

平成30年度業務実績報告

目次

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の概要	1
--------------------------	---

(平成30年度業務実績報告)

Part 1. 医薬品等に関する事項（基盤的技術の研究及び創薬等支援）	2
-------------------------------------	---

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）	16
--------------------------------------	----

Part 3. 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	24
-----------------------------------	----

Part 4. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）	34
-------------------------------	----

その他 放射線照射事案への対応について	38
---------------------	----

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の概要

沿革・組織

【創設】平成27年4月1日

【本部所在地】大阪府茨木市 彩都ライフサイエンスパーク

【主な組織】理事長、理事、監事(非常勤2名)

【職員数(常勤)】114人(平成30年度末現在) ※(参考:平成29年度職員数113名)

【平成30年度予算】36.8億円(運営費交付金) ※(参考:平成29年度予算36.8億円)

目的

- 医薬品技術及び医療機器等技術に関し、医薬品及び医療機器等並びに薬用資源その他の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、医薬品技術及び医療機器等技術の向上のための基盤の整備を図り、もって国民福祉の向上に資する。
- 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基盤的技術の研究及び創薬支援
- ②生物資源に係る研究及び創薬支援
- ③医薬品等の開発振興
- ④国民の健康の保持及び増進に関する調査・研究
- ⑤国民の栄養その他国民の食生活の調査・研究
- ⑥食品についての栄養生理学上の試験

医薬品等に関する事項 (基盤的技術の研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

1. 基盤的技術の研究及び創薬等支援

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

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

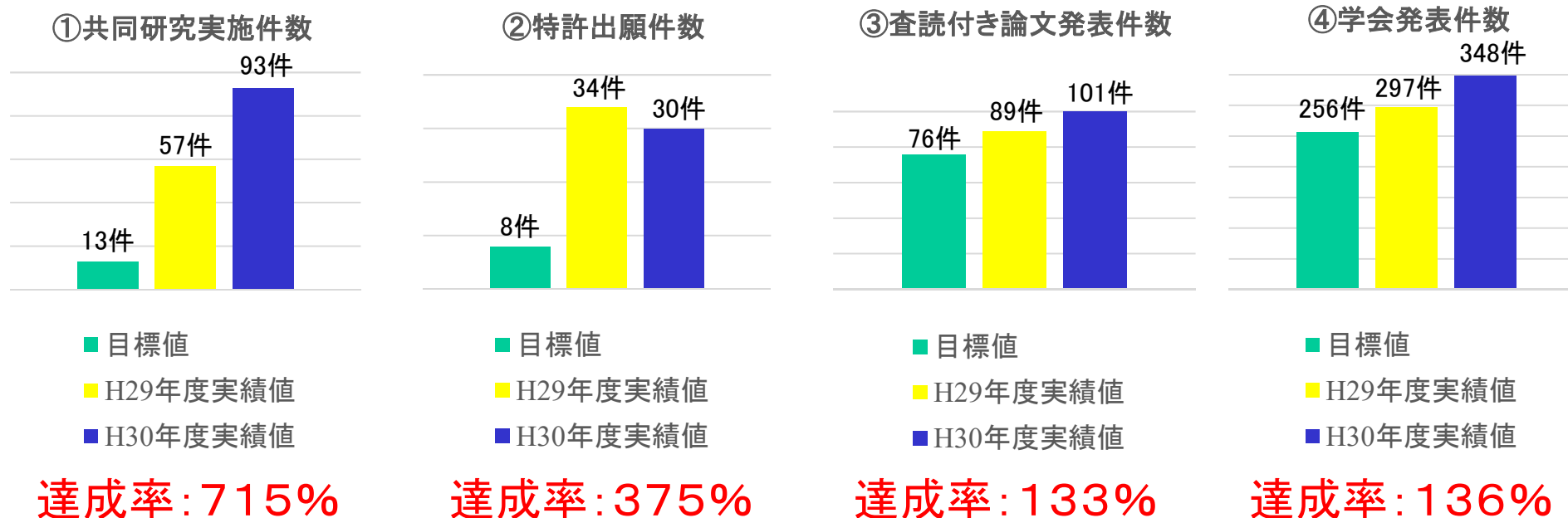
(過去の主務大臣評価 H28年度:S H29年度:A)

I. 目標の内容

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

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

II. 目標と実績との比較



大腸がん早期診断マーカーの技術開発

血中exosome大腸がん早期診断マーカーの大規模コホート研究に向けた技術開発

(デンカ生研株式会社との共同開発)

国際特許出願(PCT / JP2018 / 24806)

✓ 定量プラットフォーム開発

ELISA (シングルマーカー)

ANEXA3, A4, A11に対する

モノクローナル抗体を作製

迅速MS解析 (マルチマーカー)

シングルプレックス解析による

マルチマーカー解析系を構築

37マーカー×12検体/日

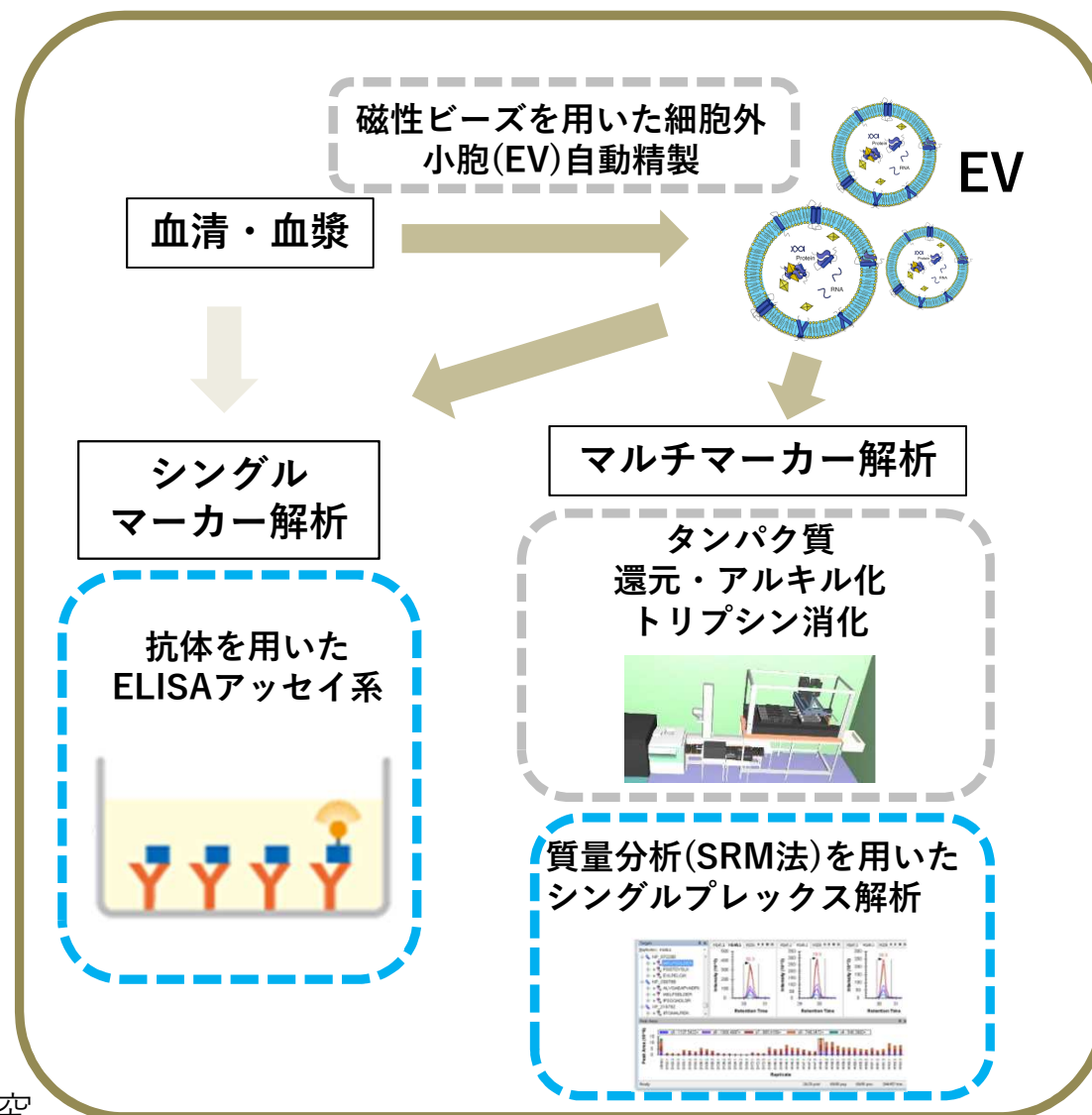
✓ 細胞外小胞精製プラットフォーム開発

超遠心法の代わりに磁性ビーズによる

アフィニティ精製法を用いた

自動精製システムを構築*

*PRISM事業, 水口リーダーとの所内共同研究



臨床情報

- ・約300件のデータを取得
- ・3連携病院で継続的に構造化診療データが取得できる仕組みを構築

複数の医療機関と協力

構造化した診療情報

特発性肺線維症 肺がん

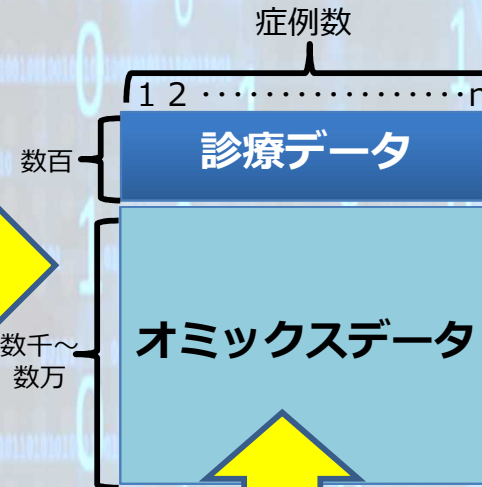
電子カルテ 画像 血液組織

多層の分子情報

トランスクリプトーム プロテオーム メタボローム

人工知能 (AI)

診療情報と分子情報との紐付



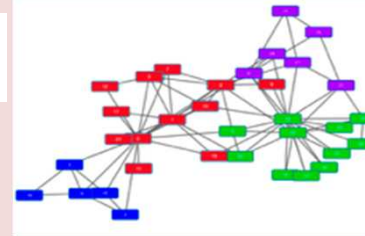
新規治療法の探索

疾患の原因となる生体分子

同定された創薬ターゲット候補を細胞および動物により検証

分子ネットワークへのマッピングと解釈

TargetMine



細胞



動物



既知情報

臨床研究文献、分子生物学文献

自然言語処理

- ・ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC) (約100企業・団体、参加者約550名) と連携して、疾患-遺伝子関連性データの統合基盤を構築

