

【参考資料】 令和元年度業務実績概要

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

目次

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の業務について	2
Part 1. 医薬品等に関する事項（基盤的技術の研究及び創薬等支援）	5
Part 2. 医薬品等に関する事項（生物資源に係る研究及び創薬等支援）	64
Part 3. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	95
Part 4. 健康と栄養に関する事項	106
Part 5. 統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項	172
Part 6. 業務運営の効率化に関する事項	181
Part 7. 財務に関する事項	192
Part 8. その他業務運営に関する事項	197

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の業務について

(独)国立健康・栄養研究所

国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

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

健康増進法に基づく業務

国民健康・栄養調査の集計業務や特別用途食品等の表示許可等に係る試験業務

(独)医薬基盤研究所

医薬品等の基盤的技術研究

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

難病・疾患資源研究

研究に必要な生物資源(薬用植物、霊長類を含む)の供給・研究開発

創薬支援スクリーニング

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

医薬品等の開発振興

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発支援等

アカデミア(大学、国立研究機関等)への研究支援(ファンディング)

創薬支援

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

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

国民の健康の保持及び増進に関する調査及び研究

健康増進法に基づく業務

医薬品等の基盤的技術研究

難病・疾患資源研究

創薬支援スクリーニング

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発支援等

連携して創薬支援ネットワークの中核を担当

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

○アカデミア(大学、国立研究機関等)への研究支援(ファンディング)

○創薬支援

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所に係る政策体系図

【国の政策等】

健康・医療戦略、健康日本21(第二次)等

【法人の目的】

国民保健の向上

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

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

【法人の事業】

資金の提供、相談、指導・助言等による創薬等の振興

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

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

難病治療等に関する研究・創薬等支援

ワクチン等の研究開発・創薬等支援

安全性等評価系構築に向けた研究・創薬等支援

抗体・核酸に係る創薬等技術の研究・創薬等支援

難病・疾患資源に係る研究・創薬等支援

薬用植物に係る研究・創薬等支援

霊長類に係る研究・創薬等支援

医薬品と食品の相互作用に関する研究

生活習慣病の新しい予防法に関する研究

健康に関する機能性を表示した食品の品質評価に関する研究

身体活動と栄養の相互作用に関する研究

食生活多様化の影響等に関する栄養疫学的研究

健康食品の有効性や健康影響に関する調査研究

施策に寄与する基礎的、独創的、萌芽的研究

健康増進法、食品表示法の規定に基づく法定業務

国民健康・栄養調査に関する業務

特別用途食品等の収去試験、許可試験に関する業務

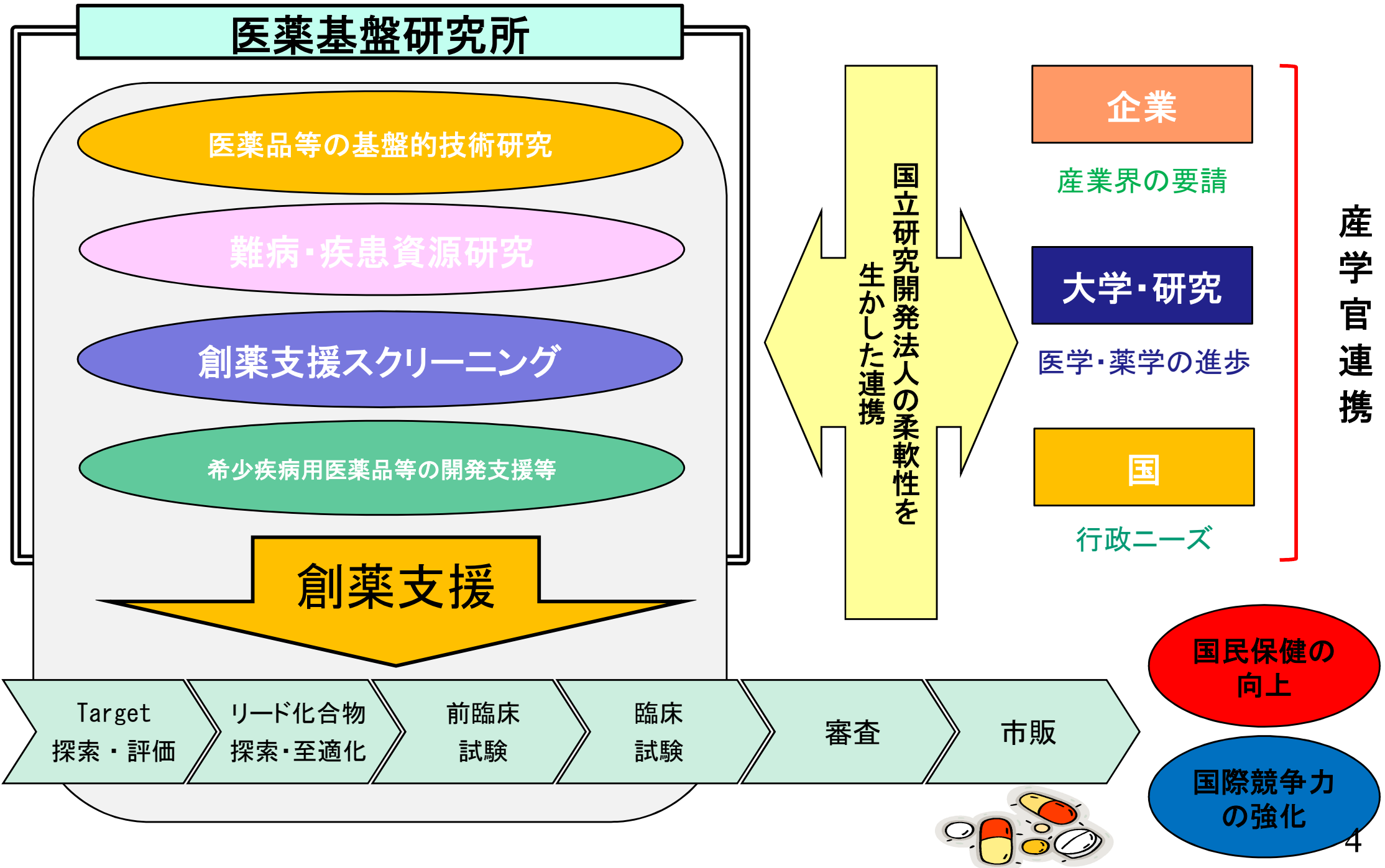
健康・栄養問題改善のための国際協力、情報発信等

健康と栄養に関する国際協力とWHO協力センターとしての活動

産学連携等による共同研究・人材育成

健全な生活習慣の普及・啓発のための情報発信

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所における創薬支援



医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

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

(1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

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

関連するプロジェクト: プロテオームリサーチプロジェクト、バイオインフォマティクスプロジェクト、細胞核輸送ダイナミクスプロジェクト、感染病態制御ワクチンプロジェクト、KAGAMIプロジェクト、リバーストランスレーショナル研究プロジェクト、バイオ創薬プロジェクト、難治性疾患治療開発・支援室、難病資源研究室

主な業務実績等

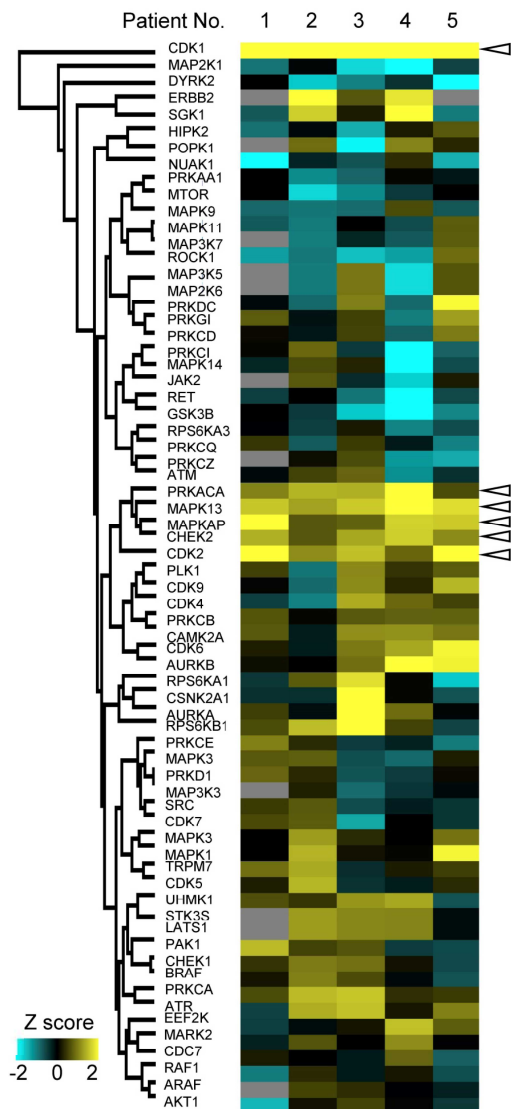
難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

- 大腸がん早期診断マーカーのELISA定量法の構築を実施中である。マルチマーカー測定系については、Capture Exsome Isolation Kitを用いた細胞外小胞精製自動化の最適化を行った。
- ラベル化プロテオミクス技術の高度化を図り、膜タンパク質を高収率に回収可能な新規方法を開発した。
- 約300件の臨床情報の構造化を完了し、患者層別化AIへの入力データとして解析を実施した。一方で、TargetMineに対する既存データベースの統合を行うことで、疾患-遺伝子関連性データなどの関連性の検出が可能になった。上記の患者層別化を行うAI開発・実装、AIを用いた創薬基盤の構築と並行して、これまでに開発したソフトウェアやデータベースを用いたアカデミアや企業との共同研究も推進した。
- フラビウイルス構成因子の細胞内動態を指標とした創薬スクリーニングを進め、得られた候補化合物がウイルスの増殖を阻害するとともに、核小体の形質変化を引き起すことが分かった。また、急性骨髄性白血病患者に高頻度で見られる変異型NPM1について解析を、変異型NPM1が核外輸送因子CRM1と協調的に働き遺伝子活性化に寄与していることが明らかとなった。また、ヌクレオポリン融合遺伝子産物SET-Nup214も同様にCRM1依存的に遺伝子発現を活性化していることが明らかとなった。
- マウスモデルを用いた検討から、ARDSや敗血症では、下肢の筋肉において萎縮マーカーの発現が亢進し、筋力が低下すること、また、下肢を固定して廃用状態においてはそれらの変化が増幅されることがわかった。
- D-アミノ酸(D-セリン)の測定により腎臓病を早期診断する方法を確立した。腎臓病の早期診断によって医療の最適化が行われ、人工透析導入の抑制などに期待される。腎臓病診断薬の実用化に向け、基盤となる特許出願を6報行った。また、研究の成果として腎臓病早期診断方法に関する論文を報告した。関連企業との連携により、社会実装化に向けて着実に進んでいる。
- 野生型ウテログロブリンをベースとする二重特異性ポリペプチドの作製に関して、二重特異性を持つ抗体の作製に成功した。また、核酸医薬候補としてのアンチセンスオリゴ核酸のデリバリーに有用な評価系を構築した。前年度までに開発してきたファージヒト抗体ライブラリ由来の抗体の開発とともに、ファージヒト抗体ライブラリの提供を継続している。
- 指定難病の疾患、臨床研究における開発医薬品とその標的遺伝子・パスウェイのデータベース(DDrare)を正式公開し、製薬会社のニーズの高い情報(創薬標的の探索)の創出を実現した。

体内でのがんリン酸化シグナルを高精度に定量する技術を開発 -次世代がん精密医療への応用に期待-

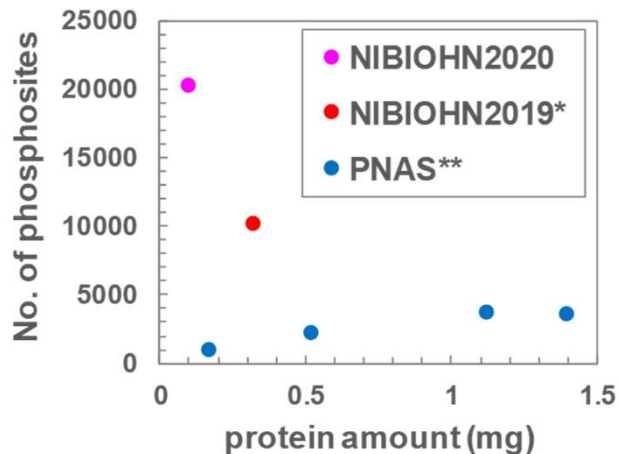
内視鏡検査で採取した直後に凍結した微量の生検検体から、1万個を超えるリン酸化部位を測定し、患者毎のリン酸化シグナルの特性を明らかにする技術を開発。

患者毎のキナーゼ活性プロファイル



Abe et al, Theranostics 2020

高感度なリン酸化測定技術を開発



* Theranostics, 2020; 10(5):2115-2129.
** Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113(5):1381-6.

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

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



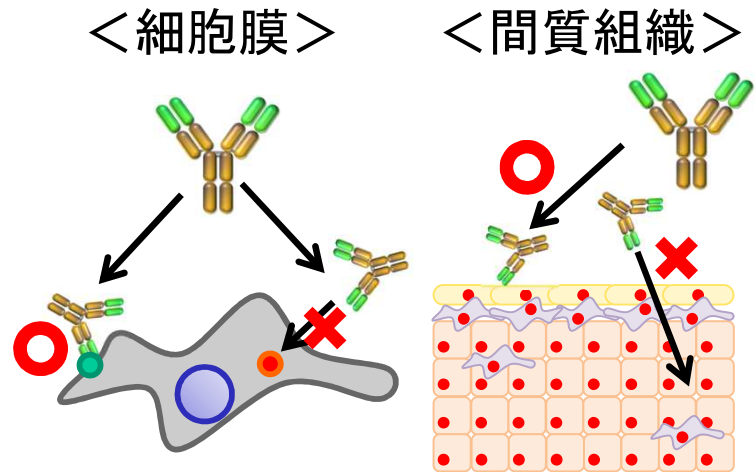
患者毎リン酸化シグナル変化をオンデマンド解析



リアルタイムに患者を層別化、治療法選択できる革新的ながん精密医療システムの構築を目指す

独自のプロテオーム解析に向けた前処理技術の改良

抗体医薬の開発に特化した創薬ターゲット探索技術の確立



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



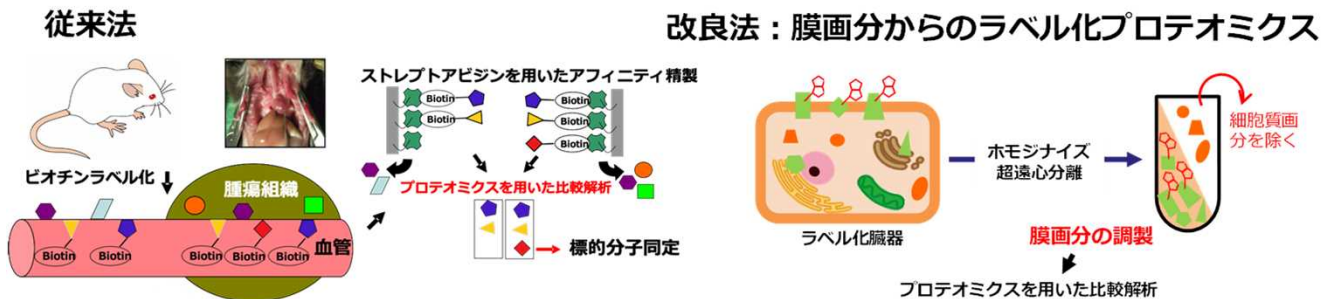
細胞膜や間質組織(血管)に発現するターゲットタンパク質をラベル化
→効率の良い創薬ターゲットタンパク質の同定を目指す

既存技術の課題→膜タンパク質の同定比率が低かった
【理由】非特異吸着による不純物が同定されている



解決に向けて...

膜タンパク質を濃縮するCMF法との組み合わせ



P11087	Collagen alpha-1(I) chain OS=Mus musculus GN=Col1a1 PE=1 SV=4 - [CO1A1_MOUSE]
Q01149	Collagen alpha-2(I) chain OS=Mus musculus GN=Col1a2 PE=1 SV=2 - [CO1A2_MOUSE]
P07724	Serum albumin OS=Mus musculus GN=Alb PE=1 SV=3 - [ALBU_MOUSE]
Q7S1G6	Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 2 OS=Mus musculus GN=Asap2 PE=1 SV=3 - [ASAP2_MOUSE]
P30115	Glutathione S-transferase A3 OS=Mus musculus GN=Gsta3 PE=1 SV=2 - [GSTA3_MOUSE]
P13745	Glutathione S-transferase A1
P53986	Monocarboxylate transporter 1 OS=Mus musculus GN=Slc16a1 PE=1 SV=1 - [MOT1_MOUSE]
P54320	Elastin OS=Mus musculus GN=ElN PE=1 SV=2 - [ELN_MOUSE]
P28481-2	Isoform 3 of Collagen alpha-1(II) chain
Q8C196	Carbamoyl-phosphate synthase [ammonia], mitochondrial OS=Mus musculus GN=Cps1 PE=1 SV=2 - [CPSM_MOUSE]

P53986	Monocarboxylate transporter 1 OS=Mus musculus GN=Slc16a1 PE=1 SV=1 - [MOT1_MOUSE]
Q9J1L3-2	Isoform 2 of Solute carrier organic anion transporter family member 1B2 OS=Mus musculus GN=Slco1b2 - [SO1B2_MOUSE]
P11087	Collagen alpha-1(I) chain OS=Mus musculus GN=Col1a1 PE=1 SV=4 - [CO1A1_MOUSE]
P07724	Serum albumin OS=Mus musculus GN=Alb PE=1 SV=3 - [ALBU_MOUSE]
Q70324	Monocarboxylate transporter 8 OS=Mus musculus GN=Slc16a2 PE=1 SV=2 - [MOT8_MOUSE]
P56528	ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase 1 OS=Mus musculus GN=Cd38 PE=1 SV=2 - [CD38_MOUSE]
P30115	Glutathione S-transferase A3 OS=Mus musculus GN=Gsta3 PE=1 SV=2 - [GSTA3_MOUSE]
Q70451	Monocarboxylate transporter 2 OS=Mus musculus GN=Slc16a7 PE=1 SV=1 - [MOT2_MOUSE]
Q01149	Collagen alpha-2(I) chain OS=Mus musculus GN=Col1a2 PE=1 SV=2 - [CO1A2_MOUSE]
P11276	Fibronectin OS=Mus musculus GN=Fn1 PE=1 SV=4 - [FINC_MOUSE]

■ 膜タンパク質 ■ 肝臓特異的タンパク質

膜タンパク質の同定効率の向上とともに肝臓特異的な膜タンパク質の同定にも成功

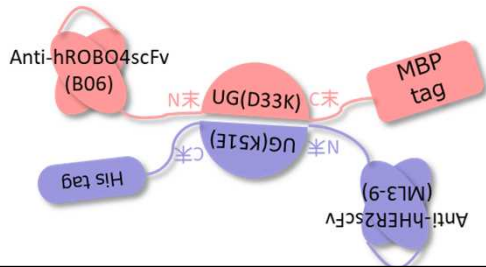
同定される膜蛋白質の量的・質的向上を達成

ウテログロビン(UG)を用いた新規抗体様分子の開発

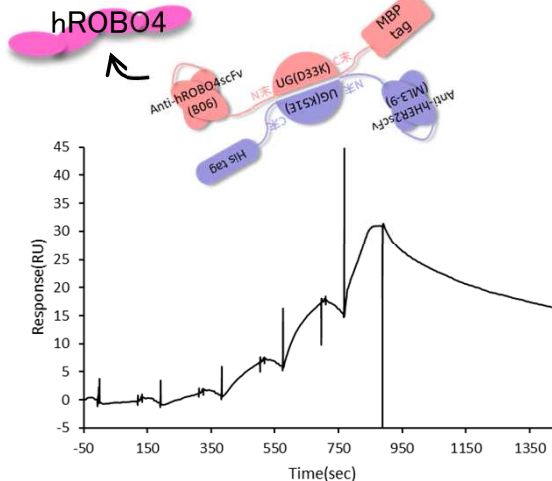
UGを基盤とした二重特異性抗体の作製に向けて

- ・精製Tagの選択と最適化
- ・UGヘテロ二量体精製法を確立

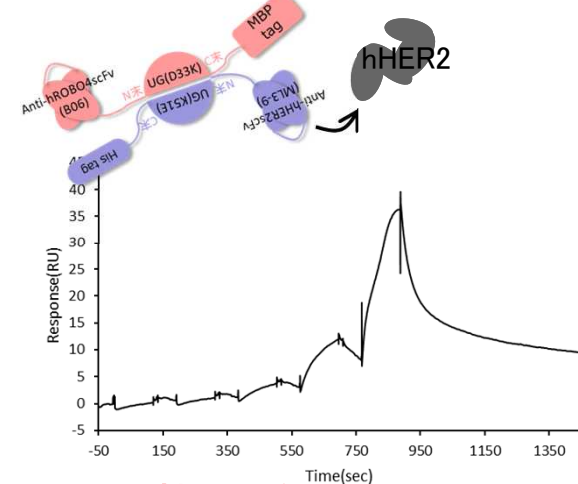
→ anti-hROBO4scFv(B06)-UG(D33K)-MBP / anti-hHER2scFv(ML3-9)-UG(K51E)-His
ヘテロ二量体を設計し、発現・精製



hROBO4への結合



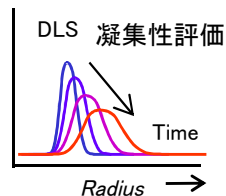
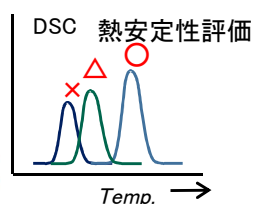
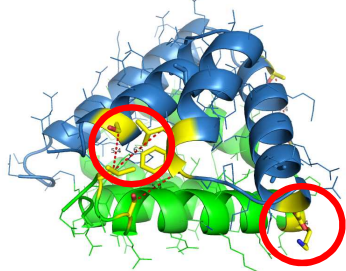
hHER2への結合



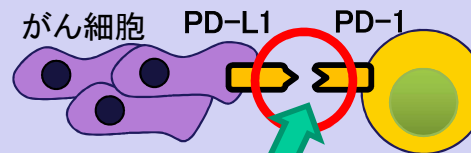
抗体を融合した変異型UGの作製に成功し、ターゲットとなる両抗原に結合した。

今後の予定(東大津本研、抗体SP、霊長類医科学センターと共同研究)

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



UG融合抗体を作製し、PD-1/PD-L1アッセイ系を構築する。



抗PD-L1
アテゾリズマブ
デュルバルマブ
アベルマブ...

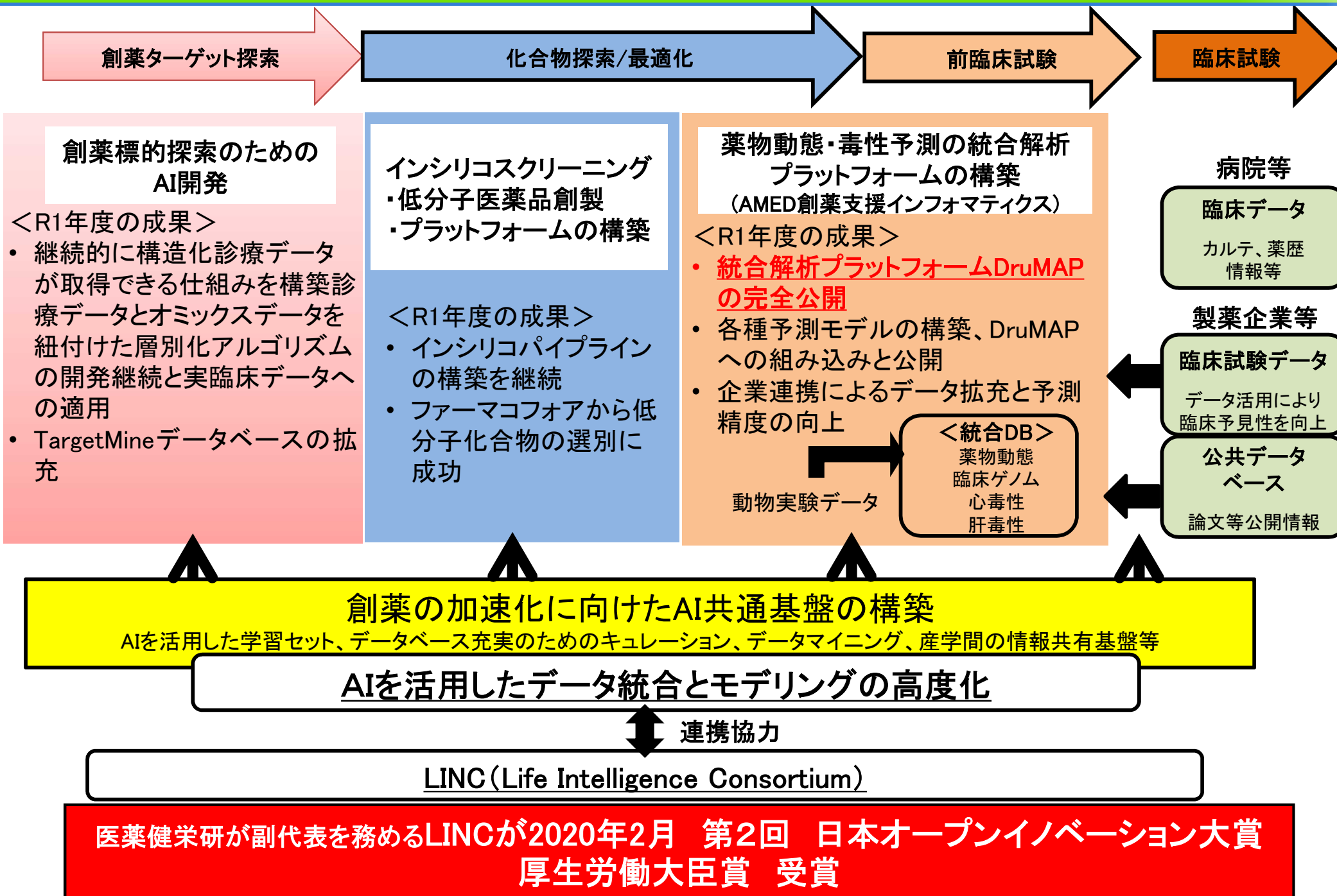
抗PD-1
ニボルマブ
ペムブロリズマブ
...

UG測定系のQCとサルPBMCでの毒性評価、体内動態評価を行う。



UGを用いた二重特異性抗体が二つの抗原に結合することを確認し、
実用化に向けて更なる最適化を目指す

AI/インフォマティクス研究の成果



診療情報とオミックスデータを紐づけるAI

タンパク質 A	HIGH
タンパク質 B	HIGH
タンパク質 C	HIGH
タンパク質 D	HIGH

これらのタンパク質発現量が
高い傾向の患者は

牽引性気管支拡張:p:下葉|両側肺
すりガラス影:p:下葉|両側肺
間質性肺炎:p:
網状影:p:下葉|両側肺

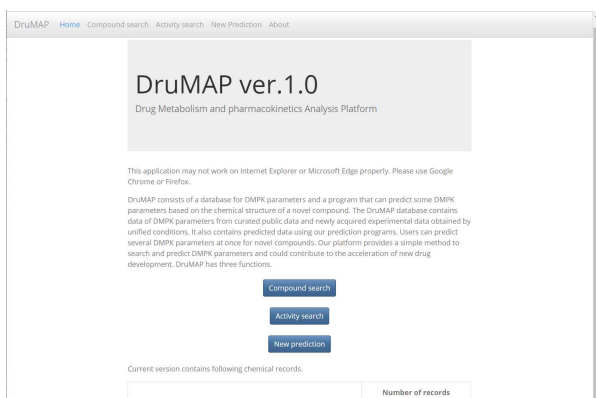
CT画像の読影所見に
これらのキーワードが
含まれる傾向がある

← IPFの特徴

実データを用いてIPFのバイオマーカーとなり得る
タンパク質の検出に成功した

統合データベースの完全公開

2020/05/15 DruMAP Ver. 1.0	化合物数
基盤研での試験データ	480
公共データ(curated)	12,078
肝毒性 DBへのリンク	620
hERG データ	9,114
Cav, Kv, Nav データ	2,211
薬物動態予測データ	27,237
CTD 抽出データ	1
合計	30,628



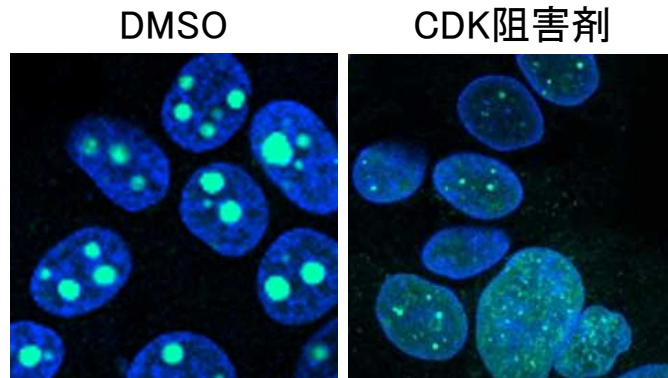
*; 2019年度に構築したモデル(12)
 *; 2019年度にDruMAPにて公開したモデル(13)
 *; 2019年度に発表した論文(3報)
 ○; 公開準備中(3)

予測モデルの構築・DruMAPへの組み込みと公開

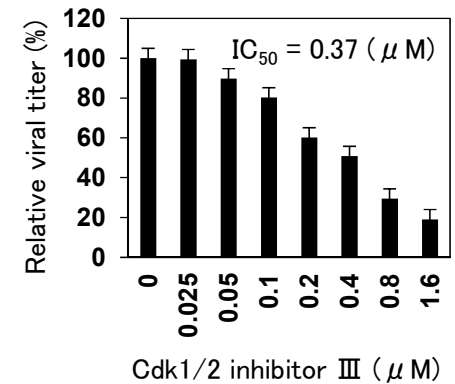
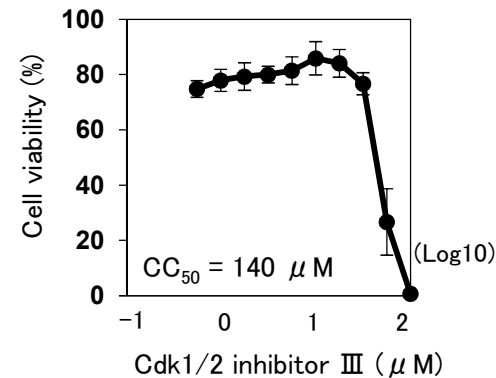
No.	薬物動態パラメータ	細胞・動物種・酵素種・手法など	公開	論文
1	膜透過性	Caco-2	●*	Esaki et al. 2019*
2	溶解度	Dried-DMSO	●*	
3	吸収率*	-	●*	
4	膜透過性*	LLC-PK1	●*	
5	P-glycoprotein 輸送能*	ヒト	●*	
6	脳ホモジネート結合	ラット	●*	Esaki et al. 2019*
7	血漿タンパク結合1	ヒト	●	Watanabe et al, 2018
8	血漿タンパク結合2	ヒト	●	
9	血漿タンパク結合1*	ラット	●*	
10	血漿タンパク結合2*	ラット	●*	
11	血液血漿濃度比*	ラット	○	
12	組織分布*	ラット	○	On going
13	中枢移行性*	ヒト・ラット	○	On going
14	肝固有クリアランス	ヒト 肝ミクロソーム	●	Esaki et al. 2019
15	CYP代謝確率*	ヒト	●*	
16	CYP代謝部位*	ヒトCYP1A2, CYP3A4	●*	
17	肝クリアランス	ヒト	●	
18	尿中未変化体排泄率	ヒト	●*	Watanabe et al, 2019*
19	尿中排泄型*	ヒト	●*	
20	腎クリアランス*	ヒト	●*	

抗ウイルス複製抑制効果のある 核小体形成阻害剤の発見

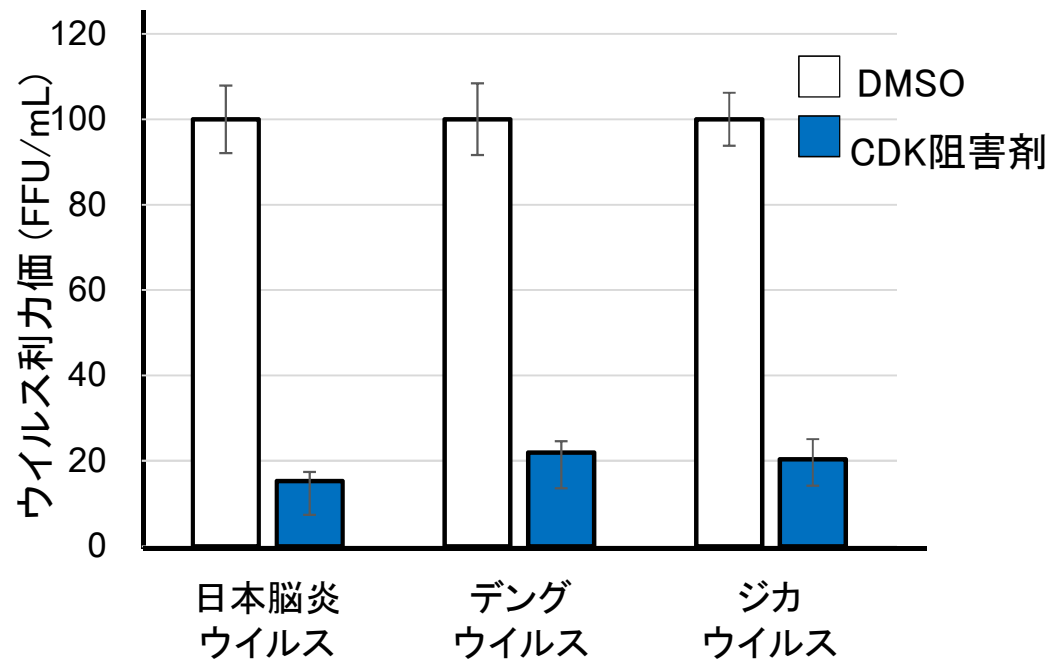
A. コア蛋白質の細胞内局在



B. 細胞生存率・ウイルス力価

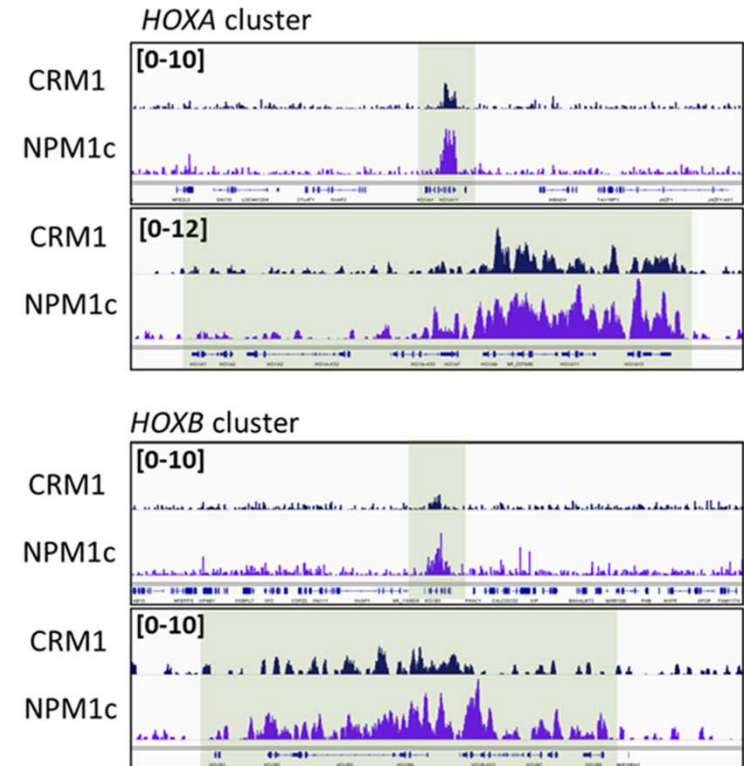
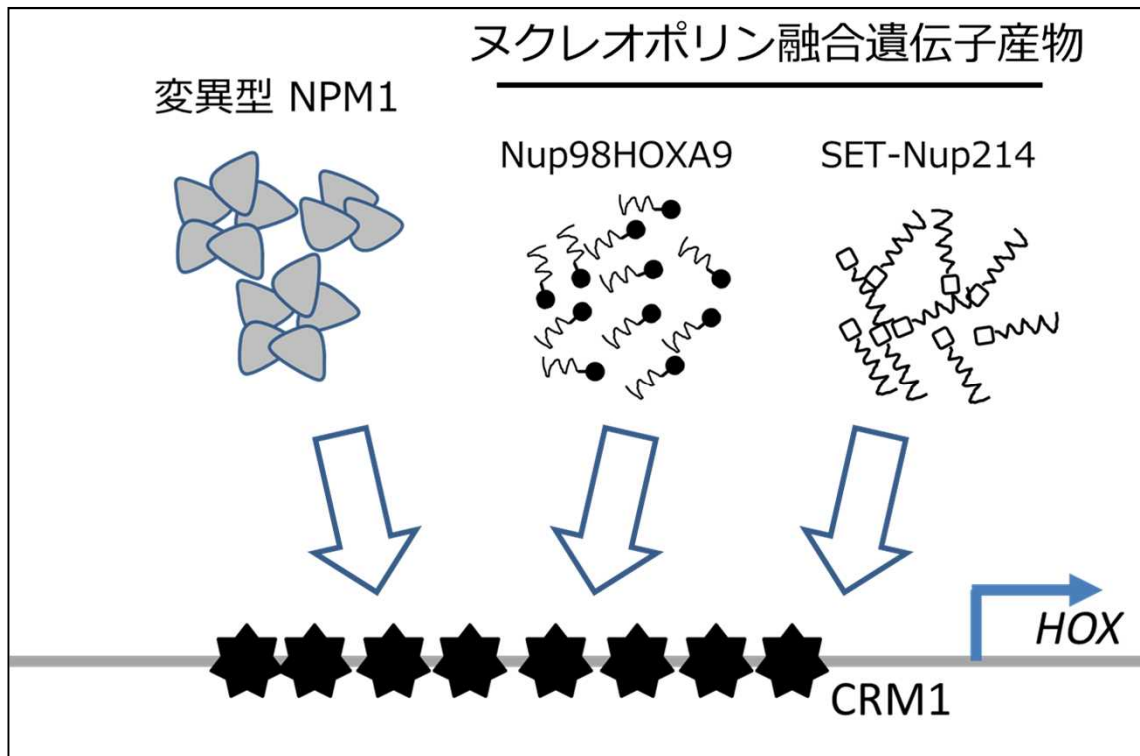


C. 抗ウイルス複製抑制効果



- Tokunaga and Miyamoto et al., *Virology*, 2020
- PCT/JP2019/020916
フラビウイルス感染に対する
抗ウイルス治療

核外輸送因子CRM1は様々な白血病関連因子による HOX遺伝子活性化に関わる



OCI-AML3: NPMc-expressing AML cell
(Oka et al., eLife, 2019)

変異型NPM1やヌクレオポリン融合遺伝子産物は、核外輸送因子CRM1によってHOX遺伝子領域にリクルートされ、遺伝子を活性化する。

→ CRM1阻害剤が幅広い白血病の分子標的薬となる可能性

生体組織イメージングに基づいた 医薬品の新規評価基盤技術の開発

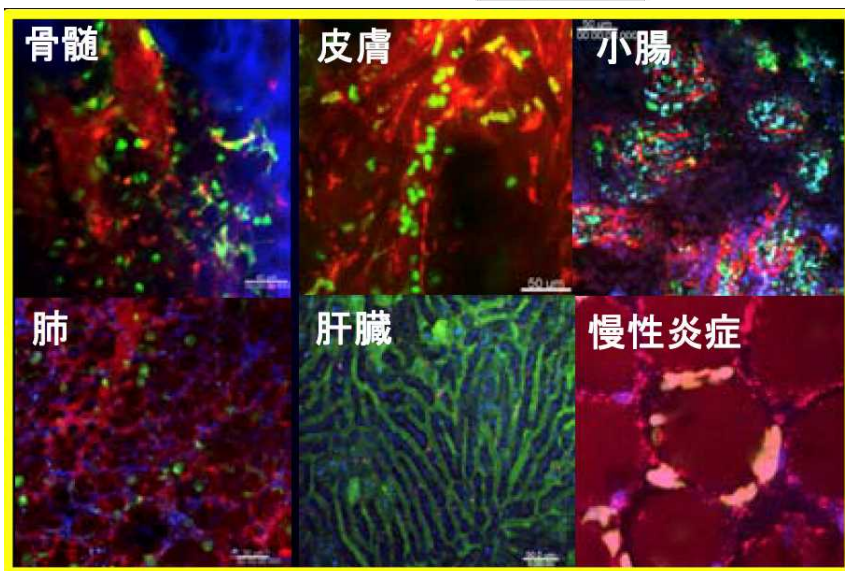
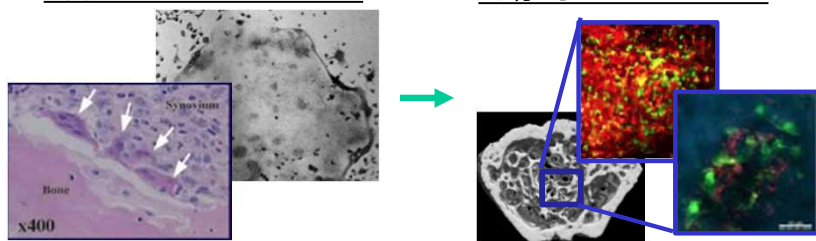
生体イメージングは、医薬品が「実際にどのように効いているのか」、その薬効を細胞・組織レベルで**実体的に解析**する画期的な方法論である。

令和2年度から研究室を本格始動し、生体イメージング実験の体制を整えている。

生体多光子励起イメージングによる細胞動態ネットワークの解析技術の立ち上げ

“静的”・ *in vitro*から

“動的”・ *intra vital*

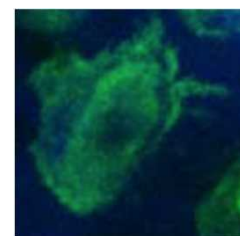


多彩なマクロファージの形質変化・可塑性と疾患

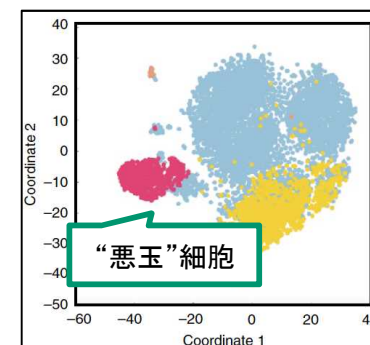
マクロファージは組織局所で様々に分化し、また一定の可塑性があり戻ることもできる。

様々な疾患では局所で特殊に形質変化(悪分化)したマクロファージが存在する。

関節炎における骨破壊を起こす炎症性“悪玉”破骨細胞を同定



生体イメージング

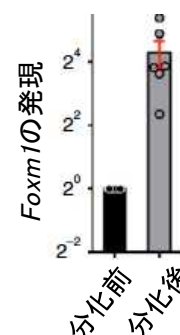


シングルセル解析

転写因子FoxM1によって“悪玉”破骨細胞が誘導されることを明らかにした。

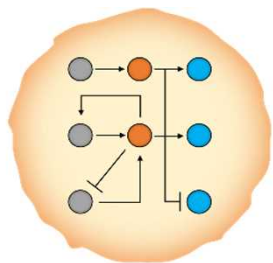
FoxM1が関節炎の治療標的となり得る。

Nat Immunol. 2019 Dec;20(12):1631-1643.



生体イメージングとシングルセル解析を効果的に駆使して、生体内で“悪分化”する多彩なマクロファージの実体とその分化機構を解明し、これらを制御することによる新たな疾患治療法の解明を目指す。

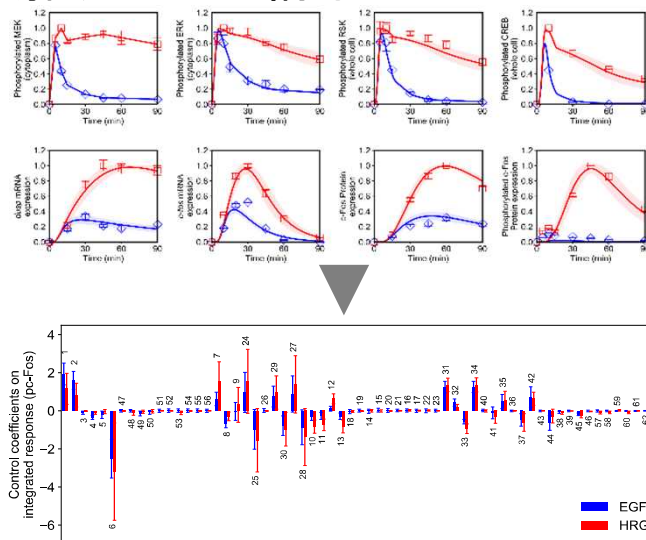
創薬向けの細胞モデリング解析基盤の構築



BioMASS

Modeling and Analysis of Signaling Systems

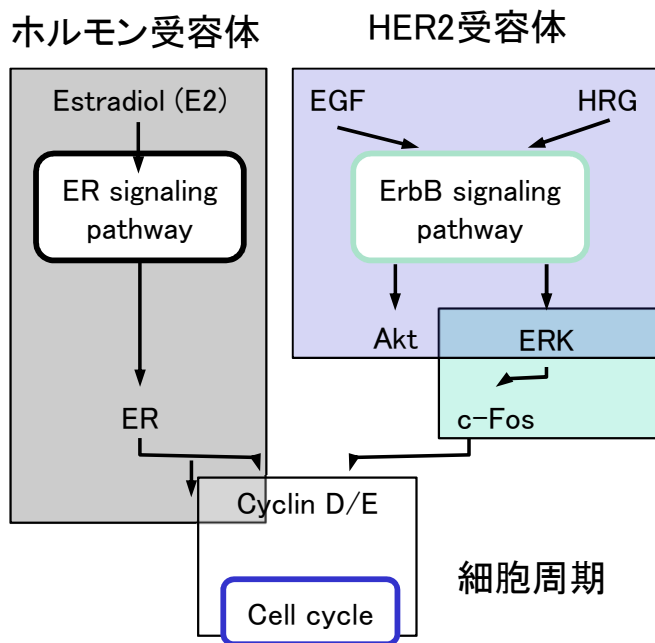
<https://github.com/okadalabipr/biom>



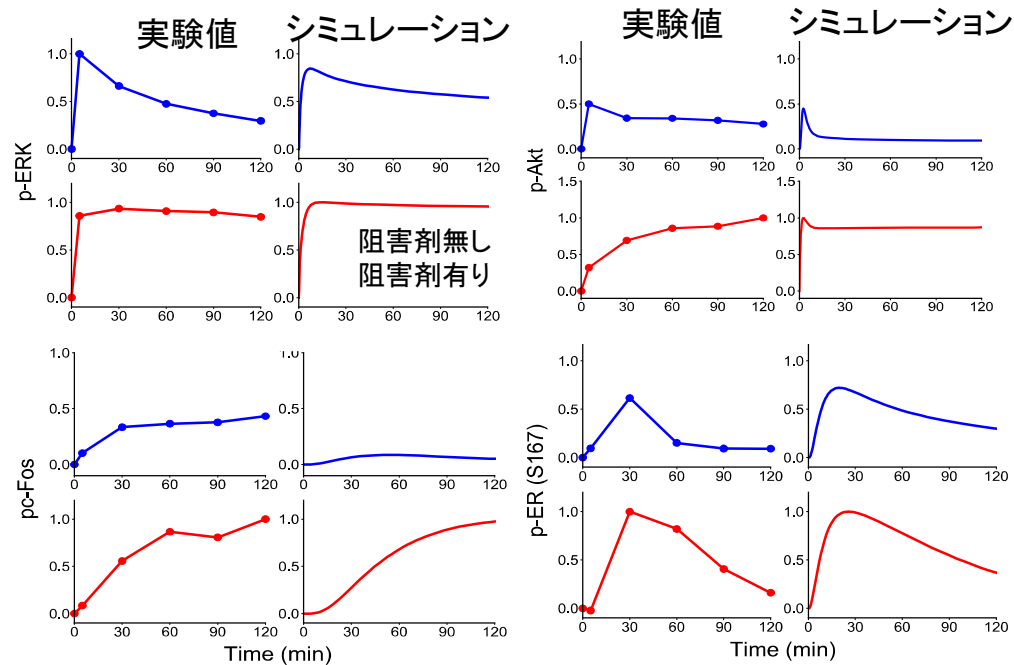
- 限られた実験データからより多くの知見を情報学的に取得
→ 実験コストの削減
- データの解釈・適切な実験手法の同定
- 仮説の生成と棄却の迅速化
→ 実験研究のスピードアップ

一般に公開
製薬企業に仕様書送付
アカデミアにチュートリアル

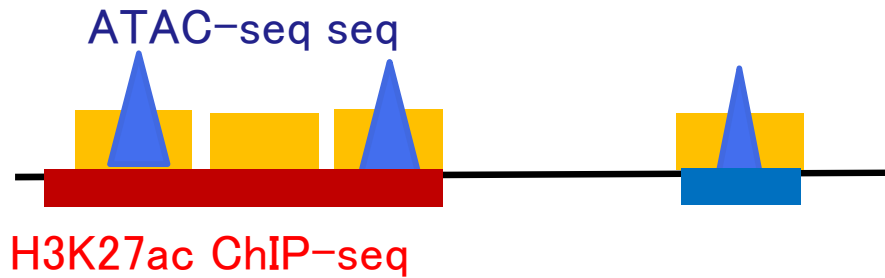
乳がんを例とした数理モデル解析例



MEK阻害剤の一例(ルミナルBサブタイプ)

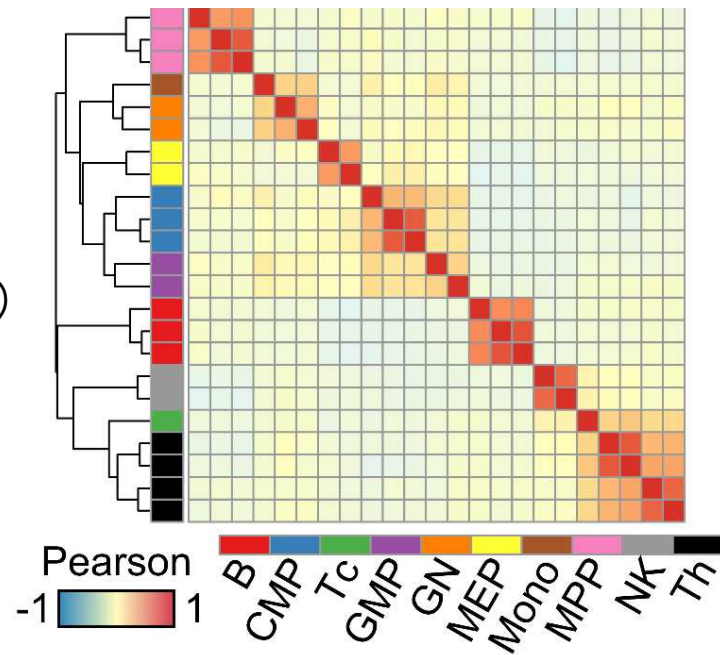


転写因子配列モチーフの 情報学的予測



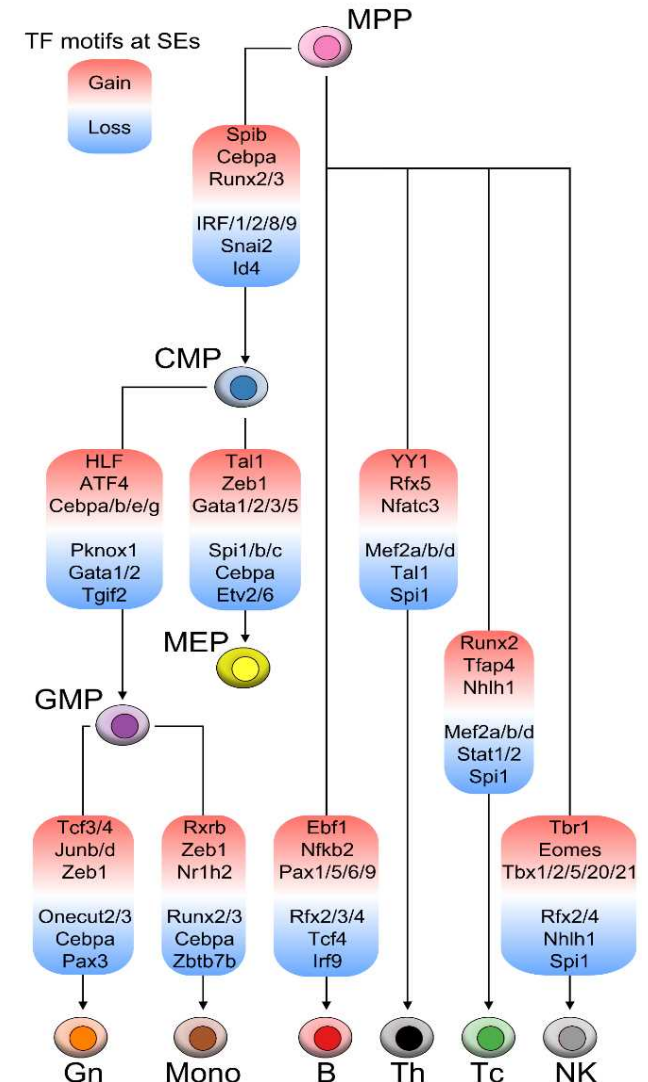
H3K27ac とATAC シーケンスデータの
重ね合わせにより精度の高い細胞分類が可能

精度の高い細胞分類
(造血幹細胞の分類例)



公共データベース登録データを数理モデルを用いて
解析することで、正常状態や疾患の重要因子が予測可能

造血幹細胞分化における 責任転写因子の情報学的予測



- 発足

2017年7月

- 目的

慢性腎臓病に対する新たな診断薬と治療法の開発

- アプローチ

最先端の技術基盤の応用と開発。

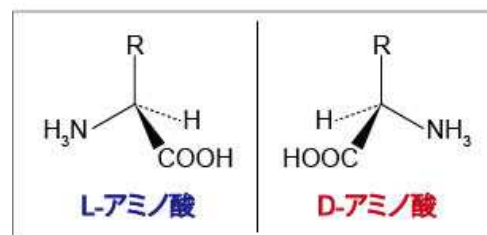
産学連携を推進し、オールジャパンの研究展開を目指す。

- 出願状況

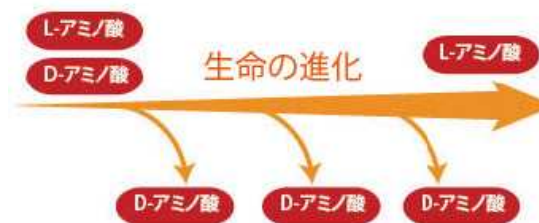
2018年度までに 国際特許2件、国内特許6件

2019年度 国際特許3件、国内特許3件

キラルアミノ酸

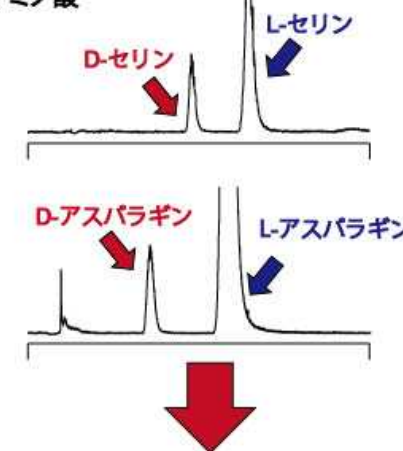


生命の進化の過程で D-アミノ酸は排除されてきました。



しかしごく微量のD-アミノ酸は体内に存在します。

腎臓病患者で検出された D-アミノ酸

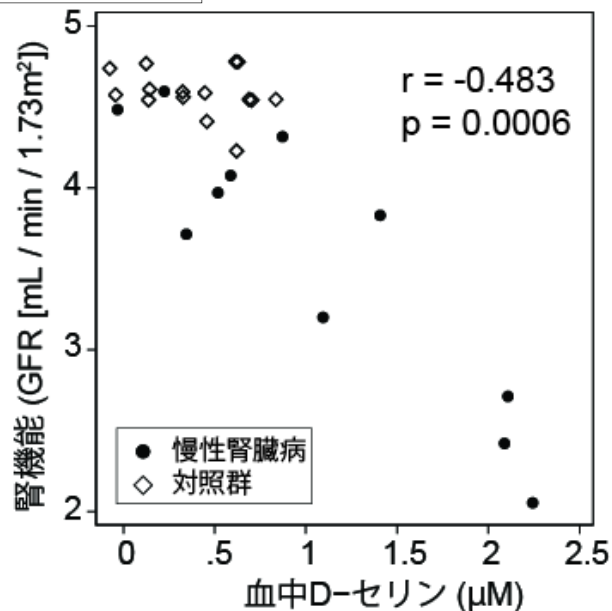


メカニズムの解明から生命現象の解明にまで迫ります。

D-セリンの腎臓病診断上の有用性

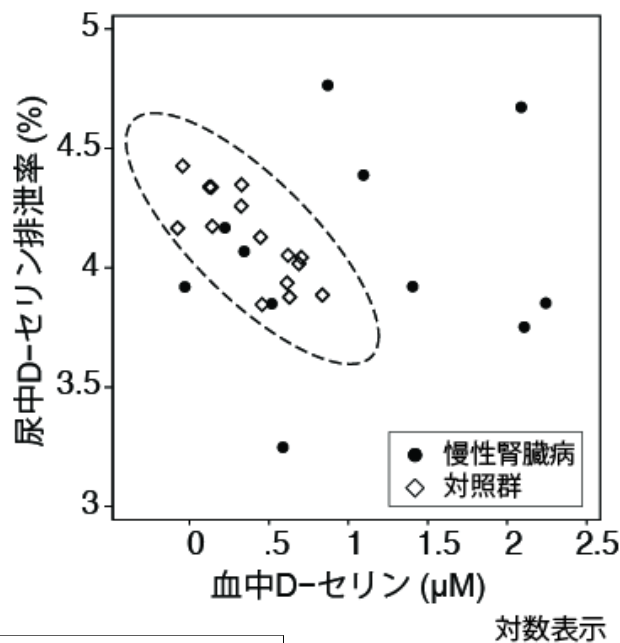
腎機能推定

腎機能と強く相関する。



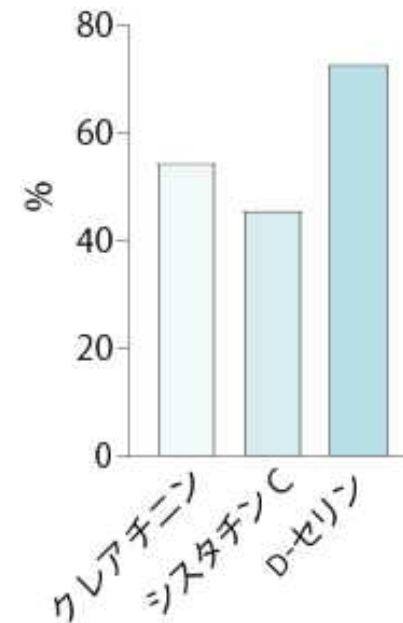
早期診断

血中、尿中濃度で判定できる。



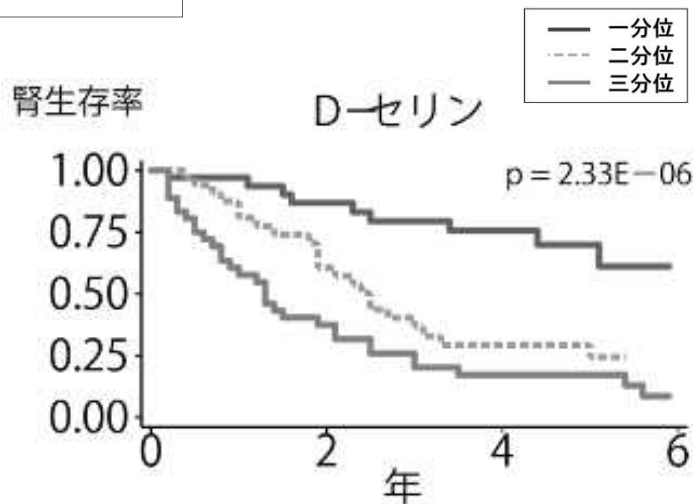
正診率

腎臓病マーカーの正診率



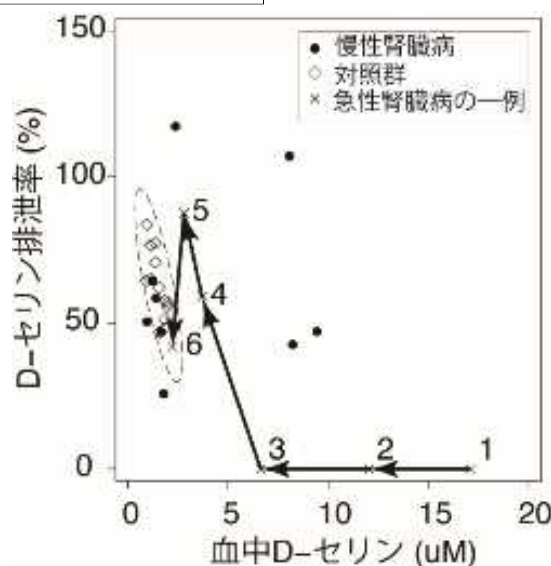
予後予測

血中濃度が高いと予後不良。



疾患活動性

治療に応答する。



慢性腎臓病の課題

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

D-アミノ酸は上記2課題を解決できる。
D-アミノ酸研究は腎臓病や難病の課題解決に有用である。

Hesaka A. Sci Rep 2019
Hesaka A. CEN Case Rep 2019
Kimura T. CEN 2020

機械学習による難病データベースの解析

難治性腎障害
研究班

ワーキング・グループ

・班長 成田一衛
倫理申請、全体の統括を行う

各WG
・WG代表の先生
・責任者の先生

・医薬基盤・健康・栄養研究所
難治性疾患研究開発
支援センター

データ解析

申請

データ

対象疾患

病名
IgA 腎症
多発性嚢胞腎(常染色体優性多発性嚢胞腎)
多発性嚢胞腎(常染色体劣性多発性嚢胞腎)
急速進行性糸球体腎炎
抗糸球体基底膜腎炎
一次性ネフローゼ症候群
一次性膜性増殖性糸球体腎炎
全身性エリテマトーデス
紫斑病性腎炎

・厚生労働省
健康局難病対策課

難病データベース
指定難病患者の臨床調査個人票

- ✓ 研究体制の整備と具体的な機械学習法の確立を行った。
- ✓ 難治性腎障害領域の病態解明を進める。

(2) ワクチン等の研究開発及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

他機関等との連携等の数(①)、各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、研究の進捗(②)

