

令和三年度業務実績概要資料



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.

創る、挑む、かなえる ～健康長寿の社会を目指して～

目次

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の概要	2
(令和3年度業務実績報告)	
Part 1. 医薬品等に関する事項（基盤的技術の研究及び創薬等支援）	3
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）	18
Part 3. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	34
Part 4. 健康と栄養に関する事項	39
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	53
Part 6. 業務運営の効率化に関する事項	61
Part 7. 財務に関する事項	63
Part 8. その他業務運営に関する事項	66

沿革・組織

- 【創設】平成27年4月1日
- 【本部所在地】大阪府茨木市 彩都ライフサイエンスパーク
- 【主な組織】理事長、理事、監事（非常勤2名）
- 【職員数（常勤）】 118人（令和3年度末時点）
※参考：令和2年度職員数118名
- 【令和3年度予算】 38.4億円（運営費交付金）
※参考：令和2年度予算38.4億円



（大阪本所）

（東京健栄研）

目的

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

業務内容

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

医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

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

自己評価 **S**

(過去の主務大臣評価 H27年度：A H28年度：S H29年度：A H30年度：A R1年度：A R2年度：S)

I 中長期目標の内容

当該業務は、難病対策、新興・再興感染症対策、迅速な新薬等の開発、抗体・核酸医薬等の開発の推進等の国の政策課題の解決と国の経済成長に寄与することを目標に、「難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援」「ワクチン等の研究開発及び創薬等支援」「医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援」「抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援」に取り組むものである。

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

II 指標の達成状況

目標	指標	令和3年度		R2年度	R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達	成	成	成	成	度
基盤的技術の研究及び創薬等支援 (1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援 (2) ワクチン等の研究開発及び創薬等支援 (3) 医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援 (4) 抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援	①共同研究実施件数 (目標値：13件以上)	67件	515%	546%	808%	715%	438%	223%	146%
	②特許出願件数 (目標値：8件以上)	66件	825%	588%	388%	715%	425%	213%	163%
	③査読付き論文発表件数 (目標値：76報以上)	196報	258%	161%	159%	133%	117%	126%	114%
	④学会発表件数 (目標値：256回以上)	420回	164%	84%	142%	136%	116%	98%	104%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

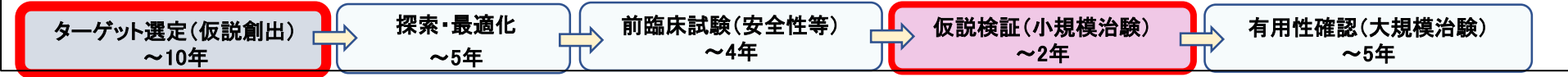
指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
①共同研究実施件数 （目標値：13件以上）	②アカデミア、企業との情報交換及び共同研究実施に積極的に取り組んだことによる。また、第2期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
②特許出願件数 （目標値：8件以上）	②企業との共同研究の増加により、共同での特許出願等が増加したことによる。また、第2期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
③査読付き論文発表件数 （目標値：76報以上）	②外部資金の獲得や共同研究の増加等により、論文文化可能な研究成果が多く創出できたことによる。また、第2期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
④学会発表件数 （目標値：256回以上）	②新型コロナウイルス等に関する新規抗ウイルス抗体の創出等の成功により、学会発表件数等が増加したことによる。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
多くのウイルス変異株や近縁コロナウイルス感染細胞にすべからく反応し、新規機序で薬効を示す、新しいタイプの広域型抗ウイルス抗体の創出に世界に先駆けて成功した。	創出された抗体は、他の既開発の抗コロナ抗体医薬と異なり、ウイルスの変異が入りにくい領域を標的としているため、未知の変異株、SARS、MERSを含む類縁コロナウイルス感染症にも効果が期待でき、将来の未知のウイルス出現時にも迅速に治療を開始させることができる。 また、世界初の、生体内でウイルス感染細胞を排除する新規機序に特化したものであり、既存薬による感染症治療の概念を覆す、次世代の広域型抗ウイルス抗体薬の創出となる革新的な成果であることから自己評価をSとした。

背景・社会的意義等

医薬品開発工程（以下図）においては、仮説検証段階における失敗率の高さが課題となっているが、患者層別化と創薬ターゲット選定のミスが原因となっており、本研究においては、患者の情報を用いて層別化を行い、その結果から直接創薬ターゲットを探索することで失敗率を軽減させることができ、医薬品開発期間短縮に貢献することを目的としている。

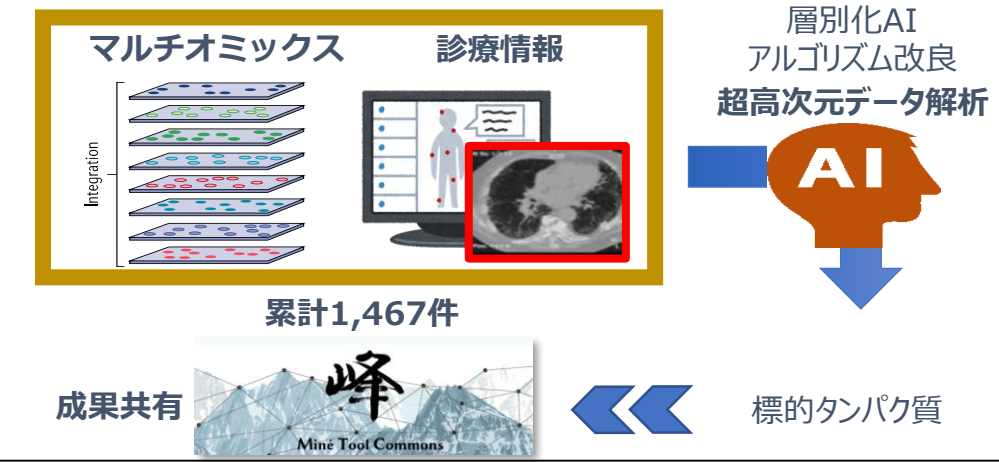


令和3年度実績・成果

- 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577例（目標400）追加。累計1,467件
- 患者層別化AIを改良しメモリ負荷を軽減、超次元データ解析に対応
- 成果共有プラットフォーム「峰」に匿名加工済み阪大コホートデータと9つのAIガジェットを追加
- 薬物動態統合解析プラットフォーム（DruMAP）のデータ拡張と表形式変換及びキュレーションシステムを開発
- 非天然中分子ペプチドなどをインシリコ構造解析技術により迅速に評価、新型コロナウイルス阻害剤開発に応用

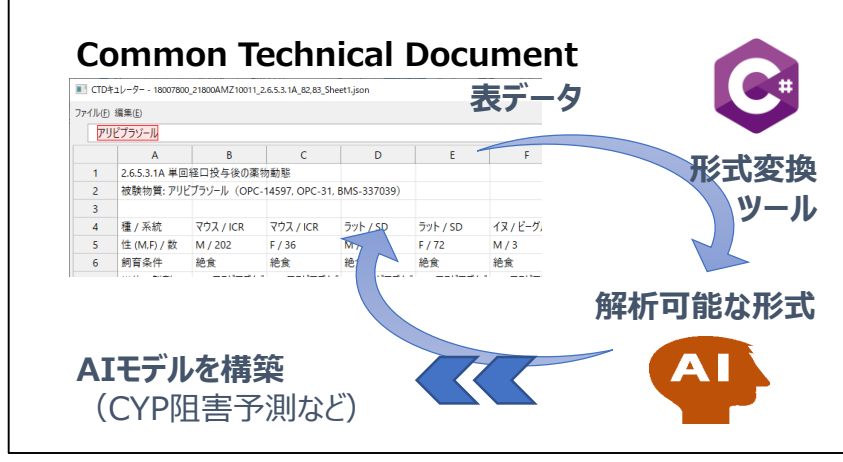
ポイント

- ヒト臨床情報のAI解析による革新的な創薬標的探索の有効性実証
- オープンプラットフォーム「峰」を中心にアカデミア・企業連携を促進



ポイント

- CTDデータを用いたAIモデル構築を促進
- DruMAPの拡張とユーザビリティ向上で企業連携加速
- 構造解析技術を活用した新たな中分子設計を促進

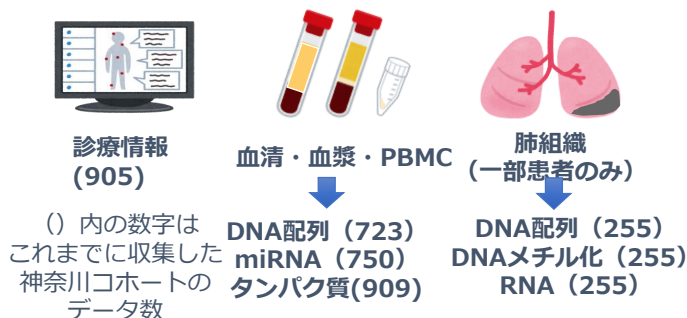


ヒト臨床情報のAI解析による革新的な創薬標的探索

指定難病である特発性間質性肺炎の中でも、IPFは頻度が高く、治療が難しい上に予後が不良であるため、新規治療法の開発は急務である。一方、創薬における最大の隘路は臨床試験Phase2における失敗率の高さにあり、実験動物を用いた創薬標的探索の限界が浮き彫りになっている。そこで本研究では、発症メカニズムが不明であるが故に従来のアプローチでは創薬標的探索の難易度が高いIPFを対象疾患として、実験動物ではなく患者情報からAIによってデータ駆動的に創薬標的候補を提示する技術開発を行なった。本研究によって、世界にも類を見ないIPFを含む間質性肺炎の臨床情報データベースの構築を達成しただけでなく、難病のように既知情報が限られている疾患であっても患者情報を収集することで創薬標的探索を可能にする技術開発を実現した。本技術により、創薬開発期間の短縮に貢献することが期待される。

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577例（目標400）追加。累計1,467件。



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 (R2)。

典型的なIPF!

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

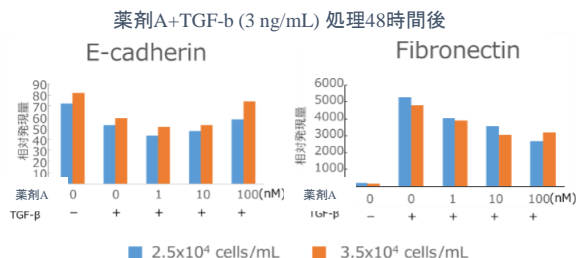
[胸水:n:]
[蜂巣肺:p:下葉両側肺]
[牽引性気管支拡張:p:下葉両側肺]
[網状影:p:下葉両側肺]

特許出願、論文投稿

本アルゴリズムでマルチオミックスデータに代表される超高次元データを解析できるように、プログラムの改良を行った。

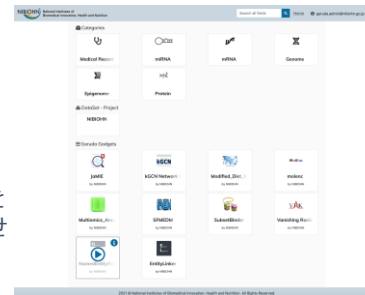
③結果解釈

・上記データ解析により見出されたタンパク質を制御する薬剤が、ヒト正常気道上皮細胞BEAS-2Bを用いたEMT（上皮間葉転換）実験系においてEMT阻害活性を示すことを確認した。



④オープンプラットフォーム「峰」

・「峰」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、阪大コホートデータの匿名加工を実施した。

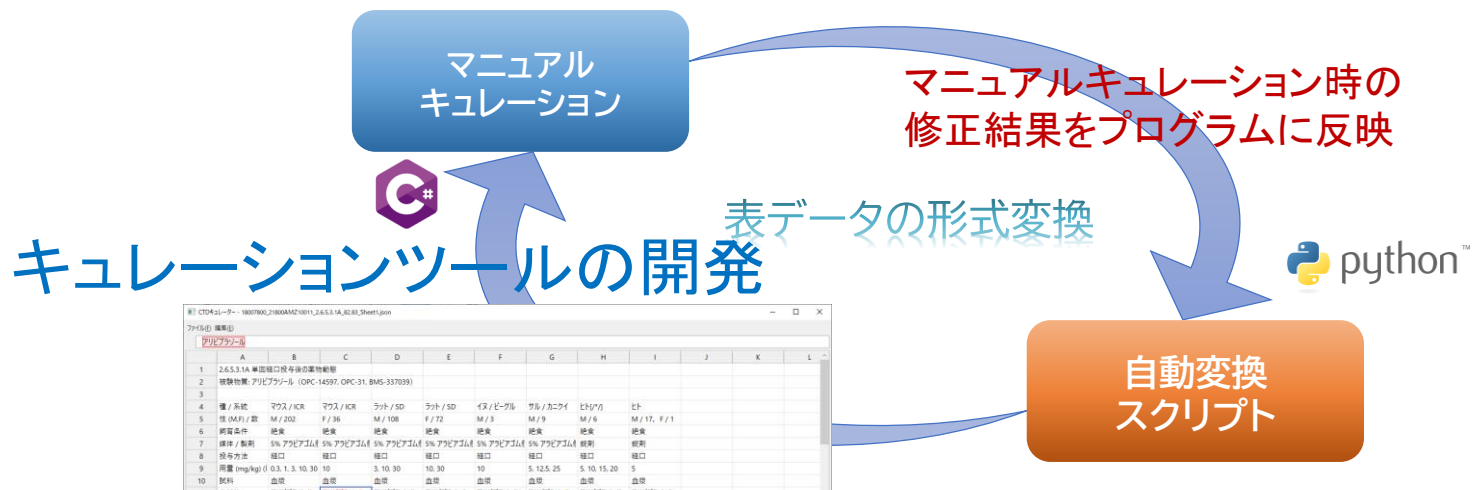


・OSやプログラミング言語を問わずAIやDBを相互連結させることができる成果共有プラットフォーム「峰」に匿名加工済み阪大コホートデータ（見込み）と9つのAIガジェットを追加搭載した。

AIモデル構築のためのデータ表形式変換及びキュレーションシステムの開発

データをモデル構築に利用するためには、CTDの表内容を正確に抜き出すだけでなく、データベースに格納するための形式に変換する作業が必要である。

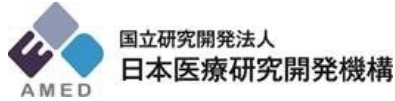
2021年度：一定の形式に類似した表形式について半自動化した形式変換が可能となった。
540表（血漿中濃度及び組織中濃度）の形式変換を実施した。



条件名	component_name	measuring_unit	study_group	redistributed	detection	species	strain	sex	age	description	result	solvent
1	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
2	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
3	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
4	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
5	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
6	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
7	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
8	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
9	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
10	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
11	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
12	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
13	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
14	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
15	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン
16	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	アピラフェン	mouse	ICR	♂	12w	経口投与	per oral	アピラフェン

2022年度以降
2021年度に構築したシステムを強化しながら、引き続きCTDからの情報抽出及び形式変換を実施する。

インシリコ構造解析技術を活用した中分子創薬の促進



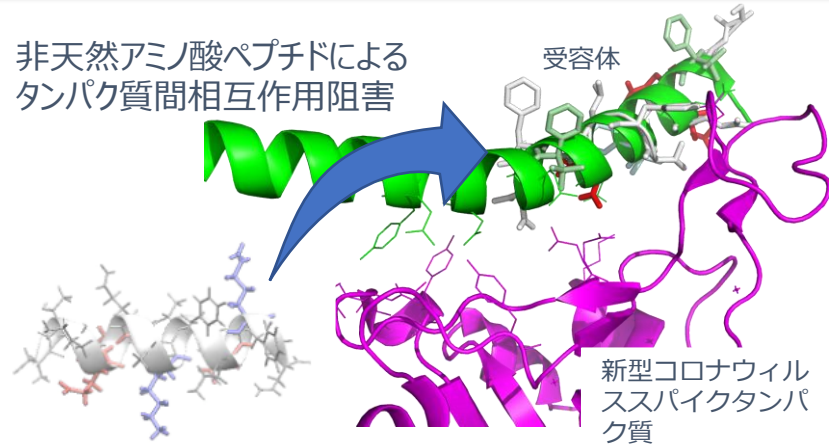
PRESS RELEASE (2022/ 03/ 15)

次世代型医薬品に活用できる α -アミノ酸の合成方法開発に成功！
 ~中分子ペプチド 医薬品の基盤技術としての活用に期待~

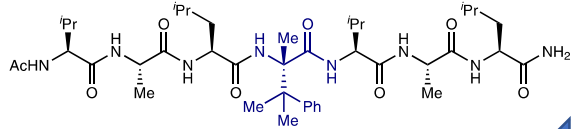
nature synthesis

ARTICLES

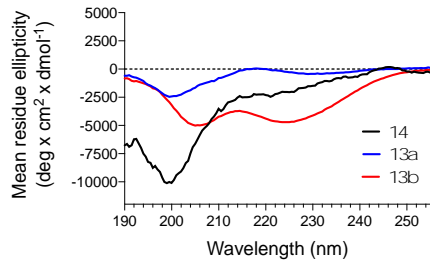
<https://doi.org/10.1038/s44160-022-00037-0>



候補ペプチドの合成

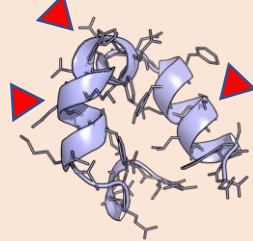


実験系での構造解析

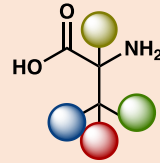


非天然アミノ酸を導入して安定化

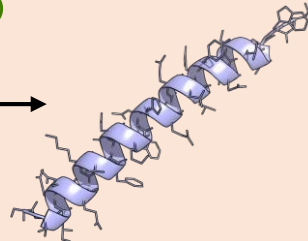
ランダムコイル (低親和性)



どこに導入する？



ヘリックス (高親和性)

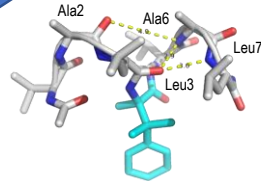


分子シミュレーションを活用したインシリコ構造予測



- 評価軸
- ・天然構造からのズレ
 - ・運動性
 - ・残基の向き

最適な導入位置
安定化の分子機序



背景・社会的意義等

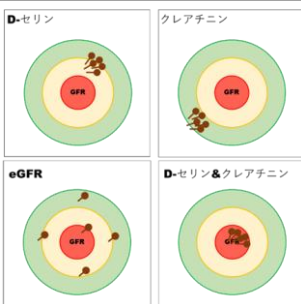
- 慢性腎臓病は世界的な問題で、人口高齢化とともに頻度が高くなっています。
- 日本においては人口の1割、世界では8.5億人が慢性腎臓病であると推定されています。
- 腎臓病の重症化を抑制することが、増加し続けている人工透析患者数を減少させるのに重要ですが、そのためには、重要な腎機能の指標である糸球体ろ過量を簡便かつ精密に評価する方法の開発と、治療法開発が必要でした。