汎用添加剤シクロデキストリンの アジュバントへのリポジショニングの成功 →企業導出

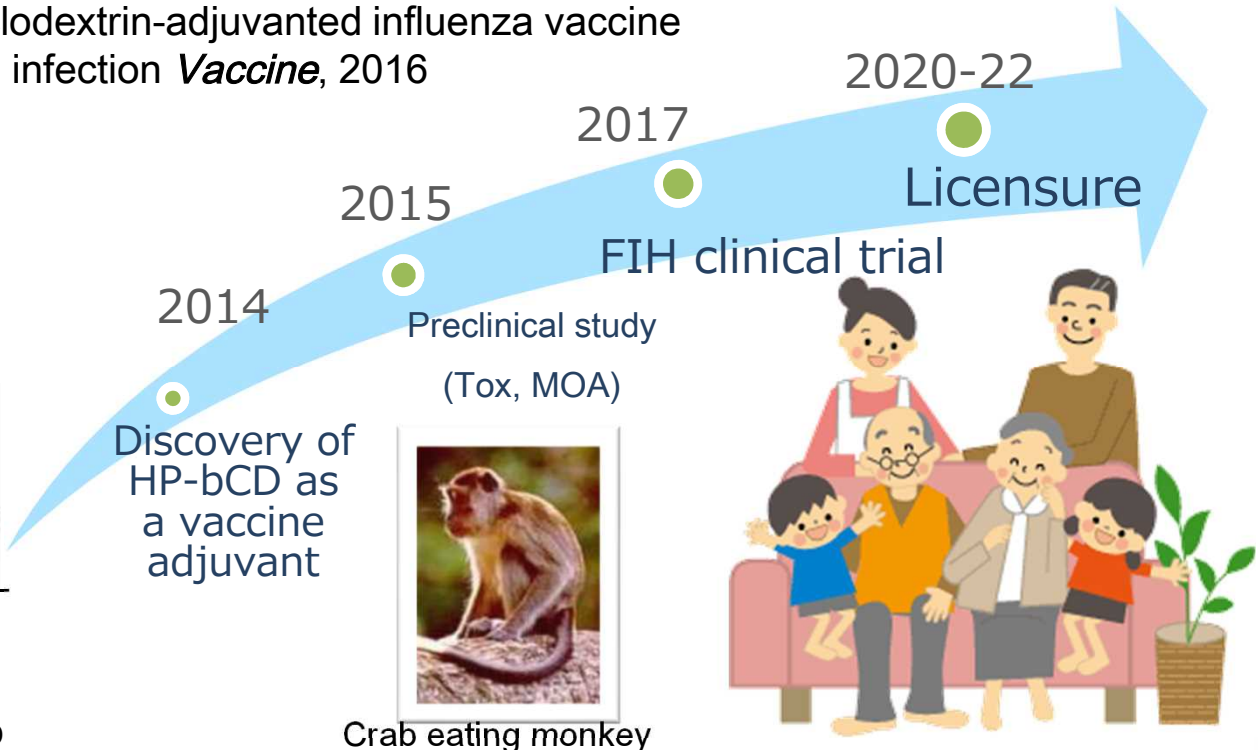
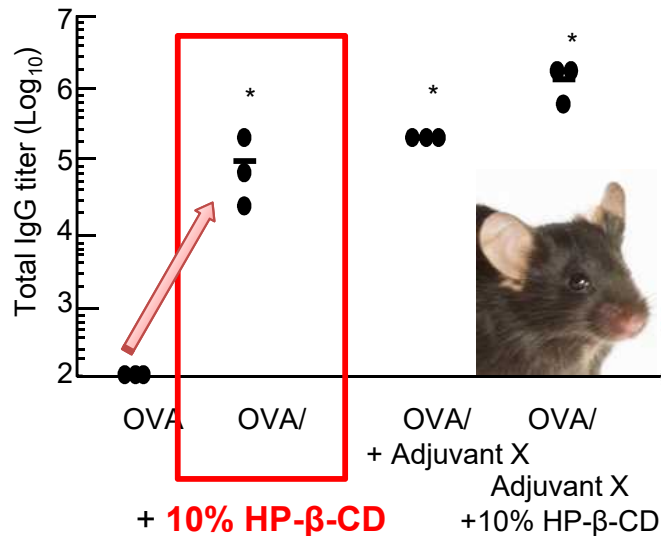
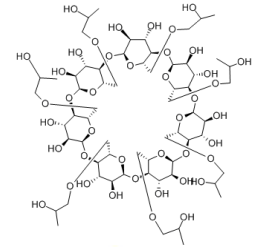
アジュバント開発

発見から3年でヒトに：インフルワクチン臨床試験へ

Onishi M, et al

Hydroxypropyl- β -cyclodextrin spikes local inflammation that induces Th2 cell and T follicular helper cell responses to the coadministered antigen. *J Immunol.* 2015

Kusakabe T, Ozasa K, Kobari S, Momota M, Kishishita N, Kobiyama K, Kuroda E, Ishii KJ. Intranasal hydroxypropyl- β -cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection *Vaccine*, 2016

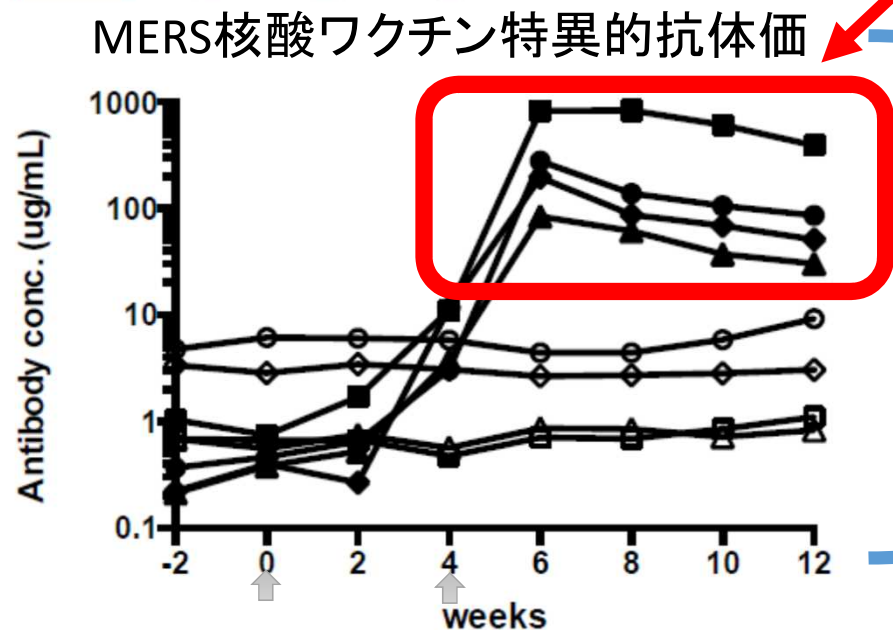


- MERSウイルスに対する核酸を材料とした新世代ワクチンのプロトタイプの開発に成功した。
- マウスでの免疫実験、カニクイザルでの免疫実験を終え、非常によい免疫原性の結果を得た。
- これらの結果に関連して同様のプラットフォーム技術を用いた他のワクチン開発にてAMEDのCiCLE事業に採択された(5年28億 HPVワクチン)。
- ジカ熱ウイルス、パンデミックインフルエンザウイルスに対する核酸ワクチンプロトタイプを作成し、動物試験にて免疫原性を確認した。

新世代ワクチンプロトタイプに関する カニクイザルによる免疫-感染防御実験

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

成果 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！



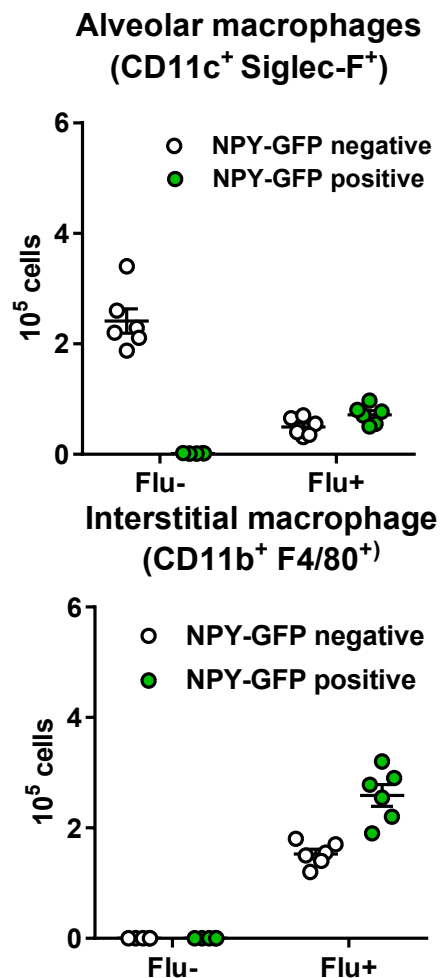
2019年上半期
MERS-CoV感染実験
(カニクイザル 8頭)
終了—解析中
(霊長類医科学研究センター)

神経ペプチドNPYのインフルエンザ重症化における役割

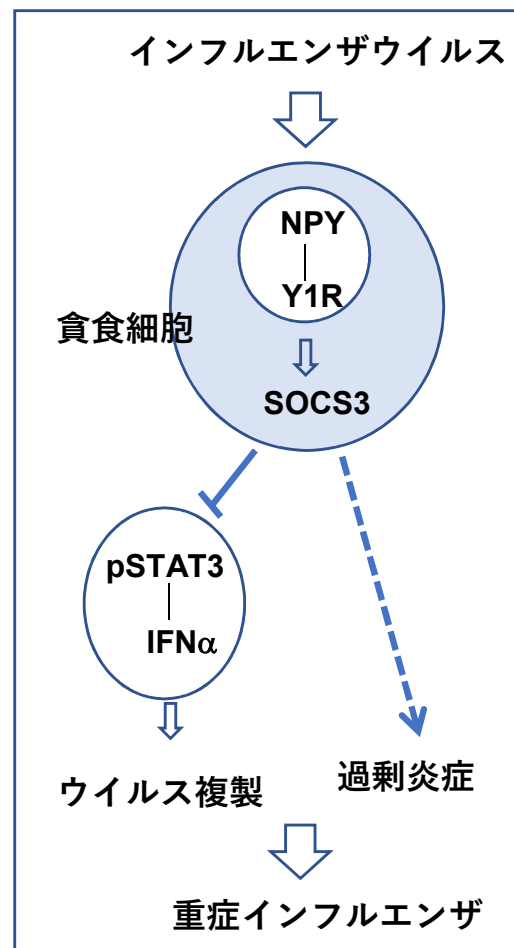
Nature Microbiology 2018に報告・プレスリリース

Fujiwara S., Hoshizaki M., Ichida Y., Lex D., Kuroda E., Ishii KJ., Magi S., Okada M., Takao H., Gando M., Imai H., Hara R., Herzog H., Yoshimura A., Okamura H., Penninger JM., Slutsky AS., Uhlig S., Kuba K., and Imai Y.* Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe influenza virus infection. *Nature Microbiology*;4(2):258-268. Nov 2018

