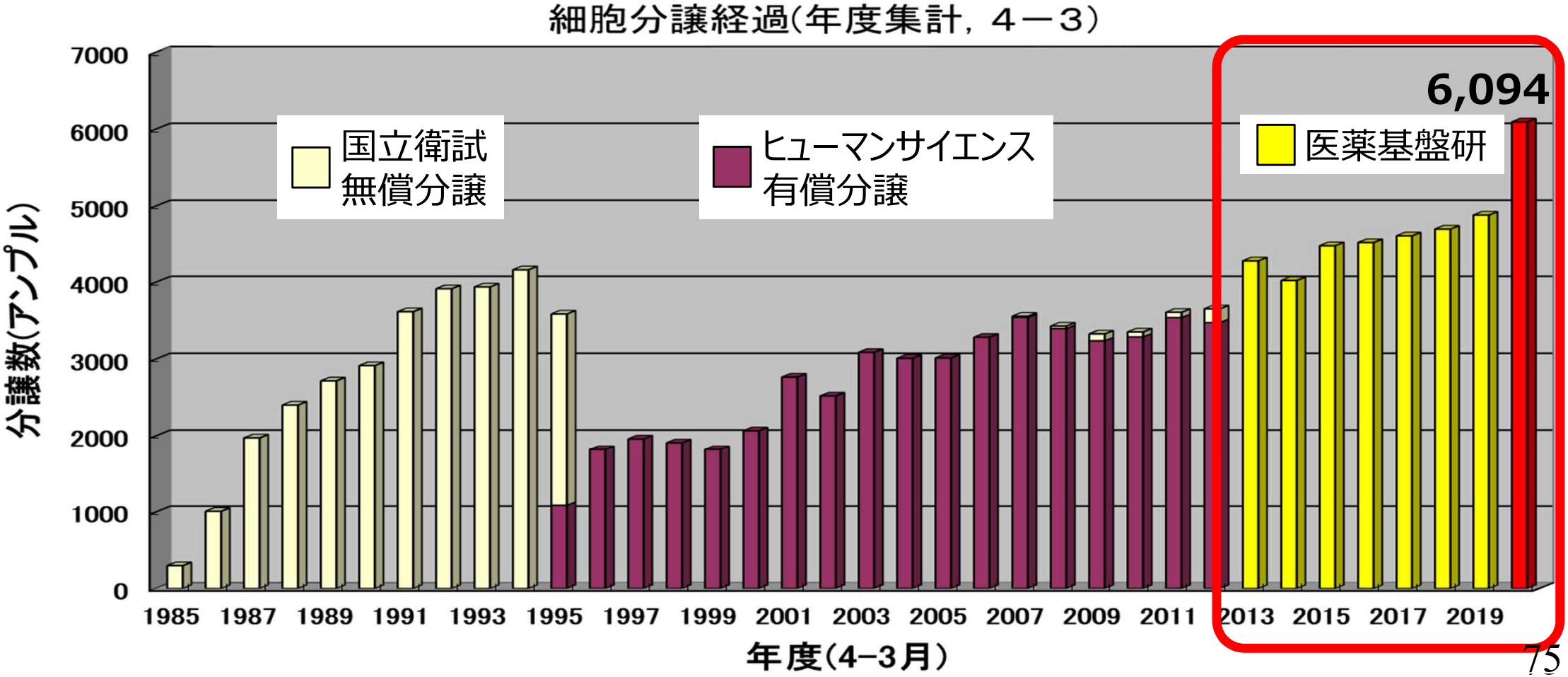
6,094アンプル（昨年度比：125%）
（R1：4,885アンプル）

◆ 細胞分譲件数

3,644件（昨年度比：121%）
（R1：3,008件）

過去最高

R2年度
1,200本増加



難病・疾患モデル動物の開発と支援

NIBIOHN

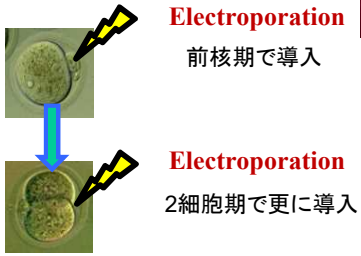
研究　新型コロナ研究，難病・疾患モデル研究を推進した

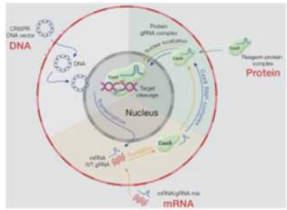
- 新型コロナ研究用補助マウスの作出（5件）
  - Ace2-KO, Dpp4-KO, Fcgr1-KO，Fcgr2,3,4-triple KO，Fcer1g-KO
- 神経筋難病関連遺伝子改変マウスの作成（2件）
  - カナバン病（Aspa-KO，1件）・進行性白質脳症（Eif2b1−KO，1件）
- ノックイン（flox化）の方法の検討（2-step法）
- 神経疾患治療薬候補の薬効試験の支援（1件）
- Short-Readシーケンサによる Transgene Mapping
- 腎疾患モデルマウス（ICGN, SCG/Kj）の解析

ゲノム編集

技術導入・検討

2-step method

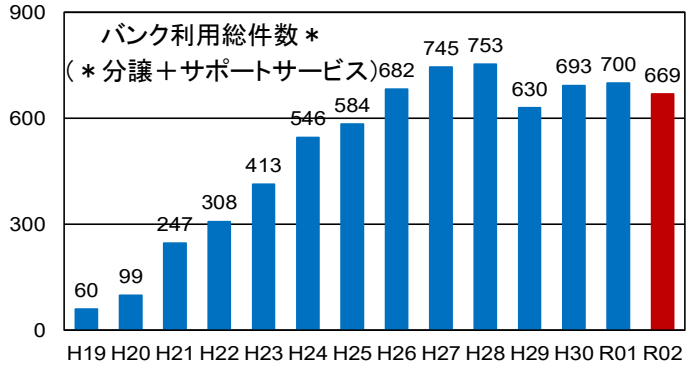




難病マウスモデルライブラリ紹介Webページ　https://animal.nibiohn.go.jp/research/j_rare-disease-model-library.html

支援　新型コロナや難病・疾患研究用の動物資源事業を推進した

- 新型コロナ感染モデルマウス（hACE2-Tg）の分譲・大量生産
  - 国内外へ47件分譲（うち，生体358匹の大量生産・分譲を実施）
- 新規公開16系統（自作5件）　→　HP公開（公開系統総数：307）
- 動物資源事業の利用総件数（669件）：
  - 分譲件数：104件（大学75，国研等20，企業9）
  - 凍結胚・凍結精子の保護預かりサービス：469件
  - 保護預かりのためのサポートサービス：96件
- ホモ・ヘミ判定PCRや繁殖法等の関連情報提供



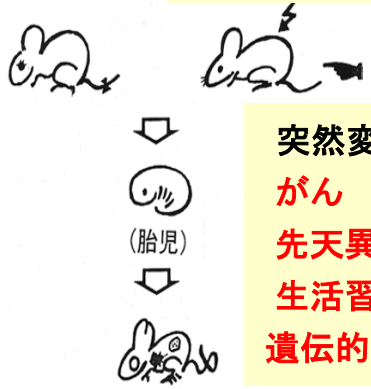
創薬等モデル動物研究プロジェクト

継世代的、身体的影響評価およびヒト疾患組織を用いた有効性・安全性評価システムの構築による国民の保健・治療と医薬品開発

NIBIOHN

1. 継世代的影響

放射線、化学物質



親への作用

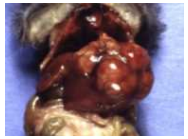
突然変異
がん
先天異常
生活習慣病
遺伝的不安定性

第一精母細胞

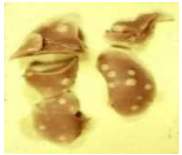
優性致死（従来法）

発生異常

がん



Cluster

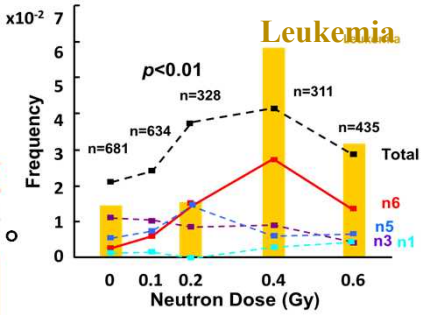


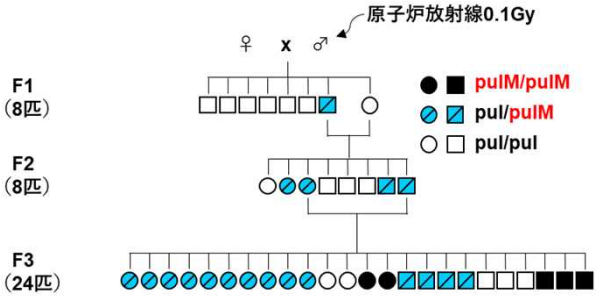
Osaka (Nomura) Report
(Nature, 1982, 90他)

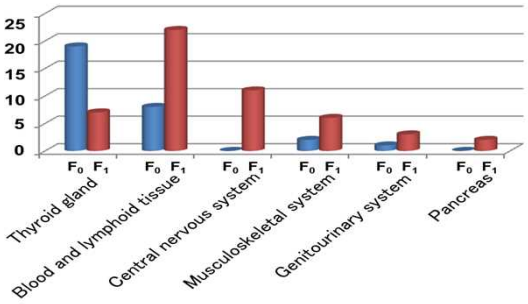
→マイクロサテライト変異→

- 生後、微量の発癌剤、TPAなどでがんが暴発(Nomura, Mutat Res, 1983)：
- 遺伝的不安定性を初めて証明
- 誘発されたがんの90%以上は自然発症しているがん。がん突然変異は極めて稀。

Of Mice and Men (Nature,1990)







Nomura et al, JRCR, 2017

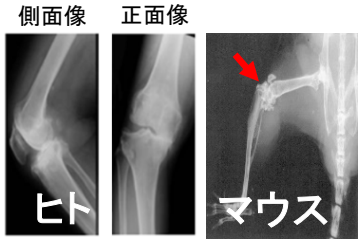
ロシア原発事故汚染地域住民の子供に特異的に小児がんが高発（日ロ共同研究）

2. 自然発症ヒト疾患モデルマウス

生活習慣病、発がんモデル 等

1例：変形性膝関節症マウス　患者1000万人

1年で100%、雌雄比、病態はヒトに酷似（野村；1978）



第2染色体上単一の新しい劣性遺伝子

令和2年度業務実績4
- B6-pa;oa;bpを樹立し、膝関節のX線撮影（101匹）
- 患部の遺伝子発現の解析

令和2年度業務実績1
- 変異は劣性遺伝（マウス）
- ヒトでも孫に伝搬

令和2年度業務実績3
- 小児がん顕微スライドよりDNAを抽出し変異検出の可否を打診中（ロシア）
- マーシャル諸島調査：COVID-19のため中断中

令和2年度業務実績2
- トリオ(被ばく群：F_1 124人、F_2 87人、非被ばく群：F_1 74人、F_2 60人)をリストアップ
- MSは約1.3倍、エキソーム解析では、DNMは1例のみ（セミパラチンスク）

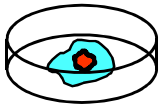
3. 医薬健栄研PDX 事業: 臨床がんの病態・治療・創薬研究モデル

NIBIOHN

(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

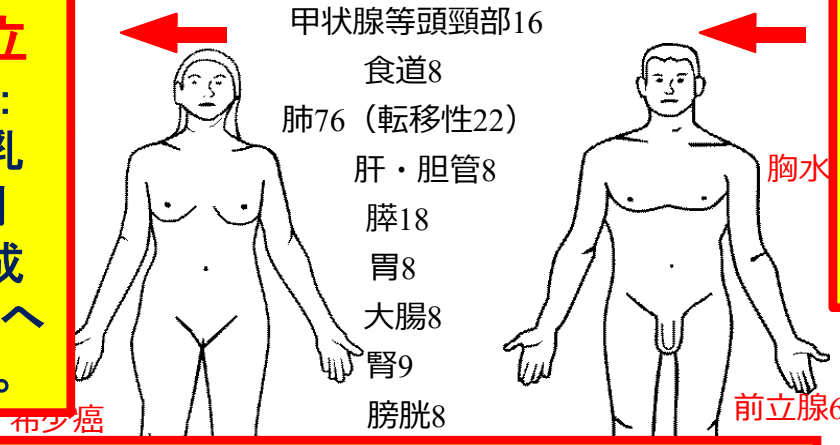
覚醒100%!

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

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。

ヒト疾患および正常ヒト組織PDXによる病因・病態解析、予防・治療、創薬研究ー日本学術会議大型研究マスタープラン2020医薬健栄研提言

NIBIOHN

臨床医学と基礎医学の知的結合

（参画機関）

（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

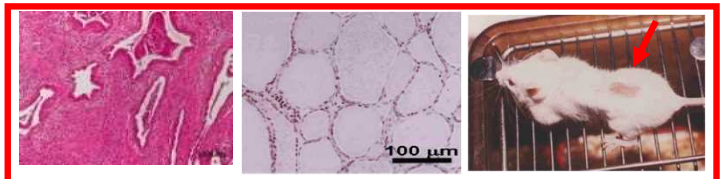
IRB承認（2020.9更新）

病因不明、予防・治療法も
定かでない、致死的疾患等

・慢性閉塞性肺疾患（COPD）
・前立腺肥大症（半数以上罹患）
・間質性肺炎 ・潰瘍性大腸炎、
・クローン氏病 ・肝硬変 ・心筋症
・正常残余組織、等

ヒト胎芽・胎児・分化・成熟・増殖組織
・ウイルス感染による発生障害の解析
・ウイルス等感染増殖メカニズム追及

Super-SCIDを用いた新たなヒト疾患および正常ヒト組織PDXの樹立・保存・覚醒・基盤技術



前立腺肥大
移植後
６ヶ月

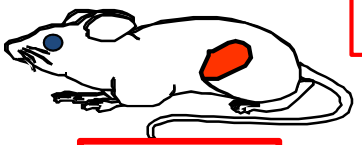
甲状腺
移植後
17ヶ月

正常皮膚
移植後
18ヶ月

【Super-SCIDマウスの特徴】
・ヒト正常・疾患組織の長期継代維持
・ヒト胎児組織の分化・成熟・増殖

プログラムフリーザーによる
半永久凍結保存

再移植



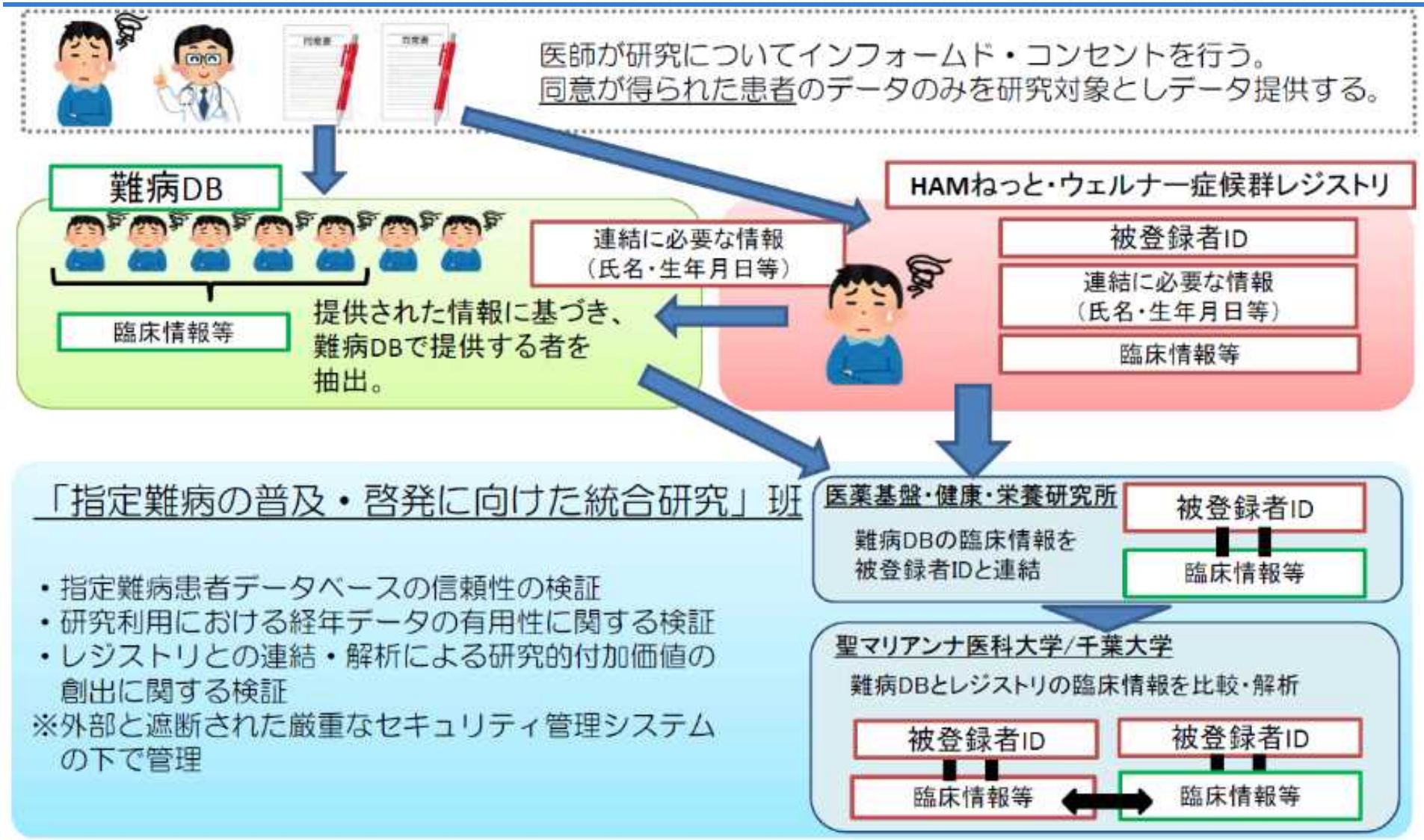
覚醒！！

他の学術研究領域への貢献

・環境・生命・健康統合研究領域（放射線、化学物質、宇宙環境、宇宙医学）
・生きたヒト正常細胞・組織、ヒト胎児組織を用いるあらゆる生命科学領域

指定難病患者データベースの信頼性・有用性検討

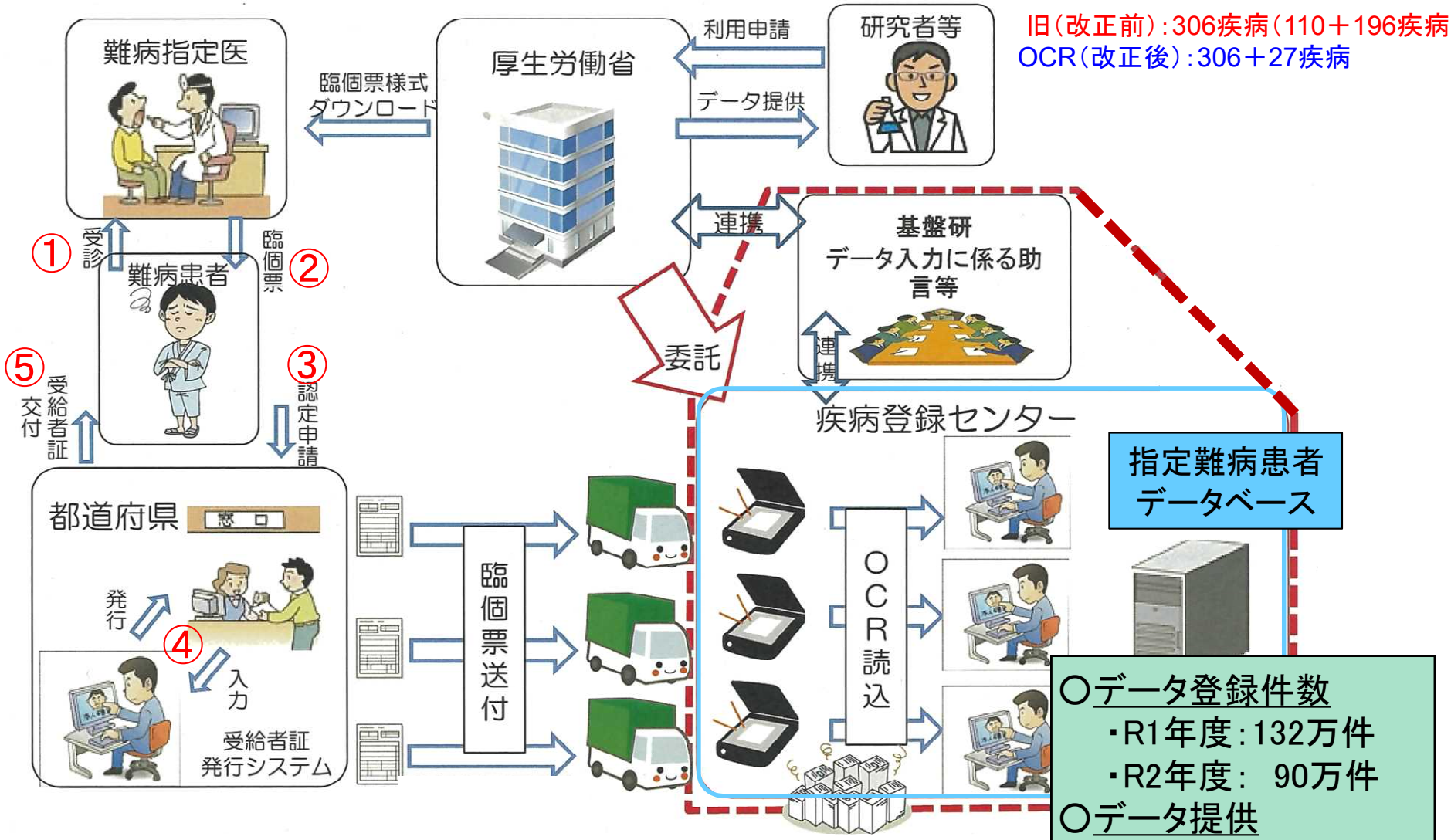
NIBIOHN



対象件数
- R1年度：112件
- R2年度：307件

検証結果
- 臨床データ　レジストリデータに比して遜色なし。
- 有効性　経年的変化が調査可能。
  重症度指標の有用性あり。

難病データベース



○データ登録件数
- R1年度：132万件
- R2年度：　90万件

○データ提供
- 35疾病（33万件）
- 提供審査承認待ち（11疾病）

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

（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

○約4,000系統の植物を栽培・維持し、種子交換並びに保存用として栽培植物から226点の種子を採取するとともに、野生植物の種子411点を採取・調製した。種子交換業務を通じて、キバナジギタリス7点、ニガハッカ7点、ジギタリス6点を含む64点の種子及び種苗を海外から導入した。

○種子交換目録「Index Seminum 2020」を398機関（62ヶ国）に郵送あるいはメール送付した。種子交換目録に基づく種子の請求件数は164件、内送付件数は147件（8カ国13機関）であった。大学、公的研究機関等に対し、種子87点、植物体1926点、標本等72点、分析用エキスサンプル等15,564点、化合物126点を供給した。

○都道府県、自治体の要請に応じて講演会、研修会に出席して栽培指導を行い、連携協定を締結している都道府県、自治体（秋田県八峰町、美郷町、新潟市、岐阜市、福井県高浜町、大分県杵築市、佐賀県玄海町）においては、引き続き各種薬用植物の栽培技術指導並びに講演会を実施し、継続的な栽培技術支援に貢献した。

○トウキ及びミシマサイコについて、県農試、大学、農研機構と連携し、気象条件等が異なる全国9箇所で5年間の栽培・調製加工試験を実施し、各地域に適した栽培・調製加工技術を成果集にまとめ刊行した。本研究で得られた生薬は、日本漢方生薬製剤協会委員らにより、ほぼ全ての試験地で市場性があると判断され、国内栽培振興へ大きく貢献する成果となった。

○ 薬用植物総合情報データベースのEST・アノテーション情報横断検索システムに、ナイモウオウギ、キバナオウギ、エゾウコギの3種の重要薬用植物の情報を追加収載した。創薬シーズ探索及び関連研究の進展並びに薬用植物生産技術の実用化に資するものと期待される。

○グリチルリチン酸含量及び収量性に優れたウラルカンゾウ品種候補を選抜し、新品種 ‘SUPACOR’ として品種出願した（第35214号、2021年2月3日）。本研究は漢方におけるカンゾウの安定的供給に資する重要な成果である。

○センターで保存栽培しているコカ属植物の遺伝子多型情報を活用し、PCR-RFLP法による簡便な遺伝子鑑別法を開発した。本成果は法規制植物の監視体制強化に資するものと期待される。

○H29年に種子から育成し移植4代目まで生育が良好であったシナニッケイ培養物の1クローンは、移植8代目以降はほとんど育なかった。H31年に新規導入したシナニッケイ種子から、上記最適培養条件に従って誘導した培養物クローンのほとんどは、移植を重ねるごとに同様に生育不良となったが、そのうちの1クローンは移植7代目においても、高い増殖能及び植物体再生能を維持していることを確認した。本成果は、貴重な木本性薬用植物の創薬資源としての活用に大きく貢献するものである。

○新たに導入したトウキ種子、センブリ種子、ヒロハセネガ種子、シャクヤク種子及びシャクヤク根茎からの新規組織培養物の誘導と培養に成功した。本成果は重要な薬用植物種苗供給システムの構築に資するものと期待される

○今年度は新型コロナ感染症対策により野外採集は実施せず、市販のハーブ類、生薬、さらに企業等からの要望が多い食経験サンプルとして野菜類を収集し、現在までに作成が終了したエキスは14,804種類（2021.1.26現在）となった。

○エンドトキシンの活性測定では57点のエキスの測定を実施し、44点のサンプルより結果を得た。植物エキス中の反応干渉因子を検討し、エキス中のポリフェノール化合物が測定に影響を与えていたことが判明した。また、trans-カフェー酸や没食子酸構造を持つ化合物の添加が測定時の回収率等に影響を与えることが判明した。

○ヒアルロニダーゼ阻害活性評価では、1次スクリーニングで阻害活性を示したコシダの地上部及びヒリュウシダ根茎のエキスに着目し成分探索を実施し、新規化合物を含む合計14種の化合物を単離した。一酸化窒素産生抑制活性評価では、これまでに合計35種554点の生薬エキスについて評価を行い、キク科のエキスに高いNO産生抑制効果と高い細胞生存性が認められた。新たにスクリーニング系を構築するにあたり、MDCK細胞を用いたEMTに関する検討を行った。

概要

薬用植物資源研究センター
（北海道・筑波・種子島）

国内唯一の薬用植物に関する総合研究センター

2,000種以上、4,000系統以上の薬用及び有用植物を維持・保存

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。

【300日 栽培の状況】

「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。

水耕栽培　土耕（筒栽培）

・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。

NIBIOHN

成果

薬用植物資源の収集・維持管理に関する業績

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

●薬用植物の栽培・維持と種子交換・保存用種子の採取

約4,000系統の植物を栽培・維持し、種子交換・保存用として637点（野生種子：411点、栽培植物種子：226点）の種子を採取・調製した

北海道研究部　147点　　筑波研究部　339点　　種子島研究部　151点

●種子交換による薬用植物種子の収集

キバナジギタリス7点、ニガハッカ7点、ジギタリス6点を含む64点の種子及び種苗を海外から導入した

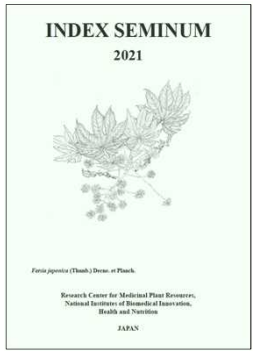
薬用植物資源の提供実績

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もに、それらの情報を集積、発信する

●令和2年度種子交換業務の実績

種子交換目録（Index Seminum 2020）を、398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164点、内147点（8ヶ国13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87点、植物体1,926点、生薬72点、分析用サンプル15,564点、化合物126点を供給した

	大学	企業	公立研究機関	その他	合計
種子	21	34	25	7	87
植物体	942	903	69	12	1926
標本（さく葉，生薬）	56	0	16	0	72
分析サンプル・化合物	31	10541	5118	0	15690
合計	1050	11478	5228	19	17775

NIBIOHN

成果

薬用植物の国内栽培推進に向けた基盤構築

1）地域連携による薬用植物の国内栽培推進に向けた基盤構築

秋田県八峰町、美郷町、新潟市、岐阜市、福井県高浜町、大分県杵築市、佐賀県玄海町の7市町と地域連携を実施し継続的な栽培技術支援に貢献

2）地域連携による薬用植物・生薬生産

◎ カノコソウ栽培（北海道名寄市）
薬植セ、行政及び企業が連携し国内生産のほぼ半分量を継続的に担っている

- 2020年 作付け面積： 2.7ha、収量：2.5t
- 2020年12月 除草剤「モーティブ乳剤」登録拡大（小林製薬との共同研究で2019年に試験実施）

3）薬用植物の国内栽培推進に向けた研究

全国9箇所の試験地でトウキ、ミシマサイコの栽培・調製加工試験を4年間にわたり実施し、ほぼ全ての試験地で日本薬局方の規格を満たし市場性のある生薬を生産可能であることを確認
各地域に適した栽培・加工調製法をまとめた成果集を刊行