令和3年度実績・成果

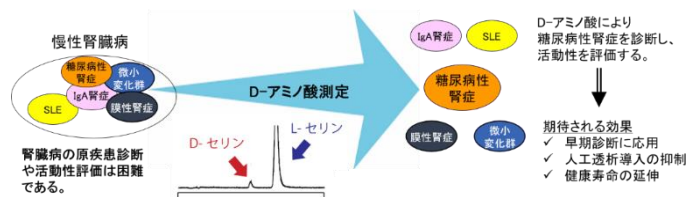
- D-セリン*に着目した腎機能の迅速かつ正確な評価法の確立。
- 腎臓の細胞増殖を促進して機能を高めるD-アミノ酸（D-セリン）の新しい機能を発見。
(*D-セリンはD-アミノ酸の一種で生体に無いと考えられていましたが、我々の技術で測定できるようになりました。)

ポイント

- 腎臓の機能は糸球体ろ過量を測定することで評価できますが、操作が煩雑なため日常診療で測定することは困難でした。また、腎臓病は生活習慣病や難病などの原疾患により発症しますが、その診断には腎臓から組織を採取する腎生検が必要でした。
- D-アミノ酸の一つであるD-セリンを測定すると、糸球体ろ過量を正確に評価できること、腎臓病の原因の診断に有用であることを見出しました。
- 本技術を用いると、腎臓病の早期診断かつ適切な治療が可能となり、人工透析導入の抑制につながることで期待されます。

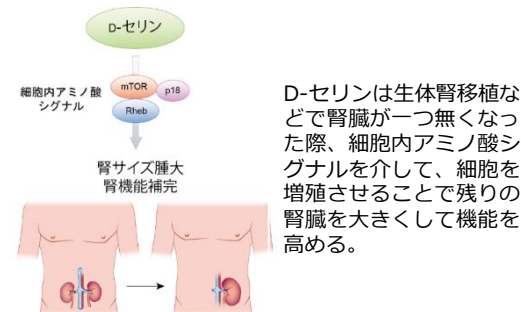


D-セリンは実測の糸球体ろ過量(GFR)に対してクレアチニンクリアランスより近いことがわかりました。さらに、D-セリンとクレアチンを組み合わせることで、より正確なGFRの評価が可能となります。



ポイント

- 腎臓病で血中濃度が上昇するD-セリンの機能に着目して検討を進めた結果、腎臓の細胞増殖を促進することにより腎臓のサイズを大きくする作用があることを見いだしました。
- 腎臓の機能が低下した場合に、D-セリン濃度の上昇を通じて腎臓の機能を維持する新しい機序を明らかにすることができたことで、慢性腎臓病の新しい治療法の開発に資する知見が得られました。



D-セリンは生体腎移植などで腎臓が一つ無くなった際、細胞内アミノ酸シグナルを介して、細胞を増殖させることで残りの腎臓を大きくして機能を高める。

背景・社会的意義等

- がん等の難治性疾患に対するバイオ医薬品の開発を目的に、**バイオ医薬の開発に適う創薬ターゲット探索に加えて、抗体モダリティのデザインに関する基盤技術**を確立する。また、ライブラリ構築技術による**薬物送達技術**を開発する。これら技術をもとに、**独自の新規バイオ医薬品開発に適う薬物候補の創出と創薬支援**を行い、**バイオ医薬の実用化に向けた取組**を推進する。
- 本研究は、バイオ医薬品の開発、および創薬支援に資する基盤技術を開発するものであり、基盤研のミッションとして推進すべきものとする。

令和3年度実績・成果

- 基盤研オリジナルの新規低分子型二重特異性抗体フォーマットを、がん免疫療法の標的として実績のある膜タンパク質を対象に技術展開し、その治療効果を評価した結果、既存の野生型抗体よりも高い抗腫瘍活性を示唆する結果を得た。
- 遺伝子解析を介さずに抗体のアミノ酸配列情報をダイレクトに獲得できる技術を開発し、独自の抗体医薬研究へ技術応用するための基盤技術を確立することで、抗体配列が不明の有用な微量抗体を、前臨床試験を含めた様々な研究に応用できる抗体の作製に成功した。

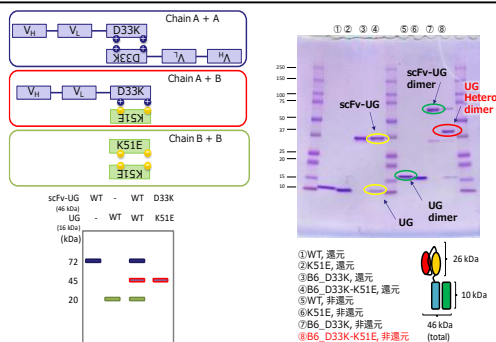
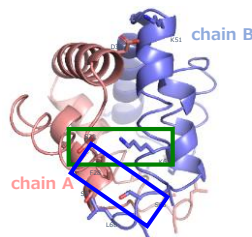
ポイント

- 低分子化二重特異性抗体については、がんの領域で開発が加速しており、新規抗体医薬の開発に向けて、独自の抗体フォーマットを創出することが産業界からも期待されている。
- 我々の特許技術であるアミノ酸改変ウテログロビンのヘテロ二量化法は、抗体の結合活性を維持しつつ低分子化二重特異性抗体を作製可能な世界初の技術である。
- PD1/PD-L1抗体の低分子化が、抗腫瘍活性に繋がる可能性が示唆されており、今後、活性向上のメカニズム解析が期待される。

ポイント

- 通常、抗体の配列は、B細胞由来の遺伝子解析により取得するため、細胞が手に入らない抗体のアミノ酸配列情報は解析できず、配列情報未知の抗体の研究への応用が進んでいなかった。
- タンパク質を直接解析するプロテオミクスの技術を、抗体のアミノ酸配列情報の取得に応用することで、価値の高い機能性抗体を、抗体工学などの技術を駆使して作製することに成功した。
- タンパク質としてのみ保管されていた微量の有用な抗体を、リコンビナント抗体として再生産できることは、研究の発展に大きく貢献できる。

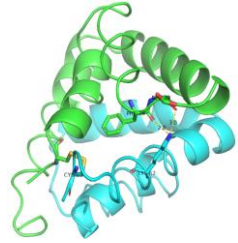
「ウテログロビンを構造基盤とする二重特異性ポリペプチド」
(特願2018-044364)



プロテオミクス（質量分析）の技術を活用し
ペプチド由来のアミノ酸配列を同定



① ウテログロビンを活用した新規フォーマットの開発



行番号	性質	ペア	Chain A	Chain B	備考
1	N	5-68	S5D, S5E	L68R, L68K, L68H	電荷ペア形成
2			L68D, L68E	S5K, S5R, S5H	
3	N	27-68	L27D, L27E	L68R, L68K, L68H	電荷ペア形成
4			L68D, L68E	L27R, L27R, L27H	
5	S	28-66	F28S, F28T, F28A	S66F, S66Y, S66W	疎水ポケット逆転
6			S66	F28	天然型
7	N	29-62	S29D, S29E	K62, K62R, K62H	電荷ペア形成
8			K62D, K62E	S29K, S29R, S29H	
9	S	33-51	D33K, D33R, D33H	K51E, K51D	決定ペア
10			K51, K51R, K51H	D33, D33E	天然型
11	N	44-47	L44R, L44K, L44H	T47D, T47E	電荷ペア形成
12			T47R, T47K, T47H	L44D, L44E	

全て精製し、ヘテロの形成率と収量を比較 (定性的)

既存の組み合わせ以外のアミノ酸ペアについても検討済み
→最適なアミノ酸ペアを同定

新規のアミノ酸ペアに関して

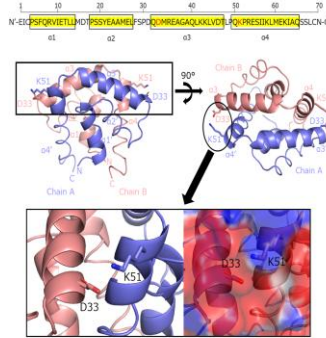


タンパク質会合体の構造安定性の決定要因解析 (PISA)

1. 会合の自由エネルギー
2. 溶媒和エネルギーの獲得
3. 界面の面積
4. 水素結合
5. 界面に働く塩橋
6. 疎水性相互作用

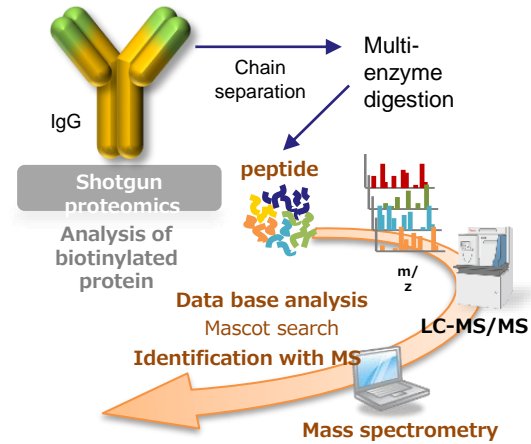
Mutant UG—全ての組み合わせで最適化

Chain A; D33K or D33R or D33S or D33
Chain B; K51E or K51D or K51S or K51



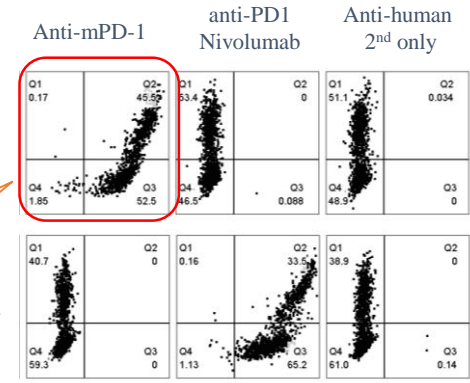
塩橋形成による安定化を目指す

② de novo sequence技術による抗体のアミノ酸配列同定



同定されたアミノ酸からリコンビナント抗体を発現・精製

マウスPD1に結合するラット由来の抗体のアミノ酸配列を同定し、リコンビナント抗体を作製



背景・社会的意義等

新型コロナウイルスを始めとする新興・再興感染症が世界的な問題となっている昨今、有効でかつ安全なワクチンの開発が必要急務となっている。また超高齢社会に突入し、健康長寿社会の実現を目指す中、食事や腸内細菌などの腸内環境を介した免疫機能の制御と健康との関連が社会的にも大きく注目されている。本プロジェクトでは、感染症に対する生体防御ならびに健康維持に関わっている粘膜組織における免疫システムに着目した研究を遂行し、ワクチンや機能性食品の開発、免疫創薬、健康科学といった観点からの基礎と実用化研究を遂行する。

令和3年度実績・成果

- 細菌性食中毒に対するワクチンの最適化、診断薬の開発を進めた。
- アルカリゲネスLipid Aの新規アジュバントとして有効性と安全性を確認し、実験用アジュバントとしての販売を開始した。
- 免疫制御能を有する脂肪酸代謝物を新しく同定し、メカニズム解明を進めるとともに、発酵食品への応用研究に着手した。

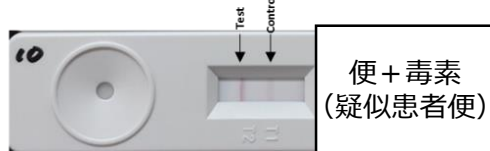
ポイント

- 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に適したアジュバントなど免疫方法を最適化し、ワクチンメーカーへ情報提供し、緊急時にはすぐに製造・提供できる状態とした。
- ウェルシュ菌とコレラ毒素に対するイムクロマト診断システムを開発し、特許申請を行うとともに（特願2021-164746、特願2022-5375）、患者便などの臨床検体を用いた検討を開始した。
- アルカリゲネスLipid Aの有効性と安全性を確認し、実験用アジュバントとしての販売を開始した。その他、人への実用化を目指し、非臨床試験を開始した。

ポイント

- 食事性脂質から腸内細菌によって代謝産される新たな脂肪酸代謝物を同定し、免疫制御メカニズムを解明し、接触皮膚炎や糖尿病を抑制できることを見出した。
- 新規代謝物に加えて、これまでに見出している免疫を制御できる機能性代謝物を、発酵食品や微生物を介して効率的に摂取するための検討を、食品メーカーなどと共同で開始した。

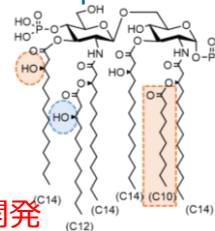
細菌性食中毒ワクチン・診断薬



便+毒素
(疑似患者便)

ワクチンの最適化と
イムクロマト診断キットの開発

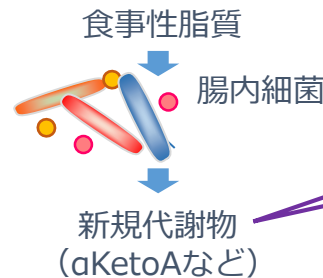
Lipid Aを用いたアジュバント開発



ワクチン効果を高める
有効性と安全性を確認

実験用アジュバントと
しての販売開始

脂肪酸代謝物による免疫制御と実用化

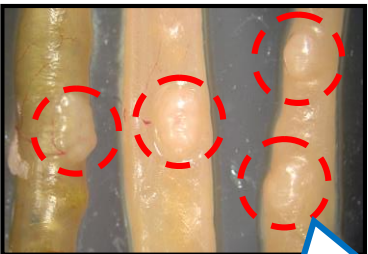


免疫制御メカニズムの解明
接触皮膚炎や糖尿病の抑制


食品メーカーと共同で
発酵食品への応用を検討中

リンパ組織内共生細菌アルカリゲネス由来菌体成分を用いたアジュバント開発

パイエル板

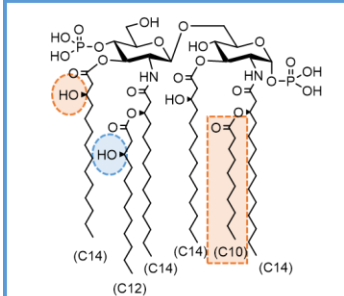


組織内共生細菌としてアルカリゲネスを発見

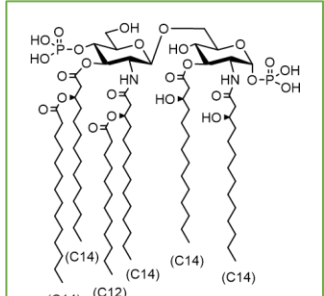


Obata et al, PNAS (2010)

菌体成分 (リピドA) の特殊な構造



A. faecalis Lipid A

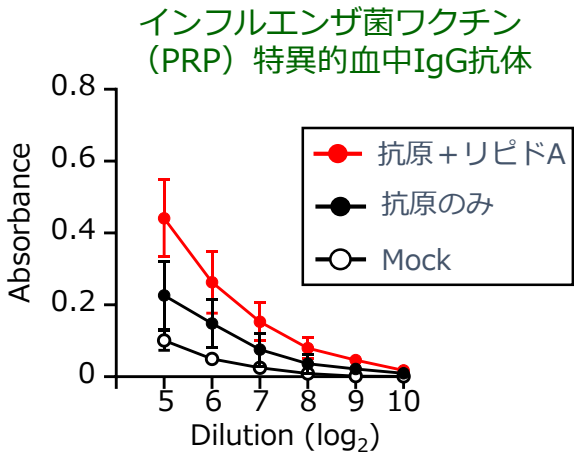


E. coli Lipid A

構造解析と全合成に成功 (大阪大学理学研究科・深瀬教授らのグループとの共同研究) PCT/JP2018/2120

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

インフルエンザ菌ワクチン (PRP) 特異的 血中IgG抗体



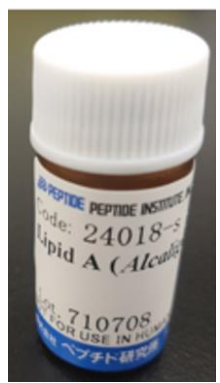
Wang Y et al, Front Immunol (2021)
Liu et al, Front Pharmacol (2021)



当社の技術 オンラインカタログ 受託サービス

Effective and Safe Vaccine Adjuvant

Lipid A (*Alcaligenes faecalis*)



2021年8月より販売開始

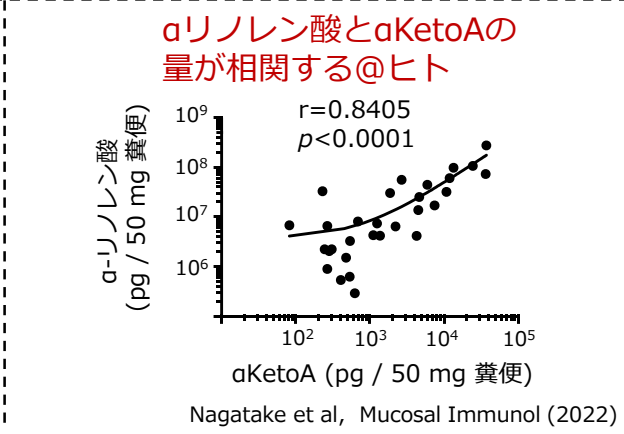
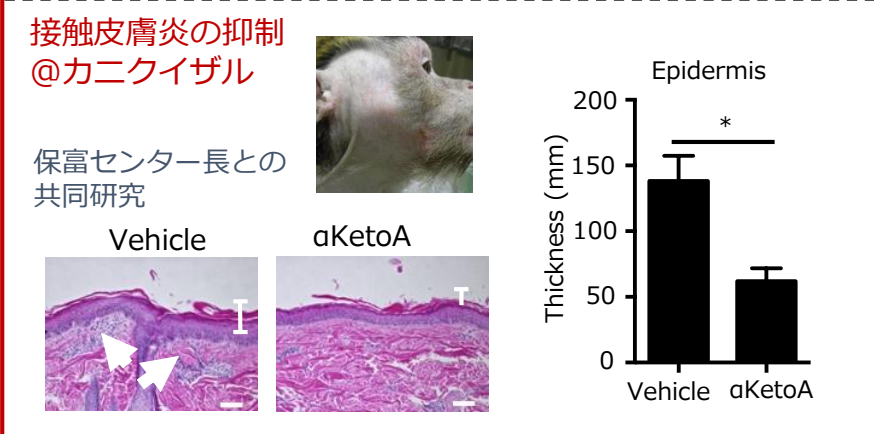
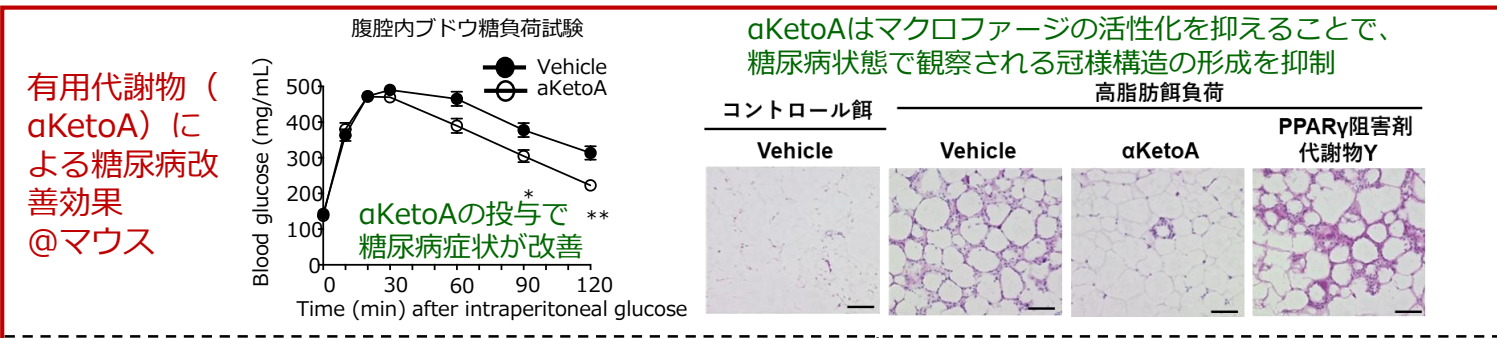
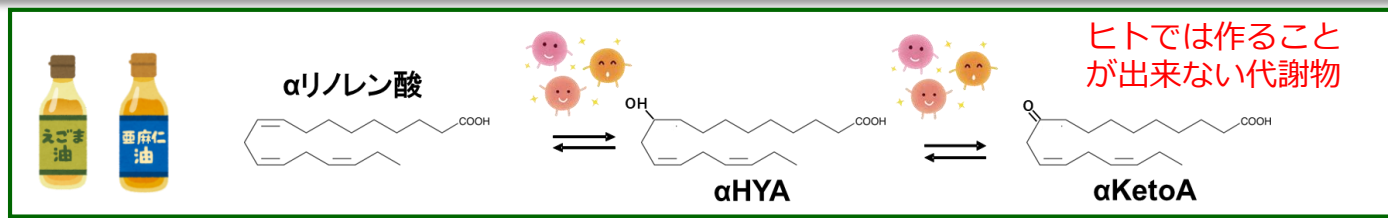
実用化の際のGMP製造
拠点として検討中

