

厚生労働省発科 0907 第 1 号
令和 5 年 9 月 7 日

国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所
理事長 中村 祐輔 殿

厚生労働大臣
加藤 勝信
(公印省略)

1

令和 4 事業年度における業務の実績に関する評価結果について（通知）

独立行政法人通則法（平成 11 年法律第 103 号）第 35 条の 6 第 7 項の規定に基づき、貴法人の令和 4 事業年度における業務の実績に関する評価結果について、別添のとおり通知する。

令和4年度業務実績評価書

【医薬基盤・健康・栄養研究所】

目次

評価区分	記載項目	頁
評価項目 1	第 1 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する目標を達成するためとるべき措置 A. 医薬品等に関する事項 1. 基盤的技術に係る研究及び創業等支援に関する事項	5
	(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 A I による創業技術開発に係る研究及び支援	
評価項目 2	2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援に関する事項	35
	(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	
評価項目 3	3. 医薬品等の開発振興に関する事項	55
	(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	
評価項目 4	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	79
	(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	
評価項目 5	2. 栄養・食生活及び身体活動に関する指針作成、社会実装並びに政策提言に向けた研究に関する事項	86
	(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の社会実装に資する研究	
評価項目 6	3. 国際協力・地域連携に関する事項	94
	(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	

評価項目 7	4. 法律に基づく事項	99
	(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) 収去試験に関する業務並びに関連業務	
評価項目 8	第 2 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	104
	(1) 効果的かつ効率的な業務運営	
	(2) 業務運営の効率化による経費削減等	
	(3) 情報システムの整備・管理	
	2. 業務の電子化に関する事項	
評価項目 9	第 3 予算、収支計画及び資金計画	117
	第 4 短期借入額の限度額	
	(1) 借入限度額	
	(2) 短期借入れが想定される理由	
	第 5 不要財産がある場合には、当該財産の処分に関する計画	
	第 6 剰余金の使途	
評価項目 10	第 7 その他主務省令で定める業務運営に関する事項	121
	(1) 内部統制に関する事項	
	(2) 人事及び研究環境の整備に関する事項	
	(3) コンプライアンス、研究不正への対応、倫理の保持等に関する事項	
	(4) 外部有識者による評価の実施・反映に関する事項	
	(5) 情報発信・情報公開の促進に関する事項	
	(6) セキュリティの確保に関する事項	
	(7) 施設及び設備に関する事項	
	(8) 積立金の処分に関する事項	
	(9) 運営費交付金以外の収入の確保に関する事項	
	(10) 繰越欠損金の縮減に関する事項	

1. 全体の評定								
評定 (S、A、B、C、D)		2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度	2028 年度
		A						
評定に至った理由	項目別評定について 10 項目中 S が 1 項目、A が 4 項目、B が 5 項目、うち重要度「高」を付している 2 項目のうち S が 1 項目、A が 1 項目であり、当該研究所の目的である医薬品等の研究及び創薬支援並びに国民の健康・栄養に関する調査・研究に係る事項を含め、全体として目標を上回る成果を達成している。また、「厚生労働省独立行政法人の目標策定及び評価実施要領」に基づく評価の結果、総合的に判断して A 評定とした。							

2. 法人全体に対する評価	
令和 4 年度業務実績について、法人の目的に沿った研究開発にかかる各成果の最大化、及び適正、効果的かつ効率的な業務運営を図り、全体として計画を上回る業績であると評価する。 基盤的技術及び生物資源に係る研究及び創薬等支援について、具体的な研究・開発における顕著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められるものとしては、以下などが挙げられる。 ・世界最先端の解析システムを導入し、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（企業治験への連携） ・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と作用メカニズムの解明 ・各薬剤の in vivo での作用機序の可視化（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） ・迅速・確実な細胞資源の提供体制を構築する新規凍結技術開発等による保存、供給体制構築を図り、細胞資源について過去最高の資源提供を実施。 ・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。 ・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。 医薬品の開発振興については、希少疾病用医薬品等開発振興事業における取り組み（助成金交付、指導・助言）の他に、特例業務及び承継事業等においてプログラムオフィサー等による指導・管理体制の構築、外部評価委員による評価の実施を通して、早期事業化や収益最大化に向けた支援が図られている。また、特定重要物資等の安定供給確保に取り組む事業者	

	ドが重要なため、迅速な開発と治験を行う必要がある。 ・ブラウティア菌のヒト健康への関わりについて、メカニズム等を明らかにする必要がある。 ・医療技術分野の特性から、研究者の流動性などに起因する重要な情報漏洩等のインシデントが起こりやすい側面があるため、情報セキュリティについて一層の配慮を行う必要がある。 ・新規凍結技術の開発等により細胞資源の提供体制を高度に整え、細胞情報検索サイト等の Web サービスの充実による環境整備を図り、過去最多の年間供給数に達した点、世界初となる霊長類を用いた HTLV-1 感染モデル動物を確立し医薬品開発の評価系として有用であることを示した点、カニクイザルを用いた非臨床試験により、抗 IL-8 抗体が子宮内膜症の炎症と繊維化を改善することを見出した点、SPF カニクイザルを安定的に生産している点などは高く評価できる。 ・霊長類の感染に特徴的なメカニズムを探る上で、SPF カニクイザルが重要である事は言うまでもないが、人における特定病原体の感染環境を想定した場合、コンベの方がより現実的・実践的な側面もあると思われる。もしまだ十分な知見が得られてないならば、霊長類感染実験における SPF とコンベの違いを比較検討する基礎研究も重要である。 ・動物愛護の点から、初代培養、オルガノイドなど in vitro での再現にも尽力すべきである ・現在 β ラクタム抗菌薬などは原料不足などが大きな問題となっているため、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について、引き続き適切に実施していく必要がある。 ・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、Cell Metabolism のプレビュー記事においても、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る。 ・国民健康・栄養調査について、今後コロナ禍と同様のパンデミック禍であっても、一部でも調査ができるような方法を検討できないか。 ・日本人の 1 日あたり平均食塩摂取量 (10.1g) は「健康日本 1 (第 2 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いる。国民の健康寿命延伸に関する社会的課題であり、科学的根拠を示すとともに、国民への減塩対策や運動の増進などに関する啓蒙活動を行う必要がある。
監事の主な意見	特に無し

様式 2－1－3 国立研究開発法人 年度評価 項目別評定総括表様式【医薬基盤・健康・栄養研究所分】

中長期目標（中長期計画）		年度評価						項目別 調書No.	備考	
		2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度	2028 年度		
Ⅰ．研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する目標を達成するためとるべき措置										
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に関する事項	S○ 重								1－1	研究開発業務
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に関する事項	<u>A</u> 重								1－2	研究開発業務
A.医薬品等に関する事項 3．医薬品等の開発振興に関する事項	A								1－3	
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	A○ 重								1－4	研究開発業務
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、社会実装並びに政策提言に向けた研究に関する事項	<u>A</u> 重								1－5	研究開発業務
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	B								1－6	研究開発業務
B.健康と栄養に関する事項 4．法律に基づく事項	B								1－7	研究開発業務

- ※1 重要度を「高」と設定している項目については、各評語の横に「○」を付す。
- ※2 難易度を「高」と設定している項目については、各評語に下線を引く。
- ※3 重点化の対象とした項目については、各評語の横に「重」を付す。

中長期目標（中長期計画）		年度評価						項目別 調書No.	備考	
		2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度	2028 年度		
Ⅱ．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										
	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	B							2－1	
Ⅲ．財務内容に関する事項										
	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	B							3－1	
Ⅳ．その他主務省令で定める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	B							4－1	

1. 当事務及び事業に関する基本情報			
1－1	基盤的技術の研究及び創薬等支援に関する事項		
関連する政策・施策	X I－2－1 厚生労働科学研究事業の適正かつ効果的な実施を確保すること	当該事業実施に係る根拠（個別法条文など）	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所法（平成16年法律第135号）第15条
当該項目の重要度、困難度	重要度：高	関連する研究開発評価、政策評価・行政事業レビュー	922