名寄市風連地区でのカノコソウ栽培

●トウキ、ミシマサイコの栽培・調製加工試験を4年間にわたり実施した全国9箇所の試験地

トウキ・ミシマサイコ成果集
（2020年12月25日刊行）

薬用植物資源の新品種育成と産地化支援

NIBIOHN 成果

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）シソ新品種 ‘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 ‘べにしずか’ 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「べにしずか」栽培の手引き」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」

‘べにしずか’ 栽培手引き
（2020年12月刊行）

4）シャクヤク（薬用）新品種 ‘夢彩花’

- ペオニフロリン高含量、‘べにしずか’ よりさらに高い収量性
- 2019年11月 品種出願（第28216号）
- （株）アルビ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）

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」

機械除草マニュアル
（2021年2月冊子体完成）

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

ウラルかんぞう種特性分類調査（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年生株・2019年調査）

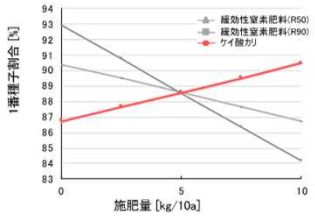
2年生の生育

‘SUPACOR’ ‘Glu-0010’

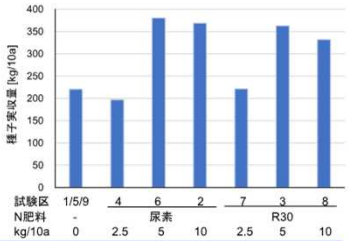
7）ハトムギ ’北のはと’ 栽培における寒冷地に適した施肥方法の開発

- 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

培養物の育成と効率的増殖法開発及び優良株の育成

NIBIOHN 成果

農作物・園芸作物の分野では、栄養繁殖性作物の種苗（原原種）増殖や種子繁殖性作物の種子親・F1雑種の増殖に植物組織培養を活用した体系が実用化されているが、薬用植物ではそのような種苗増殖体系が存在しない

じゃがいもの種苗生産例

新品種（育成者） → 原原種（種苗管理センター） → 原種（道県） → 採種（農業団体） → 一般栽培（農家） → 市場

新品種の導入 → 生長点培養による無病化 → 試験管内での増殖 → ガラス室での増殖 → 網室での増殖 → 圃場での増殖（基本圃） → 圃場での増殖（原原種圃）

従来法での増殖が非常に困難なシナニッケイの効率的増殖法の確立に成功し、手法の再現性を確認した
ショウガ：23、シャクヤク：34、トウキ：35、ヒロハセネガ：64、センブリ：53の培養クローンの増殖に成功した

1）シナニッケイ（*Cinnanomum cassia*）の植物組織培養による効率的増殖方法の検証

目的：収穫までに長期間（18～20年）の栽培を要し、増殖が困難、優良株の選抜が非常に困難で、かつ、栽培研究並びに植物組織培養研究例が少ないシナニッケイ（*C. cassia*）の効率的増殖方法の確立

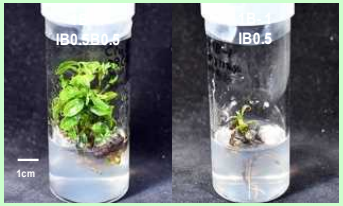
樹皮又は周皮を除いたものは2016年度の国内使用量第5位の重要生薬「桂皮」、食用としても汎用される

R1年度までに確立し、R2年度にデータベース登録で公開
（但し、以下のクローンは移植4代目以降は生育不良）

C. cassia 種子を外植片とする植物組織培養による効率的増殖法の概略

検証

新規導入種子を用い手法の検証を実施



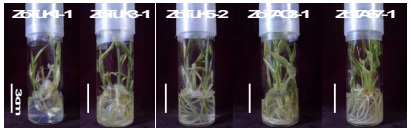
移植7代目も良好な増殖・生育・発根率を示すクローンを育成
優良株育成に大きく貢献

2）培養苗を利用した苗生産システムの構築に関する研究

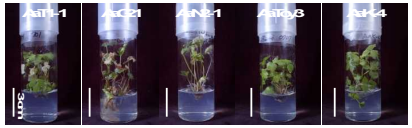
- 国内で入手した種子または種苗から誘導した培養物の増殖、選抜を行った
- 主に増殖率を指標に絞り込みを行い、ショウガ：23、シャクヤク：34、トウキ：35、ヒロハセネガ：64、センブリ：53クローンの増殖に成功した

AMED研究「薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究」において、参画製薬企業の希望に応じて開発中

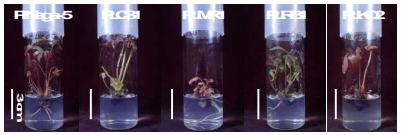
ショウガ
- ZoTuK1-1など15系統23クローンを取得
- マイクロチューバーを利用した種芋生産方法を確立した



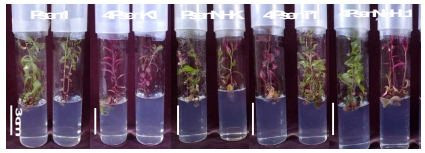
トウキ
- AaT1-1など4系統35クローンを取得
- 発根を促進する培地条件を明らかにした



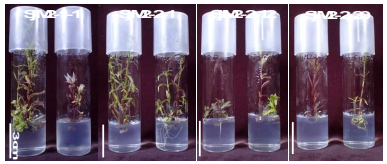
シャクヤク
- PlNaga-5など5系統34クローンを取得
- 発根誘導に適した光条件を明らかにした



ヒロハセネガ
- Psen1など6系統64クローンを取得
- 組織培養に適した植付け部位を明らかにした
- 試験管内で種子を採取し、発芽能を有することを確認した



センブリ
- SjM2-1-1など6系統53クローンを取得
- 組織培養に適した植付け部位を明らかにした



優良株種苗育成に大きく貢献

成果

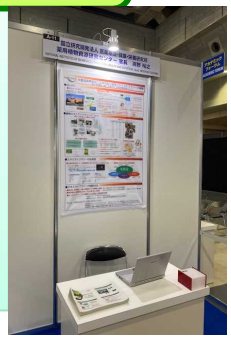
1. 薬用植物エキスライブラリーの基盤構築の継続

NIBIOHN

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

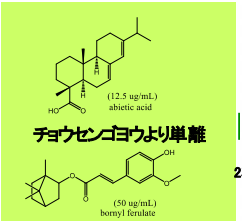
- ライブラリーDMSOエキスの**エンドトキシン量測定**について、R2年度は根類エキス中心に**57点**検討を行い、さらに**反応干渉因子の特定**を行った
- ヒアルロニダーゼ阻害活性評価を行い、ヒットしたシダ植物より新規化合物を含む14種類の化合物を特定した

2021年1月末現在までに14,804種類のサンプルを収載

薬用植物スクリーニングプロジェクトに関する成果

2. 抗多剤耐性結核菌活性を示す薬用植物の探索

R1年度迄にストローブマツ、チョウセンマツより得られた抗多剤耐性結核菌活性化合物を元に東大化合物ライブラリーから化合物選抜を行い、超多剤耐性結核菌で高活性を示す T-2（MIC 0.71 μg/mL）を取得した（ヒット化合物の70倍）
R2年度はT-2を元にさらに合成展開およびPK評価を進めた



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）

T-1
T-2
2次スクリーニング（MIC算出）

感受性株評価
細胞毒性評価
超多剤耐性菌に顕著な抗菌活性を示した

R2年度さらにPK評価
経口、腹腔内投与は困難なため
経鼻による感染動物実験を開始

薬用植物資源研究センターにて別途合成展開を実施

Bornyl ferulateを基本骨格とした化合物の検討

BINDS展開化合物よりも強い活性を示した
さらなる合成展開を実施中

化合物番号	MIC (μg/ml)			IC50 (μg/ml)
	M. tuberculosis		*M. bovis*	
	NCGM 946.K2	H37Rv	BCG	Hep G2
KK1046	0.39	0.39	＜0.39	＞100
streptomycin	2	0.125	0.5	

3. 抗エンテロウイルス活性を有する天然化合物の探索

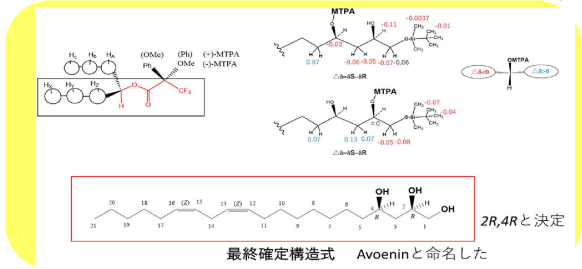
国立感染症研究所との共同研究

エンテロウイルス68

ヒトに感染し、軽度および重度の呼吸器疾患を引き起こす。その感染の予防法もしくは治療法は開発されていない

食経験に基づいたスクリーニング
食用として摂取される範囲で安全性が担保される

オオイタドリ根（北海道産）
アボカド未熟果実（種子島産）



昨年度報告済みのアボカド果実の活性成分の絶対構造配置を確定した

感染研と特許共同出願済（特願2020-54510）
特願2020-054510号を基礎とする国内優先権主張出願（特願2020-090846、出願日2020年5月25日）

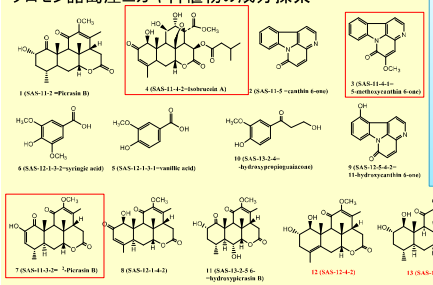
R1年度報告済みのアボカド果実活性成分(12*Z*,15*Z*)-12,15-heneicosadiene-1,2,4-triolをR2年度（2R,4R）配置であると確定し、avoeninと命名し追加特許出願を行った

4. 口蹄疫ウイルスに対して有効な薬剤の探索

口蹄疫：感染が確認された場合、罹患した患畜は発見され次第殺処分され、伝播を防ぐため、広い範囲で畜産物の輸出ができなくなる。発生すると経済的被害が甚大となる

農研機構動物衛生研究部門との共同研究

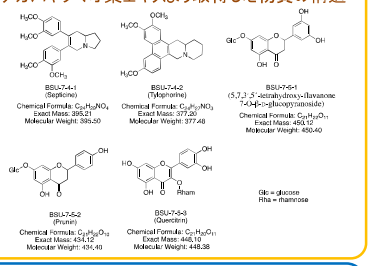
Soulamea amara Lam.（Simaroubaceae）
ソロモン諸島産ニガキ科植物の成分探索



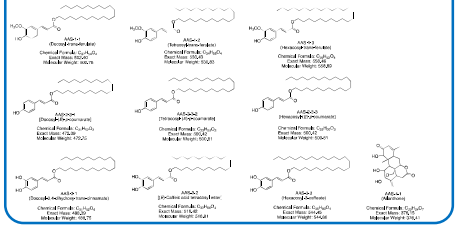
細胞毒性のない濃度で強い抗ウイルス効果あり

ソロモン産ニガキ科植物から強い抗ウイルス活性を有する3種の化合物を得た
↓
引き続き活性成分探索を継続

ナガバヤブマオ葉エキスより取得した物質の構造



ニワウルシ枝エキスより取得した物質の構造

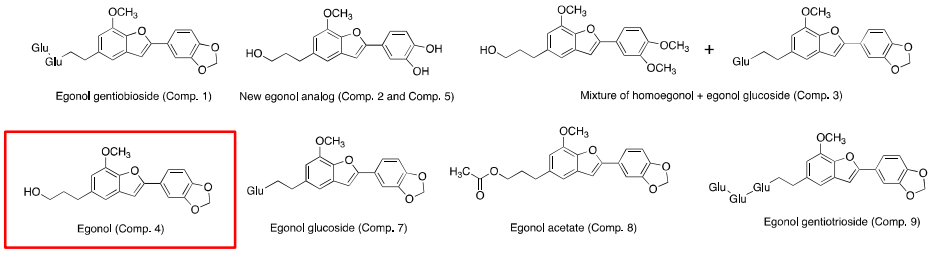


- ナガバヤブマオ葉及びニワウルシ枝エキスから、下図に示す構造を有する化合物を得た
- ナガバヤブマオから取得された物質の全て、ニワウルシから得られた物質はAAS-4-1のみ、細胞毒性の認められる濃度で弱い抗ウイルス活性が見られた

5. タモキシフェン治療抵抗性改善作用物質の探索

九州大学薬学部松永先生との共同研究

ハクウンボク未熟果実エキスがヒトTNBC細胞株MDA-MB-468細胞においてタモキシフェン治療抵抗性改善作用を有することが見出された
ハクウンボク未熟果実エキスから活性本体を特定することを行い、以下のエゴノール類を取得し、egonolが活性本体であることが分かった



単離されたハクウンボク未熟果実の成分

九州大学松永先生により、egonolと標的分子の結合試験が行われる予定である

（3）霊長類に係る研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価（①、②）

モニタリング指標

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

関連するプロジェクト：霊長類医科学研究センター

主な業務実績等

霊長類に係る研究及び創薬等支援

○医科学研究に用いる高品質な霊長類の供給については、国内で唯一の医学実験用霊長類センターとして、目標の110頭を大きく上回る222頭を研究に供給し、資源群のカニクイザルは1，339頭と過去最高になった。

○センターの持続的な機能維持の為には安定かつ高度な繁殖、育成システムが必要である。このことからR2年度では流産や死産を繰り返す母体に対し、プロジェステロンの単独、およびプロジェステロンとエストラジオールの混合投与を行った。いずれの投与においても流産、死産共に発生率が優位に低下した。一方、通常の交配で妊娠が認められない、不妊雌カニクイザルに対し、人工授精を試み、安定して妊娠を導くことに成功した。

○Aging Farm個体においては血漿中や唾液中にEBVを排出している個体が認められた（24～26歳、7/17）。糖尿病や脂質異常症、老齢個体の免疫反応を検討するためにインフルエンザ、ワクチンを投与したところ、老齢個体は若齢群に比較し、抗体かは低いことが確認された。また、脂質異常症においても同様に低いものであったが、最も抗体の低い群は糖尿病個体群であった。心機能や血圧の加齢性変化をカニクイザルで検討したところ、ヒトと同様の加齢性変化が認められ、これらにおける基準値を樹立した。

○循環器疾患においては遺伝子組み換えBCGを用いてマウスにおいて自己免疫性疾患のモデルを樹立することにも成功した。

○感染症研究においてはCOVID-19モデルの樹立を行った（論文投稿中）。また、ワクチンや治療薬の評価を行う目的でヒトACE2のTgマウスを用いた評価系も樹立した（論文投稿中）。

BCG皮内接種にて全身性結核が強く防御されるカニクイサル結核感染モデルの樹立

Vaccination with Intradermal Bacillus Calmette-Guerin Provides Robust Protection against Extrapulmonary Tuberculosis but Not Pulmonary Infection in Cynomolgus Macaques. (*The Journal of Immunology*, 2020.)

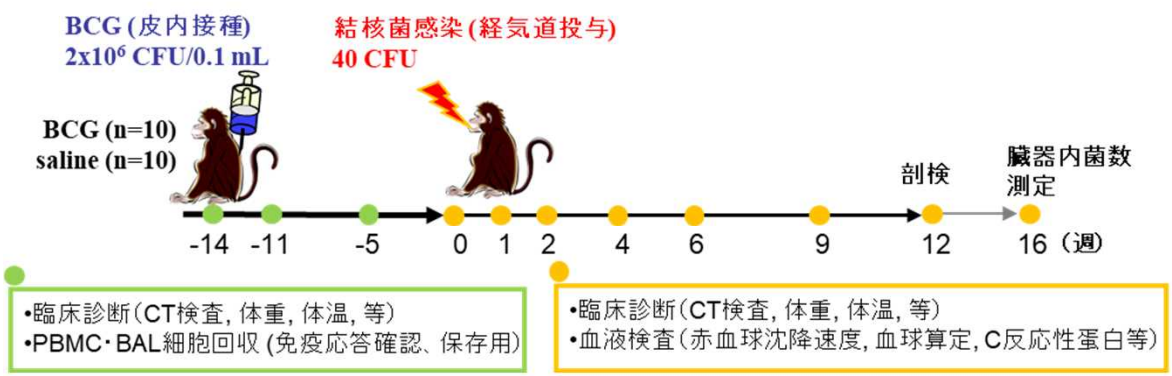


図1 BCG効果試験のサル結核実験スケジュール

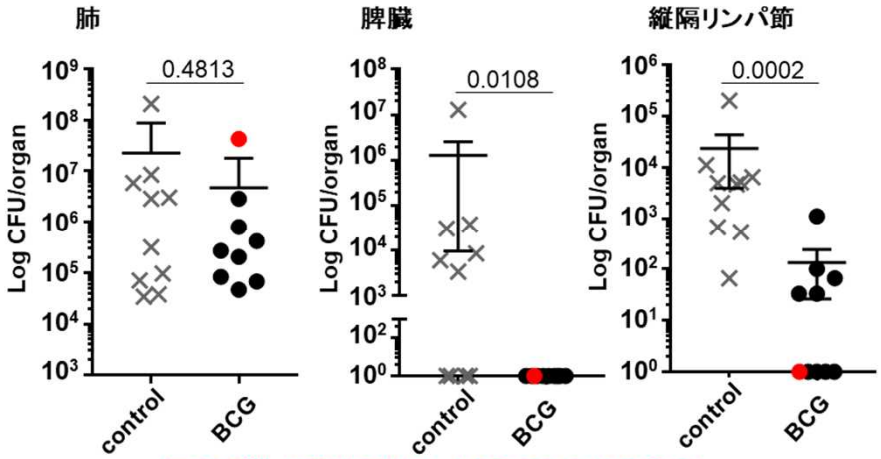


図4 臓器内菌数測定によるBCGの効果試験

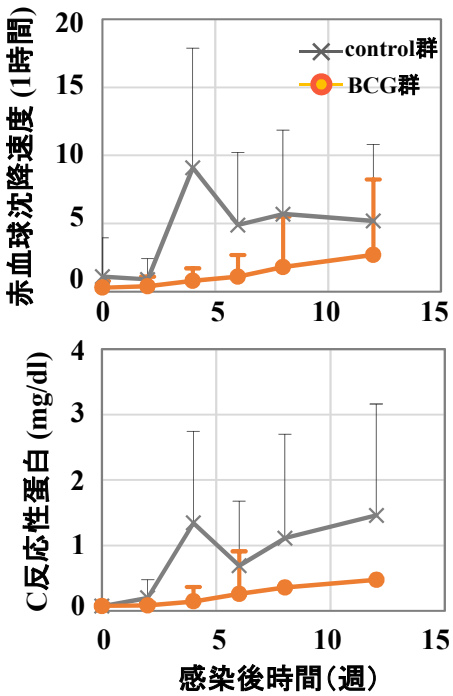


図2 血液検査によるBCGの効果試験

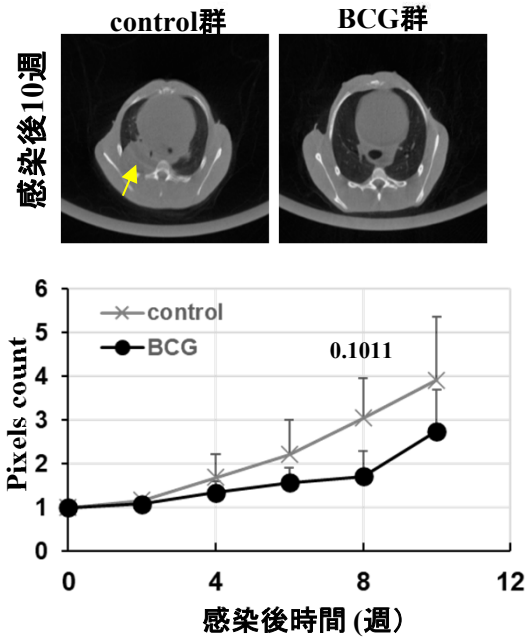


図3 CT検査によるBCGの効果試験

感染後10週の肺のCT像(上)。感染が進行し結節や炎症で白くなった面積を数値化した(下)

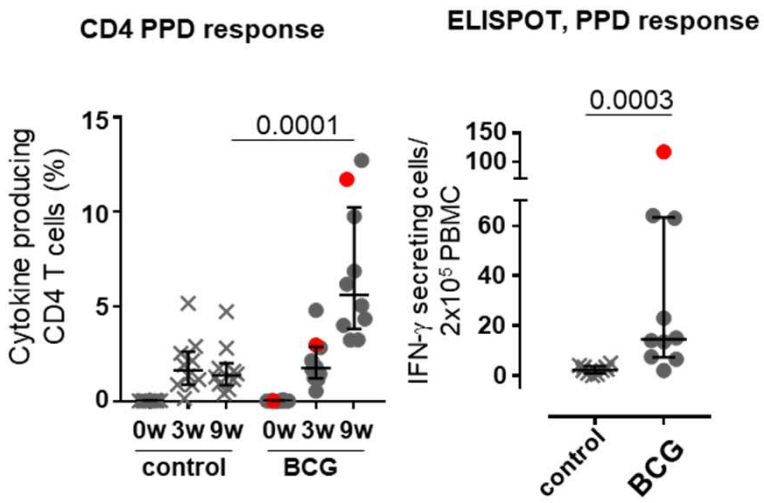


図5 BCG投与による免疫応答誘導

BCG接種後9週におけるBAL中CD4T細胞のPPDに対する免疫応答を(左)、末梢血単核球細胞のPPD応答をELISPOTにて解析(右)。

Tsujimura Y et a;., J Immunol, 2020

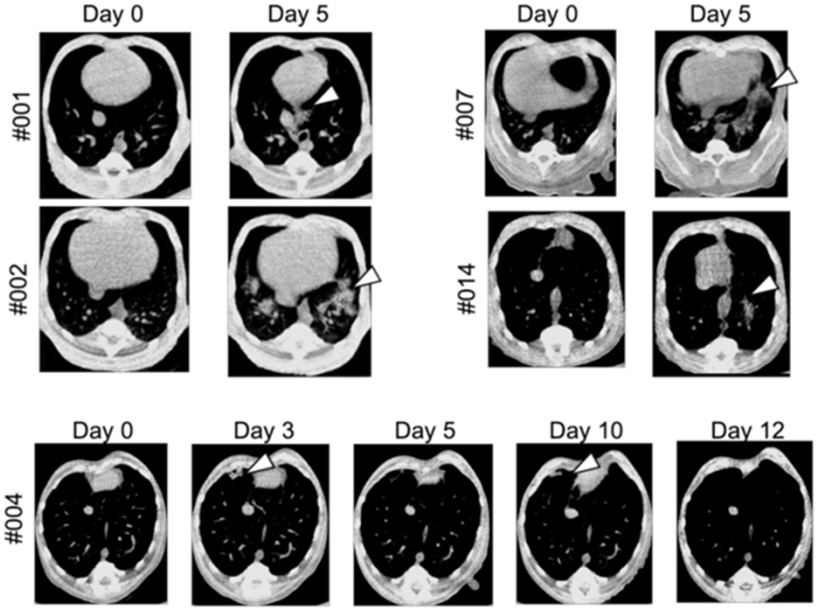
SARS-CoV-2感染カニクイザルモデルの作製

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。

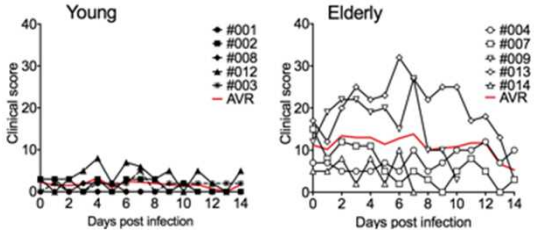
Subjects: Animals

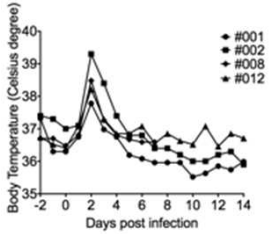
	No.	Gender	Age	Underlying disease	Infection dose	Infection route
Young	#001	M	3		$1x10^6$ $TCID_{50}$	IT, IN
	#002	M	3		$1x10^6$ $TCID_{50}$	IT, IN
	#008	F	7		$1x10^6$ $TCID_{50}$	IT, IN
	#012	F	8		$1x10^6$ $TCID_{50}$	IT, IN
	#003	M	6		$1x10^5$ $TCID_{50}$	IT
Elderly	#004	F	23		$1x10^6$ $TCID_{50}$	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

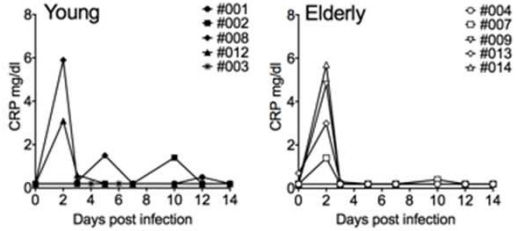
Pulmonary chest CT image and duration of viral shedding

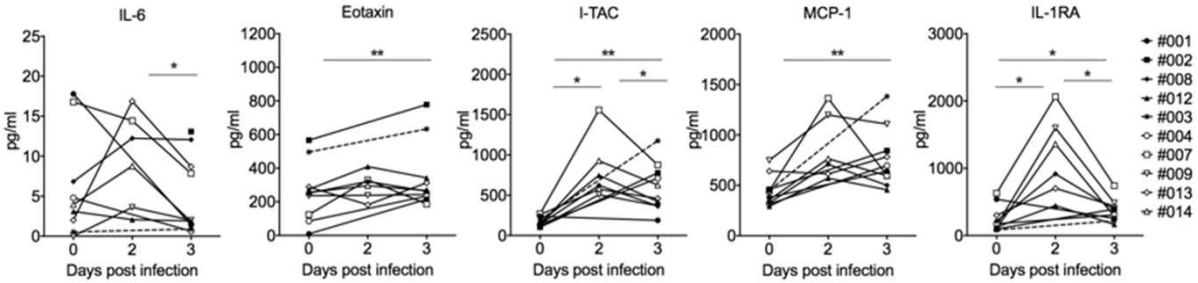


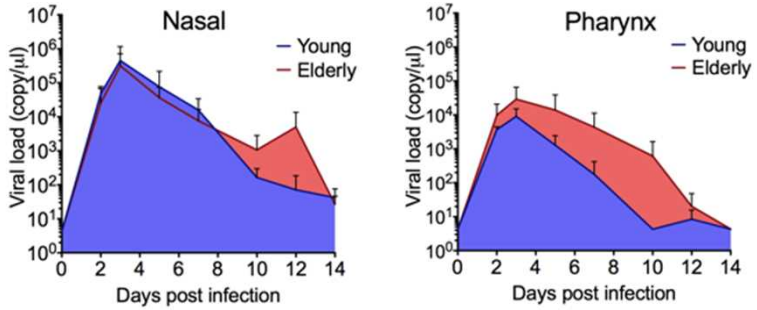
Clinical symptoms and biomedical changes











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。

論文投稿中

Part 3

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

（1）希少疾病用医薬品等・特定用途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30年度に初めて助成金を交付した2品目中、申請に至った品目は2品目（いずれも製造販売承認済）**目標達成率300%**

主な業務実績等

希少疾病用医薬品等・特定用途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10品目（新規7品目、継続3品目）、希少疾病用再生医療等製品3品目（新規1品目、継続2品目）の合計10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8名を確保し、適正なマネジメント体制の構築を図った。

○適正な事業の実施

助成金交付申請のあった希少疾病用医薬品等13品目について、進捗状況を実地調査等により適切に把握し、それぞれの品目の開発状況に応じて交付額を決定し、助成金交付を行った。

（対象患者数が1,000人を下回る品目「ウルトラオーファン」には、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。1テーマについては、治験に入る段階である。