肺の貪食細胞で産生



インフルエンザ重症化に関与



研究成果

NPYがインフルエンザ感染時には肺の貪食細胞から産生されることが判明。

このNPYがその受容体であるY1を介して、インフルエンザの重症化に関わっていることが判明。

今後の可能性

NPY-Y1軸を標的とした、インフルエンザのバイオマーカー、先制医療、新薬の開発につながる。

ウェルシュ菌毒素C末断片を用いた多価食中毒ワクチンの開発

C-CPE

ウェルシュ菌が産生する毒素 (CPE) のC末端の受容体結合部位
→ワクチン抗原として有効と期待されるが、免疫原性が低い

C-CPEと他の抗原を融合させることで、C-CPEの免疫原性が向上
→細菌性食中毒多価ワクチンへ

Stx2B-C-CPE

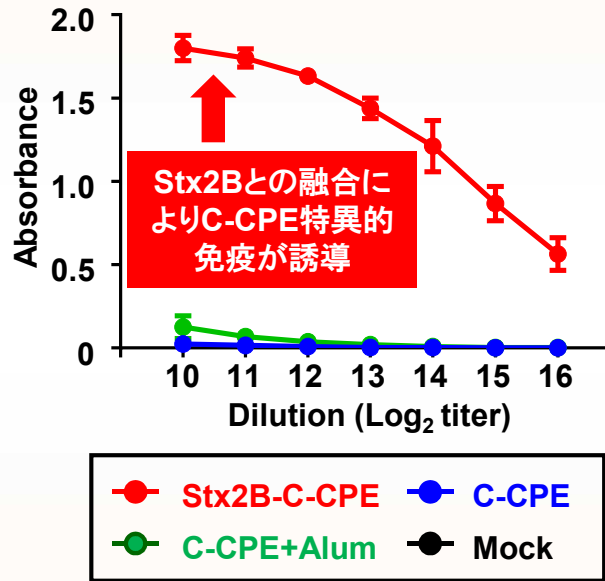


腸管出血性大腸菌が産生する毒素(志賀毒素)の受容体結合部位

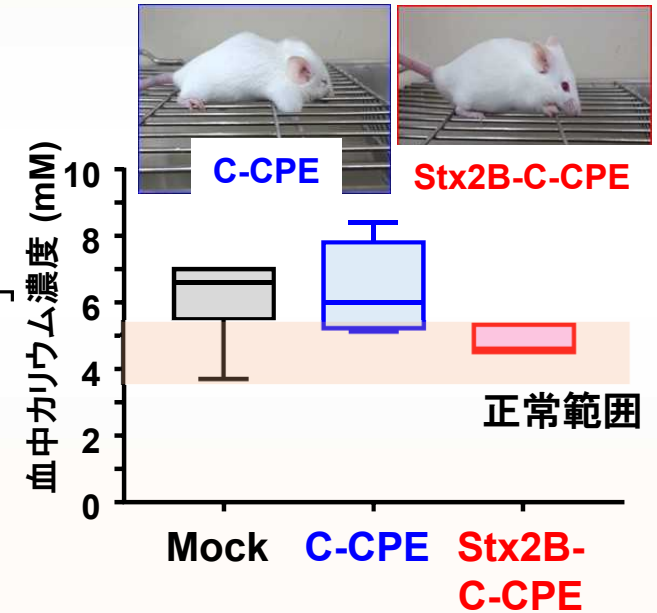
ウェルシュ菌毒素の受容体結合部位

ウェルシュ菌と腸管出血性大腸菌に対する二価ワクチンの開発

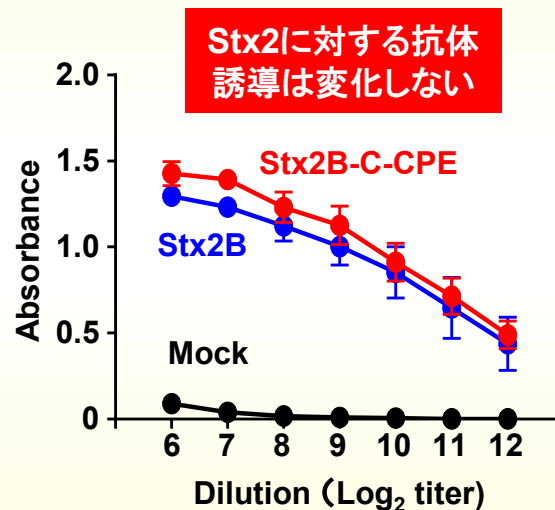
ウェルシュ菌毒素に対する抗体産生



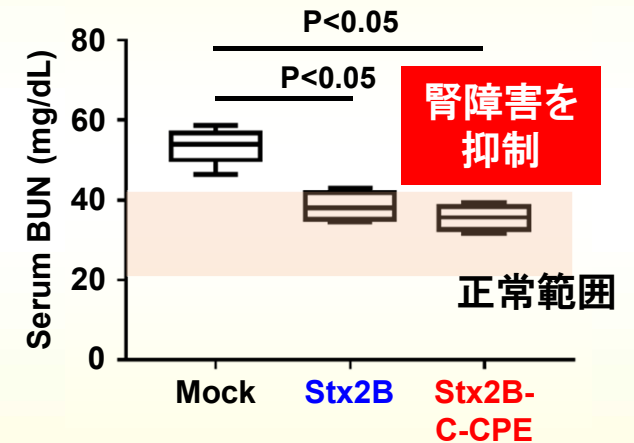
ウェルシュ菌毒素の血中投与 → 高カリウム血症 → 四肢のしびれ、筋力低下



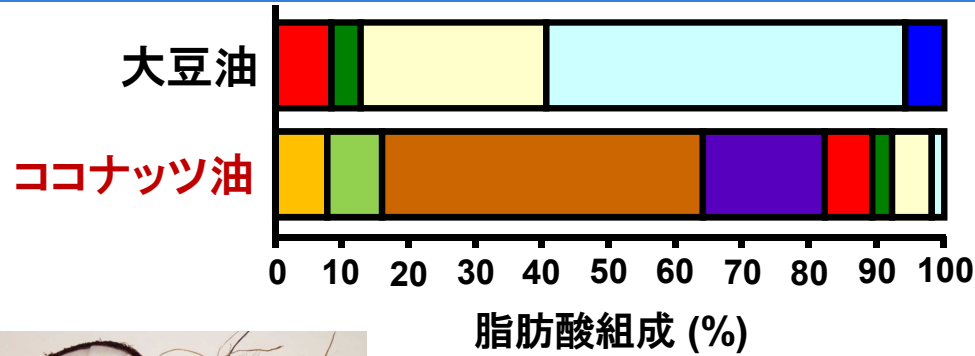
志賀毒素に対する抗体産生



志賀毒素による腎障害



オレイン酸由来代謝物であるミード酸の アレルギー性皮膚炎抑制メカニズムの解明



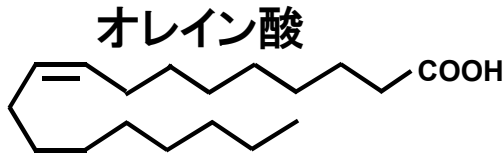
- カプリル酸 (C8:0)
- カプリン酸 (C10:0)
- ラウリン酸 (C12:0)
- ミリスチン酸 (C14:0)
- パルミチン酸 (C16:0)
- ステアリン酸 (C18:0)
- オレイン酸 (C18:1)
- リノール酸 (C18:2)
- α-リノレン酸 (C18:3)

中鎖脂肪酸が多い

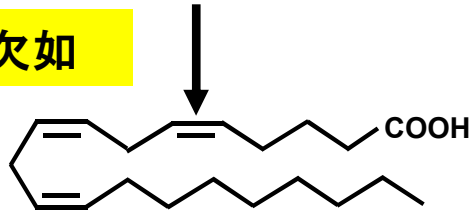
ω6, ω3必須脂肪酸がほぼ無い



ココナッツ



必須脂肪酸の欠如



ミード酸
(5,8,11-eicosatrienoic acid)

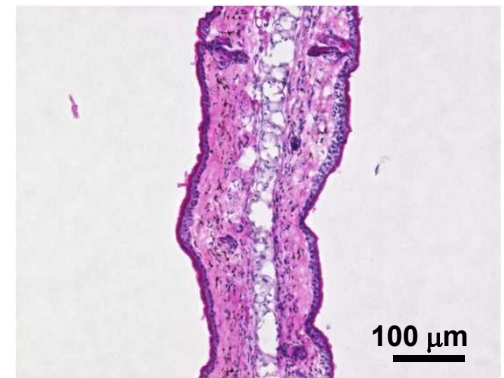
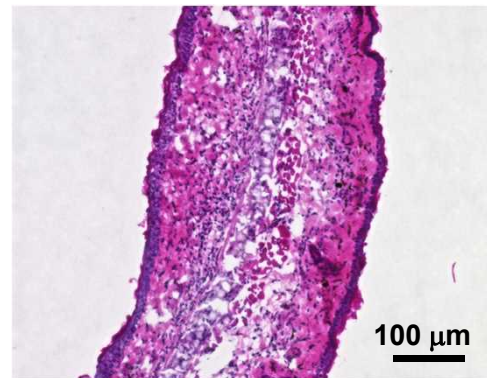


好中球の仮足形成と遊走
好中球によるLTB₄産生
血管透過性の亢進

接触性皮膚炎モデル

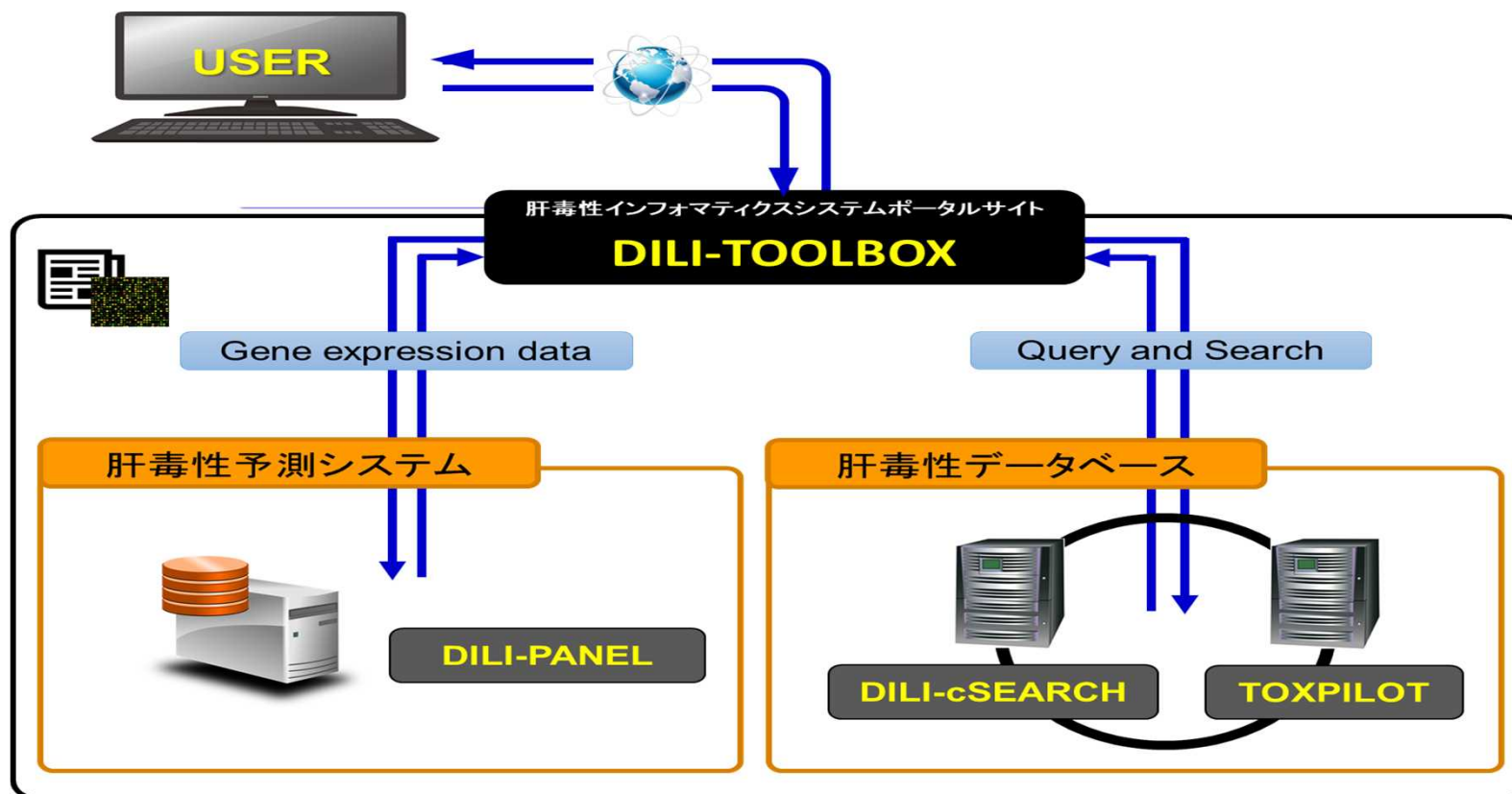
大豆油

ココナッツ油



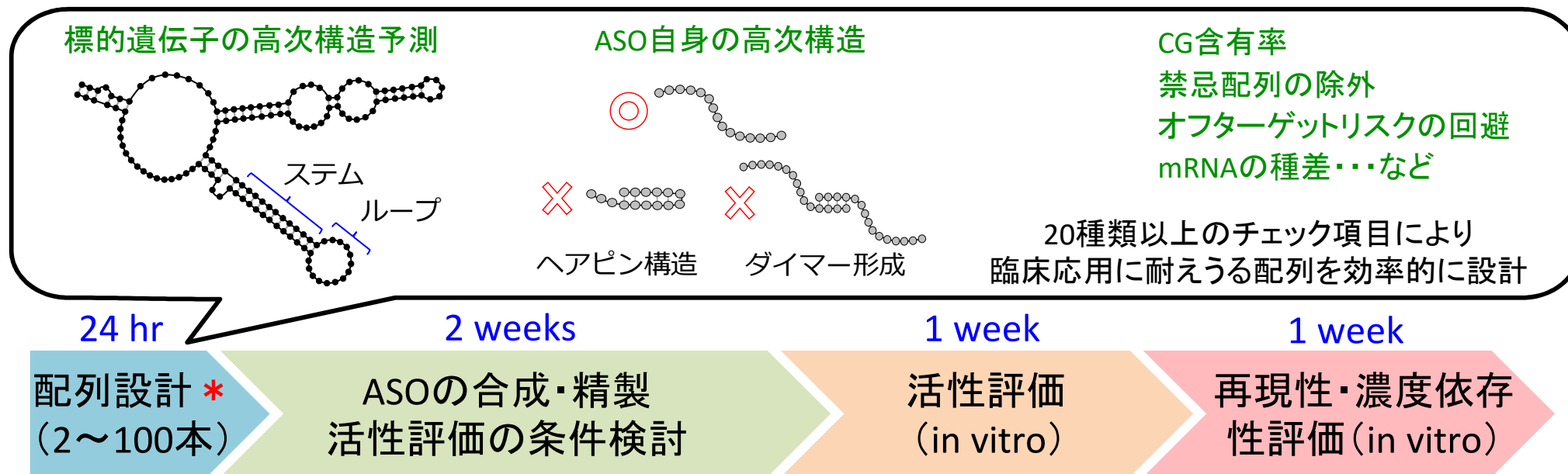
【目標】 アカデミア創薬支援のため、肝毒性関連データベースおよび肝毒性予測システムを構築する。

【成果】 肝毒性データベース(DILI-cSEARCH)および肝毒性予測システム(DILI-PANEL)に搭載するin vitro肝毒性マーカーパネルを改良。加えて肝毒性オントロジーデータベース(TOXPILOT) **プロトタイプ**の構築を達成。



