

令和元年度業務実績概要資料

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

(令和元年度業務実績報告)

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・・・・・・・・・・・・ 31

Part 4. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

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)】117人(令和元年度末現在) ※(参考:平成30年度職員数114名)

【令和元年度予算】36.9億円(運営費交付金) ※(参考:平成30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

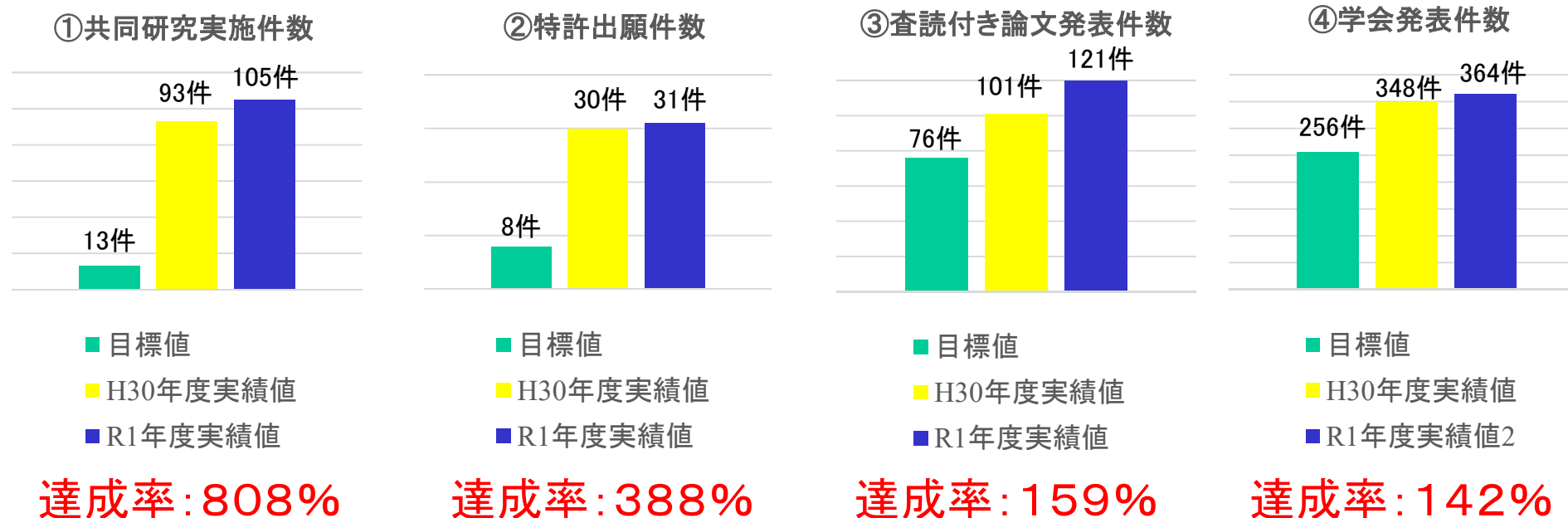
(過去の主務大臣評価 H29年度:A H30年度:A)