2. 主要な経年データ																	
	①主な参考指標情報									②主要なインプット情報（財務情報及び人員に関する情報）							
		基準値等	2022年度	2023年度	2024年度	2025年度	2026年度	2027年度	2028年度		2022年度	2023年度	2024年度	2025年度	2026年度	2027年度	2028年度
	共同研究件数	79件以上	88件							予算額（千円）	4,044,347						
	特許出願件数	42件以上	70件							決算額（千円）	9,785,434						
	査読付き論文発表件数	116報以上	133報							経常費用（千円）	9,590,681						
	学会発表件数	309回以上															

	1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援に関する事項 世界最高水準の医療の提供に寄与する革新的な医薬品等の開発に資するよう事業を実施するという観点から、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、以下の研究及び創薬等支援に取り組むこと。 なお、創薬支援ネットワークの一環として創薬支援を行う場合は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構等と緊密に連携を図ること。 さらに、研究開発成果の実用化及びこれによるイノベーションの創出を図るため、必要に	1. 基盤的技術に係る研究及び創薬等支援に関する事項 世界最高水準の医療の提供に寄与する革新的な医薬品等の開発に資するよう事業を実施するという観点から、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、以下の研究及び創薬等支援に取り組む。 なお、創薬支援ネットワークの一環として創薬支援を行う場合は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構等と緊密に連携を図る。	1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援に関する事項 令和4年度は、以下の研究及び創薬等支援に取り組む。 なお、創薬支援ネットワークの一環として創薬支援を行う場合は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構等と緊密に連携を図る。			件数、学会発表件数についても基準値比 120%には届かないもののそれぞれ 111%、115%、114%と大幅に目標値を上回った。） ・評価に係る、質的に特筆すべき研究等の実績は分野毎に後述する。	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研究及び創薬等支援に取り組む。 3. 評価対象とした事実・取組・成果 (1) 定量的指標 ①共同研究実施件数 目標値：79 件以上 実 績：88 件（達成度 111%） ②特許出願数 目標値：42 件以上 実 績：70 件（達成度 167%） ③査読付き論文発表件数 目標値：116 報以上 実 績：133 報（達成度 115%） ④学会発表件数 目標値：309 回 実 績：352 回（達成度 114%） ⑤外部資金獲得件数 目標値：102 件 実 績：125 件（達成度 123%） ※目標値は、前中長期目標・計画期間中（7 年間）の平均値以上として設定。但し、「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て設定。 (2) 定量的指標以外の実績 目標に対する令和 4 年度の実績のうち特に顕著なものとして、以下が挙げられる。 ・現行 mRNA ワクチンの課題抽出と新しいワクチン開発へ応用するため、組織切片をおよそ 30 種類の抗体で染め分け可能な微小
--	---	---	---	--	--	---	---

	応じ、科学技術・イノベーション創出の活性化に関する法律(平成 20 年法律第 63 号。以下「科技イノベ活性化法」という。)に基づく出資並びに人的及び技術的援助の手段を活用すること。 【重要度：高】 基盤的技術に係る研究及び創薬等支援は、革新的な医薬品等の開発に貢献することを通じて、健康・医療戦略推進法(平成 26 年法律第 48 号)に規定されている世界最高水準の医療の提供や国民が健康な生活及び長寿を享受することのできる社会(健康長寿社会)の形成に直結する極めて重要な業務であり、我が国の健康・医療政策における主要な位置を占めるため。 (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 難病等に対する研究は、公的研究機	さらに、研究開発成果の実用化及びこれによるイノベーションの創出を図るため、必要に応じ、科学技術・イノベーション創出の活性化に関する法律(平成 20 年法律第 63 号。以下「科技イノベ活性化法」という。)に基づく出資並びに人的及び技術的援助の手段を活用する。				健康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。 ・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、令和 4 年度には、肺線維症・NASH にかかる解析系を確立した。 (3) 評価に至った理由 定量的な指標のうち特許出願数及び外部資金獲得件数は目標値を大きく上回っており、他の指標も全て目標値を上回っている点は高く評価できる。 また、現行の既存の mRNA ワクチンの欠点である長期間抗体産生の難しい問題を解決する自己増殖型 saRNA(レプリコン)ワクチンの開発をした点はワクチン開発において極めて顕著な成果である。 更に、日本人の腸内細菌の解析から肥満、糖尿病を予防・改善する可能性があるブラウディア菌を同定し、作用メカニズムを解明した点は国民の健康に資する成果である。 この上、薬剤の In vivo での作用機序の可視化技術の開発を順調に発展させている点等が確認できた。 以上のことから、研究開発成果の最大化に向けて特に顕著な成果の創出や将来的な特別な成果の創出の期待等が認められるものとして、「S」と評価とした。 【難病治療分野】 難病に対する治療法や医薬品等の開発に係る研究及び支援に関して、IPF を含む間質性肺炎患者の診療情報・オミックスデータを追加収集し、累計 1503 症例 (PRISM 創薬 AI 事	健康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。 ・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、令和 4 年度には、肺線維症・NASH にかかる解析系を確立した。 (3) 評価に至った理由 定量的な指標のうち
--	---	--	--	--	--	--	--

		等に対する創薬ターゲットの探索を行い、創薬シーズ等の発掘につなげる。	きる創薬シーズの探索を行う。 患者血液中のエクソソームタンパク質の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。深層学習等を取り入れた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。 創薬ターゲット探索のための、診療情報と分子レベルの実験データを合わせた疾患統合データベースの拡張や創薬支援を目的としたAIの改良を行うと共に、収集したデータや開発したAIのオープン化を実施するためのプラットフォームの運用を開始する。	数・シーズ数	Covid-19 のみならずインフルエンザウイルス感染症においても適用できることから、ウイルス感染症患者の早期段階での重症化予測や治療介入が可能となり、関連する医療、患者負担を軽減することが期待される。 血液中のエクソソーム解析によるバイオマーカー探索を膀胱がん、C 型慢性肝炎に適用し、論文を発表。膵臓がんについても、早期診断マーカーを見出した。 胃がんの化学療法耐性型として見出した EMT 型サブタイプに対する治療法として AXL 阻害剤を用いた治療法の in vivo 検証に成功。新規治療標的遺伝子に対する核酸医薬の改良を行い、in vitro での有効性を確認。AMED 創薬基盤推進研究事業に採択。 IPF を含む間質性肺炎患者のオミックスデータを追加収集した。その内訳は、WGS73 症例（肺組織 48 症例、血液 25 症例）、肺組織 DNA メチル化アレイ（47 症例）、肺組織 RNA-seq（48 症例）、血液 miRNA-seq（247 症例）である。累計 1503 症例に達し、本事業の最終目標（2 つのコホートを合わせて 1500 症例）を達成した。 また、対象疾患の臨床情報データベースや開発した AI といった研究成果を企業やアカデミアと広く共有するための基盤として、オープンプラットフォームの構築を進めている。本システムは「峰」と命名し、商標登録手続きを行った。当該年度は、「峰」に 8 つの AI ガジェットを追加搭載し（累計 19 つ）、国内・国外で運用を開始した。	
--	--	---	---	---------------	--	--

			免疫炎症性難病に係る創薬への寄与を目的とし、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を行う。本研究は医薬健栄研、アカデミア 3 大学及び研究開発志向型製薬企業 3 社からなる協調的・競争的創薬コンソーシアムの下で行う。本年度はアカデミア 3 大学附属病院にて収集され、更に細かく細胞セットにクラス分けされた臨床血液サンプルについて、次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析を実施する。取得したデータは、適時、コンソーシアム参加製薬企業及びアカデミアと共有する。	慶應大学病院および岩手医科大学附属病院で収集された 153 検体、1350 臨床血液サンプルについて、次世代シーケンサを用いたトランスクリプトーム解析を完了した。取得したデータについては、データベース化および免疫炎症性難病創薬コンソーシアムに参加する製薬企業 3 社、アカデミア 2 大学とデータ共有を行った。 診断マーカー等の探索を目的として、取得したトランスクリプトームデータの解析を進めている。		
	イ 難病関連データベース間の連携推進及び難病情報の機械学習等を行う。	イ 厚生労働省からの委託による指定難病患者データベースの構築にあたり、他の疾患データベースとの連携を推進するための課題について分析する。	令和 5 年 3 月に開催された第 51 回指定難病検討委員会での承認に基づき、第 7 次指定難病 5 疾病の臨個票（新規 2 帳票、更新 3 帳票）を作成した。 次期難病システムで認定判定を一次診断する機能を導入するため、臨個票の設問・選択肢レイアウトの大幅修正の依頼を厚生労働省より受け、175 疾病 231 臨個票のレイアウト修正版を提示して、新規臨個票の作成と一次診断ロジック構築を支援した。			

