

【参考資料】 令和4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・栄養研究所の概要	2
(令和4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）	6
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）	75
Part 3. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	113
Part 4. 健康と栄養に関する事項（国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究）	126
Part 5. 健康と栄養に関する事項（食生活及び身体活動に関する指針作成、社会実装、政策提言に向けた研究）	131
Part 6. 健康と栄養に関する事項（国際協力・地域連携に関する事項）	135
Part 7. 健康と栄養に関する事項（法律に基づく事項）	138
Part 8. 業務運営の効率化に関する事項	161
Part 9. 財務に関する事項	169
Part10. その他業務運営に関する事項	172

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の概要

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4年度末時点）
※参考：令和3年度職員数118名
- 【令和4年度予算】 40.2億円（運営費交付金）
※参考：令和3年度予算38.4億円



（大阪本所）



（大阪健都）

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

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

特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援

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

「医薬品等」及び「健康・栄養」に係る総合的な研究

- ・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を活用した創薬等支援
- ・国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究から栄養・食生活及び身体活動に関する指針作成、社会実装、政策提言に向けた研究

国際協力・地域連携

健康増進法、食品表示法の規定に基づく法定業務

特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援

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・特定用途医薬品・特定用途医療機器・特定用途再生医療等製品の開発支援等

難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援

ワクチン等の研究開発を含む新興・再興感染症対策等に係る研究及び支援

免疫・腸内細菌叢研究に基づく個別最適化生活習慣病等対策に係る研究及び支援

抗体・核酸医薬等を中心とした新規モダリティとAIによる創薬技術開発に係る研究及び支援

創薬資源に係る研究及び支援

薬用植物に係る研究及び支援

霊長類に係る研究及び支援

栄養・食生活及び身体活動の実態に関する調査及び研究

栄養・食生活及び身体活動が健康に及ぼす影響に関する調査及び研究

健康寿命延伸のための食事・身体活動等指針の策定に資する研究

環境整備を含めた食事・身体活動等指針や確かな健康情報に関する社会実装に資する研究

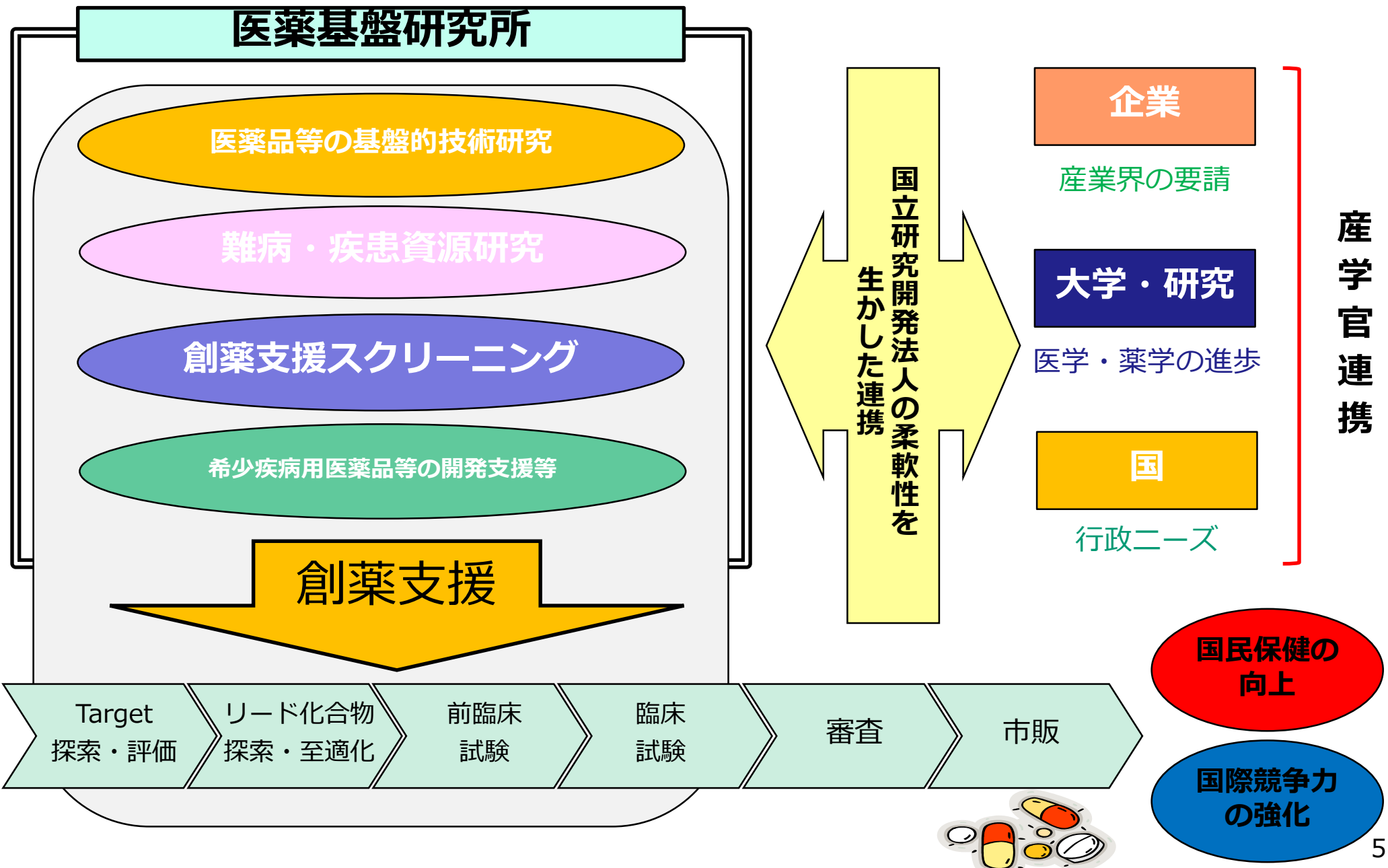
持続可能な社会に向けた国際協力

地域社会との連携による共同研究の実施

国民健康・栄養調査の実施に関する支援及びその基盤整備の推進

収去試験に関する業務並びに関連業務及び研究

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所における創薬支援



医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

- (1) 難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援
- (2) ワクチン等の研究開発を含む振興・再興感染症対策に係る研究及び支援
- (3) 免疫・腸内細菌叢研究に基づく個別最適化生活習慣病等対策に係る研究及び支援
- (4) 抗体・核酸医薬等を中心とした新規モダリティとAIによる創薬技術開発に係る研究及び支援

Part1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

評価軸

- 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 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。

評価指標

- ①② 具体的な取組又は進捗事例
- ② ・ 他機関等との連携状況 ・ 共同研究等件数 ・ 外部資金獲得件数

モニタリング指標

- 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
- ② ・ 論文発表件数 ・ 学会発表件数
・ 特許出願件数 ・ 探索された創薬ターゲット数 ・ シーズ数

【難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援】

- 難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援に関して、IPFを含む間質性肺炎患者の診療情報・オミックスデータを追加収集し、累計1503症例（PRISM創薬AI事業で最終目標を1500症例と設定）に達した。患者層別化AIの機能拡張を含む本格的なデータ解析の準備を進めているが、一部データを解析したところ、IPFの特徴と紐づけられる遺伝子が検出でき、システムの有効性を確認。企業・アカデミアを問わず創薬研究の鍵としてAIによる創薬技術開発に係る研究及び支援への期待は高く、研究成果を広く共有するための基盤として、オープンプラットフォーム「峰」の機能拡張と運用を開始した。
- 血液中の細胞外小胞（EV）プロテオーム解析自動化技術を用いて、膀胱がん、大腸がん、C型慢性肝炎等にかかるバイオマーカー探索を行い、臨床部門を有する大学等と幅広く連携して同定した。さらに、糖鎖に着目した膵臓がんマーカー候補としてフコシル化タンパク質の同定、検討を進めた。これら早期診断マーカーとしての応用は、死亡者数の減少及び医療費抑制に大きく貢献すると期待できる。さらに、現在の分子標的治療の課題解決及び新規創薬標的の同定には、患者の層別化と治療効果の判定を可能とすることが求められるが、今般、リン酸化シグナル情報に基づき、治療経過に伴う胃がんサブタイプの変化等を見いだすとともに、効果的な治療法（上皮間葉転換(EMT)型へのAXL阻害剤の有効性をin vivoで検証）と併せて確認することが出来た。これは、治療標的の変化に合わせて高精度に治療法を変化させていくことを可能にするユニークかつ挑戦的な試みである。

【ワクチン等の研究開発を含む振興・再興感染症対策に係る研究及び支援】

- 細菌性食中毒に対する多価ワクチン、ウェルシュ菌診断システム、菌由来成分のアルカリリゲネスリピドAのアジュバント開発について、実用化のための開発研究を進展させた。特に、優れたアジュバントの開発はニーズが高いところ、前年度にも報告したアルカリリゲネスリピドAについては、既存アジュバントであるMPLA（モノホスホリルリピドA）との比較を行い、効果の違いを説明するメカニズムを明らかにするとともに、原薬として提供体制を構築し、非臨床試験（安全性評価）を開始した。さらには、類縁体を用いた構造活性相関の検討など、実用化と高度化に向けた研究も遂行しているところである。
- アジュバントやキャリアの評価支援について、SCARDA事業の採択を受け、必要な技術支援ならびにデータベースの構築を通じて、All NIBIOHN、All Japanの体制で、より優れたワクチンの速やかな実用化に資する支援拠点としての存在感を示した。
- 新しいワクチン等を開発するためには、個々人の加齢に伴う免疫系の変化や特徴を知ることが必須であるところ、加齢に伴う個人間の免疫系や免疫原に対する応答の違いを、様々な角度から高解像度で解析可能な、世界トップレベルの解析プラットフォームを整備した。特に、令和4年度においては組織切片をおよそ30種類の抗体で染め分け可能な微小環境マルチプレックス Spatial解析システムを導入し、運用を開始した。これらを駆使し、既存のmRNAワクチンが誘導する抗体が長期間持続しない等の課題抽出や、企業とも連携の上、課題を克服する国産ワクチン開発への応用等を進めている。（自己増殖型saRNA（レプリコン）ワクチンについて、企業と連携して第1相試験を完遂）
- 重症病態の解明については、新型コロナウイルス等の感染ストレスに対する応答と病態形成メカニズムの解明を進め、例えば、社会的にも関心が高い、いわゆる“Long COVID”の問題に関し、他機関との連携のもと、臨床データを用いた後遺症調査を実施したが、これは全国の12万人以上という大規模なデータを根拠とするものであり、国内のワクチン接種率の推移と、罹患後の各種症状発生等について検討を進めているものである。こうした取り組みから、後遺症発症リスクの解明や、発症に対する予防・早期介入に繋げていくことに加え、今後の創薬開発への発展も期待できる成果である。

【免疫・腸内細菌叢研究に基づく個別最適化生活習慣病等対策に係る研究及び支援】

- 構築しているマイクロバイームデータベースは、累計分を含めると世界最大規模のものであり、今般、慢性血栓塞栓性肺高血圧症等を対象とした解析に活用出来たとおり、日本人の腸内細菌叢の特徴の理解を深め、健康状態や、各種疾患と腸内細菌との関わり方の解明など、様々な研究に利用されることが可能である。また、健常人と糖尿病患者を比較したヒト研究ならびに動物モデルを用いた検証から、肥満や糖尿病を予防・改善する可能性がある有用な新たな腸内細菌としてブラウティア菌を同定し、実効物質を含め作用メカニズムを明らかにした。これは、腸内細菌の機能や健康への関わりを理解する上で重要であり、学術的に大きな意義がある他、創薬や健康食品への展開など、健康社会実現の促進につながることを期待できる成果である。

【抗体・核酸医薬等を中心とした新規モダリティとAIによる創薬技術開発に係る研究及び支援】

- 中分子ペプチドは新たな創薬モダリティとして注目されているが、安定性と活性を向上する非天然アミノ酸の導入位置を実験だけで決めるのは極めて困難であるところ、インシリコ構造解析技術により、分子柔軟性を取り込んだ医薬品化合物としての中分子ペプチドの論理設計を進めた。これは細胞系での検証に向けて、合成数を大きく軽減することに繋がっていくなど、創薬初期段階におけるAIを用いた化合物の予測は、創薬に必要な時間・費用を大幅に減らす新たな技術として期待ができる。
- 各薬剤が生体内でどのようにして薬効を発揮しているか不明な点が多い中、in vivoにおける新たな薬効評価系として、多光子励起顕微鏡を用いて各薬剤のin vivoでの作用機序の可視的な評価を実現する最先端の生体可視化技術の開発を進めている。令和4年度には、肺線維症・NASHにかかる解析系を確立したが、さらにより個別の病態に合致した薬剤選択や新規創薬開発が可能となることが期待される世界的にも独自の技術であり、将来的な次世代創薬イメージング研究プラットフォームの構築に向けた活動とともに、既に国内外の多数の製薬関連企業との共同研究を進行している。
- 核酸 医薬等の新規モダリティ医薬品の開発として、外科的な治療が極めて困難とされる腹膜播種を対象に、独自に設計したアンチセンス核酸について、AMED橋渡し研究プログラムを活用し、治験届提出に向けて非臨床試験を進めた。また、核酸医薬は血液脳関門 (BBB) を透過することが難しく、中枢で薬効を発揮させるためには髄腔内投与による侵襲性の高い投与方法が用いざるを得ないところ、独自開発した改変ポリメラーゼ技術を活用し、in vitroヒトBBBモデルに対する透過能が20倍以上向上した人工核酸アプタマーの創出に成功した（所内の複数プロジェクトの連携成果）。
- 昨年度報告した、ヒトウテログロビン蛋白質を利用した低分子型二重特異性抗体について、今般、野生型と同等あるいはそれ以上の活性を見出すことが出来た。また、核酸医薬にかかるコンジュゲート体の体内動態の検証や、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（バイパラトピック抗体）が二重特異性を発揮しつつ機能する構造観察にクライオ電顕を用いて成功した。これら成果は、特許出願、企業との連携に進展しており、タンパク質や核酸を用いた広いモダリティをカバーする研究を通じて、新規バイオ医薬品の創出に近づけるものとして、国策にも合致するものである。
- 他機関と連携し、エピトープをベースとした抗体デザインにより、新規に抗PD-1アゴニスト機能エピトープ同定と高機能抗体の発見に成功した。これは、すでに広くがん免疫治療に用いられている抗PD-1ブロック抗体とは全く機能が異なるものであり、国際特許申請と外国移行を行い、過剰な免疫反応が原因で起こる炎症性疾患の新規治療抗体（「自己免疫疾患治療薬」）としての開発が期待されるものである。

▶ 背景・社会的意義等

- 難病の病態解明研究を通じて、診断、治療法開発を推進する。
- 難病研究開発に必要な情報、試料を提供する。
- 腎臓病の早期診断と適切な治療を通じて、人工透析導入を抑制する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- D-アミノ酸に着目して、腎臓の正確な機能評価法やCOVID-19重症化評価法の開発。
- 難病データを基にした機械学習による難病病態と自然歴の解明。
- 指定難病データベース(DB)の登録と精度向上を進める。
- 次期難病DBシステム導入準備を進める。

▶ ポイント

- 腎臓の正確な機能評価法、重症ウイルス感染症の重症化予測法及び治療法の開発。
- 全身性エリテマトーデスや難治性ネフローゼ症候群の病態や自然歴の解明。
- 数十万件の登録と2次修正入力を実施。
- 次期難病DBシステム構築運用支援。

A-1 D-アミノ酸による腎臓病の診断 KAGAMIプロジェクト [R3年度までの成果]

L-アミノ酸とD-アミノ酸：鏡像異性体

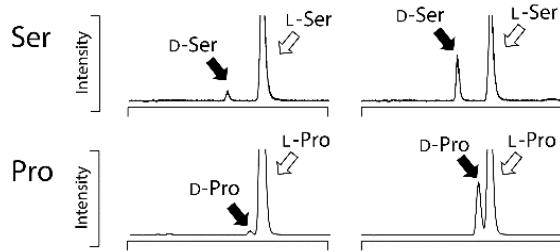


Science 2009

ヒトサンプルでD-アミノ酸検出

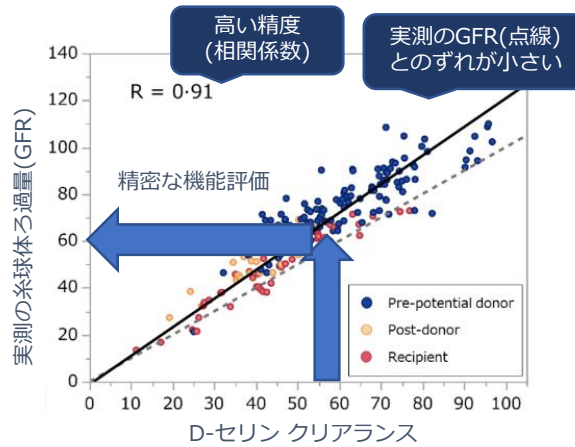
高腎機能

低腎機能



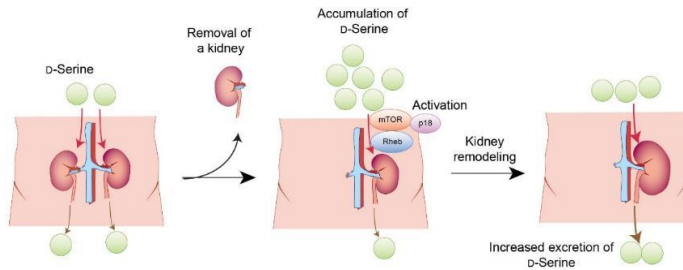
キラルの破綻は予後不良と関連する。

D-セリンによる精密な腎機能評価

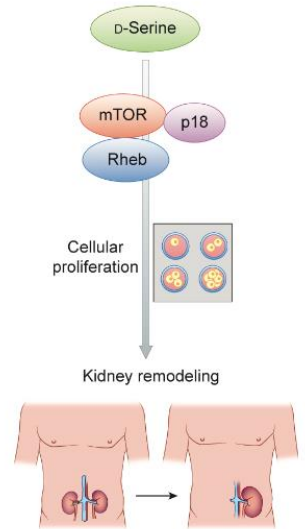


D-アミノ酸によって精密に病気の原因、状態、予後が分かる。

キラルフィードバックシステム



D-セリンの細胞増殖効果



Kimura T. Sci Rep 2016
Hesaka A. Sci Rep 2019
Kimura T. CEN 2020
Okushima H. CEN 2021
Hesaka A. Kidney360 2021a
Iwata Y. Kidney360 2021b
Kawamura M. eClinicalMedicine 2022

R3年度法人評価において、基盤的研究部門S評価の根拠として採用された。

A-1 D-アスパラギンは腎機能を評価するのに理想的な分子である。[R4年度成果]

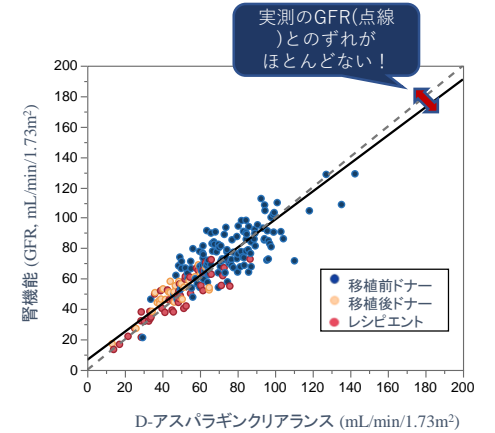
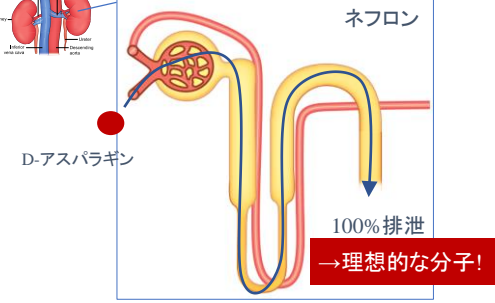


課題

- ✓ D-セリンは腎機能評価に有用である。
- ✓ 他のD-アミノ酸も腎機能評価に利用できないか？

発見

- ✓ D-アスパラギンの尿排泄率のバイアスは既存のマーカーであるD-セリンやクレアチニンに比して小さい。



多変量解析により血中D-アスパラギン濃度は腎機能を反映することを同定。

0.21 μM
血中濃度

65.0 mL/min/1.73 m²
D-アスパラギンクリアランス

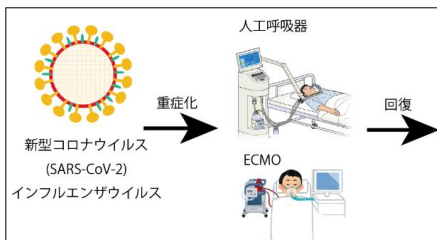
<p>98.67 (96.43 to 100.9) D-アスパラギン</p>	<p>147.93 (145.39 to 150.46) クレアチニン <i>p</i><0.001</p>	<p>84.84 (83.22 to 86.46) D-セリン <i>p</i><0.001</p>
* FE, イヌリンを基準にした尿排泄率、()内は95%信頼区間		

<p>- 7.8 % (-14.5 to -0.6) D-アスパラギン</p>	<p>- 34.5 % (- 37.9 to - 31.0) クレアチニン</p>	<p>21.2 % (13.9 to 28.9) D-セリン</p>
* 各クリアランスの糸球体ろ過量(GFR)に対するバイアス		

- ✓ D-アスパラギンはイヌリンの動態に近く糸球体ろ過量(GFR)測定に有用である。
- ✓ D-アスパラギンは体内の標準物質として利用できる。

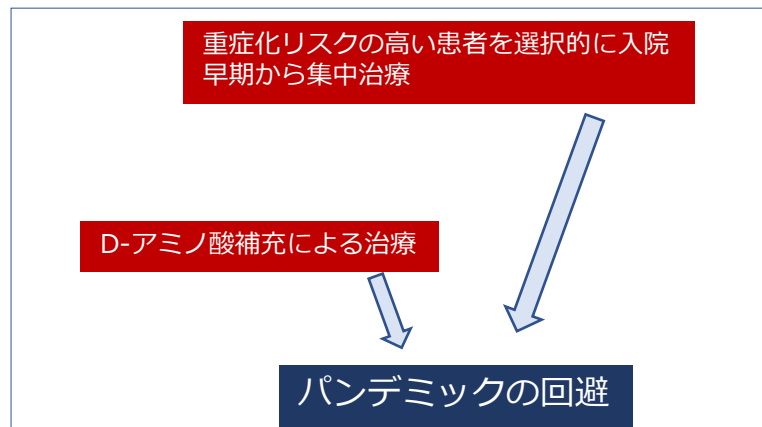
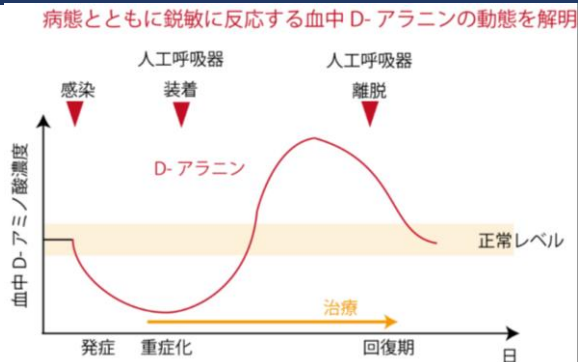
Taniguchi A. Kidney International Reports 2023

A-1 ウイルス感染症の重症化バイオマーカーであり、かつ重症化を予防するD-アミノ酸の発見 [R4年度成果]



重症化予測マーカーが必要

血中D-アミノ酸は病態と共に鋭敏に反応する。



多施設共同研究が進行中

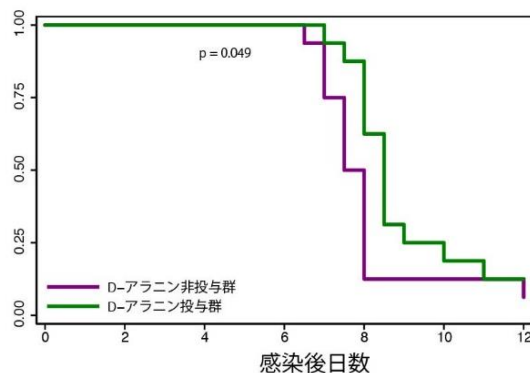
D-アラニンの補充効果の検討

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) インフルエンザウイルス

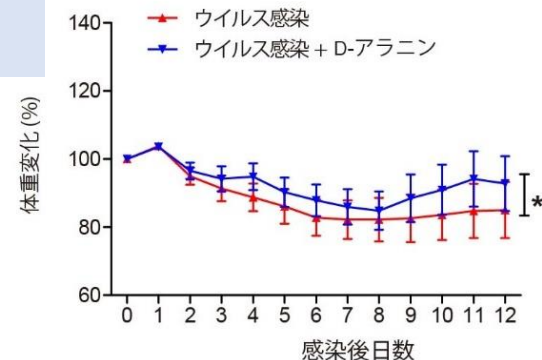


ウイルス感染症モデルの重症化を抑制する。

COVID-19モデル 生存率の改善



インフルエンザモデル 体重減少を抑制



Kimura-Ohba S. *BBA - Molecular Basis of Disease* 2022
 Isaka Y. *Clin Exp Nephrol* 2022
 Kimura-Ohba S. *Biochem & Biophysics Reports* 2023



ネフローゼ症候群
たんぱく尿、体重増加など

課題

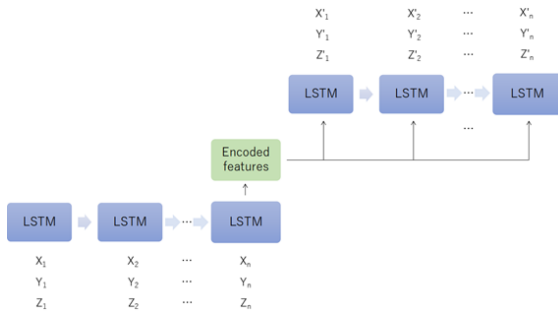
難病の臨床経過は長く自然歴の把握が困難。
対象患者数も不明で新薬の開発が進まない。

対策

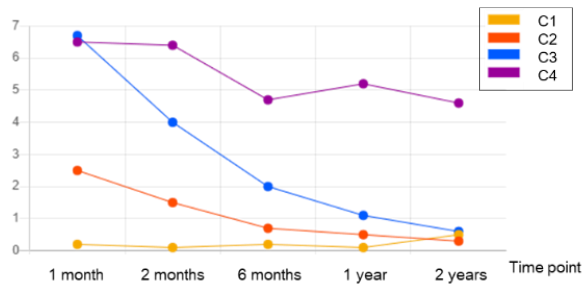
難病の自然歴を機械学習で解明し、診療の
参考にできるようにする。

時系列データの教師無深層学習によるクラスタリング

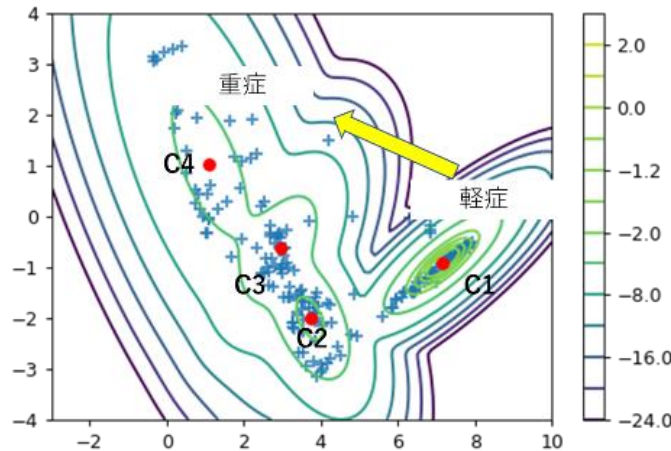
- ✓ 臨床項目を入力値とした次元圧縮による散布図
- ✓ ガウス混合分布でラベリング



分類された予後



難治性ネフローゼ症候群の重症度分類



難病研究班との連携による解析



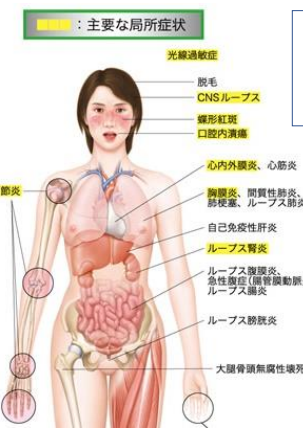
臨床に有用な情報の取得に貢献

- ✓ 日本の診療状況の分析
 - ✓ 難病の新規病態解明
 - ✓ 患者のリスク評価
- など

Kimura T. Clin Exp Nephrol 2022

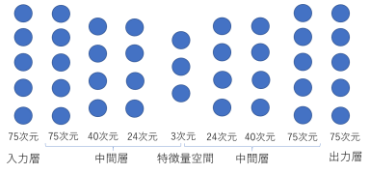
課題 全身性エリテマトーデス(SLE)の患者には高頻度に腎障害が発症し予後不良となるが、病態は複雑である。

目的 SLEにおける腎障害を深層学習を用いてプロファイルする。



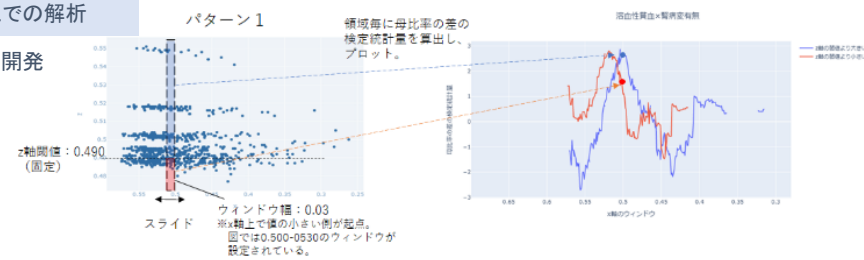
横断データの教師無深層学習によるクラスタリング

- ✓ 難病データベース由来のSLE 1655例
- ✓ 臨床情報75項目を対象。
- ✓ ニューラルネットワークで取得した特徴量を次元圧縮

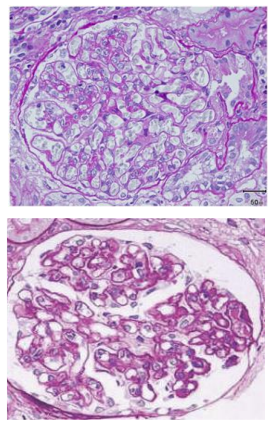


x, z平面上での解析

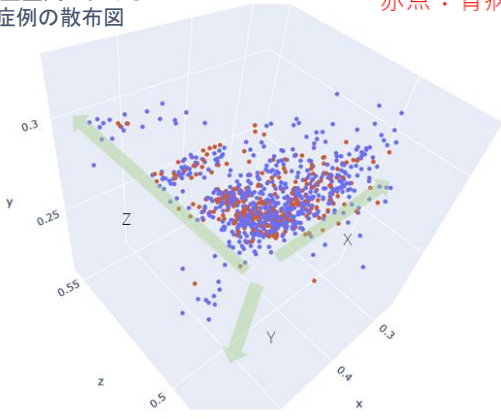
解析手法の開発



同じ疾患でも腎障害の病態は多様で組織像も異なる。

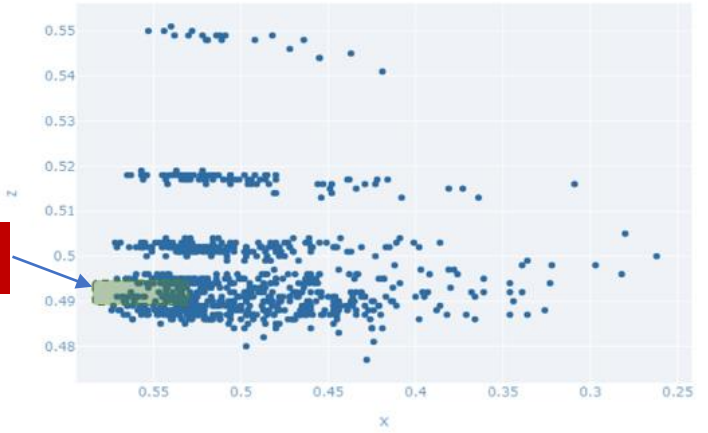


特徴量空間におけるSLE症例の散布図



青点：腎病変有
赤点：腎病変無

新たに同定された患者集団



- ✓ 抗DNA抗体価が高く、抗核抗体価が低いグループで、溶血性貧血と関連する腎病変が存在する。

Kimura T. Clin Exp Nephrol 2023

▶ 背景・社会的意義等

創薬標的プロテオミクスPJ

疾患解析化学PJ

研究内容

がん精密医療 シグナローム創薬 新規基材・分析法開発
血液EVマーカー開発・プロテオーム解析

個別化医療の高精度化
健康寿命、QOL向上・医療費削減

▶ 目標・課題

創薬標的プロテオミクスPJ

先端プロテオミクス解析技術を用いて、難治性がん等の臨床検体解析を行い、新規治療法を提示する。

血液中の細胞外小胞（EV）プロテオーム解析自動化技術を用いて、様々な難病の多検体解析を実施し、バイオマーカー探索を行う。

疾患解析化学PJ

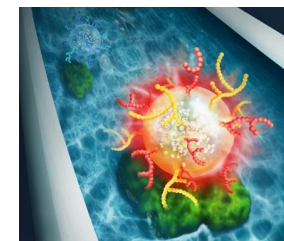
有機・無機ナノ材料や高通水性高分子、リポソーム工学を駆使した生体内微量疾患マーカーの新規濃縮・解析技術の開発を推進し、臨床応用を目指す。

キナーゼ活性予測法の高精度化を進め、薬理作用解明に資する薬理プロテオミクス解析手法を構築する。

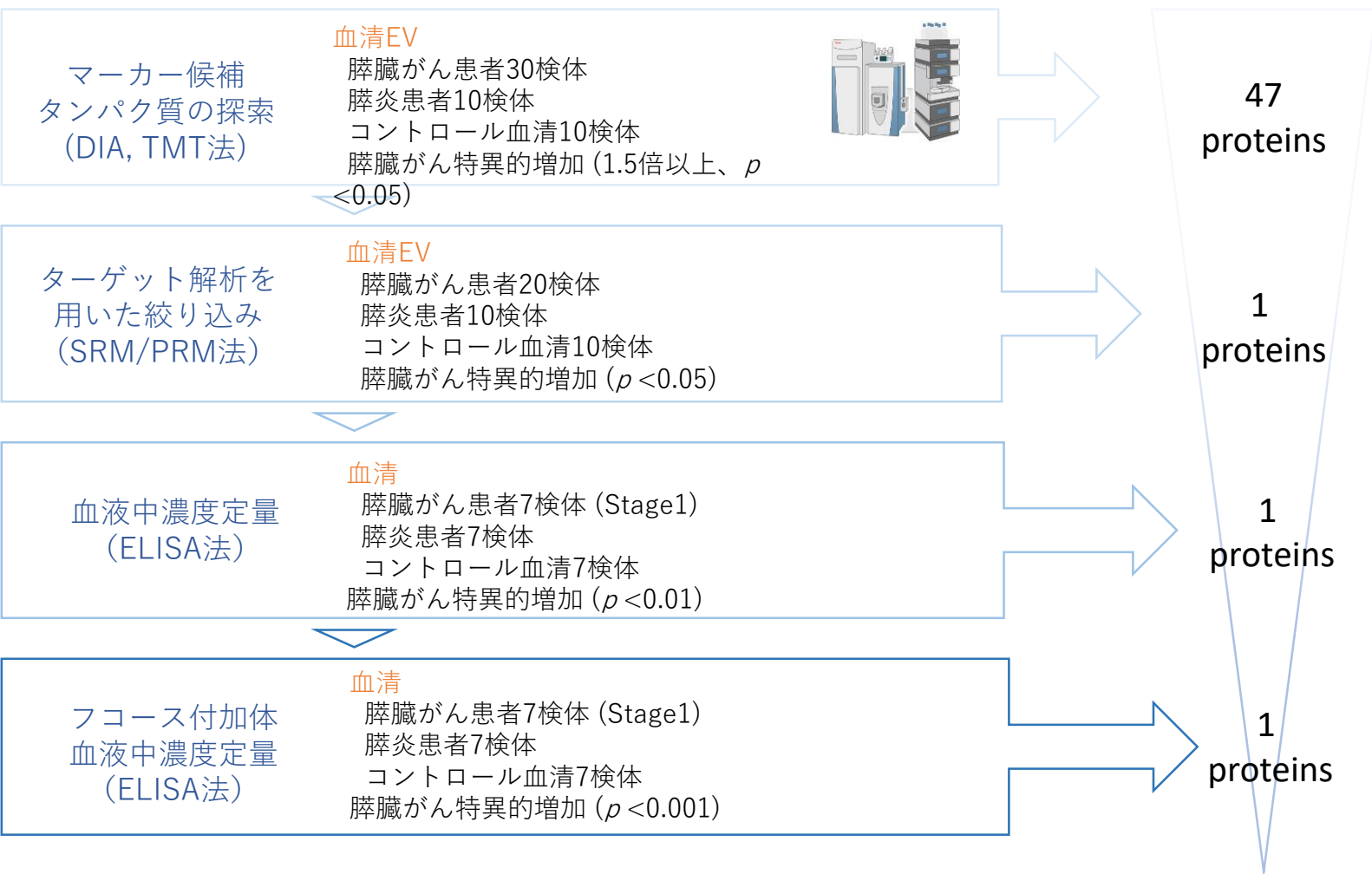
▶ 令和4年度実績・成果・ポイント

令和4年度の成果・実績

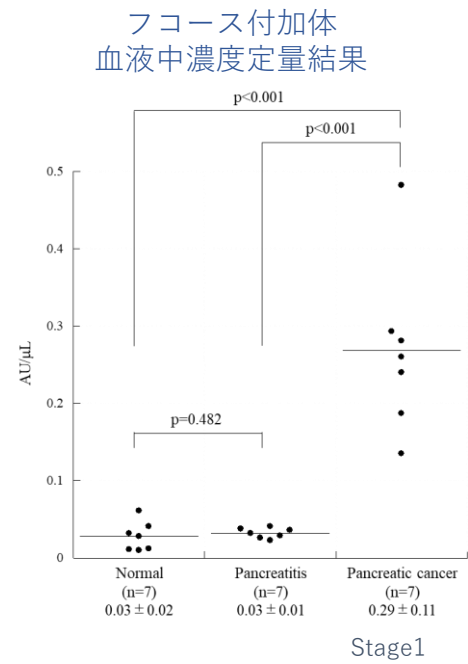
- ✓ EMT胃がんに対するキナーゼ阻害剤を用いた治療法についてin vivoで検証。新規治療標的遺伝子に対する核酸医薬の最適化を実施。
- ✓ タンパク質のリン酸化シグナル情報（シグナローム）を基盤としたシグナローム創薬の有用性について、大腸がん肝転移を対象に概念実証した。
- ✓ 血中EVプロテオミクスによるバイオマーカー探索を、膀胱がん、C型肝炎、COVID-19に適用し、論文発表（分担研究者）。
- ✓ 糖鎖構造に基づくEVのサブクラス分離技術（右図）独自基材を用いた高収率EV回収デバイスを開発。
- ✓ 膵臓がん早期診断マーカー候補としてフコシル化タンパク質を同定。
- ✓ ハロゲン結合を介した分子インプリントポリマーの開発を行い、甲状腺ホルモンであるT3, T4の特異的な認識に成功。
- ✓ 薬理プロテオミクス解析手法を構築し、大腸がん肝転移研究のin vivo検証で有用性を確認。



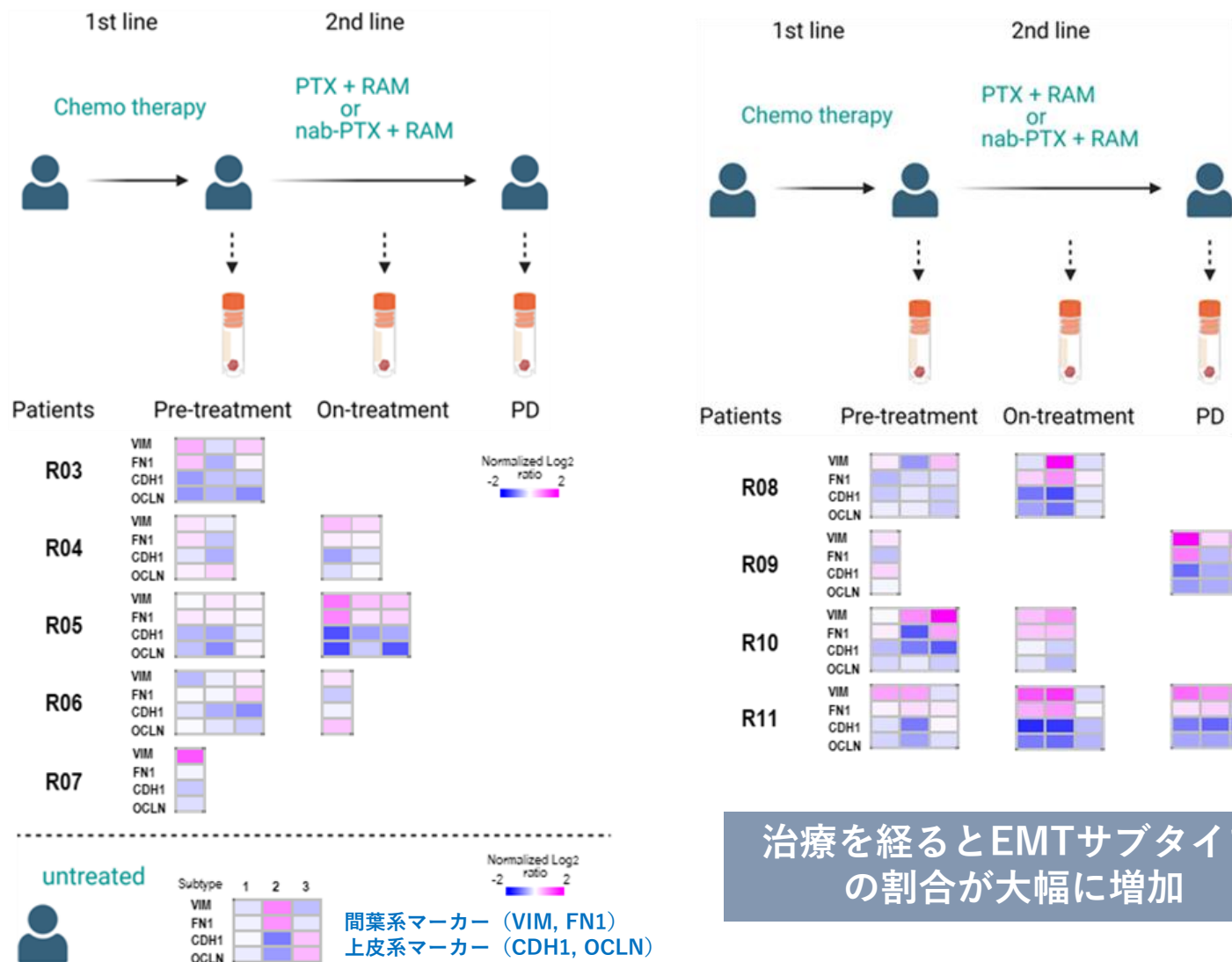
A-1 膵臓がん早期診断マーカーの探索



千葉大学・麻布大学
 プロテオバイオロジクスとの共同研究



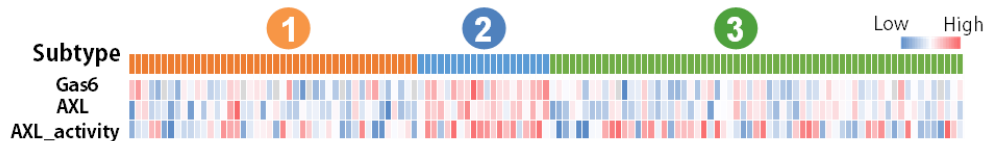
A-1 治療経過に伴う胃がんサブタイプのダイナミックな変化



治療を経るとEMTサブタイプの割合が大幅に増加

A-1 間葉系胃がん治療標的候補AXLのin vitro, in vivo検証結果

AXLリガンド (Gas6) 発現量、AXLのタンパク発現量、AXLキナーゼ活性がEMT型サブタイプ (サブタイプ2) で亢進

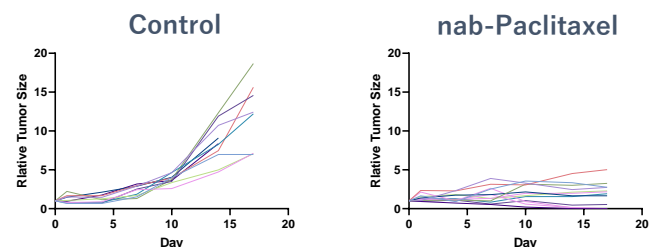
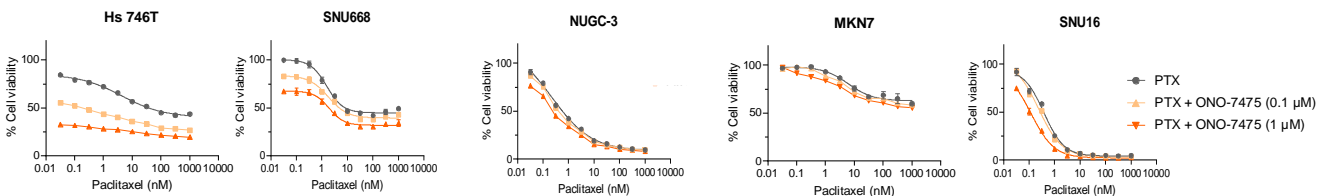


Mesenchymal type Mesenchymal type Partial type

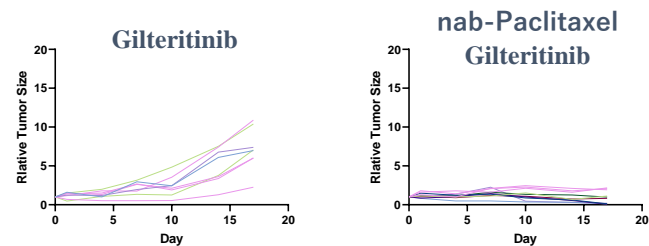
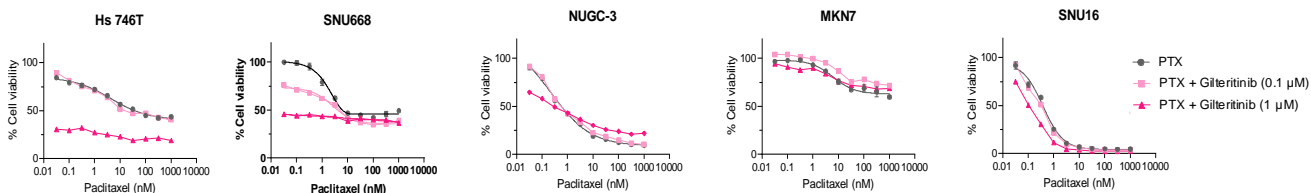
Epithelial type Epithelial type

Hs 746T xenograft

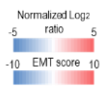
ONO-7475 (AXL/MER inhibitor) & paclitaxel



Gilteritinib (AXL/FLT3/ALK inhibitor) & paclitaxel



	Hs 746T	SNU668	NUGC-3	MKN7	SNU16
FN1	High	Low	Low	Low	Low
VIM	High	Low	Low	Low	Low
CDH1	Low	High	High	High	High
OCLN	Low	High	High	High	High
EMT score	High	Low	Low	Low	Low



間葉系胃がん細胞株に対して
AXL阻害剤の上乗せ効果を確認

In vivoでの抗腫瘍効果を検証
→薬理プロテオミクス解析実施中

$$\text{EMT score} = \log_2(\text{FN1 ratio}) + \log_2(\text{VIM ratio}) - \log_2(\text{CDH1 ratio}) - \log_2(\text{OCLN ratio})$$

▶ 背景・社会的意義等

【医薬品の安全性向上に資する毒性予測AIに関する研究】

- 依然として医療の現場で薬物有害反応が発生している。
- 安全性の高い新薬を一刻も早く医療現場に届けるための研究への期待は大きい。

【免疫炎症性難病の患者検体情報データベースの構築に関する研究】

- 免疫炎症性難病は先進国で顕著な増加が認められている。
- 病態解明と創薬研究開発を推進する基盤整備の加速が求められている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

【医薬品の安全性向上に資する毒性予測AIに関する研究】

- 光毒性（ベータ版）及びミトコンドリア毒性（試作版）予測AIモデルを構築した。

【免疫炎症性難病の患者検体情報データベースの構築に関する研究】

- 153患者検体のトランスクリプトーム解析を完了し、データベースに登録した。

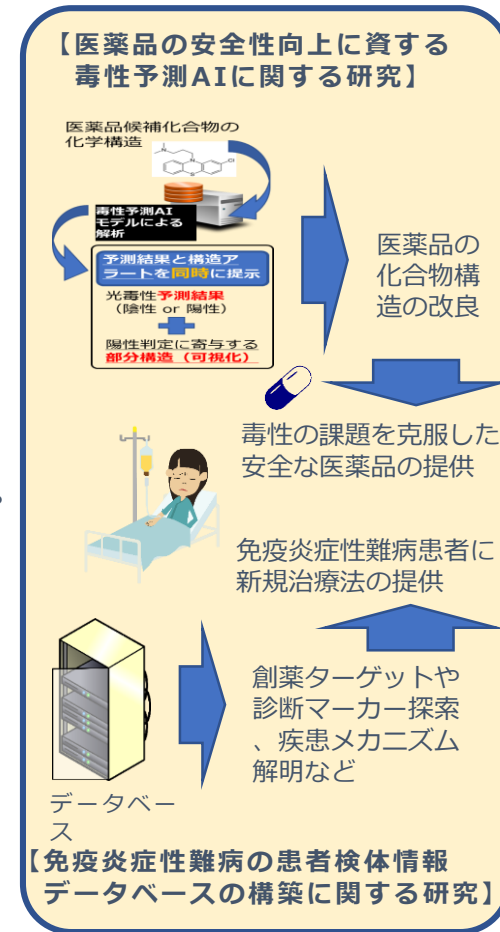
▶ ポイント

【医薬品の安全性向上に資する毒性予測AIに関する研究】

- AI技術を用いて医薬品の毒性を予測する方法を開発した。
- 毒性予測と同時に毒性に関連する部分構造の可視化を可能とした。

【免疫炎症性難病の患者検体情報データベースの構築に関する研究】

- 免疫炎症性難病の患者から提供を受けた貴重な臨床血液サンプルのデータを取得した。
- 取得したデータはコンソーシアムに参加する製薬企業に提供され、既に創薬に向けた研究に利活用されている。



GCN (graph convolutional networks) 技術を用いた毒性予測AIモデルの構築 【令和4年度は光毒性予測モデル（ベータ版）構築を達成】

光毒性 (Phototoxicity)