リピドA

注射型ワクチンとしてだけでなく、呼吸器における免疫応答が誘導できる経鼻型ワクチンにおいても、炎症などの副反応をほとんど起こさずにワクチン抗原に対する免疫応答を高めることができるアジュバントとしての優れた効果が示された。

アルカリゲネス菌リピドAのアジュバントとしての実用化が促進されると共に、研究用試薬としてワクチンやアジュバントに関する学術研究に貢献することで、感染症対策など国民の健康増進につながる事が期待される。

微生物由来の抗炎症性脂質代謝物αKetoAの同定



- アマニ油やエゴマ油に含まれるオメガ3脂肪酸の一種 (αリノレン酸) が腸内細菌によって代謝され、αKetoAが産生されることを見出した。
- αKetoAは、免疫細胞の一つであるマクロファージに作用し、過剰な活性化を抑えることで、アレルギー性接触皮膚炎や糖尿病の病態形成を抑制することを動物モデルで明らかにした。
- 食品成分を代謝する腸内細菌は個人差が大きいことから、この組み合わせを考慮することで、高度な個別化/層別化栄養・医療の実現が期待される。

背景・社会的意義等

- 新型コロナウイルスによるパンデミックが勃発し、多くの国民の命が奪われ、多大な社会的損失が続いている。
- 有効な治療薬として、多くのウイルス中和抗体医薬が、上市されているものの、新たな変異株の出現によるワクチンや抗体効果の減弱化が、大きな問題となっている。変異に頑健な治療薬の開発が急務である。
- 基盤研は、標的に対して最も高機能の抗体を作製できる独自の抗体基盤技術を有しており、この国難にその基盤技術を活用して、次世代の広域型抗ウイルス抗体を創製した。

令和3年度実績・成果

- 独自の「エピトープ均質化抗体パネル技術」を活用して、オミクロン株を含む変異株や、SARS, MERSを含む類縁コロナにも対応できる、「**広域スペクトル抗新型コロナウイルス抗体と機能エピトープの同時同定**」に成功した。
- 成果を国内外にプレスリリースし、共同研究者の塩野義製薬と特許出願を行った。新たな変異株出現や類縁コロナウイルスにより発生が懸念される「**将来のパンデミックに先制的に使用可能な次世代の広域型抗ウイルス抗体薬**」として開発中である。

ポイント

- **【新規作用機序】** 既存のウイルス中和抗体とは一線を画し、患者の免疫細胞による、抗体依存性細胞傷害活性を利用することで、**ウイルスの供給元となる感染後の細胞を標的**とすることに成功した。
- **【優れた薬効】** 動物感染実験で感染致死を防御する優れた薬効を示した。
- **【変異に強い広域スペクトル】** 新抗体は変異が入りにくいウイルススパイクタンパク質領域に存在する高次構造（エピトープ）を標的とする。オミクロンを含む多くの変異株や類縁コロナウイルスに対し、非常に広域な交差反応性を示す。
- **【他の治療薬の補完可能性】** 感染後の細胞を標的とすることから、中等度以上の重症化リスクの高い患者に投与する抗ウイルス抗体医薬としての使用や、他の治療薬との併用も考えられる。

新型コロナウイルス感染症は、治療薬、ワクチン開発後も、なお次の脅威が残存

1. COVID-19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

今後もコロナパンデミックの可能性

変異 → 薬剤耐性化

新たなヒト感染コロナウイルス出現

新規機序で強力な薬効—
ウイルス感染細胞を除去

コロナウイルス感染細胞

ウイルス種を越えた
広域スペクトル抗体

変異を生じにくい場所

変異に強い

発展性

- 将来のパンデミックに先制的に迅速対応
- 感染後の重症化抑制
- 他の治療薬との併用

背景・社会的意義等

近年のバイオ医薬品開発は長足の進歩を遂げており、これまで有効な治療法がなかった多くの疾患に対して、多くのターゲットをもとに薬剤開発がなされている。その一方で、これらの医薬品はいずれも極めて高価であり、有効な症例に限って投与するといった適正な使用が望まれている。

しかしながら、実際の医療現場では、ある疾患に対して、あるバイオ医薬品を投与し、それが無効な場合は他の薬剤を試すといった形で使用されているのが実状であり、時間的にも医療経済的にも無駄が多く、また患者にとっても負担が大きい。本研究により生体内での医薬品の作用を直接「見える化」することで、各薬剤のin vivo（生きた体の中）での作用機序を明らかにして、より個別の病態に合致した薬剤選択が可能となることが期待される。

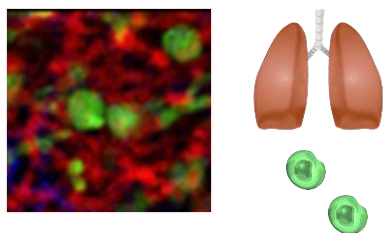
令和3年度実績・成果

- モノクローナル抗体製剤などのバイオ医薬品のin vivo評価系開発
 - 1) JAK阻害剤による骨破壊抑制効果のin vivo作動機序を解明し、新たな薬効作用点を発見した（A社との共同研究）
 - 2) 骨芽細胞の細胞外小胞によるin vivo制御機構を解明（Nature Commun 2020に発表）
 - 3) 肺線維症・非アルコール性脂肪肝炎のイメージング系を開発し、新規創薬標的の発見に成功した。
- CAR-T細胞などの遺伝子改変細胞によるバイオ医薬品のin vivo評価系開発
 - CD19-CAR-T細胞とRaji B細胞リンパ腫のイメージング系を確立し、生体骨髄内における腫瘍細胞の殺傷効果の可視化に成功した。

ポイント

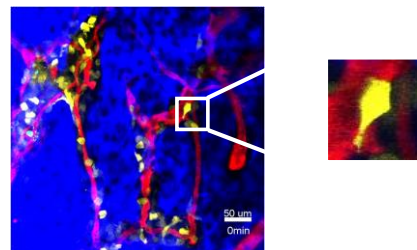
- モノクローナル抗体製剤などのバイオ医薬品のin vivo評価系開発
 - 1) 2) **本プロジェクトの独自技術である生体イメージング解析系を駆使して、開発中の新規薬剤のin vivoでの薬理作用を解明したもので、新たな創薬・薬効評価の研究開発として、アカデミアと企業の双方から注目されている**

3) いずれも有効な治療法に乏しい、**肺線維症・非アルコール性脂肪肝炎**について、**生体イメージング系を駆使することで新たな病原性細胞の同定につながっており、今後の創薬展開が期待されている**（企業と共同研究）



ポイント

- CAR-T細胞などの遺伝子改変細胞によるバイオ医薬品のin vivo評価系開発
 - 現在注目されている、CAR-T細胞などを用いた「細胞医薬品」の実際の現場での薬理作用評価のため、今後の活用が期待される重要な解析系である。



背景・社会的意義等

アルツハイマー病などの中枢神経疾患の多くは、患者数が多いにも関わらず、病状の進展を遅らせるといった対処療法しか存在せず、超高齢化社会に向け治療薬の開発が急務である。

しかしながら、脳には BBB (blood brain barrier) というバリアが存在し、

投与された薬物は BBB を通過しない限り薬効を発揮せず、中枢神経疾患治療薬の開発が他の薬と比較して遅滞する原因となっている。

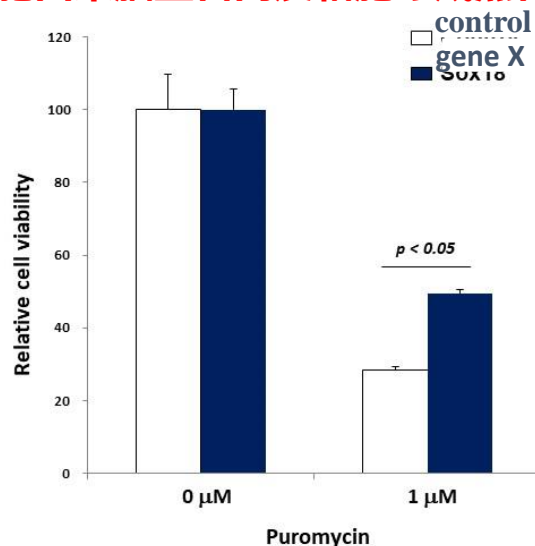
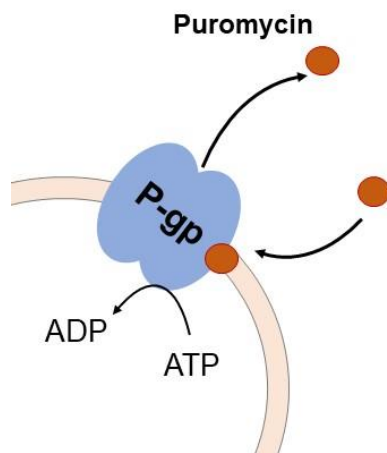
中枢神経疾患治療薬の脳への移行性を評価するために、これまでは実験動物を用いて評価されてきたが、動物間種差の問題があり正確にヒトの薬物動態を把握することが困難であった。

そこで、ヒト iPS 細胞を用いて、より生体に近い in vitro BBB モデルを開発することにより、中枢神経疾患治療薬開発の加速化を目指す。

令和3年度実績・成果

- BBB の形成に重要な遺伝子を血管内皮細胞に導入することにより、脳血管内皮細胞を誘導することに成功した。
- 排出トランスポーター P-糖タンパク質の遺伝子を高発現させた BBB モデルは、従来のモデルと比較しより生体に近いことが示された。

遺伝子導入によるヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞の成熟化



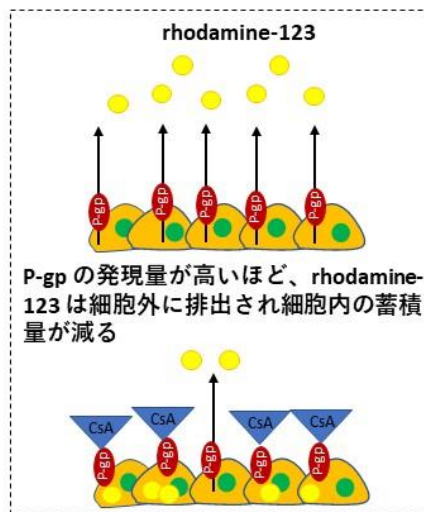
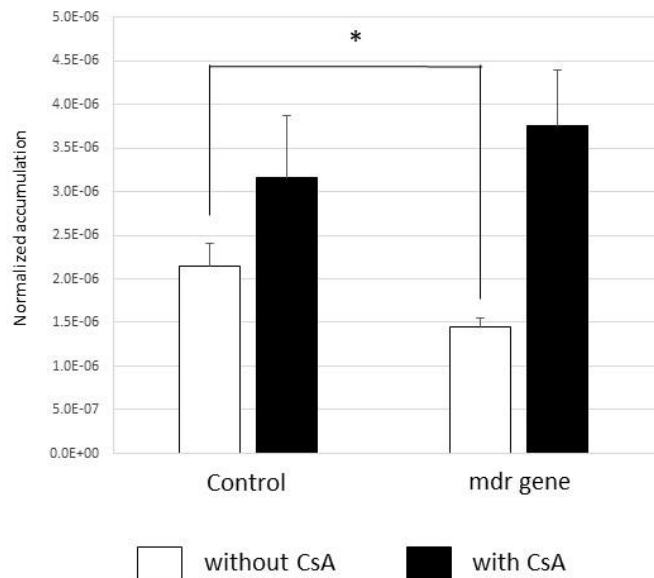
左のように、ヒト iPS 細胞に遺伝子Xを導入することにより、排出トランスポーター P-糖タンパク質 (P-gp) の発現および機能が上昇し、脳血管内皮細胞が成熟化することが明らかとなった。



これまで、iPS 細胞から作製した BBB モデルは P-gp の機能が低いことが問題点として指摘されていたが、それを克服する次世代の BBB モデルを開発することに成功した。

ポイント

P-gp 遺伝子導入によるヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞の薬物排出



左のように、ヒト iPS 細胞に P-糖タンパク質の遺伝子 (mdr gene) を導入することにより、排出トランスポーター P-糖タンパク質 (P-gp) の発現および機能が上昇し、生体の脳血管内皮細胞に極めて類似した細胞を誘導できた。



P-gp の発現が低いためこれまで検討することのできなかつた「薬物の排出」についての in vitro 評価系を構築することに成功した。
(特願 2021-178573)

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

自己評価 S

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：A R2年度：B)

I 中長期目標の内容

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

目標は「①共同研究件数 2 2 件以上」「②特許出願件数 6 件以上」「③査読付き論文発表件数 3 7 報以上」「④学会発表件数 1 5 1 回以上」であり、前中期目標・計画期間中（5年間）の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和 3 年度		R 2 年 度	R 1 年 度	H 3 0 年 度	H 2 9 年 度	H 2 8 年 度	H 2 7 年 度
		実績値	達成度	達成度					
生物資源に係る研究及び創薬等支援 (1) 難病・疾患資源に係る研究及び創薬等支援 (2) 薬用植物に係る研究及び創薬等支援 (3) 霊長類に係る研究及び創薬等支援	①共同研究実施件数 (目標値：22件以上)	20件	91%	109%	123%	155%	200%	159%	136%
	②特許出願件数 (目標値：6件以上)	12件	200%	50%	117%	233%	233%	183%	133%
	③査読付き論文発表件数 (目標値：37報以上)	54報	146%	132%	154%	141%	97%	135%	122%
	④学会発表件数 (目標値：151 回以上)	118回	78%	39%	74%	87%	97%	91%	105%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
②特許出願件数 （目標値：6件以上）	②有望な研究成果を特許出願したことにより、共同出願人である企業等が更に様々な国へ出願したことによる。
③査読付き論文発表件数	②外部資金の獲得や共同研究の増加等により、論文化可能な研究成果が多く創出できたことによる。また、第2期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
④学会発表件数	③新型コロナウイルス感染症拡大の影響のため。R3年度の評価対象から除外する。また、第2期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
エイズウイルスの完全排除に繋がる免疫応答の誘導によりエイズ根治を導くワクチン療法を開発した。	エイズウイルスの制御には抗ウイルス薬の投与が行われている。同ウイルスは体内から決して排除されることはなく、エイズ発症抑制のために生涯に渡って投薬が必要である。本研究では、アジュバント分子組み込み弱毒ウイルスをワクチンとしてカニクイザルに接種後、強毒性エイズウイルスを一度感染させ、感染を成立したものの同ウイルスが完全に排除されたもの。世界初の開発であり自己評定をSとした。

背景・社会的意義等

世界の方々へ医薬品を届ける開発基盤となる細胞バンク事業を実施。
 新規凍結技術はこれまでにない生存率（品質）をもって提供でき、また、他の種類の細胞等も視野に入れ、広範な創薬への応用に貢献する。

令和3年度実績・成果

- 機能保持細胞の保存・輸送安定性に関する研究開発を実施し、新規凍結保護剤・凍結技術を開発した。
- 実績：収集目標40に対して寄託66、資源化44、分譲目標3,500に対して5,789本分譲。
- 利用しやすい環境整備として、ウイル検査・細胞特性解析情報の充実、電子サイン導入による利便性向上、代理店セミナー実施。

ポイント

- 新規凍結保護剤・凍結技術開発によりこれまで困難であった細胞集塊の凍結を可能とする成果が得られた。この保護剤・技術の応用によりがん細胞株以外の機能保持細胞等のバンク化を実現可能
- バイオバンクにおける生きた資源の凍結保存、再生医療等製品への応用にも期待

ポイント

- 新規資源の収集・分譲による研究支援
- 充実した情報の付加による安心して使用できる資源提供

令和3年度：5,789本分譲



提供した資源により多くの研究・特許出願に貢献



これまで凍結困難であった
細胞集塊の凍結保存が可能



安定的に機能保持細胞が利用可能

応用
範囲

バイオバンクにおける資源保存
再生医療等製品の凍結保存

世界最高水準の品質管理検査を
実施した細胞の提供

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

細胞バンク事業推進するための研究

- ❖ 新規凍結技術・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）



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に関する業績

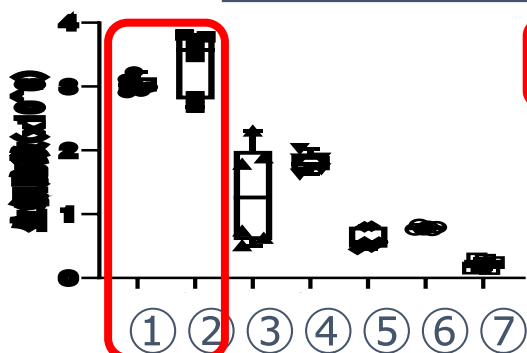
新規凍結保存技術開発

1. 凍結保護剤の開発

凍結保護剤成分

- ・ DMSO
- ・ タンパク質 (アルブミン)
- ・ 糖
- ・ 緩衝液
- ・ 培地を変更最適化

ヒトiPS細胞 (未分化) 凍結⇒解凍後6日後生細胞数



- ① 新規開発品 (ウシアルブミン)
- ② 新規開発品 (ヒトアルブミン)
- ③ 市販品 (BB)
- ④ 市販品 (BBH)
- ⑤ 市販品 (CB1)
- ⑥ 市販品 (SCB)
- ⑦ 市販品 (CS10)