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

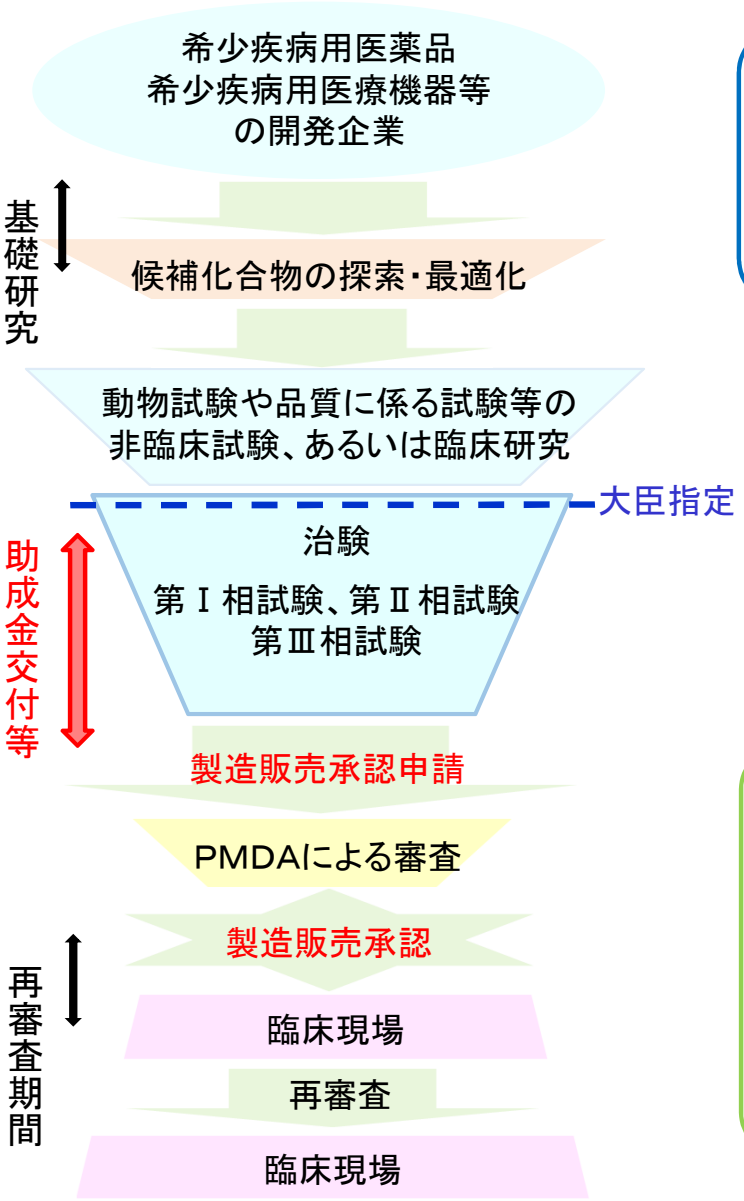
○承認実績

助成金の交付やプログラムオフィサーの指導助言等の開発支援により、令和2年度は助成金交付実績のある希少疾病用医薬品5品目が製造販売承認を取得した。

R2.9.1施行の特定用途医薬品等への助成については、大臣指定がなかったため、助成申請が発生しなかった。

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

〇スタッフの専門知識による助成事業推進　〇PMDA対面助言同席とフォローアップ
〇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
〇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）
〇説明会の開催　〇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

助成金交付品目の令和2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	開発企業名
（29薬）第398号	H29 H30 R1	サムスカ錠7.5mg、他	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善	大塚製薬㈱
（30薬）第408号	H30 R1	ソマチュリン皮下注60mg、他	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	帝人ファーマ㈱
（28薬）第379号	H28 H29 H30	リンスパッド点滴静注用1000mg	重症α１－アンチトリプシン欠乏症	グリフォルス㈱ ※製造販売業者は Grifols Terapeutics LLC
（29薬）第402号	H29 H30 R1	ジムソ膀胱内注入液50%	間質性膀胱炎（ハンナ型）の諸症状（膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状）の改善	杏林製薬㈱
（30薬）第425号	H30 R1	オラデオカプセル150mg	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	BioCryst Pharmaceuticals, Inc. ※製造販売業者は ㈱オーファンパシフィック

希少疾病用医薬品等の開発支援と製品化

平成5～令和2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	511	29	24
助成金交付品目数	193	13	6
承認取得品目数	136	10	2
成功率	70．5%	76．9%	33．3%

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

令和2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	10 （新規7品目）	0	3 （新規1品目）

＜令和2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

＜結果＞　（承認申請に至った品目数／H30年度新規助成品目数）　**2品目／2品目**　参考値：21/37（57%）

目標達成率：300%

今期中期目標の実績

R１：　2／5　H30：　2／3　H29：　3／5　H28：　5／8　H27：　7／14　　計：19/35（54%）

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。

＜令和2年度の実績＞

○　希少疾病用再生医療等製品開発支援事業により支援している2テーマについて、プログラムオフィサーによる実地調査及び開発の進捗状況の報告により進捗状況を把握し、指導・助言を行った。また、速やかな実用化が行われるよう、外部有識者で構成する評価委員会において評価を実施し、開発計画について指導・助言を行った。
現在支援中の1テーマについては、治験に入る段階である。なお、平成29年度まで支援を行った1テーマについては、既に製造販売承認が得られている。

（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。（令和2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8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、外部評価委員により、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、面接評価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、研究開発計画、研究体制の見直し等について指導・助言を行った。各分野の先端技術に精通した外部専門家等を専門委員として委嘱した書面評価及び開発に広く精通した外部専門家等を評価委員として委嘱した面接評価によって専門的評価を行う体制としており、中立かつ公正な評価を行った。

○成果の創出

①特例業務：プログラムオフィサー等による進捗状況報告会を既採択案件に対し実施した。また、企業及び研究協力者を訪問し、　より詳細な進捗状況を把握するとともに、プログラムオフィサー及び外部専門家の評価結果を踏まえ、指導・助言を行った。さらに、知的財産戦略支援に関する専門家等も活用し、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。令和2年度は、1件売上納付があった。また、既に承認が得られている製品（2件）の販売が行われている。
②承継業務：プログラムオフィサー及び外部専門家が出席する成果管理委員会において、研究開発計画等について指導・助言を行った。平成23年度から導出先企業において販売されている製品があり、出資法人が収益を得ている。また、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は、導出先企業により日本、オーストラリア及び中国における臨床試験が、COVID-19の影響で遅延がみられるものの、上市に向けて進行中である。さらに、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、ロイヤリティーが得られている。

○繰越欠損金の計画的な解消　：　令和2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、令和3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3年度繰越欠損金に関する計画が策定され、繰越欠損金の減少に向けた継続性のある指導、助言を行うこととしている。承継業務については、外部専門家からの意見を踏まえ、1社の存続を認めた。

○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30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テーマで製造販売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、令和2年度に1件、合計約3,100万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承継業務として引き継いだ。旧融資事業に係る貸付金は全額回収済みであり、現在は、出資法人の成果管理を実施している。

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。

令和2年度の主な業務実績

特例業務

・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。

・売上納付が1件あった。また、既に承認が得られた製品（2件）の販売が行われている。

承継業務

・外部評価委員による評価を実施し、1社の存続を認めた。

・出資法人の成果を用いた遺伝子治療製剤について、導出先企業において臨床試験（日本、オーストラリア及び中国）が、COVID-19の影響で遅延がみられるものの、早期上市に向けて進行中である。

Part 4

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：身体活動研究部、臨床栄養研究部、栄養・代謝研究部、国際栄養情報センター

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、身体活動や体力と疾患発症、特に聴覚や視覚の衰えを誘発する疾患など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。運動と食事の相互作用としてレジスタンストレーニングとタンパク質摂取量が骨格筋量に及ぼす相互作用に関するメタ解析を実施し、論文化した。また、厚生労働省の健康増進施設認定制度で定める施設での運動指導のガイドラインとして、標準的な運動プログラム（16項目）を検討し、厚生労働省のHPに掲載した。（論文発表５件、研究費獲得３件、検討会委員2名）（身体活動研究部）

・ ○策定から15年ぶりの改定となる「妊娠前からはじめる妊産婦のための食生活指針」策定に資するよう、妊娠前の体格別適正体重増加量に関する文献レビューを、単胎妊娠・多胎妊娠の両方について実施した。また、妊娠中の適切な身体活動の在り方についても国内外のガイドライン及び文献についてレビューを行った。その結果、指針の１０項目に初めて「無理なくからだを動かしましょう」が採用された。

・ （研究費獲得１件）（栄養疫学・食育研究部）

○NEXISコホートの約750名の1500項目に及ぶ生活習慣データならびに血液・糞便やDNAサンプルを連携した、健康情報基盤の整備を推進した。

NEXISコホートのデータを活用した、身体活動や運動習慣に関連する遺伝子解析や環境要因の分析を進めた。MYBPC3遺伝子多型と全身持久力の関連について検討し、論文を公表した。（論文発表１件）（身体活動研究部）

○糖尿病患者の環境要因（睡眠状況、活動量、食事など）と骨格筋量や筋力、血漿中アミノ酸分画などの臨床情報を統合し、糖尿病患者における代謝・栄養障害（サルコペニア、インスリン抵抗性など）と相関する指標を探索した。糖尿病患者において、睡眠の質、特に睡眠効率が筋力や骨格筋量に関連している可能性を見出した。（臨床栄養研究部）

○肥満や2型糖尿病に重要な中枢におけるインスリンシグナルを明らかにするために、脳特異的Irs1欠損マウスと脳特異的Irs2欠損マウスを用いた解析から、Irs1は主にIGF-1シグナルを伝達しGHRHを介して成長や糖代謝を調節していること、Irs2は主にインスリンシグナルを伝達し、摂食調節と肝臓の糖新生を調節していることが明らかとなった。（学会発表29件）（臨床栄養研究部）

○フレイル判定のためのアンケート調査データを利用して、データキュレーションを行い、次元削減・可視化の手法を適用することで、フレイルを定義するための重要指標の抽出を行った。さらに、複数種の機械学習技術を用いたフレイル判別モデルを構築し、アンサンブル評価による指標抽出を行った結果、6項目の調査項目にまで絞ることができた。（AI栄養研究）

○ヒューマンカロリメーター法に精通している世界中の研究者らと協力し、標準化した研究方法をまとめ論文化した。（栄養・代謝研究部）

○時間栄養学研究として、時計遺伝子の発現は、摂取内容および組織により異なることを動物実験で明らかにし、論文化した。論文発表５件）（栄養・代謝研究部）

○防衛装備庁からの委託事業により、自衛官の総エネルギー消費量や基礎代謝量の測定、ならびに身体活動量や食事調査を140名で実施、それに準ずる質問紙調査を2200名対象に実施するなど、契約通り完了し、自衛官のための栄養摂取基準策定に資する科学的エビデンスを提供した。（栄養・代謝、栄養疫学・食育、身体活動研究部）

○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、研究結果が原著論文として国際誌に掲載された。また、米国の研究者との共同研究として、1975年以降の日本人成人におけるエネルギー摂取量とエネルギー消費量の不均衡とBMIの推移を説明するシミュレーションモデルを作成し、研究結果が原著論文として、国際誌にオンライン掲載された。（論文発表2件）（国際栄養情報センター）

○栄養政策等の社会保障費抑制効果の評価に向けた医療経済学的基礎研究を実施した。（研究費獲得1件）（国際栄養情報センター）

○海外の栄養政策による循環代謝疾患予防の社会保障費抑制に関する経済評価研究のレビューの結果について、国内学会で口頭発表を行い、国内誌に論文を投稿した。（学会発表2件）（国際栄養情報センター）

・

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

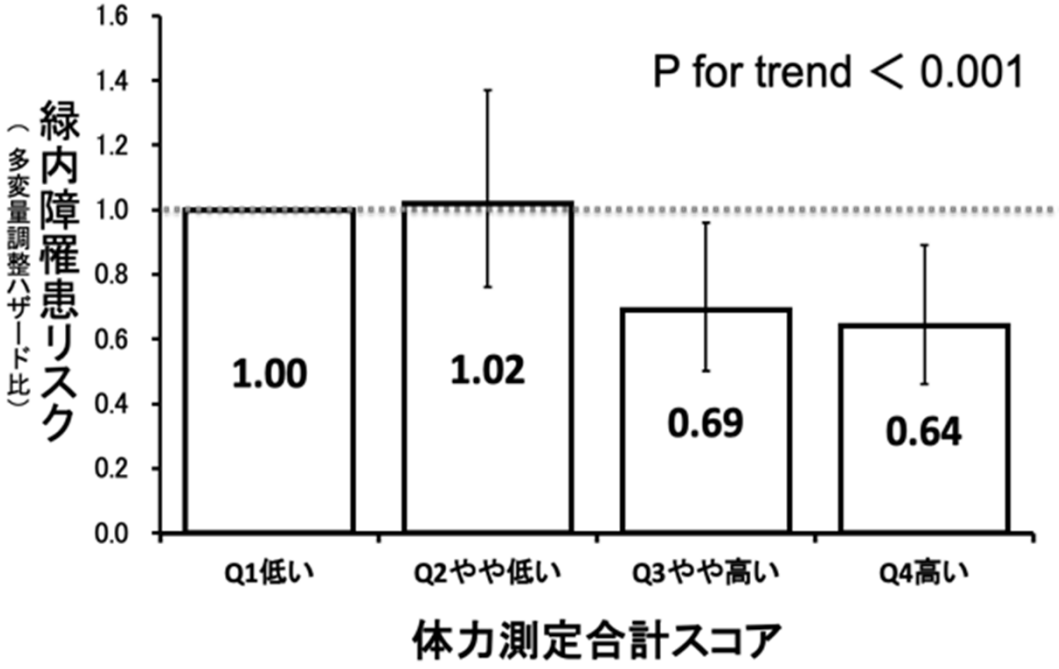
〇循環器疾患による死亡と障害への食塩過剰摂取の寄与の国際比較結果について、国内学会で口頭発表を行った（学会発表2件）。（国際栄養情報センター）

〇日本学術会議の第二部健康生活委員会、健康・スポーツ分科会、生活習慣病分科会において、提言表出のための検討を行った。また、東京都スポーツ振興審議会や東京都自転車活用推進計画検討会に委員を派遣した。

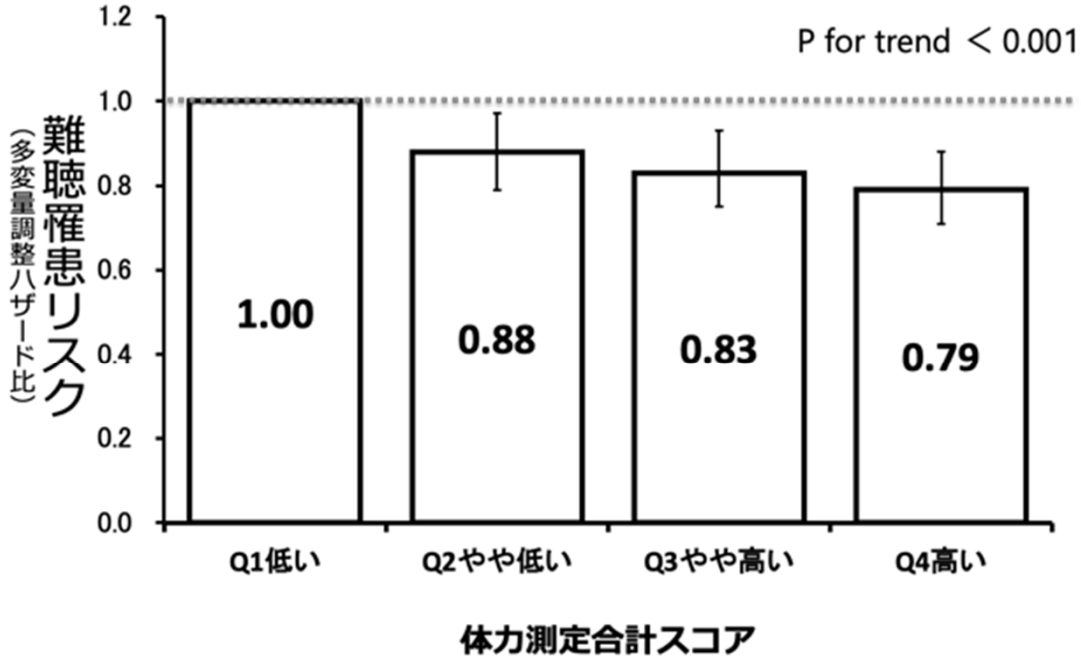
（関連する検討会・委員会数：3）。（身体活動研究部）

体力テストと感覚機能

- 対象者：人間ドックを受診した男女27,051名（20～87歳）
- 曝露群：体力測定合計スコアが高い人は
- 比較群：体力測定合計スコアが低い人に比べて
- 結果　：緑内障罹患リスクが低かった



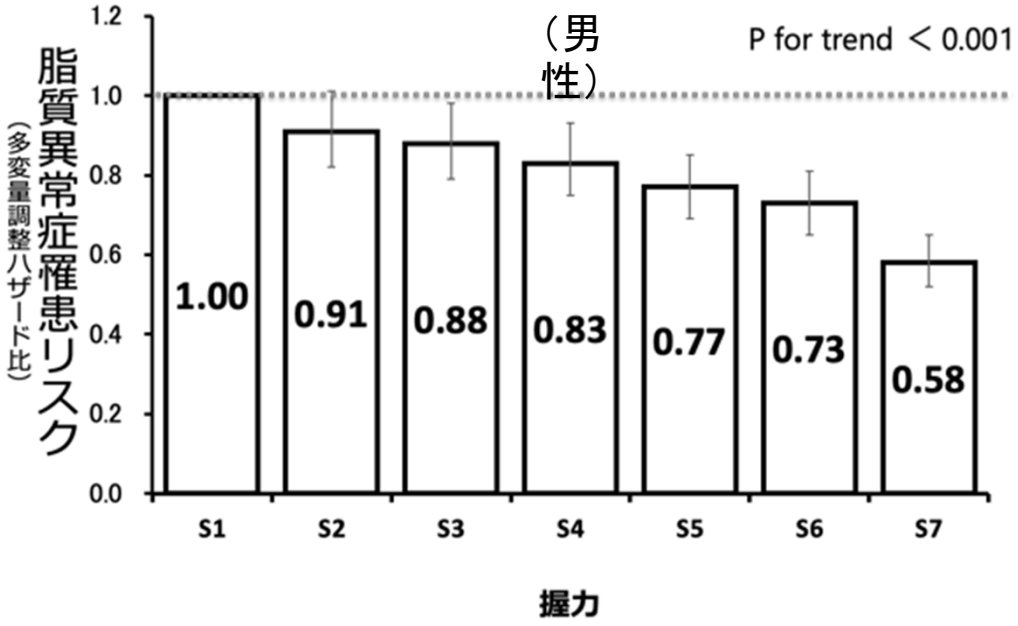
- 対象者：人間ドックを受診した男女21,907名（20～79歳）
- 曝露群：体力測定合計スコアが高い人は
- 比較群：体力測定合計スコアが低い人に比べて
- 結果　：難聴罹患リスクが低かった



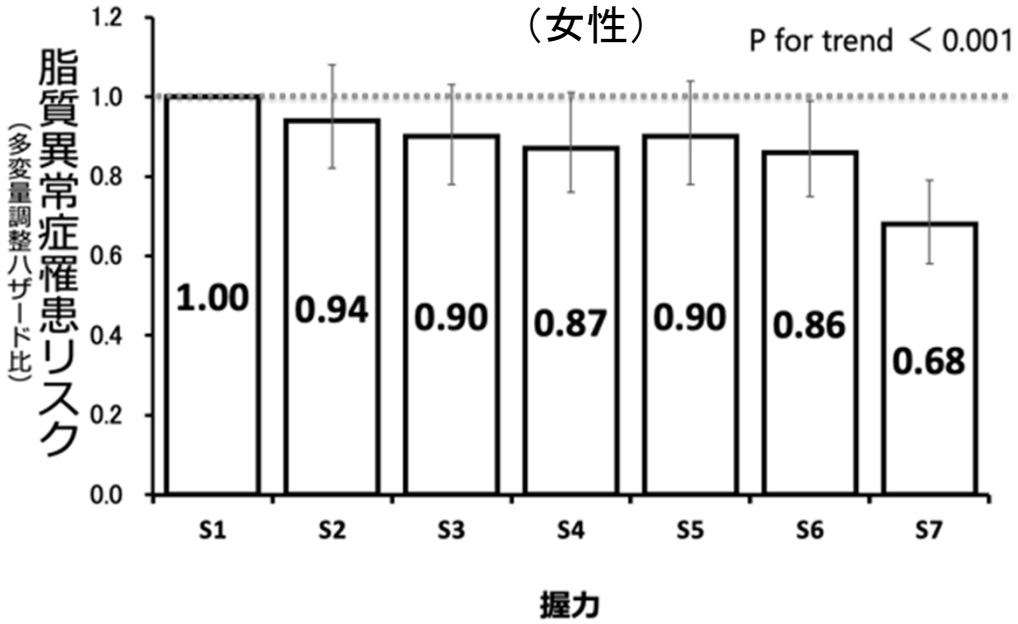
調整変数：年齢、年齢2乗、性別、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧、糖尿病、脂質異常症有無

握力と脂質異常症

- 対象者：人間ドックを受診した男女16,149名（20～92歳）のうち
- 曝露群：握力が高い人は
- 比較群：握力が低い人に比べて
- 結果　：脂質異常症リスクが低かった



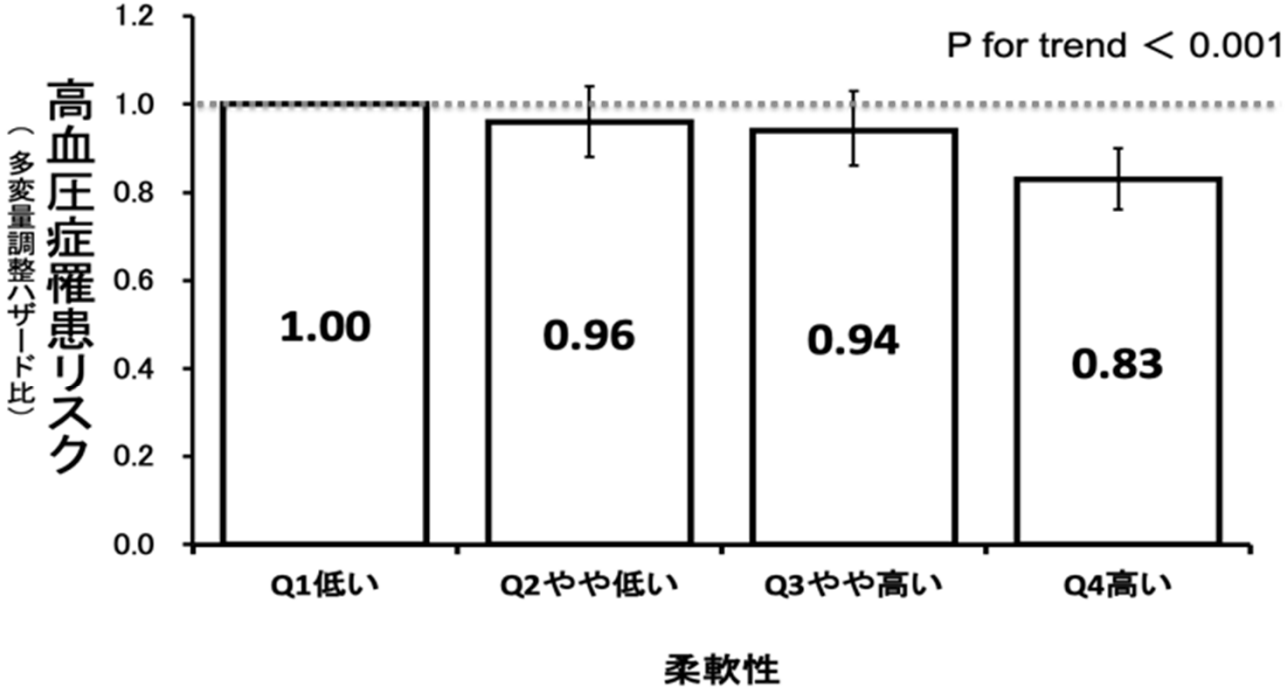
調整変数：年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、朝食欠食有無、高血圧有無、糖尿病有無



調整変数：年齢、喫煙習慣、飲酒習慣、朝食欠食有無、高血圧有無、糖尿病有無

柔軟性と高血圧

- 対象者：人間ドックを受診した男女22,972名（20～92歳）のうち
- 曝露群：柔軟性（立位体前屈の値）が高い人は
- 比較群：柔軟性が低い人に比べて
- 結果　：高血圧発症リスクが低かった

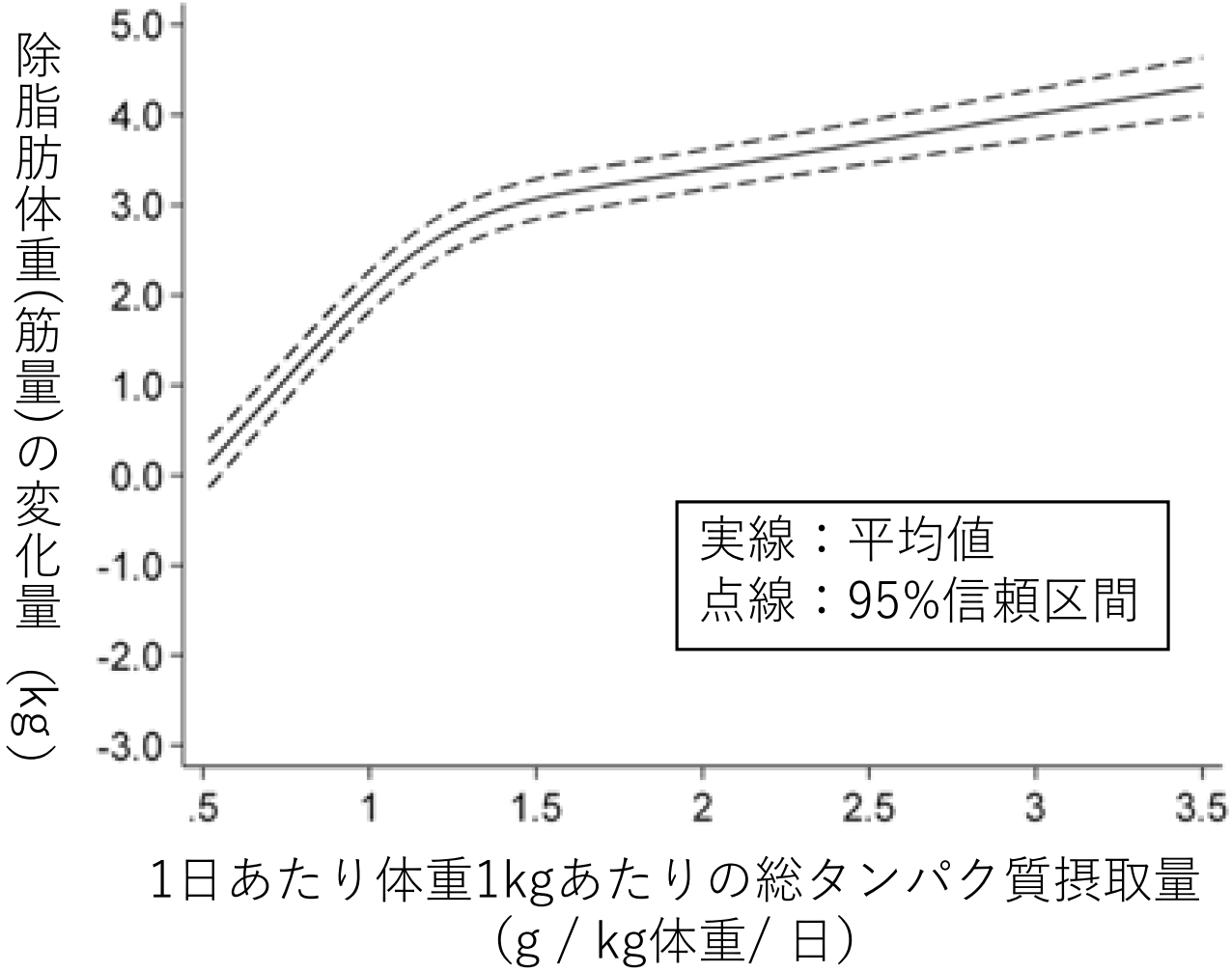


調整変数：年齢、性別、BMI、運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、収縮期血圧

厚労省認定健康増進施設　標準プログラムの作成

平成29年度～令和元年度 厚生労働科学研究「健康増進施設の現状把握と標準的な運動指導プログラムの開発および効果検証と普及啓発」により開発

タンパク質摂取量と筋量増加の間の用量反応関係
ランダム化比較試験の系統的レビューとメタ解析



- たんぱく質摂取による介入が筋量に及ぼす影響を群間で比較可能な無作為化割付介入研究
- 105の文献から合計5402人の研究参加者
- 1日あたり0.1 g / kg（体重）の総たんぱく質摂取量の増加に伴う平均介入期間19.8週の間での筋量の平均増加量は、総たんぱく質摂取量が1日あたり1.3 g / kg未満の場合で0.39 kg（95%信頼区間、0.36–0.41 kg）、1.3 g / kg体重以上の場合で0.12 kg（95%信頼区間、0.11～0.14 kg）

Dose-response relationship between protein intake and muscle mass increase: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*, 4;79(1):66-75.2021.