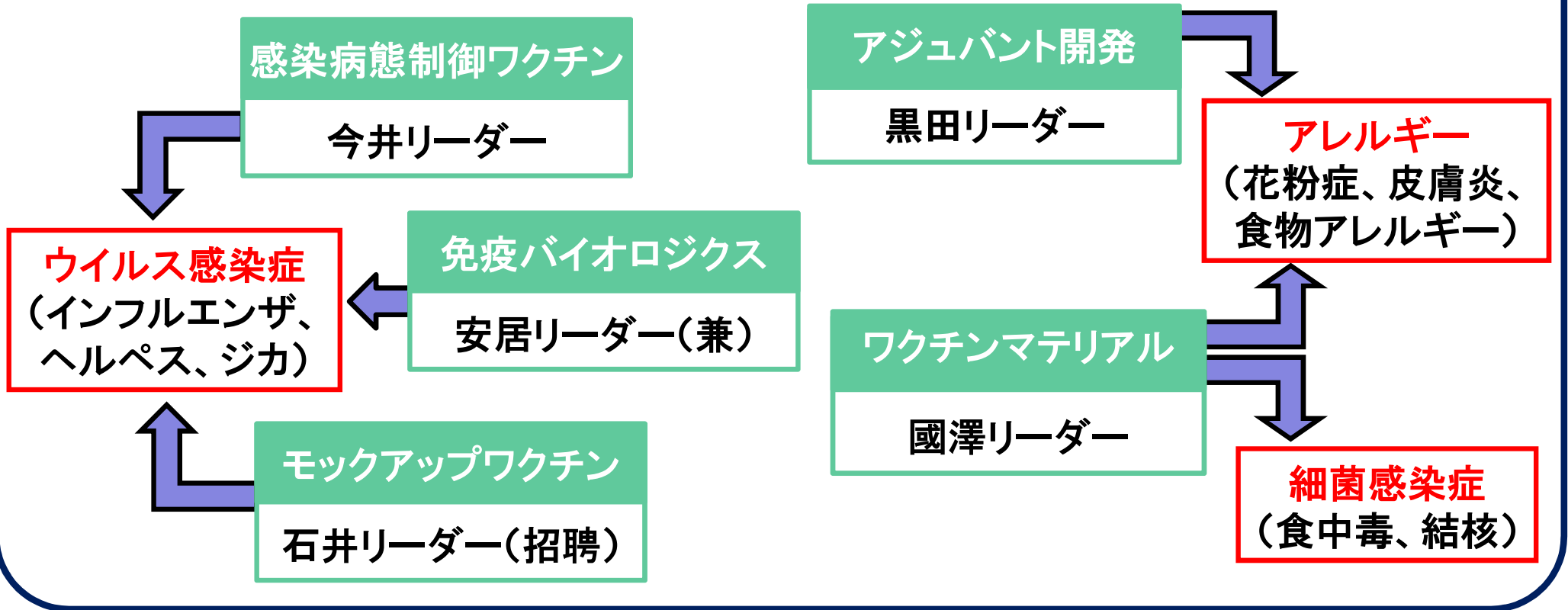
関連するプロジェクト: アジュバント開発プロジェクト、モックアップワクチンプロジェクト、感染症制御プロジェクト、感染病態制御プロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト、免疫老化プロジェクト

主な業務実績等

ワクチン等の研究開発及び創薬等支援

- 呼吸器系の粘膜ワクチンの開発を念頭に置いたアジュバントであるHP- β -CDの作用機序解析を行い、HP- β -CDが呼吸器系においてはIL-33依存的にアジュバント活性を示すことを見出し、論文にて発表した。また、核酸由来のアジュバントであるcyclic GMP-AMPも呼吸器系のアジュバントとして有効であることを明らかとしたが、興味深いことにこれも同様にIL-33依存的にアジュバント活性を発揮することを見出し論文として報告した。
- 「眼免疫」に注目し、アレルギー性炎症発症機序を解析し、その中でアジュバント活性に関与するシグナル伝達体の一つがアレルギー性炎症発症に重要であることを見出した。
- アラムアジュバントから派生した皮膚免疫に関する研究成果により、2020年度には論文投稿をおこなった。さらに、その成果としてTRPM4のアゴニスト(抗炎症作用)を含む化粧品の開発、発売された。
- 新型コロナウイルスのパンデミックが発生し、急遽共同研究中の企業と弊所モックアップワクチンプロジェクトで培った核酸ワクチンの開発を新規にSARS-CoV-2ウイルスの抗原をコードしたmRNAの形で開発を始めることができた。
- 国内血液事業において、特殊免疫グロブリン製剤の供給に対して、血液原料の枯渇が問題である。その解決のために製剤リコンビナント化を目指し、B型肝炎ウイルスPreS1抗原、破傷風毒素に対して、それぞれ新たに2種類、3種類のヒトモノクローナル機能的抗体の開発に成功した。さらに、ヒト抗破傷風毒素抗体が、4種類のカクテルで高力価中和活性を発揮することを初めて明らかにした。
- 重症呼吸不全や慢性肺疾患、肺がんについて、本格的な解析を行った。その結果末梢血から分離された単核球(PBMC)では重症呼吸不全患者においては健常者には見られない特異的な遺伝子発現プロファイルを有するマクロファージ様の新しい細胞亜集団のあることがわかった。さらにCOVID-19発生後は解析対象をCOVID-19感染患者検体に広げ、当プロジェクトが主導の形で、研究倫理の承認下に採取した臨床検体を当研究所(NIBIOHN)のBSL3施設で解析するパイプラインを整え、解析を開始した。
- 他の研究機関との共同研究により、微生物の産生する新しい酵素B38-CAPがヒトのアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)蛋白質の構造とよく似ており、生体内でACE2と同等の薬理活性を示すことにより心不全や高血圧の症状を改善することを明らかにし、Nature Communicationに報告した。この論文では当プロジェクトは、B38-CAPの心不全改善作用について検討した。
- 腸管出血性大腸菌が産生する志賀毒素もしくはコレラ菌が産生するコレラ毒素の一部とウェルシュ菌毒素の一部とをタンパク質工学技術を用いて融合させたワクチンをデザインし、その作用メカニズムを明らかにした。
- オメガ3脂肪酸の α リノレン酸を多く含む亜麻仁油入りの餌で飼育したマウスの腸管にはオメガ3脂肪酸代謝物の17,18-EpETEが多く蓄積し、食物アレルギーや接触皮膚炎抑制の実効分子として働くことを見出している。令和元年度はこれらの知見をベースに研究を進め、17,18-EpETEの構造活性相関に着目した研究から、17(R),18(S)体よりも17(S),18(R)体のほうが接触皮膚炎の抑制効果が強いことを明らかにし、さらに微生物代謝酵素BM3を用いた立体選択的な17(S),18(R)-EpETE産生システムを構築した。さらに母子栄養に着目した研究から、亜麻仁油餌で飼育した雌マウスから生まれた仔マウスは、接触皮膚炎による耳の腫れが軽減することを新たに見出した。その分子基盤として、乳腺で高産生されるオメガ3脂肪酸代謝物の14-HDPAが母乳を介して仔マウスに移行し、そこで形質細胞様樹状細胞に発現する免疫抑制分子であるTRAILの発現を誘導することで、T細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制することが分かった。また鼻炎モデルを用いた解析から、亜麻仁油餌で飼育したマウスの鼻粘膜では、好酸球依存的に15-HEP)が産生され、核内受容体であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体PPAR γ 依存的にマスト細胞の脱顆粒を抑制することでアレルギー性鼻炎を抑制することを見いだした。さらにココナッツ油を起点に産生される抗アレルギー炎症性脂質代謝物として、オレイン酸を起点に産生されるミード酸の同定にも成功している。以上のように、様々な産生機構によってオメガ3脂肪酸代謝物が産生され、ユニークな作用機序により抗アレルギー作用を発揮することがわかった。
- 有効かつ安全性の高いアジュバント、ワクチンなどを世界初、日本発のバイオリジクスとして発信し、グローバルな産学官の交流を目的に、令和元年1月21日に「第13回次世代アジュバント研究会」を開催した。新たなアジュバント開発の成果やデータベースの解析結果などを成果として発信した。
- ヒトとサルに共通して使用可能なフローサイトメーター用抗体を用いた次世代型フローサイトメーター解析系を整備した。さらに本年度はカニクイザル細胞由来RNAを用いた次世代型シーケンサーによるトランスクリプトミクス解析系の立ち上げに着手し、今後のマルチオミクス解析プラットフォームの確立に向けての着実なる進展を遂げた。

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



所内連携

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

アカデミア

- 大阪大学、神戸大学、大阪府立大学、大阪市立大学など
- 連携大学院や連携協定

企業
国立研究所

NIBIOHN 医薬基盤・健康・栄養研究所
CVAR ワクチン・アジュバント研究センター
Center for Vaccine & Adjuvant Research



東京大学医科学研究所

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



微生物学・免疫学

材料科学(DDSなど)、化学、
情報科学など

霊長類医科学研究センター

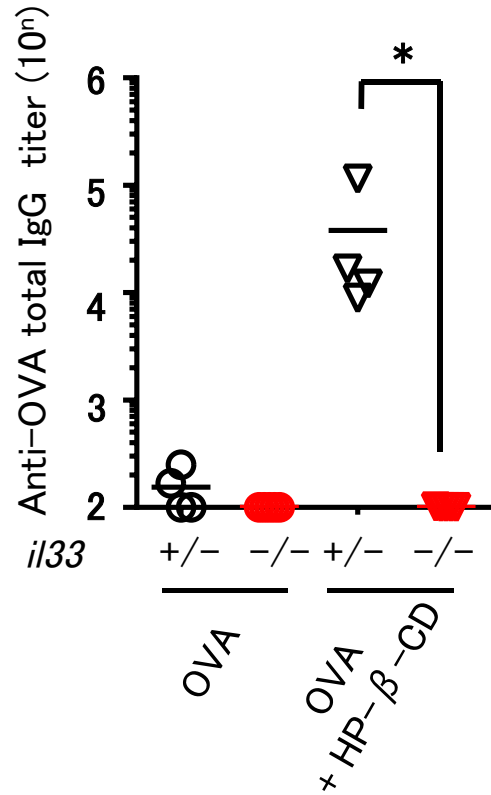


日本で唯一の付置研病院
臨床試験・研究の拠点

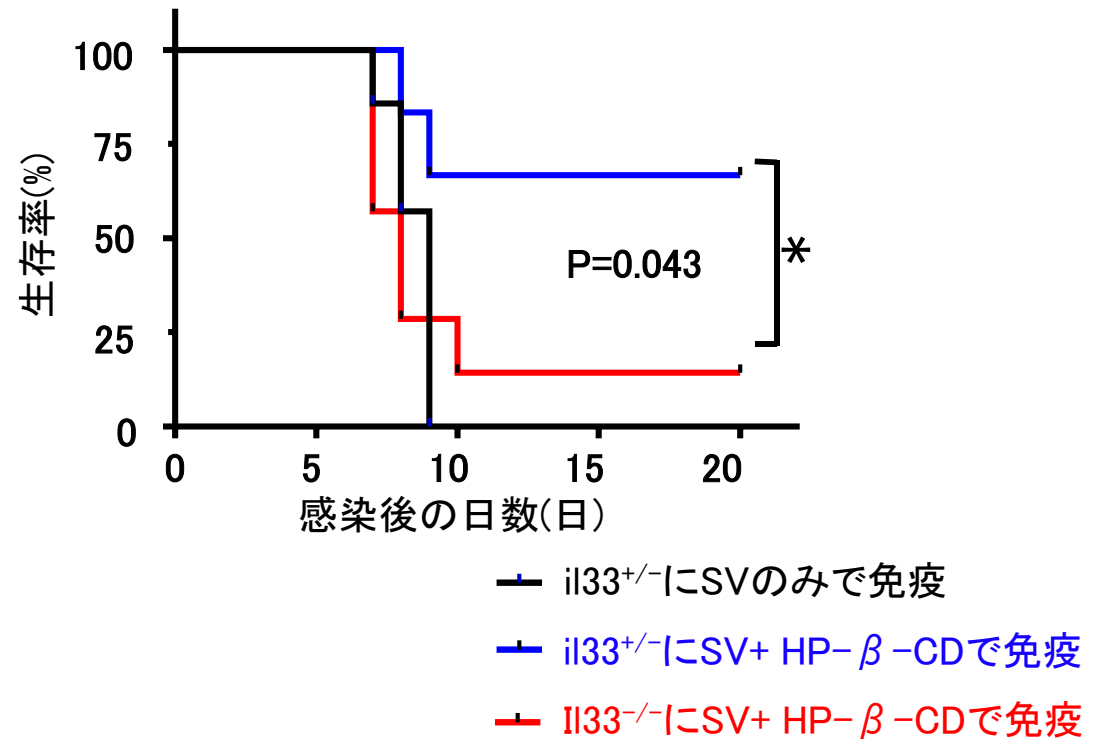
アジュバント研究会も次のステージへ 25

新規粘膜アジュバント(HP-β-CD)のIL-33を介したアジュバント活性

OVAを抗原として経鼻免疫したIL-33欠損マウスの抗体価



インフルエンザスプリットワクチン(SV)あるいはSV+HP-β-CDで経鼻免疫したマウス



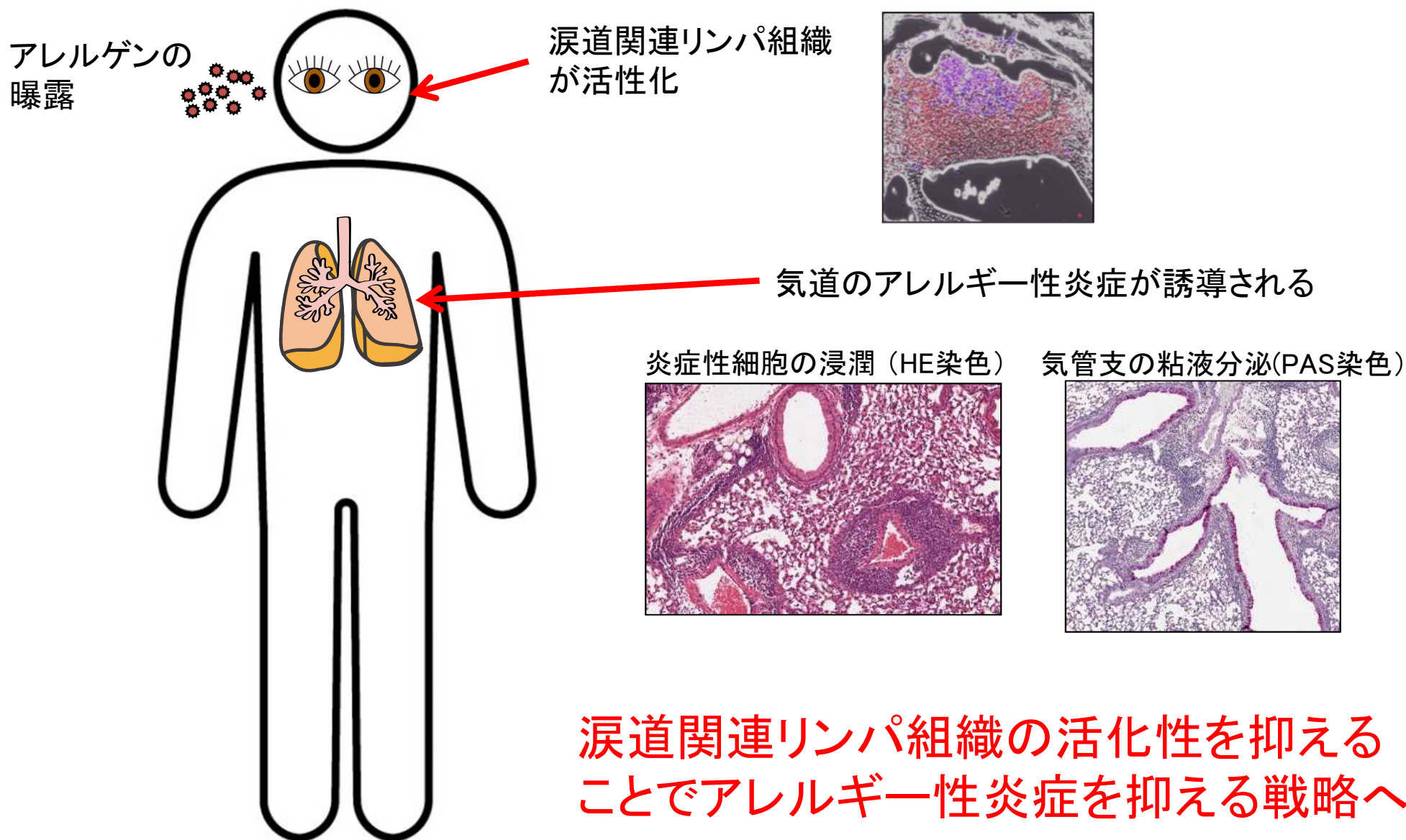
Kobari S, Kusakabe T, et al. Front Immunol. 2020 vol.11:360

IL-33がHP-β-CDのアジュバント活性の正体であることが明らかになった。



IL-33に注目したアジュバント開発への展開

眼をターゲットとした新しいアレルギー性炎症治療戦略



- ・ 創薬を実践する研究機能

- 緊急感染症対策としてのモックアップ(模擬)ワクチンの開発研究

- ・ MERS mRNAワクチン
- ・ ZIKA mRNAワクチン

- ・ 創薬を支援する研究機能

- 企業との共同ワクチン開発研究
- アウトリーチ活動を行う
 - ・ 国際連携、アウトリーチ活動

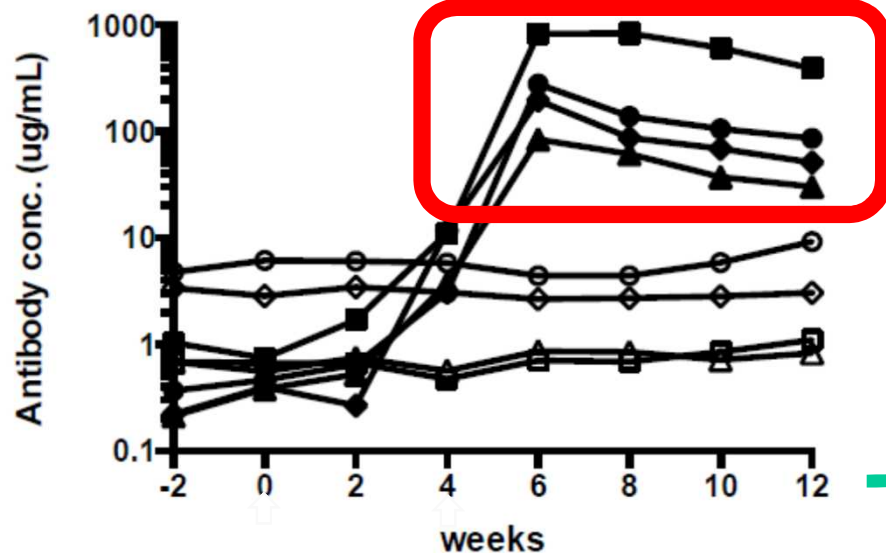
カニクイザルによる免疫—感染防御実験(平成30年—令和元年)

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

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



MERS核酸ワクチン特異的抗体価



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

当研究室単独知財

抗ガン剤としての免疫核酸医薬が特許発行(R1)、2社にライセンス！

国際

特許番号 EU特許 3048170

発行日; 2019年4月7日

名称: **COMPLEX CONTAINING OLIGONUCLEOTIDE HAVING IMMUNOPOTENTIATING ACTIVITY AND USE THEREOF**

出願人: National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition ,Ibaraki - shi , Osaka (JP) ;Daichi Sankyo Company Limited ,Tokyo (JP)

発明人: Ken Ishii, Kouji Kobiyama, Taiki Aoshi, Fumihiko Takeshita, Yuji Kasuya, Takako Niwa, Makoto Koizumi

•

国内

特許番号:特許第6536964号

名称: **免疫賦活活性を有する核酸多糖複合体の抗腫瘍薬としての応用**

出願人: 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

発行日: 2019年7月3日

発明人: 石井健 青枝大貴 小檜山康司

他 特許番号:特許第6618191号

名称: **脳マラリアの診断および治療**

出願人: 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

発行日: 2019年12月11日

発明人: チョバン ジェヴァイア、吉岡芳親、石井健、青枝大貴

アジュバントのアラムがイオンとして TRP受容体を活性化、抗炎症作用を有し、 化粧品開発(R1年9月)、商標登録、販売へ

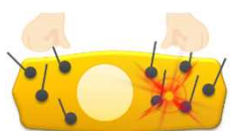


感染症による発熱、筋肉痛、ワクチンによる痛みなど、炎症と温度と痛みには密接な関係があることから、温度や感覚のセンサーであるTRPチャネルに注目



商品名：M4

表皮細胞におけるTRPM4(細胞のツボ)の発現を確認



表皮細胞(プライマリー)
表皮細胞(培養株)

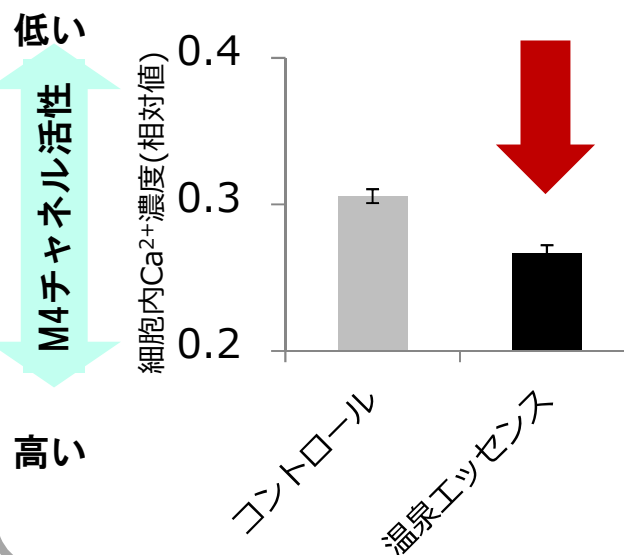
TRPM4



βアクチン
(コントロール)



ミョウバンがTRPM4を活性化



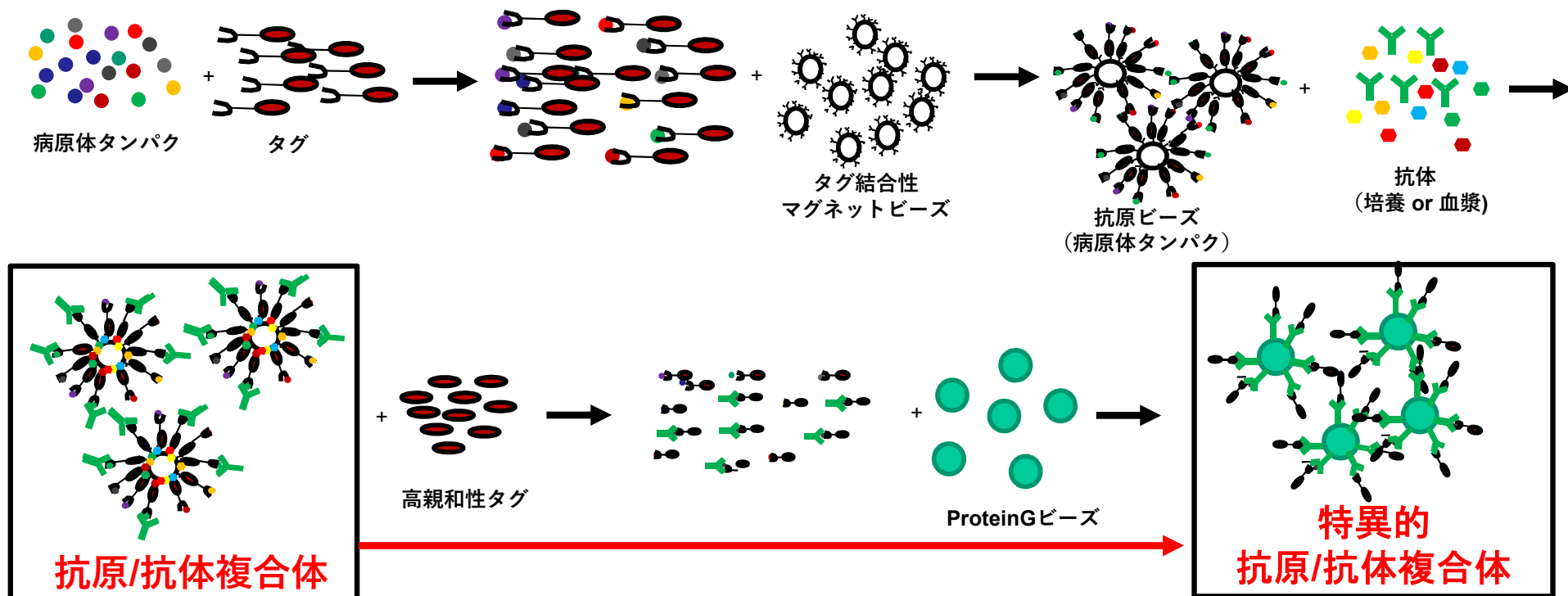
スキンケアコンセプト

ミョウバンが表皮細胞の炎症シグナルを抑制

細胞疲労の回復
疲れ顔の改善

炎症による肌トラブルをTRPM4に働きかけることにより予防する **新しいスキンケア剤へ応用**

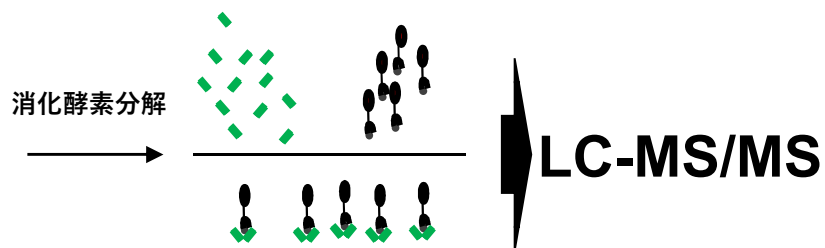
プロテオゲノミクスによる新規抗原・抗体複合体分子同定法 (組換え型特殊免疫製剤開発)



・複数の抗原・抗体から特異的複合体を精製

・ヒト抗病原体中和抗体2種類、マウス機能抗体2種類・抗原2種類を同定・リコンビナント化

・血漿を用いた抗原タンパクの反応頻度をランキング化 (ワクチン標的・検査マーカー探索への利用可能性)



重症呼吸器ウイルス感染症



- インフルエンザウイルス
H5N1, H7N9, H1N1...
- コロナウイルス (CoV)
SARS-CoV
MERS-CoV
SARS-CoV-2 ⇒ COVID-19

<重症化に関わる因子>

<ハイリスク者>

<ウイルス因子>

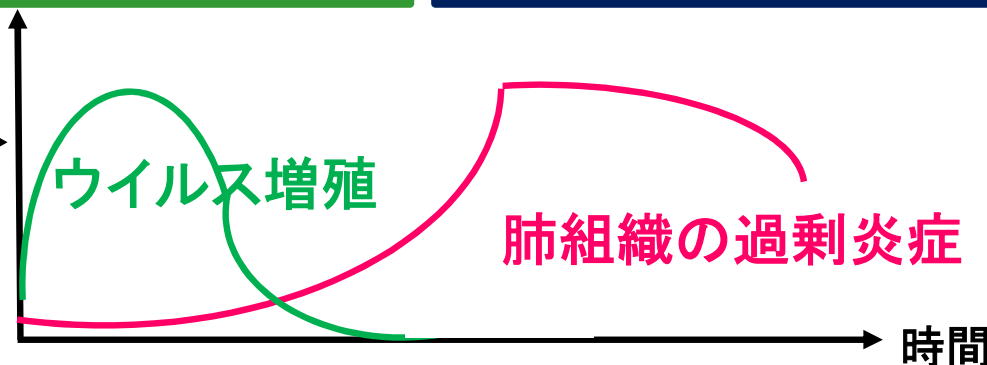
- ウイルスの性質(ウイルスゲノム)
- ・病原性(病気を起こす能力)
- ・ウイルスの生命力
- ・組織親和性等

<宿主因子>

- ・免疫学的因子
- ・遺伝的因子
- ・エピジェネティクス因子
- ・代謝因子等

- 高齢者
- 慢性肺疾患
- 糖尿病
- 心血管疾患
- がん等

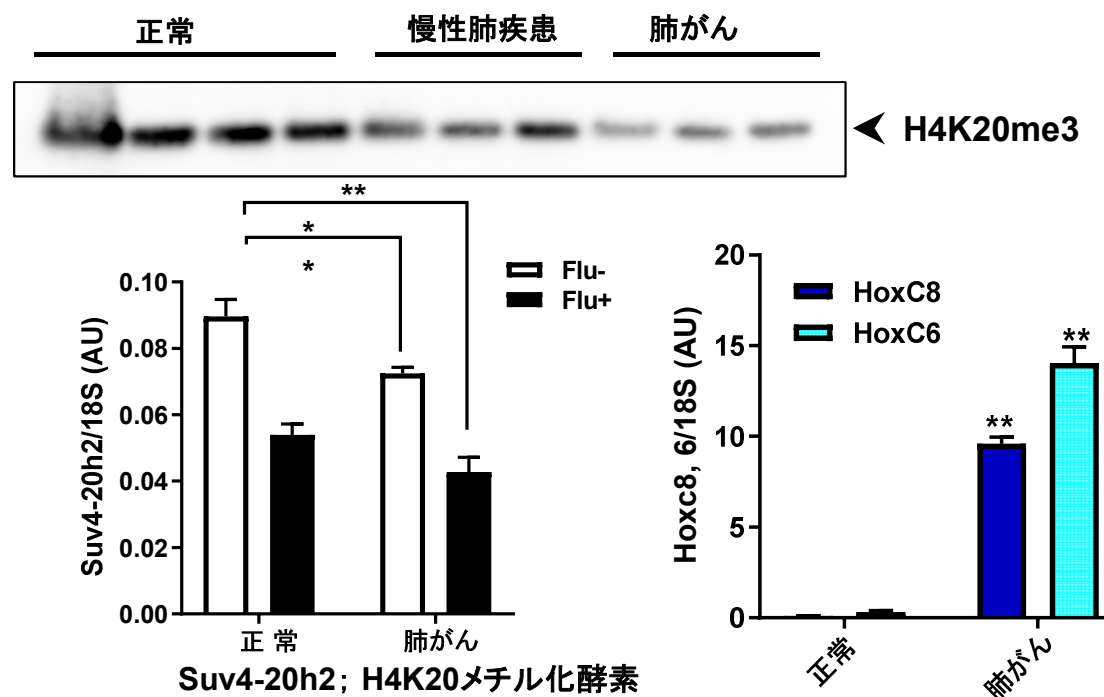
<重症病態>



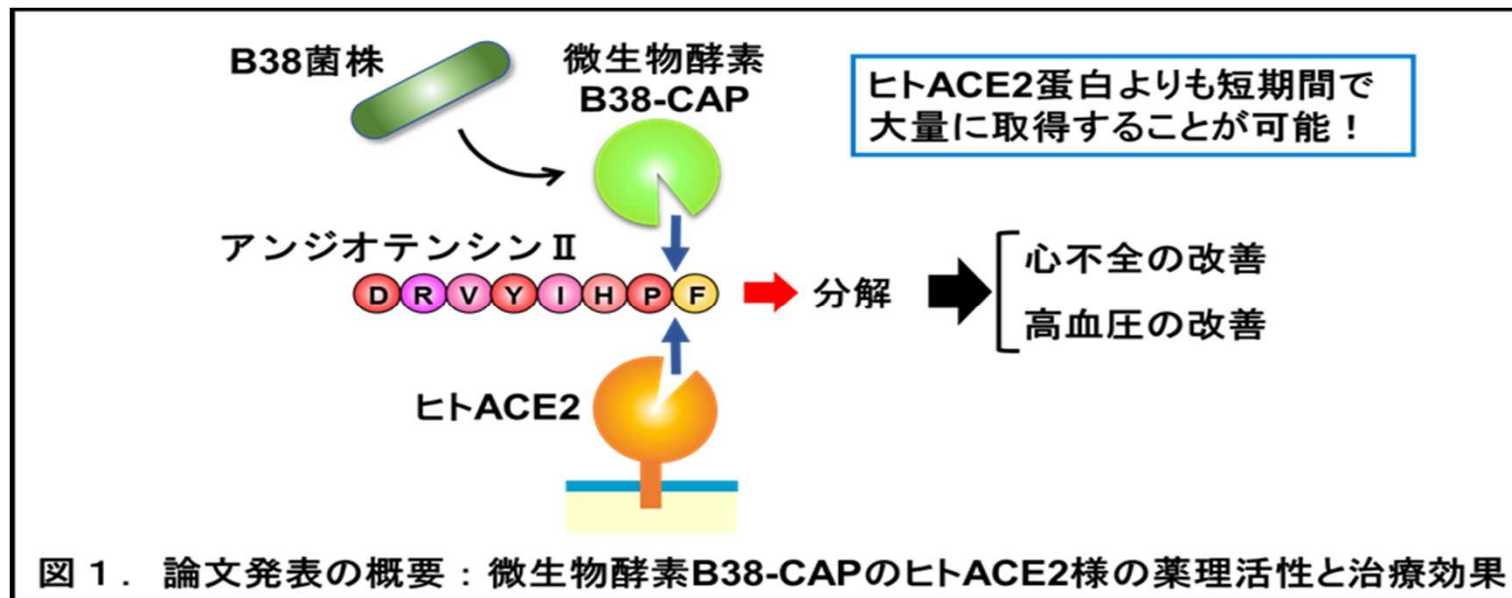
ハイリスク者のエピゲノム変化と ウイルス感染症の重症化

- がんや慢性肺疾患は呼吸器ウイルス感染症重症化のリスクファクターである。
- H30年度は、これらの患者のエピジェネティクス変化がウイルス感染症の重症化に
与していることを明らかにした。
- 肺がんや慢性肺疾患患者に特異的なヒストン修飾変化がインフルエンザウイルス感
染症の重症化に
関与しているメカニズムがわかった。
- 同エピゲノム変化(ヒストン修飾変化等)は呼吸器ウイルス感染症の重症化のバイオ
マーカーとなりうる。
- 本成果は当プロジェクトが主体となって行った研究の成果である。

<臨床検体(肺組織)を用いたエピゲノム変化の解析>

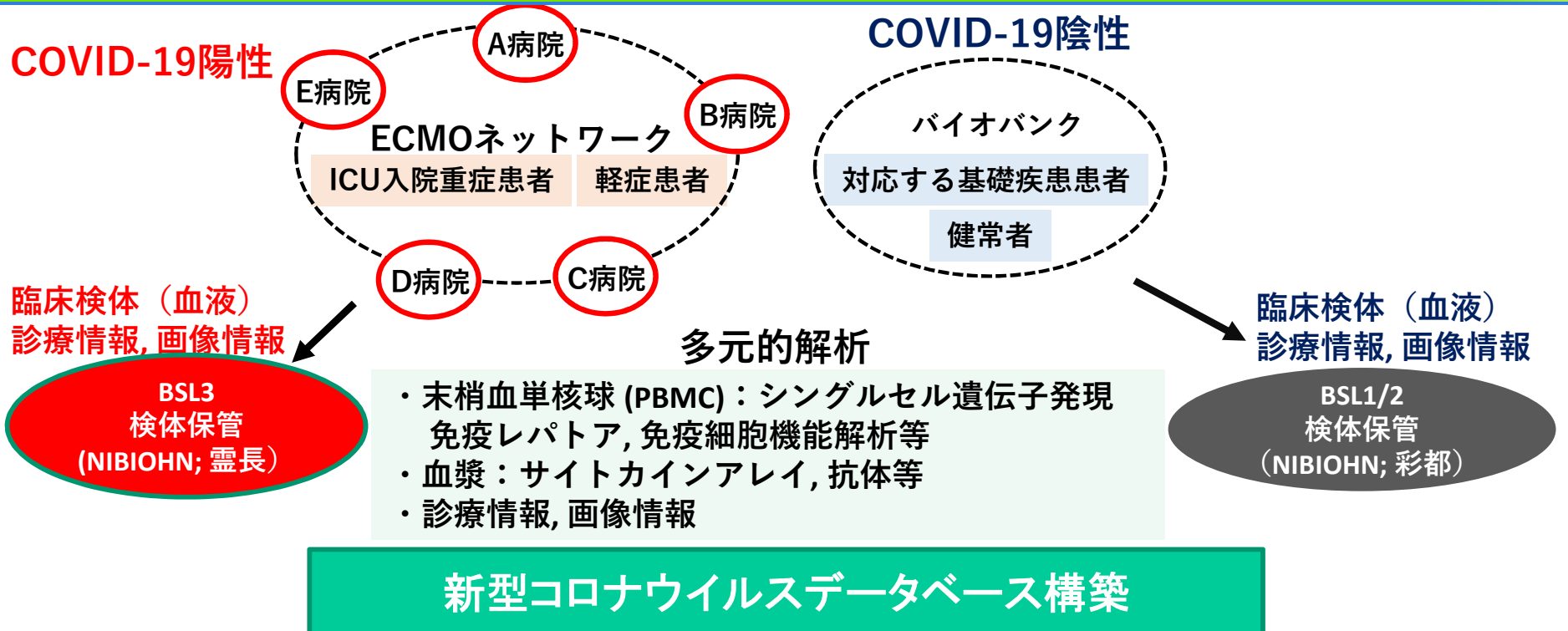


- ヒトACE2と同等の薬理活性を持つ微生物酵素「B38-CAP」を発見
- B38-CAPはACE2と同様に心不全や高血圧に対して治療効果を示した
- ヒトACE2はSARSコロナウイルスの受容体であり、ACE2蛋白質にはSARS重症化の抑制効果のあることを既に報告 (Imai Y et al. Nature 2005, Imai Y et al. Nature Med 2005)
- 最近ACE2は新型コロナウイルスの受容体であることが報告
- B38-CAPにはACE2同様、新型コロナウイルス感染症の重症化阻止効果のあることが期待
- 秋田大学大学院、国際農林水産業研究センター、秋田県総合食品研究センターとの共同研究

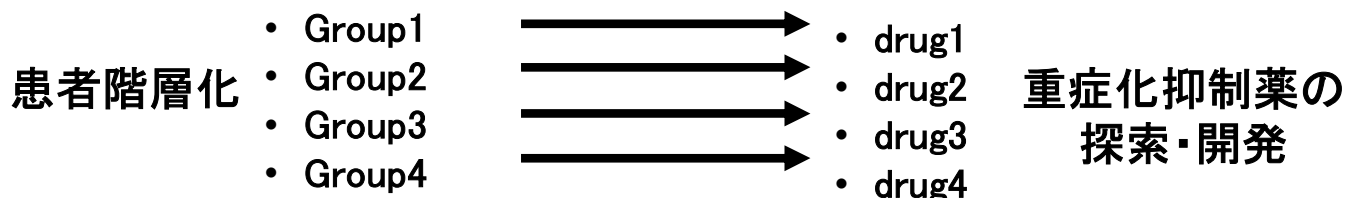


Nature communicationに報告 (当プロジェクトはB38-CAPの心不全改善効果を検討)

新型コロナウイルス感染患者臨床検体を用いた多元的解析研究を開始 (協力機関に協力を仰ぎながら当プロジェクトが主として行っている)

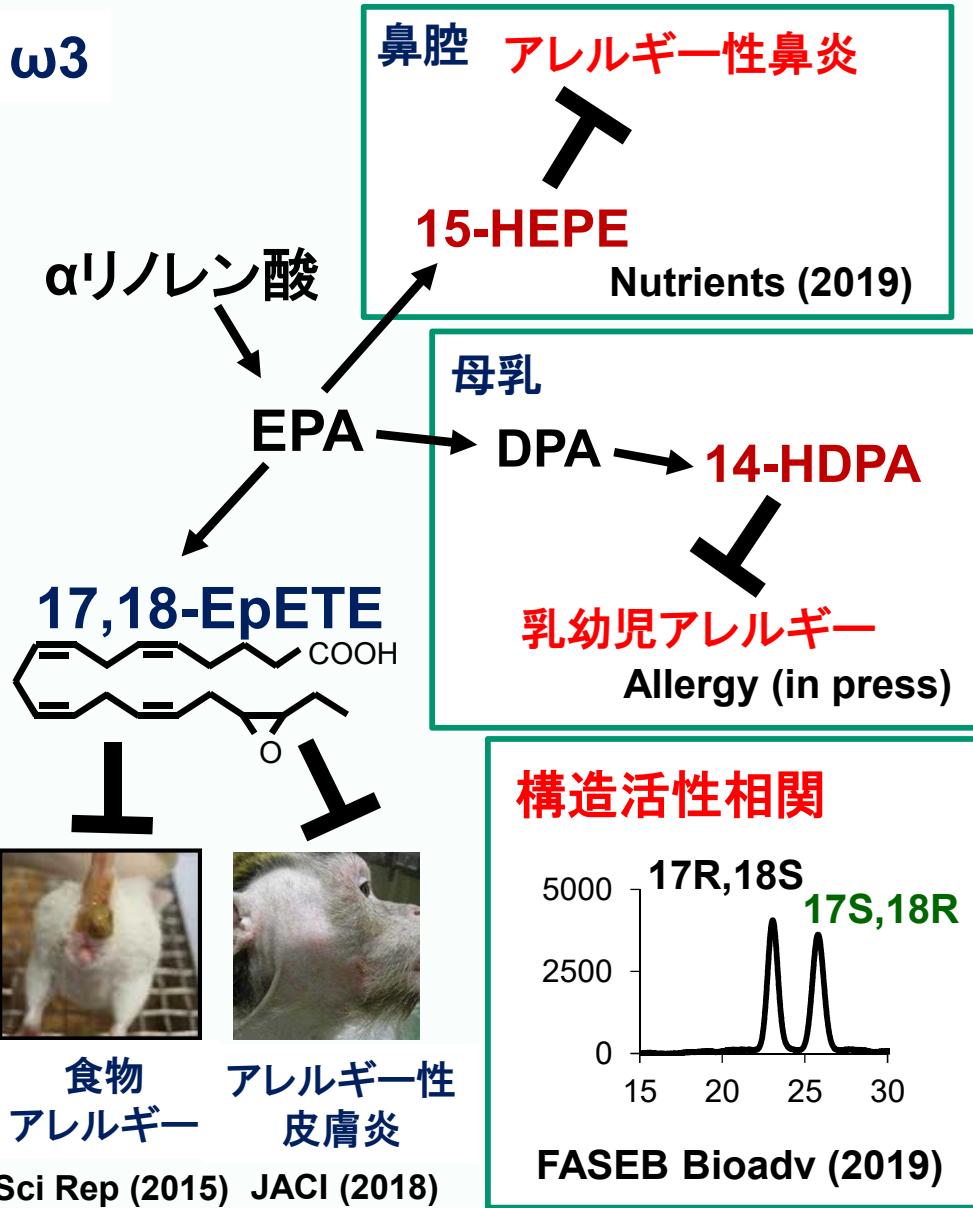


データ利活用



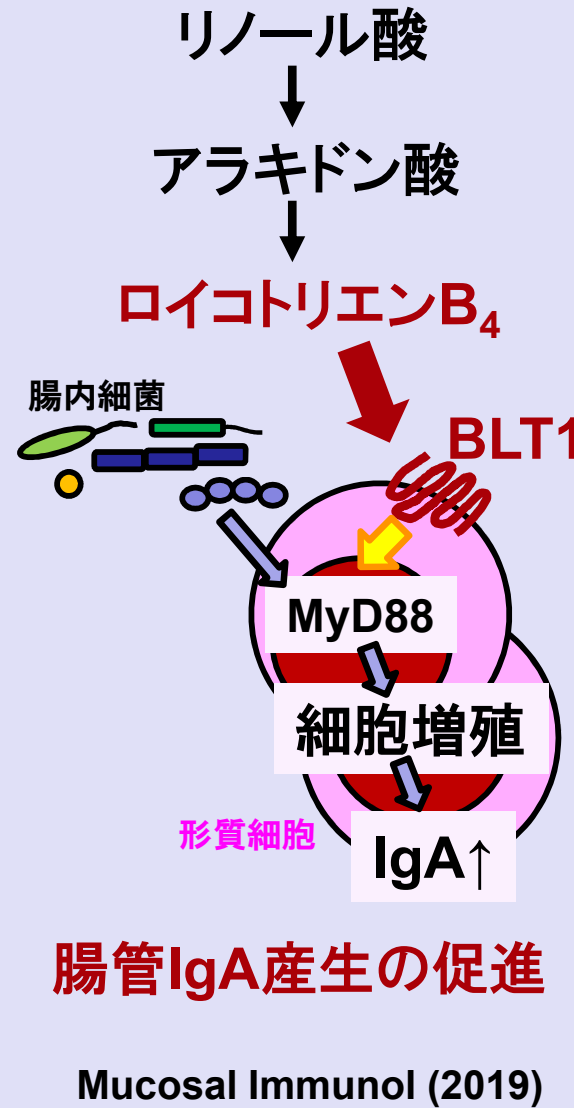
各組織における脂質代謝と抗アレルギー・炎症・免疫制御活性

ω3

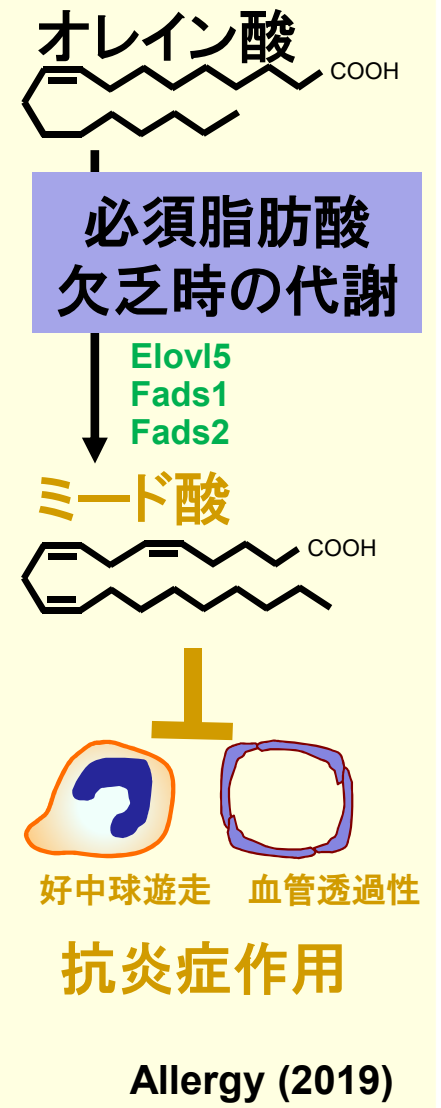


保富センター長との共同研究

ω6



ω9



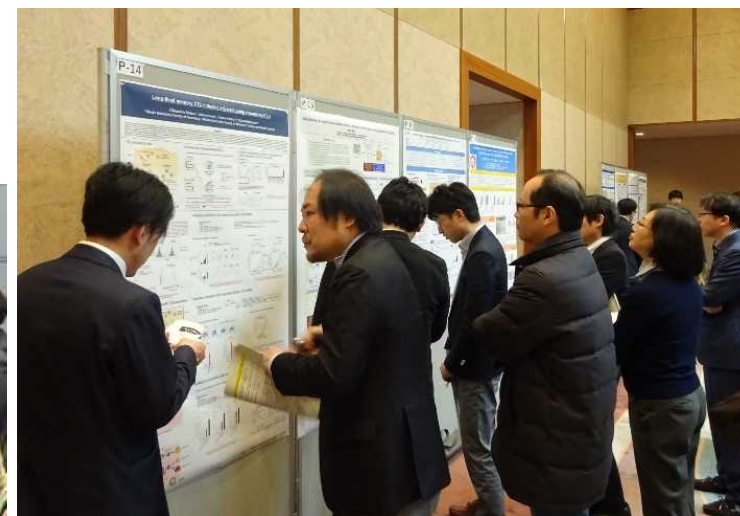
現在、複数の製薬メーカー、食品メーカー、化学メーカーと共同研究中

第13回次世代アジュバント研究会を開催

2020年1月21日@千里ライフサイエンスセンター（大阪）

ワクチン・アジュバント研究の最新情報を紹介

口頭発表：10題、ポスター発表：21題



主催：

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

次世代アジュバント研究会

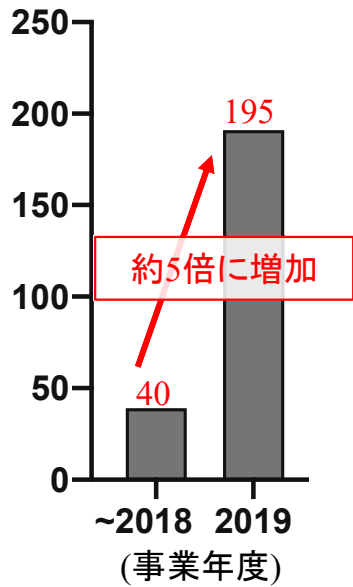
AMED 創薬基盤推進研究事業



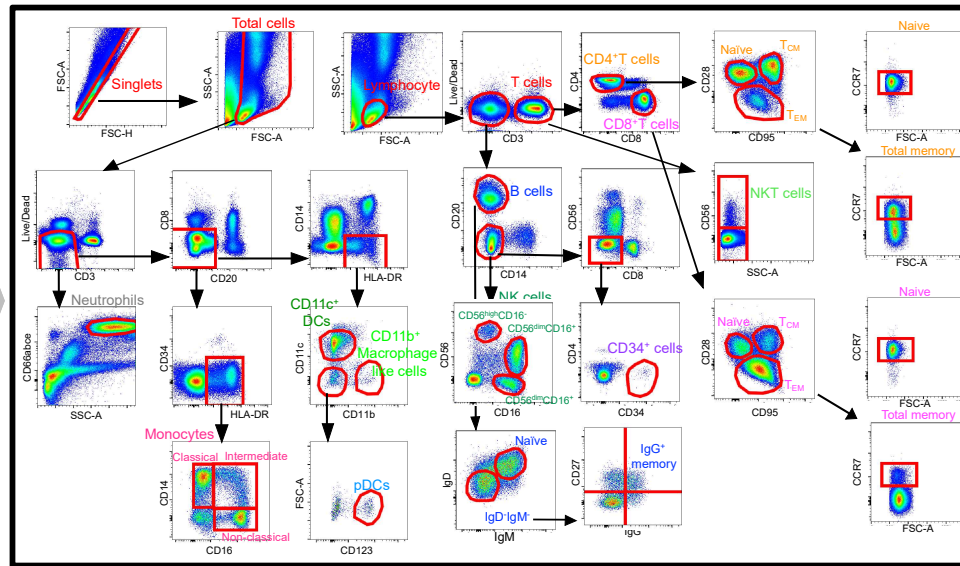
「革新的技術に裏打ちされた有効かつ安全な次世代アジュバント開発」研究班

ヒト臨床検体ならびにサル検体をシームレスに解析可能な 次世代型フローサイトメーター解析プラットフォームの確立

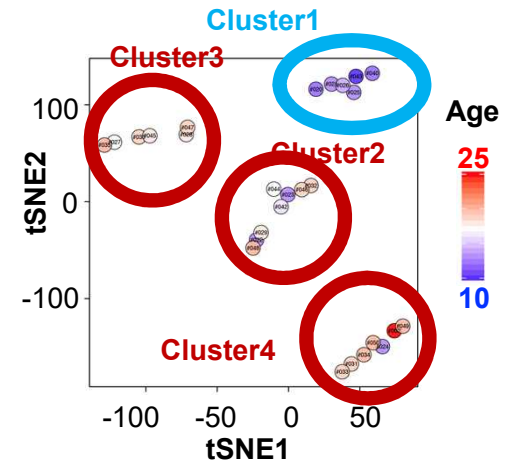
当PJにおいて
サル検体に用いることが可能な
次世代型フローサイトメーター解析用
抗ヒト抗体数



次世代型フローサイトメーターによる免疫パラメーター情報の取得



免疫パラメーターに基づいた
機械学習による
サル個体のクラスタリング



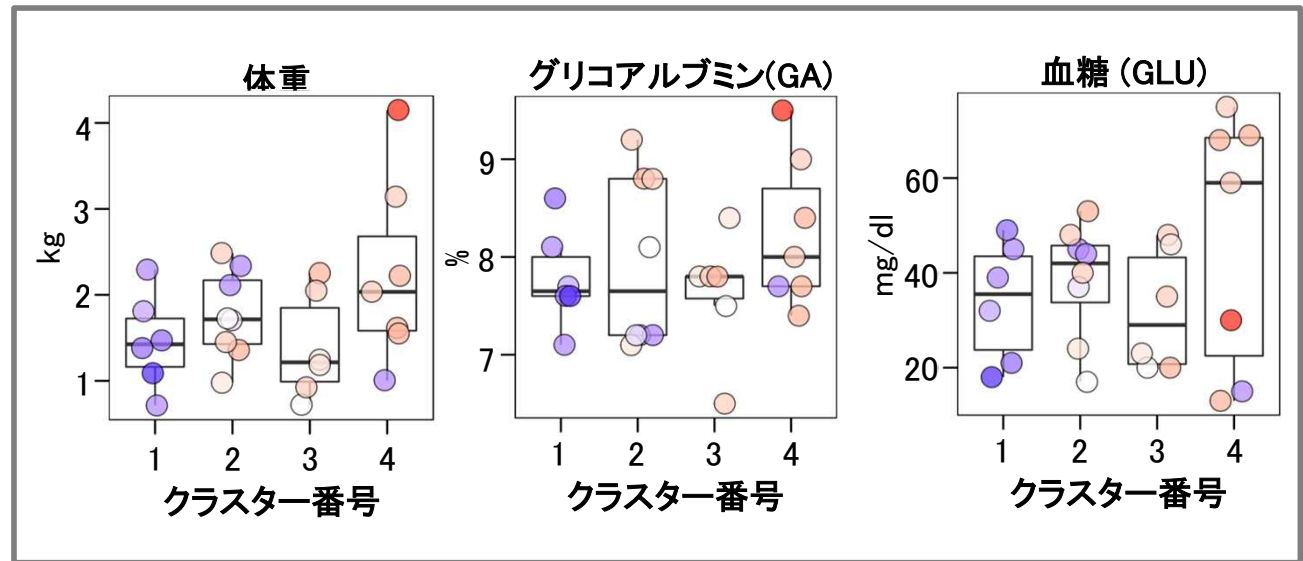
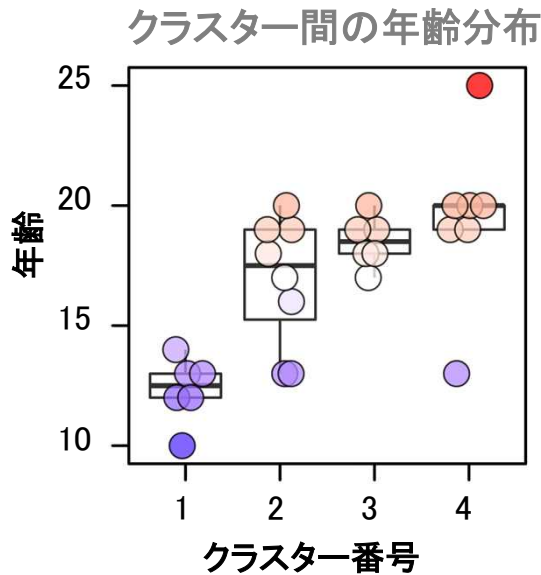
年齢に応じた層別化
高齢クラスターのクラスター内層別化

免疫学的クラスタリングに基づいた個体評価

ヒト臨床検体ならびにサル検体をシームレスに解析可能な次世代型フローサイトメーター解析プラットフォームの確立

[免疫学的クラスタリング + 生化学検査データ]による個体評価

肥満に関する因子



各クラスタ毎に
生化学検査データを評価

次世代型フローサイトメーターを用いることで
年齢差だけでは説明できない免疫反応の変化を見出せる可能性がある。

患者層別化研究やワクチン効果予測など、新しい評価軸の創出

(3) 医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

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

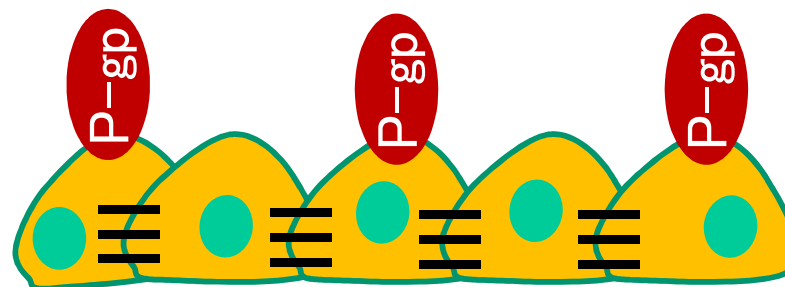
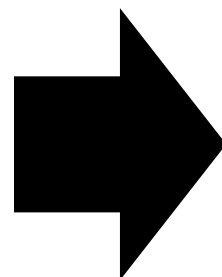
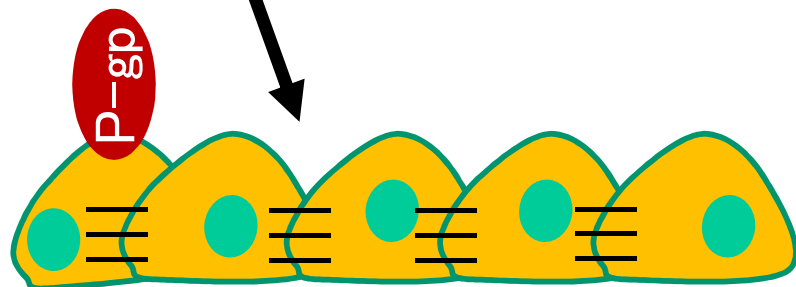
関連するプロジェクト: 幹細胞制御プロジェクト、トキシコゲノミクスプロジェクト、肝細胞分化誘導プロジェクト

主な業務実績等

医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援

- ヒトiPS細胞から脳血管内皮細胞の分化誘導過程に、Chir99021やBIO(6-bromoindirubin-3'-oxime)といったWntシグナルを活性化させる低分子化合物を作用させた結果、コントロール群と比較して、バリア機能の増強が観察された。さらに検討を重ねた結果、機能的なP-gpの発現が上昇していると考えられた。したがって、より生体のBBBに近い脳血管内皮細胞を作製することに成功した。
- 熱中症モデルマウスの血清を用いて、血清中に含まれる物質が脳血管内皮細胞に与える影響について検討した結果、熱中症の患者およびモデルマウスの血清中に含まれるTNF- α がBBBのバリア機能の低下を間接的に誘導する可能性が示された。
- 経皮吸収評価系構築を目的として、ヒトiPS細胞から作製した三次元培養皮膚を用いて薬物の皮膚透過性を評価した。作製したiPS細胞由来三次元培養皮膚(iPSC-based skin)において、表皮基底層及び有棘層、顆粒層マーカーの発現が確認され、ヒト皮膚類似の積層構造が観察された。iPSC-based skinを用いた透過実験では、薬物透過初期のラグタイム及び薬物の物性に応じた皮膚透過が見られ、この傾向はラット皮膚や既存の三次元培養皮膚と同様であった。
- 肝毒性関連データベースとしてDILI-cSEARCHとTOXPILOT、肝毒性予測システムとしてDILI-PANELの開発および公開を達成した。加えて、公開のための環境整備の一環として研究班のポータルサイト(DILI-TOOLBOX)を構築し、公開も完了した。
- 開発した分化誘導法を用いて、ヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の製品化に向けて、タカラバイオ社と共同研究を行っており、2019年6月27日に世界初のヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の発売を開始した(商品名:Cellartis Intestinal Epithelial Cells (from ChiPSC18) Kit)。