医薬品摂取後、太陽光 (UV) への暴露により惹起される毒性であり、

- 医薬品製造販売の承認申請時にデータ提出が必要な毒性評価項目である¹⁾
- 創薬早期での代表的な毒性スクリーニング項目である

テトラサイクリン系抗生物質
ドキシサイクリンの光毒性反応²⁾



日光に曝された部分

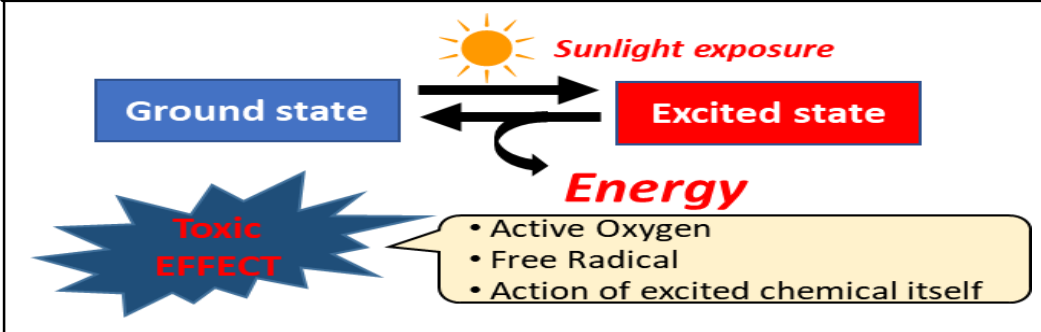
課題

- ① 基本的にin vitro(3T3 NRU PT)実験で評価するが、
 - スループット性が低い
 - 難溶性医薬品の評価が困難
 - 構造アラート情報（毒性を回避するためには化学構造の中の中の部分を改良する必要があるか）が得られない
- ② 標準的に利用可能なin silico評価法が確立されていない

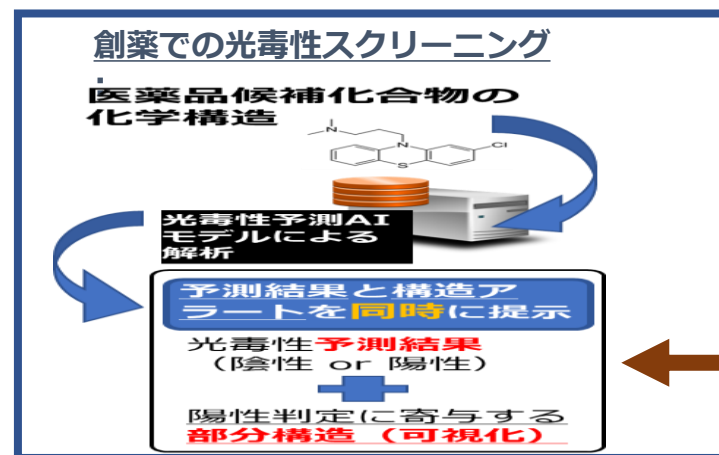
1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発0521第1号）（2014）

2) Clinics in Dermatology 34, 571-581 (2016)

290から700 nmの波長においてモル吸光係数 (MEC) が $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を上回る医薬品は、直接的あるいは間接的に光毒性を引き起こす可能性がある



光毒性予測結果と構造アラート情報の提示機能を兼ね備えた光毒性予測AIモデルの開発



GCN (graph convolutional networks) 技術を用いた毒性予測AIモデルの構築

【令和4年度はミトコンドリア毒性予測モデル（試作版）を構築】

ミトコンドリア毒性

- 肝毒性、心毒性、神経毒性、腎毒性、運動器毒性など様々な毒性に関連していることが知られている
- 創薬早期での代表的な毒性スクリーニング項目である

課題（光毒性と同様）

- ① 基本的にin vitro実験で評価するが、
 - スループット性が低い
 - 難溶性医薬品の評価が困難
 - 構造アラート情報（毒性を回避するためには化学構造の中のどの部分を改良する必要があるか）が得られない
- ② 標準的に利用可能なin silico評価法が確立されていない

複数の製薬企業から提供を受けた企業内機密データ（毒性）を毒性予測モデル構築に活用

公共データおよび企業データのケミカルスペース分布



公共データ : 8,480 (Pos:Neg=1:6)
 企業データ : 3,900
 (Pos:Neg=1:15)

予測AIモデルの kMOL構築



		条件	
		A	B
		公共データ (化学構造)	公共データ+企業データ (化学構造)

	F1	Precision	Recall	Accuracy
A	0.68	0.67	0.65	0.89
B	0.74	0.71	0.78	0.90

【Result】 企業データを加えることにより予測精度の改善が認められた。
 ⇒ 引き続き、化学構造以外の情報と組み合わせたmulti-modalな手法による改良を試みる予定

免疫炎症性難病の患者検体情報データベースの構築

【令和5年度にデータベースの構築を完了予定】

免疫炎症性難病創薬コンソーシアム

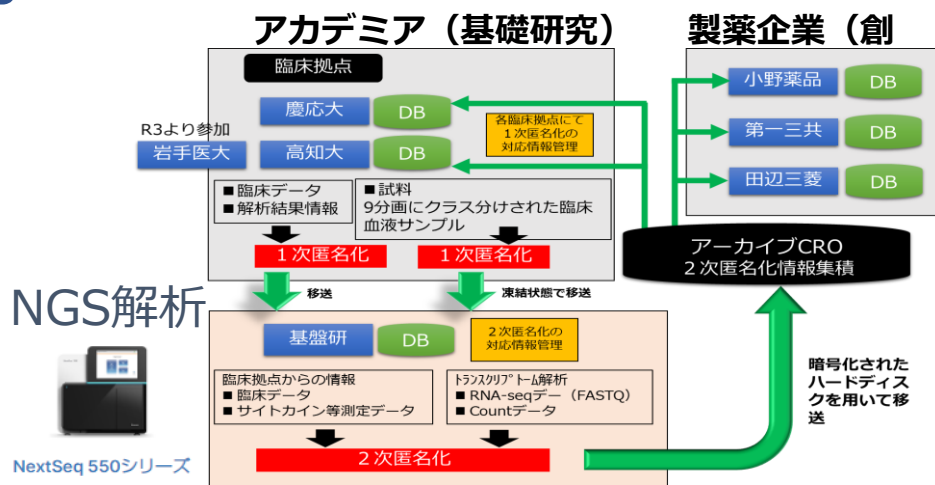
- 協動的・競争的創薬コンソーシアム
- 目的： 免疫炎症性難病の病因解明や創薬研究などに資するデータベースの構築
- 参加機関： NIBIOHN, 慶応大, 高知大, 岩手医科大, 小野薬品, 第一三共, 田辺三菱
- 研究期間： 2018年度～2023年度

NIBIOHNでのトランスクリプトーム解析

- アカデミア3大学附属病院にて収集され, 更に細かく細胞セットにクラス分けされた臨床血液サンプルについて, 次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析を実施中
- NIBIOHNにてアカデミア3大学で取得された臨床情報などのデータも全て集約し, 二次匿名化した後にデータベースへ登録 (データは参加メンバー内でのみ共有)

データベース構築と利活用

疾患	略号
健常人	HP
リウマチ(比較対象として)	RA
脊椎関節炎	SpE
全身性エリテマトーデス	SLE
シェーグレン症候群	SS
多発性筋炎・皮膚筋炎	PM/DM
全身性強皮症	SSc
抗好中球細胞質抗体関連血管炎	AAV
潰瘍性大腸炎	UC
クローン病	CD



トランスクリプトーム解析

R3年度までに
504検体、4190臨床血液
サンプルの解析完了

R4年度は、153検体、
1350臨床血液サンプル
の解析完了

合計：657検体、
5540臨床血液サンプル

▶ 背景・社会的意義等

- 難病の病態解明研究を通じて、診断・治療法開発を促進する。
- 難病研究開発に必要な資源（試料、情報）を提供する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

目標（中長期計画）

- 難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援
- 創薬資源に係る研究及び支援

令和4年度実績・成果（主なもの）

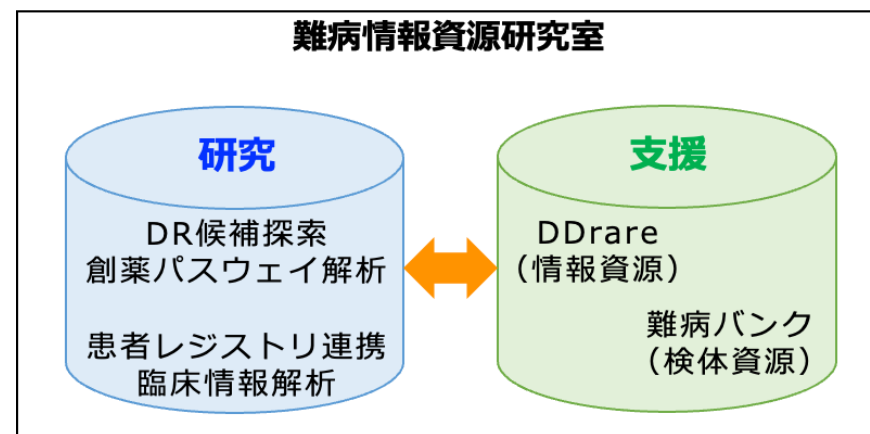
- 「研究」製薬企業との共同研究により、DDrareからターゲット化合物を探索し学会、論文発表（投稿中）。
- 「研究」臨床情報（難病DB、レジストリ）を解析し成果を論文発表。
- [支援] 創薬情報DB（DDrare）の機能拡張。
- [支援] 難病バンクでの臨床検体の収集・分譲。

課題

- レジストリとの連携強化による検体利活用の促進。
- 患者還元、社会実装に向けた戦略・技術開発。

▶ ポイント

- 製薬企業との共同研究によるドラッグ・リポジショニング候補探索技術の開発による新規創薬標的の発見。
- 難病臨床情報のビッグデータ解析により、不明だった疾患様態を解明。

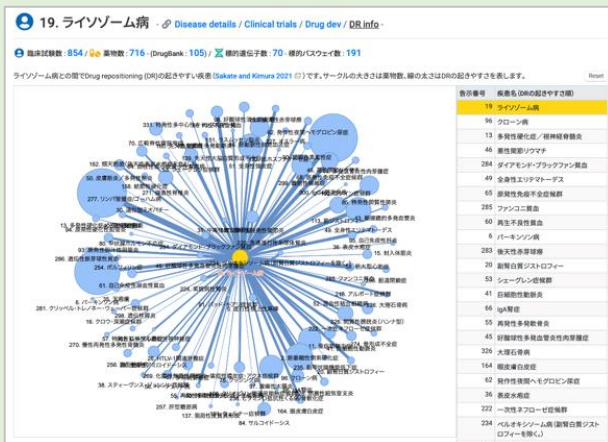


- ① 情報資源 創薬情報DB : DDrare、難病DB・レジストリ : 臨床情報
- ② 生体資源 患者さん検体 (試料・情報) の収集・分譲 : 難病バンク
→ 相乗効果で難病の共同研究Platformへ

① 難病創薬情報 (開発薬、標的遺伝子等) のデータベースとドラッグ・リポジショニング研究



DDrare ddrare.nibiohn.go.jp



標的遺伝子の共通性によるDR候補疾患の探索

支援

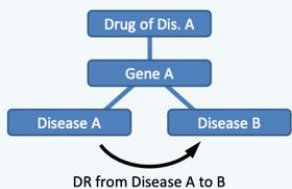


研究

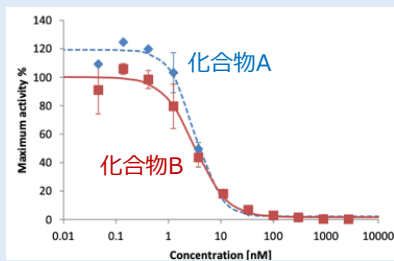
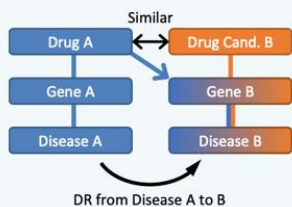
Sci Rep. 2021
Drug Discov Today. 2022

Drug Repositioning

Based on Biological Networks (DDrare etc.)



Lead-to-Lead Scaffold Hopping



母核構造の異なるDR候補化合物の探索

DDrareの情報から企業技術によるターゲット化合物 (6件) を解析

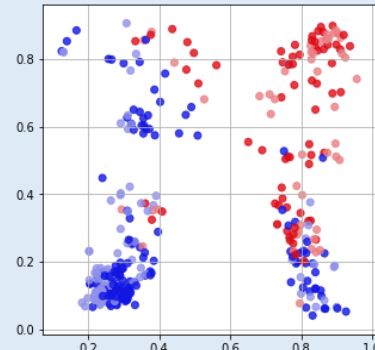
CBI 2022, Tanabe et al. submitted

② 難病に特化し、国内医療機関を結ぶハブ的なバイオバンクとして、貴重な患者検体の研究利活用を推進



難病研究資源バンク raredis.nibiohn.go.jp

指定難病患者データベース
臨床調査個人票



レジストリ患者の層別化

国内の臨床情報の解析による患者層別化モデル構築と難病プレジジョン・メディシンの推進

Kimura et al. 2022, 2023

- 指定難病338疾患の臨床試験、標的遺伝子/パスウェイ情報
- 疾患群、疾患階層、小児慢性特定疾病との対応情報
- 訪問数+72%増：36,888件
- Drug dev：疾患ごと、開発薬ごとの臨床試験情報
- DR info：ドラッグ・リポジショニング可能な疾患ペア候補情報

The screenshot shows the DDrare website interface. At the top, there are navigation tabs for 'Disease', 'Drug', and 'Target Gene/Pathway'. The main content area is divided into sections: 'Disease - 指定難病 -' with search statistics (338 diseases, 33,695 clinical trials, 21,113 drugs), 'Drug - Description in Trials / DrugBank / KEGG DRUG -' with search results for Sirolimus, and 'Target Gene/Pathway - Pathway / Gene -' with search results for Sirolimus, Adalimumab, and MAP2K. A sidebar on the left lists various disease categories like '球脊髄性筋' and '筋萎縮性筋'.

19. ライソゾーム病

[Disease details](#) / [Clinical trials](#) / [Drug dev](#) / [DR info](#)

臨床試験数: 854 / 薬物数: 716 (DrugBank: 105) / 標的遺伝子数: 70 - 標的パスウェイ数: 191

英語名	Lysosomal storage disease	
旧病名	-	
同義語	-	
疾患群	代謝系疾患	
関連情報	Animal model	
指定難病	概要、診断基準等 別表 臨床調査個人票(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31)	
小児慢性特定疾病	先天性代謝異常: ライソゾーム病 102.75から101までに掲げるもののほか、ライソゾーム病	
関連疾患	No.	疾患名
	19-1.	ゴーシェ病; 小児慢性特定疾病 先天性代謝異常: ライソゾーム病 90. ゴーシェ (Gaucher) 病
	19-2.	ニーマン・ピック病; 先天性代謝異常: ライソゾーム病 89. ニーマン・ピック (Niemann-Pick) 病
		先天性代謝異常: ライソゾーム病 86. GM1-ガングリオリドシス
		先天性代謝異常: ライソゾーム病 87. GM2-ガングリオリドシス

薬物ごとの開発者 (Primary Sponsor)、臨床試験情報 (抜粋) です。

045251016
Recordati Rare Diseases
2020 Phase 3 EUCTR2018-002984-24-IT Belgium;France;Germany;Italy;United Kingdom

1-Deoxygalactonojirimycin
Amicus Therapeutics
2005 Phase 2 EUCTR2005-004384-33-GB United Kingdom

1-Deoxygalactonojirimycin hydrochloride
AMICUS THERAPEUTICS, INC
2011 - EUCTR2010-022636-37-IT Argentina;United Kingdom

Amicus Therapeutics, Inc.
2012 - EUCTR2010-022709-16-GB Belgium;United Kingdom

2010 - EUCTR2010-022636-37-DE Argentina;United Kingdom

UUCTR2010-022636-37-GR Argentina;United Kingdom

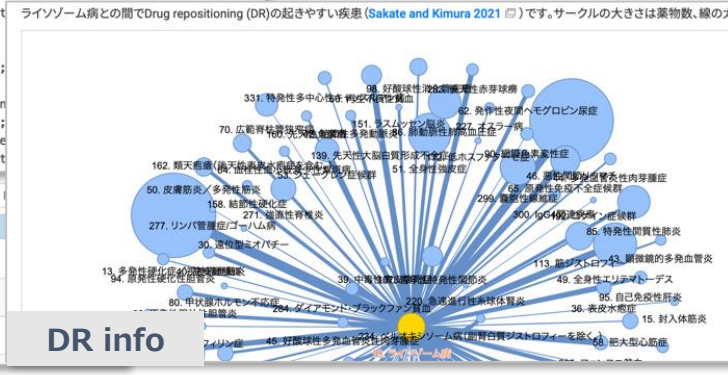
UUCTR2010-022709-16-BE Austria

Drug dev

Search results

Showing 1 to 10 of 468 entries

No.	KEGG GENES	KEGG PATHWAY	KEGG DRUG	DrugBank	指定難病告示番号
1	ADA	3件: Purine metabolism, Metabolic pathways, Primary immunodeficiency	Elapegedemase	Elapegedemase	1件: 65
2	ADH1A	9件: Glycolysis / Gluconeogenesis, Fatty acid degradation, Tyrosine metabolism, Pyruvate metabolism, ...	Fomepizole	Fomepizole	1件: 301
3	ADH1B	9件: Glycolysis / Gluconeogenesis, Fatty acid degradation, Tyrosine metabolism, Pyruvate metabolism, ...	Fomepizole	Fomepizole	1件: 301



R4年度:

収集: 多系統萎縮症患者検体 (38名分)

分譲: 網膜色素変性症患者検体 (101名分)

多系統萎縮症患者検体 (442名分)

NIBIOHN 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

難病研究資源バンク

ご利用の手引き | 資源リスト | 資源の寄託 | 研究の橋渡し | 事業概要 | お問い合わせ

English

もっとひろがれ
あしたのために
難病バンク

ようこそ 難病バンクへ

お知らせ & 新着情報

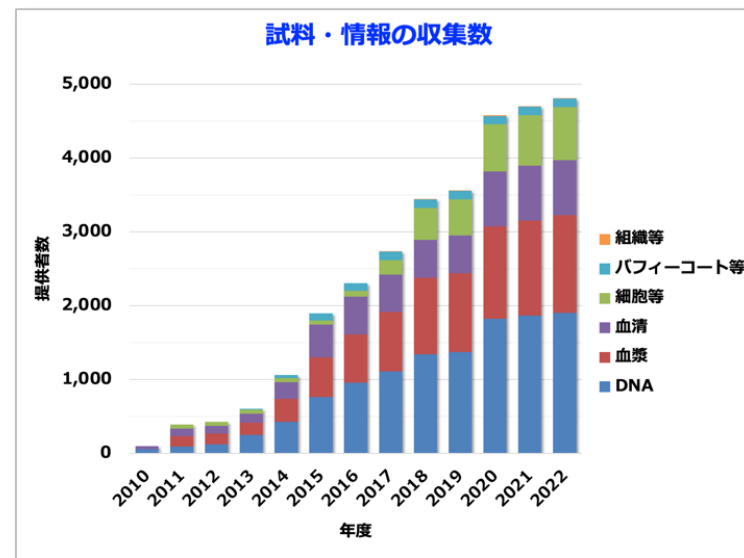
- 2023/02/10 難病研究資源バンク 運営細則、試料・情報分譲要領を更新しました。
- 2022/09/20 難病バンクの試料情報を更新しました
- 2021/02/09 難病バンクに関する研究論文 (Watanabe et al. 2021) が発表されました。PubMed

raredis.nibiohn.go.jp

難病バンクの協力機関

岩手医科大学	埼玉医科大学
愛媛大学	札幌医科大学
大阪大学	産科医科大学
岡山大学	順天堂大学
鹿児島大学	信州大学
神奈川県立こども医療センター	聖マリアンナ医科大学
金沢医科大学	先端医療センター
北里大学	千葉大学
九州大学	東京医科歯科大学
京都大学	東京女子医科大学
京都府立医科大学	東京女子医科大学八千代医療センター
近畿大学	東京大学
熊本大学	鳥取大学
慶應義塾大学	長崎大学
神戸大学	名古屋大学
国立病院機構宇多野病院	新潟大学
国立病院機構大牟田病院	八戸赤十字病院
国立病院機構京都医療センター	兵庫医科大学
国立病院機構長崎川副医療センター	広島大学
国立病院機構北海道医療センター	北海道大学
国立循環器病研究センター	宮崎大学
国立成育医療研究センター	山口大学
国立精神・神経医療研究センター	東埼玉病院

五十音順



▶ 背景・社会的意義等

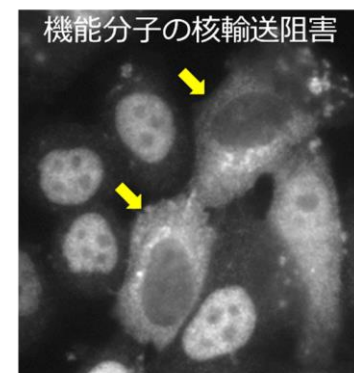
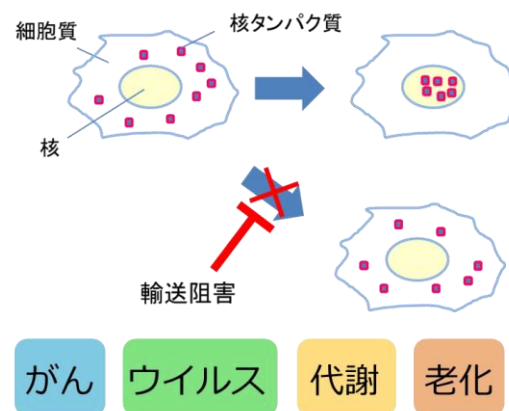
- 当プロジェクトでは細胞核輸送の視点から病理メカニズムの解明や新規治療法の開発に取り組む。
- がんや感染症など特定疾患に関与する分子の細胞内動態観察技術を駆使した創薬研究を行っている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

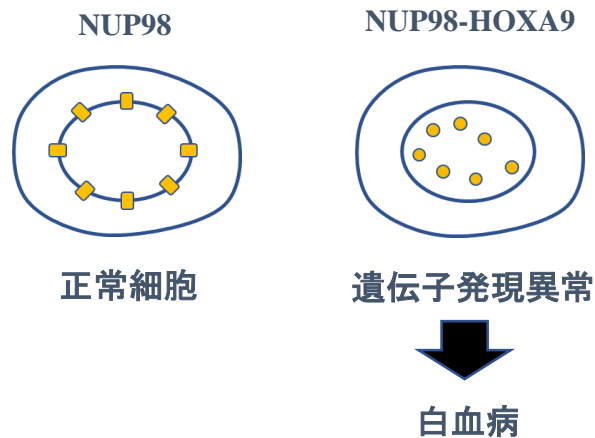
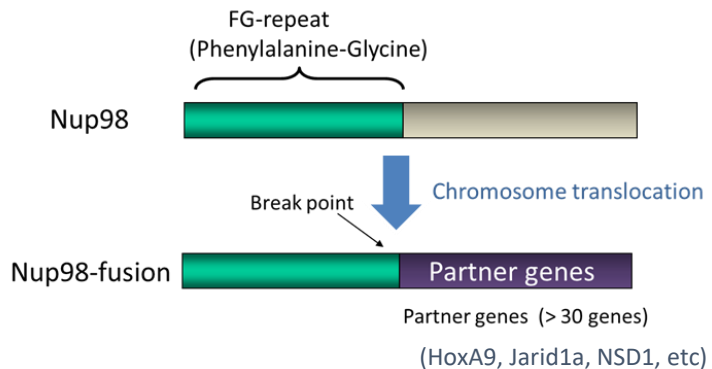
- 白血病で見られる融合遺伝子産物の新しい機能を見出した。
- ウイルス構成因子と核輸送因子の相互作用を標的とした阻害剤の探索と活性評価。
- 核輸送因子と高次生命現象の関連性を見出した。

▶ ポイント

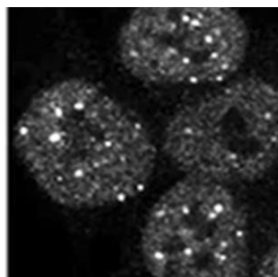
- 白血病融合遺伝子産物の機能解明 (in revision) 。
- SARS-CoV-2構成因子による核輸送制御 (Commun. Biol., 2022)。
- 核輸送因子KOマウスと行動異常 (Front. Neurosci. 2022) 。
- 不妊症と核輸送因子KPNA7 (J. Clin., Invest., 2023) 。



Nup98-fusion (AML, MDS)

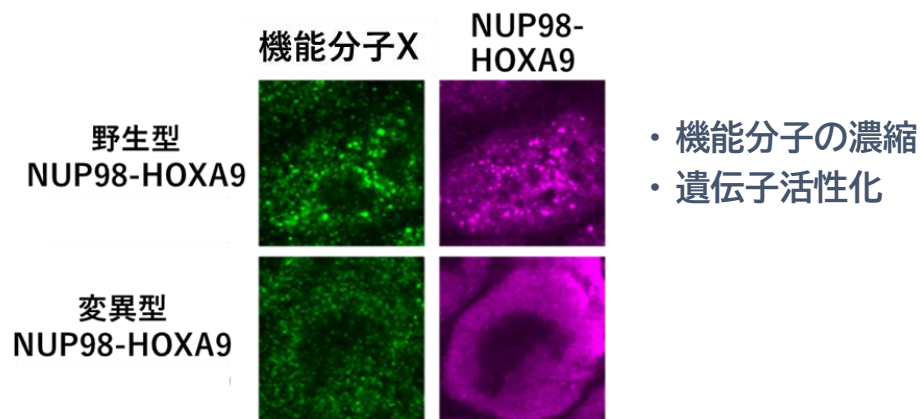


NUP98-HOXA9



核内構造体を形成

Oka et al., *eLife* (2016)



▶ 背景・社会的意義等

- 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。
- 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康との関連が社会的にも大きく注目されている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

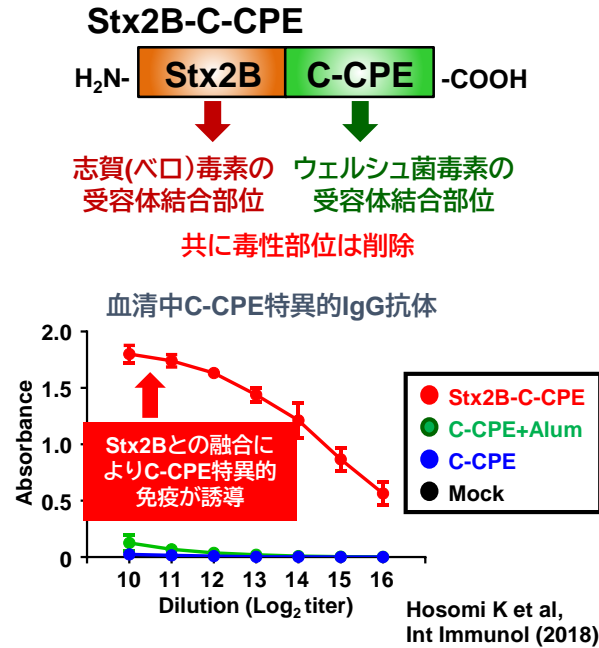
- 感染症に対する生体防御ならびに健康維持に関わっている腸管などの粘膜組織における免疫システムに着目した研究を遂行し、ワクチンや機能性のある食品の開発、免疫創薬、ヘルスケアといった観点からの基礎と実用化研究を遂行することで、これらの国策ならびに社会ニーズに対応する成果を挙げている。

▶ ポイント

- 細菌性食中毒に対する多価ワクチン、ウェルシュ菌診断システム、アルカリゲネスリピドAのアジュバント開発について、実用化のための開発研究
- その他の病原体に対する抗体ライブラリーの樹立、新規免疫制御分子の同定などシーズの開発
- 1,100名を超えるサンプルを追加収集したマイクロバイオームデータベースの拡充
- 肥満や糖尿病を改善する腸内細菌としてブラウティア菌を同定し、実効物質を含め作用メカニズムを解明
- その他、食物繊維から短鎖脂肪酸を産生させるためのビタミンB1の重要性、慢性血栓塞栓性肺高血圧症や肺腺癌などに関連する菌や代謝物の同定、ブラウティア菌を増やす食材としての大麦の可能性を発見
- 大麦やアマニを対象に健康効果を予測するAIモデルを構築
- AMED SCARDA事業、AMED NeDDTrim事業、内閣府PRISM事業（2件）などによるワクチンや創薬、ヘルスケアに関連する研究支援体制の強化

A-1 志賀(ペロ)毒素とウェルシュ菌毒素に対する多価ワクチンと診断システムの開発

(2018年度の成果)



志賀毒素とウェルシュ菌毒素の受容体結合部位を融合させることで、免疫原性が向上

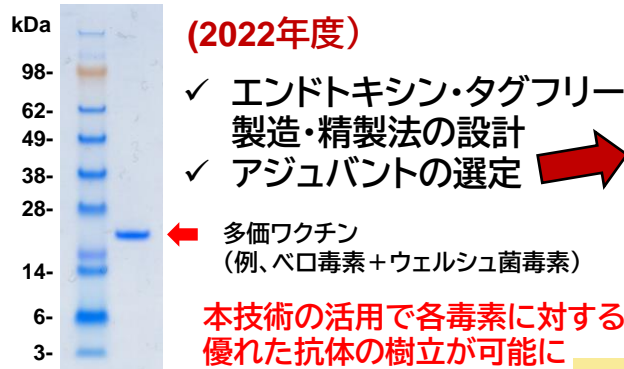
(2022年度)実用化に向けた展開

AMED新興・再興感染症

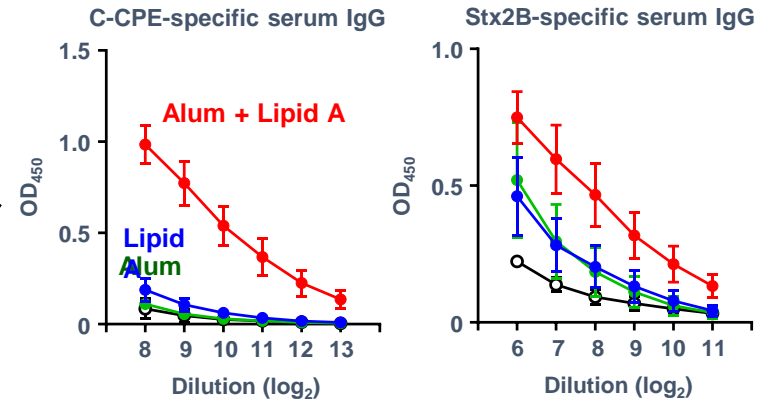
「多価ワクチン」の特許登録
第7161729号(2022/10/19登録)

*志賀毒素(Stx2)、ウェルシュ菌毒素(CPE)

細菌性食中毒を引き起こす複数の毒素に対する多価ワクチン



アルカリリゲネスリピドAとアラムの併用で高い効果

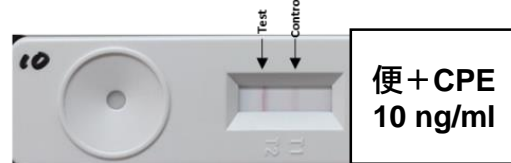


Hosomi et al, Front Biosci (2023)

診断システム

- ウェルシュ菌毒素(特願2021-164746)
- コレラ毒素(特願2022-5375)

ヒト糞便+ウェルシュ菌毒素



臨床サンプルを用いた性能評価 (2022年度)

患者便検体		Multiplex PCR		合計
		陽性	陰性	
CPE検出 イムノクロマト	陽性	35	0	35
	陰性	7	26	33
合計		42	26	68
		感度	特異度	
		83.3%	100.0%	

医療用に先立ち、研究用試薬としての販売に向け調整中

病原体に対する抗体ライブラリーの拡張

その他、

- ・病原性大腸菌(ベロ毒素)
- ・カンピロバクター
- ・サルモネラ属菌

AMED新興・再興感染症

に対する抗体ライブラリを樹立

(2022年度)

カンピロバクターやサルモネラについては、**交叉反応性や増殖抑制などの機能を指標に複数の優れた抗体**を樹立
(現在、特許申請準備中)



診断システムの開発、ワクチン抗原のデザイン、病原性因子の解明、創薬標的の同定(カンピロバクター、サルモネラ)へ

PRISM標準化事業

現在、同じ戦略で腸内細菌に対する抗体ライブラリを作製中

AMED SCARDA

免疫制御可能な代謝物を同定

Saika et al, Front Mol Biosci (2023)

Tada et al, Membrane (2023)

Sawane et al, J Nutr Biochem (2023)

腸管リンパ組織共生細菌「アルカリゲネスリピドA」を用いたアジュバント開発

「リピドA」の特許登録
第7092308号(2022/6/28登録)

PEPTIDE 株式会社 ペプチド研究所

Goog

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*)



ペプチド研へライセンス契約し、2021年より販売

(2022年度)

AMED SCARDA

- ✓ 原薬レベルでの製造可能
- ✓ 既存アジュバント(MPLA)との差別化
- ✓ 非臨床試験の開始 Sun et al, Int Immunopharm (2023)
- ✓ 類縁体の合成と構造活性相関解析

▶ 背景・社会的意義等

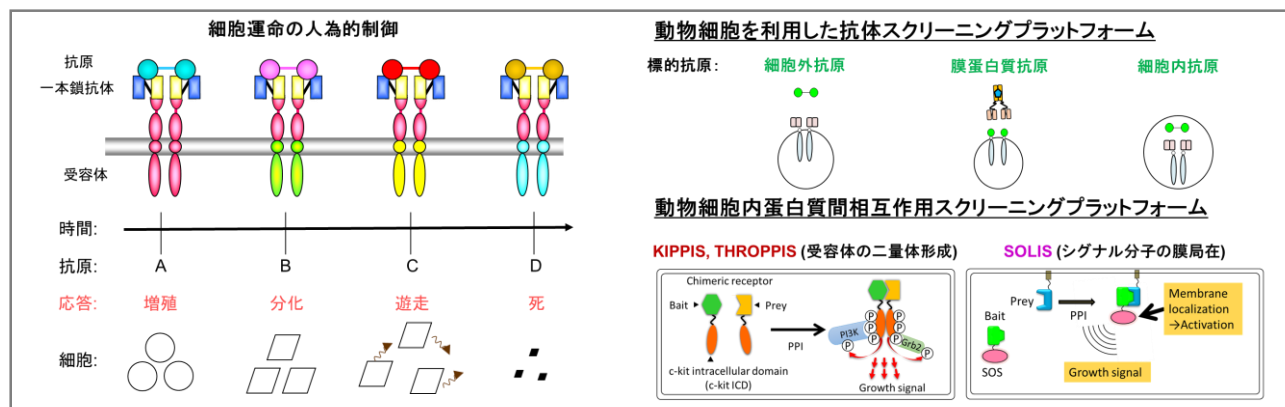
- 我々の免疫系に働きかけるワクチンは、従来の感染症予防目的から、がん、生活習慣病、アレルギーなどの疾患治療目的にも適用範囲が広がってきている。
- ワクチンマテリアルも、ウイルスやその構成タンパク質、免疫賦活ペプチドのような化学物質だけでなく、樹状細胞やCAR-T細胞など、免疫系を構成する細胞を用いる治療が急速に実用化されつつある。
- 本プロジェクトでは、将来の重要なモダリティともいえる機能性細胞ワクチンをいかに創り込むかについて探求し、様々な疾患治療への適用を目指している。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 受容体のリガンド認識部位を抗体可変領域に置換したキメラ受容体を設計して標的細胞で発現させ、細胞の増殖・分化・遊走・死を特異的抗原により代替して制御する系を開発した。
- 増殖シグナルを伝達する細胞内シグナル伝達分子を用いた融合蛋白質を設計し、標的蛋白質間の相互作用を細胞の増殖を指標に簡便に検出する系を開発した。

▶ ポイント

- 任意の抗原に応答して細胞の運命を自在にコントロールする技術は、次世代細胞治療の効率向上につながる。
- 細胞内蛋白質は今後の創薬標的として注目されており、生きた細胞でスクリーニングする技術は有効な薬の発見に重要である。

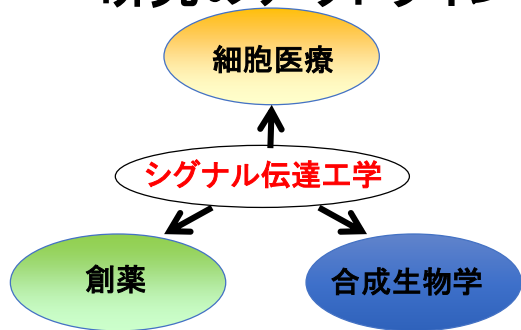


受容体のリガンド特異性、シグナル伝達特性の**改変**

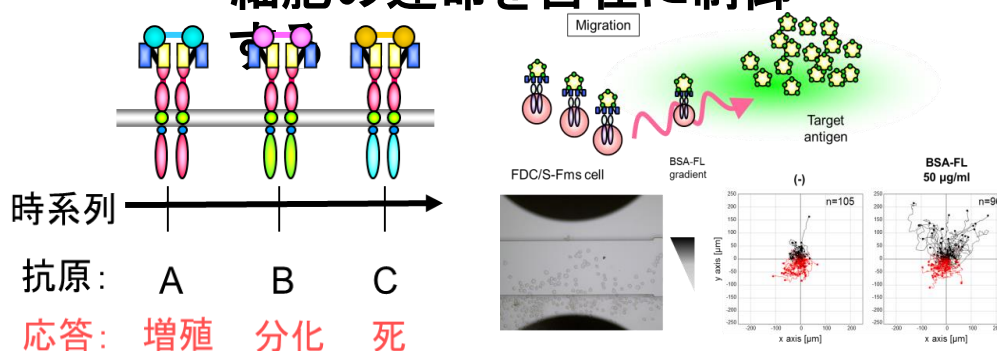


- ・CAR-T以外の**遺伝子細胞治療スキーム**の開発
- ・**細胞内直接創薬**スクリーニング技術の開発

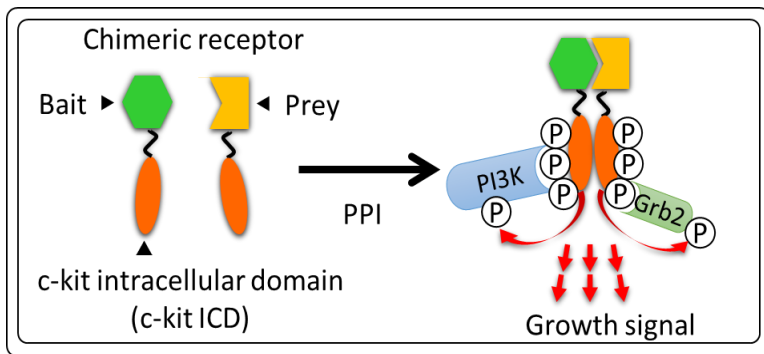
研究のアウトライン



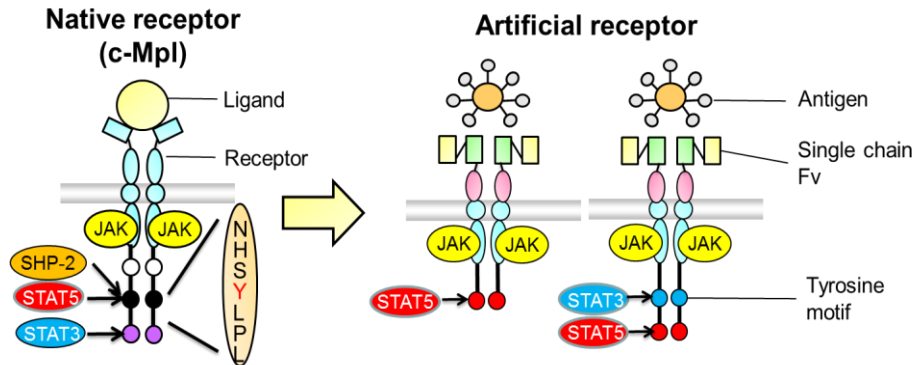
細胞の運命を自在に制御



細胞内で相互作用をスクリーニングする



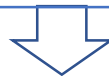
細胞内シグナル伝達を設計する



細胞治療、創薬スクリーニングの基盤技術として、細胞運命誘導型CARの開発、蛋白質間相互作用検出系の感度向上を目標



- ・2種類の抗原応答性を持つ種々のCARを構築して細胞に導入し、**抗原に応答して2種類のシグナル伝達特性を選択的に、また相加的に制御**することに成功した。
- ・運命誘導CAR(cfiCAR)として、**piCAR(増殖)、aiCAR(死)、diCAR(分化)**を開発し、2種類の抗原を経時的に作用させることによって、**増殖→死、増殖→分化の連続制御**を達成した。
- ・細胞内蛋白質間相互作用(PPI)検出法である**SOLIS法の感度向上を達成し(H-SOLIS法)**、細胞内PPIの検出限界として十分なレベル($K_d \sim 10 \mu\text{M}$)を達成した。



原著論文5報、学会講演計8件と**多数の成果公表**を達成した。

▶ 背景・社会的意義等

新型コロナウイルス等のウイルス感染症の予防、ワクチン・感染症薬等の開発を加速する社会ニーズが高まっている。本研究において、ウイルス感染ストレスに対する生体の応答（危険信号）を早期に発見し、未病の状態ですぐに介入して感染症（重症化/フレイル等の後遺症）の発症を予防することは、国民の健康維持、社会参加寿命の延伸に寄与する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

① 急性期の病態形成メカニズムの解明

- ・ヒストンH2Bユビキチン化による急性病態のエピジェネティクス制御
- ・臨床検体を用いたクロマチン構造と急性期病態との関連性
- ・非感染検体を用いたシングルセル解析による免疫ランドスケープの多様性

② “Long COVID”に関する研究

- ・臨床データ（12万人）を用いた後遺症調査
- ・フレイル発症メカニズムの解明と予防法の開発

③ 医療ビッグデータを用いたAI解析と機械学習オペレーションシステム (MLOps)

- ・COVID-19の流行状況に対応した重症化予測AIモデルの開発

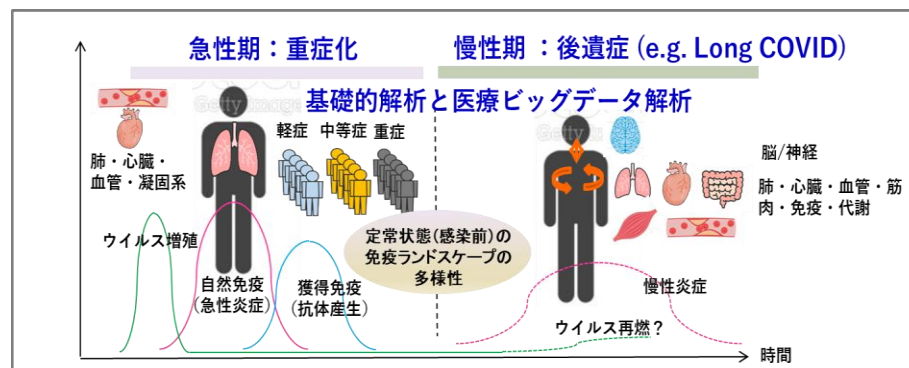
○共同研究 18件、発表論文 32件 (in press 1件)、日本薬理学会 江橋節郎賞受賞

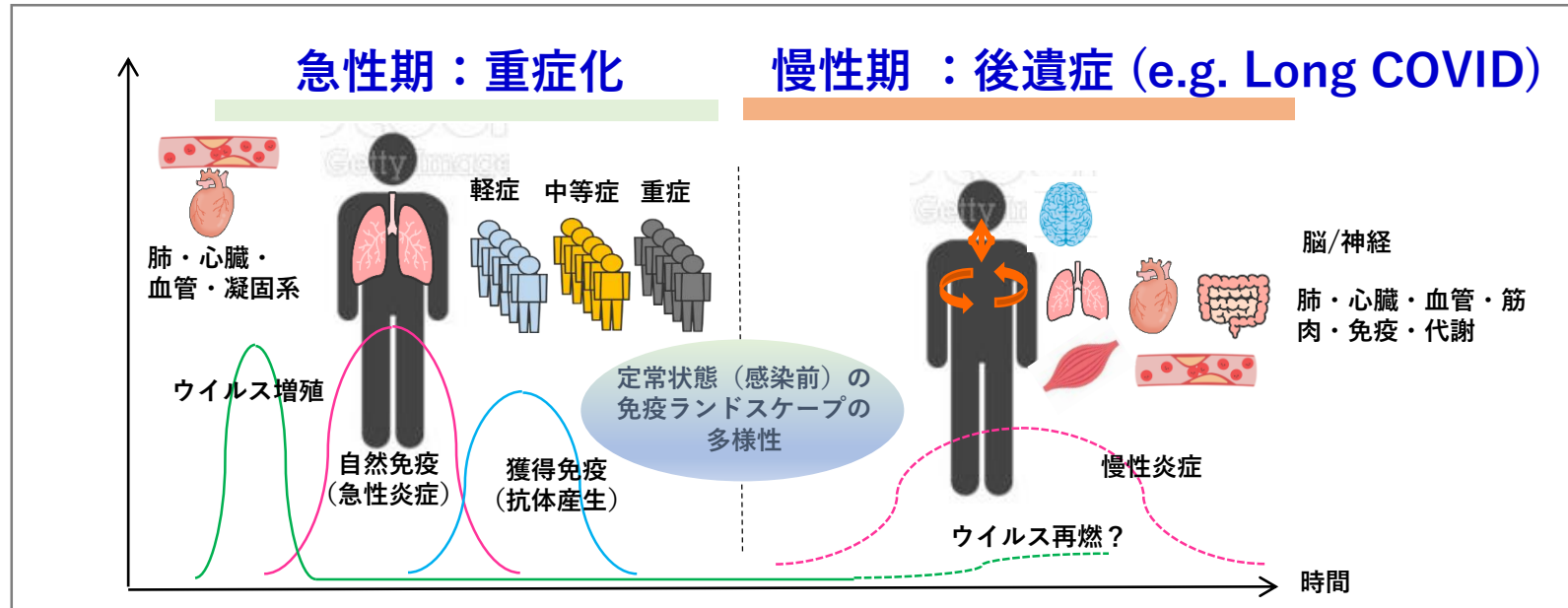
▶ ポイント

・CNOT4によるヒストンH2Bユビキチン化が抗ウイルス免疫に重要、新しいエピゲノム創薬標的の可能性。

・Apelin-APJ系がCOVID-19後のフレイルの発症に関与、APJアゴニストが創薬標的になる可能性が示唆。

・COVID-19の流行状況に対応した重症化予測AIモデルを開発、MLOpsのPoCを取得。





① 急性期の病態形成メカニズムの解明

- ヒストンH2Bユビキチン化による急性病態のエピジェネティクス制御
- 臨床検体を用いたクロマチン構造と急性期病態との関連性
- 非感染検体を用いたシングルセル解析による免疫ランドスケープの多様性

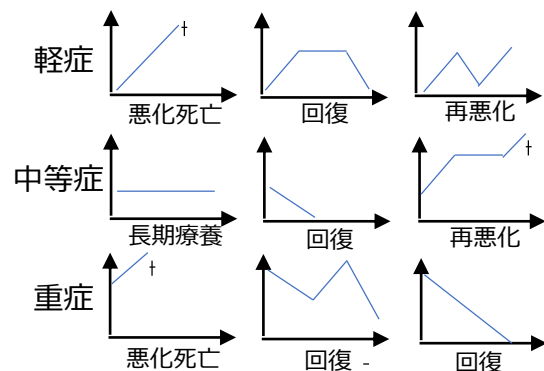
② “Long COVID”に関する研究

- 臨床データを用いた後遺症調査
- フレイル発症メカニズムの解明と予防法の開発

③ 医療ビッグデータを用いたAI解析と機械学習オペレーションシステム (MLOps)

- COVID-19の流行状況に対応した重症化予測AIモデルの開発

COVID-19発生後直ちにBSL3への検体輸送、解析のパイプラインを構築

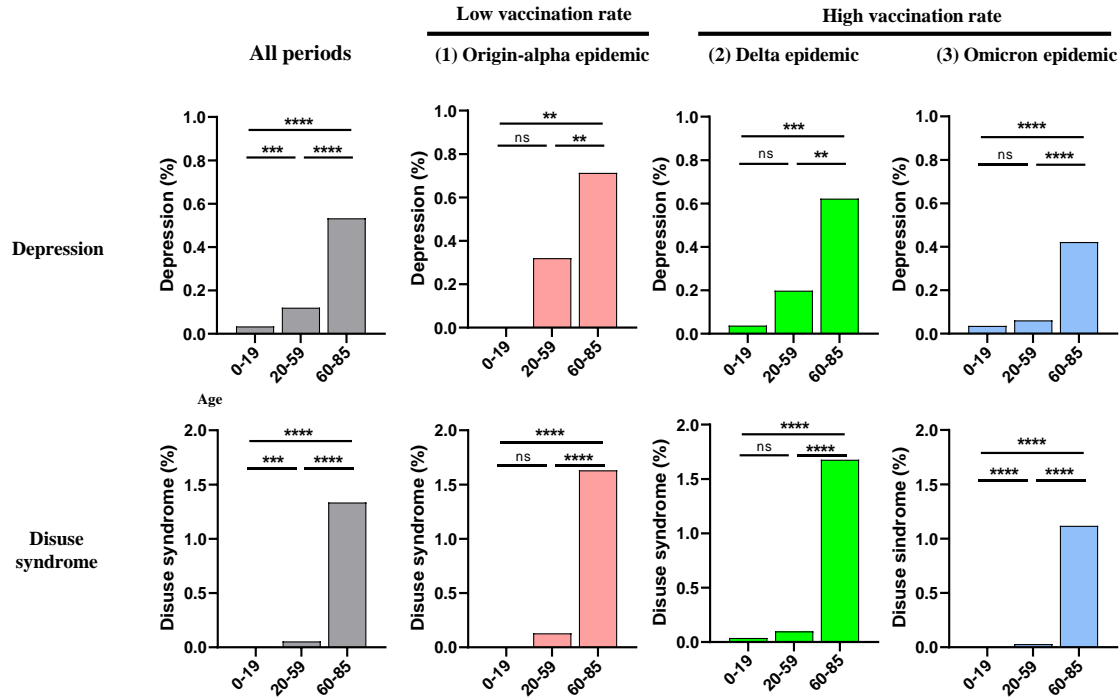


縦軸:重症度スコア 横軸:時間 †死亡

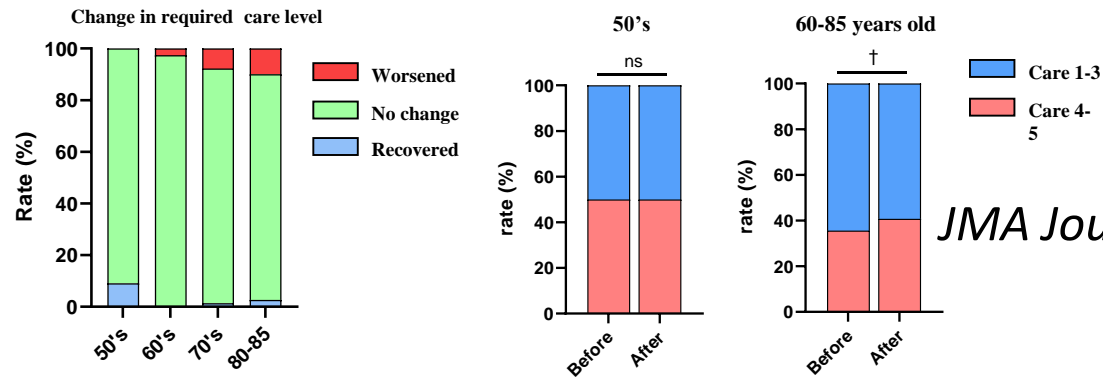
感染検体を用いたオミクス計測の課題

- 感染検体の病院からBSL3施設への輸送
- 微量で時に品質の良くない感染検体からいかに信頼性の高い結果を得るか
- 感染検体用実験ロボットの必要性
- BSL3感染検体の取扱いの標準化が必要 (計測への影響を最小限化した不活化処理法の開発等)
- Ribo-seq、Hi-C等の最新の計測は技術開発が必要