			様々な難病関連データベースの情報連結に必要な疾患等オントロジーを整備し、ドラッグリポジショニングなどの候補探索を行う。また、難病患者情報を機械学習等により解析し、創薬開発に資する知見を得る。 難病の臨床上の疑問を基礎研究課題に置き換え、臨床に必要とされる実際のニーズに応える病態解明研究を行う。難病研究班との協力で、臨床調査個人票から作成された難病データベース等を機械学習等を取り入れて解析を行い、難病の多様な病態を明らかにする。また、D-アミノ酸測定などの最先端測定技術	難病 DB と他の DB/レジストリ（小慢 DB、AMED 実用化研究レジストリなど）との連携を行うため、難病 DB・小慢 DB の連携可能な疾病(難病 232 疾患、小慢 410 疾患)について、登録項目の対比リストをプログラムにより作成した。 製薬企業との共同研究により、DDrare の情報から企業技術によるターゲット化合物 (6 件) を解析し、学会発表及び論文投稿した。企業技術の社会実装、及び創薬シーズ探索のモデルとなる研究を実現した。 DDrare の疾患等オントロジー及び創薬データを整備・解析し、ドラッグ・リポジショニングに関する研究を国際学会及び総説論文で発表した。難病のドラッグ・リポジショニング情報により、創薬の加速が期待される。 多系統萎縮症と日本ネフローゼ症候群の患者臨床情報を機械学習等により解析し、後者を論文発表した。難病患者臨床情報を創薬研究へ利活用するモデルを構築した。 難病データベースやレジストリデータに基づく解析を進めた。全身性エリテマトーデスに合併する腎障害の病型分類を行い、新たに溶血性貧血を合併する特徴的な腎障害を同定した。また、経過が長く分かりにくかった、難治性ネフローゼ症候群の自然歴を解明した。このように複雑な難治性腎障害の病態解明に貢献した。 機械学習を用いた母核構造変化法によるドラッグリポジショニングの可能性を難病領域で検証した。アミノ酸マッピングに基づく母核構造変化を基に、既存薬と標的分子との結合に類似する化合物をスクリーニングすることの妥当性を検証した。取得した化合物は機能を保持して同一疾患の治療薬として活用されており、機能を保持したドラッグリポジショニング候補のスクリー	
--	--	--	--	--	--

			による得られる情報を活用し、様々な難病の早期診断、予後予測などの疾患層別化手法の開発を行う。		ニングができることが判明した。 また、小児慢性特定疾病児童（小慢）と臨床調査個人票由来の難病データベースの連結可能疾病につき、データ連結の検証計画を作成した。タンパク質翻訳の評価に必要な tRNA のアミノアシル化状態を簡便に測定する手法を開発し、加齢・難病研究開発に応用した。加齢においては、tRNA アミノアシル化の下流シグナル不全が存在することを発見した。 インフルエンザ脳症（指定難病 129）の発症機序を解明し、バイオマーカーの探索と治療法の開発を行った。コロナウイルス吸着カラム作成に協力し、これを用いた医師主導臨床研究に貢献した。	
	ウ 難病等の原因・病態の解明及び正確かつ有効なモダリティによる新規治療法・診断法を開発するための基盤的研究を行う。	ウ 神経・筋疾患、腎疾患等の新規治療法・診断法の開発・検証に資する in vivo assay 系を開発を行う。		本年度は、難病モデルマウス・ライブラリをさらに充実させるべく、新技術（ノックインマウス作出法）も導入し、神経筋難病や腎疾患の新しい遺伝子改変マウスの作出を行うとともに、ライソゾーム病や嚢胞腎に関する治療薬の薬効評価系マウスの作出や、既存腎疾患モデルの解析、難治性血管炎治療薬候補の治療ターゲット探索などを行った。 ライソゾーム病治療法開発では GM1 ガングリオシドーシスモデルのノックアウトマウスとの交雑系（2 系統）を作出。また、ムコ多糖症Ⅱ型ではモデルマウス作成を開始（KO 1 と KI 1 作成）。 ネフローゼ症候群・アルポート症候群の病態解析を進め、モデルマウスの共通項の探索が疾患感受性関連分子の同定および疾患機序の解明に繋がることが示唆された。 多胞性嚢胞腎の治療法開発用マウスの開発、腎疾患・難治性血管炎の治療ターゲット探索、難病モデルマウスライブラリの構築としてノックアウトマウスを 5 件作成した。		

			各種ウイルス構成因子と宿主因子、特に核輸送因子との機能的関連性を検証すると共に、その相互作用を標的とした阻害剤の探索及び活性評価を行う。また、がん関連因子の核輸送を標的として見出した新規化合物についてアカデミア・企業と連携し特性解析並びに活性評価を行う。 独自に構築したアンチセンス核酸設計システムを用いて難病の創薬標的候補遺伝子の発現量を制御可能なアンチセンス核酸の開発を行う。		フラビウイルス構成因子と核輸送運搬体の相互作用を阻害する複数の化合物を見出すことに成功した。 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)構成因子 Orf6 の核輸送阻害メカニズムを明らかにした(Commun. Biol., 2022)。本研究により SARS-CoV-2 の免疫回避システムに着目した新たな治療薬標的を提示することができた点で重要な発見となった スクレオポリン融合遺伝子産物の機能を明らかにした。核内構造体の形成に依存する分子メカニズムで白血病発症に関わる遺伝子を活性化して病態に寄与していることが示唆された。 新規核外輸送因子阻害剤の特性解析を実施した。 常染色体優性尿細管間質性腎疾患治療を目指したアンチセンス核酸の開発を実施した。設計した 20 種類の中から、非常に高活性かつ細胞毒性を示さないアンチセンス核酸を見出すことに成功した。 独自基材による表面糖鎖構造特異的な細胞外小胞の濃縮と表面糖鎖サブクラスの実証に関する研究の論文発表。 組織由来の細胞外小胞マーカー候補の国際出願、製薬会社との共同研究実施。薬剤の有効性評価の一環として、薬理プロテオミクス解析を用いて VEGFR2 阻害剤である rivoceranib の新規標的探索を行った。その結果、新規標的として c-Kit、RAF1、VEGFR1、VEGFR3 を同定し、rivoceranib がマルチキナーゼ阻害剤であることを見出し論文発表した。開発元製薬会社と新たな臨床応用用途を協議中である。	
--	--	--	--	--	--	--

