

令和5年度運営評議会

A decorative horizontal bar consisting of three parallel lines in yellow, green, and blue.

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
の令和4年度業務実績報告

沿革・組織

- 【創 設】平成27年4月1日
【本部所在地】大阪府茨木市 彩都ライフサイエンスパーク
【主な組織】理事長、理事、監事(非常勤2名)
【職員数(常勤)】118人(令和4年度末時点)
※参考:令和3年度職員数118名
【令和4年度予算】40.2億円(運営費交付金)
※参考:令和3年度予算38.4億円



(大阪本所)



(大阪健都)

目 的

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

業務内容

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

医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

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

評価結果 S

I 中長期目標の内容

当該業務は、難病対策、新興・再興感染症対策、個別最適化生活習慣病等対策、迅速な新薬等の開発、抗体・核酸医薬等を中心とした新規モダリティとAIによる創薬技術開発等を行うことにより国の政策課題の解決と国の経済成長に寄与することを目標に、「難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援」「ワクチン等の研究開発を含む新興・再興感染症対策に係る研究及び支援」「免疫・腸内細菌叢研究に基づく個別最適化生活習慣病等対策に係る研究及び支援」「抗体・核酸医薬等を中心とした新規モダリティとAIによる創薬技術開発に係る研究及び支援」に取り組むものである。

目標は前中期目標・計画期間中(7年間)の平均値以上として設定したものであるが、「①共同研究件数」「②特許出願件数」については、前中長期目標・計画期間における当初2年の数字が他の5年と比して極端に少なかったため、直近5年の平均値以上とした。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和4年度		R5年度	R6年度	R7年度	R8年度	R9年度	R10年度
		実績値	達成度						
1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援 (1) 難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援 (2) ワクチン等の研究開発を含む新興・再興感染症対策に係る研究及び支援 (3) 免疫・腸内細菌叢研究に基づく個別最適化生活習慣病等対策に係る研究及び支援 (4) 抗体・核酸医薬等を中心とした新規モダリティとAIによる創薬技術開発に係る研究及び支援	①共同研究実施件数 (目標値:79件以上)	88件	111%						
	②特許出願件数 (目標値:42件以上)	70件	167%						
	③査読付き論文発表件数 (目標値:116報以上)	133件	115%						
	④学会発表件数 (目標値:309 回以上)	352回	114%						
	⑤外部資金獲得件数 (目標値:102件以上)	125件	123%						

要因分析(実績値/目標値が120%以上又は80%未満)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
②特許出願件数 (目標値:42件以上)	②企業との共同研究の増加により、共同での特許出願等が増加したことによる。
⑤外部資金獲得件数 (目標値:102件以上)	②アカデミア、企業との情報交換及び共同研究実施に積極的に取り組んだことによる。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
現行mRNAワクチンの課題抽出と新しいワクチン開発への応用	組織切片をおよそ30種類の抗体で染め分け可能な微小環境マルチプレックス Spatial解析システムを導入し、運用を開始した。これらを駆使し、既存のmRNAワクチンが誘導する抗体が長期間持続しない等の課題抽出や、企業とも連携の上、課題を克服する国産ワクチン開発への応用等を進めている。(自己増殖型saRNA (レプリコン)ワクチンについて、企業と連携して第1相試験を完遂)
日本人の腸内細菌の解析から 肥満・糖尿病を改善する可能性がある有用な腸内細菌を発見し、作用メカニズムを解明	日本人 9,000 名以上の腸内細菌を分析した大規模なデータベースの構築と解析を進め、健常人と糖尿病患者を比較したヒト研究ならびに動物モデルを用いた検証から、肥満や糖尿病を予防・改善する可能性がある有用な新たな腸内細菌としてブラウティア菌を同定し、実効物質を含め作用メカニズムを明らかにした。これは、腸内細菌の機能や健康への関わりを理解する上で重要であり、学術的に大きな意義がある他、創薬や健康食品への展開など、健康社会実現の促進につながる事が期待できる成果である。
各薬剤のin vivoでの作用機序を可視化	in vivoにおける新たな薬効評価系として、多光子励起顕微鏡を用いて各薬剤のin vivoでの作用機序の可視的な評価を実現する最先端の生体可視化技術の開発を進めている。令和4年度には、肺線維症・NASHにかかる解析系を確立したが、さらにより個別の病態に合致した薬剤選択や新規創薬開発が可能となることが期待される世界的にも独自の技術であり、将来的な次世代創薬イメージング研究プラットフォームの構築に向けた活動とともに、既に国内外の多数の製薬関連企業との共同研究を進行している。

A-1 『バイオインフォマティクスプロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

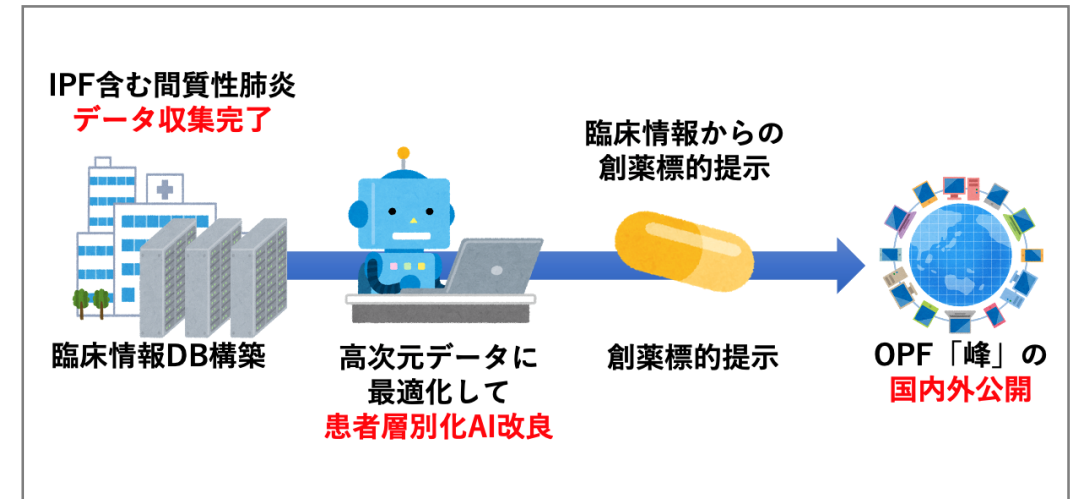
- 創薬における最大のボトルネックは、臨床試験フェーズ2での失敗率の高さ。原因は「薬効を確認できない」
- ヒトではなく実験動物に合わせて創薬標的探索を行なっていることがこの原因ではないだろうか？
→創薬初期段階からヒトのデータを用いて創薬標的探索を行うことはできないか？(PRISM創薬AIの背景)
- 対象疾患患者の診療情報やオミックスデータを用いてデータ駆動的に創薬標的探索を行うAI(人工知能)開発

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

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

▶ ポイント

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



A-1 『創薬標的プロテオミクスプロジェクト、疾患解析化学プロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

創薬標的プロテオミクスPJ

疾患解析化学PJ

研究内容

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

個別化医療の高精度化
健康寿命、QOL向上・医療費削減

▶ 目標・課題令和4年度実績・成果

創薬標的プロテオミクスPJ

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

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

疾患解析化学PJ

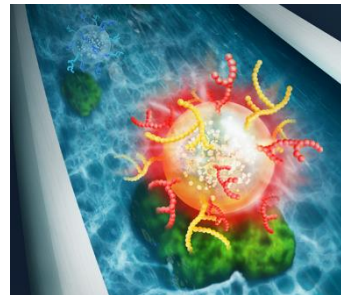
有機・無機ナノ材料や高通水性高分子、リポソーム工学を駆使した生体内微量疾患マーカーの新規濃縮・解析技術の開発を推進し、臨床応用を目指す。

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

▶ ポイント

令和4年度の成果・実績

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



A-1 『ワクチンマテリアルプロジェクト』&『腸内環境システムプロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

- 新興・再興感染症が世界的な問題となっている昨今、有効でかつ安全なワクチンの開発が必要急務となっている。
- 超高齢社会に突入し、健康長寿社会の実現を目指す中、食事や腸内細菌などの腸内環境を介した免疫機能の制御と健康との関連が社会的にも大きく注目されている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

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

▶ ポイント

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

A-1 『免疫老化プロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

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

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

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

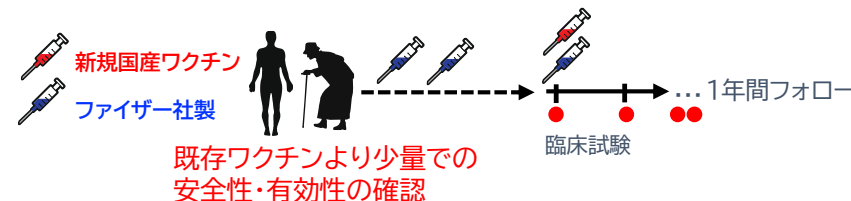
▶ ポイント

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

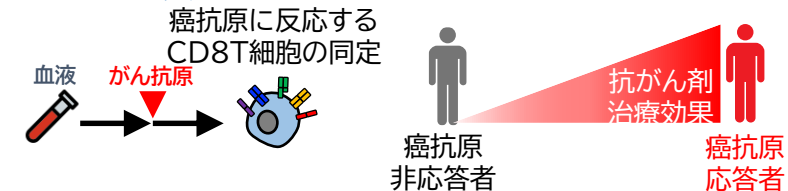
高次免疫学的解析プラットフォームのアップデート



国産新型コロナウイルスワクチンの臨床試験開始



がん抗原特異的CD8T細胞の膀胱がん治療への寄与

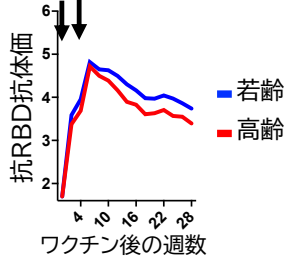


A-1 現行mRNAワクチンの課題抽出と新しいワクチン開発への応用

現行mRNAワクチンの課題抽出と新しいワクチン開発への応用

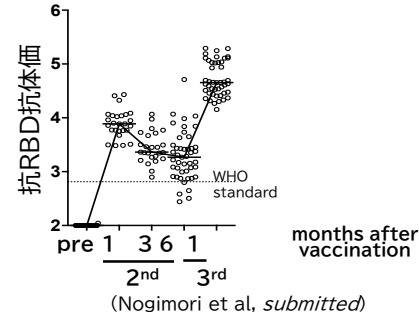
① mRNAワクチンによる抗体誘導の課題

mRNA-1273接種後の
サル抗体価推移
mRNAワクチン

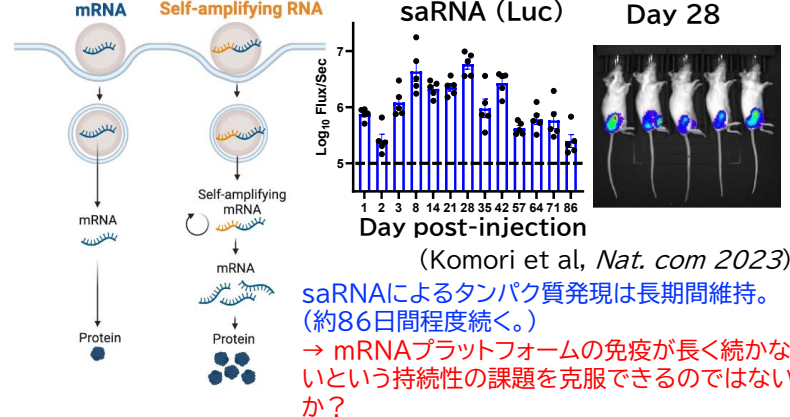


mRNAワクチンにより誘導される抗体は長期間持続しない。

BNT162b2またはmRNA-1273接種後のヒト抗体価推移



② 自己増殖型saRNA (レプリコン)の特徴

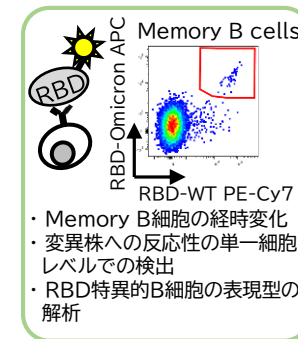


→ mRNAプラットフォームの免疫が長く続かないという持続性の課題を克服できるのではないかな？

③ 高次免疫学的解析プラットフォームの整備

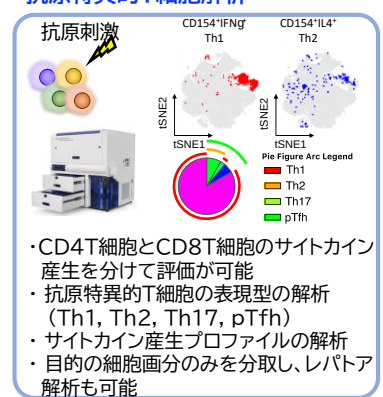
高次免疫学的解析

抗原特異的B細胞解析



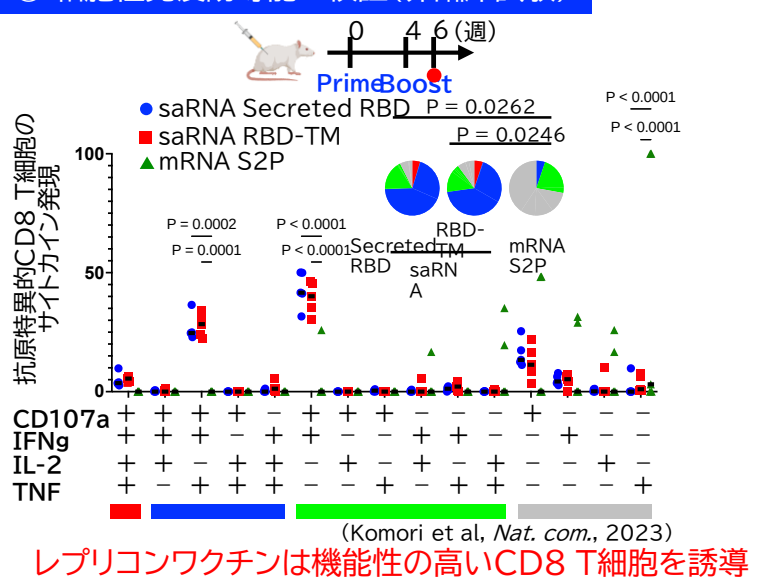
- ・Memory B細胞の経時変化
- ・変異株への反応性の単一細胞レベルでの検出
- ・RBD特異的B細胞の表現型の解析

抗原特異的T細胞解析



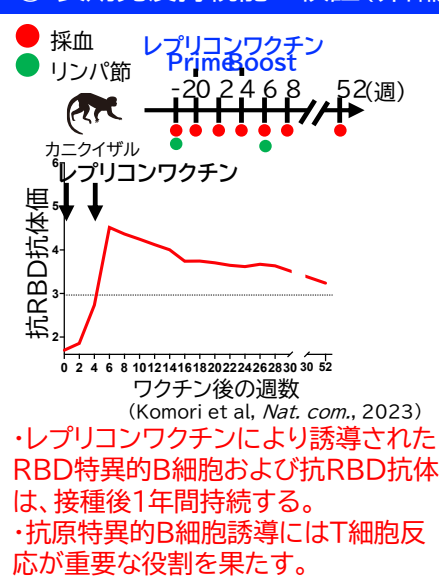
- ・CD4T細胞とCD8T細胞のサイトカイン産生を分けて評価が可能
- ・抗原特異的T細胞の表現型の解析 (Th1, Th2, Th17, pTfh)
- ・サイトカイン産生プロファイルの解析
- ・目的の細胞画分のみを分離し、レバトア解析も可能

④ 細胞性免疫誘導能の検証(非臨床試験)

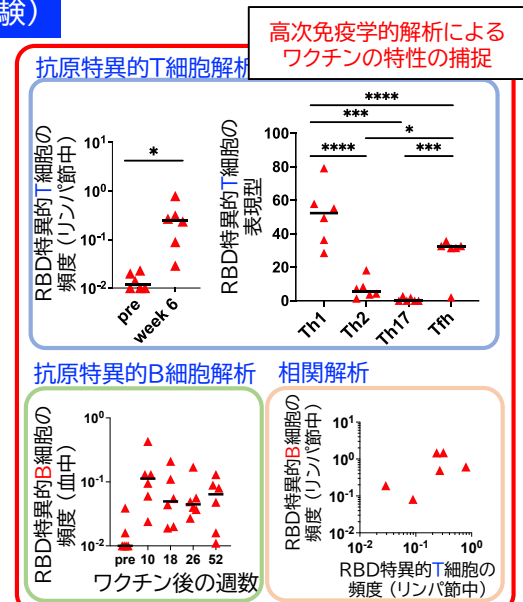


レプリコンワクチンは機能性の高いCD8 T細胞を誘導

⑤ 長期免疫持続能の検証(非臨床試験)