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。

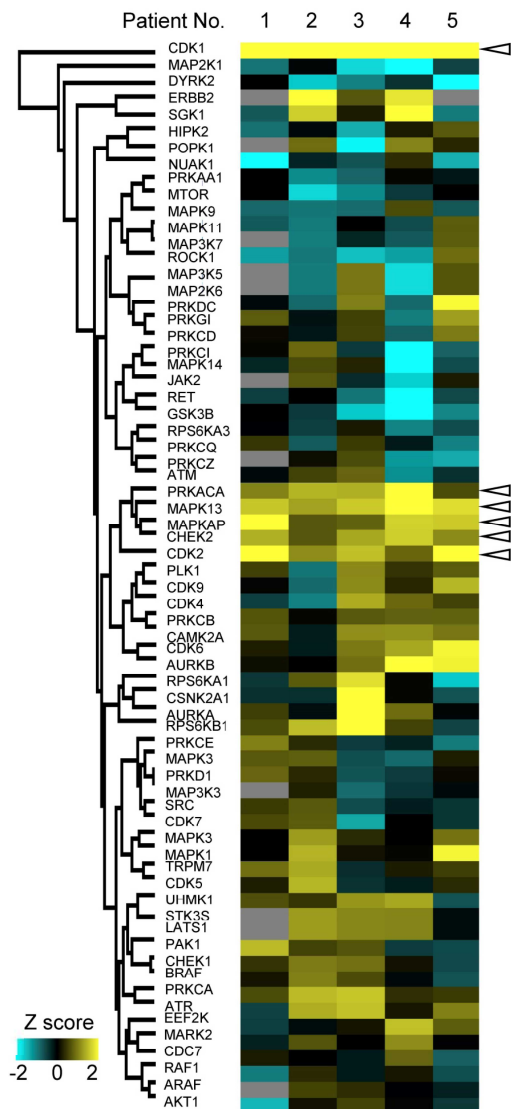
II. 目標と実績との比較



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

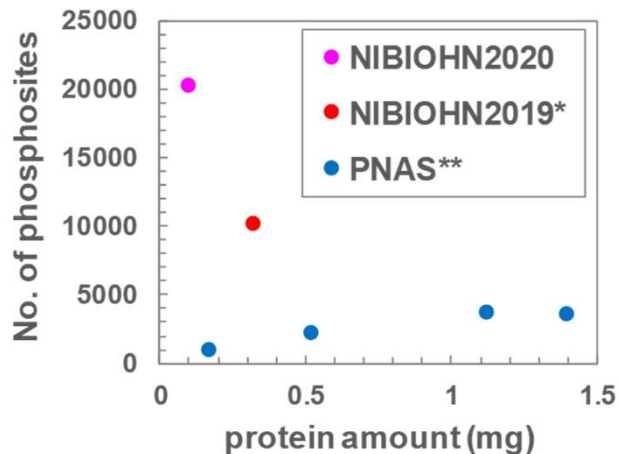
内視鏡検査で採取した直後に凍結した微量の生検検体から、1万個を超えるリン酸化部位を測定し、患者毎のリン酸化シグナルの特性を明らかにする技術を開発。