		オ 希少疾病創薬に向けたデータベースの構築を通じて創薬等支援を行う。	オ 厚生労働省から委託を受けて構築する指定難病患者データベースへの患者データ登録を、年 70 万件以上行う。また、データの分析・抽出・加工（匿名化）を行って、データ利活用者へデータを提供する。 難病等の創薬情報や患者情報等を解析して、疾患横断的な創薬標的探索に有効な技術を開発し、データベース開発を行う。		難病 DB への 51 万件のデータ登録を行った（平成 29 年度から累積 393 万件登録）。また、登録済データの精度をより一層向上させるため、82 万件の 2 次修正入力を行った。 データ提供プロセスにおける、個人情報の自動削除ツール導入を運用しつつ、個人情報を最初に分離可能な所内 DB の構築を開始した（令和 5 年度中に運用開始予定）。 令和 4 年度は 28 疾病 58 万件の第三者提供により難病研究の橋渡しを行った（令和 2 年度から累積 454 万件提供）。 厚生労働省の指定難病患者データベース（腎疾患領域 10 万人規模の臨床調査個人票）の患者層別化解析を実施した。我が国最大の難病患者臨床情報の活用モデルとなる研究であり、成果を論文発表した。 多系統萎縮症と日本ネフローゼ症候群の患者臨床情報を機械学習等により解析し、後者を論文発表した。指定難病患者データベース及び患者レジストリの臨床情報を創薬研究へ利活用するモデルを構築した。		
（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 新興・再興感染症対策等に資するよう、重症病態の解明を行うとともに、診断法、治療法、ワクチン及びその免疫反応増強剤(アジュバント)等に関する研究開発を行い、迅速なワクチンや治療薬	（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 新興・再興感染症対策等に資するよう、重症病態の解明を行うとともに、診断法、治療法、ワクチン及びその免疫反応増強剤（アジュバント）等に関する研究開発を行	（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	（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 【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。 【評価指標】 ・具体的な取組又は進捗事例 ・他機関等の連携状況		【感染症対策の分野】 細菌性食中毒に対する多価ワクチン、ウェルシュ菌診断システム、菌由来成分のアルカリゲネスリピド A のアジュバント開発について、実用化のための開発研究を進展させた。 特に、優れたアジュバントの開発はニーズが高いところ、前年度にも報告したアルカリゲネスリピド A については、既存アジュバントである MPLA（モノホスホリルリピド A）との比較を行い、効果の違いを説明するメカニズムを明らかにするとともに、原薬として提供体制を構築し、非臨床試験（安全性評価）の開始した。さらには、類縁体を用いた構造		

			化に向けた研究と次世代型の新規シーズ探索を遂行する。			
		ウ 機能性細胞（デザイナー細胞）を用いた疾患治療の研究開発、創薬スクリーニングのための基盤的研究を行う。	ウ 細胞を用いた疾患治療やワクチン開発のための基盤研究として、任意のリガンド認識能やシグナル伝達能を有する人工受容体を創出し、細胞における機能性を検証する。	2 種類の抗原応答性を持つ種々の CAR を構築して細胞に導入し、抗原に応答して 2 種類のシグナル伝達特性を選択的に、また相加的に制御することに成功した。 また、特定のシグナル伝達分子をリクルートするチロシンモチーフを利用した CAR を構築した。Shc-CAR は F、STAT3-CAR は D に結合する scFv を用いて CAR を構築し、細胞に単独、または両方を導入し、抗原で刺激した。その結果、抗原 F、D に応答して 2 種類のシグナル伝達特性を選択的に制御でき、Shc、STAT3 両方を活性化したときの細胞増殖への相加的な効果も見出すことができた 運命誘導 CAR (cfiCAR) として、piCAR (増殖)、aiCAR (死)、diCAR (分化) を開発し、2 種類の抗原を経時的に作用させることによって、増殖→死、増殖→分化の連続制御を達成した。	タを根拠とするものであり、国内のワクチン接種率の推移と、罹患後の各種症状発生等について検討を進めているものである。こうした取り組みから、後遺症発症リスクの解明や、発症に対する予防・早期介入に繋がっていくことに加え、今後の創薬開発への発展も期待できる成果である。	
	エ 新興・再興感染症の重症病態や後遺症の解明、治療薬の開発に資するよう、臨床情報データベースの活用も含めた基盤的研究を行う。	エ 重症ウイルス感染症、呼吸器疾患、並びにそれらの関連疾患について、患者の診療情報や検体情報の解析を含む、多角的研究を通して、その発症並びに重症化のメカニズムを解析し、バイオマーカーの同定、新しい治療法・診断法に関する研究開発を行う。	新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどのウイルス感染によるストレスに対して生体は個体、臓器、細胞・分子レベルで応答し、急性期における重症病態から慢性期の後遺症（例. Long COVID)まで、長い時間経過で複数の臓器にまたがる多彩な病態が形成される。病態の多様性には、個々の免疫ランドスケープの多様性が関わっている。 令和 4 年度は、①急性期の病態形成のメカニズムについて、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			

					ープの多様性について、②慢性期の Long COVID について、COVID-19 患者（12 万人）の臨床データを用いて後遺症調査を行い、さらに、高齢者の QOL の低下につながるフレイルの発症メカニズムを独自に樹立したマウスモデルや COVID-19 の臨床検体を用いて明らかにした。また、③ COVID-19 患者の診療情報を用いて、刻々と変化する流行状況に対応した重症化予測 AI モデルを開発した。それに加えて、メディカル AI エコ・システム（病院・研究機関におけるデータフロー）に関して、機械学習オペレーションシステム (MLOps) の PoC を取得した。 これらの成果は、急性期の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疾患（重症化/後遺症）の発症を予防することにつながり、国民の健康維持、社会参加寿命の延伸といった国策、社会的ニーズに寄与するものである。 嗅覚（視床下部）刺激といった中枢組織刺激を介して、末梢組織での時間的、空間的な大規模遺伝子発現解析を行った。嗅覚刺激によって、末梢臓器におけるマクロファージ等の免疫細胞動員が発生し、その後代謝等生体ホメオスタシスが変化する「臓器間ネットワーク」の存在を明らかにした。また、嗅覚器を介する「におい」が、ワクチン、糖尿病をはじめ多くの疾患予防・治療薬になるという新たな創薬モダリティを提供したことによって、医薬品開発に貢献した。 ヒト血漿を用いた包括的な評価システムの構築を目指し、データ独立型プロテオーム解析、ならびにリキッドバイオプシーに特化した独自アルゴリズムを開発した。加えて、血漿等リキッドバイオプシー専用プロテオーム解析の設定と解析アルゴリズム	
		オ 感染症に有効な抗体医薬品シーズの研究開発、安全性の高い抗体創薬に資する基盤的研究を行う。	オ 病原体感染、ワクチン接種におけるヒト免疫応答解析と包括的生体情報データ集積を基盤として、感染症発症動態調査、それに対応した抗体医薬品シーズ開発、ワクチン標的、およびバイオマーカーの同定を行う。			

		カ 加齢に伴う免疫反応の変化を踏まえた安全性・有効性評価系構築に資する基盤的研究を行う。 【創薬等支援】 キ ワクチン、アジュバント、診断法及び治療法等の研究開発に関する連携の推進、アジュバントの機能・安全性評価システムに関する研究開発及びその技術の応用等により、ワクチン及びアジュバントの開発を支援する。	カ 免疫老化現象に代表されるような加齢に伴う免疫反応の変化を踏まえたワクチン開発、創薬に向けた安全性、有効性マーカーの探索研究を遂行する。 【創薬等支援】 キ 「アジュバントデータベース構築研究」及び「有効かつ安全な次世代アジュバント開発」（以下、「AMED アジュバント開発班」という。）の成果を最大限生かし、産学官の連携及び開発研究を推進する。また、研究会活動や企業及びアカデミアとの共同研究を通じ、ワクチンやアジュバント開発を支援する。 粘膜免疫並びに	を構築し、バイオマーカー探索・評価システムを開発した。また、リンパ球、および上皮増殖性がん等を発症する EB ウイルス感染症が知られているが、その中で伝染性単核球症特異的バイオマーカーを 5 種類同定するなど、新規感染症ワクチン・診断薬開発に貢献した。 新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンにより誘導される細胞性免疫を網羅的に解析する手法及び TCR レパトア解析を含む遺伝子レベルでの解析手法を構築した。 膀胱癌患者を対象として、末梢血モニタリングと in vitro での高感度な TAA 特異的応答の同定、フローサイトメーターを用いた ex vivo 免疫表現系解析による詳細な CD8+ T 細胞サブセットプロファイリングを組み合わせることにより、治療効果の予測や患者の層別化が可能となった。 アルカリゲネスリピド A と MPLA との比較を行い、効果の違いを説明するメカニズムを明らかにした。さらに、原薬として提供体制を構築、非臨床試験（安全性評価）の開始、類縁体を用いた構造活性相関の検討など、実用化と高度化に向けた研究を遂行している 脂質代謝物を中心に、免疫制御可能な物	
--	--	---	---	---	--