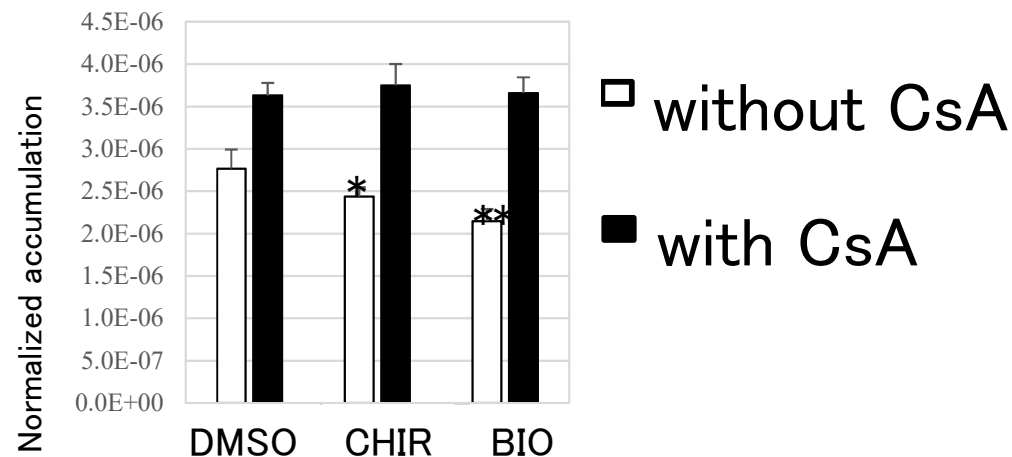
Chir99021
BIO



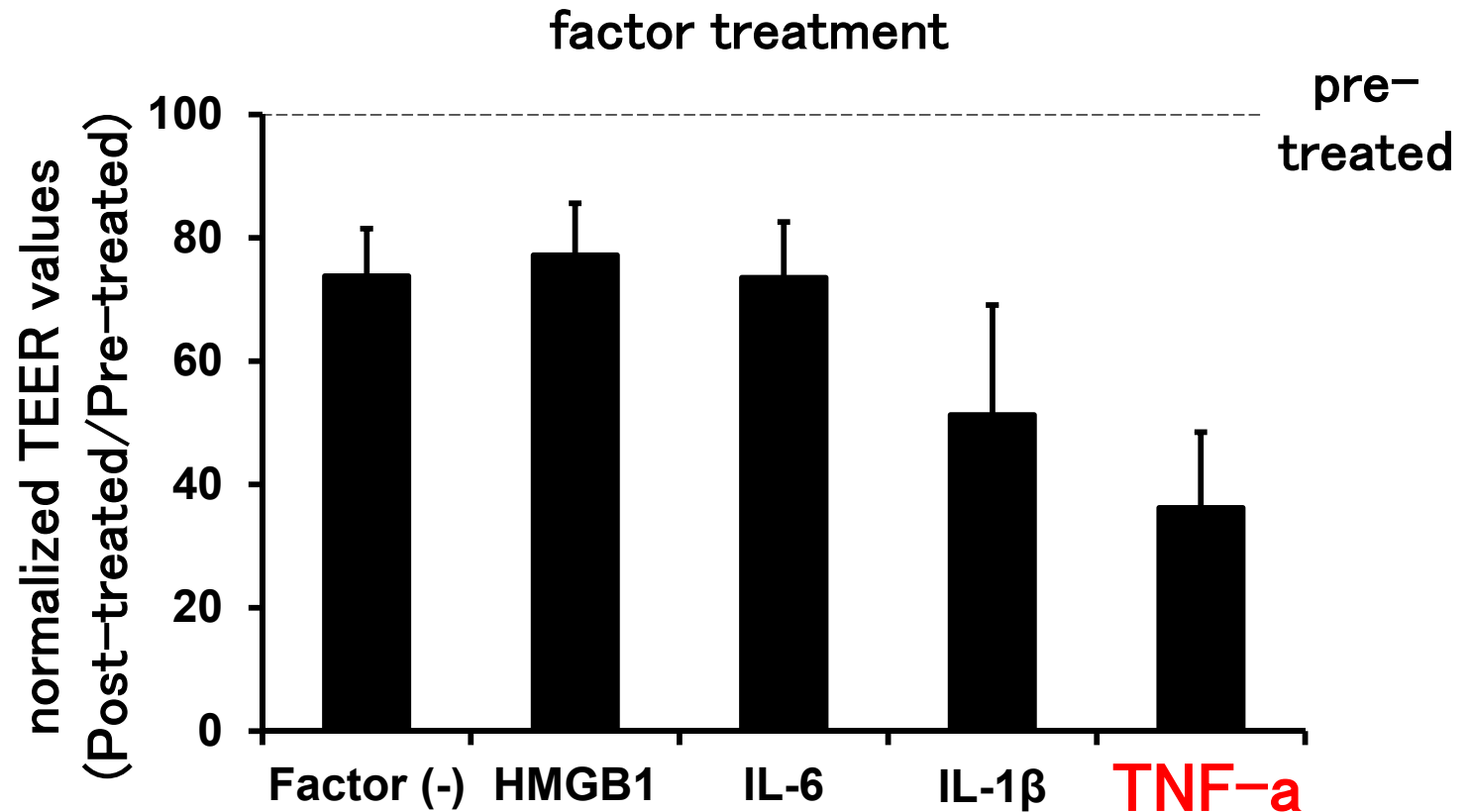
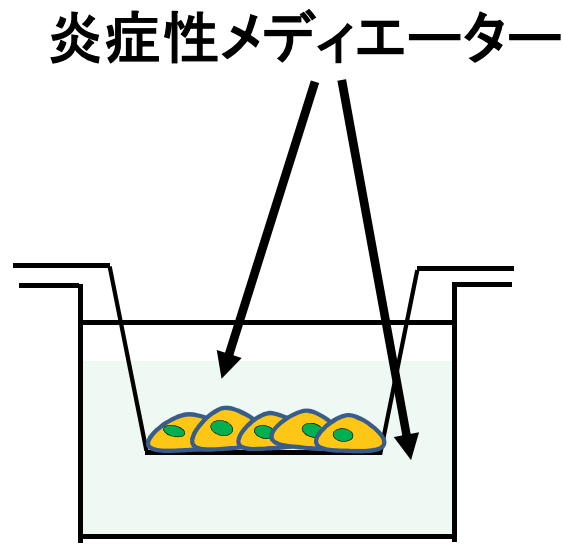
- ・バリア機能の増強
- ・P-gp の発現上昇



より生体の BBB に近い脳血管内皮細胞を作製することに成功した。



各種炎症性メディエーターによる 膜間電気抵抗値への影響

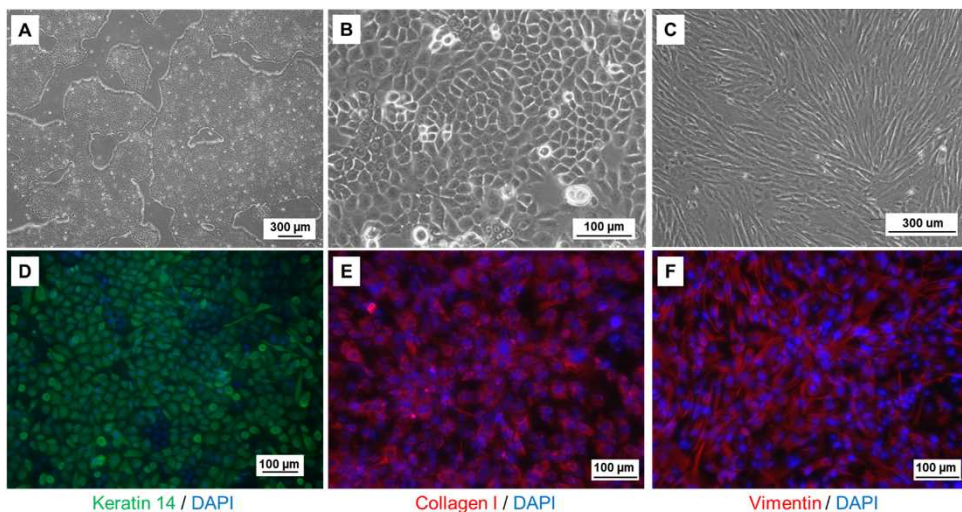


TNF- α によってバリア機能が破綻する。

iPS cells

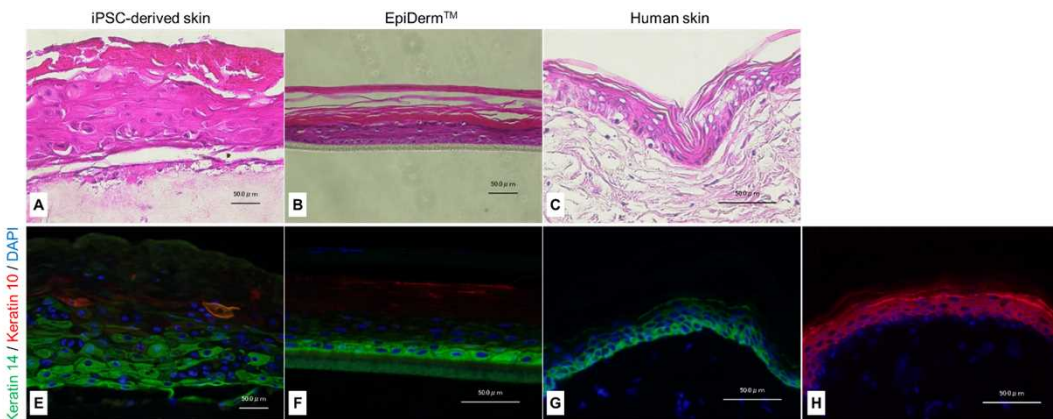
iPS-Keratinocyte

iPS-Fibroblast



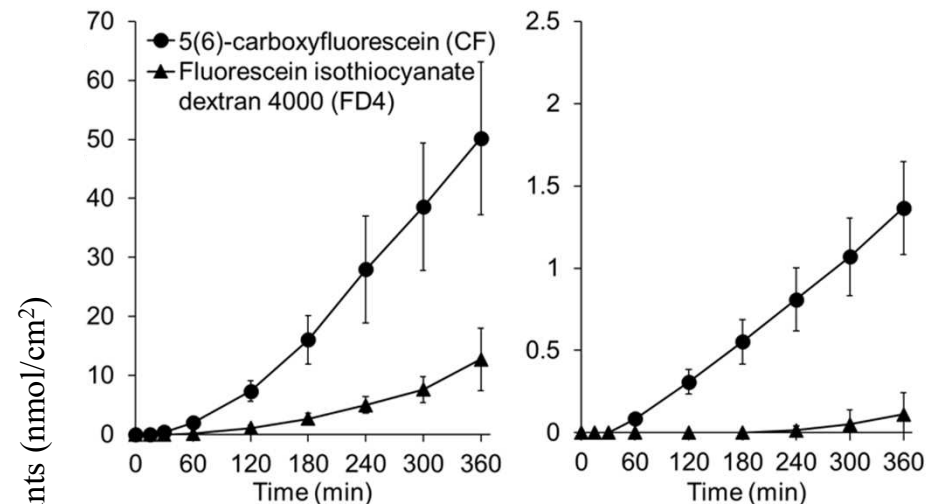
iPS-Keratinocyte

iPS-Fibroblast

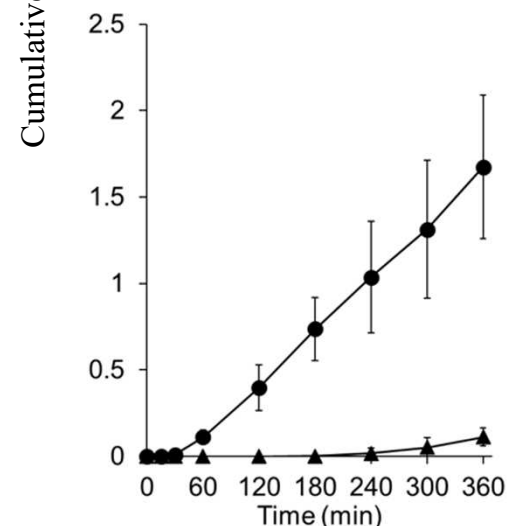


(A) iPSC-derived skin

(B) EpiDerm™



(C) Wistar rat skin




肝毒性予測のためのインフォマティクスシステムの構築(1)

研究テーマ:

- ① 肝毒性に係る様々な情報を提供するデータベースの開発
- ② ヒト肝細胞から取得した遺伝子発現情報から肝毒性を予測するシステムの開発
- ③ 予測結果の解釈を支援する毒性作用機序解釈支援のための知識システムの開発

研究成果:

3種のシステム、
 ① 肝毒性データベース、
 ② 肝毒性予測システム、
 ③ 肝毒性作用機序解釈支援のための知識システム
 の開発を計画通り達成し、公開も完了した。

①  肝毒性データベース

名称: DILI-cSEARCH (Drug-Induced Liver Injury information Cross-SEARCH system)

公開場所(URL): <https://dili-csearch.nibiohn.go.jp/>

公開日: 2019年5月31日

内容: 医薬品および化学物質によって引き起こされる肝毒性に関する様々な情報を提供するデータベース



「in vitro(ヒト, ラット)—動物(ラット)—ヒト」あるいは「分子—細胞—臓器—個体」間での関連情報の抽出など多様な視点での利活用を実現

肝毒性予測のためのインフォマティクスシステムの構築(2)

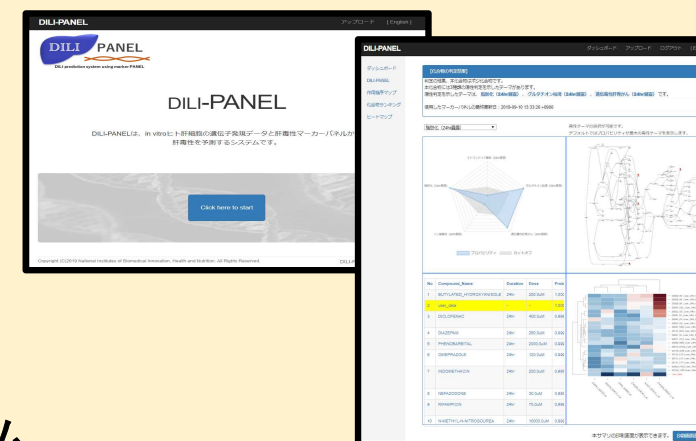
② DILI PANEL 肝毒性予測システム

名称: DILI-PANEL

公開場所(URL): <https://dili-panel.nibiohn.go.jp/>

公開日: 2019年10月4日

内容: 肝毒性マーカーパネルを用いてin vitroヒト肝細胞の遺伝子発現データから肝毒性を予測するシステム



- 肝毒性マーカーパネルを基にしたデータ駆動型(機械学習)肝毒性予測機能
- オントロジーを基にした毒性機序マップの提供機能

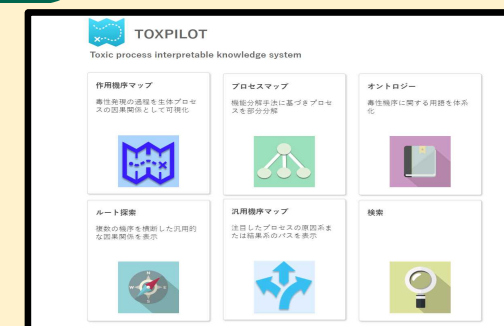
③ TOXPILOT 肝毒性作用機序解釈支援のための知識システム

名称: TOXPILOT (TOXic Process InterpretabLe ONtology)

公開場所(URL): <https://toxipilot.nibiohn.go.jp/>

公開日: 2019年5月31日

内容: オントロジー工学を応用して構築した肝毒性作用機序解釈支援のための知識システム



毒性作用機序の可視化(作用機序マップ)およびオントロジーに基づき体系化された機序解釈に必要とされる肝毒性知識に関する情報を提供

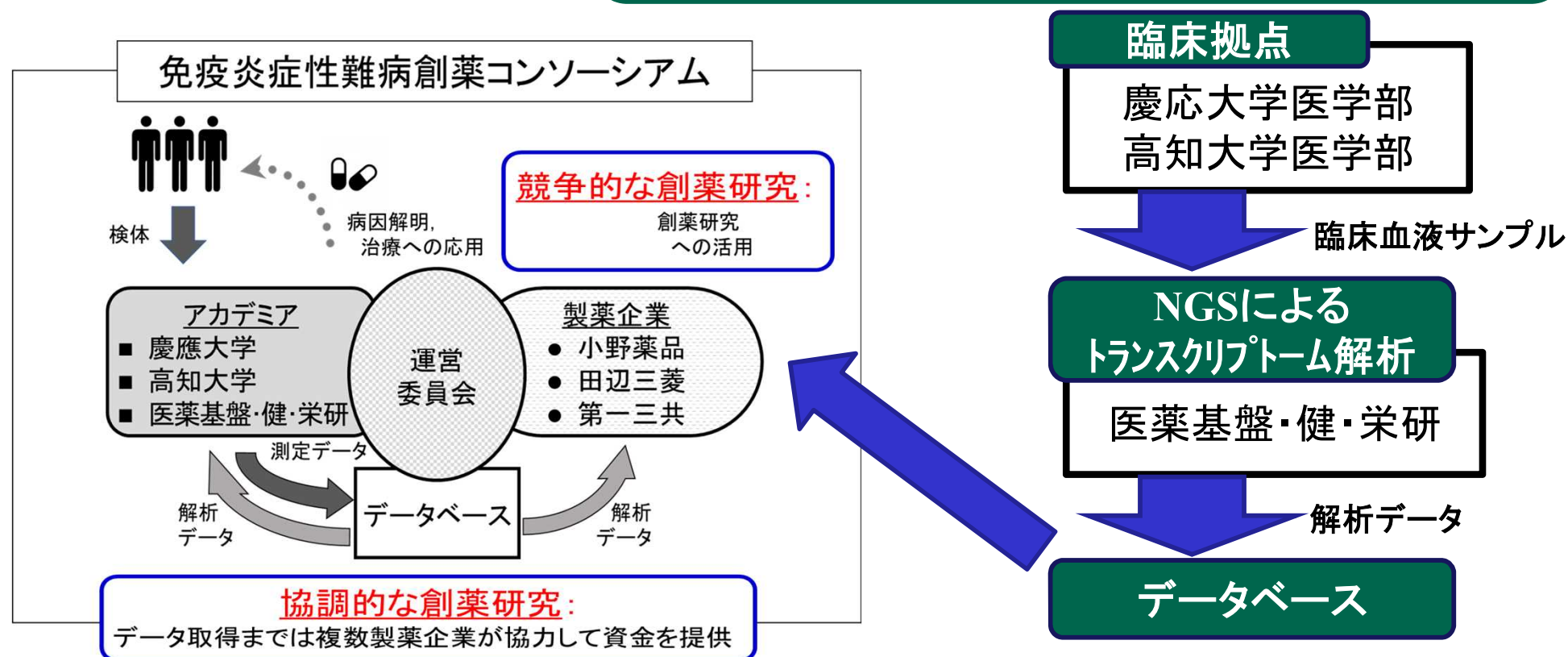
免疫炎症性難病の患者検体情報データベースの構築に関する研究 - 産官学連携コンソシアムでの活動 -

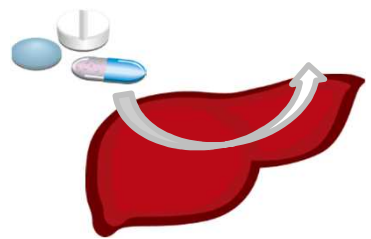
研究テーマ:

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

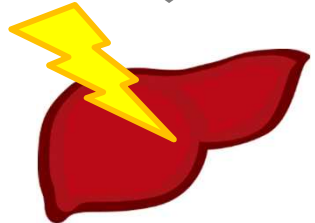
研究成果:

臨床拠点から送られてくる臨床血液サンプルについて、逐次、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進めている。今年度取得したデータはデータベース化する共に、製薬企業での創薬研究及びアカデミア機関での基礎・応用研究に役立てるためコンソーシアム参加メンバーと共有した。





多くの医薬品が
肝臓で代謝



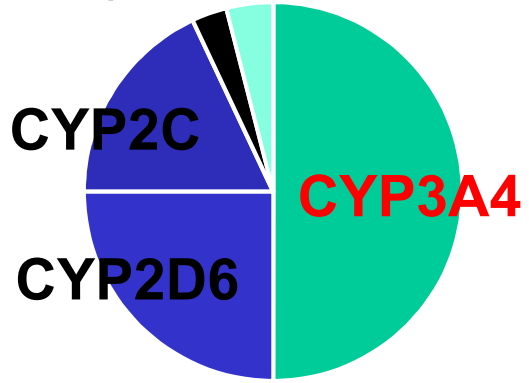
開発途中や
市販後の
肝毒性の判明



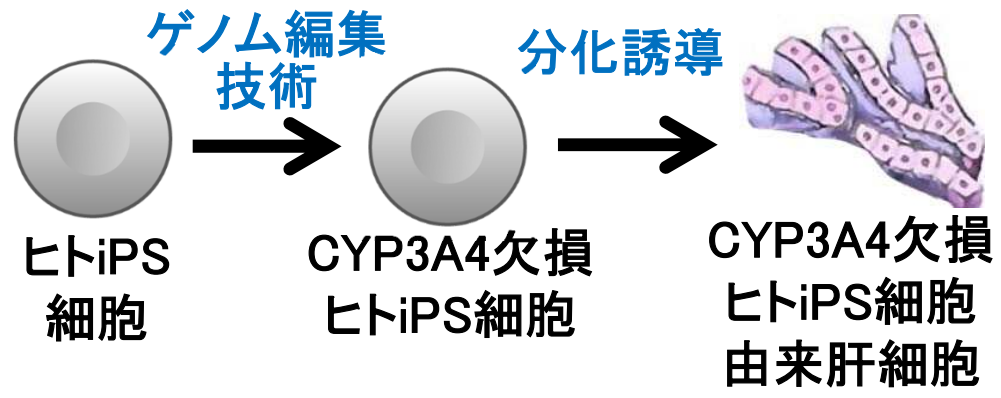
開発中止
市場撤退

【背景】肝毒性は医薬品候補化合物の開発中止の主要な原因であるが、現行の初代培養ヒト肝細胞を用いた毒性試験はコスト、安定供給などの種々の問題を抱えており、ヒトiPS細胞から分化誘導した肝細胞の応用が期待されている。

医薬品代謝に占める
各薬物代謝酵素の割合



- ・ CYP3A4は薬物代謝に最も大きく関与する
- ・ CYP3A5やP-gpと類似した基質特異性を持つことから、CYP3A4特異的な阻害剤の開発は困難



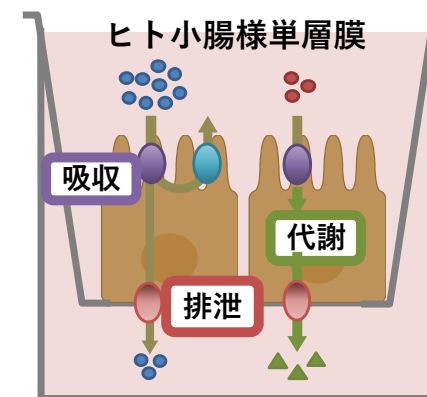
CYP3A4欠損ヒトiPS細胞由来肝細胞を利用することで、最も重要な薬物代謝酵素であるCYP3A4が関わる代謝や毒性の精密な評価が始めて可能になった！

肝毒性の正確な評価
安全性の高い医薬品の開発 に大きく貢献！

世界初のヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の開発

背景・課題

- 経口投与される薬の大部分は「小腸」にて吸収・代謝・排泄される。
- しかしながら、「小腸」における吸収・代謝・排泄を正確に予測できるモデルは存在しない。
- 安全かつ有効な経口投与薬剤を効率的に開発するためには、「ヒト消化管バリア機能を再現した小腸様単層膜」の開発が不可欠である。



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



- 凍結バイアルで販売
- 単層膜形成可
- 播種後5日で使用可

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

創薬研究、
創薬プロセスの
飛躍的な効率化！

製品コード	製品名	価格(税別)
Y50035	Cellartis Intestinal Epithelial Cells (from ChiPSC18) Kit	200,000円

(4) 抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

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

関連するプロジェクト: 創薬デザイン研究センター、抗体スクリーニングプロジェクト、最適化支援プロジェクト、人工核酸スクリーニングプロジェクト、インシリコ創薬支援プロジェクト、細胞ネットワーク制御プロジェクト、創薬イメージングプロジェクト、

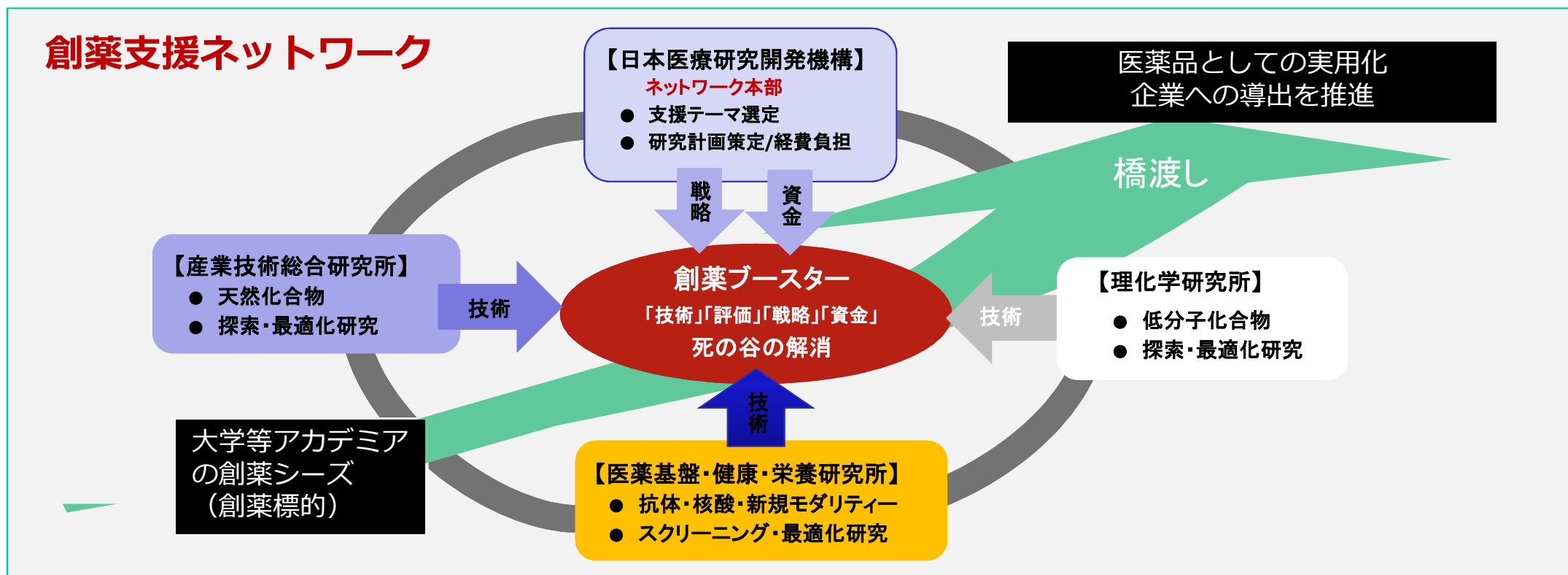
主な業務実績等

抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援

- 抗体スクリーニングプロジェクトでは、独自のエピトープ均質化抗体パネル技術を活用し、機能抗体の作製が困難とされる各種ターゲット分子に対する機能抗体を作製した。新たに抗原Xの高機能エピトープとそれを認識する機能抗体を新規に同定した。新たにGPCR等複数回膜貫通タンパク質標的の細胞外ドメインに対して抗体創出に成功した。同定した種々のエピトープに対する抗体可変領域を用い、他のプロジェクトと連携により、機能性改変抗体の創製につなげる所内共同研究を進めた。最適化支援プロジェクトとの共同で、エピトープ領域架橋型バイパラティック抗体、及びそれを製造する方法の特許出願を行った。またバイオ創薬プロジェクトとの共同で、イムノキシンの研究を開始し、抗体に蛋白質毒素を、プロテインスプライシングで結合させるイムノキシン簡易作成技術を開発した。
- ラクダ科由来VHH抗体の最適化技術として、計算科学と分子進化の併用による親和性向上法の開発に成功し、論文発表した。また、バイパラティック抗体のデザイン研究において、これまで知られていなかったメカニズムによって機能する、TNFR2に対する新たな人工抗体をデザインすることに成功した。複数のバイパラティック抗体の機能メカニズムを明らかにした。
- アンチセンス核酸については、平成30年度までに見出したアンチセンス核酸の薬効を検証した。また、ABDD創薬では、抗体医薬でPOCが取得している創薬標的に対して非常に強く結合し、シグナル抑制効果を持つ人工核酸アプタマーを得ることに成功した。同様に、別の創薬標的に対して、結合親和性を持つ人工核酸アプタマーを複数得た。HAタンパク質に対する人工核酸アプタマーについても、候補配列を創出し、それぞれの変異体を作製した。
- インシリコ創薬支援プロジェクトと人工核酸スクリーニングプロジェクトの共同研究において、ABDDのインシリコスクリーニングを行う部分についてパイプラインを構築した。抗トロンビンアプタマーとトロンビンの複合体や、抗体医薬品が開発されてPOCが得られているターゲットについて、アプタマーとの複合体構造よりファーマコフォアを作成し、in silicoスクリーニングを実施し、そのヒット化合物より活性のある化合物を見出した。
- 総合数理モデルの構築を行い、細胞周期に関しては実験計測とともにプロトタイプモデルを構築した。また、B細胞を例にしたオミクス統合解析法、細胞分類法、細胞特異的な転写因子予測系を開発した。
- 研究実施に向けての財政的・技術的基盤の確立、多光励起顕微鏡で創薬イメージングを可能とするための環境整備を行った。
- 抗体スクリーニングプロジェクトでは、上記の基盤技術等を活用して、創薬ターゲット等に対し、医薬品リード人工核酸・バリデーション用核酸・機能解析用核酸等のスクリーニング、最適化、デザイン等を14件(9件の共同研究含む)の創薬支援等を実施した。
- 人工核酸スクリーニングプロジェクトでは、上記の基盤技術等を活用して、創薬ターゲット等に対し、医薬品リード人工核酸・バリデーション用核酸・機能解析用核酸等のスクリーニング、最適化、デザイン等を51件(26件の共同研究含む)実施し、国内出願2件、PCT出願2件、企業導出2件につながった。

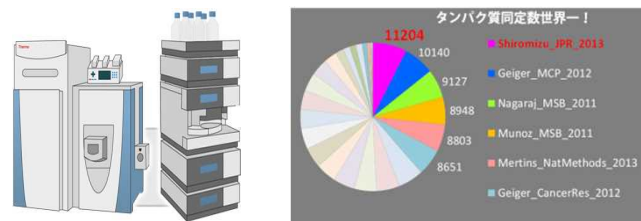
創薬デザイン研究センターのミッション

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

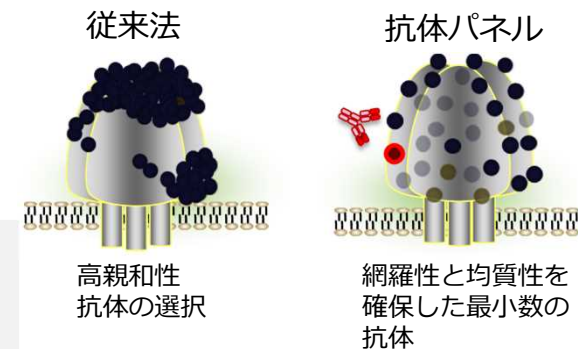


創薬デザイン研究センターの研究ユニット

国内一の臨床プロテオミクス研究拠点（最先端Exosome解析）

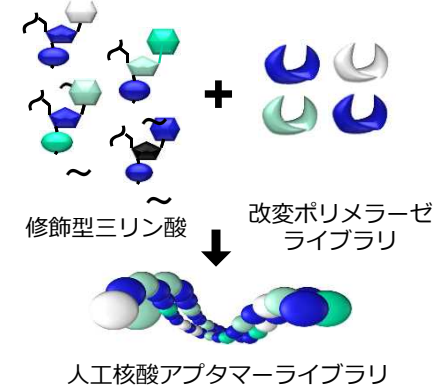


エピトープ均質化抗体パネル
(高効率な機能抗体の取得技術)



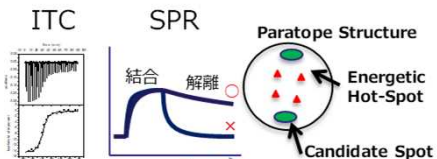
人工核酸アプタマー合成技術

- ① 改変 ϕ リナーゼの開発
- ② ϕ アプタマー創出技術の確立

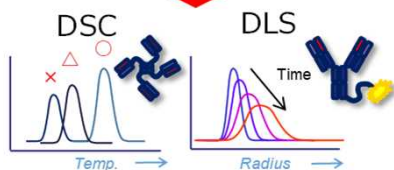
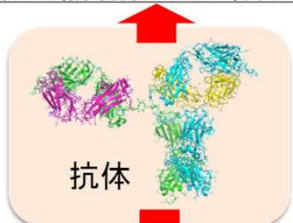


薬用植物エキスライブラリ 12,000種

構造と物性に基づく
医薬品候補最適化



相互作用の精密解析に基づく合理的設計



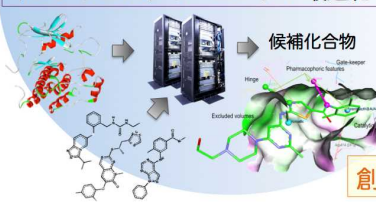
会合凝集形成制御・安定性向上

新技術の開発と改良

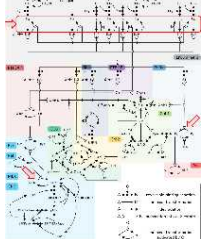
創薬標的の同定・解析



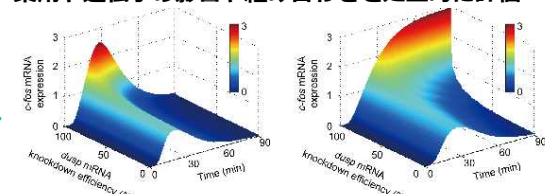
インシリコスクリーニングと最適化



細胞ネットワークの数理モデル化



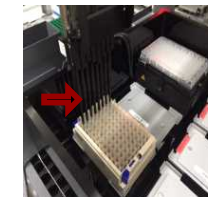
薬剤や遺伝子の影響や組み合わせを定量的に評価



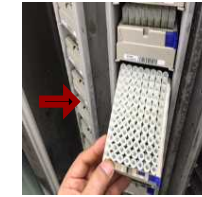
細胞制御の原理に基づいた
合理的なドラッグリポジショング



分注機



プレート分注



バーコード管理

Design Evaluation

最適化支援プロジェクト

インシリコ創薬支援プロジェクト

細胞ネットワーク制御プロジェクト

Hit Optimization

創薬標的プロテオミクスプロジェクト



CDDRの研究ユニット

創薬イメージングプロジェクト

Profile Screening

抗体スクリーニングプロジェクト

人工核酸スクリーニングプロジェクト

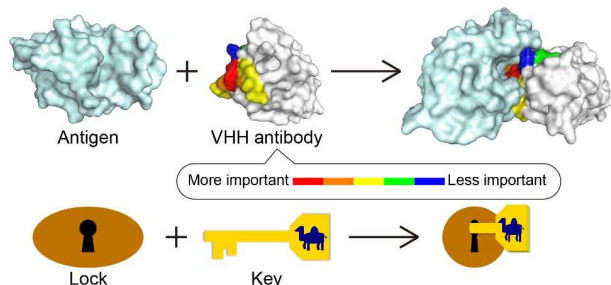
薬用植物スクリーニングプロジェクト

Compound Library

抗体の分子認識に関する基礎研究

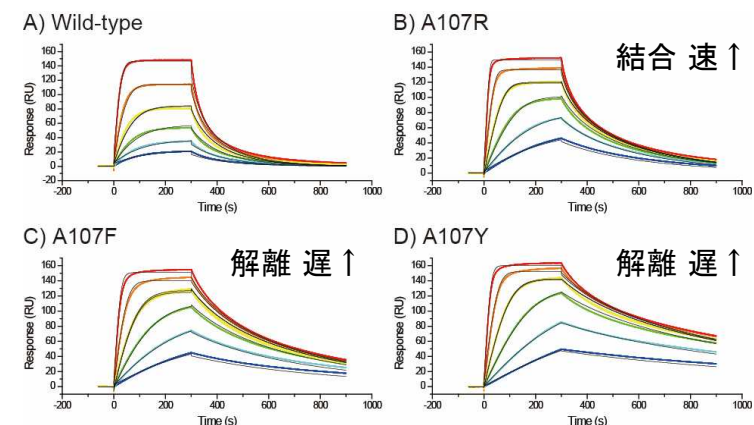
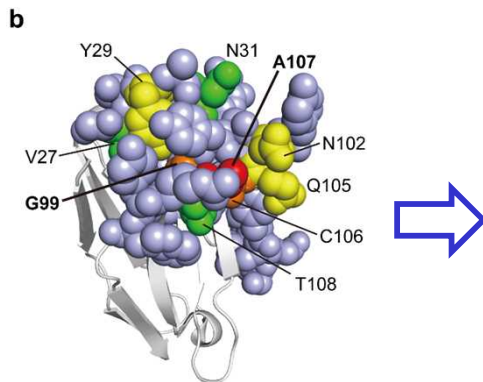
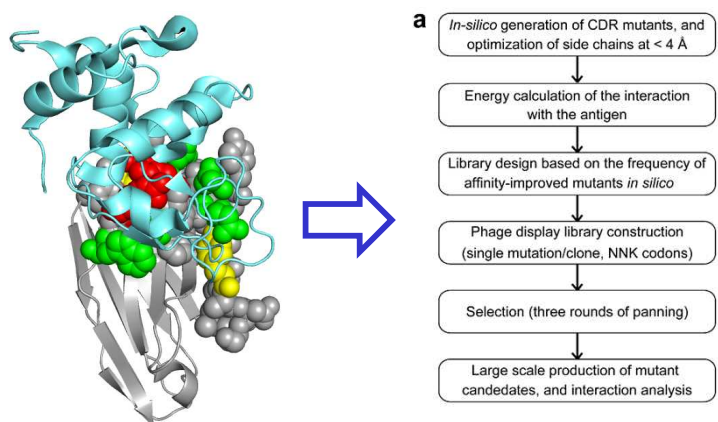
● 単ドメイン抗体の分子認識

Structural and thermodynamic basis for the recognition of the substrate-binding cleft on hen egg lysozyme by a single-domain antibody. Akiba H et al, *Sci. Rep.* 2019



鶏卵白リゾチームに対するラクダ単ドメイン抗体: 通常抗体と同様のエネルギー寄与を、構造的には異なる「固い」界面形成によって成し遂げていた。

Computer-guided library generation applied to the optimization of single-domain antibodies. Akiba H et al, *PEDS* 2020

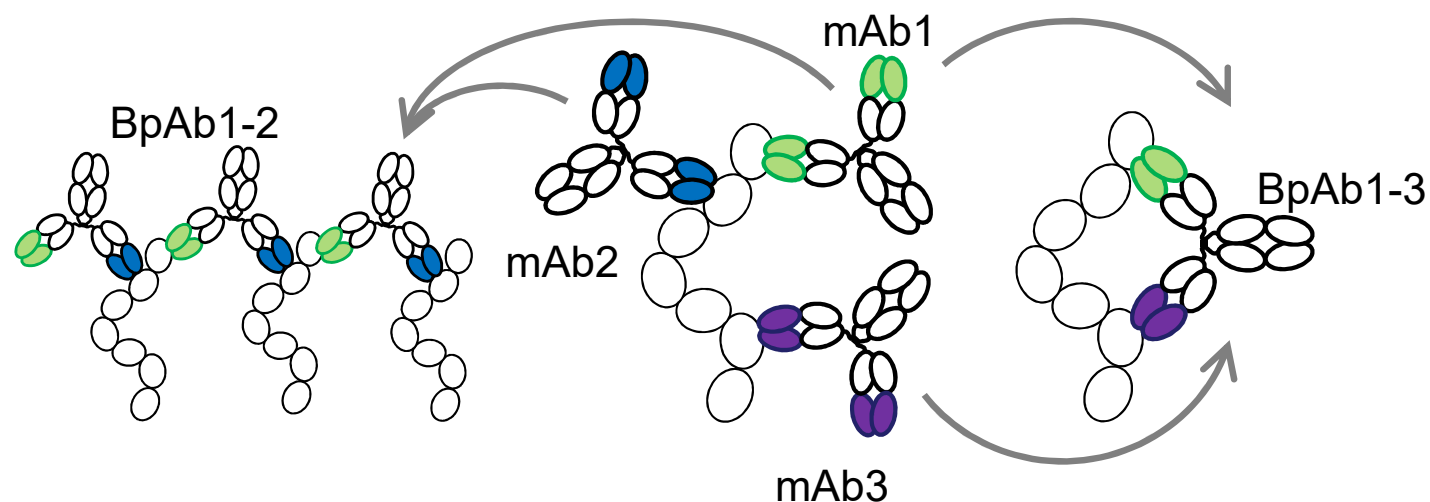


単ドメイン抗体に特徴的な分子認識メカニズムを利用し、親和性向上を *in-silico* design と phage library の併用によって実現した。
安定性に悪影響のない、すぐれた高親和性抗体が得られた。

バイパラトピック抗体の最適化技術開発

● 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



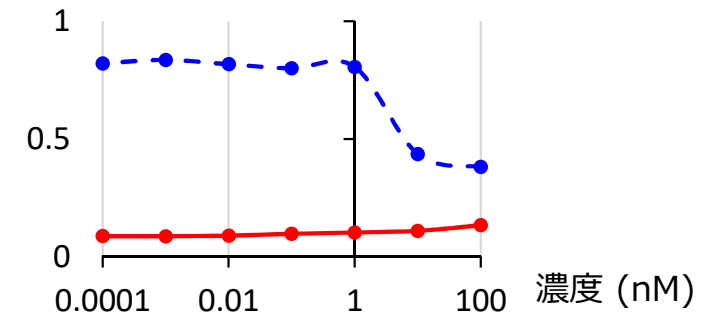
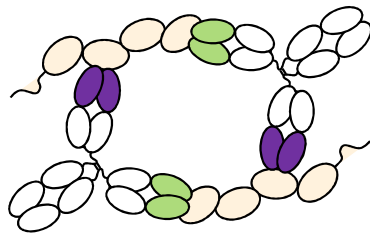
分子間 (BpAb1-2)、分子内 (BpAb1-3) 架橋によって、通常の抗体とは異なる機能を発揮する。

● 何が足りていないか？

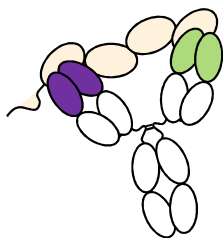
目的とする活性に応じてBpAbをデザインするためのエピトープ組み合わせ最適化法は、未開発であった。

TNFR2に対する抗体群を利用した独自技術により、極めて有用な分子デザインが開発でき、その活性化メカニズムが解明された！

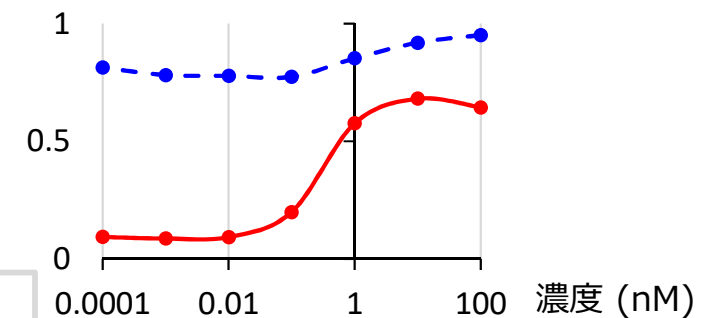
- ・エピトープ均質化抗体パネルの活用により多様なBpAbが作製できた
- ・アゴニストBpAbはその数が多く、極めて高活性であった
→分子間架橋型の複合体形成



- ・アンタゴニストBpAbはアゴニスト活性消失型の超高性能分子
→分子内架橋型の複合体形成
→免疫チェックポイント阻害剤として有望



- - - アンタゴニズム (リガンド存在下)
 — アゴニズム



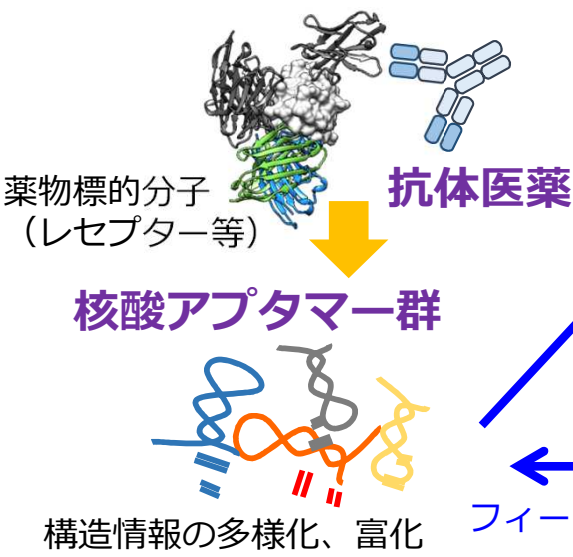
→特許出願済 (特願2020-61014)

特異性と活性の両方を備えた次世代の低分子医薬品を創出するためのプラットフォームを構築

抗体と活性等価な核酸アプタマー (核酸分子) 群に変換

アプタマー群と標的分子の相互作用解析及び構造活性相関により、ファーマコフォアモデルを構築

変換ステップ #1

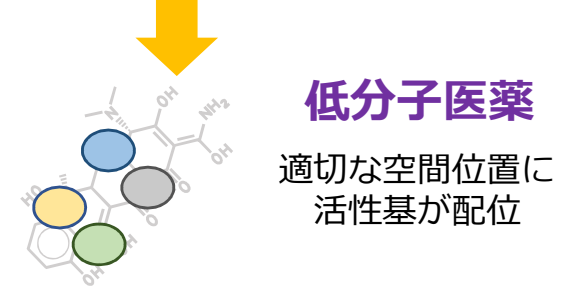


変換ステップ #2

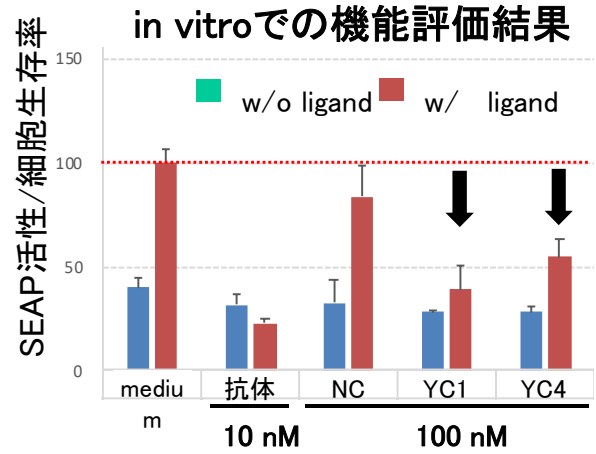
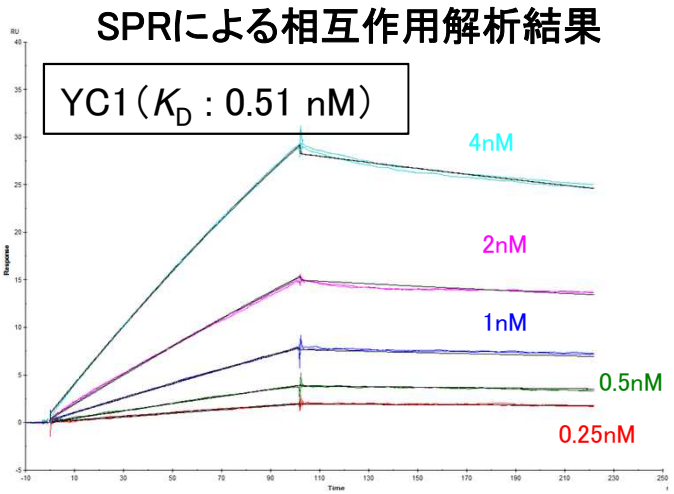


- 化合物ライブラリ
- 製薬企業保有
 - ベンチャー企業保有
 - 公的機関保有 (次世代創薬シーズ)
 - 大学保有
 - 市販化合物のデータベース

インシリコ・スクリーニング



フィードバック



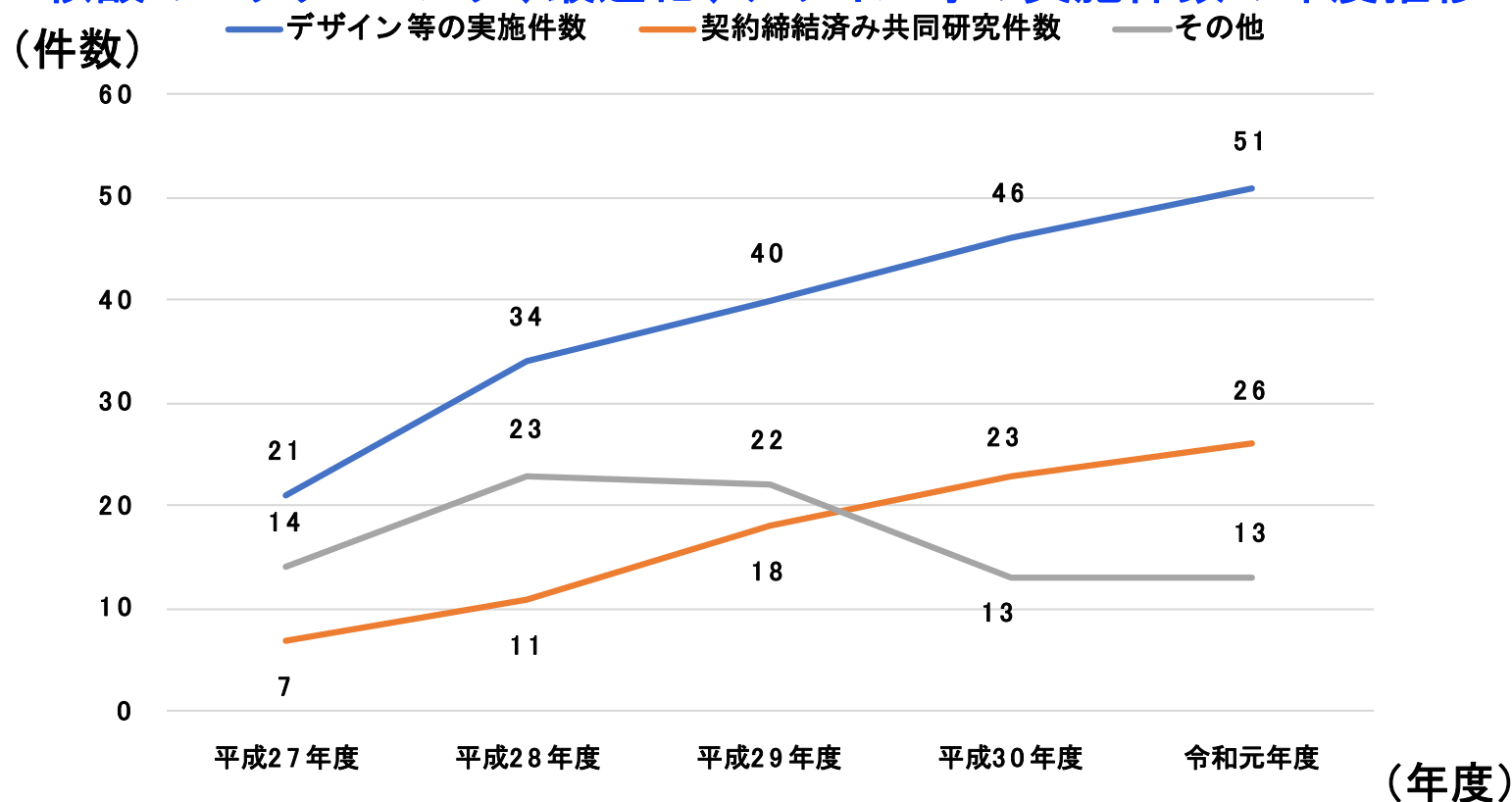
**3種の創薬標的に対して、
高い結合親和性と機能を持つ
人工核酸アプタマーを得ること
に成功**

核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等

核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数	共同研究件数		特許出願	
	契約締結済み	26件	国内	2件
51件*	上記に含まれないもの	13件	国際	2件

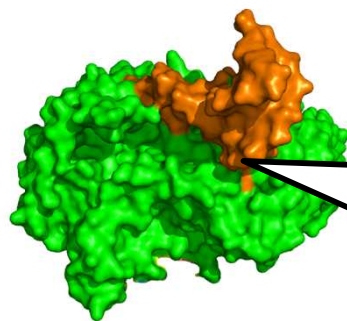
*:一つの共同研究内で複数の創薬標的に対してデザイン等を実施しているため共同研究件数より多くなっている

核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数の年度推移

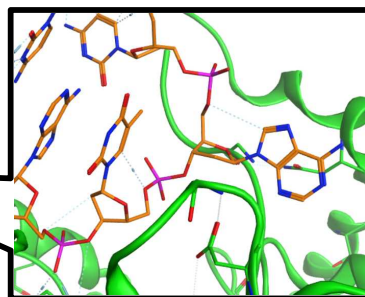


**核酸医薬開発を進め、脊髄損傷と小細胞肺がんに対するアンチセンス核酸
それぞれをベンチャー企業に導出**

創薬標的/人工核酸アプタマ
一複合体の結晶構造情報

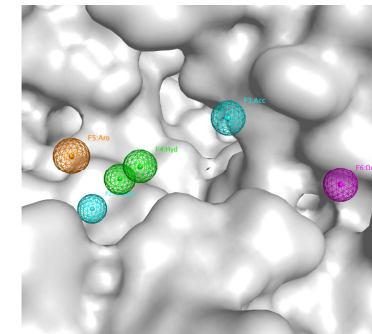


相互作用解析



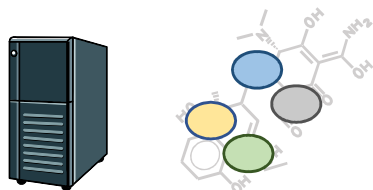
創薬標的との
相互作用に重要な
特徴を抽出

ファーマコフォア作成



※画像はイメージ

インシリコスクリーニング

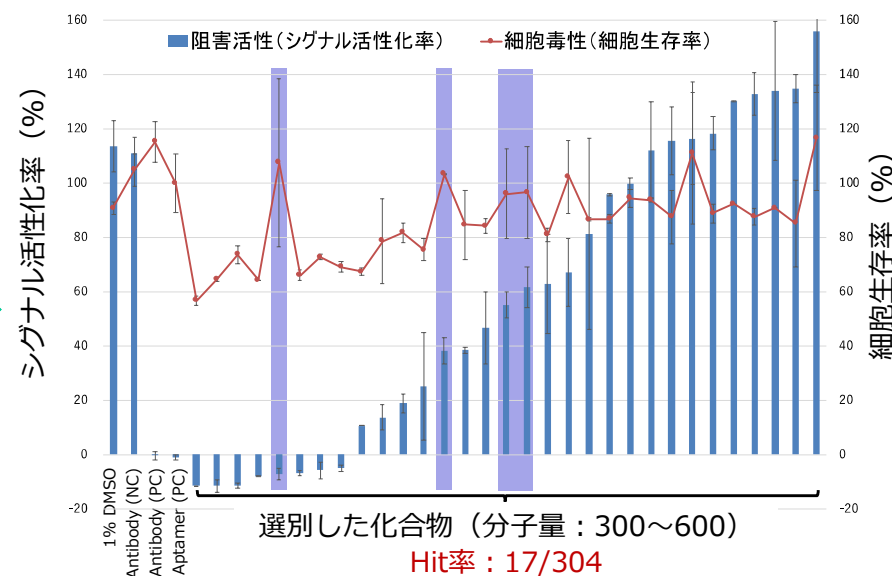


化合物ライブラリ

- ・ナミキ商事
- ・キシダ化学
- ・共同研究先の製薬企業

適切な空間位置に
活性基が配位している
化合物を選別

細胞を用いた阻害活性評価



ファーマコフォアから低分子化合物の選別に成功

抗体スクリーニングプロジェクトの成果概要

大目的： 抗体医薬品のデザイン技術の
創出と実用化

独自視点： 標的全体でなく抗体結合部位に着目した
次世代のエピトープベースの抗体作製

基盤研独自技術

ユニークな抗体の取得を通じ

ミッション

①実用化

②創薬支援

「エピトープ均質化抗体パネル」

2016

エピトープ単位で標的
→高機能抗体医薬の発掘

特許

抗天然構造抗体作製技術

2017

コンフォメーション構造を標的
→生体内で機能する抗体取得

ノウハウ

抗体レパトア教育技術

2018

多様な構造を標的
→抗体反応性をポリクローナルでデザイン

ノウハウ

簡易抗体イムノキシン化改変技術

2019

ADC化有効性の簡易アッセイ
→抗体の内在化を簡便に検出する

ノウハウ

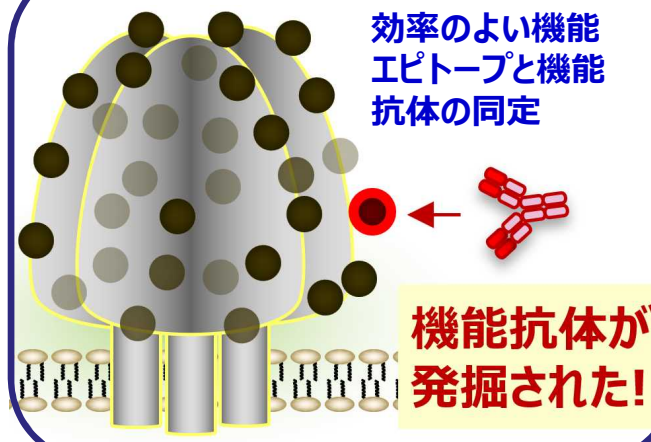
「エピトープ領域架橋型バイパラティック抗体、及びそれを製造する方法」

2020

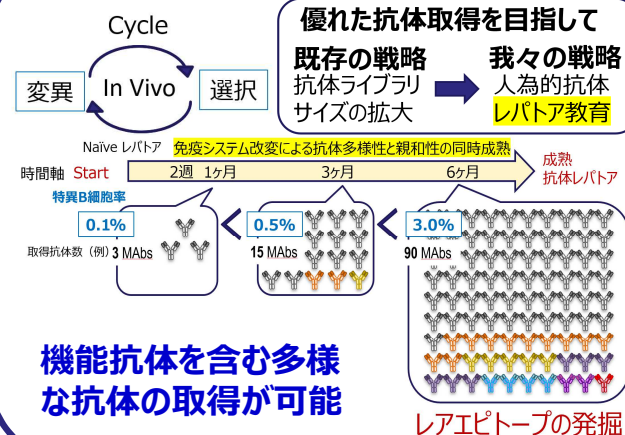
2つのエピトープを同時に標的
→人工的結合モードデザインによる新機能の創製

特許

エピトープ均質化

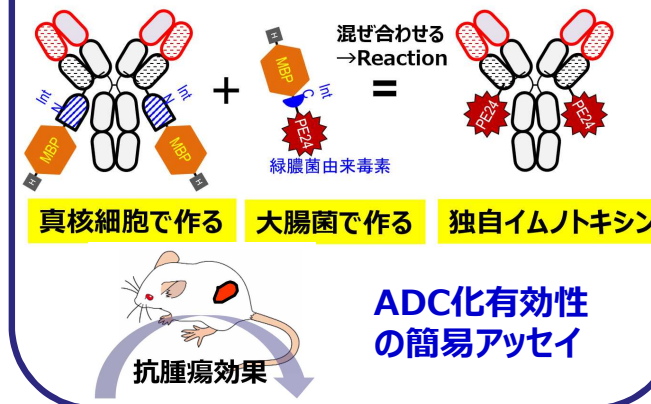


レパトア教育



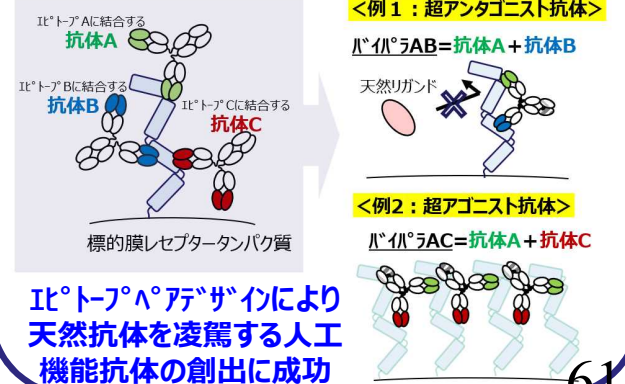
抗体の簡便イムノキシン化

最適化支援P、バイオ創薬Pとの共同研究



バイパラティック抗体デザイン

最適化支援P主導共同研究



<前年度までの実績>

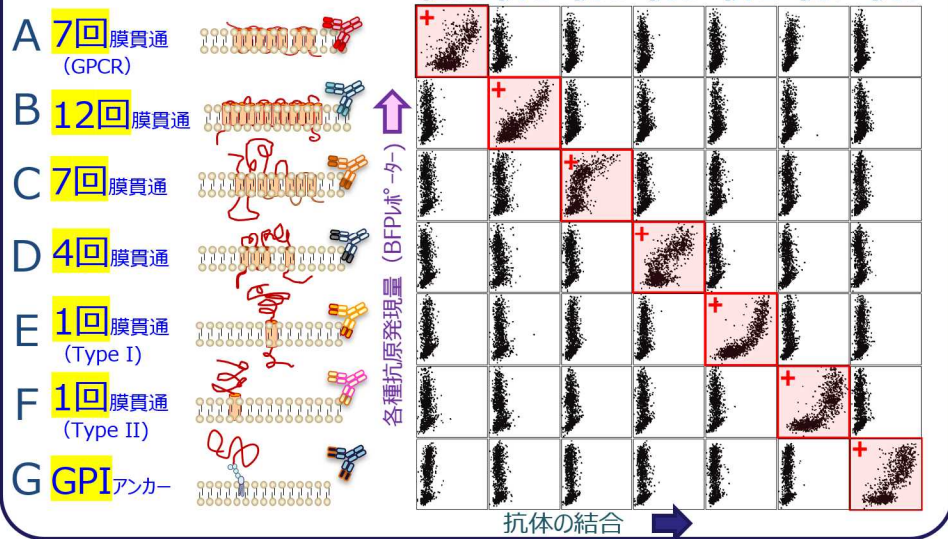
我々の技術を複合すると・・・

GPCR等複数回膜貫通タンパク質標的の細胞外ドメインに対して抗体の創出に成功

高いニーズ：抗体作製が困難な標的

同一のプロトコルで多様な標的に特異的な抗体を作製

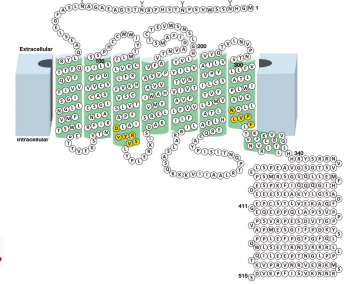
我々が作製したOriginal 抗体
抗A 抗B 抗C 抗D 抗E 抗F 抗G



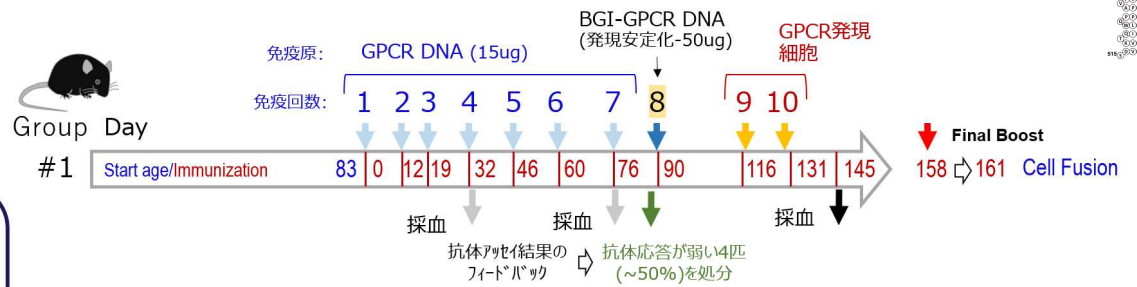
GPCR抗原の3種以上のエピトープに対して抗体作製に成功
他に2種類のGPCRに対して抗体作製に成功
→解析中、方法論一般化検討中