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



A-1 『感染病態制御ワクチンプロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

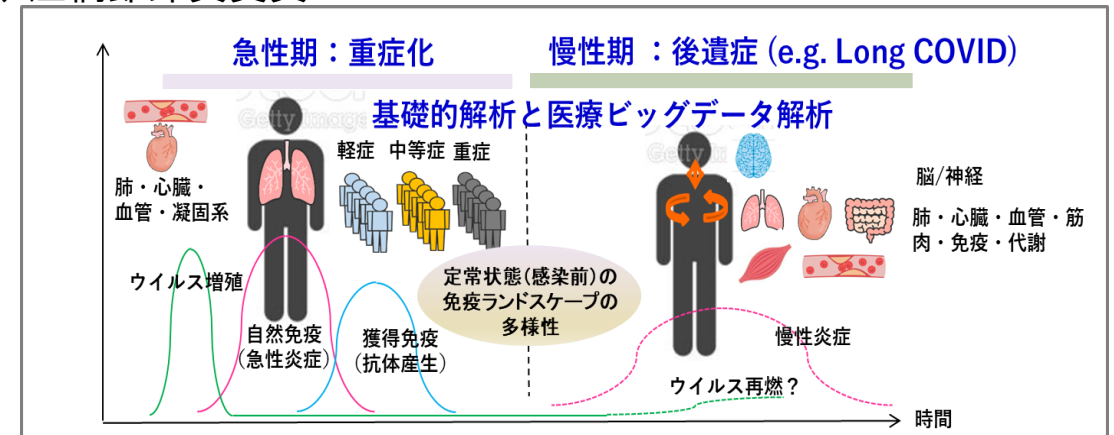
- 新型コロナ等のウイルス感染症の予防、ワクチン・感染症薬等の開発を加速する社会ニーズが高まっている。
本研究において、ウイルス感染ストレスに対する生体の応答(危険信号)を早期に発見し、未病の状態で早期に介入して感染症(重症化/フレイル等の後遺症)の発症を予防することは、国民の健康維持、社会参加寿命の延伸に寄与する。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 急性期の病態形成メカニズムの解明
 - ・ヒストンH2Bユビキチン化による急性病態のエピジェネティクス制御
 - ・臨床検体を用いたクロマチン構造と急性期病態との関連性
 - ・非感染検体を用いたシングルセル解析による免疫ランドスケープの多様性
- “Long COVID”に関する研究
 - ・臨床データ(12万人)を用いた後遺症調査
 - ・フレイル発症メカニズムの解明と予防法の開発
- 医療ビッグデータを用いたAI解析と機械学習オペレーションシステム(MLOps)
 - ・COVID-19の流行状況に対応した重症化予測AIモデルの開発
- 共同研究 18件、発表論文 32件(in press 1件)、日本薬理学会 江橋節郎賞受賞

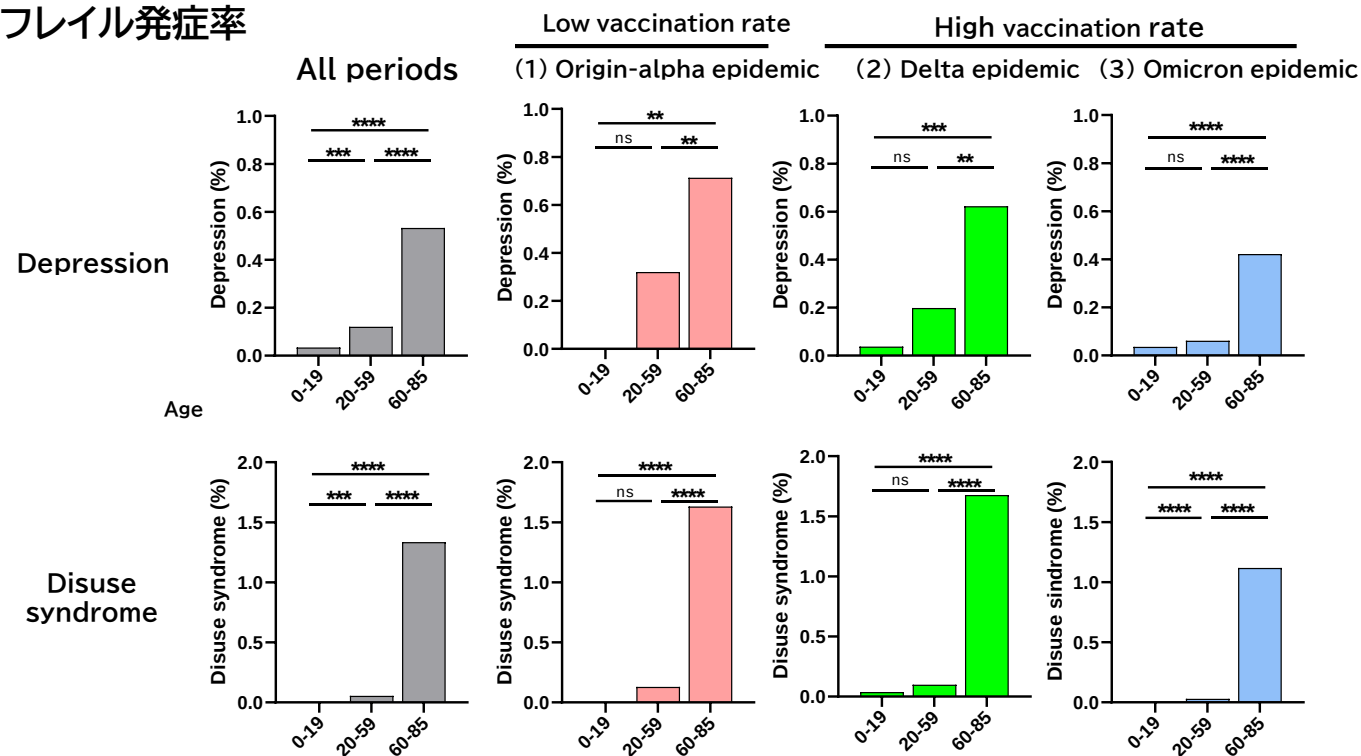
▶ ポイント

- CNOT4によるヒストンH2Bユビキチン化が抗ウイルス免疫に重要、新しいエピゲノム創薬標的の可能性
- Apelin-APJ系がCOVID-19後のフレイルの発症に関与、APJアゴニストが創薬標的になる可能性が示唆
- COVID-19の流行状況に対応した重症化予測AIモデルを開発、MLOpsのPoCを取得

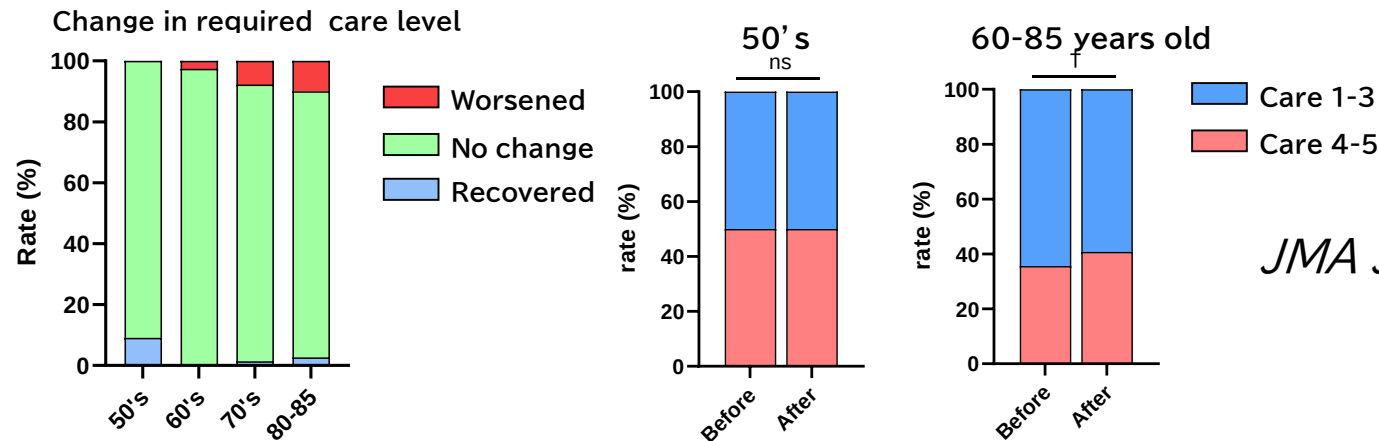


A-1 国内 Long COVID調査 (12万人)

年齢別うつ・フレイル発症率



介護状況



JMA Journal in press

▶ 背景・社会的意義等

- 新興・再興感染症が世界的な問題となっている昨今、有効でかつ安全なワクチンの開発が必要急務となっている。
- 超高齢社会に突入し、健康長寿社会の実現を目指す中、食事や腸内細菌などの腸内環境を介した免疫機能の制御と健康との関連が社会的にも大きく注目されている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

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

▶ ポイント

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

A-1 肥満・糖尿病を改善する可能性がある有用菌を発見し、作用メカニズムを解明！

報道解禁日：日本時間 8 月 18 日（木）午後 6 時



2022年8月15日

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

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

nature communications

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

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

Hosomi et al, Nat Commun (2022)

大麦はブラウティア菌を増やす食材？

BMC Nutrition

RESEARCH

Open Access

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

Tsubasa Matsuoka^{1,2,3*}, Koji Hosomi^{3†}, Jonguk Park^{4†}, Yuka Goto^{1,3}, Mao Nishimura^{1,3}, Satoko Maruyama^{1,3}, Haruka Murakami⁵, Kana Konishi⁵, Motohiko Miyachi⁵, Hitoshi Kawashima⁴, Kenji Mizuguchi^{4,6}, Toshiki Kobayashi¹, Hiroshi Yokomichi², Jun Kuniyawa^{3,7,8,9,10*} and Zentaro Yamagata^{2*}

Matsuoka et al, BMC Nutrition (2022)

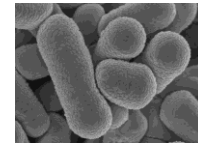
PRISMマイクロバイーム事業

日本人の腸内細菌解析

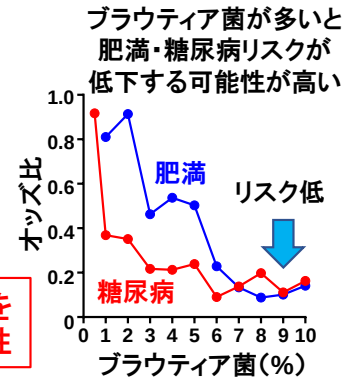
肥満、糖尿病患者と健康者の比較



ブラウティア菌

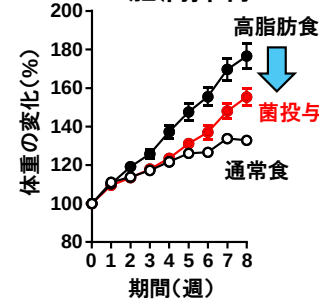


肥満や糖尿病を改善する可能性

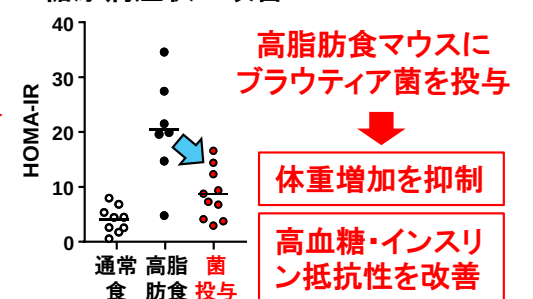


抗肥満・抗糖尿病効果をマウスモデルで検証

肥満抑制



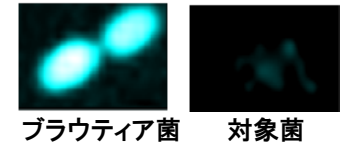
糖尿病症状の改善



作用メカニズム

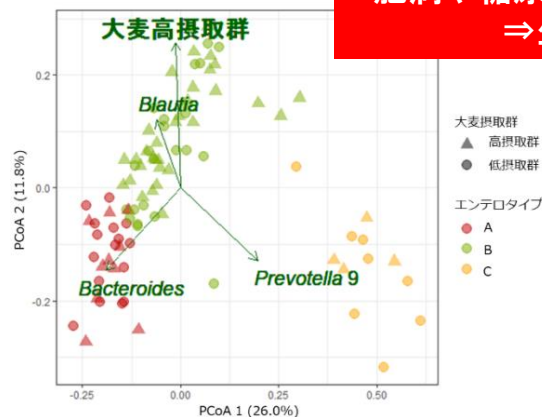


菌が産生する有用物質の同定



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

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



A-1 『インシリコデザインプロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

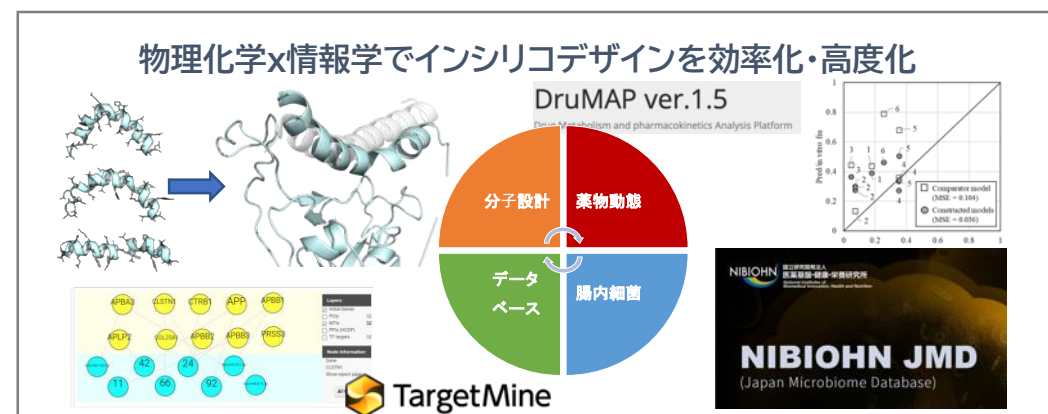
- データベース、AI、シミュレーション技術を融合し、創薬及び健康・栄養研究のDXと効率化に貢献
- 「創薬標的の枯渇」や「研究開発費」の課題に対して、分子シミュレーション技術を活用した論理的設計を推進
- データやAIモデル共有に基づく、産学官連携の推進
- 情報科学と生物学・化学との異分野融合的な学術基盤を構築

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 非天然中分子ペプチドをインシリコ構造解析技術により迅速に評価、新型コロナウイルス阻害剤開発に応用
- 薬物動態統合解析プラットフォーム(DruMAP)のデータ拡張と企業連携促進
- 腸内細菌データベース(NIBIOHN JMD)の公開と更新
- TargetMineデータウェアハウスの更新と可視化機能の追加

▶ ポイント

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

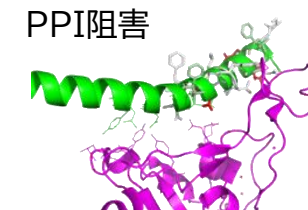
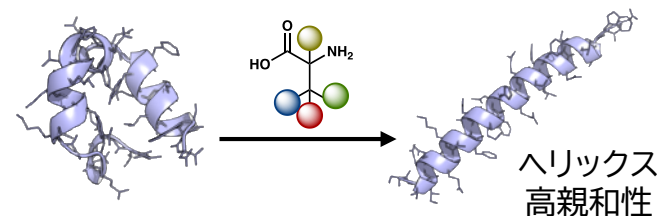


AMEDの創薬基盤推進研究事業

「非天然 α -アミノ酸を用いた中分子ペプチド医薬品創成」

代表: 矢崎亮(九州大学)

R3年度～R5年度



STIEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWN
EEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSGLGKGDFR
SALEEQLKTFLDKFMHELEDLLYQLAL

QAKTFADKAAHEAEDAAYQAA

DKAAHEAEDAAYQAA

DKFXHEXEDXXYQXX

DKFNHEXEDXXYQXX

DKFXHEXEDXFYQXX

QXKTFXDKFXHEXEDXFYQXX

QXKTFLDKFMHEXEDLXYQ

QXKTFLDKFMHEXEDLLYQ

QXKTFLDKFMHELEDLLYQ

QLKTFLDKFMHEXEDLXYQ

QLKTFLDKFMHEXEDLLYQ

QLKTFLDKFMHELEDLXYQ

候補配列の探索・絞り込み

X: 非天然導入位置
→ 多くの可能性

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

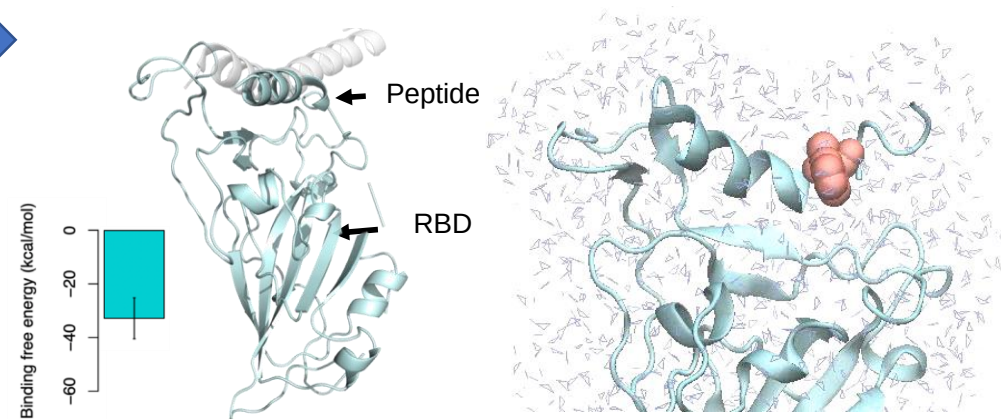
R5年度

In-silicoによる候補選定

合成数を3割程度まで軽減



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



MD計算により安定性を確認

▶ 背景・社会的意義等

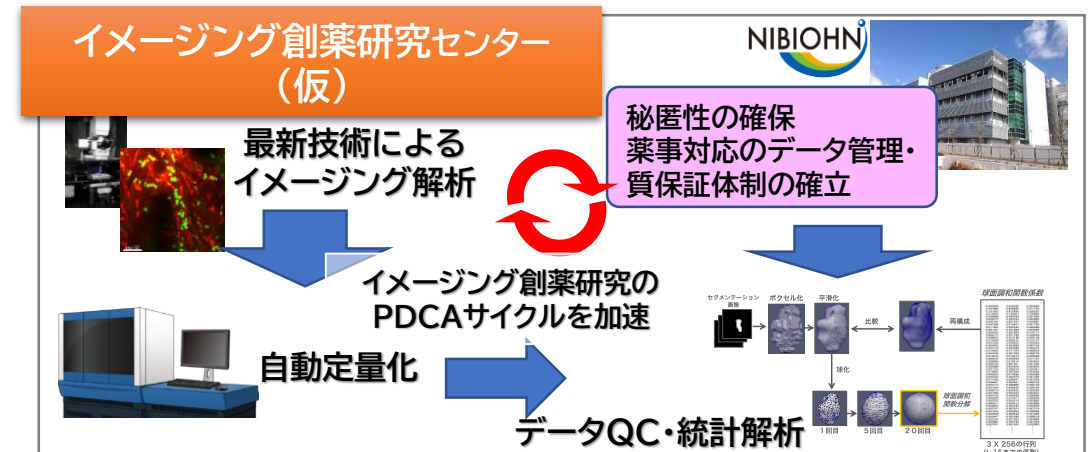
- 近年のバイオ医薬品開発は長足の進歩を遂げており、多くの疾患に対して多くのターゲットをもとに薬剤開発がなされているが、それらが実際に生体内でどのようにして薬効を発揮しているか不明な点が多く、これがより合理的な創薬開発プロセスの障害となっている。
- 本研究では、各薬剤のin vivoでの作用機序を明らかにすることで、より個別の病態に合致した薬剤選択や新規創薬開発が可能となることが期待される。

▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

- In vivoにおける新たな薬効評価系(標的分子・細胞の動態, DDS): 従来からの骨・関節炎における各種バイオ医薬品のin vivo評価系に加えて、肺・気道・肝臓・消化管・腎臓に関する各種疾患モデル・担癌モデルにおける生体イメージング系を確立し、各種疾患に対するバイオ医薬品のin vivo薬効評価を行う。また、CAR-T細胞や間葉系幹細胞のような細胞医薬品の評価系も構築する。
- In vivoで見ることで発見できる新規創薬ターゲットの同定: 通常の生理的な細胞とは異なる、病的組織内において見つけることが可能な種々の病原性細胞(特に病態形成マクロファージ)などの新規創薬標的の創出を行う(関節炎で病的骨破壊を行う“炎症性(悪玉)破骨細胞”や、肺線維症誘導大型のマクロファージ、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)誘導マクロファージなど)。

▶ ポイント

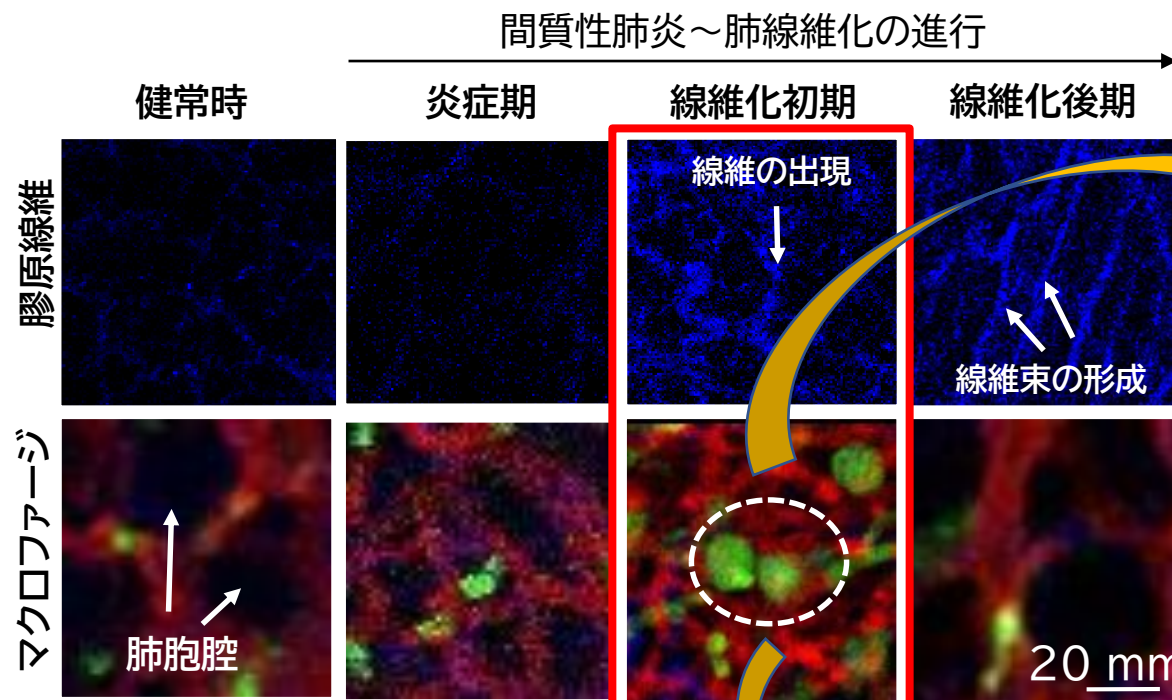
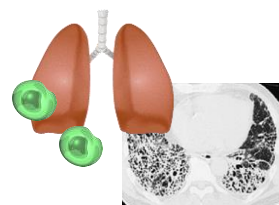
- 最先端の生体可視化技術を活かした創薬研究拠点
- バイオ医薬品(抗体・細胞など)のin vivo薬理作用評価
- 国内外の多数の製薬関連企業との共同研究が進行
- 創薬ツールとしての自動化・定量化を推進



② In vivoで見ることで発見できる新規創薬ターゲットの同定

令和4年度の成果

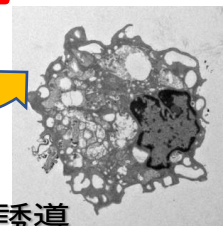
肺の線維化を誘導する新規病原性マクロファージを同定



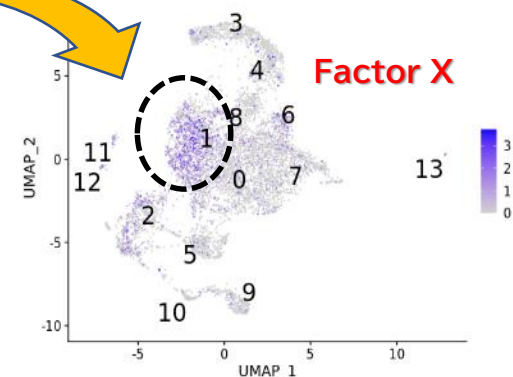
青色: 膠原線維 緑: LysM-EGFP 赤: 血管

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

肺線維化誘導
マクロファージ



肺線維化誘導マクロファージの
シングルセル解析



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

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

Kikuta et al., in preparation

A-1 『人工核酸スクリーニングプロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

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

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

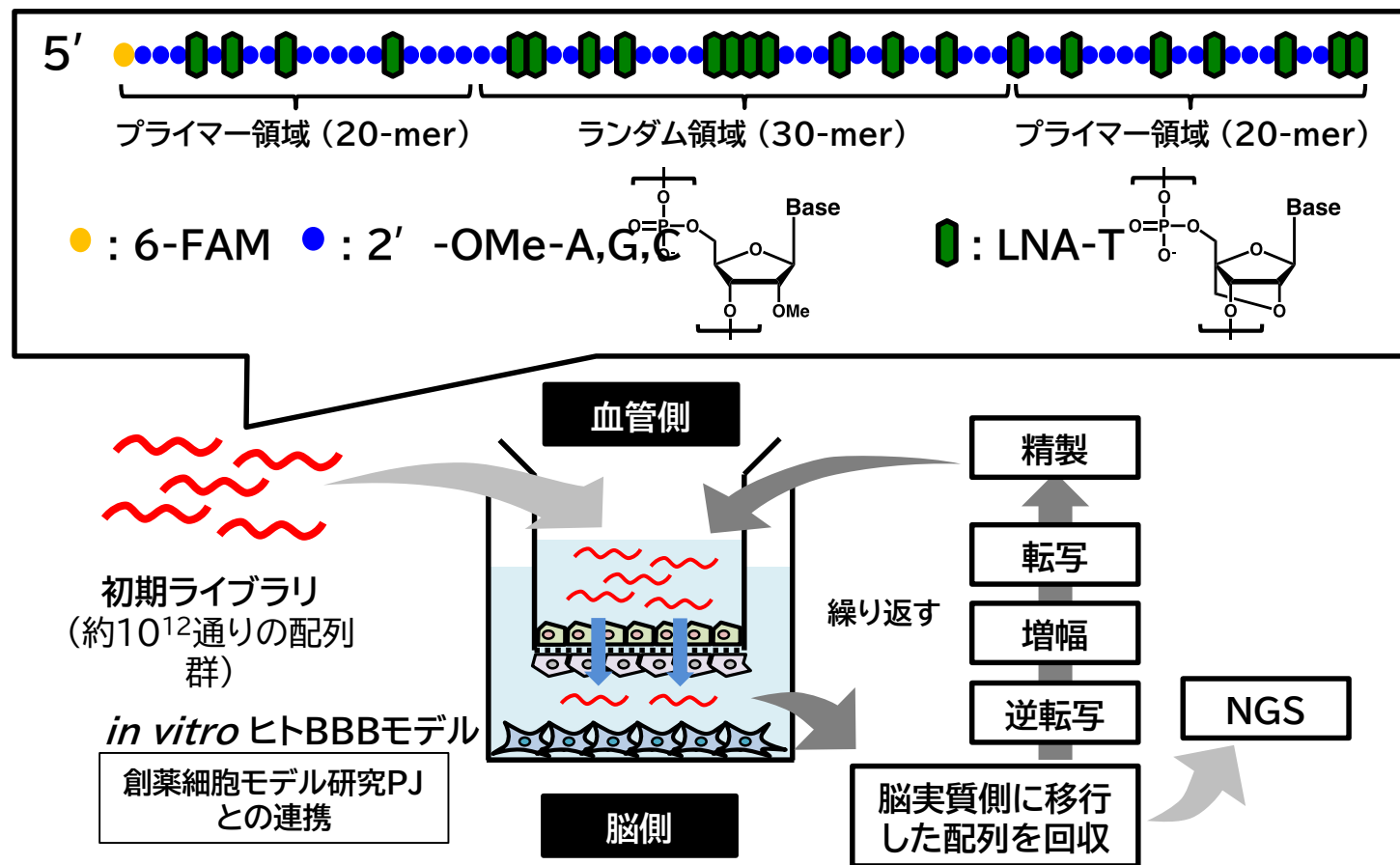
いずれの項目も当初計画を100%達成

- 胃がん腹膜播種治療を目指したアンチセンス核酸開発：非臨床試験を実施。
- ABDD創薬：濃度依存的かつ特異的にIL-6/IL-6R経路のシグナル伝達を阻害する低分子化合物を見出した。
- デリバリー：in vitroヒトBBBモデルに対する透過能が20倍以上向上した人工核酸アプタマーの創出に成功。
- 活動実績：48件の共同研究に取り組み、34種類の創薬標的に対する核酸の配列設計等を実施。

▶ ポイント

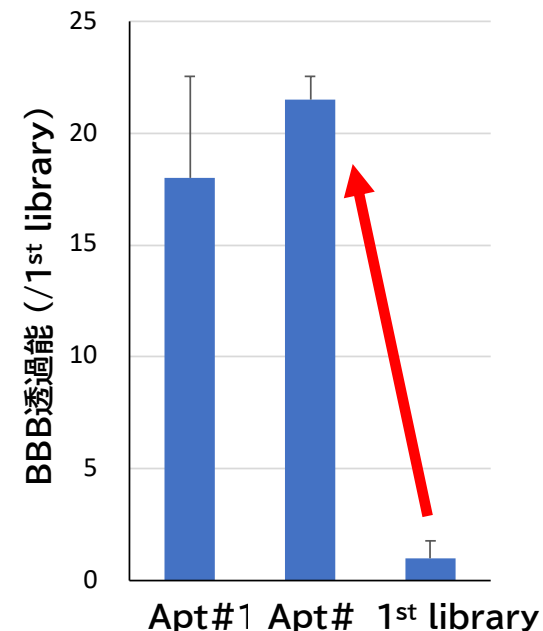
- 独自の配列設計プラットフォーム：高活性かつ低毒性のアンチセンス核酸を迅速かつ高確度で設計可能。
- 独自の核酸合成酵素(改変ポリメラーゼ)：生体内安定性等を向上させた人工核酸を酵素的に合成可能。

A-1 ヒトBBBモデル透過アプタマーの開発



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

BBB透過能の評価結果



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

A-1 『バイオ創薬プロジェクト/先進バイオ医薬品プロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

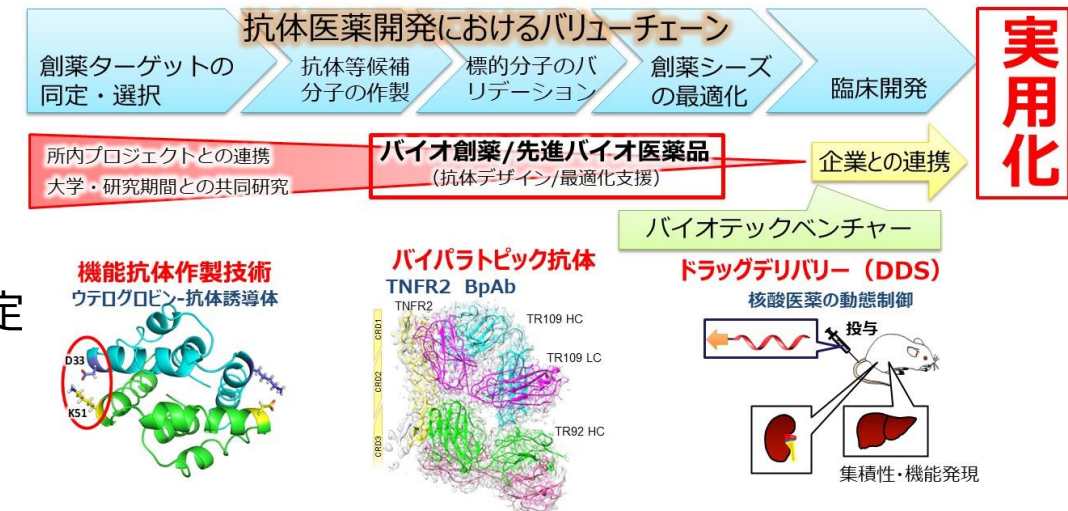
- 抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品は、極めて重要なモダリティであり今後の成長が期待される領域である。
- 医薬品の開発においては、技術面・知財面での先進性が極めて重要であることから、実用化に向けた新規技術の開発を加速し、臨床的にも応用可能なバイオ医薬品のシーズに繋がる成果を必要としている。
- 本プロジェクトでは、バイオ医薬品の開発に関わる基盤的研究、特にタンパク質工学/抗体工学/合成化学を活用した新規モダリティの開発に資する技術を開発することを目的とする。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

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

▶ ポイント

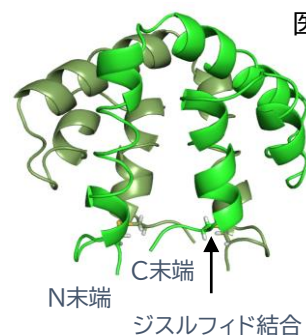
- ウテログロビンベースの小分子化二重特異性抗体の作製に成功
- 脳へのドラッグデリバリーを可能にする化合物の発見
(特許出願、企業とのMTA締結)
- TNFR2への結合可能なバイパルトピック抗体の結合部位の同定
(企業導出→海外大手製薬企業とのMTA締結中)
- 抗体-化合物を用いた新規モダリティの開発を継続



A-1 抗体医薬品開発に向けた新規モダリティ分子の創製

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

ウテログロビン(UG)