活性ASO取得までの流れ

これまでのノウハウを集約することで効率的かつ迅速なアンチセンス核酸の設計を実現



配列設計は実験系に応じて柔軟に対応

- 複数の動物種で活性が見込める配列
- 複数の遺伝子を単独のASOで制御

日本有数の細胞バンク(医薬健康研JCRB細胞バンク)から活性評価に適切な細胞を選択

ASOの濃度測定、トランスフェクション、mRNA抽出、cDNA合成の各ステップを自動化



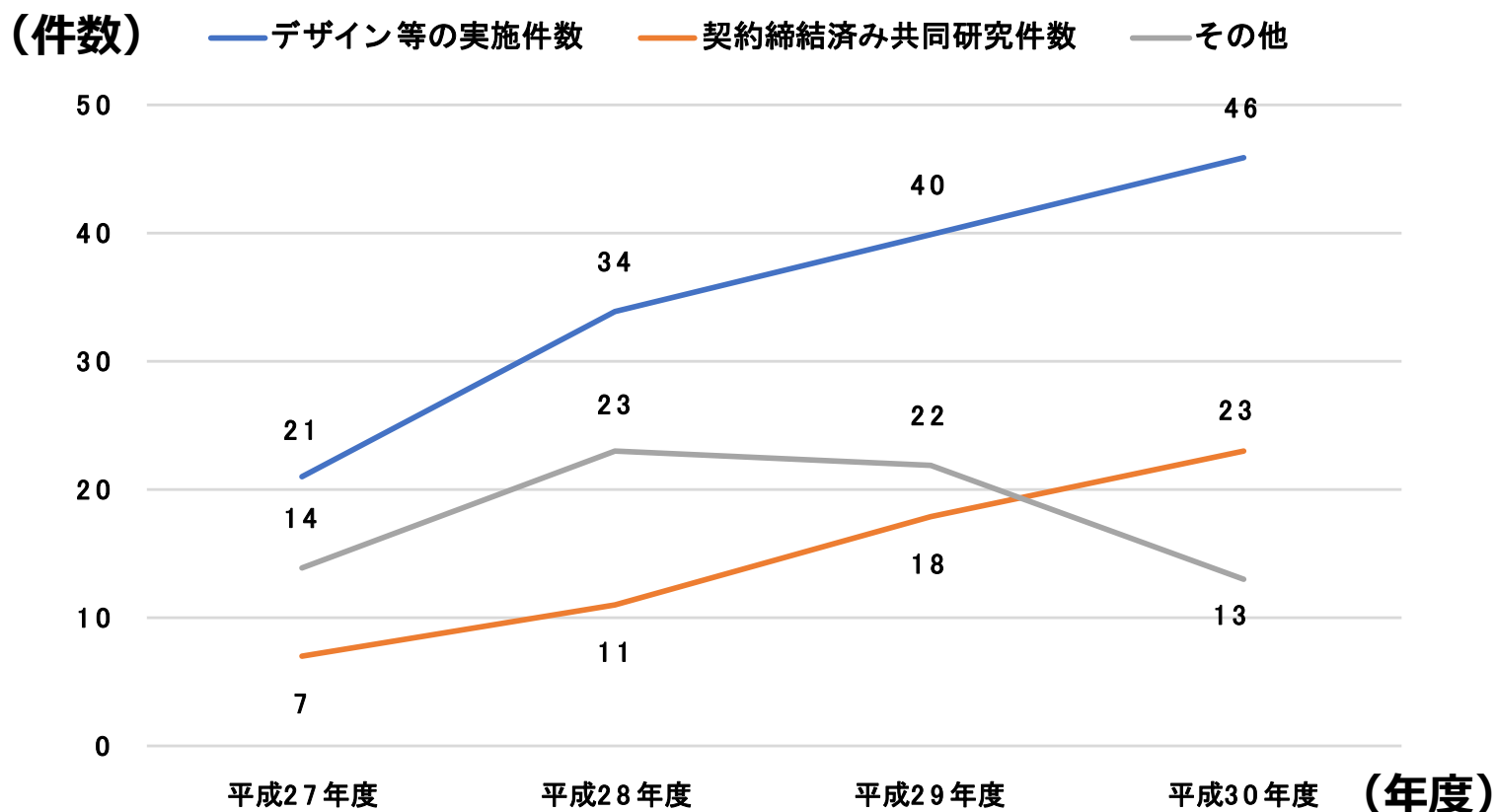
96連チップを搭載したSCRシステム

* 1遺伝子あたり、10営業日→24時間以内で配列設計が可能となった！！

各ステップの自動化・効率化により複数の遺伝子を同時並行して実施可能

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	
	契約締結済み	23件
46件	上記に含まれないもの	13件

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



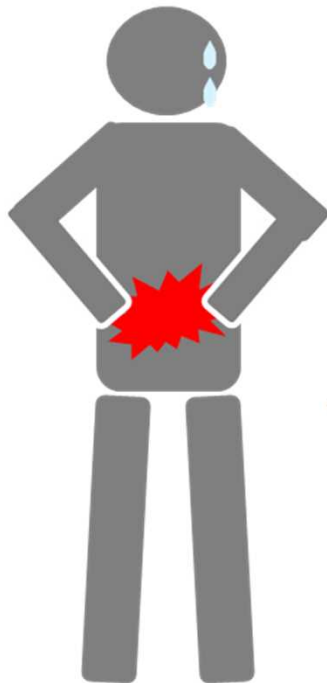
前年度を上回る実施件数を誇り、日本発の核酸医薬創出に向けた研究推進に貢献
 → **2件について企業導出につながった** (創薬支援NW1件、その他の共同研究1件)

血清バイオマーカー（LRG）の製造販売承認取得

産官連携
の成果

仲哲治らの研究グループと積水メディカル株式会社は、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の病態を迅速に把握する血清LRGの測定方法を共同開発し、体外診断用医薬品として、2018年8月21日付で、**製造販売承認を取得しました！** * 現在、保険収載に向けた手続き中

炎症性腸疾患
患者さん



従来の検査

○大腸内視鏡



- 専門医による正確な診断
- 苦痛がある
- 費用がかかる
- すぐには出来ない
- 定量性(数値化)に難あり

○便検査



- どこでも検査可能
- 苦痛なし
- 費用少ない
- すぐに採取しづらい
- 結果に時間がかかる
- 定量性にやや難あり

患者の身体的負担もしくは経済的負担が大きい、または検査に時間が必要でタイムリーな治療が困難



LRGによる検査

○血液検査



LRG

ロイシンリッチα2グリコプロテイン

- どこでも検査可能
- 苦痛少ない
- 費用少ない
- すぐ採取できる
- すぐ結果が出る
- 定量性がある

患者負担が少なく、受診当日に検査と投薬調整が出来てタイムリーな治療が可能



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

(過去の主務大臣評価 H28年度:B H29年度:B)

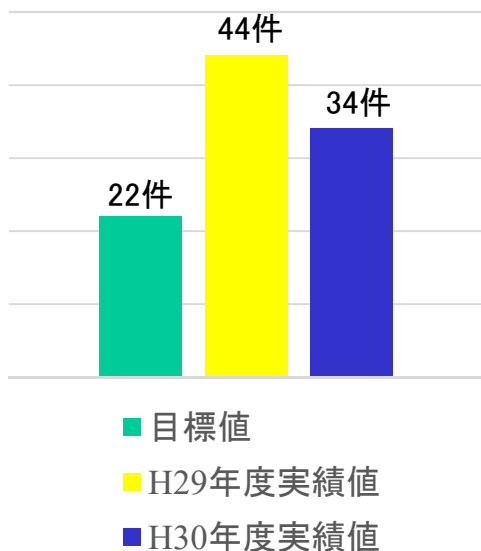
I. 目標の内容

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

目標は「①共同研究件数22件以上」「②特許出願件数6件以上」「③査読付き論文発表件数37報以上」「④学会発表件数151回以上」であり、前中期目標・計画期間中（5年間）の平均値以上として設定したものである。