<R1年度からのFocus>

構造が類似したGPCRメンバーへの抗体作製プロトコルの標準化

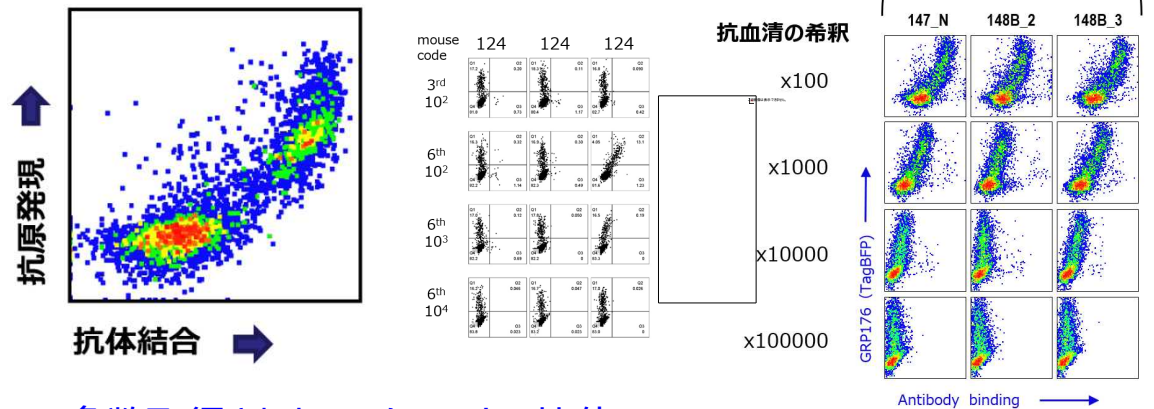


レパトア教育免疫法

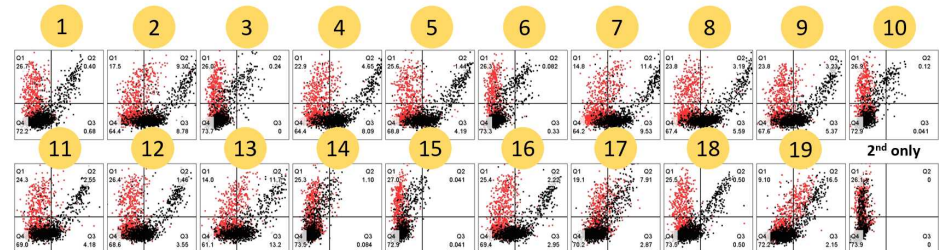


天然構造スクリーニング

レパトア増幅



多数取得されたモノクローナル抗体



ヒト抗体ライブラリを活用し、抗LRP-1抗体を作製

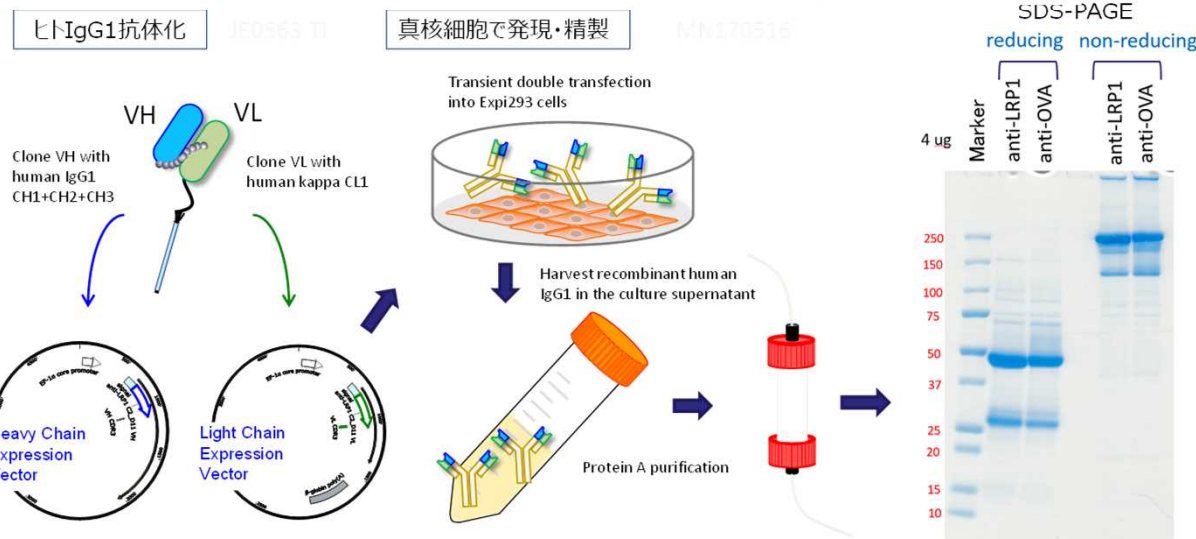
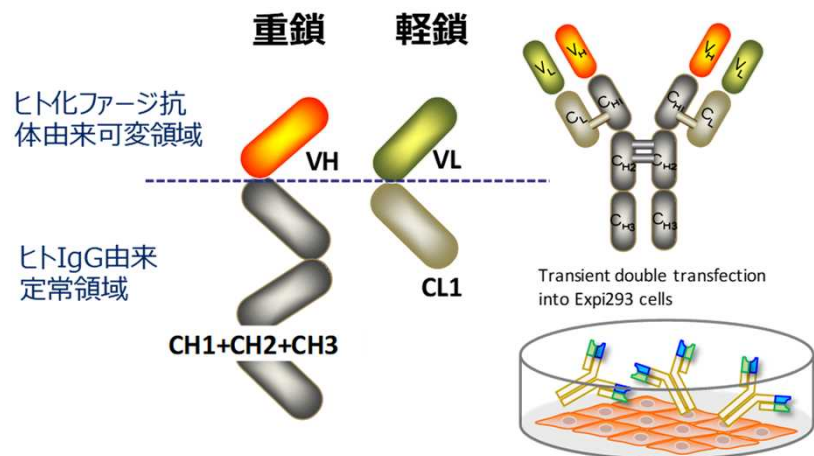
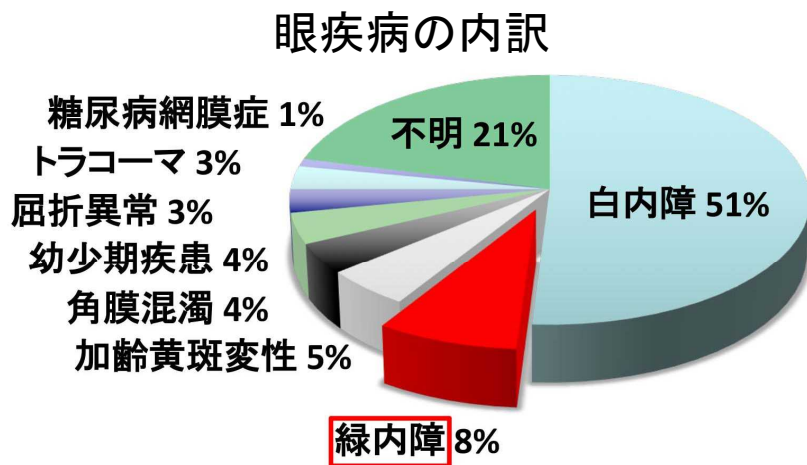
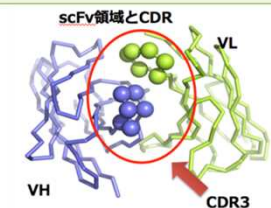
※LRP-1: 網膜神経節細胞に発現

抗体デザインプロジェクトでは世界水準のヒト抗体ライブラリを構築済み

名前	メーカー	種	サイズ	備考
LPP	基盤研, JP	マウス	20億	基礎研究用
LBR1	基盤研, JP	ヒト	130億	創薬支援用
Tomlinson I + J	MRC, UK	ヒト	1億	ヒュミラが上市
ETH2 Gold	ETH, CH	ヒト	34億	Phage I~III
HUCAL Platinum	Morphosys, DE	ヒト	450億	大手製薬メーカーが使用

合成ヒト抗体ファージライブラリ

特定のヒト抗体を骨格として、抗原認識に関わる部位（主にCDR3）をランダムアミノ酸配列で構成した一本鎖抗体のライブラリ



完全ヒト抗体の作製に成功

東京薬科大学薬学部の支援案件

我々が作製した抗体が、緑内障治療薬としての開発可能性を期待され、R1年度に企業へ導出された。

医薬品等に関する事項 (生物資源に係る研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

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

(1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、細胞等培養技術の普及状況(①)、規制研究の進捗(①)、データベースの構築状況(①)、特許出願件数(②)、論文発表件数(②)、学会発表件数(②)、生物資源開発及び情報付加の進捗(②)、生物資源の提供状況(②)、倫理申請状況(②)、他機関等との連携状況(②)、他機関等に対する技術提供及び支援の状況(②)

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

主な業務実績等

難病・疾患資源に係る研究及び創薬等支援

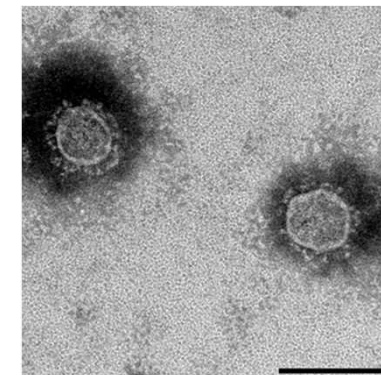
- 培養細胞資源の充実を図るため新たに4株の発光資源開発を実施。また、がん等ヒト疾患組織移植・維持PDX(Patient-derived Xenograft)マウス由来の細胞資源として新たに11株の開発を実施し、一部は発光細胞改変を実施した。また、GIST等希少がんのPDX由来試料について、がん遺伝子プロファイルを実施し、資源情報充実させた。さらに抗体スクリーニングや標的分子探索に有用な創薬ツールとして、PDX試料の組織アレイ作製を行った。
- 国立感染症研究所との連携により、新型コロナウイルス分離・増殖用細胞株の供給体制を整備し、国内32機関・海外3機関に分譲を実施。ワクチン、治療薬開発等に大きく貢献した。
- ヒト白血病細胞株、希少がん細胞株、発光細胞等を含め資源の収集・維持管理を実施し、新たに42株の細胞登録を行い、分譲を開始した。また、ウイルス検査(53細胞)を実施し、これまでに983株の検査を終了。情報提供の充実を図った。
- 分譲の拡大を目指し、技術講習会、講演会、書籍執筆等により資源利用促進を図るとともに、海外での分譲を拡大するため、北米・欧州に続き、韓国において代理店制度を導入した。これらの取組みにより、培養細胞4,885試料を分譲供給した。○ ゲノム編集による新規モデル動物の開発を行った。(全部で5系統):①難病マウスライブラリ新規作成(3件:呼吸器疾患)。②ゲノム編集動物新規作成支援(KO:2件、KI:未完)また、前年度作成系統の資源化(11系統)を行った。
- 腎疾患モデルマウス(ICGN,SCG/Kj)の解析を行い、ネフローゼの発症における糸球体完成時期と血圧との関係性を発見した。また、抗体医薬品候補薬の薬効試験の実施を進めた(継続中)。
- ヒト型ライソゾーム病治療薬候補の薬効試験を実施し、製薬化に向けた企業導出の公募に至った。
- 動物資源事業の利用総件数は700件であった。内訳として疾患モデルマウスの分譲を39件(大学29、国研等9、財団1)、モデルマウスの凍結胚・凍結精子の保護預かりサービスを561件、保護預かりのためのサポートサービスを100件実施した。また、新型コロナウイルス対策のため、新型コロナウイルス感受性マウス(3系統)の増産を開始し、次年度より研究者に分譲可能となる体制を構築した。
- 難病DBへのデータ登録効率を改善し、132万件(昨年度68万件)のデータ登録と精度検証、及び約40疾病のデータ提供準備を行った。また、第5次指定難病2疾患の臨床個人票を作成し、国の医療費助成制度を支援した。難病法見直しにかかる厚生労働省検討会への資料提供を行うなど、検討実施を支援した。
- 難病DBと公的データベース(NDB)との技術的・倫理的な連携課題と実現方法を検討、また、今後使用が見込まれている医療IDによる連携可能な範囲を検証し、研究結果を厚生労働省へ提示。また、難病DBと小慢DBの連携に向けて、ニーズの調査とデータ連携の検証のため対象疾患のデータ登録を行った。
- 創薬Gatewayの一貫としてClinical Innovation Networkを難病WGとして運用、レジストリ検索システムの公開に向けてレジストリ情報の提供等を行った。○ 本研究所の共同研究等に関し、研究倫理の専門家による定例相談を含め、倫理審査の円滑な実施のための相談・支援を実施した。

新型コロナウイルス分離・増殖用細胞株の供給体制整備

JCRB1819:VeroE6/TMPRSS2 *PNAS* 117(13):7001-7003(2020)

効率的に臨床検体より新型コロナウイルスを分離・増殖することが可能

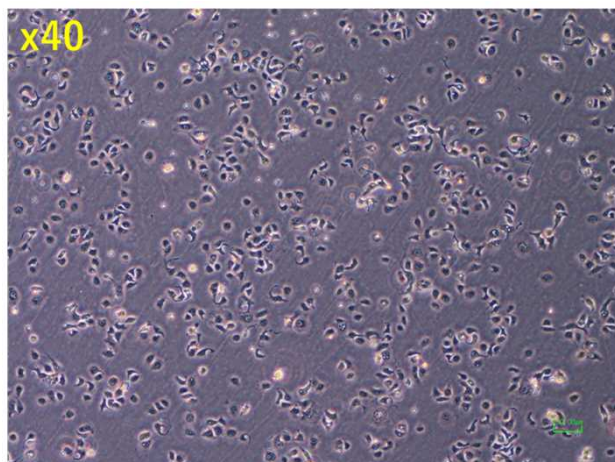
- 2020年 1月31日 新型コロナウイルス分離増殖用細胞受領・培養開始
- 2月10日 細胞のマイコプラズマ汚染検出(提供希望者に連絡)
- 2月13日 提供開始(マイコ汚染有)
- 2月26日 マイコ除去細胞の準備完了(3か月継続確認は5月確定)



2週間で提供開始 4週間でマイコ除去細胞提供

※早期の体制整備実現はこれまでの細胞バンクのノウハウで実施できたもの

JCRB1819:VeroE6/TMPRSS2



3月31日までに
国内32機関
海外 3機関に分譲を実施

細胞提供に関する
報道 テレビ:2社
新聞:4社

ワクチン、治療薬開発等に大きく貢献

アメリカ、イギリス(欧州担当)に拠点を構築中

新興・再興感染症対策用細胞株の供給体制整備をさらに推進 今後8細胞株

新型コロナウイルス感受性マウスの供給

- 国立感染研にて作成。樹立後に基盤研へ寄託され、凍結胚・凍結精子にて保存。2016年より分譲系統として公開。
(国内公的バンクで医薬健栄研が唯一の供給機関。)
- 2020年1月29日の中国・武漢のウイルス研究所からの生体分譲の問い合わせ後、3ラインの生体化・増産を開始。
 - **早期に新型コロナウイルス感受性マウスの供給体制を整備**
- R2年度上半期には当該マウスを国内外へ10ライン以上分譲予定。

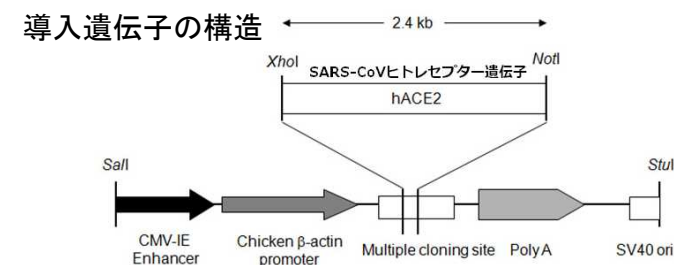


ワクチン、治療薬開発等に大きく貢献

コロナ感受性マウス (hACE2-Tgマウス)



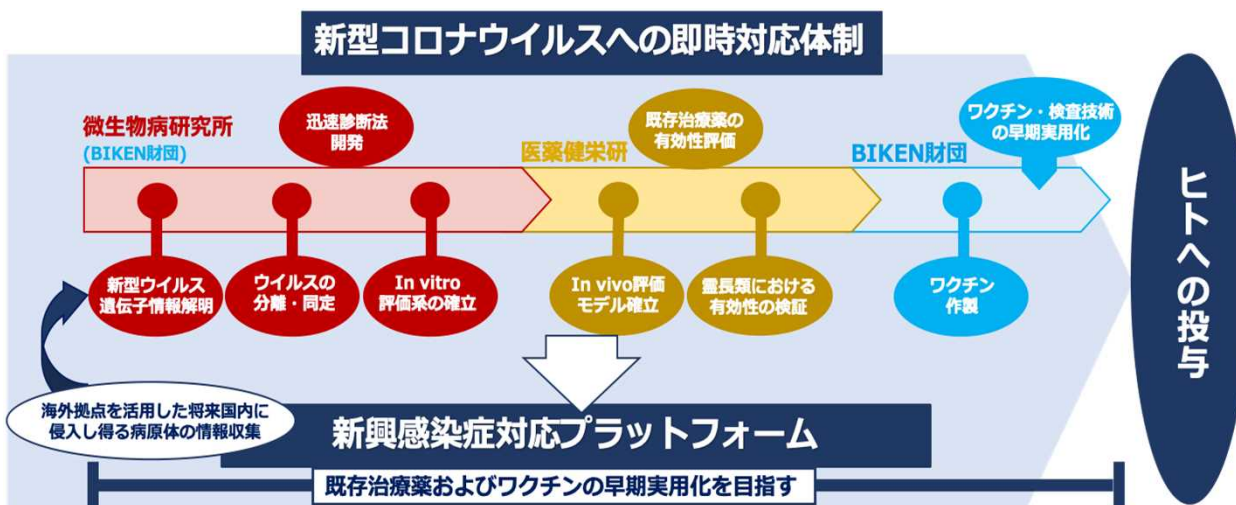
遺伝子導入により新型コロナウイルスの受容体であるヒトACE2を全身発現しているマウスで、ヒト・コロナウイルスに感染する(通常のマウスは受容体がないため感染しない)。3ライン有り。



注意: 遺伝子導入によりヒト病原体に感染しうるようになった遺伝子組換え体のため、本マウスの使用には組換え体封じ込めに関する文科大臣の確認手続きが必要。

* R2年度計画: コロナ関連マウスの新規作成を予定 (Ace2 KOマウスを作出→交雑した「ACE2の完全ヒト化マウス」など)

- 医薬健栄研、大阪大学微生物病研究所、BIKEN財団が共同で **新型コロナウイルス感染症のワクチン開発に着手**。
 - 三者が有するワクチン開発・実用化にむけた研究資源・ノウハウを活用し、すみやかな臨床試験開始を目指し、この連携体制を発展させ、新興感染症の予防と制御に向けた研究開発を行うプラットフォームとして整備。
- 霊長類医科学研究センターでの感染症やワクチンデザインに関する共同研究を行う。



2020年3月18日 PressRelease



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



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

国立大学法人 大阪大学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1
TEL: 06-6877-5111 内
www.osaka-u.ac.jp

2020年3月18日
分野：生命科学・医学系 キーワード： 感染症、新型コロナウイルス、ワクチン、ウイルス検査技術

新型コロナウイルス感染症ワクチンと検査技術の開発に着手
～新興感染症の予防・制御の拠点を連携して整備～

❖ 概要
大阪大学微生物病研究所(本部：大阪府吹田市、所長：岡田雅人)、一般財団法人阪大微生物病研究会(以下、BIKEN財団、本部：大阪府吹田市、理事長：山西弘一)、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(以下、医薬健栄研、本部：大阪府茨木市、理事長：米田悦啓)は、新型コロナウイルス感染症のワクチンおよび検査技術の開発に着手しました。

微生物病研究所、BIKEN財団、医薬健栄研が有するワクチン開発・実用化にむけた研究資源・ノウハウを活用し、すみやかな臨床試験開始を目指します。さらに、この連携体制を発展させ、新興感染症の予防と制御に向けた研究開発を行うプラットフォームとして整備します。

❖ 新型コロナウイルス感染症に対するワクチンと検査技術の開発

1. 新型コロナウイルス感染症ワクチン
ウイルスの遺伝子操作技術およびウイルス様粒子のタンパク質合成技術における高度な実験ノウハウを有しており、オーダーメイドの抗原が作製可能です。この2つのアプローチによる研究開発により、ワクチンの早期実用を目指します。

JCRB細胞バンク

JCRB細胞バンクとして1984年より事業を開始：国内最初の公的細胞バンク

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



ウイルス検査等を含む徹底的な品質管理を実践

細胞バンク事業

- ❖ 細胞資源の収集(創薬研究に有用な資源の収集)
- ❖ 細胞資源の提供(迅速・簡便なシステムの構築)
- ❖ 細胞資源の品質管理(高品質細胞の提供)

細胞バンク事業推進するための研究

- ❖ 新規細胞資源開発(資源の充実を図るため)
- ❖ 品質管理法開発研究(細胞品質の高度化のため)
- ❖ 細胞特性解析研究(利用者への情報提供のため)

年次目標3,500アンプル

分譲数・分譲件数 増加
ユーザー獲得の効果あり

登録ユーザー: 11,000人

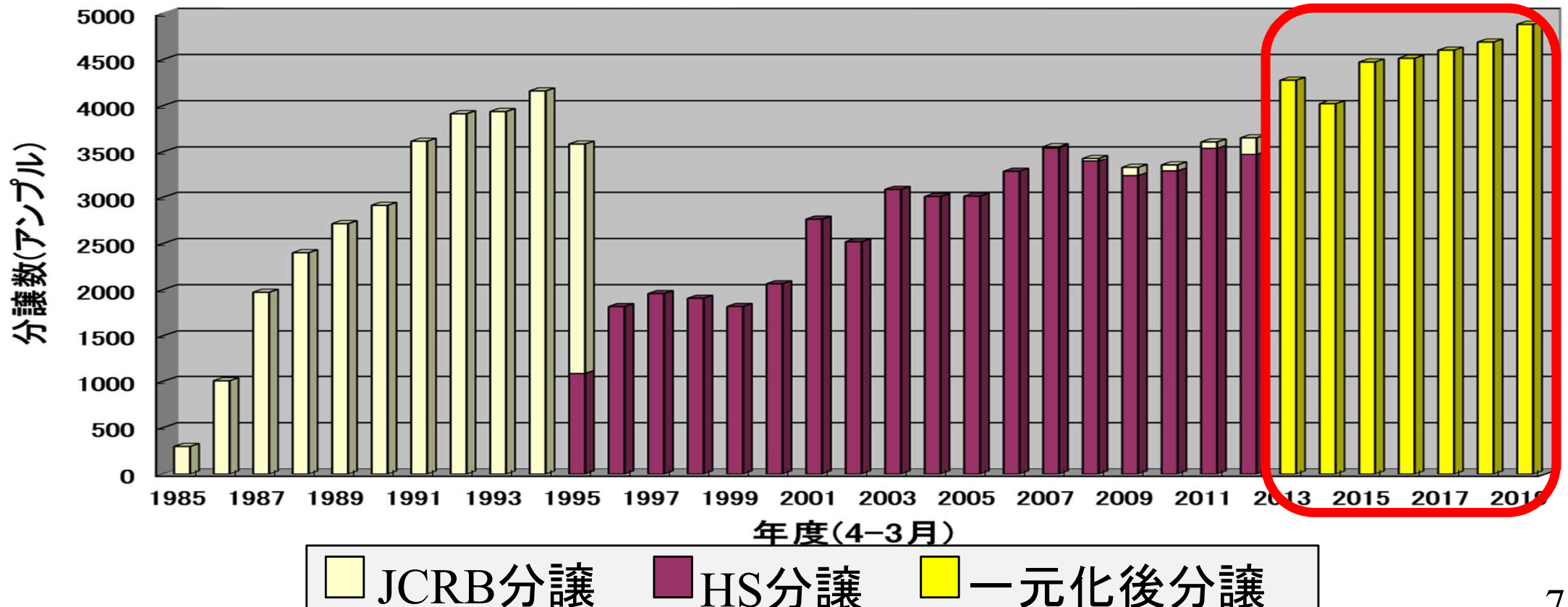
◆ **細胞分譲数**

◆ **細胞分譲件数**

4,885アンプル (昨年度比: 104%) **3,008件** (昨年度比: 104%)
過去最高 (H30: 4,690アンプル) (H30: 2,900件)

リピーター率
国内: 56%
海外: 27%

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)



研究 難病・疾患モデル動物の研究・開発を推進した

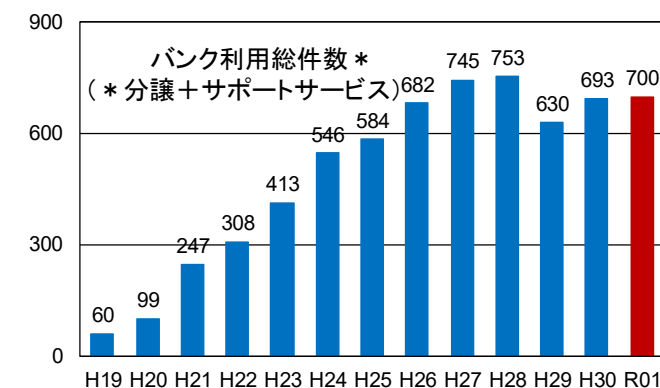
- ゲノム編集による遺伝子改変マウス作成
 - 前年度作成系統の資源化(11系統)
 - 難病マウスライブラリ新規作成(3件:呼吸器疾患)
 - ゲノム編集動物新規作成支援(KO:2件, KI:未完)
- 腎疾患モデルマウス(ICGN, SCG/Kj)の解析
 - ネフローゼ発症における糸球体完成時期と血圧との関係性を見出した。
 - 抗体医薬品候補薬の薬効試験の実施
- ライゾーム病治療薬候補の薬効試験の実施(1件)
 - 候補薬の薬効確認 → 製薬化に向けた企業への導出へ
- Long-ReadシーケンサによるTransgeneの構造解析
- 脂質の腎保護効果について調査



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

支援 難病・疾患研究用の動物資源事業(収集・供給)を推進した

- 収集系統の新規公開: 16系統(自作4件) → HP公開(公開系統総数: 291)
- 動物資源事業の利用総件数(700件):
 - 分譲件数: 39件(大学29, 国研等9, 財団1)
 - 凍結胚・凍結精子の保護預かりサービスを561件
 - 保護預かりのためのサポートサービスを100件
- コロナウイルス感受性マウスの増産開始
 - 新型コロナウイルス対策のためhACE2-Tgマウス 3系統を増産開始
→ 新年度より国内外へ順次分譲へ



- 1. 未来世代の健康:** 半世紀にわたる医薬品や放射線等の未来世代(子孫)への健康影響と予防(がん、発生異常、遺伝変異等)(大阪レポート; Nature、1982、90他)に関するマウス実験では、数十世代にわたる遺伝変異の蓄積の原因として、**誘発された変異の次世代への遺伝(メンデル遺伝)**を証明、UNESCO依頼による**ヒト被ばく集団子孫においても子供から孫への遺伝を明らかにした。**
- 2. 自然発症疾患モデルマウス:** データベース化を継続。高発モデルを用い活性化糖類関連化合物の生涯経口投与により、**先天異常、肝がん、乳がんの発症を有為に予防**することを証明した。
- 3. 患者由来疾患(含正常)組織移植・維持PDX (Patient-derived Xenograft) モデル**
 - ・臨床がんPDX:** 1984年スーパーSCIDを改良、悪性腫瘍が全て増殖、良性腫瘍、前がん病変の増殖、正常ヒト組織の長期継代維持を1990年初めて報告(NCI、NIH、国際がん会議)、臨床がんPDXの利活用が米国において開花。我が国では10年前より再開し、米国を凌ぐ成果が得られている。2019年**医薬健栄研PDX事業を開始、センター化を計画。**内外に少ない難移植性がん、要望に応じた**新たな22症例の樹立、PDX16症例等**の提供も行った。共同研究成果を国際誌4編等に掲載(図1)。
 - ・非がん性疾患PDX:** 一方、**慢性閉塞性肺疾患(COPD)関連医療費は5兆円を超え(米国)、日本(1447億円)の10倍以上**である。40歳以上成人の10.9%に**気流閉塞(厚労省)**があり、その十倍以上の未診断予備軍がいるとされ、国民の保健医療を破壊しかねず、緊急対処の必要がある。適切なヒト疾患モデルが無く、病因追求も難しく、**予防・治療法がない。心筋症、間質性肺炎など治療法の定まらない不治の疾患**が多い。ヒト疾患および正常ヒト組織PDXモデルの樹立経験のある機関は内外に**医薬健栄研しか無い。**ヒト疾患組織および正常ヒト組織PDXを樹立し、**創薬を業務とする医薬健栄研において、国民の保健、新薬等治療法開発を実施する(図2)。** 第24期日本学術会議大型研究計画マスタープラン**医薬健栄研案6月内定1月掲載公開**:<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/kohyo-24-t286-1.html>

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



(医療機関)

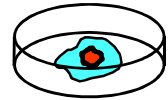


(医薬基盤研究所)

臨床経過・病理・
検査情報、
治療効果・耐性

匿名化

IRB承認(2017.12.13第10回)



Super-SCIDマウスへ
の移植



- ・生着困難ながん種が増殖
- ・自然遠隔転移、前がん病変のがん化
- ・良性腫瘍もゆっくり増殖
- ・ヒト正常組織の継代維持
- ・間質を含む病理組織構造、遺伝子発現が良く維持



プログラムフリーザーによる半永久凍結保存

再移植

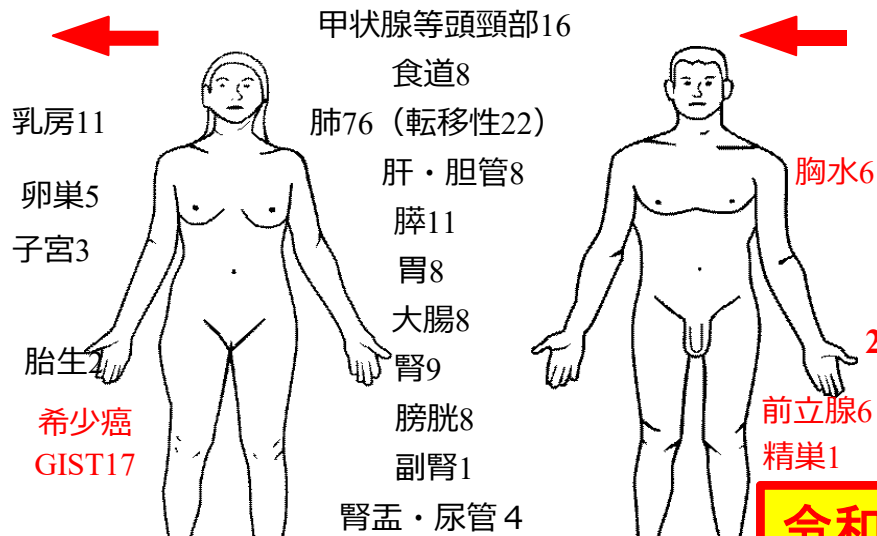
再生100%!



要望に応じ PDX
を新たに樹立

技術 ↓ 支援

in vitro 評価(CTOS,
組織アレイ等)の構築
および薬効評価等



PDXのプロファイリング
(マイクロアレイ、次世代シーケンサー等)
関連遺伝子の配列解析、
網羅的遺伝子発現解析など

249症例樹立2018

日本人臨床がんPDXパネル

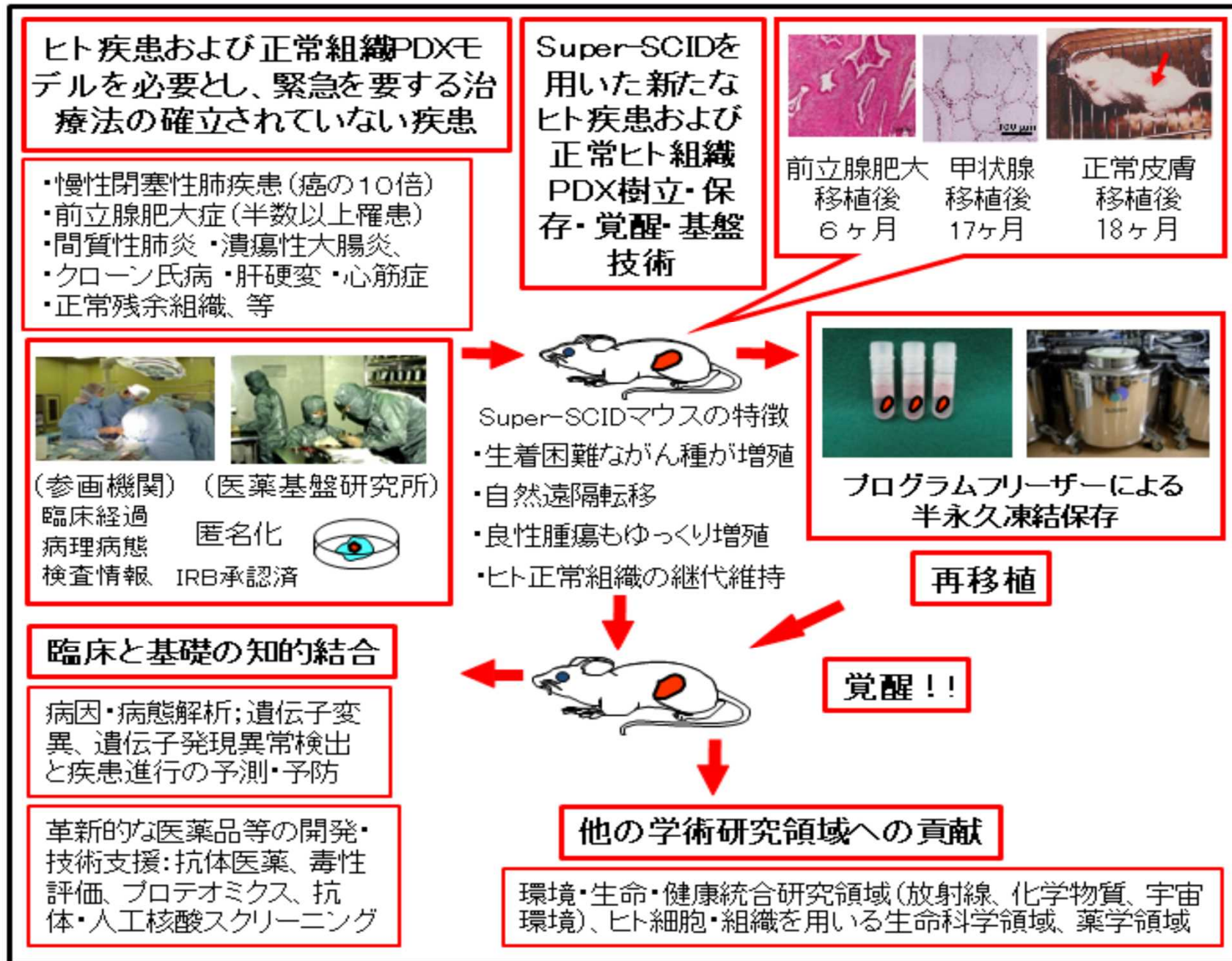
令和元年度業務実績2

- ・重粒子線がん治療モデル、活性化糖類関連化合物がん抑制モデル成功(前立腺、腎、肺、膵、乳がん)

令和元年度業務実績1

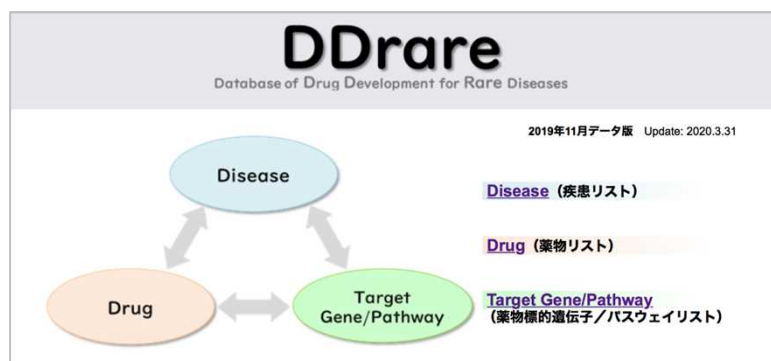
- ・新たな臨床がんPDX22症例の樹立(内、8症例が難移植性の乳がん)、
- ・免染スライド40、がんPDX14症例、治験2件⁷⁴

図2



【難病創薬情報の解析】

難病の臨床試験での開発薬物とその標的遺伝子/パスウェイ情報のデータベース“DDrare”を正式公開し、情報解析を実施（日本製薬工業協会医薬産業政策研究所等との共同研究）。



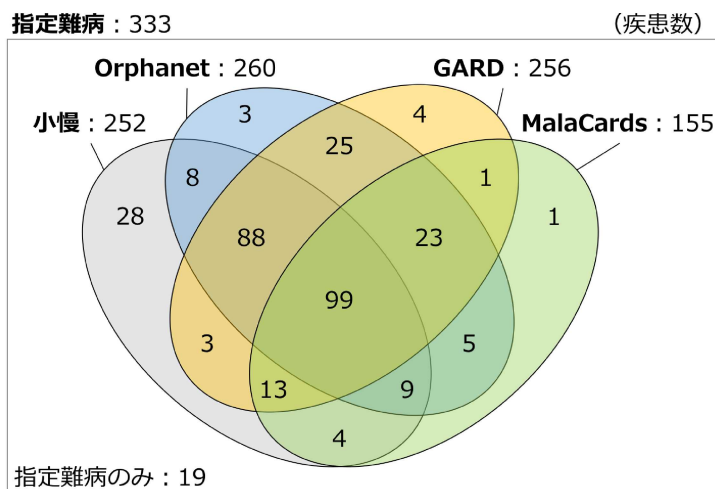
正式版公開 <https://ddrare.nibiohn.go.jp>

製薬会社との共同研究による原因遺伝子の調査

(DDrare等を利用)

- 創薬・疾患研究情報のマイニング
 - 関連パスウェイ・遺伝子と薬物ターゲット候補の情報整備
 - 遺伝子変異プロファイルに基づく病態、薬剤応答性の検討
- 薬物ターゲット候補遺伝子等のリストアップを実施

疾患名の調査と整備(同義語、階層性) (DDrareから公開)



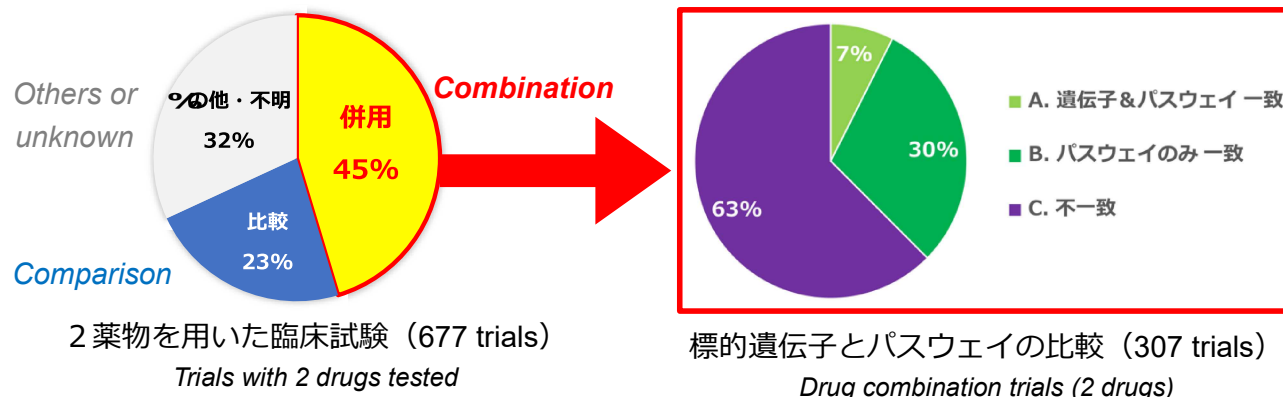
データベース間の対応



<https://www.wikidata.org>

Wikidataへの登録
(DBCLS 山本泰智 先生と連携)

薬物併用の臨床試験における標的遺伝子/パスウェイ (政策研ニュース 57)

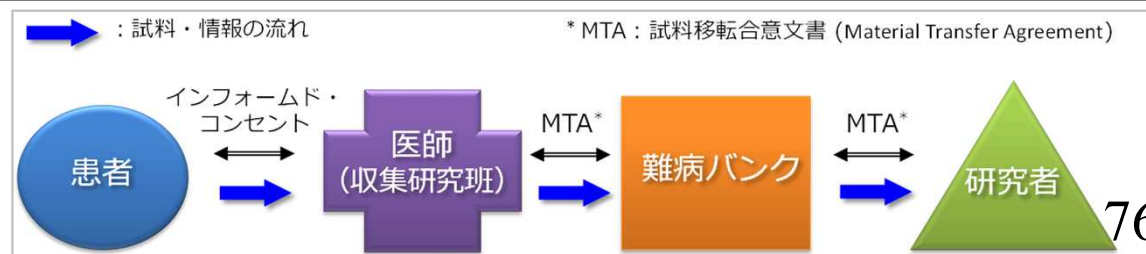


【難病研究資源バンク】

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

多系統萎縮症研究班13機関と連携して、患者由来試料 (DNA、細胞株、血漿) ・情報 (臨床情報) を収集。

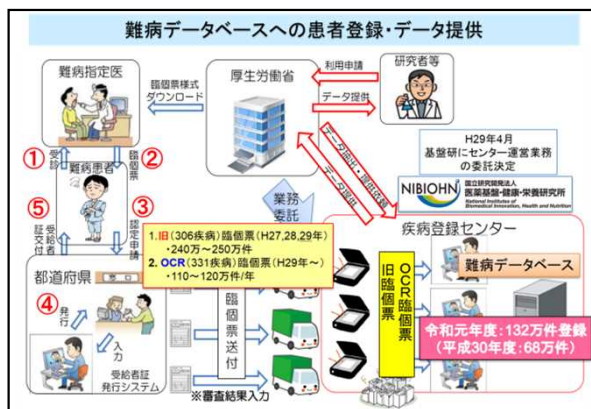
→2019年度に43検体を収集、計448検体が分譲可能



国の政策や社会のニーズ

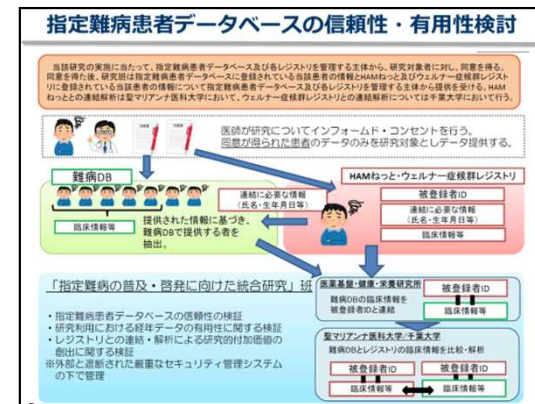
1. 難病DB登録・データ提供

- データ登録件数
 - ・H30年度: 68万件
 - ・R1年度: 132万件
- データ提供
 - ・約40疾病
 - ・データ登録完了
35万件以上
 - ・提供審査待ち
※R2年度、難病DBの初の利活用



2. 難病DBのデータ精度・有効性検証

- 検証結果
 - ・臨床データ
難病DB≒HAMねっと
 - ・重症度の傾向
難病DB≧HAMねっと
 - ・有効性
経年的変化を調査可能
重症度指標の有用性あり



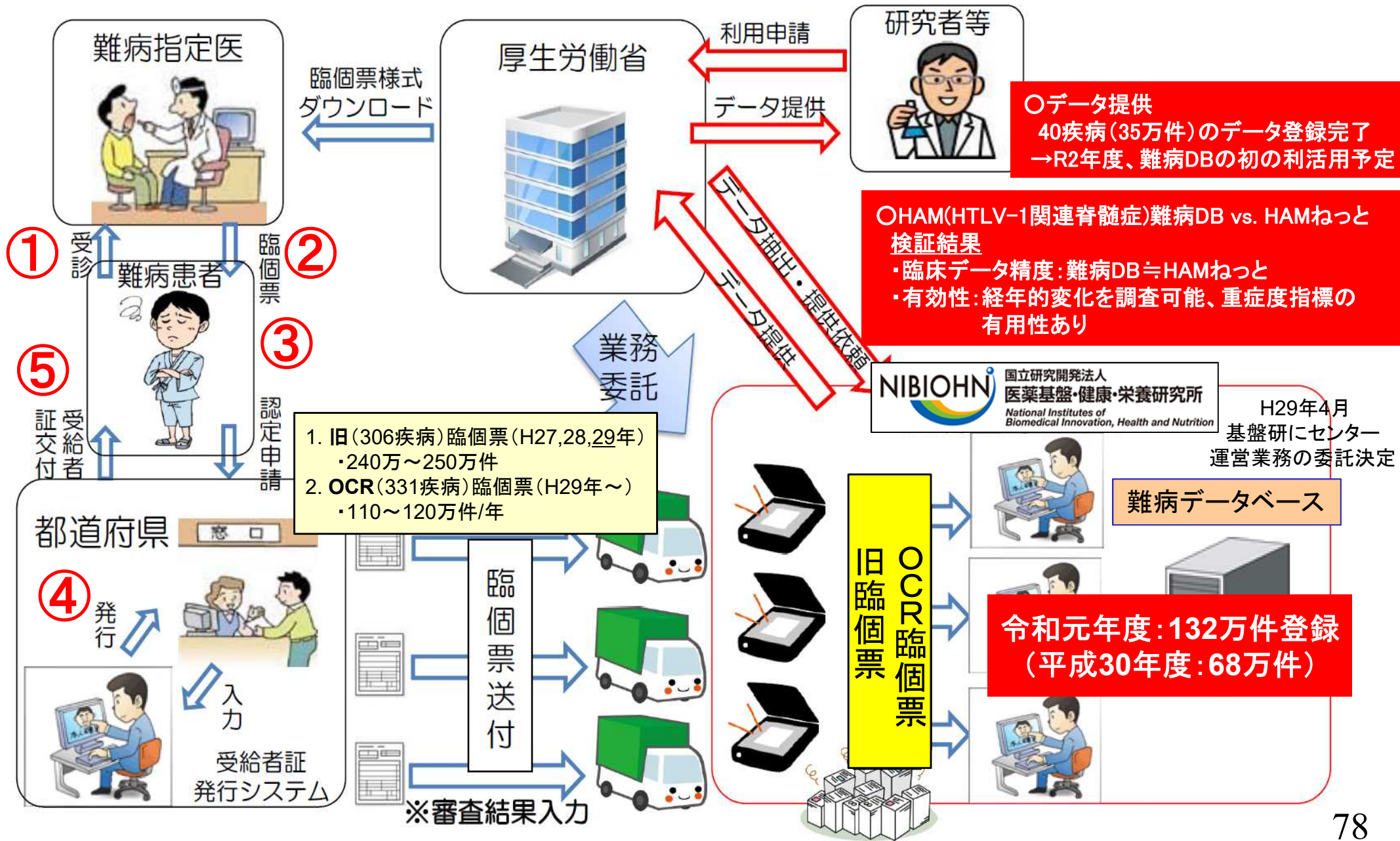
企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は支援

1. CIN事業

- レジストリ登録件数
 - ・H30年度: 518件
 - ・R1年度: 853件
- 患者レジストリ検索カタログの公開(7月)



データ提供に向けたデータ登録と精度・有効性検証



(2) 薬用植物に係る研究及び創薬等支援

評価軸

- ・研究や支援の成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。(①)
- ・研究や支援の成果等が企業又はアカデミアにおける研究の実用化又は進展につながっているか。(②)
- ・研究や支援の成果等が高品質かつ安全な薬用植物等の安定供給につながっているか。(③)

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②、③)

モニタリング指標

地方公共団体、企業等への技術移転件数(①)、種子交換件数(①)、各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、共同研究等件数(①)、共同研究等の進捗(①)、国際動向等に係る情報収集及び提供の状況(①)、麻薬関連植物の遺伝子領域等の情報整備状況(①)、特許出願件数(②、③)、論文発表件数(②、③)、学会発表件数(②、③)、研究の進捗(②)、薬用植物等に係る遺伝情報等の収集、整理及び発信の状況(②)、品種登録(出願)に向けた取組及びその進捗(③)、薬用植物栽培指針の作成状況(③)、地方公共団体及び業界団体等との連携実績(③)

関連するプロジェクト: 薬用植物資源研究センター

主な業務実績等

薬用植物に係る研究及び創薬等支援

- エゾウコギ、ナイモウオウギ、ハマボウフウ、メハジキ、モモの5品目について、栽培指針が完成し、「薬用植物 栽培と品質評価 Part 13」の出版に至った。ケイリンサイシンの施肥は窒素肥料を成分量として1年あたり10kg/10a程度が適切であると考えられた。カワラケツメイについて、過去の栽培試験結果をもとに、栽培暦(案)、特性分類表(案)の作成を行った。ジャノヒゲは1,2年生の白寒冷紗と黒寒冷紗の検討を行ったが、寒冷紗被覆の効果は明確でなかった。
- 農薬の適正使用について、カンゾウでは非選択型茎葉処理除草の作物残留性試験を実施した。除草剤モーティブを用いたカノコソウ栽培における薬効・薬害試験では、同薬剤を300mL/10a散布しても薬害は認められず、広範な1年生雑草に対して高い除草効果を示し、実用性が高いと判断した。
- 薬用植物の国内栽培の拡大を目指し、国内10箇所です試験栽培を実施した。トウキの加工調製条件、特に湯通しの処理条件を検討した結果、処理温度90℃では短時間で根が脆く崩れやすい状態になった。指標成分としたリグスチリド、及びブチリデンフタリド含量は処理温度の上昇に伴い減少することが示唆され、湯通しの条件として温度70℃、処理時間は10～30分程度が適当であると考えた。
- 秋田県の要請を受けて栽培研修会で講師を務め、トウキ等の栽培指導を行った。北海道足寄郡陸別町で薬用植物に関する研修会の講師を務めた。
- シャクヤク‘べにしずか’の産地化について、収量性及び品質からみた岡山県井原市における最適な栽培年数は4年もしくは5年で、収穫時期は茎葉が枯れ上がる11月上旬～中旬が適することが示された。収穫後から調製加工までの根の保存条件について、「皮去り」を効率良く実施するためには土壌保存が推奨され、倉庫等で保存する場合は麻袋または土のうを用いることが望ましいと思われた。
- シソ新品種‘per-001’の試験を行った結果、葉のロスマリン酸含量は約2.0%と平年値よりも低く、過去の気象データと比較した結果この原因として収穫期における日照不足と考えた。シャクヤクNo.513は、品質及び収量性に優れた形質を有することが確認され、しゃくやく(薬用)品種‘夢彩花’として品種出願に至った(第34255号、2019年10月24日)。ハトムギ‘北のはと’の種子100kgを生産者に供給した。カンゾウ及びシャクヤク品種の試験栽培を指導した。
- 遺伝子情報を活用した麻薬植物の植物鑑別法について、センターにおいて保存栽培しているコカ属植物を材料として、植物種鑑別の基盤情報となる配列多型情報を取得した。
- 圃場栽培植物の人工交配で得た種子より育成したシナマオウ培養クローンEsTANP3は、水耕栽培での地上部の生育が良好な有望株であることを確認した。そこで、EsTANP3誘導・培養・水耕栽培の各種条件を精査し、本株の地上部の生育と発根の両方を促進する条件を明らかにした。
- オケラ属7系統、トリカブト属32系統、ウラルカンゾウ3系統等の増殖と更新を行った。また、ケシ優良系統10系統、あへん多収3系統の選抜を実施した。
- 2019年種子交換目録「Index Seminum 2019」を396機関(63ヶ国)に送付した。種子交換目録に基づく種子の請求件数は853件、内送付件数は797件(23カ国49機関)であった。今年度採取・調製した種子に基づいて2020年度用種子交換目録「Index Seminum 2020」を作成した。
- 薬用植物スクリーニングプロジェクトにおける植物ライブラリー構築では、野生植物の採取を積極的に行い今年度は北海道、秋田、静岡、愛知にて植物採集を行った結果、379種類の植物を採取した。これにより作成が終了したエキスは14,030種類となった。引き続き根エンドトキシンの測定を127点の試料に対して検討を行い、合計101点のエキスより結果を得た。
- エキスライブラリーへの基礎データとしての生物活性情報付加の一環として抗アレルギー活性物質の探索を行った。特にヒアルロニダーゼ阻害活性を検討し、コシダの酵素阻害活性物質はポリフェノール類であることが推定された。また、ヒリュウシダの地下部は酢酸エチル層に明確な酵素阻害活性が認められた。
- 薬用植物総合情報データベースの、有用物質生産等に関わる酵素機能の植物種横断的検索が可能なEST・アノテーション情報横断検索システムに、薬用植物3種(アケビ、ミツバアケビ、オオホザキアヤメ)のEST・アノテーション情報を掲載した。
- 各種媒体等への掲載、取材を11件行った。また、薬用植物フォーラム2019を北海道名寄市で開催し、226名の参加者があった。

国内唯一の薬用植物に関する総合研究センター

概要

本センターでは、薬用植物資源を国民の健康増進に役立てるため、以下を行っている。

- 1) 薬用植物の収集、保存及び供給。
- 2) 薬用植物に関する情報の整備及び提供。
- 3) 薬用植物の保存・増殖・栽培・育種に必要な技術並びに化学的・生物学的評価に関する研究開発。

「甘草」の世界初の水耕栽培に成功し、土壌汚染、残留農薬等の危険がないクリーンな甘草の国内栽培化を可能にしたことにより、平成23年の**第9回産学官連携功労者表彰 厚生労働大臣賞**を受賞した。

・薬用植物

その名の通り、薬として使用される植物。漢方薬、民間薬及び関連医薬品の原料、健康食品等として古来、世界各国で種々の薬用植物が活用されている。



【300日 栽培の状況】



水耕栽培

土耕(筒栽培)

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

●薬用植物の栽培・維持と種子交換・保存用種子の採取

約4,000系統の植物を栽培・維持し、種子交換・保存用として645点
(野生種子:438点、栽培植物種子:207点)の種子を採取・調製した

北海道研究部 159点 筑波研究部 338点 種子島研究部 148点

●種子交換による薬用植物種子の収集

セイヨウシャクヤク8点、ホソバシャクヤク5点、*Paeonia officinalis* subsp. *banatica* 4点を含む131点の種子及び種苗を海外から導入した

薬用植物資源の提供実績

薬用植物資源の遺伝的多様性維持と国内供給のための栽培支援ネットワーク基盤整備を行うとともに、それらの情報を集積、発信する

●令和元年度種子交換業務の実績

種子交換目録(Index Seminum 2019)を、396機関(63ヶ国)に送付

種子交換目録に基づく種子の請求数は853点、内797点(23ヶ国49機関)の種子を送付

●種子交換以外での薬用植物資源提供実績

大学、公的研究機関等に対して、種子86点、植物体3,133点、生薬334点、分析用サンプル36,972点、化合物21点を供給した



	大学	企業	公立研究機関	その他	合計
種子	20	43	21	2	86
植物体	423	1991	719	0	3133
標本(さく葉, 生薬)	246	15	73	0	334
分析サンプル・化合物	18220	8638	10135	0	36993
合計	18909	10687	10948	2	40546

1) 地域連携による薬用植物の国内栽培推進に向けた基盤構築

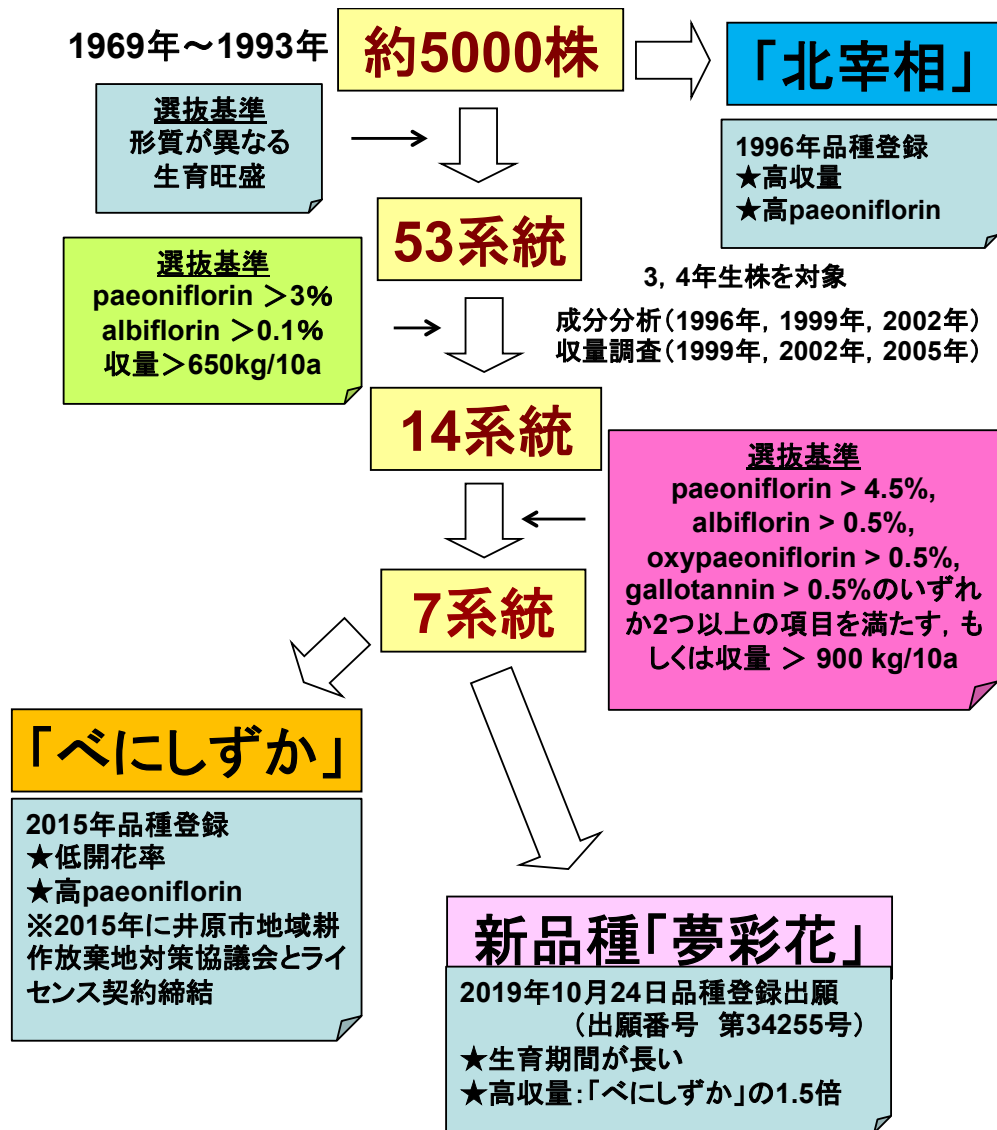
2019年5月には新潟市と当センターとの間で薬用植物栽培に関する連携協定を締結、2020年3月には岐阜市との連携協定延長を締結し、薬用植物国内栽培振興に向けた積極的な地域連携を継続的に推進している

2) 薬用植物栽培・品質評価指針の作成

エゾウコギ、ナイモウオウギ、ハマボウフウ、メハジキ、モモの5品目について、栽培指針が完成し、「薬用植物 栽培と品質評価」Part 13として出版した(2019年11月)



当センターが育成したシャクヤク新品種「夢彩花」の 開発と産地化支援



夢彩花(No. 513)



「べにしずか」

既存品種に比べ秋に葉が枯れる時期が遅い
→ 根の肥大が進み **収量が多い**

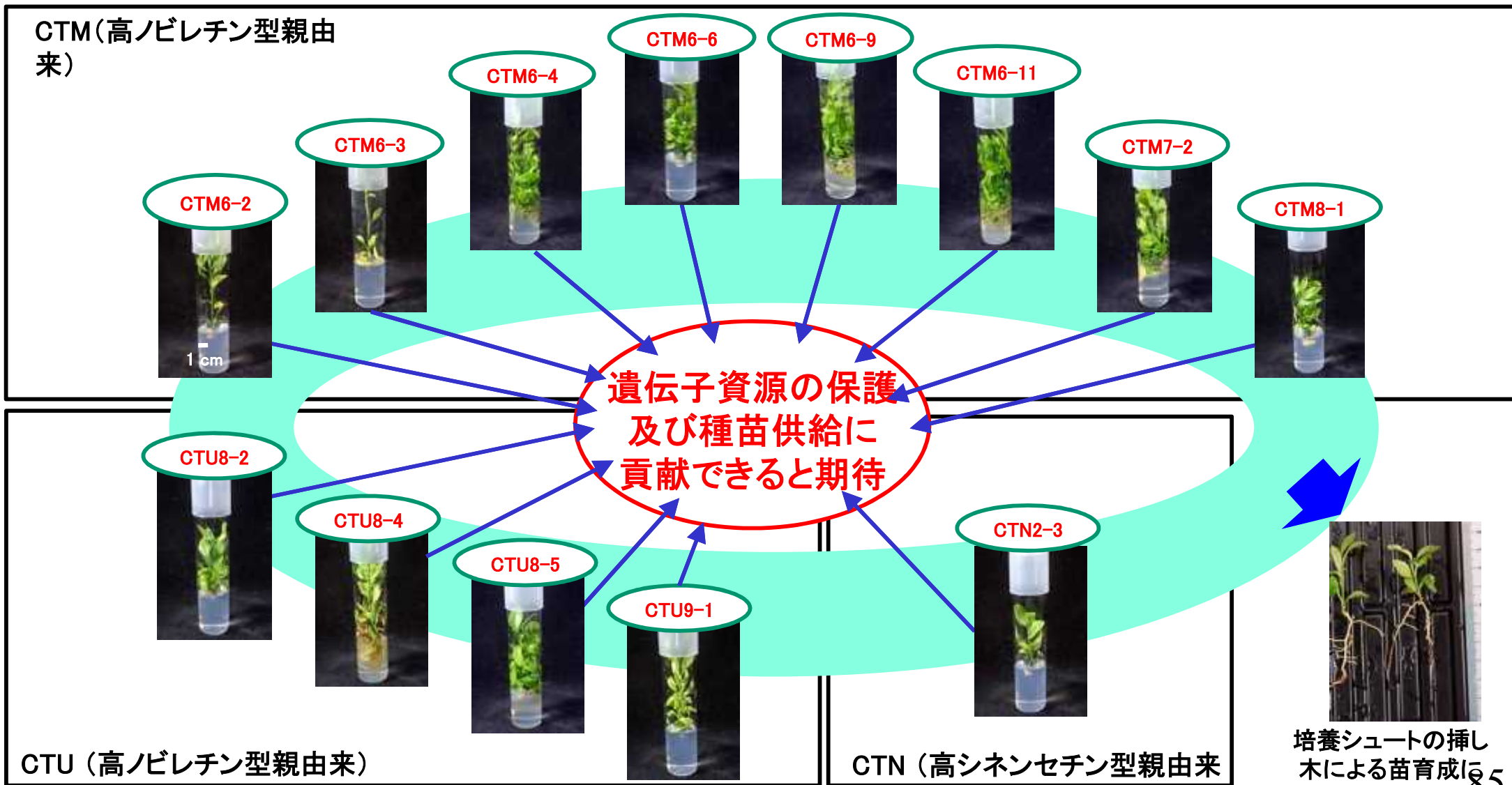
しゃくやく(薬用)品種「夢彩花」の特徴

- 根の収量性に優れている
- ペオニフロリン、アルビフロリン含量が既存品種と同等以上
- 花は可憐で商品価値が高い

本品種は極めて優れた特徴を有していることから栽培権を有償で化粧品メーカーにライセンスすることが決定した。栽培地は秋田県

ノビレチン等のポリメキシフラボノイド含量が高い種子島産優良種種子 → 無菌播種 → 継代培養による増殖・維持・植物体再生を検討

種子島産タチバナ優良株3種の種子より成分に特徴のある13クローンの培養物(シュート)ライブラリーの構築に成功!