年齢別うつ・フレイル発症率



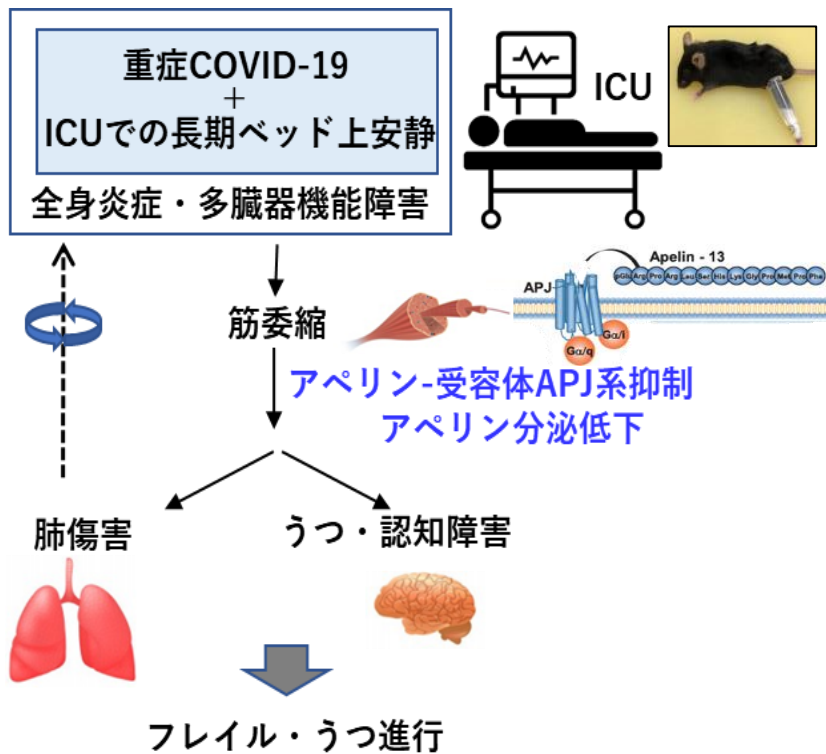
介護状況



JMA Journal in press

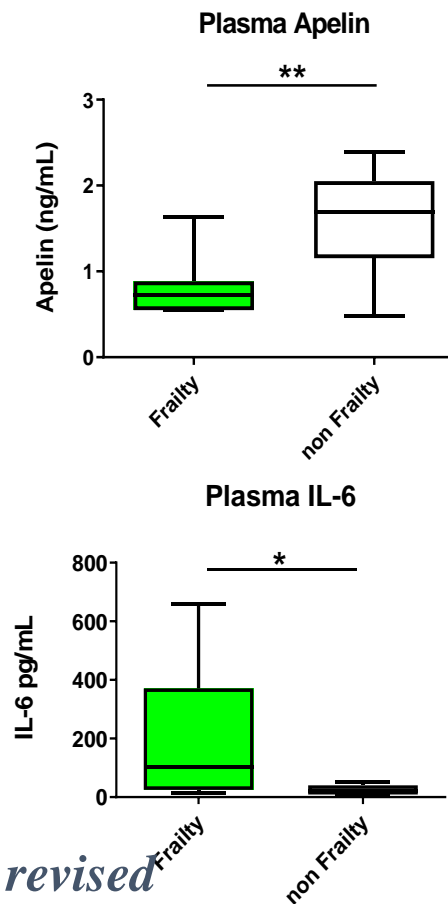
A-1 アペリン・APJ系はCOVID-19によるフレイルの発症を抑制

マウスフレイルモデルの樹立：ARDS+下肢固定
(ICUベッド臥床による筋萎縮によるフレイルを再現)



Science Translational Medicine, revised

COVID-19臨床検体の解析

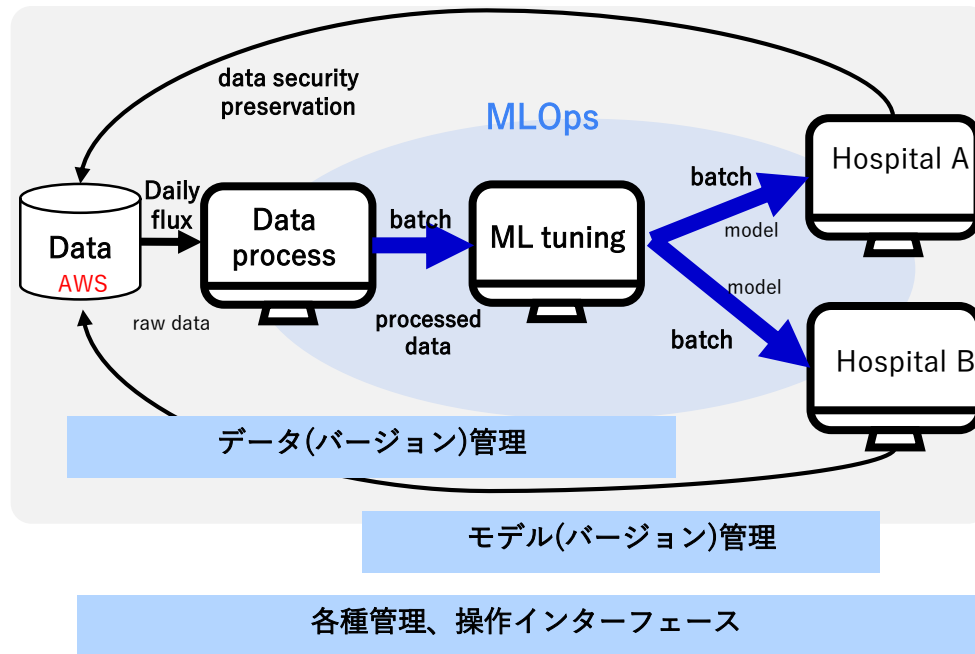


早期診断のバイオマーカー:アペリン

創薬標的:APJ活性化薬

早期介入:早期リハビリテーション

メディカルAI エコ・システム (病院-研究機関におけるデータフロー)



Vision: End-End Automatic
Orchestration
データ管理フロー、AIモデル最適化、AI
モデルの病院への展開

- ✓ データバージョン管理 [Data Engineering]
- ✓ 最適AIモデルバージョン管理 [Data Science]
- ✓ 上記のための操作インターフェース [System Engineering]

▶ 背景・社会的意義等

- 新興・再興感染症に対して、迅速なワクチン、および治療法を提供することが重要である。
- 感染症、免疫病等難治疾患に対する有効な予防・治療に資する技術開発、その社会実装が期待されている。
- 将来発生予測不能な感染症、疾患等に対する診断に広く利用される技術開発が、全体的な健康・医療向上につながる。

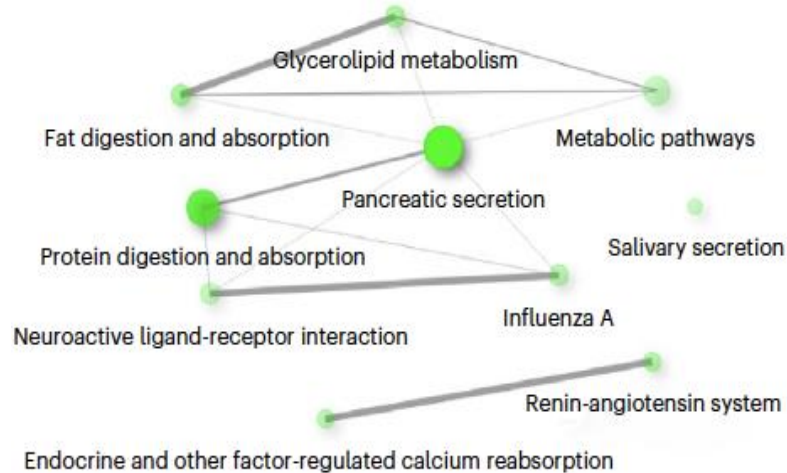
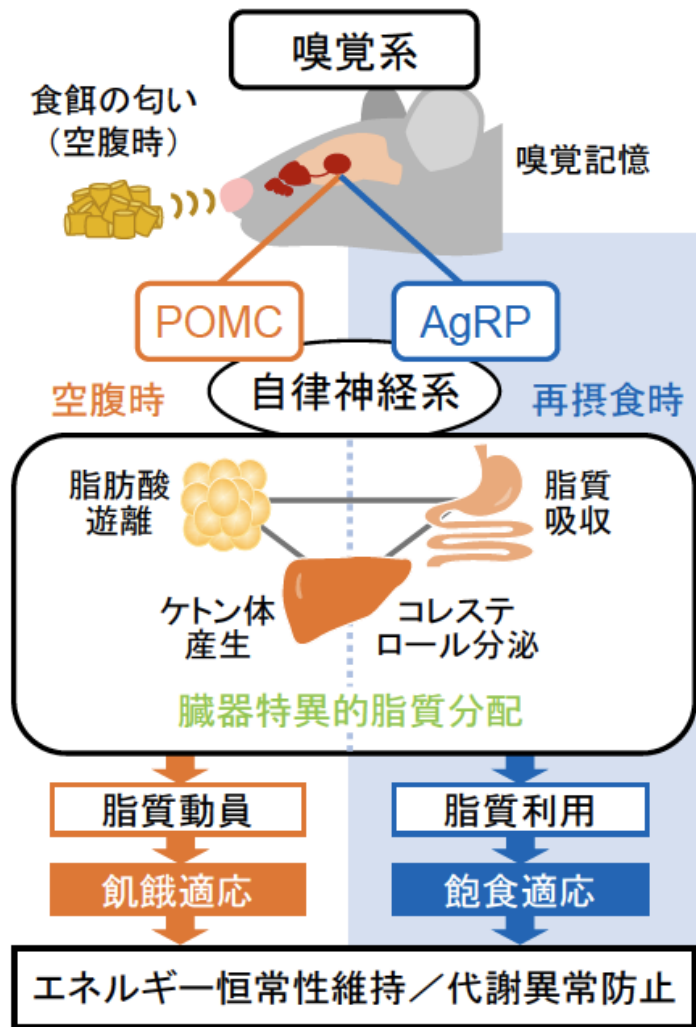
▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

- ワクチン、糖尿病等予防、治療に対する医薬品の作用する新たな方法として、「におい」の利用が有効であることを明らかにした。（論文発表済、達成度100%）
- ワクチン開発に必要な病原体分子を同定するシステムを開発した。（達成度50%）
- 新たな感染症診断システムを開発した。ウイルス感染症に対する診断マーカーを発見した。（達成度50%）
- 新型コロナウイルス治療抗体とその治療メカニズムを発見した。（論文発表済、達成度100%）
- 抗体最適化による医薬品製造にかかる生産性が向上した。（論文発表済、達成度50%）

▶ ポイント

- 「におい」による新たな医薬品開発と治療。
- ワクチンの新規開発による感染症予防。
- 診断薬の新規開発による迅速な感染症対策。
- 抗体医薬品開発による疾病治療。

A-1 嗅覚型「パブロフの犬」メカニズムと新たな創薬モダリティの発見



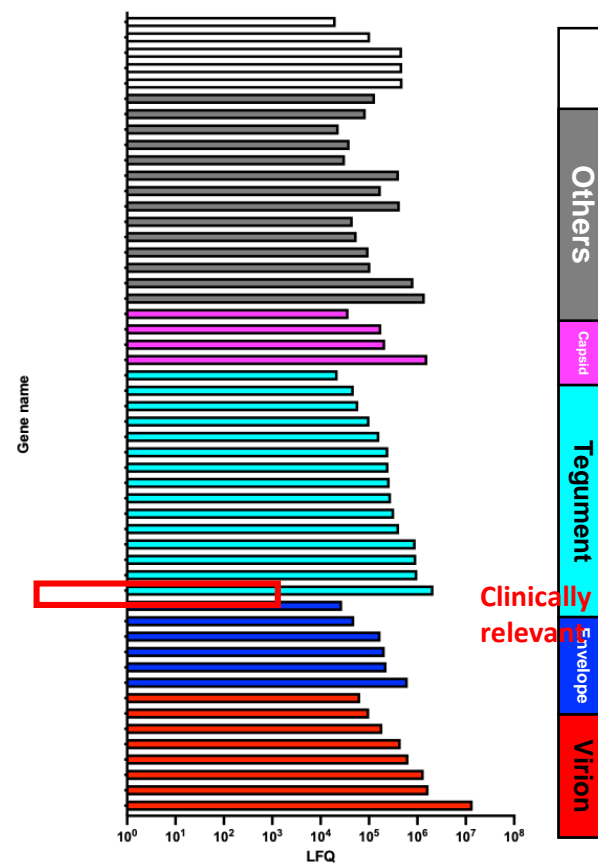
- ・一度経験した「におい」が、空腹時の血中脂肪酸動員をうながすことを明らかにした。
- ・「におい」による末梢臓器における免疫細胞動員によって、代謝等生体ホメオスタシスが変化することを明らかにした。
- ・時空間的大規模遺伝子発現情報解析による「ボディ・マッピング」が、中枢・末梢組織での「臓器間ネットワーク」の存在を明らかにした。
- ・嗅覚器を介する「におい」が、ワクチン、糖尿病をはじめ多くの疾患治療薬となるという新たな創薬モダリティを提供した。

Tsuneki et al.
Nature Metabolism 2022

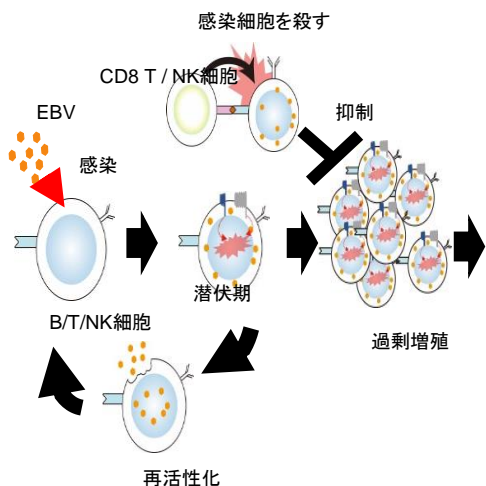
- ・ヒト血漿抗体と感染病原体分子を同時に検出可能なデータ独立取得型プロテオーム解析
- ・リキッドバイオプシーに特化した独自アルゴリズムを用いた多変量解析
- ・感染病原体の感染既往歴を検出可能 (one-hot表現変換)
- ・一回の測定で同時に複数感染病原体に対する相対的抗体価評価が可能 (理論上最大約1000程度の感染病原体)
- ・相対抗体価による抗原反応性ランキング化が可能
- ・ヒト検体間での横断的評価が可能
- ・ワクチン標的分子および製法について特許出願準備中

新規感染症ワクチン開発に貢献

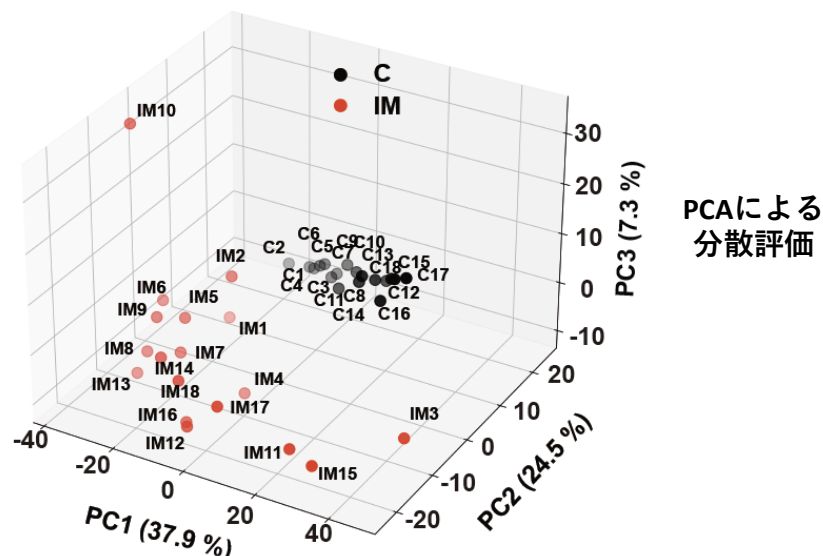
TORCH症候群ワクチン標的分子同定



EBV感染症



- ・リンパ増殖疾患:
伝染性単核球症(IM)
慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)
ホジキンリンパ腫(HD)
NKリンパ腫
- ・上皮増殖疾患
上咽頭がん(NPC)



PCAによる分散評価

リキッドバイオプシー専用
プロテーム設定と
解析アルゴリズム構築

```

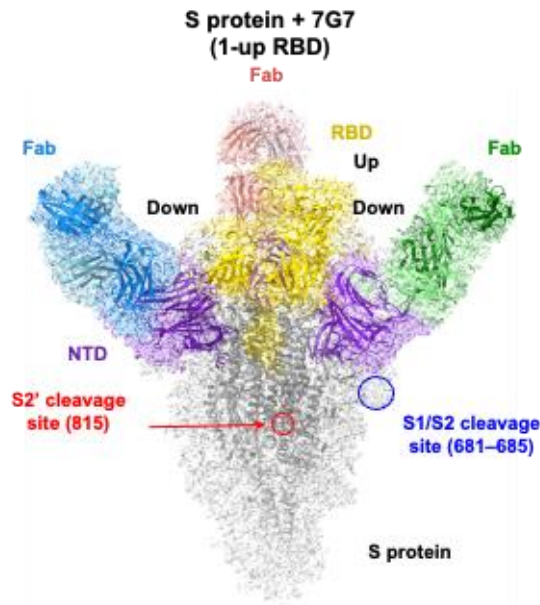
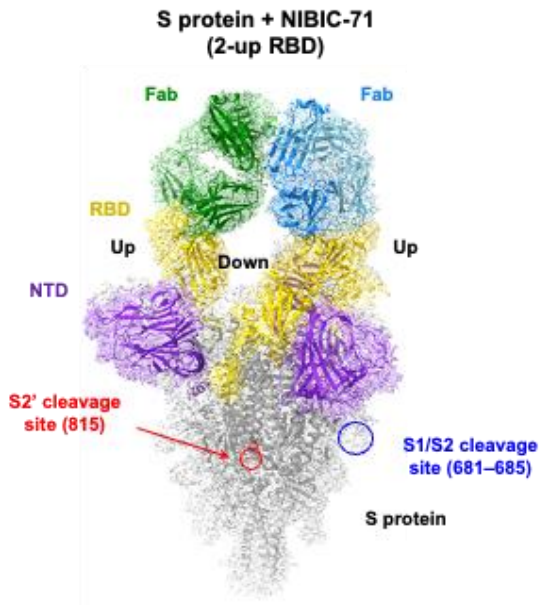
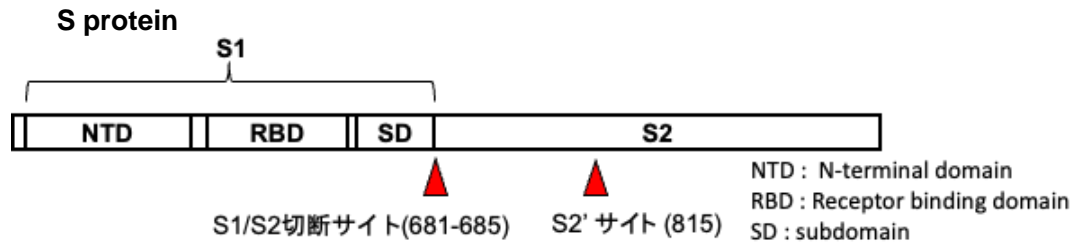
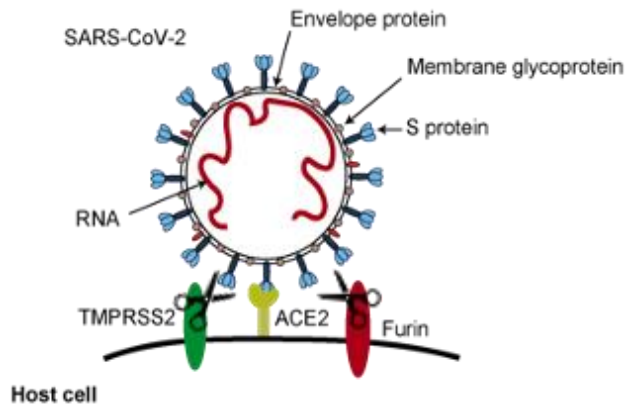
    graph TD
      A[Protein IDとLFQ intensityを取得] --> B[データプロセッシング]
      B --> C[LFQ intensityをLog2変換]
      C --> D[欠損値補完]
      D --> E[精度評価]
      E --> F[PCAによる分散評価]
      F --> G[バイオマーカー同定]
  
```

Pythonによる
機械学習

5種類のIM特異的バイオマーカーを同定
特許出願準備中

EBウイルス感染症治療薬、診断薬開発に貢献

A-1 ヒトSARS-CoV-2中和抗体と新たな中和メカニズムの発見

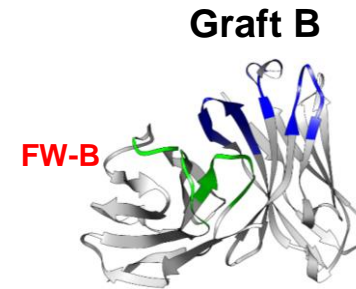
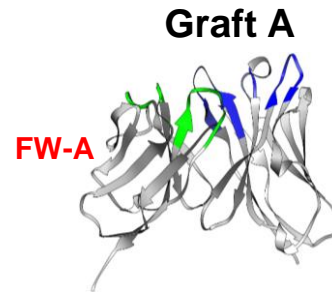
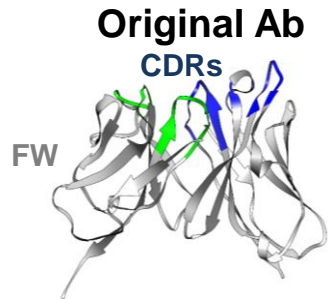
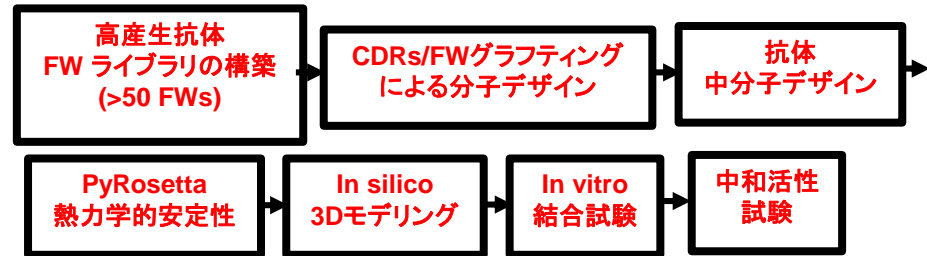
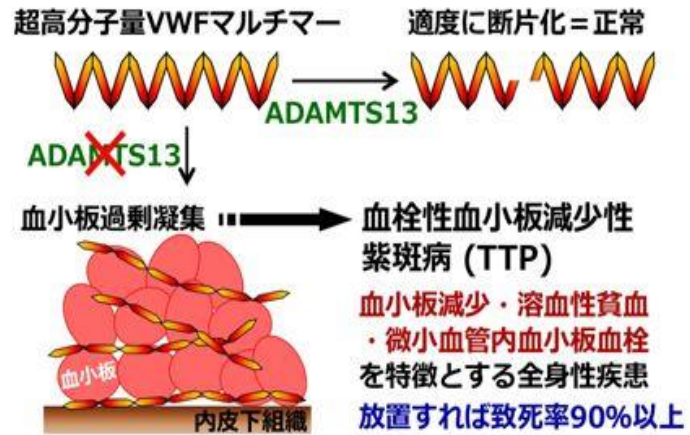


NIBIC-71:
RBD内ACE2レセプター結合領域への直接結合がもたらすウイルス侵入阻害(既知)

7G7:
NTDへの結合とSタンパク凝集によるfurin切断活性阻害がもたらすウイルス侵入阻害(新規知見)

Otsubo et al.
Scientific Reports 2022

機械的補助循環に合併する後天性von Willebrand症候群の治療法開発 -非臨床POC取得に向けたGMP原薬製造におけるCDMO機能-



- ・安定性、溶解性を重視した中分子・高分子医薬品製造の最適化
→生産効率向上
- ・非臨床試験への導入促進に貢献

PCT出願(JP2022/9106)

Otsubo et al.
Pharmacology and Therapeutics 2022

A-1 『免疫老化プロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

- 日本は超高齢化社会に突入しているが、特に65歳以上の高齢者では、癌、感染症等による死亡率が急激に上昇。
- 癌、感染症等に対する新しいワクチン・免疫療法(免疫系を活用した治療法)の開発ニーズは年々高まっている。
- 新しいワクチン・免疫療法を開発するためには、個々人の加齢に伴う免疫系の変化や特徴を知ることが必須。
- ヒトの複雑な免疫系の特徴を理解し、問題点等を見出すためには、これまで以上に**高度な解析基盤**が必要。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 加齢に伴う個人間の免疫系や免疫原に対する応答の違いを、様々な角度から高解像度で解析可能な、世界トップレベルの解析プラットフォーム (**高次免疫学的解析プラットフォーム**)を整備した。特に、令和4年度においては組織切片をおよそ30種類の抗体で染め分け可能な微小環境マルチプレックス Spatial解析システムを導入、運用を開始した。
- 上記解析プラットフォームを駆使して、新型コロナウイルス感染症及び既存ワクチンの課題の抽出を行うとともに、国産新型コロナウイルスワクチン開発において非臨床試験及び臨床試験の評価項目として活用した。
- 上記解析プラットフォームを駆使して、癌抗原特異的CD8+ T細胞を高感度に検出する方法を確立した。加えて、膀胱癌治療に重要であると考えられる免疫の特徴を見出し、その結果をもとに、免疫チェックポイント阻害剤の効果を最大化しうる治療法の糸口を見出した。

▶ ポイント

- 現行ワクチンの課題点を見出し、国産新型コロナウイルスワクチンの開発研究に応用することで、Phase1臨床試験を進めた。
- 癌抗原特異的免疫反応の高感度測定と高次免疫学的解析を組み合わせた末梢血モニタリングは、治療効果の予測や患者の層別化につながることで期待される。

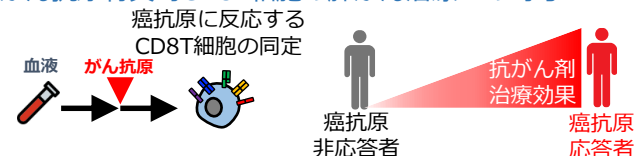
高次免疫学的解析プラットフォームのアップデート



国産新型コロナウイルスワクチンの臨床試験開始

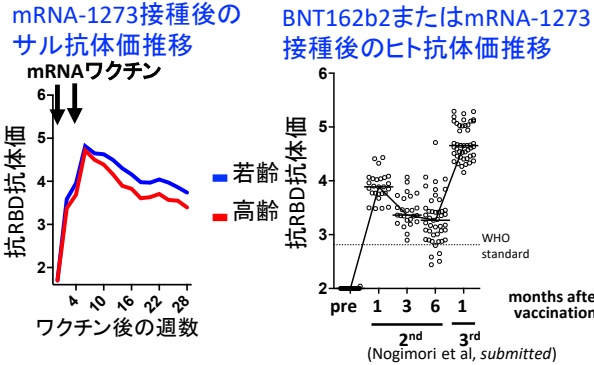


がん抗原特異的CD8T細胞の膀胱がん治療への寄与



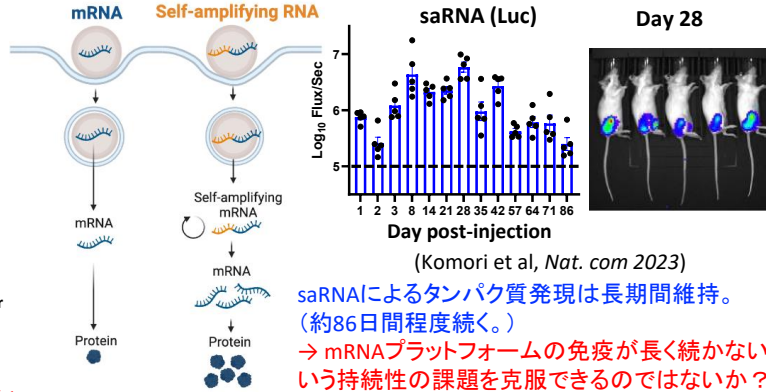
現行mRNAワクチンの課題抽出と新しいワクチン開発への応用

① mRNAワクチンによる抗体誘導の課題

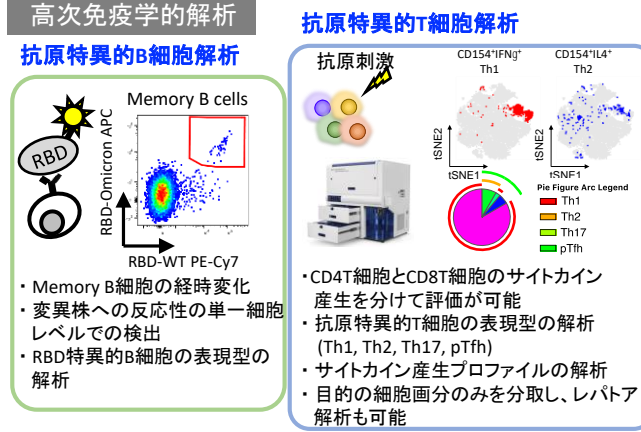


mRNAワクチンにより誘導される抗体は長期間持続しない。

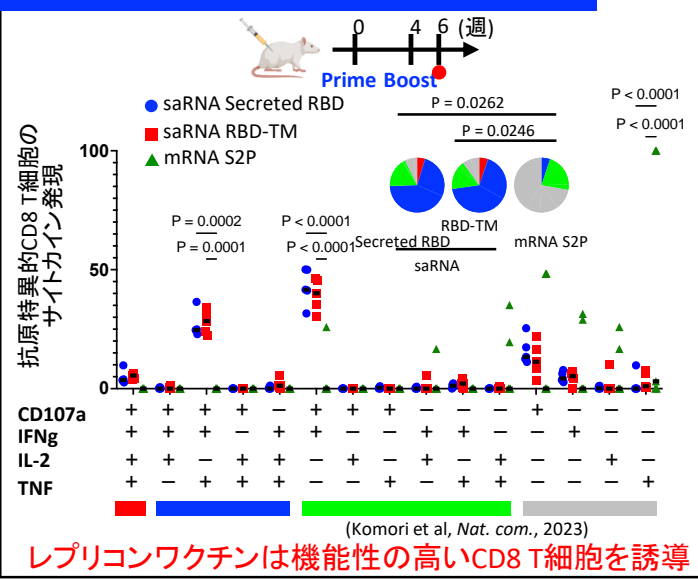
② 自己増殖型saRNA (レプリコン)の特徴



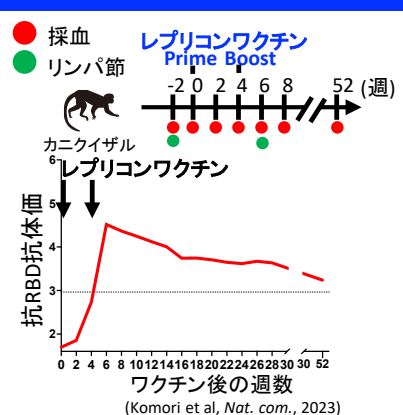
③ 高次免疫学的解析プラットフォームの整備



④ 細胞性免疫誘導能の検証 (非臨床試験)

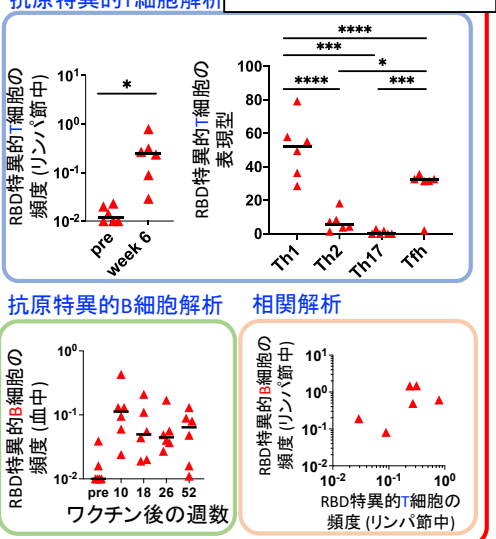


⑤ 長期免疫持続能の検証 (非臨床試験)



レプリコンワクチンにより誘導されたRBD特異的B細胞および抗RBD抗体は、接種後1年間持続する。
抗原特異的B細胞誘導にはT細胞反応が重要な役割を果たす。

高次免疫学的解析によるワクチンの特性の捕捉



▶ 背景・社会的意義等

- 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。
- 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康との関連が社会的にも大きく注目されている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 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腸管などの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、ワクチンや機能性のある食品の開発、免疫創薬、ヘルスケアといった観点からの基礎と実用化研究を遂行することで、これらの国策ならびに社会ニーズに対応する成果を挙げている。

▶ ポイント

- 細菌性食中毒に対する多価ワクチン、ウェルシュ菌診断システム、アルカリゲネスリピドAのアジュバント開発について、実用化のための開発研究
- その他の病原体に対する抗体ライブラリーの樹立、新規免疫制御分子の同定などシーズの開発
- 1,100名を超えるサンプルを追加収集したマイクロバイームデータベースの拡充
- 肥満や糖尿病を改善する腸内細菌としてブラウティア菌を同定し、実効物質を含め作用メカニズムを解明
- その他、食物繊維から短鎖脂肪酸を産生させるためのビタミンB1の重要性、慢性血栓塞栓性肺高血圧症や肺腺癌などに関連する菌や代謝物の同定、ブラウティア菌を増やす食材としての大麦の可能性を発見
- 大麦やアマニを対象に健康効果を予測するAIモデルを構築
- AMED SCARDA事業、AMED NeDDTrim事業、内閣府PRISM事業（2件）などによるワクチンや創薬、ヘルスケアに関連する研究支援体制の強化

報道解禁日：日本時間 8月18日（木）午後6時



2022年8月15日
 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
 学校法人早稲田大学
 Noster 株式会社

日本人の腸内細菌の解析から
 肥満・糖尿病を改善する可能性がある有用な腸内細菌を発見し、
 作用メカニズムを解明！！

nature communications

Article <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32015-7>

Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota

Hosomi et al, Nat Commun (2022)

大麦はブラウティア菌を増やす食材？

BMC Nutrition

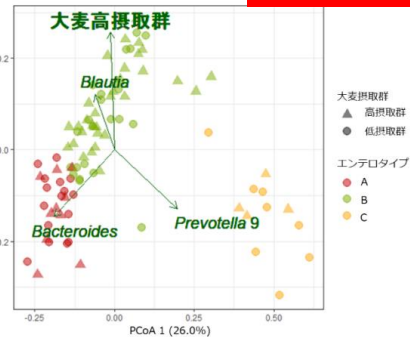
RESEARCH Open Access

Relationships between barley consumption and gut microbiome characteristics in a healthy Japanese population: a cross-sectional study

Tsubasa Matsuoka^{1,2,3*}, Koji Hosomi^{3†}, Jonguk Park^{4†}, Yuka Goto^{1,3}, Mao Nishimura^{1,3}, Satoko Maruyama^{1,3}, Haruka Murakami⁵, Kana Konishi⁵, Motohiko Miyachi⁵, Hitoshi Kawashima⁴, Kenji Mizuguchi^{1,5}, Toshiki Kobayashi¹, Hiroshi Yokomichi⁷, Jun Kunisawa^{3,7,8,9,10*} and Zentaro Yamagata^{2*}

Matsuoka et al, BMC Nutrition (2022)

PRISMマイクロバイーム事業

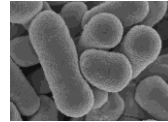


日本人の腸内細菌解析

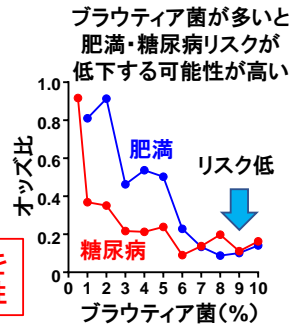
肥満、糖尿病患者と健常者の比較



ブラウティア菌

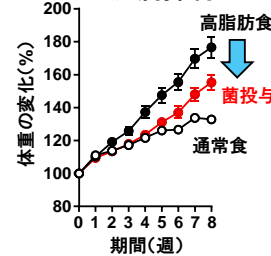


肥満や糖尿病を改善する可能性

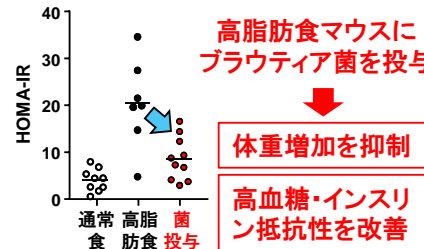


抗肥満・抗糖尿病効果をマウスモデルで検証

肥満抑制



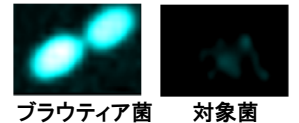
糖尿病症状の改善



作用メカニズム



菌が産生する有用物質の同定



代謝や腸内環境を改善できる代謝物を産生

肥満や糖尿病を抑制・改善できる可能性のある腸内細菌としてブラウティア菌を発見
 ⇒生活習慣病の新しい予防・制御法の確立など健康社会の促進へ

- ✓ ブラウティア菌を増やす食材や菌の探索
- ✓ ブラウティア菌を用いた創薬や食品への展開
- ✓ ブラウティア菌の簡易測定システム
- ✓ 人における安全性や有効性を検証

▶ 背景・社会的意義等

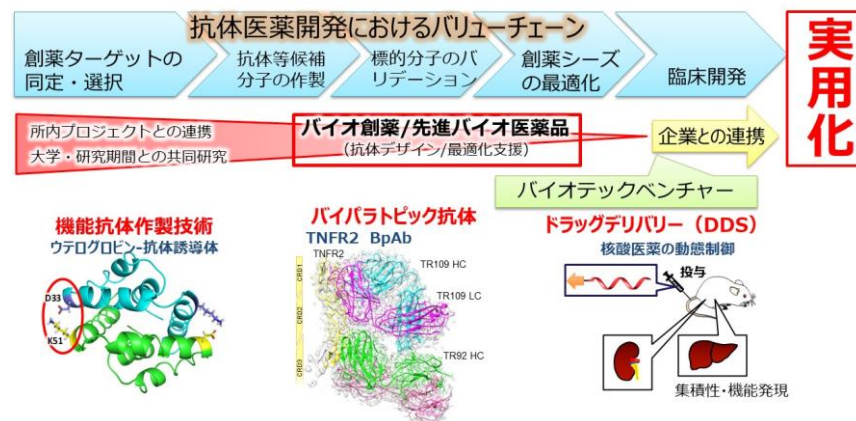
- 抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品は、極めて重要なモダリティであり今後の成長が期待される領域である。
- 医薬品の開発においては、技術面・知財面での先進性が極めて重要であることから、実用化に向けた新規技術の開発を加速し、臨床的にも応用可能なバイオ医薬品のシーズに繋がる成果を必要としている。
- 本プロジェクトでは、バイオ医薬品の開発に関わる基盤的研究、特にタンパク質工学/抗体工学/合成化学を活用した新規モダリティの開発に資する技術を開発することを目的とする。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 新規バイオ医薬モダリティをデザインすることを目的に、抗体-タンパク質融合体のバイオ医薬品としてのデザインを進めるとともに、医薬価値に優れたバイオ医薬品としての有用性を評価する。
- バイパラトピック抗体のより詳細な物理化学的な特徴を解析するとともに、ケミカルコンジュゲーションを応用した新規低分子型抗体を創出するための基盤技術を開発する。

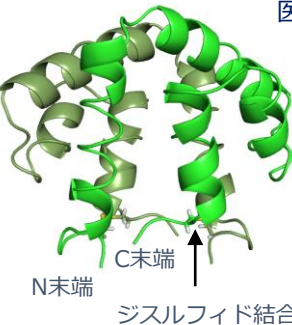
▶ ポイント

- ウテログロビンベースの小分子化二重特異性抗体の作製に成功。
- 脳へのドラッグデリバリーを可能にする化合物の発見（特許出願、企業とのMTA締結）
- TNFR2への結合可能なバイパラトピック抗体の結合部位の同定（企業導出→海外大手製薬企業とのMTA締結中）。
- 抗体-化合物を用いた新規モダリティの開発を継続



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)

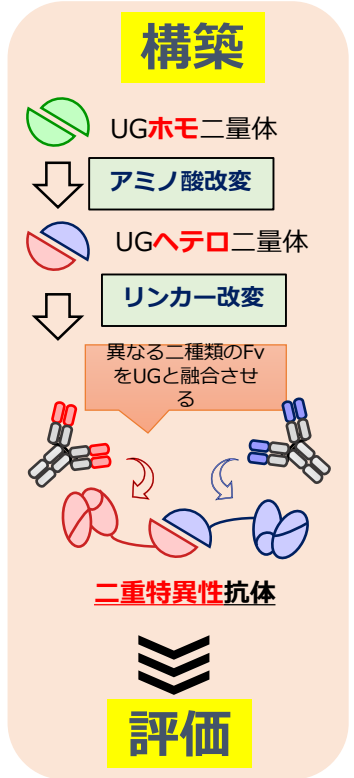
ウテログロビン (UG)



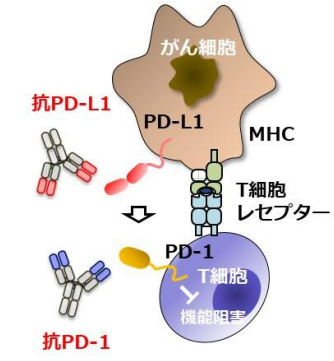
医薬品応用に有望な種々の性質

- 分子量16kDaの低分子量
- phase studyにも利用された安全性の高い分子
- 高い安定性・低分解性
- N末側融合による立体障害が生じない

独自にヒト由来ウテログロビン分子の結晶構造解析を実施済
→現在、論文投稿中



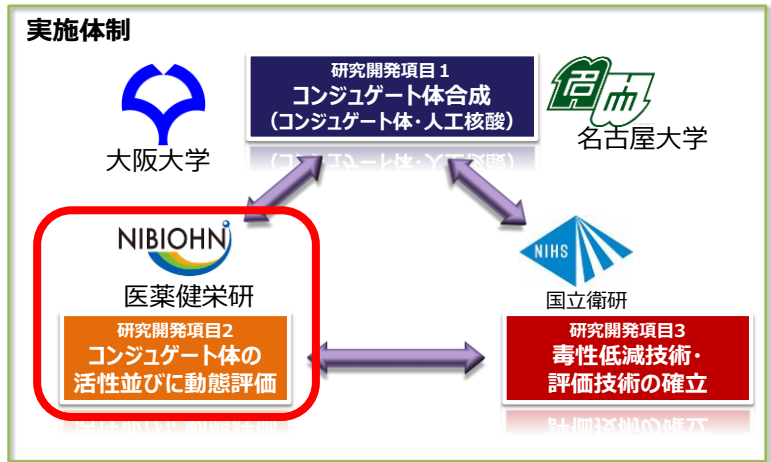
モデルとして抗PD1/PD-L1抗体を用いた低分子二重特性抗体を創出



- 固形がんに対して低分子化抗PD1/PD-L1抗体は天然型抗体と比較して**同等あるいはそれ以上の抗腫瘍活性**を示した
- 霊長類への投与においても一般毒性（生化学的検査、血液学的検査）は観察されず、**高い安全性を持つ**ことも確認された

デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築 (AMED先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業)

ヒトでの安全性を最大限確保し、且つ、肝臓以外の組織で有効性を示すアンチセンス核酸(ASO)を創製するためのプラットフォーム技術の構築



バイオ創薬での取組み→In vivo活性評価

リガンド結合ASO 静脈内投与

72時間後

主要な臓器を摘出
肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、心臓、肺、胃、大腸、脳、骨格筋、乳腺、皮膚 (12臓器)

Brain

Relative expression of target gene

ASO	Relative expression of target gene
saline	1.0
naked g78-N	~0.8
g78-L	~0.35 (P < 0.01)
g78-N	~0.95
g79-N	~0.95
g80-N	~0.95

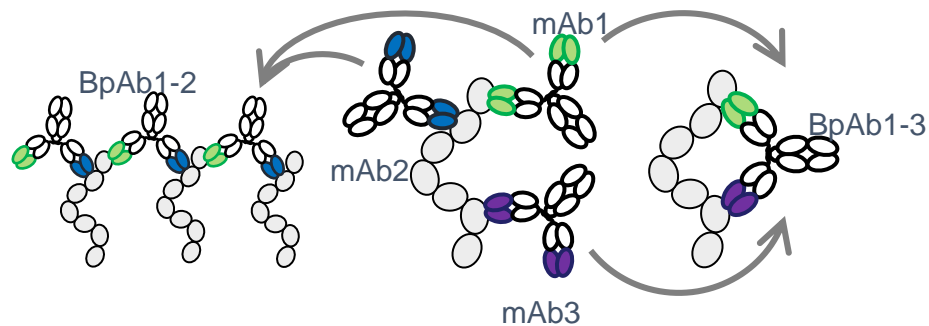
g78-Nは脳でのKD活性を向上させる → 脳へのデリバリーに期待

- 計**52種類**のASOコンジュゲートの体内動態を検討
- 脳デリバリー可能な低分子化合物の構造学的特徴を解明

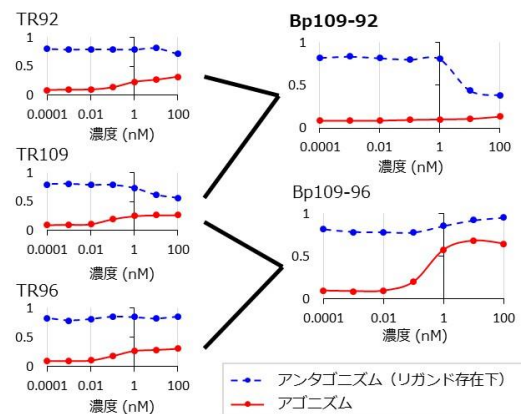
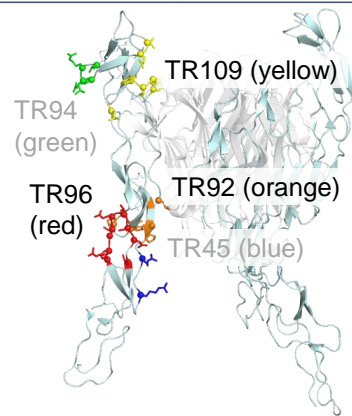
バイパラトピック抗体のパネル化による機能的人工抗体の探索
 デザインの高度化 (AMED創薬基盤推進研究事業)

● バイパラトピック抗体 (BpAb) とは

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

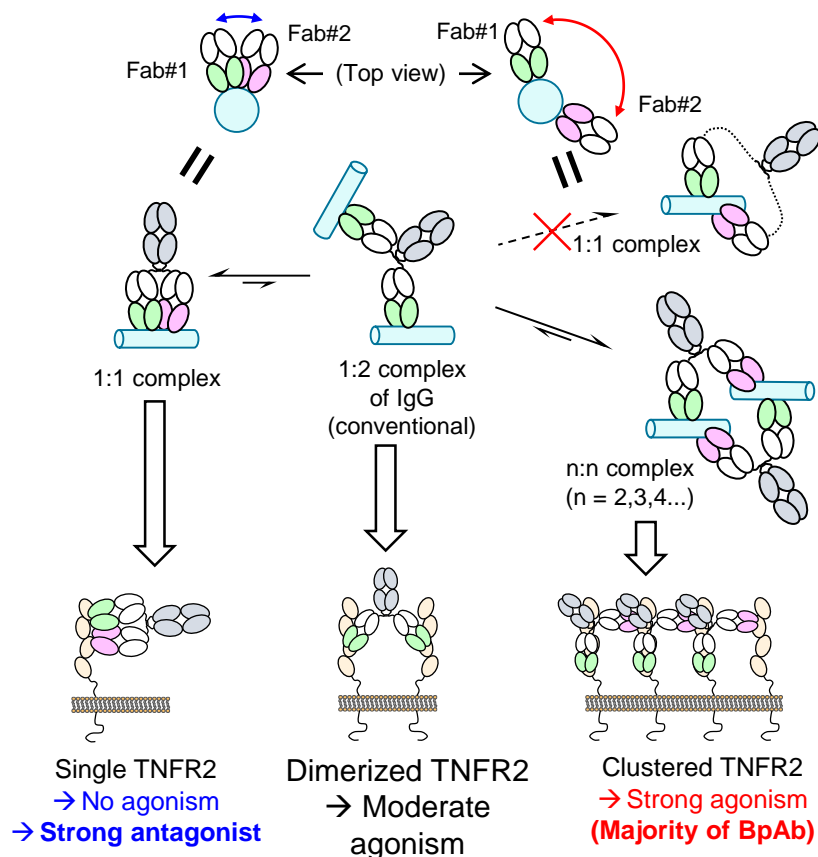


TNFR2に対するバイパラトピック抗体を創出



バイパラトピック抗体が二重特異性を発揮しつつ機能する構造観察に、クライオ電顕を用いて成功

Epitope pairs for BpAb design



リンカー改変で強いアゴニストを
 アンタゴニストに変換しうる

▶ 背景・社会的意義等

- **目標**： 世界的競争力のある新規抗体医薬品を創製する
- **戦略**： 患者の生体内で働く治療抗体機能の決定要因である抗体結合部位（エピトープ）をデザインする—独自技術を開発
- **社会的意義**： 社会ニーズの高い創薬標的が研究対象。早期の社会実装を目指す

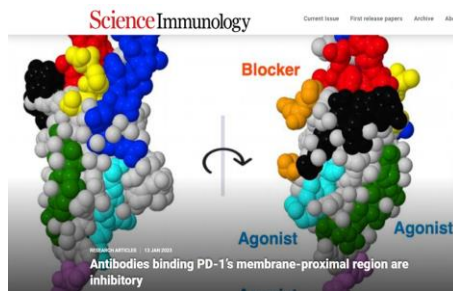
▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 新規機能を有する**抗PD-1アゴニスト抗体**の創製に成功（情報公開）—新たな自己免疫疾患治療抗体開発へ—

ポイント

- **PD-1**： 広くがんの免疫治療に用いられている抗体医薬の標的
- これまでの抗PD-1抗体→ブロッキング抗体→免疫促進
- **【新規機能】発見された抗PD-1抗体**→アゴニスト抗体→免疫抑制（自己免疫疾患治療）

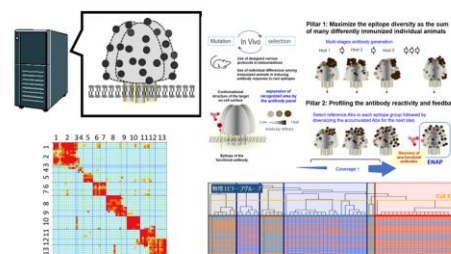
神戸医療産業都市推進機構（理事長：本庶佑—PD-1発見者、ノーベル賞受賞）とMeiji Seikaファルマとの共同研究



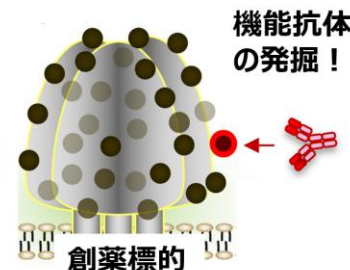
Sci Immunol 8, eadd4947.