患者毎のキナーゼ活性プロファイル



Abe et al, Theranostics 2020

高感度なリン酸化測定技術を開発



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

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

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

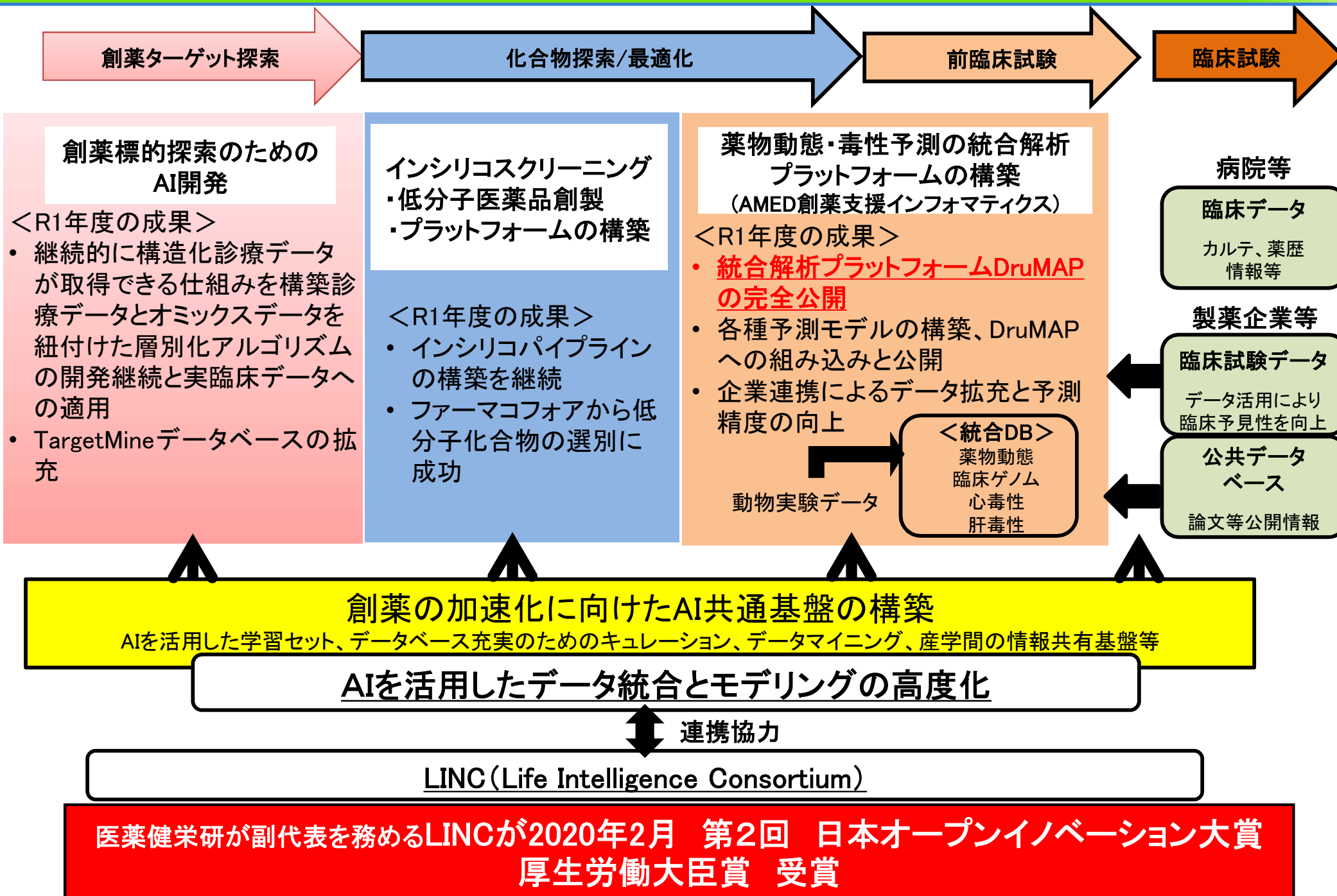


患者毎リン酸化シグナル変化をオンデマンド解析



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

AI/インフォマティクス研究の成果



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



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



商品名：M4

表皮細胞におけるTRPM4(細胞のツボ)の発現を確認



表皮細胞(プライマリー)
表皮細胞(培養株)

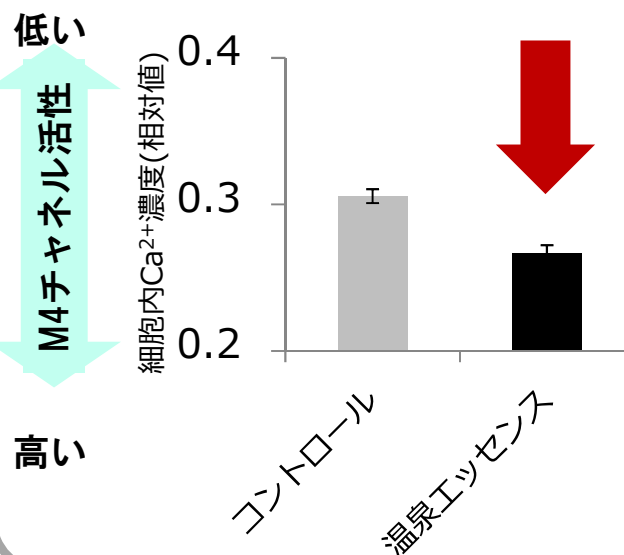
TRPM4



βアクチン
(コントロール)