培養シュートの挿し木による苗育成に成功

薬用植物エキ斯拉イブラリーの基盤構築の継続

1. 積極的な植物採取

2019年度も引き続きこれまでに採取していない種の植物を重点的に採取
秋田県等4県にて 合計379点(シダ植物37点)を採取



2. 高品質化への検討

ライブラリーDMSOエキスのNO産生抑制試験情報の蓄積

2018-19年度は生薬エキス26種類合計400点のサンプルの試験を実施した。結果、**キク科のエキスにNO産生高い抑制率と高い細胞生存率が認められた。**

3. 食薬区分、食歴情報の追加

ライブラリーエキスの食薬区分、食歴情報を調査
 今後は南方の植物の情報についても追加予定

植物エキ斯拉イブラリーにおける該当数
 調査品目数：**13552点**

区分	品目数
専医のみ該当	1413
非医のみ該当	2222
専医・非医共に該当	21
専医・非医共に非該当	9896

食歴有サンプル**5206点**の食薬区分状況

区分	品目数
専医該当品	439
非医該当品	1509
どちらにも該当なし	3258

抗エンテロウイルス活性を有する天然化合物の探索

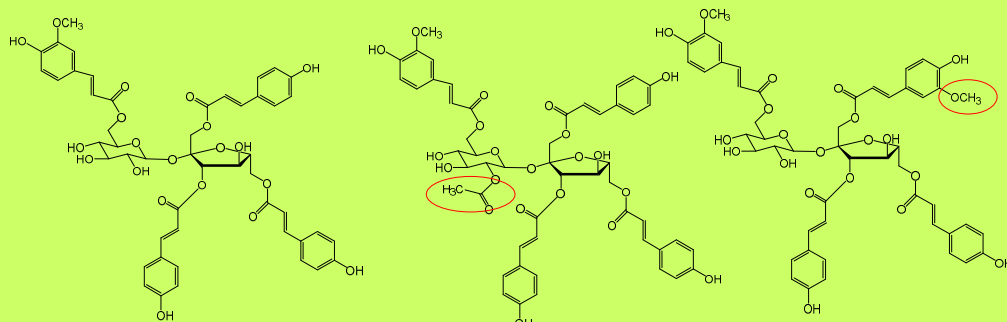
エンテロウイルス68

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

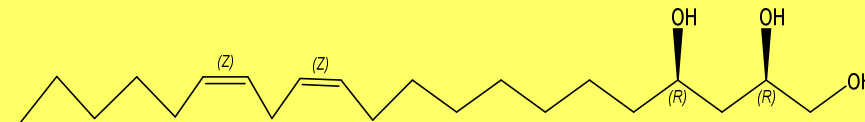
国立感染症研究所
との共同研究

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

オオイタドリ根(北海道産)
アボカド未熟果実(種子島産)



オオイタドリ根の活性成分



アボカド果実の新規活性成分

感染研と特許共同出願済
(特願2020-54510)

新たな活性成分としてオオイタドリ根からvanicoside A,B, Lapathoside A、アボカド果実から新規化合物(12Z,15Z)-12,15-Heneicosadiene-1,2,4-triolを単離同定した

(3) 霊長類に係る研究及び創薬等支援

評価軸

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

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

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

関連するプロジェクト: 霊長類医科学研究センター

主な業務実績等

霊長類に係る研究及び創薬等支援

- 特定病原体不在 (SPF) カニクイザルを219頭生産し、SPF個体の総数は1, 271 頭と過去最高になり、研究への供給頭数も205頭となった。
- 海外では繁殖育成を屋外で行っているために、SARS-CoV2感染の可能性から、3月より完全に機能停止となり、唯一のSARS-CoV2感染モデル動物である、マカク属を使用した研究不可となっている。当センターは完全な屋内飼育によるSPF生産を行っているために世界で唯一パンデミック対策研究が可能となっている。
- 自己免疫性心筋炎モデルの樹立に成功した。
- 副作用がなく、さらにワクチン効果の高いBCGとしてサイトカイン抑制分子 (SOCS) の拮抗分子を分泌する遺伝子組み換えBCGにおいて、SOCS1を制御する事によってDCからT細胞(CD4+, CD8+)への抗原提示が増加される事により、生体における免疫を増強し、結核菌感染に対する防御能が強化される事を明らかとした。
- 世界中で問題となっているエイズウイルスと結核の重複感染モデルを作製した。

概要

我が国唯一の医学実験用霊長類センターとして霊長類を用いた個体レベルから遺伝子レベルまでの医科学研究を推進し、さらに霊長類研究リソースを総合的に整備・維持・供給するシステムを構築することにより、創薬・医科学研究に貢献する。

高品質医科学研究用霊長類

- 多目的/高品質サルの供給
- ・SPF以上にクリーンかつ年齢、履歴、家系、検査値などの個体情報が明らかなサルの供給
 - ・妊娠ザル、胎児、高齢ザルなど特殊なサルの供給

技術と情報の提供

- ・繁殖育成技術
- ・高品質化技術
- ・個体情報データベース



霊長類を用いた医科学研究

自然発症疾患モデル開発

- ・網膜黄斑変性症、高脂血症などの家族性(遺伝性)疾患モデル
- ・アルツハイマー病、子宮内膜症、心疾患、などの疾患モデル

実験誘発疾患モデル開発

- ・感染症、循環器疾患等

基盤技術開発

- ・幹細胞研究、生殖工学技術等



動物福祉への配慮

SPF個体数の推移

25年度	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	元年度
732頭	852頭	939頭	1013頭	1109頭	1205頭	1271頭

各年度別のカニクイザル生産頭数およびサル類供給頭数

	区分	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度	元年度
生産頭数		181	180	210	219	214	219
供給頭数	正常ザル	94	195	189	187	143	201
	特殊ザル*	23	3	8	24	15	4
	計	117	198	197	211	158	205

* 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

背景

- 循環器疾患は世界各国で大きな問題となっており、その病態解明、新規診断・治療法開発研究は極めて重要。
 - 特に根治療法も無くメカニズムも不明である心筋症や心筋炎のよりヒトに近縁なモデルが求められている。
- そこでカニクイザルの自己免疫性心筋炎モデルの開発を試みた。

材料および方法

- 健康なカニクイザルに心臓由来精製ミオシンをIFAと混合し大腿内側に接種した。
- 各種検査を接種前, 1, 3, 8, 9, 12, 16, 20, 33, 93, 104週で実施し、病理組織学的検索を実施した。

結果

- 心エコー検査で心機能の低下(図1)、血液検査において心臓マーカーであるANP、BNPの上昇が認められた(図2)。
- 心電図検査の結果、心室性期外収縮(B)、心筋虚血に由来する異常Q波(C)、QTcの延長(C、矢印)などが認められた(図3)。
- 病理組織学的検索により左心室壁にびまん性の線維化や空胞変性が認められた(図4)。



図3. 心電図検査

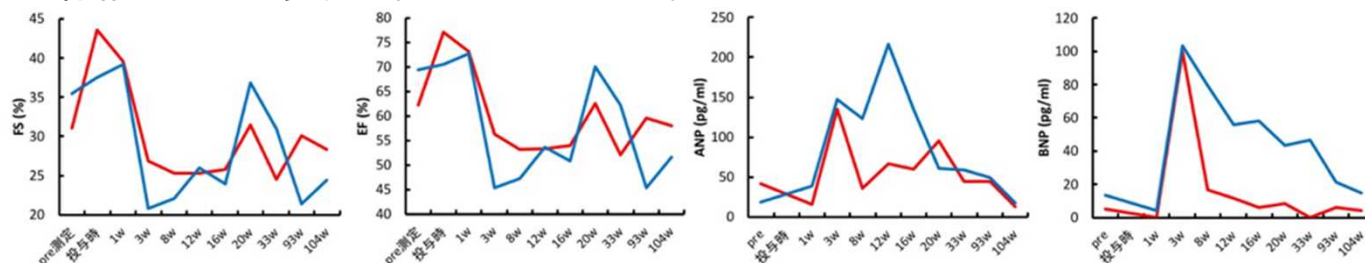


図1. 心エコー検査

図2. 血液検査結果

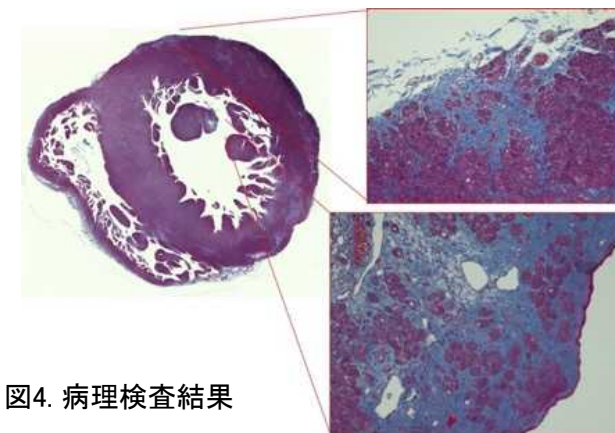


図4. 病理検査結果

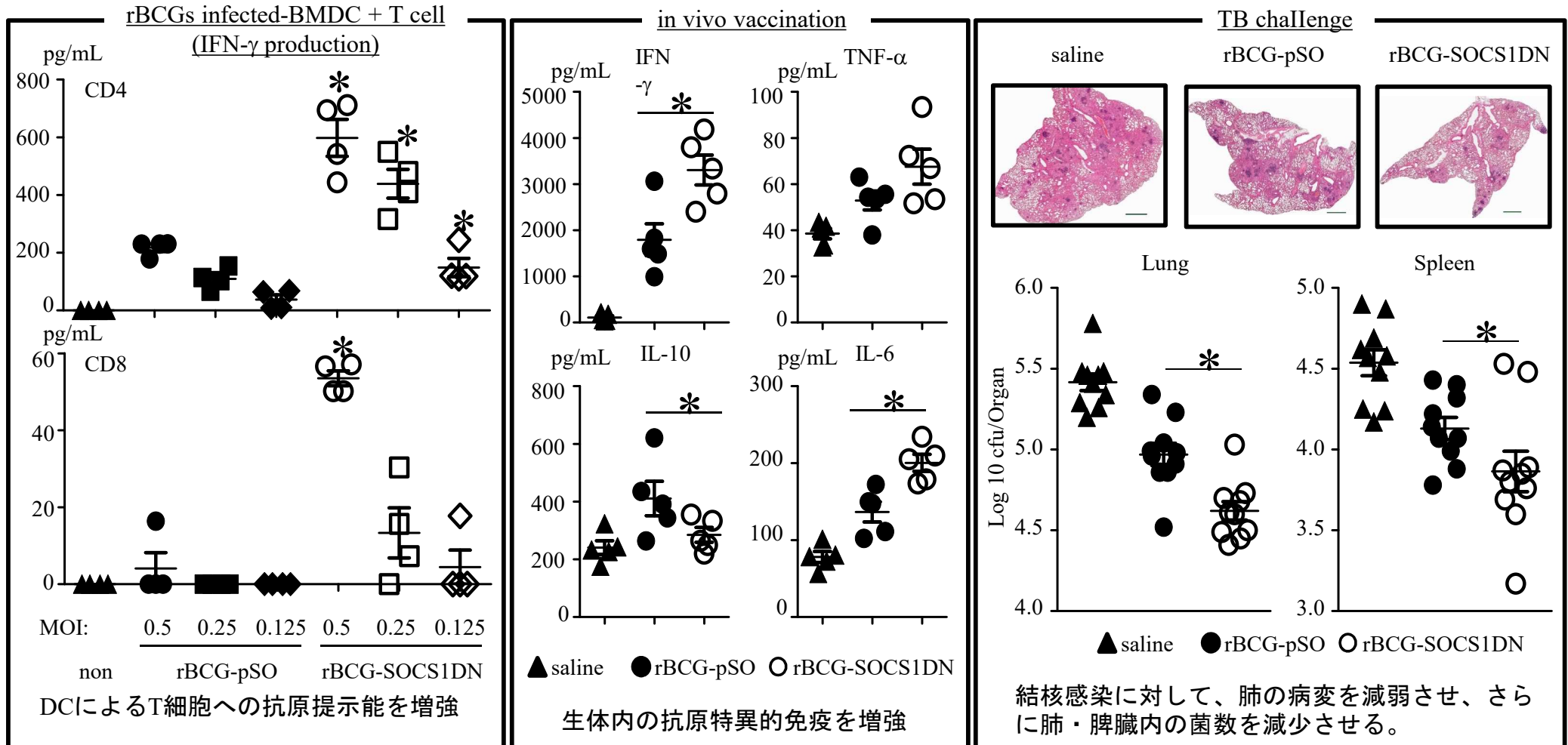
結論

- 心電図検査では今年度樹立したカニクイザルの心電図基準に照らし(Nakayama S. et al. Exp Anim. 2020; 69: 18-25.)、異常心電図を検出する事に成功した。
- 各種検査所見および組織病理学所見はヒト心筋炎病態に近似しており、モデルとしての有用性が確認された。
- 免疫誘導により、カニクイザルにおいて長期の慢性病態を呈する心筋炎のモデル樹立に成功した。

SOCS1アンタゴニスト発現型組替BCG (rBCG-SOCS1DN)ワクチンによる結核防御効果

BCGによって発現されるSOCS1
によるワクチン効果の減弱

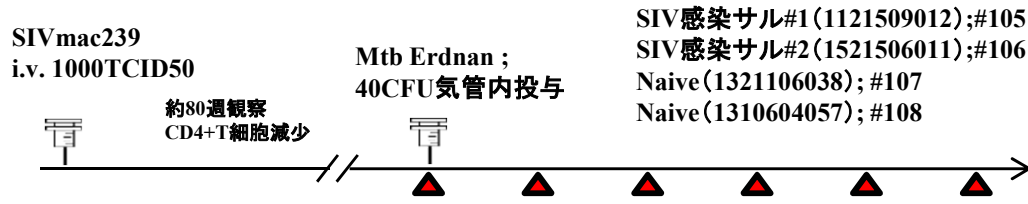
SOCS1を感染細胞でのみ抑制させる
新規結核ワクチンrBCG-SOCS1DNの開発



SOCS1を制御する事によってDCからT細胞(CD4⁺, CD8⁺)への抗原提示が増加される事により、生体における免疫を増強し、結核菌感染に対する防御能が強化される事を明らかとした。

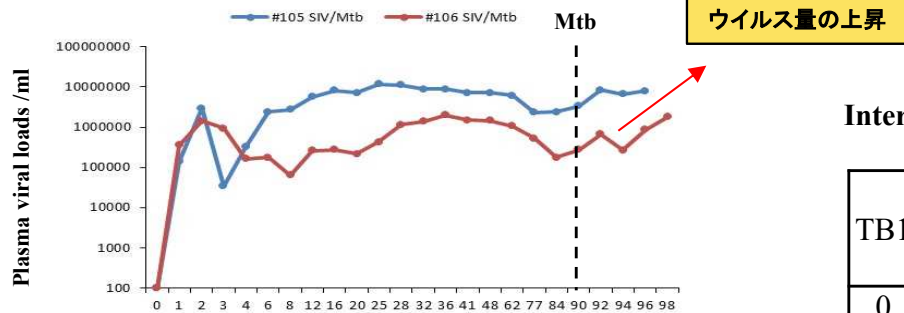
結核は HIV 感染症患者の主要な死因の一つである。そのため、HIV結核患者の病態を再現できる動物モデルは、診断や治療の研究開発に有用であると考えられる。本研究はエイズ感染サルに結核菌の接種を行い、エイズ・結核共感染モデルの確立を目指す。

実験スケジュール

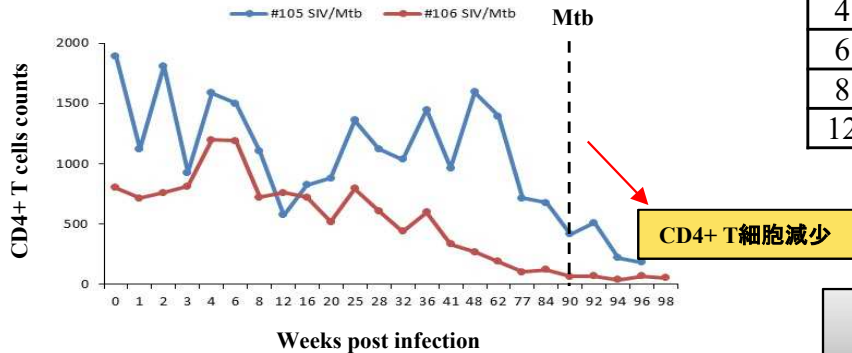


SIV感染サルにおけるMtb共感染後のウイルス量・CD4+T細胞

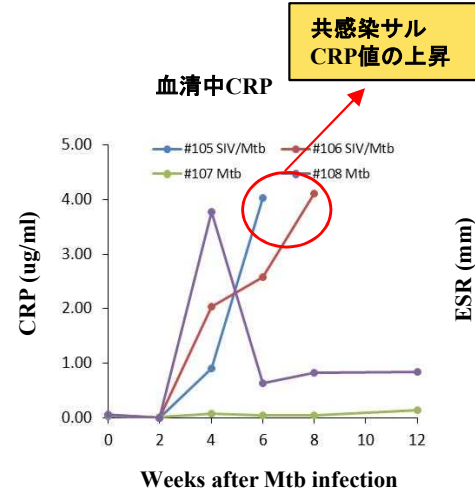
A. ウイルス量



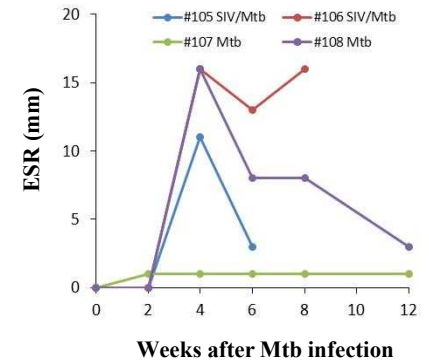
B. CD4+ T細胞数



血清中CRP



赤血球沈降速度

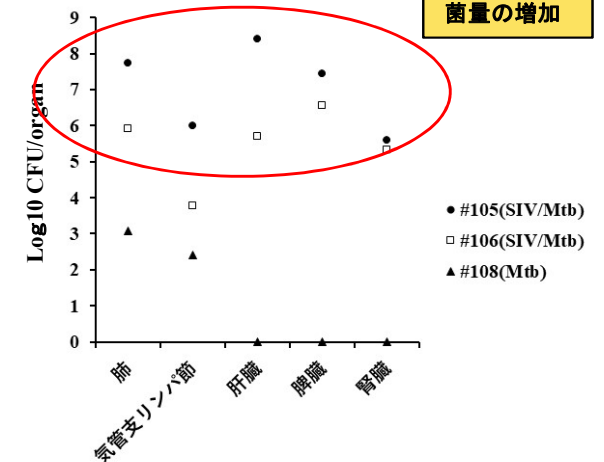


Interferon-gamma release assays (IGRA) TB1; CD4

TB1	#105 ; SIV/Mt b	#106 ; SIV/Mt b	#107 ; Mtb	#108 ; Mtb
0	0.082	0.077	0.069	0.083
2	0.092	0.081	0.084	0.088
4	0.849	0.244	0.913	3.106
6	1.011	0.174	0.474	2.127
8	-	0.223	0.458	1.989
12	-	-	0.33	2.031

#106共感染サル IGRA低値

各組織における結核菌量



医薬品等に関する事項 (医薬品等の開発振興)

A. 医薬品等に関する事項

3. 医薬品等の開発振興

(1) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

(2) 特例業務及び承継事業等

(1) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

評価軸

- ①助成金交付事業等のために必要な支援体制が十分に確立されているか。
- ②ヒアリング、実地調査等が適切に実施され、効率的な開発支援が実施されているか。
- ③事業内容の普及・啓発が適切に実施されているか。
- ④助成金交付等の支援により、希少疾病用医薬品等の承認申請につながっているか。

評価指標

- ・支援体制の確立の有無(①)
- ・適切な支援の有無(②)
- ・説明会の開催件数(③)
- ・製造販売承認申請品目数の割合(④)

モニタリング指標

プログラムオフィサーの人数(①)、ヒアリング・実地調査実績(②)、指導・助言・相談実績(②)、認定実績(②)、パンフレットの更新(③)、ホームページの管理(③)、助成金交付品目数(④)

数値目標

「新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1／3」

平成29年度に初めて助成金を交付した5品目中、申請に至った品目は2品目（いずれもPMDA審査中。）**目標達成率120%**

主な業務実績等

希少疾病用医薬品等開発振興事業

○適正なマネジメント体制の構築

助成金交付申請のあった希少疾病用医薬品8品目（新規2品目、継続6品目）、希少疾病用再生医療等製品2品目（新規2品目）の合計10品目について、プログラムオフィサー等がヒアリング、実地調査を行い、それぞれの研究開発の進捗状況等を把握した上で、製造販売承認申請を見据えた助言を行った。
また、プログラムディレクター1名、プログラムオフィサー8名を確保し、適正なマネジメント体制の構築を図った。

○適正な事業の実施

助成金交付申請のあった希少疾病用医薬品等10品目について、進捗状況を実地調査等により適切に把握し、それぞれの品目の開発状況に応じて交付額を決定し、助成金交付を行った。

（対象患者数が1,000人を下回る品目「ウルトラオーファン」には、目標助成率1／2に近づくよう重点的に助成金を交付した。）

希少疾病用再生医療等製品開発支援事業により支援している2テーマについて、プログラムオフィサーによる実地調査及び開発の進捗状況の報告により進捗状況を把握し、指導・助言を行った。また、速やかな実用化が行われるよう、外部有識者で構成する委員による評価を実施し、開発計画について指導・助言を行った。1テーマについては、治験に入る段階である。

○事業内容の普及・啓発

ホームページ、パンフレット等で助成金の交付額、助成品目等の情報を公表し助成金交付事業の透明性の確保を図るとともに、開発支援制度全般について、厚生労働省及びPMDAの協力を得てガイドを作成しホームページ上に掲載した。

年2回（春と秋）開発企業に対して説明会を開催し、制度の疑問点等に関するアンケートを実施し、不明点がある場合には個別に対応を行った。

開発企業との個別相談会を年4回開催し、開発段階に応じた助言を行った。

○税額控除に係る認定

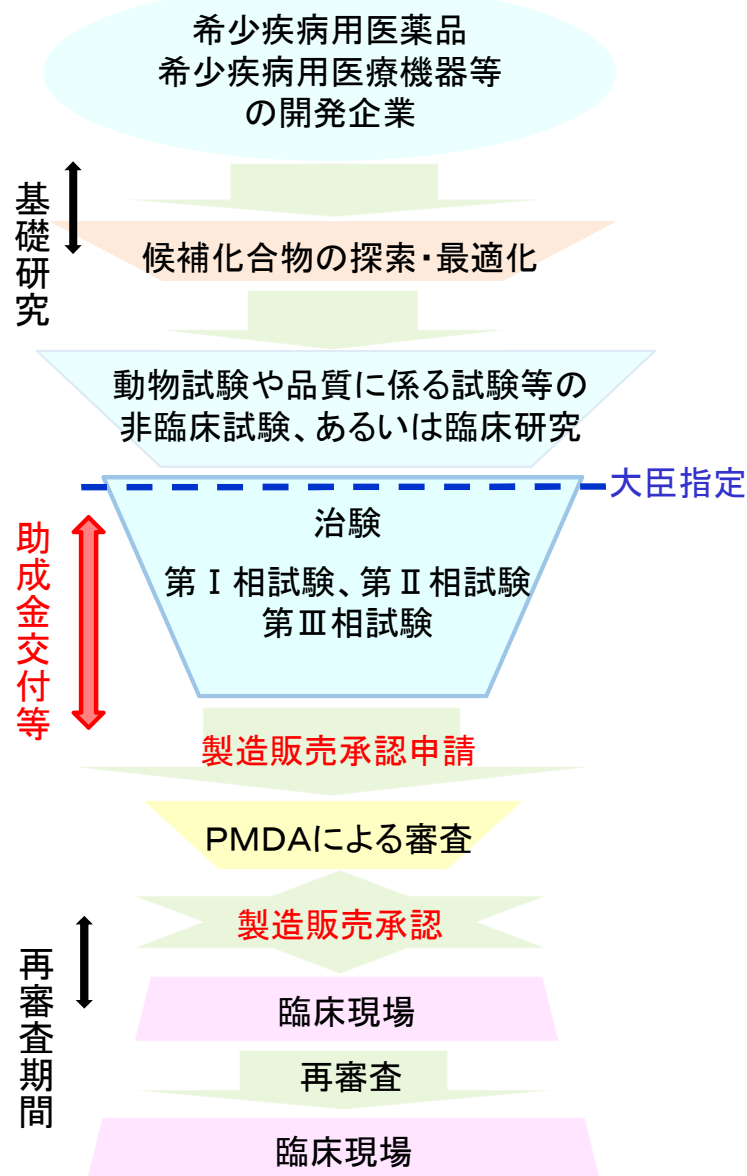
認定申請のあった3品目について、適切に税額控除が受けられるよう助言を行い、開発企業の決算月に応じて試験研究費の認定を行った。

○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、令和元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
- 助成金交付に係る指導・助言
- 税額控除に係る試験研究費の認定

事業内容

- スタッフの専門知識による助成事業推進
- PMDA対面助言同席とフォローアップ
- プログラムオフィサー(PO)制度を活用した実地調査、指導・助言・相談
- 税額控除に係る希少疾病用医薬品等の試験研究費の認定(助成金交付期間)
- 説明会の開催
- ホームページで情報提供

□製造販売承認後、売上高に応じた納付金の徴収

- ①売上高報告書提出の案内
- ②納付金の算定
- ③納付金の徴収

助成金交付品目の令和元年度における承認取得情報

指定番号	助成年度	販売名	効能・効果	開発企業名
(25薬) 第305号	25年 ～ 30年	献血ベニロン-I静 注用500mg、他	視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不 十分な場合)	帝人ファーマ(株) ※製造販売業者はKMバイオ ロジクス(株)
(27薬) 第363号	27年 28年 29年	カイプロリス点滴 静注用10mg、他	再発又は難治性の多発性骨髄腫	小野薬品工業(株) ※本薬及びデキサメタゾンの 併用投与における本薬の週1 回投与の用法・用量の追加
(25薬) 第327号	25年 26年 27年	モディオダール錠 100mg	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気	アルフレッサ ファーマ(株)

希少疾病用医薬品等の開発支援と製品化

平成5～令和元年度 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	463	28	19
助成金交付品目数	186	13	5
承認取得品目数	131	10	2
成功率	70.4%	76.9%	40.0%

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

令和元年度	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	8 (新規2品目)	0	2 (新規2品目)

＜令和元年度計画の目標＞ 新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1/3

＜結果＞

(目標) 1.7品目 (2品目)・・・H29年度新規助成品目数 (5品目) の1/3

(実績) 2品目

目標達成率：120%

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。

<令和元年度の実績>

○ 希少疾病用再生医療等製品開発支援事業により支援している2テーマについて、プログラムオフィサーによる実地調査及び開発の進捗状況の報告により進捗状況を把握し、指導・助言を行った。また、速やかな実用化が行われるよう、外部有識者で構成する評価委員会において評価を実施し、開発計画について指導・助言を行った。

現在支援中の1テーマについては、治験に入る段階である。なお、平成29年度まで支援を行った1テーマについては、既に製造販売承認が得られている。

(2) 特例業務及び承継事業等

評価軸

- ①成果の実用化、収益最大化のための指導・助言及び評価を行うための支援体制が確立されているか。
- ②実施状況、新たな技術動向等にも機動的に対応し、収益の最大化に向けた支援が図られているか。
- ③成果が社会的価値である国民の健康福祉の増進に貢献するものであるか。
- ④繰越欠損金の解消が進んでいるか。

評価指標

- ・支援体制の確立の有無(①)
- ・外部評価委員による評価の有無(②)
- ・薬事承認取得により実用化(上市)がなされる等、収益が生じた件数(③)
- ・事業実施者が薬事承認を取得することにより実用化がなされ、繰越欠損金の解消に貢献した事例の有無(④)

モニタリング指標

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

主な業務実績等

特例業務及び承継事業等

- 適正なマネジメント体制の構築：医薬品等の開発経験を有するプログラムオフィサー等を配置し、適正なマネジメント体制の構築を図るとともに、専門的知見から成果の最大化を図るための指導・助言を行った。（令和元年度末時点：プログラムディレクター1名、プログラムオフィサー8名）
- 外部評価委員による評価の実施：研究内容、会社の財務関係書類の提出を求め、外部評価委員により、技術面だけではなく知的財産、経営の観点から書面による評価を行うとともに、面接評価において研究の進捗状況、研究開発計画、研究体制、知的財産、経営の観点から説明を求め、研究開発計画、研究体制の見直し等について指導・助言を行った。各分野の先端技術に精通した外部専門家等を専門委員として委嘱した書面評価及び開発に広く精通した外部専門家等を評価委員として委嘱した面接評価によって専門的評価を行う体制としており、中立かつ公正な評価を行った。
- 成果の創出
 - ①特例業務：プログラムオフィサー等による進捗状況報告会を既採択案件に対し実施した。また、企業及び研究協力者を訪問し、より詳細な進捗状況を把握するとともに、プログラムオフィサー及び外部専門家の評価結果を踏まえ、指導・助言を行った。さらに、知的財産戦略支援に関する専門家等も活用し、知的財産戦略、ライセンス戦略、薬事戦略等の実施支援を行った。令和元年度は、1件ライセンス契約が締結された。また、既に承認が得られている製品（2件）の販売が行われている。
 - ②承継業務：プログラムオフィサー及び外部専門家が出席する成果管理委員会において、研究開発計画等について指導・助言を行った。平成23年度から導出先企業において販売されている製品があり、出資法人が収益を得ている。また、出資法人の成果を用いて開発された遺伝子治療製剤については、導出先企業により日本、オーストラリア及び中国における臨床試験が、上市に向けて順調に実施されている。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：令和元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2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2年度繰越欠損金に関する計画が策定され、繰越欠損金の減少に向けた継続性のある指導、助言を行うこととしている。承継業務については、外部専門家からの意見を踏まえ、1社の存続を認めた。

○特例業務におけるこれまでの主な成果



チタンメッシュプレート: (株)ネクスト21(平成20~22年度に約3億3千5百万円をユニット人工骨開発のために提供。人工骨の補強を目的としたチタンメッシュプレートを並行して開発)が平成24年12月に国内で承認申請。平成25年10月に承認取得。骨欠損部に本プレートを入れることにより、欠損部の補強が可能となる。この形状により、皺がよらない形での曲げ加工が可能である。

カスタムメイド人工骨: (株)ネクスト21(平成18~20年度に約3億円を提供)が開発を行い、3Dインクジェットプリンターを用いて、CT画像から人工骨を作成し、先天異常、骨腫瘍摘出後の顔面再生を目的とし、約20症例の治験を実施した。平成30年4月に製造販売承認が得られた。

人工骨を埋めた部位→手術前 →手術後12か月



人工骨を埋めた部位→手術前 →手術後6か月



○承継業務におけるこれまでの主な成果



iPS細胞作成キット: 株式会社ディナベック研究所(平成7~15年度に旧機構が総額53億円を出資)の特許実施許諾を受けた導出先において、平成23年5月から発売されている。センダイウイルスベクターを用いて山中4因子を細胞のDNAに挿入することにより、少量(血液であれば1滴)で確実にiPS細胞を作成することが可能である。

特例業務

平成16年度から22年度まで、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器を開発するベンチャー企業に対して実施された実用化研究支援事業(19テーマ、18企業)。現在は、既採択案件のフォローアップを実施している。

3テーマで承認申請が行われ、2テーマで製造販売承認が取得されている。

研究成果による対価が得られた際にはその一部を当所に納付する仕組みであり、平成21年度に1件、平成24年度に1件、平成26年度に4件、平成28年度に1件、平成29年度に1件、合計約2,600万円の売上納付が得られている。

承継業務

昭和62年度から平成15年度まで医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構において実施された医薬品開発に向けた出融資事業を当所が承継業務として引き継いだ。旧融資事業に係る貸付金は全額回収済みであり、現在は、出資法人の成果管理を実施している。

現在、成果管理会社の導出先企業において、iPS細胞作成キットが市販されており、成果管理会社がロイヤリティーを得ている。また、導出先企業が遺伝子治療製剤を製薬企業にライセンス契約済みであり、出資法人の成果を用いた開発された技術について、国内外の企業に対してライセンス契約が締結されている。

令和元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。
- ・ライセンス契約が1件締結された。また、既に承認が得られた製品(2件)の販売が行われている。

承継業務

- ・外部評価委員による評価を実施し、1社の存続を認めた。
- ・出資法人の成果を用いた遺伝子治療製剤について、導出先企業において臨床試験(日本、オーストラリア及び中国)が実施されており、早期上市に向けて順調に開発が進められている。

健康と栄養に関する事項

B. 1. 研究に関する事項

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

B. 2. 法律に基づく事項

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

B. 3. 国際協力・産学連携に関する事項

- (1) 国際協力
- (2) 産学連携等による共同研究・人材育成

B. 4. 情報発信に関する事項

1. 研究に関する事項

(1) 日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究

評価軸

- ①身体活動と栄養の相互作用に関する知見が科学的・学術的に意義があるか。
- ②ガイドライン等の検証や施策等に活用されるエビデンスの構築がなされているか。
- ③国民の身体活動増加や健康寿命の延伸に貢献するものであるか。

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①)
- ・ガイドライン等における利用の具体的事例(②)
- ・健康日本21(第二次)の目標達成に向けての具体的な取組事例に係る評価(③)

モニタリング指標

論文発表件数(①)、学会発表件数(①)、研究費獲得件数(①)、ガイドライン等における採用項目数(②)、ガイドライン等における引用論文数(②)、健康日本21(第二次)の「運動しやすいまちづくり環境整備」に取り組む地方公共団体数(③)、厚生労働省や自治体の検討会への委員派遣件数(③)

関連する研究部: 身体活動研究部、臨床栄養研究部、栄養・代謝研究部、国際栄養情報センター

主な業務実績等

日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究

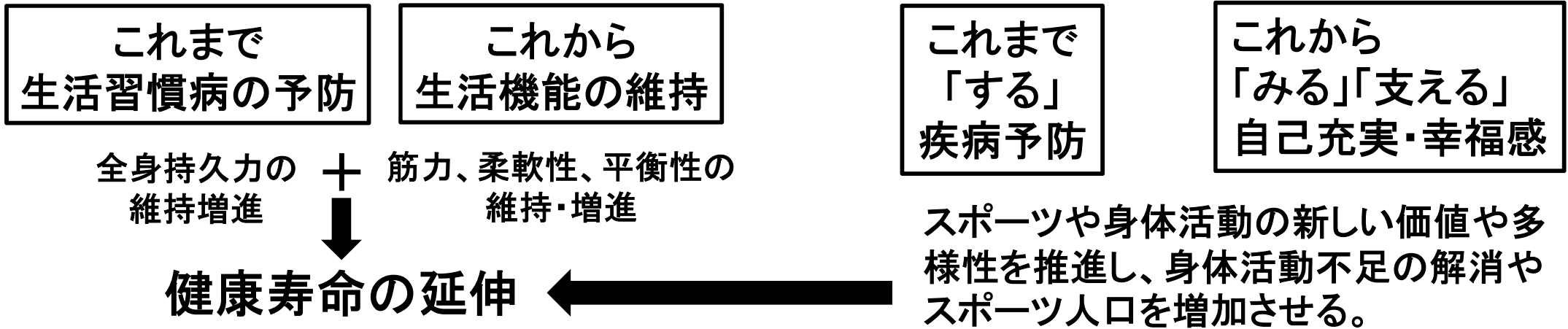
- 身体活動基準2013やアクティブガイドの改定に資する、日本人を対象としたコホートを用いて、身体活動や体力と疾患発症との関連に関する疫学調査を実施し、研究論文を発表した。見るスポーツや自転車利用の効果についても検討した。
(論文発表7件、研究費獲得4件)
- 身体活動や運動習慣に関連する遺伝子解析や環境要因の分析を進めた。身体活動によるエネルギー消費量の推定のためのウェアラブルデバイスの妥当性について検討し、論文を公表した。
(論文発表2件)
- 肥満や2型糖尿病に重要な中枢におけるインスリンシグナルを明らかにするために、脳特異的Irs1欠損マウスと脳特異的Irs2欠損マウスを用いた解析から、Irs1は主にIGF-1シグナルを伝達しGHRHを介して成長や糖代謝を調節していること、Irs2は主にインスリンシグナルを伝達し、摂食調節と肝臓の糖新生を調節していることが明らかとなった。(学会発表29件)
- 糖尿病患者の環境要因(睡眠状況、活動量、食事など)と骨格筋量や筋力、血漿中アミノ酸分画などの臨床情報を統合し、糖尿病患者における代謝・栄養障害(サルコペニア、インスリン抵抗性など)と相関する指標を探索する疫学研究を開始した。
糖質及び脂質を摂取した場合の肝臓における概日リズムにおける変化及び変化をもたらす機序の違いについて明らかにした。糖質過剰摂取によりRORの増加及びREV-ERBの減少によるBMAL1の増加によりインシュリンによるAktのリン酸化が亢進し、その結果SREBP-1cが活性化され脂質合成が亢進し、脂肪肝発症に至るものと考えられた。逆に、脂質過剰摂取によりRORの減少が見られた。RORは本来脂肪酸流入によるPPAR γ 活性化抑制機能を有しているが、RORの減少によりPPAR γ 活性化を抑制できず脂質合成が亢進し脂肪肝発症に至るものと考えられた。
- 食事誘発熱産生(DIT)亢進によるエネルギー消費増加による肥満予防法を見出すため、マウスDIT測定法を確立しDIT亢進メカニズムについて調べた。褐色脂肪組織において、PPAR α の有無に関わらずPPAR γ によりUCP1は活性化され、DITが亢進することを明らかにした。(論文発表2件、学会発表6件、研究費獲得件数1件)

主な業務実績等

日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究

- デイケアやクリニックを利用している要支援レベルの高齢者を対象として、総エネルギー消費量とその関連因子を明らかにするために、二重標識水法や基礎代謝量の測定を開始した。目標例数24名のうち18名の測定を終了した。また、施設入所高齢者や有疾患患者の体重の変化を追跡し、総エネルギー消費量および身体活動レベルとその後の体重変動との関係から、総エネルギー消費量からエネルギー必要量を求める際に考慮すべき点(例:身体活動レベルの下限値)を明らかにするため、分析を進めている。(学会発表3件、論文発表2件)糖尿病患者やCOPD患者、および自立高齢者において、活動量計などを用いた身体活動レベルや総エネルギー消費量の推定の妥当性を検討し、論文投稿や学会発表を行った。また、IoT活用による糖尿病重症化予防法の開発を目指した大規模介入では活動量計の分析法を担当しているが、計1,159名の登録があり脱落者は少ない状態で介入を完了した。(学会発表4件、論文発表4件)
- 栄養政策等の社会保障費抑制効果の評価に向けた医療経済学的基礎研究を開始した。(研究費獲得1件)
- 健康寿命を考慮した医療費・介護費に関するシミュレーションモデルを作成し、国際学会で発表を行った。(学会発表2件)
- 栄養政策等の社会保障費抑制効果の評価に向けた医療経済学的基礎研究の一環として、塩分の高摂取に関連した循環器疾患による社会保障費に関するシミュレーションモデルの検討を開始した。(研究費獲得1件)
- 日本学術会議の第二部健康生活委員会、健康・スポーツ分科会、生活習慣病分科会において、提言表出のための検討を行った。また、東京都スポーツ審議会委員として、東京都民のスポーツ推進施策立案のための意見を述べた。(関連する検討会・委員会数:2)

身体活動基準2013・アクティブガイドの改定に資する疫学研究



複数の職域・地域コホートと連携し、身体活動疫学研究を実施し論文化



- 脚筋力と糖尿病
 - 総合体力と糖尿病
 - 柔軟性と高血圧症
- 論文審査中
- 野球観戦による抑うつ改善効果 (Kawakami et al. GGI 2019)
 - 12機種ウェアラブルデバイスによる身体活動量評価の妥当性を検証 (Murakami et al. JMIR 2019)

簡便なデバイスを用いながら睡眠の質を評価する

簡便かつ客観的で高精度に睡眠が評価ができる手段が望まれる



下記のデバイスを使用することとした



デバイスの特徴

連続した測定により、睡眠習慣がより正確に把握できる(勤務日、休日など)

心拍・呼吸・体動などから睡眠状態を判定する

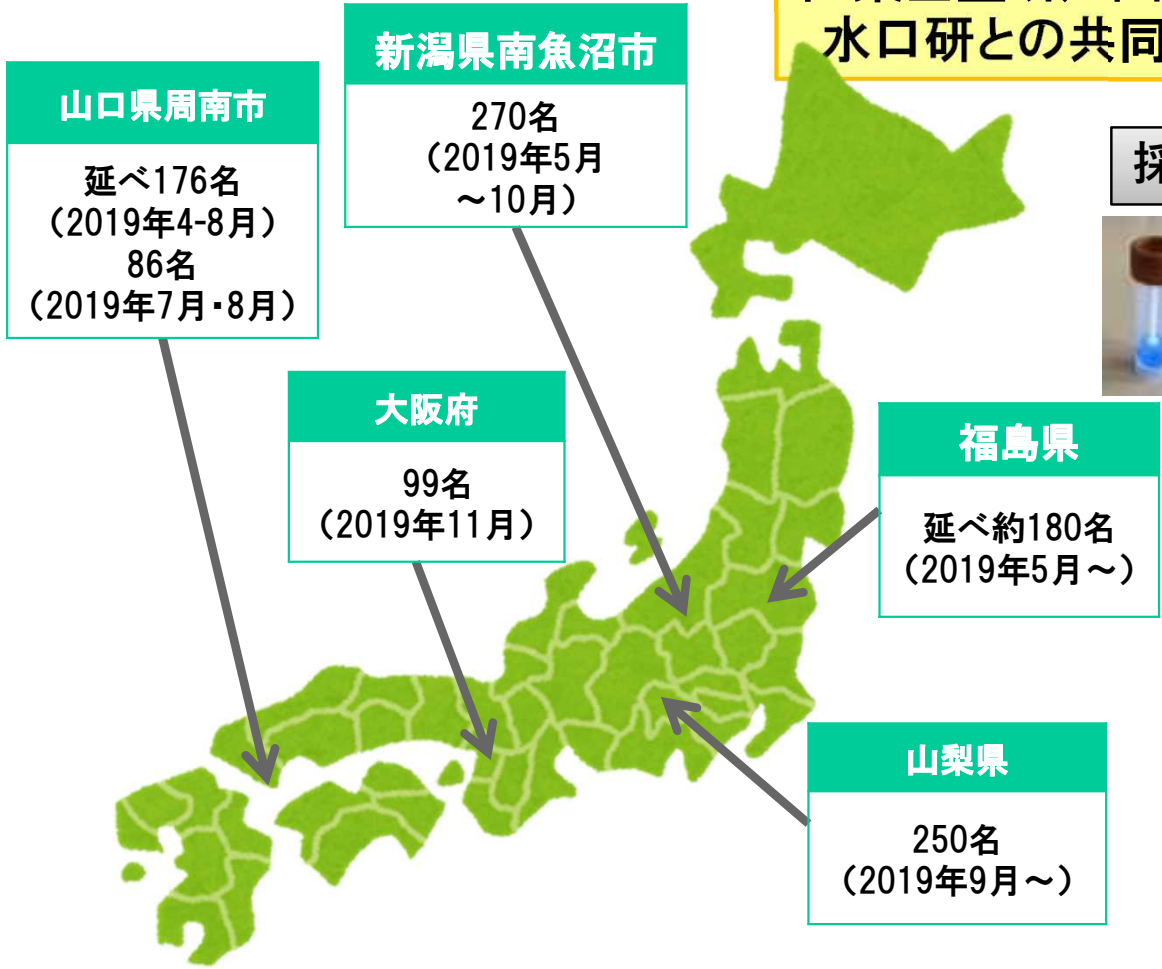
→睡眠深度など詳細な睡眠状態の測定が可能、睡眠ポリグラフ検査(PSG)と比較した判定感度が睡眠/覚醒で92%以上

(J Clin Sleep Med, 2017)

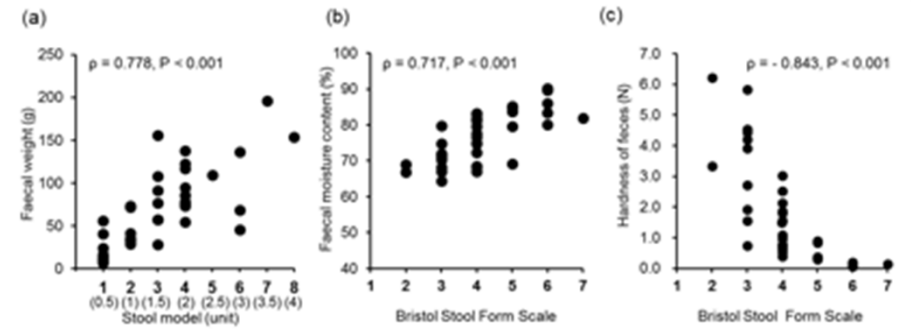
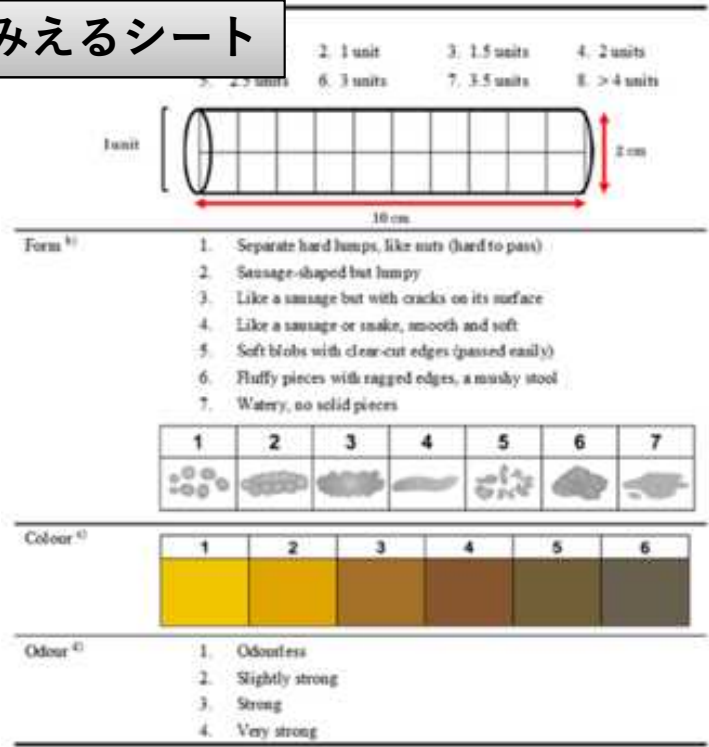
2019年度における腸内細菌叢研究のサンプリング状況

医薬基盤研／國澤研・水口研との共同研究

腸みえるシート



採便キット



合計1,061名からサンプリング

腸みえるシートを用いた便観察による量、形状、大きさの定量の妥当性を検証 (Ohnoら *Sci Rep* 2019)

共同研究の皆様

-Tokyo Gas Study-



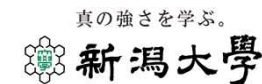
-Kameda Health Study-



-Yokohama Sports Medical Center Study-



-Niigata Wellness Study-



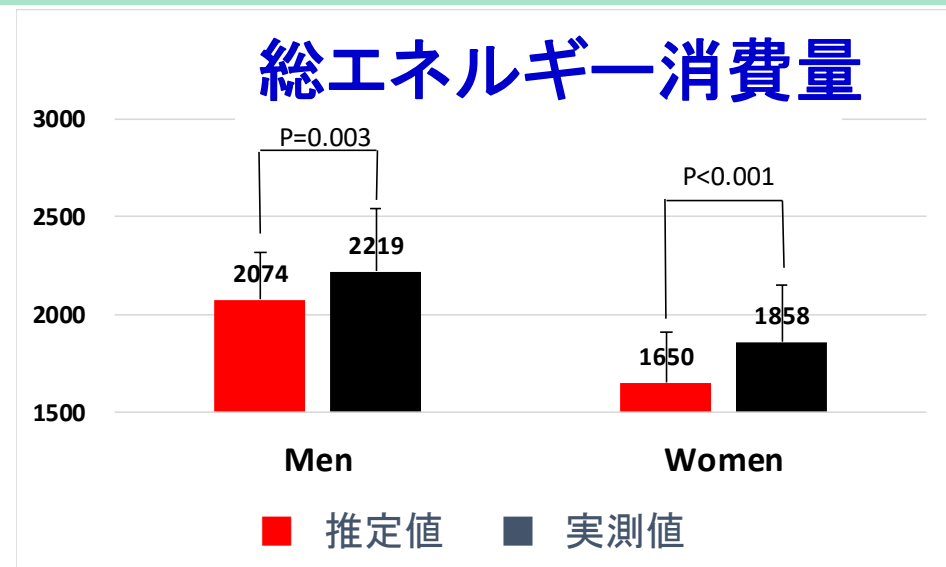
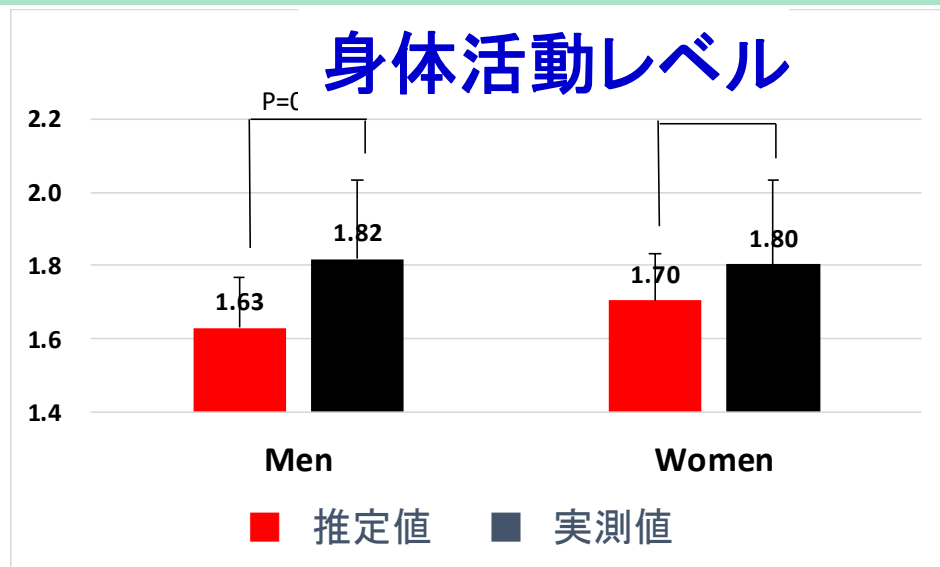
-Fukushima Health Management Survey-

-Utokyo Fitness Study-



②エネルギー消費量・身体活動量の推定法・利用法

自立高齢者における、加速度計による総エネルギー消費量推定の妥当性



若年者では総エネルギー消費量を推定できる活動量計 (Active style Pro) (Murakami et al., JAMA Intern Med, 2016) を用いても、自立高齢者の場合、身体活動量を過小評価し、その結果、総エネルギー消費量も過少評価した



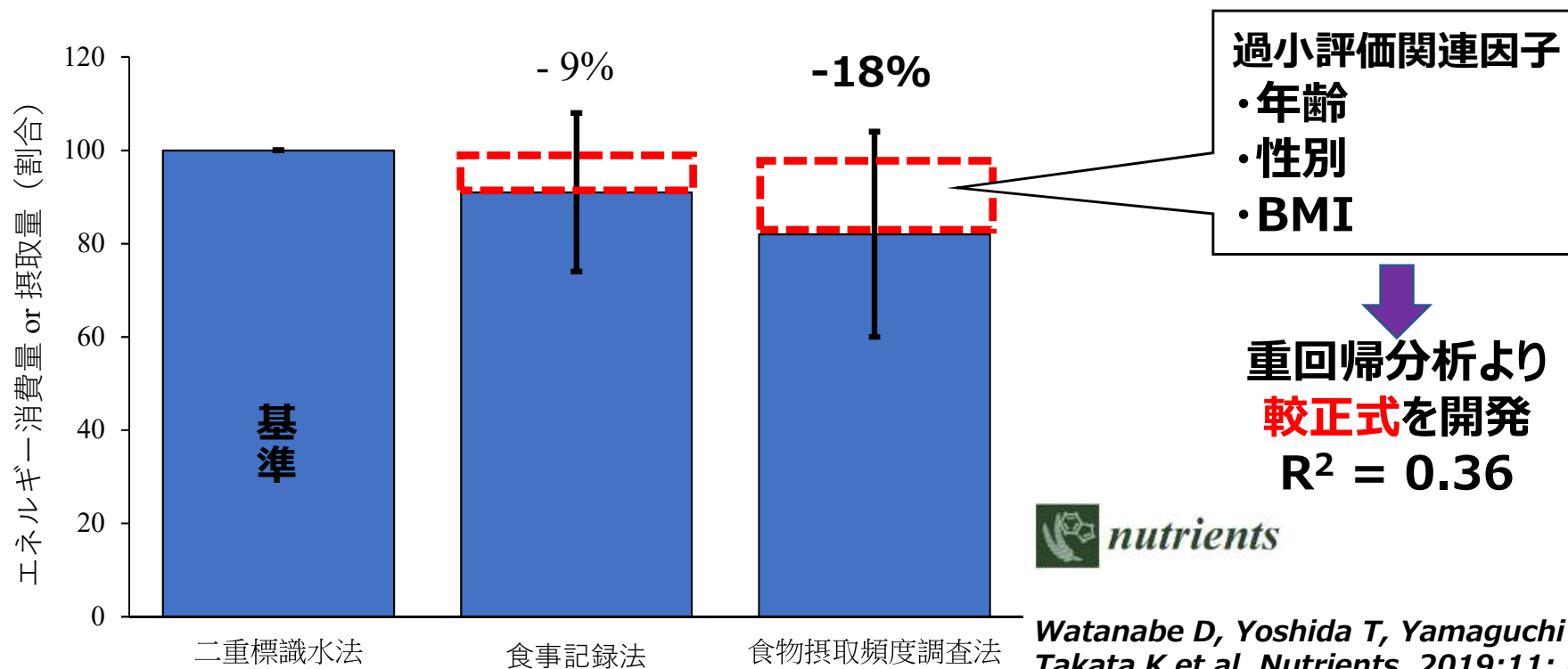
個々の活動別にみた場合、自立高齢者では、活動強度が高いほど加速度計が過小評価した (Nagayoshi et al., BMJ Open Sports Exerc, 2019)



糖尿病患者では、加速度計で身体活動レベルをある程度、推定可能 (Nishida et al., Ann Nutr Metab, 2020)

地域在住高齢者を対象とした食物摂取頻度調査の妥当性検証

亀岡スタディ(高齢者コホート)



過小評価 (系統誤差) 関連因子を較正する式を開発した



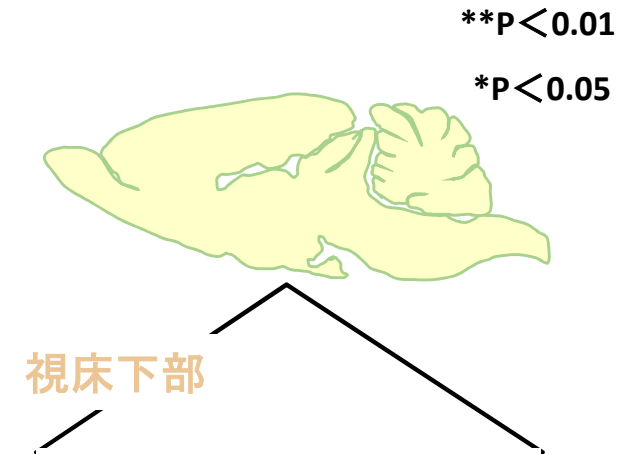
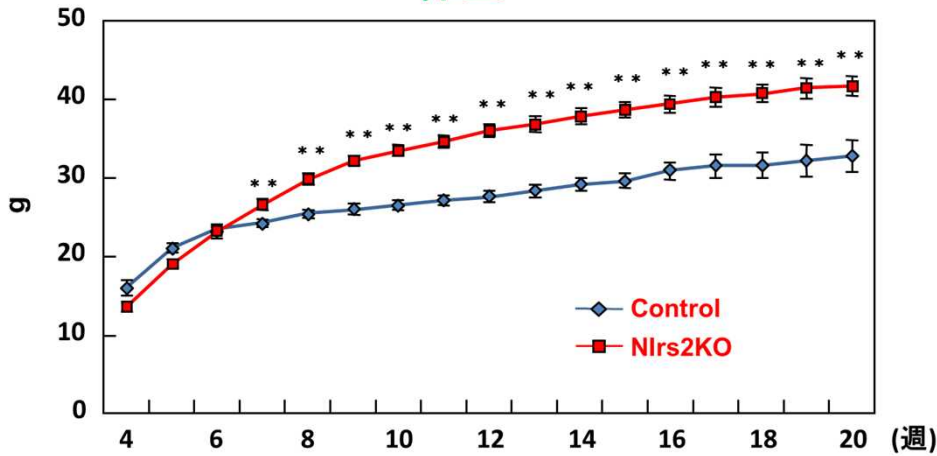
高齢者の食事調査の精度向上に貢献

4. B. 1. (1) 日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究

イ 国民の身体活動・運動習慣や摂食行動に関連する遺伝的要因と社会・環境要因を明らかにする。

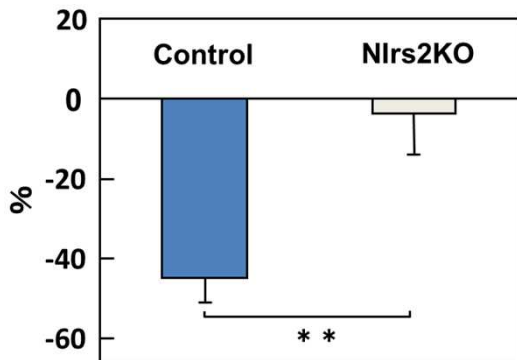
中枢のIrs2を介したレプチンシグナル障害は、摂餌量を亢進させ肥満を引き起こす

体重

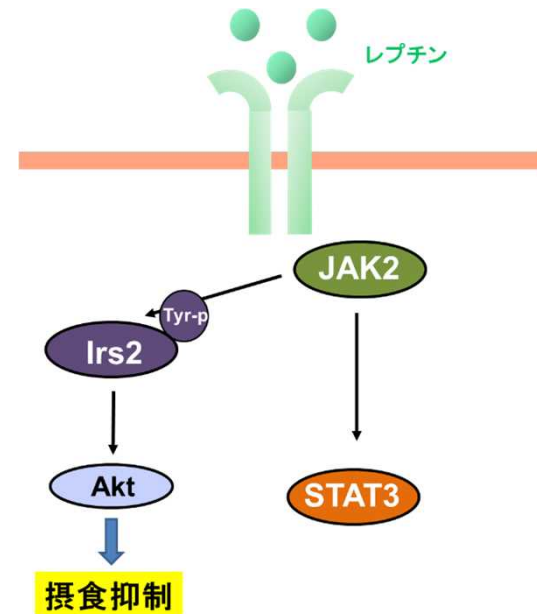
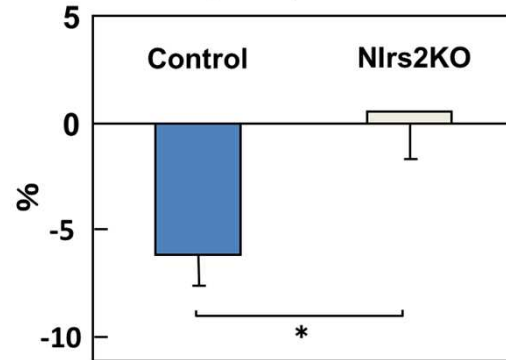


Pair feeding での検討

レプチン投与後の摂餌量変化率

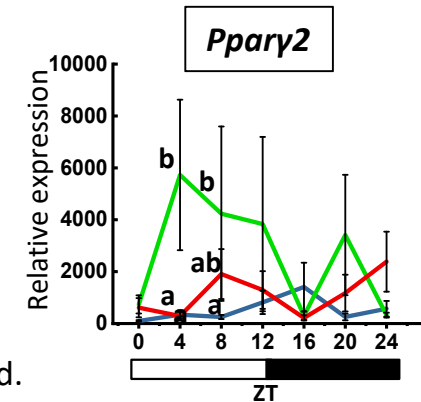
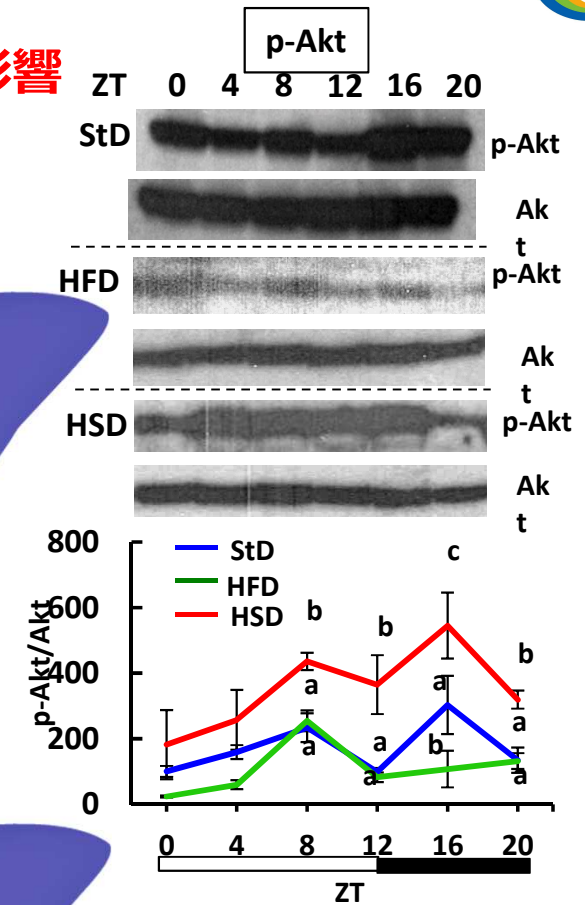
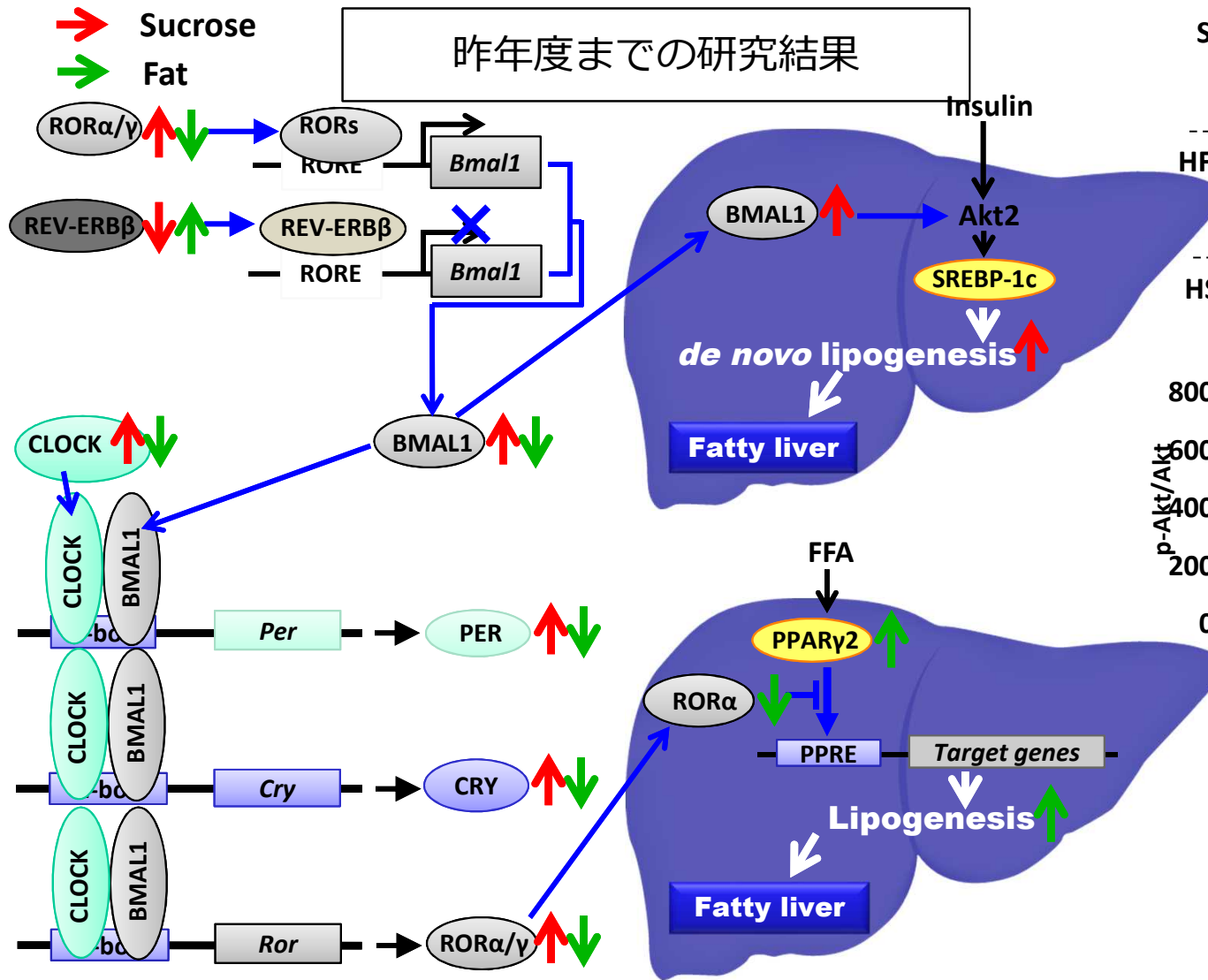


レプチン投与後の体重変化率



4. B. 1. (1) 日本人の健康寿命延伸に資する身体活動と栄養の相互作用に関する研究

脂肪肝発症におけるスクロースと脂質の時計遺伝子への影響



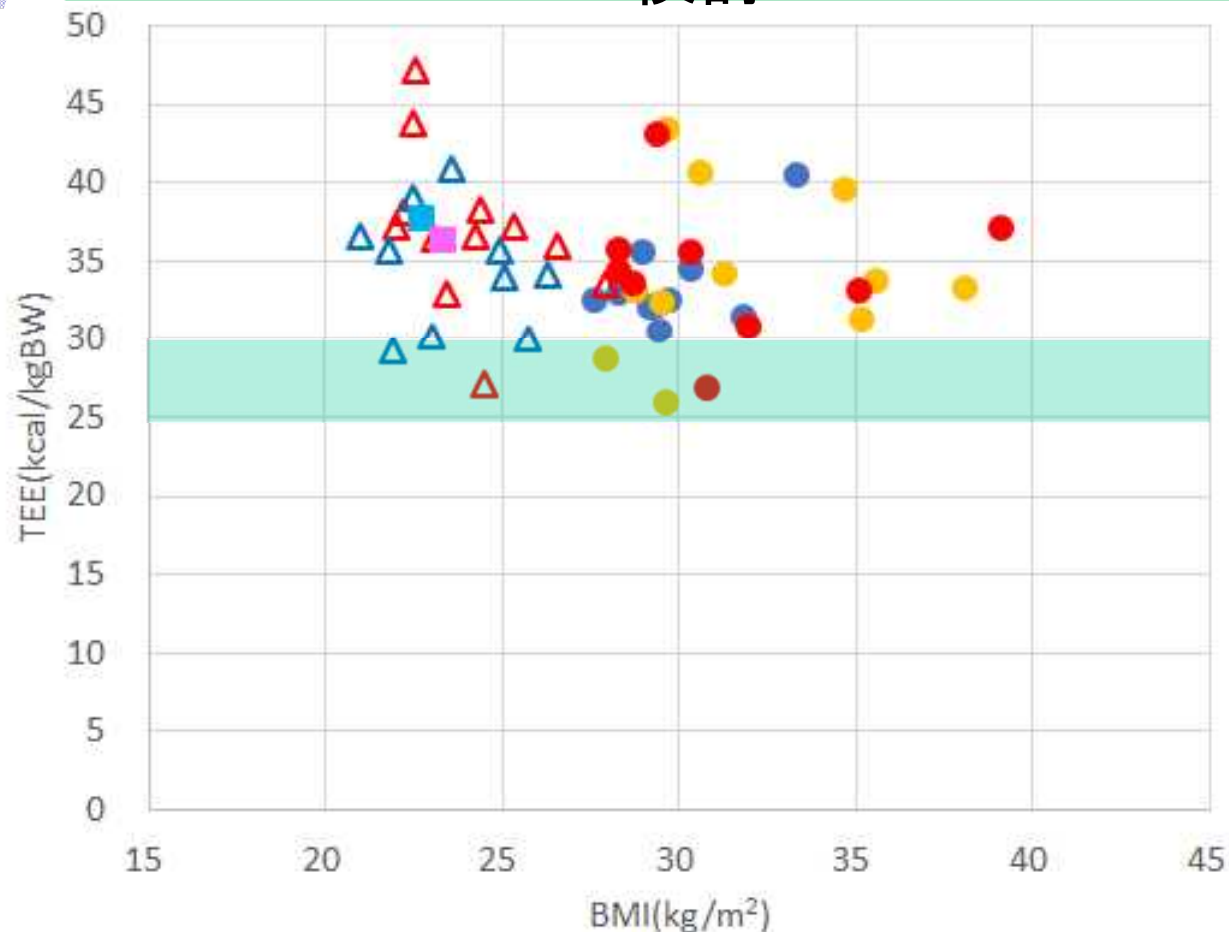
Yamazaki T, Li D, Ogawa H, Ikaga R. submitted.