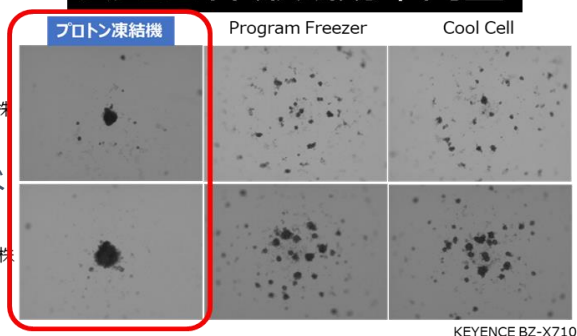
新規開発品は市販品より高い細胞生存率を示した

改良のポイント
アルブミン濃度・糖類と培地成分変更

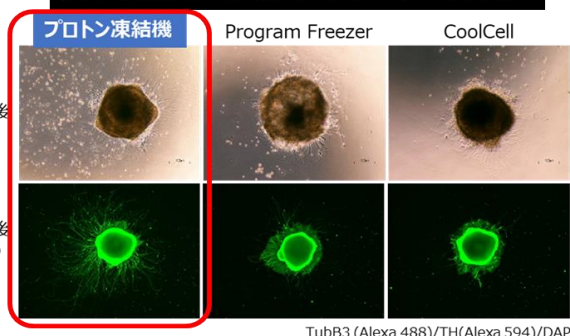
2. 凍結技術の開発

ヒトiPS細胞からドパミン産生細胞の分化誘導

スフェロイド形成効率向上



分化能維持スフェロイド凍結



プロトン凍結技術は従来技術より集塊の凍結に有効

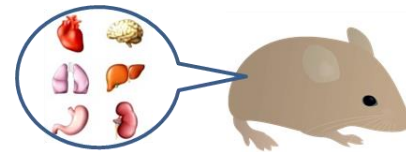
機能保持細胞、スフェロイド・オルガノイド、組織等細胞集塊の凍結保存技術⇒応用範囲大

細胞バンク事業推進するための研究に関する業績

新規細胞資源開発研究

1. PDX (Patient Derived Xenograft) 由来細胞資源の開発

免疫不全動物を用いて
患者組織をマウス体内で維持増殖

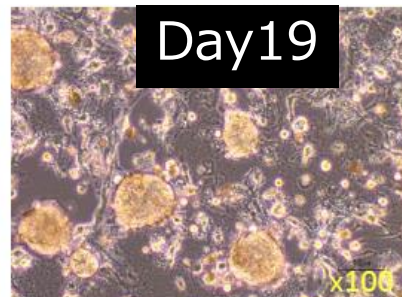
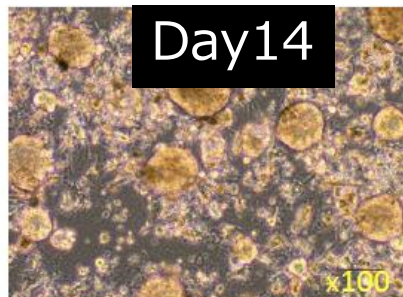
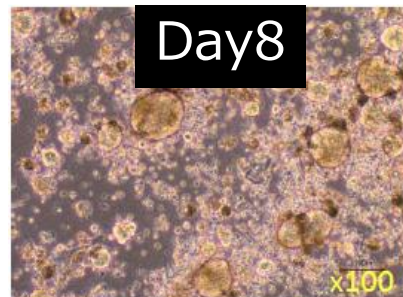


メリット

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

ARv7および下流標的遺伝子の
発現確認

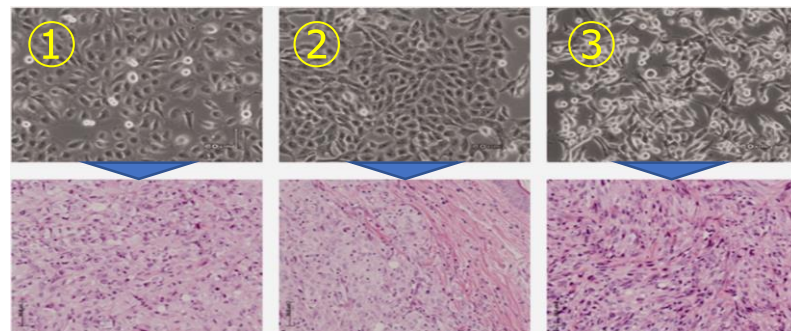
**去勢抵抗性
前立腺がんモデル**



がん組織から細胞調整方法・培養液・足場の改良→凍結ストックからスクリーニング資源を確保

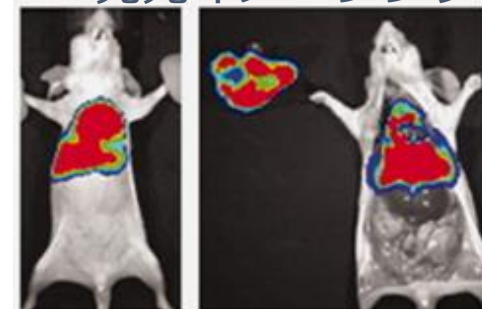
2. 悪性中皮腫細胞株 (3株) の開発 ⇒ 貴重な資源の拡充

3株とも
免疫不全動物へ
同所移植可能



うち1株は
発光細胞へ
改変

発光イメージング



生物資源の収集・維持管理に関する業績

- ・日本人由来希少癌細胞
- ・発光癌細胞
- ・ウイルス感受性細胞 等

創薬支援を実現する細胞資源の収集を実施

世界最高水準の品質管理検査を実施した細胞の提供

安心して使用できる細胞資源の提供

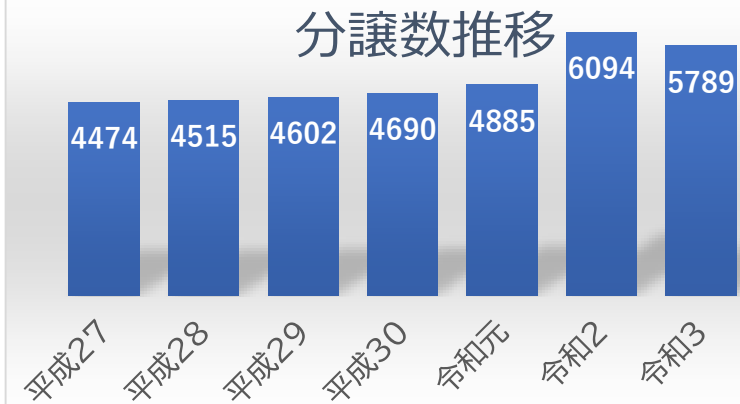
生物資源の提供等に関する業績

年度	寄託細胞数	登録細胞数
平成27	79	70
平成28	43	93
平成29	73	56
平成30	106	40
令和元	47	42
令和2	88	40
令和3	66	44
合計	502	385

- ・細胞分譲システムによる業務効率化
- ・海外代理店制度導入による海外における宣伝効果
- ・電子サイン・webサービスの充実による環境整備
- ・丁寧かつ迅速な問い合わせ対応
- ・代理店セミナー・講習会等による利活用促進

新規利用者・リピート利用者の獲得

細胞資源の分譲数増加



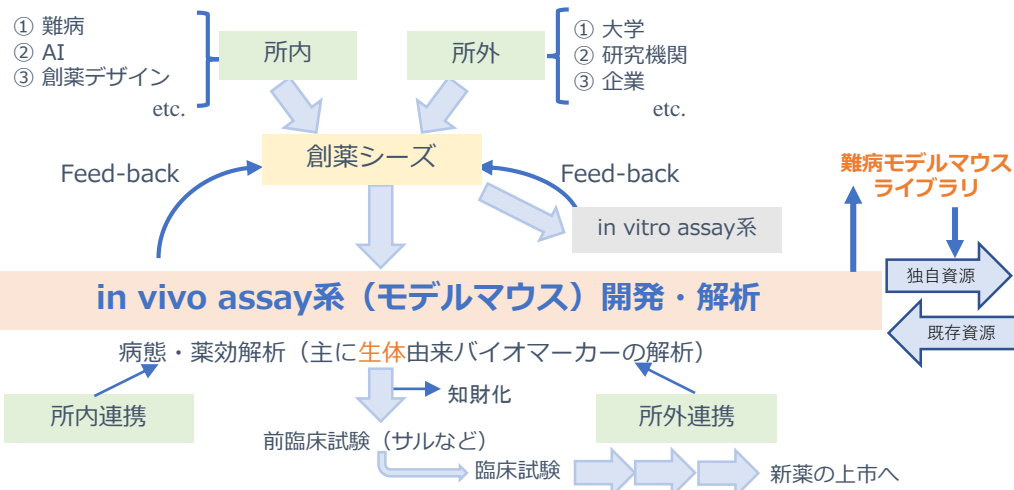
背景・社会的意義等

- 医薬品開発で薬効評価に必須な疾患モデルの開発・収集・提供を実施。
- 難病の研究（病態解明・治療法開発）に貢献する動物のライブラリの拡充。
- モデル動物を用いた難病治療薬開発の企業への導出に成功。

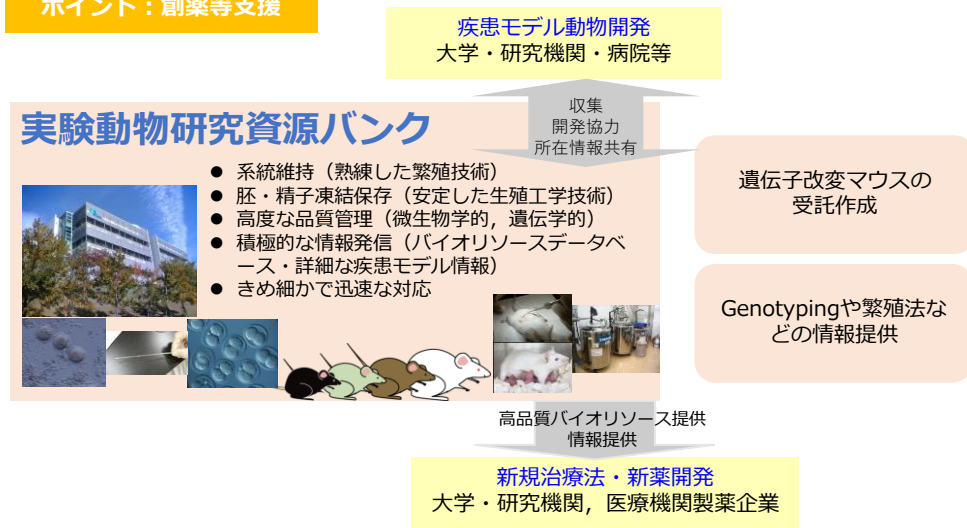
令和3年度実績・成果

- **研究・開発：難病等の疾患モデル動物の開発**
 - ・GM1ガングリオシドーシスの治療薬開発が企業導出（AMED創薬ブースター事業）
 - ・ムコ多糖症の治療薬開発が新規採択（AMED創薬ブースター事業）
 - ・神経筋疾患・腎疾患のモデルマウスの病態解析や新規モデル作成
 - ・難病モデルマウスライブラリの構築：新たに10系統を作成・追加（総計42系統）
- **創薬等支援：難病等の疾患モデル動物の収集・提供等**
 - ・実験動物研究資源バンクによる分譲可能系統の追加（新規18，分譲可能総計325系統）。
 - ・支援サービスの利用総数は600件（系統分譲47件+保護預かり等553件）。Genotyping法や繁殖法等の情報提供も実施。
 - ・遺伝子改変マウスの受託作成（flox マウス：2件）。

ポイント：研究開発



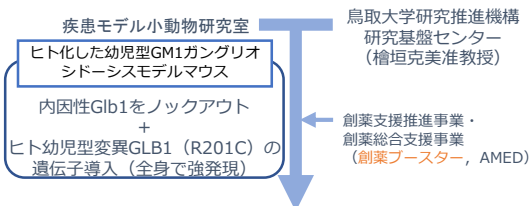
ポイント：創薬等支援



研究開発の詳細

創薬の企業導出

難病モデルマウスを用いて有効性が示された新規治療法の開発技術を企業へ導出
 一神経難病GM1ガングリオシドーシス治療薬開発への期待一



共同研究「GM1-ガングリオシドーシス脳病態に有効な新規低分子シャペロン治療薬の探索」

GM1ガングリオシドーシスモデルマウスを用いたin vivo薬効試験により、低分子化合物の経口投与によるシャペロン療法の有効性を実証

製薬企業（GCファーマ社）へ導出され、GM1ガングリオシドーシス治療薬開発に向けた取り組みへ

基礎研ホームページでの成果発表（2021年8月 2日）

導出先企業向けに「新規ヒト変異導入モデル作出」を受託（2種のTg作出済，KOと交雑へ）

新事業として「**△コ多糖症**」治療薬の共同開発が決定→ヒト化モデルマウスの作成を担当（R3～R4年度）

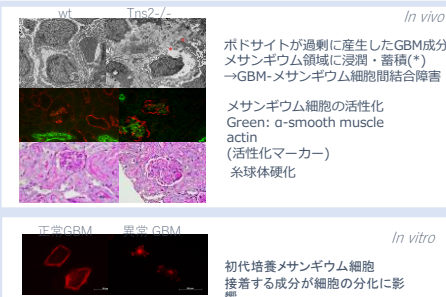
研究・開発の成果：難病等の疾患モデル動物の開発

ネフローゼ症候群の解析

ICGNマウスの原因遺伝子 **Tensin2(Tns2)**欠損を同定
 Tns2は糸球体上皮細胞(ポドサイト)に発現
 → C57BL/6 以外の系統(DBA/2)を利用し、
Tns2欠損マウス作製
 → ヒト同様に糸球体障害→糸球体間質線維化→腎不全
 → **ヒト腎症モデル**として有用

<疾患進展機序の解明>
Tns2欠損によりポドサイト-糸球体基底膜 (GBM) 結合が脆弱化
 → ポドサイトへのストレス増大、
 → GBMプロセッシング異常
 → GBM肥厚

GBM肥厚→糸球体硬化の進行機序を解明



GBM成分がポドサイト、メサンギウム細胞間のメディエーターとして機能

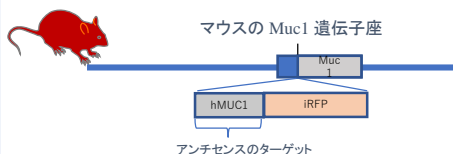
- 創薬ターゲット探索（ポドサイト-GBM結合を補強し，GBMの過剰産生を抑制する分子）
- マウス系統差を利用（抵抗性系統C57BL/6, BALB vs 感受性系統DBA/2, FVB）
- 単離ポドサイトの遺伝子発現解析，初代培養ポドサイト（Stretchによりストレス負荷）

多胞性嚢胞腎の治療法開発

MUC1 遺伝子のフレームシフト変異による異常蛋白質の発現が原因の多胞性嚢胞腎の治療に**アンチセンスオリゴ**の発現抑制作用の応用を検討する。

in vivo assay系（モデルマウス）開発・解析

Muc1-hMuc1-iRFP-KI マウス **作成中**
 ヒト変異型配列を一部伴うiRFPノックインマウス



ヒトMUC1配列とiRFPを繋げたものをマウスMuc1遺伝子のCDSの直前にノックインしたものの（内因性Muc1プロモーターで hMuc1-iRFPが発現）。

赤色蛍光により，hMuc1部分へのアンチセンスオリゴの発現抑制効果をモニター出来るマウス。

（Muc1-KOは作成済み）

アンチセンスオリゴの治療効果を検証へ

難病マウスモデルライブラリ

難病関連遺伝子等のKOマウスコレクションへ10系統をゲノム編集により作成・追加（総計42系統）。FloXの3件と蛍光蛋白ノックイン（KI）の2件は作成未達

→ 来年度以降に順次，分譲へ

1) 神経・筋疾患

進行性白質脳症（指定難病308）

- Mlc1-KO: 作成済み
- Eif2b2-KO: (致死?)
- Eif2b2-flox: 作成中
- Eif2b3-KO: 作成済み
- Eif2b4-KO: 作成済み
- Eif2b5-KO: 作成済み
- Aars2-flox: (検証中)

先天性グリコシルホスファチジルイノシトール欠損症（指定難病320）

- Piga-flox: 作成中

ライゾゾーム病（指定難病19）

- Glb1-E6-KO: 作成済み
- (Tmpe-KO: 作成済み)

2) 腎疾患

多胞性嚢胞腎（指定難病67）

- Bicc-1 KO (作成済み)
- Muc1 遺伝子 (KOは作成済み；
 蛍光蛋白KI (2種) は作成中)

3) 研究ツール

Sm-like蛋白質の機能解析

- Lsm14A-KO (作成済み)
- Lsm14B-KO (作成済み)

背景・社会的意義等

○漢方薬等の原料として、振興再興感染症の予防と治療、超高齢社会での健康の維持増進に欠かせない。
 ○中国への依存度は高まっており日本産はわずか10%。外国からの種苗調達はほぼ不可能で、経済安全保障上、最重要課題となっている。

令和3年度実績・成果

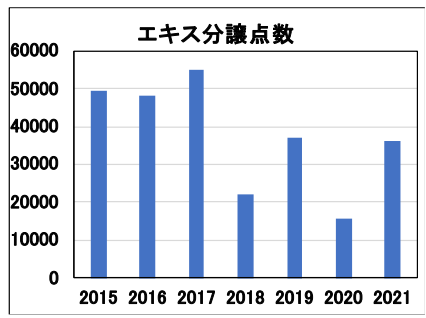
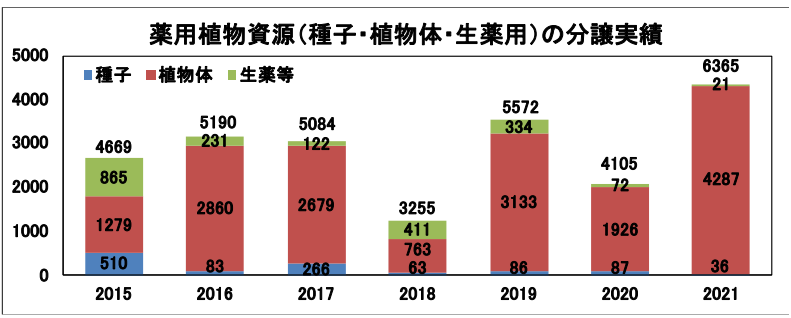
○約4000系統の植物を栽培・維持、種子交換・保存用として853点の種子を採取・調製し、国内研究機関等に植物体4,287点等を提供した。
 ○薬用植物栽培指針原案作成に向け、ケイリンサイシン等に加え、トウキ、マオウ等既存品目の改正に向けた新しい栽培技術の開発を行った。
 ○従来法での新品種育成に加え、新技術での新品種育成のため、ウラルカンゾウの収量、成分含量等に関連するDNAマーカー候補を見出した。
 ○バイオナーサリーシステムによる優良株育成のため、培養苗の育成、国内各地での圃場栽培試験、品質評価、DNA配列情報収集等を行った。
 ○シャクヤク新品種の品種登録・ライセンス化、ハトムギ登録品種の育種家種子1,600kgの生産・供給・寒冷地での栽培法の開発等を行った。
 ○国内各地で収集した植物試料より植物エキス15,058点（2022.1）を整備、国内研究機関にのべ36,292点を提供し、研究を支援した。
 ○新規抗癌剤スクリーニング系を構築し植物エキス13,427点から27点の活性エキスを得、共同研究では抗ウイルス活性化化合物候補を得た。