- **【エピトープで抗体機能逆転】** 創薬デザイン研究センターのエピトープ均質化抗体パネルでエピトープvs機能の相関を明らかにした成果→抗PD-1抗体の新規機能を発掘

創薬デザイン研究センター 独自技術
エピトープ均質化抗体パネル（ENAP）



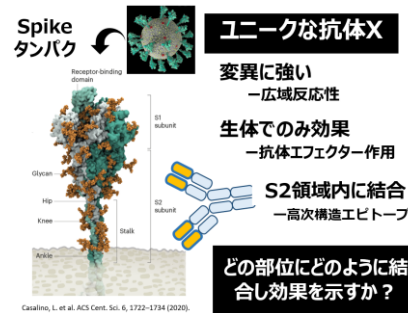
R4年度特許登録



- 独自**抗広域コロナウイルス抗体**の新規エピトープを解明—将来のパンデミックに備える—

ポイント

- **【変異に強い新規機序】** ウイルス感染後の細胞を標的に、抗体依存性細胞障害活性を追求→**変異が起こりにくい**スパイク領域S2を探索→オミクロンを含む変異株や動物類縁コロナウイルスに対してもに反応する**新規抗体エピトープ**を同定
- 塩野義製薬などとの共同研究（最適化抗体について特許出願）

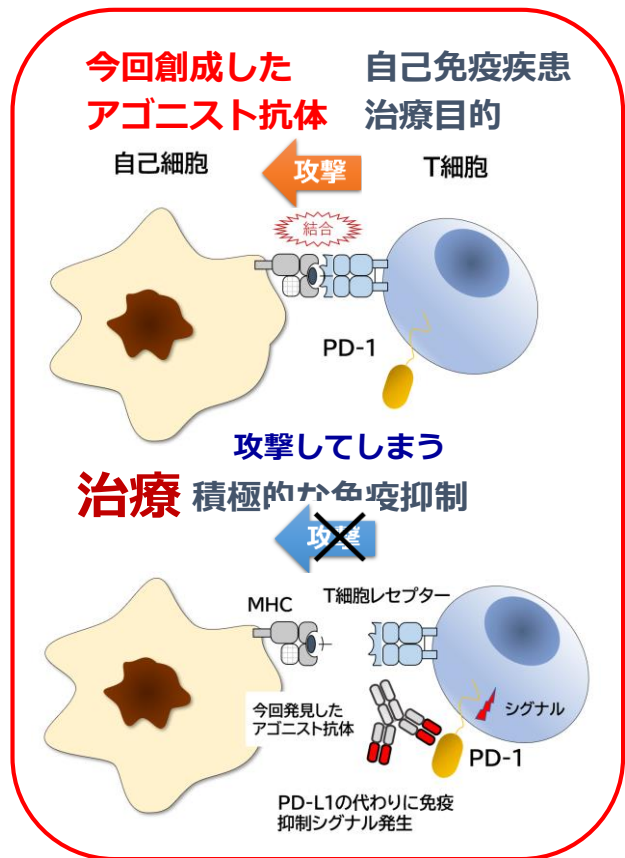
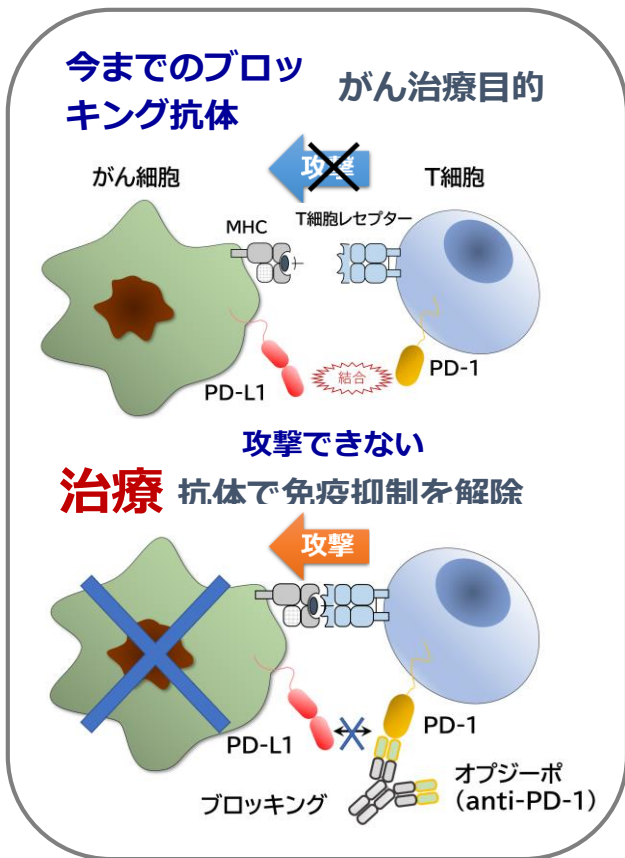


- **【将来への備え】** 基盤研独自の最も交差反応性の高い新規抗体の取得
- 得られた抗体はアルファコロナにも幅広く反応し、将来の類縁コロナのパンデミックに備える抗体となる。
- 新たな治療薬やワクチン開発につながる

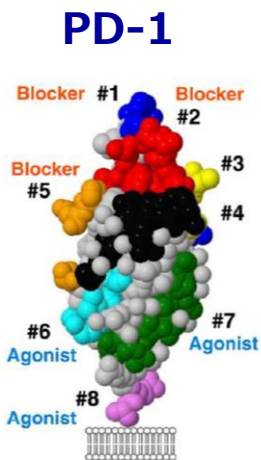
業績：AMED創薬NW支援：1件、特許登録2件、国内特許出願：2件、国際特許出願：3件、外国出願（国内移行）：10件、論文：1報

—新たな自己免疫疾患治療抗体開発へ—

—独自技術で抗PD-1抗体エピトープ位置と抗体機能の機能との相関を証明—



Kensuke Suzuki, Masaki Tajima, Yosuke Tokumaru, Yuya Oshiro, Satoshi Nagata, Haruhiko Kamada, Miho Kihara, Kohei Nakano, Tasuku Honjo, Akio Ohta.
Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane proximal region are PD-1 agonists that can downregulate inflammatory diseases.
 SCIENCE IMMUNOLOGY 8, no. 79 (Jan 13 2023): eadd4947. 2023



基盤研技術：エピトープ均質化抗体パレットによる解析

エピトープが細胞膜から遠い = ブロッキング抗体

エピトープが細胞膜に近い = アゴニスト抗体

新治療につながる、エピトープ位置による抗体機能の逆転を発見

COVID19のパンデミックに際して基盤研が社会ニーズに対応し、遂行しているプロジェクトである。令和4年度も感染が終息せず、変異株の台頭などから社会ニーズはますます高まった。研究を拡大し、2つの研究ラインが進んでいる。

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

- 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
- 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

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

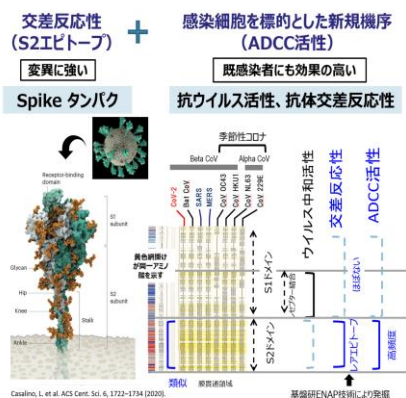
変異に強い

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

1つ目の研究ライン

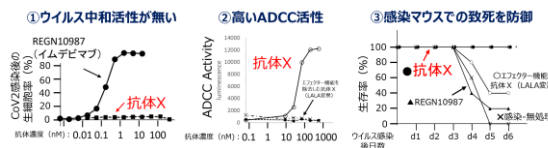
抗体X



ベータコロナに広く反応

令和3年度 同定
塩野義製薬
との共同

国際プレス
リリース
+ 特許申請



令和4年度→エピトープ同定 抗体ヒト化・最適化

AMED開発推進研究事業にも採択

本研究開発では、この抗体が結合するユニークでレアなエピトープ構造を同定し、抗体Xの結合モードを解明することを目的とする。

この抗体 (抗体X) は、他の抗体医薬の標的としては利用されていない、スパイクタンパクのS2領域内に存在する変異が入りにくいユニークな部分立体構造 (エピトープ) を認識している = 簡単に同定できない。

ユニークな抗体X

- 変異に強い - 広域反応性
- 生体でのみ効果 - 抗体エフェクター作用
- S2領域内に結合 - 高次構造エピトープ

どの部位にどのように結合し効果を示すか?

追加：国内特許申請2件
追加：国際特許申請1件

将来の変異にも頑健なエピトープ構造の解明

本研究課題目的：新規有用エピトープの同定

- コンフォーメーションエピトープ同定にもっとも有効な3つの方法の動員
- ① 高次構造保持変異体に対する反応解析
代表研究者 基盤研 永田
 - ② 重水素置換法 (HDX-MS)
分担研究者 シノゾギ 高橋
 - ③ クライオ電子顕微鏡
分担研究者 蛋白研 加藤

データ統合

- エピトープ位置同定
- 抗体結合モード解析
- 交差反応性メカニズム

2つ目の研究ライン 基盤研独自新規抗体 取得

抗体Y アルファコロナ にも反応

より広く今後のパンデミックを起こし得る類縁コロナウイルスに対応するための、広域型抗ウイルス抗体医薬創製、ワクチンデザインのためのS2エピトープ解析

※ 厚生労働省—「コロナ属ウイルス感染によるパンデミックの治療に向けた即時対応型抗体医薬開発事業」

※ 奨励寄附金—「新型コロナウイルス感染症COVID-19の抗体治療薬に係る研究」【Yahoo!基金 コロナ対策寄付】



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

基盤研保有成立知財 ➡



基盤研認定ベンチャーとして、基盤研からのライセンスを受けている

非独占

ENAP

EPITOPPE **N**ORMALIZED **A**NTIBODY **P**ANEL,
METHOD FOR CREATING SAME AND UTILIZATION THEREOF

PCT/JP2017/41683

Registered Patent
JP7054209

国内特許成立

エピトープ均質化抗体パネル、
ならびにその作製方法および利用

独占(全世界)

ERBBA

EPITOPPE **R**EGION-**B**RIDGING **B**IPARATOPIC **A**NTIBODY
AND METHOD FOR PRODUCING SAME

PCT/JP2021/013341

Registered Patent
JP7101433

国内特許成立

米欧中に移行準備中

エピトープ領域架橋型バイパラトピック
抗体、及びそれを製造する方法

- TNFR2に対するエピトープ領域架橋型バイパラトピック抗体の概念特許が**国内成立**
 - TNFR2バイパラトピック抗体(抗原結合フラグメント)
 - 当該抗体の製造方法
- 分割出願でさらに**他の標的に対しても一般化した多くの抗体をカバーする概念特許成立にチャレンジ**

▶ 背景・社会的意義等

- 核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の支援を行うと共に、それらの質の向上のための基盤的技術研究や医薬品としての高機能化を目指したデザインに関する研究を行うことで核酸医薬の実用化・進展に貢献する。これらは、国が定める「医療分野研究開発推進計画」に記載されている創薬支援ネットワークによる新薬創出に向けた研究開発支援に貢献するものであり、国策及び社会ニーズに合致している。
- バイオ医薬品の優れた生理機能を論理的に低分子化合物に変換する技術（ABDD（Aptamer Based Drug Design）創薬）を確立する。これにより特異性と活性の両方を兼ね備えた次世代の低分子医薬品を創出する。本技術は行き詰まりつつある低分子創薬に対する打開策であり、その社会ニーズは高い。
- 医薬品の動態制御・高機能化技術、安全性・有効性の確保・向上のためのデザインに関する研究を行うことで創薬ブースターの技術支援拠点としての機能を向上していくとともに、企業又はアカデミアとも連携して研究に取り組むことで、ターゲットバリデーションから実用化までの各ステップで抱える課題の克服および実用化に貢献する。

いずれの項目も当初計画を100%達成

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 胃がん腹膜播種治療を目指したアンチセンス核酸開発：非臨床試験を実施。
- ABDD創薬：濃度依存的かつ特異的に標的経路のシグナル伝達を阻害する低分子化合物を見出した。
- デリバリー：in vitroヒトBBBモデルに対する透過能が20倍以上向上した人工核酸アプタマーの創出に成功。
- 活動実績：48件の共同研究に取り組み、34種類の創薬標的に対する核酸の配列設計等を実施。

▶ ポイント

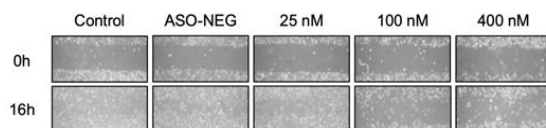
- 独自の配列設計プラットフォーム：高活性かつ低毒性のアンチセンス核酸を迅速かつ高確度で設計可能。
- 独自の核酸合成酵素（改変ポリメラーゼ）：生体内安定性等を向上させた人工核酸を酵素的に合成可能。

創薬総合支援事業（創薬ブースター）で得られた支援成果を社会実装へ 「腹膜播種に特化した新たな胃癌分子標的医薬の探索（DNW-16012）」名古屋大学 神田 光郎 講師

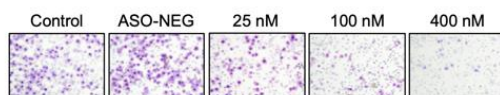
- ✓ 我々独自のアンチセンス核酸設計システムを活用して腹膜播種を起こす胃がんの特徴的に高発現するsynaptotagmin 13 (SYT13) を標的にしたアンチセンス核酸を設計¹⁾

1) Kanda M. *et al.*, *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020; PCT/JP2020/032270

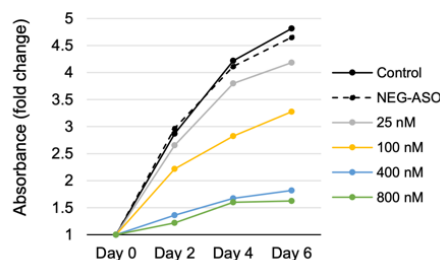
細胞遊走能の阻害効果



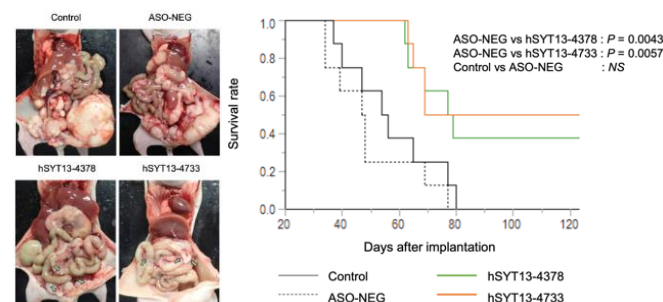
細胞浸潤能の阻害効果



細胞増殖能の阻害効果



腹膜播種形成抑制と生存期間の延長

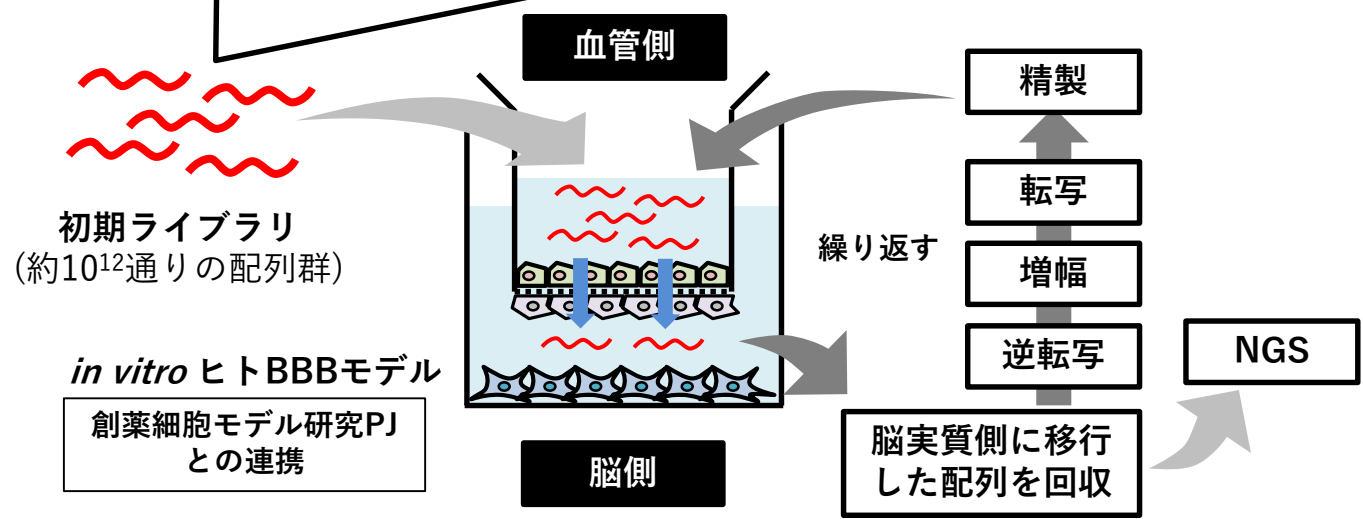
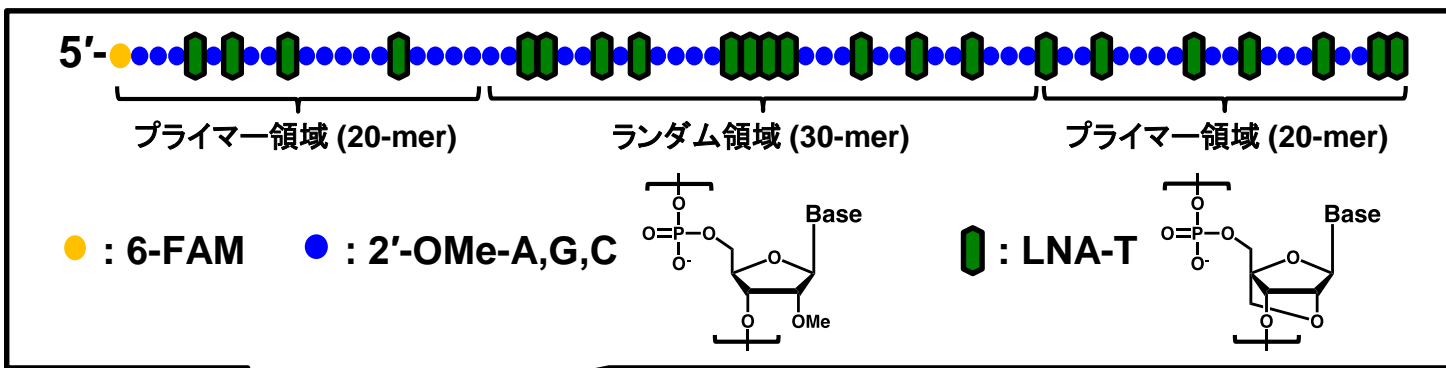


- ✓ 設計したアンチセンス核酸は**腹膜播種形成に重要な細胞の増殖・遊走・浸潤のいずれも濃度依存的に阻害**¹⁾

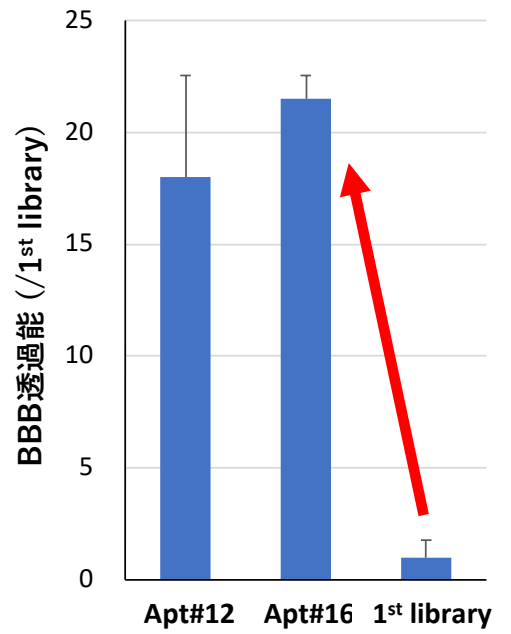
- ✓ 腹腔内投与により**腹膜播種形成を阻害し生存期間を延長**¹⁾

- ✓ 令和3年度までに、**原薬製造や動態試験、非臨床試験内容（動物種, 投与方法, 最高用量及び回復性試験）を確定し、非臨床試験で使用するアンチセンス核酸の製造を完了**
- ✓ 令和4年度成果：カニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施 → **いずれの投与量でも顕著な副作用なし**
- ラットを用いた反復投与毒性試験を令和5年度に実施予定

第I相試験開始に向けて着実に進展



BBB透過能の評価結果



- ✓ 人工核酸 (2'-OMeおよびLNA) を利用することで安定性を向上
- ✓ BBB透過能を指標した選別によりBBBを透過可能なアプタマーを選別

- ✓ ヒトBBBモデルに対する透過能が20倍以上向上した人工核酸アプタマーの創出に成功

▶ 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、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が、それらが実際に生体内でどのようにして薬効を発揮しているか不明な点が多く、これがより合理的な創薬開発プロセスの障害となっている。

○本研究では、各薬剤のin vivoでの作用機序を明らかにすることで、より個別の病態に合致した薬剤選択や新規創薬開発が可能となることが期待される。

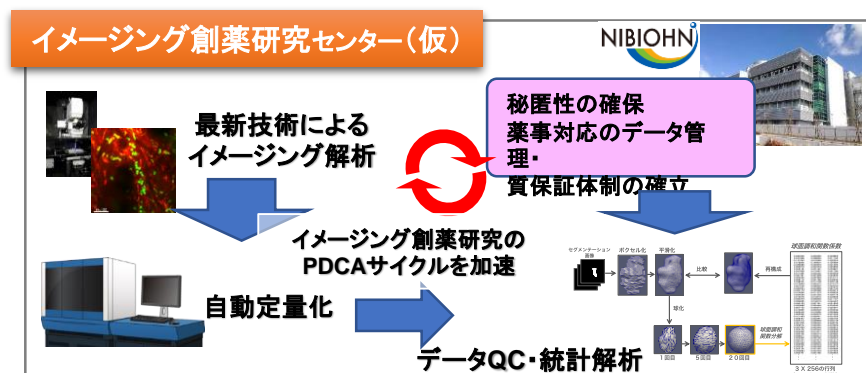
▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

○**In vivoにおける新たな薬効評価系（標的分子・細胞の動態，DDS）**：従来からの骨・関節炎における各種バイオ医薬品のin vivo評価系に加えて、肺・気道・肝臓・消化管・腎臓に関する各種疾患モデル・担癌モデルにおける生体イメージング系を確立し、各種疾患に対するバイオ医薬品のin vivo薬効評価を行う。また、CAR-T細胞や間葉系幹細胞のような細胞医薬品の評価系も構築する。

○**In vivoで見ることで見える新規創薬ターゲットの同定**：通常の生理的な細胞とは異なる、病的組織内において見つけることが可能な種々の病原性細胞（特に病態形成マクロファージ）などの新規創薬標的の創出を行う（関節炎で病的骨破壊を行う“炎症性（悪玉）破骨細胞”や、肺線維症誘導大型のマクロファージ、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）誘導マクロファージなど）。

▶ ポイント

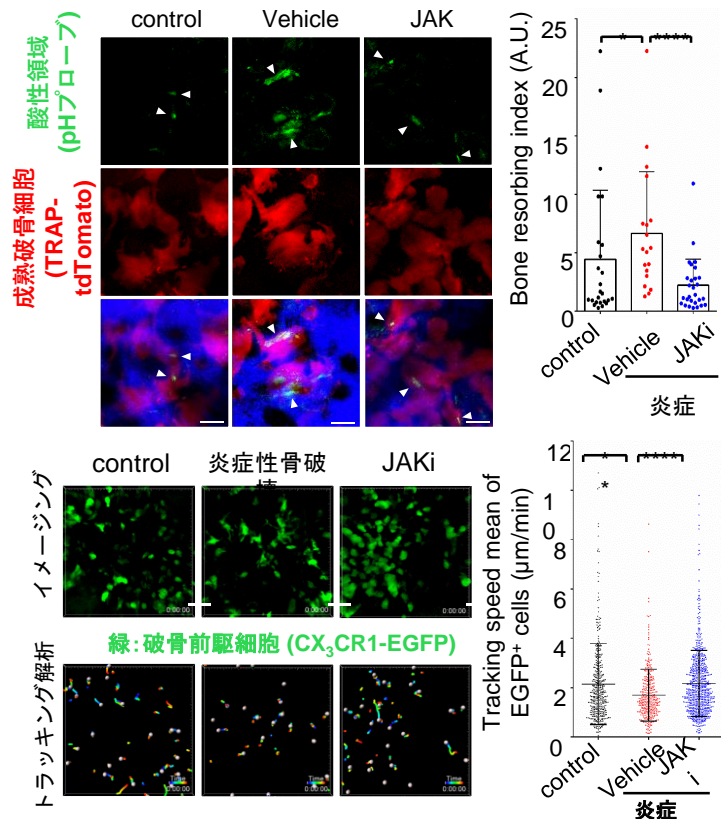
- 最先端の生体可視化技術を活かした創薬研究拠点
- バイオ医薬品（抗体・細胞など）のin vivo薬理作用評価
- 国内外の多数の製薬関連企業との共同研究が進行
- 創薬ツールとしての自動化・定量化を推進



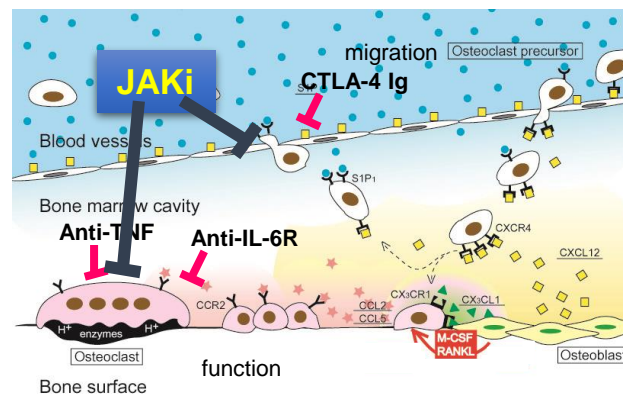
① In vivoにおける新たな薬効評価系(標的分子・細胞の動態, DDS)

令和4年度の成果

JAK阻害剤の骨破壊抑制効果のin vivoでの作用点を同定 (Abbvie社との共同研究)



Gene Symbol	LPS		Normalized FPKM		Fold change	P-Value
	Vehicle	JAKi	Vehicle	JAKi		
Ccr1			88.982	43.639	-2.046	0.0323
Ccr2			182.748	184.161	1.010	0.9192
Ccr3			0.751	0.370	-2.355	0.4665
Ccr4			0.000	0.000	1.000	N.D.
Ccr5			7.392	2.337	-2.928	0.0259
Ccr6			0.386	0.480	1.530	0.6916
Ccr7			1.449	1.686	2.258	0.4806
Ccr8			0.128	0.000	-1.564	0.3739
Ccr9			0.765	0.865	1.685	0.5598
Ccr10			0.378	0.326	1.072	0.9001
Sp1r1			1.422	0.913	-2.241	0.3179
Sp1r2			14.003	13.880	1.027	0.9286



JAKiは成熟破骨細胞と破骨前駆細胞の両方を標的にして、特に破骨前駆細胞の制御にはCCR1発現調節を介していることが解明された。

Yari et al., *Inflamm Regen*, 2023

① In vivoにおける新たな薬効評価系(標的分子・細胞の動態, DDS)

令和4年度の成果

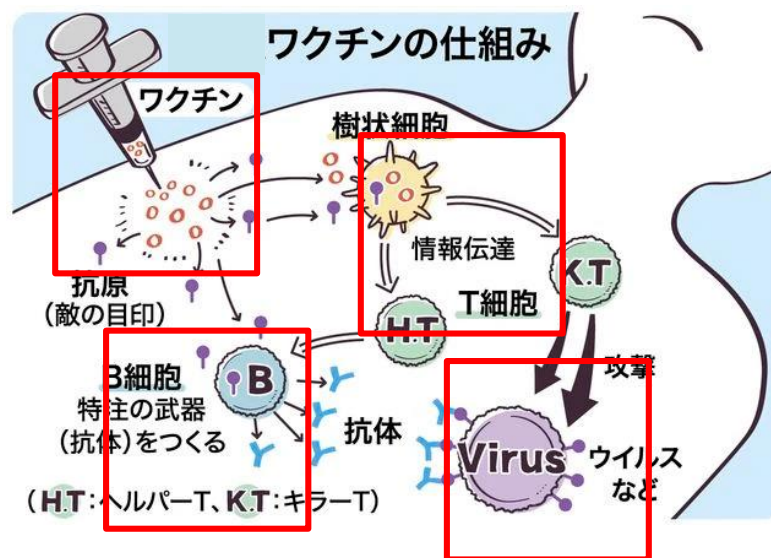
次世代イメージングワクチン創薬研究開発

免疫システムは“ダイナミック”
 実際の作用はシエーマとはかなり異なる

イメージングで見ると、実際の免疫細胞の動態・機能が、個々の部位で時系列を追って評価することが可能

生体イメージング

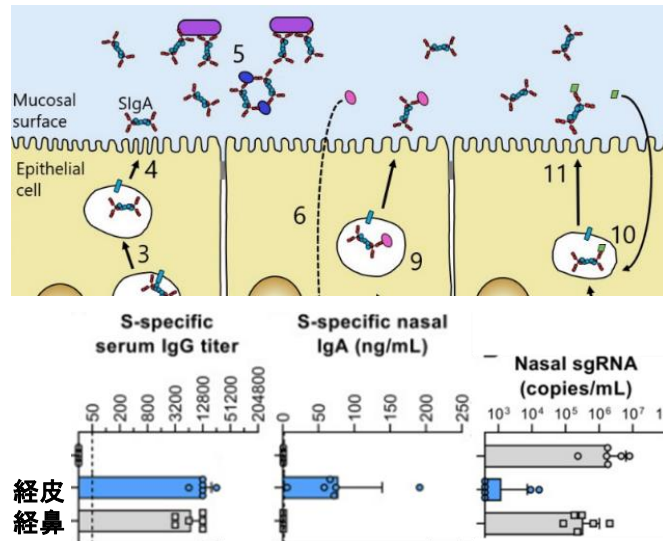
新規ワクチン開発においても、概念図(シエーマ)ではなく、実際の個々の作用機序について、どの部位で、どのタイミングで、何が起きているのかを理解することが重要



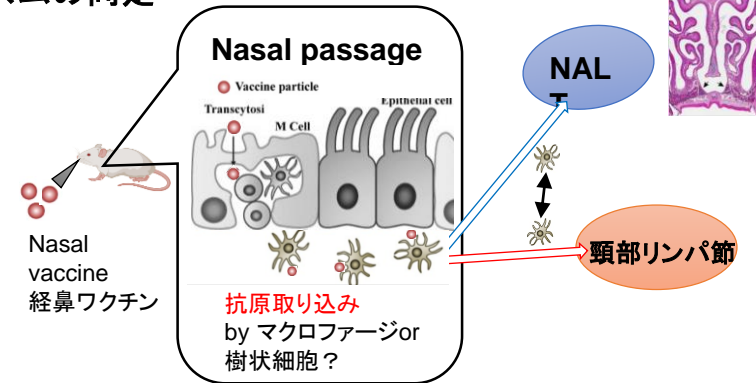
① In vivoにおける新たな薬効評価系(標的分子・細胞の動態, DDS)

令和4年度の成果

経鼻ワクチンのin vivoでの作用点・細胞メカニズムの同定
(企業との進行中の共同研究)



- ・経鼻ワクチンは経皮ワクチンよりも効率的に特異的IgAの産生を促すが、その詳細な作用機序は不明。
- ・そもそも、経鼻的に投与された抗原がどの細胞に取り込まれ、どのように所属リンパ節に運ばれるのか明らかにされていない。

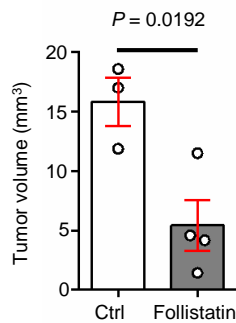
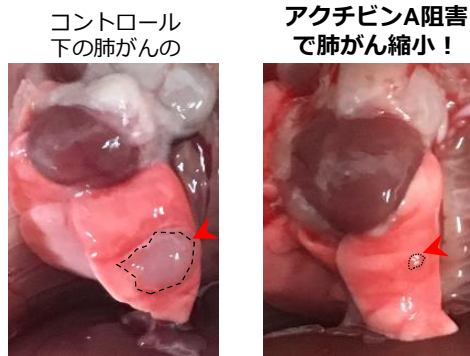
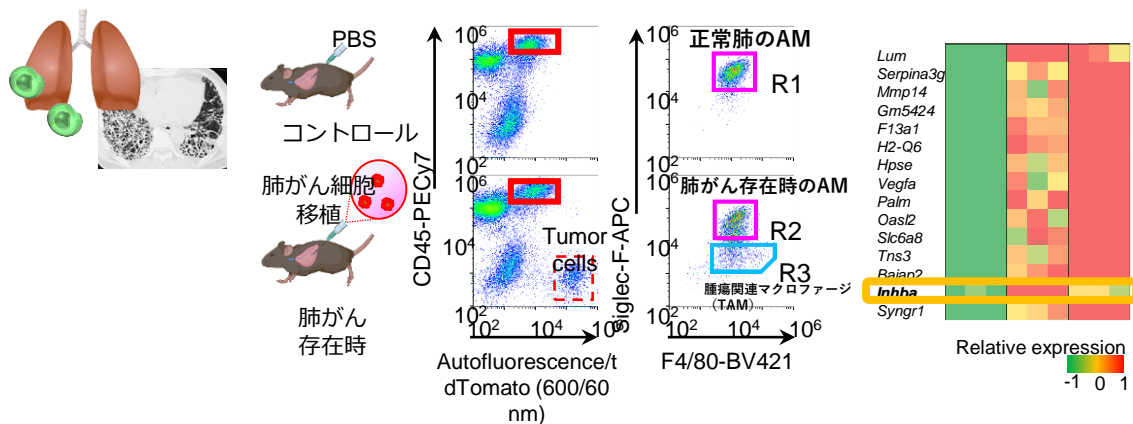


⇒進行中の共同研究
○Nasal passage, NALT, 頸部LNの時系列細胞解析
○NALTの生体イメージング系の確立とそのワクチン開発への応用

② In vivoで見ることで発見できる新規創薬ターゲットの同定

令和4年度の成果

肺がんの増殖を助ける(組織常在性)肺泡マクロファージの同定



朝日新聞 2023年1月27日号

肺がん存在下では、常在性の肺泡マクロファージがアクチビンAを発現 → これが肺がん細胞の増殖を促進

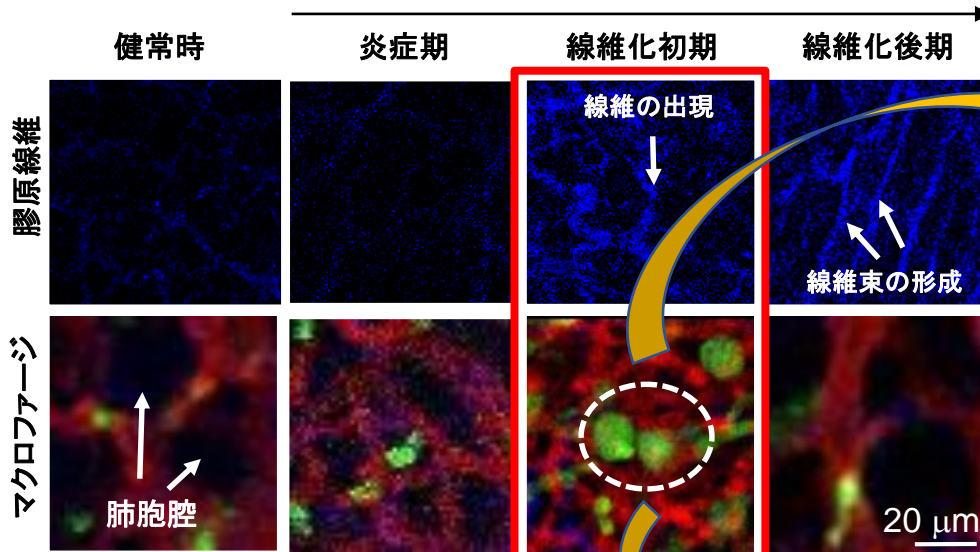
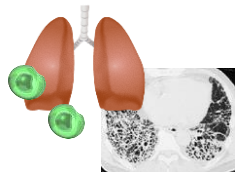
Taniguchi et al., Nature Commun, 2023

② In vivoで見ることで発見できる新規創薬ターゲットの同定

令和4年度の成果

肺の線維化を誘導する新規病原性マクロファージを同定

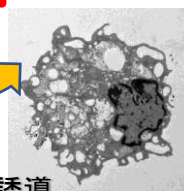
間質性肺炎～肺線維化の進行



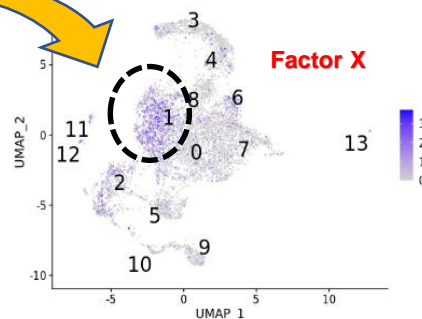
青色：膠原線維 緑：LysM-EGFP 赤：血管

間質性肺炎から肺線維症に移行する過程で、特に線維化初期に大型マクロファージが出現し、これがトリガーとなって線維化が急速に進行することを発見。さらにこの大型マクロファージを健康な肺組織に移入すると線維化が進行することを確認
⇒ 肺線維化誘導(病原性)マクロファージの同定

肺線維化誘導マクロファージ



肺線維化誘導マクロファージのシングルセル解析



シングルセル・トランスクリプトーム解析により、肺線維化誘導マクロファージに発現する新規機能分子を複数同定
⇒ 肺線維症治療の新規創薬ターゲット！

病理組織を生きた状態で観察できることで、様々な新規病原性細胞の発見・新規創薬標的の同定につながる

Kikuta et al., in preparation

▶ 背景・社会的意義等

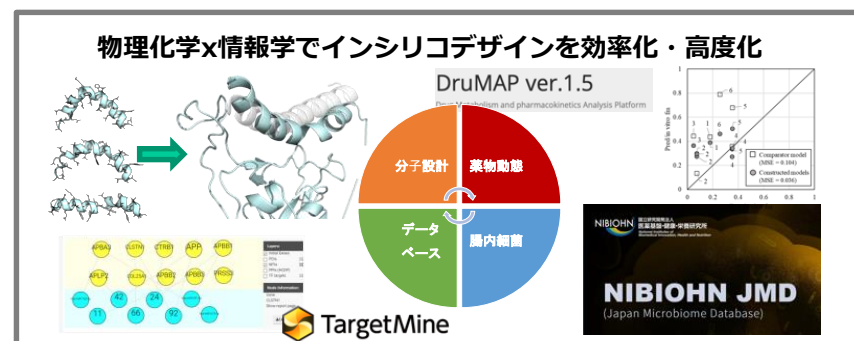
- データベース、AI、シミュレーション技術を融合し、創薬及び健康・栄養研究のDXと効率化に貢献。
- 「創薬標的の枯渇」や「研究開発費」の課題に対して、分子シミュレーション技術を活用した論理的設計を推進。
- データやAIモデル共有に基づく、産学官連携の推進。
- 情報科学と生物学・化学との異分野融合的な学術基盤を構築。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 非天然中分子ペプチド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。
- 薬物動態統合解析プラットフォーム（DruMAP）のデータ拡張と企業連携促進。
- 腸内細菌データベース（NIBIOHN JMD）の公開と更新。
- TargetMineデータウェアハウスの更新と可視化機能の追加。

▶ ポイント

- 分子柔軟性を取り込んだ医薬品化合物設計を促進。
- 非天然アミノ酸を含む中分子ペプチドの論理設計を加速。
- 各種データベース（TargetMine、DruMAP、NIBIOHN JMD）のユーザビリティを向上。



R4年度

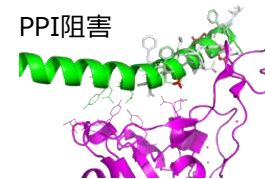
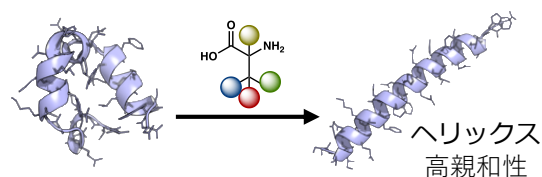
AMEDの創薬基盤推進研究事業

「非天然α-アミノ酸を用いた中分子ペプチド医薬品創成」

代表：矢崎亮（九州大学）

R3年度～R5年度

分子設計



候補配列の探索・絞り込み

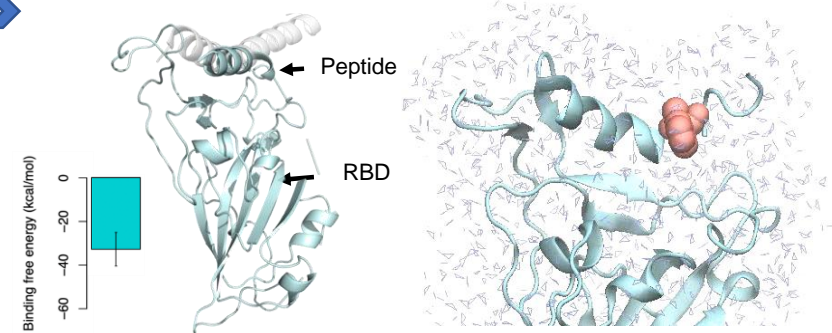
STIEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWN
EEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSGLGKGDFR
SALEEQLKTFLDKFMHELEDLLYQLAL
QAKTFADKAAHEAEDAAYQAA
DKAAHEAEDAAYQAA
DKFXHEXEDXXYQXX
DKFNHEXEDXXYQXX
DKFXHEXEDXFYQXX
QXKTFXDKFXHEXEDXFYQXX
QXKTFLDKFMHEXEDLXYQ
QXKTFLDKFMHEXEDLLYQ
QXKTFLDKFMHELEDLLYQ
QLKTFLDKFMHEXEDLXYQ
QLKTFLDKFMHEXEDLLYQ
QLKTFLDKFMHELEDLXYQ

X:非天然導入位置
→多くの可能性

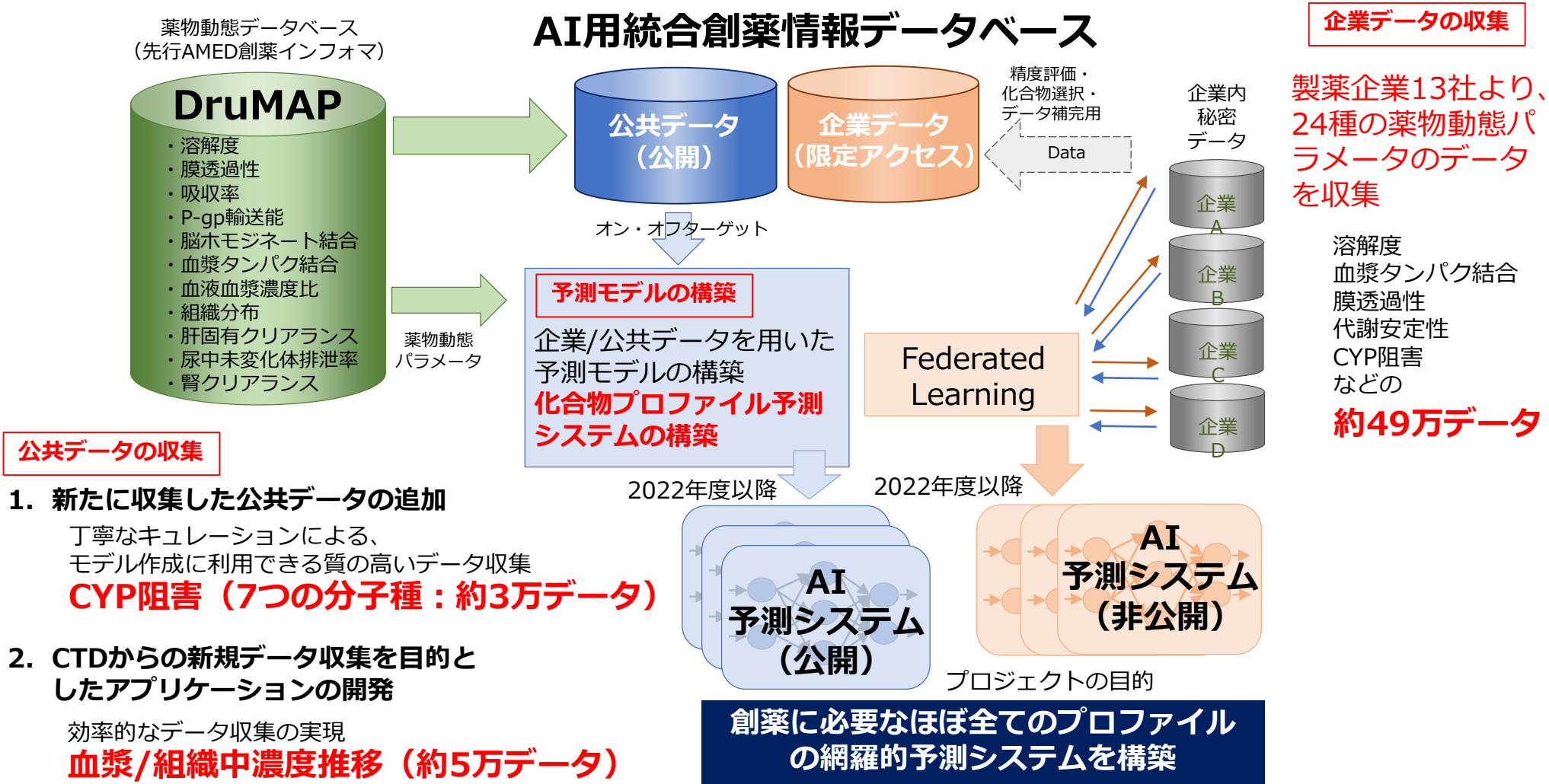
- 安定性と活性を向上する非天然アミノ酸の導入位置を実験だけで決めるのは極めて困難（多くの組み合わせ検討が必須）
- In-silicoで合成数を大きく軽減
- 実際に高活性ペプチドを取得
→非天然アミノ酸の改良など最適化、PPI阻害、細胞系での検証へ

R5年度

Sequence	a.a.	KD	% helicity
STIEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWN	31	72.6 μM	6.8%
Ac-QLKTFLDKFMHEZ2EDLLYQ-NH ₂	19	13.1 μM	30.8%



MD計算により安定性を確認



MANTAを用いて、実際の研究に活用し、成果を報告



nutrients

Article

Dietary Vitamin B1 Intake Influences Gut Microbial Community and the Consequent Production of Short-Chain Fatty Acids

Jonguk Park^{1,*†}, Koji Hosomi^{2,†}, Hitoshi Kawashima¹, Yi-An Chen¹, Attayeb Mohsen¹, Jun Kunisawa^{2,9,15,16,17,*} and Kenji Mizuguchi^{1,18,*}

ビタミンB1摂取量が腸内細菌叢と短鎖脂肪酸の生成に関与することを発表



Blautiaと肥満・糖尿病との関連を解明

Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiotaKoji Hosomi,^{1,2} Mayu Saito,^{1,3} Jonguk Park,⁴ Haruka Murakami,^{5,6} Naoko Shibata,⁷ Masahiro Ando,⁷ Takahiro Nagatake,¹ Kana Konishi,^{5,8} Harumi Ohno,^{5,9} Kumpei Tanisawa,^{5,10} Attayeb Mohsen,⁴ Yi-An Chen,⁴ Hitoshi Kawashima,⁴ Yeyoi Natsume-Kitatani,¹¹ Yoshimasa Oka,^{1,3} Hidenori Shimizu,^{1,3} Mari Furuta,^{1,2} Yoko Tojima,^{1,2} Kento Sawane,^{1,12} Azusa Saika,^{1,2} Saki Kondo,^{1,2} Yasunori Yonejima,^{1,3} Haruko Takeyama,^{7,13,14,15} Akira Matsutani,¹⁶ Kenji Mizuguchi,^{4,17} Motohiko Miyachi,^{5,10} and Jun Kunisawa^{11,2,7,12,18,19,20,21,22}

研究内容を世界に発信

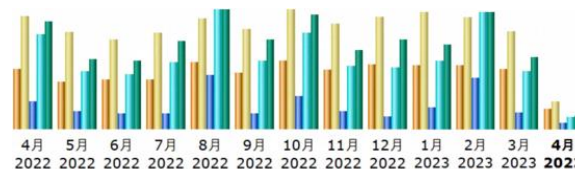
NIBIOHN JMD
(Japan Microbiome Database)

腸内細菌叢データベースで新たな健康社会を実現

腸内細菌叢や栄養・食事成分などから形成される腸内環境を介した生体機能制御メカニズムを解明することで、未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、関連領域の加速度的発展の支援と共に、健康長寿社会の実現に貢献します。