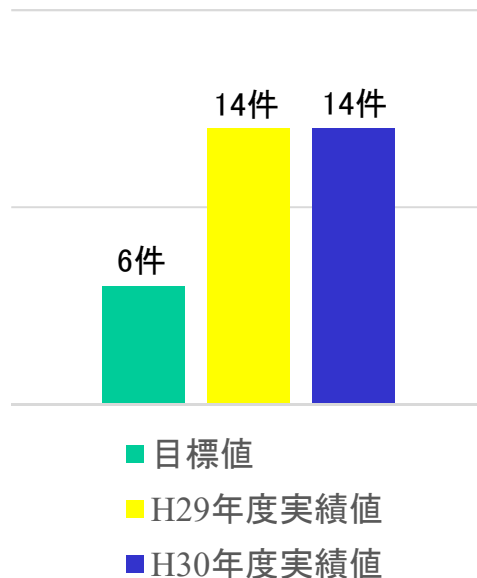
II. 目標と実績との比較

①共同研究実施件数



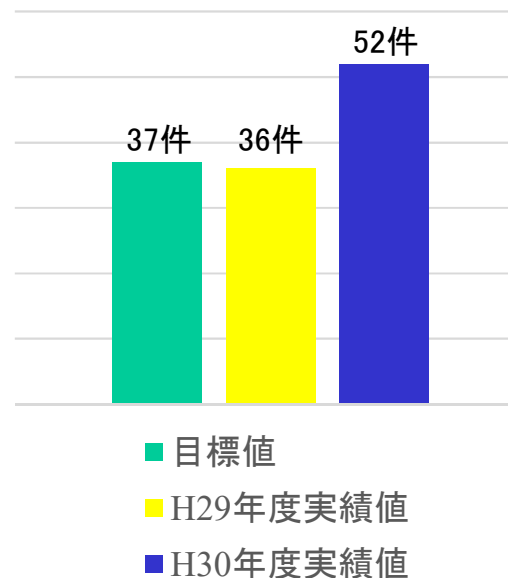
達成率: 155%

②特許出願件数



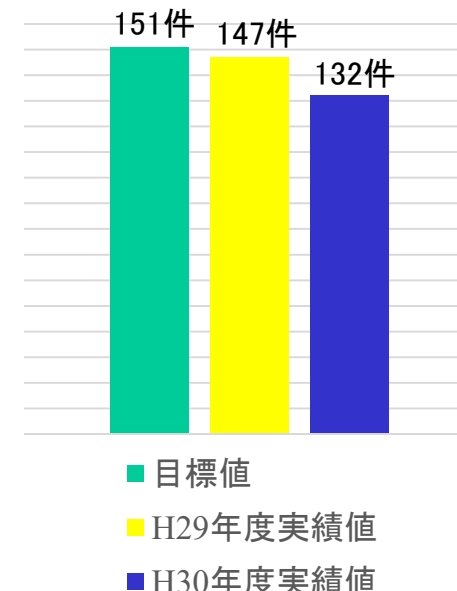
達成率: 233%

③査読付き論文発表件数



達成率: 141%

④学会発表件数



達成率: 87%

培養細胞の提供に関する業績

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

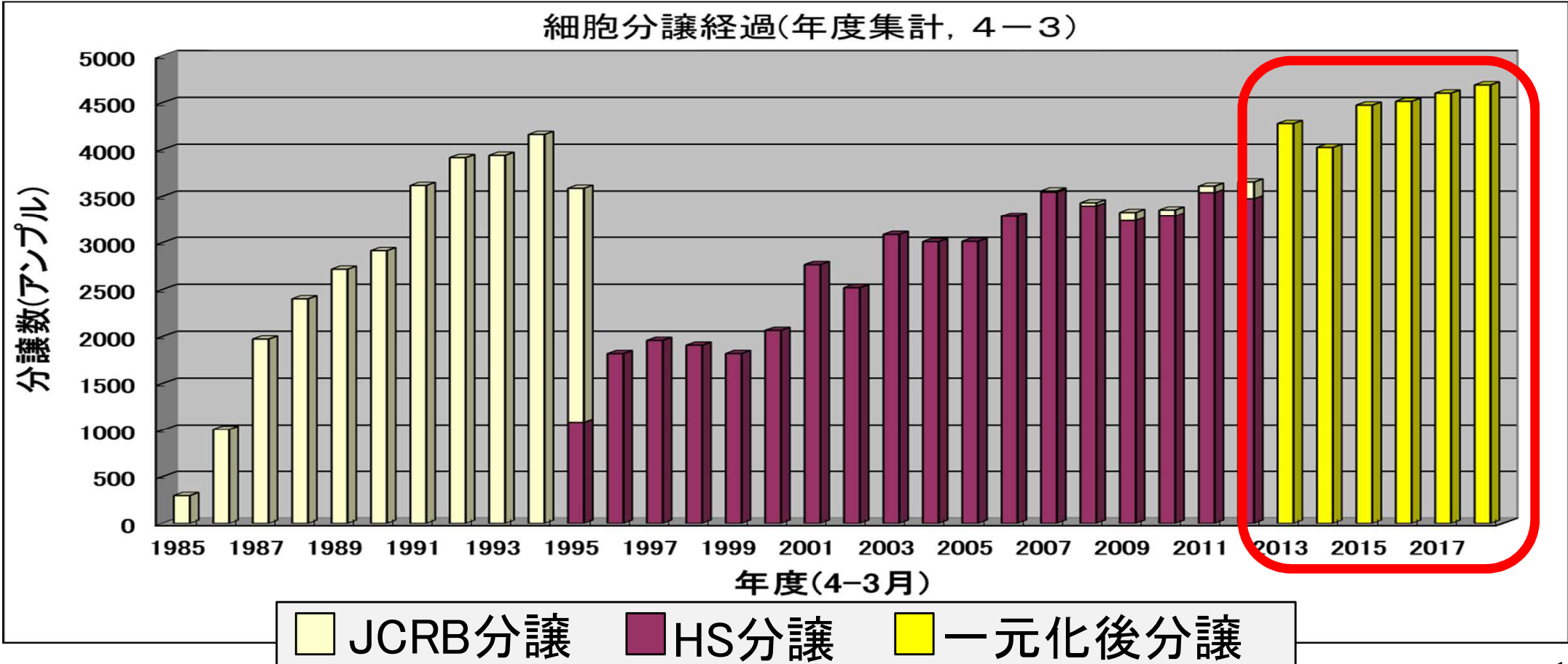
リピーター率
国内:54%
海外:23%

◆ 細胞分譲数

◆ 細胞分譲件数

4,690アンプル(昨年度比:102%) 2,900件(昨年度比:102%)
(H29:4,602アンプル) (H29:2,835件)

過去最高



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



(医療機関)

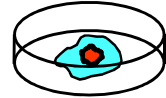


(医薬基盤研究所)

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39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**
- ・良性腫瘍もゆっくり増殖
- ・ヒト**正常組織**の継代維持
- ・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%**!



奨学助成金、がん特、未来開拓事業(1986~2005)

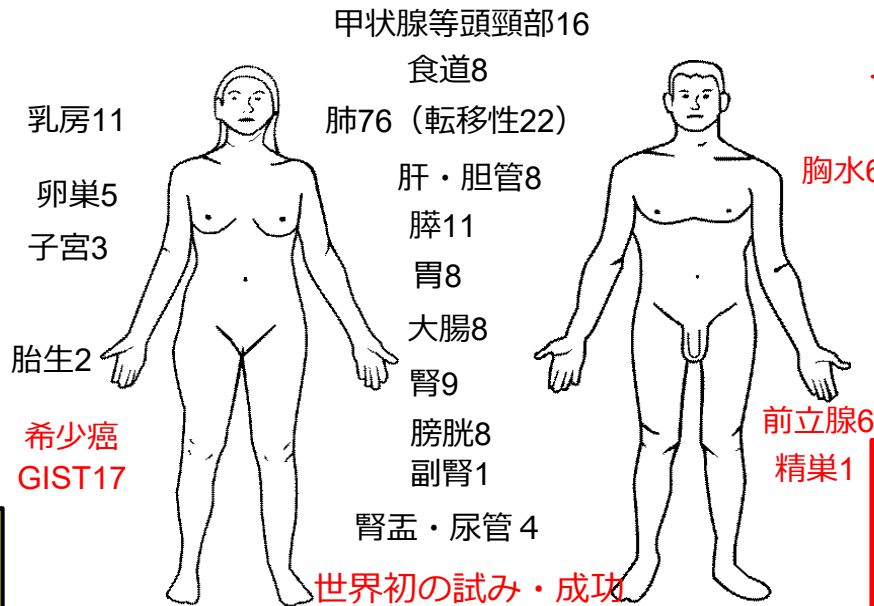
米国にないPDXと新たな標的発見に対応したPDX30症例/年の樹立。

厚労科研、CiCLE事業(2010~18)の30年度成果

日本製薬企業等は、米国を凌ぐ勢いで国際誌等に発表

AMED ↓ 共同研究費

- ・in vitro 評価系(CTOS, 組織アレイ等)の構築
- ・非がん性疾患組織PDXの樹立(BPH, COPD等)



BPH, Colon Polyp, Benign tumors, Normal human tissues, etc.; 350 PDXs in NIBIOHN

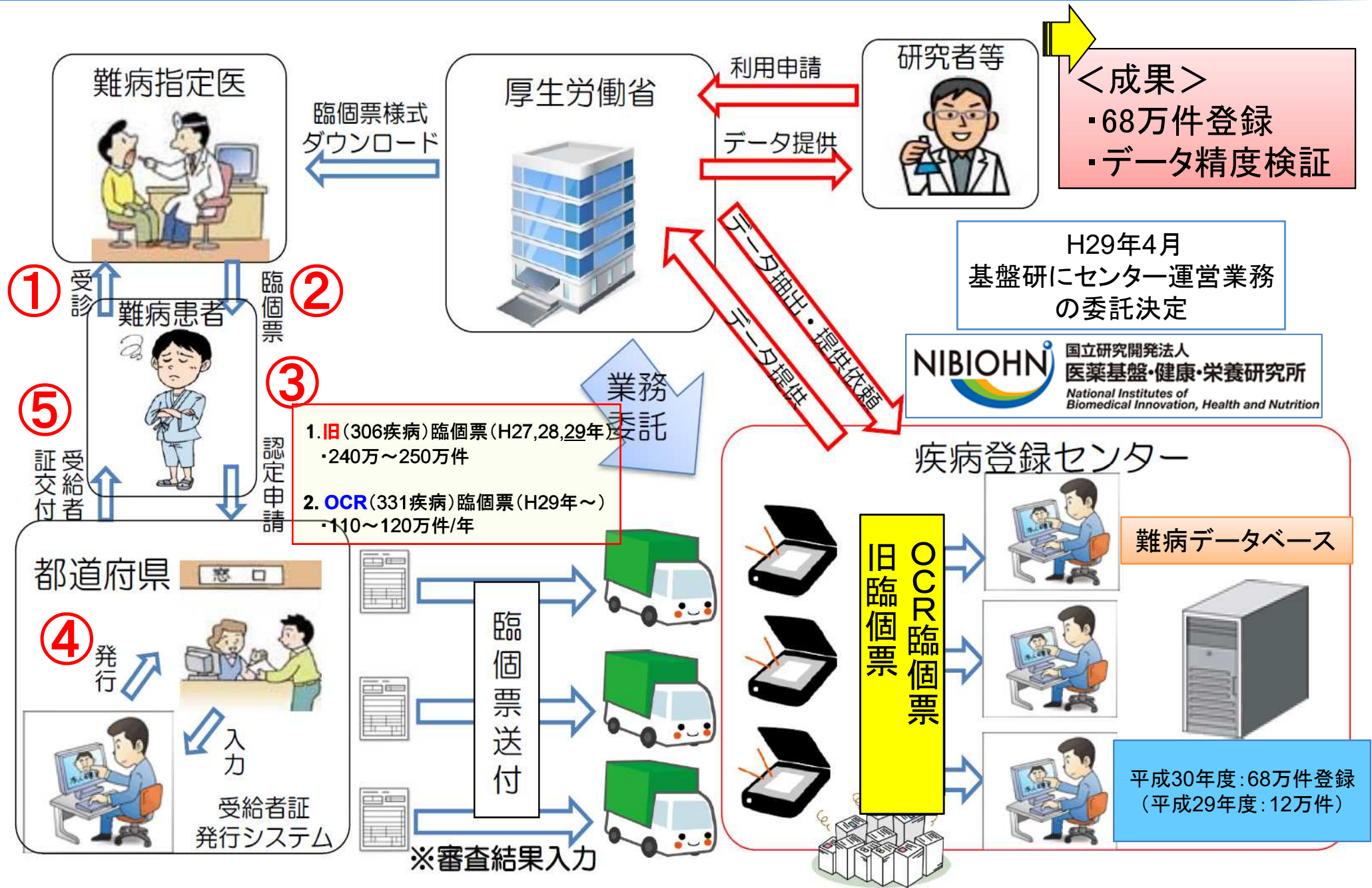
PDXのプロファイリング
関連遺伝子の配列解析、
網羅的遺伝子発現解析など

厚労・文科科研、共同研究費(2005~18)

日本人がん患者由来PDXライブラリー(CiCLE事業2018.3~2020.5)

30年度成果: 臨床情報等付加し、個人情報改定に伴うIRB承認を得た249がんPDXをリスト化し公開した。
Web: <http://ahmhadd.nibiohn.go.jp>
・基盤技術の確立と教育指導20名。

データ提供に向けたデータ登録とデータ精度分析



「べにしずか」

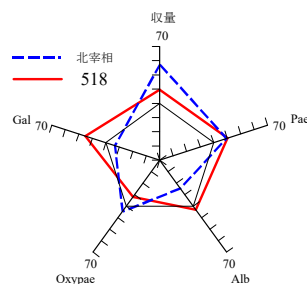
2015年6月19日 品種登録(24367号)

- 成分・収量が高い
- 摘花の省力が可能

研究の目的

中山間地(岡山県井原市)に薬用シャクヤク品種「べにしずか」を導入し、そこで生じる問題点の抽出を行うとともに、**中山間地に適した栽培、調製加工および軽労化技術を開発し、生薬の品質および経済性を考慮した栽培マニュアルの作成を目指す**

2015年に井原市地域耕作放棄地対策協議会とライセンス契約



栽培適性と年数

★井原市野上町では、栽培4年目に乾燥根収量が顕著に増加し、**目標収量の約2倍**となる **2,000kg/10a**に到達した。このことから、本地域は「べにしずか」の生産に適し、収量性からみた**栽培年数は4年以上**と判断した

調製加工法

★市販の洗浄機がシャクヤク根の洗浄および周皮の除去に応用可能で、根の水分率を制御することで「皮付き」および「皮去り」いずれの調製加工法にも対応できることが示された

5°C低温庫保存
保存後水分率: 56%

乾燥後

30分間洗浄後

井原市農業用倉庫保存
(気温: 5°C~25°C, 平均14°C)
保存後水分率: 35%

4分間洗浄後

60分間洗浄後

Panax属植物各系統種子の組織培養における発芽特性を明らかにするとともに、オタネニンジンの国内主要産地（長野、福島、会津）の登録品種を含む9種389クローンからなる培養物ライブラリーの構築に成功！



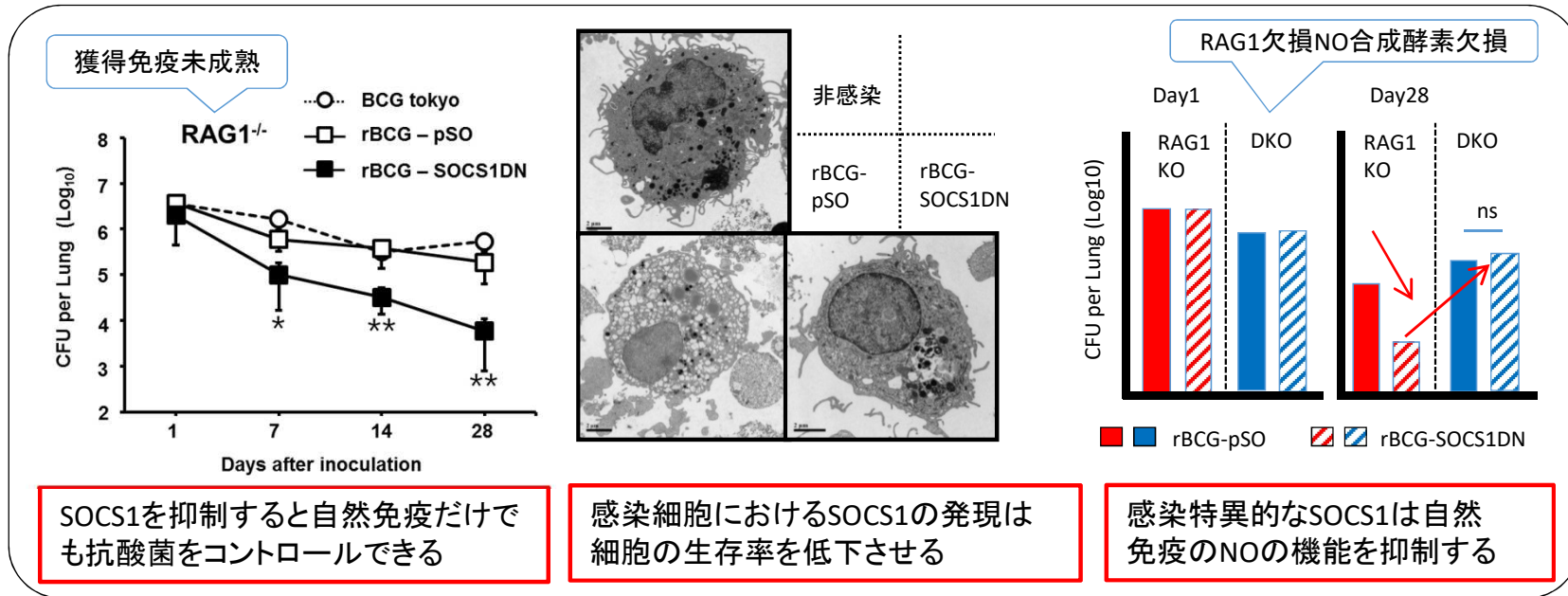
発芽適温、産地・系統による発芽特性の差異を検討
増殖の良いクローンを選抜することで、継代培養による増殖・維持につながる