ポイント

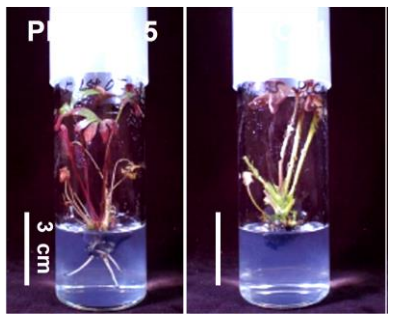
○入手が困難な多数の薬用植物種を保有し研究資源として広く提供。
 ○栽培研究の成果を栽培指針として発刊し、国内栽培拡大に大きく貢献。
 ○新旧技術による医薬品に適した薬用植物の品種育成を積極的に推進。
 ○植物バイオを活用した優良株育成と新品質評価法で社会実装化を推進

ポイント

○薬用植物品種の社会実装化の促進と産地育成。創薬等
 ○資源としての植物エキスライブラリーを拡充し広く提供。
 ○植物エキスライブラリーからの創薬候補探索の主導と支援。



2021年品種登録
シャクヤク'夢彩花'



シャクヤク組織培養苗

薬用植物品種及び栽培技術基盤の整備と普及

1) ハトムギ品種‘北のはど’ 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、剣淵町および八雲町で生産栽培
- 大手流通メーカー、化粧品メーカー等に出荷
- 2021年 作付け面積 20.5ha、生産量 35.9t
- 2022年 栽培用種子1,600kgを有償分譲
- 北海道北部地域での栽培に適した栽培法の開発



ハトムギ‘北のはど’の利用

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)

- ロスマリ酸高含量、高い収量性
- 2021年 育苗方法が収量および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‘ペコしずか’ 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
2021年 製薬メーカー等 3社へ出荷(乾燥根 50kg、新鮮根 1,100kg)



4) シャクヤク(薬用)新品種‘夢彩花’

- ペオニフロリン高含量、‘ペコしずか’よりさらに高い収量性
- (株)アルピオンと栽培実施許諾契約締結
秋田県で試験栽培中
- 2020年 秋田県農業試験場と共同で栽培技術支援
- 2021年8月5日 品種登録(第28550号)



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)

- グリチルリジン酸高含量、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
- 2021年5月10日 カンゾウ収穫機(農研機構と共同開発)が特許化
- 2022年2月8日 (株)キュウホーと特許権実施許諾契約締結
- 2022年3月17日 除草剤「クレトジム(セレクト乳剤)」登録拡大



2022年4月
製品化決定

カンゾウ収穫機
特許6880524号

武田コンシューマーヘルスケア(株)
共同研究(2018年試験)

6) ウラルカンゾウ新品種‘SUPACOR’

- グリチルリジン酸高含量、‘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
- 2021年11月15日 韓国へ品種出願(2021-34)
- ライセンス先へストロン苗50本を提供

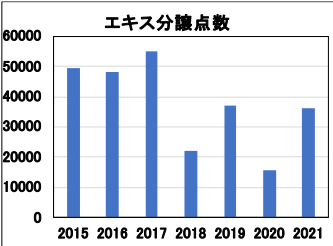


AMED研究「薬用植物の国産化・品質向上に向けた栽培技術の開発」

登録品種のライセンス化、普及、品種に適した栽培技術の確立と栽培適地の検討、産地化支援により社会実装化を推進

スクリーニングプロジェクトの基盤構築とエキスの提供

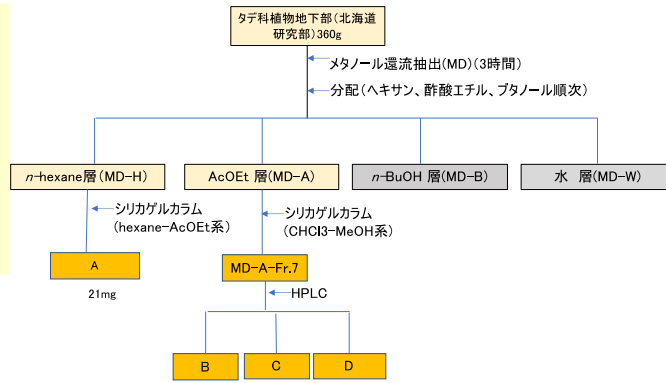
2022.1現在までに**15,058**点のエキスを収載



他機関との共同研究による活性成分の探索

1. 超多剤耐性結核菌に対する新規抗菌薬の探索 (順天堂大学医学部、東大創薬機構)
 植物エキ斯拉イブラリースクリーニングで得られたリード化合物(マツ科植物由来)を元にした合成展開を行っている。見出したKK1046は代謝安定性が悪かったが、共同研究先での感染動物実験において今まで一番良い結果を得た(リファンピシンと同程度)。強力な抗多剤耐性結核菌活性を示すものが見つかったが、溶解度と代謝安定性の面でさらなる検討が必要と考えられた。

2. 抗エンテロウイルス活性を有する天然化合物の探索 (感染研ウイルス第二部)
 今までに本スクリーニングにおいては複数の活性化合物を見出してきたが、安全性を考慮し食経験のある素材から探索を開始し、タデ科植物地下部の活性分画より4つの化合物を単離し構造を解明した。今後、単離化合物の活性試験、別途ヒットした他の植物エキスからの活性成分の探索を行う。



センター独自のスクリーニング系の確立と活性成分の探索

上皮間葉転換誘導細胞増殖阻害物質の探索 科研費・基盤研究C
 ・上皮間葉転換 (EMT) 誘導細胞増殖阻害活性を示す唯一の化合物である nanaomycin K の特徴を解析し、EMT 誘導細胞増殖阻害物質の探索系を確立
 ・植物エキ斯拉イブラリーから活性物質の探索を実施
 新規作用点を有する抗癌剤の創薬を指向

1. タケノコサ完熟果実エキスからの活性物質の取得

 sanguinoline chekythrine
2. キンマ葉エキスからの活性物質の取得

 HM-PB0001 (Hydroxychavicol)

・1次スクリーニング(終了)
 2021年2月末現在、13427エキスをスクリーニングし222エキスが1次スクリーニングを通過
 *1次スクリーニング通過率は1.65%

・2次スクリーニング(年度未終了予定)
 2021年2月末現在、59エキスをスクリーニングし、27エキスが2次スクリーニングを通過

背景・社会的意義等

カニクイザルは人に最も近縁な実験動物。世界で唯一SPFサルの生産・供給を実施。年間200頭以上の生産は国内最大。厳密な家系管理による遺伝学的統御も行う。近年、開発の鍵となるヒトと近縁なサルの調達が困難となり、価格が高騰し、経済安全保障の観点から最重要課題となっている。

令和3年度実績・成果

- 目標の110頭を大きく上回る220頭を生産し研究に供給した。資源群のSPFカニクイザルは1,361頭と過去最高になった。
- 人で使用されている卵巣刺激法としてGnRH-antagonistがカニクイザルにおいて有効であることが確認された。
- 老齢カニクイザルにおいてヒトと同様に血漿中や唾液中にEBVを排出している個体が認められた。
- 糖尿病や脂質異常症、老齢カニクイザルでは免疫能が低下していることがインフルエンザワクチン投与で示された。
- ヒトと同様の糖尿病性心筋炎がカニクイザルに認められた。
- COVID-19のヒト病態を反映するモデルとして健常若齢、老齢ならびに糖尿病や高脂血症を示すカニクイザルを用いて病態解明モデルの樹立を行った。
- COVID-19研究において、初期のWuhan型から α 、 β 、 γ 、 δ 、オミクロン（BA.1、BA.2）型の全ての株での感染モデルを樹立した。
- エイズに関してはアジュバントウイルスを用いたエイズウイルスを完全排除する新たなワクチンの開発に成功した。
- 結核とエイズウイルスの重複感染モデルを樹立した。
- HIV陽性児にも使用できる遺伝子組み換えBCG（BCG-SOCSIDN）を開発し、エイズウイルス感染カニクイザルにおいて効果と安全性の検証を開始した。

ポイント

- SPFカニクイザルの安定供給
- カニクイザル繁殖システムの高度化
- 老化研究
- 肥満（代謝異常）研究
- COVID-19カニクイザルモデルの樹立
- エイズ治療用ワクチンの開発

ポイント

- 結核とエイズの併感染モデルの樹立
- エイズウイルスキャリアに使用可能な結核ワクチン
- エイズの新規ワクチン療法の開発

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220頭を生産し研究に供給した。資源群のSPFカニクイザルは1,361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。R3年度では人で使用されている卵巣刺激法としてGnRH-antagonistのカニクイザルにおける使用について検討したところ有効であることが確認された。
- 霊長類医科学研究センターでは独自の特徴のある研究として、老化（Aging Farm）ならびに代謝異常を含む肥満個体（Obesity Group）を維持している。Aging Farm個体において、ヒトと同様にEBVの制御の破綻が認められるかを検討したところ、老齢個体においてはヒトと同様に血漿中や唾液中にEBVを排出している個体が認められた。
- 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、抗体の誘導を見たところ、老齢個体は若齢群に比較し、抗体価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。
- R3年度は糖尿病性心筋炎ヒトで増加していることから、カニクイザルモデルの解析を行ったところ、ヒトの臨床病態ならびに組織学的所見を忠実に反映していることが分かり、有用なモデルとなり得ることが示された。
- COVID-19のヒト病態を反映するモデルとして健常若齢、老齢ならびに糖尿病や高脂血症を示すカニクイザルを用いて病態解明モデルの樹立を行った（Urano E et al., PNAS 2021, Urano E et al., TRS 2022）。また、初期のWuhan型から α 、 β 、 γ 、 δ 、オミクロン（BA.1、BA.2）型の全ての株での感染モデルを樹立し、病態の解析を行った。さらに、ウイルスは再感染が起こるかも検討した（投稿準備中）。COVID-19に対し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（Asaka MN et al., JCI Insight 2021）。
- エイズに関してはアジュバントウイルスを用いた新たな予防ワクチンの開発を行った（Okamura T et al., npj Vaccines 2021）。
- 結核とエイズウイルスの重複感染モデルを樹立し、解析したところ、エイズウイルス感染では急激に結核病態が進行し、死に至ること、ならびに全身臓器で優位に結核菌が増加していることが確認された。また、BCGはHIV陽性母体から生まれた新生児には使用出来ないことから、これらHIV陽性児にも使用できる遺伝子組み換えBCG（BCG-SOCSIDN）を開発し、エイズウイルス感染カニクイザルにおいて効果と安全性の検証を開始した。

アジュバント抗原組み込み弱毒エイズウイルスの霊長類を用いた評価

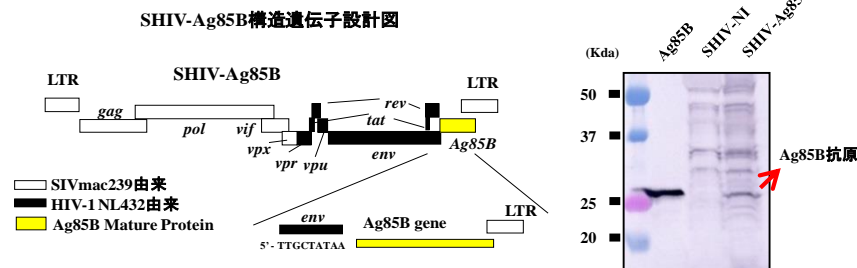
研究目的・Ag85B発現弱毒エイズウイルス(SHIV-Ag85B)を構築し、強毒株SHIV89.6Pに対する防御効果を長期間検討した

抗酸菌分泌抗原; Antigen85B (Ag85B)

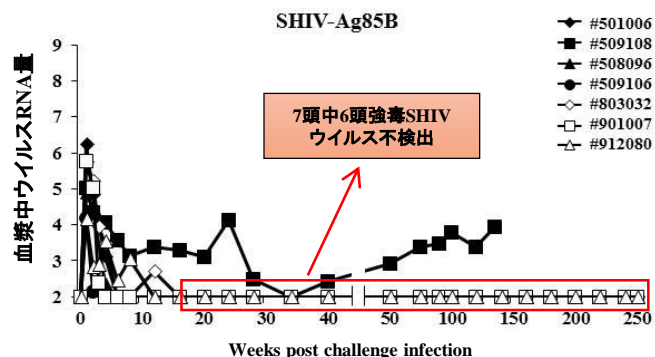
- 抗酸菌が分泌する主要な蛋白(325aa)
- 結核菌に対し、ワクチン効果(Vaccine 2014)
- マウス喘息モデルに対する治療効果.(PLoS One 2014)
- HIVDNA ワクチンのTh1指向性アジュバント効果(J.Immunol. 2005)
- アトピー性皮膚炎の治療効果.(Arch. Dermatol. Res.2008)

アジュバント発現弱毒ウイルス作製

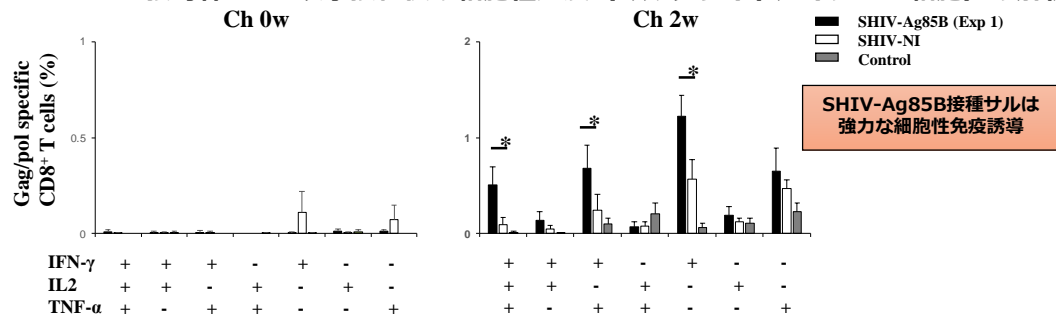
Ag85B発現弱毒エイズウイルス作製(SHIV-Ag85B)



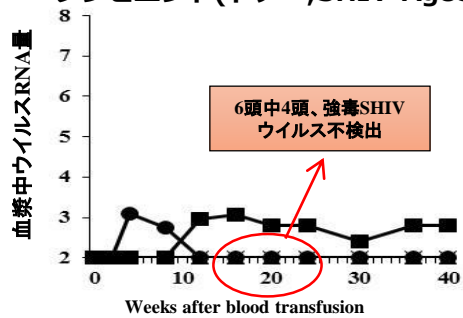
SHIV-Ag85B接種サルにおける強毒株SHIV89.6P攻撃接種試験



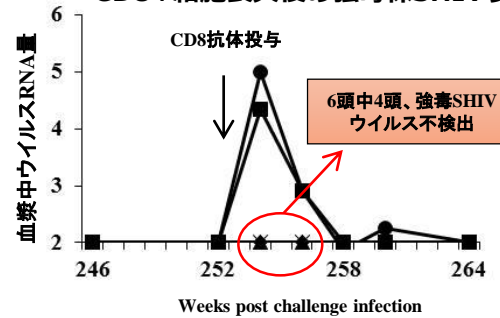
強毒株SHIV攻撃接種後の細胞性免疫(マルチサイトカイン産生細胞)の解析



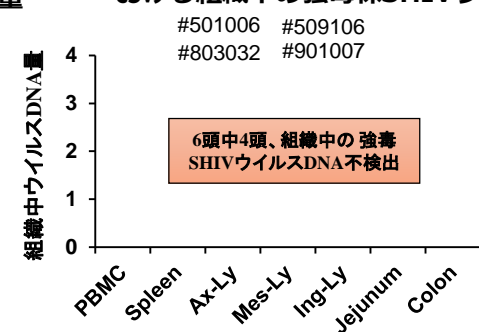
Naiveサルを用いた細胞移入試験 レシピエント(ドナー;SHIV-Ag85B接種サル)



SHIV-Ag85B接種サルにおけるCD8+細胞喪失後の強毒株SHIVウイルス量



SHIV-Ag85B接種サル(強毒株不検出)における組織中の強毒株SHIVウイルスDNA量



AIDSウイルスを完全排除する新規ワクチンの開発に世界で初めて成功 (Okamura et al., npj Vaccines 2021)

医薬品等に関する事項 (医薬品等の開発振興)

A. 医薬品等に関する事項

3. 医薬品等の開発振興

- (1) 希少疾病用医薬品等・特定用途医薬品等開発振興事業
- (2) 特例業務及び承継事業等

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H27年度: B H28年度: B H29年度: B H30年度: B R1年度: B R2年度: B)

I 中長期目標の内容

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

「新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1/3」という定量目標は、過去の承認申請に至るまでの期間を踏まえた上で、昨今のトレンドである海外の臨床データや試験成績を活用の上、国内基準に適応させるような高度かつ長期間に及ぶ支援要請を充足させるのに、充分かつ適当な期間、割合として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和3年度		R2年度	R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成率						
・希少疾病用医薬品等の開発を促進する	製造販売承認申請数 新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合 (目標値: 1/3)	1/4件	75%	300%	120%	200%	180%	187.50%	150%
	【参考値】累積の達成率	22/41件	54%	57%	54%	57%	56%	55%	50%

要因分析 (実績値/目標値が120%以上又は80%未満)

指標	要因分析 (①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1/3	③ 達成率が80%未満となるのは平成27年度からの中長期期間では初めての事態である。4件のうち承認申請に至らなかった1件は以下に示すとおり外部要因によることから当該1件を除けば達成率は100% (1/3) となる。 1申請企業においては令和元年度末から続く新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴う影響を受け治験製剤製造の遅延により、計画どおり治験を完了できなかった。

参考事項

希少疾病用医薬品等開発振興事業の令和3年度の主な実績

- ① 助成品目数 12品目(希少疾病用医薬品:新規3、継続7 希少疾病用再生医療等製品:新規0、継続2)
- ② 助成総額(予算額) 618,641千円
- ③ 説明会開催数 2回(4月、10月)
- ④ 個別相談会開催数 4回(5月、8月、12月、3月)
- ⑤ 税額控除認定品目数 5品目
- ⑥ プログラムオフィサー等によるヒアリング Web:新規3品目 書面:継続9品目
- ⑦ PO等による実地(R3はWeb等で代替)での開発状況調査 10品目(新規1品目、継続9品目)