ミョウバンがTRPM4を活性化



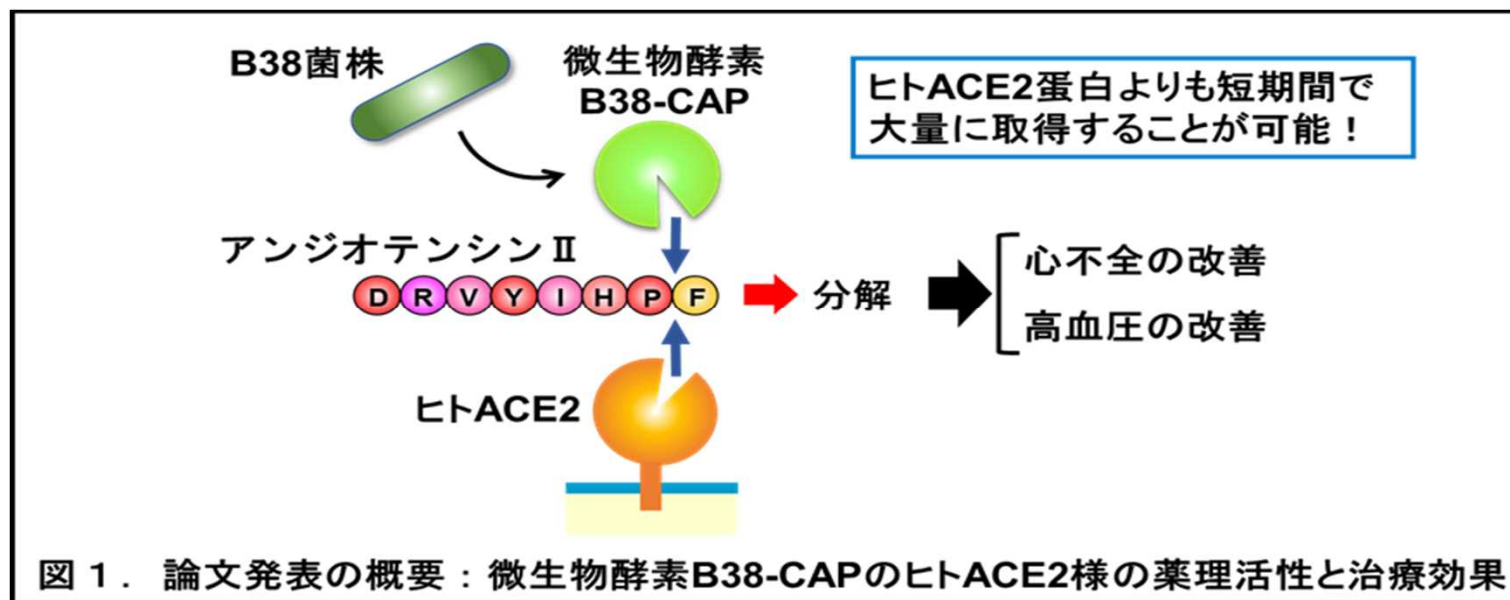
スキンケアコンセプト

ミョウバンが表皮細胞の炎症シグナルを抑制

細胞疲労の回復
疲れ顔の改善

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

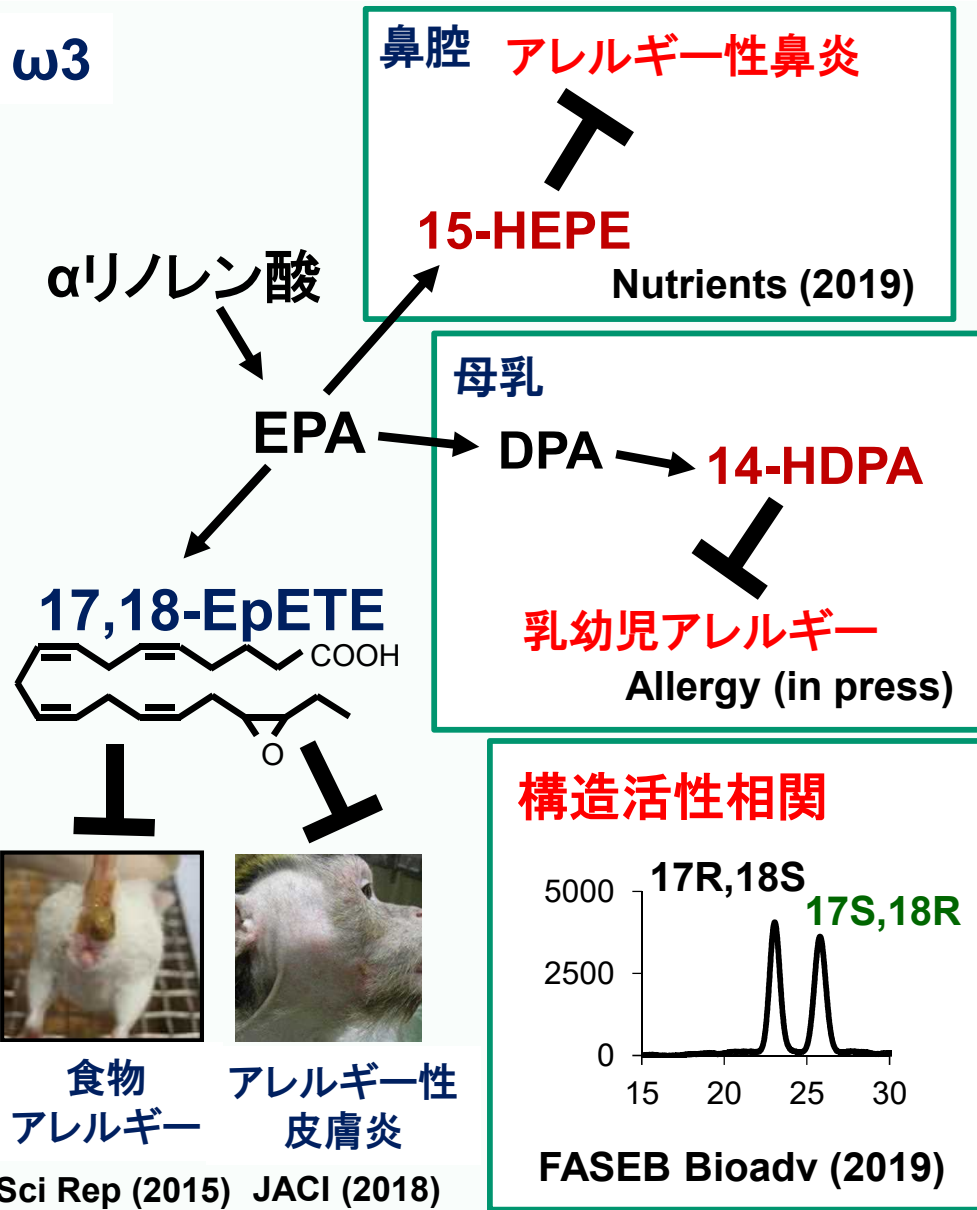
- ヒトACE2と同等の薬理活性を持つ微生物酵素「B38-CAP」を発見
- B38-CAPはACE2と同様に心不全や高血圧に対して治療効果を示した
- ヒトACE2はSARSコロナウイルスの受容体であり、ACE2蛋白質にはSARS重症化の抑制効果のあることを既に報告 (Imai Y et al. Nature 2005, Imai Y et al. Nature Med 2005)
- 最近ACE2は新型コロナウイルスの受容体であることが報告
- B38-CAPにはACE2同様、新型コロナウイルス感染症の重症化阻止効果のあることが期待
- 秋田大学大学院、国際農林水産業研究センター、秋田県総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