睡眠状況と体脂肪率・骨格筋量の単変量解析：
睡眠時間と体脂肪率に、睡眠効率と骨格筋量に相関を認めた

	体脂肪率	
	単変量解析（相関）	有意確率
PSQI total score	0.079	0.424
C1; sleep quality; range 0-3	0.075	0.448
C2; sleep latency; range 0-6	0.010	0.917
C3; sleep duration; range 0-3	.221*	0.023
C4; habitual sleep efficiency 0-3	0.001	0.996
C5; sleep disturbance; range 0-3	0.136	0.166
C6; use of sleeping medication; range 0-3	-0.008	0.932
C7; daytime dysfunction; range 0-3	-0.014	0.888

睡眠時間が短いことと高い体脂肪率に相関を認めた。

	全骨格筋量		体幹骨格筋量		四肢骨格筋量		SMI(骨格筋指数)	
	単変量解析（相関）	有意確率	単変量解析（相関）	有意確率	単変量解析（相関）	有意確率	単変量解析（相関）	有意確率
PSQI total score	-0.136	0.166	-0.142	0.147	-0.160	0.103	-0.129	0.191
C1; sleep quality; range 0-3	-0.024	0.810	-0.061	0.538	-0.073	0.462	-0.051	0.608
C2; sleep latency; range 0-6	-0.166	0.091	-0.158	0.108	-0.173	0.078	-0.174	0.076
C3; sleep duration; range 0-3	0.047	0.637	0.064	0.517	0.030	0.763	0.140	0.156
C4; habitual sleep efficiency; range 0-3	-.270**	0.005	-.239*	0.014	-.246*	0.011	-.231*	0.018
C5; sleep disturbance; range 0-3	0.029	0.770	0.015	0.882	0.001	0.994	-0.008	0.936
C6; use of sleeping medication; range 0-3	0.051	0.606	0.036	0.718	0.030	0.763	0.004	0.968
C7; daytime dysfunction; range 0-3	0.001	0.991	-0.058	0.559	-0.038	0.701	-0.002	0.982

SMI=四肢骨格筋量/身長^2(m)

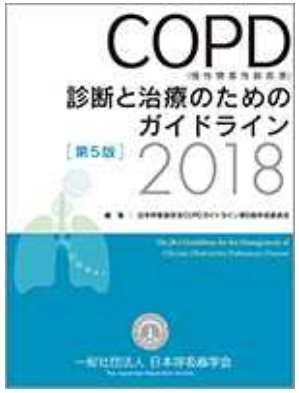
睡眠効率が悪いことと少ない骨格筋量に相関を認めた。
入眠までの時間が長いことと少ない骨格筋量は相関傾向を認めた

①高齢者や有疾患者のエネルギー必要量

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の重要性は認識されているものの、 **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。**
- 海外で報告されたCOPD患者の栄養ガイドラインによると、エネルギー必要量の目安は**30（kcal/kg/day）**とされているが、DLW法によりエネルギー消費量を実測した研究は　少ないためエビデンスレベルは低いに分類されている（Hanson, et al. 2020）。



- 本研究では、DLW法による測定を行い、日本人のCOPD患者のエネルギー必要量を検討した。
- 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。

進捗状況

現在、①加速度計によるエネルギー消費量の推定に関する論文（Sato et al.）、②エネルギー摂取量の推定における食事アセスメントの妥当性に関する論文（Nishida et al.）、③COPDの臨床マーカーとエネルギー消費量の関連性に関する論文（Shirahata et al.）をそれぞれ雑誌に投稿中である。

②エネルギー消費量・身体活動量の推定法・利用法

加速度計を用いた身体活動量の推定における歩行補助具の影響

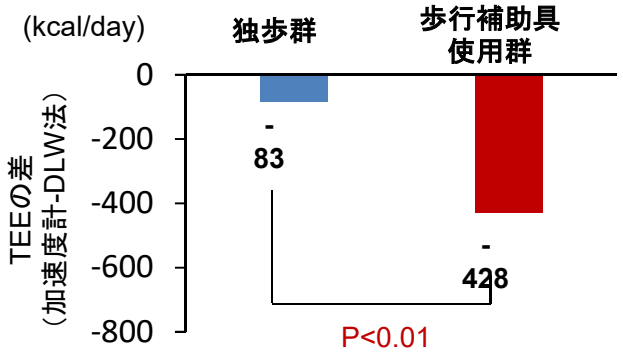
背景

- 加速度計を用いた身体活動量に関する大規模調査では、杖やシルバーカーを使用している高齢者については、それらの歩行補助具の使用が結果に与える影響が不明であるため、研究対象から除外されることが多い。

- 本研究では、クリニックまたはデイケアに通院・通所している要支援レベルの高齢者を対象とし、独歩群と歩行補助具使用群の2群間で加速度計による総エネルギー消費量の推定誤差を比較した。

結果

- 加速度計による総エネルギー消費量の過小評価は、歩行補助具使用群の方が独歩群よりも有意に大きかった（p<0.01）。

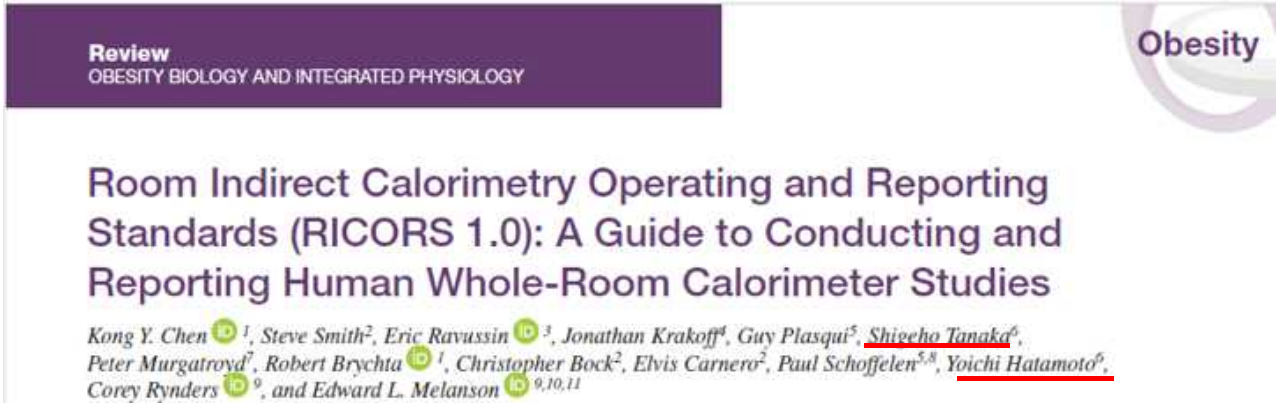


進捗状況

- 昨年度時点で18名の測定を終えているが、新型コロナウィルスの影響により当面の追加測定は困難である。
- 現在までのデータをまとめ、short paperとして雑誌に投稿する予定である。

②エネルギー消費量・身体活動量の推定法・利用法

ヒューマンカロリメーターを使用し、研究を行う手順の標準化に関するレビュー


Review
OBESITY BIOLOGY AND INTEGRATED PHYSIOLOGY

Obesity

Room Indirect Calorimetry Operating and Reporting Standards (RICORS 1.0): A Guide to Conducting and Reporting Human Whole-Room Calorimeter Studies

Kong Y. Chen[1], Steve Smith[2], Eric Ravussin[3], Jonathan Krakoff[4], Guy Plasqui[5], Shigeho Tanaka[6], Peter Murgatroyd[7], Robert Brychta[1], Christopher Bock[2], Elvis Carnero[2], Paul Schoffelen[5,8], Yoichi Hatamoto[6], Corey Rynders[9], and Edward L. Melanson[9,10,11]

【問題点】
現在、世界中に41施設にカロリメーターが設置されている。
しかし、カロリメーター研究を実施する上で方法が統一されていなかった。

【解決策】
ヒューマンカロリメーター法に精通している世界中の研究者らによって、
標準化した研究方法をまとめ報告した。

Obesity, 2020

糖質及び脂質を摂取した場合の肝臓における概日リズム変化

マウスを用いた研究では、高脂質食を摂取して肥満した場合、概日リズムの指標となる時計遺伝子のいくつかの発現リズムが減弱することが報告されている。

そこで、高糖質食を摂取して肥満した場合どのように時計遺伝子の発現が変化するか調べる目的で、８週間、高糖質食（High-sucrose diet）あるいは高脂質食（High-fat diet）を投与したマウスの肝臓における時計遺伝子発現変化について調べ、コントロール食（Starch diet）を投与したマウスと比較した。

方法

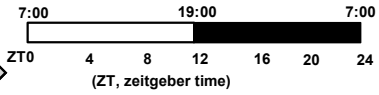
ddYマウス（♂、7週齢）

Starch diet

High-fat diet

High-sucrose diet

８週間

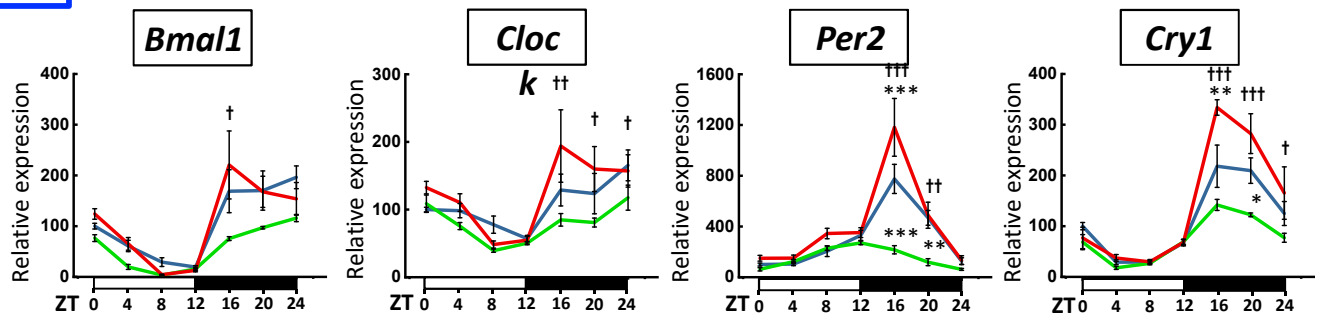


24時間にわたり、4時間ごとに解剖

(n=4 per time point)

肝臓における時計遺伝子
(*Bmal1*, *Clock*, *Per2*, *Cry1*など)
発現変化測定

結果



***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05 vs. StD,
†††p < 0.001, ††p < 0.01, †p < 0.05 vs. HFD.

高糖質食摂取により、時計遺伝子の発現は、コントロール食や、高脂質食摂取に比べ増加し、肥満でもその原因により、発現変化が異なることを示した。

(Li D, Ikaga R, Ogawa H, Yamazaki T, ***Chronobiol Int.*** 38(5): 762-778, 2021)

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

○スケジュール

実施項目	2020年										2021年		
	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
契約締結	○												
健栄研倫理審査		○	○	○	○								
140名調査 （二重標識水法、食事記録、採血、採便等）						船乗組員、潜水艦乗組員、水中処分員（28名）：横須賀 レシプロ隊員、ジェット隊員（16名）：那覇 警戒隊（8名）：宮古島 防衛医大（6名）：所沢 陸上勤務員（航空）（5名）：熊谷 空挺隊員（8名）：習志野 陸上勤務員（陸上、海上）（30名）：栄研 防衛大（8名）：横須賀 新隊員（18名）：武山							
2100名調査			準備期間			全国調査(8月開始)							
試料の分析						○	○	○	○	○	○	○	○
データ解析						○	○	○	○	○	○	○	
文献レビュー		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
中間報告書作成					○	○ ★							
最終報告書作成											○	○	○ ★

★評価検討委員会

栄養ガイドラインの根拠としての活用を意図した既存データの解析及び新規測定
防衛装備庁受託事業：自衛官の栄養摂取基準の見直しに資する調査

自衛官の栄養摂取基準の改訂（昭和46年以来の実施）

対象：１０の職種
（陸上勤務員、艦船乗組員、潜水艦乗組員、水中処分員、ジェット隊員、レシプロ隊員、警戒隊員、空挺隊員、学生、新隊員）

①140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

【目的】

1) 二重標識水法により総エネルギー消費量を明らかにするとともに、食事調査から栄養素摂取量等を把握する。
2) 自衛官の健康状態及び身体状況を把握し栄養素摂取量との関連を検討する。

【測定項目】

- 二重標識水法
- 身体計測
- 食事記録調査
- 身体活動量
- 質問紙
- 基礎代謝測定
- 血液検査
- 腸内細菌
- 生活日誌

（食事、栄養知識、食欲や睡眠、生活習慣等）

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

【目的】

1)妥当性の確認された自記式質問票を用いて生活・勤務環境、健康状態、栄養状態などについて現状把握を行う
2)栄養状態と健康状態に関連する要因を検討する

【測定項目】

- 質問紙

（簡易型食事歴質問票、栄養知識、食欲や睡眠、生活習慣等）

③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

【目的】

軍人やスポーツ選手等の身体活動量が多い者を対象としたエネルギーおよび栄養素必要量の文献レビューを行う

【検討項目】

- エネルギー
- 日本人の食事摂取基準（2020年版）において基準値が設定されている栄養素
- 諸外国の軍隊における食事摂取基準の策定状況

国際保健統計

1(1)エ　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
1(1)カ　健康格差を考慮したシミュレーションモデルの構築

厚労科研「栄養政策等の社会保障費抑制効果の評価に向けた医療経済学的基礎研究」により医療費・介護費に関するシミュレーションモデルを作成し、研究結果を原著論文として国際誌に発表した。また、海外の栄養政策による循環代謝疾患予防の社会保障費抑制に関する経済評価研究のレビュー結果について、特別研究員が論文を投稿した。

高齢者における介護予防の医療費・介護費への効果のシミュレーション

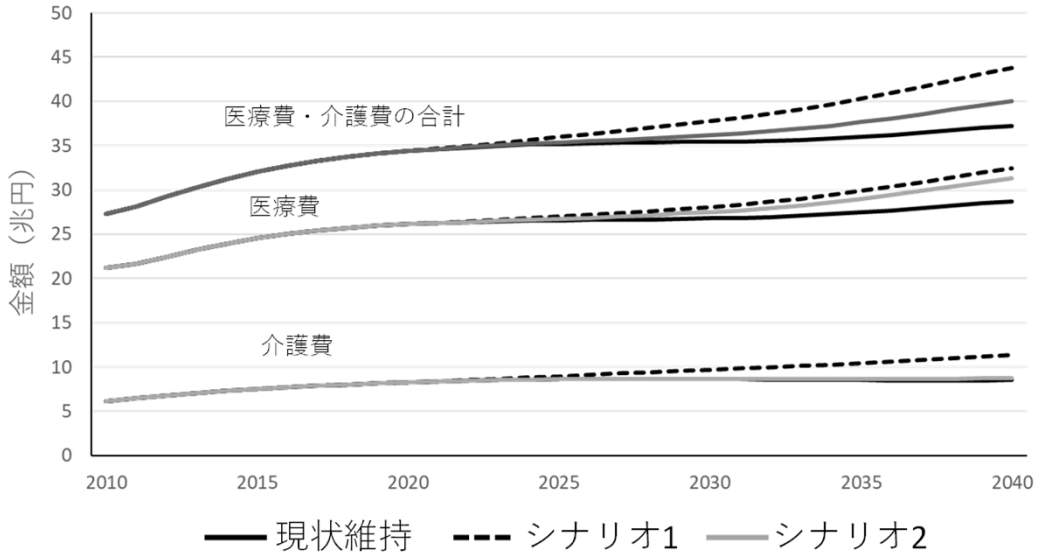
frontiers in Public Health

ORIGINAL RESEARCH
published: 14 December 2020
doi: 10.3389/fpubh.2020.592471

Simulating the Impact of Long-Term Care Prevention Among Older Japanese People on Healthcare Costs From 2020 to 2040 Using System Dynamics Modeling

Nobuo Nishi[1*], Nayu Ikeda[1], Takehiro Sugiyama[2,3], Kayo Kurotani[4,5] and Motohiko Miyachi[6]

IF　2.483



医療費・介護費は死亡率が低下すると増加するものの、さらに非自立者の割合が低下すると増加が抑制される可能性を示した。

国際保健統計

1(1)オ　社会環境の構造的要因を考慮したシミュレーションモデルの構築

国民健康・栄養調査を活用したカリフォルニア州立工科大学の研究者との共同研究で、1975年以降の日本人成人におけるエネルギー不均衡の推移を推定し、低体重、過体重・肥満の割合の変化を説明した。

Journal of Epidemiology

Trends in Energy Imbalance Gap and Body Weight Status in the Japanese Adult Population: A System Dynamics Approach

Saeideh Fallah-Fini, Nayu Ikeda, Nobuo Nishi

Article ID: JE20190330

DOI https://doi.org/10.2188/jea.JE20190330

IF 3.691

- システム・ダイナミクスモデルによるシミュレーション
- 査読論文(原著)

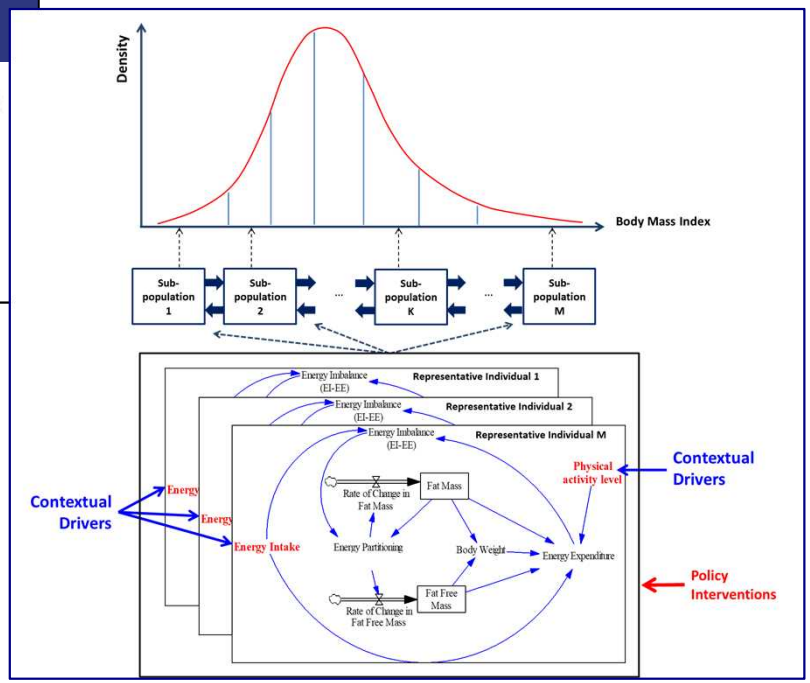


図. 個人レベルのBMIを人口レベルのBMIの動態に関連付けるシステム・ダイナミクスモデル

CAL POLY POMONA

（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した知見が科学的・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
栄養・代謝研究部

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

〇東京大学を中心とするコホートでは、健常人、肥満者、耐糖能異常者から採取したサンプルの解析を推進するとともに、それらのデータをもとにインスリン抵抗性を中心に解析を行った結果インスリン抵抗性に関連する腸内細菌の絞り込みに成功した。腸内細菌だけでなく腸内代謝産物が肥満や脂肪肝に関与していることが明らかとなった。（共同研究1件、学会発表3件）（臨床栄養研究部）

〇世界のNCD要因の分布と推移ならびに疾病負担に関する国際共同疫学研究に参加し、共著論文として原著論文がNature（1件）とLancet（3件）、eLife（1件）に掲載された。（国際栄養情報センター）

〇日本におけるNCD要因に対する薬物療法の効果の長期推移に関する原著論文が、国際誌に掲載された。（国際栄養情報センター）

〇国立保健医療科学院の研究者との共同研究として、歯科疾患実態調査の協力状況の評価および生活習慣要因と調査協力との関連について検討し、資料論文として国内誌に掲載された。（研究費獲得1件、論文発表8件）（国際栄養情報センター）

〇幼稚園児を対象に、食物摂取頻度調査結果から得られた栄養素摂取状況と1年後の発育について検討したところ、エネルギー摂取量が高い幼児は、１年後の発育が良いことが示された。

〇平成２６年国民健康・栄養調査のデータにより、子どもの食事の質と世帯所得との関連について検討したところ、学校給食のある小中学生では、世帯所得による食事バランスガイド遵守得点に差はみられなかったが、学校給食のない高校生では、世帯所得が低い生徒ほど食事バランスガイド遵守得点が低くなることが明らかとなった。（学会発表1件、論文発表2件）（栄養疫学・食育研究部）

〇災害時のニーズを把握するため、東日本大震災の調査結果を解析し、「物資」「情報」「人的資源」が必要であること、また、それらを回すための仕組みが必要であったことを明らかにし、国際誌で発表した。

災害時要配慮者（災害弱者）に焦点をあて、熊本地震における母子の食・栄養・健康問題に関するフォーカスグループインタビューにより乳幼児の食と健康の問題を明らかにし、国内誌で発表した。

〇海外の好事例としてイタリアにおける災害支援の事例を収集し、各設備がパッケージとして備蓄され、短時間で避難所を設営し温食を提供する仕組みであることを国内誌で発表した。

〇東日本大震災被災者コホートの検討において、乳製品の摂取と高血圧有病率に負の関連を認め、この関連が仮設住宅・避難所居住者で強く見られたことを報告し、原著論文として国際誌に採択された。（研究費獲得5件、論文発表8件）（国際栄養情報センター）

〇総エネルギー消費量および身体活動レベルとその後の体重変動との関係から、総エネルギー消費量からエネルギー必要量を求める際に考慮すべき点を明らかにした。（論文発表2件）（栄養・代謝研究部）

〇個人別の栄養素等摂取量の把握が実施されている、平成7～平成30年（1995年～2018年）の 国民栄養調査（1995年～2002年）ならびに国民健康・栄養調査（2003年～2018年）から、調査協力者総数、栄養摂取状況調査と身体状況調査への協力率等の変遷を性・年齢など考慮して解析した。また、非対面式の食事調査の妥当性・ユーザビリティーに関する文献レビューを行った。（外部資金1件、学会発表1件）。（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

○下記に委員として参画した。

厚生労働省健康局　国民健康・栄養調査企画解析検討会構成員
厚生労働省医薬・生活衛生局　薬事・食品衛生審議会臨時委員
厚生労働省健康局　自然と健康になれる持続可能な食環境づくりの推進に向けた検討会　構成員
文部科学省科学技術・学術審議会　資源調査分科会　食品成分委員会作業部会構成員
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ｸﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ　専門委員
農林水産省消費・安全局　食育推進会議　委員（栄養疫学・食育研究部）

国際保健統計

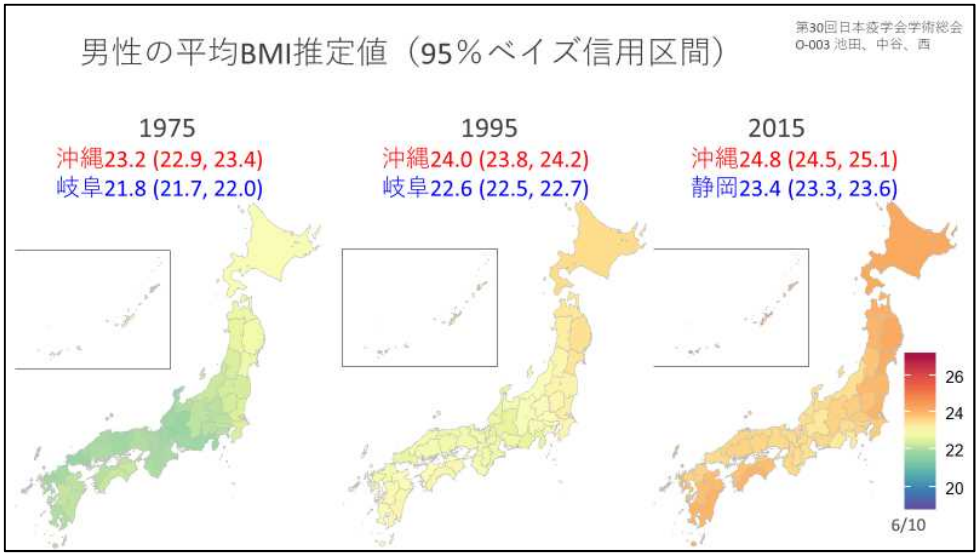
1(2)ア　日本人の健康・栄養状態をモニタリングする手法を確立するための研究

国民健康・栄養調査データに時空間的統合解析手法を応用し、NCD代謝要因の都道府県別平均値の長期推移と分布に関する一貫性かつ整合性のあるデータを作成し、地理・社会経済的格差の変遷を検討した。

2018～2020年度　文科基盤B
「NCD関連要因の推移と格差に関する大規模保健統計データの時空間的統合解析」

【研究班構成】
研究代表者：池田奈由
研究分担者：西　信雄、中谷友樹（東北大）

2020年国際疫学会（オーストラリア・9月）に演題登録、COVID-19で来年に延期



東北大学

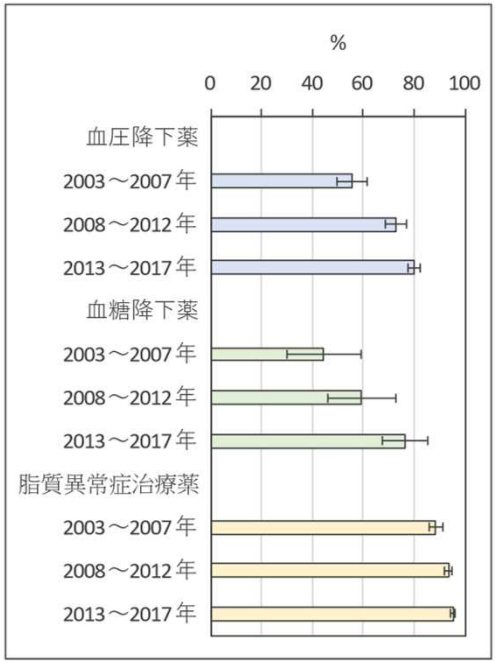
WCE 2021
WORLD CONGRESS OF EPIDEMIOLOGY
3–6 September 2021 | Melbourne, Australia

論文準備中

B1(2)ア　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研究

国民健康・栄養調査を活用して、高血圧、糖尿病、脂質異常症の薬物療法の効果を検討したところ、国レベルで長期的に改善していた。高血圧と糖尿病では、医薬品開発や健診と医療の連携強化を通じた患者の受療行動の向上により、さらなる改善が可能であることが示唆された。

図：薬物療法の有効カバレッジ



Journal of Health Services Research & Policy

Effective coverage of medical treatment for hypertension, diabetes and dyslipidaemia in Japan: An analysis of National Health and Nutrition Surveys 2003–2017

Nayu Ikeda, Nobuo Nishi, Takehiro Sugiyama, Hiroyuki Noda, Mitsuhiko Noda　Show less

First Published October 15, 2020 | Research Article | Check for updates

https://doi.org/10.1177/1355819620949574

IF 2.571

国立国際医療研究センター、大阪大学、国際医療福祉大学病院の研究者との共同研究

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。

nature

Letter | Open Access | Published: 08 May 2019

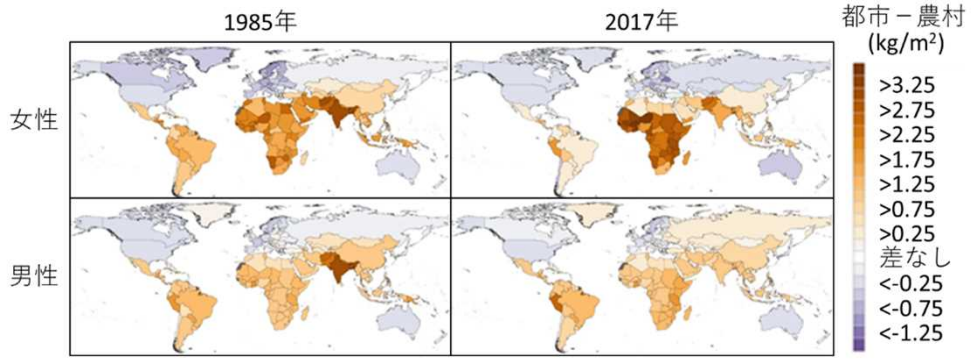
Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)

Nature **569**, 260–264(2019) | Cite this article

NCD·RisC Risk Factor Collaboration

図：成人BMI平均値の都市部と農村部の間の差



ネイチャー（IF 42.778）

世界の成人肥満増大の主な要因は農村人口のBMI上昇

国際保健統計

1(2)ア　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研究

国際栄養協力若手外国人研究者招へい事業による招へい研究者との共著で、フィリピン国民栄養調査に関する査読論文(総説)が、国際誌に掲載された。

International Journal of
Epidemiology

Data Resource Profile: The Philippine National Nutrition Survey (NNS)

Chona F Patalen ✉, Nayu Ikeda, Imelda Angeles-Agdeppa, Marina B Vargas, Nobuo Nishi, Charmaine A Duante, Mario V Capanzana

International Journal of Epidemiology, Volume 49, Issue 3, June 2020, Pages 742–743f,
https://doi.org/10.1093/ije/dyaa045
Published: 15 May 2020　**Article history ▾**

IF 7.707

2018年度招へい研究者
Chona F Patalen氏
(フィリピン科学技術局　食品・栄養研究所)

Republic of the Philippines
Department of Science and Technology
FOOD AND NUTRITION RESEARCH INSTITUTE