健康と栄養に関する事項

B. 1. 研究に関する事項

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

B. 2. 法律に基づく事項

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

B. 3. 国際協力・産学連携に関する事項

- (1) 国際協力
- (2) 産学連携等による共同研究・人材育成

B. 4. 情報発信に関する事項

自己評価 A

(過去の主務大臣評価 H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B R2年度：B)

I 中長期目標の内容

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

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

II 指標の達成状況

目標	指標	令和3年度		R2年度	R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度					
1. 研究に関する事項	①競争的研究費獲得数（研究代表者分） （目標値：30件以上）	30件	100.0%	93.3%	93.3%	90.0%	73.3%	106.7%	100.0%
(1) 日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究	②競争的研究費獲得数（研究分担者分） （目標値：23件以上）	34件	147.8%	91.3%	134.8%	134.8%	130.4%	160.9%	139.1%
(2) 日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究	③共同研究・受託研究実施件数 （目標値：21件以上）	18件	85.7%	109.5%	100.0%	152.4%	85.7%	85.7%	100.0%
(3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究	④査読付き論文の掲載件数 （目標値：95報以上）	140件	147.3%	109.5%	117.9%	113.7%	115.8%	118.9%	94.7%
(4) 国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の基礎的独創的及び萌芽的な研究	⑤論文等(総説、概論、著書等も含む)の掲載件数 （目標値：103件以上）	73件	72.8%	55.3%	76.3%	86.4%	55.3%	79.6%	90.3%
	⑥国内学会等(シンポジウム、講演会等も含む)の発表件数 （目標値：171件以上）	132件	77.2%	62.6%	78.9%	102.3%	87.7%	124.6%	96.5%

目標	指標	令和3年度		R2年度	R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度					
同上	⑦国際学会等(シンポジウム、講演会等も含む)の発表件数学会発表数(目標値:48件以上)	16件	33.3%	27.1%	82.6%	77.1%	106.3%	83.3%	95.8%
1. 研究に関する事項 (1) 研究成果がガイドラインの改定など施策に反映(活用)されることなどを通じて健康日本21の目標達成に貢献すること (2) 研究成果を活かした食生活改善に向けた施策への提言を行う	⑧健康増進関連委員会等出席回数(国)(目標値:70件以上)	81件	115.7%	64.3%	95.7%	82.9%	97.1%	108.6%	132.9%
	⑨健康増進関連委員会等出席回数(自治体)(目標値:1件以上)	4件	400.0%	700.0%	157.1%	1,900.0%	800.0%	1600.0%	700.0%
3. 国際協力・産学連携に関する事項 (1) 国際協力	⑩海外からの研修生等の受入れ人数(目標値:120人以上)	0人	0%	45.0%	115.8%	38.3%	102.5%	124.2%	105.0%
4. 情報発信に関する事項: 最新の身体活動・栄養・食品に関する国内外の情報を収集し、インターネットを介して情報提供する	⑪健康食品の安全性等に関するHPのアクセス件数(目標値:1日平均14,000件以上)	19,000件	135.7%	128.6%	114.3%	78.6%	114.3%	114.3%	114.3%
2. 法律に基づく事項 1) 国民健康・栄養調査	⑫国民健康・栄養調査の対象世帯の協力率(目標値:67.1%以上)	-	-	94.6%	96.7%	89.0%	66.2%	98.1%	100.1%
1. 研究に関する事項 (2) 日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究	⑬国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数(目標値:6件以上)	10件	166.7%	316.7%	183.3%	516.7%	150.0%	-	-
4. 情報発信に関する事項	⑭一般公開セミナー・オープンハウス実施回数(目標値:2回以上)	年2回	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

要因分析（実績値/目標値が120%以上）

指標	<p>要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること）</p> <p>同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。</p>
②競争的研究費獲得数（研究分担者分）（目標値：23件以上）	②外部研究機関との連携が広がってきたことにより、外部研究代表者の研究費も獲得可能となったため。
④査読付き論文の掲載件数（目標値：95報以上）	②③令和2年国民健康・栄養調査が中止となったため、過去の同調査の結果を用いた論文作成に注力した。
⑨健康増進関連委員会等出席回数（自治体）（目標値：1件以上）	③東京オリンピック・パラリンピック関連の委員会等の開催件数の増加による。
⑪健康食品の安全性等に関するHPのアクセス件数（目標値：1日平均14,000件以上）	②③「健康食品」の安全性・有効性情報サイトは毎日更新しており、また、国民の健康志向の高まり及びコロナウイルス感染拡大により、健康・栄養・食生活に関する情報が注目され続けている。
⑬国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数（目標値：6件以上）	②③令和3年国民健康・栄養調査が中止となったため、過去の同調査の結果を用いた論文作成に注力した。

要因分析（実績値/目標値が80%未満）

指標	<p>要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること）</p> <p>同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。</p>
⑤論文等(総説、概論、著書等も含む)の掲載件数（目標値：103件以上）	③令和元年度末に退職した職員が執筆依頼を受けた総説等の件数分が減少している。
⑥国内学会等(シンポジウム、講演会等も含む)の発表件数（目標値：171件以上）	③新型コロナウイルス感染拡大のため、Webによる開催が増加し、中止又は延期となった学会もあったため。
⑦国際学会等(シンポジウム、講演会等も含む)の発表件数学会発表数（目標値：48件以上）	③同上。
⑩海外からの研修生等の受入れ人数（目標値：120件以上）	③新型コロナウイルス感染拡大のため、海外からの研修生が入国不可となったため。
⑫国民健康・栄養調査の対象世帯の協力率（目標値：67.1%以上）	③新型コロナウイルス感染拡大のため、令和3年度国民健康・栄養調査が中止となったため。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
論文の質・量の向上	査読付き論文の掲載件数が140件と過去最多件数となったことに加え、質的な面においてもサイエンスやランセットといった一流国際誌に掲載された。
正しい健康に関する情報発信の強化	COVID-19予防に関する根拠のない誤った健康情報の制御に加え、健康食品の安全性・有効性情報サイト（HFネット）のアクセス件数が19000件/日と最多件数となり、SNSを介した情報提供件数を加えると28000件/日を超えており、年々増していると思われる健康食品に関する情報へのニーズに対応し正しい情報の提供に寄与している。
栄養分野における国際貢献強化	内閣総理大臣や外務大臣も出席した「東京栄養サミット2021」におけるWHO西太平洋地域事務局、厚生労働省と共同でのサイドイベントの開催や、小児の肥満予防をテーマとした「第10回アジア栄養ネットワークシンポジウム（2022年1月18日）」の開催、ベトナム国立栄養研究所とのオンライン交流会の開催など、栄養分野における国際貢献を行った。

背景・社会的意義等

生活の質や国民医療費に大きな影響を与える、生活習慣病の有病者、メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）該当者及びその予備軍の増加が社会的問題となっている。このため、身体活動・運動量の増加によるメタボリックシンドローム、生活習慣病の予防等に関する科学的根拠を明らかにすることが求められている。

令和3年度実績・成果

- 身体活動基準2013改定のための運動実施の疫学研究やWHO身体活動に関するガイドラインの翻訳などの文献研究を行った。
- 腸内細菌叢のサンプリング地区を拡大し、生活習慣行動（食行動・身体活動）と腸内細菌叢、疾患との関連を検討（→シナジー研究）
- 高齢者コホートデータを用い、緑茶の飲用頻度、たんぱく質摂取量、食事の質とフレイル該当割合に関連がみられた。
- 大阪府受託事業に基づき、プログラム導入支援、データ分析支援、啓発動画の作成等を行った。
- 国際二重標識水法データベースを構築し、各世代の総エネルギー消費量を明らかにした。

ポイント

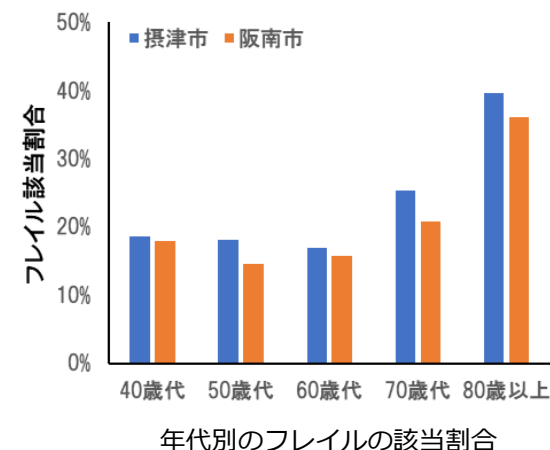
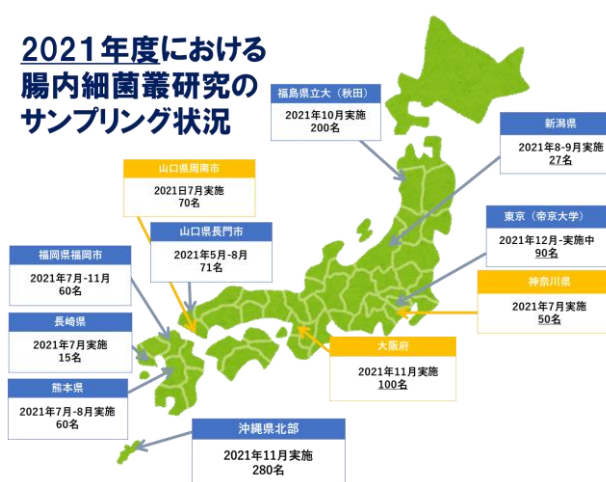
- 新たな科学的知見の提示を通じて、国民の身体活動・運動習慣の向上に寄与できる。
- 今後のフレイル・介護の研究や予防に資する結果を得た。

ポイント

- フレイル予防には働く世代からの実践が効果的である。
- 年齢を考慮したエネルギー消費量の推計により、世界で必要とされる食糧の量をより正確に推定できる。






WHO身体活動および座位行動に関するガイドラインを全文翻訳して、健康研HPに掲載している



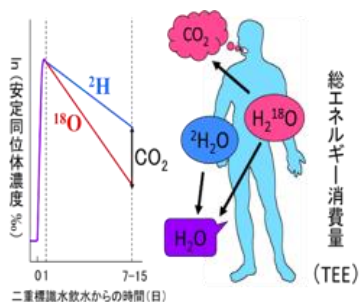
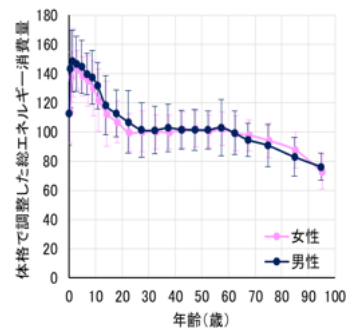
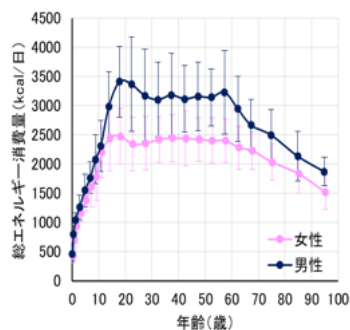
国際二重標識水法（DLW）データベースの構築

- DLW法とは、非侵襲的な物質である安定同位体を100g程度飲水し、飲水当日と1~2週間後の2回、スポット尿を採取するだけで、1日の総エネルギー消費量が評価できる方法
- 各国の食事摂取基準のもっとも基礎となる資料で、給食・病院食・災害時食糧などの根拠となる。
- 栄養不良の二重負荷（肥満と低栄養）の課題解決に不可欠な科学的手法である。
- 世界で分析できる機関が限られており、医薬基盤・健栄研の役割は大きい。
- 2014年、**健栄研が主宰した国際DLW会議において、国際DLWデータベースを構築することが提案**され、2018年に第1版が完成した。

Science Daily energy expenditure through the human life course

HERMAN PONTZER  , YOSUKE YAMADA  , HIROYUKI SAGAYAMA  , PHILIP N. AINSLIE, LENE F. ANDERSEN  , LIAM J. ANDERSON, LENORE ARAB  .

ISSAAD BADDOU  , KWEKU BEDU-ADDU, [...] IAEA DLW DATABASE CONSORTIUMS  +74 authors (co-correspondence), et al. *Science* 2021; 373(6556):808-812.



世界の80名以上の科学者が協力して、国際データベースを作成したことにより、世界における食糧必要量が世代別・性別・地域別にわかるようになったことで、食糧問題の解決に資するデータが提供された。

国際DLWデータベースを用いた上記以外の報告

- Speakman, **Yamada (co-first, co-correspondence)**, et al. *Cell Rep Med.* 2021
- Westerterp, **Yamada (co-correspondence)**, et al. *Am J Clin Nutr.* 2021
- Careau, **Yamada (co-correspondence)**, et al. *Curr Biol.* 2021
- Rimbach, **Yamada (co-correspondence)**, et al. *Nat Commun.* 2022



背景・社会的意義等

健康な個人並びに集団を対象とした国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防のため、エネルギー及び栄養素の摂取量の基準の策定への貢献、これらの過剰、過少摂取で生じる肥満や生活習慣病の発症機序とそれらの予防法を追求することが求められている。

令和3年度実績・成果

- 二重標識水法を用いて歩行補助具使用者でエネルギー消費量が独歩群よりも過小評価されること、COPD（慢性閉塞性肺疾患）患者の総エネルギー消費量を示した。
- 日常的に取り入れやすい細切れ運動や早い時間帯の夕食が血糖調節や血糖値の低下に有効であることを示した。
- 摂取する栄養素によって概日リズムに影響する遺伝子の発現が異なることを示した。

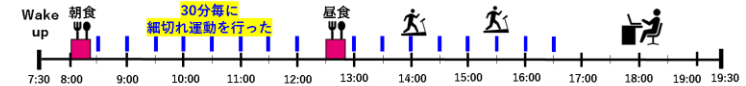
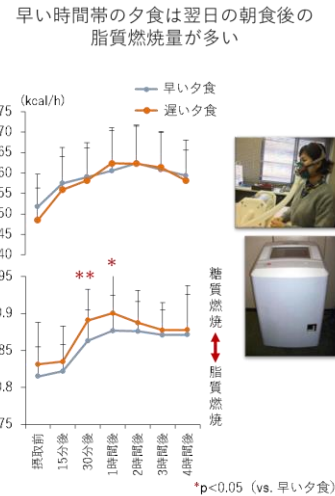
ポイント

- COPDガイドラインのエネルギー必要量の見直しが必要であることを示した。
- 歩行補助具使用者の総エネルギー消費量の推定に資する所見を得た。
- 血糖変動に対してより効果的な運動、血糖値の調節に対してより効果的な摂取時間に関するエビデンスを構築した。

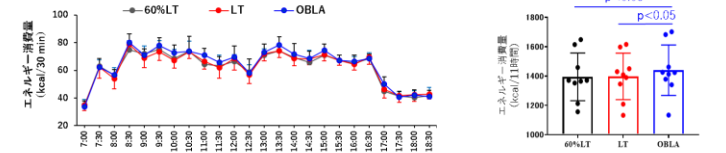
ポイント

- 食事内容を変化することで時計遺伝子の正常化が期待される。

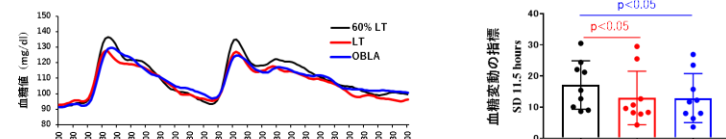
COPD患者28名の**エネルギー消費量の平均値は38.2 (kcal/kg/day) であり、ガイドラインで推奨されている30 (kcal/kg/day) よりも高い**ことが示唆



○エネルギー代謝：高強度条件にてエネルギー消費量が亢進した



○血糖変動：中強度条件にて食後の血糖上昇を抑制した



Hatamoto Y, Yoshimura, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021. PMID: 33992509

疾患 (COPD) を対象としたエネルギー必要量の推計

COPD (慢性閉塞性肺疾患) は長期間の喫煙に起因する生活習慣病であり、喫煙者の15~20%がCOPDを発症する。COPDの世界の死因順位は3位であり、日本でも今後死因順位が高まることが予測されている。2017年のCOPDの医療費は1,447億円であった。健康日本21 (第2次) においてもCOPDの認知度向上が目標設定 (80%以上) されている。

エネルギー必要量の設定は、食事量を決定する上で極めて重要な基礎情報となるが、これまでわが国におけるCOPD患者に対して二重標識水法を用いて評価したエネルギー必要量のエビデンスは皆無であった。

○COPD患者のエネルギー必要量の検討

	All (GOLD 0-4)	GOLD 0	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3, 4	COPD (GOLD 1-4)
Subjects	36	8	6	14	8	28
Age years	70.3±5.8	70.3±7.1	68.8±8.9	71.4±4.4	69.6±4.5	70.3±5.5
BMI kg·m ⁻²	21.9±3.2	21.2±3.7	21.8±1.3	23.5±3.0	19.7±3.2 [#]	22.1±3.2
BMR _I kcal·day ⁻¹	1262±180	1229±234	1297±173	1316±158	1172±148	1271±165
BMR _G kcal·day ⁻¹	1272±145	1254±201	1278±124	1309±133	1223±125	1278±129
BMR _I /BMR _G	0.99±0.07	0.98±0.08	1.01±0.06	1.01±0.07	0.96±0.07	0.99±0.07
TEE _{DLW} kcal·day ⁻¹	2273±445	2240±629	2496±435	2378±322	1956±296	2283±393
TEE _{ACC} kcal·day ⁻¹	2058±315	1982±353	2168±292	2146±308	1897±269	2080±307
TEE _{DLW} -TEE _{ACC} kcal·day ⁻¹	215±241	258±324	327±299	232±188	59±120	203±218
PAL _{DLW}	1.80±0.20	1.80±0.22	1.92±0.16	1.81±0.19	1.67±0.21	1.80±0.20
PAL _{ACC}	1.61±0.14	1.58±0.12	1.70±0.13	1.64±0.13	1.55±0.14	1.63±0.14
PAL _{DLW} -PAL _{ACC}	0.18±0.16	0.22±0.16	0.22±0.16	0.18±0.18	0.12±0.09	0.17±0.16

Sato H, et al. ERJ Open Res. 2021.