		免疫疾患・感染症モデルを用いた解析システムを用い、ワクチン、免疫療法、創薬（診断含む）、機能性食品などの開発を支援する。 人工受容体を用いた細胞アッセイ系を構築し、ワクチン・創薬開発を支援する。 重症ウイルス感染症の短期の重症病態ならびに長期的な後遺症等を解析するシステムを用いて、ワクチン、抗ウイルス薬、重症化・後遺症の予防に関する創薬などの開発を支援する。企業及びアカデミアとの共同研究開発を行う。	質を同定し、一部についてはワクチンキャリアに組み込むことで、ワクチン効果を制御できる可能性を提示した（Front Mol Biosci, 2023; Membrane, 2023; J Nutr Biochem, 2023）。 AMED SCARDA 事業に採択いただき、ワクチンに用いるアジュバントやキャリアの評価支援体制を All NIBIOHN、All Japan で構築し、NIBIOHN のワクチン研究拠点としての存在感を示すことに貢献した。 心筋細胞への分化を促進する Wnt3a の受容体である LPR6 と FZD8 をエンジニアリングして diCAR を構築し、マウス ES 細胞に導入した結果、人工抗原により ES 細胞から心筋細胞への分化が促進されることを実証した。 また、細胞内タンパク質間相互作用検出法である SOLIS 法の感度向上を達成し、細胞内蛋白質間相互作用の検出限界として十分なレベル（$K_d \sim 10 \mu M$）を達成した。 CNOT4 のユビキチン活性が新型コロナウイルスやインフルエンザウイルス感染に対する抗ウイルス免疫に重要であることを見出した。CNOT4 のユビキチン活性の維持は、ウイルス感染に対する新しいエピゲノム創薬標的になる可能性が示唆された。フレイルモデルマウスや臨床検体の解析から、Apelin-APJ 系がフレイルの発症に関与していることを見出した。APJ アゴニストがフレイルの創薬標的になる可能性が示唆された。また、メディカル AI エコ・システム（病院・研究機関におけるデータフロー）に関して、機械学習オペレーションシステム (MLOps) の PoC を取得した。これらは、今後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るものであると考えられる。	
--	--	--	---	--

			ワクチン標的・抗体医薬品シーズ探索、および免疫原性等安全性評価にかかる解析技術を応用したワクチン、免疫療法、および抗体治療等に資する創薬を支援する。		独自開発した新型コロナウイルス中和抗体 2 種類について、新たな中和活性メカニズムを発見した。また、治療抗体シーズ同定と中和メカニズムに関する論文を発表するなど、感染症治療薬、抗体医薬品開発に貢献した。 安定性、溶解性を重視した抗体最適化による GMP 原薬製造の導入に成功した。CDMO 機能のうち抗体製剤最適化プロトコルを新規提案し、抗体製剤に関する論文を発表するなど、非臨床試験への導入促進に貢献した。 世界最高水準のハイパラメーターフローサイトメーター解析系 (R4 年度に新たに spectral flow cytometry1 台を追加)、次世代型シーケンサー解析系 (10x Genomics 社製機器)、AbSeq 解析系 (BD 社製 BD Rhapsody) を整備した。さらに、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 解析システムも導入している。 企業と連携して国産新型コロナウイルスワクチンの第 1 相試験を完遂した。万能インフルエンザワクチンの研究開発に関しては、昨年度に引き続き GLP 製剤を用いた開発中ワクチンの非臨床試験を開始し、安全性・有効性評価を行った。 エイズ根治を目指した新規治療法の開発に関しては、企業と連携し、エイズ根治に重要となる細胞性免疫反応を見出した。また、Functional cure につながる HBV に対する新規治療法を確立すべく、企業と連携して新しいメカニズムに基づく TLR リガンドの候補薬に関する非臨床試験を開始した。		
(3) 免疫・腸内	(3) 免疫・腸内	(3) 免疫・腸内細	(3) 免疫・腸内		【個別最適化した対策の分野】		

		関連する免疫因子や腸内環境を明らかにする。さらに、得られた知見を活用し、健康増進や疾患予防・改善を目指した創薬・ヘルスケア領域を対象にしたシーズ開発などを行う。 複数の地域から得られた栄養・食生活や身体活動などの生活習慣を中心とするメタデータを取得し、免疫や腸内細菌叢などのデータと関係させ、日本人における生活習慣及び健康・健康寿命延伸に関する研究を行う。さらに、得られた知見を、フレイルや時間栄養の観点なども含めながら深化させることで、腸内環境や免疫の観点も含めた健康と生活習慣との関連を明らかにする。	指標】 ・ 特許出願件数 ・ 論文発表件数 ・ 学会発表件数	あることを見出した。		
	【創薬等支援】 イ 上記アの成果の活用等により医薬品等の開発、ヘルスケア領域での活用を支援する。	【創薬等支援】 イ 免疫や腸内細菌、代謝物などの解析を支援し、マイクロバイオー姆創薬やヘルスケア関連製品の開発を支援する。		大麦やアマニを対象に健康効果を予測する AI モデルを構築した 有用菌をマイクロバイオー姆医薬品とするためのガイドラインに必要な評価方法の開発に着手した		

			ては、構築した人工核酸ライブラリーの品質解析・評価に加え、改変ポリメラーゼを活用したアプタマー等の多様な特性を有した機能性核酸分子の取得基盤の構築及び改良を図る。さらに、その取得基盤を生かし、企業やアカデミアと連携しながら実用化を目指した核酸創薬研究を進める。また、核酸医薬の動態改善に向けたキャリア分子としての人工核酸アプタマーの有用性についても検証する。ABDD (Aptamer Based Drug Design) 創薬については、複合体構造の予測結果をもとに作成したファーマコフォアから見出した低分子化合物の活性評価を実施することで本手法の妥当性を検証する。 抗体医薬品を中心とした新規モダリティに対するデザイン、スクリーニング、最適化等に関する基盤技術研究	酸 (ASO-4733) については、カニクイザルを用いた腹腔内への 4 週間反復投与毒性試験を実施し、いずれの投与量でも顕著な副作用がないことを確認した。 ABDD 創薬については、作成したファーマコフォアから見出した 21 種類の化合物の中から、濃度依存的かつ特異的に標的経路のシグナル伝達を阻害する低分子化合物を見出すことに成功した。 核酸のデリバリー研究では、185 種類のリガンド分子をそれぞれコンジュゲートさせたアンチセンス核酸の in vitro 活性評価を 11 種類の細胞株に対して行った。その結果、活性を向上させるリガンド分子を新たに 42 種類見出し、リガンド分子単独では活性を示さないことを明らかにした。また、独自開発した改変ポリメラーゼ技術を活用することで、in vitro ヒト BBB モデルに対する透過能が 20 倍以上向上した人工核酸アプタマーの創出に成功した (創薬細胞モデル研究プロジェクトとの連携)。	
--	--	--	--	---	--

			を行うと共に、医薬品の高機能化、安全性、および有効性の確保・向上のための分子設計に関する蛋白質物性、および蛋白質機能を評価する。 各種疾患に關与する分子の細胞内動態を解析し、それを制御する薬剤の探索研究を行う。			
		イ 創薬標的探索、医薬品の有効性・安全性向上及びヘルスケアに資するため、バイオインフォマティクス（プロテオミクス、トランスクリプトミクス、トキシコゲノミクス等）、数理モデル、生体イメージング技術、AI 等を活用した新規技術の研究開発を行う。	イ プロテオミクスを用いた創薬標的探索に関しては、生検検体等の新鮮臨床検体の大規模プロテオーム・リン酸化プロテオームプロファイルを取得し、疾患関連シグナル解析を行い、個別化医療を推進するための基盤データを創出する。特に本年度は胃がんの大規模解析を実施し、新たなサブタイプとその創薬標的の同定を進める。 疾患解析科学に関しては、タンパク質を中心としたヒ	次世代型がん最適医療の構築を目指して、検体採取後 20 秒以内に凍結保存した内視鏡生検検体を用いて、患者の体内の「リアルタイム」なリン酸化プロファイリング技術を開発してきた。胃がん症例では、リン酸化プロテオームデータから、未治療の症例のサブタイプ 1(CDK 活性型)、2（上皮間葉転換(EMT)型)、3（その他）（割合 35%、15%、50%）を規定した。さらに、1 次化学療法増悪後に EMT 型サブタイプの割合が大幅に超えることも見出した。大腸がん肝転移の予後不良群において PAK1 キナーゼが活性化していることを明らかにした。さらに、35 種類の大腸がん細胞株のリン酸化プロテオームデータ・薬剤感受性情報を用いて、キナーゼ活性情報から有効な薬剤を論理的に選択する手法を開発した。その結果、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実施し、概念実証に成功した。 ハロゲン結合を分子インプリントポリマーに組み込むための超分子設計を確立し、実際の受容体に迫る結合強度で、甲状腺ホ		