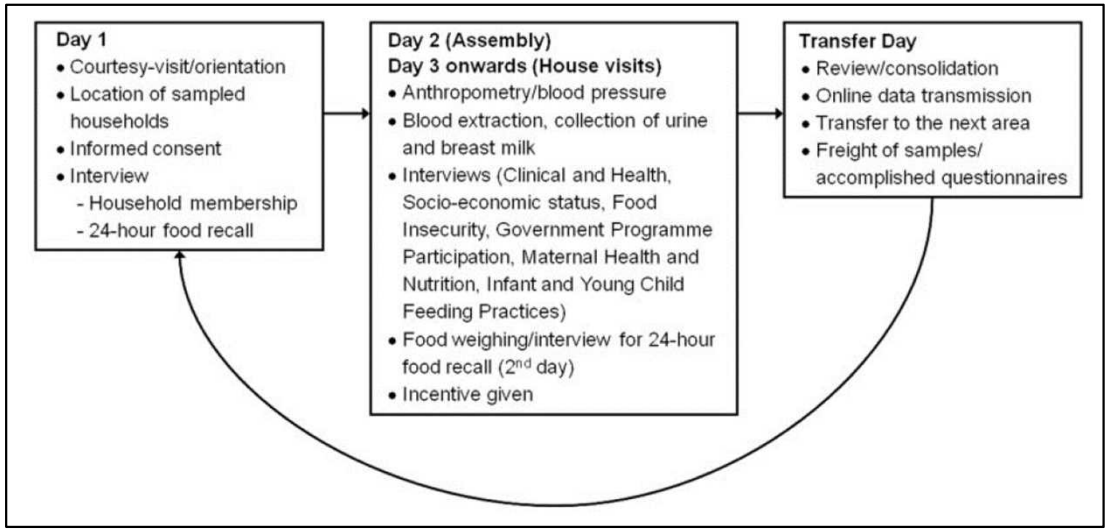
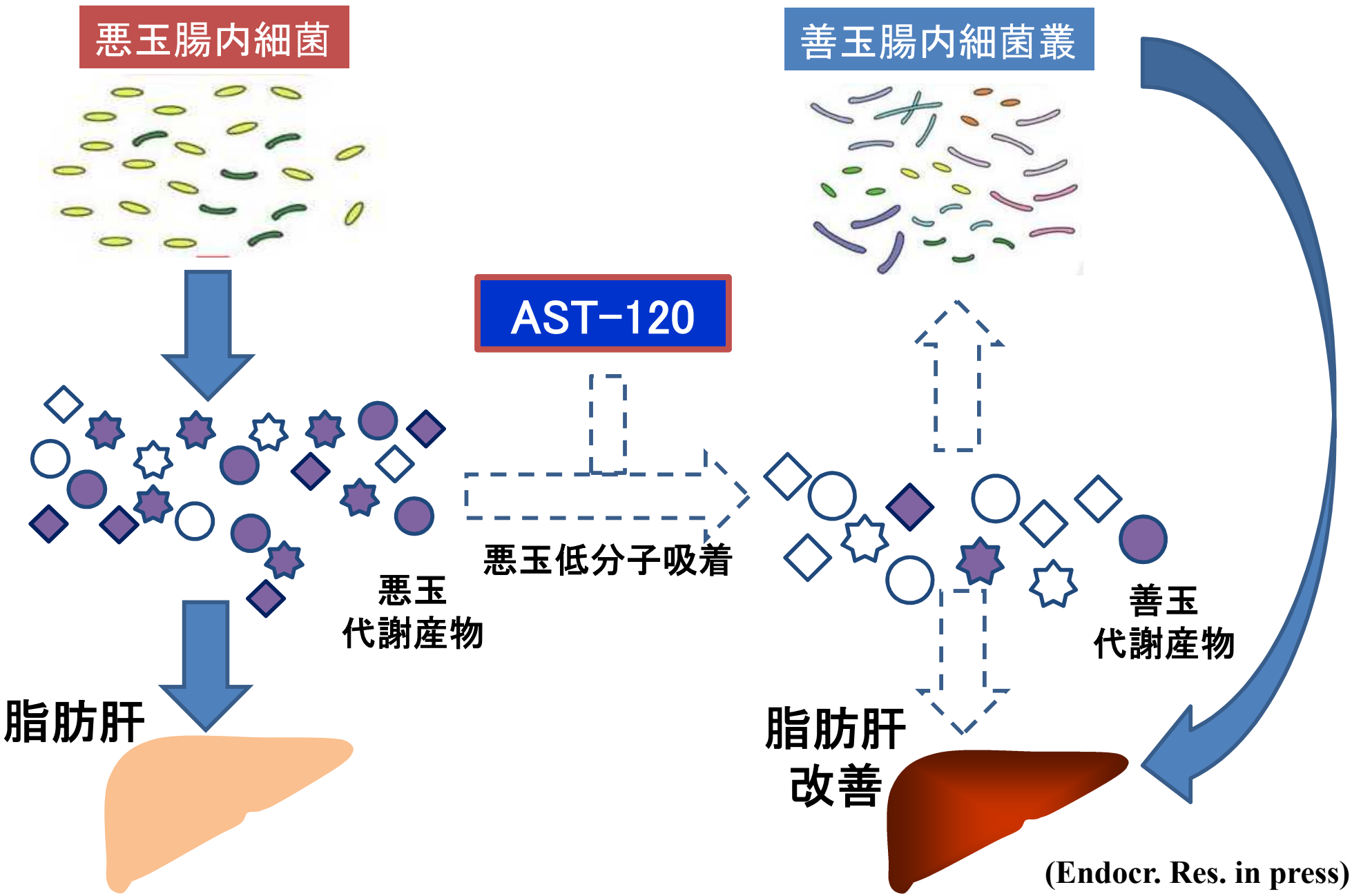


図: フィリピン国民栄養調査のデータ収集作業の流れ

AST-120の脂肪肝抑制メカニズム



(Endocr. Res. in press)

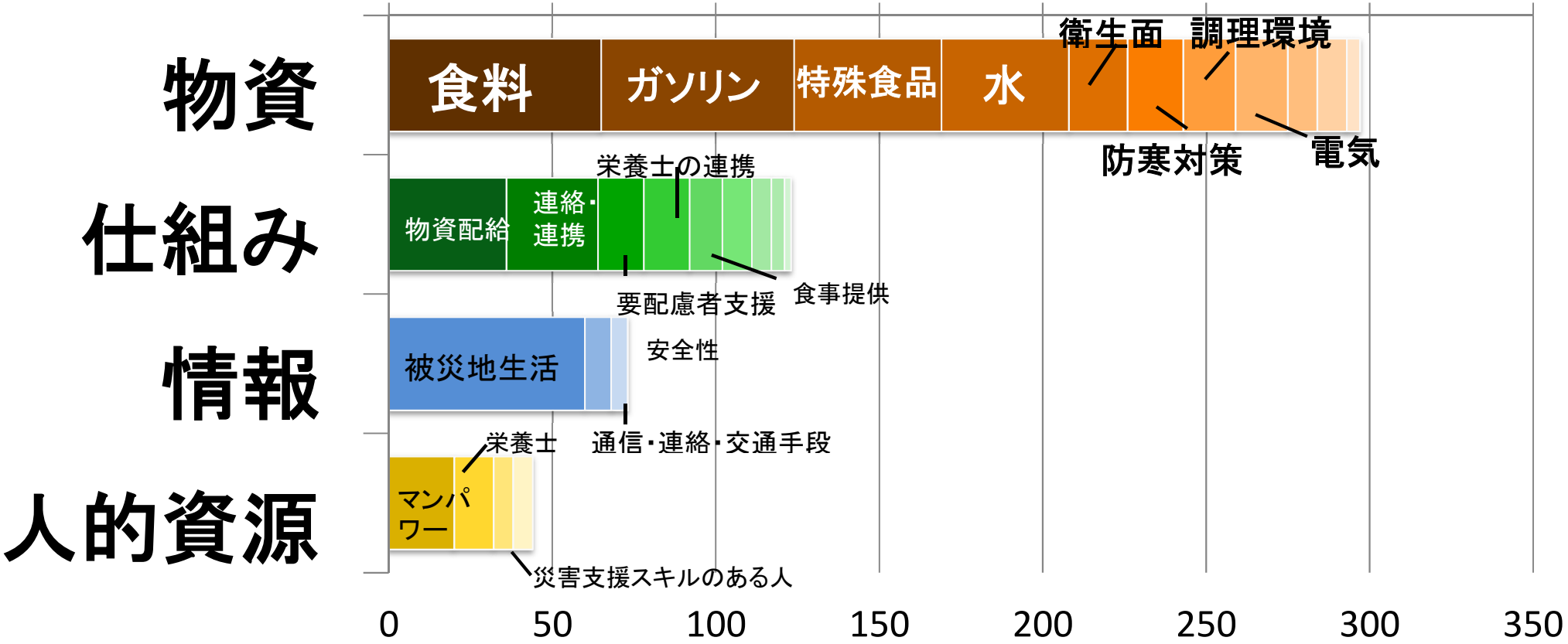
国際災害栄養

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

【エビデンス】

災害時に欲しかった支援についての解析

- 東日本大震災の被災3県栄養士会会員を対象とした郵送調査。欲しかった支援を質的に分析（発災1.5年後、n=435）
- **被災地では食料が不足、食べ物に困らない仕組みも必要であった**



Harada M, Tsuboyama-Kasaoka N et al., IJERPH, 2020（IF=2.85）

国際災害栄養

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

【エビデンス】

熊本地震における母子の課題に関する質的調査

- 熊本地震被災地の行政栄養士等を対象とした母子の食・栄養・健康問題に関するフォーカスグループインタビュー(3グループ、22人)。
- 母子の課題には共通点が多かったが、被害状況が異なる地域で違いも認められた。

被害が甚大な地域 (一部抜粋)		周辺の地域 (一部抜粋)
食事確保困難 乳幼児のミルク アレルゲン除去食 離乳食	初期	食事確保困難 乳幼児のミルク アレルゲン除去食 離乳食
食べ慣れた食事への安心感		
子どもの肥満増加	中長期	子どもの肥満増加
		不安による子供の食欲不振

・厚労科研班から出されるマニュアルに反映される予定
・内閣府、兵庫県等の様々なガイドラインに活用されている

濱田, 笠岡（坪山）, 小児保健研究, *2020*

NIBIOHN

国際災害栄養

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

【エビデンス】

自然災害後の避難所における食事・栄養の改善要因

・避難所の食事を改善する要因についての文献レビュー。PubMed・J-STAGEにて、「災害」AND「避難所ORキャンプ」AND「栄養OR食品OR食事」をキーワードとして検索した(256件→7件)。

・「規模や施設」「食事の提供方法や内容」「専門家との連携」「避難所間の連携」が抽出された。

因子	食事の量	食事の質	出典
避難所の規模や設備			
大きすぎない規模	↑	→	Tsuboyama-Kasaoka, N. et al. 2014 佐々木ら, 2012
ガス	-	↑	Tsuboyama-Kasaoka, N. et al. 2014
水	-	→	Tsuboyama-Kasaoka, N. et al. 2014
電気	-	→	Tsuboyama-Kasaoka, N. et al. 2014
避難所における食事の提供方法や内容			
調理環境	↑	↑	Tsuboyama-Kasaoka, N. et al. 2014
食事提供回数	-	↑	原田ら, 2017
おかず(主菜または副菜)	-	↑	原田ら, 2017
補食の利用	↑	↑	森下ら, 1997
炊き出し	↑	↑	原田ら, 2017
栄養士による献立作成	-	↑	原田ら, 2017
弁当	↑	↑	三原ら, 2019
専門家との連携			
学校給食センター	-	↑	笠岡(坪山)ら, 2014
自衛隊	-	↑	笠岡(坪山)ら, 2014
栄養士による献立作成	-	↑	笠岡(坪山)ら, 2014
避難所間の連携			
調理や支援物資の貯蔵・管理の協力	-	↑	笠岡(坪山)ら, 2014

7報全て日本からの論文。うち71%が当研究室の論文。

Miyagawa N. Tsuboyama-Kasaoka N, Nishi N, et al. Jpn. J. Nutr. Diet. 178(Supplement), 2020

国際災害栄養【エビデンス】

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

海外の好事例:イタリアの避難所における食・生活支援

- イタリアの地方自治体、ボランティア団体における災害支援の事例を収集した。
- キッチンカー、食堂、ベッド、トイレ、シャワー、テントがパッケージとして備蓄され、短時間で避難所を設営し温食を提供する仕組みであった。

笠岡（坪山），日本災害食学会誌, *2020*

（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

収去試験に関する業務及び関連業務

○健康食品の使用状況・販売状況、健康被害状況、科学的根拠の有無等の調査から、茶カテキン（EGCG）に着目した。廃用性骨粗鬆症モデルマウスにおけるEGCG摂取は重力低下に起因する骨密度低下を抑制する可能性が示唆された。一方、安全性評価では顕著な影響は認められなかった。

○健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発において、10-100uMクロロゲン酸、1-10μMリナロールはマウス肝臓初代培養細胞のCYP3A4活性を対照の200%程度にまで増加させたが、個体による応答性の差が大きかった。

○戦略的イノベーション創造プログラム研究における食事調査では、健康食品の利用者は625名のうち153名（24.5%）であり、そのうち18名（11.8%）は医薬品を併用していることが明らかになった。

○これらの研究結果は、健康食品の安全性・有効性の科学的根拠として、健康食品による健康被害の未然防止や健康の保持増進につながるものと考える。（論文発表件数5件、学会発表9件、研究費獲得件数4件）

○「健康食品」の安全性・有効性情報サイトへのアクセス数は約18,000件/日。Twitter、Facebookのアクセス数は約14,000件/日。相互作用の新規追加情報は150件/年。これらは規定の目標値を超えた。

○「健康食品」の安全性・有効性情報サイトへの情報追加は、新規387件、更新305件であった。

○「健康食品」の安全性・有効性情報サイトの書籍、新聞等による引用は多数。（食品保健機能研究部）

○消費者庁セカンドオピニオン事業で機能性表示食品の関与成分を中心に100件/年の健康食品で使用される素材や成分に関する情報収集や評価を行った。（食品保健機能研究部）

○健康食品関係のリスクコミュニケーション8件。

○学会シンポジウムや招待講演6件。

○（論文発表3件、学会発表5件、研究費獲得件数6件、受託事業等獲得件数5件、政府委員会派遣回数4回）（食品保健機能研究部）

4.B.1.(3). ア

閉経後モデル動物における健康食品に含まれる素材および成分の安全性・有効性評価

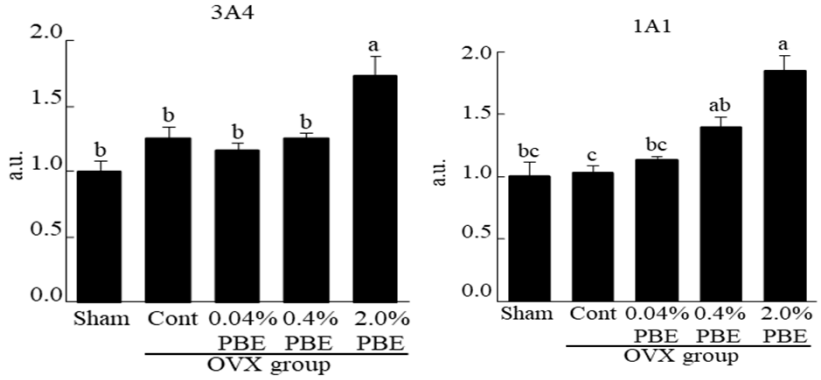
健康食品の利用度、健康被害状況、科学的根拠の有無等を調査し評価対象を決定

対象：エゾウコギ、甘草、葛の花由来イソフラボン、松樹皮、茶カテキン成分 等

ヒトの１日摂取目安量、10倍量、50倍量等の健康食品素材・成分をマウスの摂取量に換算し、正常雌性マウス及び閉経後モデルマウスにおいて安全性・有効性を評価。

安全性評価

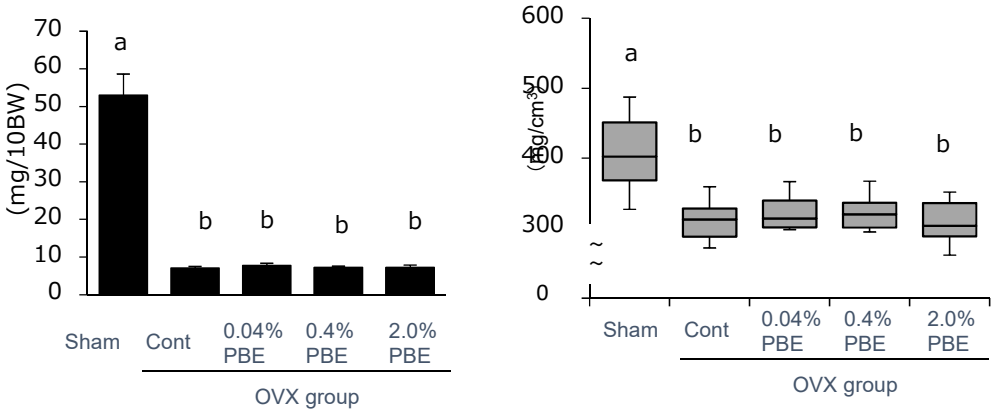
肝臓薬物代謝酵素活性
（医薬品との相互作用の観点から検討）



有効性評価

子宮重量
エストロゲン様作用

骨密度
エストロゲン様作用



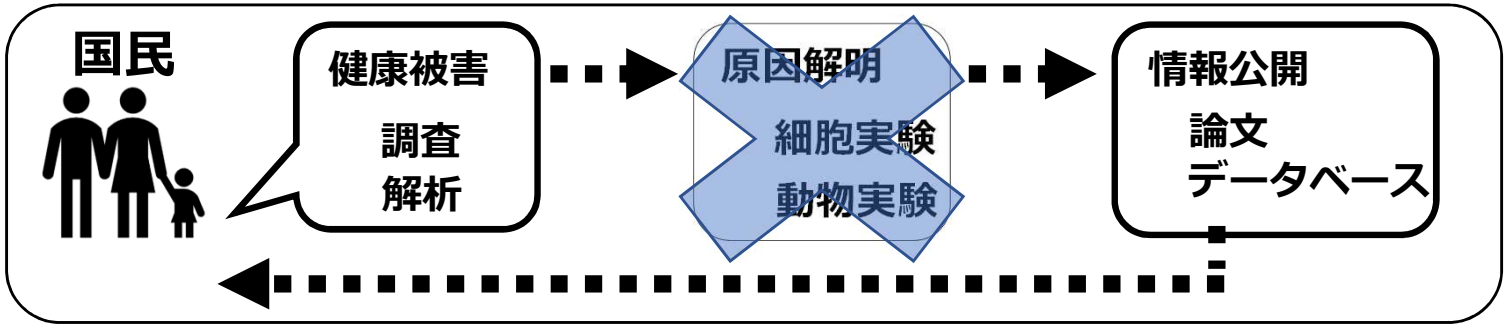
(Kondo, Tousen et al. ***J Food Sci.*** . 2020. 85(6): 1956-1962.)

- 対象としたすべての健康食品素材・成分について、ヒトで推奨されている量では、閉経後モデルマウスにおける肝臓薬物代謝酵素活性への作用及びエストロゲン様作用は認められなかった。
- ヒトで推奨されている50倍量摂取により、甘草抽出物では肝臓薬物代謝酵素活性及びエストロゲン様作用が認められた。
- 閉経後モデルマウスでは一部の薬物について、エゾウコギ、甘草及び松樹皮抽出物の過剰摂取に注意が必要な可能性が示された。

〇健康食品に含まれる素材および食品成分の安全性・有効性関する基礎的なエビデンスを提供することで、健康食品による健康被害の未然防止・健康食品の適正利用に貢献。
〇今後は食品衛生法における健康被害による届け出が必要な新規指定成分等への提言を目指す。

4.B.1.(3).ア：
健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発に関する研究

健康食品が関与する被害情報と健康食品に関する科学的な原因解明はされておらず、
安全性を確保する仕組みを早急に整える必要がある



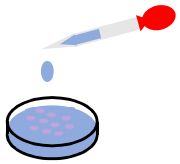
1年目　健康食品の調査（データベース調査）

国立健康・栄養研究所の「「健康食品」の安全性・有効性情報（HFnet）」等のデータベースを用いて、
肝臓薬物代謝酵素および肝機能指標への影響がある健康食品素材・成分を抽出

2年目　肝細胞を用いた健康食品の安全性評価

マウス肝細胞による評価 → 肝機能指標および肝臓薬物代謝酵素への影響

細胞試験から、肝機能などに影響を及ぼす可能性のある健康食品成分を選別する



3年目　生体位における健康食品の肝臓薬物代謝に着目した安全性評価

肝臓への影響に焦点を当てた健康食品の安全性評価系を構築する

健康食品による健康被害の未然防止につながる

4.B.1.(3).ア：
健康サポート薬局機能に対するニーズ調査

投稿
準備中

NIBIOHN

目的：健康サポート薬局は医薬品の処方だけでなく、食事・栄養指導、健康食品の利用も含めた総合的な健康サポート機能が期待されているが、その認知度およびニーズについてインターネット調査を行った。

対象：20歳～89歳の男女　10,000名（配信数：174,351名）

■ 健康サポート薬局の認知度: 11.8%

健康サポート薬局の機能に対するニーズ	利用したことがある・利用している	（利用したことはないが）今後利用してみたい	利用したくない	わからない・どちらでもない
お薬の処方	2.2	51.0	9.5	37.4
処方されたお薬の説明（お薬同士の飲み合わせも含む）	1.7	52.0	11.3	35.0
自身でお薬を購入する際の相談	1.4	48.3	12.8	37.6
自身で購入したお薬の説明（お薬同士の飲み合わせも含む）	1.4	48.7	12.6	37.2
お薬が原因と思われる体調不良の相談	1.3	48.9	12.4	37.5
病気の説明・相談	1.3	43.4	15.6	39.7
健康状態の相談	1.5	44.0	15.4	39.1
普段の食事・栄養相談	1.2	38.9	17.2	42.8
健康食品・サプリメントの利用に関する相談	1.2	32.6	23.8	42.4
健康食品・サプリメントと薬との飲み合わせ（相互作用）の相談	1.1	35.4	22.8	40.7
健康食品・サプリメントが原因と思われる体調不良の相談	1.0	31.6	23.5	43.8
禁煙や禁酒の相談	0.9	14.9	36.7	47.5
営業時間外の問い合わせ	1.0	22.4	27.3	49.3
在宅医療・介護の相談	0.7	21.0	25.6	52.7
その他	6.0	30.0	20.0	44.0

「健康サポート薬局」の認知度は低く、医薬品に関するニーズが高い

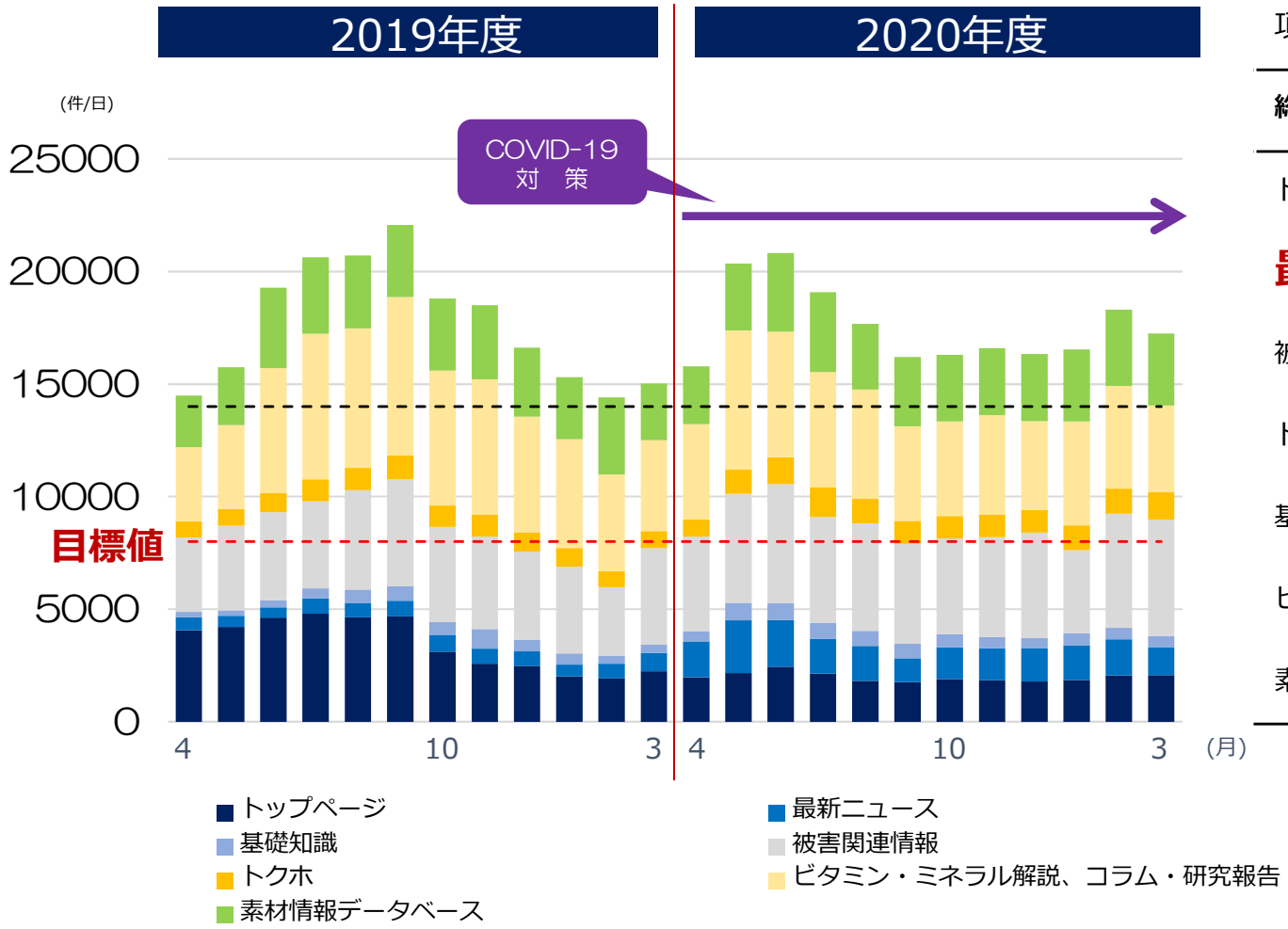
消費者による健康サポート薬局機能の理解と活用が
健康食品の適切な利用と医薬品との相互作用による健康被害の未然防止に寄与する

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

目標値：8,000件/日

NIBIOHN

■ アクセス数の推移



■ アクセス数の内訳

項目	2019年度	2020年度
総アクセス	(件/日) **17,628**	**17,597**
トップページ	3,451	1,987
最新ニュース	635	**1,570** ↑
被害関連情報	3,953	**4,626** ↑
トクホ	867	**1,073** ↑
基礎知識	468	**592** ↑
ビタミン/コラム	5,213	4,645
素材情報データベース	3,042	**3,104** ↑

アクセス数
約**18,000件**/日

COVID-19予防に関する根拠ない誤った情報の制御対策
最新ニュース｜前年比 約**250**%アクセス 上昇

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

目標値：
50件/年
（相互作用情報）

NIBIOHN

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

HFNet

「健康食品」の安全性・有効性情報

Information system on safety and effectiveness for health foods

栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ |

トップへ | 最新ニュース | 基礎知識 | 被害関連情報 | コラム・研究報告 | 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：61,153,111 件

ここに調べたい文字を入力 | 掲載情報内の検索

最新ニュース

新規 **120**件

一覧へ：全 2109 件

- 【機能性表示食品】届出情報18件を公開（消費者庁） [2021/05/21]
- 【トクホ】許可商品1件を公表（消費者庁） [2021/05/21]
- 【被害関連情報】2021年5月更新情報一覧（更新中） [2021/05/21]
- 【素材情報データベース｜更新】2021年5月掲載情報一… [2021/05/20]
- 【素材情報データベース｜新規】2021年5月掲載情報一… [2021/05/20]
- 【新型コロナ|一覧】注意喚起情報一覧（更新中） [2021/05/19]

■ 関連省庁と連携の上、情報作成

- 厚生労働省
- 消費者庁

基礎知識

新規 **4**件

一覧へ：全 27 件

- その情報は「確かな情報」ですか？（Ver.210415） [2021/04/15]
- 「素材情報データベース」と掲載情報の選定基準（Ver… [2021/03/26]
- 健康食品の「有効性」情報の見極め方 ～信頼できる確… [2021/03/26]
- 消費者向け：「健康食品手帳」の紹介 [2020/09/09]
- 指定成分等について（Ver.200601） [2020/06/01]

被害関連情報

新規 **207**件

一覧へ：全 2768 件

- 【注意喚起｜海外】テトラヒドロカンナビノール（THC）… [2021/05/21]
- 【注意喚起｜海外】表示していないアレルゲン（乳）を… [2021/05/18]
- 【注意喚起｜国内】食品表示法に基づく指示を公表（消… [2021/05/18]
- 【注意喚起｜国内】景品表示法に基づく措置命令を公表… [2021/05/18]
- 【注意喚起｜海外】医薬品成分（DMAA）を含む製品の自… [2021/05/14]