<https://microbiome.nibiohn.go.jp/>

プレスリリースおよびホームページの更新を行い、世界に研究内容を発信し、NIBIOHN JMDを用いた更なる研究発展のための基盤を構築した



月	訪問者	訪問数	ページ	件数	バイト
4月 2022	660	1,250	6,832	24,024	1.19 Gb
5月 2022	512	1,071	4,683	14,786	789.27 Mb
6月 2022	539	987	3,864	14,021	763.64 Mb
7月 2022	552	1,050	3,950	16,917	992.81 Mb
8月 2022	732	1,214	13,576	30,370	1.31 Gb
9月 2022	620	1,098	4,015	17,389	1012.12 Mb
10月 2022	757	1,311	8,222	24,490	1.26 Gb
11月 2022	645	1,164	4,635	15,920	892.40 Mb
12月 2022	701	1,228	3,237	15,659	999.90 Mb
合計	5,742	10,399	53,060	173,979	9.11 Gb
1月 2023	712	1,303	6,657	20,694	1.15 Gb
2月 2023	716	1,255	15,545	35,266	1.58 Gb
3月 2023	673	1,099	5,050	17,511	1001.42 Mb
4月 2023	218	305	1,582	3,615	194.49 Mb
合計	2,319	3,962	28,834	77,086	3.89 Gb

現在一月約700名の人がホームページに接続しており、共同研究依頼も多数受けている

frontiers | Frontiers in Bioinformatics

Snaq: A Dynamic Snakemake Pipeline for Microbiome Data Analysis With QIIME2

Attayeb Mohsen^{1*}, Yi-An Chen¹, Rodolfo S. Allendes Osorio¹, Chihiro Higuchi¹ and Kenji Mizuguchi^{1,2}

菌叢解析の方法に関する論文を発表

菌叢解析の最新化など、データの質も、システム基盤も更新している

▶ 背景・社会的意義等

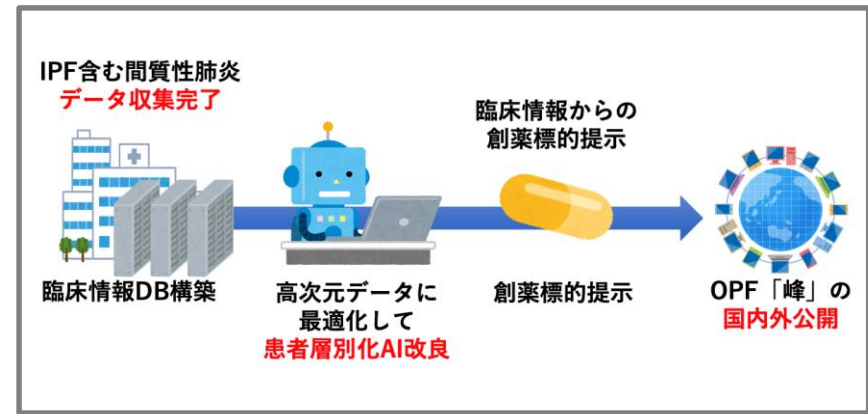
- 創薬における最大のボトルネックは、臨床試験フェーズ2での失敗率の高さ。原因は「薬効を確認できない」。
- ヒトではなく実験動物に合わせて創薬標的探索を行なってしまうことがこの原因ではないだろうか？
→創薬初期段階からヒトのデータを用いて創薬標的探索を行うことはできないか？（PRISM創薬AIの背景）
- 対象疾患患者の診療情報やオミックスデータを用いてデータ駆動的に創薬標的探索を行うAI（人工知能）開発。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- IPFを含む間質性肺炎において、2つのコホート合算で目標数（症例数1500）を達成した。
- 後発の神奈川県立循環器呼吸器病センターコホート（症例数1000に到達）のデータ収集を完了した。
- マルチオミックスデータと診療情報を紐付けたデータ駆動的創薬標的探索を開始した。
- (SCARDA)アジュバント・キャリア情報を登録できるデータベースを構築。

▶ ポイント

- IPFを含む間質性肺炎マルチオミックスデータベース構築を完了。構造化診療情報とも紐付け。（世界初）
- 診療情報とオミックスデータといった異種データを紐付ける患者層別化AIを高次元データ用に改良。
- PRISM創薬AIの事業成果共有プラットフォーム公開。
- (SCARDA)構築したデータベースの機能を用いてデータ受付開始。



- ▶ PRISMでは、IPF患者の臨床情報（診療情報およびマルチオミックスデータ）収集を引き続き実施する。当該年度には170症例（肺組織を得られず、血液のみを取得できる症例を含む）を追加する。
→所内年度目標、事業最終目標を達成（100%）
現在、データ整形などの前処理が進行中。
- ▶ 患者層別化AIをマルチオミックスデータのような超高次元データに対応できるように拡張する。
→subset binding2を開発、動作確認済み。（100%）
- ▶ 神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートを中心とした臨床情報の患者層別化AI解析を本格的に実施する。
→肺RNA-seqと診療情報を用いたSB2解析を始めとして、他のオミックスデータについても既に解析に着手。（100%）
- ▶ これまでに見出されたIPF創薬標的候補の有望性を検証する。
→IPF患者の尿・血液を用いたメタボローム解析により、見出されたIPF関連タンパク質のパスウェイの活性化を確認（100%）
- ▶ 「峰」への臨床情報データベース・AI搭載（研究分担者である他機関の成果含む）を進め、海外運営を開始する。
→国内外から利用受付を開始。（100%）
- ▶ （追加/SCARDA）アジュバント・キャリアカタログの構築。
→データアップロードの基本機能を備えたデータベースを構築。（100%）

▶ 共同研究 (4件)

- 神戸大学、株式会社医学生物学研究所「非小細胞肺癌患者の免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーの探索」
- 埼玉医科大学、NTT「COVID-19の臨床情報及びオミックスデータによるディープ・フェノタイピング解析」
- 株式会社医学生物学研究所「特発性肺線維症(IPF)患者マルチオミックスデータを用いたバイオマーカー探索」
- 北海道大学「糖鎖解析技術によるマウス肺由来エキソソームの標識・分離に関する検討」

▶ 外部資金 (5件)

- 「新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発」
厚生労働科学研究費(22,856万円/年)、代表
- 「革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築」
AMEDワクチン・新規モダリティ研究開発事業(3,900万円/年)、分担
- 「ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した
産学官連携による創薬開発研究」AMED創薬基盤推進研究事業(1,300万円/年) 分担
- 「アジュバントを応用した免疫寛容誘導ワクチンに関する研究」
AMED創薬基盤推進研究事業、(650万円/年)、分担
- 「トキシコゲノミクスとシステムバイオロジーの融合による新型化学物質有害性評価系の実装研究」
厚生労働科学研究費(97.5万円/年)、分担

▶ 特許出願 (2件)

- 特発性肺線維症の治療または予防剤、夏目やよい、伊藤眞里、黒田正孝、水口賢司、
2022.3.24、出願番号PCT/JP2023/11960
- オミックスデータとそのメタデータの格納と高速検索を可能にするデータベース形式、
夏目やよい、水口賢司、2023.3.31、出願番号 特願2023-58620

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) 創薬資源に係る研究及び支援

(2) 薬用植物に係る研究及び支援

(3) 霊長類に係る研究及び支援

Part2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

評価軸

- 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 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。

評価指標

- ①② 具体的な取組又は進捗事例
- ② ・ 他機関等との連携状況 ・ 共同研究等件数 ・ 外部資金獲得件数

モニタリング指標

- 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
- ② ・ 論文発表件数 ・ 学会発表件数
・ 資源の提供者数 ・ データベース等の公開状況
※ 霊長類に係る研究及び支援
・ カニクイザル供給数（正常／疾患モデル）
・ 共用利用施設の利用率又は利用件数 ・ SPFサル類その他サル類の保有数及び生産数

【創薬資源に係る研究及び支援】

- 資源の収集・維持管理、提供等について、新規凍結技術開発等による保存、供給体制構築を図るなど、迅速・確実な細胞資源の提供体制を構築することにより、設定した各数値目標を達成（寄託細胞65株、資源化細胞46、年間供給数6,524試料）。なお、年間供給数としては過去最高となり、研究の活性化に大きく寄与しているものと評価している。
- 加えて、細胞情報は色々なバンクやサイトに散らばっており、情報への到達が困難である場合が多いことから、今般、世界のバンクに登録されている細胞をはじめ、論文発表された細胞株の情報を総合的に検索できるサイト「細胞検索のひろば」を準備し、運用を開始した。本サイトでは細胞名、登録番号、由来組織などは当然検索可能であるとともに、論文情報（PubMed ID）を用いた資源検索が可能となっているため、自分が実施したい研究に必要な細胞資源を容易に検索することを可能としており、生物資源の利用に関する環境整備として、非常に有用な成果である。

【薬用植物に係る研究及び支援】

- 薬用植物の確保と資源化に関し、約4000系統の植物、約300系統の培養物を維持、約300系統の植物組織培養物の継代・維持を行い、種子交換・保存用として合計809点を採取した。
- 資源等の提供に関しては、交換目録を63カ国400機関に送付、13カ国25機関からの請求に応じて343点の種子を送付した。また、国内研究機関等に対しては、種子38点、植物体3699点、分析サンプル等696点（計4433点）、植物エキス16766点を分譲し、研究を支援した。
- 加えて、生産技術開発に関して、県農試と協力したトウキの生育診断法の開発等を進め、品質・安全性評価としては、国内各地栽培のショウガの加工調製と成分分析等を実施することで、それぞれ生産量増加や国内栽培の推進に貢献した。さらには、生薬の国際標準規格化に関する国際会議にも出席し、国内企業が不利にならないよう意見表明を行うなど、ナショナルリファレンスセンターとしての機能強化を図った。
- 新品種の育成、普及等に関し、ウラルカンゾウ新品種‘SUPACOR’について、ライセンス先企業と共同で社会実装化を推進。また、寒冷地に適したハトムギである‘北のはと’について、栽培技術開発や指導の継続を通じた産地支援を進めるなど、高機能性薬用植物等の開発、維持及び普及に大きく貢献。また、県農試、企業協力のもと培養苗を利用した苗生産システムの構築を行い優良株候補を得、栽培農家協力のもと培養苗を用いたショウガ栽培の社会実装化を検討。特に、ショウガから製造される生薬「乾姜」の国内自給率は0%であり、本成果は国内栽培振興に大きく資するものである。
- 薬用植物等遺伝資源の整備・活用や、に関する応用研究としては、既存の薬用植物総合情報データベースについて、新規情報カテゴリーの拡充を進めた（MPDB：令和4年には92,119回の検索利用）。
- また、オタネニンジン未利用部位（果肉）の成分検索の結果、有用成分が多量に含まれていることをはじめ、植物エキス付加情報の整備や、活性化化合物探索を進め、天然薬物等のドラッグリポジショニング研究を実施した。本成果は日本薬学会生薬天然物部会令和4年度奨励賞を受賞しており、同センターが有しているエキスライブラリーの有用性を広くアピールするものである。

【霊長類に係る研究及び支援】

- 創薬における実験動物霊長類は極めて重要であり、霊長類医科学研究センターでは、カニクイザルについて、目標の110頭を大きく上回る189頭の生産、208頭の供給を実施。SPF 個体の総数は1,396頭と過去最高となっている。なお、センター全体の飼育頭数は1,936頭である。
- 世界的に、高品質な霊長類の確保が難しくなっている中、国内で唯一の医学実験用霊長類センターとして、繁殖等の高度な技術のもと、安定的な生産、供給体制を維持強化し、国内の医科学研究等の根幹を支えているものである。
- また、当センターは、確保する霊長類を活用し、独自の特徴のある研究を行っており、数多くの疾患モデルの樹立の上、病態解明、診断技術、予防・治療法の開発につながる研究を進めた。
- 特に、感染症は解決すべき極めて大きな問題として、SCARDA事業へ参画し、COVID-19に関する病態解析と再感染にかかる検討を進め、初期の武漢株から α 、 β 、 γ 、 δ 、オミクロン（BA.1、BA.2、BA.5）株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。その中で、ウイルスは再感染が起こるかをも検討したところ、同一株では再感染は認められないが、株が異なれば再感染が誘導されることを確認した。本件は、海外でも高く評価されており、2023年度の米国免疫学会でのシンポジウムへの招待を受けている。さらに、変異株へのワクチン効果の評価、さらにはウイルス変異の影響を受けない治療薬（高親和性ACE2製剤）の検証を進めた。
- また、日本は、HTLV-1の感染者(キャリア)数は先進国の中で最も多く、このウイルスの感染症対策は日本が積極的に取り組まなければならない重要な感染症対策課題の1つであるが、HTLV-1感染に対する予防法や効果的な治療法が開発されていない。そのような中、今般、HTLV-1をカニクイザルに安定的に感染させることに世界で初めて成功し、感染をシュミレーションできる適切な動物モデルを樹立した。本件は、当該感染症の複雑な病態の理解を深めるとともに、応用面では予防法・治療法開発研究の加速に大きく貢献することが期待できる重要な成果である。
- エイズに関しては、昨年度報告したアジュバントワクチンについて、臨床研究へ繋がる治療プロトコルの作成に向けた研究を進め、WHOが緊急事態を宣言したサル痘（Mpox）についても感染系とワクチン評価系の樹立を目指した検討を進めた。
- 感染症以外についても、難病指定されているライソゾーム病の1つである神経セロイドリポフスチン症2型にかかるモデルとなるiPS細胞の樹立に加え、子宮内膜症について、抗IL-8抗体が炎症と線維化を改善することを製薬企業との共同研究で明らかにした。当疾患は対症療法が標準治療であるアンメットメディカルニーズの高い疾患であり、本件は論文発表に加え、各種報道も行われており、実用化に向けた過程を進んでいる。

▶ 背景・社会的意義等

- 創薬研究等に欠くことのできない盤石な生物資源の提供体制の構築
- 新たな創薬ツール開発・提供に向けた基盤技術の開発
- 資源バンクを中心とした内・外部連携による創薬推進(技術、解析・評価系)

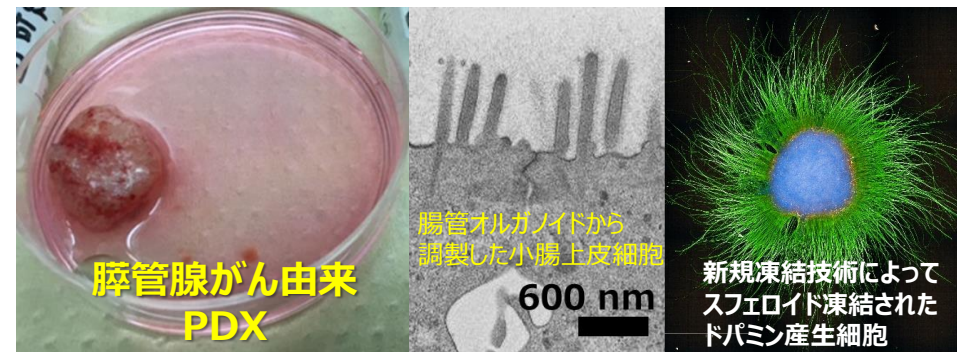
創薬資源の提供を通じて迅速・確実な創薬研究等の実施を支援する

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 新たな研究資源を確実に保存する新規凍結技術開発等により創薬研究への供給体制構築を図った。
- 迅速・確実な資源提供体制を構築することにより、過去最高の資源提供（6,524本）を実施した。
- 利用者への利便性向上のため事務手続きの簡略化、細胞検索サイトの構築等を実施した。

▶ ポイント

- 新たな凍結保存技術の開発（特許出願）
- PDX株、悪液質誘導株、転移株等の資源提供体制を構築
- 細胞株検索サイト「細胞検索のひろば」を開設
- 過去最高の分譲（6,524本）により国内外の研究を支援



新規凍結保存技術開発

アカデミア（筑波大、大阪大）、企業（岩谷産業、中部電力）との共同研究に発展

1. 凍結保護剤の開発



凍結保護剤成分

DMSO、タンパク質（種類と量）、糖、緩衝液、培地
 ⇒これらの組成改良で細胞集塊に適した保護材を開発中

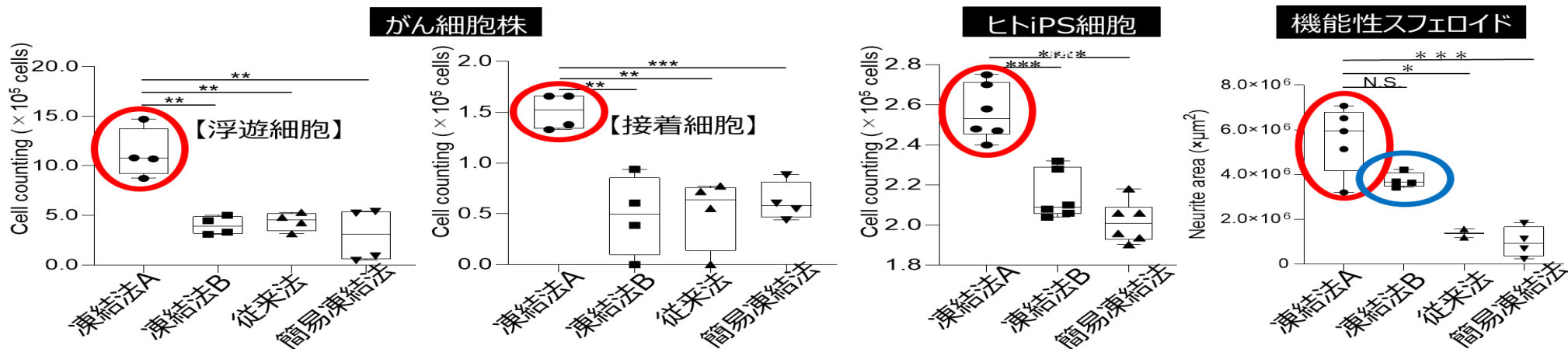
効果
 タンパク質
 糖類

製品化を検討中

2. 凍結技術の開発

凍結法Aによる機能性細胞の凍結保存に期待

特許出願：
 PCT/JP2022/024417



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

新規細胞資源開発研究

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

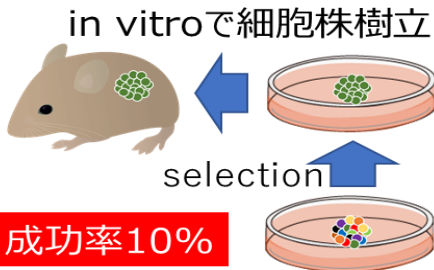
膵管腺がん (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: PDA) **13セット**

CDX 培養条件に適合したがん

PDX 患者オリジナルに近いがん

**12株
終了**

分子標的薬の
開発には有用
(標的特定)



免疫不全動物に移殖



臨床効果
予測に有用

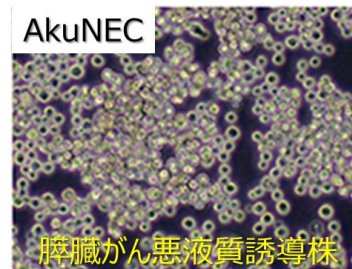
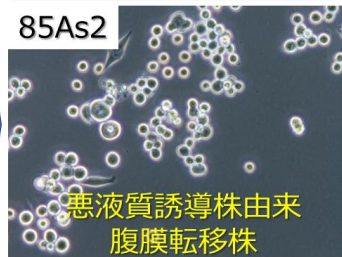
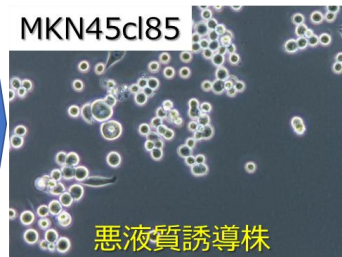
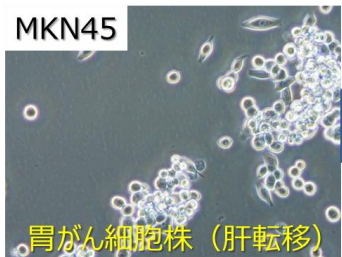
**13株
終了**

がん関連遺伝子のプロフィール情報付加 ⇒ 提供体制構築

2. がん悪液質 (cachexia) 誘導株の開発 ⇒ 貴重な資源の拡充

胃がん、膵臓がんで見られる悪液質に関するモデルを作製

モデル動物作製可能



同一ドナー由来
の転移株・発光
株も併せて開発

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

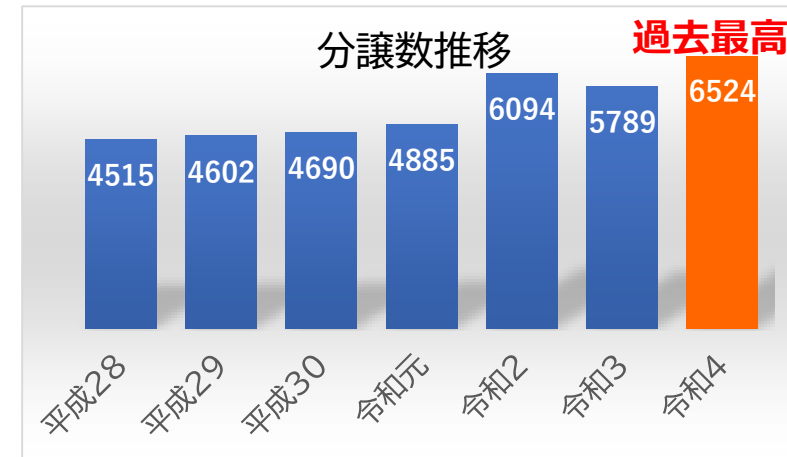
年度	寄託細胞数	登録細胞数
平成28	43	93
平成29	73	56
平成30	106	40
令和元	47	42
令和2	88	40
令和3	66	44
令和4	65	46
合計	488	361

生物資源の提供等に関する業績

- ・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
- ・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



<細胞情報検索サイト>

JCRB細胞バンクの細胞のみならず
世界の細胞バンクに登録されている
細胞の検索が可能

検索方法

・細胞名、登録番号、由来組織など

○ PubMed ID（論文で使用された細胞を検索することが可能）

細胞を利用したいと思った時にこのサイトを活用できる

JCRB細胞バンクの利活用促進に繋がる情報検索サイト



ここで検索すれば細胞は見つかる！

▶ 背景・社会的意義等

- 中枢神経疾患治療薬の開発成功率が低い原因の一つとして、血液-脳関門（blood-brain barrier; BBB）の透過性を評価するための良い系がないことが挙げられる。
- 薬物の BBB における透過性を in vitro（培養皿上）で評価することができれば、使用する実験動物の削減に貢献でき、薬開発の加速化にもつながるが、in vitro BBB モデルに搭載するために適した細胞がまだない。

▶ 目標・令和 4 年度実績・成果・課題

（目標）

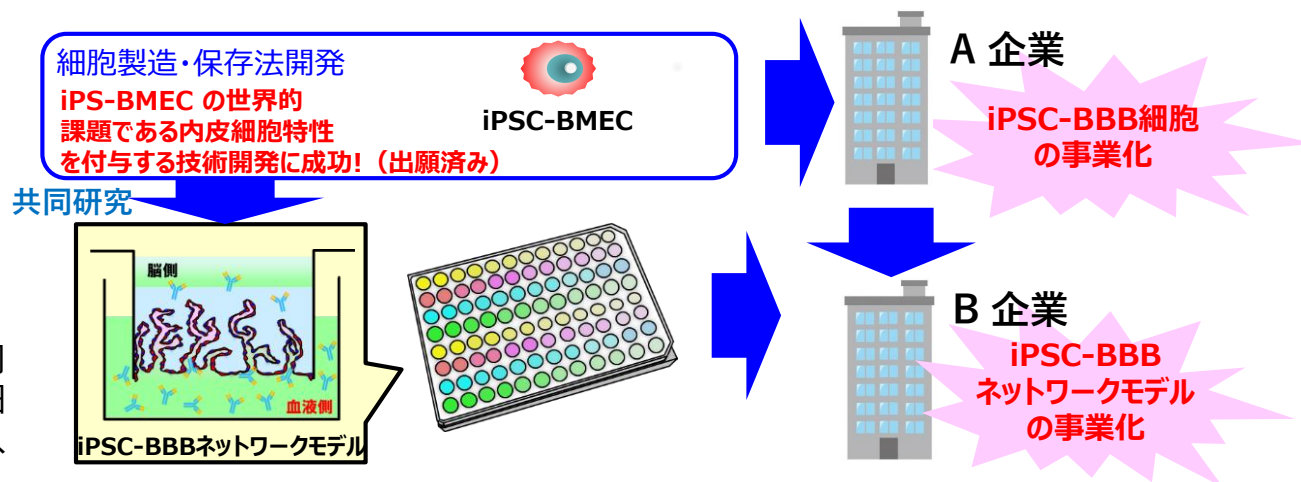
成体の BBB を模倣した in vitro BBB モデルを作製する際に問題となる脳血管内皮細胞の問題点について、遺伝子導入法及び共培養法等を利用して、ヒト iPS 細胞からより生体に近い脳血管内皮細胞（iPS-BMEC）の誘導を行う。改良作製した iPS-BMEC を利用した共同研究の実施により、脳移行性を有する新規モダリティを開発するための基盤技術を探索する。

（令和 4 年度実績・成果・課題）

iPS-BMEC を成熟化させる技術の開発に成功した。また、iPS-BMEC の世界的課題である、内皮細胞特性を付与する技術開発にも成功した。

▶ ポイント

本研究成果で得られた細胞について、細胞自体の事業化を目指す。また、共同研究を通じて、本研究成果で得られた細胞を使った創薬スクリーニングデバイスの開発を目指す。



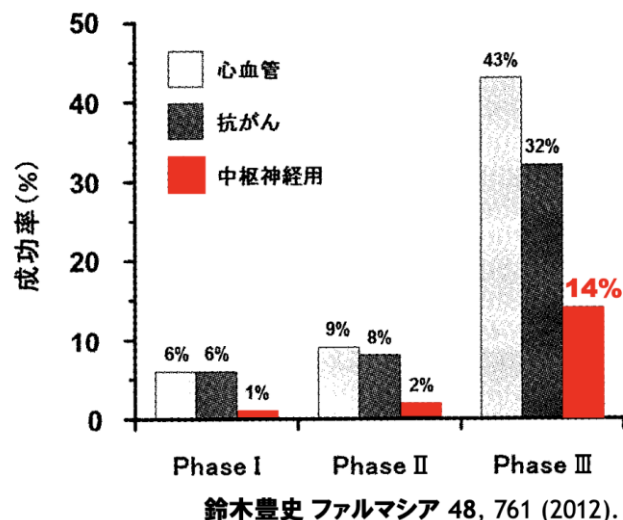
・我が国の高齢化率(65歳以上): 2050年に**約40%**に達する。

内閣府 H28年度版高齢社会白書より

・高齢者では、**中枢神経系(CNS)疾患**の**発生率が指数関数的に上昇する**。

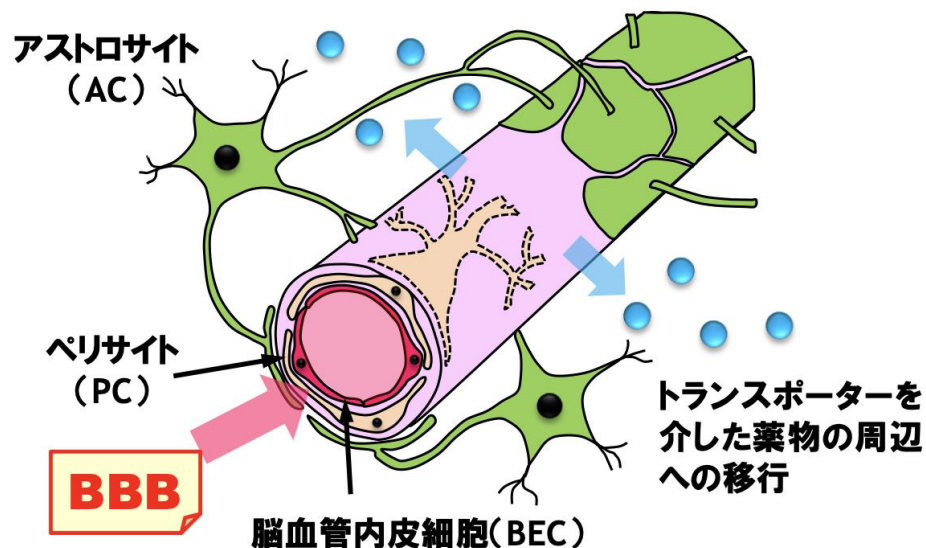
CNS薬の世界市場: 約4兆円

疾患領域による累積成功率



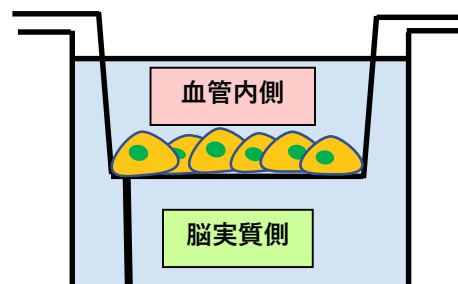
血液-脳関門(BBB)の通過が原因の一つ

BBBの構造と特徴



脳血管内皮細胞間の強固なタイトジャンクションの形成、ならびにトランスポーターの発現により、血液中から脳実質側への物質の移行は厳密に制御されている。

In vitro BBB モデルを構築できれば、非臨床探索段階でヒト外挿性の高い評価が可能になる



初代培養
脳血管内皮細胞

hCMEC/D3 細胞

iPS 細胞由来
脳血管内皮細胞

メリット

生体由来の細胞
である

多くのトランスポー
ターが発現している

バリア機能が高い

デメリット

入手困難
ロット差がある

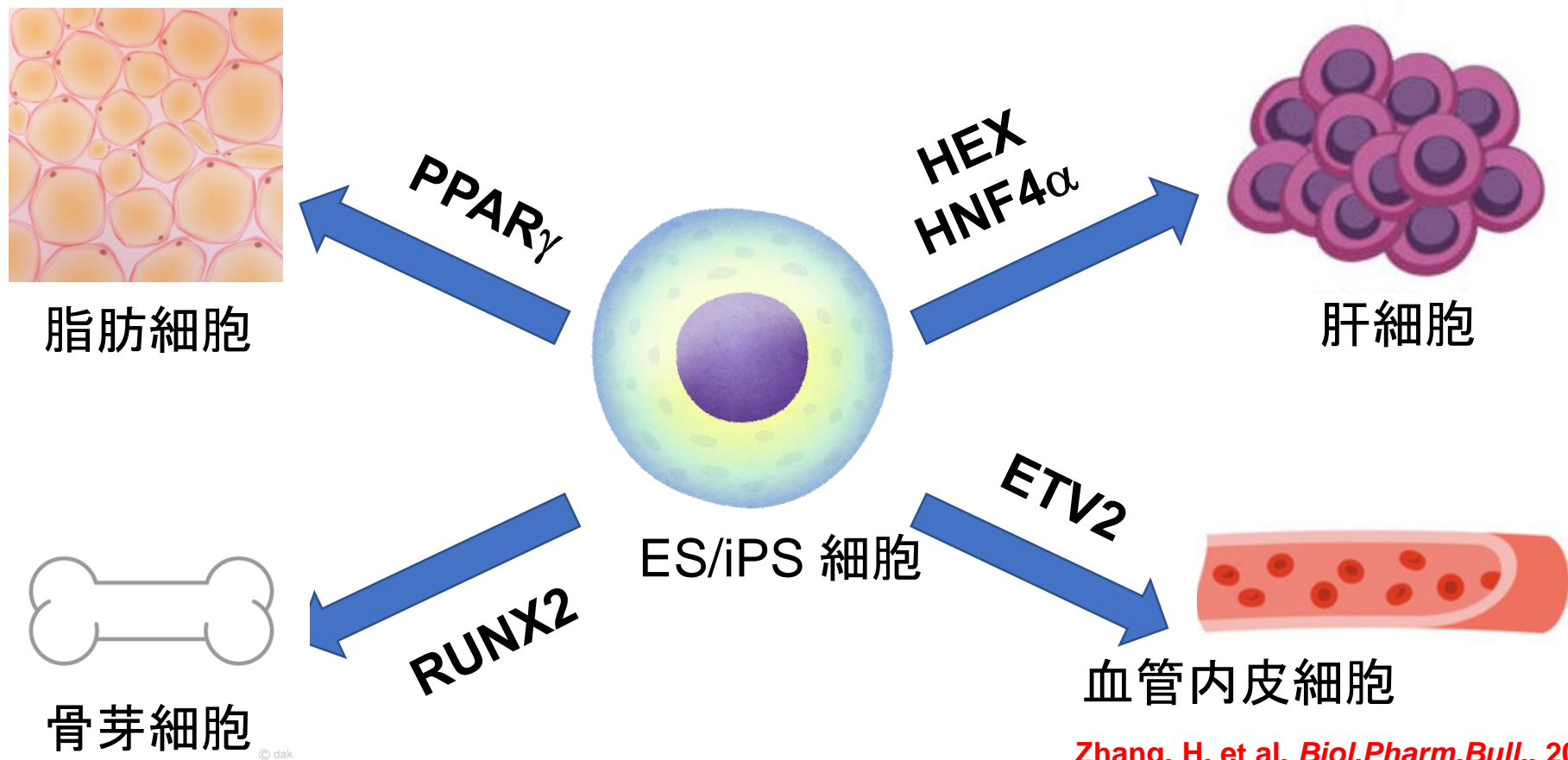
バリア機能が低い

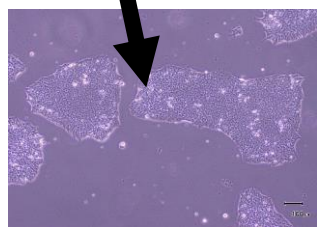
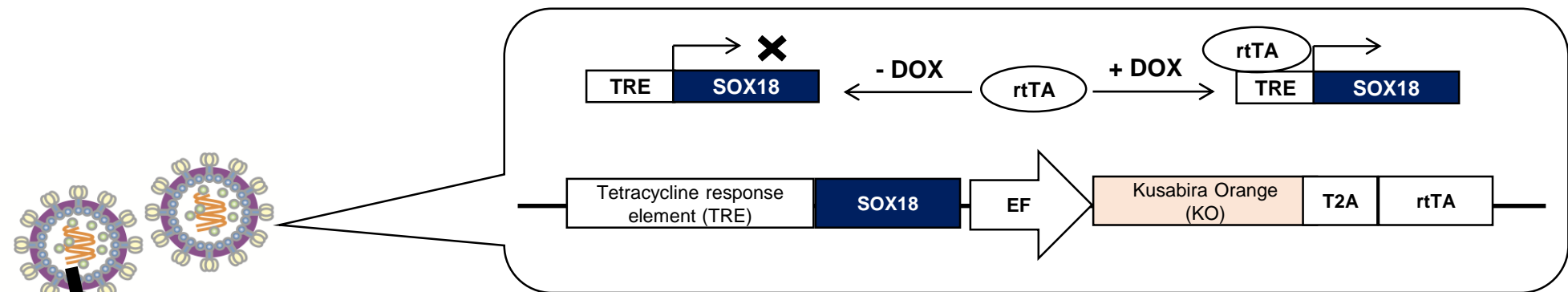
P-gpの発現が低い
上皮細胞が混在している

AMED-MPS2（製品化戦略に基づいた、国産MPSによる創薬プラットフォームの実証研究）

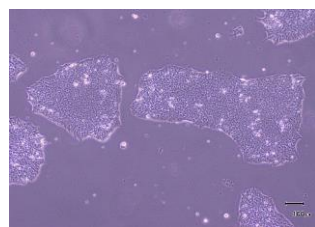
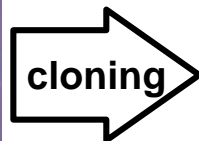
MPS (microphysiological system; 生体模倣システム)

- ・ **細胞の改良（P-gp ↑、血管内皮特性の獲得、RMT ↑）**
- ・ リファレンス細胞
- ・ デバイスの選択（organ on a chip、オルガノイド、三次元培養など）
- ・ 作業者間差縮小の検討（評価法の手順書、トレーニングプランなど）

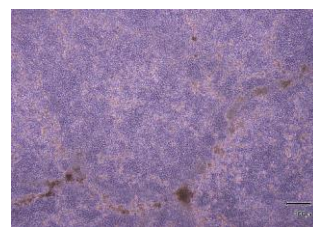
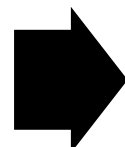




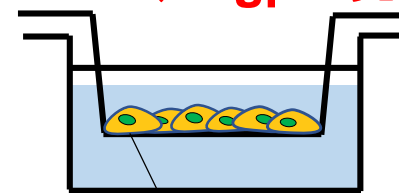
ヒト iPS 細胞



時期特異的
SOX18発現ヒト
iPS 細胞



SOX18 発現 iPS-BMECs



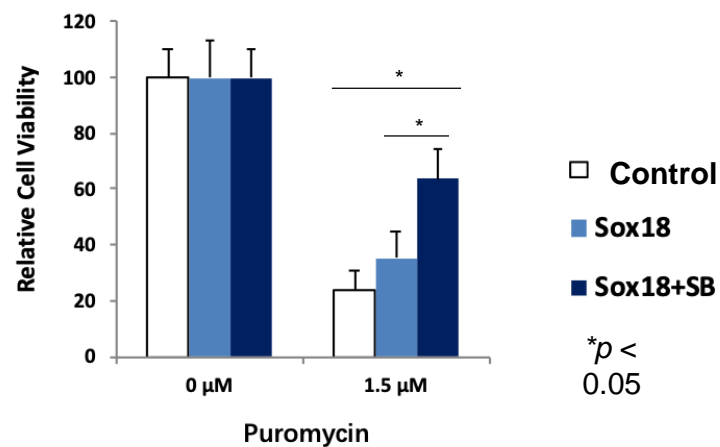
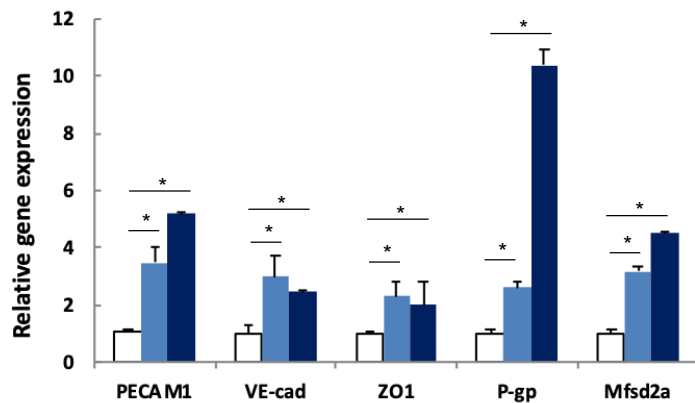
SOX18 発現 iPS-BMECs

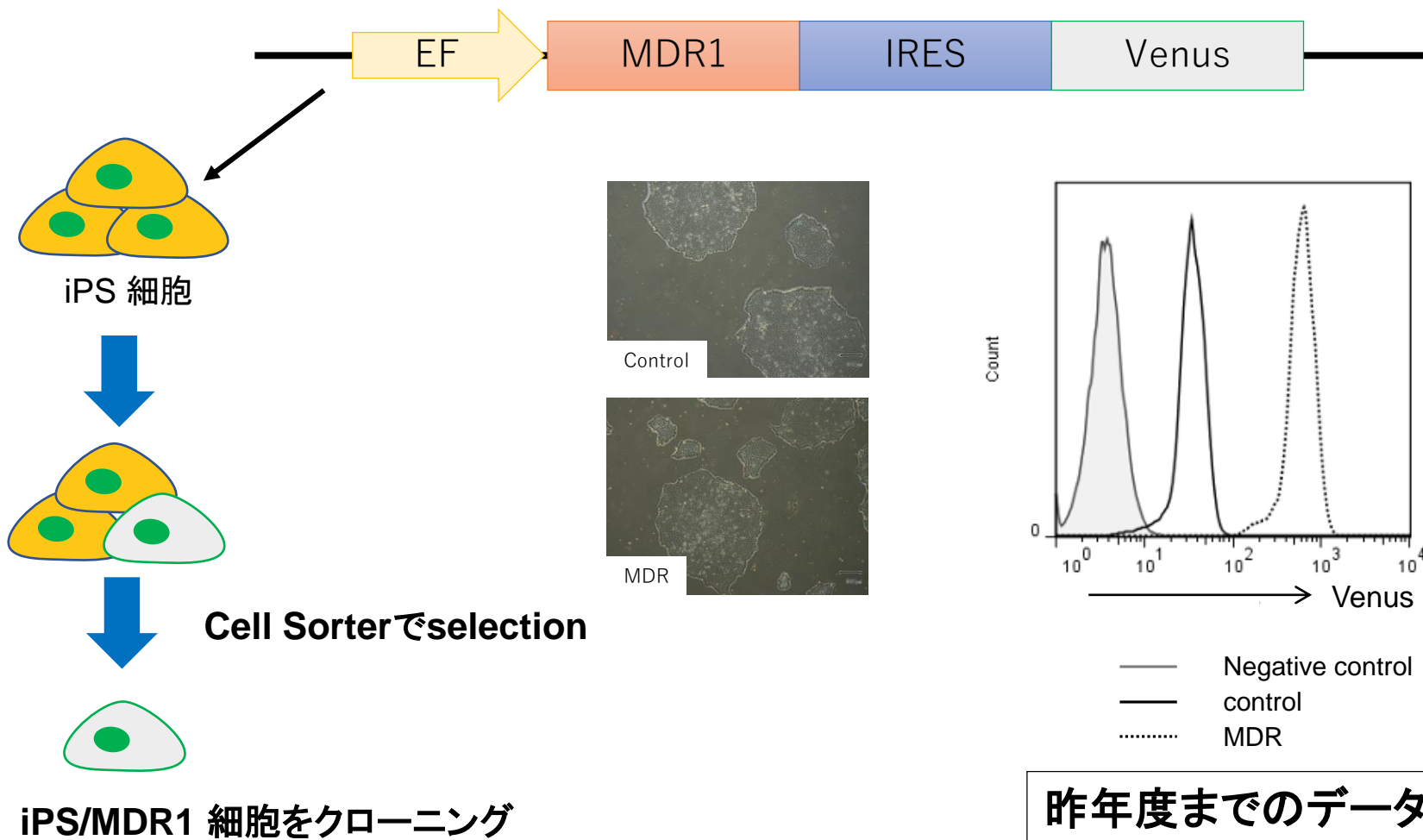
高いバリア機能
Mfsd2a、P-gpの発現上昇

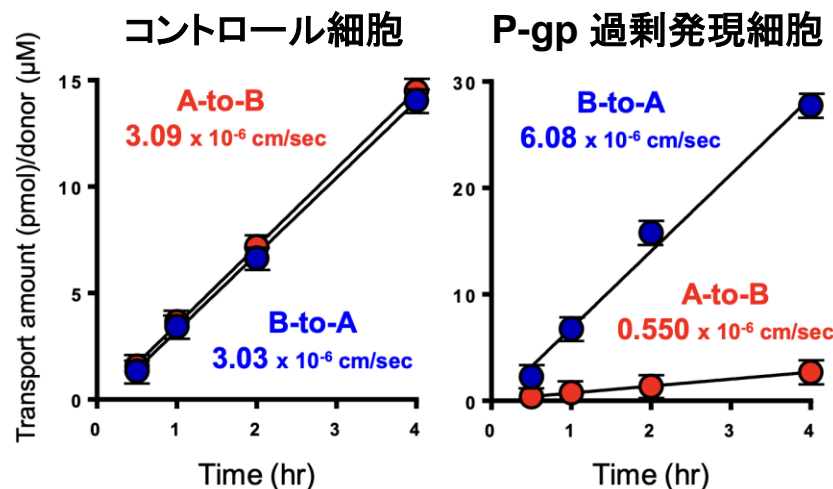
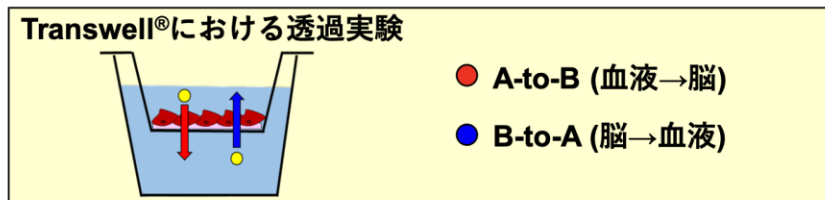
[Zhang. H. et al. Fluids Barriers CNS., 2023](#)

A-2 Sox18と sodium butylate による脳血管内皮細胞の成熟化

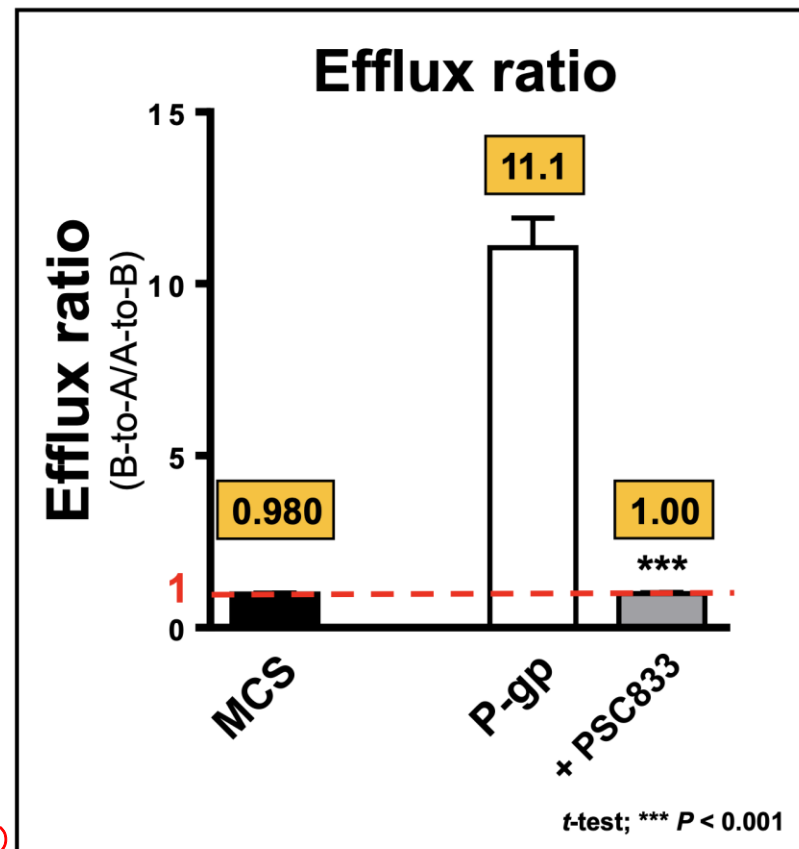
Day	-3	0	6	7	8	9	1	
Medium	mTeSR1		UM			ESFM+1%PDS		0
Cytokine				bFGF+ATRA		bFGF		
				Dox				
						SB		
ECM	Matrigel					FN+Col IV		



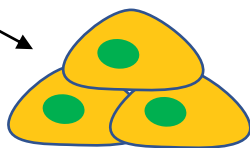
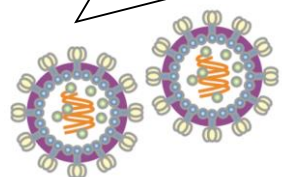
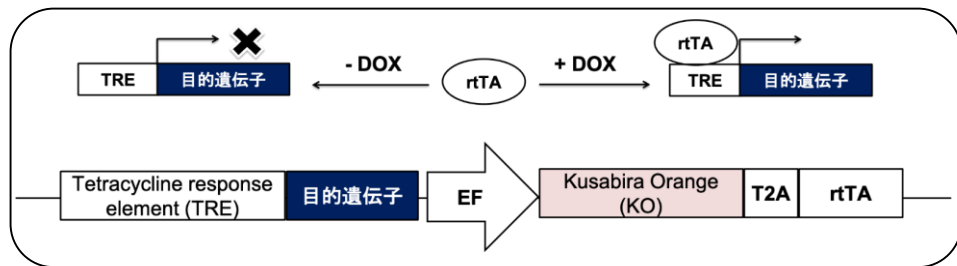




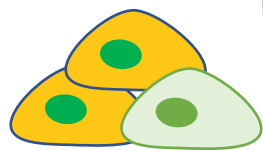
PCT/JP2022/037993号(2022/10/12出願)