			ト臨床検体における新規バイオマーカー候補の探索を目的として、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する。 細胞ネットワーク制御に関しては、がんや免疫細胞ネットワークの数理モデルの構築とその解析を行う。本年度は、乳がんの遺伝子ネットワークの数理的な解析技術を開発し、臨床オミクスデータに基づき、患者のサブタイプ分類や予後分類を行う。 創薬イメージングに関しては、独自に開発してきた生体多光子励起イメージング技術を駆使して、抗体・核酸医薬品の生体内での作用機序を <i>in vivo</i> で解析し、その薬効を評価する。特に、従来の骨・関節治療薬に加え、炎症・線維化治療薬の	ルモンである T3, T4 の特異的な認識に成功した。この分子インプリントポリマーを甲状腺ホルモンのスクリーニングに適用し、内分泌攪乱物質を特異的に分離・識別できる液体クロマトグラフィー用カラムの開発に成功した。 また、糖鎖に着目した膵臓がん早期診断マーカーを同定した（特許出願中）。 従来からの骨・関節炎における各種バイオ医薬品の <i>in vivo</i> 評価系に加えて、肺・気道・肝臓・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 <i>in vivo</i> 薬効評価系を開発した。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した。 間質性肺炎から肺線維症を誘導する大型のマクロファージ、肺がん発生時にその増殖・進展を促す内在性肺胞マクロファージ、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）において肝線維化を誘導する病的マクロファージ	
--	--	--	--	---	--

			評価を行うとともに、がん免疫治療の薬効評価プラットフォームの構築を行う。また得られたイメージング薬効評価データの定量解析法を確立する。 物理化学とバイオインフォマティクスを組み合わせ、創薬ターゲットに対する化合物スクリーニングの高度化、及び分子運動を取り込んだ結合予測を行うインシリコデザインプラットフォームを構築する。具体的には、所内外の実験グループと連携し、非天然アミノ酸を含む中分子ペプチドの安定性予測と手法の改良を進める。	を発見し、これらを標的とする治療可能性を検証した。 AMED の創薬基盤推進研究事業の分担として、非天然アミノ酸を含むペプチドを分子構造の特性に基づき迅速に評価するインシリコ解析法を確立し、15～30 アミノ酸残基からなる 20 種以上のペプチドを評価した。高評価の候補については分子動力学計算により標的タンパク質（SARS-CoV2）との結合様式も明らかにし、合成グループに提示した。さらに、同解析法を膜透過性ペプチドの安定性評価にも応用し合成候補として提示した。 京都府立大学、大阪大学との共同研究では、リン酸化チロシンペプチドモチーフを特異的に認識する SH2 ドメインの基質結合と、それに伴うタンパク質構造変化を分子動力学計算により明らかにした。ペプチド結合がタンパク質遠隔構造の変化を誘起することを見出し、SH2 ドメインを含むタンパク質複合体を標的としたキナーゼシグナル伝達調整の可能性を示唆した。 その他、大阪大学を中心とした共同研究では、VEGFR2 阻害剤として知られるアパチニブの他のキナーゼへの結合能をインシリコで評価し、アパチニブの有効性が患者により変化する原因究明に貢献した他、所内連携では、分子計算による電子状態評価を支援し光毒性の予測モデル開発に貢献した。薬物統合モデリングシステムでは、DruMAP の拡張を実施するとともに、CYP 阻害関連のパラメータに関する予測モデルを構築した。並行して、企業連携を通じた	
--	--	--	---	---	--

			毒性予測 AI 研究に関しては京都大学と連携し、深層学習法（k-GCN あるいは kMoL）による毒性予測モデル構築に関する研究を行う。当該毒性予測モデルには、化学構造から毒性を予測する性能を持たせる。 抗体医薬品を中心とした新規モダリティに関するその創製及びデザイン等を支援する。さらにこれらのシーズについて最適化や物性評価等の支援を進める。 各種疾患に関与する分子の細胞内動態を解析し、それを制御する薬剤の探索研究を行う。	薬物動態予測を実施した。ターゲット探索では、TargetMine データウェアハウスを更新し新たに解析結果の可視化機能を追加した。 医薬品の安全性向上に資する毒性予測 AI に関する研究では、京都大学と連携しながら研究を進めている。今年度は、光毒性予測 AI モデル試作版に改良を加え、外部機関（連携企業等）に提供が可能なベータ版を完成させた。加えて第 3 の毒性予測 AI モデル（ミトコンドリア毒性）の開発を開始し、試作モデルの構築を達成した。 大阪大学との共同研究により核輸送因子 KPNA3 ノックアウトマウスが意欲制御の異常（行動異常）を示すことが明らかとなった（Front Neurosci. 2022）。 中国復旦大学との共同研究により核輸送因子 KPNA7 の点変異が女性不妊症の原因の一つとして知られる着床前胚停止に深く関与することを明らかにした（J. Clin. Invest. 2023）。 独自基材による表面糖鎖構造特異的な細胞外小胞の濃縮と表面 糖鎖サブクラスの実証に関する研究の論文を発表した。 脳由来の細胞外小胞マーカー候補の国際出願、製薬会社との共同研究を実施した。	
	【創薬等支援】 ウ 上記ア・イの成果の活用等により抗体・核	【創薬等支援】 ウ 薬剤の有効性や薬剤耐性を予測するためのリン酸			

		酸医薬等の新たな医薬品等の開発を支援する。 化シグナルデータベースの構築を実施する。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。 ー合成化学と抗体工学を融合させたコンジュゲート技術の基盤技術を開発し、アカデミアとの連携を通じて、次世代の抗体モダリティの開発を支援する。 新規のバイオ医薬品候補となるモダリティの開発に向けた技術的な支援を行う。具体的には、新たな抗体モダリティが、天然型抗体とどのような違いを示すのかを、より詳細に評価するとともに、薬理活性等を検討することで、その有用性を評価する。 抗体医薬に関してはすでに開発した基盤技術を活用して、医薬品リード抗体・バリデーション用抗体・エバリュ		本年度から京都大学薬学部との連携の中で、AMED BIND 事業に採択され、低分子化合物と高分子（抗体）とのハイブリッド化による異次元のモダリティ創出に着手した。アカデミアへの創薬支援を、本プログラム内で実施中。 抗体とタンパク質との融合体やリンカー構造の異なる抗体分子の開発、バイパルトピック抗体の創出等によって、天然型抗体とは異なる活性の発現や機能制御が可能であることを明らかにした。上記の AMED BINDS 事業とも関連する本技術の高度化により、アカデミアへの支援を強化する準備を整えた。 難易度が高い多数回膜貫通型標的に対する抗体作製と AMED 創薬ブースター支援では、抗体技術を用いた新規がん免疫研究（住友ファーマ株式会社と共同研究）において、選択した 14 種の抗体を用いたエピトープ解析と組み換え抗体配列改変を検討	
--	--	---	--	--	--