各種栄養ガイドライン策定根拠として活用しうるデータの作成

糖尿病患者におけるエネルギー必要量の検討

糖尿病患者に対する
指示エネルギー量
25~30
(kcal/kg標準体重/day)

⇒ 糖尿病患者の食事療法を見直すための重要なエビデンス



● Control(53.8歳) ● IFG/IGT(53.4歳) ● DM(51.7歳) 査読対応中
 △ Control(55歳) △ DM(55歳) (Yoshimura Y, et al., J Diabetes Invest. 2019)
 ■ Control(67.1歳) ■ DM(70.2歳) (Morino K et al., BMJ Open 2019)

◆ 韓国の食事摂取基準におけるエネルギー必要量の推定方法の妥当性の検討
 (Ndahimana D et al., Nutr Res Pract. 2019)

【社会保障費を考慮した健康寿命延伸のためのシミュレーションモデルの開発】

1. 我が国の65歳以上人口を対象として2010年から2040年までの医療費・介護費のシミュレーションモデルを男女別に作成
2. 死亡率または自立から非自立(要介護)への移行率を2020年～2040年に前年比2%ずつ低下させるシナリオ別に医療費・介護費の合計額の推移を検討
⇒ 医療費と介護費の合計は死亡率が低下すると増加するが、**介護予防によって非自立者の割合が低下すると、その増加が抑制される可能性**

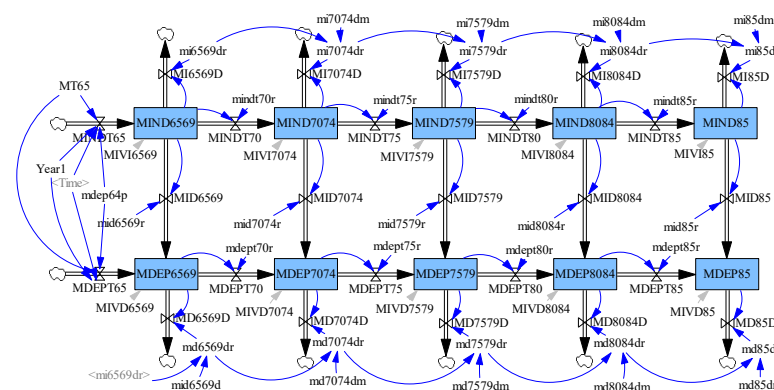


図1. 基本モデル構造(男性)

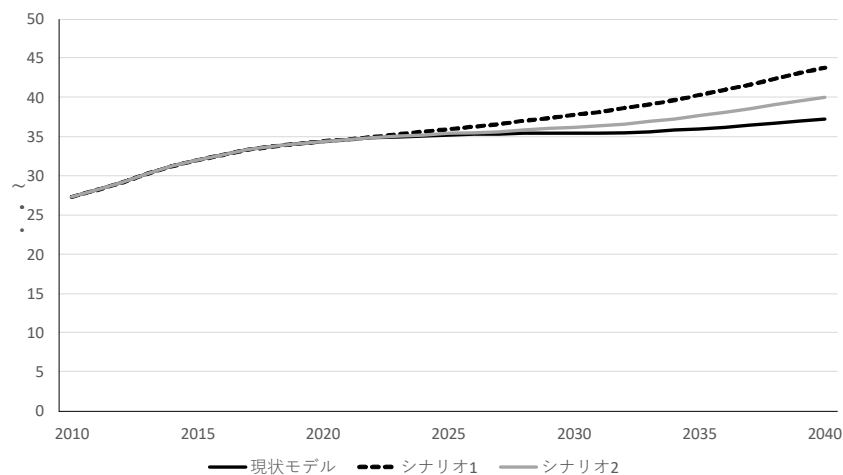


図2. シナリオ別の医療費・介護費の推移

第78回日本公衆衛生学会総会(高知)及び第3回アジア太平洋システム・ダイナミクス学会(オーストラリア)で発表

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

評価軸

- ①食生活の多様性や生活習慣病予防、健康格差の縮小に関する知見が科学的・学術的に意義があるか。
- ②社会ニーズに応じた食生活・生活習慣の改善施策や生活習慣病予防施策の推進に寄与したか。

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、②)

モニタリング指標

論文発表件数(①)、学会発表件数(①)、研究費獲得件数(①)、厚生労働省や地方公共団体の検討会への委員派遣件数(②)、ガイドライン・マニュアル等への反映件数(②)

関連する研究部：臨床栄養研究部、国際栄養情報センター、栄養疫学・食育研究部
栄養・代謝研究部

主な業務実績等

日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究

○新たなコホートでは、健常人、肥満者、耐糖能異常者から採取したサンプルの解析を推進するとともに、昨年度に引き続き統合データベースやその解析基盤が順調に構築できた。高炭水化物食モデルにおいても、腸内細菌の変化とともに肥満が改善する可能性が示唆された。(学会発表3件)

○非感染性疾患(NCD)要因の長期推移と分布に関する一貫性かつ整合性のある保健統計情報を作成し、地理・社会経済的格差の変遷を検討するため、NCD要因に関する複数の大規模な公的データに時空間的統合解析手法を応用する研究を実施した。第30回日本疫学会学術総会(京都市)で研究成果を発表し、優秀演題賞を受賞した。また、我が国におけるNCD要因に対する薬物療法の効果の長期推移に関する研究成果を、国際学会で発表した。

さらに、NCD要因の分布と管理状況に関する国際共同研究に参加し、共著論文3件をLancet, Nature, IJEに発表するとともに、第9回アジア栄養ネットワークシンポジウムにおいて講演を行った。(論文発表5件、研究費獲得1件)

○多目的コホート研究において、個人の食事の質で対象者を群分けし、居住地の貧困度と総死亡リスクとの関連を検討した結果、食事の質が高い群では居住地の貧困度に関わらず死亡リスクは変わらないものの、食事の質が低い群では、居住地の貧困度が高くなるほど死亡リスクが高いことが示された。このことから、食事の質を高めることで、居住地の貧困度に起因する死亡リスク増加を抑制できる可能性が示唆された(学会発表1件、論文発表1件)

○災害時の衛生問題について、東日本大震災で被災地派遣した栄養士599名の発災1か月～6か月後の活動報告書を質的に分析し、被災地における衛生問題を初めて明らかにした。被災地での衛生問題として食料、調理、水回り、居住空間に関する課題が抽出された。トイレ環境の悪化が原因となり、飲食に影響し体重減少がみられる事例も明らかとなった(Jap J Disaster Med. In press)。災害時には食料だけでなくトイレ等の排泄環境が健康に影響を及ぼす可能性についてガイドライン等に組み込んだ。

主な業務実績等

日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究

- 東日本大震災被災者の被災半年後の乳製品摂取頻度と高血圧有病の関連について検討した結果、乳製品を1日1回以上摂取している女性は0回の人に比べて高血圧有病オッズ比が有意に低かった。
- 肥満糖尿病患者のエネルギー消費量を測定し、論文として取りまとめ、査読対応中である。ALS患者や運動機能疾患の患者のエネルギー消費量の測定を行い、論文投稿に向けてデータ数を増やしている。ALS患者については、体重減少と予後の関係に関する論文を発表した。また、リハビリテーション栄養に関わるメンバーとの研究交流により、今後、必要なデータに関するディスカッションを行った。韓国との共同研究により、韓国の高齢者のエネルギー消費量についての論文発表を行った。(学会発表2件、論文発表4件)
- 配食サービスにおいて、配食が全量摂取できるかに影響する要因について学会発表を行った。主食・主菜・副菜をそろえる食事による栄養摂取や食事摂取基準の遵守に関して論文を作成し、査読対応中である。(学会発表1件)
- 国民健康・栄養調査成績に基づき、性、年齢、所得別に「食事バランスガイド」遵守の特徴を明らかにした。その結果、20～30歳代の男性の「食事バランスガイド」への遵守度が最も低く、60歳以上の女性で最も良く遵守していることが分かった。低所得者を対象として、性・年齢階級別に「食事バランスガイド」遵守度の高い群と低い群の食事の特徴を比較した結果、いずれの階級においても、遵守度の低い群で牛乳・乳製品と果物の摂取量が少ないことが分かった(学会発表1件、論文発表1件)。

主な業務実績等

日本人の食生活の多様化と健康への影響、及び食生活の改善施策に関する栄養疫学的研究

○下記に委員として参画した。

- ・国民健康・栄養調査企画解析検討会
- ・国民健康・栄養調査企画解析検討会自治体ワーキンググループ
- ・科学技術・学術審議会資源調査分科会食品成分委員会作業部会
- ・内閣府食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- ・厚生労働省医薬・生活衛生局薬事・食品衛生審議会
- ・農林水産省消費・安全局食育推進会議
- ・「日本人の食事摂取基準」策定検討会ワーキンググループ、
また下記の研修会講師として、国民健康・栄養調査の精度向上に取り組んだ。
- ・令和元年度国民健康・栄養調査担当者会議

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

Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*

Summary

Background Antihypertensive medicines are effective in reducing adverse cardiovascular events. Our aim was *Lancet* 2019; 394: 639-51



ランセット
(IF 60.392)

高所得12か国における高血圧の
既往、治療および管理の長期推移



nature

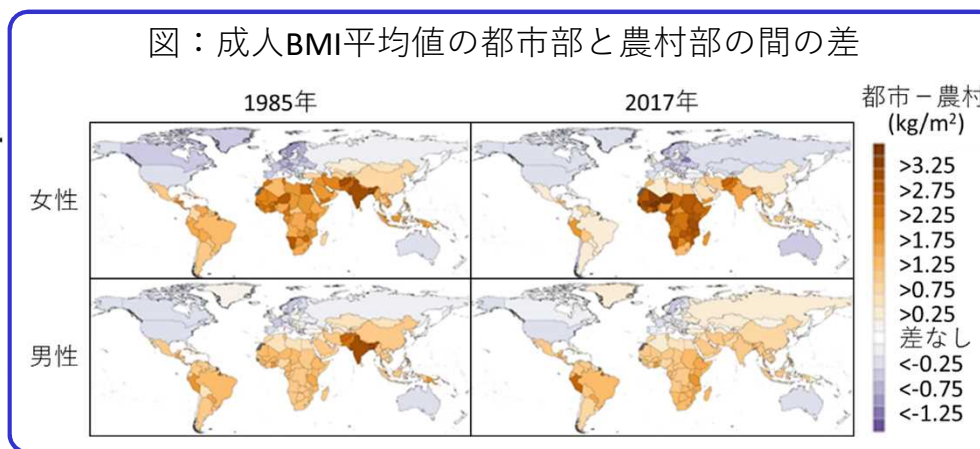
Letter | Open Access | Published: 08 May 2019

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

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)

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

図：成人BMI平均値の都市部と農村部の間の差



ネイチャー
(IF 42.778)

世界の成人肥満増大の
主な要因は
農村人口のBMI上昇

International Journal of
Epidemiology

Issues Advance articles Submit Purchase Alerts About

National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Author Notes

International Journal of Epidemiology, Volume 49, Issue 1, February 2020, Pages 173-192, <https://doi.org/10.1093/ije/dyz099>

Published: 18 July 2019 Article history

国際疫学会誌
(IF 5.96)

アジアと欧米諸
国におけるコレ
ステロールの長
期推移

International
Journal of Obesity

Article | Published: 18 January 2019

Pediatrics

First incidence and associated factors of overweight and obesity from preschool to primary school: longitudinal analysis of a national cohort in Japan

Nayu Ikeda & Nobuo Nishi

International Journal of Obesity 43, 751-760(2019) | Cite this article

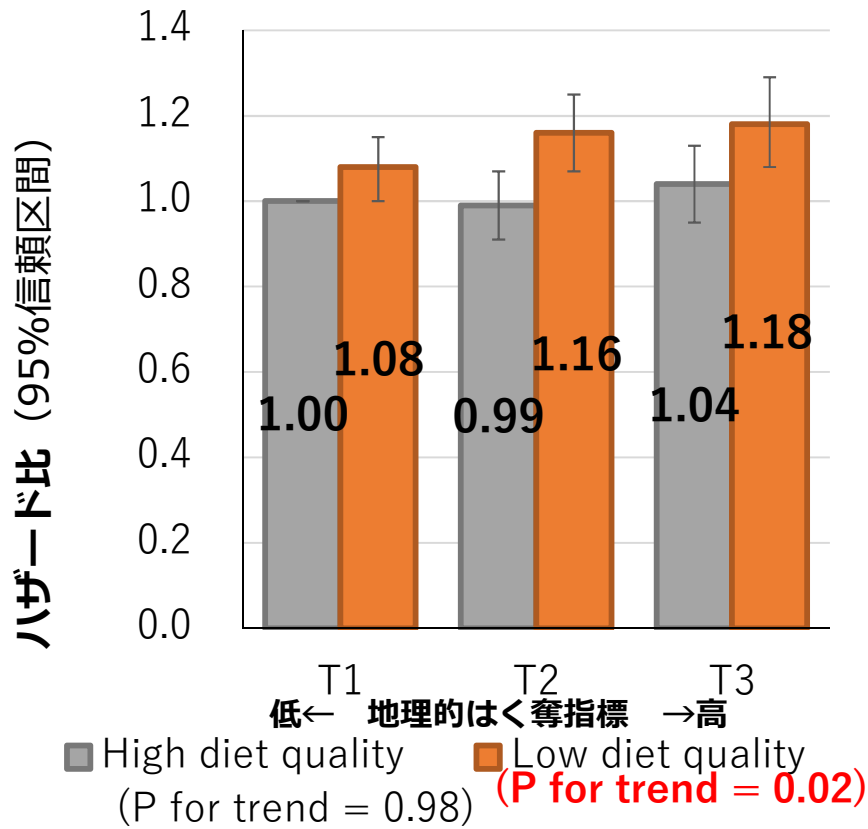
Int. J. Obes.
(IF 4.419)

日本の子どもの
過体重・肥満の
発生と要因

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

食事の質が良い人は、地理的はく奪に起因する死亡リスク増加を抑制できる可能性

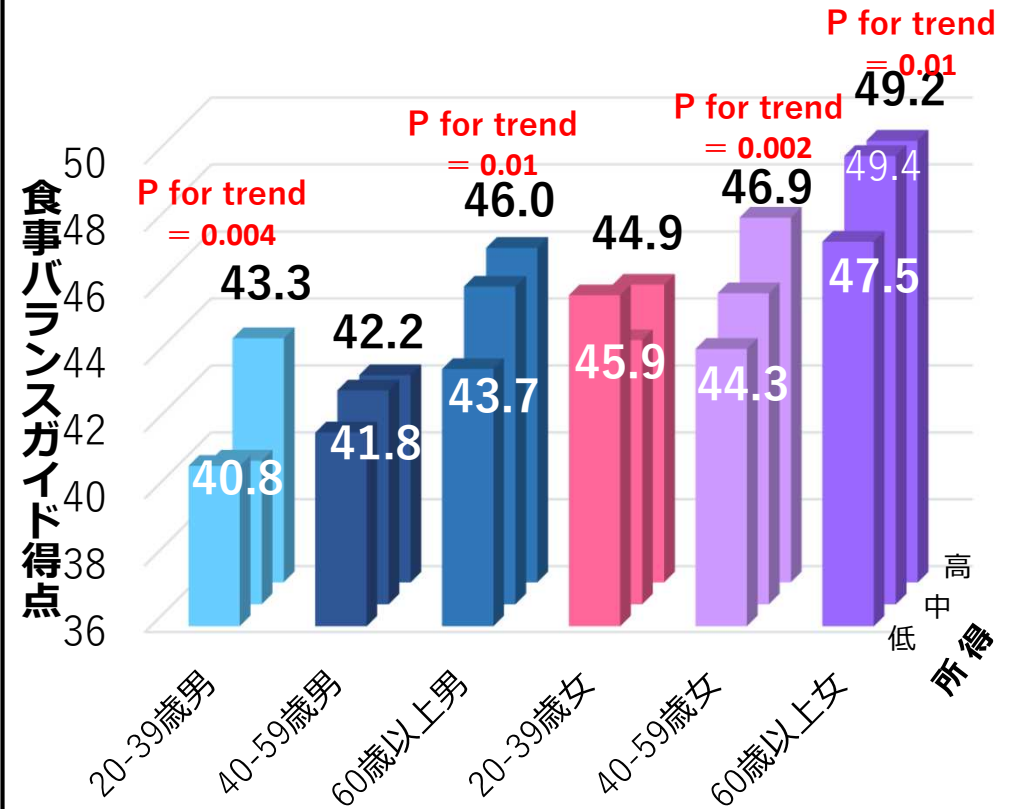
多目的コホート研究参加者 61,267名 (45-75歳)



Kurotani et al. Nutrients 2019, 11:2194

低所得層では食事の質が悪く、特に男性で顕著

平成26年国民健康・栄養調査参加者
男性 2,785名 女性 3,215名 (20歳以上)



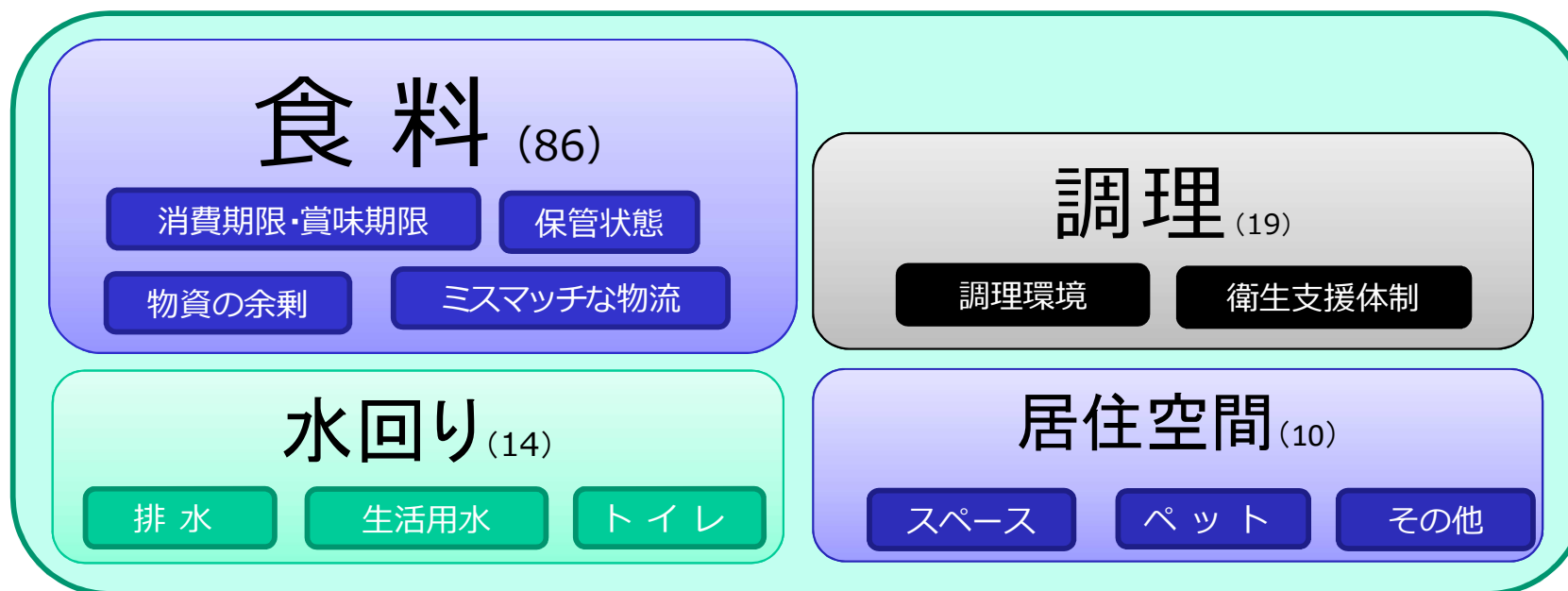
Kurotani, Takimoto et al.
Public Health Nutr 2020, 23:821-832

国際災害栄養 【エビデンス】

災害時における衛生問題についての質的解析

- 東日本大震災で被災地派遣した栄養士の活動報告書から、衛生問題を質的に分析（発災1か月～6か月後、n=599）
- 被災地の衛生問題を明らかにした初めての研究
- 被災地では**食料**、**調理**、**水回り**、**居住空間**に関する衛生問題が課題であった

東日本大震災の避難所等における栄養士から見た衛生問題



上田, 笠岡 (坪山) et al. *Jpn J Disaster Med.* in press

国際災害栄養 【エビデンス】

災害時における衛生問題についての質的解析: 具体的事例

食料 **保管状態**

- 冷蔵庫が不足している (9)
- 食品が腐っている(6)

調理 **調理環境**

- 調理室にハエなど害虫が発生している(8)

水回り **トイレ** **排水**

- トイレに行きたくないため、水分摂取・食物摂取を控えている(3)
- カップ麺のスープ等が捨てられず、全部飲まされている(4)

上田, 笠岡 (坪山) et al. *Jpn J Disaster Med. in press*

(3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

評価軸

- ①健康食品に関する有効性及び安全性確保に資する取組がなされているか。
- ②成果や取組が国の方針や社会のニーズと適合しているか。
- ③国民のニーズを踏まえた健康食品の安全性・有効性情報、正しい利用法の提供ができて
いるか

評価 指標

- ・具体的な取組事例に係る評価(①、③)
- ・行政・社会への貢献度(②)

モニタリ ング 指標

論文発表件数(①、③)、学会発表件数(①、③)、研究費獲得件数(①)、国や地方公共団体等の検討会への委員派遣件数(②)、共同研究件数(②)、新聞・雑誌への掲載数と講演数(③)、ホームページの情報掲載件数と更新件数(③)、アクセス件数(③)、認知度と情報提供法の妥当性のチェック状況(③)、ホームページのリンク件数(③)

関連する研究部：食品保健機能研究部

主な業務実績等

健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

- 閉経後モデルマウスを用い、健康食品素材である緑茶カテキン成分(EGCG)の有効性及び健康影響評価を実施した。ヒトの摂取目安量の5倍量のEGCG摂取により血中肝機能マーカーおよび肝臓薬物代謝酵素活性に影響は認められなかったが、EGCG摂取によりエストロゲン欠乏に起因する骨密度の低下が抑制される可能性が示された。
- 健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系を開発するため、肝機能への影響が多く報告されている健康食品素材およびそれらに含まれる成分を選別した。健康食品のデータベース(1333素材)から、肝機能への影響が報告されているかの有無により成分を抽出したところ、ポリフェノールが最も多く97素材に含まれていた。
- 主栄養素の吸収抑制作用を呈する全粒穀物粉の体脂肪量低下作用についてラットにおいて検討を行ったところ、全粒穀物粉摂取による体脂肪量低下作用は認められなかった。本結果は全粒穀物粉の体脂肪量低下作用に疑義を呈するものであるが、一方で全粒穀物粉の耐糖能改善作用を解釈する有益な結果であると考えられる。
- 腸内細菌により産生される短鎖脂肪酸の骨代謝調節作用およびその作用機序を解明するため、RAW264.7細胞を用いて、短鎖脂肪酸の破骨細胞分化における影響を検討した。その結果、短鎖脂肪酸、とくに酪酸は破骨細胞への分化を抑制する可能性が示された。
(論文発表件数4件、学会発表6件、研究費獲得件数7件、政府委員会派遣回数8回)。
- オンライン調査を活用し、各年代の女性における女性ホルモン様作用を標榜するサプリメントの利用実態および被害発生状況を明らかにするための実態調査を実施し、利用者の16%が体調不良を経験していること、いずれの年代においても大豆、イソフラボンの利用が最も多いことを明らかにした。

主な業務実績等

健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

- 健康食品について、消費者に指導する立場である栄養士・管理栄養士における機能性表示食品制度の認識を明らかにするための認知度調査を実施し、栄養士・管理栄養士においても、機能性表示食品制度が正しく理解できていない者が約半数におよぶことを明らかとした。
- 薬局における管理栄養士のニーズについて健康サポート薬局およびその他の保険薬局を対象に郵送調査を実施し、薬局における栄養士・管理栄養士の必要性を明らかにした。（論文発表4件、学会発表5件）
- 健康食品の安全性・有効性情報への情報追加は、新規情報が約380件、更新・追記情報が約320件、アクセス数は約17,000件/日。Twitter、Facebookのアクセス数は約7,800件/日。
- 健康食品の安全性・有効性情報の利用者調査を実施し、利用者の約半数は仕事上の情報収集に、約半数は個人的な情報収集に利用していること、多くの利用者がサイトの閲覧により目的が達成できていると評価していることを明らかとした。
- 健康食品の安全性・有効性情報データベースの新聞等による引用は多数。
- 下記の検討会構成員として、専門的立場から提言を行った。
消費者庁難消化性糖質等のエネルギー換算係数等見直し検討に係るワーキンググループ
- 国や県などが主催した健康食品関係のリクスコミュニケーション、講演会における講演8回。
（論文発表3件、学会発表1件）

4. B. 1. (3) 健康食品健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

ア: 閉経後モデルマウスにおける緑茶カテキン成分 (EGCG) の安全性・有効性評価

【試験計画】

- 動物：8週齢ddY雌性マウス
- 摂取期間：28日間
- 設定群:

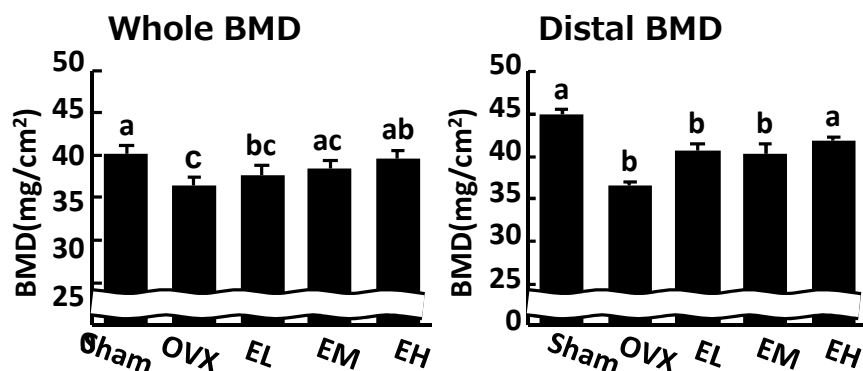


ヒトの1日摂取目安量(0.05%)、2倍量(0.10%)、5倍量(0.25%)のEGCGを、体表面積換算法によりマウスに換算した量を摂取させた

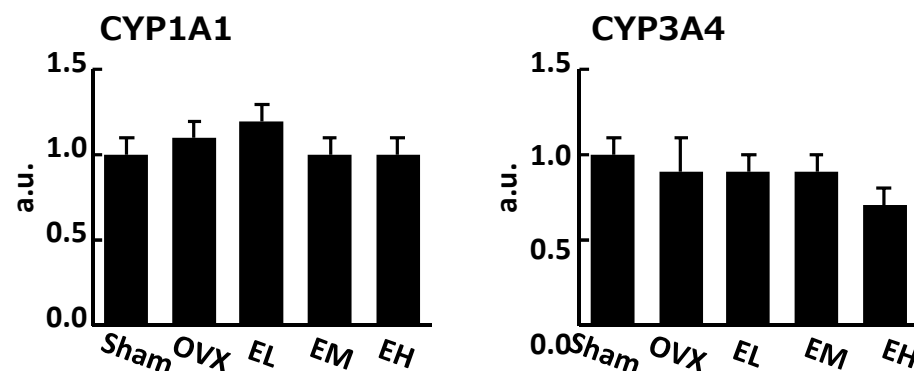
臓器重量、血中肝機能マーカー

	Sham	OVX	EL	EM	EH	P value
Liver, g gross	1.40	1.53	1.37	1.43	1.28	0.21
Uterus, mg	142 ^a	23 ^b	23 ^b	22 ^b	21 ^b	<0.01
Visceral fat, g	2.76	2.08	1.90	2.19	1.50	0.09
Plasma						
AST, IU/L	79.6	108.0	56.9	75.1	79.4	0.58
ALT, IU/L	5.6	8.1	5.6	8.4	6.6	0.28
ALP, IU/L	36.1	38.4	35.1	39.6	34.9	0.81

大腿骨骨密度



肝臓薬物代謝酵素 (CYP) 活性



閉経後モデルマウスにおける緑茶カテキン成分 (EGCG) 摂取により

1. 肝臓機能マーカーおよび肝臓薬物代謝酵素活性への影響は認められなかった。
2. エストロゲン欠乏に起因する骨密度の低下を抑制する可能性が示された。

4. B. 1. (3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

ア: 健康食品による健康被害情報を踏まえた安全性評価系の開発に関する研究

1年目 健康食品の調査および成分分析

健康食品・素材に関する3つのデータベースから、**肝機能への影響が報告**されている素材を抽出

①機能性食品便覧、②「健康食品」の安全性・有効性情報、③ナチュラルメディシン・データベース

肝機能に影響及ぼす可能性のある健康食品・素材 → 211/1333素材

211素材には302種類の成分が含まれていた。多くの素材に含まれる成分を抽出

【結果】

肝機能への影響が報告されている成分は、**ポリフェノール**（ケルセチン、カテキンなど）が最も多く、97素材に含まれていた

成分が同定できる**18成分**を試験対象として選別

試験対象の18成分のいずれかを含む健康食品を買い上げ
健康食品中の成分含量を測定

肝機能への影響が報告されている健康食品成分

対象成分	素材数
<ul style="list-style-type: none"> ・ポリフェノール (タンニン、フラボノイド、ケルセチン、ケンフェロール、ルチン、カテキン、エモジン、アントシアニン類、ロスマリン酸、クロロゲン酸、ルテオリン、クルクミンなど) 	97
<ul style="list-style-type: none"> ・アルカロイド (ピロリジジンアルカロイド、ベルベリン、カフェイン) 	31
<ul style="list-style-type: none"> ・サポニン (トリテルペン、ジンセノサイド) 	20
<ul style="list-style-type: none"> ・モノテルペン (リモネン、ピネン、リナロール) 	12
<ul style="list-style-type: none"> ・β-シトステロール 	10
<ul style="list-style-type: none"> ・クマリン 	9
<ul style="list-style-type: none"> ・シネオール 	6
<ul style="list-style-type: none"> ・セスキテルペン、カフェ酸、ジンゲロール 	4
<ul style="list-style-type: none"> ・パナキシノール、グルコシノレート、β-カロテン 	3

4. B. 1. (3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

ア: 健康サポート薬局における栄養相談の実態調査

健康サポート薬局は、かかりつけ薬局の機能に加えて、食事・栄養、健康食品の利用に関する相談にも対応する必要があり、薬剤師だけでなく、管理栄養士のニーズも高くなってきている。そこで、薬局における管理栄養士のニーズについて健康サポート薬局、その他の保険薬局 各1400店舗を対象に郵送でのアンケート調査を行った。(回収率: 28.3%)

あなたの勤務先には栄養士・管理栄養士の方が勤務していますか？

	全体 (793)	健康サポート薬局 (473)	その他の保険薬局 (320)
常勤の栄養士・管理栄養士がいる	18.7	26.8	6.6
非常勤の栄養士・管理栄養士がいる	6.3	9.1	2.2
栄養相談会などイベント時のみ出張してくる	11.5	14.6	6.9
現在はいないが、今後採用する予定がある	3.3	4.4	1.6
栄養士・管理栄養士はいない	62.7	49.7	81.9
無回答	1.0	0.4	1.9

来局者の健康食品の利用についてどなたが確認していますか？

	全体 (793)	健康サポート薬局 (473)	その他の保険薬局 (320)
主に薬剤師が確認している	87.0	83.1	92.8
主に栄養士・管理栄養士が確認している	1.5	2.1	0.6
薬剤師・栄養士・管理栄養士など多職種間で連携して確認している	8.1	12.1	2.2
その他	0.9	1.3	0.3
確認していない	1.4	0.6	2.5
無回答	1.1	0.8	1.6

薬局における栄養士・管理栄養士のニーズは高いが、常勤とするにはハードルが高い

HFNet (「健康食品」の安全性・有効性情報)を活用した啓発活動



科学的根拠に基づく情報発信

新型コロナウイルス感染症関連

⇒ 健康食品利用による健康被害を未然・拡大防止

「健康食品」の安全性・有効性情報
Information system on safety and effectiveness for health foods

アクセス数: 14,238,730件

最新ニュース: 2020年12月最新の実証情報データベース (更新中) [2020/01/09]、2020年12月最新の実証情報データベース (更新中) [2020/01/09]、消費者庁が健康食品の安全性・有効性情報を公開 [2019/12/27]、消費者庁が健康食品の安全性・有効性情報を公開 [2019/12/27]、消費者庁が健康食品の安全性・有効性情報を公開 [2019/12/27]、消費者庁が健康食品の安全性・有効性情報を公開 [2019/12/27]

facebook

健康食品の安全性・有効性情報

健康食品の安全性・有効性情報

専門家向け

消費者向け

アクセス数: 17,000/日

7,800/日

⇒ 氾濫する誤情報を制御 (ビタミンD)

「新型コロナウイルスにビタミンDが効く」等の情報に注意 (2020年更新)

ビタミンDがインフルエンザに効くが新型コロナウイルス感染症 (COVID) が現時点ではそのような効果は認められていない。

具体的には、ビタミンDのインフルエンザ罹患率低下を示していたが、現時点ではそのような効果は認められていない。

現時点では、インフルエンザにビタミンDが効くという主張は妥当ではありません。また、新型コロナウイルスに効くという主張も現時点では認められていません。

ビタミンDとインフルエンザの関連は有効性情報<免疫>をご覧ください。
<https://hfnet.nibiohn.jp/contents/detail/44.html>

Google covid19 ビタミンD

約 9,440,000 件 (0.43 秒)

www.gtepro.com (監修: ニュース) 海外 +
新型コロナウイルスに「ビタミンD」は有効か? 米、仏で臨床試験も ...
2020/05/21 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の予防や重症化にビタミンDの有効性について、その可能性を支持する新たなデータが報告されています。

hfnet.nibiohn.jp/ja/news/detail +
新型コロナウイルスにビタミンDが効く、「健康食品」の安全 ...
ビタミンDがインフルエンザに効くという主張は現時点では認められていない。また、新型コロナウイルスに効くという主張も現時点では認められていない。

毎日新聞、読売新聞
Buzzfeedでも紹介

Google検索
で上位

⇒ 根拠のない製品の取り締まりに活用

消費者庁 News Release

令和元年度は 9件

消費者庁 公正取引委員会

令和元年10月13日

消費者庁 公正取引委員会

令和元年10月13日

消費者庁 News Release

令和元年10月13日

⇒ 食品衛生法改正 (指定成分等) の検討にも活用

食品衛生法等の一部を改正する法律 (平成30年6月13日公布) の概要

改正の趣旨

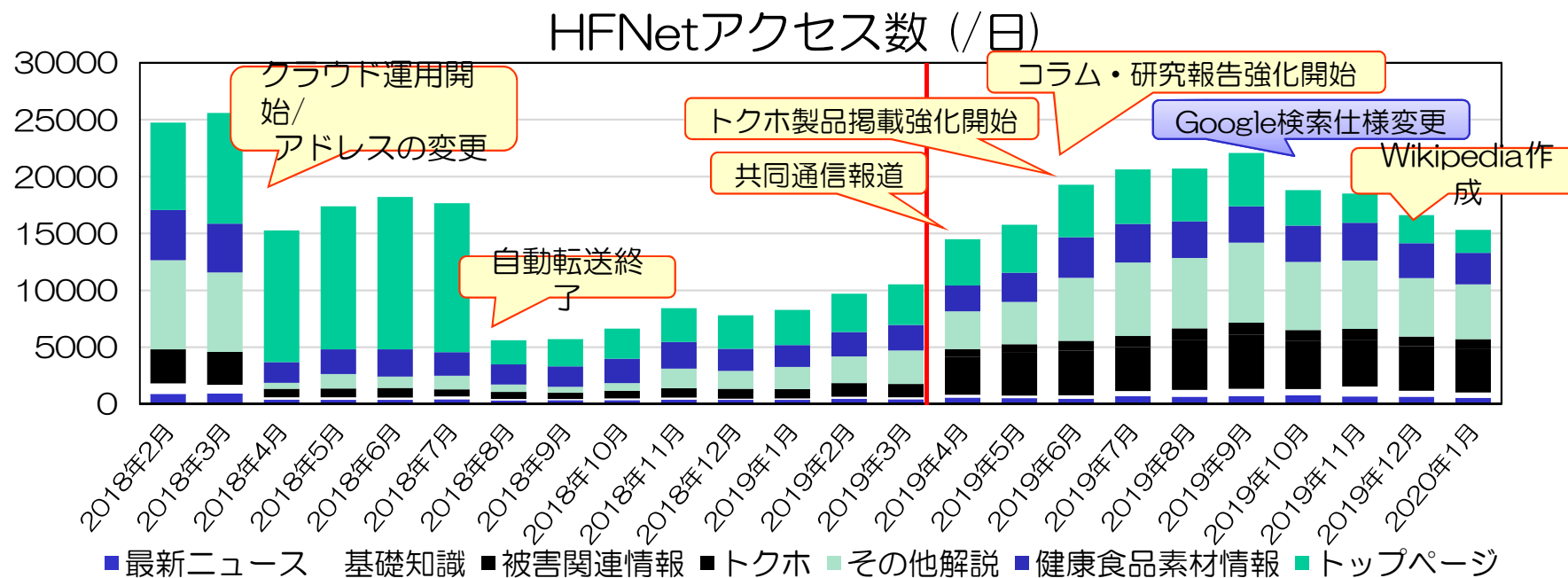
我が国の食をとりまく環境変化や国際化等に対応し、食品の安全を確保するため、広域的な食中毒事案への対策強化、事業者による衛生管理の向上、食品による健康被害情報の把握や対応を的確に行うとともに、国際整合的な食品用器具等の衛生規制の整備、実態等に応じた営業許可・届出制度や食品リコール情報の報告制度の創設等の措置を講ずる。

改正の概要

1. 広域的な食中毒事案への対策強化
国や都道府県等が、広域的な食中毒事案の発生や拡大防止等のため、相互に連携や協力を行うこととともに、厚生労働大臣が、関係者で構成する広域連携協議会を設置し、緊急を要する場合には、当該協議会を活用し、対応に努めることとする。
2. HACCP (ハザップ) に沿った衛生管理の制度化
原則として、すべての食品等事業者が、一般衛生管理に加え、HACCPに沿った衛生管理の実施を求められる。ただし、規模や業種等を考慮した一定の事業者については、取り扱う食品の特性等に応じた衛生管理とする。
* 事業者が食中毒菌汚染等の危険要因を把握した上で、原材料の入荷から製品出荷までの全工程の中で、危険要因を除去低減させるために特に重要な工程を管理し、安全性を確保する衛生管理手帳、先進国を中心に義務化が求められている。
3. 特別な注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害情報の収集
健康被害の発生を未然に防止する見地から、特別な注意を必要とする成分等を含む食品について、事業者から行政への健康被害情報の届出を求める。
国際整合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備
食品用器具・容器包装について、安全性を評価した物質のみ使用可能とするポジティブリスト制度の導入等を行う。
5. 営業許可制度の見直し、営業届出制度の創設
実態に応じた営業許可業種への見直しや、現行の営業許可業種 (政令で定める34業種) 以外の事業者の届出制の創設を行う。
6. 食品リコール情報の報告制度の創設
事業者が自主回収を行う場合に、自治体へ報告する仕組みの構築を行う。
7. その他 (乳製品・水産食品の衛生証明書の添付等の輸入要件化、自治体等の食品輸出関係事務に係る規定の創設等)

4. B. 1. (3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

イ:「健康食品」の安全性・有効性情報(HFNet)アクセス数の推移



【共同通信】

HFNet被害関連情報ページ紹介



【特定保健用食品ページの改修・充実】



29製品 新規掲載
(9月30日まで)

【コラム・研究報告の充実】

- 項目名の変更：
話題の食品・成分→コラム・研究報告
- 記事の作成・修正：
コラム：エナジードリンクについて
アルミニウムの安全性について
研究報告：国内外で注意喚起された健康食品による健康被害の特徴
医薬品と健康食品の併用による注目すべき有害事象

4. B. 1. (3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

イ: HFNet利用者におけるニーズ把握のための実態調査

背景：HFNetは当所、健康食品に関する専門職を対象として公開したが、近年は一般消費者へ向けた情報発信についても強化している。しかし、HFNet利用者の属性およびニーズ等は把握されていない。

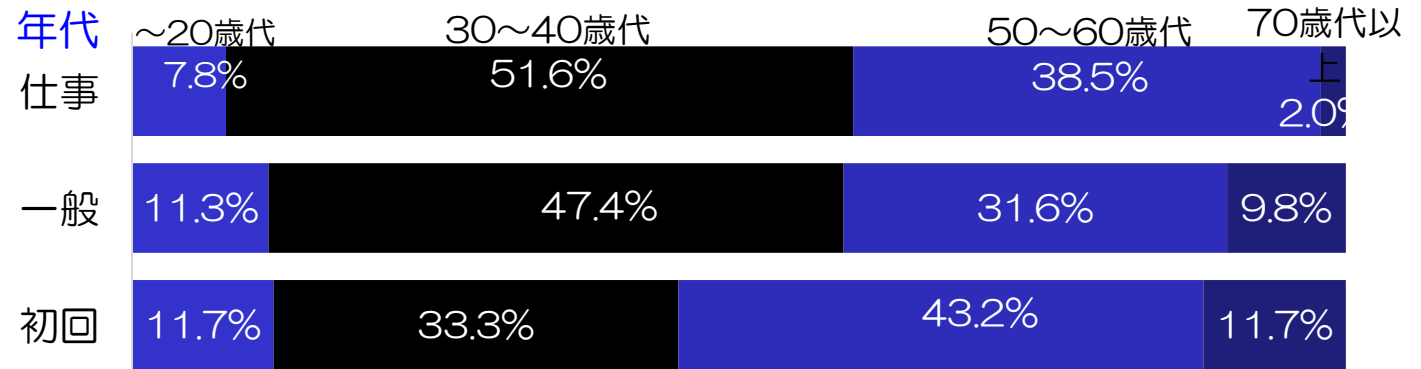
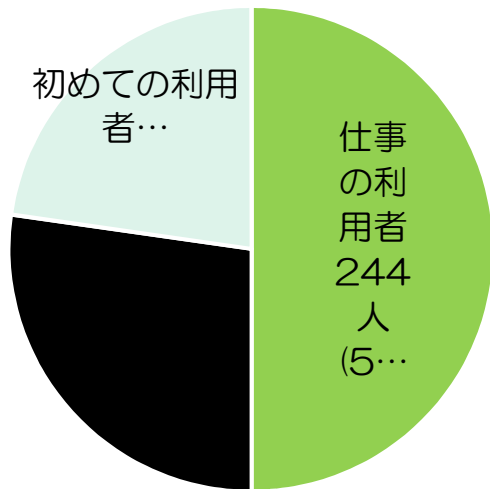
目的：よりの確な情報提供を行うため、HFNet利用者の属性、ニーズ等を明らかにする。

対象：HFNetを利用している消費者、事業者、医療従事者

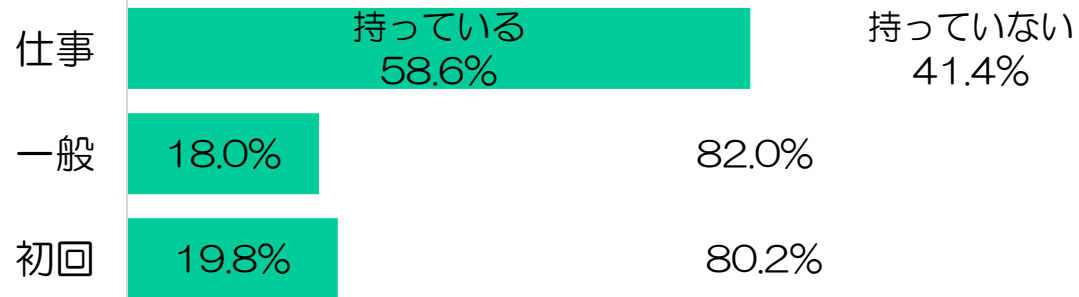
調査期間：2019年12月23日～2020年2月5日（45日間）

アンケート調査協力者：488人

協力者の利用目的別内訳



医療系資格



4. B. 1. (3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

イ: HFNet利用者におけるニーズ把握のための実態調査

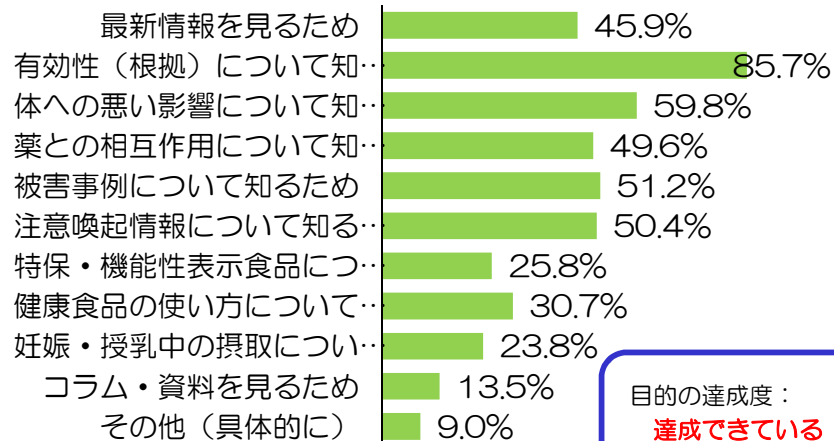
仕事上の情報収集目的での利用者：244人

仕事上以外の目的での利用者：133人

勤務先（回答者のみ：104人）

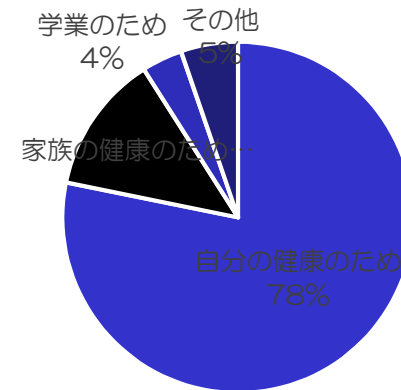
勤務先	人数
食品・医薬品関連企業	29
医療・福祉関係	21
公的機関	14
薬局・ドラッグストア	10
教育機関（主に大学）	10
食品・医薬品以外の企業	7
その他	13

コンテンツ別の目的

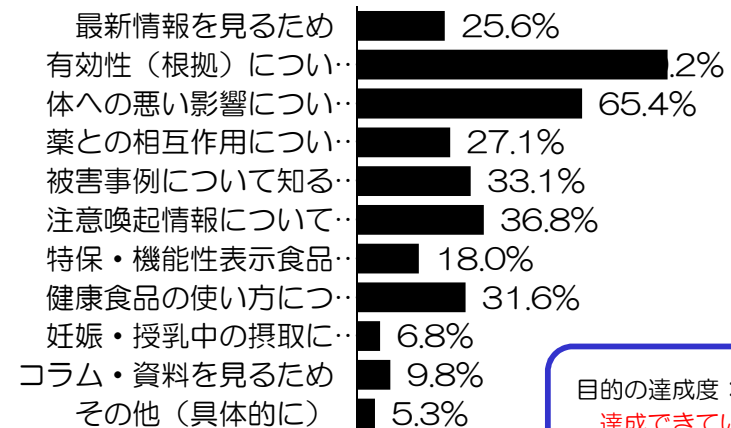


目的の達成度：
 達成できている 93.5%
 達成できていない 5.7%

利用目的



コンテンツ別の目的

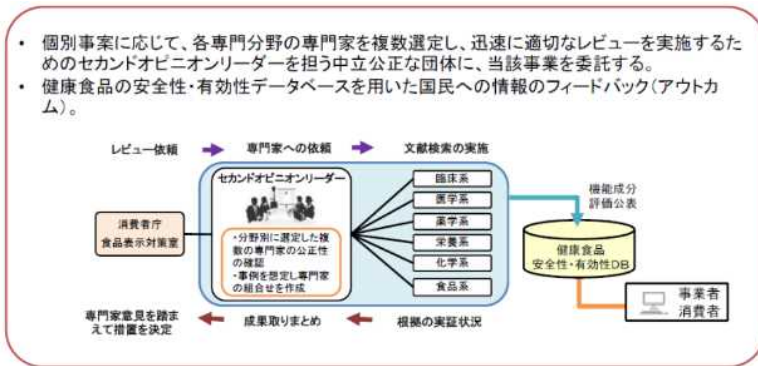


目的の達成度：
 達成できている 91.7%
 達成できていない 8.3%

4. B. 1. (3) 健康食品を対象とした有効性評価及び健康影響評価に関する調査研究

イ:セカンドオピニオン事業による健康被害、経済被害の防止のための取り組み

セカンドオピニオン事業（消費者庁）



元年度は100件のレビューを実施中

機能性表示食品等
(事業者による適切な表示・広告)

【期待される成果】

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

以上の取り組みを通し、健康食品を適切に利用できる環境を整備することで国民の健康長寿を後押しする。

安全性情報（当初の主な目的）

有効性情報
新規素材情報

内容の強化



効果的な情報提供

消費者・専門職（医師、薬剤師、管理栄養士、アドバイザースタッフ）

(4) 国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の基礎的、独創的及び萌芽的な研究

評価軸

①国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成できているか。

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価(①)

モニタリング指標

・関係省庁との研究連携を担う研究者の割合(①)
・公衆衛生施策と関連した論文発表件数(①)

関連する研究部: 所長直轄、身体活動研究部

主な業務実績等

国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の基礎的、独創的及び萌芽的な研究

- 地域在住高齢者を対象とした運動や栄養を中心とした介護予防・健康づくりプログラムの作成及び効果検証やその追跡研究、食品摂取量を調査する手法の妥当性検証に関する研究を実施し、成果を論文等で公表した(9報)
- 所長付き健康長寿研究室、国際栄養情報センター、身体活動研究部が連携し大阪府健康格差解決プログラム促進事業を実施した。フレイル啓発事業(3市)、フレイル実態調査事業(1市)、フレイル測定事業(2市)、フレイル介入事業(1市)を実施し大阪府のフレイル予防プログラムの作成・普及のための研究を実施した。
- 大阪府との連携事業を通して、特別研究員を2名雇用した。大阪府のフレイル予防・改善プログラムの作成・普及のための研究を実施するとともに、大阪府下の複数の市でのフレイル啓発や予防事業において保健指導を実施し一定の成果を上げた。(受入人数2名)

介護予防プログラムの効果検証: クラスターRCT; 亀岡スタディ(高齢者コホート)



Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle



In Association with the Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders

Open Access

Watanabe Y, Yoshida T et al., (JCSM 2020)

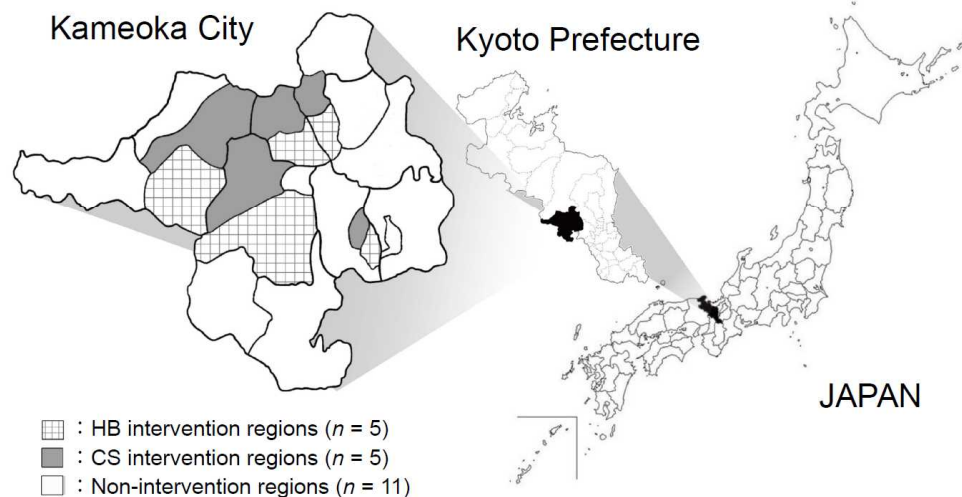
Comprehensive geriatric intervention in community-dwelling older adults: A cluster-randomized controlled trial

IF: 9.802

亀岡市、京都学園大学との
3者協定締結(2018/6/26)



- 介入地区2群と非介入地区の3つに分けたクラスターランダム化比較試験。
- 自立高齢者を対象として、運動を中心とした90分の複合型介護予防プログラム(レジスタンストレーニング、身体活動の増加、口腔ケア、栄養指導)を12週間実施。
- 介入方法は、週1回教室参加する教室実施型と、1週目と2週目のみ教室参加する自宅実施型。
- 膝伸展筋力、大腿部筋厚、歩行速度が改善
⇒地域介入はサルコペニア予防に有効!