A-2 Tet-ON システムを利用した iPS/ERG 細胞の作製



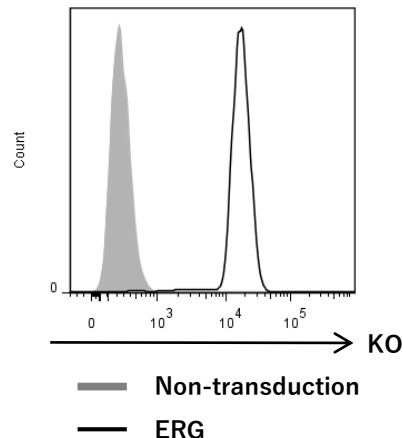
iPS 細胞



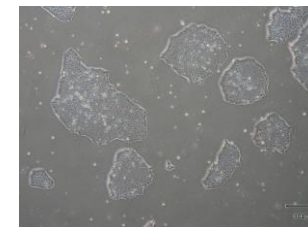
Cell Sorterでselection



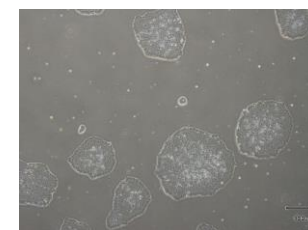
iPS/ERG (Tet-ON) 細胞をクローニング
特許出願中



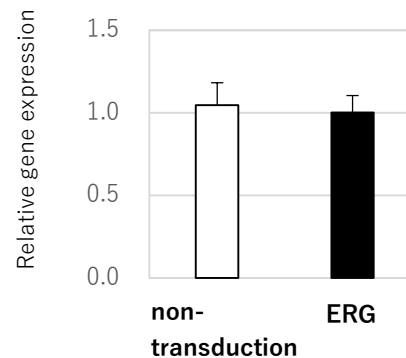
Non-transduction



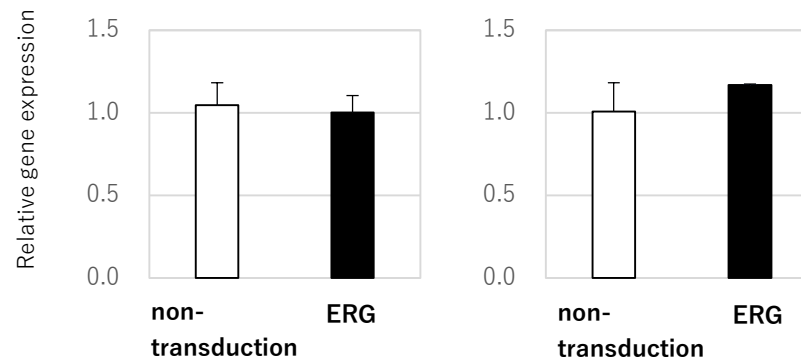
ERG

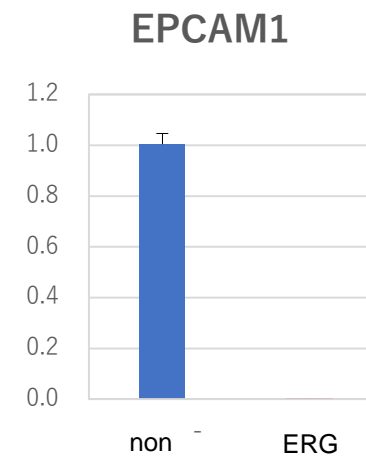
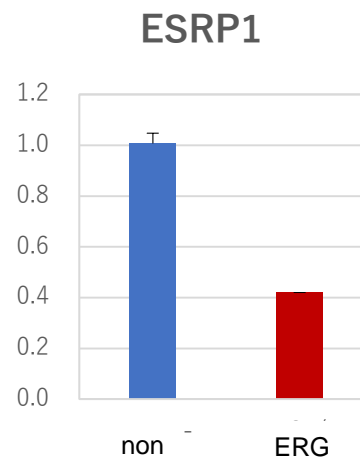
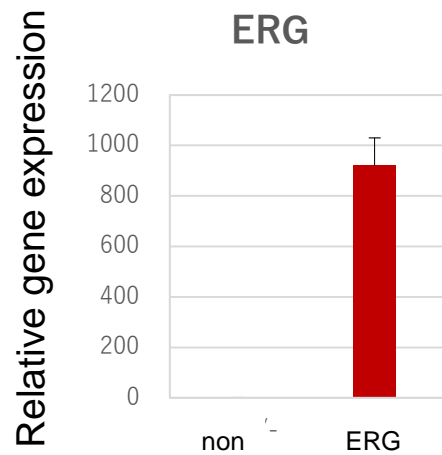
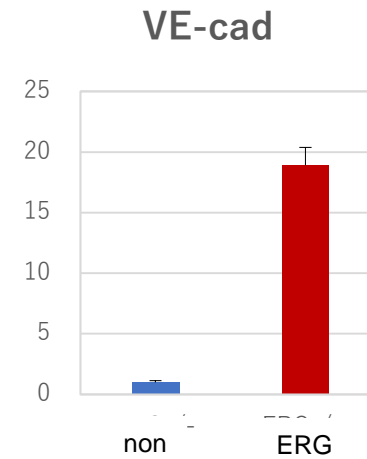
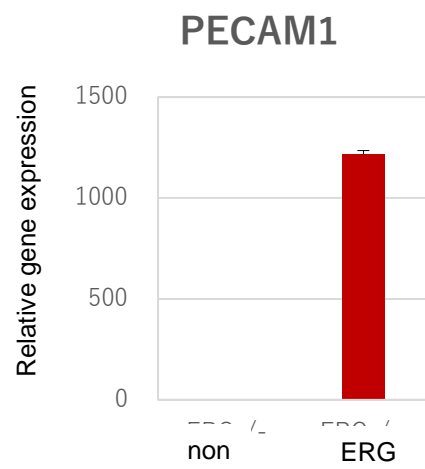
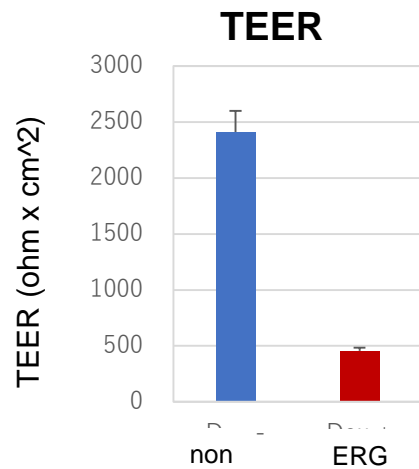


Nanog

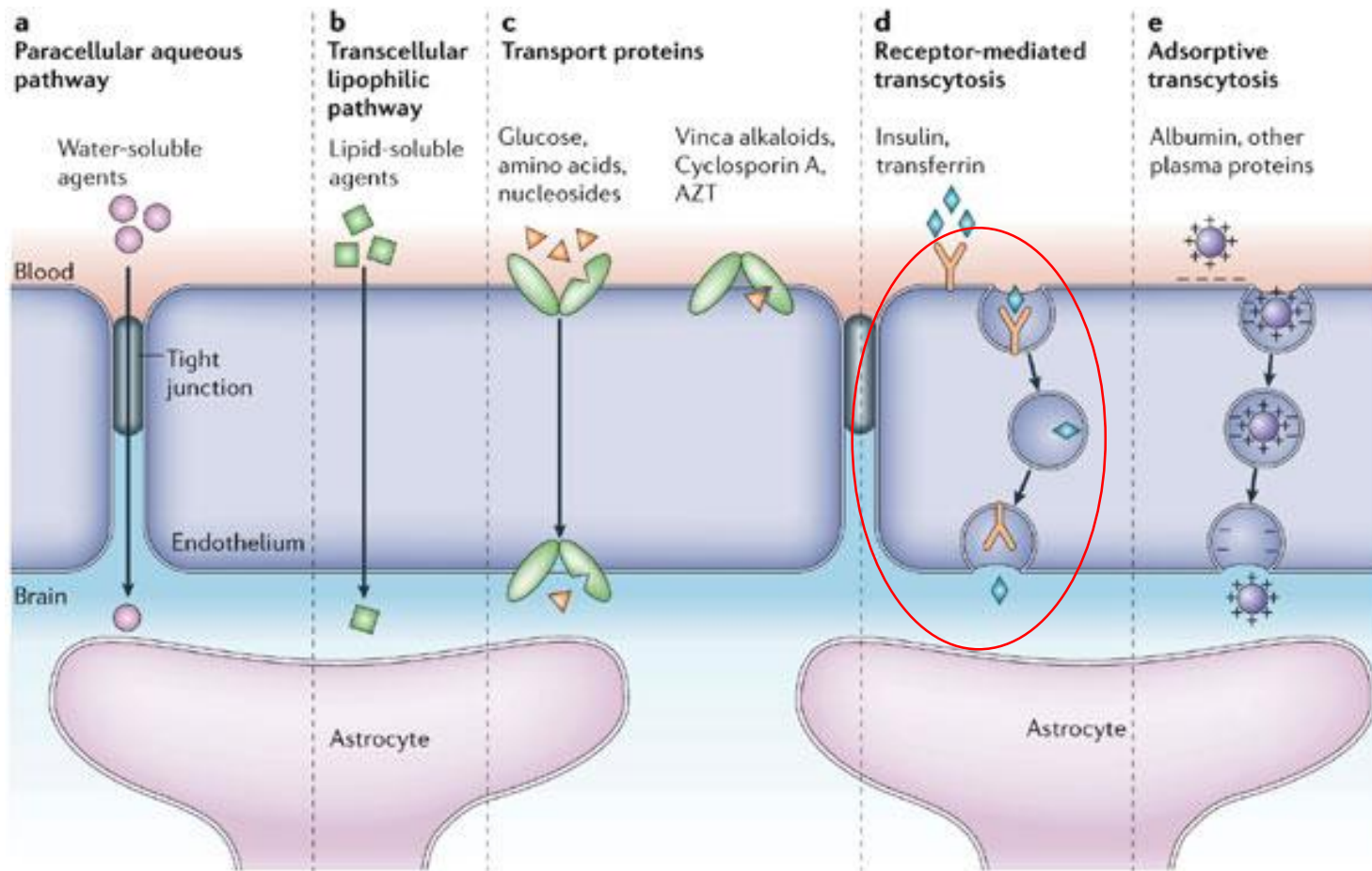


Oct3/4

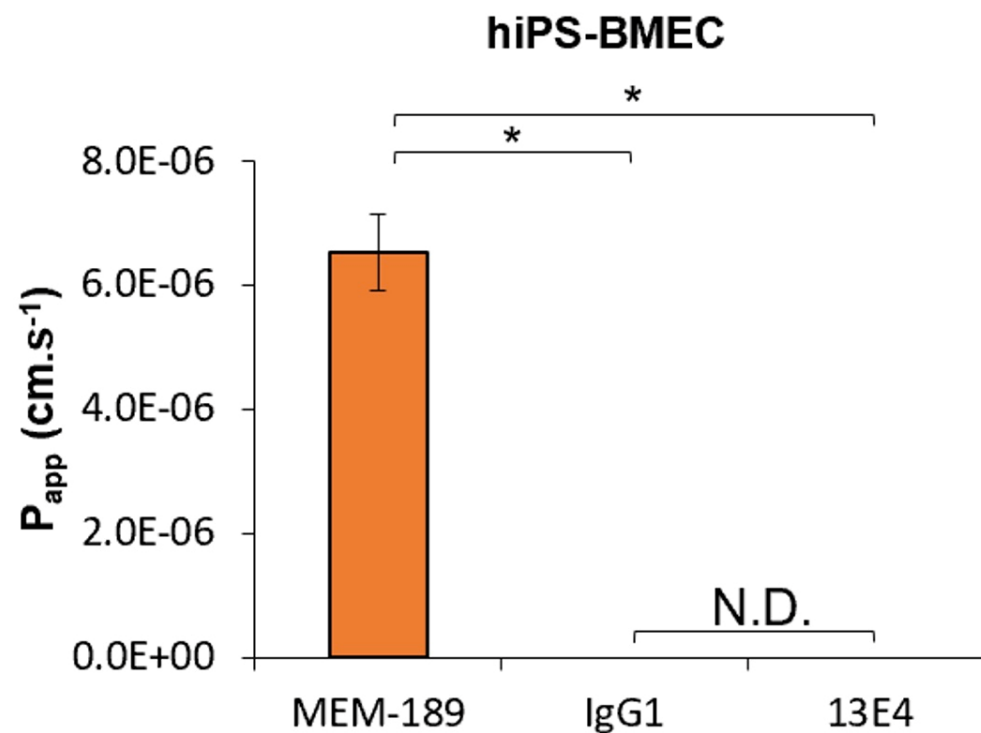
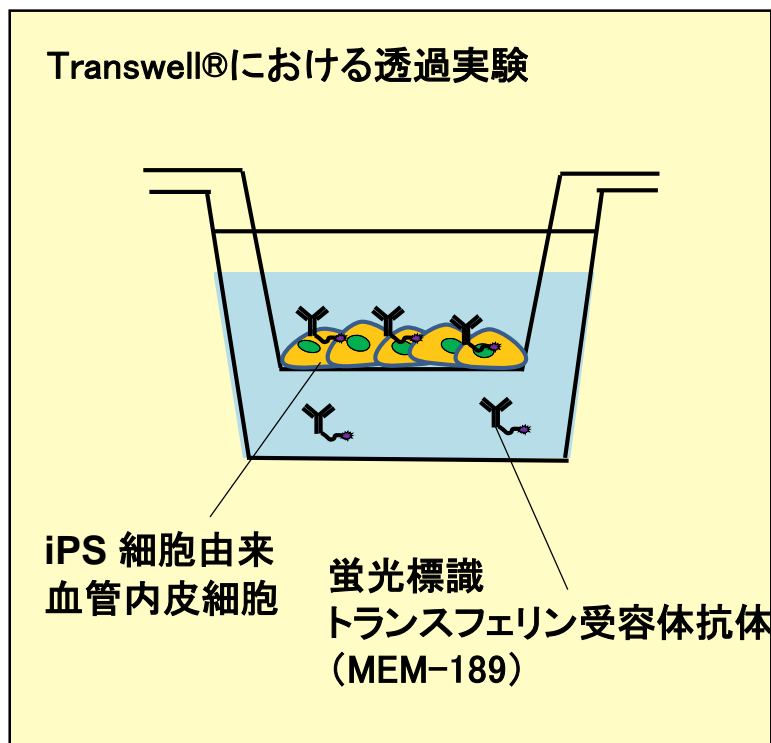




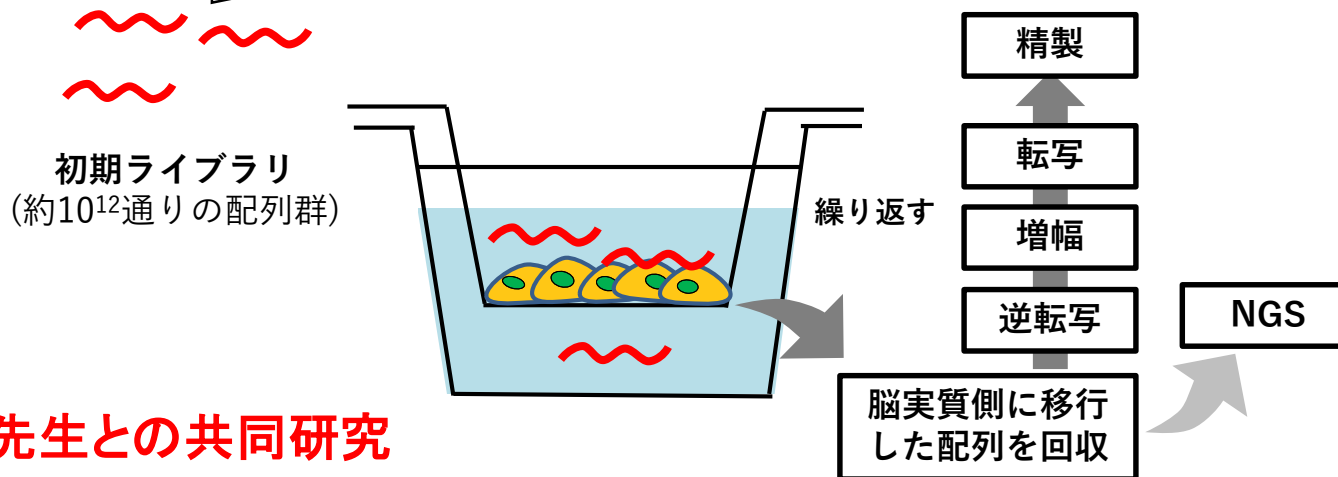
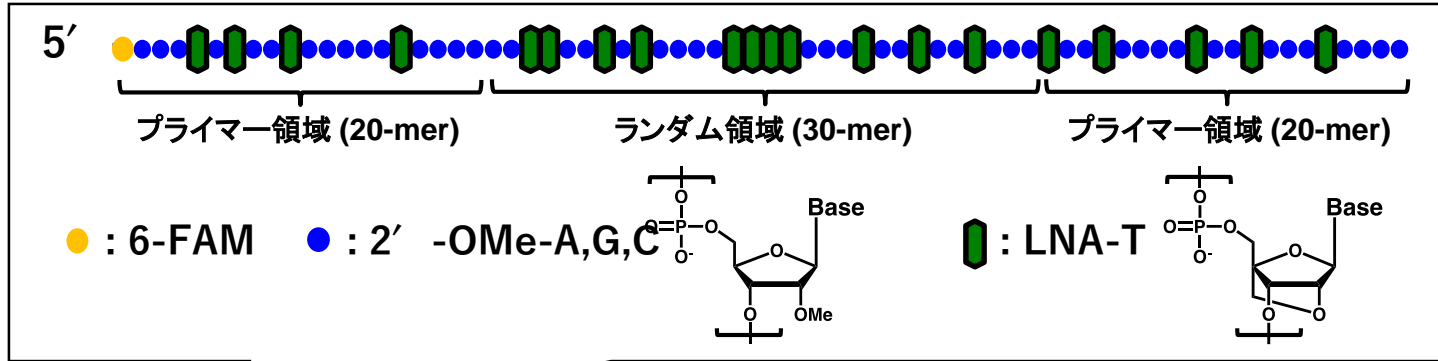
特許出願中



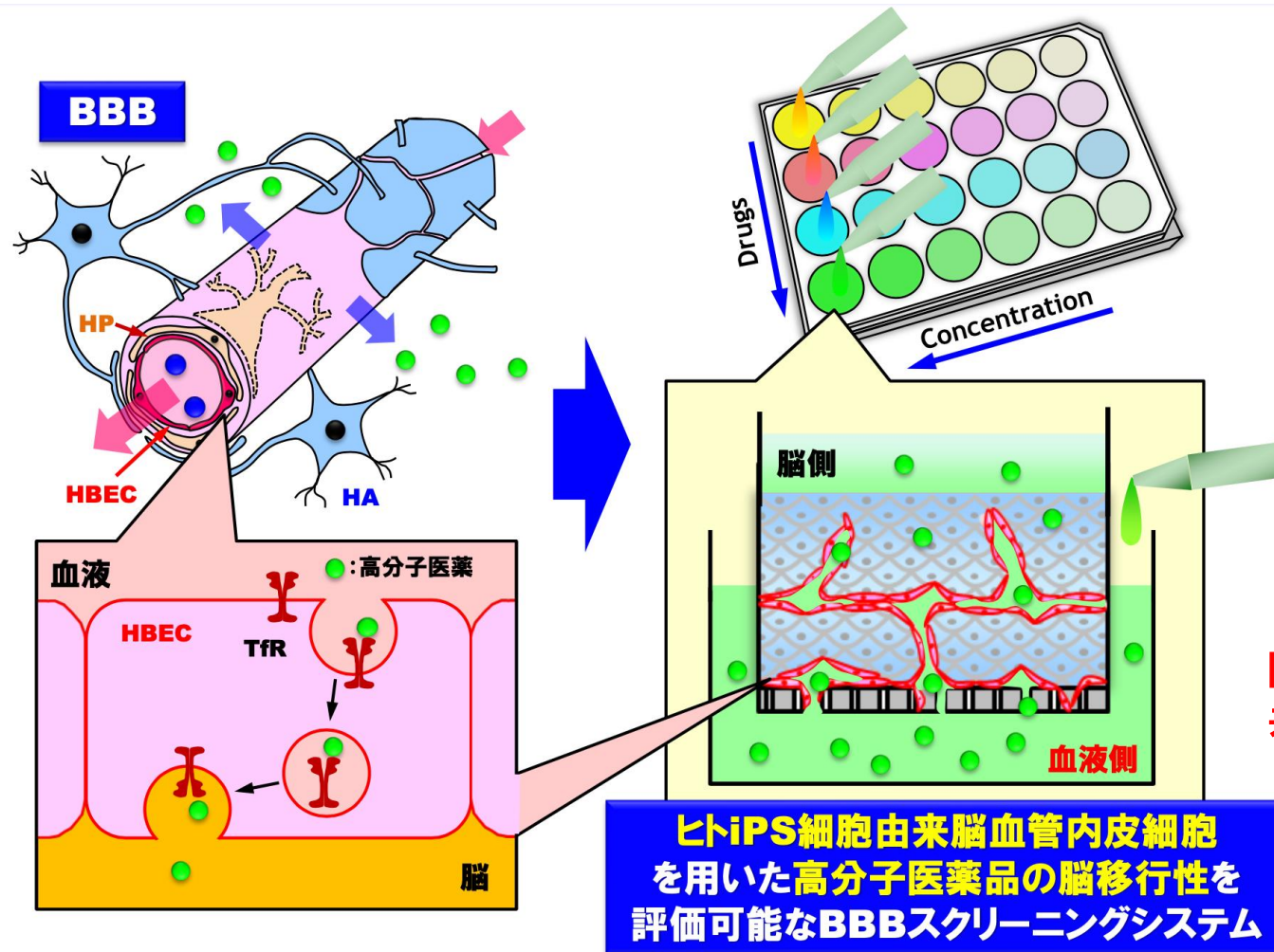
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Neuroscience



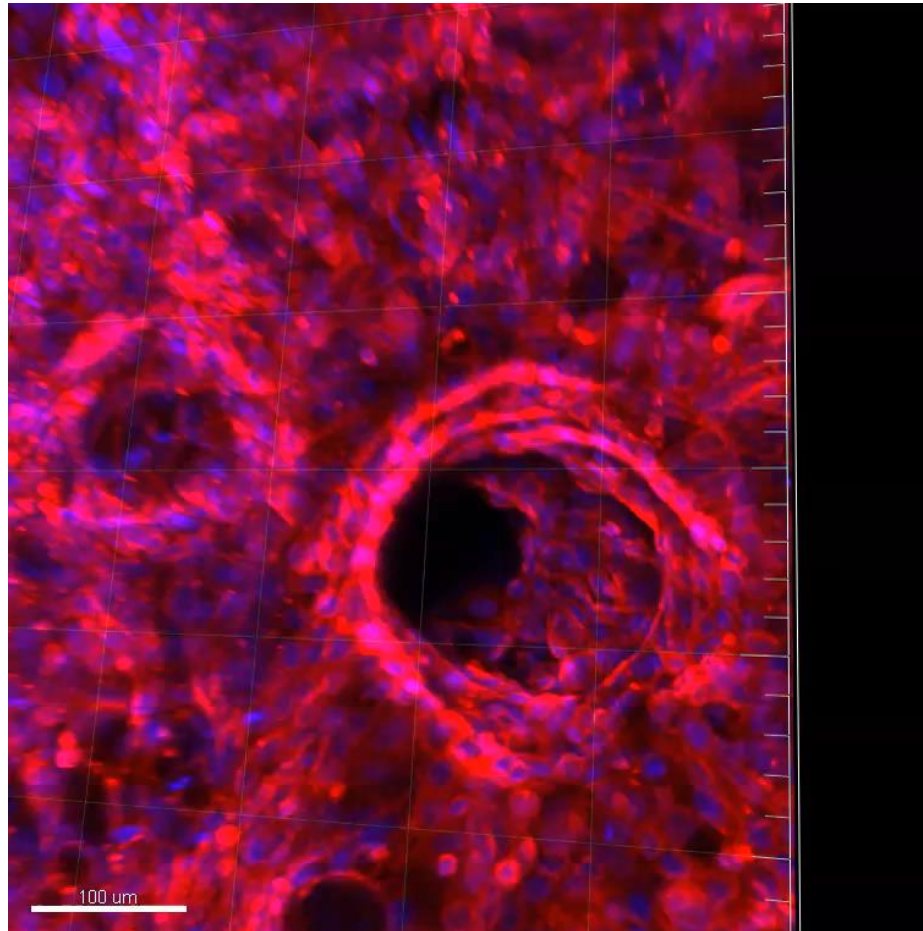
Piantino M. et al. *Materials Today BIO*, 2022



笠原先生との共同研究



阪大・松崎先生との
共同研究



CD31
Actin
Nucleus

改良作製したヒトiPS細胞由来分化誘導細胞による創薬細胞モデル系を基盤とした共同研究の実施により、新規脳ターゲティング型ドラッグデリバリーシステムを構築するための基盤技術を探索・開発する。

- **iPS-BMEC を用いて、受容体介在性トランスサイトーシス (RMT) の定量的評価が可能であることが示された。**
- **3D培養を行うことで、非攪拌水層を低減した in vitro 解析が可能であることが示された。**

▶ 背景・社会的意義等

- 難病研究開発等に必要な **in vivo assay系（疾患モデル動物）** の新規開発・解析・提供を行う。
- 難病研究開発等に必要な疾患モデル動物の収集、保存、供給、および研究支援を行う。
- 上記活動により難病等の治療法開発などの創薬に寄与する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

○ 研究・開発：難病等の疾患モデル動物の開発・解析

遺伝子改変マウス作成（独自および共同）。モデルマウスを用いた病態解析等。

○ 創薬等支援：難病等の疾患モデル動物の収集・提供や研究支援

収集・公開、分譲、系統保存や増産支援の実施。KOマウス委託作成。

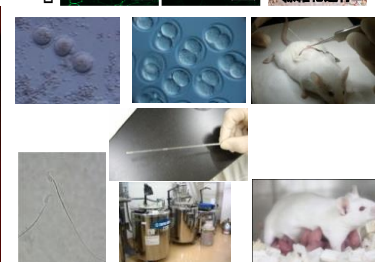
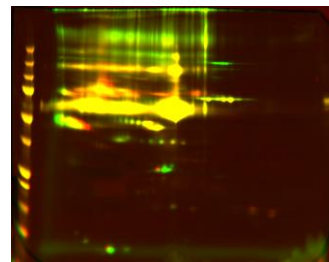
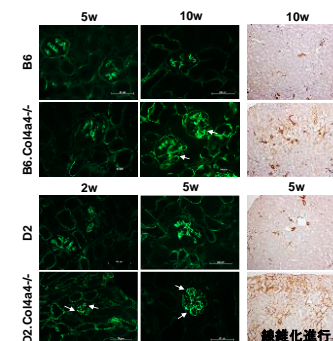
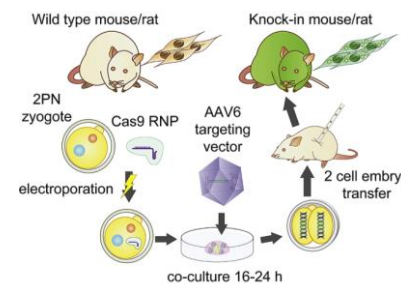
▶ ポイント

○ 開発・解析

ゲノム編集とAAVベクターを併用したノックインマウス作出
 神経疾患モデルの作出（新規遺伝子改変マウス2系統作出）
 難病マウスモデルライブラリの拡充（新規KOマウス5系統追加）
 腎疾患および血管炎モデルマウスの解析（抗体医薬開発など）

○ 創薬等支援（資源事業など）

18系統の新規公開（分譲可能総数：343系統）。47件の系統分譲。
 552件のサポートサービス（胚・精子の凍結保存、生体化、増産支援等）



独自の難病・疾患モデル研究を推進すると共に動物資源事業や各種サービスにより難病・疾患研究を推進した。

研究

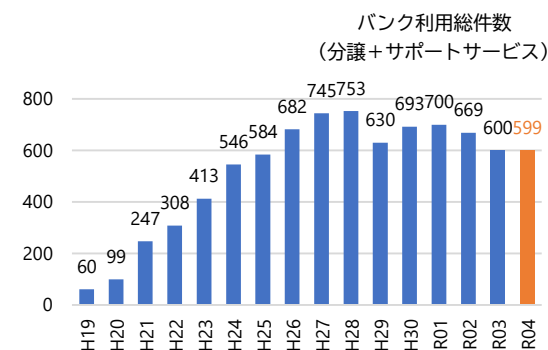
目標：神経・筋疾患、腎疾患などの新規治療法・診断法の開発・検証に資するin vivo assay系の開発を行う。次世代遺伝子改変技術による難病モデルマウスの作製を行うとともに、神経筋疾患、腎疾患等の疾患モデル動物の開発・解析を行う。

- ゲノム編集とAAVベクターを併用したノックインマウス作成の技術導入（Rosa-KI作成）
- 遺伝子改変マウス作成（KO: 5件） → 難病モデルマウス・ライブラリへ
 - ・神経筋疾患（floxは1件作成中）
 - ・腎疾患（KO: 5件；蛍光蛋白KIは1件作成したが発現無し）
 - ・GM1ガングリオシドーシス治療法開発の企業導出と新規モデルマウス作出（Tg: 2件）
 - ・ムコ多糖症モデルマウス作成のためのKOマウス(1件)およびKIマウス（1件）の作成
- 腎疾患モデルマウス（ネフローゼ症候群・アルポート症候群， および多胞性嚢胞腎）の開発・解析

支援

目標：難病等の疾患モデル動物について、年間15系統以上を収集し、保存、品質管理を行い、系統毎の遺伝子診断法など詳細情報とともにホームページ上に公開する。また、年間供給件数30件を達成する。疾患モデル動物等の利活用を進めるため、モデルマウスを用いた薬効試験の支援や凍結胚や精子の保護預かりなど利用者ニーズに応じた取り組みを進める。

- 新規公開 18 系統（うち自作 9 件） → HP公開
- 分譲件数 47 件（大学 40，国研等 4，企業 2、所内1）
- 2022年以降の文献： 7件
- バンク利用総件数（ 599件＝分譲＋サポートサービス552）
- 所内へのサポート・サービス（26 件）
- 繁殖法等の関連情報提供や増産支援
- 所内の遺伝子改変マウス作成受託（KO：1件）
- 動物管理業務（併任）



▶ 背景・社会的意義等

- 薬用植物は創薬等資源として重要であり、当センターは日本唯一の薬用植物のナショナルリファレンスセンターとしての機能強化が求められている。
- 国際条約等により、国外からの薬用植物資源・種苗入手は非常に困難であり、資源・種苗供給源としての当センターの期待が高まっている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題（いずれも達成度は100%）

- 薬用植物の確保と資源化に関し、約4000系統の植物、約300系統の培養物を維持、光熱水料上昇下での多様性確保が課題。
- 薬用植物資源等の提供に関し、植物体等4433点、植物エキス16766点を提供し、研究を支援、提供点数増加が課題。
- 生産技術開発に関し、トウキの生育診断法の開発等を行い、栽培農家数増加、生産量増加に貢献、早期の社会実装化が課題。
- 品質・安全性評価に関し、国内各地栽培のショウガの加工調製と成分分析等を実施し国産化に貢献、分析機器等維持が課題。
- 新品種の育成、普及に関し、ウラルカンゾウ新品種の育成、ハトムギ‘北のはと’栽培技術開発を継続、新たな品目への拡大が課題。
- 創薬シーズ等の整備・活用に関し、植物エキスより抗がん活性物質を単離同定、作用機序解明が課題。

▶ ポイント

- 薬用植物等に関する99機関の相談、36団体の見学等に対応し、正しい知識の普及に貢献。
- 栽培技術を提供し国内栽培推進に貢献、成分探索共同研究等実施し創薬等に貢献。
- AMED2課題（2018～2022）成果として各種マニュアルを作成し、国内栽培推進に貢献。
- 国内自給率0%の乾姜（カンキョウ）の国産化に適した優良株の選抜と、国内産地化に貢献。
- ウラルカンゾウ新品種‘SUPACOR’はライセンス先企業と共同で社会実装化を推進中。
- 「新規有用物質探索系の構築とその応用に関する研究」は、日本薬学会生薬天然物部会令和4年度奨励賞を受賞。



- 約4000系統の植物の栽培・維持、約300系統の植物組織培養物の継代・維持を行い、正しい知識の普及に貢献した
- 種子交換業務、資源の戦略的収集を行うとともに各種研究機関に資源を提供し研究開発を支援した
- トウキの生育診断法の開発を行い正規化植生指数（NDVI）から生育期間中の根重の推定を可能とした（北海道）



種子交換目録業務（1949年開始）及び資源収集の実績

- 種子交換目録を63カ国400機関に送付し13カ国25機関に343点の種子を送付した。
- 種子交換・保存用として757点の種子を採取・調製した。
- 種子交換を通じ42点の種子を国外から導入した。
- 種子交換業務以外で種子11点、植物体11点を導入した。
- 野外採集を行い、植物エキス製造材料として合計809点を採取した。

資源提供の実績（資源提供者数：118）

- 国内研究機関等に対し、種子38点、植物体3699点、分析サンプル等696点を分譲し、研究を支援した。
- 国内研究機関に対し、スクリーニング用植物エキ斯拉イブラリー16766点を分譲し、研究開発を支援した。

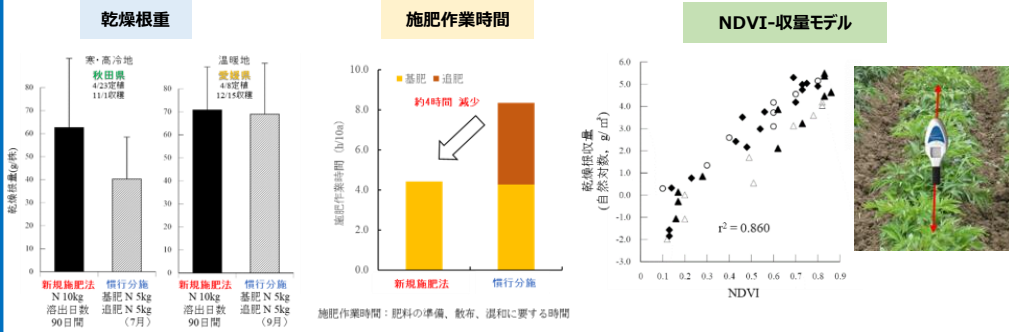
正しい知識の普及に関する実績

- 薬用植物等に関わる相談：99団体・機関
- 講演会等の開催：5件（のべ参加人数405名）
- 見学者：36団体（のべ参加人数319名）

○栽培技術の開発（県農試と協力）

★ トウキの新規施肥法の開発

目的：トウキの施肥では、窒素を基肥と追肥に分けて施用するのが一般的であるが、本研究では寒・高冷地および暖地において、肥効調節型被覆尿素を用いた全量基肥による省力的な新規施肥法の開発を行う。また、地上部形質情報を用いた生育診断法を開発する。



→ 各地域のトウキの生育に適合した肥効パターンが明らかとなり、新規施肥法は慣行分施と同等以上の収量性を示し、施肥作業時間が半減した。また、トウキ地上部の正規化植生指数（NDVI）から根重の推定や生育の良否判定が可能となった。

栽培農家数増加と栽培地拡大に大きく貢献

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」

- ▶ 培養苗由来のショウガを国内各地で栽培、加工調製と成分分析等を実施し国産化に貢献した
- ▶ ウラルカンゾウ新品種'SUPACOR'の形質調査を実施し実施許諾先企業と共同で社会実装化を推進した
- ▶ 寒冷地に適したハトムギ「北のはと」の最適な収穫時期を提案した



成分分析法開発、生薬の品質評価 国内各地で栽培したショウガの生薬「乾姜（カンキョウ）」としての品質評価

- ▶ 国内各地で栽培したショウガを以前確立した方法により乾姜に調製し、日本薬局方に準じた成分含量の定量、灰分測定を実施。
- ▶ センターが提供した培養物からの参画企業育成苗を高知県園場で栽培したものが最も乾姜調製に適していることを確認した。



★ **ウラルカンゾウ新品種'SUPACOR'の社会実装化**

- 2019年と2022年に農林水産省品種審査基準に準じた形質調査を実施し既存品種との明確な区別性を確認
- 実施許諾先企業への栽培指導を実施



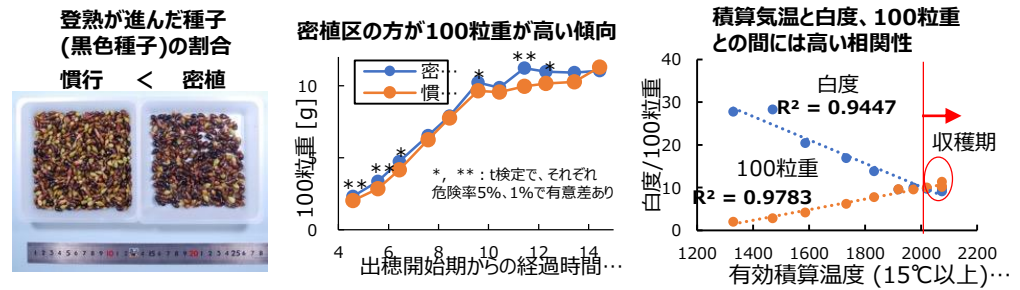
★ **ハトムギ品種「北のはと」(2007年登録)の産地支援**

- 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
- 2022年 作付け面積 22ha、収穫量 48t
- 栽培用種子1,900kgを有償分譲
- 2022年8月 産地で栽培指導



★ **寒冷地に適したハトムギ「北のはと」栽培技術の開発**

目的：熱帯原産のハトムギは、寒冷な北海道北部では登熟期間が限られ、収量の低さと不安定性が課題であった。そこで収量の増加と安定化のため、寒冷地に適した栽培法の開発を目指す。



→ 密植条件の方が登熟が早まる傾向が認められ、播種からの有効積算気温が約2,000℃以上で収穫期を迎えることが示唆された。

- 上皮間葉転換誘導細胞増殖阻害物質の探索スクリーニングでは、既知物質を5種、新規物質2種を取得
- その他、他機関との共同研究を実施した

現在基盤研内で進めている活性化化合物探索

● 上皮間葉転換誘導細胞増殖抑制化合物の探索（基盤研）

- ✓ ウコン（ショウガ科）から既知物質3種、ヨツバヒヨドリ（キク科）から既知物質1種、ガンクビソウ（キク科）から4種（既知物質2種、新規物質2種）の活性物質を得た。
- ✓ 現在さらに他の植物エキスについて精製を進めている。



ウコン根茎



ヨツバヒヨドリ



ガンクビソウ

「新規有用物質探索系の構築とその応用に関する研究」は日本薬学会生薬天然物部会令和4年度奨励賞を受賞
エキスライブラリーの有用性を広くアピール

現在進めている活性化化合物探索での共同研究

● 超多剤耐性結核菌に対し有効な化合物の探索（順天堂大）

- ✓ ストローブマツから得られたリード化合物から、さらに強力な抗菌活性を有し、かつ低い細胞毒性化合物を合成し、特許申請を検討。

● 抗トリパノソーマ活性を有する化合物の探索（長崎大・AMEDブースター事業）

- ✓ 現在活性評価を行っている。

● アフリカ豚熱ウイルスに対する抗ウイルス活性成分の探索（農研機構）

- ✓ 活性の認められた生薬センレンシの分画から6個の化合物を単離し活性を確認中。



トウセンダン果実

生薬センレンシ（川棟子）
センダン科のトウセンダンの果実を乾燥したものの鎮静、止痛、駆虫などの効果がある。

● 抗エンテロウイルス活性化化合物の探索（感染研）

- ✓ 抗ウイルス活性の認められたマルバダイオウ、サルトリイバラについて活性化化合物の解明を進めている。



マルバダイオウ
ルバーブと呼ばれ、欧米では葉柄を食用として用いる。

● SARS-CoV-2感染阻害剤の探索（感染研）

- ✓ 食経験がある2400のエキスからELISA法を用いてSARS-CoV-2-RBDとその受容体であるACEタンパク質の結合阻害活性を評価。



ストローブマツ

▶ 背景・社会的意義等

- 創薬における実験動物霊長類は極めて重要な位置を占める
- 現在世界的に実験動物霊長類が枯渇する中で、当センターではSPFカニクイザルを安定的に生産している
- 当センターで維持されている老齢や肥満カニクイザルコロニーは世界でも類を見ない
- 難病等の希少なモデルざるコロニーも同様に維持されている
- 感染症をはじめ数多くの疾患モデルの樹立と解析を行っている
- COVID-19でみられたようなパンデミックにも対応し、SCARDAにも参画している

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- SPFカニクイザルを189頭生産、208頭供給
- COVID-19における国内唯一のカニクイザルにおける変異株も含む感染系と評価系の樹立
- COVID-19治療薬の開発と評価系の樹立（中和抗体ならびにACE2デコイ）
- HTLV-1感染モデルの作製と解析、中和抗体の評価
- エイズウイルスに対する中和抗体療法の樹立
- エイズウイルスに対する根治に向けたワクチン療法の解析
- サル痘評価系の開発
- 神経セロイドリポフスチン症の2型（CLN2）モデルにおいてiPS細胞を樹立
- 自己免疫性心筋炎モデルんぼ作成と解析
- 子宮内膜症治療薬（抗IL-8抗体）の開発と解析
- メスカニクイザルの生理学的解析

SPF個体数の推移

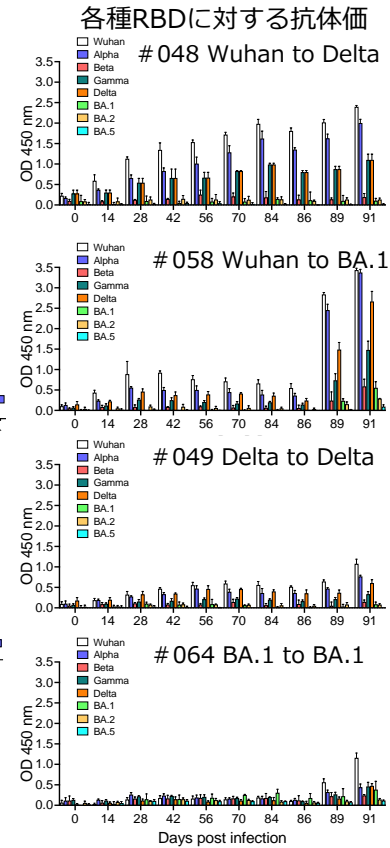
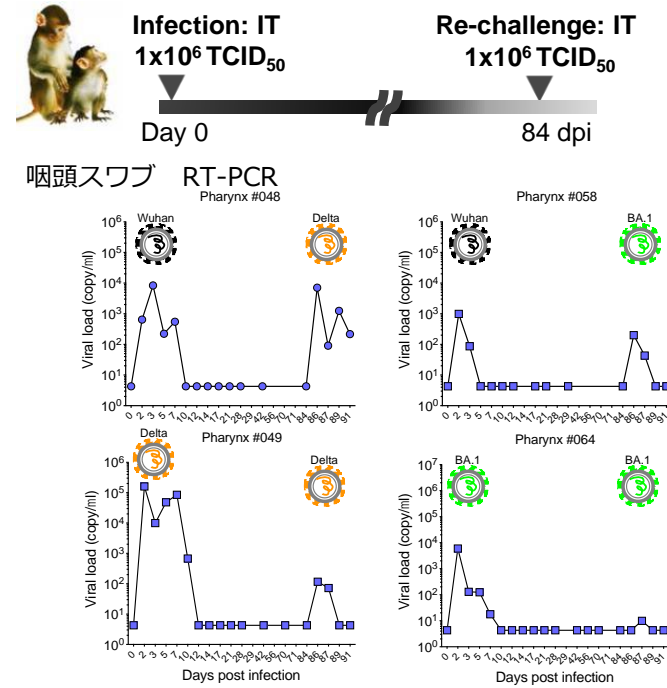
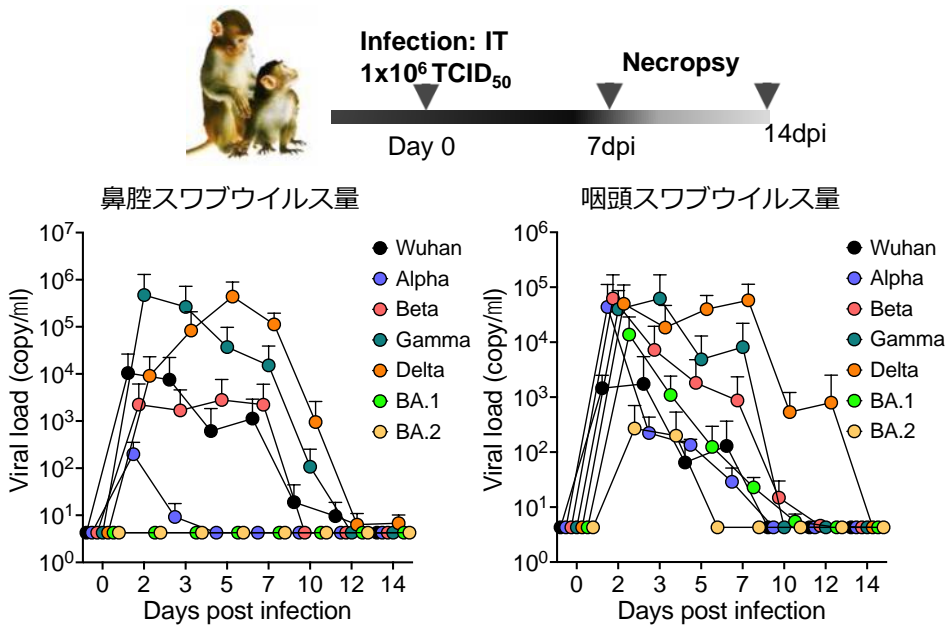
平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度
1013頭	1109頭	1205頭	1271頭	1335頭	1361頭	1396頭

生産頭数と供給頭数

	区分	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度
生産頭数		219	214	210	222	211	189
供給頭数	正常ザル	187	143	196	163	154	206
	特殊ザル*	24	15	4	10	10	2
	計	211	158	200	173	164	208

* 特殊ザル：妊娠個体、胎児、高齢、新生児、黄斑変性、心疾患、糖尿病など

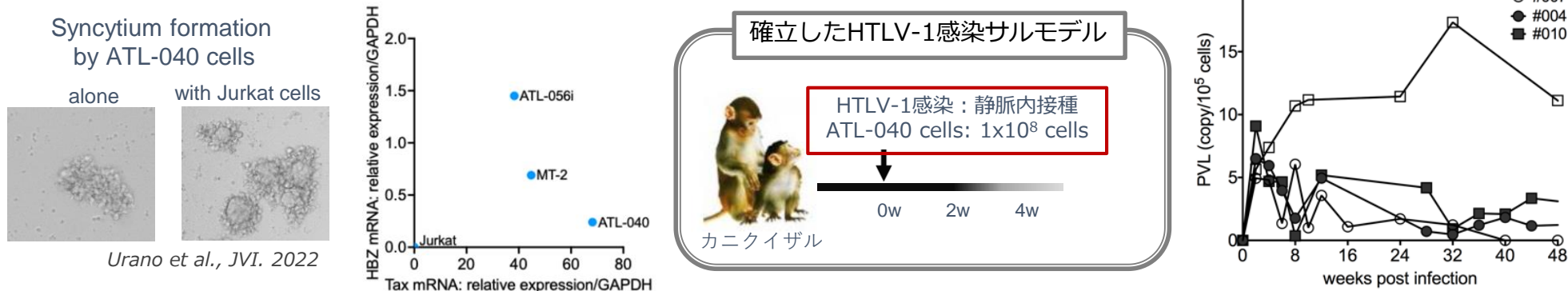
パンデミックとなったCOVID-19に対し、迅速なワクチン開発および積極的なワクチン接種により一定の効果が得られているが、継続的な変異株(VOC)の出現と流行により、それらの免疫回避および病態の解明が対新型コロナウイルス感染症対策において重要な意味を持つ。これまでのカニクイザルを用いた検討により、ヒトの病態を反映する動物モデルであることが示され、新たなモデル動物として樹立された (*Urano et al., PNAS. 2021, Urano et al., TRS. 2022*)。そこで、カニクイザルを用いて各VOC (武漢株からオミクロンBA.2までの7株) のウイルス動態・病態解析と再感染について検討を進めている。



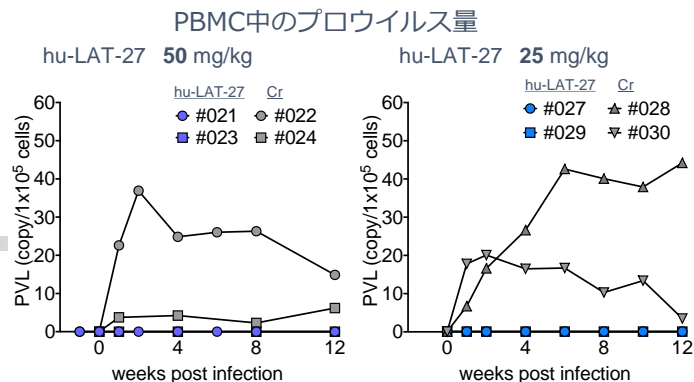
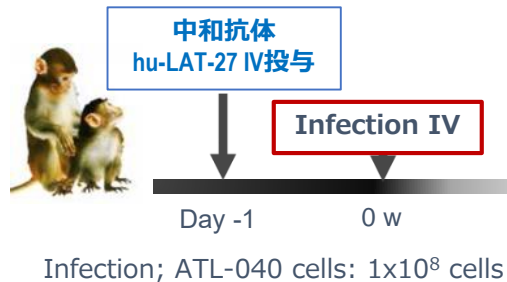
ウイルス排出量・期間の差異がVOC間で観察され、デルタ株が最も病原性が高く、オミクロン株が最も低病原性を示した。また、以前の研究にて武漢株間でのPCR再陽性は認められなかったが、異なる変異株間および同一変異株間の再接種では一部の個体において再感染が認められた。接種ウイルスに関係なく、武漢・α株に対するRBD抗体が効率的に誘導され、o株に対する抗体はあまり誘導されず、今後のワクチン戦略に役立つ知見が得られた。

In vitroにて高い形質転換能を有するATL-040細胞を用いることで、これまで作製が困難であったHTLV-1感染カニクイザルモデルの確立に成功した (*Urano et al., JVI. 2022*)。そこで、このHTLV-1感染カニクイザルを用いて中和抗体の受動免疫による感染予防効果を検証するとともに、垂直感染モデルの検討を進めている。

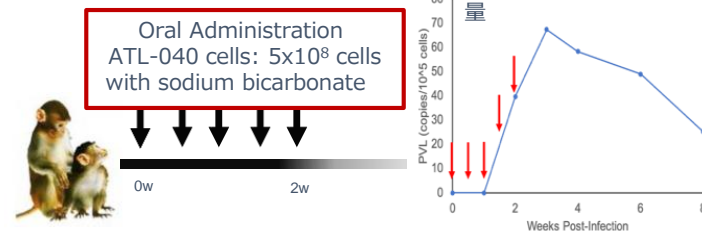
In vitroにて高い形質転換能を有するATL-040細胞を用いたHTLV-1感染カニクイザルモデル



感染予防効果評価スケジュール



経口投与感染モデルの検討

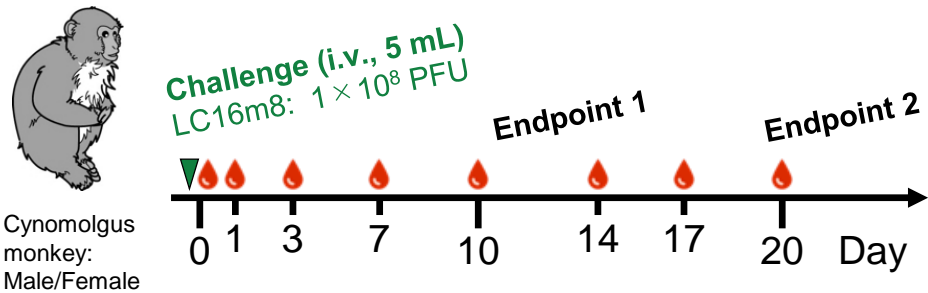


抗HTLV-1中和抗体hu-LAT-27の事前投与による感染予防効果が示唆され、HTLV-1感染カニクイザルモデルが医薬品開発の評価系として有用であることが示唆された。また、ATL-040細胞の連続経口投与により、PBMC中にて高いプロウイルス量を示した。垂直感染モデルとして確立するため、検討を進めている。

先進的研究開発戦略センター (SCARDA) の一環として、サル痘の病態モデルを作る必要がある。

目的: サル痘ウイルス分離株で感染実験を行う前に、弱毒ウイルスという位置付けで LC16m8 株をカニクイザルに接種して、エンドポイントおよび評価項目を確定する。

プロトコル

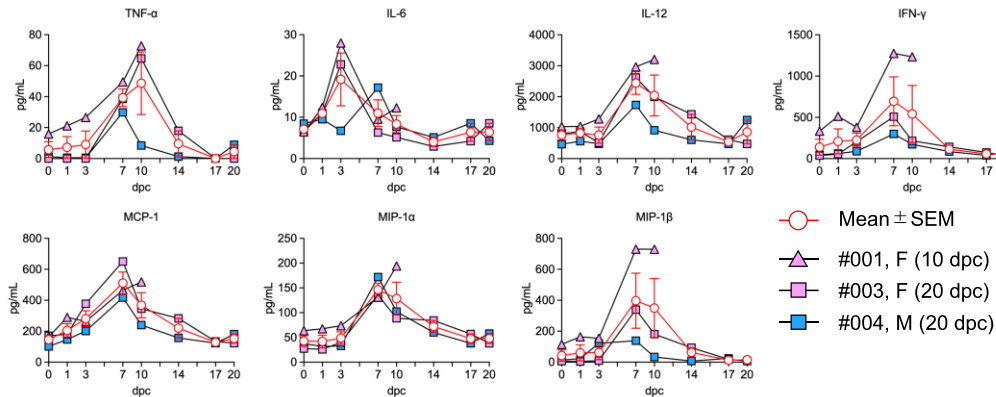


結果1: 全てのサルが皮膚病変 (丘疹) を発症



- ✓ 皮膚からOPXV遺伝子を検出ができた。
- ✓ 一方、各種内蔵に肉眼的所見は認められなかった。
- ✓ 興味深い事に、一部消化管からOPXV遺伝子を検出ができた。