			エーション用抗体、機能性抗体等の創製及びデザインを行い、創薬等支援を実施する。これらのシーズについて最適化や物性分析等の支援を進める。 核酸医薬に関しては、独自に構築したアンチセンス核酸設計システムの改良を進めるとともに、アカデミア等で見出された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及び最適化のデザイン等を行い、創薬等支援を実施する。 細胞ネットワーク制御に関しては、がんをはじめとした様々な疾患の臨床オミクスデータと数理モデルを用い、患者ごとの薬剤の効果予測の創薬等支援を行う。 開発した創薬イメージングシステムの汎用・普及版を開発し、国内外にお	し、筋線維芽細胞を標的とした新規 NASH 治療薬の探索（AMED DNW-21024）においては、選択した 13 抗体パネルについて、抗体調整、エピトープ解析、組み換え抗体配列改変検討、生物活性検討を実施した。 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することでこれまでに有効な治療法が存在しなかった疾患（アンメット・メディカルニーズ）に対する新たな治療法開発に貢献した。 本プロジェクトは AMED「先端的バイオ医薬品開発事業」によって令和 2 年度から本格的に立ち上がった。これにより研究体制を整備した他、前年度に引き続き、医薬基		
--	--	--	--	---	--	--

		ける創薬イメージング解析を受託・支援を行う体制を構築する。 毒性予測 AI に関しては、創薬の現場で利活用される毒性予測モデルの構築を目指す。そのため研究班会議などを通して創薬研究者の意見や要望などを収集し、創薬の現場からの要望などを毒性予測モデルの構築及びその改良に反映させる。 診療情報やオミックスデータなどのデータを用いた創薬標的探索、及びそれを実現するための技術開発を行う。本年度は、これまで収集を進めている対象疾患診療情報及びマルチオミックスデータの	盤・健康・栄養研究所内に設置されていた多光子励起顕微鏡での生体（創薬）イメージング系の立ち上げを行っている。 本システムを所内での様々な研究の基盤技術として普及させるべく、講演会・技術講習会・技術相談会を開催し、大きな反響を得ている。さらに、令和4年度内には、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て、厚労省・AMEDや日米の製薬協とも協議を開始している。引き続き、創薬イメージング系を確立した肺線維症・NASH 解析系を利用して、新たな創薬シーズの探索研究を行い、創薬シーズの特許化と論文発表を進める。 構築する毒性予測 AI モデルの予測精度および汎化性能を強化するため、AMED 事業（DAIIA）に参加する製薬企業と協議し、複数社から企業内機密データ（毒性）の提供を受けた。また、AMED 事業班会議などを利用して研究成果の共有、意見交換などを実施し、創薬現場の意見を毒性予測 AI モデルの構築に反映させるための意見集約を行った。 オミックスデータに代表されるような高次元データの解析に使用できる様、患者層別化 AI（subset binding）の改良をおこなった。神奈川県立循環器呼吸器病センターコホートの肺組織 RNA-seq と診療情報 299 症例のデータを用いて、改良版 subset binding を用いた解析をおこなったところ、IPF の特徴と紐づけられる遺伝子 84 個が検出された。現在、その上流因子を推定する解析を進めているほか、他のオミックスデータについても解析を開始している。	
--	--	---	---	--

			解析により創薬標 的探索を進め、新薬 創出支援を行う。				
--	--	--	-----------------------------------	--	--	--	--

4. その他参考情報

	にその更なる利活用を図るため、バンク利用者のニーズの反映等による付加価値の向上及び各種試料情報の提供に取り組み、もってバンク事業を行っている他の独立行政法人との連携を強化すること。 また、その際には、バンク利用者にとって分かりやすく、より一層利用しやすい環境整備を図ること。	盤・健康・栄養研究所（以下「本研究所」という。）が運営するバンク事業により提供される試料は有用な研究ツールであることから、品質管理を強化するとともにその更なる利活用を図るため、バンク利用者のニーズの反映等による付加価値の向上及び各種試料情報の提供に取り組み、もってバンク事業を行っている他の独立行政法人との連携を強化する。 また、その際には、バンク利用者にとって分かりやすく、より一層利用しやすい環境整備を図る。 さらに、創薬研究の加速化に資するため、幹細胞の分化誘導系等を利用し、安全性等の評価系の構築に向けた基盤的研究を行い、安全性バイオマーカーの開	【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。 【評価指標】 ・具体的な取組又は進捗事例 【モニタリング指標】 ・資源の提供者数 ・論文発表件数 ・学会発表件数			実験における SPF とコンベの違いを比較検討する基礎研究も重要である。 ・動物愛護の点から、初代培養、オルガノイドなど in vitro での再現にも尽力すべきである。
--	---	--	--	--	--	--

		の基盤構築を行う。 ヒト臨床検体を移植した Patient-Derived Xenograft (PDX) モデルにおいて、臨床がん PDX の樹立とこれを用いた医薬品候補物質等の有効性評価基盤を構築する。また、難病患者由来組織、正常組織等利用した評価系の作成を図り、有効性、安全性評価基盤とする。		候補の治療ターゲット探索などを行った。		
	ウ 幹細胞の未分化・分化制御機構を解明し、機能を有した細胞への効率的な分化誘導法を確立する。	ウ 創薬へ応用するための細胞モデルを開発するために必要なヒト iPS 細胞由来分化誘導細胞は、発現タンパク質などの点で生体の機能性細胞とは一部異なっていることが指摘されている。そこで、遺伝子工学的手法および細胞工学的手法を駆使して、より生体の細胞に近似した機能性細胞を作製し血液－脳関門（BBB）モデルを開発する。		脳血管内皮細胞の分化に関与する転写因子の遺伝子を導入することにより、ヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞が成熟化し、従来課題であった排出トランスポーター P-gp (P-糖タンパク質) の発現が低いという点の改善がみとめられた。また、iPS 細胞由来脳血管内皮細胞は上皮特性を有しているという問題点については、遺伝子導入により内皮特性をもたせることが可能となった。 酪酸ナトリウム (sodium butyrate; SB) を作用させた群で、P-gp の発現上昇が観察された。そこで、Sox18 と SB のシナジー効果について検討することにし、Sox18 の時期特異的強制発現と SB を作用させることで、機能的な P-gp の発現がさらに上昇することが示された。遺伝子導入技術と低分子化合物を用いることにより、ヒト iPS-BMECs のさらなる成熟化に成功し、薬物輸送研究へ応用可能な in vitro BBB モデル		

		エ 幹細胞又は幹細胞由来分化細胞を用いて、薬物の有効性及び安全性の評価系の構築に関する研究を行う。 【創薬等支援】 オ 創薬支援に資する資源の供給及び資源管理等の技術の提供により医薬品等の開発を支援する。	エ オルガノイド培養技術を用いて、ヒト iPS 細胞やヒト腸管組織から高機能な腸管上皮細胞作製技術を確立する。さらに、In vivo 腸管組織との遺伝子発現比較を行い、創薬評価系としての妥当性を評価する。 【創薬等支援】 オ 創薬・疾患研究に有用なモデル培養細胞株等の細胞資源の品質管理を行い、細胞詳細情報とともにホームページ上に公開する。 新規細胞 40 株の登録、年間供給数 4,000 試料を達成する。 創薬・疾患研究の効率的な推進のため、研究内外の意見交換・共同研究を積極的に進め、創薬資源による創薬推進体制を構築する。学会・ホームページ等に	を作製する基盤技術を構築することができた。 生物資源の収集・維持管理については、OECD テストガイドライン登録用細胞株、ウイルス分離用細胞株、PDX 由来細胞株、バイオセンサー細胞株等を含め資源の収集・維持管理を実施（寄託 65、資源化 46）した。また、ウイルス検査（42 細胞）を実施し、これまでに 1086 株の検査を終了し、情報提供の充実を図った。年間供給数としては過去最高となる、6,524 本（3,690 件）の提供を実施した。 創薬資源研究の推進を図るため、細胞凍結技術の開発に関して外部研究機関 10 機関以上と意見交換・協議し、3 件の共同研究に結び付いた。今年度構築した世界の細胞を網羅的に検索できるシステム「細胞検索ひろば」について JCRB 細胞バンクの HP に公開し、利用促進を図った。		
--	--	--	---	--	--	--