アジア圏のCOPD患者を対象に二重標識水法を実施した報告は本研究は初となる。

本研究で対象としたCOPD患者28名の**エネルギー必要量 (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) よりも高い

ことが示唆された。(例: 体重60kgのCOPD患者であれば約500kcal高い)

今後、COPD患者の栄養療法を展開していく上で基礎情報となることが期待される。



背景・社会的意義等

災害にともなう栄養格差や健康被害への対策などを含め、国民の健康と栄養に関する研究成果の国際的な発信ならびに国内外の研究機関との協力連携などにより、グローバルヘルスに貢献していく。

令和3年度実績・成果

- 海外の栄養政策の医療経済評価に関するレビュー結果をもとに減塩政策の循環器疾患医療費抑制効果に関するシミュレーションモデルを開発
- 国民健康・栄養調査を活用して国際共同疫学研究に参加し、世界の高血圧の薬物治療状況に関する研究成果をランセットに公表
- 災害時の支援活動のアクションで得られたデータから食・栄養の課題や関連要因を明らかにし、エビデンスをガイドライン・政策提言に反映

ポイント

- 日本の高齢化に伴う医療費増大の抑制における栄養政策の効果を評価するための手法の発展に寄与
- 世界各国の高血圧の薬物治療による管理状況に関する疫学情報を提供し、中長期的な世界の公衆衛生における高血圧管理の向上に貢献
- エビデンスを『成人における高血圧ガイドライン』に反映

Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants

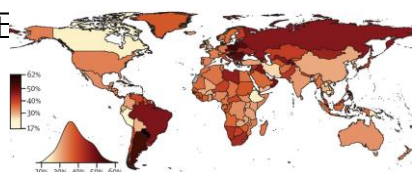
Summary
Background Hypertension can be detected at the primary health-care level and low-cost treatments can effectively



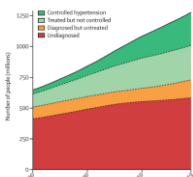
研究所プレスリリース



世界の高血圧患者数の推移 (治療管理状況別)



高血圧の有病率(男性、2019年)

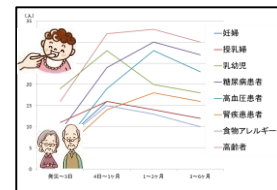


ポイント

災害栄養エビデンス

○誰が困っているのか？

- ・ 発災初期は乳幼児、高齢者の支援ニーズが高い。その後、高齢者、糖尿病、高血圧の支援ニーズは長期化する
- ・ 高血圧と低乳製品摂取が関連する



○食料備蓄している人の特徴は？

- ・ 食料備蓄は健康習慣と関連する

災害栄養アクション

○エビデンスをガイドライン・政策提言に反映

- ・ 厚労科研 母子マニュアル、NPO支援手引き等を作成・監修
- ・ 日本の災害で得られた経験・教訓を国際的な基準ISOへ展開中

○熱海土砂災害等でリアルタイム自治体サポート（後方支援）

○災害食×宇宙食で宇宙支援に展開中



背景・社会的意義

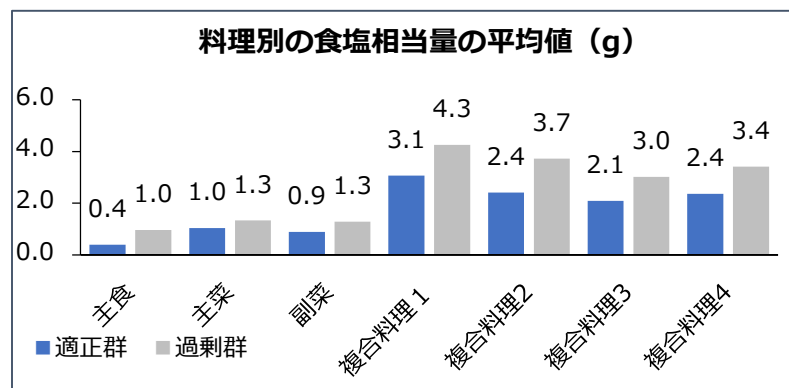
- 「人生100年時代」に向けた健康寿命延伸のために、栄養・食生活は最も重要な要素である。適切な栄養・食生活を支え、推進するための食環境づくりが急務である。研究では、国民健康・栄養調査結果を用いて、集計・解析を実施し、食環境づくりのための基礎資料を提示するもの。

令和3年度実績・成果

- 「自然に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」のための集計・解析の実施

ポイント

- 日本人の食塩摂取量に着目し、3g/650kcal未満の者を「適正群」、3g/650kcal以上の者を「過剰群」として、料理別のエネルギー・栄養素摂取量を比較した。食塩摂取量の基準値は、平成26年『日本人の長寿を支える「健康な食事」のあり方に関する検討会報告書』を用いた。
- 食塩摂取量の過剰群は、適正群に比べて、料理の種類に関わらず、1.5～2倍の食塩を摂取していたが（以下図）、エネルギー・たんぱく質・脂質・炭水化物の摂取量には大きな違いはなかった。



注) 【複合料理1】主食・主菜・副菜【複合料理2】主食、副菜
【複合料理3】主菜、副菜【複合料理4】主食、主菜

Takimoto H, Okada E, Takebayashi J et al. (2021) *Nutrients* 13, 2591.

- エネルギー・栄養素の摂取量はそのままに、食塩を減らした料理で食事を構成できる可能性を示した。つまり、全ての料理において減塩が必要である。
- 適切な栄養・食生活を支えるための食環境づくりには、減塩の取組を産学官等が連携して進めることが重要である。

背景・社会的意義等

健康の保持増進における食品成分・健康食品への期待が大きいことから、食品成分の安全性・有効性に関する調査研究、食品成分に関する科学的根拠に基づく情報提供（データベースの運用）を介して、健康食品の安全性確保および適切な利用環境整備に貢献していく。

令和3年度実績・成果

- HFNet（「健康食品」の安全性・有効性情報サイト）を活用した啓発等を行った。

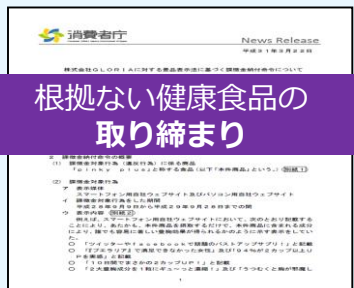
ポイント

- 健康食品利用による健康被害を未然・拡大防止
- COVID-19予防に関する根拠ない誤った健康情報の制御
- 消費者庁、厚生労働省の行政施策に資する受託事業の実施



アクセス数
28,267/日

セカンドオピニオン事業



根拠ない健康食品の
取り締まり

トクホ疾病リスク低減表示調査受託事業費

う蝕の疾病リスク低減表示の基準の考え方
特定の保健の用途に係る表示の見直しに関する検討



（改正の根拠資料）
R4年度 通知改正に向け調整中

【新型コロナ】「一覽」感染予防よいと話題になっている食品・素材について（更新中）

現時点で、新型コロナウイルス感染症に対する予防効果が確認された食品・素材の情報は見当たりません。

いくつかの食品・素材においては、新型コロナウイルス感染症に対する予防効果が検討されていますが、現時点ではいずれも予備的な検討であり、科学的根拠をすまては至っています。

消費者へのメッセージ

これらのうち、風邪やインフルエンザに対して予防効果が確認された素材は、「新型コロナウイルスに対する効果がある」といったような、誤った健康情報が流される危険性があります。毎日の健康情報には注意しましょう。

乳酸菌、緑茶、ラクトフェリン、亜鉛等 42 素材 掲載/更新

42. 朝鮮ニンジン（高麗人参）（掲載日：210519）
現時点においてインフルエンザに対して予防効果を検討した報告は見当たらないが、風邪やインフルエンザで見られる症状に対して予防効果が確認された予備的な報告がある。

【一覽ページ】

新型コロナウイルス感染予防よいと話題になっている食品・素材
まとめ（ver.20210519）

現時点で、新型コロナウイルスに対する予防効果が確認された食品・素材の情報は見当たりません。

＜インフルエンザ、風邪や上気道感染症などの予防効果を検討した結果の概要＞

食品・素材名	発着日	インフルエンザ				風邪など			
		A	B	C	A	B	C		
1. ビタミンD	2021/04/13								
2. 納豆	2021/05/19								
3. オリーブ葉エキス	2021/05/05								
4. マスカハニー	2021/05/01								
5. 水素水	2021/03/03								

報告レベル：A：現時点では報告はない
B：効果が確認された報告がある
C：効果が確認された報告がある

毎日新聞、読売新聞等
主要報道機関で紹介

食研費事業 いわゆる「健康食品」関連通知の見直し

「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について」（平成14年10月4日付け医薬発第1004001号）

提出（14年通知 見直しのための根拠資料）

1. 保健所を対象とした健康食品による健康被害報告の実態調査
2. 健康食品の摂取に伴う健康被害報告の実態
3. 因果関係評価アルゴリズムの実用化検討

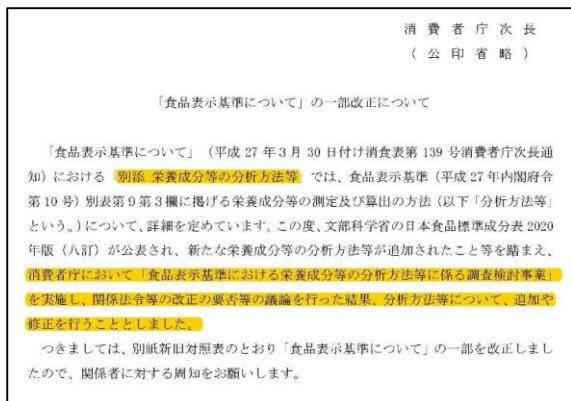
短長期的な視点で“科学的根拠”に基づく情報発信や規制制度への反映

令和3年度実績・成果

- 特別用途食品の許可に係る試験に対応し、外部精度管理調査、分析方法の標準化及び改良に関する検討を行った。
- 「健康日本21（第二次）」等の政策ニーズに対応した集計表の提案と集計結果を報告した。

ポイント 食品保健機能研究部食品分析・表示研究室

- 令和4年3月30日の通知改正には、**研究所でこれまでに実施してきた分析方法の標準化及び改良にかかる調査研究の成果が多数反映された。**



ポイント 栄養疫学・食育研究部

- 平成25年度から令和4年度までの「二十一世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次）」）のための集計を実施した。
各種項目の達成に資する分析評価を行い、健康寿命延伸や健康格差縮小への実現に向けた基礎資料を提示した。R4年度に公表予定の最終評価報告書に収載みこみである。

▪ 下記5つの領域で設定（具体的な目標は53（詳細に数えると117項目））

- ①健康寿命の延伸と健康格差の縮小の実現に関する目標
- ②主要な生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底に関する目標
- ③社会生活を営むために必要な機能の維持・向上に関する目標
- ④健康を支え、守るための社会環境の整備に関する目標
- ⑤栄養・食生活、身体活動・運動、休養、喫煙、飲酒及び歯・口腔の健康に関する生活習慣及び社会環境の改善に関する目標

背景・社会的意義等

国民の健康と栄養に関する研究成果の国際的な発信ならびに国内外の研究機関との協力連携などにより、グローバルヘルスに貢献している。

令和3年度実績・成果

- 国際シンポジウムの開催：小児の肥満予防をテーマに第10回アジア栄養ネットワークシンポジウム（2022年1月18日）を開催した。
- 海外からの研修生の受け入れ：国際協力若手外国人研究者招へい事業によりモンゴル、中国、マレーシアの各1名の研修をオンラインを実施し、事業終了後も継続的な共同研究を行っている。
- 海外との交流・共同研究：海外研究機関とのオンライン研究交流会（2021年度ベトナム国立栄養研究所）、共同研究14件を実施した。
- 国際機関との協力・連携：東京栄養サミット2021においてWHO 西太平洋地域事務局、厚生労働省とサイドイベントを共同で開催した。

ポイント

- 栄養政策の共同研究と国際協力事業を実施
アジア太平洋地域を中心に、栄養に関連した政策研究を実施するとともに、「栄養と身体活動に関するWHO協力センター」として国際シンポジウムの開催や海外からの研修生の受け入れなど、栄養学研究的発展につながる共同研究及び人材育成を実施し、日本の優れた栄養政策の発信によりアジア太平洋地域の栄養の改善に努めた。



ポイント

- 当研究所の研究成果、わが国の栄養、運動施策上の重要なガイドライン等について、公式ホームページ上で情報発信を行い、栄養や身体活動に関する知識の普及啓発に努めた。
- 継続的な国際共同研究や国際ワークショップ開催等の事業を実施し、SDGs（持続可能な開発目標）達成に貢献した。

SDGs（持続可能な開発目標）の関連項目



統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

C. 統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

自己評価 A

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：A H29年度：B H30年度：A R1年度：A R2年度：A)

I 中長期目標の内容

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

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

II 指標の達成状況

目標	指標	令和3年度		R2年度	R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度					
統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項	①研究件数 (目標値：3件以上)	3件	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	②競争的資金獲得件数 (目標値：1件以上)	24件	2,400%	1,100%	900%	600%	500%	300%	200%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

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

背景・社会的意義等

超高齢社会の始まった現在、健康長寿の維持が社会的な課題となっている。

このような中、食事や腸内細菌などの腸内環境を介した免疫機能の制御と健康との関連も大きく注目されているところである。本プロジェクトでは、当研究所の技術を融合、拡充し、日本各地の地域特性を含めた食事や運動などの生活習慣と腸内細菌、腸管免疫を含む免疫応答、健康状態などに関する情報や疾患患者の同解析データとリンクさせ、ヘルスサイエンス研究を遂行することで、国民の健康寿命の延伸に貢献するとともに、腸内細菌叢に焦点を当てた健康食品や健康増進法の開発ニーズに対応しようとするものである。

令和3年度実績・成果

- 腸内細菌や生活習慣に関するデータベースを拡充し、統合解析プラットフォームと共に公開した。
- 健常人データを研究基盤とし、肥満や各種疾患との関連やメカニズム解明へと研究を展開・拡張した。
- 自治体や企業、商工会議所などとの連携を拡大し、社会実装に精力的に取り組んだ。

ポイント

- 山口や大阪などの日本各地の既存コホートに加えて、高齢者や乳幼児などの新たなコホートからサンプリングを行い、本年度は1,800を超えるサンプルを収集し（延べ7,000サンプル）、NIBIOHNデータベースを拡充した。
- 自治体や企業、商工会議所などとの連携を拡大し、介入試験を含め、次世代型の健康増進システムの構築や研究を進めた。

ポイント

- 健常な日本人の腸内細菌の特徴や生活習慣との関連を明らかにし、論文や学会で発表した。
- 健常人データを研究基盤とし、様々な疾患患者のデータ収集を大学や企業との共同研究を進め、食品と腸内細菌との関係などについて発表を行った。

各地域の特色を解析中！



7千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

同一プロトコルを用いた
疾患患者との比較解析により
疾患に関連する腸内細菌や
代謝物などを検索

現在も拡張中

NIBIOHN JMD
(Japan Microbiome Database)

腸内細菌叢データベースで新たな健康社会を実現

腸内細菌叢や食事・食生活などから形成される腸内環境を介した免疫機能制御メカニズムを解明することで、
本病を含めた各種疾患に対する創薬、機能性食品、ヘルスケア製品のシーズ開発を進めています。
さらに、関連領域の最先端的な支援と共に、健康長寿社会の実現に貢献します。



- ✓ 7,000サンプルを収集
- ✓ 第1弾として約1,000名のデータを公開

日本各地における腸内環境解析と食の効果、健康・疾患との関係の解明

7千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

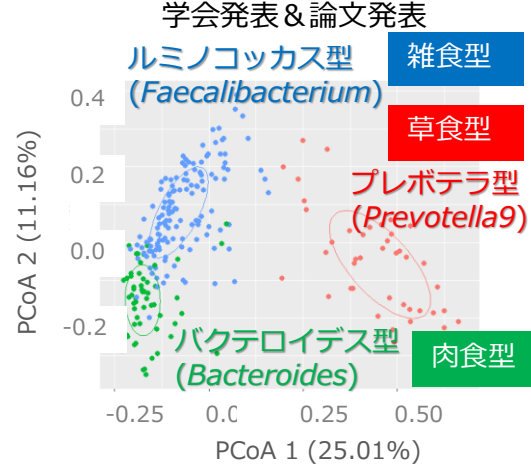


主機関
他機関主体
で連携

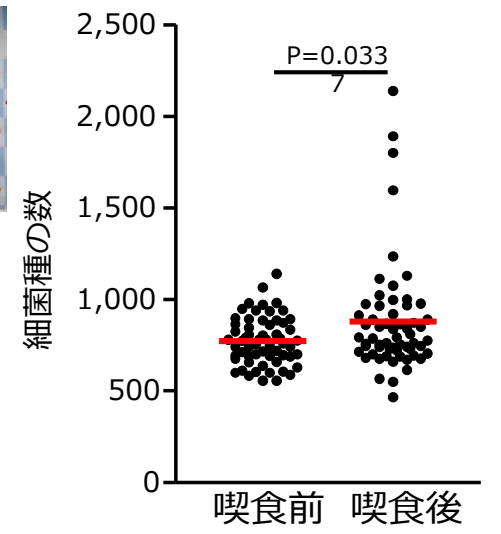
- ✓ 各地域の特色を解析
- ✓ 横断研究
- ✓ 縦断研究
- ✓ 介入研究
- ✓ 乳幼児や高齢者
- ✓ アスリート
- など多彩な研究

マイクロバイオーム創薬としての実用化促進に期待！

大麦摂取と腸内細菌との関係



もち麦の摂取で腸内細菌の多様性が増加



	大麦の摂取量	
	少ない群	多い群
バクテロイデス型	36	21
ルミノコッカス型	59	78
プレボテラ型	21	21

多様性1,000以上の人が
3%から約17%に増加！

平均値	
773.7 ± 16.86	
↓	
879.1 ± 39.33	

多くの方で多様性アップ！

個人差はあるものの、もち麦の喫食が、腸内環境や食生活の改善につながる可能性がある。

背景・社会的意義等

フレイルは、外的内的ストレスに対する脆弱性が亢進している状態と定義される。介護が必要な状態に至る際に中間的な段階であるフレイル状態を経るため、フレイルは要介護状態の前段階と考えられ、中高齢期の健康維持・介護予防の主たるターゲットとして注目されている。例えばウイルス感染であれば、鼻水や喀痰を用いた培養検査でウイルスの有無によって確定診断ができるが、フレイルの評価法は世界中で数十種類開発されているもののその多くが操作的に定義されているなど合意が得られていない。当該シナジー研究では、筋量・筋力低下や易疲労感など様々な兆候を持つフレイルの身体内の変化を血液や便から検出できれば、フレイルを簡便に評価できる生体バイオマーカーになるのではと考え、フレイル生体バイオマーカー開発に取り組んでいる。

令和3年度実績・成果

- 最先端のプロテオーム解析とメタボローム解析により、フレイル深刻度に従い段階的に差がある候補物質を複数見出した
- 超臨界流体を用いた新たなサンプル抽出法にも挑戦し、従来法では得られない成分が複数抽出されることを見出した