結果2: チャレンジ 7-10日目にかけてEDTA-Plasma中のサイトカイン/ケモカインが上昇



まとめ

- L16m8投与3~10日後にかけて皮膚症状が全身に認められた。
- 感染20日後に皮膚症状は治癒していたが、感染20日後の皮膚からでもOPXV遺伝子が検出できた。
- 臓器の各生検組織中からOPXV遺伝子は検出されなかった。一方で、消化管からOPXV遺伝子が検出される個体がいた。
- いずれの個体においても急性の炎症応答が認められており、EDTA-Plasma中の炎症性サイトカインの上昇が認められた。

Plan

- ◆ MPOXの病態検討時には、Endpoint を感染10日後とする。
- ◆ 同じ感染力価のサル痘ウイルス分離株とLC16m8株をカニクイザルに感染させ、病態の違いを Head-to-Head で比較検討する。

【背景】

子宮内膜症は、強い月経痛や慢性的な下腹部痛を伴う疾患である。治療はホルモン関連薬投与や外科処置が施されるが、再発することも多くいまだに治療法が見つからない疾患の一つである。病態は炎症や線維化にあることが分かってきており、IL-8は進行に関連すると考えられた。そこで、抗IL-8抗体の改善効果について検討した。

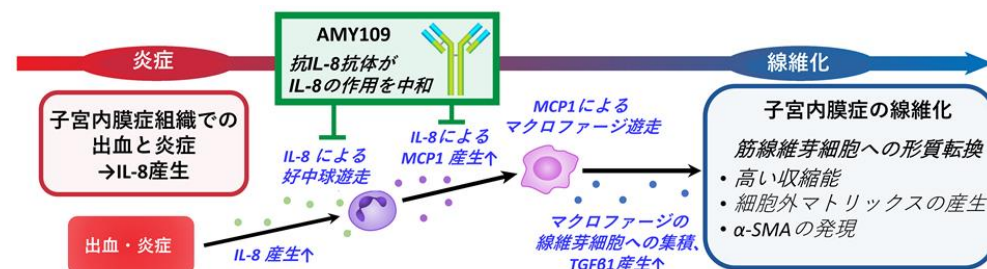


図 子宮内膜症の病態と抗IL-8抗体の作用部位

【方法】

- ・リサイクリング機能を付加した抗IL-8抗体 (AMY109) を作製し、子宮内膜症を誘引したカニクイザルでその評価を行った。
- ・子宮内膜症サル17頭を対照群、AMY109低用量 (2mg/kg) 群、AMY109高用量 (10mg/kg) 群の3群に割り付けし、4週ごとに6回投与した。
- ・投与前後に腹腔鏡観察を行い、ヒトの子宮内膜症の評価スコアをサル用に改変したr-ASRM scoreを用いて比較し、採取した結節性病変体積の評価、病理学的解析を実施した。

【結果】

- ・対照群では投与前と比べてサルr-ASRM scoreが上昇 (悪化) したのに対し、AMY109低用量群・高用量群ではともに抑制 (改善) が示された。
- ・対照群では投与前と比べて結節性病変体積が増加したのに対し、AMY109低用量群・高用量群ではともに低下が示された。
- ・対照群では投与前と比べて病理学的線維化の変化が認められなかったが、AMY109低用量・高用量群では減弱を認めた。

Sci. Transl. Med. 15, eabq5858 (2023) 22 February 2023
DOI: 10.1126/scitranslmed.abq5858

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
- (3) 特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援業務

(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助成金交付業務を始めとする開発振興事業において着実に業務が遂行されているか。
- ②助成金交付品目における製造販売承認申請時期の遅延防止への貢献がなされているか。

評価指標

- ・年間計画に基づく各種業務の遂行状況(①)
- ・助成金交付品目に対する効果的な指導・助言の貢献度(②)

モニタリング指標

- 助成金交付に係る各種事務(公募、振込等)の完了時期(①)、申請品目に対する申請時ヒアリング調査、進捗調査、経理調査の完了時期(①)、特別試験研究費の認定申請の処理時期(①)、個別相談会・説明会の実施状況(①)、ホームページ・リーフレットの更新状況(①)
- 製造販売承認申請時期の遅延を防止する指導・助言の項目数(②)

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1/2

令和2年度に初めて助成金を交付した8品目中、申請に至った品目は5品目（製造販売承認済）
目標達成率125%

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2品目、継続8品目）、希少疾病用再生医療等製品1品目（継続1品目）の合計11品目について、プログラムオフィサー等がヒアリング（Web、書面）及び経理調査（実地）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、プログラムオフィサー5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11品目について、Webもしくは書面による調査により進捗状況を適切に把握し、それぞれの品目の開発状況を把握した上で、試験研究費として計上された金額を考慮して交付額を決定し、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。）

令和2年9月1日施行の特定用途医薬品等への助成については、令和4年3月に1品目が大臣指定されているが、令和4年度に助成申請は発生しなかった。

また、希少疾病用再生医療品等開発支援事業については、新規課題公募に応じた2テーマ及び継続支援している1テーマについて、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、その審議結果を踏まえ、3テーマの支援を決定するとともに、速やかな実用化が行われるよう、開発計画について指導・助言を行った。また、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。

○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の協力を得て作成したガイドをホームページ上に掲載している。

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

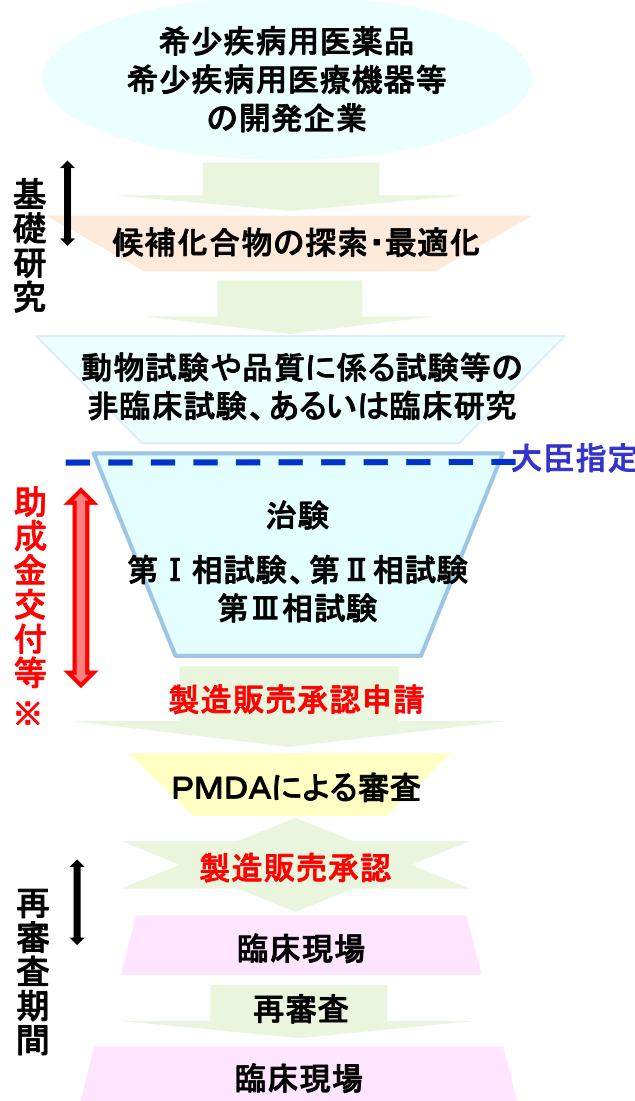
認定申請のあった4品目について、適切に税額控除が受けられるよう助言を行い、開発企業の決算月に応じて試験研究費の認定を行った。

○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4年度は助成金交付実績のある希少疾病用医薬品3品目が製造販売承認を取得した。

希少疾病用医薬品等開発振興事業について

難治性の希少疾病の治療を目的とする医薬品、医療機器及び再生医療等製品は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少なく利潤が上がりにくいいため、製薬企業が開発に取り組みにくく、開発がなかなか進みません。このため、平成5年に希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の研究開発促進制度が創設され、国の支援を受け、研究開発が進められています。



事業の特徴

厚生労働大臣から希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器、希少疾病用再生医療等製品の指定を受けた品目の開発を支援して、安全で有効な医薬品等が一日も早く医療の現場に提供されることを目的としています。

医薬基盤・健康・栄養研究所による開発支援

- 希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器等への試験研究助成金の交付
 - ※ HIV治療薬は承認条件として課された製造販売後臨床試験の経費も交付対象
- 助成金交付に係る指導・助言
- 税額控除に係る特別試験研究費の認定

事業内容

- スタッフの専門知識による助成事業推進
 - PMDA対面助言同席とフォローアップ
 - プログラムオフィサー(PO)制度を活用したヒアリング(進捗)調査、指導・助言・相談
 - 税額控除に係る希少疾病用医薬品等の試験研究費の認定(助成金交付期間)
 - 説明会の開催
 - ホームページで情報提供
- 製造販売承認後、売上高に応じた納付金の徴収
- ①売上高報告書提出の案内
 - ②納付金の算定
 - ③納付金の徴収

助成金交付品目の令和4年度における承認取得情報

(取得順に記載)

指定番号	助成年度	販売名	効能・効果	開発企業名
(26薬) 第338号	R2 R3	フィラジル皮下 注30 mgシリンジ	遺伝性血管性浮腫の急性発作	武田薬品工業株式会社
(26薬) 第455号	R2 R3	タバリス錠100 mg タバリス錠150 mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病	キッセイ薬品工業(株)
(R2薬) 第481号	R2 R3 R4	オフアコルカプ セル50 mg	先天性胆汁酸代謝異常症	株式会社レクメド

希少疾病用医薬品等の開発支援と製品化

平成5～令和4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	562	30	29
助成金交付品目数	198	13	6
承認取得品目数	140	10	3
成功率	70.7%	76.9%	50.0%

* 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4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2品目)	0	1 (新規0品目)

＜令和4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**1/2**

＜結果＞ (承認申請に至った品目数/R2年度新規助成品目数) **5品目/8品目**

目標達成率: 125%

前中期目標の実績

R3: 1/4 R2: 2/2 R1: 2/5 H30: 2/3 H29: 3/5 H28: 5/8 H27: 7/14 計: 22/41 (54%(22/41))

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4年度の実績>

○ 新規課題公募に応じた2テーマ及び継続支援している1テーマについて、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、その審議結果を踏まえ、3テーマの支援を決定するとともに、速やかな実用化が行われるよう、開発計画について指導・助言を行った。また、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。

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 確立された支援体制に基づき、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を通じ、国民の健康福祉の増進に貢献が図られているか。
- ② 繰越欠損金の縮減が進んでいるか。

評価指標

- ・国民の健康福祉の増進への貢献(①)
- ・事業実施者が薬事承認を取得することにより国民の健康福祉の増進に貢献するための実用化がなされたり、あるいは特許導出による資金獲得により繰越欠損金の縮減に貢献した事例の有無(②)

モニタリング指標

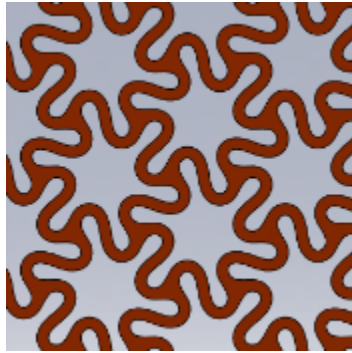
- ・収益の最大化に関する指導・助言実績(①)、事業実施者への訪問等による支援実績(①)、繰越欠損金の縮減額の経年変化(②)、新たな技術動向等を踏まえた繰越欠損金の解消計画の随時見直しの有無(②)

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4年度末時点:プログラムオフィサー5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4年度は、売上納付はなかった。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: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及び中国における臨床試験が進行中であるが、COVID-19の影響等で遅延がみられる。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4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5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5年度繰越欠損金に関する計画が策定され、繰越欠損金の着実な縮減に向けた継続性のある指導、助言を行うこととしている。承継業務に関しては、令和5年度末の承継勘定の閉鎖及び出資法人の保有株式の処分に向けて、幹事会社である運営事務局と協議を重ねる等、繰越欠損金の最大限の縮減を図るため、令和5年3月の臨時株主総会において、導出企業に特許権を譲渡し、対価を受け取り会社を解散する決議に同意した。

○特例業務におけるこれまでの主な成果



チタンメッシュプレート：（株）ネクスト2 1（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2 1（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（15テーマ14企業）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。

令和4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。
- ・売上納付はなかった。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

- ・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（日本及び中国）が進行中であるが、COVID-19の影響等で遅延がみられる。
- ・令和5年3月の臨時株主総会において、導出企業に特許権を譲渡し、対価を受け取り会社を解散する決議に同意した。

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。

令和4年度は、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。以上のことも踏まえて、令和5年度末の承継勘定の閉鎖及び出資法人の保有株式の処分に向けて、令和5年3月の臨時株主総会において、導出企業に特許権を譲渡し、対価を受け取り会社を解散する決議に同意した。

(3) 特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する 助成等の安定供給確保支援業務

評価軸

安定供給確保支援業務（助成金交付業務等）において着実に業務が遂行されているか。

評価 指標

年間計画に基づく各種業務の遂行状況

モニタリ ング 指標

助成金交付に係る各種事務（交付決定等）の完了時期

主な業務実績等

特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援業務

- 令和5年2月28日
 - ・ 抗菌薬原薬国産化支援交付金の交付申請
- 令和5年3月3日
 - ・ 本所の開発振興関係業務方法書を改正
- 令和5年3月7日
 - ・ 抗菌薬原薬国産化支援交付金の交付決定受理
- 令和5年3月24日
 - ・ 抗菌薬原薬国産化支援助成金助成要綱を制定
 - ・ 抗菌薬原薬国産化支援基金の実施に関する規程の制定
 - ・ 抗菌薬原薬国産化支援基金の管理及び運用に関する医薬健栄研達の制定
- 令和5年3月27日
 - ・ 抗菌薬原薬国産化支援基金造成完了
- 令和5年4月1日
 - ・ 経済安全保障基金管理課を設置

上記の通り、令和5年度に本格的に開始される抗菌薬原薬国産化支援に向けて令和4年度より着実に準備を進めてきた。当初より予定されているスケジュールに沿って特段の遅れなく業務を遂行した。

健康と栄養に関する事項

B. 健康と栄養に関する事項

1. 国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・ 開発的研究に関する事項

- (1) 栄養・食生活及び身体活動の実態に関する調査及び研究
- (2) 栄養・食生活及び身体活動が健康に及ぼす影響に関する
調査及び研究

1. 国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究に関する事項

(1) 栄養・食生活及び身体活の実態に関する調査及び研究

(2) 栄養・食生活及び身体活動が健康に及ぼす影響に関する調査及び研究

評価軸

- ①研究成果の科学的意義（独創性、革新性、社会性、発展性）が十分であるか。ガイドライン策定や社会実装施策に活用されるエビデンスの構築がなされているか。
- ②研究成果が国際的な水準に達しているか。国際機関、国際学会との連携によるものか。
- ③研究手法が国内外の健康寿命延伸に必要な課題を明確に抽出し、政策的課題、社会的ニーズに対応しているか。成果が時宜を得ているか。

評価指標

- ・ 独創性、革新性、発展性、社会性
- ・ 国際水準の研究の実施状況
- ・ 国の政策、社会へ与えるインパクト
- ・ 外部資金獲得件数
- ・ 国際共同研究実施数

モニタリング指標

論文発表件数（①②③）、内、国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数（①②③）、内、ガイドライン等に貢献した論文数（①②③）
* レビュー論文での引用やガイドラインでの引用

主な業務実績等

(1) 栄養・食生活及び身体活動の実態に関する調査及び研究

- 2007-2019年の国民健康・栄養調査に参加した成人の調査結果を用い、主な摂取源別に見た食塩摂取量の年次推移を解析した結果、40歳以上では、男女ともに調味料からの食塩摂取量が減少していたにも関わらず、20～39歳では、男女ともに調味料からの食塩摂取量が減少していないことを明らかにし、論文発表を行った。（受託研究1件、論文発表1件、学会発表1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 国民健康・栄養調査でも用いられている「家庭食」の定義を明確にするため、食事摂取量・食事の質との関連を調べた研究における「家庭食」の定義と評価方法についてスコーピングレビューを実施した。抽出された40報の論文から、調査対象者の認識によらずに定義している論文ほど研究の質が高いことを明らかにし、論文発表を行った。（競争的資金1件、論文発表1件、学会発表1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 全国規模の身体活動評価システムと活動量計による調査により、COVID-19緊急事態宣言下の活動量・座位行動・睡眠の変化について研究を実施し、論文発表を行った。（論文発表1件、学会発表1件）（身体活動研究部）
- 地域コホート研究により、女性の体組成とメタボリックシンドローム発症の関係、（NEXIS）、フレイル評価指標の妥当性検証、フレイルと死亡の関係、エネルギー摂取量と死亡の関係、生活空間移動（LSA）と死亡の関係（以上4報は亀岡）等について明らかにし、論文発表を行った。（競争的資金1件、論文発表5件）（身体活動研究部）
- 13機種の手活動量計の歩数比較を実施し、活動量計から得られた歩数の平均は、最大2500歩/日の差があるが自由生活の活動量計同士の歩数は強く相関していること示された。また、手首に装着した活動量計は、両条件で腰およびポケット装着よりも有意に高いことを明らかにした。また、本結果に基づき、国民健康・栄養調査の歩数計測定の妥当性に関わる作業を行った。（競争的資金1件、論文発表1件、学会発表1件）（身体活動研究部）
- 令和4年度において、健常ヒトマイクロバイオーム情報基盤構築のためのサンプリングを、約1890名行った。（競争的資金3件、論文発表2件、学会発表1件）（身体活動研究部）
- 安定同位体を用いた国際共同研究において、ヒトの身体における環境やライフスタイル別の水の代謝量をより正確に算出することを可能とし、論文をScience誌に発表した。（国際共同研究1件、論文発表1件、学会発表1件）（身体活動研究部）

主な業務実績等

- たんぱく質必要量等の新手法の開発に資する研究を行い評価法の確立を行った。（競争的資金1件、学会発表1件）（栄養・代謝研究部）
- 食事リズムの違いが血糖値に及ぼす影響について、夜型食生活の血糖値の経時的变化に着目し、食事リズムが血糖値に及ぼす要因について検討を行った。（競争的資金1件、論文発表2件）（栄養・代謝研究部）
- 概日リズムや代謝応答の個人差に着目した生活習慣病等の疾病予防に資する研究について、104名の自由生活条件下での7日間の持続血糖値モニタリングから、時間的要素と生活習慣等との関連を検討し、日常生活下で血糖値の高い状態の時間帯がある者が一定の割合で存在しており、さらには、食事時間は血糖調節と関連する可能性が示唆された。（競争的資金1件、論文発表1件、学会発表3件）（栄養・代謝研究部）
- エネルギー代謝を含む健康指標の変動要因を明らかにするための検討において、エネルギー排泄率（消化・吸収率）は食事量によって調節される可能性がある。過食時にエネルギー排泄率が低下する可能性が示唆された。（競争的資金1件、学会発表4件）（栄養・代謝研究部）
- 国民健康・栄養調査における栄養摂取状況調査手法の見直しに向けた基盤的研究（厚生労働科学研究費）において、自治体の調査担当者からのヒアリングや文献レビューに基づき、今後の栄養摂取状況調査方法のあり方について提言を行った。（競争的資金1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 日本食品標準成分表2020年版における食物繊維の分析方法の更新が、食物摂取量推定値に与える影響を検討し、学会誌で結果を発表した。（競争的資金1件、論文発表1件、学会発表1件）（食品保健機能研究部）
- 国民健康・栄養調査における栄養摂取状況調査手法の見直しに向けた基盤的研究（厚生労働科学研究費）において、提言を行った。（再掲）（栄養疫学・食育研究部）

主な業務実績等

(2) 栄養・食生活及び身体活動が健康に及ぼす影響に関する調査及び研究

- 疾患予防のための身体活動量を明らかにする研究を実施し、サルコペニア予防の最適歩数は一日あたり約8,000歩であることを明らかにし、論文発表を行った。(論文発表1件)(身体活動研究部)
- 日本人集団を対象とした身体活動と各種健康に関する研究において、日常の歩数が多い人ほど骨格筋細胞の質(PhA)が高く、運動習慣を有する人ほどPhAは高値を示した。一方で、実施している運動の種類によるPhAの違いは見られなかった。また、65歳以上高齢者8,388名を対象にした中高強度身体活動と座位行動時間を質問票で5.3年間の追跡調査を実施した結果、中高強度身体活動が800分/週以下、座位行動時間が500分/週以下では、総死亡率との間に強い量反応関係があることを明らかにし、論文発表を行った。(論文発表2件、学会発表2件)(身体活動研究部)
- ライフコースや社会要因も考慮した非感染性疾患リスク管理に関する国際共同研究では、世界の小児と思春期の若者の身長・BMIの都市農村格差に関する共著論文をNatureに発表した。(国際共同研究1件、論文発表1件、ガイドライン作成1件、メディア報道)(国際栄養情報センター)
- AI技術を利用したデータ解析フローを構築し、吹田スタディ(循環器病研究センター)、米国健康栄養調査(NHANES)等に適用して、循環器系疾患に関わる新たな重要指標、リスクスコアを抽出することで、疾患予防・予測に向けた指標提案の示唆が得られた。
- 健栄研の新宿コホート(NEXISコホート)データを利用して、ILSIプロジェクトと連携のもと、食事調査項目と腸内マイクロバイオームの多様性の関連についてデータ解析を行い、腸内マイクロバイオームの多様性維持のための食生活の提案に向けた示唆が得られた。
- SIP/NEDO PJにおいて、深層学習技術を利用して、DNA・アミノ酸配列情報から酵素機能アノテーション技術を開発し、webツールとして実装、公開することで、国内外の大学・企業からの酵素探索依頼に対応した。
- ILSI PJ、JST共創の場PJを推進し、今後の研究成果に関して、健都エリアでの社会実装研究への展開について検討を行った。
- 国際協力外国人研究者招へい事業(マレーシア国民大学)をもとに共同研究を継続した。(競争的資金5件、国際共同研究1件、論文発表6件、学会発表15件)(AI栄養)
- ハーブサプリメント成分の安全性評価を目的とし、肝臓毒性及びCYP3A4誘導を標的としたHepG2細胞における安全性評価系の開発を行った。(論文発表1件)(食品保健機能研究部)

健康と栄養に関する事項

B. 健康と栄養に関する事項

2. 栄養・食生活及び身体活動に関する指針作成、社会実装、 政策提言に向けた研究に関する事項

- (1) 健康寿命延伸のための食事・身体活動等指針の策定に
資する研究
- (2) 環境整備を含めた食事・身体活動等指針や確かな健康情報
に関する社会実装に資する研究

2. 栄養・食生活及び身体活動に関する指針作成、社会実装、政策提言に向けた研究に関する事項

(1) 健康寿命延伸のための食事・身体活動等指針の策定に資する研究

(2) 環境整備を含めた食事・身体活動等指針や確かな健康情報に関する社会実装に資する研究

評価軸

- ①エビデンスに基づいたガイドライン策定、社会実装施策に貢献しているか。
- ②研究成果が国際的な水準に達しているか。研究成果がSDGsの達成等、地球的課題へ裨益するか。
- ③成果や取組が国の指針や社会ニーズと適合しているか。

評価指標

- ・ガイドライン策定への貢献度
- ・社会実装施策への貢献度
- ・外部資金獲得件数

モニタリング指標

論文発表件数（①②③）、内、ガイドライン等における引用論文数（①②③）、内、策定に貢献したガイドライン等の数または項目数（①②③）、社会実装施策等への貢献数（①②③）

主な業務実績等

(1) 健康寿命延伸のための食事・身体活動等指針の策定に資する研究

- 食事摂取基準の策定に資する研究において、総たんぱく質の摂取量が多いほど肺炎のリスクが有意に少ないことを明らかにし、学会発表を実施。日本人において、血中ビタミンD値と全がん・大腸がんリスクとの関連は有意ではないことを明らかにし、学会発表を行った。（競争的資金1件、論文発表1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 経済状態における食事状況把握のため、25000人の調査からコロナ禍における食費不足の要因を検討した。（競争的資金1件、論文発表1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 1,823名の食事調査票より、健康食品及び市販薬等565製品について、健康食品栄養成分データベースを作成した。（競争的資金1件、学会発表1件）（食品保健機能研究部）
- 日本食品標準成分表2020年版における食物繊維の分析方法の更新が、食物摂取量推定値に与える影響を検討し、学会誌で結果を発表した。（競争的資金1件、論文発表1件、学会発表1件）（再掲）（食品保健機能研究部）
- 健康づくりのための身体活動基準2013（アクティブガイド）改定のための身体活動指標や座位行動指標に関するレビューを行った（競争的資金1件）（身体活動研究部）
- 東日本大震災被災者大規模コホート調査等を分析の結果、災害時の食事（主に魚介類）が健康障害リスクを軽減すること等を明らかにし、国際誌で発表した。（競争的資金6件、論文発表10件、学会発表26件）（国際栄養情報センター）

(2) 環境整備を含めた食事・身体活動等指針や確かな健康情報に関する社会実装に資する研究

- ライフステージ別の健康課題についての調査を実施し、学童期のスクリーンタイムと体力の関係、労働者におけるプレゼンティーズムと腰痛、睡眠障害の関係、地域在住住民における運動器疾患とメタボリックシンドロームの関係について明らかに論文発表を行った。（論文発表3件）（身体活動研究部）
- 減塩目標達成による将来の循環器疾患予防効果と医療費抑制効果をシミュレーションモデルで予測し論文発表を行った。（論文発表2件、学会発表3件）（国際栄養情報センター）
- 日本災害食と宇宙日本食の認定基準要求事項を質的分析にて比較し宇宙食が災害食へ展開できる可能性を国際誌で発表した。（競争的資金3件、論文発表1件、学会発表14件）（国際栄養情報センター）

主な業務実績等

- 2025年大阪・万博大阪パビリオンへアドバイザーとして、協力。健都での産学官イノベーションステージでの講演・パネルディスカッション等での産学兼連携や、NIBIOHN公式twitter災害×宇宙の取り組みについて発信等の取組を実施。（メディア報道48件（国際栄養情報センター）
- また、令和4年度パキスタンの洪水や、トルコ・シリア地震の後方支援を実施。具体的には、災害食での献立作成・調整（ハラール対応、腎臓病食、糖尿病食）、Zoomを使用した後方支援、食事アセスメントシートの提供を行った。（ガイドライン作成1件）（国際栄養情報センター）
- 国際がん研究機関（IARC）、国立がん研究センターと共同で「血中ポリフェノールと結腸がんリスク関連」についての論文発表および「血中ポリフェノールの再現性」に関する論文投稿を行った。また、昨年度新規に研究費を獲得し、SDGs達成のために環境と健康両方に配慮した食環境づくりを提案するため、IARC、国立がん研究センター、東邦大学と連携し「食品の生物多様性と全死亡リスクとの関連」についての研究を開始した。日本全国6つのナショナルセンターが参画しているプロジェクトにおいて、国立長寿医療センター等と共同で「たんぱく質摂取とフレイルの有病率」についての研究も行った。（競争的資金1件、国際共同研究3件、論文発表1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 自然に健康になれる食環境構築に向けて、市販包装食品の減塩の有用性を検証するために、まず、日本人のナトリウム摂取量に寄与する食品の中で、販売量の多い製品を特定し、メーカーのホームページからの情報収集によりナトリウム含有量データベースを開発した。さらに、国民健康・栄養調査のデータを用いて、開発したナトリウムデータベースを用いて、食塩摂取量を算出し、製品のナトリウム含有量を中央値から25%台に低下させた場合の国民の食塩摂取量をシュミレーションした結果、男性で-0.8g/日、女性で-0.7g/日の減少が見込めることを明らかにした。（受託研究1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 「健康食品」の安全性・有効性サイトのリニューアルを行い、専門家だけでなく、一般者向けのサイトの設置や、スマートフォン利用者向けのニーズへの対応等を行った。（競争的資金1件）（食品保健機能研究部）
- 効果的な情報提供方法に関し調査研究を実施し、効果的なベネフィットリスクコミュニケーション推進に寄与した。（競争的資金2件、論文発表8件、学会発表3件）（食品保健機能研究部）

健康と栄養に関する事項

B. 健康と栄養に関する事項

3. 国際協力・地域連携に関する事項

- (1) 持続可能な社会に向けた国際協力
- (2) 地域社会との連携による共同研究の実施

3. 国際協力・地域連携に関する事項

(1) 持続可能な社会に向けた国際協力

評価軸

- ①研究成果の科学的意義（独創性、革新性、発展性）が十分であるか。研究成果がSDGsの達成等、地域的課題への裨益するか。
- ②取組がアジア太平洋地域の研究ネットワーク強化に資するものとなっているか。
- ③アジア太平洋諸国の健康栄養政策への貢献がなされているか。

評価指標

- ・ 研究ネットワークを活用した共同研究の実施状況（①②③）
- ・ WHO等国际機関並びに海外の保健政策担当者及び研究者との連携状況（①②③）
- ・ 国際シンポジウム等の開催状況
- ・ 「若手外国人研究者招へい事業」に基づく共同研究件数（①②③）

(2) 地域社会との連携による共同研究の実施

評価軸

- ①研究成果の科学的意義（独創性、革新性、発展性）が十分であるか。
- ②研究成果が国際的な水準に達しているか。
- ③研究成果や取組が地域住民の健康寿命延伸に貢献するものとなっているか。
- ④研究成果が国の政策への提言に発展可能なものとなっているか。

評価指標

- ・ 地域の研究機関及び自治体との連携による共同研究の実施状況（①②③④）
- ・ 地方公共団体の検討会への委員派遣状況（①②③④）
- ・ 共同研究等件数（①②③④）

主な業務実績等

(1) 持続可能な社会に向けた国際協力

- 令和3年度国際協力外国人研究者招へい事業の研究者2名（モンゴル・マレーシア）との共同研究により持続可能で健康的な食環境に関する研究の学会発表と論文発表を行った。（共同研究件2件、学会発表2件、論文発表2件）（国際栄養情報センター）
- 令和4年度国際協力外国人研究者招へい事業による研究をカンボジアと中国の各1名に実施した。また、「栄養と身体活動に関するWHO協力センター」の3期目が承認された。令和5年度に開催するアジア栄養ネットワークシンポジウムを含め、栄養担当官との協議を行いながら行動計画に沿って具体的活動を進めていく。（国際栄養情報センター）

(2) 地域社会との連携による共同研究の実施

- 大阪府健康格差の解決プログラム促進事業として、平成30年度から継続して、働く世代からのフレイル予防の事業を実施している。フレイルについての啓発などを実施し、中高齢者で自身の体重の認識に誤差がある人は低筋量である可能性が高いことを明らかにした。（共同研究件1件、論文発表1件）（身体活動研究部）
- 研究機関とのデータ連携と解析基盤の構築を行い、国立長寿研究センターの物忘れ外来の患者のデータベース化、九州大学の研究室が主催している医療介護レセプトを中心としたデータベース研究に参画し、論文発表を行った。（競争的資金2件論文、発表2件、学会発表1件）（身体活動研究部）
- AI技術を利用したデータ解析フローを構築し、吹田スタディ（循環器病研究センター）、米国健康栄養調査（NHANES）等に適用して、循環器系疾患に関わる新たな重要指標、リスクスコアを抽出することで、疾患予防・予測に向けた指標提案の示唆が得られた。（再掲）（AI栄養）

健康と栄養に関する事項

B. 健康と栄養に関する事項

4. 法律に基づく事項

- (1) 国民健康・栄養調査の実施に関する支援及びその基盤整備の推進
- (2) 収去試験等に関する業務並びに関連業務及び研究

4. 法律に基づく事項

(1) 国民健康・栄養調査の実施に関する支援及びその基盤整備の推進

評価軸

- ①より精度の高い集計が行われたか、調査の高度化が図られたか。
- ②遅滞なく、着実に集計作業が行われたか、専門的・技術的な支援を行ったか。
- ③関係省庁や地方公共団体の政策ニーズに対応したか。

評価指標

- ・集計作業の効率化、調査の高度化に資する具体的な取組事例（①②③）
- ・技術的支援の状況（①②③）
- ・関係省庁や地方公共団体の検討会への委員派遣状況（①②③）
- ・外部資金獲得状況（①②③）

(2) 収去試験に関する業務並びに関連業務及び研究

評価軸

- ①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たか。
- ②法定業務が指定の期間内に着実に報告されるか。
- ③関係省庁における施策に寄与しているか。

評価指標

- ・精度管理試験等、技術的支援の状況（①②③）
- ・関係省庁や地方公共団体の検討会への委員派遣状況（①②③）
- ・外部資金獲得状況（①②③）

主な業務実績等

(1) 国民健康・栄養調査の実施に関する支援及びその基盤整備の推進

- 令和4年国民健康・栄養調査再開実施（令和2～3年は中止）の支援として、栄養摂取状況調査結果入力専用サイト「食事しらべ」を改修し、運用マニュアル等を公開するとともに、調査に関する問い合わせ対応を行い、調査の効率化ならびに標準化に努めた。また、調査の集計・解析を実施した。（共同研究1件）（栄養疫学・食育研究部）○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。（A I 栄養研究）
- 厚生労働省からの受託事業である健康日本21（第2次）分析評価事業で運営している専用サイトで国民健康・栄養調査における主要な結果の公表、国民健康・栄養調査データを使用した研究論文の紹介、諸外国の栄養政策について整理し、紹介を行っている。（共同研究1件）（栄養疫学・食育研究部）
- 国民健康・栄養調査の機能強化及び技術的支援として、自治体担当者に向けた講演の実施、自治体栄養士等に向けたセミナーを開催した。（栄養疫学・食育研究部）
- 国民健康・栄養調査における栄養摂取状況調査手法の見直しに向けた基盤的研究（再掲）（厚生労働科学研究費）において、提言を行った。（栄養疫学・食育研究部）

(2) 収去試験に関する業務並びに関連業務及び研究

- 収去試験については、令和4年度は実施されなかったが、その前段階として、特定保健用食品等の買上調査を実施した。また、許可試験1件を適切に実施した。（共同研究1件）（食品保健機能研究部）
- 特別用途食品（とろみ調整用食品）の許可試験方法の試験室間における結果の再現性を明らかとし、より適切な評価を可能とする改正通知発出に貢献した。（再掲）（食保健機能研究部）
- 粉乳を検体とした外部精度管理調査（89機関参加）を実施した。また、過去の調査結果について国際学会で発表を行った。（共同研究1件、学会発表1件）（食品保健機能研究部）
- 「特別用途食品の許可等にかかる委員会（厚生労働省）」「食品成分委員会（文部科学省）」「葉酸におけるHPLC法の適応食品プロトコルの確立に係る基礎資料の作成業務（消費者庁）」等に専門家として参加して助言を行った。（食品保健機能研究部）
- 特定保健用食品の申請資料の精査及び審査等に関して、内閣府消費者委員会新開発食品評価第一調査会及び新開発食品調査部会に参考人として参加し、安全性・有効性及び食品分析について、専門手・技術的な助言を行った。また、内閣府食品安全委員会（新開発商品専門調査会）に専門委員として参加し安全性について助言を行った。（食品保健機能研究部）

▶ 背景・社会的意義等

- データベース、AI、シミュレーション技術を融合し、健康・栄養研究のDXと効率化に貢献
- JST/SIP/NEDOなどの国策に合わせたプロジェクトへの参画と推進
- データやAIモデル共有に基づく、社会ニーズに応じた産学官連携と人材育成の推進
- 情報科学と生物学・化学・栄養学との異分野融合的な学術基盤を構築

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- AI技術を利用したデータ解析フロー開発と循環器系疾患の予測に向けた重要指標抽出
- 健康・栄養と腸内マイクロバイオームのデータ解析と知識整理
- SIP/NEDO PJにおいて、代謝モデル、酵素探索技術と予測ツールの開発
- ILSI Japan・AI栄養機能PJ、JST・共創の場PJ他との産官学連携・共同研究を推進
- 国際協力外国人研究者招へい事業（マレーシア国民大学）をもとに共同研究を実施
- 医薬品と健康食品の相互作用情報の抽出と検索ツール開発

▶ ポイント

- 循環器系疾患やフレイル予防・予測に向けた新たな指標の提案
- 健康・栄養と腸内マイクロバイオームの関係性の理解
- 予測・検索ツール公開による国内外の大学・企業からの解析依頼
- ILSI Japan・AI栄養機能PJのWG推進と人材育成（参画企業：12社）
- 国際協力による共同研究の推進と持続的な展開

▶ 背景・社会的意義等

○国民健康・栄養調査研究室：法定業務として国民健康・栄養調査の集計・解析を行うとともに、国及び地方自治体等の健康・栄養調査の推進に対する提言や技術的支援を行う。また、国及び地方自治体等の施策の推進に資するため、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を行う。

○栄養疫学研究室：環境への負荷低減に配慮した長寿社会の形成に向け、国内外の研究機関と連携し、大規模データを用いて、栄養・食生活と疾病の発症リスク・重症化リスクに関する栄養疫学研究を行う。

○栄養ガイドライン研究室：栄養・食生活に関するガイドライン策定・改定に資する調査研究を行い、課題を抽出し研究を推進する。世代・社会経済状況を踏まえた食事摂取基準等のガイドラインの普及のために、実態の調査をすすめる。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

○行政の栄養施策に反映するための研究やエビデンス整理等の研究を実施し、論文発表を行った。

○国際がん研究機関（IARC）、国立がん研究センターと共同で「血中ポリフェノールと結腸がんリスクの関連」についての論文を発表した。

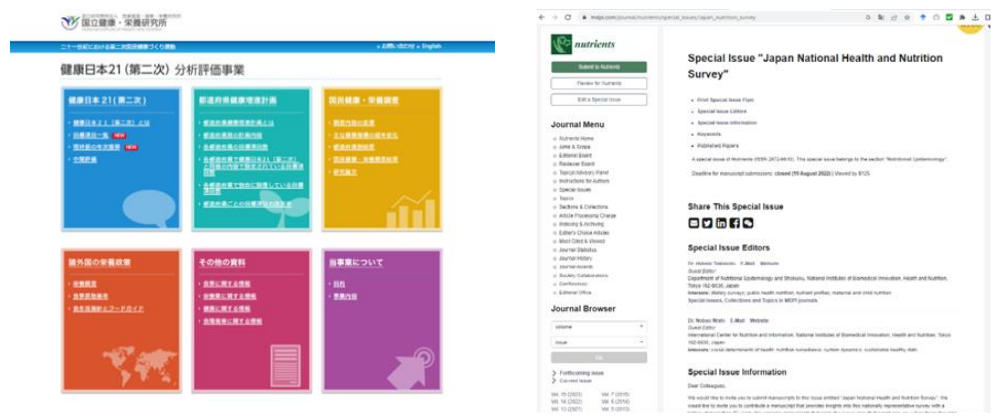
○栄養・食生活に関するガイドライン策定・改定に資する調査研究を行い、課題を抽出し研究を推進した。

▶ ポイント

○国民健康・栄養調査の精度向上や円滑な実施のため、栄養摂取状況調査の今後の在り方について提言を行った。

○コーヒー由来のポリフェノール（ジヒドロカフェ酸、フェルラ酸、およびカフェ酸）の血中濃度が高いほど、結腸がんリスクが低いことを明らかにした。

○診療ガイドラインにおける栄養素のガイドラインのあり方（普及の程度）の検討を行った。



https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special_issues/Japan_nutrition_survey

▶ 背景・社会的意義等

- 法定業務として国民健康・栄養調査の集計・解析を行うとともに、国及び地方自治体等の健康・栄養調査の推進に対する提言や技術的支援を行う。
- 国及び地方自治体等の施策の推進に資するため、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を行う。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 3年ぶりに実施された令和4年国民健康・栄養調査の実施の支援及び集計・解析業務を行った。
- 国民健康・栄養調査結果の「見える化」を行い、健康日本21（第二次）分析評価事業の専用サイトで情報発信した。
- 行政の栄養施策に反映する解析やエビデンス整理等の研究を実施した。

▶ ポイント

- 国民健康・栄養調査の精度向上や円滑な実施のため、栄養摂取状況調査の今後の在り方について提言を行った。
- 健康日本21（第二次）の推進に資する事業として、国民健康・栄養調査結果の見える化により、一般国民、専門家や自治体担当者への普及利用が図られた。
- 次期国民健康づくり運動プラン策定に向けた集計・解析を実施した。



▶ 背景・社会的意義等

- 国民一人ひとりが健やかで心豊かに生活できる活力ある社会を実現し、社会保障制度を持続可能なものとするためには、平均寿命を上回る健康寿命の延伸を実現することが必要です。
- 栄養疫学研究室では、環境への負荷低減に配慮した長寿社会の形成に向け、**国内外の研究機関と連携し**、大規模データを用いて、栄養・食生活と疾病の発症リスク・重症化リスクに関する栄養疫学研究を行っています。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 日本全国6つのナショナルセンターが参画しているプロジェクトにおいて、国立長寿医療センターセンター等と共同で「たんぱく質摂取とフレイルの有病率」についての研究を開始しました。 国際がん研究機関（IARC）、国立がん研究センターと共同で「血中ポリフェノールと結腸がんリスクの関連」についての論文を発表しました。
- R4年度、新規に研究費を獲得し、IARC、国立がん研究センター、東邦大学と連携し「食品の生物多様性と全死亡リスクとの関連」についての研究を開始しました。
- その他、図に示した計4つの研究が現在進行中です。

▶ ポイント

- コーヒーに多いジヒドロカフェ酸、フェルラ酸、およびカフェ酸の血中濃度が高いほど、結腸がんリスクが低いことが明らかとなり、これらのポリフェノールの摂取が結腸がん予防効果を示唆する結果となりました。
- 来年度は現在行っている研究の論文化を進め、産官学連携プロジェクト等にも取り組んでいきたいと考えています。



▶ 背景・社会的意義等

- 食事摂取基準は、国民健康・栄養調査その他の健康の保持増進に関する調査及び研究の成果を分析し、その分析の結果を踏まえ、食事による栄養摂取量の基準として定めるものである。
- 栄養・食生活に関するガイドライン策定・改定に資する調査研究を行い、課題を抽出し研究を推進する。
- 世代・社会経済状況を踏まえた食事摂取基準等のガイドラインの普及のために、実態の調査をすすめる。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- B2. (1) ア-1 食事摂取基準や食品ベースの食事ガイドラインに資する調査・研究を行う。
食事摂取基準の策定に資する研究の実施
研究の他、健康寿命延伸のための食品に関する提言策定に資する科学的根拠の収集整理と情報提供の実施
- B2. (2) ア-1 世代、社会経済的な状況も踏まえた食事摂取基準や身体活動基準等の指針の普及・実装に資する研究を行う。
食事摂取基準の普及・実装に資する研究を行う

▶ ポイント

- 科学的根拠の整理から課題抽出、研究への展開を行う。
- 同時に現行のガイドラインがどのように普及しているかを把握し、食事摂取基準の基準値を満たすことができない可能性のある集団に対する検討を深める調査研究を実施する。



▶ 背景・社会的意義等

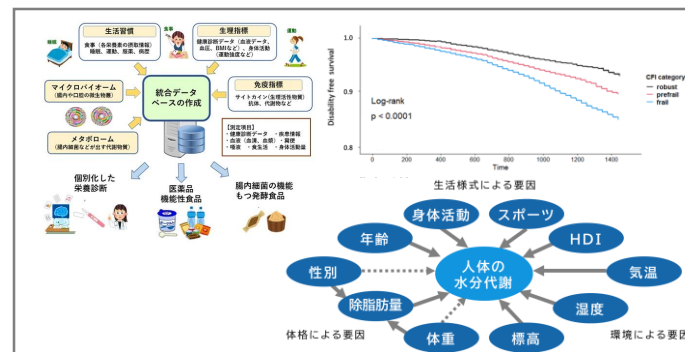
- 高齢社会を迎えた本邦において、健康寿命延伸を図るために生活習慣病やフレイルの関連要因（特にヒトの行動や生活習慣との相互作用の解明）と社会実装が急務である。
- 国民の身体活動の実態を把握し、『時代にあった身体活動のガイドライン（基準・指針）』を策定すること、および、ガイドラインを社会実装することが求められている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 運動ガイドラインの策定・改定、身体活動評価の妥当性検証を通じて、国民の身体活動・運動習慣の向上を促し**国民の健康増進**に貢献
- ヒトの行動や生活習慣が健康に与える影響を明らかにすることによる**国民の疾病予防**、フレイルの要因解明・社会実装によるフレイル予防による**国民の健康寿命延伸**に貢献
- 健常ヒトマイクロバイオーム情報基盤構築及び、宿主の生活習慣と腸内細菌が健康に与える影響を明らかにすることで、**個別化医療**へ貢献

▶ ポイント

- 日本人を対象に身体活動・歩数・運動と健康に関するエビデンスを報告
- 『水の代謝回転』に注目し、水の必要量を定めるための生理学的発見
- 健常ヒトマイクロバイオームデータベースの構築と宿主と腸内細菌叢との関連の解明
- 研究機関とのデータ連携を行い、レセプトからのフレイル評価法の確立



▶ 背景・社会的意義等

ヒトの行動や生活習慣（栄養や身体活動）が疾病発症に関与することが知られているが、これらの相互的作用についてはエビデンスが不足している。ヒトの生活習慣因子だけでなく、遺伝的要因やヒト腸内細菌叢を含めた相互的作用がヒトの健康や疾病に与える影響について明らかにするために、日本人におけるこれらの情報基盤を構築し、これらの関連を明らかにすることでヒトの健康の維持・増進、さらには、個別化医療の実現に貢献する。

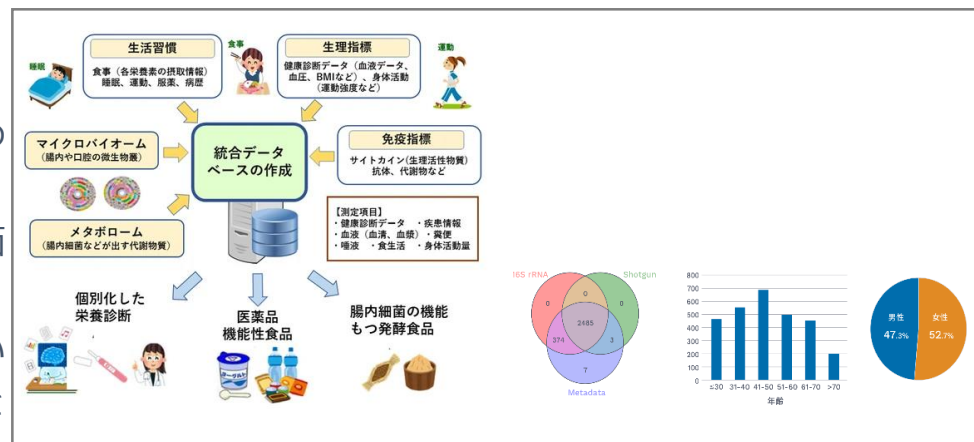
また、身体活動評価法の妥当性を検証し、身体活動に関するエビデンス構築に寄与する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 疾患予防のための身体活動量を明らかにすること
- 身体活動評価方法に関するエビデンスを構築すること
- 健常ヒトマイクロバイオーム情報基盤構築を行い、ヒトの生活習慣と腸内細菌との関連についてのエビデンスを報告すること

▶ ポイント

- 大規模疫学データを用いて、サルコペニア予防のための最適歩数について明らかにした
- 複数の活動量計を用いて、歩数を比較し、身体活動評価法の確立に寄与した
- 健常ヒトマイクロバイオームデータベースの構築を行い、これらのデータを用いて、ヒトと腸内細菌叢との関連を明らかにした



▶ 背景・社会的意義等

- 定期的な身体活動は、世界の死亡者数の4分の3近くを占める非感染性疾患（NCDs）の予防・管理に寄与する。
- しかしながら、定期的な身体活動は、社会を取り巻く環境の変化によって、近年大きく減少している。
- 国民の身体活動の実態を把握し、『時代にあった身体活動のガイドライン（基準・指針）』を策定すること、および、ガイドラインを社会実装することが求められている。
- 加えて、『身体活動と栄養の両面を考慮したガイドライン』の策定も見据える必要がある。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- COVID-19緊急事態宣言下の身体活動・座位行動・睡眠の変化を明らかにする
- 日本人集団を対象とした身体活動と各種健康に関するエビデンスを報告する
- 身体活動基準2013の改定作業に寄与すること
- 身体活動レベル別の水の必要量を定めるための基礎となる生理学的発見を行う

▶ ポイント

- 全国規模の調査により、COVID-19緊急事態宣言下の身体活動・座位行動の変化を定量的に明らかにした
- 身体活動・歩数・運動と各種健康に関するエビデンスを報告し、身体活動基準の改訂作業に寄与した。
- 『水の代謝回転』に注目し、身体活動レベル別の水の必要量を定めるための基礎となる生理学的発見を行った



▶ 背景・社会的意義等

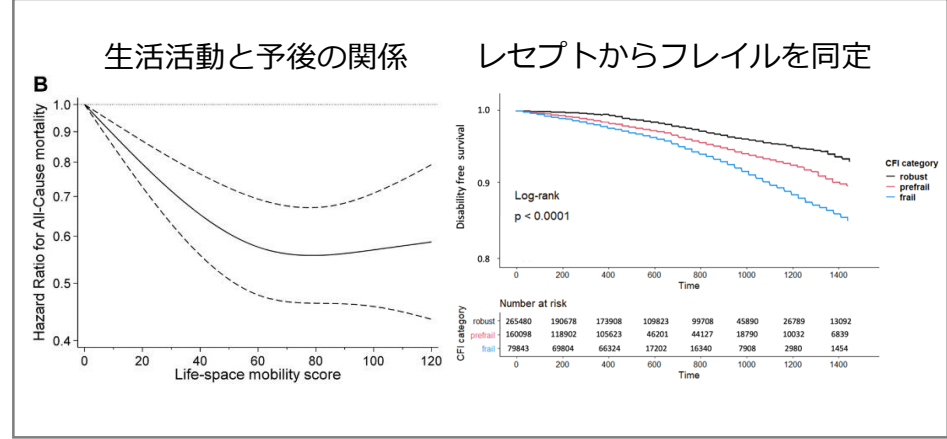
- 高齢社会を迎え健康寿命延伸に向けた取り組みが急務である。
- 健康寿命の延伸には、生活習慣病やフレイルと栄養・食生活及び身体活動との関係を明らかにし、社会実装に繋げることで予防活動が重要である。
- ライフステージによって健康課題は異なり、それらを明らかにすることで疾病予防に繋げる必要がある。
- 病院又は公的データ等のデータを統合・解析することで、新たな角度からの生活習慣病やフレイル予防を検討