医薬品応用に有望な種々の性質

分子量16kDaの低分子量

phase studyにも利用された安全性の高い分子

高い安定性・低分解性

N末側融合による立体障害が生じない

N末端

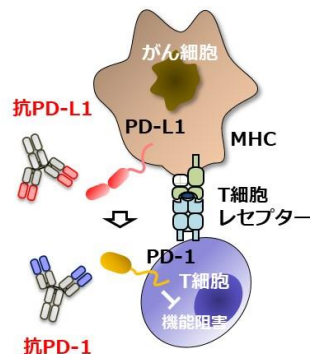
C末端

ジスフィド結合



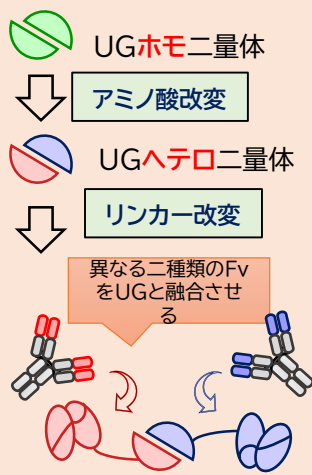
独自にヒト由来ウテログロビン分子の結晶構造解析を実施済
→現在、論文投稿中

モデルとして抗PD1/PD-L1抗体を用いた低分子二重特性抗体を創出



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

構築

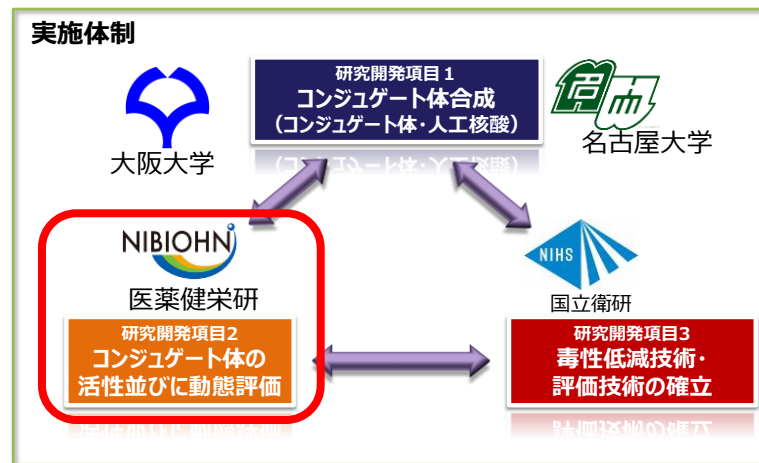


二重特異性抗体

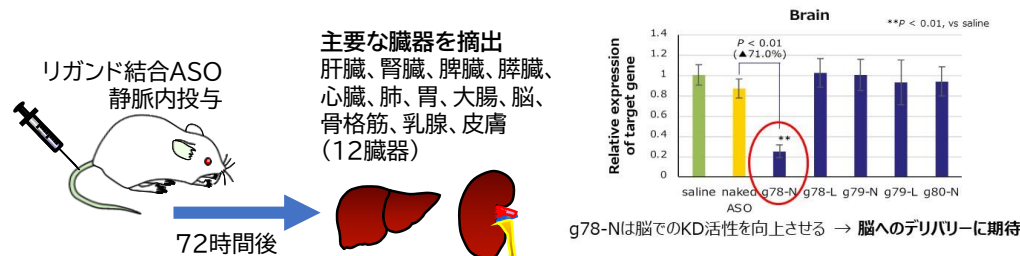
評価

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

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



バイオ創薬での取組み→In vivo活性評価



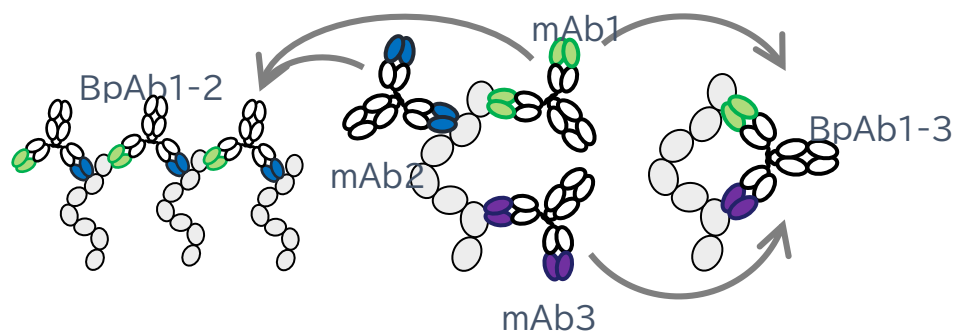
- 計52種類のASOコンjugateの体内動態を検討
- 脳デリバリー可能な低分子化合物の構造学的特徴を解明

A-1 抗TNFR2 バイパルトピック抗体開発

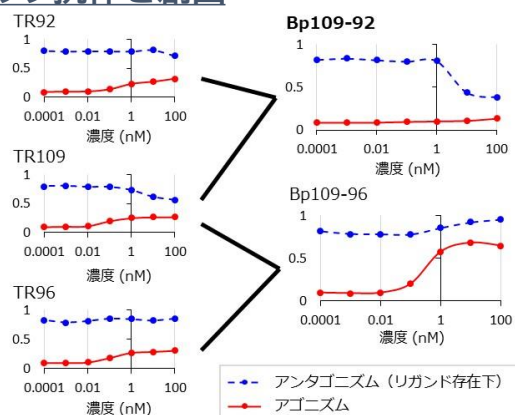
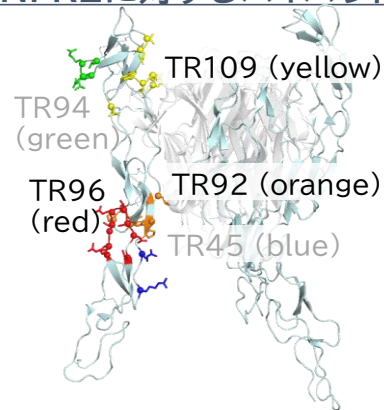
バイパルトピック抗体のパネル化による機能的人工抗体の探索デザインの高度化(AMED創薬基盤推進研究事業)

● バイパルトピック抗体(BpAb)とは

抗原分子の2つの異なるエピトープに結合する人工抗体

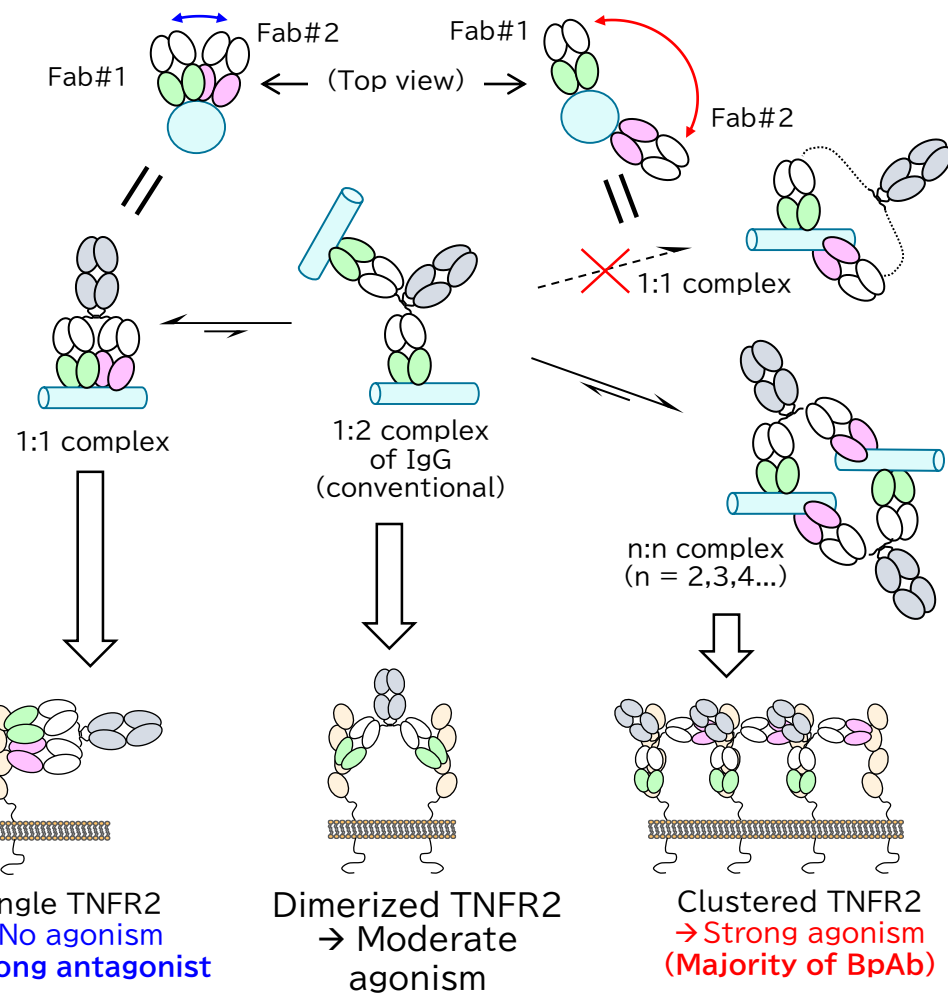


TNFR2に対するバイパルトピック抗体を創出



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

Epitope pairs for BpAb design



リンカー改変で強いアゴニストを
アンタゴニストに変換しうる

A-1 『抗体デザインプロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

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

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

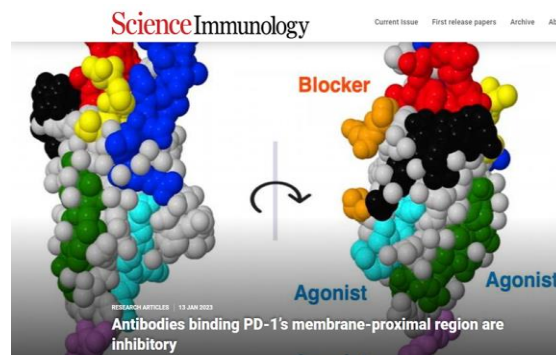
- 新規機能を有する抗PD-1アゴニスト抗体の創製に成功(情報公開)ー新たな自己免疫疾患治療抗体開発へー

ポイント

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

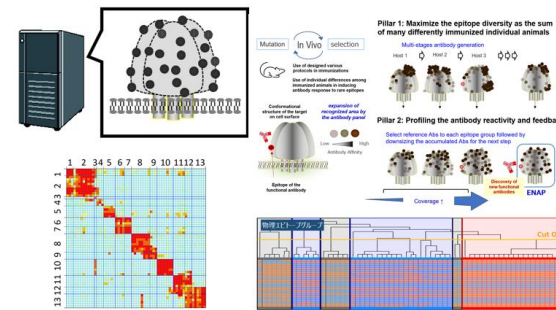
神戸医療産業都市推進機構(理事長: 本庶佑ーPD-1発見者、ノーベル賞受賞)とMeiji Seikaファルマとの共同研究

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



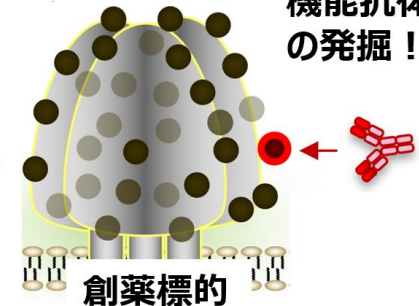
Sci Immunol 8, eadd4947.

創薬デザイン研究センター 独自技術 エピトープ均質化抗体パネル(ENAP)



R4年度特許登録

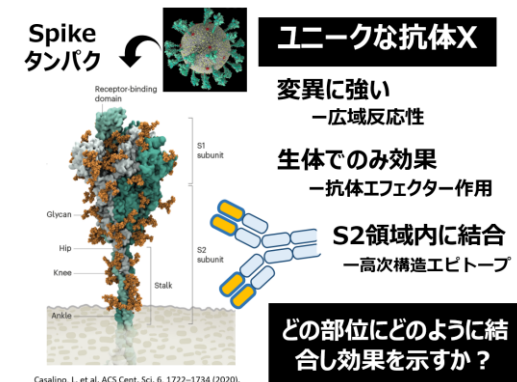
機能抗体
の発掘!



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

ポイント

- 【変異に強い新規機序】ウイルス感染後の細胞を標的に、抗体依存性細胞障害活性を追求→変異が起こりにくいスパイク領域S2を探索→オミクロンを含む変異株や動物類縁コロナウイルスに対しても反応する新規抗体エピトープを同定
- 塩野義製薬などとの共同研究(最適化抗体について特許出願)
- 【将来への備え】基盤研独自の最も交差反応性の高い新規抗体の取得
- 得られた抗体はアルファコロナにも幅広く反応し、将来の類縁コロナのパンデミックに備える抗体となる
- 新たな治療薬やワクチン開発につながる



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

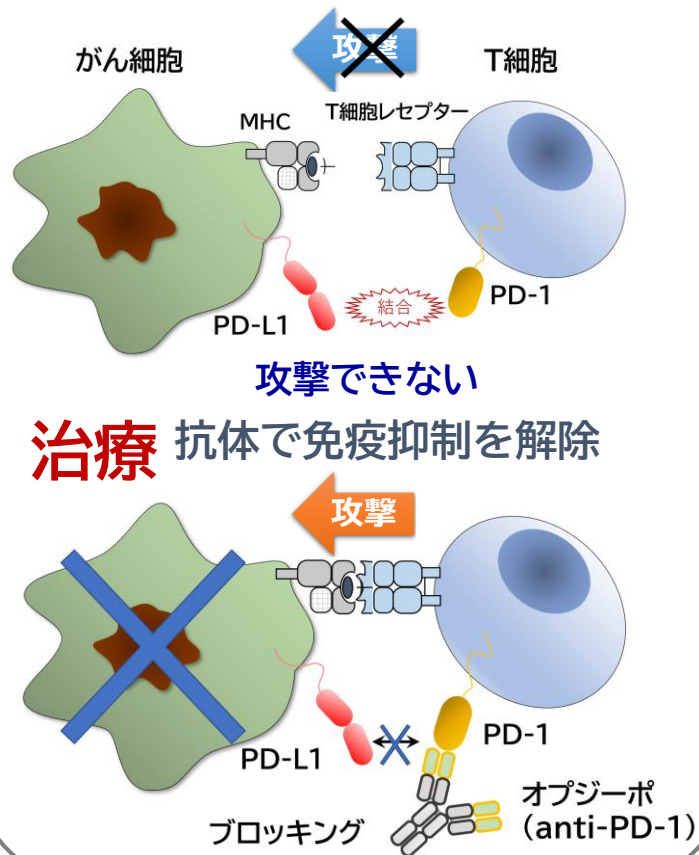
A-1 新規機能を有する抗PD-1アゴニスト抗体の創製に成功(情報公開)

—新たな自己免疫疾患治療抗体開発へ—

—独自技術で抗PD-1抗体エピトープ位置と抗体機能の機能との相関を証明—

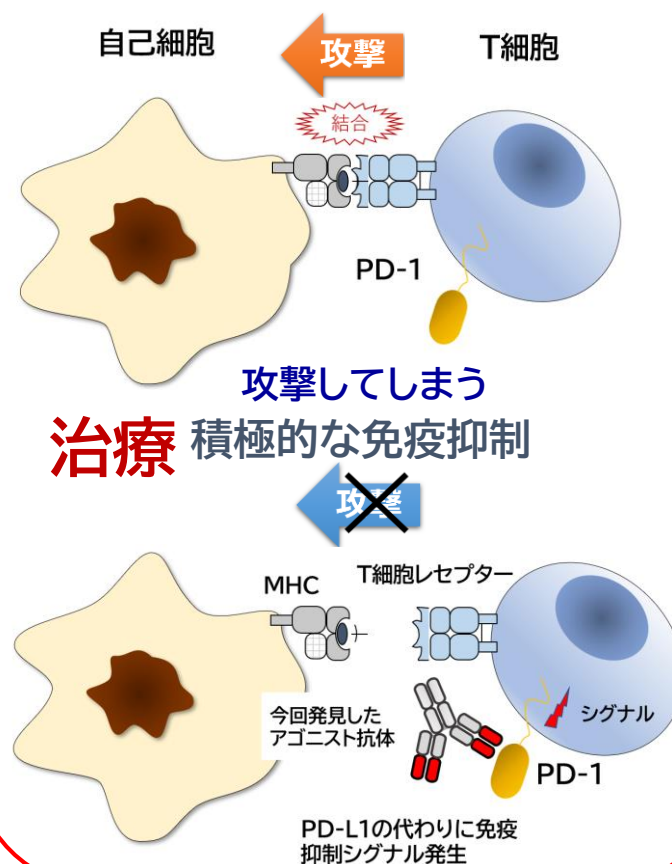
今までのブロッキング抗体

がん治療目的



今回創成したアゴニスト抗体

自己免疫疾患治療目的

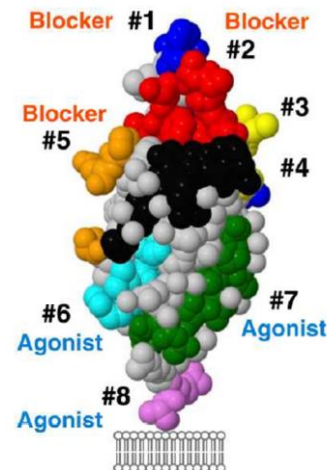


Kensuke Suzuki, Masaki Tajima, Yosuke Tokumaru, Yuya Oshiro, Satoshi Nagata, Haruhiko Kamada, Miho Kihara, Kohei Nakano, Tasuku Honjo, Akio Ohta.

Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane proximal region are PD-1 agonists that can downregulate inflammatory diseases.