SOCS1アンタゴニスト発現型組換えBCG (副作用のない遺伝子組換えBCGの作成)

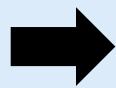
HIV感染者や免疫不全児では播種性BCGを引き起こすためにBCGは使用不可

抗酸菌：感染細胞でSOCS1の発現を誘導

SOCS1アンタゴニスト発現型組換えBCGを開発 (rBCG-SOCS1DN)
...弱毒化かつワクチン効果の増強



抗酸菌は、宿主細胞にSOCS1を発現させることにより自然免疫におけるNOの産生を抑制し、感染初期における殺菌機構の回避により感染成立することを発見。



rBCG-SOCS1DNの新規結核ワクチンとしての可能性を検討
SOCS1DN発現による結核菌の弱毒化を検討

Part 3

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

(過去の主務大臣評価 H28年度:A H29年度:B)

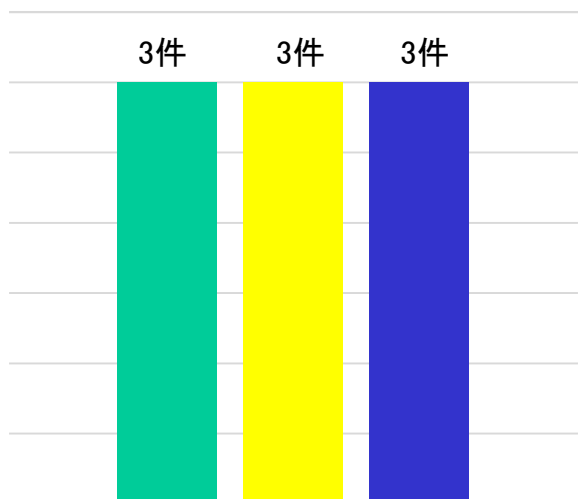
I. 目標の内容

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

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

II. 目標と実績との比較

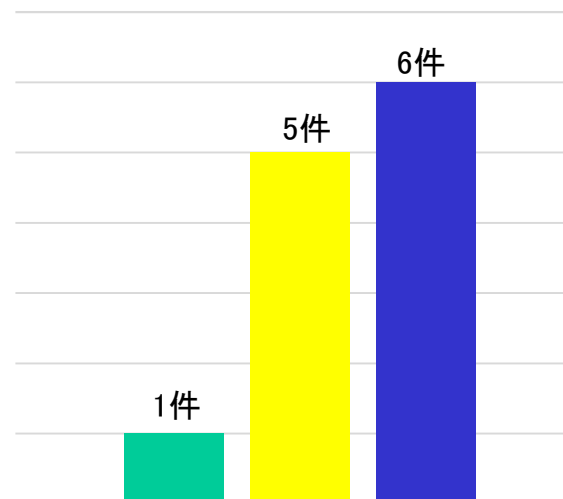
① 研究等件数



■ 目標値
■ H29年度実績値
■ H30年度実績値

達成率: 100%

② 研究費獲得件数



■ 目標値
■ H29年度実績値
■ H30年度実績値

達成率: 600%

社会実装に向けた取り組み(周南市モデル)を始めます



年間80万人、1日平均
2,200人が来店！



大麦は食物繊維の
多い食材として注目



腸内フローラ、食事・栄養状態に関する 研究モニター募集!!

地域の皆さんの健康づくりに役立てるために、
腸内細菌や食事・栄養状態に興味のある方を
対象に研究に参画して下さるモニターを募集します。

腸内細菌と栄養状態のレポートを返却!
麦みそなどの特産品をプレゼント!



参加条件などの詳細な案内は資料をご覧ください。
新南陽商工会議所HPでも確認出来ます。
<http://www.s-cci.or.jp>

お気軽にお問い合わせ下さい

新南陽商工会議所 担当: 笹木、内山
電話番号 0834-63-3315

実施機関: 国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所
新南陽商工会議所
協力: 周南市
道の駅ソレーネ周南

2月8日に記者発表



シマヤの麦みそ

周南市民の腸内細菌(フローラ)を調べ、健康増進につなげようとする研究している国立研究開発法人「医薬基盤・健康・栄養研究所」(大阪府茨木市)と新南陽商工会議所が、研究結果を生かして周南市の調味料メーカー、シマヤの麦みそを活用した新しい特産品の開発に取り組んでいる。

周南市民が協力

調査は約半年をかけて、周南市民を対象に実施される。調査は約半年をかけて、周南市民を対象に実施される。調査は約半年をかけて、周南市民を対象に実施される。

「腸内細菌」データ 特産品開発に活用

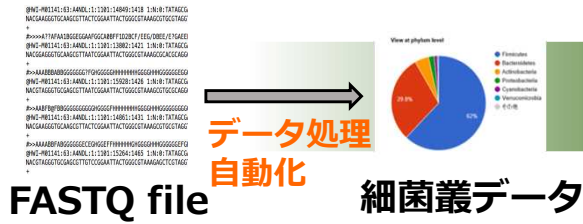
腸内細菌は腸内環境を整えるのに重要な役割を果たしている。腸内細菌のデータは、特産品開発に活用される。腸内細菌のデータは、特産品開発に活用される。

腸内細菌研究で特産品開発へ 周南市民モニター募集

国立研究所

データベース構築、統合解析プラットフォームの開発 ①

マイクロバイーム



生活習慣など関連データ



可視化



相関解析

Sample ID	Age	Sex	Measurement date	Cohort name
20	male	male	2010-01-03	PIA#1
26	male	male	2010-01-11	PIA#1
34	male	male	2010-01-26	PIA#1
33	male	male	2010-01-11	PIA#1
78	male	male	2010-01-11	PIA#1
77	male	male	2010-01-18	PIA#1
76	male	male	2010-01-01	PIA#1
12	male	male	2010-01-01	PIA#1
13	male	male	2010-01-04	PIA#1
33	male	male	2010-01-09	PIA#1
31	male	male	2010-01-11	PIA#1
36	male	male	2010-01-10	PIA#1
28	male	male	2010-01-26	PIA#1
14	male	male	2010-01-01	PIA#1
23	male	male	2010-01-01	PIA#1
31	male	male	2010-01-01	PIA#1
28	male	male	2010-01-01	PIA#1
21	male	male	2010-01-01	PIA#1
41	male	male	2010-02-01	PIA#1



統合解析プラットフォーム
MANTAを公開した

研究コミュニティのために、表現形と細菌叢を紐付けるデータ集積基盤を確立した

データベース構築、統合解析プラットフォームの開発 ②

http://localhost:8080/gutflora/#analysis Gut Microbiota

TargetMine | Mizuguchi Lab | NIBIOHN

Gut Microbiota

Select samples >> Analysis

Gut microbiota composition **Diet and fitness parameters** Immunological parameters Compare two parameters

Column Management Search: gut microbiota compositions at the species level, correlated with: BMI Search

Category: 体組成

Sample ID	BMI	下腿周径_左2	下腿周径_左1	下腿周径_右2	下腿周径_右1	Hip	Waist	Weight	Height
6216	20.9	34.3	34.3	34.0	34.0	90.2	78.2	52.5	158.5
6217	19.77	31.3	31.3	31.2	31.3	92.8	77.45	48.3	156.3
6218	26.46	38.8	38.8	39.4	39.3	100.45	90.5	64.9	156.6
6219	26.76	35.3	35.3	36.0	36.0	96.2	100.2	60.3	150.1
6220	23.4	34.4	34.4	34.1	34.1	94.7	84.65	57.1	156.2
6221	27.39	36.4	36.4	35.1	35.2	101.7	99.5	68.2	157.8
6222	28.66	42.1	42.2	42.6	42.6	104.45	97.55	90.1	177.3
6223	20.62	33.6	33.6	33.6	33.6	90.5	81.25	51.8	158.5
6224	19.27	31.7	31.7	31.6	31.6	88.0	79.05	47.5	157.0
6225	17.69	31.5	31.5	32.4	32.4	91.55	71.45	45.8	160.9
6226	24.97	34.5	34.5	34.4	34.4	98.25	94.05	60.6	155.8
6227	25.57	36.0	36.0	35.5	35.5	95.0	89.0	55.7	147.6
6228	22.3	33.0	33.0	32.8	32.8	92.3	78.5	57.8	161.0
6229	25.49	36.8	36.8	38.2	38.2	95.6	91.4	61.0	154.7
6230	26.54	39.6	39.6	40.2	40.2	97.5	87.7	67.0	158.9
6231	21.2	36.5	36.5	36.4	36.4	90.8	77.45	54.6	160.5
6232	23.05	32.6	32.5	33.0	33.0	92.7	82.8	55.1	154.6
6233	21.33	34.2	34.2	34.0	34.0	83.95	72.95	46.6	147.8
6235	23.0	33.7	33.7	33.8	33.7	94.6	86.0	53.9	153.1
6245	22.15	31.8	31.8	31.8	31.8	88.9	78.7	50.9	151.6

1-20 of 20

相関解析も容易

http://localhost:8080/gutflora/#search-profile

Gut Microbiota

TargetMine | Mizuguchi Lab | NIBIOHN

Gut Microbiota

Select samples >> Analysis >> Search results

Name	▲ Corr.
	-0.65
	-0.60
	-0.58
	-0.56
	-0.53
	-0.51
	-0.51
	-0.49
	-0.48
	-0.47