ポイント

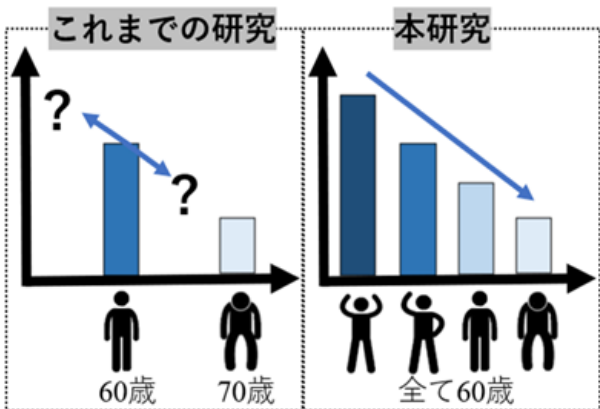
- 医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所の連携によるシナジー効果
- フレイルのメカニズムの解明に寄与する取り組み
- フレイルの兆候を検出する評価手法の開発

ポイント

- 複数の最先端オミクス技術による網羅的解析を行うことで、バイオマーカー候補の発見機会の損失を抑制
- 採血を必要としない試料を用いた誰でもフレイル評価を可能とするための新規解析手法の確立に向けた基礎的な研究

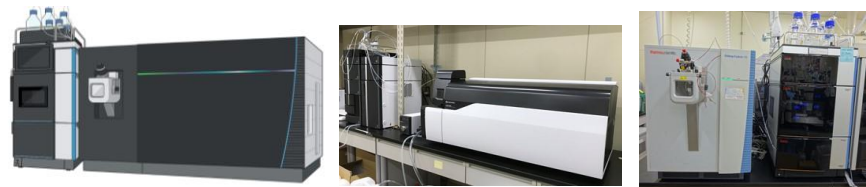
4群設定で群分け変数の影響を最小化

年齢や性別などの背景情報などをマッチング

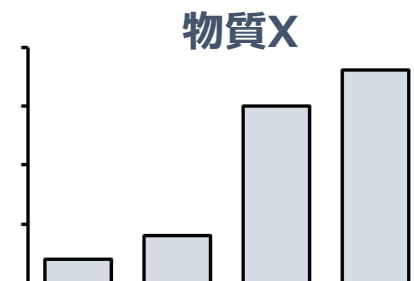


最先端オミクス解析！

プロテオミクス
オービトラップ
液体クロマトグラフィー
三連四重極型質量分析計
& オービトラップ型質量分析計



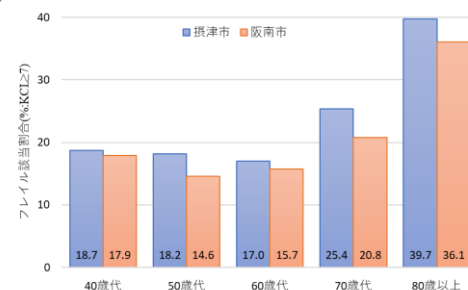
段階的に差がある物質を同定



フレイルの概説・フレイルバイオマーカーの先行研究

- ストレス反応に対処するための恒常性の低下により複数の生理学的予備力の機能が低下した状態
- フレイルはフィットの対義語 Romero-Ortuno: *Age Ageing*, 2013; Dent: *J Am Med Dir Assoc*, 2017
- 高齢者に限らない(右図) 吉田: 日本公衛誌, 2021
- 予後は悪いが、介入による可逆性がある Satake: *J Am Med Dir Assoc*, 2017; Clegg: *Lancet*, 2013;


Hoogendijk: *Lancet*, 2019
Clegg: *Lancet*, 2013



フレイルのバイオマーカーの先行研究

① Chaleckisの検討 *PNAS*, 2016


高齢者



n = 15
平均81歳

vs.

若者



n = 15
平均29歳

課題

年齢が異なる

↓


加齢バイオマーカー？

課題解決方法

統計的手法を用いて対象者の背景情報をマッチング

② Kamedaの検討 *PNAS*, 2020


非フレイル



n = 10
平均80.5歳

vs.

フレイル



n = 9
平均88.2歳

2群のみの比較

↓

群分け変数に依存 (カットオフ値)

フレイル評価の異なる多群を設定し傾向的な変化の有無を検出

③ Mitnitskiの検討 *BMC Med*, 2015

仮説検証的にタンパク質を評価

研究者が種類を制限

↓

他のバイオマーカー発見の損失？

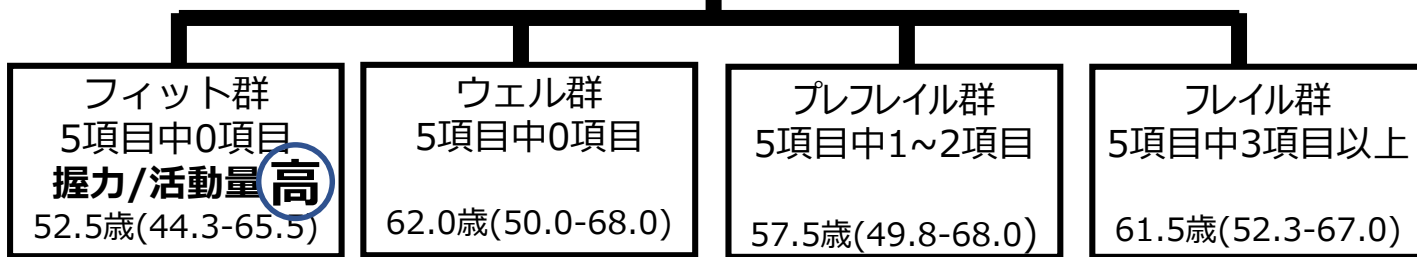
プロテオミクス、メタボロミクスで種類を制限せず網羅的に解析

背景情報を揃えた多群を設定し、フレイルの程度によって段階的に差があるバイオマーカーを網羅的に探索する試みによって課題解決が可能

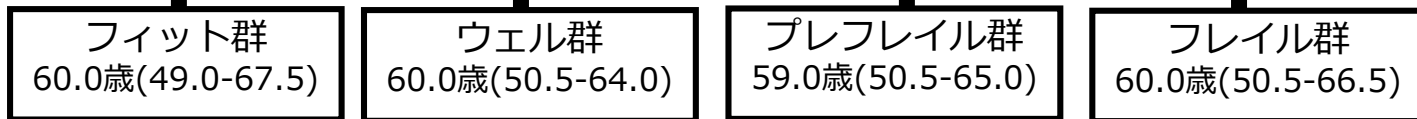
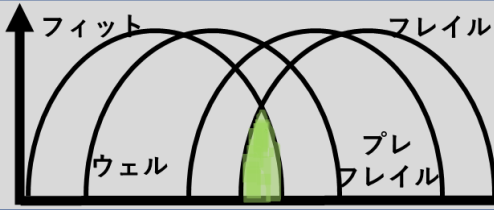
背景情報を揃えた多群の設定

国立健康・栄養研究所大規模介入研究NEXIS参加者 Murakami: *Physiol Behav*, 2014
Watanabe: *Sci Rep*, 2020

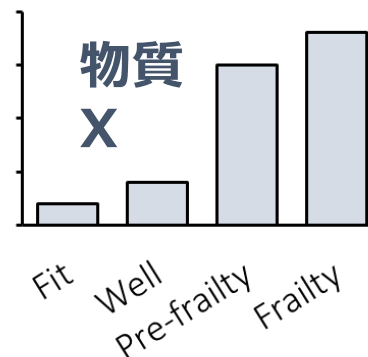
フレイル表現型モデル（5項目による評価） Fried: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001



統計的手法を用いて背景情報をマッチング



背景情報が揃った4群による段階的な差を検討

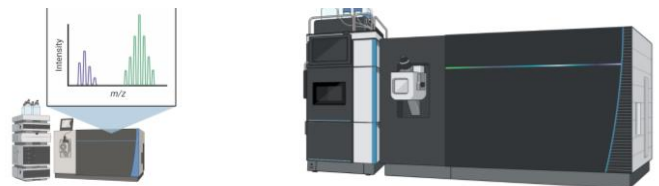


段階的に差がある物質の例

フレイルのバイオマーカー候補物質として、フィットからフレイルにかけて段階的に増加または減少する物質を複数見出した。

本事業で使用した最先端プロテオミクス・メタボロミクス研究基盤

プロテオミクス オービトラップトライブリッド型質量分析計



合成ペプチド大規模データの深層学習でペプチド開裂時のフラグメントパターンが予測可能

➡ タンパク質同定数が従来法の約2倍に

メタボローム 液体クロマトグラフィー三連四重極型質量分析計 & オービトラップ型質量分析計



腸内細菌代謝物を含む独自のライブラリーで92種類の脂質代謝物、100種類の水溶性代謝物を高感度ターゲット解析

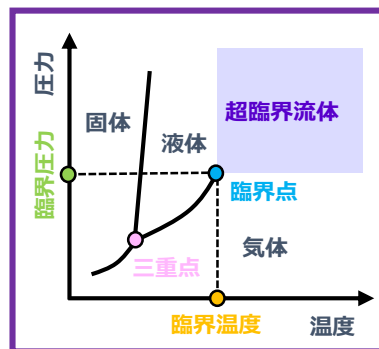
精密質量情報を用いて未知分子含めノンターゲット解析

新規解析手法に向けた取り組み

超臨界流体抽出 (SFE)



超臨界流体クロマトグラフィー質量分析計



将来的な社会実装に向け、採血を必要としない試料（尿・便など）による解析手法の確立に向けた基礎的研究を推進

超臨界流体を用いることで従来法とは異なった成分が抽出されることを見出した
→本手法を活用し新たなバイオマーカー候補の同定へ、糞便サンプルを用いて解析基盤を開発中！

業務運営の効率化に関する事項

業務運営の効率化に関する目標を達成するためとるべき措置

1. 業務改善の取組に関する事項

(1) 効果的かつ効率的な業務運営

(2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置

(3) 業務運営の効率化に伴う経費節減

2. 業務の電子化に関する事項

評価項目 6

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

自己評価 **B**

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B R2年度：B)

I 中長期目標の内容

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

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

II 指標の達成状況

目標	指標	令和3年度		R2年度	R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達	成	成	成	成	度
(1) 効果的かつ効率的な業務運営	①運営会議の開催数 (目標値：12回以上)	13回	108%	108%	100%	108%	92%	92%	100%
(2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置	②定例研究発表会の開催件数 (目標値：17回以上)	19回	110%	100%	100%	100%	89%	106%	100%
	③評価委員会の開催数 (目標値：3回以上)	3回	100%	133%	67%	100%	100%	106%	100%

要因分析 (実績値/目標値が120%以上又は80%未満)

指標	要因分析 (①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
----	---

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

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B R2年度：B 令和3年度：B)

I 中長期目標の内容

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

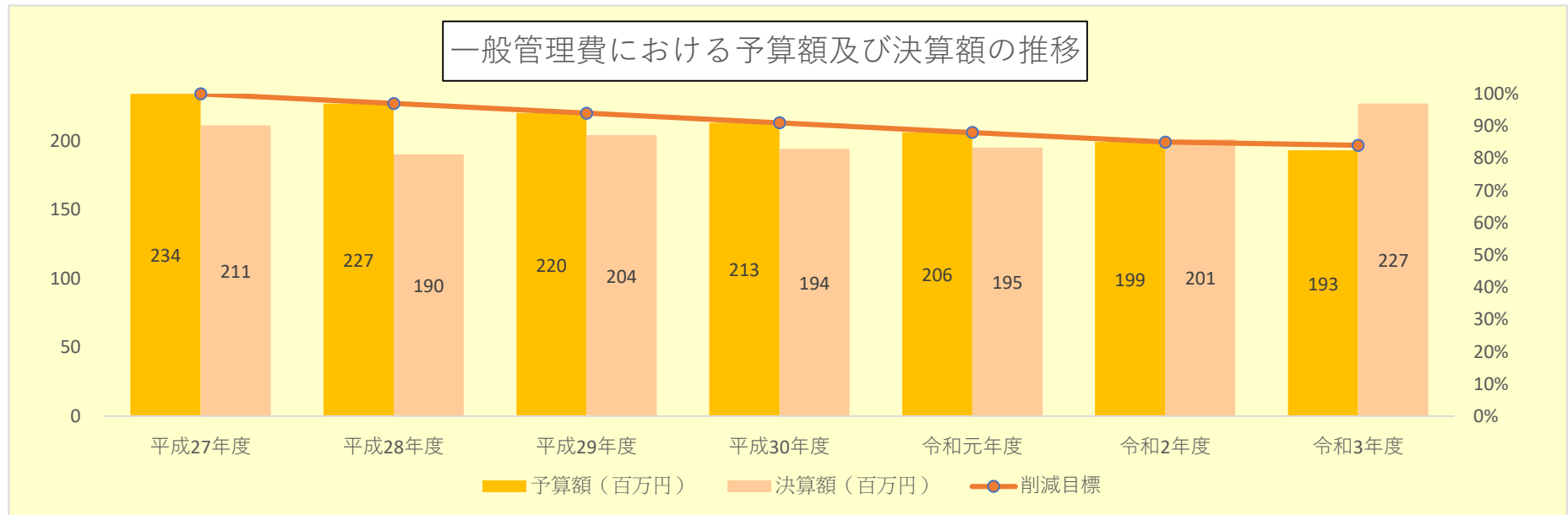
平成27年度予算額にかかる一般管理費について、毎年一定割合(3.16%)削減し、令和3年度までに17.5%削減する。

平成27年度予算額にかかる事業費（競争的資金を除く）について、毎年一定割合（1.21%）削減し、令和3年度までに7%削減する。

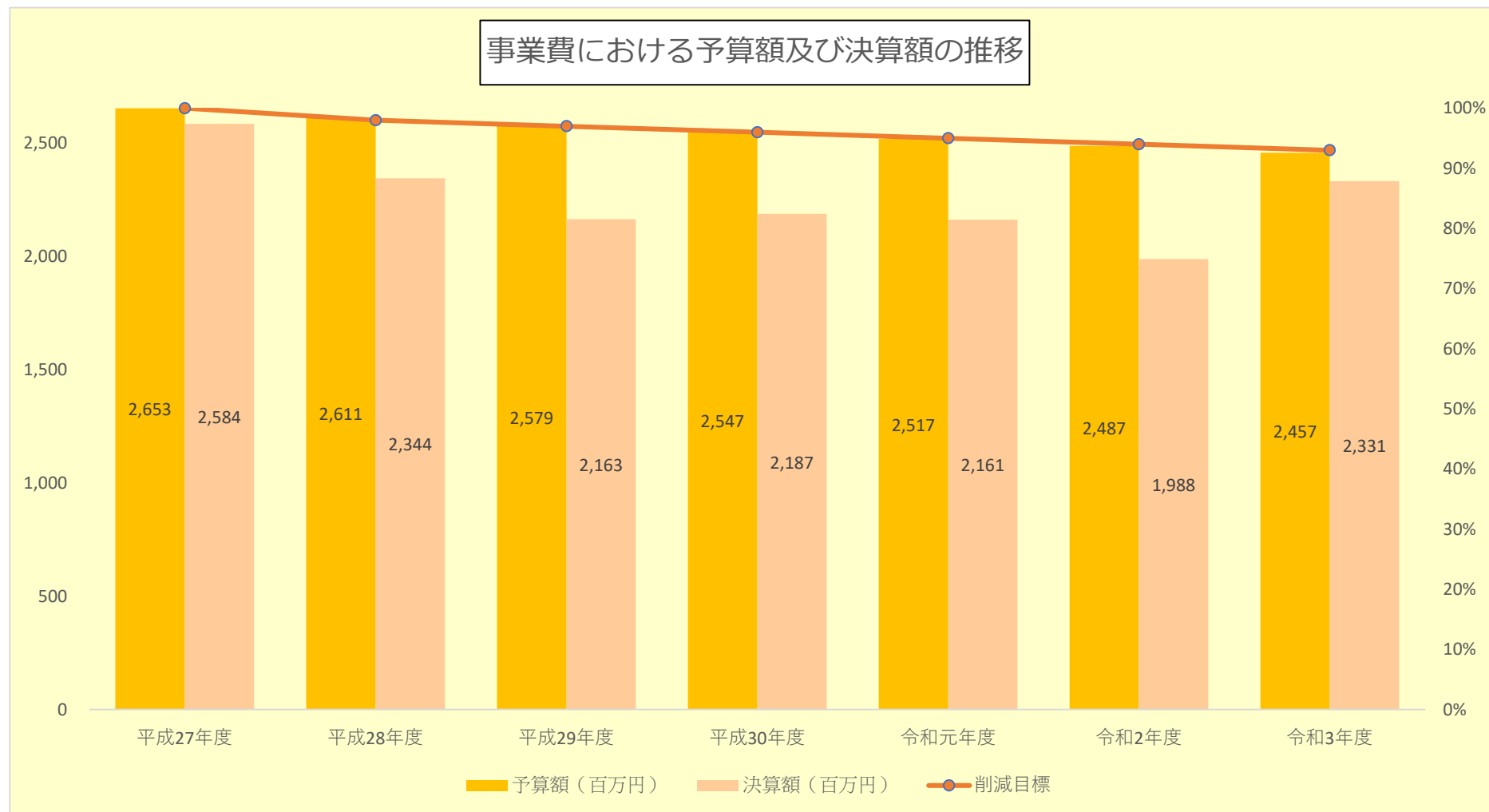
II 指標の達成状況

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

一般管理費について、令和3年度予算額は対平成27年度で17.6%削減した。令和3年度決算額については令和4年中に国立健康・栄養研究所の移転先である健都イノベーションパークNKビルの工事が発生したため、対平成27年度予算と比較して3.0%削減した。



事業費（競争的資金を除く）について、令和3年度予算額は対平成27年度で7.4%削減した。令和3年度決算額についても対平成27年度予算と比較して12.1%削減した。



その他業務運営に関する事項

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

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

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：C H30年度：B R1年度：B R2年度：B)

I 中長期目標の内容

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

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

II 指標の達成状況

目標	指標	令和3年度		R2年度	R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度					
(4) 外部有識者による評価の実施・反映に関する事項	①運営評議会の開催件数 (目標値：1回以上)	1回	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
(5) 情報公開の促進に関する事項	②一般公開等の開催数 (目標値：5回以上)	2回	40%	20%	100%	100%	100%	100%	100%
(9) 運営費交付金以外の収入の確保	③AMED委託研究費獲得件数 (代表) (目標値：32件以上)	18件	56%	66%	59%	50%	53%	75%	100%
	④AMED委託研究費獲得件数 (分担) (目標値：22件以上)	36件	164%	200%	105%	159%	145%	114%	100%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
②一般公開等の開催数	③新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、開催を見送ったため。R3年度の評価対象から除外する。
③AMED委託研究費獲得件数 （代表）	③基盤的技術を中心に研究を行っている当法人が代表機関を務められる研究課題が少なかったことによる。また、第2期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
④AMED委託研究費獲得件数 （分担）	②新型コロナウイルス関連の公募が増え、関係機関と連携し積極的に応募したことによる。また、第2期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。