SCIENCE IMMUNOLOGY 8, no. 79 (Jan 13 2023): eadd4947. 2023

PD-1



基盤研技術: エピトープ均質化抗体パルによる解析

エピトープが細胞膜から遠い = ブロッキング抗体

エピトープが細胞膜に近い = アゴニスト抗体

新治療につながる、エピトープ位置による抗体機能の逆転を発見

Part 2

医薬品等に関する事項 (生物資源に係る研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

- (1) 創薬資源に係る研究及び支援
- (2) 薬用植物に係る研究及び支援
- (3) 霊長類に係る研究及び支援

評価結果 A

I 中長期目標の内容

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

目標は「①共同研究件数31件以上」「②特許出願件数10件以上」「③査読付き論文発表件数49報以上」「④学会発表件数123回以上」「⑤外部資金獲得件数26件以上」「⑥資源の提供者数3350件以上」であり、前中期目標・計画期間中(7年間)の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和4年度		R5年度	R6年度	R7年度	R8年度	R9年度	R10年度
		実績値	達成度						
2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援 (1)創薬資源に係る研究及び支援 (2)薬用植物に係る研究及び支援 (3)霊長類に係る研究及び支援	①共同研究実施件数 (目標値:31件以上)	57件	184%						
	②特許出願件数 (目標値:10件以上)	13件	130%						
	③査読付き論文発表件数 (目標値:49報以上)	40報	82%						
	④学会発表件数 (目標値:123 回以上)	111回	90%						
	⑤外部資金獲得件数 (目標値:26 件以上)	42件	162%						
	⑥資源の提供者数 (目標値:3350件以上)	3915件	117%						

要因分析(実績値/目標値が120%以上又は80%未満)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
①共同研究実施件数 (目標値:31件以上)	②アカデミア、企業との情報交換及び共同研究実施に積極的に取り組んだことによる。
②特許出願件数 (目標値:10件以上)	②企業との共同研究の増加により、共同での特許出願等が増加したことによる。
⑤外部資金獲得件数 (目標値:26件以上)	②アカデミア、企業との情報交換及び共同研究実施に積極的に取り組んだことによる。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
細胞資源について過去最高の資源提供を実施	細胞資源の収集・維持管理、提供等について、新規凍結技術開発等による保存、供給体制構築を図るなど、迅速・確実な細胞資源の提供体制を構築することにより、設定した各数値目標を達成(寄託細胞65株、資源化細胞46、年間供給数6,524試料)。なお、年間供給数としては過去最高となり、研究の活性化に大きく寄与しているものと評価している。 また、世界のバンクに登録されている細胞をはじめ、論文発表された細胞株の情報を総合的検索できるサイト「細胞検索のひろば」を準備し、運用を開始した。
霊長類を用いたヒト白血病ウイルス HTLV-1感染モデル動物の確立に世界で初めて成功	日本は HTLV-1 の感染者(キャリア)数は先進国の中で最も多い中、HTLV-1 感染に対する予防法や効果的な治療法は開発されていない。今般、HTLV-1 をカニクイザルに安定的に感染させることに世界で初めて成功し、感染をシミュレーションできる適切な動物モデルを樹立した。本件は、当該感染症の複雑な病態の理解を深めるとともに、応用面では予防法・治療法開発研究の加速に大きく貢献することが期待できる重要な成果である。
抗IL-8抗体を用いた子宮内膜症の炎症と線維化改善に関する産官学での非臨床試験の成果	子宮内膜症について、サルを用いた非臨床試験において抗IL-8抗体が炎症と線維化を改善することを製薬企業との共同研究で明らかにした。当疾患は対症療法が標準治療であるアンメットメディカルニーズの高い疾患であり、本件は論文発表に加え、各種報道も行われており、実用化に向けた過程を進んでいる。

▶ 背景・社会的意義等

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

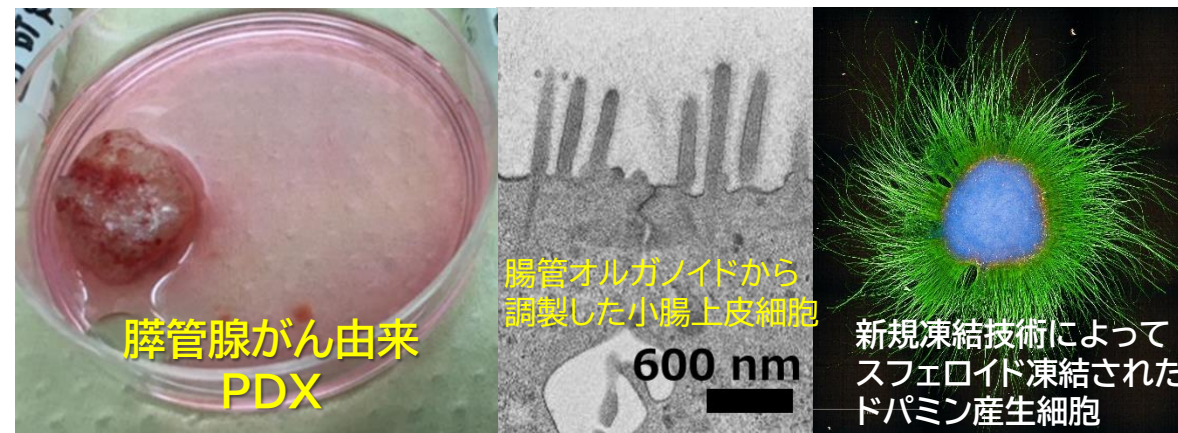
創薬資源の提供を通じて迅速・確実な創薬研究等の実施を支援する

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

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

▶ ポイント

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



生物資源の収集・維持管理に関する業績

- ・日本人由来希少癌細胞
- ・発光癌細胞
- ・ウイルス感受性細胞 等

創薬支援を実現する細胞資源の収集を実施

世界最高水準の品質管理検査を実施した細胞の提供

安心して使用できる細胞資源の提供

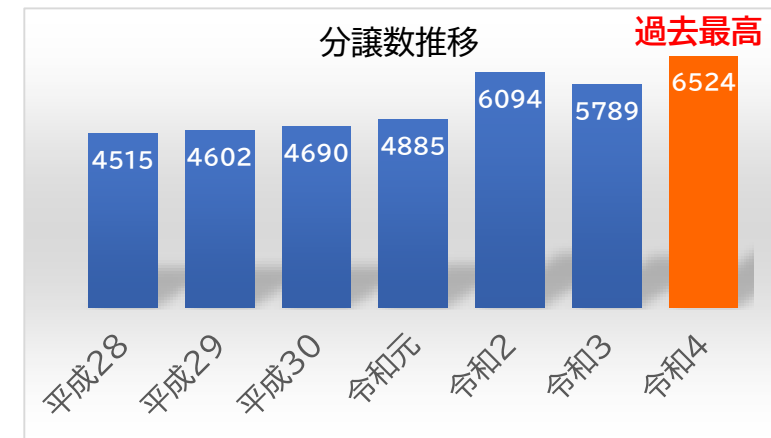
年度	寄託細胞数	登録細胞数
平成28	43	93
平成29	73	56
平成30	106	40
令和元	47	42
令和2	88	40
令和3	66	44
令和4	65	46
合計	488	361

生物資源の提供等に関する業績

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

新規利用者・リピート利用者の獲得

細胞資源の分譲数増加



<細胞情報検索サイト>

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

検索方法

・細胞名、登録番号、由来組織など

○ PubMed ID (論文で使用された細胞を検索することが可能)

細胞を利用したいと思った時にこのサイトを活用できる

JCRB細胞バンクの利活用促進に繋がる情報検索サイト



ここで検索すれば細胞は見つかる！

A-2 『薬用植物資源研究センター・薬用植物スクリーニングプロジェクト』

▶ 背景・社会的意義等

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

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題（いずれも達成度は100%）

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

▶ ポイント

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



A-2 『薬用植物資源研究センター・薬用植物スクリーニングプロジェクト』

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



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

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



乾姜

★ ウラルカンゾウ新品種‘SUPACOR’の社会実装化

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



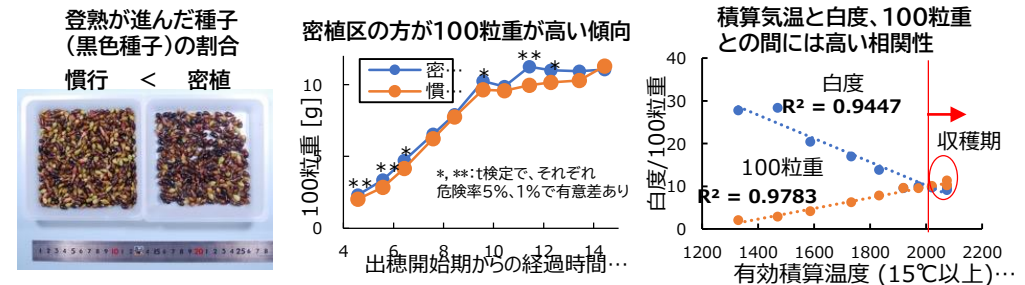
★ ハトムギ品種「北のはと」(2007年登録)の産地支援

- 寒冷地での栽培に適した、もち性極早生品種
- 国産生薬(株)と栽培実施許諾契約締結
- 北海道土別市、剣淵町および八雲町で生産栽培
- 大手流通メーカー、化粧品メーカー等に出荷
- 2022年 作付け面積 22ha、収穫量 48t
- 栽培用種子1,900kgを有償分譲
- 2022年8月 生産地で栽培指導



★ 寒冷地に適したハトムギ「北のはと」栽培技術の開発

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



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

A-2 『薬用植物資源研究センター・薬用植物スクリーニングプロジェクト』

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

現在基盤研内で進めている活性化化合物探索

● 上皮間葉転換誘導細胞増殖抑制化合物の探索(基盤研)

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



ウコン根茎



ヨツバヒヨドリ



ガンクビソウ

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

現在進めている活性化化合物探索での共同研究

● 超多剤耐性結核菌に対し有効な化合物の探索(順天堂大)

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



ストローブマツ

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

- ✓ 現在活性評価を行っている。

● アフリカ豚熱ウイルスに対する抗ウイルス活性成分の探索(農研機構)

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



トウセンダン果実

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

● 抗エンテロウイルス活性化化合物の探索(感染研)

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



マルバダイオウ
ルバーブと呼ばれ、欧米では
葉柄を食用として用いる。

● SARS-CoV-2感染阻害剤の探索(感染研)

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

▶ 背景・社会的意義等

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

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

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

SPF個体数の推移

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

生産頭数と供給頭数

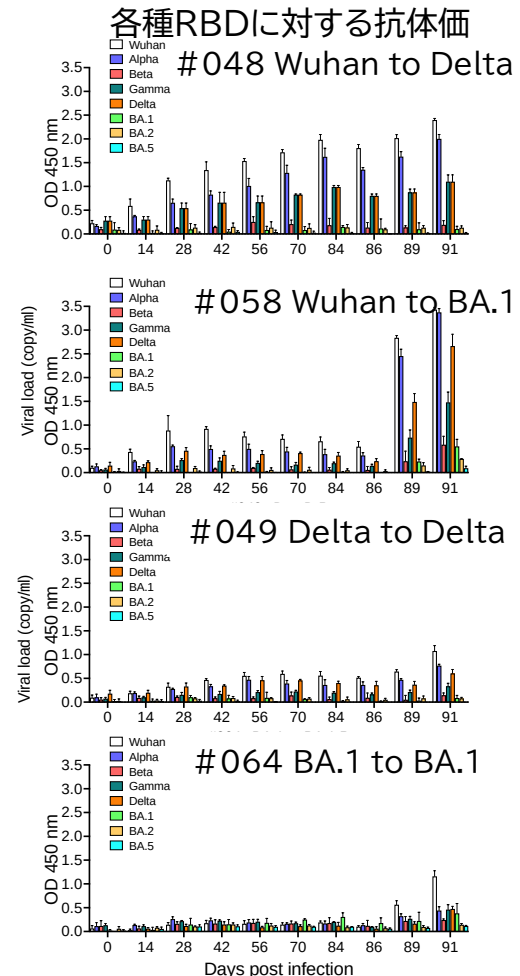
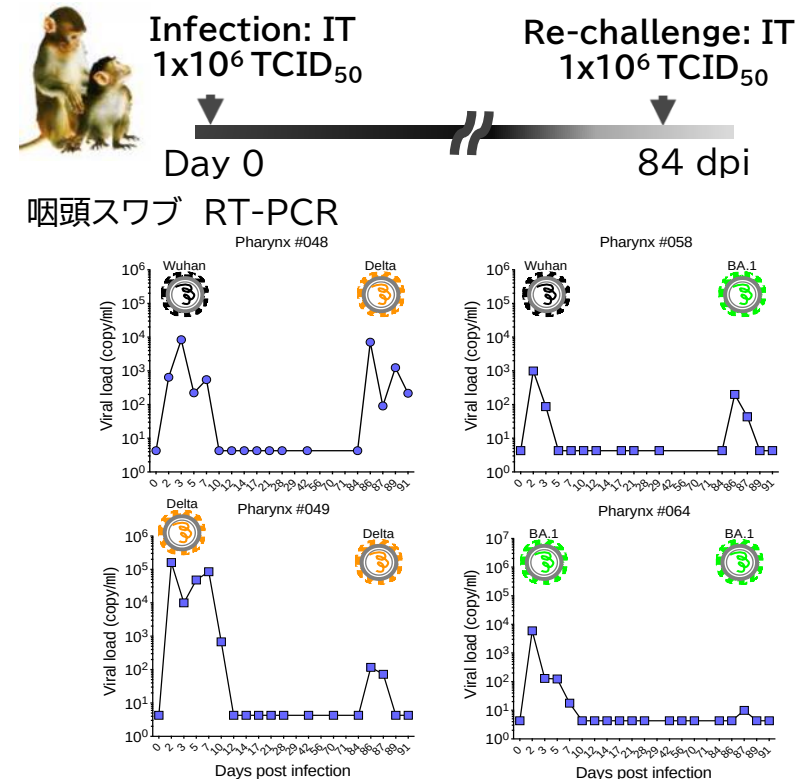
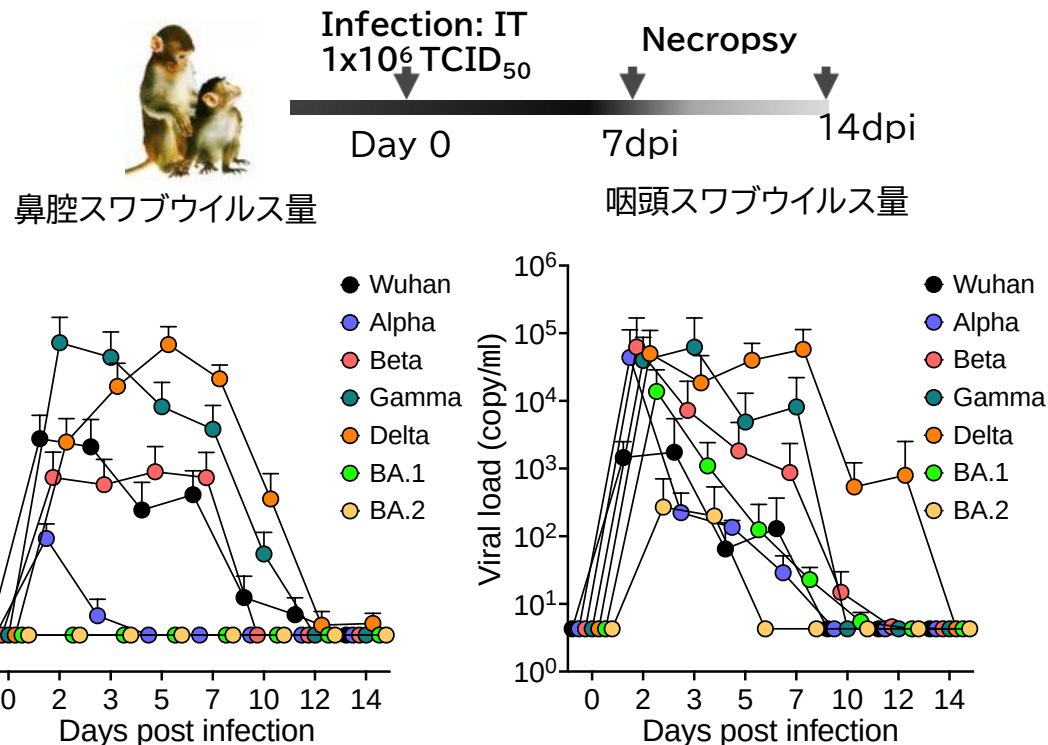
	区分	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度
生産頭数		219	214	210	222	211	189
供給頭数	正常ザル	187	143	196	163	154	206
	特殊ザル*	24	15	4	10	10	2
	計	211	158	200	173	164	208

* 特殊ザル:妊娠個体、胎児、高齢、新生児、黄斑変性、心疾患、糖尿病など

A-2 SARS-CoV-2感染カニクイザルモデルを用いた変異株と再感染の検討

【概要】

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



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

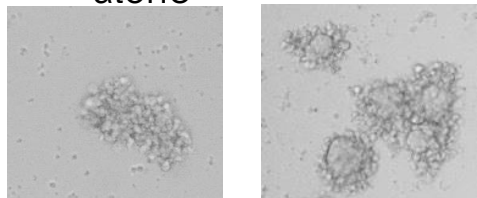
A-2 HTLV-1感染カニクイザルモデルの確立と感染予防法の検討

【概要】

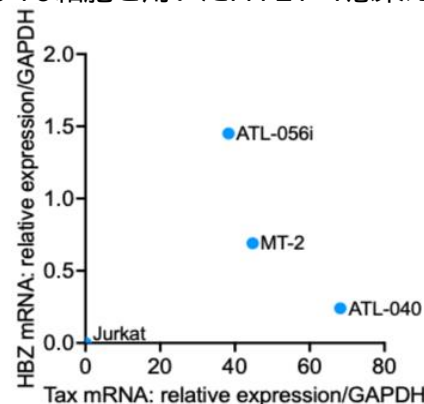
○In vitroにて高い形質転換能を有するATL-040細胞を用いることで、これまで作製が困難であったHTLV-1感染カニクイザルモデルの確立に成功した (*Urano et al., JVI. 2022*)。そこで、このHTLV-1感染カニクイザルを用いて中和抗体の受動免疫による感染予防効果を検証するとともに、垂直感染モデルの検討を進めている。