Read: species [redacted] Profile: X

Correlation: -0.65

● Scatter plot ○ Table

身体状態Xと相関するものを検索

指定した身体状態Xと逆相関する菌Aを同定

この菌と相関のある生活習慣(食事など)も同様に検索可能

すでに複数の身体機能や生活習慣に相関する菌を同定

X

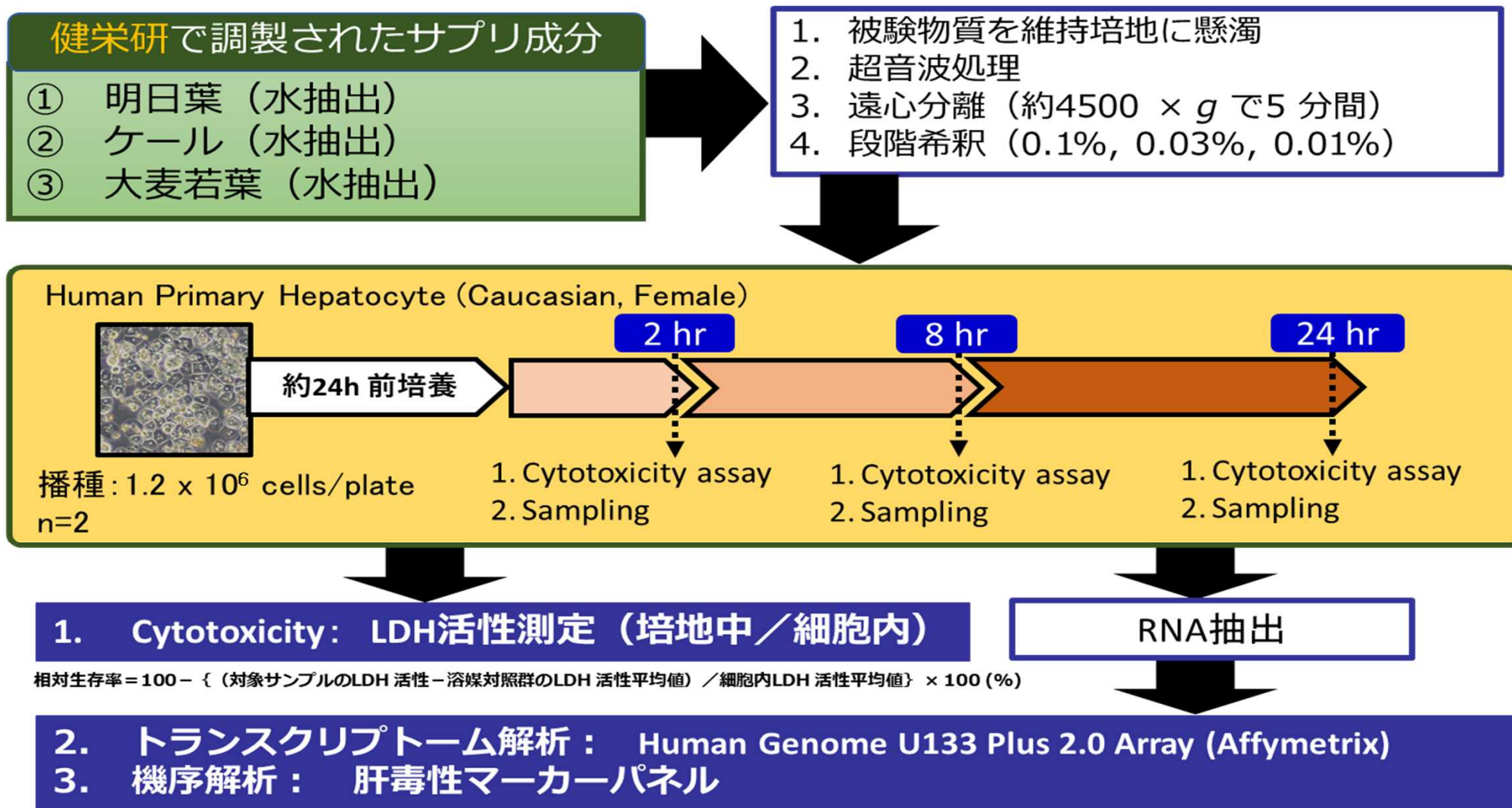
菌A



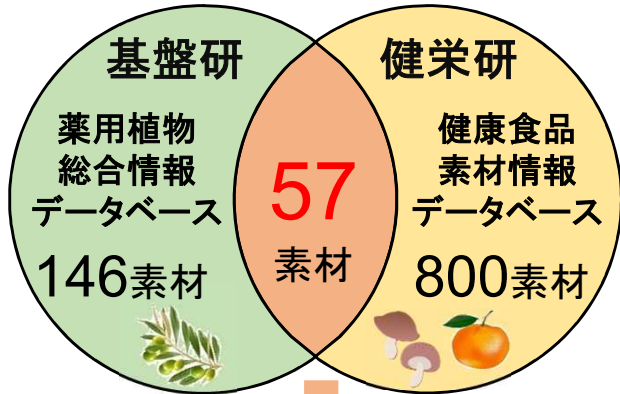
青汁曝露ヒト初代肝細胞のトランスクリプトーム解析

【概要】 In vivo実験によりで青汁原料（明日葉、ケール、大麦若葉）摂取による肝臓薬物代謝酵素への影響を認めたことから、3種の水抽出物について、ヒト初代肝細胞を用いたトランスクリプトーム実験を進めている。In vitro曝露実験までが完了し、細胞毒性の差を認めた。

【試験デザイン】



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



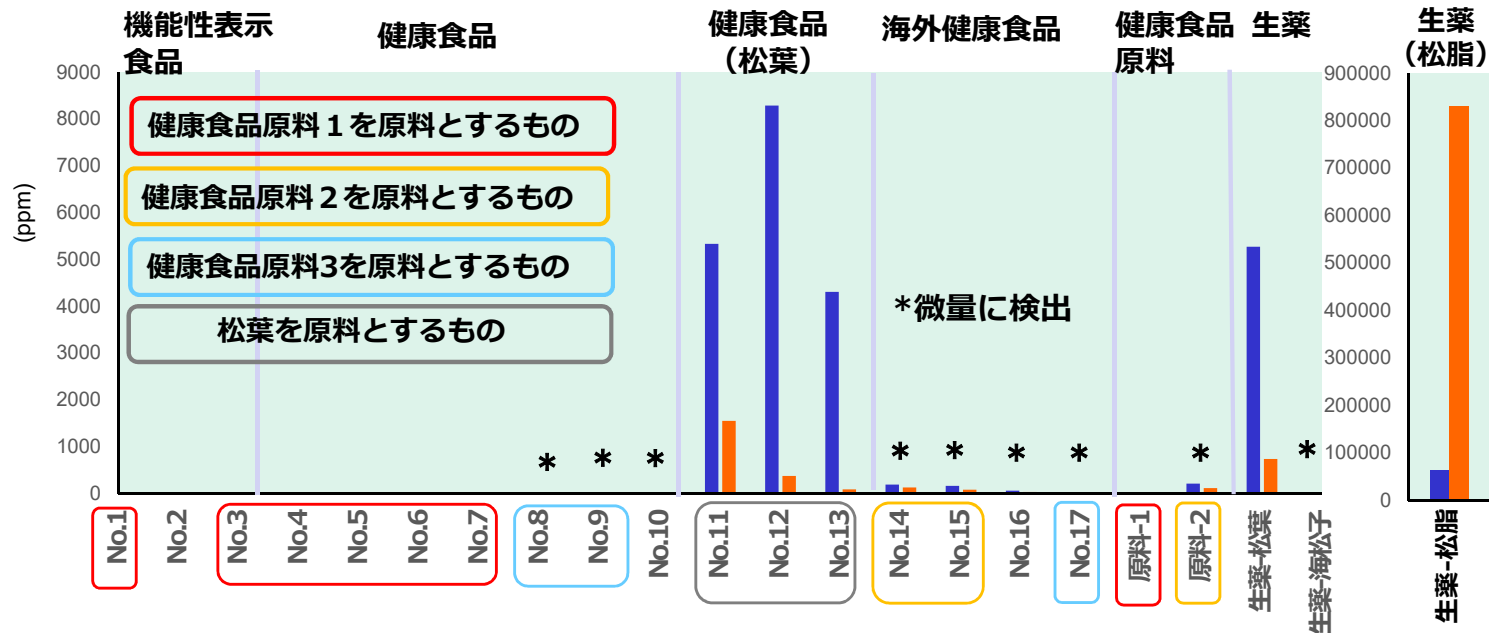
消費者庁への届け出件数が多い機能性表示食品の中から、健康食品と生薬に共通する植物素材を機能性関与成分としている製品を調査

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



松を含む健康食品、健康食品原料、生薬中の薬効成分含量

■ デヒドロアビエチン酸 (DhA) 、 ■ アビエチン酸 (AbA)



- ・ 生薬、松葉を原料とした健康食品、および海外製の健康食品原料（健康食品原料 2・3）を用いた健康食品から薬効成分が検出された
- ・ 機能性表示食品、および健康食品原料 1 を用いた健康食品から薬効成分は検出されなかった

製品を入手し実態調査を実施

合計 22品目

- ①健康食品 17品目
- ②健康食品原料 2品目
- ③生薬（海松子・松脂・松葉） 3品目

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

評価結果 B

(過去の主務大臣評価 H28年度:B H29年度:B)

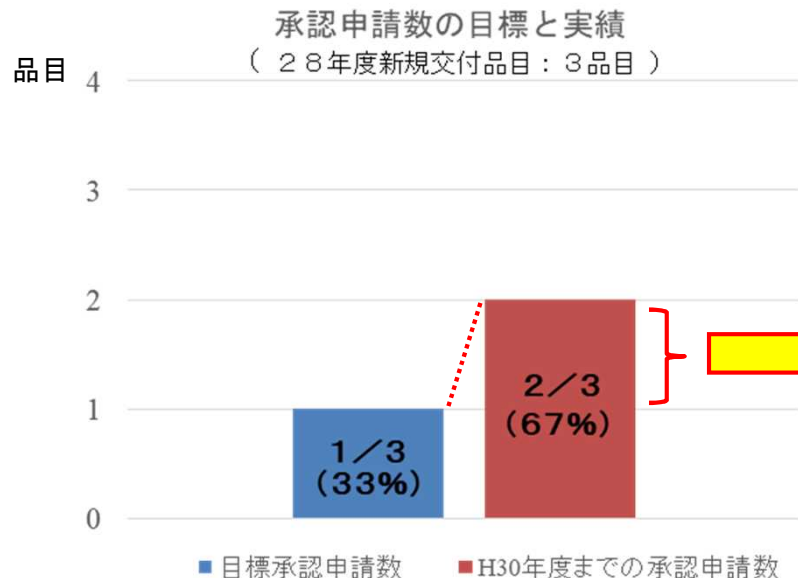
I. 目標の内容

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

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

II. 目標と実績との比較

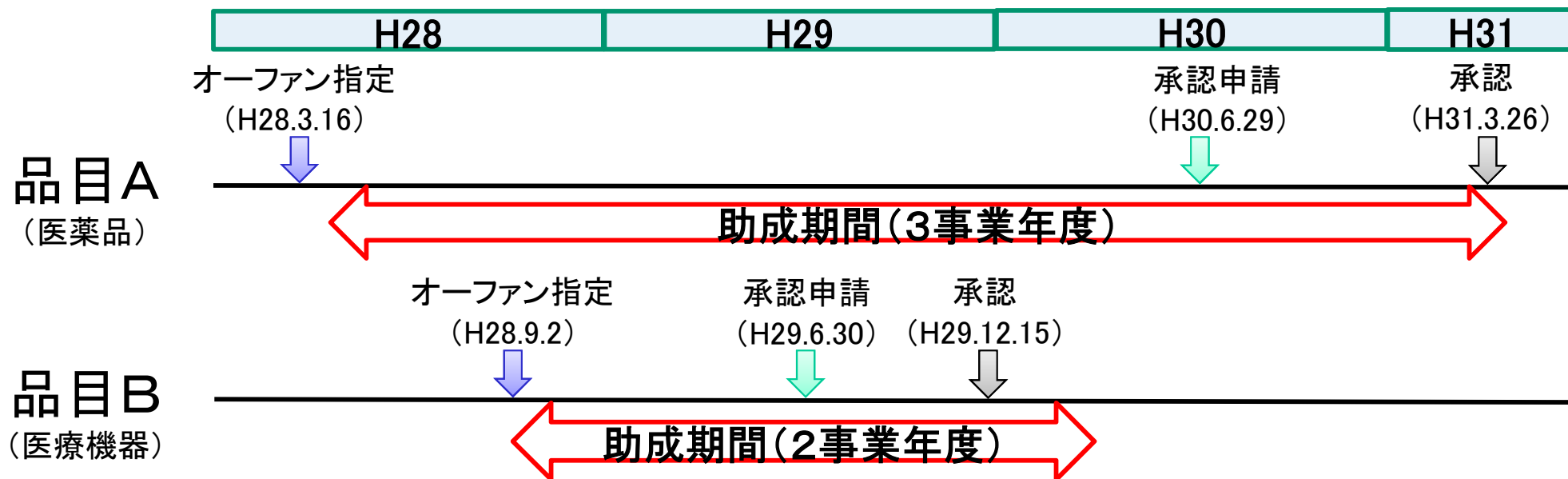
「新規に助成金を交付して3年を経過した時点において、承認申請に至った品目の割合が1/3」という目標に対して、平成30年度実績（2品目/3品目）は達成度が200%であった。



(目標) 1品目 【28年度新規交付品目数(3)の1/3】
(実績) 2品目

目標達成率200%

【参考1】 目標達成2品目の助成金交付から薬事承認申請までの経過



【参考2】 希少疾病用医薬品等開発振興事業の平成30年度の主な実績

- ① 助成品目数 11品目(いずれも希少疾病用医薬品: 新規2、継続9)
- ② 助成総額(予算額) 452,325千円
- ③ 説明会開催数 2回(4月、10月)
- ④ 個別相談会開催数 4回(5月、8月、12月、3月)
- ⑤ 税額控除認定品目数 6品目
- ⑥ プログラムオフィサー等によるヒアリング 対面:新規2品目 書面:継続9品目
- ⑦ プログラムオフィサー等による実地での開発状況調査 3品目(新規2品目、継続1品目)