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 自治体と連携したフレイル予防の実践
- 栄養・食生活及び身体活動と健康に関する疫学的研究
- ライスステージ別の健康課題の探索
- 研究機関とのデータ連携と解析基盤を構築することでの健康課題の探索

▶ ポイント

- 企業勤務者でのフレイルの該当割合を調査した
- 食事の質・生活空間と健康との関係を明らかにした
- ライフステージ毎の健康課題が学童期、中年期、高齢期において異なる課題があることを明らかにした
- 研究機関とのデータ連携を行い、認知症の予後の実態解明レセプトからのフレイル評価法の確立を行った



▶ 背景・社会的意義等

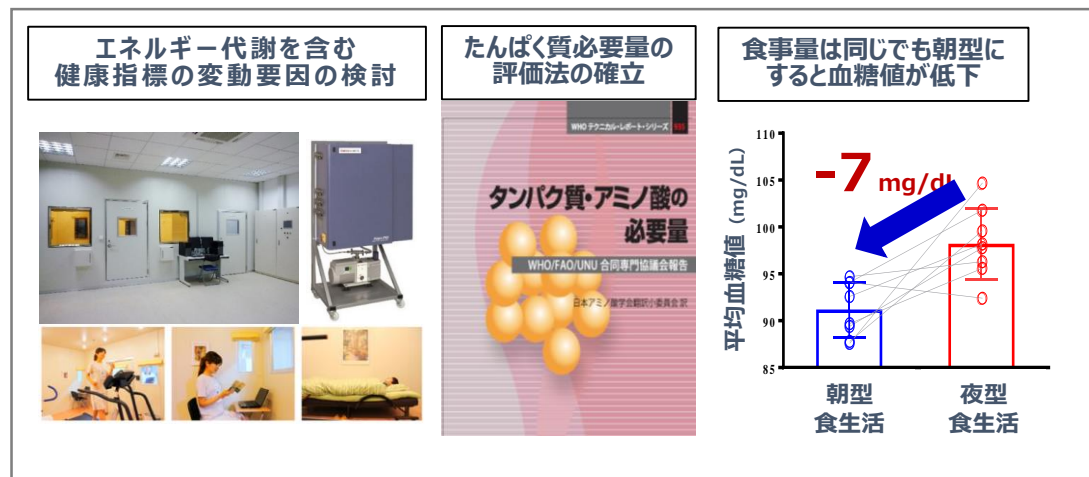
- 栄養ケアニーズの高い集団の健康の維持・増進のために有効なエネルギー必要量や身体活動レベル、主要栄養素の摂取法及びその理論的な背景について、提示する。
- 食事摂取基準や身体活動基準等のガイドラインの策定や改訂に資する研究を通して **国民の健康増進** に貢献
- 概日リズムや代謝応答の **個人差に着目した生活習慣病等発症予防に対する方策** を立て **国民の健康寿命延伸** に貢献する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 食事摂取基準の策定に資する研究としてたんぱく質の必要量の評価法の確立
- エネルギーバランスの変動要因（消化・吸収率）に関する研究
- 生活リズム（概日リズム）が健康指標に及ぼす影響に関する研究
- 食事誘発性熱産生亢進に有用な成分を探索可能な測定系を開発

▶ ポイント

- 食事摂取基準の策定に資する研究としてたんぱく質の必要量の評価法の確立を行った。
- 実験室条件と日常生活条件で食事時間と血糖変動との関連を明らかにした。
- エネルギーバランスの変動要因として消化・吸収率に着目し、個人差が大きいことと、食事によって消化吸収率が変動する可能性を示した。
- 肥満や生活習慣病発症予防のため、食事誘発性熱産生亢進に有用な食事の摂り方の可能性を示した。



▶ 背景・社会的意義等

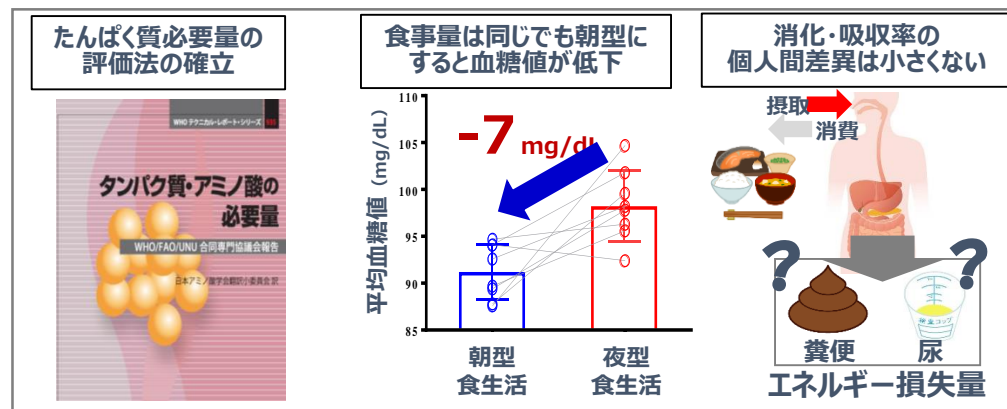
- 栄養ケアニーズの高い集団の健康の維持・増進のために有効なエネルギー必要量や身体活動レベル、主要栄養素の摂取法及びその理論的な背景について、提示する。
- 食事摂取基準や身体活動基準等のガイドラインの策定や改訂に資する研究を通して **国民の健康増進** に貢献
- 概日リズムや代謝応答の **個人差に着目した生活習慣病等発症予防に対する方策** を立て **国民の健康寿命延伸** に貢献する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- エネルギー必要量等の変動要因、エネルギー消費量の推定法に関する研究
- たんぱく質必要量の新手法の開発に資する研究
- たんぱく質の摂取が体組成（筋量）に及ぼす影響
- エネルギー必要量の変動要因（消化・吸収率）に関する研究
- 生活(概日)リズムに着目した生活習慣病予防に資する研究
- 若年女性のやせ形成と健康障害の主要因を抽出するための基礎的研究

▶ ポイント

- 食事摂取基準の策定に資する研究としてたんぱく質の必要量の評価法の確立を行った。
- 実験室条件と日常生活条件で遅い夕食における血糖調整との関連を明らかにした。
- エネルギーバランスの変動要因として消化・吸収率に着目し、個人差が大きいことと、食事によって消化吸収率が変動する可能性を示した。



▶ 背景・社会的意義等

○ 中長期目標

1. 国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究に関する事項

(2) 栄養・食生活及び身体活動が健康に及ぼす影響に関する調査及び研究の

イ. AI技術の導入も含めた、腸内細菌叢や概日リズムに着目した「健常ヒトマイクロバイオーム情報基盤の構築」を進め、生活習慣病やフレイル等の新たな予防法・重症化予防法の開発に資する研究を行う。

の達成のため、食事の摂取方法・内容、代謝についてエビデンスに基づく時間要因の検討を行い、肥満や生活習慣病発症予防・重症化予防法開発に資する研究を行い、国民の各個人の生活様式に合わせた健康寿命延伸に役立てる。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

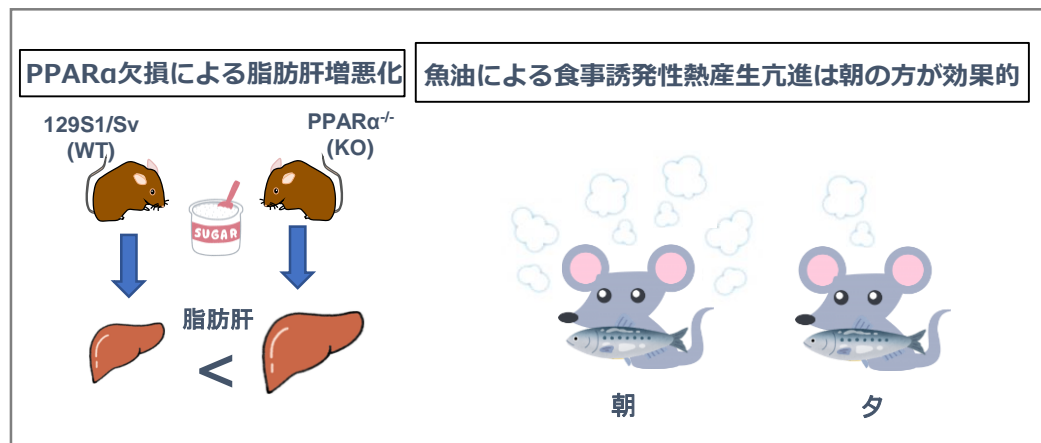
○ 概日リズムを示す糖・脂質代謝関連転写因子に関する研究

○ 肥満改善・予防のための食事誘発性熱産生亢進に関する研究

▶ ポイント

○ 脂質代謝関連転写因子欠損が糖からの脂質合成に影響を及ぼすことを明らかにした。

○ 肥満や生活習慣病発症予防のため、食事誘発性熱産生亢進に有用な食事の摂り方の可能性を示した。



▶ 背景・社会的意義等

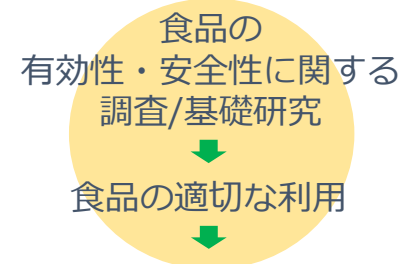
- 食品の栄養表示は、健康増進に資する食品を消費者が自ら選択するために重要な情報源である。栄養表示の信頼性を担保するために、法定業務を遂行し、そこで得られた知見等を基に食品栄養行政に資する調査・研究を実施する。
- 健康寿命の延伸に資するため、食事を踏まえた健康食品の適正利用に向けて、健康食品等に利用される素材及び成分について、利用実態を踏まえた健康影響評価に関する調査研究を実施し、エビデンスを構築する。
- 確かな健康食品情報を普及・社会実装するために、健康食品に関する正しい知識の普及と健康被害の未然防止及び拡大防止を目的に、公正で科学的な健康食品の情報を安全性・有効性情報データベースに収集・蓄積し、効果的に国民に提供する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 法定業務（収去試験・許可試験）を着実に遂行した。また、法定業務に準じたものとして買上調査と外部精度管理調査を実施した。特別用途食品（とろみ調整食品）の許可試験方法について、その信頼性を明らかとした。
- 肝臓毒性及びCYP3A4誘導を標的としたHepG2細胞における安全性評価系を開発した。また、健康食品及び市販薬等について健康食品栄養成分データベースを作成した。特定保健用食品の許可に係る業務に適切に対応した。
- 健康被害の未然防止及び拡大防止を目的とした被害情報データベースを含むサイトの充実化を行った。組織による情報フィルタリングの意義の検証等を行った。一方、素材情報データベース運営の再検討の必要性という課題が残った。

▶ ポイント

- 成果を基とした通知改正により、国が許可したとろみ剤が上市されるようになった。
- 簡便で安定した安全性評価系を開発することで、健康食品の利用による健康被害の未然防止に貢献した。
- 「健康食品」の安全性・有効性情報サイトのリニューアルおよびスマホ利用への対応。



▶ 背景・社会的意義等

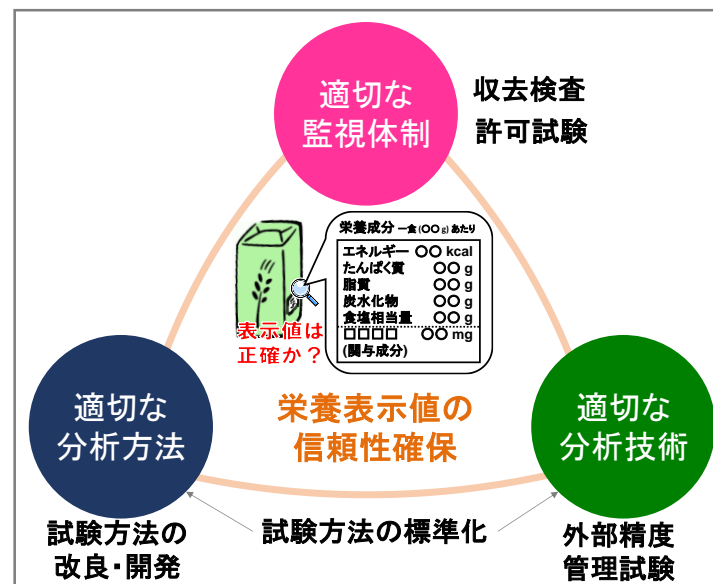
- 法令に基づく業務（収去試験・許可試験）及びそれに準じた業務（買上調査）を遂行することで、栄養成分表示値が適切であることを確認し、栄養表示の信頼性を担保する。
- 全国の栄養検査に係る分析機関に対して外部精度管理調査（技能試験）を提供し、検査精度の維持・向上に貢献する。
- 栄養成分等の分析方法の標準化や改良に関する研究を実施し、栄養成分表示値の信頼性向上に寄与する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 収去試験は実施されなかったが、トクホ等の買上調査（120品目）を実施した。許可試験（1件）を適切に実施した。
- 粉乳を検体とした外部精度管理調査（89機関参加）を実施した。また、過去の調査結果について国際学会で発表し、社会還元した。
- 特別用途食品（とろみ調整用食品）の許可試験方法の試験室間における再現性を明らかとし、より適切な評価を可能とする改正通知発出に貢献した（論文2）。
- 「特別用途食品の許可等に係る委員会(厚労省)」「食品成分委員会(文科省)」「葉酸におけるHPLC法の適応食品やプロトコルの確立に係る基礎資料の作成業務(消費者庁)」等に専門家として参加して助言を行った。

▶ ポイント

- とろみ調整用食品の改正通知発出に直接的に貢献し、当該特別用途食品の上市を可能とした。
- 日本食品標準成分表2020を基に栄養成分表示を行う際の適切な引用・参照方法について提案した（論文1、書籍1）



▶ 背景・社会的意義等

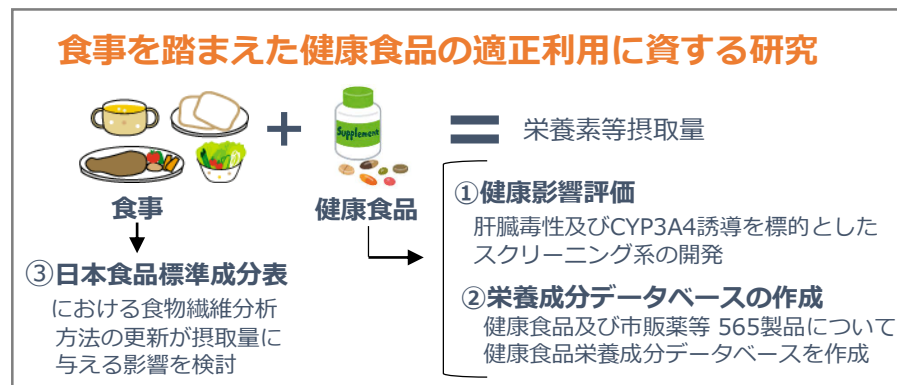
- ① 健康食品による健康被害が多数報告され、食品衛生法が一部改正された（平成30年公布）。健康食品による重篤な健康被害は肝機能指標の悪化が最も多いが、それらをスクリーニングするためのアッセイがない。
- ② 日本人の3割以上が健康食品を摂取しているが、健康食品の栄養成分を収載したデータベースが整備されていないため、健康食品の栄養素摂取量は食事調査結果に反映されていない。
- ③ 日本食品標準成分表2020年版において食物繊維の分析方法が更新されたが、摂取量推定値に与える影響は検討されていない。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- ① 肝臓毒性及びCYP3A4誘導を標的としたHepG2細胞における安全性評価系を開発し、サプリメント成分を評価した。
- ② 1,823名の食事調査票より、健康食品等 565製品について健康食品栄養成分データベースを作成した。
- ③ 総食物繊維は分析方法が更新された影響が大きく、七訂値では六訂値より平均で摂取量が3.0 g (23.2%) 高値であったことを明らかにした。
- ④ 【100%】 特定保健用食品の許可に係る資料精査や内閣府消費者委員会新開発食品調査部会等に適切に対応した。

▶ ポイント

- ① 簡便で安定した安全性評価系を開発することで、健康食品の利用による健康被害の未然防止に貢献した。
- ② 食事を踏まえた健康食品の適正利用にむけて、健康食品データベースを作成した。
- ③ 食品成分表による食物繊維摂取量の違いを明らかにした。
- ④ 消費者が食品を選択する際の安全性並びに自主的かつ合理的な食品選択の機会の確保に貢献した。



▶ 背景・社会的意義等

- 確かな健康情報を普及・社会実装するため、健康食品に関する正しい知識の普及と健康被害の未然/拡大防止を目的に、公正で科学的な健康食品の情報を安全性・有効性情報データベースに蓄積し、効果的に国民に提供する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 健康被害の未然防止及び拡大防止を目的とした被害情報データベースを含むサイトの充実化を行った。組織による情報フィルタリングの意義の検証等を行った。一方、素材情報データベース運営の再検討の必要性という課題が残った。

▶ ポイント

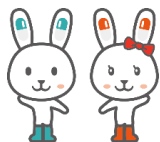
- 1. 研究成果を根拠とした通知改正により、疾病リスク低減表示制度が拡張された。
- 2. 「健康食品」の安全性・有効性情報サイトのリニューアルおよびスマホ利用者によるニーズへの技術的対応。

ポイント1

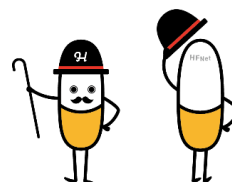
通知改正：申請に関する通知 | 特定保健用食品の表示許可等について
(平成26年10月30日 消食表第259号) ↓

「特定保健用食品の表示許可等について」の一部改正について
(令和4年8月31日 消食表第343号)

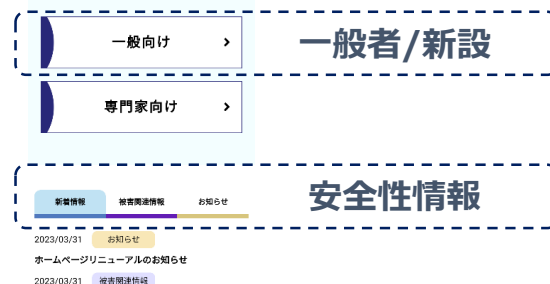
1. う蝕の疾病リスク低減表示の基準の考え方を新たに提示
2. 特定の保健の用途に係る表示の見直し



ポイント2



【スマホ画面】



▶ 背景・社会的意義等

- 持続可能で健康的な食環境に関する国際協力や共同研究によるグローバルヘルスへの貢献。
- 国民の健康と栄養に関する内外の研究連携や研究成果の発信によるグローバルヘルスへの貢献。
- 災害等の特殊環境時の栄養研究に関する研究成果の発信や災害時の後方支援によるグローバルヘルスへの貢献。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 外国人研究者招へい事業の実施や持続可能で健康的な食環境に関する国際共同研究を実施した。 ➡ 【国際栄養戦略研究室】
- 国民の生活習慣病リスクの統計データ解析や持続可能で健康的な食事に関する経済的評価研究を実施した。 ➡ 【国際保健統計研究室】
- 災害等の特殊環境下の食・栄養の課題解決に向けエビデンス創出によるガイドラインや後方支援活動等を実施した。 ➡ 【国際災害栄養研究室】

▶ ポイント

- 国際協力外国人研究者招へい事業の研修実施
- 「栄養と身体活動に関するWHO協力センター」の再指定を受け3期目の活動開始
- 日本人の持続可能で健康的な食事に関する医療経済的評価の実施
- 生活習慣病リスク解明に関する国際共同疫学研究に参加
- 災害後の健康問題の改善要因等の解明と国内外の災害への後方支援の実施

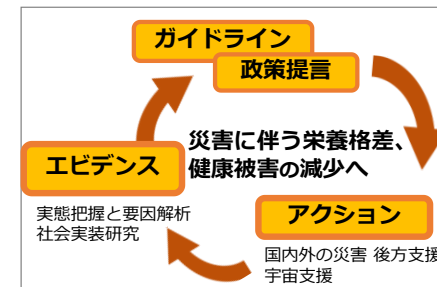
【国際栄養戦略研究室】
(WHO協力センター)



【国際保健統計研究室】



【国際災害栄養研究室】



▶ 研究背景・意義

- 持続可能で健康的な食環境に関する国際協力や共同研究によるグローバルヘルスへの貢献。
- アジア太平洋地域の研究者支援により、人材育成を含めた当地域における栄養学研究の発展に貢献。

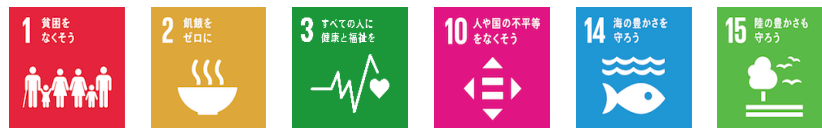
▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 国際協力外国人研究者招へい事業に関連する海外の研究機関と持続可能な食環境等に関する共同研究を実施：【90%達成】
成果：令和3年度の研究者招へい事業で研究者2名（モンゴル、マレーシア）と持続可能で健康的な食環境に関する共同研究を進め、その研究成果について学会発表と論文発表を行った。
- 国際協力外国人研究者招へい事業やアジア栄養ネットワークシンポジウムを実施し国際研究ネットワークの構築：【100%達成】
成果1：令和4年度の研究者招へい事業では研究者2名（カンボジア、中国）との共同研究を実施した。
成果2：「栄養と身体活動に関するWHO協力センター」として継続承認され、3期目の活動を開始した。
 アジア栄養ネットワークシンポジウムの開催など各行動計画に沿った具体的活動を進めた。
課題：・招へい事業等で構築した人材ネットワークを基にして更なる国際研究ネットワークの拡大につなげて行く。

▶ ポイント

- 継続的な国際共同研究を実施し、持続可能な開発目標（SDGs）の達成につながる研究成果を得た。
- 低栄養と過栄養の双方が課題の栄養不良の二重負荷等の分野で西太平洋地域のWHO協力センターと協力し、国際貢献に向け研究活動を進めている。

SDGs(持続可能な開発目標)の関連項目



▶ 研究背景・社会的意義

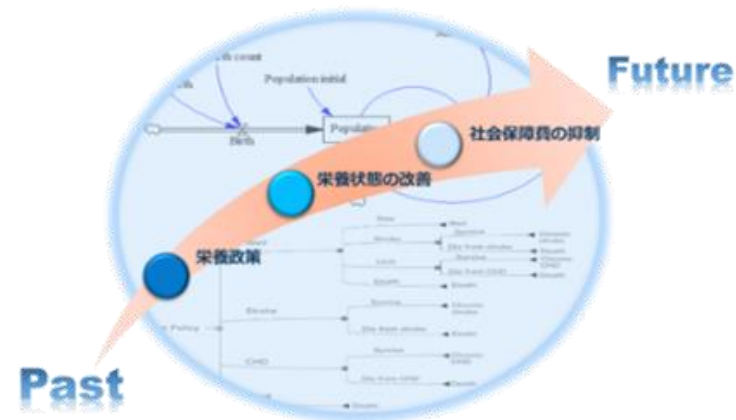
- 国民の健康と栄養に関する国内外の研究連携や研究成果の発信によるグローバルヘルスへの貢献
- 国民の生活習慣病リスク要因に関する統計データ解析および持続可能で健康的な食事に関する経済的評価研究

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- ライフコースや社会要因も考慮した非感染性疾患リスク管理に関する国際共同研究：【95%達成】
成果：世界の小児と思春期の若者の身長・BMIの都市農村格差に関する共著論文をNatureに発表
課題：追加解析による論文発表遅延
- 日本人の持続可能で健康的な食事に関する医療経済評価研究：【100%達成】
成果1：減塩目標達成による将来の医療費抑制効果をシミュレーションモデルで予測し論文発表
成果2：1950年代以降の減塩による循環器疾患予防効果をシミュレーションモデルで推定し論文発表
課題：「健康的な食事を普及・実装した場合の効果」および「食環境づくりの推進による減塩の効果」について今後の研究で検討予定

▶ ポイント

- 国の研究機関として国際共同研究に参加し、世界の生活習慣病リスクに基づく予防管理が有効であることを示す疫学情報の作成と解析を行い社会生活への普及活動に貢献する。
- 日本初の減塩に関するシミュレーションモデルを用いた研究成果を国際誌に発表し、栄養政策の妥当性の検証ツールになりえる医療経済的評価の社会実装と社会普及のための研究基盤を構築する。



▶ 研究背景・社会的意義

- 災害等の特殊環境における栄養不良、栄養格差を減らすため、研究成果を国際的に発信する。
- 国内外の災害への後方支援によりグローバルヘルスに貢献する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 災害等の特殊環境時の栄養・食生活改善指針や提言に向けた課題の把握、改善要因や栄養格差縮小の研究：【100%達成】

成果1: 災害時の食事（特に魚介類、乳製品）が健康障害リスクと関連していることを論文発表。

成果2: 特殊環境時の宇宙食が災害食へ横展開できる可能性を確認し論文発表。

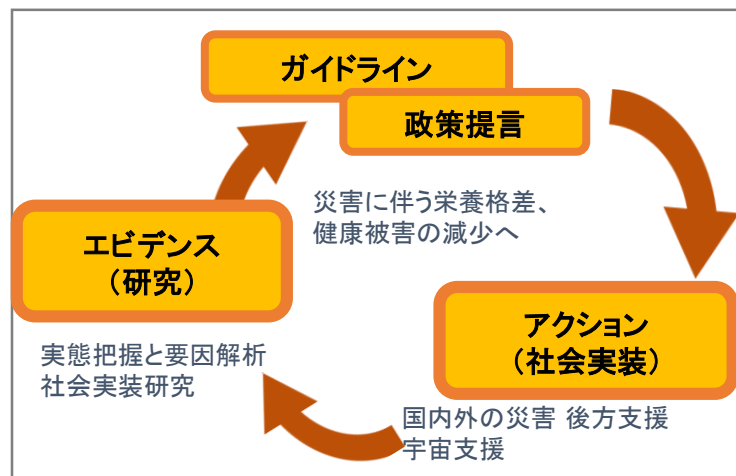
課題: 災害時の栄養指針の妥当性を検証するため実装化研究をどのように進めていくか？

- 災害時等の非日常環境における栄養・食生活改善指針や提言の社会実装につながる開発研究：【100%達成】

成果: 研究成果をガイドライン等に反映。国内外の災害に対する後方支援を実施。

▶ ポイント

- 世界をリードできる災害栄養エビデンスを多数報告。ガイドラインに反映。
- 大阪移転を強みとして、健都から災害栄養を国内外に積極的に発信。
- 海外の自然災害（トルコ・シリア地震等）への後方支援も実施。
- 世界初 宇宙栄養の人材育成プログラム開発。



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) 業務運営の効率化による経費削減等

(3) 情報システムの整備・管理

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 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。
- ⑤ 監事及び会計監査人による監査に於いて、入札・契約の適正な実施について徹底的なチェックを受けているか。
- ⑥ 「調達等合理化計画」に基づく取組みを着実に実施するとともに、その取組状況を公表しているか。
- ⑦ 一般競争入札等により契約を行う場合であっても、特に企画競争や公募を行う場合には、競争性、透明性が十分確保される方法により実施しているか。
- ⑧ 契約監視委員会において、契約の点検・見直しを行っているか。
- ⑨ 業務の特性を勘案しつつ、1者応札・1者応募になった事例については、公示方法の検討や仕様書の見直し等の改善策を講じているか。
- ⑩ 業務経費に生じる不要な支出の削減を図るため、無駄の削減及び業務の効率化に関する取組みを人事評価に反映するなど、自律的な取組のための体制を整備しているか。
- ⑪ 業務の実施に当たって、2050年カーボンニュートラルの実現に向けて積極的に取り組んでいるか。
- ⑫ デジタル庁が策定した「情報システムの整備及び管理の基本的な方針」（令和3年12月24日デジタル大臣決定）に則り、PMOの設置等の体制整備に向けた検討を行うとともに、情報システムの適切な整備及び管理を行っているか。
- ⑬ 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（③）

主な業務実績等

1. 業務改善の取組に関する事項

(1) 効果的かつ効率的な業務運営

- 各研究プロジェクトの研究の方向性が、組織目標に沿ったものとなっているか、社会的ニーズに合致しているか等についてこれまでの研究成果等を基に将来構想検討委員会等において議論し、各研究プロジェクトの継続等の必要性について検討を行うとともに組織の見直しに関する議論を進めた。
- 本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議と、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所の運営管理をそれぞれの研究所において協議する幹部会議を定例的に開催することにより、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。
- 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6回開催する等、研究所の職員等が一堂に会して研究成果を発表する「所内研究発表会」を実施（1回）し、研究所内の情報交換を進めるとともに研究者の連携を図った。
- 国立研究開発法人審議会（1回）、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所運営評議会（1回）、基盤的研究等外部評価委員会（3回）等における対応時に行動計画と比較して進捗状況の確認を繰り返し実施し、リスク要因の特定や対処施策を確認することに努めた。
- 内部統制・リスク管理委員会を定例的に開催し、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。
- 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4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14件約7.4億円、分担研究者として53件約8.7億円であった。また、応募に際しては、戦略企画部で、申請内容を確認するなど、研究費の獲得に向けて支援を行った。
- 研究倫理審査委員会においては、コロナ禍においてもWeb会議等の活用により委員会審議を10回（小委員会を含む）、メールによる審査を84回開催し、研究所で行う研究について生命倫理・安全面に配慮した研究が行われるよう、研究計画等の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」等への適合状況、その他研究の適正な実施に必要な事項等について、適切な審査・調査を行った。また、国立健康・栄養研究所の大阪移転に伴い、別々に運営していた研究倫理審査委員会を令和5年度より統合する。
- 働き方改革の取組ではテレワーク勤務に関する実施要領を制定、ダイバーシティ・インクルージョンの取組では大阪大学及びダイキン工業（株）との「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ（牽引方）」に参画し、特に大阪大学と弊所の研究者との双方向クロスアポイントメントや共同研究を引き続き実施している。

(2) 業務運営の効率化に伴う経費節減等

- 随意契約の見直しに伴い一般競争入札の導入を進めた結果、経費節減に成功し、令和4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。

主な業務実績等

- 「調達等合理化計画」を踏まえた取組状況を本研究所のホームページに公表し、フォローアップした。
- 一般競争入札を行う場合であっても、参加者が複数確保できるよう十分な公告期間を設けるとともに、必ず本研究所ホームページに広告を掲載することにより、競争性、透明性の確保に努めている。また、一般競争入札の広告期間については、10日以上 of 広告期間を確保しているものの、競争性を促すため、できる限り広告期間を延長する等の運用を行い、適切な調達手続きを行った。
- 事業費については、中長期目標期間の最終年度には初年度である令和4年度に比べて7%削減した。
- 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 of 国家公務員全体の平均を下回っている（全国 of 国家公務員全体の平均を100とすると97.1）が、事務職員のラスパイレス指数（年齢勘案）は102.2であり、国家公務員 of 水準を上回っている。
- 無駄な支出 of 削減等について、令和4年度 of 事務職員を対象とした人事評価において、各部門共通 of 目標を設定するとともに、職員ごとにその目標達成に向けた具体的取組を実施するなど、組織的に取組む体制としている。
- 前年度に1者応札・1者応募となっていた案件は、公告期間 of さらなる延長や履行期間 of 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。
- 出張旅費について、パック商品 of 利用促進等、経費 of 削減に努めた。
- 定期刊行物については、必要最低限 of 購入に努め、経費 of 節減を図っている。また、国立健康・栄養研究所、筑波 of 霊長類医科学研究センター及び薬用植物資源研究センター筑波研究部での入札については、現地の職員が開札事務を行うことにより、大阪からの職員 of 出張旅費を節減している。
- 平成30年度からのESCO事業 of 実施により、エレベーター of 使用頻度 of 少ない時間帯における運行制限、照明・外灯等 of 一部消灯、冷暖房機器を効率的な制御へ変更、LED証明など省エネ型機器への更新等、様々な部分でカーボンニュートラル of 実現に向けて節減を図った。

2. 業務 of 電子化に関する事項

- デジタル化 of 推進を統括するPMO of 設置に向け人材採用等 of 取組を推進した。
- コロナウイルス感染が拡大する中で、WEB会議システムを会議及び研修等において積極的に活用した。また、適切なICT環境 of 整備のため必要な情報 of 入手等に努めた結果、就業管理、人事給与及び財務会計業務を行うことができる統合的業務支援システムを構築し業務 of 効率化を図っている。また、令和5年度から「文書決裁システム」を導入すべく、今年度においては設計、開発に着手した。

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4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））	102.2
（研究職）	97.1

☆ 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
- ・ 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32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（23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）139,947人（「令和4年8月 国家公務員給与の概要」）

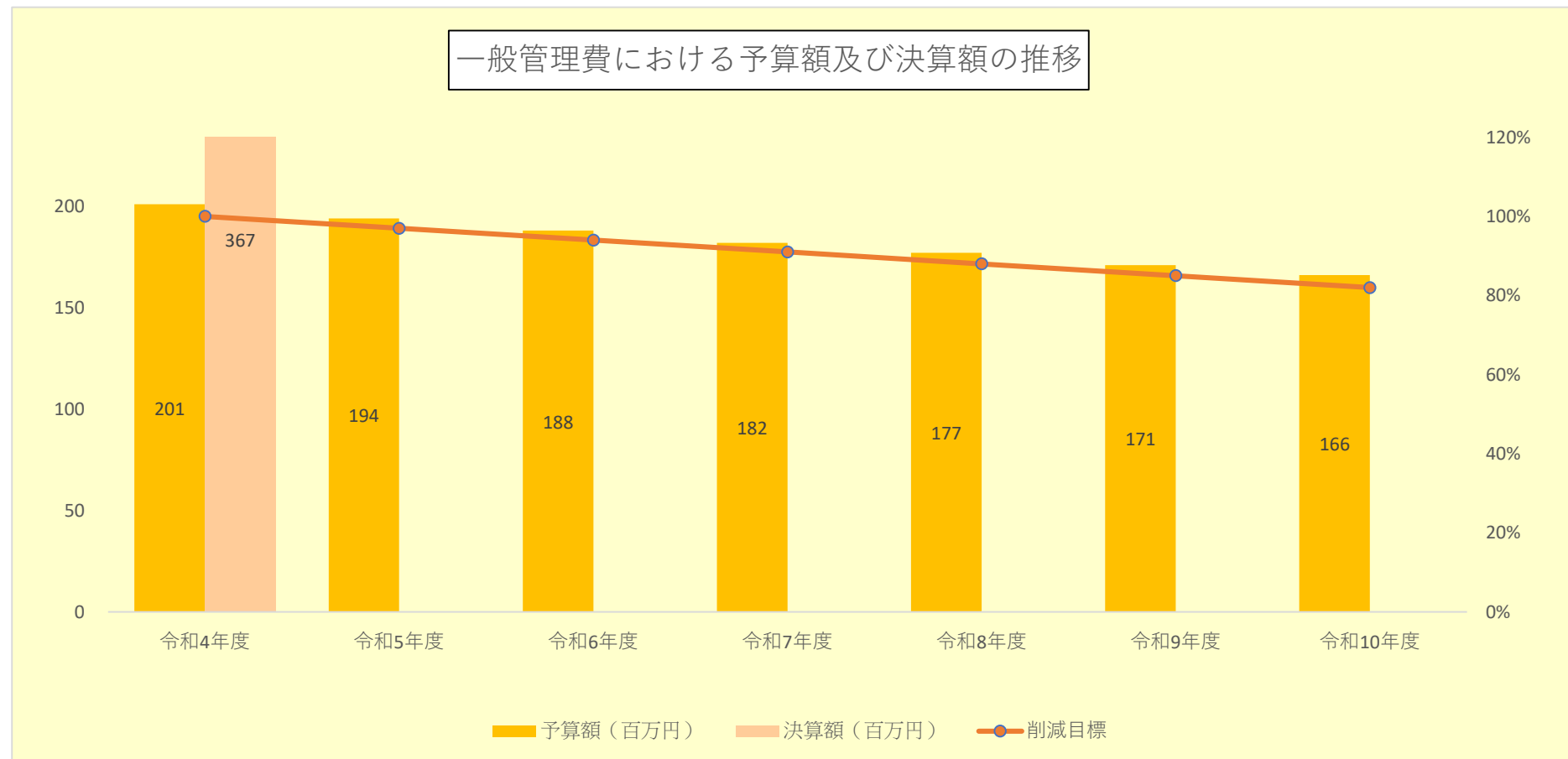
給与改正に準じた見直し
を引き続き実施、
適正な水準を維持

◎一般管理費（管理部門）における経費削減

数値目標：令和4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10年度までに17.5%削減する。

一般管理費

令和4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。



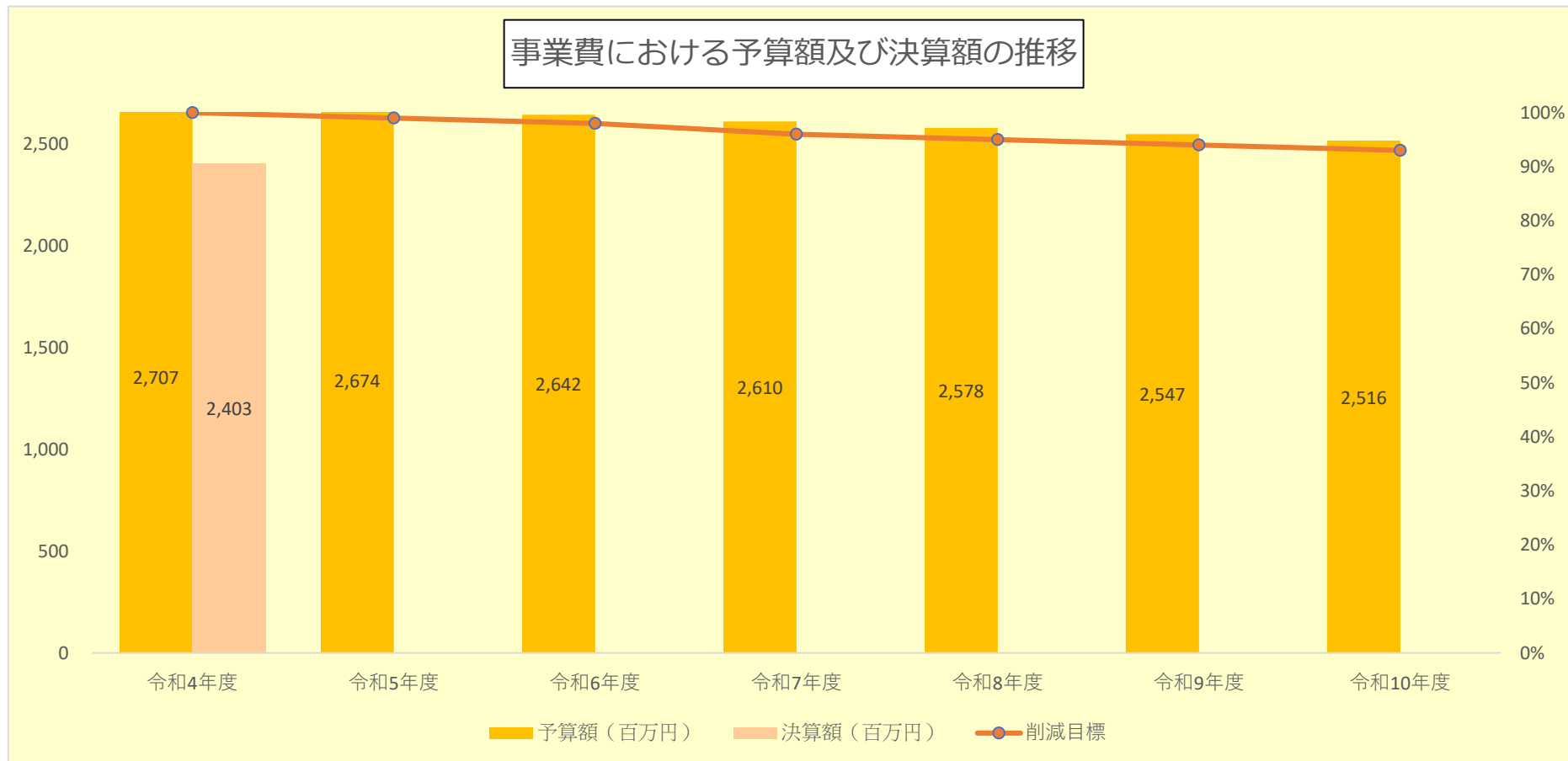
令和4年度決算額は予算額に比べ182.6%となった。

◎ 効率的な事業運営による事業費の節減

数値目標：令和4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。

事業費

令和4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。



令和4年度決算額は予算額に比べ88.8%となった。

◎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83件

論文発表 → 査読付論文掲載数 374報
うち、インパクトファクター2以上の論文:277報

学会発表 → 国際学会:100回
国内学会:440回

○AMED委託研究等の件数・金額

区分	令和4年度	
	件数	金額(千円)
AMED委託研究(代表課題)	14	757,956
AMED委託研究(分担課題)	53	851,650
厚生労働科学研究費補助金	21	308,350
文部科学研究費補助金	130	144,060
共同研究	59	299,817
受託研究	20	697,857
奨励寄附金	5	10,844

◎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
- ・「文書決裁システム」を導入すべく、今年度においては設計、開発に着手した。

【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

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

予算、収支計画及び資金計画に係る予算執行等の実績は、財務諸表のとおりである。

剰余金

開発振興勘定の利益剰余金は、前中長期目標期間繰越積立金862,534千円、当期末処分利益296,037千円の合計1,158,571円となった。

開発振興勘定

令和4年当期末処分利益 約2.96億円

(うち当期純損失 約4.53億円 前中長期目標期間繰越積立金取崩額 約7.49億円)

(発生要因)

- 自己収入で購入した資産の期末評価額であり、会計処理上発生するもの
利益 = 当期に自己収入で購入の資産額 - 減価償却費 (過年度購入分を含む)
- 希少疾病用医薬品等開発助成事業の企業の売上納付額から当該事業に係る経費を除いた額
- 会計基準の変更により、従来は残額が運営費交付金債務として残り、中長期計画終了時に収益化していたものが、每期収益化するようになったもの。

令和4年度決算に係る積立金見込額 約2.96億円

(発生要因)

- 前年度未処分利益を厚生労働大臣の承認により積立金へ振替えるもの
→積立金については、次期中期目標期間における業務の財源として厚生労働大臣の承認を受けた額を除いた残余の額について、中期目標期間終了後に国庫納付する

その他業務運営に関する事項

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- (1) 内部統制に関する事項
- (2) 人事及び研究環境の整備に関する事項
- (3) コンプライアンス、研究不正への対応、倫理の保持等に関する事項
- (4) 外部有識者による評価の実施・反映に関する事項
- (5) 情報発信・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

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発信・公開が行われているか。
- ⑥情報発信・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研究開発業務の円滑な実施を図るため、既存の施設・設備を有効活用するとともに、最先端の研究開発に必要な研究環境を整備するため、施設・設備等の整備、改修、更新を計画的に実施しているか。
- ⑨中長期目標を達成するために必要な研究開発、老朽化により必要となる安全対策等に対応した整備、改修、更新の追加の必要性を検討しているか。
- ⑩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。
- ⑪主務大臣の承認するところにより、国立健康・栄養研究所の健都移転に要する経費の他、将来の投資（建物等の整備、改修、更新）に充てる充当しているか。
- ⑫国内外の民間企業及び公的研究機関との連携を積極的に強化し、競争的研究資金の獲得や共同研究費及び受託研究費等の外部資金の獲得に向けた取組を行っているか。
- ⑬研究施設の外部利用促進、寄付金の受入れ、特許権等の実施料収入などの自己収入獲得に向けた取組を行っているか。
- ⑭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。
- ⑮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。
- ⑯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（④）
一般公開等の開催数（⑤）

主な業務実績等

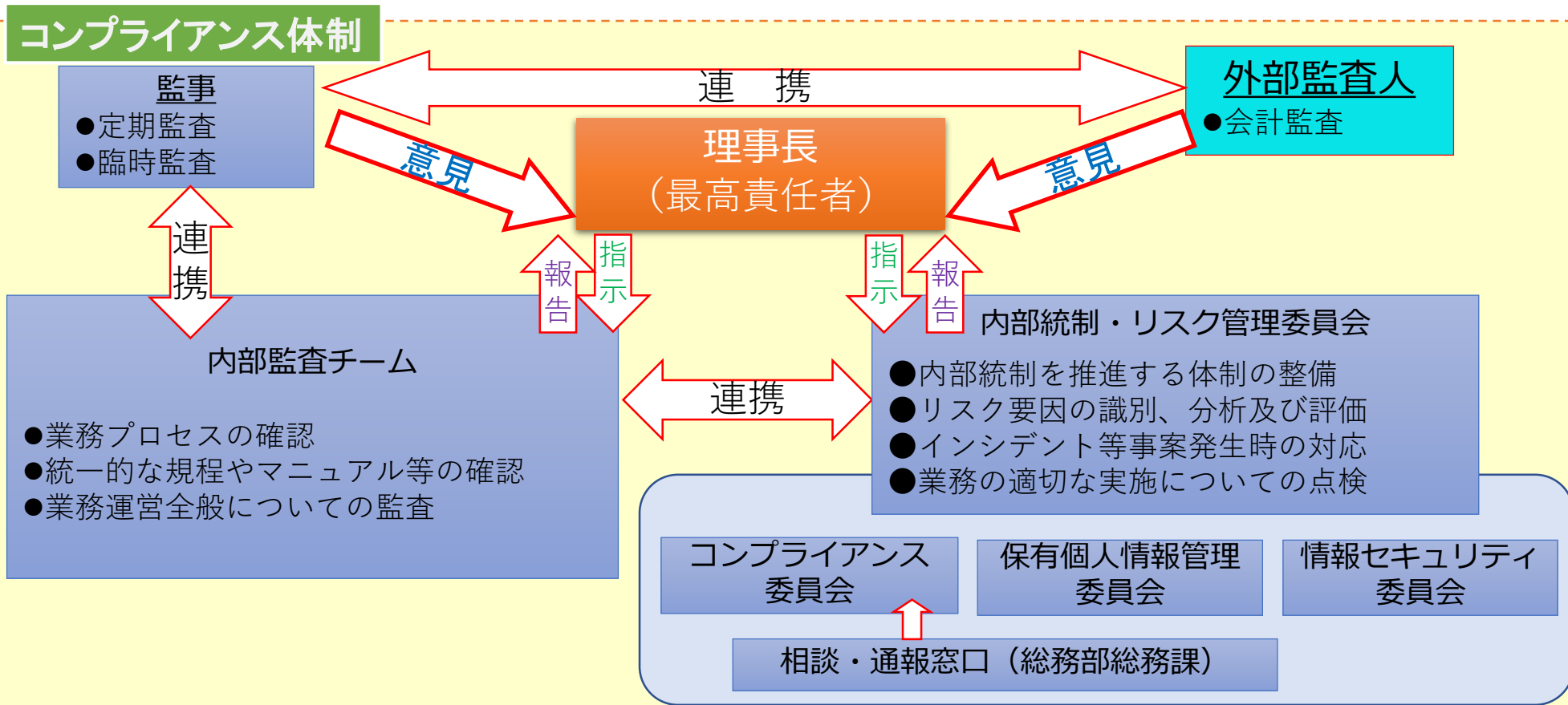
その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- 本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議と、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所の運営管理をそれぞれの研究所において協議する幹部会議を定例的に開催することにより、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。
- 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。
- 各研究分野について本研究所主催のセミナーを8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」を大阪では7回、東京では6回、それぞれ開催した。
- 研究に従事する職員を対象に研究者倫理に関する研修を行い、研究の信頼性と公正性を確保するために制定した「研究者行動規範」を中心に、研究業務を行うにあたって遵守すべき事項等について改めて周知した。
- 幅広い分野の有識者で構成する「医薬基盤・健康・栄養研究所研究所運営評議会」を令和4年12月に開催し、令和3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、8つの研究センターの現在の取組、今後の方向性等についてご意見をいただいた。
- 施設設備の計画的な整備のための予算の確保を図っている。
- 研究所の一般公開（毎年度1回開催）については、新型コロナウイルス感染症の影響により見送ったが、積極的な情報発信として報道機関向け勉強会を3回実施した。国立健康・栄養研究所の大阪移転完了に際して、開所式及び内覧会を実施し、関係機関への広報、メディア等を通じた情報発信を行った。
- IDカードによる入退室管理について、新任職員には要領を配布して取り扱いを周知徹底するとともに、警備室と連携して適正な運用を図っている。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ている。また「政府機関等のサイバーセキュリティ対策のための統一基準」の改定にあわせて、令和4年4月1日付けで「医薬基盤・健康・栄養研究所情報セキュリティポリシー」を改定。ポリシーの改定に伴い関係規程を改定するとともに「テレワーク実施時の情報セキュリティ対策手順書」を整備した。
- 「随意契約見直し計画」を踏まえた取り組み状況を本研究所のホームページに公表し、フォローアップを実施した。
- 前中長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前中長期目標期間繰越積立金及び国立健康・栄養研究所の健都移転に要する経費として主務大臣より承認された前中長期目標期間繰越積立金について、令和4年度は749,292千円を取崩し、期末残高は862,534千円となった。

○内部統制に関する事項

法人内においてコンプライアンス体制を構築

コンプライアンス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、定例的に開催
- ・ 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4年度 8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4年度 基盤研：7回 健栄研：6回）
- ・ 他機関開催のセミナーへの参加
- ・ 組換えDNA実験従事者、病原体取扱実験従事者等への専門的総合教育訓練を実施
- ・ 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3年度の業績評価を踏まえ、令和4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3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

○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の周知徹底、高度なセキュリティを必要とするRI区域及びES細胞室への入退出者の限定等管理の強化
- ・ 監視カメラ30台による所内への出入り等の監視

②所内共用LANシステムの活用と情報セキュリティの維持

- ・ 情報セキュリティ対策
- ・ 侵入検知システム:所外からの標的型攻撃・不正アクセスの防止
- ・ スпам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及び改定 など

○施設及び設備に関する事項

①共同利用が可能な機器を整備し、研究所内での予算の有効活用を推進

- ・ 施設整備の計画的な整備のための予算の確保

○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3年度（参考）		令和4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	21	348,290	24	308,350
うち主任研究者分	9	338,800	5	293,825
文部科学研究費補助金	130	182,369	134	144,060
うち主任研究者分	70	155,739	38	108,930
A M E D 委託費	54	1,461,437	67	1,609,606
うち主任研究者分	18	597,884	14	757,956
共同研究費	59	206,346	53	299,817
その他受託研究費	20	769,400	20	697,857
奨励寄付金	8	41,300	5	10,844
合 計		3,009,142		3,070,534

○AMED委託費が増加したこともあり、全体では前年度と比較して約0.6億円の増加となった。

○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。