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

Syncytium formation
by ATL-040 cells
alone with Jurkat cells



Urano et al., JVI. 2022



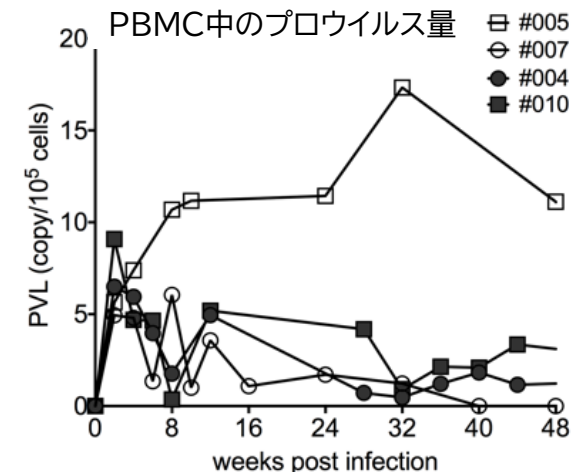
確立したHTLV-1感染サルモデル



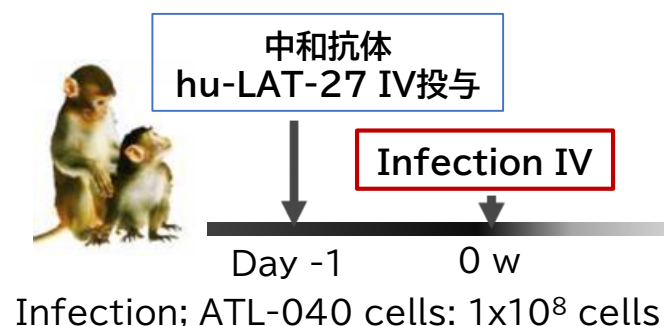
カニクイザル

HTLV-1感染: 静脈内接種
ATL-040 cells: 1×10^8 cells

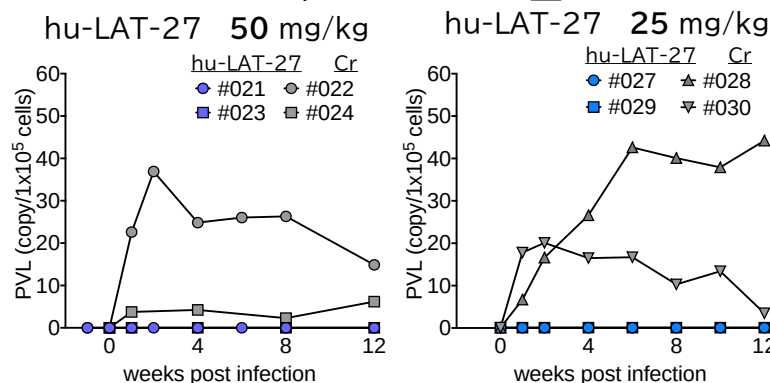
0w 2w 4w



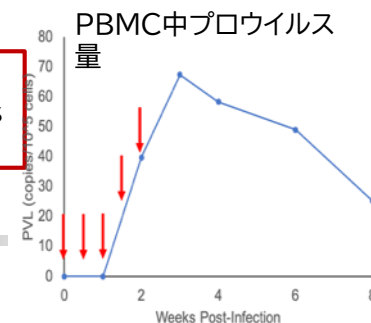
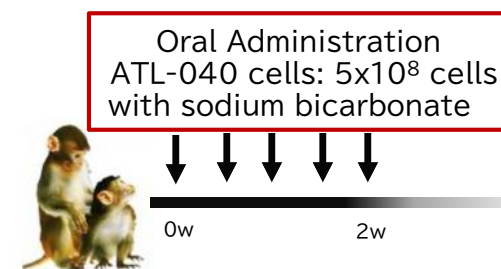
感染予防効果評価スケジュール



PBMC中のプロウイルス量



経口投与感染モデルの検討



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

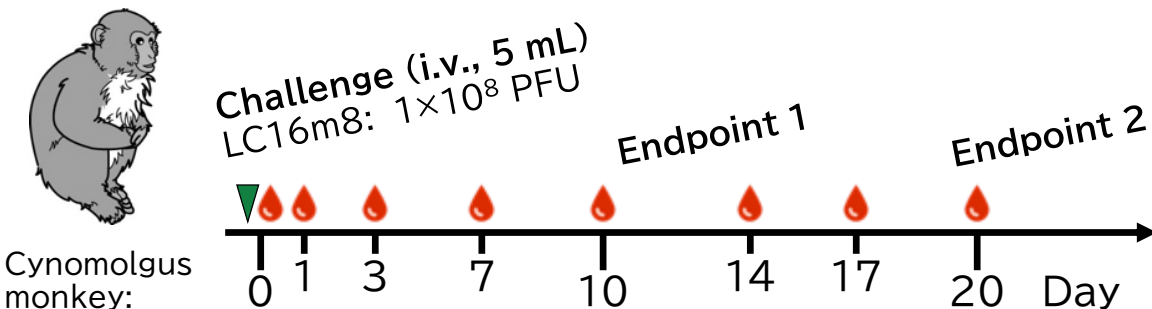
A-2 サル痘感染カニクイザルモデルの樹立を目指した検討

【概要】

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

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

プロトコル

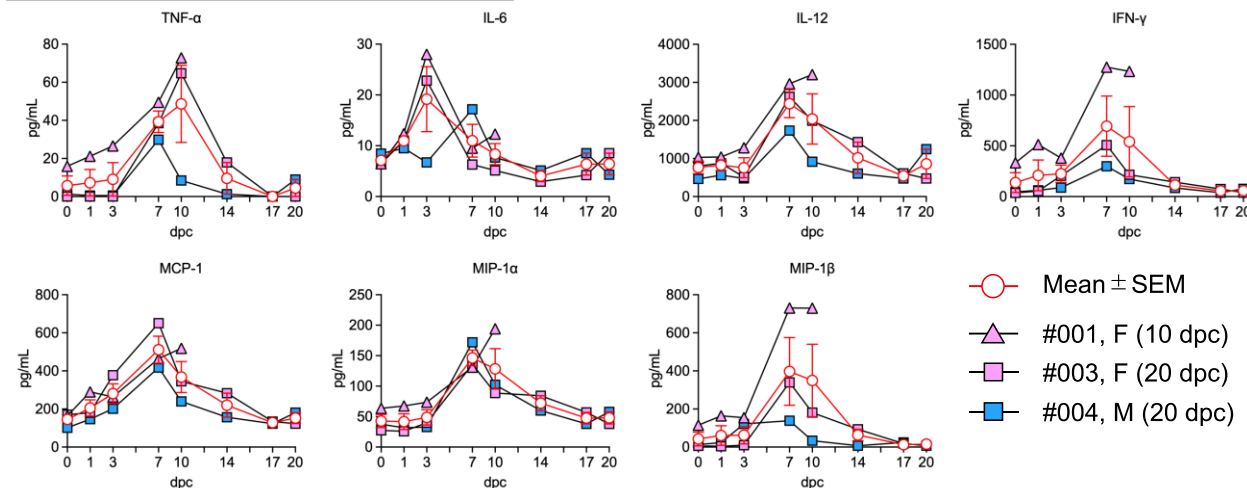


結果1: 全てのサルが皮膚病変（丘疹）を発症



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

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



まとめ

- LC16m8投与3~10日後にかけて皮膚症状が全身に認められた。
- 感染20日後に皮膚症状は治癒していたが、感染20日後の皮膚からでもOPXV遺伝子が検出できた。
- 臓器の各生検組織中からOPXV遺伝子は検出されなかった。一方で、消化管からOPXV遺伝子が検出される個体がいた。
- いずれの個体においても急性の炎症応答が認められており、EDTA-Plasma中の炎症性サイトカインの上昇が認められた。

Plan

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

【背景】

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

【方法】

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

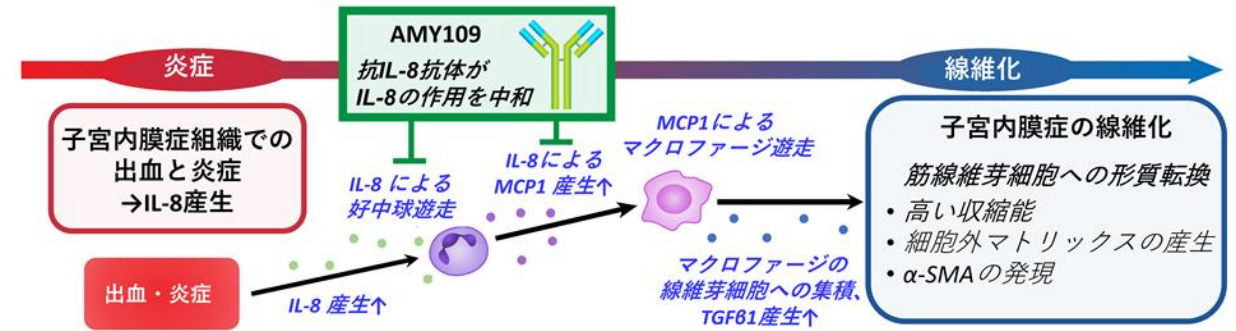


図 子宮内膜症の病態と抗IL-8抗体の作用部位

【結果】

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

医薬品等に関する事項 (医薬品等の開発振興)

A. 医薬品等に関する事項

3. 医薬品等の開発振興

- (1) 希少疾病用医薬品等・特定用途医薬品等開発振興事業
- (2) 特例業務及び承継事業等
- (3) 特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する
助成等の安定供給確保支援業務

評価結果 A

I 中長期目標の内容

当該業務は、国内外の最新の技術動向等を的確に把握するとともに、公的試験研究機関、大学、民間企業等と連携を図り、希少疾病用医薬品等を始めとした医薬品等の開発を一層促進することが必要である。また、国民の生存に必要不可欠又は広く国民生活・経済活動が依拠する重要な物資であって、当該物資又はその生産に必要な原材料等を外部に過度に依存し又は依存するおそれがあるものについて、外部からの行為により国家及び国民の安全を害する事態を未然に防止するため、安定供給確保を図ることが特に必要な物資(以下「特定重要物資」という。)を指定し、当該物資の安定供給確保に取り組む事業者を支援することとしている。このような観点から、医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発を促進するため、「希少疾病用医薬品等・特定用途医薬品等開発振興事業」「特例業務及び承継事業等」「特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援業務」の事業を実施する。

定量目標は、前中期目標・計画期間中(7年間)の概ね平均値として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	R4(年度)		R5年度	R6年度	R7年度	R8年度	R9年度	R10年度
		実績値	達成度						
3. 医薬品等の開発振興 (1)希少疾病用医薬品等・特定用途医薬品等開発振興事業 (2)特例業務及び承継事業等 (3)特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援業務	製造販売承認申請数 新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合(目標値 1/2)	5/8(件)	125%						
	【参考値】累積の達成	5/8(件)	125%						

要因分析(実績値/目標値が120%以上又は80%未満)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%以上又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1/2	② 助成金申請時のヒアリング調査及び年度途中の進捗調査における、承認申請に向けた効果的な指導・助言が功を奏した。 ③ 令和4年度においては、5品目中3品目は国内外において既承認薬であり、国内第Ⅲ相試験の開発後期に指定され、助成金交付申請がなされた品目であった。また、5品目中1品目においては国内新規開発品目の再生医療等製品であったが、上記同様に、指定された段階で既に国内第Ⅲ相試験の開発後期であった。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
申請品目における開発を支援し、承認申請遅延を防止するための取組	プログラムオフィサー等が申請時にヒアリングを行い、その後、書面及び実地により研究開発の進捗状況等を詳細に把握し、開発の助言を行うとともに遅滞なく製造販売承認申請に至るよう真摯に高度な指導・助言を行った。実際に企業の方より、ヒアリング等の際にプログラムオフィサーから非常に有用なコメントがあった、という意見が届いている。
前中長期計画期間中における平均達成度を上回る結果	前中長期計画における指標は「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」であり、前目標に照らし合わせた場合の達成率は187.5%である。前中長期計画期間中(7年間)の平均達成度は158%であり、それを上回る結果であった。
特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援業務	特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者に対する助成等の安定供給確保支援業務について、厚生労働省と緊密に連携し基金の造成及び助成金の管理体制の整備をスキームにそって遂行した。

参考指標

指定番号	指定を受けた者／名称	指定を受けた効能・効果又は性能	承認日
(R2薬) 第455号	キッセイ薬品工業(株)Fostamatinib	慢性特発性血小板減少性紫斑病	R4.12.23
(26薬) 第338号	武田薬品工業(株) icatibant	遺伝性血管性浮腫の急性発作	R4.8.24
(R2薬) 第481号	(株)レクメド コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	R5.3.27
(R2薬) 第491号	ノーベルファーマ(株) シロリムス	難治性脈管腫瘍・脈管奇形	R3.9.27
(R2再) 第20号	ひろさきLI(株) TR9	角膜上皮幹細胞疲弊症	R4.1.20

希少疾病用医薬品等開発振興事業の令和4年度の主な実績

- ① 助成品目数 11品目
(希少疾病用医薬品:新規2、継続9 希少疾病用再生医療等製品:新規0、継続1)
- ② 助成総額(予算額) 568,641千円
- ③ 説明会開催数 2回(4月、10月)
- ④ 個別相談会開催数 4回(5月、7月、10-11月、3月)
- ⑤ 税額控除認定品目数 4品目
- ⑥ プログラムオフィサー(PO)によるヒアリング 11品目
(Web:新規2品目 継続8品目、書面:継続1品目)
- ⑦ POによる実地(R4はWeb等で代替)での開発状況調査 10品目
(Web:新規2品目 継続2品目、書面:継続6品目)
(省略: 1品目(承認申請に至ったため))

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

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

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

Part 4

健康と栄養に関する事項 (国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出 する基盤的・開発的研究に関する事項)

B. 健康と栄養に関する事項

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

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

評価結果 A

I 中長期目標の内容

当該業務は、健康日本21(第二次)、健康・医療戦略、食育推進基本計画等の政策目標の達成等に資することを目的として、国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究、栄養・食生活に関する指針作成、社会実装及び政策提言に向けた研究、栄養と身体活動に関するWHO協力センターに指定されている本研究所の国際的機能を活かして国際協力事業の展開及び共同研究を行うこと、法律で定められている事業等に取り組むものである。目標は前中期目標・計画期間中(7年間)の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和4年度		R5年度	R6年度	R7年度	R8年度	R9年度	R10年度
		実績値	達成度						
1. 国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究に関する事項 (1) 栄養・食生活及び身体活動の実態に関する調査及び研究 (2) 栄養・食生活及び身体活動が健康に及ぼす影響に関する調査及び研究	① 外部資金獲得件数 (目標値: 83件以上)	93件	112%						
	② 査読付き論文掲載件数 (目標値: 111件以上)	201件	181%						
	③ 国際共同研究実施件数 (目標値: 20件以上)	20件	100%						
	④ 国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数(目標値: 16以上)	10件	63%						

要因分析(実績値/目標値が120%以上)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
②査読付き論文掲載件数	②③前中長期目標計画期間では、令和3年度に140件になり、過去最高の値であったが、それを大きく上回る成果になった。国民健康・栄養調査が中止となっていたこと、研究所の大阪への移転作業が続いていたこともあり、論文作成に注力したためと考えられる。

要因分析(実績値/目標値が80%以下)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
④国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数	③国民健康・栄養調査が令和2、3年度に中止となっていたため、国民健康・栄養調査の結果を用いた論文数にも影響したものと考えられる。

Ⅲ 評価の根拠

根拠	理由
研究成果のインパクト	成果がScienceやNatureの国際雑誌に論文は掲載されたものがあり、特に、筆頭著者としてScienceに掲載された「環境や身体活動レベル別に人の体の代謝回転を予測する式」に関しては、BMJの速報記事として取り上げられたことや、Cell Metabolismのプレビュー記事にて、本研究は、気候変動や人口増加などの地球規模の課題に関連して、特定の集団における水の供給の不安定な状況について洞察を与える研究であると評価されるなど世界に注目される成果であった。

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

▶ 背景・社会的意義等

- 『適切な栄養摂取』および『定期的な身体活動』は、世界の死亡者数の4分の3近くを占める非感染性疾患(NCDs)の予防や管理に寄与する。しかしながら、日本人の1日あたり平均食塩摂取量(10.1g)は「健康日本21(第二次)」の目標量(8g)を上回っており、また、社会を取り巻く環境の変化により身体活動も減少しており、社会的に大きな課題となっている。
- また、環境への負荷低減にも配慮した健康長寿社会の形成に向け、科学的根拠の蓄積が求められている。

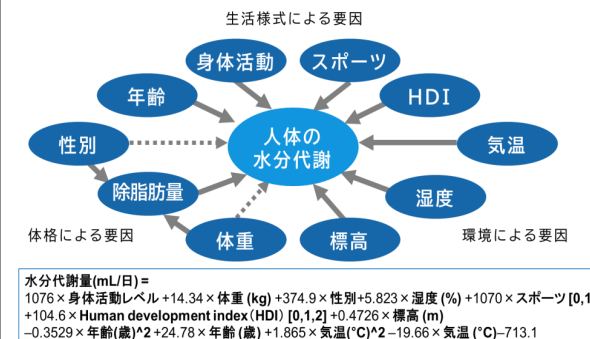
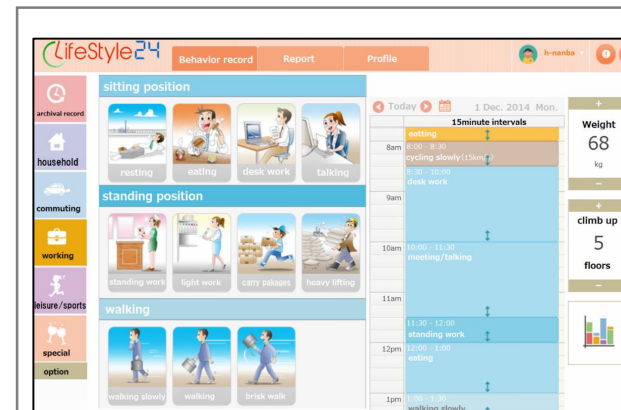
▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 栄養・食生活及び身体活動の実態に関する調査及び研究及び栄養・食生活及び身体活動が健康に及ぼす影響に関する調査研究を行う。
 - ・成果:2007-2019年の国民健康・栄養調査結果の研究により、食塩の摂取源ごとの年次推移を年代別に解析し、40歳以上では男女ともに調味料からの食塩摂取量が減少していたが、20~39歳では男女ともに減少していないことを明らかとした。
 - ・成果:日本人集団を対象にした全国調査により、COVID-19緊急事態宣言下の身体活動・座位行動の変化を定量的に明らかにし、身体活動・歩数・運動と各種健康に関するエビデンスを報告した。
 - ・成果:環境や身体活動レベル別に人の体の代謝回転を予測する式を開発し、Scienceに掲載された。
 - ・成果:世界の小児と思春期の若者の身長・BMIの都市農村格差に関する共著論文をNatureに掲載された。
 - ・成果:たんぱく質の摂取量(特に植物性)が高いほど、フレイル(※)有病率が低いという研究結果を得た。