特定保健用食品/その他解説

新規 **34**件
更新 **9**件

- 特定保健用食品の商品情報［全392件］
- 「特定保健用食品（トクホ）の上手な利用法」
- ビタミンについての解説［全14件］
- ミネラルについての解説［全12件］
- コラム・研究報告［全23件］

素材情報データベース

新規 **22**件
更新 **252**件

一覧へ：全 925 件

あ | か | さ | た | な | は | M-R | S-Z

- ここに紹介している情報は、現時点（最終更新日時）で調査できた素材(原材料)に関する科学論文情報で…安全性・有効性の情報ではありません。

相互 **150**件

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

目標値：
評価100件/年

NIBIOHN

セカンドオピニオン事業｜消費者庁

レビュー依頼

消費者庁

食品表示対策課

医薬基盤・健康・栄養研究所

- セカンドオピニオンリーダー
- 専門家

専門意見を踏まえ
措置決定

レビュー
100件/年

実績

【年間計画】**63**件
【事件措置】**37**件

機能性表示食品等
（事業者による適切な表示・広告）

内容強化

[開設当初の主目的]
安全性情報の提供

有効性
情報

安全性
情報

効果的な情報提供

・消費者
・専門職
（医師、薬剤師、管理栄養士、アドバイザリースタッフ）

有効性に関する科学的根拠を精査し、適切な情報提供を行うことにより、
根拠ない製品の流通・購入の防止および乱用防止に貢献

（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：AI栄養研究、身体活動研究部

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

〇地域在住高齢者を対象とした運動や栄養を中心とした介護予防・健康づくりプログラムの作成及び効果検証やその追跡研究、食品摂取量を調査する手法の妥当性検証に関する研究を実施し、成果を論文等で公表した（学術論文６報）。

〇プレフレイル（働く世代からのフレイル）対策の確立を目指す、大阪府健康格差解決プログラム促進事業を実施した。フレイル教育啓発事業（2回）、市民向けオンライン講座（1回）、フレイル測定事業(2市)、フレイル介入事業（１市）を実施し大阪府のフレイル予防プログラムの作成・普及のための研究および市レベルでの導入支援を実施し、働く世代のフレイル該当率やその関連要因に関する知見を論文化した。

〇また、フレイル評価ツールの開発および、フレイル予防プログラムのアップデートなどを実施した。（学術論文1報）（身体活動研究部）

〇マイクロバイオーム推進枠交付金を通して、若手の特別研究員2名、研究技術補助員を2名雇用した。大腸がん誘発物質であるコリバクチン産生腸内細菌と緑茶の摂取量との関連を論文化するとともに、フレイルバイオマーカーの探索などのシナジー研究を実施し、一定の成果を上げた。（受入人数4名、研究論文２報）（身体活動研究部）

〇特別研究員を2名、厚生労働省栄養技官を研究員として受け入れ、健康日本21（第二次）分析評価事業の推進及び国民健康・栄養調査の活用研究に従事させた（栄養疫学研究部）。

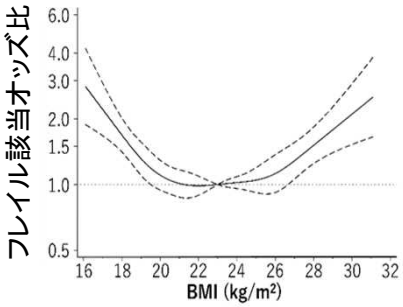
〇健康・栄養研究における代謝関連エビデンスの向上に向けて、代謝知識基盤としての代謝モデル構築、代謝シミュレーション技術の開発ならびに代謝に関連する文献知識整理技術の開発を行った。栄養の取り込みを考慮した細胞内外の状態シミュレーションについては論文化し、言語処理技術については健康・栄養分野のキーワードへの展開を実施した。（論文発表1件、研究費獲得3件）（AI栄養研究）

亀岡研究：フレイルと関連する要因の検討

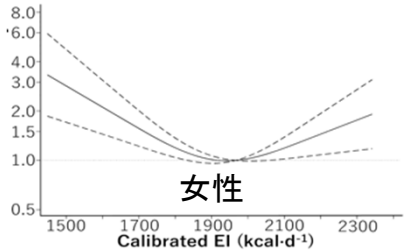
➢フレイル該当比が最も低いBMIは21.4-25.7kg/m^2
高齢者7191人の横断調査（Watanabe D, et al. *J Clin Med* 2020）

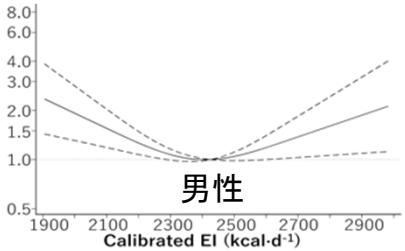
➢フレイル該当比が最も低いエネルギー摂取量は女性1900-2000kcal、男性2400-2500kcal
高齢者7022人の横断調査（Watanabe D, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020）

➢歩数が多い人はフレイル該当比が低い
➢1000歩（+10）多い人はフレイル該当比が15%(4000歩以上)-26%(4000歩未満)低い
高齢者3616人の横断調査(Watanabe D, et al. *J Am Geriatr Soc* 2020)

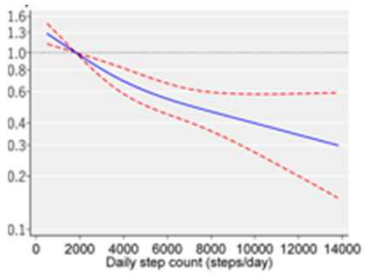


BMIとフレイル(KCL)





エネルギー摂取量とフレイル(KCL)



歩数とフレイル(KCL)

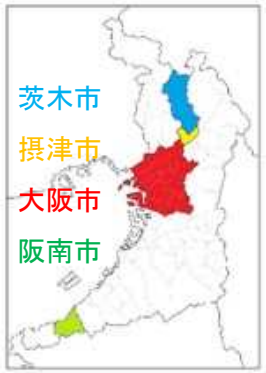
※KCL：基本チェックリスト。フェノタイプモデルでも同様の結果。

大阪府格差縮小プログラム

日本公衆衛生雑誌 JAPANESE JOURNAL OF PUBLIC HEALTH 日本公衆衛生学会

大阪府摂津市および阪南市における働く世代からのフレイル該当割合ならびにその関連要因

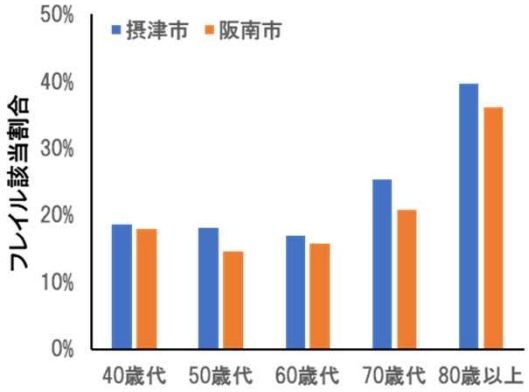
吉田司、渡邊大輝、中潟崇、山田陽介、黒谷佳代、澤田奈緒美、田中健司、岡林恵、島田秀和、瀧本秀美、西信雄、宮地元彦、阿部圭一



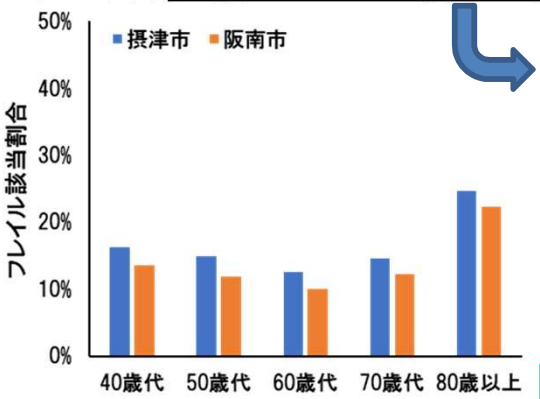
2018年度に調査実施　　2019年度に調査実施

- 40歳以上の摂津市民10,000人、阪南市民8,000人を性・年齢階級別人口構成で層化無作為抽出し無記名郵送調査(回答:摂津市5,809人、阪南市4,801人)
- 2種のフレイル評価(基本チェックリスト、簡易フレイル指標)
- 40歳代や50歳代でもフレイル該当者が存在
- 2市・2評価で共通してフレイルと関連した変数

年齢、主観的健康感、経済状況、主観的体力、睡眠、用語「フレイル」認知度



基本チェックリストによる評価



簡易フレイル指標による評価

- 良く知っている
- まあまあ知っている
- 聞いたことがある
- 知らない

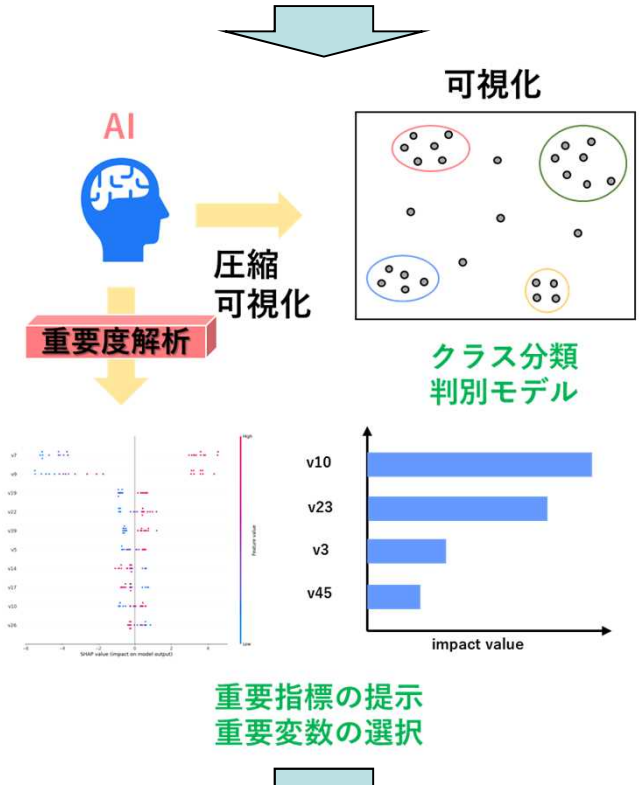
✓ 摂津市:22.0%
✓ 阪南市:34.7%
✓ フレイルと関連

啓発が予防につながる可能性

AI栄養の取組み

● AI解析技術開発

フレイル調査データ



重要指標の提示
重要変数の選択

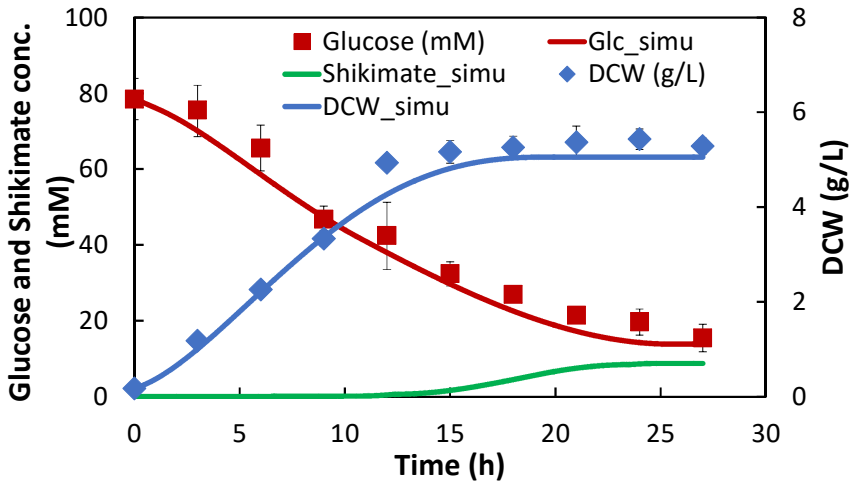
フレイル判定指標の抽出
（69項目から6項目に）

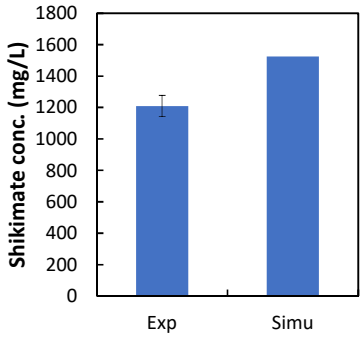
新たなフレイル判別指標の提案
調査負担の軽減

● 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)

NEDO New Energy and Industrial Technology Development Organization

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	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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、年齢階級別、人数、割合・総数・男性・女性、20歳以上	脂質異常症が疑われる人の割合	1	112
2	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	高血圧症有病者の状況・高血圧症有病者の状況、年齢階級別、人数、割合・総数・男性・女性、20歳以上	高血圧症有病者の割合を採用	1	112
3	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差・男性・女性、１歳以上（体重は妊婦除外）	身長の平均値	1	94
4	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差・男性・女性、１歳以上（体重は妊婦除外）	体重の平均値	1	94
5	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	BMIの状況・年齢階級、肥満度（BMI）別、人数、割合・総数・男性・女性、15歳以上（妊婦除外）	肥満_25以上の割合	1	110
6	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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・糖尿病が疑われる人の状況、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人の割合	1	112
7	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	血糖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者含む・含まない）	薬の使用者除外の平均値	1	84
8	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	血清LDLコレステロール値（Friedewald の式）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（コレステロールを下げる薬又は中性脂肪（トリグリセライド）を下げる薬の使用者含む・含まない）	薬の使用者除外の平均値	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

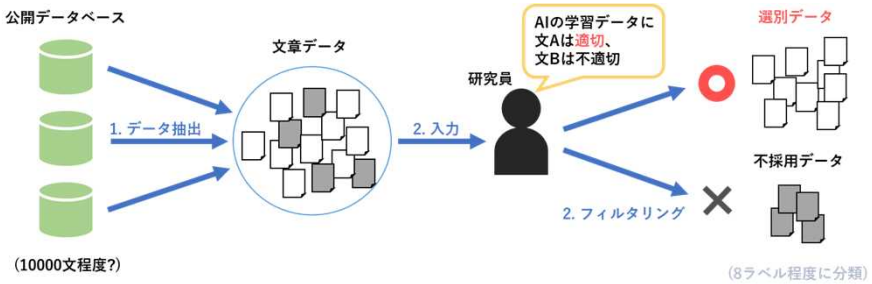
各種モデルの精度評価

	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

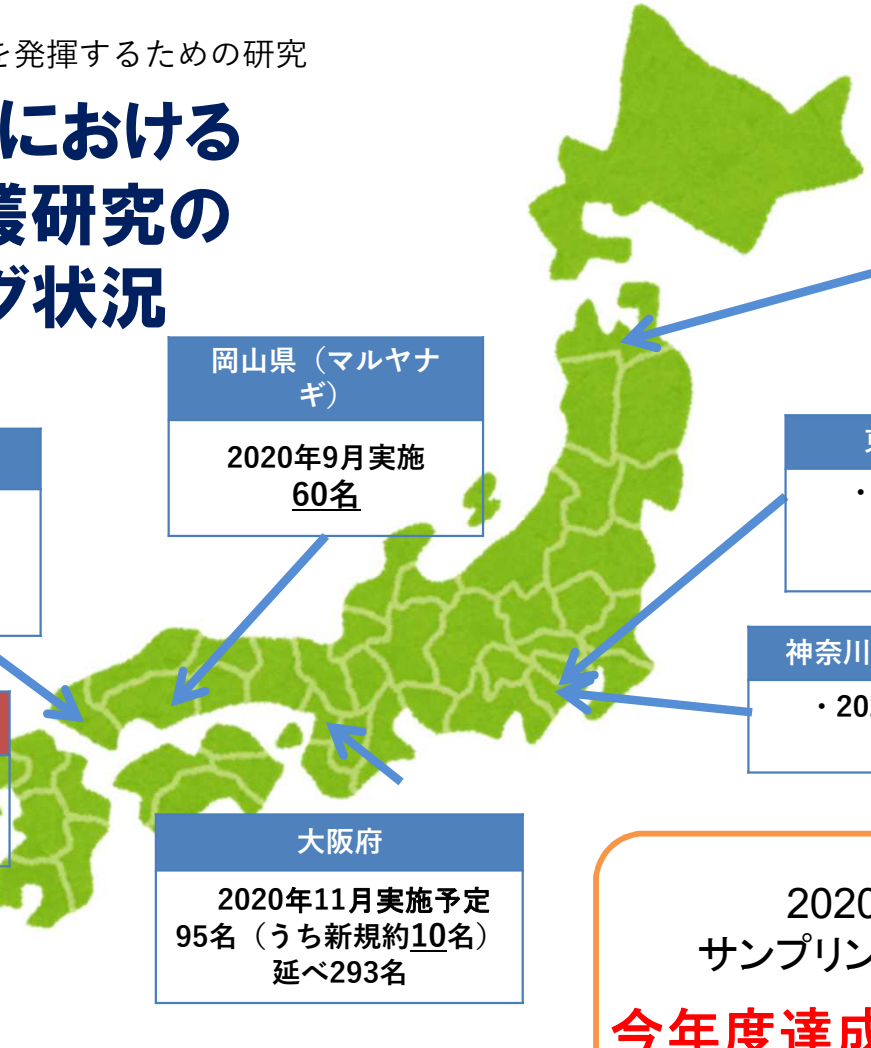
TEE相関指標

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

統合による相乗効果を発揮するための研究

2020年度における腸内細菌叢研究のサンプリング状況

國澤研・水口研
とのシナジー研究



青森県(弘前大)
- 2019年対象者分 約1000名
- 2020年9月調査実施 約540名

岡山県（マルヤナギ）
2020年9月実施
60名

山口県周南市
2020日9月実施
80名（うち新規13名）
延べ263名

東京都（JISS）
・2020年4月-現在
42名
延べ75名

神奈川県（日本製粉）
・2020年10月実施
50名

防衛省
2020年8-12月
約130名

大阪府
2020年11月実施予定
95名（うち新規約10名）
延べ293名

2020年度推進枠
サンプリング目標数：700名
今年度達成予定数：1845名

その他：
・追跡調査：新潟県南魚沼市や山梨県（はくばく）
・共同研究：大阪大学、神戸大学、京都大学・浜松医科大学、静岡県立大学、立教大学、千葉大、慶応大、岡山県立大・立命館大学・山口県立大学・長崎大学等

2. 法律に基づく事項
(1)国民健康・栄養調査に関する事項

評価軸

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

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価(①、②、③)

モニタリング指標

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

関連する研究部: 栄養疫学・食育研究部

主な業務実績等

国民健康・栄養調査に関する事項

〇コロナウイルス感染症対策のため、令和2年国民健康・栄養調査が実施されなかったが、オンライン食事調査入力システムである「食事しらべ」のアップデートは予定通り行った。（栄養疫学・食育研究部）

〇令和元年国民健康・栄養調査での社会環境の整備に関する調査項目の目的は外食、弁当・惣菜、配食、サプリメント等の利用状況の把握、食習慣に関する行動変容のステージの状況の把握、健康な食生活に関する情報源の把握、運動習慣に関する行動変容のステージの状況を明らかにすることであった。上記の解析方針を踏まえた計165表の集計結果を、令和2年8月の国民健康・栄養調査企画解析検討会に合わせて提出した。令和2年10月28日に厚生労働省から調査結果の概要が公表され、令和2年12月に報告書が公表され12月中に集計に用いた登録データを提出した。（栄養疫学・食育研究部）

〇平成28年国民健康・栄養調査結果を用い、日本標準食品成分表に収載されていない遊離糖類の摂取量推計を実施し、日本人における貴重なデータが得られた。（研究費獲得1件、論文掲載8件）（栄養疫学・食育研究部）

〇下記の検討会構成員として、専門的立場から提言を行った。

・国民健康・栄養調査企画解析検討会構成員

・国民健康・栄養調査企画解析ﾜｰｷﾝｸﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ構成員

・文部科学省科学技術・学術審議会　資源調査分科会　食品成分委員会　作業部会構成員

・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ｸﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ専門委員

・農林水産省消費・安全局食育推進会議委員

・令和3年3月に改定された「妊産婦のための食生活指針」の策定に貢献した。（栄養疫学・食育研究部）

国民健康・栄養調査に関する事項　【達成度】100%

令和元年調査での社会環境の整備に関する調査項目

【目的】
次期健康づくり運動の計画を見据えた社会環境の整備に関する実態把握

平成31年１月17日国民健康・栄養調査企画解析検討会

【生活習慣調査】

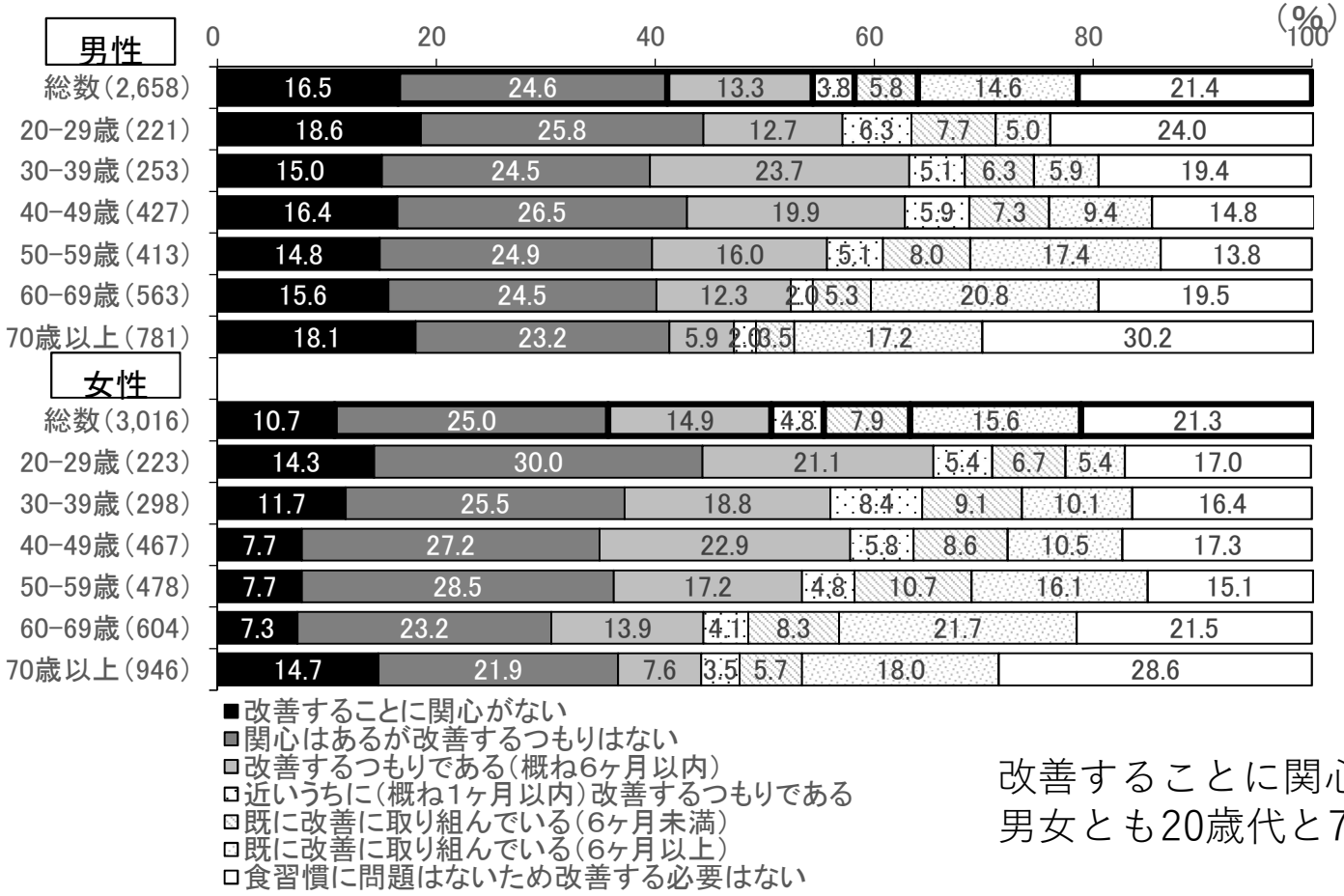
- 外食、弁当・惣菜、配食、サプリメント等の利用状況
- 食習慣に関する行動変容のステージの状況
- 健康な食生活に関する情報源
- 運動習慣に関する行動変容のステージの状況

国民健康・栄養調査に関する事項　【達成度】100%

令和2年10月28日　厚生労働省発表
令和元年度国民健康・栄養調査　概要
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_14156.html

食習慣改善の意思（20歳以上、性・年齢階級別）

問：あなたは、食習慣を改善してみようと考えていますか。



改善することに関心がない者の割合は、男女とも20歳代と70歳以上で多い

国民健康・栄養調査の機能強化及びデータ活用に資する研究

遊離糖類摂取量が多い人ほど微量栄養素摂取量が少なくなる傾向
成人では、遊離糖類摂取量が最も少ない群でもいくつかの微量栄養素摂取量が少なくなる傾向があった

平成28年国民健康・栄養調査参加者　小児2909人（1～19歳）、成人16,545名（20歳以上）数値は調整済み平均値/1000kcalとSE

小　児	<2.5%E n=620	2.5～<5%E 849	5～<10%E 996	≥10%E 454
n-6 PUFA (g)	5.5 0.1	5.4 0.1	5.2 0.1	**4.7 0.1**
n-3 PUFA (g)	1.1 0.0	1.0 0.0	1.0 0.0	**0.8 0.0**
食物繊維 (g)	6.4 0.1	6.7 0.1	**6.4 0.1**	**5.9 0.1**
ビタミンA (μg RAE)	295 16	312 14	268 13	266 19
ビタミンD (μg)	3.5 0.2	3.4 0.1	3.2 0.1	**2.6 0.2**
ビタミンE (mg)	3.4 0.0	3.4 0.0	3.2 0.0	**3.0 0.1**
ビタミンK (μg)	103 3	106 2	**94 2**	**81 3**
チアミン (mg)	0.57 0.01	0.56 0.01	**0.53 0.01**	**0.48 0.01**
リボフラビン (mg)	0.64 0.01	0.66 0.01	0.64 0.01	**0.60 0.01**
ナイアシン (mg NE)	14.1 0.1	14.3 0.1	**13.5 0.1**	**12.3 0.2**
ビタミンB6 (mg)	0.67 0.01	0.68 0.01	**0.64 0.01**	**0.59 0.01**
ビタミンB12 (μg)	2.9 0.1	2.7 0.1	2.6 0.0	**2.3 0.1**
葉酸 (μg)	146 2	150 2	**139 2**	**130 3**
パントテン酸 (mg)	3.3 0.0	3.4 0.0	**3.2 0.0**	**2.9 0.0**
ビタミンC (mg)	48.7 1.1	49.8 1.0	47.8 0.9	46.6 1.3
食塩 (g)	4.5 0.1	4.6 0.0	4.5 0.0	**4.2 0.1**
カリウム (mg)	1256 12	1312 10	**1258 9**	**1128 14**
カルシウム (mg)	296 5	317 4	317 4	**285 5**
マグネシウム (mg)	129 1	135 1	**127 1**	**115 2**
リン (mg)	562 4	578 3	**557 3**	**504 5**
鉄 (mg)	3.6 0.0	3.7 0.0	**3.5 0.0**	**3.3 0.0**
亜鉛 (mg)	4.7 0.0	4.7 0.0	**4.4 0.0**	**4.0 0.0**
銅 (mg)	0.58 0.00	0.59 0.00	**0.55 0.00**	**0.51 0.01**
マンガン (mg)	1.5 0.0	1.5 0.0	**1.4 0.0**	**1.3 0.0**

成　人	<2.5%E n=4,690	2.5～<5%E 5,004	5～<10%E 5,196	≥10%E 1,762
n-6 PUFA (g)	5.5 0.0	5.5 0.0	**5.3 0.0**	**4.8 0.0**
n-3 PUFA (g)	1.4 0.0	1.3 0.0	**1.3 0.0**	**1.1 0.0**
食物繊維 (g)	**7.8 0.0**	8.0 0.0	8.0 0.0	**7.6 0.1**
ビタミンA (μg RAE)	285 9	293 9	293 8	287 14
ビタミンD (μg)	4.6 0.1	4.4 0.1	**4.1 0.1**	**3.4 0.1**
ビタミンE (mg)	**3.6 0.0**	3.8 0.0	3.7 0.0	**3.4 0.0**
ビタミンK (μg)	141 1	136 1	**127 1**	**110 2**
チアミン (mg)	0.56 0.00	0.54 0.00	**0.52 0.00**	**0.48 0.00**
リボフラビン (mg)	0.65 0.00	0.66 0.00	0.67 0.00	**0.64 0.01**
ナイアシン (mg NE)	16.0 0.1	16.0 0.1	**15.5 0.1**	**14.3 0.1**
ビタミンB6 (mg)	0.74 0.00	0.74 0.00	**0.71 0.00**	**0.66 0.01**
ビタミンB12 (μg)	3.9 0.1	3.7 0.1	**3.5 0.1**	**3.2 0.1**
葉酸 (μg)	187 1	191 1	186 1	**175 2**
パントテン酸 (mg)	3.2 0.0	3.2 0.0	3.1 0.0	**2.9 0.0**
ビタミンC (mg)	65.9 0.6	68.1 0.6	67.1 0.6	**63.3 1.0**
食塩 (g)	**5.4 0.0**	5.6 0.0	5.5 0.0	**5.3 0.0**
カリウム (mg)	**1385 6**	1438 6	1429 6	**1353 10**
カルシウム (mg)	**255 2**	272 2	**286 2**	**279 3**
マグネシウム (mg)	152 1	155 1	154 1	**146 1**
リン (mg)	554 2	560 2	557 2	**523 3**
鉄 (mg)	**4.2 0.0**	4.3 0.0	4.3 0.0	**4.1 0.0**
亜鉛 (mg)	4.5 0.0	4.5 0.0	**4.4 0.0**	**4.0 0.0**
銅 (mg)	0.65 0.00	0.64 0.00	**0.63 0.00**	**0.59 0.00**
マンガン (mg)	2.0 0.0	2.0 0.0	1.9 0.0	**1.8 0.0**