4. B. 1. (4) 国の公衆衛生施策に寄与する研究者を育成するための関連研究領域の基礎的、独創的及び萌芽的な研究

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

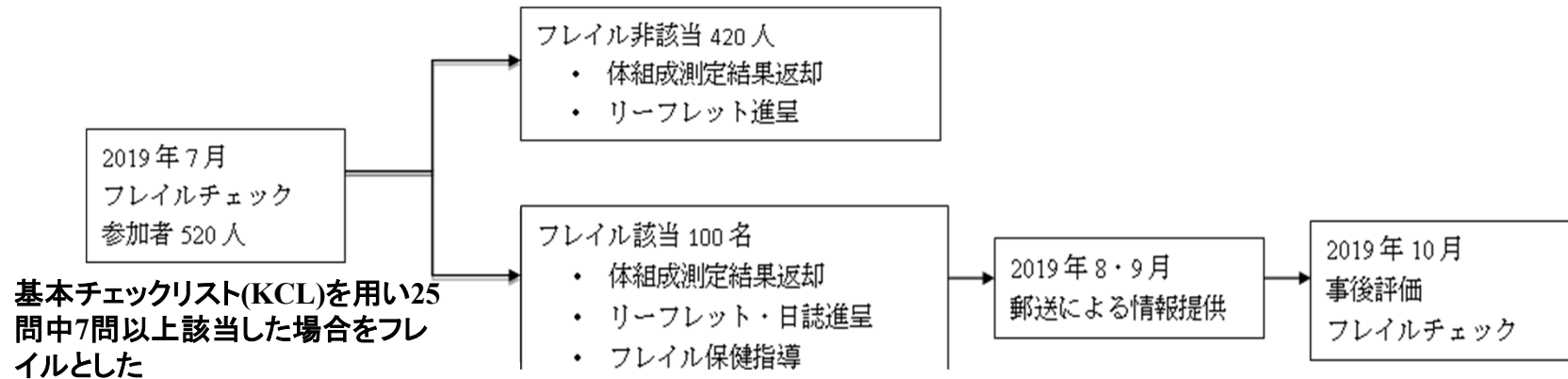
1. フレイルの認知度と実態の調査(阪南市)
 - 無記名式質問紙郵送調査
 - 40歳以上男女8,000人
2. フレイルの啓発
 - 府内4カ所で約1000人参加
3. フレイル講演会
 - 市民向け講座を実施



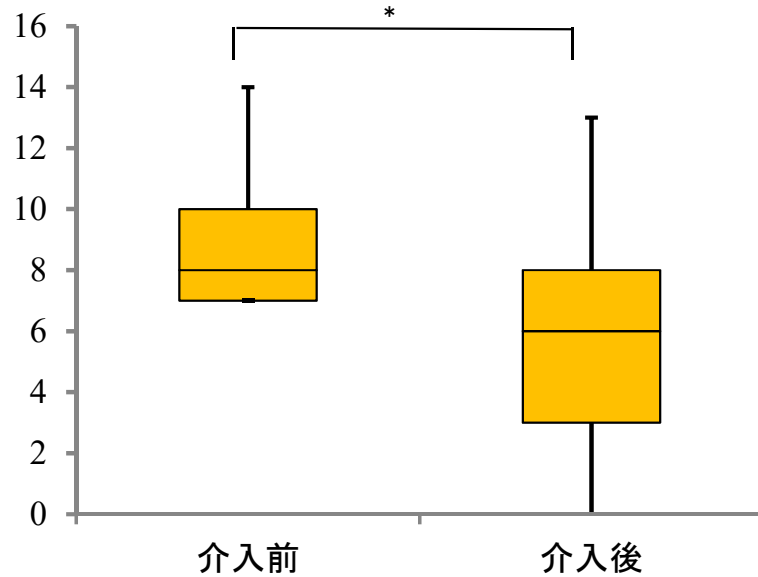
所長直轄部門、国際栄養情報センター、身体活動研究部、栄養疫学・食育研究部、栄養・代謝研究部との研究部横断プロジェクト

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

摂津市フレイル介入(7月～10月)

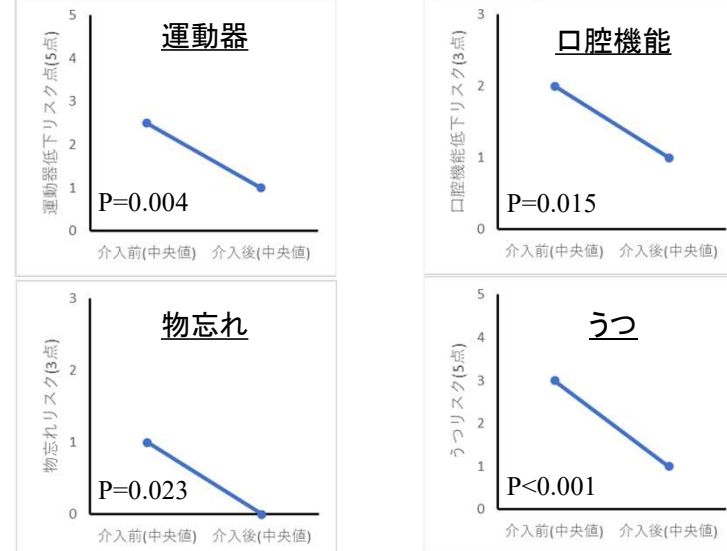


基本チェックリスト 前後比較(n=39)



* : $P < 0.001$

基本チェックリスト下位尺度の前後比較(変化が見られた項目のみ表示)



※ Wilcoxon signed-rank testによる中央値の比較

➤ 保健指導によりフレイル度が改善

➤ 下位尺度7項目中、運動器、口腔機能、物忘れ、うつ評価の改善がみられた

2. 法律に基づく事項

(1) 国民健康・栄養調査に関する事項

評価軸

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

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価(①、②、③)

モニタリング指標

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

関連する研究部：栄養疫学・食育研究部

主な業務実績等

国民健康・栄養調査に関する事項

- 国民健康・栄養調査担当者会議(令和元年7月3日)で本年の国民健康・栄養調査を担当する自治体に対し、「国民健康・栄養調査の精度を支える技術について」(瀧本)、「食品番号表及びオンライン版食事しらべについて」(岡田恵)と題した講演を行った。また、栄養摂取状況調査結果入力専用サイト「食事しらべオンライン版」の操作マニュアル、動画マニュアルを作成、令和元年10月10日にホームページ(<https://www.nibiohn.go.jp/eiken/chosa/kenkoeiyo.html>)で公開した。
- 栄養摂取状況調査結果入力専用サイト「食事しらべ」(<https://shokujishirabe.nibiohn.go.jp/>)において、入力ミスを最小限にするために大幅改修を行った。令和元年11月1日～2年2月21日の期間に運用を行い、全国の保健所から食事記録データを収集した。
- 平成30年国民健康・栄養調査の目的は1)所得による生活習慣等の状況の違いを明らかにすること、2)食料・食品の入手状況等又は食習慣・食意識と、所得・食物摂取状況・世帯構造との関連を明らかにすること、3)健康診断の受診状況と、所得・健康状態・生活習慣等の違いを明らかにすること、4)労働環境による生活習慣等の状況の違いを明らかにすることであった。令和元年9月17日に開催された国民健康・栄養調査企画解析ワーキンググループにて議論を行い、上記1～4の解析方針を踏まえた集計表を、10月9日の国民健康・栄養調査企画解析検討会に合わせて提出した。令和2年1月14日に厚生労働省から調査結果の概要が公表され、2月中に集計に用いた登録データを提出した。令和2年3月に報告書が厚生労働省から公表された。

主な業務実績等

国民健康・栄養調査に関する事項

- 平成24年国民健康・栄養調査の40歳以上の参加者のうち、妊婦・授乳婦、HbA1c未測定者、食事調査未実施者、糖尿病と診断されたことがある者、インスリン注射または経口血糖降下薬を服薬中の者を除外した9,550名を対象に食事パターンと糖代謝異常(HbA1c \geq 6.5%)との関連の解析を行った。High-bread and low-riceパターンとVegetableパターンのいずれも、各因子の因子得点が高い者ほど糖代謝異常のオッズ比が有意に低いという結果であった。
- 平成26年国民健康・栄養調査に参加した6-18歳の児童・生徒の食事バランスガイド遵守得点と世帯所得との関連を検討したところ、6-14歳の群では世帯所得による差は認められなかったが、15-18歳の群では世帯所得が高い群ほど遵守得点が高かった。6-14歳の群では、世帯所得による格差が少ないことの背景として学校給食の影響が考えられた。(本件含む論文掲載7件)
- 下記の検討会構成員として、専門的立場から提言を行った。
 - ・ 令和元年度食育活動の全国展開委託事業(食育に関する課題検討及び事例収集)検討委員会委員
 - ・ 国民健康・栄養調査企画解析検討会構成員
 - ・ 国民健康・栄養調査企画解析ワーキンググループ構成員
 - ・ 文部科学省科学技術・学術審議会 資源調査分科会 食品成分委員会 作業部会構成員
 - ・ 内閣府食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員
 - ・ 農林水産省消費・安全局食育推進会議委員

平成30年調査での重点的調査項目

【目的】

- ① 所得による生活習慣等の状況の違いを明らかにする
- ② 食料・食品の入手状況等又は食習慣・食意識と、所得・食物摂取状況・世帯構造との関連を明らかにする
- ③ 健康診断の受診状況と、所得・健康状態・生活習慣等の違いを明らかにする
- ④ 労働環境による生活習慣等の状況の違いを明らかにする

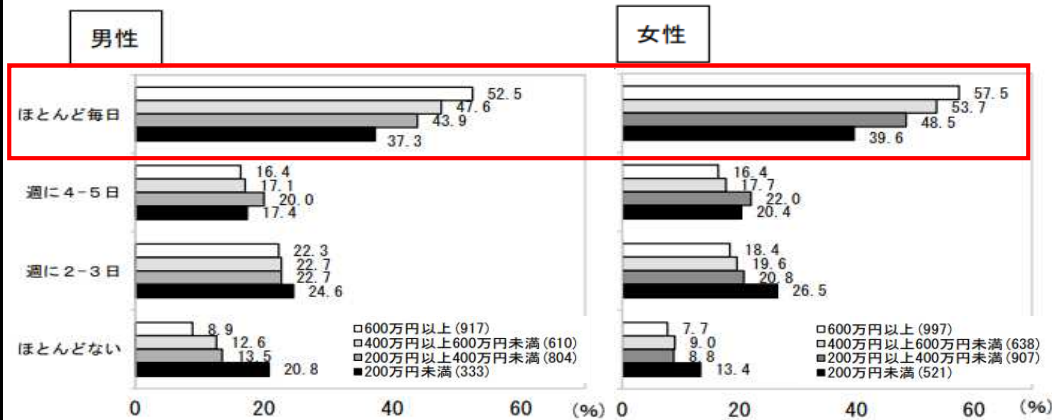
平成29年12月20日国民健康・栄養調査企画解析検討会

- 全国3,268世帯の計6,926名が栄養摂取状況調査に協力
- 令和2年3月：平成30年国民健康・栄養調査報告公表
- 収載された計165表の集計及び19項目の年次推移の検定作業を国民健康・栄養調査研究室で実施

4. B. 2. (1) 国民健康・栄養調査に関する事項

平成30年調査における重点項目： 所得による生活習慣の状況の違いを明らかにする

- 全国3,268世帯の6,926名が調査に協力
- 掲載された計**165表**の集計及び19項目の年次推移の検定作業を国民健康・栄養調査研究室で実施
- 令和2年3月に報告書を公表



所得区分が高いほど、主食・主菜・副菜を組み合わせた食事を1日2回以上「ほとんど毎日とる」割合が高い！

調査票審査方法の更なる効率化

- 国民健康・栄養調査担当者会議（令和元年7月）で講演
- 栄養摂取状況調査結果入力専用サイト「**食事しらべ**」の大幅改修、食品番号の改訂
- 食事しらべ操作マニュアル（動画）の公開



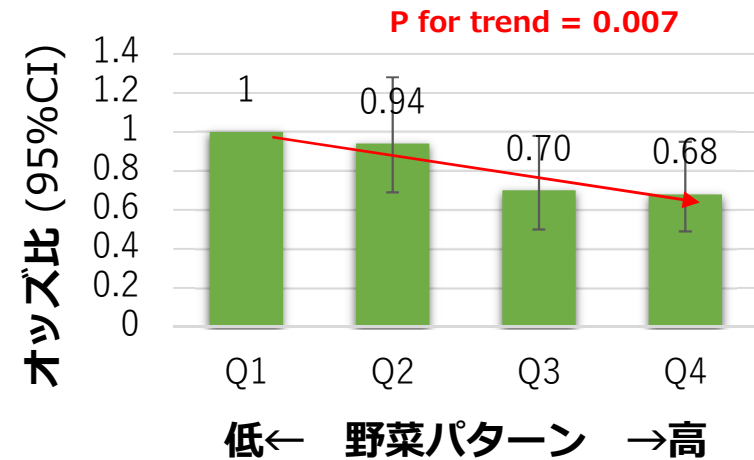
健康日本21（第二次）の推進に資する事項

- **健康日本21（第二次）分析評価事業**のサイトで昭和48年以降の国民健康・栄養調査結果を公開中
- 国民健康・栄養調査データを活用した研究論文を紹介（当所からは**英語論文を7報**を発表）



野菜パターンの得点が高いと糖代謝異常（HbA1c濃度 $\geq 6.5\%$ ）の有病率が低下

平成24年国民健康・栄養調査参加者 9,550名（40歳以上）



Okada, Takimoto, et al.
Public Health Nutr 2019, 22:2460-2468

日本人における食事パターンと糖代謝異常との関連： 平成24年国民健康・栄養調査成績を用いた研究

- **解析対象者**

平成24年調査の40歳以上の参加者のうち、妊婦・授乳婦、HbA1c未測定者、食事調査未実施者、**糖尿病と診断されたことがある者、インスリン注射または経口血糖降下薬を服薬中の者を除外した9,550名。**

- **食事パターンの解析**

- 食品と飲料の25項目について残差法によるエネルギー調整をし、因子分析を実施
- 各因子の因子得点を四分位にして解析に使用

- **統計解析**

- 目的変数：**糖代謝異常（HbA1c濃度 \geq 6.5%）の有無**
- 説明変数：各食事パターン（四分位）
- 共変量：性別、年齢、BMI、喫煙状況、運動習慣
- 多重ロジスティック回帰分析を実施し、多変量調整オッズ比および95%信頼区間を算出

Okada E, Takimoto H, et al. Public Health Nutr.2019;22(13):2460-2468.

(2) 収去試験に関する業務及び関連業務

評価軸

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

評価指標

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

モニタリング指標

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

関連する研究部: 食品保健機能研究部

主な業務実績等

収去試験に関する業務及び関連業務

- 今年度、収去試験は実施されなかったが、外部機関と共同して、特別用途食品5品目、特定保健用食品40品目、機能性表示食品60品目の買上調査を行い、関与成分等の含有量の確認試験を実施した。
- 一般財団法人食品薬品安全センターと共同で、ドライフルーツ入り穀物シリアルを調査試料とし、熱量、たんぱく質、脂質、炭水化物、食塩相当量、灰分、水分、カルシウム及び鉄を測定項目とした栄養成分分析の外部精度管理調査を実施した。
- 消費者庁の特別用途表示の許可等に関わる申請に基づく試験業務を実施し、期間内に報告した(1件)。
- 消費者庁への特定保健用食品申請時の関与成分分析に関するヒアリング及び助言等については、消費者委員会と新開発食品調査部会の審査に係る資料精査等に関する請負業務に係る請負契約を締結し、適切に対応した(申請書類の事前確認11回、第一調査会8回出席、調査部会3回出席、調査報告書13報提出)。
- 操作に熟練を要する微生物学的定量法で定量されるビタミンB12(VB12)の新たな分析法の開発を目指し、定量菌内でVB12を補酵素とするリボヌクレオチドリダクターゼ(RNR)に着目した。大腸菌を用いて組換えRNRを精製し、このRNRがVB12に応答することを確認した。
(論文発表件数2件、学会発表4件、消費者庁事業1件、消費者委員会請負事業1件、行政からの問合せ対応15件)
- 食品衛生登録検査機関協会の栄養成分研修会で講演を行い、試験機関間の協力体制の維持を図った。

外部精度管理調査の実施

【目的】 栄養成分表示の義務化（2020年4月）実現のために**表示値の信頼性**が前提

⇒ 表示値の適否判定を行う**第三者機関**の試験精度を評価 ⇒ 分析精度向上に貢献

(食品表示法第8条・食品表示基準第3条)

栄養成分表示の義務化

精確な栄養素等
摂取量の把握

不健康な食品にも
栄養成分表示

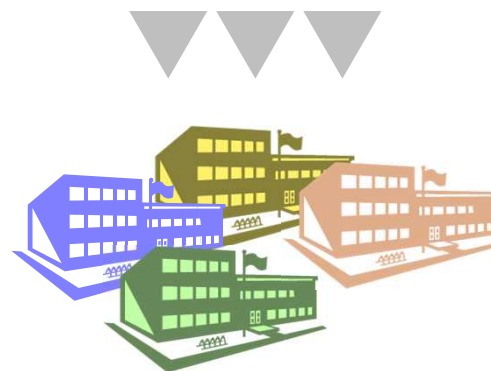
必要十分な栄養摂取

不健康な食品が市場
から淘汰

健康長寿



外部精度管理調査を実施
(2017~)



- 第三者機関の分析精度は **概ね良好なことを確認**
- 炭水化物：
機関間のばらつきが大
⇒ 結果の**フィードバック**

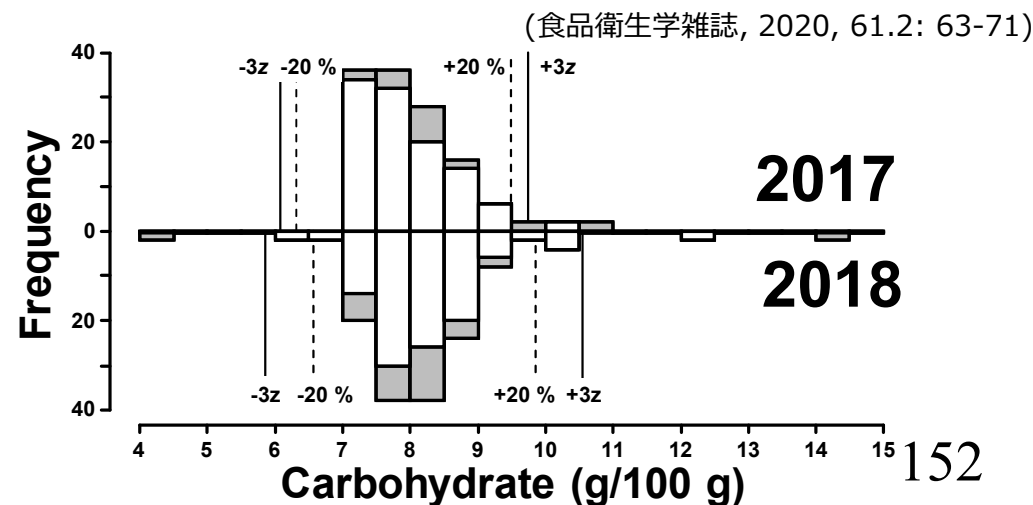
試験検体

試験項目：熱量・たんぱく質・脂質・炭水化物・
食塩相当量+カルシウム・鉄

2017-18 (ソーセージ)

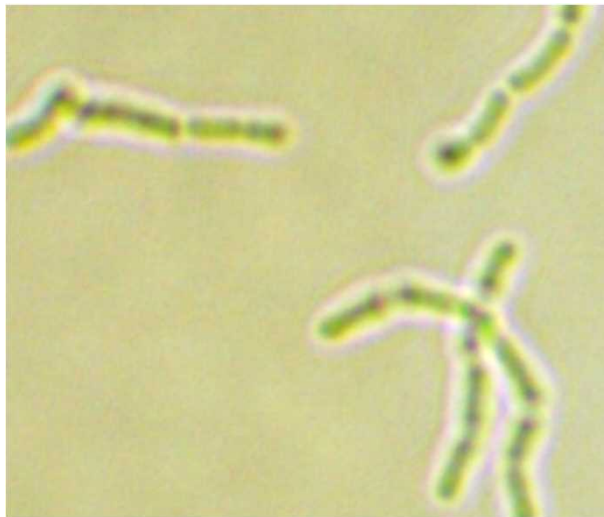


2019-20 (穀物シリアル)

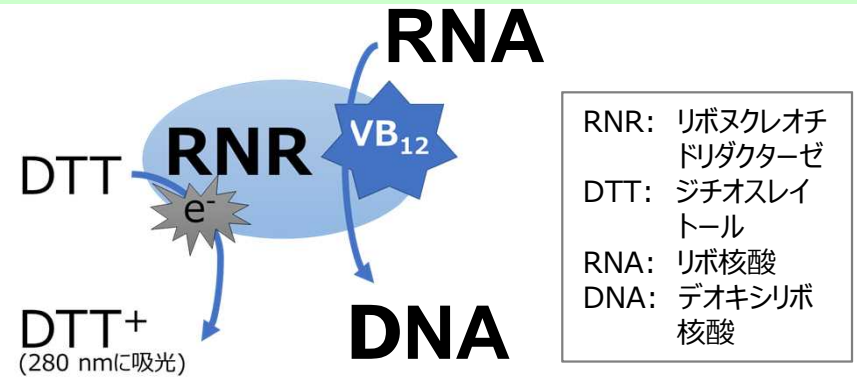


イ: 分析方法の標準化及び改良

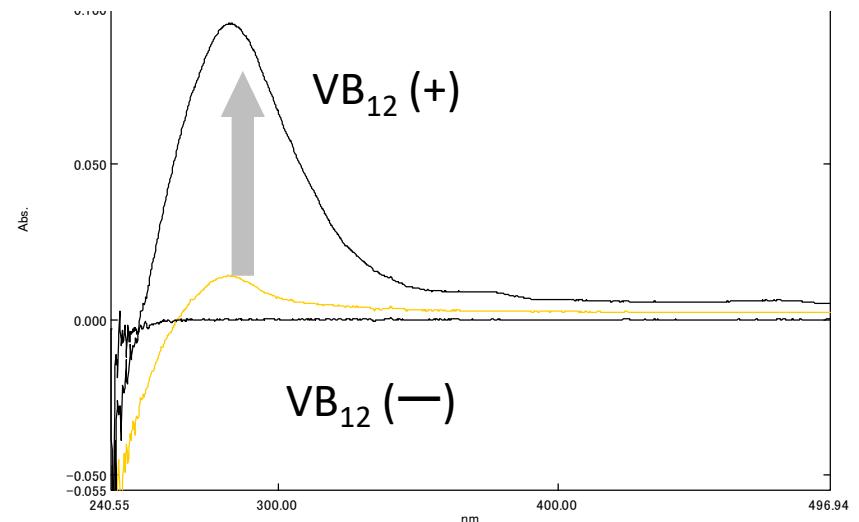
【目的】 操作に熟練を要する微生物学的定量法によるビタミンB12の分析精度を高めるため、
作業者の技量に左右されにくい酵素学的定量法を用いた分析法を開発する。



定量菌が
「増える」
仕組みを
試験管内で
再現



大腸菌を用いてVB₁₂に応答する組換えリボヌクレオチドリダクターゼを精製



Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis

- ✓ VB₁₂の濃度依存的に増殖する
- ✓ 高感度・高特異性・複数分子種の一括定量が可能
- ✓ 菌培養における熟練度が定量値に影響 (難易度が高い)

3. 国際協力・産学連携に関する事項

(1) 国際協力

評価軸

- ①アジア太平洋地域における健康・栄養問題の改善に寄与したか。
- ②アジア太平洋地域の学術的ネットワークを強化できたか。

評価指標

- ・対象国における栄養・身体活動サーベイランスの向上(①)
- ・学術的ネットワークを活用した共同研究の実施(②)

モニタリング指標

対象国における研究成果の活用件数(①)、技術支援・人材育成のための専門家派遣件数(①)、「若手外国人研究者招へい事業」の招へい実績(①)、「若手外国人研究者招へい事業」フォローアップ共同研究採択件数(②)、・アジア太平洋地域の研究機関との共同研究件数(②)、国際シンポジウム開催件数(2)

関連する研究部：国際栄養情報センター

主な業務実績等

国際協力

- WHO西太平洋事務局の栄養担当官を第9回アジア栄養ネットワークシンポジウムの基調講演者として招き、健康格差の評価とモニタリングについて議論した。
- 第3回WHO協力センター連携会議に出席して活動状況を報告するとともに、他のWHO協力センターと連携に関する協議を行った。また、日本WHO協会の季刊誌で当センターの紹介を行った。
- WHO災害医療関連会議に2回出席し（Thematic Platform for Health Emergency and Disaster Risk Management Research NetworkおよびTowards the improvement of Disaster Medicine Research for effective translation of research into policy and program）、栄養専門家として参加・登壇し、災害医療における栄養の重要性を訴えた。
- WHOのGEMS/Foodプログラム協力機関として、当研究所は食品の安全性向上に関する食品摂取量把握のため国民健康・栄養調査の集計結果についてデータ提供を行っている。本年度は要請なし。

主な業務実績等

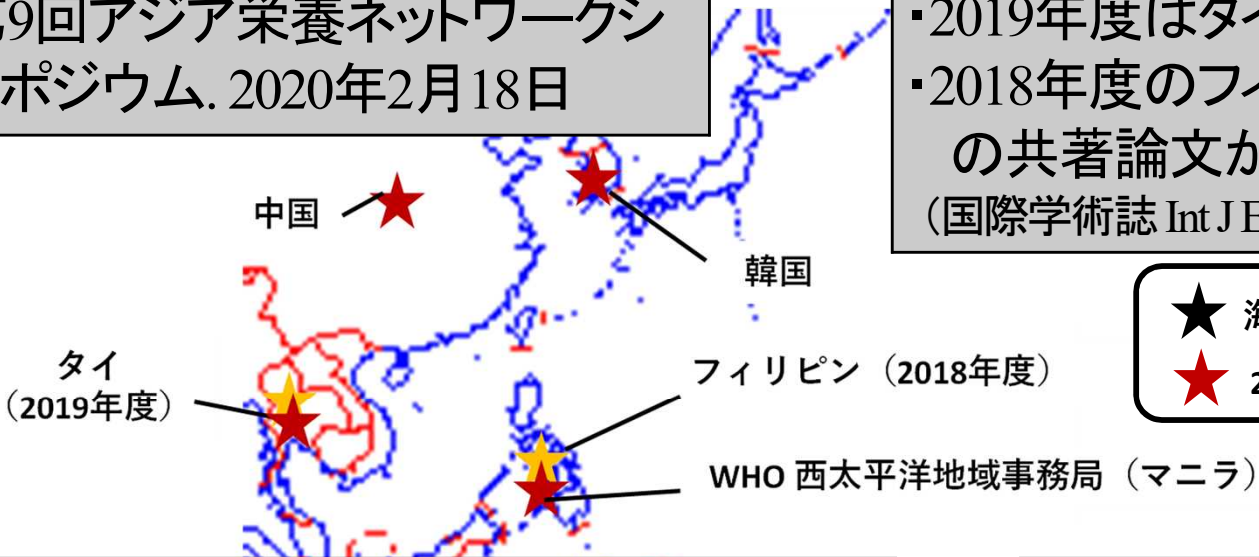
国際協力

- 第9回アジア栄養ネットワークシンポジウムを「国民栄養調査を用いた健康格差の評価とモニタリング」を題目に、WHO西太平洋地域事務局からの基調講演に加え、研究報告と中国、韓国、タイ及び日本からのカントリーレポートにより開催した（2020年2月18日、新型コロナウイルスの感染予防のため非公開で開催）。
- 当研究所の研究成果、我が国の栄養、施策上の重要なガイドラインについて英語版ホームページで情報発信を行っている。また、ブラジル、シンガポールの研究機関からの問い合わせに対応した。
- 災害時の栄養情報ツールの外国語版についても、6カ国語（英語、スペイン語、タガログ語、韓国語、ベトナム語、中国語）に対応した資料をホームページで継続して情報発信している。

持続可能な開発目標（SDGs）達成に貢献するため
栄養に関連した政策研究や事業を継続的に実施

国際シンポジウムの開催
第9回アジア栄養ネットワークシンポジウム. 2020年2月18日

海外から研修生の受入れ
・2019年度はタイから招へい
・2018年度のフィリピンからの招へい者との共著論文が採用
(国際学術誌 Int J Epidemiol. 2020)



★ 海外研修生の受入れ国
★ 2019年度 国際シンポジウムの演者招へい国

海外との交流・共同研究
アジア太平洋地域を中心に共同研究を実施(2019年度 15件)

国際機関との協力・連携
WHO 西太平洋地域の栄養と身体活動に関するWHO 協力センターとして 会議に出席(2019年度 4件)



日本の優れた栄養政策の情報を発信

国際栄養戦略

海外の保健政策担当者及び研究者の 人材育成及び能力強化2一年度計画(ウ)

海外からの訪問・研修(計139名)

①「生活習慣病予防のための健康づくり施策に関わる当所の研究概要の紹介、及び視察」(2019年6月3日)

サンディエゴ州立大学保健社会福祉学部46名

②「健康と栄養及び身体活動に関連する当所の研究概要の紹介、及び視察」(7月25日)

浙江中医大学17名、先端医療プログラム(中国の各大学医学部合同団体)12名、計29名

③「国民健康・栄養調査の評価手法や、幼児、小児期の健全な発育と食習慣のための日本のシステムや当所の研究概要の紹介、及び視察」(9月10日)

独立行政法人国際協力機構(JICA)によるマレーシアの人材育成研修 研修員13名、JICAガイド2名、計15名

④「国民健康・栄養調査のための調査研究の概要説明、スポーツ栄養関連の調査研究の紹介、及び視察」(9月17日)

シンガポールスポーツ研究所 研究員2名、独立行政法人日本スポーツ振興センター 国立スポーツ科学センター研究員2名、計4名

⑤「ジョイセフ母子栄養改善研修」(11月8日)

外国人研修生13名、ジョイセフ誘導員2名、計15名

⑥「中国雲南省 衛生健康委員会視察:や当所の研究概要や幼児、小児期の健全な発育と食習慣のための日本のシステムの理解、及び研究所視察」(2020年1月8日)

研修員5名、誘導員1名、計6名

⑦「ソウル大学生生活科学部食品栄養学科:災害栄養研究の概要紹介」(1月29日)

学生1名

⑧「神奈川県立保健福祉大学 ベトナム人留学生:栄養疫学・食育研究部の概要紹介」(2月17日)

学生1名

⑨「和洋女子大学、ブレシア大学(カナダ)共同研修:国民健康・栄養調査の評価手法、当所の研究概要の紹介、及び視察」(2月19日)

和洋女子大学学生10名・教員1名、ブレシア大学学生12名・教員2名、計22名



(2) 産学連携等による共同研究・人材育成

評価軸

- ①共同研究、研究所研究員の派遣、研究員の受入れが積極的に行われているか。
- ②施設設備の共同利用や外部利用の促進のための取組が行われているか。
- ③食育推進基本計画の推進に寄与しているか。
- ④食生活の改善に資する情報提供が専門家に対して行われているか。

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価

モニタリング指標

共同研究等件数(①)、研究所研究員の派遣人数(①)、研究員の受入れ人数(①)、施設設備の共同利用・外部利用件数(②)、関連研究の実施状況(③)、食育推進全国大会への参加状況(③)、専門家への情報提供件数(④)

関連する研究部: 栄養疫学・食育研究部

主な業務実績等

産学連携等による共同研究・人材育成

○アジア栄養学会議、ヨーロッパ栄養学会議にて災害時における高齢者の栄養と健康管理と題したシンポジウムを企画・講演し、Global Disaster Nutrition Networkの構築を進めた。国立循環器病研究センター主催の第4回おいしい減塩レシピコンテストにて災害時にも活用できるレシピを考案し3位を受賞した。災害食と宇宙食の類似点からJAXAと連携し、双方向の社会実装にむけプロジェクトを開始した。令和元年 房総半島台風(15号)、令和元年 東日本台風(19号)、新型コロナウイルス感染症等において迅速な後方支援を実施し栄養支援につなげた。

○都道府県の食育推進計画の情報を収集し、データベースを作成した。それに基づき、都道府県食育推進計画の特徴を明らかにした。さらに、「都道府県食育推進計画データベース」というホームページを作成、公開したところ、自治体の担当者より感謝の声をいただいた。

○共食の場の一つである子ども食堂に関する一般の人の認識をインターネット調査により明らかにした。さらに、複数の子

ども食堂の利用者及び運営者を対象にアンケート調査と皮膚カロテノイド指標測定を調査している。

○「第14回食育推進全国大会in山梨」にブースを出展し、医薬基盤・健康・栄養研究所の歴史及び現在の研究の紹介と皮膚カロテノイド指標測定により、参加者の野菜摂取状況を評価した。300名以上の来場者が、皮膚カロテノイド指標測定に参加し、大盛況であった。

○SIP研究の「健康調査データを用いた食事要因及び腸内マイクロバイオーームと軽度不調との関連の解析」において、食事

記録調査の解析を実施した。(研究費獲得1件、論文発表2件)

都道府県食育計画データベース

第3次食育推進基本計画では、令和2年度に市町村の食育推進計画作成割合を100%にすることを目標

▶平成30年度の作成割合は84.8%



どのような支援があれば食育推進計画の作成に着手できるか？

日頃、国や都道府県などから参考となる
情報提供がされること

農林水産省「食育推進計画調査報告書」(2017年3月公表)

適切な情報提供をすることで、
市町村の食育推進計画の作成が進む可能性！

専用サイトで、都道府県
食育推進計画データベースを公開中



黒谷佳代 他.
日本公衆衛生雑誌 2019; 66
(12): 756-766

このデータベースについて

平成28年度から平成32年度までの5年間の期間とする「第3次食育推進基本計画」がスタートしました。食育推進基本計画は、食育基本法に基づき、食育の推進に関する基本的な方針や目標について定めています。第3次食育推進基本計画の総合的な目標の一つとして、「推進計画を作成、実施している市町村の割合を100%にする」という項目があります。しかし、達成には及ばない現状です。そこで、これから計画を作成される方を支援し目標を効率的に達成いただくため、既に100%の都道府県が作成、実施している都道府県食育推進計画の経緯と具体的な目標をまとめました。みなさまの地域における食育がより推進されるよう願っております。

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食育推進部
国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部

第14回食育推進全国大会in山梨

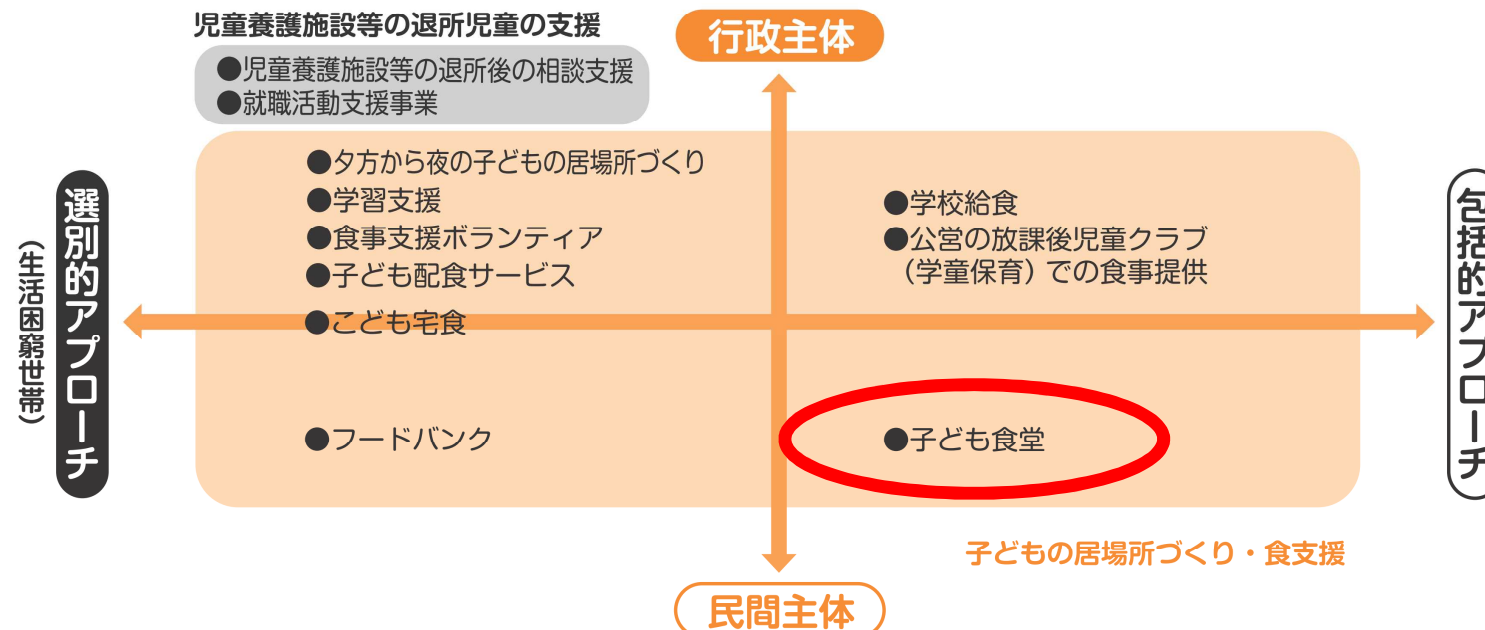
- 国立健康・栄養研究所の歴史及び現在の研究を紹介
- 皮膚カロテノイド指標の測定により、参加者の野菜摂取状況を評価
 - ▶344名の来場者が皮膚カロテノイド指標測定に参加



子ども食堂

- 子どもが一人で利用でき、地域の人が無料または少額で食事を提供する場所
- ボランティア等が運営し、子どもの社会的包摂に向けた共助のしくみとして注目
- 46都道府県 3,700カ所（2019年NPO法人むすびえ調査）

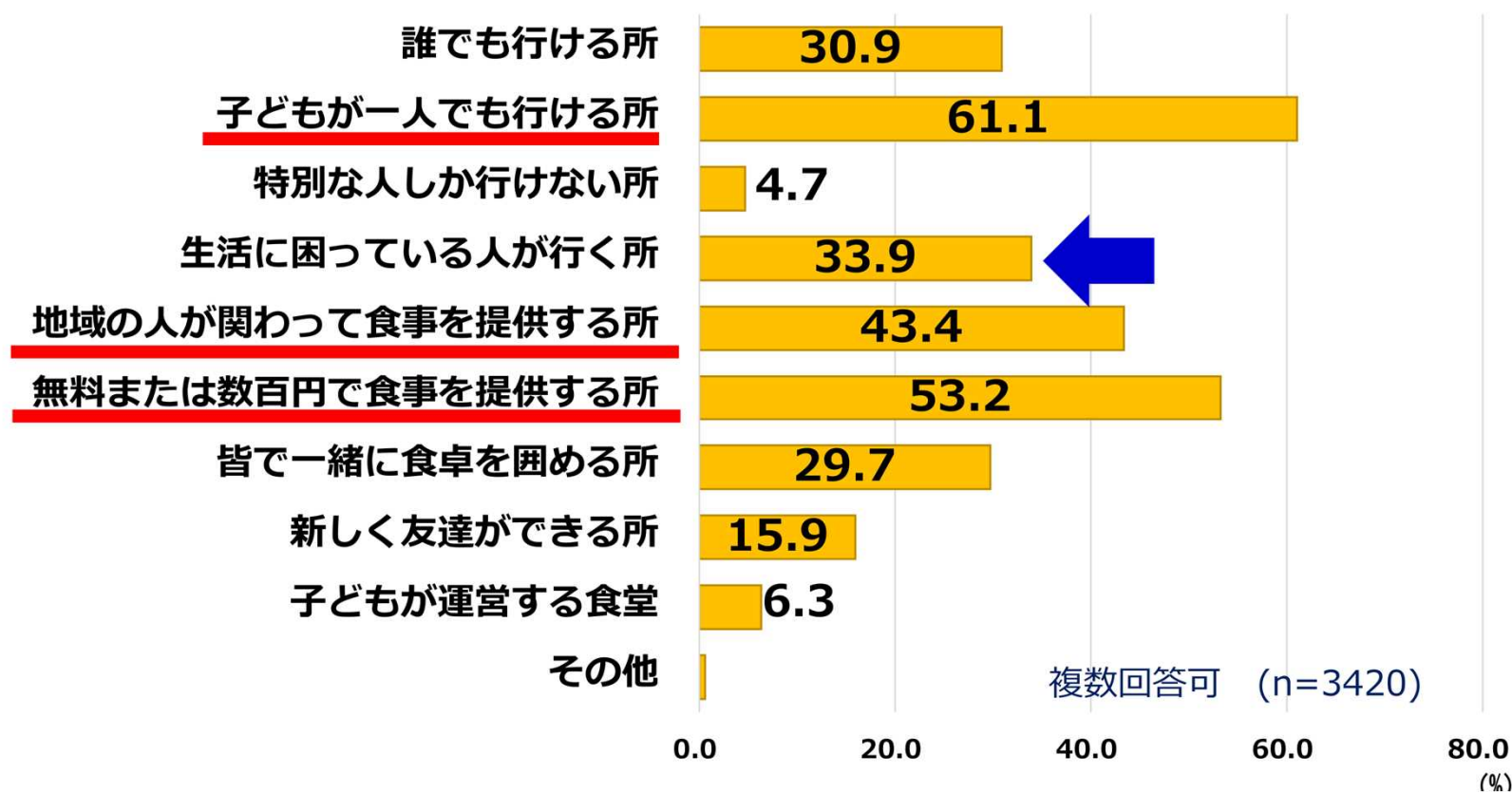
支援者・アプローチの違いに基づく子どもの支援の取り組みの分類



出典:生活困窮世帯の子どもに対する支援ってどんな方法があるの? 国内外の取り組みとその効果に関するレビューおよび調査 p.33

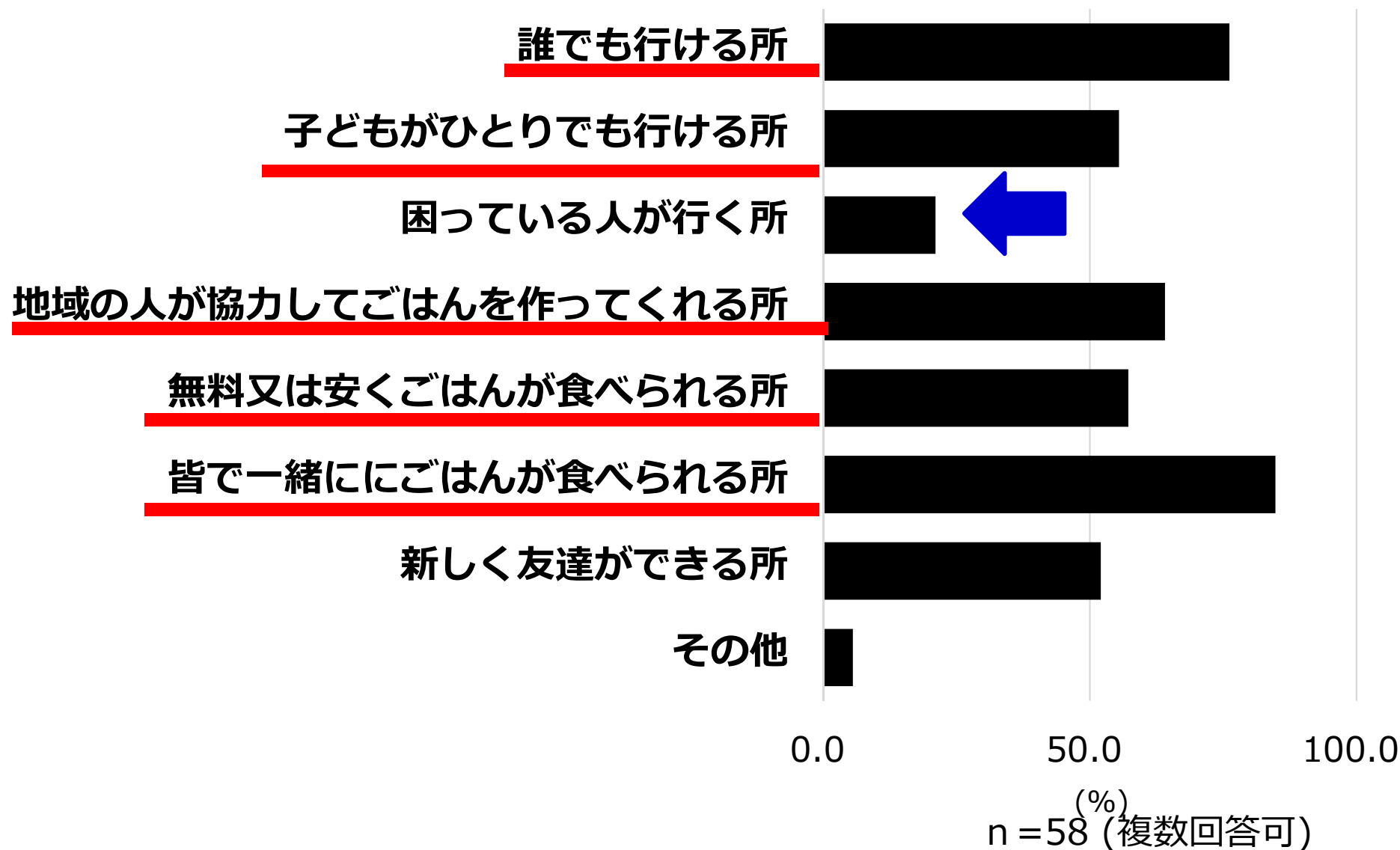
一般の人の子ども食堂の認識

- 一般の人の69%が子ども食堂を知っている
- 主な知ったきっかけは、マスメディア

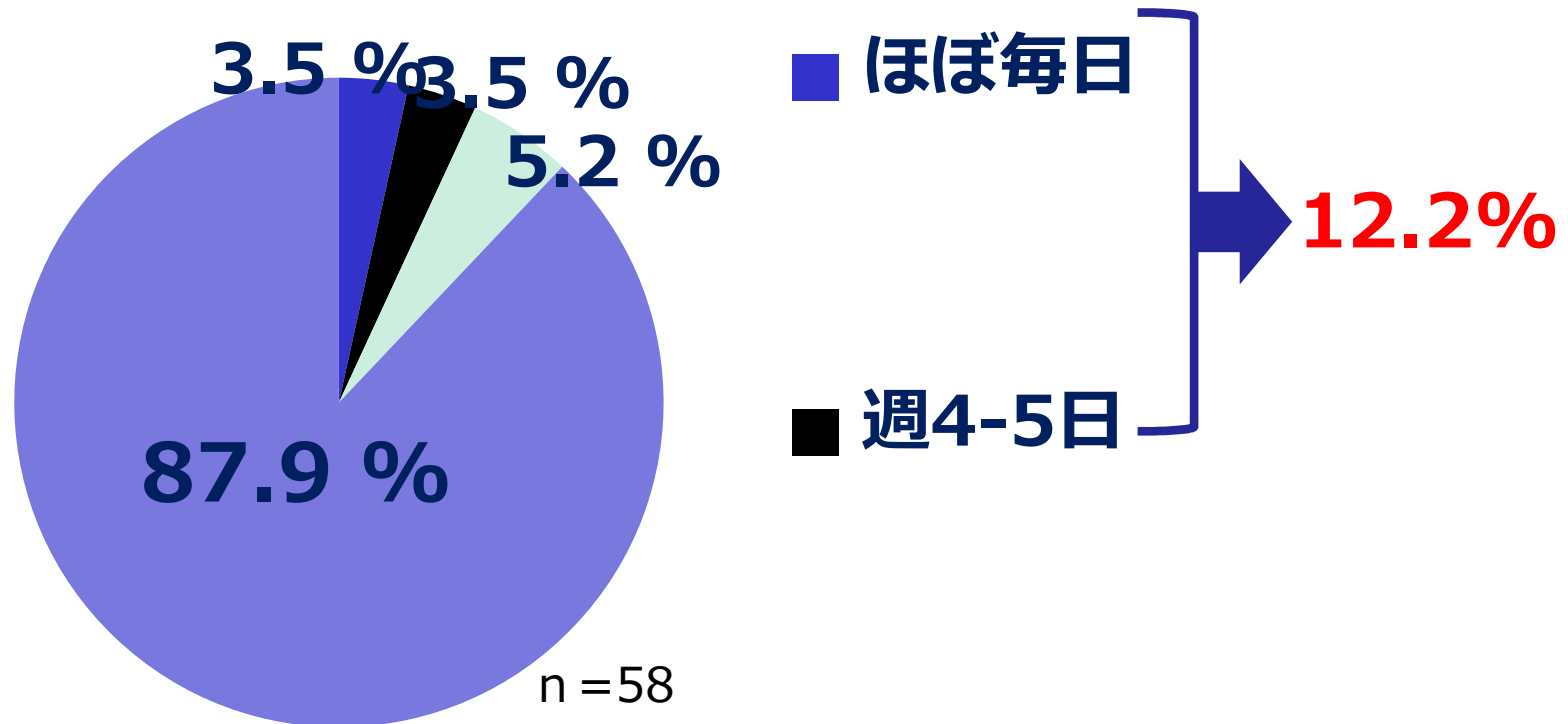


黒谷ら. 日本公衆衛生雑誌. 2019;66(9) 593-602

利用者による子ども食堂の認識



子ども食堂利用者の孤食の状況



- 子ども食堂利用者にとって、子ども食堂は共食の場と認識されており、困っている人が行くところという認識は低かった。
- 子ども食堂は対象を限定しないところが多いため、開催頻度は高くないものの、**すべての子どもの孤食に対する一つの対応策となる可能性が示唆された。**

軽度不調に関連した食要因（SIP研究） 軽度不調の質問紙の系統的レビュー

- 「軽度不調」とは、健康と未病の間の状態
- 軽度不調をとらえる質問紙は明らかではないため、自律神経、睡眠、ストレス、疲労感を質問紙で把握した論文を抽出
- 大規模疫学研究における**軽度不調質問票の提案**



食事記録調査

- 国民健康・栄養調査に基づく方法にて実施
- 2019年度夏調査 北海道：約600名、東京：約50名
 - 現在、食事記録を入力中（398名分完了）
- 2019年度冬調査 北海道：約600名、東京：約50名

食を通じた健康システムの確立による健康寿命の延伸への貢献

健康状態の指標化と「軽度不調変化判断システムの開発」

- 健康状態や軽度不調を評価する指標の検索・確率
- 軽度不調変化判定システムの開発



農研機構、PGV、キリンHD、リンクアンドコミュニケーション、ローソン

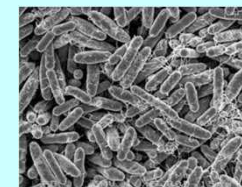
農林水産物・食品の健康維持・増進効果に関する科学的エビデンスの獲得

- コホート研究、介入研究により、食品が健康に与える効果を解明
- 食品の網羅的成分解析



北海道情報大学、京都大学、宮崎大学、長崎県立大学、**医薬基盤・健康・栄養研究所**、長崎県農林技術開発C、農研機構（食研、果樹茶研、西日本農研）、京都大農、国立遺伝研、日本食品分析C、島津製作所、札幌医科大、アサヒクオリティアンドイノベーションズ、カゴメ、キリンHD、月桂冠、ポッカサッポロ、サントリーHD、大正製薬、日清製粉G、明治

腸内マイクロバイオームデータベースの構築とこれによる機能性食品の開発等



理化学研究所、産総研、JMBC（ちとせ研究所、大正製薬、江崎グリコ、三菱ケミカル）、国立遺伝研

社会実装



- 農林水産物、食品健康情報統合データベース
- **高付加価値機能性食品**
- 軽度体調変化の指標をもとにした健康管理サービス
- 新規軽度不調評価簡易デバイス



全国**1,000名**の**食事調査**を**国民健康・栄養調査**の調査方法を用いて夏・冬と実施
摂取した**栄養素・食品**、**軽度不調関連生体指標**、**腸内マイクロバイオーム**等との関連を解析

4. B. 3. 国際協力・産学連携に関する事項

【緊急時(新型コロナウイルス感染症)・災害時の栄養支援】

新型コロナウイルス感染症

帰国者・宿泊療養施設支援

- ・武漢チャーター便帰国者に対応
- ・軽症・中等症の陽性者への対応
- ・一般向けリーフレットの公開

**新型コロナウイルス感染症対策としての
栄養・身体活動(運動)について**

首相官邸ホームページ「新型コロナウイルス感染症に備えて」では、新型コロナウイルス感染症への対策として、次の3つが大切にされています。

(1) 手洗い
(2) 適切な健康管理
(3) 適度な湿度を保つ

健康管理のための栄養と身体活動(運動)についてのポイントをご紹介します。

栄養をとりましょう

・外出がままならない時こそ、食事は**量より質**(栄養バランス)に気を付けましょう。

- ▶ 主食 (ごはん、パン、麺)
- ▶ 副菜 (野菜、きのこ、いも、海藻料理)
- ▶ 主菜 (肉、魚、卵、大豆料理)
- ▶ 牛乳・乳製品
- ▶ 果物

をまんべんなく食べ、水分も意識してとるようにしましょう。

・給食がない子どもたちの栄養が偏りがちです。お菓子等の食べすぎは避けて、不足しがちな野菜、牛乳、ヨーグルト等もとりましょう。

・高齢の方こそ、たんぱく質をしっかりとりましょう。

・糖尿病、高血圧、腎臓病等で食事制限がある方は、その指導内容に従ってください。

身体を動かしましょう

登校や集会等の自粛に伴い、国民の身体活動が減少し、子どもの体力低下や高齢者のフレイル(心身の活力低下)等が懸念おそれがあります。全ての世代の方々に、自宅での軽い運動や家事への積極的な参加、人混みを避けた屋外での散歩などをお勧めします。

- ・ 足の運動(足トレ)
- ・ 買い物や屋外で散歩(人混みは避けて)
- ・ 軽い体操(ラジオ体操/ストレッチ)など

一般向けリーフレット (3月11日公開)

自然災害

避難所・被災者支援

国立健康・栄養研究所 栄養分析・栄養サポート



SIP

山形県沖地震 (6月)

九州北部豪雨 (8月)

台風19号 (10月)

台風15号 (9月)

宮崎県日向灘地震 (5月)

4. 情報発信に関する事項

評価軸

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

評価指標

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

モニタリング指標

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

関連する研究部：国際栄養情報センター

主な業務実績等

情報発信に関する事項

- 栄養・身体活動に関する国内外の最新の学術情報を収集し、ホームページ等を介して積極的に国民に提供した。1日の総アクセス数は健康食品のページを含め目標28,000件以上を維持した。
- 研究所内の活動・研究成果をホームページや「健康・栄養ニュース」(電子媒体で年2回刊行)を介して発信した。
- ホームページやメールを通じて研究所に対する意見、要望等を把握し適宜対応した。
- 情報システムに係る情報のセキュリティ確保に努めた。
- 国立健康・栄養研究所セミナー(第21回一般公開セミナー)を「ふだんの食事に生かす栄養素の知識」をテーマに令和2年2月1日(土)に東京で開催し、371名の来場者を得た。
- 本研究所の業務を一般の方々に深く理解いただくことを目的としてオープンハウス2019(研究所一般公開)を開催し、238名の来場者を得た。また、健康と栄養に興味を抱かせ、将来、栄養学研究を担う人材の育成に資するよう、「総合的な学習の時間」による中学・高校生等の見学の受け入れを3回、45名に対して実施した。

4.B.4 情報発信に関する事項

研究成果を社会に還元するためにオープンハウスと一般公開セミナーを実施

オープンハウス2019の開催

日時: 2019年10月5日(土) 9:30-16:00

- ・本研究所の業務を一般の方々に深く理解いただくことを目的に開催
- ・来場者数: 238名(昨年度399名)



栄養成分表示に関する講演



運動フロアでのフレイル測定



ヒューマンカロリーメーターでの説明



歴史展示室

一般公開セミナーの開催

国立健康・栄養研究所セミナー
(第21回一般公開セミナー)

テーマ: 「ふだんの食事に生かす
栄養素の知識」



日時: 2020年2月1日(土) 13~16時

会場: よみうりホール

司会: 千葉 剛(食品保健機能研究部長)

来場者数: 371名(昨年度312名)

賛助企業数: 17社

統合による相乗効果を発揮するための 研究に関する事項

C. 統合による相乗効果を発揮するための研究 に関する事項

評価軸

- ①研究成果等が国の政策や社会のニーズと適合しているか。
- ②研究成果等が国民の健康の保持増進や安全性の確保に係る研究に示唆を与えているか。

評価指標

- ・具体的な取組事例に係る評価

モニタリング指標

各種媒体等への掲載、取材及び地域イベント等への出展の件数(①)、研究件数(①)、研究の進捗(①)、研究件数(②)、研究の進捗(②)

主な業務実績等

統合による相乗効果を発揮するための研究に関する事項

研究等件数3件、競争的資金獲得件数9件

- 新潟、山口、大阪でのコホートからのサンプル・データ取得と解析を継続し、個人内での変化を測定出来る体制を拡充した。新潟では3年間の新潟県との共同研究期間が終了し、3年間で南魚沼市住民625名の腸内細菌叢や食事の特徴ならびにその関係を明らかにした。また、山口においては、本年度から皮膚の菌叢を標的とした解析も開始し、より多面的な観点からの解析が可能となった。最終的に本年度は、約2,000サンプルを収集し、ほぼ全ての細菌叢の解析を完了した。個人の腸内細菌叢と関連すると推測されている排便・糞便状況を把握するための腸みえるシートにおける観察の妥当性と再現性を確認し、成果を学術誌に掲載した。腸みえるシートによる排便・糞便評価は我々の研究だけでなく、弘前大学が実施する岩木コホートや共同研究を実施する各企業の研究でも使用され、活用が広がっている。腸内細菌叢のシーケンスデータをより正しく解析するため、情報解析の過程を検討・確立した。これまで主な対象としてきた健常人のみならず、様々な疾患患者のデータ収集を行うための大学や企業との共同研究を開始した。身体機能や疾患に関わる実効分子を同定するための、新しい質量分析システムを導入し、解析を開始した。腸内細菌によって代謝される代謝産物の測定系の確立を行った。取得したマイクロバイームデータを生活習慣や健康状態、身体活動などのメタデータの付与したデータベースに格納することで、世界最大規模の表現型メタデータが含まれたマイクロバイームデータベースを構築した。腸内細菌叢と様々な身体活動データや生活習慣、腸管免疫に関わる因子との関連を対話的に解析できる統合解析プラットフォームMANTA(公開済み)を用いて9つの地域からの1,754人のデータを格納したデータベースを内部公開し、システム(MANTA、公開済み)での解析を行うための準備を開始した。MANTAシステムを基盤とした個人PCで活用できるMANTA-basicを開発・公開した。本プロジェクトで得られたデータをベースに、自治体などで生活指導が出来る体制の構築を進めている。自治体との連携だけではなく、企業や道の駅、商工会議所などとの連携を開始し、一般の方を対象にした健康増進システムの構築や製品の有効性評価を可能とするための体制を築いた。その一つとして、山口県の道の駅ソレーネと連携し、腸内細菌叢や食事・栄養の解析を行うのと同時に、結果に基づいた食材の推薦や不足食材を補うためのメニューや製品の開発を行った。商工会議所と道の駅と連携した社会実装を始め、腸内細菌や食事・栄養データに基づき地元食材を用いた改善に向けた指導や製品開発を進めた。その一つとして、シマヤ株式会社からオメガ3脂肪酸不足と食物繊維不足を補うための製品として「アマニ粒入り肉みそ」が開発され、販売が開始された。また、新進株式会社との共同研究契約に基づき発酵野菜ペーストを活用したドレッシングやスムージーの商品化につなげた。
- 医薬品と食品の相互作用に関連する研究として、遺伝子発現情報から肝毒性の予測および機序の解明の基盤となる3種のシステムの整備を完了した。当システムを活用して、昨年度までに取得したコレウス・フォルスコリおよびメタノール抽出物2種、青汁の主な原材料(明日葉、ケール、大麦若葉)の水抽出物をヒト初代肝細胞に曝露した際の網羅的遺伝子発現データについて追加解析を実施し、相互作用に係る実験のデザインを検討した。当該検討により、コレウス・フォルスコリと医薬品Xがメカニズム的に相互作用を引き起こす可能性が示されたことから、健栄研で調製されたコレウス・フォルスコリメタノール抽出物に医薬品Xを同時曝露する検証実験を基盤研にて実施した。その結果、相互作用を示唆する予備的なデータが得られ、設定した評価手順が概ね機能することが確認できた。
- 健康食品素材として利用頻度の高い植物由来素材である「マツ」に着目し、機能性・薬効成分の分析、DNA解析による基原植物の同定、および安全性・有効性評価のため、マツを原料とする生薬及び健康食品原料並びに健康食品について実態調査を行い、検体を調達した。また、機能性・薬効成分解析のための標品の入手、分析条件の検討、マツ及びその近縁種の遺伝子情報の収集、並びに安全性・有効性評価を行った。薬効成分であるアビエチン酸及びデヒドロアビエチン酸は、生薬の松脂(ショウシ)、海松子(カイショウシ)、松葉(ショウヨウ)の他、松葉を原料とした国内健康食品には明確に検出され、フランス海岸松樹皮エキスをを用いた海外健康食品および国内健康食品にも微量に検出された。一方、機能性表示食品にはほとんど検出されなかった。機能性成分である松樹皮由来プロシアニジン(プロシアニジンB1及びB3)は、機能性表示食品中の含有量は概ね表示値通りであったが、松葉を由来とする食品からもプロシアニジンB1及びB3が検出された。これらの研究は、国の食品の安全性確保の施策に貢献するものと考えられる。

概要

- ✓ 世界最大規模（約3000人）の健常人腸内細菌データベースを構築済み。5000人規模達成を目指し、更に拡大中。
- ✓ 各疾患の腸内細菌データベースなど多方面との連携を視野に入れ、利便性の高い独自の解析プラットフォームを構築。
- ✓ 昨年度末、超臨界質量分析装置を用いた分析結果等が加わり、質的にも世界に類を見ない多様な情報を有するデータベースへと発展。
- ✓ **令和元年度の実績：**
 - ・自治体や企業、道の駅などと連携し、地域と研究所が一体となった社会実装モデルを実現。
 - ⇒食品会社と不足栄養素を補う「アマニ粒入り肉みそ」を開発。
 - 道の駅を活用し、腸内環境データに基づいた推奨食材の提案。腸によいレシピを開発し、レストランで料理を提供。
 - ・腸内細菌叢と様々なデータを統合解析するMANTAの開発・公開
 - ⇒食生活などの生活改善や生活習慣病を改善できる候補菌や有用代謝物などの創薬シーズへ

**PRISM事業
に採択**

生活習慣病を改善
する代謝物を同定

疾患患者との比較
他コホートとの連携

プロトコル提供
健常人情報の提供
データ連携

学術機関・自治体等



最先端分析システムによる
高度マルチオミックス解析

マイクロバイーム
共生細菌・真菌など
(腸内・口腔・皮膚、眼など)

メタローム (SFC-, LC-,
IC- or GC-MS/MS)
ターゲット定量解析
ノンターゲット解析

生体パラメーター
免疫・代謝など

日本国内の各地域
と連携した**健常人**
コホートの**中核拠点**
(現在3,000名以上)

食事・栄養



運動・
身体活動



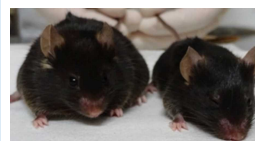
+ 遺伝子多型、健康診断、
病歴・服薬情報

世界最大規模のデータベースと
独自の**解析プラットフォーム構築**



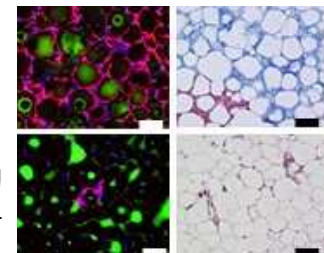
基礎研究による**メカニズム**解明

動物モデル

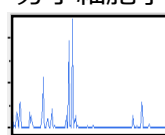


脂肪組織への炎症細胞（中央：赤）
の浸潤抑制と繊維化改善（右）

投与なし



分子細胞学



代謝物
投与

その他、生活習慣病を改善する有用菌も同定

腸内環境データに基づく多様な製品開発支援

①不足栄養素を
補う食品開発

②腸内環境データに基づき、
個別化推奨食材を提案



メディア報道のみならず、
開発商品の受賞例も



販売方法にも研究成果活用

個々のデータに基づく個別化
生活・健康指導システムの提案

新規学術情報
の世界への発信

Science Webinar Series

The new era of postbiotics: Gut microbiome-derived lipid metabolites for health and wellness
August 8, 2018



Participating experts

- Jun Ogawa, Ph.D.
Kyoto University
Kyoto, Japan
- Jun Kunita, Ph.D.
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
Osaka, Japan
- Ikuo Kimura, Ph.D.
Tokyo University of Agriculture and Technology
Fuchu, Japan



共同研究実施自治体での
生活指導例

テレビなど多くの
メディアで紹介

糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイオーム解析AIの開発

現在

健常人 糖尿病



- ・ 健常人(約1,200名)と糖尿病患者(約100名)のビッグデータ収集済み(一人当たり約2,400項目)
- ・ マイクロバイオーム(16s rRNAの菌の名前の解析)、メタボローム解析から**糖尿病を改善する腸内細菌や代謝物を同定済み**