※フレイル:「加齢に伴い身体の予備能力が低下し、健康障害を起こしやすくなった状態」を示しており、いわゆる「虚弱」を指す。

▶ ポイント

- 国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠の創出に関する研究を多数実施し、Science等の国際雑誌に掲載されたものがあった。
- 環境や身体活動レベル別に人の体の代謝回転を予測する式については、今後、熱中症予防や、健康づくりのために運動した際の身体活動動量別の『水』の必要量の策定に寄与することが期待される。

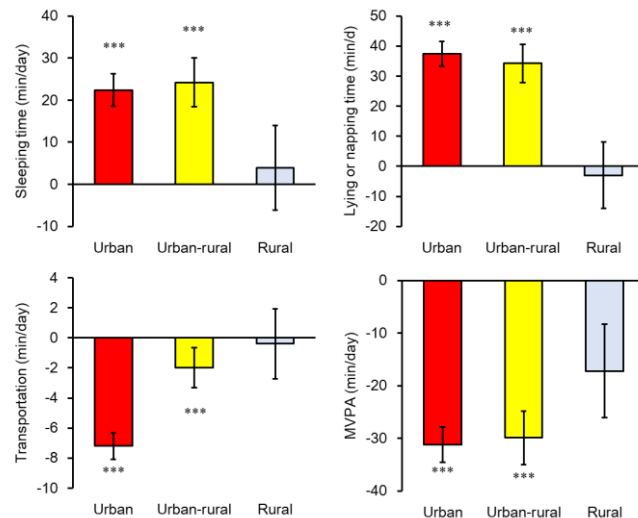
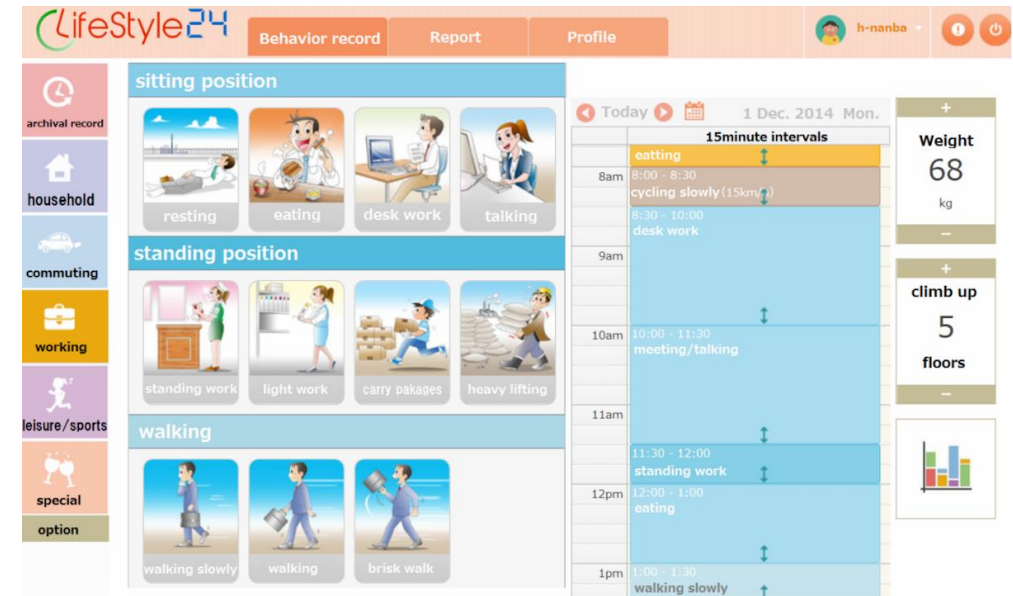


COVID-19緊急事態宣言下の身体活動・座位行動・睡眠の変化の解明

【研究の背景】

- 昨年度、我々は全国規模の活動量計調査(1167名)により、COVID-19緊急事態宣言下において、歩数・身体活動が低下することを報告した (Yamada et al. 2021 J Nutr Health Aging)
- 身体活動の低下は今後フレイルの増加を招くことが危惧される
- 身体活動の評価にあたり、活動量計は、歩数や身体活動強度を定量することに秀でているが、身体活動の種類や座位行動・睡眠の状態を評価することができない
- このため、我々が開発してきたICTを用いた24時間活動記録システム (sPAR)は二重標識水(DLW)法(※)を妥当性基準とした場合に活動量計と同等の精度を有する画期的なシステムである (Yamada et al. 2013, 2018; Namba, Yamada et al. 2012, 2015))を利用して正確に評価を行った。

※ 二重標識水(DLW)法:非侵襲的な物質である安定同位体を100g程度飲水し、飲水当日と1~2週間後の2回、スポット尿を採取するだけで、1日の総エネルギー消費量が評価できる方法



【研究成果の概要】

- 2020年6~7月に、全国に住む20~79歳までの成人男女1627名に対して調査を実施した
- 首都圏および地方中核都市では、1日あたりの中高強度の身体活動時間が30分以上減少し、代償として座位行動時間が30分以上増加していた。
- 睡眠時間も20分以上増加していた
- 一方で、地方中小都市では、大きな影響がみられなかった。
- 中高強度活動時間の減少は心疾患、座位時間の増加は大腸がんのリスクを上げることが示唆されており、中高強度活動時間と座位時間が置き換わることで、より大きな健康への悪影響が懸念される。

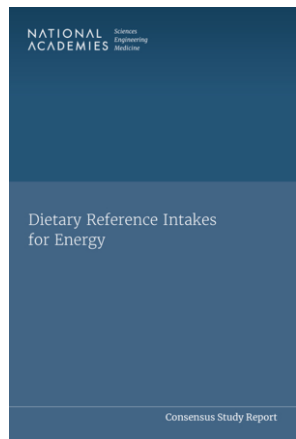
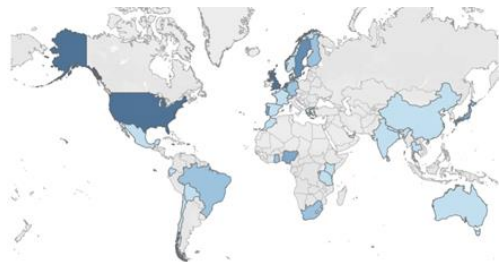
Yamada et al. 2023 JMIR Public Health and Surveillance

身体活動レベル別の水の必要量を定めるための基礎となる生理学的発見

昨年度のヒトの生涯にわたるエネルギー代謝の変化に関する論文(Pontzer, Yamada, et al. 2022 Science)に続き、2年連続で Science 誌に論文が掲載された。(今年度の論文は、健栄研の研究員が筆頭著者)

PHYSIOLOGY 2022; 378(6622):909-915 **Science**
Variation in human water turnover associated with environmental and lifestyle factors

Yosuke Yamada^{1,2,*†}, Xueying Zhang^{3,4†}, Mary E. T. Henderson^{5†}, Hiroyuki Sagayama^{6*},



37 142 8300 2879 5169
Countries Studies Number of subjects Male Female

【研究結果の概要】

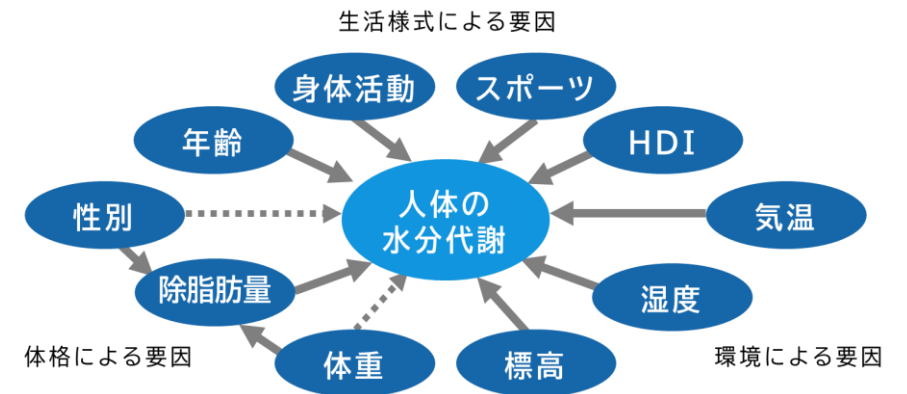
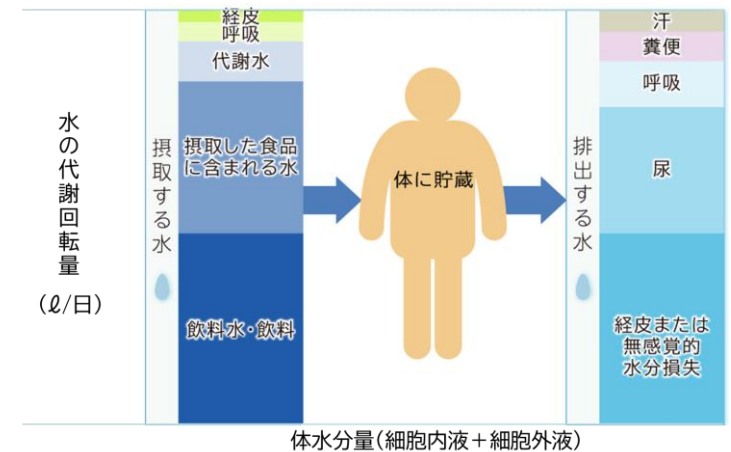
・人の身体における水分代謝は、年齢・体格だけでなく、住んでいる地域の環境や生活様式による要因によって大きく影響を受けることが明らかになった。本研究によって推定式ができたことにより、世界の様々な地域での水の必要量の予測が可能になる。

【研究の社会への波及効果】

- ・The BMJの速報記事として取り上げられる。
- ・Cell Metabolismのプレビュー記事にて、本研究は、気候変動や人口増加などの地球規模の課題に関連して、特定の集団における水の供給の不安定な状況について洞察を与える研究であると評価される。

【データベースの社会的な活用】

・昨年度のエネルギー代謝に関する論文(Science)の結果をうけ、米国科学医学アカデミーは、そのデータをもとにして、食事摂取基準のエネルギー必要量の項目を18年ぶりに改定した。



水分代謝量(mL/日) =
 $1076 \times \text{身体活動レベル} + 14.34 \times \text{体重 (kg)} + 374.9 \times \text{性別} + 5.823 \times \text{湿度 (\%)} + 1070 \times \text{スポーツ [0,1]}$
 $+ 104.6 \times \text{Human development index (HDI) [0,1,2]} + 0.4726 \times \text{標高 (m)}$
 $- 0.3529 \times \text{年齢(歳)}^2 + 24.78 \times \text{年齢(歳)} + 1.865 \times \text{気温(°C)}^2 - 19.66 \times \text{気温(°C)} - 713.1$

Yamada, Yoshida et al. 2022 Science

～★熱中症予防や、健康づくりのために運動した際の身体活動量別の『水』の必要量の策定に寄与することが期待される

Part 5

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

B. 健康と栄養に関する事項

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

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

評価結果 A

I 中長期目標の内容

当該業務は、健康日本21(第二次)、健康・医療戦略、食育推進基本計画等の政策目標の達成等に資することを目的として、国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究、栄養・食生活に関する指針作成、社会実装及び政策提言に向けた研究、栄養と身体活動に関するWHO協力センターに指定されている本研究所の国際的機能を活かして国際協力事業の展開及び共同研究を行うこと、法律で定められている事業等に取り組むものである。目標は前中期目標・計画期間中(7年間)の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	R4年度		R5年度	R6年度	R7年度	R8年度	R9年度	R10年度
		実績値	達成度						
2. 栄養・食生活及び身体活動に関する指針作成、社会実装、政策提言に向けた研究に関する事項 (1)健康寿命延伸のための食事・身体活動等指針の策定に資する研究 (2)環境整備を含めた食事・身体活動等指針や確かな健康情報に関する社会実装に資する研究	①外部資金獲得件数 (目標値:83件以上)	93件	112%						
	②査読付き論文掲載件数 (目標値:111件以上)	201件	181%						

要因分析(実績値/目標値が120%以上)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
②査読付き論文掲載件数	②③前中長期目標計画期間では、令和3年度に140件になり、過去最高の値であったが、それを大きく上回る成果になった。国民健康・栄養調査が中止となっていたこと、研究所の大阪への移転作業が続いていたこともあり、論文作成に注力したためと考えられる。

Ⅲ 評価の根拠

根拠	理由
研究成果の社会実装	今回の中長期目標では、エビデンスの蓄積だけでなく、社会実装にも重きが置かれている。今回、災害研究において、エビデンスに基づいた国内外の災害に関して後方支援を実施した。 <u>海外への後方支援は当研究所でも初</u> であった。また、 <u>多数の情報発信、地域への協力を実施し、社会への貢献ができたことが評価できる。</u>

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

▶ 背景・社会的意義等

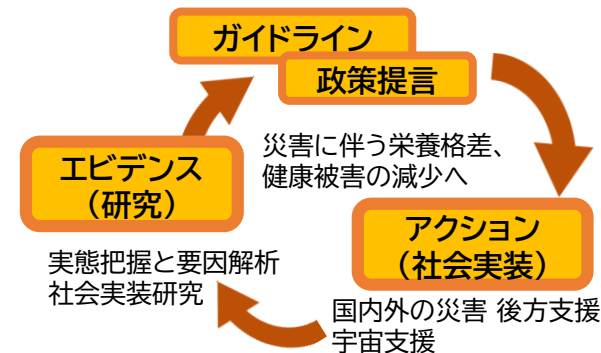
- 食事摂取基準(国民健康・栄養調査その他の健康の保持増進に関する調査及び研究の成果を分析し、その分析の結果を踏まえ、食事による栄養摂取量の基準として定めるもの)や、国民の身体活動の実態を把握した『時代にあった身体活動のガイドライン(基準・指針)』の策定等、社会実装が求められている。
- また、災害等の特殊環境における栄養不良、栄養格差も課題となっている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 健康寿命延伸のための食事・身体活動等指針の策定に資する研究及び環境整備を含めた食事・身体活動等指針や確かな健康情報の社会実装に資する研究を行う。
 - ・成果:2020年4月以降食費が不足したかどうかについてインターネット調査を行い、特にひとり親家庭では40歳未満、子供のみと同居、非正規雇用、年収が少ないといった要因が重なると食費不足の割合が増加していることを明らかとした。
 - ・成果:身体活動指標や座位行動指標に関するレビューおよび国民健康・栄養調査で使用する歩数計の更新に向けて、13機種の歩数計の比較研究を実施し、機種の差異や相関関係などを明らかとした。
 - ・成果:災害後に魚介類を食べる頻度が高いほど、肥満の新規発症リスクは低下することを明らかにした。
 - ・成果:宇宙食が災害食へ横展開できる可能性を確認し論文発表を行った。(備蓄ガイドに反映→魚介類の日本再災害食認定製品が増加)
 - ・成果:減塩目標達成による将来の循環器疾患予防効果と医療費抑制効果をシミュレーションモデルで予測し論文発表を行った。

▶ ポイント

- 成果としてあげたインターネット調査による食事摂取基準、身体活動指標や座位行動指標に関するレビュー、災害時の栄養に関する研究等の各種研究が進められた。
- また、国民健康・栄養調査にて使用されている歩数計は1機種だけであるが、今後新機種への更新にあたり、過去の値と比較可能となるよう検証中である。
- 国内の自然災害への後方支援はこれまでも実施していたが、4年度には当研究所では初めて、海外の自然災害の後方支援を実施
- 世界で初めて、宇宙栄養の人材育成プログラム開発を行っている。
- 日本で初めて、減塩の医療経済効果に関するシミュレーションモデルを構築した。



国際災害栄養研究室で進めてきた各種の活動状況

エビデンス
(研究)

ガイドライン
政策提言

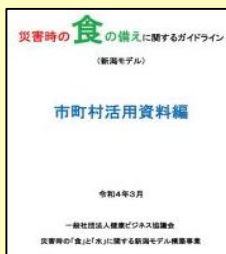
【ガイドラインや基準の作成】

アクション
(社会実装)

【発災時の後方支援】

【国内】
ガイドライン作成・監修

災害時の食の備えに関するガイドラインを企業、自治体と連携して作成し、監修した(経産省事業)



【国外】
災害食の国際標準化
原案とりまとめ

災害時の食を国際基準にするため、災害食の国際規格ISO原案を作成

災害食国際規格委員会 委員組織
委員長: 医薬基盤・健康・栄養研究所
委員: 多摩大学
新潟大学大学院
独立行政法人国際協力機構(JICA)
東京大学大学院
一般財団法人 日本品質保証機構
お茶の水女子大学
株式会社 シグマックス
一般社団法人 畑地農業振興会
名古屋大学
一般社団法人 日本災害食学会

オブザーバー: 農水省、経産省、内閣府、厚労省等

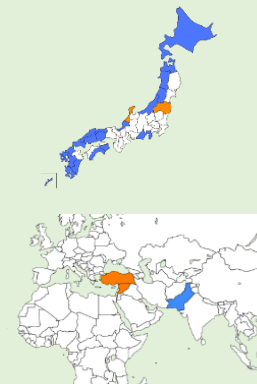
・食環境・栄養状態のリアルタイム分析
・食・栄養支援のサポート

国内の自然災害 (R4年度支援実績)

福島県沖地震、能登地方の地震、東北北陸地方の豪雨、台風14・15号、新潟の豪雪

国外の自然災害 (R4年度支援実績)

パキスタン洪水(2022年9月)、トルコ・シリア地震(2023年2月)



災害が発生してから対応には、限界がある→平時の備えへ

アクション
(社会実装)