・　：P for trend<0.001、**赤字**・**青字**：多重比較 P<0.001

Fujiwara A, Takimoto H et al. Eur J Nutr. 2020 and Br J Nutr. 2020 (online ahead of print)

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
【達成度】100%

1.厚生労働省健康局　国民健康・栄養調査企画解析検討会構成員（瀧本）→　令和2年12月に令和元年調査報告書公表
2.厚生労働省医薬・生活衛生局　薬事・食品衛生審議会臨時委員（瀧本）
3.厚生労働省健康局　自然と健康になれる持続可能な食環境づくりの推進に向けた検討会　構成員（瀧本）
4.文部科学省科学技術・学術審議会　資源調査分科会　食品成分委員会作業部会構成員（瀧本）→　令和2年12月に日本標準食品成分表（八訂）公表
5.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ｸﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ　専門委員（瀧本）
6.農林水産省消費・安全局　食育推進会議　委員（瀧本）→　令和3年3月に第4次食育推進基本計画公表ずみ
7.令和元年度子ども子育て支援推進調査研究事業「妊産婦のための食生活指針の改定案作成および啓発に関する調査研究」（研究代表者：瀧本）→　令和3年3月に厚生労働省から「妊娠前からはじめる妊産婦のための食生活指針」公表ずみ

（2）収去試験に関する業務及び関連業務

評価軸

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

評価指標

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

モニタリング指標

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

関連する研究部：食品保健機能研究部

主な業務実績等

収去試験に関する業務及び関連業務

〇今年度、収去試験は実施されなかったが、外部機関と共同して、特別用途食品2品目、特定保健用食品20品目、機能性表示食品80品目の買上調査を行い、関与成分等の含有量の確認試験を実施した。

〇一般財団法人食品薬品安全センターと共同で、穀物シリアルを調査試料とし、熱量、たんぱく質、脂質、炭水化物、食塩相当量、灰分、水分、カルシウム、鉄及び食物繊維を測定項目とした栄養成分分析の外部精度管理調査を実施した。（食品保健機能研究部）

〇消費者庁の特別用途表示の許可等に関わる申請に基づく試験業務を実施し、期間内に報告した（2件）。

〇消費者庁への特定保健用食品申請時の関与成分分析に関するヒアリング及び助言等については、消費者委員会と新開発食品調査部会の審査に係る資料精査等に関する請負業務に係る請負契約を締結し、適切に対応した（申請書類の事前確認5回、第一調査会6回出席、調査部会5回出席、調査報告書12報提出）。（食品保健機能研究部）

〇消費者庁から事業を受託し、2020年12月に公表された日本食品標準成分表八訂(2020年版)の改訂を踏まえ、栄養成分表示のための運用上の課題に対応するため、課題を整理し、対応方策の素案を作成した。（論文発表件数5件、学会発表1件、消費者庁事業1件、消費者委員会請負事業1件、行政からの問合せ対応12件）（食品保健機能研究部）

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**する。
（消費者庁通知（平成29年4月20日消食表第225号）に基づく準法定業務）

試験試料
(穀物シリアル)
- 作製
- 品質評価
  - ✓均質性
  - ✓安定性

各試験機関で
栄養分析

項目	公的機関 (55)		民間機関 (25)	
	適正	不適正	適正	不適正
熱量	49	5	20	2
たんぱく質	52	2	22	3
脂質	51	3	18	5
炭水化物	52	2	21	1
食塩相当量	53	1	22	2
カルシウム	41	1	14	4
鉄	37	5	16	1
食物繊維 ← new	36	0	11	0

2017～2018年度の調査結果を取りまとめて論文化

食品表示基準における栄養成分等の分析方法等に係る調査検討事業

栄養成分表示は公定法による分析値が基本だが、成分表からの計算値も可（推定値）

⇨ 成分表2015→2020で、定義や分析方法が変わって、収載値が大きく変動する成分あり

- ✓ たんぱく質、脂質、炭水化物：アミノ酸、脂肪酸、糖類から計算した組成成分値が主に
- ✓ 熱量：計算式の変更
- ✓ 食物繊維：難消化性でん粉が測定可能な方法に変更

【目的】栄養成分表示の公定法の改定のために以下を合わせた対応方策を検討

- ✓ 日本食品標準成分表2020年版（八訂）改訂への対応
- ✓ 運用上の諸課題への対応

① 食品成分表八訂(2020) 改訂

- ✓ 変更内容の整理
- ✓ 成分表と公定法の分析方法の違いを明確化

② 運用上の課題

- ✓ 受託分析機関や食品関連事業者にアンケートを実施（35機関）
- ✓ ワーキンググループを設置し対応法を検討

③ 有識者会議で議論し、対応方策素案を作成

- ✓ ヒアリング調査で実行可能性を確認（28機関）

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

〇“Regional Action Framework on Protecting Children from the Harmful Impact of Food Marketing in the Western Pacific”（WHO 2020）の日本語版を西太平洋事務局の栄養担当官の協力のもと出版した。COVID-19への対応についての課題と展望に関するWHO協力センター連携会議（2020年8月25日、WHO西太平洋地域事務局・Web開催）に出席した。第71回西太平洋地域委員会（2020年10月6-9日、WHO西太平洋地域事務局・Web開催）にWHO協力センターとしてオブザーバー出席した。（国際栄養情報センター）

〇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。本年度は要請なし。（国際栄養情報センター）

〇令和2年度国際協力若手外国人研究者招へい事業で予定していたモンゴルからの１名の受入れについて、新型コロナウイルスの感染拡大により中止した。新型コロナウイルスの感染拡大により海外からの訪問の受け入れが困難なため、台北医学大学（12月14日）やタイ・マヒドン大学（12月22日）と研究交流会をweb開催で実施した。（国際栄養情報センター）

〇2018年度国際栄養協力若手外国人研究者招へい事業による招へい研究者との共著によるフィリピン国民栄養調査に関する総説論文が、国際誌に掲載された。

〇アジア太平洋地域を中心とする研究機関との共同研究（交流含む）について、新規と継続を含め、15件実施した。（国際栄養情報センター）

〇昨年度の第9回アジア栄養ネットワークシンポジウムの抄録集を所内ホームページに公開した。来年度の第10回シンポジウムに向けてCOVID-19を踏まえたテーマ、および開催方法を検討中である。（国際栄養情報センター）

〇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、SDGsグローバル指標2.2.2.「５歳未満の子供の栄養不良の蔓延度」の集計について、厚生労働省からの問い合わせに対応した。（国際栄養情報センター）

国際栄養戦略 海外の保健政策担当者及び研究者の人材育成及び能力強化2ー年度計画（ウ）

令和2年度 国際協力若手外国人研究者招へい事業

新型コロナウィルスの感染拡大により、モンゴルからの1名の若手研究者の受入れを中止した。

海外研究機関との研究交流会（2件）

新型コロナウィルスの感染拡大で研修生等の訪問受け入れが困難なため、海外研究機関との研究交流会をweb開催で実施した。

1）台北医学大学 栄養学部. 台湾

実施日：2020年12月14日

参加者：参加者77名

台北医学大学：学生・研究者（34名）、健栄研：研究者（43名）

2）マヒドン大学 栄養研究所. タイ

実施日：2020年12月22日

参加者：参加者43名

マヒドン大学：学生・研究者（20名）、健栄研：研究者（23名）

NIBIOHN

国際栄養戦略 栄養・身体活動分野の国際シンポジウムの開催ー年度計画（オ）

- 令和元年度 第9回アジア栄養ネットワークシンポジウム
  「国民栄養調査を用いた健康格差の評価とモニタリング」
  抄録集を所内ホームページに公開した。

健康格差の評価とモニタリング方法について、
アジア各国からの報告をもとに相互の理解を深め、
関連する課題や今後の展望を議論した。

The Ninth Asian Network Symposium on Nutrition

Assessment and monitoring of health disparities using national nutrition surveys

Host Organization:
National Institute of Health and Nutrition,
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

Supporting bodies:
Ministry of Health, Labour and Welfare
The Japan Dietetic Association
The Japanese Society of Nutrition and Dietetics

Date：Tuesday, February 18, 2020
Venue：National Institute of Health and Nutrition,
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Tokyo, Japan

第９回アジア栄養ネットワークシンポジウム

国民栄養調査を用いた健康格差の評価とモニタリング

主催：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

後援：　厚生労働省
公益社団法人日本栄養士会
特定非営利活動法人日本栄養改善学会
開催日：令和２年２月 18 日(火)
会場：　国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所

- 令和3年度 第10回アジア栄養ネットワークシンポジウム
  開催に向けて準備を進めている。
  <u>COVID-19を踏まえたテーマ、および開催方法を検討中</u>。

（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：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

〇防災ISO、災害食ISOを日本から提案するため、アジア栄養学会議、ヨーロッパ栄養学会議にて連携を求めた。Global Disaster Nutrition Networkの構築とも連携して進める予定である。災害食と宇宙食の類似点からJAXAと連携し、双方向の社会実装にむけプロジェクトを進めている。令和２年の梅雨前線に伴う豪雨、台風10号、新型コロナウイルス感染症等において迅速な後方支援を実施し栄養支援につなげた。（国際栄養情報センター）

〇令和2年度第1回　食育推進評価専門委員会(令和2年8月18日）にて「第４次食育推進基本計画の重点課題等について」と題して、生涯を通じた食育の重要性や、働き盛り世代の健康課題を取り入れることの重要性を提言した。令和3年3月に公表された「第4次食育推進基本計画」の重点項目に「生涯を通じた心身の健康を支える食育の推進（国民の健康の視点）」が採用となった。SIP研究の「健康調査データを用いた食事要因及び腸内マイクロバイオームと軽度不調との関連の解析」において、食事記録調査の解析を実施した。（研究費獲得1件）（栄養疫学・食育研究部）

〇健康・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日のアクセス数は健康食品のページを含めて目標28,000件以上を維持した。（AI栄養研究）

〇研究所内の活動・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。（AI栄養研究）

〇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。（AI栄養研究）

〇令和2年の国立健康・栄養研究所100周年記念事業として、関係者からの祝辞と「健康長寿社会に向けた栄養学の取り組み」と題する記念講演の動画をHPで公開した。また、例年の国立健康・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健栄研フェスタとして令和3年3月にHPで公開した。（国際栄養情報センター）都道府県の食育推進計画の情報を収集し、データベースを作成した。それに基づき、都道府県食育推進計画の特徴を明らかにした（。さらに、「都道府県食育推進計画データベース」というホームページを作成、公開したところ、自治体の担当者より感謝の声をいただいた。

NIBIOHN

国際災害栄養

3. (2)国際協力・産学連携に関する事項-(イ)

【アクション：国際連携・情報発信】

健栄研発 ISO：災害食・災害栄養を世界へ

目的：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

災害食 ISO

第1規格（物資） TC34

災害食の評価基準

（品質、安全性、保存性、対象者別等の最低基準）

第2規格（仕組み） TC268 SC1WG6

コミュニティにおける食支援の必須要件

（インフラ、物流、保管、提供体制、ヒト、情報システム等）

・食パッケージをスマート都市を構築する1つに位置付け
・自然災害（パンデミック含）による健康リスク低減につなげる

日本の知見・エビデンスを国際基準(ISO)へ

4. 情報発信に関する事項

評価軸

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

評価指標

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

モニタリング指標

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

関連する研究部：国際栄養情報センター

主な業務実績等

情報発信に関する事項

〇健康・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日のアクセス数は健康食品のページを含めて目標28,000件以上を維持した。（AI栄養研究）

〇研究所内の活動・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。（AI栄養研究）

〇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。（AI栄養研究）

〇令和2年の国立健康・栄養研究所創立100周年記念事業として、関係者からの祝辞と「健康長寿社会に向けた栄養学の取り組み」と題する記念講演の動画をホームページで公開した。また、例年の国立健康・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健栄研フェスタとして令和3年3月にホームページで公開した。（国際栄養情報センター）

NIBIOHN

研究連携推進室：情報発信

What's New

●研究所内の活動・研究成果をホームページ（What‘s New、マンスリーレポート）で紹介

COVID-19特集

● COVID−19に関する国内外の最新学術情報をデータベースに登録

Twitter栄養研ページ

●フォロワー数　7,053（3/1現在）

● アクセス(インプレッション)数:
平均: 25,200 /日(2/1-2/28)

4.B.4情報発信に関する事項

「100年の歴史とともに
健康長寿100年の時代へ」

【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、動画をホームページで公開。

内容
【ご祝辞】田村　憲久様（厚生労働大臣）
【挨拶】米田　悦啓（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長）
【挨拶】阿部　圭一（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 理事）
【ご祝辞】中村　丁次様（公益社団法人日本栄養士会 代表理事会長）
【ご祝辞】下光　輝一様（公益財団法人健康・体力づくり事業財団 理事長）
【記念講演】「健康長寿社会に向けた栄養学の取り組み」中村　丁次様
（公立大学法人神奈川県立保健福祉大学 学長・日本栄養士会 代表理事会長）

【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単レシピー心も元気になる彩りパエリアの作り方」

Part 5

統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

C. 統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

評価軸	①研究成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。 ②研究成果等が国民の健康の保持増進や安全性の確保に係る研究に示唆を与えているか。
評価指標	・具体的な取組事例に係る評価
モニタリング指標	各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数（①）、研究件数（①）、研究の進捗（①）、研究件数（②）、研究の進捗（②）

主な業務実績等

統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

研究等件数3件、競争的資金獲得件数11件

○食事・栄養状況や身体活動・運動などの生活習慣と免疫疾患・生活習慣病との関係に関するコホートを拡充し、腸内細菌叢の解析を振興している。

また、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大学や企業との共同研究を開始した。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、その一つとして口腔癌に関する論文を発表し、その他の疾患についても現在解析を進めている。確立したマイクロバイオームデータベースならびにコホート設立からデータ解析、知見をもとにした製品開発支援といった一連のシステムは、独創性の高い国内随一のシステムとして高い評価を得ており、多くの企業やアカデミアとの共同研究に繋がっている。 上記の研究は、健康長寿社会の実現にむけた最先端の研究基盤となるものであり、超高齢社会を迎えた我が国の施策や社会ニーズと適合したものである。 食生活などの改善を目指し、食材やレシピの提案、製品の開発支援などを行っている。企業や商工会議所、道の駅などとの共同研究から、得られた知見を基盤に国民の健康保持・増進に速やかに貢献出来るような社会実装システムを構築している。

これらは国民の健康保持・増進に直結するものであり、すでに社会実装を含めた情報発信を行っている。腸内細菌叢と様々な身体活動データや生活習慣、腸管免疫に関わる因子との関連を対話的に解析できる統合解析プラットフォームMANTAシステムを基盤とした個人PCで活用できるMANTA-basicを公開した。本シナジープロジェクトでは、コホート研究、解析技術、バイオインフォマティクス技術を融合、拡充することで、地域特性を含めた生活習慣と腸内細菌、腸管免疫、健康状態等との関連を明らかにし、国民の健康寿命の延伸、並びに、新たな創薬シーズの探索に貢献した。

○健康・栄養分野へのAI技術展開に関する研究として、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、説明変数と目的変数のデータ組合せの妥当性について、統計・機械学習法により検討した。e-Statデータは平均値データであり、AI解析に十分なデータが提供されていないことも判明したため、現在、国民健康栄養調査データ利用申請中である。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レシピデータを有する「おいしい健康」と共同研究のもと、データ連携を進め、AI技術の適用により、食分類に関わる指標を抽出した。

○初年度はフレイルバイオマーカーの候補となる物質の同定に向け、以下のとおり研究を遂行した。

フレイル該当割合と関連する要因を検討し、体格が痩身でも肥満でもフレイルのオッズが高くなること（エネルギー摂取量の観点も同様）、日常の歩数（身体活動量）が少ないとフレイルのオッズが高くなること、などのエビデンスを得た。健栄研NEXISコホートで、体格や身体活動量等フレイル評価に必要な変数が満たされていることを確認した。NEXIS管理者と連携してIRBに変更申請し、本シナジー研究構成員をNEXIS研究者リストに追加する承認を得た。フレイルの概念およびフレイルのバイオマーカーに関する先行研究を十分に検討し、年齢に差がない群で、フレイル/非フレイルの2群でなく、フレイル/プレフレイル/ウェル/フィットの4群を設定する必要性に至った。NEXISデータセットで、統計手法の傾向スコアを用いた4群間マッチングにより、全群の年齢・性別に統計的な差がない9人×4群をマッチングさせたサンプルを抽出した。

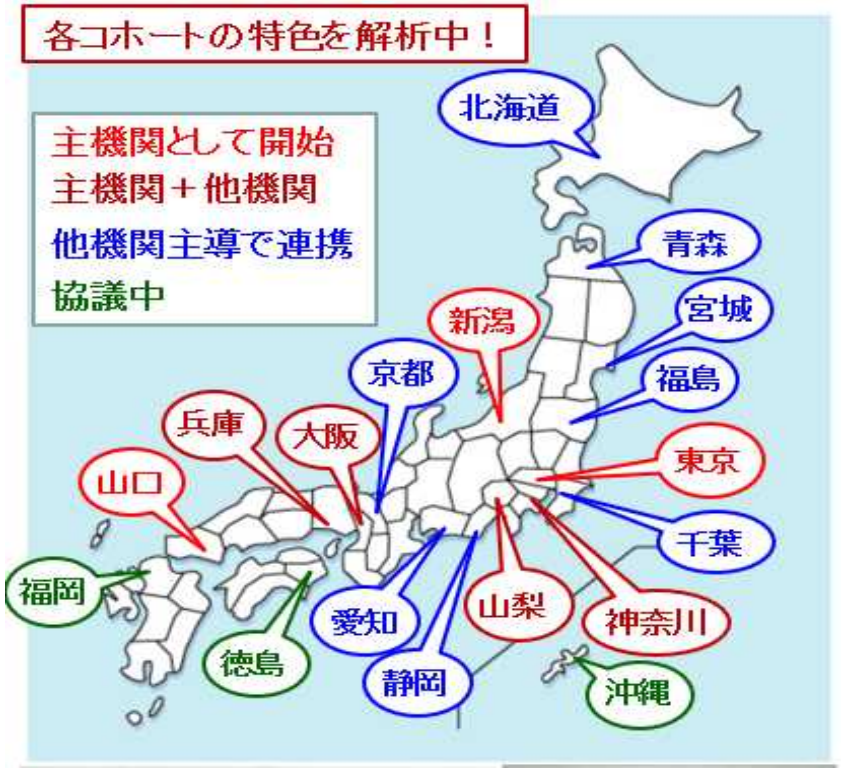
各種分析系においては、リピドミクス解析で定量解析可能な代謝物を増やすことに成功、超臨界システムを用いた分析系の始動、プロテオミクス解析では、深層学習を利用した解析手法により、同定数・定量精度の向上を確認した。

NEXISデータセットで抽出した4群36人 の血清サンプルを基盤研に集積し、フレイルバイオマーカー探索のためのメタボローム解析やプロテオーム解析を開始した。

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ムデータベースの構築



1,802サンプル追加（R2年度）

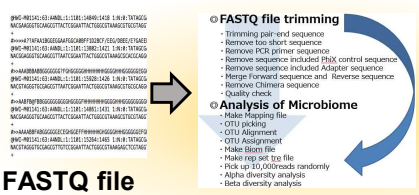
- ✓ 縦断研究（169）
- ✓ 他地域（1,258）
- ✓ 介入試験（120、介入前後）
- ✓ 国立スポーツ科学センター（アスリート）（79）
- ✓ 防衛省（自衛隊）（132）
- ✓ 乳幼児（44）

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

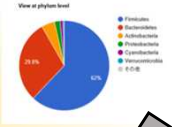
マイクロバイオーム

- ✓ 16S rRNA
- ✓ ショットガン



FASTQ file

データ処理パイプライン作成、全過程の自動化



微生物叢データ

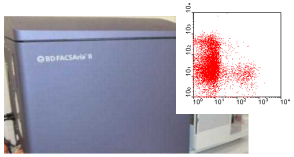
代謝物や生体内因子（免疫など）データ

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

データベースに
情報を集積

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
⋮

統合解析プラットフォーム

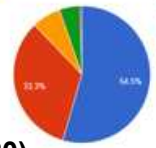
→ データの保存だけではなく、
データの可視化や解析が可能

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)



各細菌の
リード数が表示

可視化

クラスタリング可能

距離の選択可能

PCoA　主座標分析

色を分けて表示可能
（連続変数、カテゴリー変数）

相関解析

相関、逆相関
並び替え可能

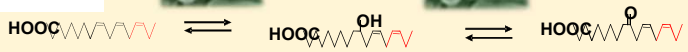
Chen et al, PLoS One (2020)

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

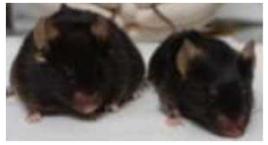
腸内細菌の脂肪酸変換反応の一例



α-Linolenic acid

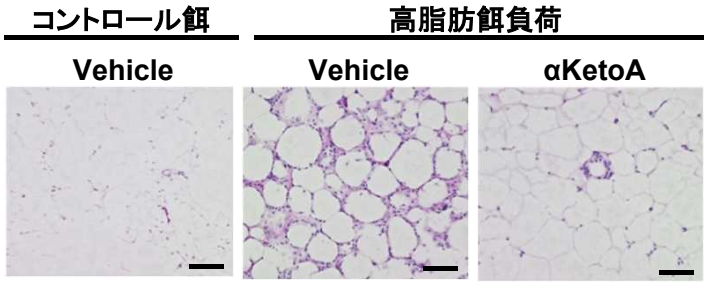
αHYA
(10-hydroxy-*c*12,*c*15-octadecadienoic acid)

αKetoA
(10-oxo-*c*12,*c*15-octadecadienoic acid)



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

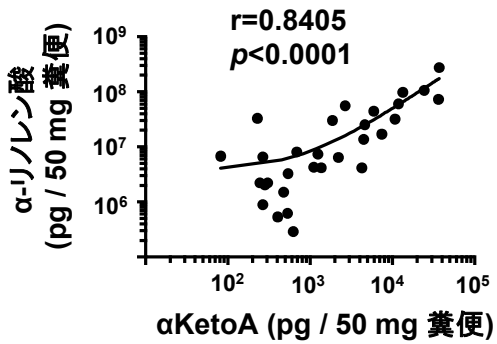


(論文改訂中)

マクロファージ　PPARγ　αKetoA

脂肪組織浸潤の抑制分化制御
→糖尿病改善

ヒトにおいてもαリノレン酸とαKetoAの量が相関する



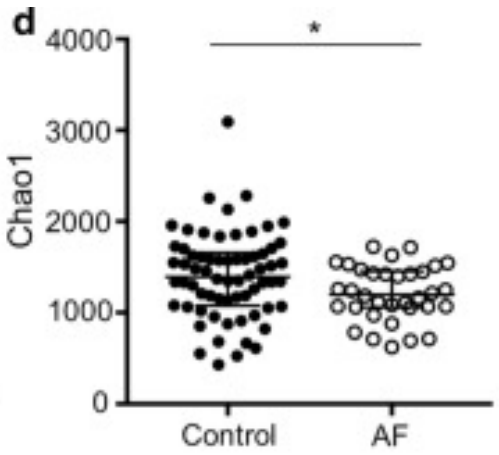
その他、糖尿病患者の解析から、疾患と相関のある新規代謝物を複数同定済み

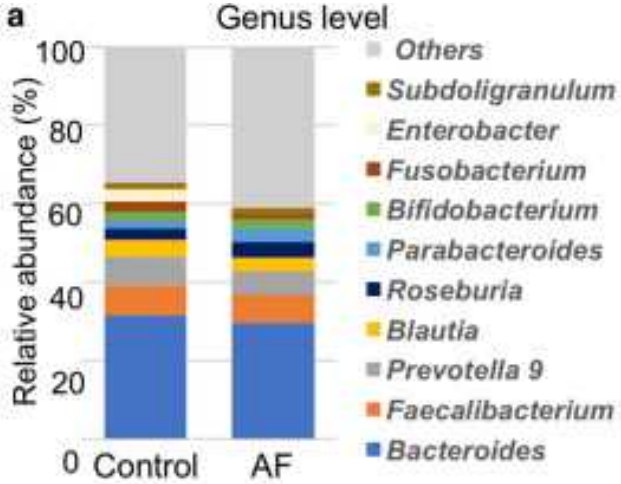
大学や企業との共同研究例（令和2年度）

NIBIOHN

神戸大学との共同研究（循環器疾患）

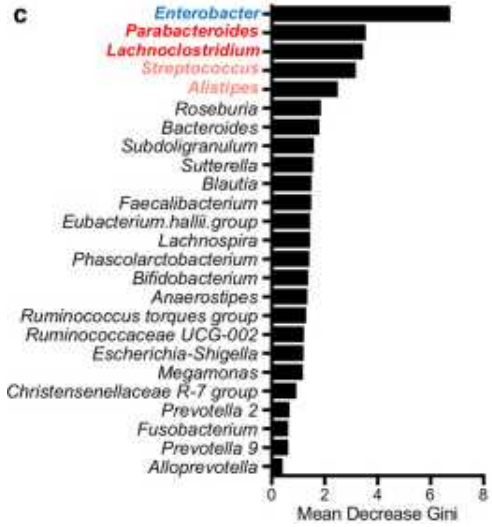
健常人と患者（心房細動）の菌叢比較





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）

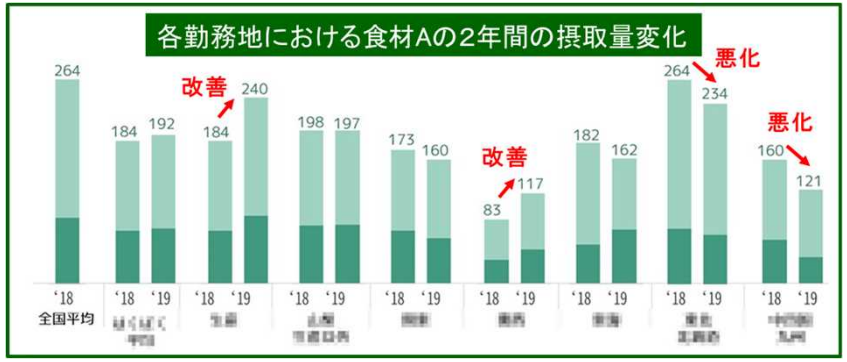
もち麦を２ヶ月朝食として摂取した後の腸内環境や健康状態を調査

もち麦を2ヶ月摂取

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



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	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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、年齢階級別、人数、割合・総数・男性・女性、20歳以上	脂質異常症が疑われる人の割合	1	112
2	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	高血圧症有病者の状況・高血圧症有病者の状況、年齢階級別、人数、割合・総数・男性・女性、20歳以上	高血圧症有病者の割合を採用	1	112
3	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差・男性・女性、１歳以上（体重は妊婦除外）	身長の平均値	1	94
4	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差・男性・女性、１歳以上（体重は妊婦除外）	体重の平均値	1	94
5	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	BMIの状況・年齢階級、肥満度（BMI）別、人数、割合・総数・男性・女性、15歳以上（妊婦除外）	肥満_25以上の割合	1	110
6	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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・糖尿病が疑われる人の状況、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人の割合	1	112
7	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	血糖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者含む・含まない）	薬の使用者除外の平均値	1	84
8	栄養素等摂取量・エネルギー・栄養素等、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	血清LDLコレステロール値（Friedewald の式）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（コレステロールを下げる薬又は中性脂肪（トリグリセライド）を下げる薬の使用者含む・含まない）	薬の使用者除外の平均値	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