			よる広報活動によって利用促進を行う。 難病等創薬研究を実施するうえで重要な資源である、難病患者由来の DNA や血漿等の試料、及び患者情報を収集し分譲する。情報発信により、これら資源の利活用促進を図る。		東京大学を代表とする 13 機関による多系統萎縮症（MSA）レジストリー（msajp.org）のバイオバンクとして、令和 4 年度は 38 名分の検体（DNA、細胞株、血漿、臨床情報）を収集し、計 549 名分が分譲可能となった。その情報を難病研究資源バンク Web サイトを更新して発信した。 分譲は MSA 患者検体（血漿 442 検体）、及び網膜色素変性症患者検体（DNA101 検体）について実施した。難病研究資源バンクからしか提供できない患者検体の利活用を実現し、疾患研究を支援した。		
	カ 難病等の疾患モデル動物の収集・提供等を行う。また、ヒト疾患モデル動物を活用した有効性・安全性試験技術等の提供を通じて医薬品等の開発を支援する。	カ 難病等の疾患モデル動物について、年間 15 系統以上を収集し、保存、品質管理を行い、系統毎の遺伝子診断法など詳細情報とともにホームページ上に公開する。また、年間供給件数 30 件を達成する。 疾患モデル動物等の利活用を進めるため、モデルマウスを用いた薬効試験の支援や凍結胚・凍結精子の保護預かりなど利用者ニーズに応じた取り組みを進める。		新規公開 18 系統（独自開発： 9 件） 分譲件数 47 件（コロナ感染モデルマウスの分譲は 3 件） 保護預かり等のサポートサービス：552 件 分譲系統に関連する文献を 7 件確認（2022 年以降）			

		維持、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。	た、発芽促進するための処理方法、種子の保存方法の検討を行う。ケイリンサイシン実生株の栽培試験を開始する。 ツルドクダミの 5 年生の生育調査を行う。 トウキの生育診断技術、インドジャボクの施肥法の開発を行う。 寒冷地に適したハトムギ栽培法開発のため、収穫時期の最適化を行う。 カンゾウの優良系統選抜のための形質調査を実施する。 新しい生薬の品質評価法の検討として、確立した分析条件により様々な生薬の香気成分の GC/MS による検討を行う。 生薬カンキョウの品質評価の一環として、[6]-ショールオール測定、灰分測定などを通してカンキョウ原料としての最適なショウガ個体を選抜するための基礎データを提供する。 インドジャボクの	る窒素施肥量を提案し異なる保存条件で保存中の種子の発芽試験を開始した。アサ(大麻草)の遺伝子情報の整備を行い、それに加えて、国内複数産地のカノコソウ根の香気成分を GC/MS で分析した。国内各地で栽培したショウガを乾姜に調製し品質を評価した。生薬の国際標準規格化に関する国際会議に出席し、国益を守るための提案を行った。	スについて、新規情報カテゴリーの拡充を進めた (MPDB: 令和 4 年には 92,119 回の検索利用)。 また、オタネニンジン未利用部位 (果肉) の成分検索の結果、有用成分が多量に含まれていることをはじめ、植物エキス付加情報の整備や、活性化化合物探索を進め、天然薬物等のドラッグリポジショニング研究を実施した。本成果は日本薬学会生薬天然物部会令和 4 年度奨励賞を受賞しており、同センターが有しているエキスライブラリーの有用性を広くアピールするものである。	
--	--	---	--	---	---	--

		国内生産化への取り組みの一環として、種子発芽試験を開始する。 平成 29 年度に植え替えたシナマオウ及びマオウ属植物（Ep13）について、種子島における生育特性等の検討を行うため、一部株の更新を行う。 麻薬植物や濫用が危惧される植物について、関連植物を含め、遺伝子鑑別等に資する各種基盤情報を整備する。 ダイオウ属植物の更新・増殖を行うとともに、シャクヤクの優先的保存を行う。 研究部内植物名の確認を行うと共に、現在進行中の種子島研究部 C 棟温室内植物（主に伊豆試験場からの移設植物）の整理を重点的に行う。 また、植物資源関連資料については、種子島研究部種苗入手簿の電子ファイルの内容確認を重点的に行う。				
--	--	---	--	--	--	--

			茎を用いて、乾姜に適したショウガ優良種苗選抜のための圃場試験栽培を実施し、圃場での形質調査を行うとともに、乾姜への調製と品質評価を実施する。 ショウガ培養苗長期馴化栽培株について、屋内及び屋外にて根茎生成栽培を行う。また、R3 年度に得られた培養苗由来ショウガ根茎について、屋内及び屋外にて増殖を試み、一部については一般生産者圃場にて試験栽培を行う。センブリのトランスクリプトーム情報の解析を進め、センブリの生産期間短縮に資する、開花関連遺伝子情報の抽出を行う。センナの系統選抜を実施する。			
	ウ 安心・安全・安定な創薬シーズ及び機能性食品シーズとしての利活用に資するため、バイオテクノロジーを応用した薬用植	ウ 前年度までに収集したショウガの遺伝子情報をもとにショウガ品種鑑別方法の検討を進める。 薬用植物資源の安定供給、品質確保	薬用植物総合情報データベースは令和 4 年に 92119 回の検索利用があり、新規 3 カテゴリーの構築を行った。オタネニンジン未利用部位（果肉）の成分検索を行い中枢神経刺激作用、疲労回復作用が報告されているギンセノシド Rg1 と Re が多量に含まれていることが分かった。 植物エキスのエンドトキシン、一酸化窒素			

		【創薬等支援】 エ 上記ア～ウにより得られた情報を発信するとともに、必要な薬用植物等資源（種苗、植物体、収穫物、植物エキス等）や技術等を提供することにより、国内における薬用植物等の栽培、普及及び薬用植物等をシーズとした創薬を支援する。	しての漢方処方エ キスライブラリー の作成を開始する。 【創薬等支援】 エ 種子交換目録を作成して国内外関係機関へ配布し、要望に応じて種子・種苗を提供する。また、種子交換等により希少種または業界より保存要望の強い種子を収集する。 トウキ、インドジャボク、ヒロハセネガ、センブリ等の栽培マニュアルを作成する。 栽培試験結果をもとに、ジャノヒゲの特性分類表（案）、栽培暦（案）を作成する。 トウキ等の培養物の誘導方法や増殖方法、馴化方法等の改良を進め、得られた成果を元に組織培養マニュアルを作成する。 ハトムギについて生産地育成を目的とした種苗の供給、栽培指導を行う。 地方自治体や業界等の要請に対し、		種子交換目録を 63 カ国 400 機関に送付し 13 カ国 25 機関に 343 点の種子を送付した。種子交換・保存用として 757 点の種子を採取・調製し、種子交換業務を通じて 42 点の種子を国外から導入し、それ以外で種子 11 点、植物体 11 点を導入した。植物エキス製造材料として、青森県、新潟県（佐渡島）、北海道、石垣島にて野外採集を行い、合計 809 点を採取した。国内研究機関等に対し、種子 38 点、植物体 3699 点、分析サンプル等 696 点を分譲し、研究を支援した。国内研究機関に対し、スクリーニング用植物エキスライブラリー16766 点を分譲し、研究開発を支援した。成果を各種マニュアルにまとめた。	
--	--	--	---	--	---	--

		を開放し、管理することで、公益性の高い研究を支援する。	いて共同利用施設（医科学研究施設、感染症実験施設、管理棟）を用いた外部研究者を公募し、共同研究を行い、厚生科学研究の推進を図る。また、国内外の研究者との共同研究を推進する。		において自己免疫性心筋炎（EAM）もでるをカニクイザルで樹立した。当センターで自然発生モデルとして子宮内膜症モデルが存在し、それらを解析した。さらに、人工モデルの作製も行った。これら子宮内膜症モデルを用いた治療として抗 IL-8 抗体について製薬企業と共に報告した（Sci Transl Med 2023）。また、雌性における生理学的経年変化の解析を行い、有意義な結果を得た。		
--	--	-----------------------------	--	--	--	--	--

4. その他参考情報