【産学官連携・情報発信(メディア報道 48件)】

— 平時からの知識の備え —

2025年大阪・関西万博
大阪パビリオンへの協力

2025年大阪・関西万博 大阪パビリオン推進委員会アドバイザーとして、万博開催に向け専門的知見を提供



大阪・健都での
産学官イノベーションステージ

大阪のライフサイエンス関連企業との産学官交流のため、講演・実演およびパネルディスカッションの実施



日本災害食学会学術大会 開催

過去最大の参加者を動員。災害食の過去・現在・未来について議論の場を創出



様々な国際学会での発信



第8回 アジア栄養士会議
[基調講演]



第22回 国際栄養学会議
[シンポジウム] 2講演



フィリピン栄養士会総会
[基調講演]

— 国民・市民の巻き込み —

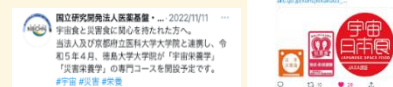
健都ライブラリーでの
防災イベント(国循と連携)

吹田市主催の防災イベントにて、国循と連携し、減塩災害食の調理実習



NIBIOHN公式twitter

災害×宇宙の取り組みについて3度発信



【宇宙への展開】

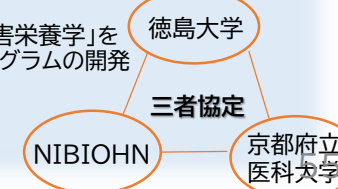
月面移住に向けた
食ソリューション開発

2040年代月面滞在1000人、火星探査100人を目指し、月面農場、食ソリューションを様々な企業、大学、国研と連携して開発(農水省事業)



世界初の育成プログラム
宇宙専門栄養職(仮称)、宇宙専門理学療法士

「宇宙栄養学」「災害栄養学」を専門的に学ぶプログラムの開発(文科省事業)



Part 6

健康と栄養に関する事項 (国際協力・地域連携に関する事項)

B. 健康と栄養に関する事項

3. 国際協力・地域連携に関する事項

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

B. 健康と栄養に関する事項

3. 国際協力・地域連携に関する事項

評価結果 B

I 中長期目標の内容

当該業務は、健康日本21(第二次)、健康・医療戦略、食育推進基本計画等の政策目標の達成等に資することを目的として、国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究、栄養・食生活に関する指針作成、社会実装及び政策提言に向けた研究、栄養と身体活動に関するWHO協力センターに指定されている本研究所の国際的機能を活かして国際協力事業の展開及び共同研究を行うこと、法律で定められている事業等に取り組むものである。目標は前中期目標・計画期間中(7年間)の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和4年度		R5年度	R6年度	R7年度	R8年度	R9年度	R10年度
		実績値	達成度						
3. 国際協力・地域連携に関する事項 (1)持続可能な社会に向けた国際協力 (2)地域社会との連携による共同研究の実施	①地方公共団体の検討会への派遣件数(地方公共団体) (目標値:10件以上)	16件	160%						
	②共同研究・受託研究実施件数 (目標値:21件以上)	20件	95%						
	③「国際協力外国人研究者招へい事業」に基づく共同研究件数 (目標値:7件)	7件	100%						

要因分析(実績値/目標値が120%以上)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の可否についても記載すること。
①地方公共団体の検討会への派遣件数(地方公共団体)	②③国立健康・栄養研究所移転を踏まえた健都での活動について自治体と積極的に連携を行ったため。

3. 国際協力・地域連携に関する事項(国際協力)

▶ 背景・社会的意義等

- 国立健康・栄養研究所は、2014年3月19日より「栄養と身体活動に関するWHO協力センター（WHO Collaborating Centre for Nutrition and Physical Activity）」として指定を受け、国際貢献を果たすことが求められている。
- 持続可能で健康的な食環境に関する国際協力や共同研究によるグローバルヘルスへの貢献やアジア太平洋地域の研究支援により、人材育成を含めた当地域における栄養学研究の発展に貢献している。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 国際協力外国人研究者招へい事業に関連する海外の研究機関と持続可能な食環境等に関する共同研究を実施成果：令和3年度の研究者招へい事業で研究者2名(モンゴル、マレーシア)と持続可能で健康的な食環境に関する共同研究を進め、「モンゴルの食事と地球の健康的な食事を比較」及び「機械学習またはロジスティック回帰を使用したマレーシア労働者における過体重及び肥満の予測：後ろ向き比較研究」について、学会発表と論文発表を行った。
- 国際協力外国人研究者招へい事業やアジア栄養ネットワークシンポジウムを実施・国際研究ネットワークの構築
 - ・成果：令和4年度の研究者招へい事業では**研究者2名(カンボジア、中国)との共同研究**を実施した。
 - ・成果：「栄養と身体活動に関するWHO協力センター」として継続承認され、3期目の活動を開始した。
アジア栄養ネットワークシンポジウムの開催準備など**各行動計画に沿って具体的活動を進めた。**

▶ ポイント

- 国際協力外国人研究者招へい事業の研究者らを含め、継続的な国際共同研究を実施しており、上記、研究成果においては、持続可能な開発目標(SDGs)の達成に貢献した。
- 国際協力外国人研究者招へい事業など若手研究者の育成支援や、痩せなどの低栄養や肥満などの過栄養の双方が課題の栄養不良の二重負荷において、西太平洋地域とWHO協力センターの行動計画に基づき、国際貢献に向けた研究活動を実施した。

SDGs(持続可能な開発目標)の関連項目



3. 国際協力・地域連携に関する事項(地域連携)

▶ 背景・社会的意義等

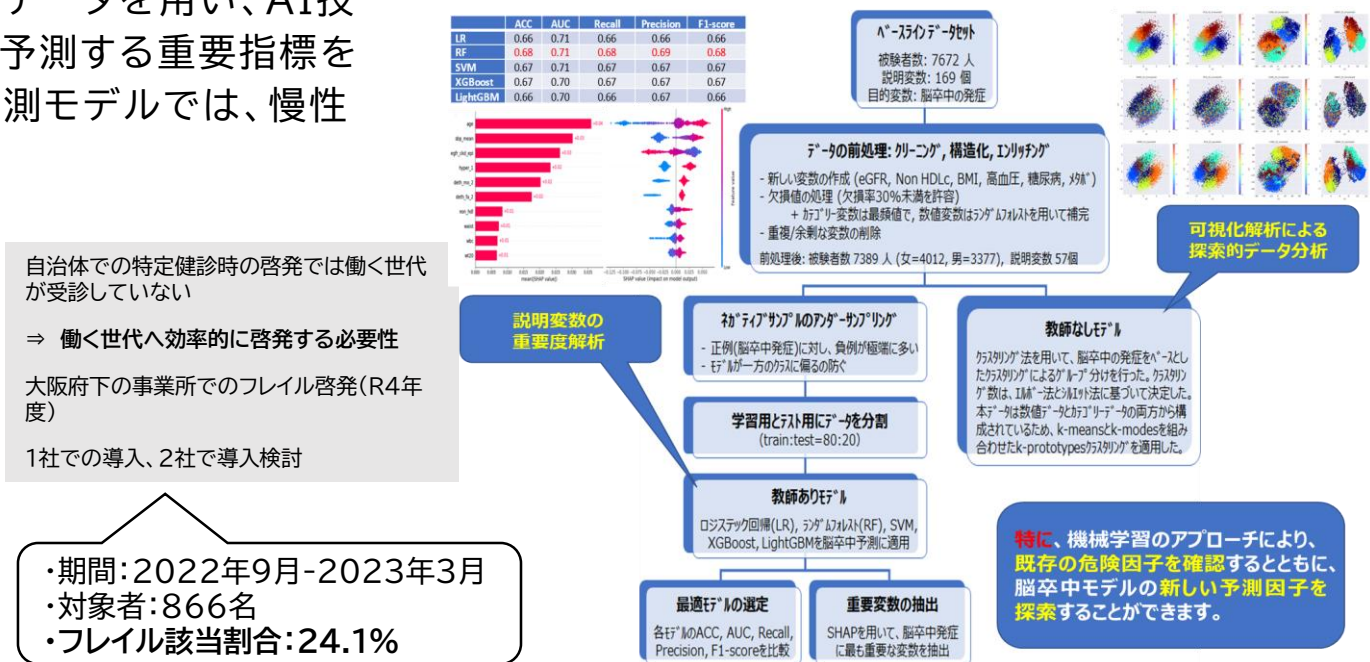
- 国立健康・栄養研究所は、令和4年度末に大阪へ移転が完了したが、健都移転後は、医療・研究機関企業及び自治体等と連携し、社会実装につながる取り組みが期待されている。
- 令和4年度末には、国立循環器病研究センター、吹田市及び摂津市等と連携協定を締結した。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- フレイル予防や減塩対策などの産学官民連携の活動を通じて、地域社会と連携した健康増進並びに健康格差縮小に関する共同研究の実施・成果：大阪府健康格差解決プログラム促進事業として、フレイルについての啓発などを実施。また、筋肉量についての調査を実施した。
- 研究機関・自治体・企業とのデータ連携解析基盤の構築に関する研究・成果：国立循環器病研究センターと連携し、吹田スタディのデータを用い、AI技術を用いた解析を行うことにより、脳卒中のリスクを予測する重要指標を抽出することができた。具体的には、今般の脳卒中予測モデルでは、慢性腎臓病(eGFR)が重要指標として抽出された。

▶ ポイント

- 大阪府下の事業所において、R4年度のフレイル該当割合が24.1%の結果であった。早期の発見により、介護率の低下等に貢献することが期待される。
- AI技術を利用して解析することにより、脳卒中含め他の疾病においても、正確な疾病予防・予測に寄与することが期待できる。



Part 7

健康と栄養に関する事項 (法律に基づく事項)

B. 健康と栄養に関する事項

4. 法律に基づく事項

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

B. 健康と栄養に関する事項

4. 法律に基づく事項

評価結果 B

I 中長期目標の内容

当該業務は、健康日本21(第二次)、健康・医療戦略、食育推進基本計画等の政策目標の達成等に資することを目的として、国民の健康寿命延伸に資する科学的根拠を創出する基盤的・開発的研究、栄養・食生活に関する指針作成、社会実装及び政策提言に向けた研究、栄養と身体活動に関するWHO協力センターに指定されている本研究所の国際的機能を活かして国際協力事業の展開及び共同研究を行うこと、法律で定められている事業等に取り組むものである。目標は前中期目標・計画期間中(7年間)の平均値以上として設定したものである。

II 指標の達成状況

目標	指標	令和4年度		R5年度	R6年度	R7年度	R8年度	R9年度	R10年度
		実績値	達成度						
4. 法律に基づく事項 (1)国民健康・栄養調査の実施に関する 支援及びその基盤整備の推進 (2)収去試験等に関する業務並びに関連 業務及び研究	①外部資金獲得件数 (目標値：6件以上)	7件	117%						
	②関係省庁や地方公共団 体の検討会へ の委員派遣件数 (目標 値：35件以上)	48件	137%						

要因分析(実績値/目標値が120%以上)

指標	要因分析(①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること) 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
②関係省庁や地方公共団体の検討会への委員派遣件数	③令和元年度から検討会への派遣件数は増加傾向である。令和3年度は54件であり、令和4年度は前年度よりは減少しているものの、新型コロナウイルス感染症の流行により、根拠のない健康食品等の取り締まり強化などが影響しているものと考えられる。

Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
法定業務への貢献	法定業務については適切に実施したことに加えて、 国民健康・栄養調査では、調査者・被調査者の負担を軽減し協力率を上げるための調査方法や栄養士の育成の必要性について提言したこと。 また、特別用途食品の許可に係る分析業務に関連しては、 とろみ調整用食品を特定用途食品として販売を可能にした成果を論文発表した。 研究成果が高齢者が品質の担保された食品を選択することを可能にしたことが評価できる。

4. 法律に基づく事項 (1)国民健康・栄養調査の実施に関する支援及びその基盤整備の推進

▶ 背景・社会的意義等

- 医薬基盤・健康・栄養研究所法において、国立研究開発法人国立医薬基盤・健康・栄養研究所が健康増進法に規定される国民健康・栄養調査の事務を実施することが定められおり、法定業務として国民健康・栄養調査の集計・解析を行っている。
- また、国及び地方自治体等の健康・栄養調査の推進に対する提言や技術的支援、国及び地方自治体等の施策の推進に資するため、国民健康・栄養調査の機能強化及びデータ活用に資する研究の実施が求められている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 国民健康・栄養調査の集計業務ならびに業務に必要な食事調査システムの整備を行う。
 - ・成果:3年ぶりに実施された令和4年国民健康・栄養調査の実施の支援及び集計・解析業務を行った。
 - ・成果:食事しらべ(栄養摂取状況調査結果入力専用サイト)の改修・運用を行い、操作マニュアル・動画マニュアルを公開した。
- 国や地方公共団体の健康・栄養調査の推進に対する提言や調査の標準化に向けた技術支援を行う。
 - ・成果:国民健康・栄養調査の精度向上や円滑な実施のため、栄養摂取状況調査の今後の在り方について提言を行った。
 - ・成果:国民健康・栄養調査結果の「見える化」を行い、健康日本21(第二次)分析評価事業の専用サイトで情報発信した。

▶ ポイント

- 健康日本21(第二次)の推進に資する事業として、国民健康・栄養調査結果の「見える化」により、一般国民、専門家や自治体担当者への普及利用に寄与した。
- 次期国民健康づくり運動プラン策定に向けた集計・解析を実施した。



4. 法律に基づく事項 (1)国民健康・栄養調査の実施に関する支援及びその基盤整備の推進

提言

- 各都道府県の摂取量の代表値を推定可能なサンプル設計
(十分なサンプルサイズ・協力率)
- 調査者・被調査者の負担を軽減

対象者全員
食物摂取頻度調査法などの質問紙調査
対象者の一部
食事記録法(できれば複数日)

食事記録法から得られた値を用いることで、食物摂取頻度調査法から得た値を調整できる
特定の集団(小児など)の摂取状況把握は食事記録法が望ましい

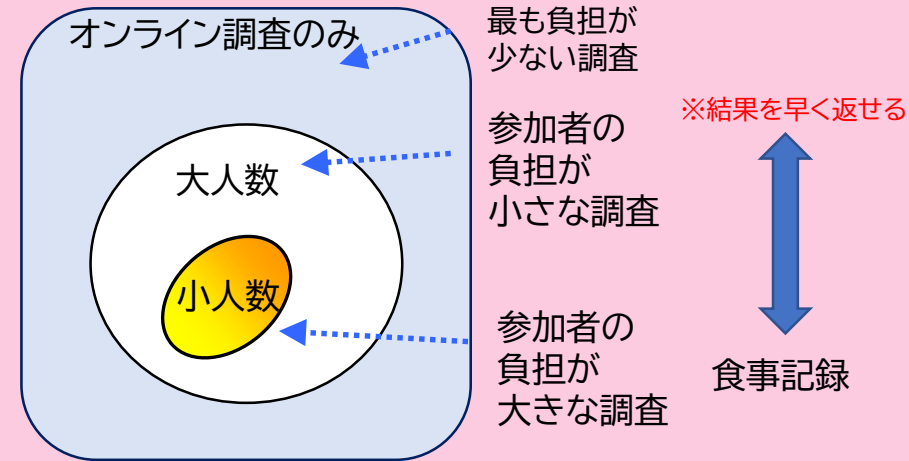
長期的にみて...

食事記録法は被調査者への負担が大きい

→諸外国で主たる調査法である、24時間思い出し法を実施できない理由として、
「聞き取りを実施できる栄養士がいない」との意見が自治体からあげられた

24時間思い出し法を実施できるスキルをもつ栄養士の育成が必要

※食事調査を行うスキルが栄養士の業務の中で重要視されることも必要である



令和4年度厚生労働行政推進調査事業費

「国民健康・栄養調査における栄養摂取状況調査手法の見直しに向けた基盤研究」

4. 法律に基づく事項 (2)収去試験等に関する業務並びに関連業務及び研究

▶ 背景・社会的意義等

- 医薬基盤・健康・栄養研究所法において、健康増進法及び食品表示法に規定される収去検査や特別用途食品の許可試験の実施が定められている。
- また、外部精度管理調査を提供することで、国内で栄養分析を行っている機関における分析技術の維持・向上に貢献し、さらには、正しい表示値が得られるように、試験方法の改良・開発が期待されている。

▶ 目標・令和4年度実績・成果・課題

- 収去食品及び特別用途食品の許可に係る分析業務及び関連業務を期間内に的確に実施する。
 - ・成果:収去試験は実施されなかったが、トクホ等の買上調査(120品目)を実施した。許可試験(1件)を適切に実施した。
- 栄養成分検査に係る分析機関の検査精度の維持管理を行うため、粉ミルクを検体とした外部精度管理調査を実施する。
 - ・成果:粉乳を検体とした外部精度管理調査(89機関参加)を実施した。また、過去の調査結果について国際学会で発表し、社会還元した。
- 特別用途食品の許可に係る資料精査や委員会に適切に対応する。
 - ・成果:特別用途食品(とろみ調整用食品)の許可試験方法の試験室間における再現性について論文を発表した。
 - ・成果:「特別用途食品の許可等に係る委員会(厚労省)」「食品成分委員会(文科省)」
「葉酸におけるHPLC法の適応食品やプロトコルの確立に係る基礎資料の作成業務(消費者庁)」等に専門家として参加して助言を行った。

▶ ポイント

- 論文に発表したとろみ調整用食品の成果については、通知改正に活用されており、特別用途食品としての販売を可能とした。消費者にとっては質の担保された食品の選択が可能となり、誤嚥性肺炎などのリスク軽減に寄与することが期待できる。
- 日本食品標準成分表2020を基に栄養成分表示を行う際の適切な引用・参照方法について提案した。