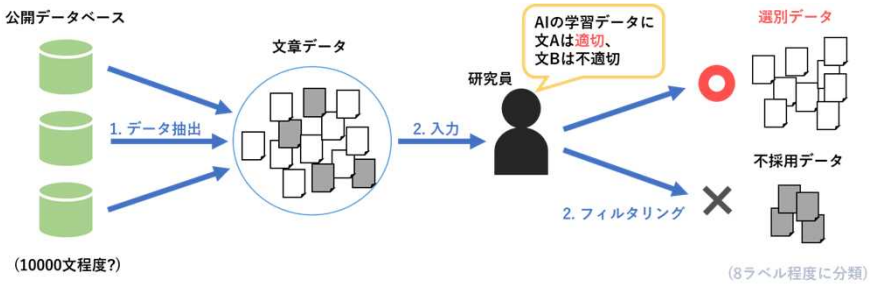
各種モデルの精度評価

	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相関指標

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

シナジー フレイルのバイオマーカーの探索に関する研究

NIBIOHN

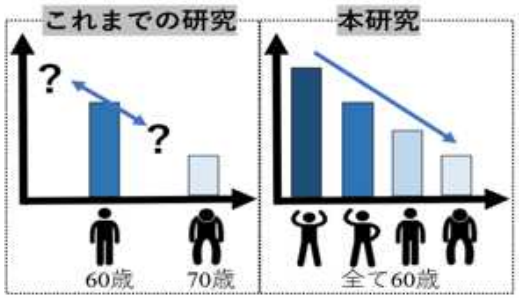
日本老年医学会のフレイルに関するステートメント(2014)
加齢に伴う予備能力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態
（身体的、社会的、精神心理的側面を含む）

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

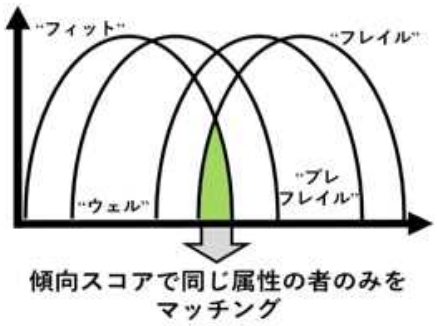


これまでのフレイルバイオマーカーに関する研究の課題

- 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	身体機能等
Well群 N=9(平均60歳)		
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

Part 6

業務運営の効率化に関する事項

業務運営の効率化に関する目標を達成するためとるべき措置

１．業務改善の取組に関する事項

（１）効果的かつ効率的な業務運営

（２）統合による新たな研究課題への取組のための措置

（３）業務運営の効率化に伴う経費節減

２．業務の電子化に関する事項

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

評価指標	・具体的な取組事例に係る評価

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

主な業務実績等

1．業務改善の取組に関する事項

（1）効果的かつ効率的な業務運営

〇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。

〇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。

〇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、東京においては10回を開催する等、研究所内の情報交換を進め、研究開発を推進していく上で必要となる技術、能力、人材、設備及び研究シーズの相互利用の活性化を図った。なお、研究成果発表会においては、テレビ会議システムを活用することにより、大阪本所以外の支所からも参加している。

〇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4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。

〇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。令和２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21件約 3．9億円、分担研究者として44件約8.5億円であった。また、新たに50件の特許出願を行い、出願済特許のうち14件が登録された。

（2）統合による新たな研究課題への取組のための措置

〇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。

・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）

〇また、令和２年度は新たに2つのシナジー研究活動を行った。

・フレイルのバイオマーカーの探索に関する研究（医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト・プロテオームリサーチプロジェクトと国立健康・栄養研究所身体活動研究部）

・健康・栄養分野へのAI技術展開に関する研究（医薬基盤研究所バイオ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AI栄養研究チーム）

（3）業務運営の効率化に伴う経費節減等

〇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、令和2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、会計監査人による財務諸表監査の枠内において監査を受けた。

◯事業費（当初予算計上されなかった業務分を除く）については、中長期目標期間の最終年度には、初年度である平成27年度に比べて7%程度削減することを目指して取り組んでいる。

◯本研究所における給与水準については、国家公務員に準じた給与体系及び給与水準としており、特に高い給与水準とはなっていない。本研究所の研究職員のラスパイレス指数（年齢勘案）は全国の国家公務員全体の平均を下回っている（全国の国家公務員全体の平均を100とすると95.9）が、事務職員のラスパイレス指数（年齢勘案）は104.0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、令和2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。

〇前年度に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、法人全体としての支出削減に向けた取組みについて検証を行った。

2. 業務の電子化に関する事項

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

医薬基盤・健康・栄養研究所における業務運営体制

理 事 長

トップ
マネジメント

効率的
業務運営

公正な判断
透明性の確保

運営会議

・幹部職員で組織し、業務運営に関する連絡調整
・年度計画の進捗管理　等

将来構想検討委員会

・業務運営の戦略・将来構想についての検討

幹部会議

・研究プロジェクトリーダーの提案審議
・幹部会等の決定事項の全職員への通知　等

各種内部委員会

内部研究評価委員会

幹部研究職候補者選考委員会

人事委員会

＊国立健康・栄養研究所においては、幹部会議の中で実施

支出点検プロジェクトチーム

各 種 実 務 委 員 会

・バイオセーフティ委員会
・組換えDNA実験委員会
・化学物質委員会
・動物実験委員会
・RI委員会　等

外部有識者による各種外部委員会

運営評議会

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

開発振興業務関連委員会

・成果管理委員会

利益相反委員会

研究倫理審査委員会

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

○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）
○フレイルのバイオマーカーの探索に関する研究
（医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト・プロテオームリサーチプロジェクトと国立健康・栄養研究所身体活動研究部）
○健康・栄養分野へのAI技術展開に関する研究
（医薬基盤研究所バイオ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AI栄養研究チーム）

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＜令和2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））　104.0

（研究職）　95.9

☆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（20人）**
- **非常勤職員の活用により、管理職の割合が多くなる。**
  →人事異動にともなう対象者の変更による指数の変動が大

＊行政職俸給表（一）140,017人（「令和2年10月　国家公務員給与の概要」）

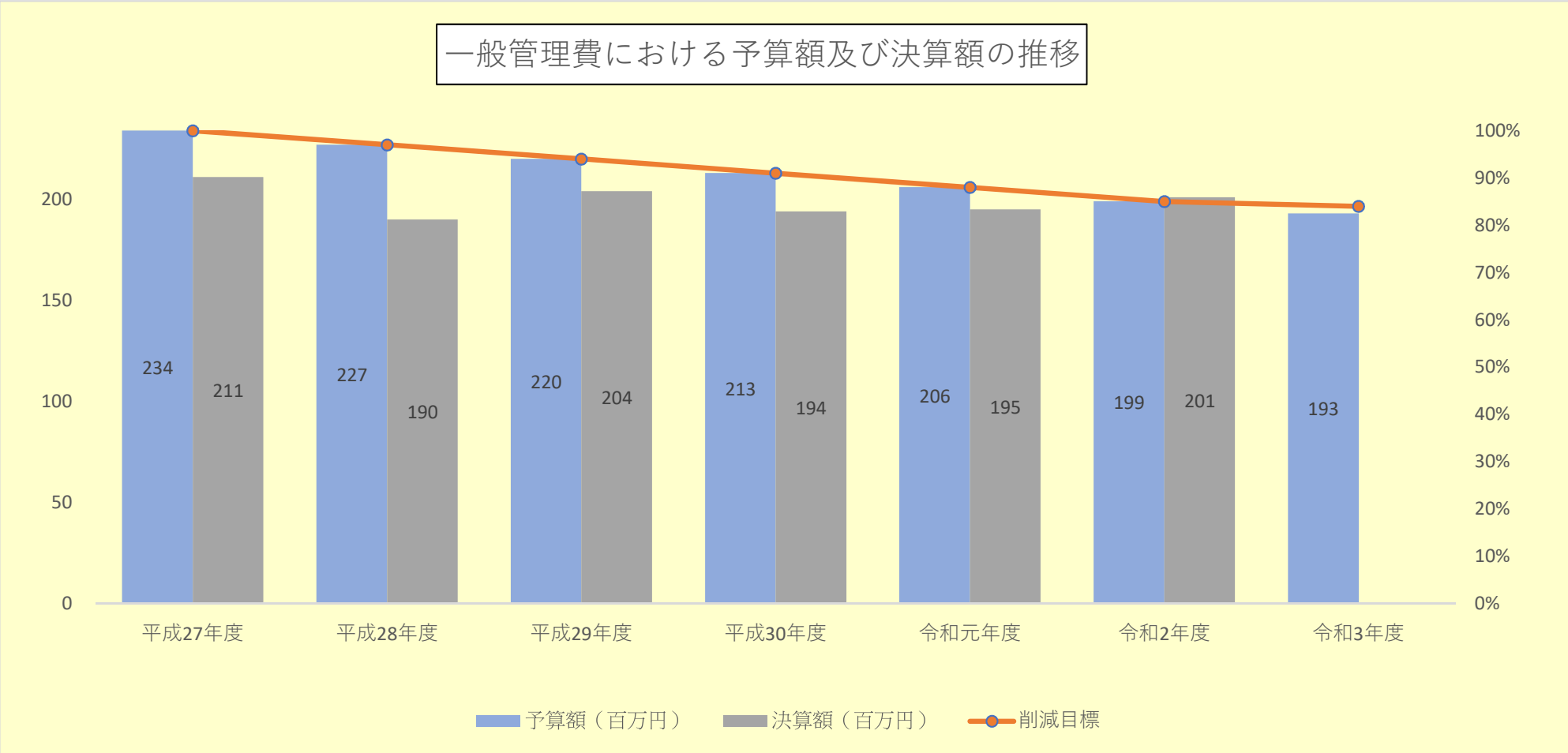
給与改正に準じた見直しを引き続き実施、適正な水準を維持

◎一般管理費（管理部門）における経費の節減

数値目標 ： 平成27年度予算額にかかる一般管理費について令和3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。



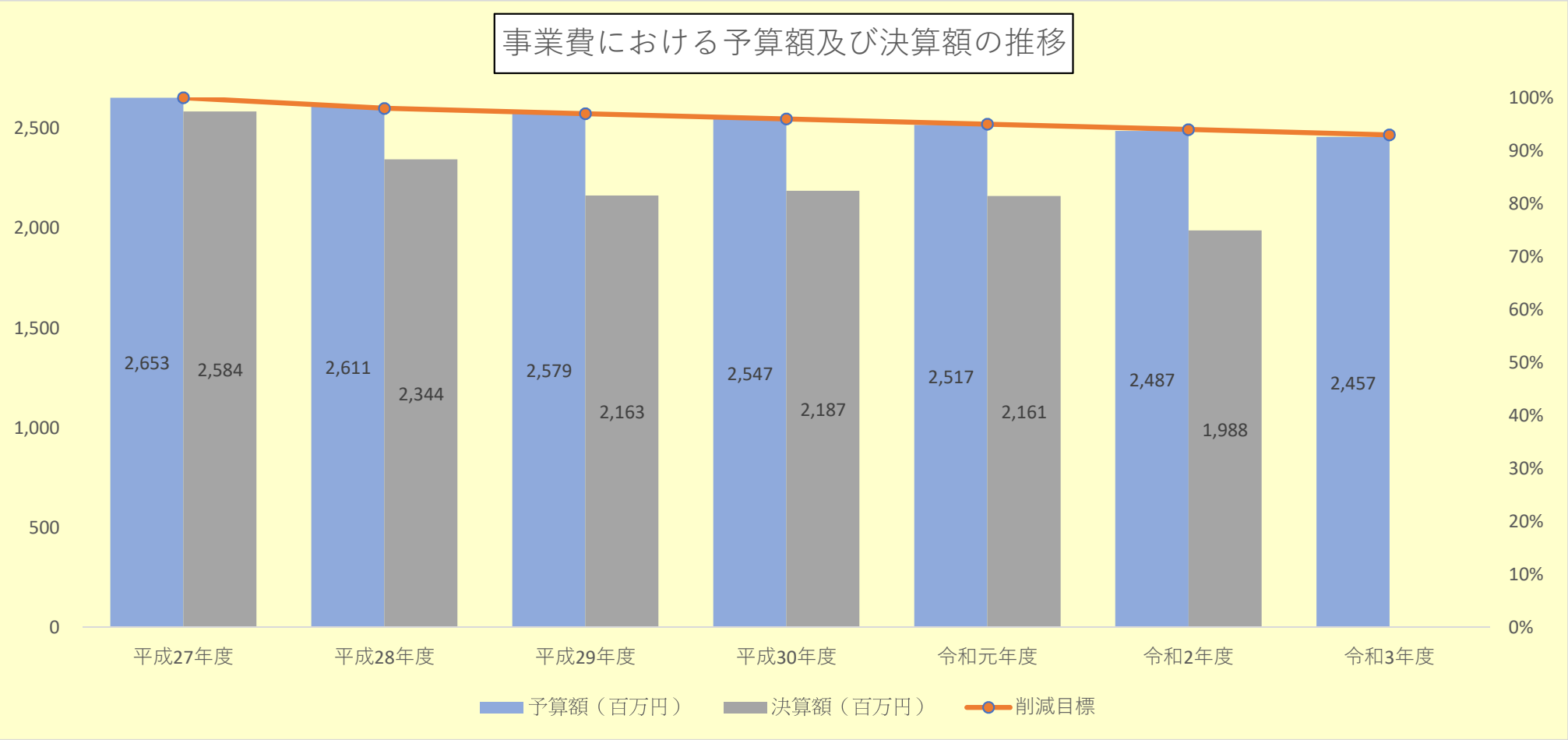
決算額は予算額に比べ94.7%となり、5.3%削減。

◎効率的な事業運営による事業費の節減

数値目標 ： 平成27年度予算額にかかる事業費（競争的資金を除く）について令和3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85.9%となり14.1%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50件、登録14件**

論文発表 → **査読付論文掲載数　285報**

うち、インパクトファクター2以上の論文：203報

学会発表 → **国際学会：27回**
国内学会：309回

○AMED委託研究等の件数・金額

	令和2年度	
区分	件数	金額（千円）
AMED委託研究（代表課題）	21	390,080
AMED委託研究（分担課題）	44	845,953
厚生労働科学研究費補助金	26	355,062
文部科学研究費補助金	119	192,492
共同研究	67	334,290
受託研究	17	616,739
奨励寄附金	6	13,300

◎業務の電子化

【業務支援システムの導入・運用】

・「就業管理」「人事給与」「財務会計」業務において、統合的な業務支援システムを導入し運用

【web会議システムの活用】

・これまでのテレビ会議システムに加え、web会議システムについても会議、研修等において積極的に活用

業務の電子化を進め、テレワークが可能な体制を整備

Part 7

財務に関する事項

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

評価軸

①短期借入金について、借り入れ理由や借入額等の状況は適切なものと認められるか。
②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、令和2年度に国庫納付を完了した。

○剰余金

開発振興勘定の利益剰余金は、前中期目標期間繰越積立金18,304千円、積立金1,744,969千円及び当期未処分利益273,700千円の合計2,036,973千円となった。

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

令和２年当期未処分利益　2.74億円

（うち当期純利益 約2.68億円　前中期目標期間繰越積立金取崩額 約0.06億円）

（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、毎期収益化するようになったもの。

令和２年度決算に係る積立金見込額　約2.74億円

（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

Part 8

その他業務運営に関する事項

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

（1）内部統制に関する事項

（2）人事及び研究環境の整備に関する事項

（3）コンプライアンス、研究不正への対応、倫理の保持等に関する事項

（4）外部有識者による評価の実施・反映に関する事項

（5）情報公開の促進に関する事項

（6）キュリティの確保に関する事項

（7）施設及び設備に関する事項

（8）積立金の処分に関する事項

（9）運営費交付金以外の収入の確保に関する事項

（10）繰越欠損金の解消に関する事項

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

評価指標	・具体的な取組事例に係る評価

モニタリング指標	運営評議会の開催件数

主な業務実績等

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

〇本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議を設置するとともに、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所のそれぞれに研究所の運営管理を協議する幹部会議を設置し、毎月一回定例的に開催することで内部統制の拡充を図っている。

〇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。

〇令和2年度においては、組織体制の強化を図るため、医薬基盤研究所において、2プロジェクトを増設した。

〇各研究分野について本研究所主催のセミナーを7回開催するとともに、他機関開催のセミナーに職員を参加させ、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、東京においては10回それぞれ開催した。

〇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。

〇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」を令和2年12月に開催し、令和元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、6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。

〇施設設備の計画的な整備のための予算の確保を図っている。

〇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。

〇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。

〇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、令和2年度は5,378千円を取崩し、期末残高は18,304千円となった。

〇特例業務、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）

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

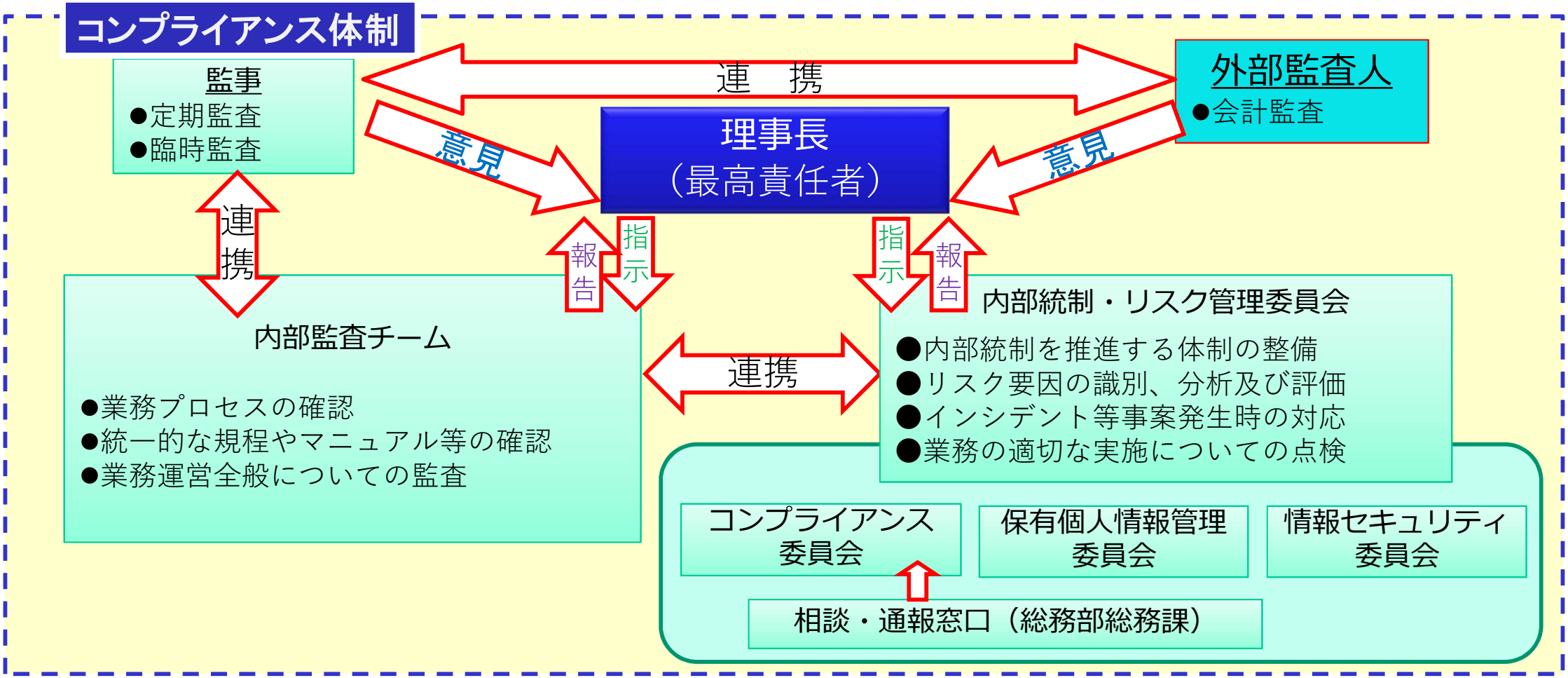
○法令遵守と倫理教育の徹底を図るため、コンプライアンス研修、研究倫理研修等を通じ、職員への教育を実施。

○内部統制システムを強化するため平成30年度に設置した、「内部統制・リスク管理委員会」を毎月一回定期的に開催し、リスク要因の識別、分析及び評価等について議論を進めた。

○内部統制に関する事項

法人内においてコンプライアンス体制を構築

コンプライアンス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（令和２年度　７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
（令和２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
・組換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
・所内における円滑なコミュニケーションを促進することを目的として、アンガーマネジメント研修を実施
・担当事務職員の知識習得の促進（知的財産権等）

所内研究発表会及び研究成果発表会

・　所内の情報交換を進めるとともに、研究所職員間の連携を促進

人事評価制度の実施

・令和元年度の業績評価を踏まえ、令和２年度賞与において反映

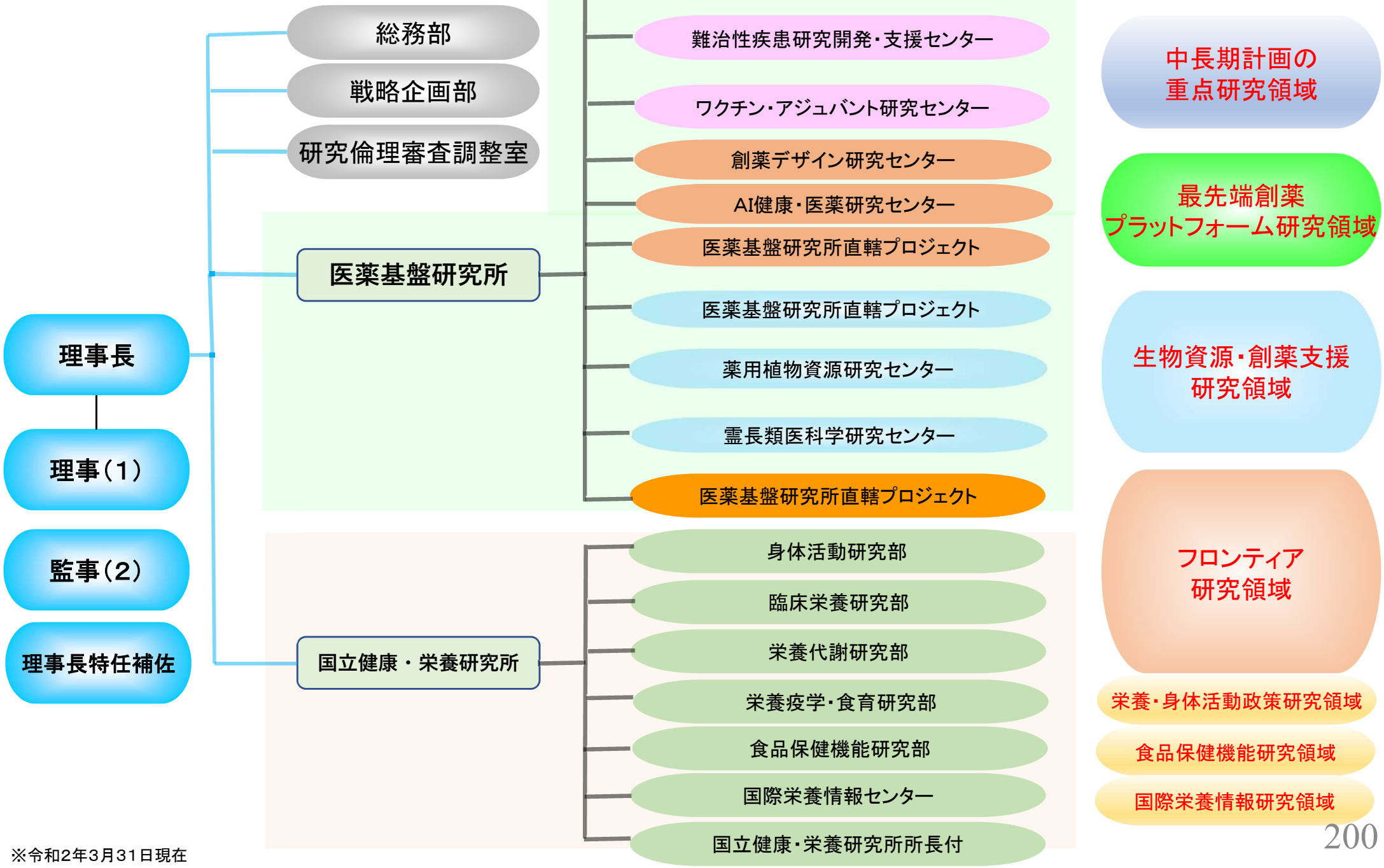
クロスアポイントメント制度の導入

・クロスアポイントメント協定を４大学と実施

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



※令和2年3月31日現在

◯コンプライアンス、研究不正への対応、倫理保持に関する事項

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

①コンプライアンス・マニュアル

〇職員が遵守すべきコンプラインスの管理手順及び行動原則をまとめたマニュアル

・倫理の保持、セクハラ・パワハラの防止、個人情報保護、情報セキュリティ、利益相反、研究不正行為・研究費不正行為の禁止　など

②役職員行動規範

〇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

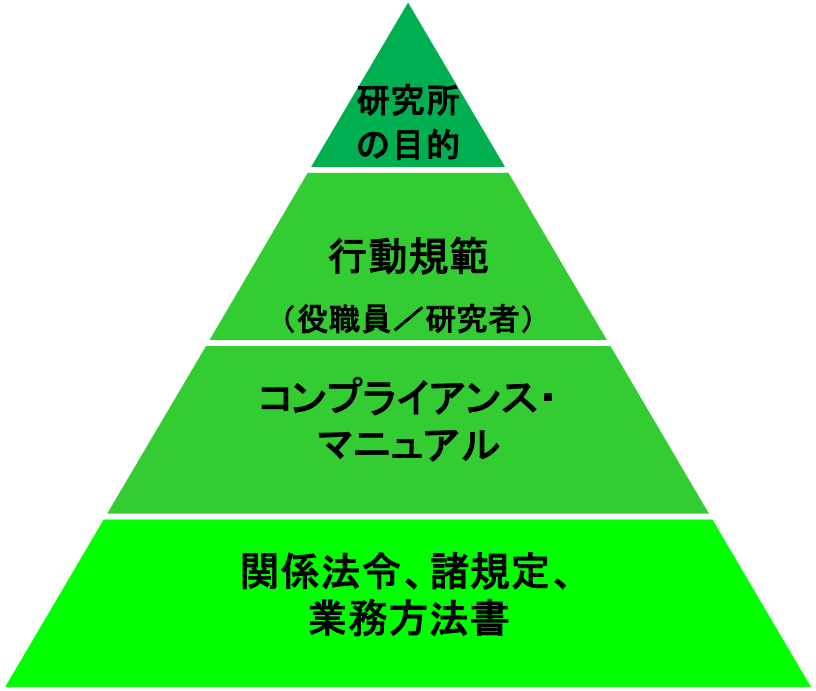
〇研究者が研究業務を遂行する上で求められる事項

・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



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

・「コンプライアンス規程」等に基づく体制の確保
・「内部統制・リスク管理委員会」を毎月一回として定例的に開催
・研究倫理研修、コンプライアンスに関する研修を実施

◯外部有識者による評価の実施・反映に関する事項

研究所の業務運営全般についての提言

運営評議会

役割：医薬基盤研究所の業務運営全般について審議
委員：研究機関、医薬品・医療機器団体、消費者、患者団体等

研究所が自ら行う研究業務の評価

基盤的研究等外部評価委員会

基盤的研究分科会　**生物資源研究分科会**

健康・栄養研究分科会

役割：基盤的研究、生物資源研究、健康栄養研究の外部評価
委員：学識経験者、製薬団体等

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

開発振興業務における公募研究の評価
（資金配分機関としての評価）

成果管理委員会

役割：承継業務及び特例業務における評価及び助言
委員：学識経験者

・研究費の追加交付

・プロジェクトの必要性検討

医薬基盤研究所

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
- AI健康・医薬研究センター
- 医薬基盤研究所直轄プロジェクト

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

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

国立健康・栄養研究所

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

○情報公開の促進に関する事項（一般公開・講演会の開催等）

研究所（大阪本所・薬用筑波・種子島）の一般公開（毎年度1回開催）について、新型コロナウイルス感染症の影響により開催を見送った。大阪本所においては、周辺小中学校及び周辺世帯へ一般公開を開催しない旨とともに、医薬基盤研究所の新型コロナウイルスに関する研究についての取組をお知らせするチラシを配付した。また国立健康・栄養研究所においては、例年開催している一般公開（オープンハウス）と一般公開セミナーを合わせた「健栄研フェスタ」をオンライン開催した。

大阪本所

国立健康・栄養研究所

◯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

<u>情報セキュリティ対策</u>

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

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、令和2年度に国庫納付を完了した。

○運営費交付金以外の収入の確保に関する事項

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況は、以下のとおり

区分		令和元年度（参考）		令和２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		17	50, 971	26	355, 062
	うち主任研究者分	4	39, 517	8	343, 494
文部科学研究費補助金		101	224, 450	119	192, 492
	うち主任研究者分	54	196, 820	66	159, 643
ＡＭＥＤ委託費		42	768, 227	65	1, 236, 033
	うち主任研究者分	19	589, 835	21	390, 080
共同研究費		68	334, 057	67	334, 290
その他受託研究費		29	735, 023	17	616, 739
奨励寄付金		16	18, 016	6	13, 300
合　　計			2, 130, 744		2, 747, 916

○厚生労働科学研究費補助金やAMED委託費件数が増加したこともあり、全体では前年度と比較して約6．２億円の増加となった。
○厚生労働科学研究費補助金及び文部科学研究費補助金については外部研究資金として取り扱っていない。ただし、間接経費については財務諸表で管理し、外部研究資金として取り扱っている。