現在同定した菌や代謝物では説明できない事例あり
→ その他の菌や代謝物の関与が考えられる

取組み・成果

(1) 健常者に加え糖尿病患者の糞便サンプルを対象にした腸内細菌叢の機能メタゲノム解析

→ 新たな1,800名を加えた**健常人約3,000名と糖尿病患者(約300名)**の機能メタゲノム解析を遂行

(2) メタデータの付随したデータベースへの格納

→ 得られたデータを**独自のデータベース**に格納

(3) 新規メタボローム解析システムを導入

→ **超臨界質量分析システム**を用いた新規代謝物測定・分取システムの導入と解析の開始

次世代 シーケンサー データベース



質量分析・分取システム



栄養に関するAIシステムの開発に向けた世界最大規模のマイクロバイオームデータベースの構築

糖尿病など生活習慣病に関わる実効分子(ポストバイオティクス)と産生をつかさどる機能経路の同定

将来展開

ビッグデータ



AI開発

食の有効性の層別化



栄養に関するAIシステム

機能解析



腸内細菌の機能を代替する発酵食品

ポストバイオティクス



機能性食品

R2年度以降、日本国内の食品などに含まれる代謝物、微生物由来遺伝子などを測定することを計画中

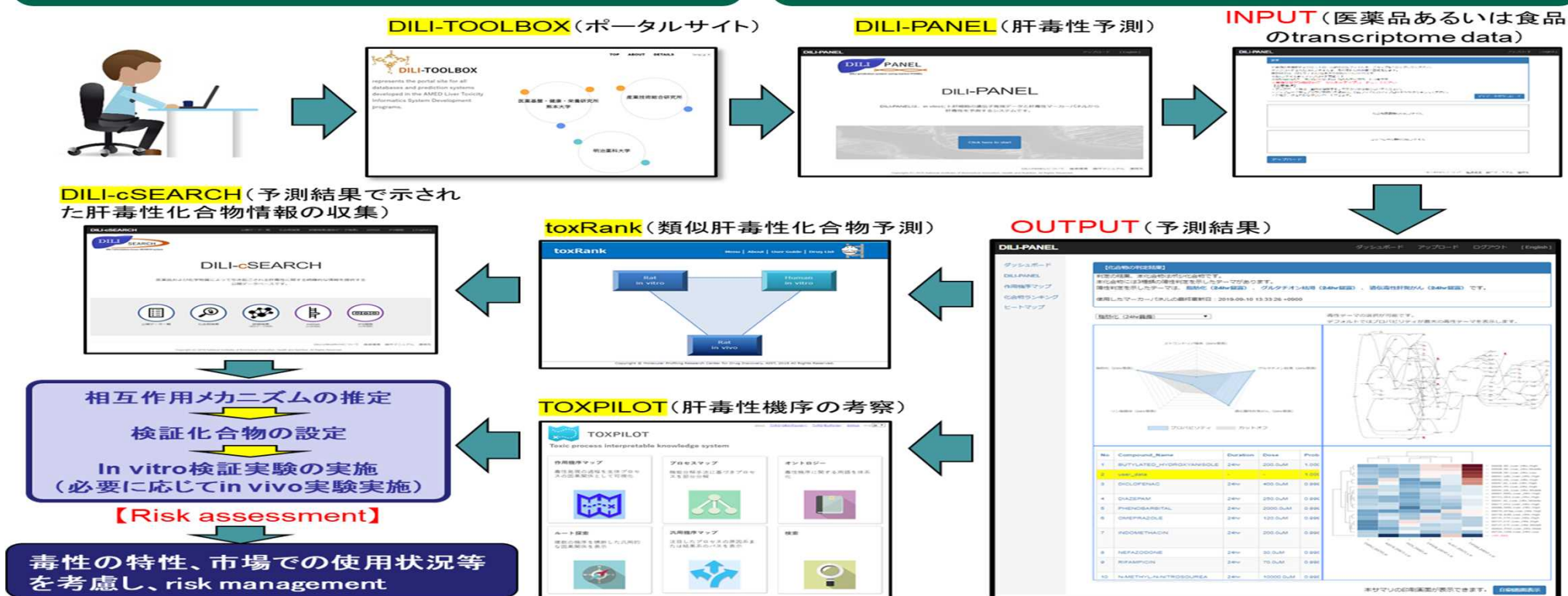
医薬品と食品の相互作用を予測する評価手法の構築

研究テーマ：

ヒト肝細胞in vitro実験で取得したトランスクリプトームデータから相互作用の可能性を予測する評価手法を構築する。

研究成果：

コレウス・フォルスコリメタノール抽出物と医薬品Xを同時曝露した実験(case study)を実施し、設定した相互作用評価手順が概ね機能することを示唆する予備的なデータを得た。



*: DILI-PANEL、TOXPILOT、toxRank、DILI-cSEARCHは、NIBIOHNが研究代表を務める研究事業において開発された公開インフィマティクスシステム。研究班のポータルサイト(DILI-TOOLBOX、<https://dili-toolbox.nibiohn.go.jp/>)から全てのシステムにアクセス可能。

シナジー研究事業：医薬品と食品の相互作用に関する研究 重篤な症状につながる可能性のある医薬品と健康食品の 相互作用に関する調査研究

研究テーマ：

医薬品と健康食品の相互作用に関する調査研究を行い、安全性が確保および国民への適切な情報提供ができる資料を得る。

研究成果：

食品衛生法の一部改正において規制が厳しくなる「**プエラリア・ミリフィカ**、**コレウス・フォルスコリ**、**ブラックコホシュ**、**ドオウレン**」の素材につき、**医薬品との相互作用について文献レビューを行い、4成分すべてにおいてCYP活性に対する影響が認められたとする報告を確認した。**

ブラックコホシュ

部位/成分	試験	種	CYP1A	CYP1A1	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B	CYP2B6	CYP2B9	CYP2C	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2C29	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A	CYP3A4	CYP3A11	CYP3A13	
根抽出物	ヒト	健康者	-	-	→	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	→	-	-	-	-	
		vitro	ヒト	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	↓	-	-
		vitro	ヒト	-	-	↓	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	↓	-	-	↓	-	-
茎、根抽出物	vivo	マウス	-	↑	↑	-	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	
		vitro	ヒト	-	→	→	-	-	-	→	-	-	-	-	-	→	-	→	-	-	-
		vitro	マウス	-	→	→	-	-	-	→	-	-	-	-	-	→	-	→	-	-	-
市販品	vitro	ヒト	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		ヒト	-	-	→	→	-	→	-	→	→	→	→	→	→	→	→	-	→	-	-
		ヒト	-	-	→	→	-	↓	-	→	→	↓	-	→	↓	→	↓	-	→	-	-
		ヒト	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	→	-	-	-
不明	vivo	健康者	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	→	-	-	-	-	-	
		マウス	[→]	-	(→)	-	-	-	(→)	[↑]	-	-	-	(↑)	-	(→)	↑	-	(↑)	(↑)	
		ヒト	-	-	-	-	-	-	-	-	→	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		ヒト	-	→	↓	-	-	-	-	-	→	↓	-	↓	-	→	-	-	-	-	-
不明	vitro	ヒト	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		ヒト	-	→	↓	-	-	-	-	→	↓	-	↓	-	→	-	-	-	-	-	-

プエラリア・ミリフィカ

部位/成分	試験	種	CYP1A1	CYP1A2	CYP1B1	CYP2B	CYP2B9
塊根抽出物	vivo	マウス	-	-	-	↑(肝) ↓(胆)	(↑)
デオキシミロエストロール	vivo	マウス	-	↓	-	↑	-
	vitro	マウス	→(↓)	-	(↑)	-	(↑)
ミロエストロール	vivo	マウス	→	→	[→]	-	-
	vivo	マウス	-	↓	-	↑	(↑)

コレウスフォルスコリ

部位/成分	試験	種	CYP1A1	CYP1A2	CYP2A5	CYP2B	CYP2B1	CYP2B2	CYP2B10	CYP2C	CYP2C29	CYP3A	CYP3A1	CYP3A11
根抽出物	vivo	ラット	↑	↑	-	↑	-	-	-	↑	-	↑	-	-
		マウス	↑	↑	-	-	-	-	-	↑	-	↑	-	-
		マウス	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-
		マウス	↑	↑	(↑)	↑	-	-	(↑)	↑	(↑)	↑	-	(↑)
	vitro	ヒト	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
		マウス	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
		マウス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↑)
		ラット	-	-	-	(→)	-	-	-	(→)	-	(→)	-	-
forskolin	vivo	マウス	→	→	(↑)	→	-	-	-	→	-	↑	-	
		vitro	ヒト	-	-	-	-	-	-	-	→	-	-	-
	マウス	マウス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		ラット	-	-	-	(→)	-	-	-	(→)	-	(→)	-	(↑)
forskolin水溶性誘導体	vitro	ラット	-	-	-	(→)	(→)	-	-	-	-	(→)	-	
		ラット	-	-	-	(→)	-	-	(→)	-	(→)	-	(→)	
		ラット	-	-	-	(→)	-	-	(→)	-	(→)	-	(↑)	
		マウス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↑)	

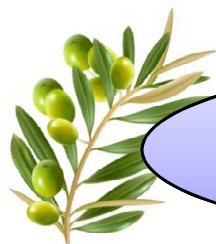
ドオウレン

部位/成分	試験	種	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
ケリドニン	vitro	ヒト	-	-	-	-	↓	-

↑：増強 ↓：減弱 →：影響なし ()：遺伝子発現

健康食品と生薬に共通する植物素材・成分を含む健康食品の品質評価

<研究対象の選択>



薬用植物総合情報データベース
146素材（基盤研）

健康食品素材情報データベース
800素材（健栄研）



<共通の素材：57>

食薬区分

- 「専ら医薬品」のみ：16素材
- 「非医薬品」のみ：29素材
- 「専ら医薬品」「非医薬品」：12素材

植物由来の機能性関与成分を含有する**機能性表示食品**について消費者庁への届出件数を調査

届出件数が多い順（平成30年6月調査実施時）

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

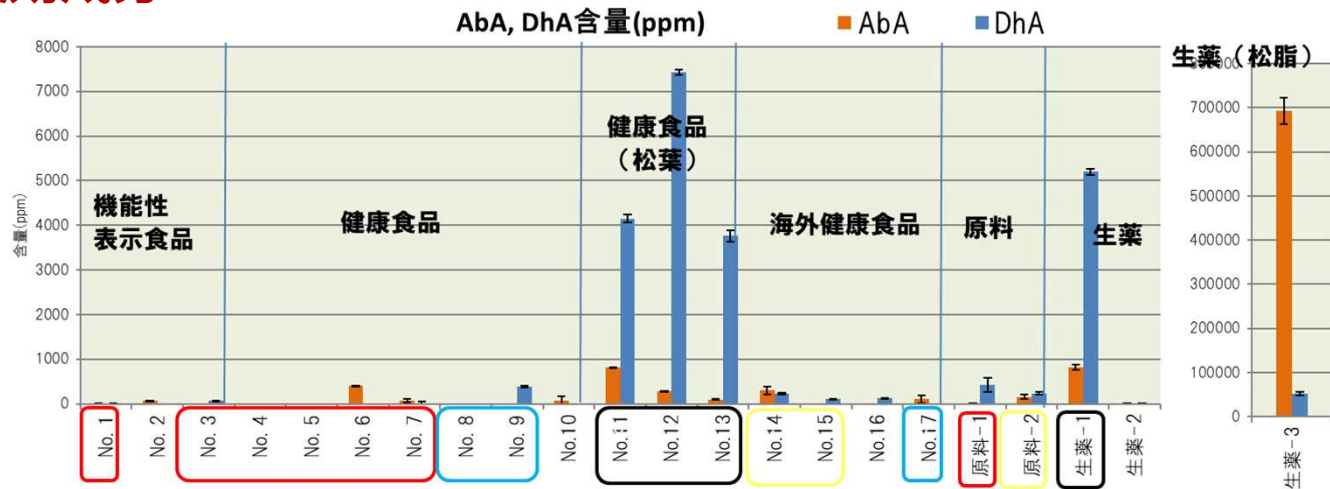
松樹皮由来プロシアニジン含有機能性表示食品：8製品
松および松樹皮由来抽出物含有健康食品：32製品

- 特に国民の**関心が高く、多く利用されている**
 - **エビデンスが充分でない**
- 健康食品と生薬に共通する植物素材**

令和元年度は「マツ」に着目し、マツを原料とする生薬、健康食品原料および健康食品を入手し品質評価を行った

健康食品と生薬に共通する植物素材・成分を含む健康食品の品質評価

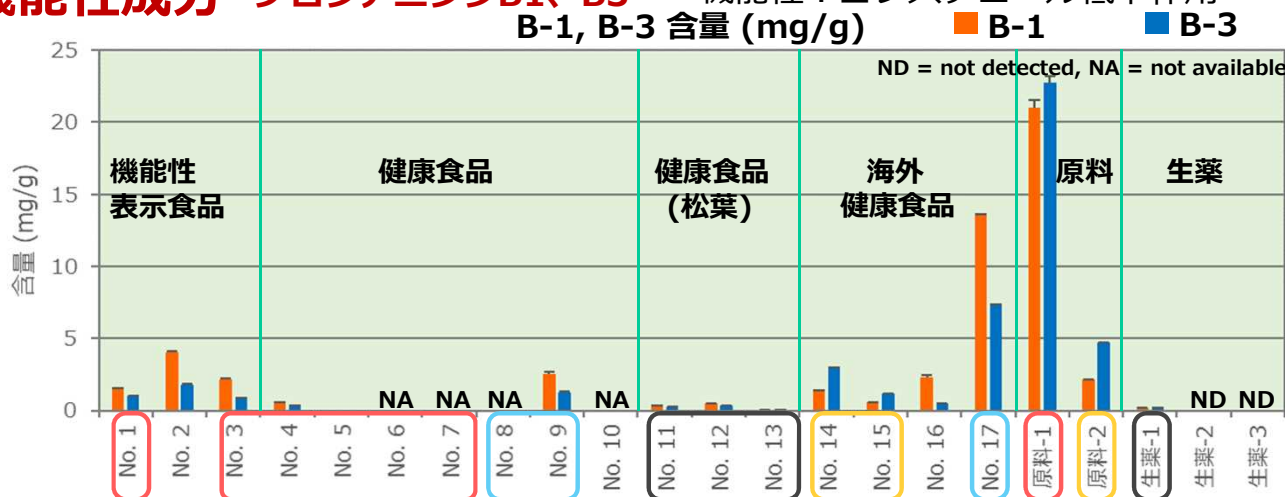
薬効成分 アビエチン酸 (AbA)、デヒドロアビエチン酸 (DhA) アレルゲン性あり



松関連製品



機能性成分 プロシアニジンB1、B3 機能性：コレステロール低下作用



松樹皮抽出物①を原料とするもの

松樹皮抽出物②を原料とするもの

松樹皮抽出物③を原料とするもの

松葉を原料とするもの

No.2：松樹皮エキスとのみ記載
 No.10：フランス海岸松エキスと記載
 No.16：イースタンホワイトパイン（バビショウ(学名:Pinus massoniana)）由来の松樹皮

- 薬効成分の分析方法を開発 → 「松葉」や「海外健康食品」から薬効成分を検出
- 機能性表示食品の届出法より正確な分析方法を開発
 →機能性表示食品中の含量は概ね表示値通りだが、「松葉」からも機能性成分を検出

業務運営の効率化に関する事項

業務運営の効率化に関する目標を達成するためとるべき措置

1. 業務改善の取組に関する事項

(1) 効果的かつ効率的な業務運営

(2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置

(3) 業務運営の効率化に伴う経費節減

2. 業務の電子化に関する事項

評価項目 6

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

自己評価 B

(過去の主務大臣評価 H29年度:B H30年度:B)

I. 目標の内容

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

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

II. 目標と実績との比較

「運営会議の開催数12回以上」という目標に対して、令和元年度実績（12回）は達成度が100%である。

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

「評価委員会の開催数3回以上」という目標に対して、令和元年度実績（2回）は達成度が67%である。

III. その他考慮すべき要素

令和元年度においては、AI関連活動の統合化と研究機能拡充を図るため、AI健康・医薬研究センターを設立した。

評価軸

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

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価

モニタリング指標

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

主な業務実績等

1. 業務改善の取組に関する事項

(1) 効果的かつ効率的な業務運営

- 各研究プロジェクトの研究の方向性が、組織目標に沿ったものとなっているか、社会的ニーズに合致しているか等についてこれまでの研究成果等を基に将来構想検討委員会等において議論し、各研究プロジェクトの継続等の必要性について検討を行うとともに組織の見直しに関する議論を進めた。令和元年度においては、AI関連活動の統合化と研究機能の拡充を図るため、AI健康・医薬研究センターを設立した。
- 本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議を設置するとともに、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所のそれぞれに研究所の運営管理を協議する幹部会を設置し、毎月一回(年12回)定例的に開催することで内部統制・ガバナンスを強化するとともに、業務の適正化を図っている。
- 研究者等が一堂に会して研究者レベルで研究成果を発表する「所内研究発表会」、各プロジェクト当番制の「定例研究発表会」を大阪においては7回、東京においては10回を開催する等、研究所内の情報交換を進め、研究開発を推進していく上で必要となる技術、能力、人材、設備及び研究シーズの相互利用の活性化を図った。なお、研究成果発表会においては、テレビ会議システムを活用することにより、大阪本所以外の支所からも参加している。
- 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(2回)等における対応時に行動計画と比較して進捗状況の確認を繰り返し実施し、リスク要因の特定や対処施策を確認することに努めた。
- 研究を公募している機関や企業等のホームページ等を通じて各種競争的資金の情報を随時収集するとともに、適時所内研究者に対して情報提供を行った。令和元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19件約5.9億円、分担研究者として23件約1.8億円であった。また、新たに39件の特許出願を行い、出願済特許のうち9件が登録された。

(2) 統合による新たな研究課題への取組のための措置

- 会議等での意見交換や研究計画書の共同作成を経て、研究の基盤となる医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所の研究者間の連携環境を構築し、前年度に引き続き、シナジー研究活動を継続して行った。
 - ・医薬品と食品の相互作用に関する研究(医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部・情報センター)
 - ・生活習慣病の新しい予防法に関する研究(医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクトと国立健康・栄養研究所健康増進研究部)
 - ・健康に関する機能性を表示した食品の品質評価に関する研究(医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部)

主な業務実績等

(3) 業務運営の効率化に伴う経費節減等

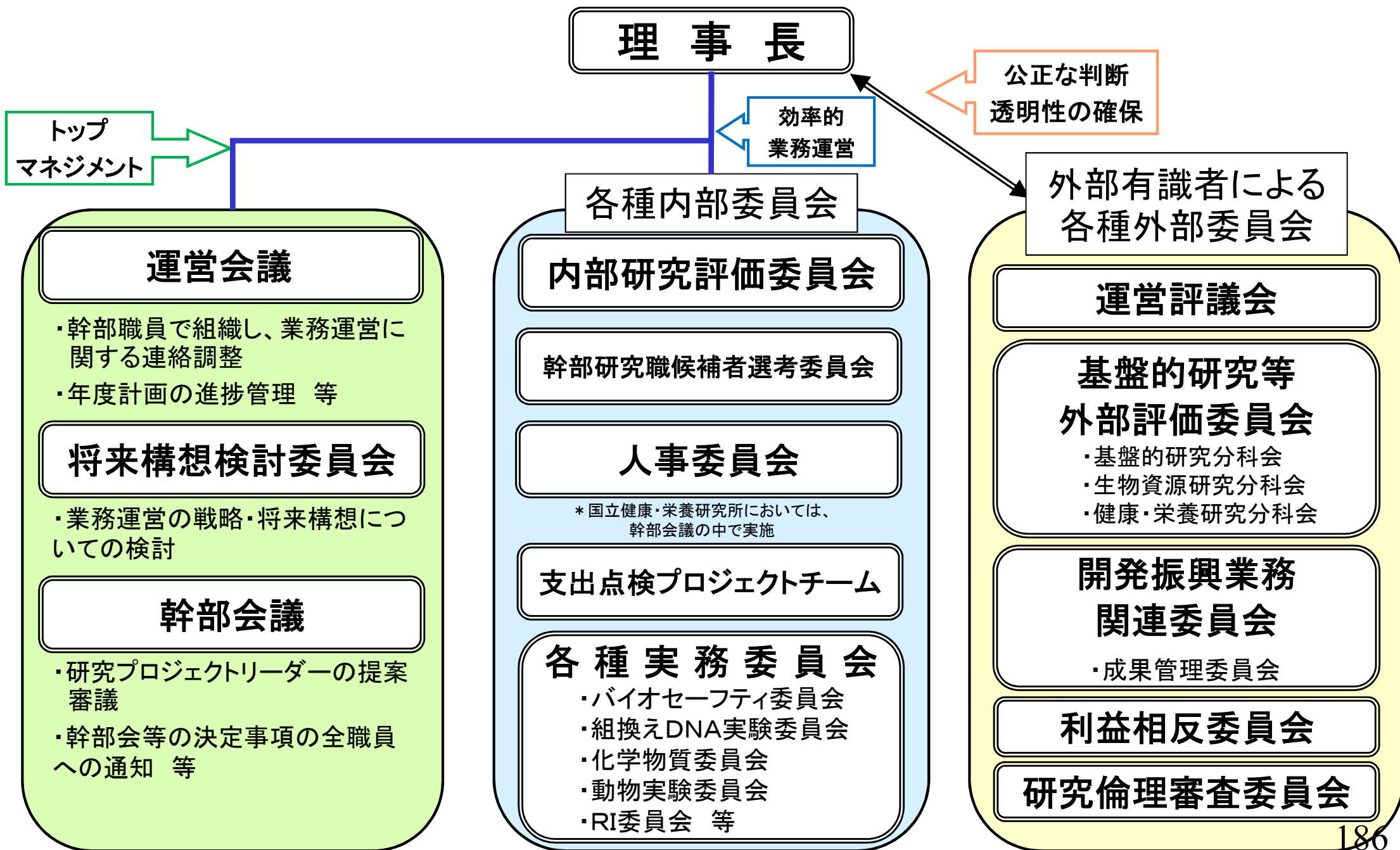
- 随意契約の見直しに伴い一般競争入札の導入を進めた結果、経費節減に成功し、令和元年度において随意契約を締結したものは真にやむを得ないもののみとなった。また、調達内容の見直しや調達方法、コスト縮減、複数業者の参加についても、契約監視委員会からの意見を反映し、改善に取り組んだ。
- 入札・契約の適正な事務手続きについては、会計監査人による財務諸表監査の枠内において監査を受けた。
- 事業費(当初予算計上されなかった業務分を除く)については、中長期目標期間の最終年度には、初年度である平成27年度に比べて7%程度削減することを目指して取り組んでいる。
- 本研究所における給与水準については、国家公務員に準じた給与体系及び給与水準としており、特に高い給与水準とはなっていない。本研究所の研究職員のラスパイレス指数(年齢勘案)は全国の国家公務員全体の平均を下回っている(全国の国家公務員全体の平均を100とすると99.6)が、事務職員のラスパイレス指数(年齢勘案)は107.9であり、国家公務員の水準を上回っている。
- 無駄な支出の削減等について、令和元年度の事務職員を対象とした人事評価において、各部門共通の目標を設定するとともに、職員ごとにその目標達成に向けた具体的取組を実施するなど、組織的に取組む体制としている。
- 前年度に1者応札・1者応募となっていた案件は、公告期間のさらなる延長や履行期間の延長を行い、改善に向けた取り組みを行った。
- 将来構想検討委員会において、法人全体としての支出削減に向けた取組みについて検証を行った。

2. 業務の電子化に関する事項

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

1. 業務改善の取組に関する事項 (1) 効果的かつ効率的な業務運営

医薬基盤・健康・栄養研究所における業務運営体制



1. 業務改善の取組に関する事項 (2) 統合による新たな研究課題への取組

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」

研究所の職員等が一堂に会して、各研究者レベルでの研究成果を発表。

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」

各研究プロジェクト等における研究成果・業務実績についてリーダーが発表。

「定例研究発表会」

各研究プロジェクト当番制による研究成果の発表。

医薬基盤研究所と国立健康・栄養研究所間での研究成果を積極的に共有

研究所が自ら行う研究業務の評価

「内部評価委員会」

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

「外部評価委員会」

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

業務運営全般についての提言

「運営評議会」

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

業務計画の進捗や課題等を共有し、改善を検討

○統合による新たな研究課題としての相互作用に係る研究の推進

○医薬品と食品の相互作用に関する研究

(医薬基盤研究所トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部・情報センター)

○生活習慣病の新しい予防法に関する研究

(医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクトと国立健康・栄養研究所健康増進研究部)

○健康に関する機能性を表示した食品の品質評価に関する研究

(医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターと国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部)

1. 業務改善の取組に関する事項 (3) 業務運営の効率化に伴う経費節減等

給与水準<令和元年度実績>

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)) 107.9

(研究職) 99.6

☆国家公務員と同一の給与体系(適正な給与水準)

- ・事務職員は、国からの出向者であり、給与水準も国と同一の体系
- ・各職員への支給額は国に在籍していたときと基本的に同じ
- ・国の給与改正に連動した給与水準の見直しを実施
- ・法人独自の手当もなく、ラスパイレス指数が目指している目的は達成済

対国家公務員で
数値が上回る
要因
(事務職員)

人件費の効率化

- ・定型的業務については、非常勤職員・派遣職員等を活用し人件費を抑制
- ・非常勤職員等はラスパイレス指数の対象外管理職の割合が高くなり、ラスパイレス指数が上昇

職務の専門性(医学・薬学分野等)

- ・国家公務員と比較して高い学歴の職員が多い

職員が受けている地域手当の支給割合が高いこと

ラスパイレス指数の変動が大 事務職員34人の少人数体制

- ・指数の算出根拠である法人給与等実態調査数は少数(25人)
- ・非常勤職員の活用により、管理職の割合が多くなる。
→人事異動にともなう対象者の変更による指数の変動が大

給与改正に準じた見直し
を引き続き実施、
適正な水準を維持

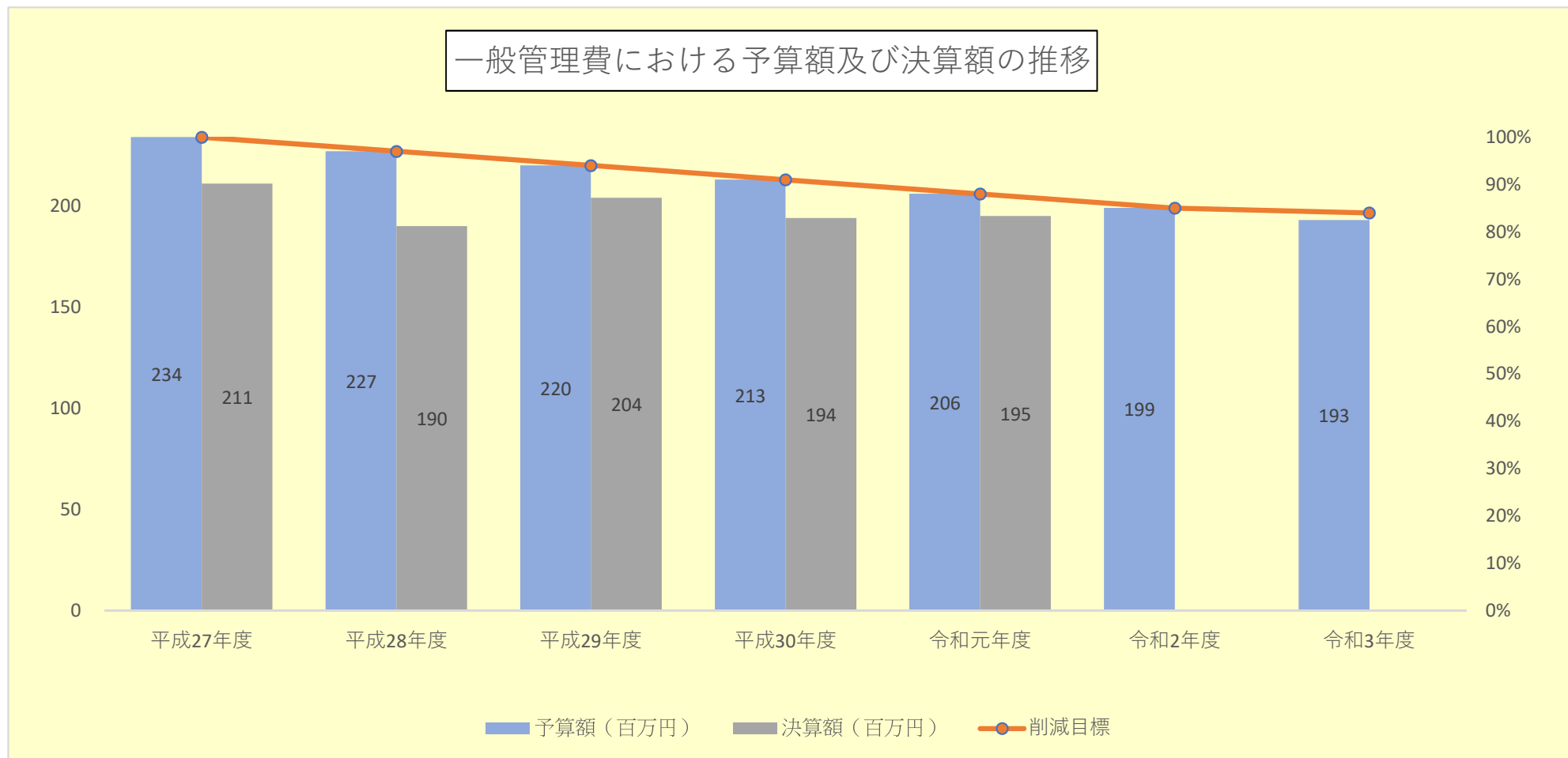
*行政職俸給表(一) 139,782人(「令和元年8月 国家公務員給与の概要」)

◎一般管理費(管理部門)における経費の節減

数値目標：平成27年度予算額にかかる一般管理費について令和3年度までに**17.5%**削減する。

一般管理費

平成27年度予算を基準に一定割合(3.16%)を削減し各年度予算を策定。



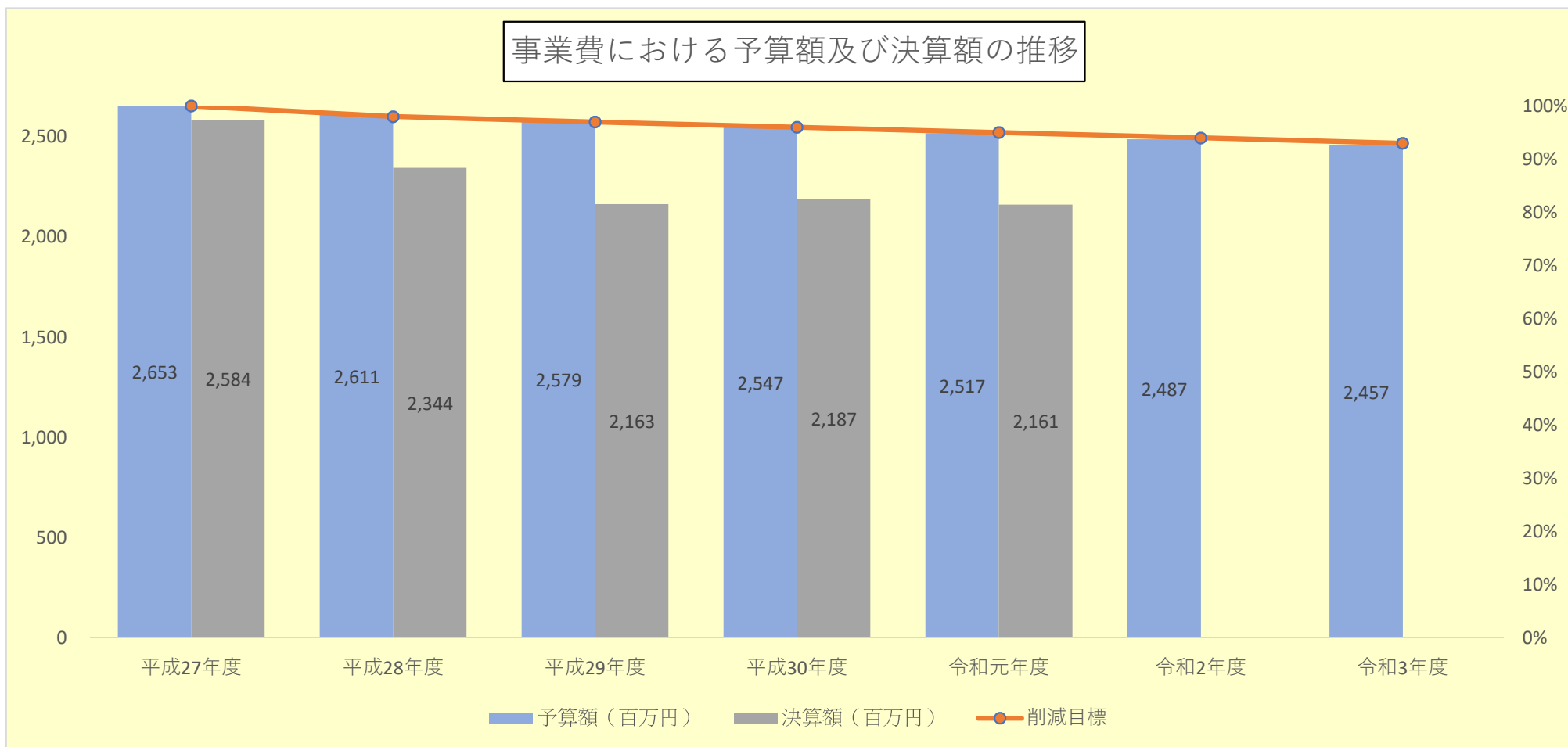
決算額は予算額に比べ94.7%となり、5.3%削減。

◎効率的な事業運営による事業費の節減

数値目標：平成27年度予算額にかかる事業費(競争的資金を除く)について令和3年度までに**7%**削減する。

事業費

平成27年度予算を基準に一定割合(1.21%)を削減し各年度予算を策定(新規要求を除く)。



決算額は予算額に比べ85.9%となり14.1%削減。

◎知的財産管理及び研究費等の獲得状況

○特許等の実績

特許 → **出願39件、登録9件**

論文発表 → **査読付論文掲載数 290報**
 うち、インパクトファクター2以上の論文：**209報**

学会発表 → **国際学会：93回**
国内学会：443回



◎業務の電子化

テレビ会議システムの積極的活用
 本部(大阪)、支所間(茨城、北海道、大阪、東京)で使用(支所同士の使用も可能)

- ・よりスムーズな動作環境で利便性が向上
- ・本部(大阪)、薬用植物資源研究センター(茨城、北海道)、霊長類医科学研究センター(茨城)、健康・栄養研究所(東京)での各所間での会議等にも積極的に活用

○AMED委託研究等の件数・金額

区分	令和元年度	
	件数	金額(千円)
AMED委託研究(代表課題)	19	589,835
AMED委託研究(分担課題)	23	178,392
厚生労働科学研究費補助金	17	40,662
文部科学研究費補助金	101	224,450
共同研究	64	375,072
受託研究	23	727,432
奨励寄附金	16	18,016

財務に関する事項

予算、収支計画及び資金計画

短期借入額の限度額

不要財産がある場合には、当該財産の処分に関する計画

剰余金の使途

(過去の主務大臣評価 H29年度:B H30年度:B)

I. 目標の内容

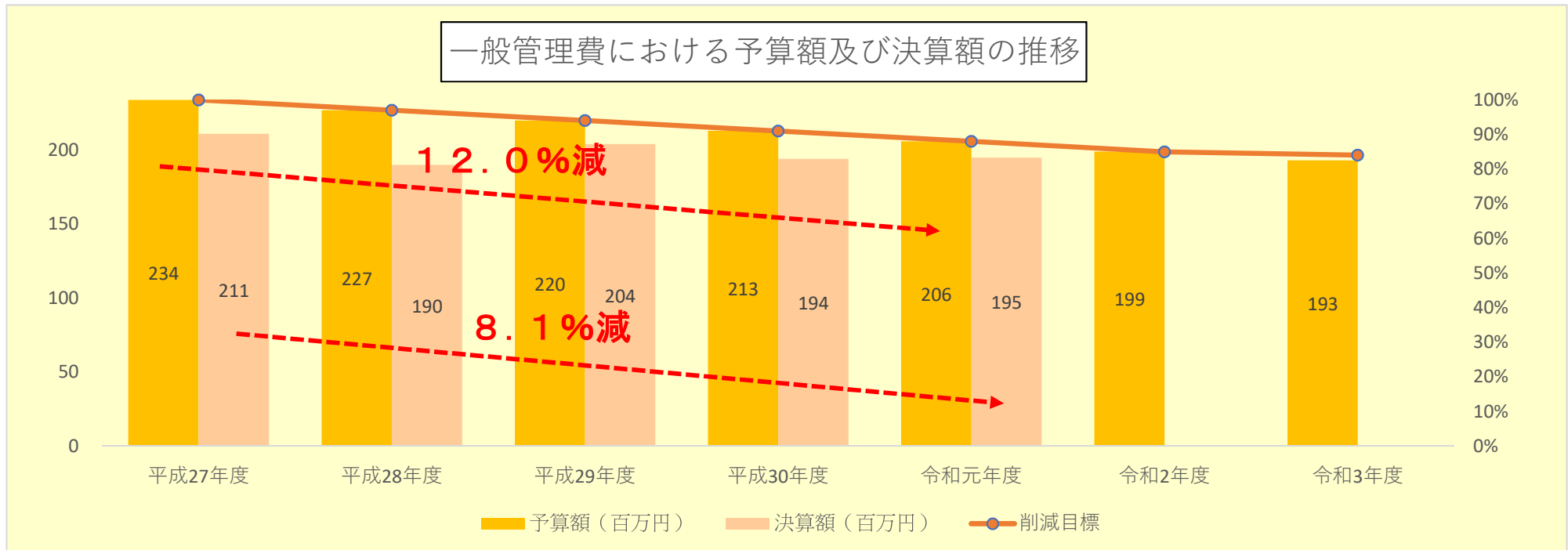
当該業務は、財務内容の改善を目指し、経費の削減を見込んだ中長期計画の予算を作成、運営費交付金以外の収入の確保、繰越欠損金の解消に取り組むものである。

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

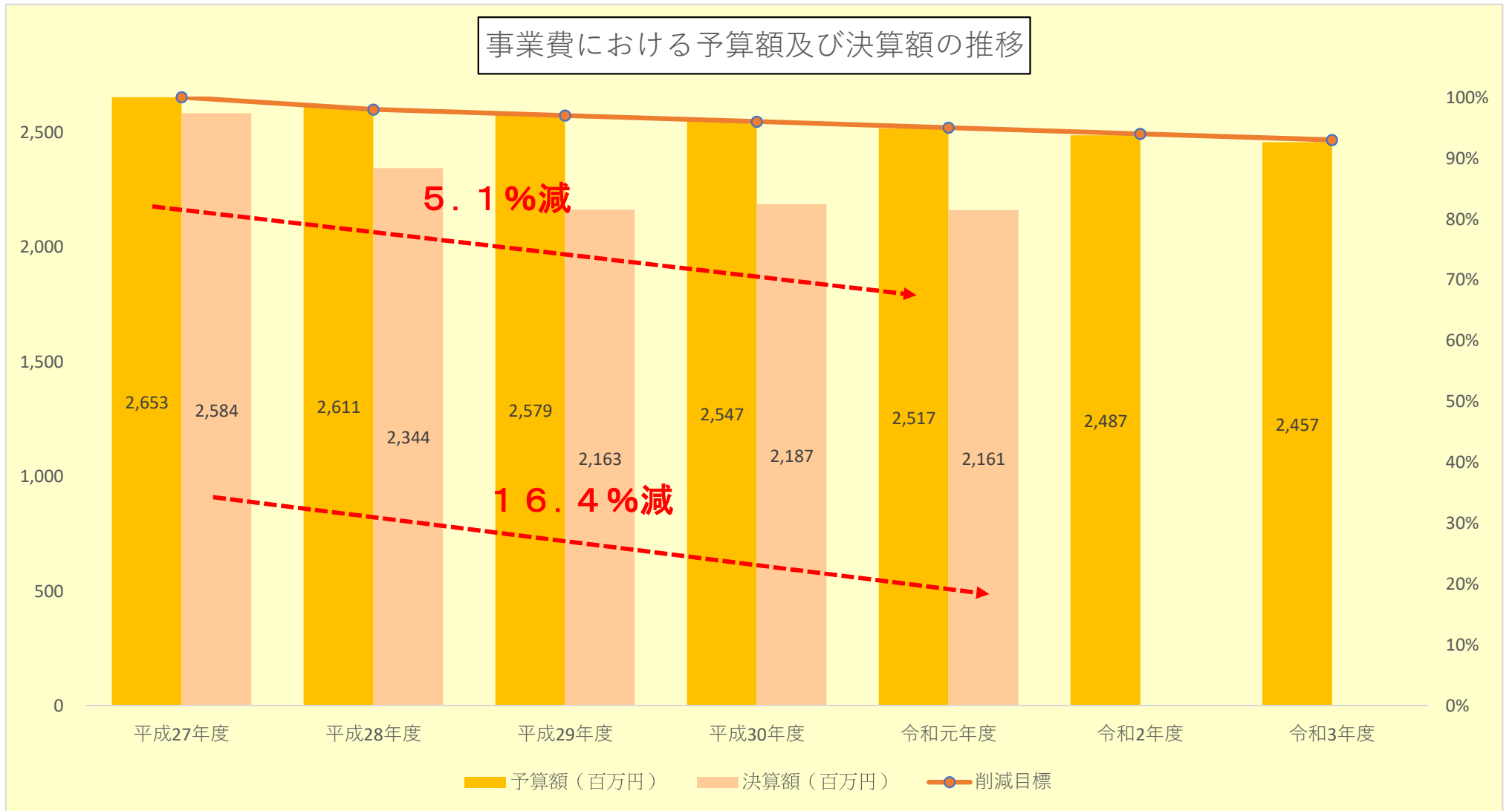
平成27年度予算額にかかる事業費(競争的資金を除く)について、毎年一定割合(1.21%)削減し、令和3年度までに7%削減する。

II. 目標と実績との比較

一般管理費について、**令和元年度予算額は対平成27年度で12.0%削減した。令和元年度決算額についても対平成27年度で8.1%削減した。**



事業費（競争的資金を除く）について、令和元年度予算額は対平成27年度で5.1%削減した。令和元年度決算額についても対平成27年度で16.4%削減した。



評価軸

- ①短期借入金について、借り入れ理由や借入額等の状況は適切なものと認められるか。
- ②決算において剰余を生じた場合は、将来の投資に充てているか。

主な業務実績等

○不要財産がある場合には、当該財産の処分に関する計画

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

○剰余金

開発振興勘定の利益剰余金は、前中期目標期間繰越積立金23,682千円、積立金1,711,488千円及び当期末処分利益33,481千円の合計1,768,651千円となった。

予算、収支計画及び資金計画に係る予算執行等の実績は、財務諸表のとおり。

利益剰余金の発生要因

開発振興勘定

令和元年当期末処分利益 約0.33億円

(うち当期純利益 約0.12億円 前中期目標期間繰越積立金取崩額 約0.22億円)

(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。

令和元年度決算に係る積立金見込額 約0.33億円

(発生要因)

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

その他業務運営に関する事項

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

(1) 内部統制に関する事項

(2) 人事及び研究環境の整備に関する事項

(3) コンプライアンス、研究不正への対応、倫理の保持等に関する事項

(4) 外部有識者による評価の実施・反映に関する事項

(5) 情報公開の促進に関する事項

(6) キュリティの確保に関する事項

(7) 施設及び設備に関する事項

(8) 積立金の処分に関する事項

(9) 運営費交付金以外の収入の確保に関する事項

(10) 繰越欠損金の解消に関する事項

(過去の主務大臣評価 H29年度:C H30年度:B)

I. 目標の内容

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

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

II. 目標と実績との比較

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

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

「AMED委託研究費獲得件数（代表）32件以上」という目標に対して、令和元年度実績（19件）は達成度が59%である。

「AMED委託研究費獲得件数（分担）22件以上」という目標に対して、令和元年度実績（23件）は達成度が105%である。

III. その他考慮すべき要素

・AMEDからの獲得金額や受託研究件数が減少したこともあり、外部研究資金全体では前年度から121百万円（5.3%）減少した。

評価軸

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

評価指標

・具体的な取組事例に係る評価

モニタリング指標

運営評議会の開催件数

主な業務実績等

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

- 本研究所の運営に関する重要事項を協議する運営会議を設置するとともに、医薬基盤研究所及び国立健康・栄養研究所のそれぞれに研究所の運営管理を協議する幹部会議を設置し、毎月一回定例的に開催することで内部統制の拡充を図っている。
- 全職員を対象としたコンプライアンス研修を行うとともに、内部統制に係る自己診断調査を実施した。自己診断調査結果については、運営会議及び幹部会議に報告し、情報共有するとともに結果に対する対応策等について検討した。
- 令和元年度においては、AI健康・医薬研究センターを設置した。
- 各研究分野について本研究所主催のセミナーを7回開催するとともに、他機関開催のセミナーに職員を参加させ、職員の資質や能力の向上を図った。また、各プロジェクト当番制の「定例研究発表会」を大阪においては7回、東京においては10回それぞれ開催した。
- 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」を令和元年11月に開催し、平成30年度の業務実績及び決算について確認等いただくとともに、研究所の役割、6つの研究センターの現在の取組、今後の方向性等についてご意見をいただいた。
- 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。
- 研究所を一般の住民に公開するとともにシンポジウムに参加すること等を通じて国民一般に分かりやすく広報を行った。
- IDカードによる入退室管理について、新任職員には要領を配布して取り扱いを周知徹底するとともに、警備室と連携して適正な運用を図った。所内の情報セキュリティポリシーに基づいて運用する等の情報セキュリティ対策を推進した。
- 前中期目標期間に自己収入で取得した資産について、当中長期目標期間の減価償却費相当額等を収益に充当することができるのが前中期目標期間繰越積立金であるが、令和元年度は21,724千円を取崩し、期末残高は23,682千円となった。
- 特例業務、承継事業(承継業務)の繰越欠損金については、繰越欠損金に関する計画に基づき繰越欠損金の解消を図っている。(A . 医薬品等に関する事項3. 医薬品等の開発振興(2)特例業務及び承継事業等)

その他主務省令で定める業務運営に関する事項

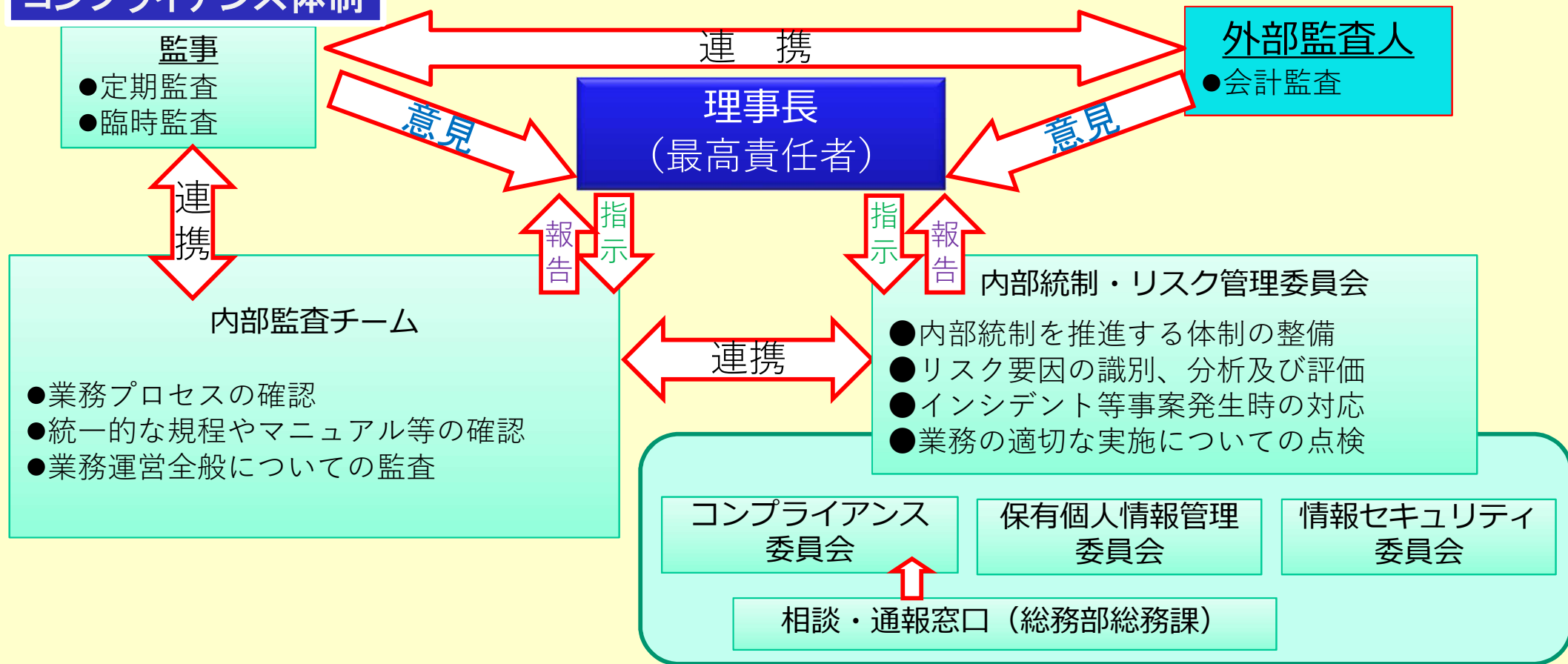
- 法令遵守と倫理教育の徹底を図るため、コンプライアンス研修、研究倫理研修等を通じ、職員への教育を実施。
- 内部統制システムを強化するため平成30年度に設置した、「内部統制・リスク管理委員会」を毎月一回定期的に行き開催し、リスク要因の識別、分析及び評価等について議論を進めた。

○内部統制に関する事項

法人内においてコンプライアンス体制を構築

コンプライアンス委員会及び関係者の連携によるコンプライアンス推進

コンプライアンス体制



コンプライアンスの強化に関する取組

- ・「内部統制・リスク管理委員会」を設置
- ・内部統制の自己診断調査を実施 (対象：全職員)
- ・調査結果を運営会議及び幹部会議に報告し、課題の対応策について検討
- ・コンプライアンスに関する研修について実施

○人事及び研究環境の整備に関する事項

研修の実施等

- ・ 国内外の専門家を講師とするセミナーの開催（令和元年度 7回）
- ・ 所内各プロジェクトの当番制による「定例研究発表会」の開催
（令和元年度 基盤研：7回 健栄研：10回）
- ・ 他機関開催のセミナーへの参加
- ・ 組換え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

- ・ 平成30年度の業績評価を踏まえ、令和元年度賞与において反映

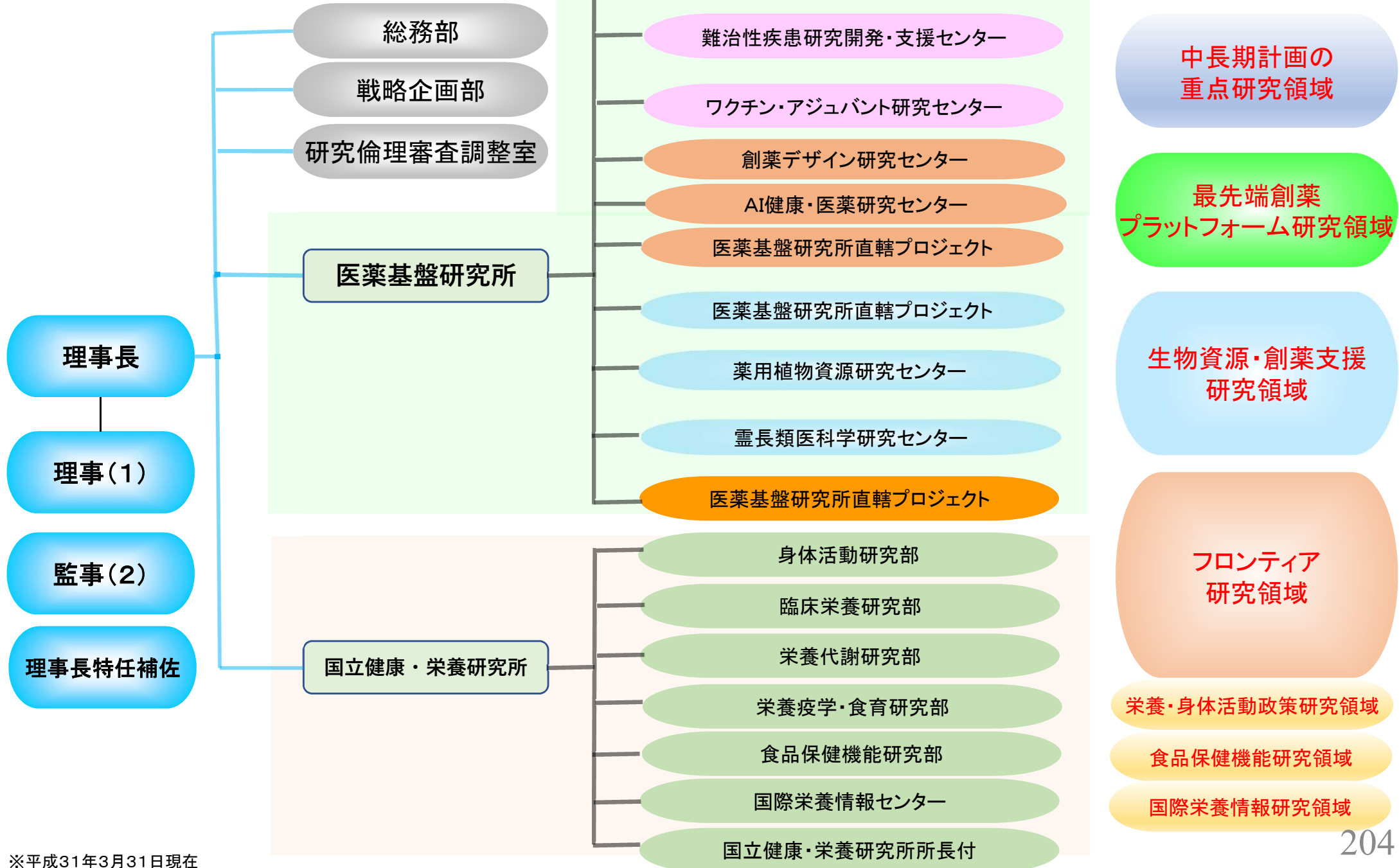
クロスアポイントメント制度の導入

- ・ クロスアポイントメント協定を3大学と実施、1大学と新たに締結・実施

適正な人事配置

- ・ 職員の専門性や業務の継続性を確保し適正な人事配置を実施

研究テーマの絞り込み等
最先端の研究開発に必要な環境整備



※平成31年3月31日現在

○コンプライアンス、研究不正への対応、倫理保持に関する事項

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

①コンプライアンス・マニュアル

○職員が遵守すべきコンプライアンスの管理手順及び行動原則をまとめたマニュアル

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

②役職員行動規範

○業務遂行にあたり遵守すべき事項

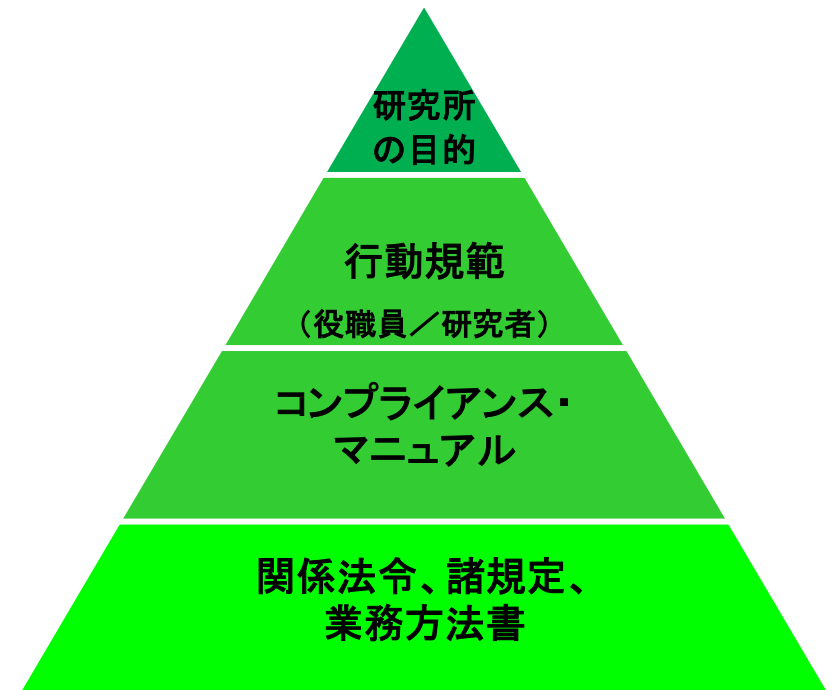
- ・全体的事項：社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
- ・その他：倫理規程、兼業規程の遵守、利益相反行為の禁止、株式取引、情報管理 など

③研究者行動規範

○研究者が研究業務を遂行する上で求められる事項

- ・実験データの収集、利用及び管理、個人情報の保護
- ・研究成果の発表、研究費の申請、研究費の取扱 など

- 幹部会、リーダー連絡会における議論を踏まえたマニュアル等の制定により、所内で徹底を図る
- 日頃からの顔の見える関係によるガバナンスの確保



研究活動の不正行為（論文の捏造、改ざん等）への対応

- ・「厚生労働分野の研究活動における不正競争行為への対応等に関するガイドライン」（厚生労働省）に基づく体制の整備・強化

- ✓ 研究者倫理統括者の設置
- ✓ 研究不正行為に係る申し立て手続き
- ✓ 調査委員会の設置
- ✓ 調査結果の公表 など

関係内部規程により
体制の整備・強化を実施

公的研究費の不正使用等の防止

- ・「研究機関における公的研究費の管理・監査に関するガイドライン」（文部科学省）に基づく体制の整備・強化

- ✓ 最高管理責任者・総括責任者の体制整備
- ✓ 行動規範・不正防止計画の策定
- ✓ 通報窓口の設置 など

関係内部規程により
体制の整備・強化を実施

コンプライアンス等の遵守

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

○外部有識者による評価の実施・反映に関する事項

研究所の業務運営全般についての提言

運営評議会

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

研究所が自ら行う研究業務の評価

基盤的研究等外部評価委員会

基盤的研究分科会

生物資源研究分科会

健康・栄養研究分科会

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

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

開発振興業務における公募研究の評価 (資金配分機関としての評価)

成果管理委員会

役割: 承継業務及び特例業務における評価及び助言
委員: 学識経験者

医薬基盤研究所

中長期計画の重点研究領域

難治性疾患研究開発・支援センター

ワクチン・アジュバント研究センター

最先端創薬プラットフォーム研究領域

創薬デザイン研究センター

AI健康・医薬研究センター

医薬基盤研究所直轄プロジェクト

生物資源・創薬支援研究領域

医薬基盤研究所直轄プロジェクト

薬用植物資源研究センター

霊長類医科学研究センター

医薬基盤研究所 国立健康・栄養研究所

フロンティア研究領域

医薬基盤研究所直轄プロジェクト

身体活動研究部

臨床栄養研究部

栄養代謝研究部

国立健康・栄養研究所

栄養・身体活動政策研究領域 栄養疫学・食育研究部

食品保健機能研究領域 食品保健機能研究部

国際栄養情報研究領域 国際栄養情報センター

・研究費の追加交付
・プロジェクトの必要性検討

○情報公開の促進に関する事項(一般公開・講演会の開催等)

○大阪本所一般公開

主な参加型企画

来場者の人気が高い参加型企画は14企画

よ〜いどん！チップつめ競争



ろ紙に花を咲かせよう！

地域密着型イベントとしての定着

来場者数の経緯

- ・平成28年度 1,120名
- ・平成29年度 1,275名
- ・平成30年度 1,370名
- ・令和元年度 1,223名

近年1,000名以上が来場

彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者

- ・平成28年度 86%
- ・平成29年度 77%
- ・平成30年度 85%
- ・令和元年度 77%

(アンケート結果より)

7～8割が、彩都周辺地域居住

彩都地区のイベントとして定着

○つくば薬用植物資源センター一般公開

→130名が来場(平成30年度:192名)

○種子島薬用植物資源センター一般公開

→76名が来場(平成30年度:106名)

○オープンハウス(国立健康・栄養研究所)

体験企画やポスター展示による健栄研の所内公開

→238名が来場(平成30年度:399名)

○一般向け公開セミナー(国立健康・栄養研究所)

テーマは「健康は腸内細菌とともに守る」

→371名が来場(平成30年度:312名)

○施設見学・視察等の受入

各国政府、自治体、大学、中学・高校、企業など各方面からの視察・見学を積極的に受け入れ、当研究所の事業のPRに努めた。

○各種学術フォーラム・シンポジウムの開催

○セキュリティに関する事項

①IDカードによる入退室管理システムの運用

- ・IDカードによる入退室管理を周知徹底し、また、高度なセキュリティを必要とするRI区域及びES細胞室については入退出者を限定するなど管理の強化を図った。
- ・監視カメラ30台による所内への出入り等の監視。

②所内共用LANシステムの活用と情報セキュリティの維持

情報セキュリティ対策

侵入検知システム:所外からの標的型攻撃・不正アクセスの防止

スパムメール対策:個人情報漏えいの防止

情報セキュリティポリシーに基づく運用 等

○施設及び設備に関する事項

並木3丁目住宅の国庫納付

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

○運営費交付金以外の収入の確保に関する事項

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況は、以下のとおり

区分	平成30年度（参考）		令和元年度	
	件数	金額（千円）	件数	金額（千円）
厚生労働科学研究費補助金	11	74,858	17	40,662
うち主任研究者分	2	66,282	4	39,517
文部科学研究費補助金	102	274,284	101	224,450
うち主任研究者分	63	252,120	54	196,820
A M E D 委託費	51	886,119	42	768,227
うち主任研究者分	16	234,249	19	589,835
共同研究費	82	474,620	64	375,072
その他受託研究費	25	541,986	23	727,432
奨励寄付金	13	22,500	16	18,016
合 計		2,274,367		2,153,859

○AMED委託費や受託研究件数が減少したこともあり、全体では前年度と比較して約1.2億円の減少となった。
 ○厚生労働科学研究費補助金及び文部科学研究費補助金については外部研究資金として取り扱っていない。
 ただし、間接経費については財務諸表で管理し、外部研究資金として取り扱っている。