Ⅲ. その他考慮すべき要素

希少疾病用医薬品等開発振興事業について、助成金交付による経済的支援、試験研究に係る指導・助言・相談等を展開、発展させて取り組んだことから、平成30年度においては、助成金交付実績のある希少疾病用医薬品等4品目について製造販売の承認を取得する等の成果を創出した。希少疾病用再生医療等製品開発支援事業については、平成29年度まで支援を行った1テーマについて製造販売承認が得られた。

特例業務等について、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じた早期事業化、収益最大化に向けた支援に取り組んだ。平成30年度においては、1件の製造販売承認が得られた。

【参考3】 助成金交付品目の平成30年度における承認取得状況

指定番号	助成年度	販売名	効能・効果又は使用目的	開発企業名
(25薬) 第313号	26年 27年 28年	ヌーカラ皮下注用 100mg	既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	グラクソ・スミスクライン(株)
(27薬) 第360号	27年 28年 29年	デムサーカプセル 250mg	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善	小野薬品工業(株)
(28薬) 第377号	28年 29年 30年	レブコビ筋注2.4mg	アデノシンデアミナーゼ欠損症	帝人ファーマ(株)
(23機) 第22号	24年 25年 26年	ジェイス	難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者を適応対象とする。表皮細胞シートは、難治性又は再発性のびらん・潰瘍部に適用し、上皮化させることを目的とする	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

放射線照射事案への対応について

- ・放射線照射事案への対応について
- ・国立健康・栄養研究所 第三者委員会報告書概要
- ・「再発防止に向けた提言」への対応

放射線照射事案への対応について

第三者委員会設置の経緯

平成30年1月9日、国立健康・栄養研究所（以下「健栄研」という。）において、無資格者が、X線骨密度測定装置を操作し、人体にX線を照射する行為を行っていた可能性があることが判明したことを受け、その実態と原因究明、再発防止を図るため、2月19日に設置。

第三者委員会委員の構成

健栄研と利害関係のない独立した第三者の5名で構成

- 医療に専門的知見を有する者：2名
- 健栄研の研究に関連する公衆衛生学に専門的知見を有する者：1名
- 食物、栄養学の専門的知見を有する者：1名
- 専門的知見を有する弁護士：1名

論議の経過

平成30年

- 3月13日 <第1回>事案の検証を開始
- 5月18日 <第2回>調査結果及び事案の課題について議論
- 7月6日 <第3回>報告書案の取りまとめに向け議論
- 7月18日 第三者委員会報告書を理事長が受領、報道発表

⇒同報告書の概要については次頁

国立健康・栄養研究所 第三者委員会報告書概要

事案の経緯

- ・ 国立健康・栄養研究所(以下「健栄研」)では、X線骨密度測定装置を用いて身体組成(骨、筋肉、脂肪等)の測定を行っていたが、この操作を医師、歯科医師又は診療放射線技師以外の者が行っていた可能性があることが、研究所の調査(大阪府への移転に向けた業務確認等)で明らかになった。
- ・ 健栄研は、所轄官庁である厚生労働省に報告するとともに、警察に相談し、当該事案を速やかに公表した(平成30年1月17日)。
- ・ 事案の経緯、原因の究明及び再発防止策等の検討のため、外部の有識者5名からなる第三者委員会が設置され、報告書が取りまとめられた。

第三者委員会報告書(概要)

1 無資格者による人体へのX線照射の実態

- ・ 国立健康・栄養研究所の平成21年度以降の研究において、11研究(研究代表者数は5名)で、無資格者12名が、X線骨密度測定装置を用いて人体へのX線照射を行っていた。

2 無資格者によるX線照射が行われていた背景

(1) 無資格者による人体へのX線照射を行っていた研究者の認識

- ・ 研究所にある、X線骨密度測定装置の測定による被曝線量はとても小さく、装置の特性等から過剰な照射の危険性がないと判断していた。
- ・ 国外でX線骨密度測定装置を用いた測定を行った際、測定に際し、医師、診療放射線技師等の資格が求められていなかったこと。等

(2) 医師法、診療放射線技師法違反についての研究者の認識

- ・ 研究機関であり医療機関ではないこと
- ・ X線骨密度測定装置を用いて身体組成を評価しているだけであり、診療(医療)行為を行っているわけではなく、また、診療報酬の請求もしていないことから、医師法、診療放射線技師法違反にはならないと考えていた。

(3) X線骨密度測定装置の使用にあたっての使用法の周知及び情報共有の状況

- ・ X線骨密度測定装置に関する説明会は、平成14年9月の装置導入時のみ。健栄研内の個々の研究者に個別に教えてもらうなど、個々の研究者それぞれに任せられていた。
- ・ 現在、実施されている研修においても、X線骨密度測定装置の操作に係る法律等の説明が含まれたものはなかった。

3 X線骨密度測定装置の管理状況

- ・ X線骨密度測定装置について、労働基準監督署への設置の届出、被曝線量の管理や健康診断の実施など、労働安全衛生法に基づく適切な対応が行われていなかった。
- ・ 医師法、診療放射線技師法等に基づく適切な使用ルールが未整備であった。

⇒ 研究者は、装置を使用するにあたり、医師法、診療放射線技師法等の法律知識が不足していた。研究所として、①労働安全衛生法に基づく対応が適切に行われていなかったこと、②X線骨密度測定装置について、医師法、診療放射線技師法に基づく適切な使用ルールが未整備であったこと、③研究者に対し、装置の使用ルール、医師法及び診療放射線技師法等の説明、周知が不足していたこと等、X線骨密度測定装置の管理に大きな不備があった。

4 人体へのX線照射に伴う健康への影響及び倫理審査の状況

(1) 被験者保護と健康への影響

- ・ 平成21年度以降、健栄研内でX線骨密度測定装置を使用し、人に対しX線照射を行った研究について整理を行った結果、無資格者による照射により被験者が受けた可能性のある、一人当たりの年間被曝線量は、最大限に見積もって0.05mSv程度。さらに、有資格者によるX線照射が行われていた研究の被曝線量を加えた場合、最大限に見積もっても被験者一人当たりの年間被曝線量は、0.35mSvを超えない。
- ・ この量は、日本における自然放射線による一人当たりの年間平均被曝線量である2.1mSvと比べて、相当程度低く、今回の研究参加による明らかな健康被害が生じる懸念はないと思われる。

(2) 研究倫理審査委員会の審査状況

- ・ 無資格者による人体へのX線照射が行なわれていた11研究のうち、8研究においては、研究倫理審査委員会に提出された研究計画書には、有資格者が行うと記載されており、研究計画書と実際の研究に相違があった。研究倫理審査委員会へ提出する研究計画書等の記載の重要性について、研究者の理解が不足していた。
- ・ 研究倫理審査委員会の審査において、具体的な操作体制の確認についての十分な議論がなされなかった。
- ・ また、研究の共同研究者であった担当医師において、実際の実施状況の確認を行っておらず、管理・監督が不十分な状態となっていた。

5 再発防止に向けた提言

- ・ X線骨密度測定装置を含む、健栄研で使用されている機器について、医師法、診療放射線技師法、労働安全衛生法等の個別法令に基づいた操作体制、使用手続、管理体制等を定めた規程を整備したうえで運用を行うこと。（提言1、提言2）
- ・ X線骨密度測定装置を含む、健栄研で使用されている機器について、機器に関連する個別法令の内容や操作体制、使用手続及び管理体制等を定めた規程の内容について、毎年度早期に研修を行うようにすること。（提言3、提言4）
- ・ コンプライアンス及び研究倫理に関する研修はもとより、今回の事案を踏まえた研修を毎年度行うこと。（提言5）
- ・ 研究倫理審査委員会の審査において、法律で有資格者が必要とされている機器を使用する研究を行う場合、上記の研修修了を義務づけること。また、研究者に対し、実施状況の記録を義務づけるとともに、必要に応じ、実施状況の確認を行うこと。（提言6）

「再発防止に向けた提言」への対応

X線骨密度測定装置を含む、健栄研で使用されている機器について、医師法、診療放射線技師法、労働安全衛生法等の個別法令に基づいた操作体制、使用手続、管理体制等を定めた規程を整備したうえで運用を行うこと。（提言1、提言2）

【対応】

<健栄研リスク管理委員会の設置>

- ・「健栄研リスク管理委員会」を設置（H30.9.28設置）
- ・健栄研の全ての機器について、関係法令の確認、管理責任者、使用手続などについて整理

<規程の整備及び運用>

- ・機器の管理体制、使用手続、操作方法等を定めた「健栄研機器適正管理規程」を制定（H30.10.24）
- ・規程に基づき設置した「健栄研機器適正管理委員会」で各機器の手順書を整備（H30年度中4回開催）
- ・新たに導入する機器があった場合、逐一同委員会において協議を実施

X線骨密度測定装置を含む、健栄研で使用されている機器について、機器に関連する個別法令の内容や操作体制、使用手続及び管理体制等を定めた規程の内容について、毎年度早期に研修を行うようにすること。（提言3、提言4）

【対応】

<対象機器に関する研修の実施>

- ・健栄研機器適正管理委員会において、対象機器の研修内容、研修体制を協議
- ・令和元度における「研修計画」を、健栄研リスク管理委員会において策定（H31.3.28策定）
研修計画に基づき、対象9機器の適正使用に関する研修を実施（H31.4.8からR1.7.11までに順次実施）

コンプライアンス及び研究倫理に関する研修はもとより、今回の事案を踏まえた研修を毎年度行うこと。
(提言5)

【対応】

<今回の事案を踏まえた研修の実施状況>

- 平成30年度、以下の研修を実施
 - ・「人を対象とする医学系研究倫理」に関する講習会（H30.5.14、7.27）
 - ・「コンプライアンス研修」（H30.7.12、7.17）
 - ・「研究倫理研修（研究不正、コンプライアンス）」（H30.11.15）
- 健栄研リスク管理委員会（H31.3.28）で研修計画を策定した上で令和元年度の研修を実施
 - ・対象9機器の適正使用に関する研修会（H31.4.8～R1.7.11）
 - ・健栄研全職員を対象に、今回の事案を踏まえたコンプライアンス及び総務・会計講習（H31.4.18）
 - ・「人を対象とする医学系研究倫理」に関する講習会（R1.5.7）
 - ・「コンプライアンス研修」（R1.6.5）

研究倫理審査委員会の審査において、法律で有資格者が必要とされている機器を使用する研究を行う場合、上記の研修修了を義務づけること。また、研究者に対し、実施状況の記録を義務づけるとともに、必要に応じ、実施状況の確認を行うこと。（提言6）

【対応】

<機器使用体制の確認・点検のための対応>（H31.1.7より実施）

- ・有資格者による運用が必要とされている機器の使用について、確認ができるよう、法令、運用についての研修受講歴に関する書類を申請書に添付するよう様式を改正
- ・有資格者による運用が必要とされている機器について使用する体制の確認・点検
- ・機器使用の実施体制（有資格者の資格、氏名、所属の一覧等）に関する書類を申請書に添付
- ・機器ごとの管理責任者を定め、使用者に使用届の提出又は使用簿への記載の義務付け、点検を実施

<研究における機器の使用状況の確認>（H31.1.7より実施）

- ・有資格者による運用が必要とされている機器を使用する研究については、研究終了報告書の特記事項欄に、研究開始時から終了時までの機器使用の実施体制の変遷を記載
- ・複数年にわたる研究については、毎年、研究の進捗状況を報告する、研究実施経過定期報告書の特記事項欄に機器使用の実施体制を記載

「再発防止に向けた提言」に加えて行った対応

【対応】

<内部統制・リスク管理委員会の設置>

- ・ 内部統制システムを強化するため、法人として「内部統制・リスク管理委員会」を設置（H31.3.1設置）
- ・ 第一回を平成31年3月26日に開催し、内部統制システムの運用状況の点検、課題と対応等の検討を実施
- ・ 今後、毎月開催し、内部統制を推進する体制の整備、リスク要因の識別、分析及び評価の検討をする
とともに、業務の適正な実施について点検を行い、法令遵守を徹底

<研究倫理審査委員会における対応>

- ・ 無資格者によるX線照射が行われた11研究の不適合報告が行われ、研究倫理審査委員会（以下、委員会）で審議を実施（H30.8.15～）
- ・ 委員会委員長から理事長に対し答申書が提出(H30.9.27)
答申書を踏まえ、理事長からの指示のもと、
 - （1） 不適合報告が行われた11研究をHPで公表（H30.11.26）
 - （2） 不適合報告を行った各研究代表者による自己点検、さらに自己点検を踏まえた臨時の内部監査を実施し、その結果について委員会に報告（H30.12.26）
- ・ 委員会において、不適合報告対象研究に対し、自己点検及び内部監査結果も踏まえ調査を実施（H31.1.31、H31.3.13）