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

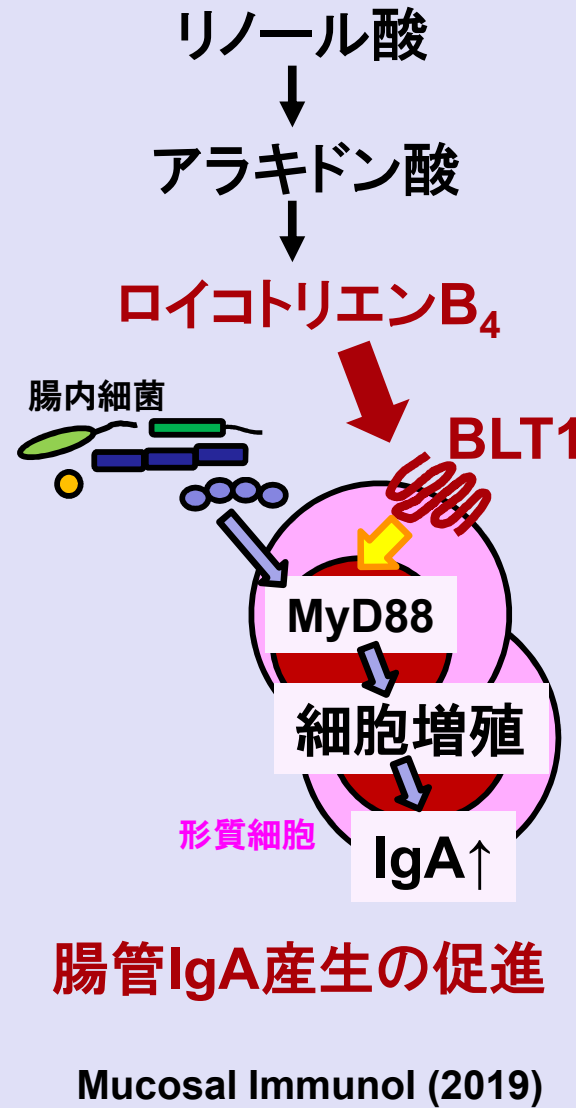
各組織における脂質代謝と抗アレルギー・炎症・免疫制御活性

ω3

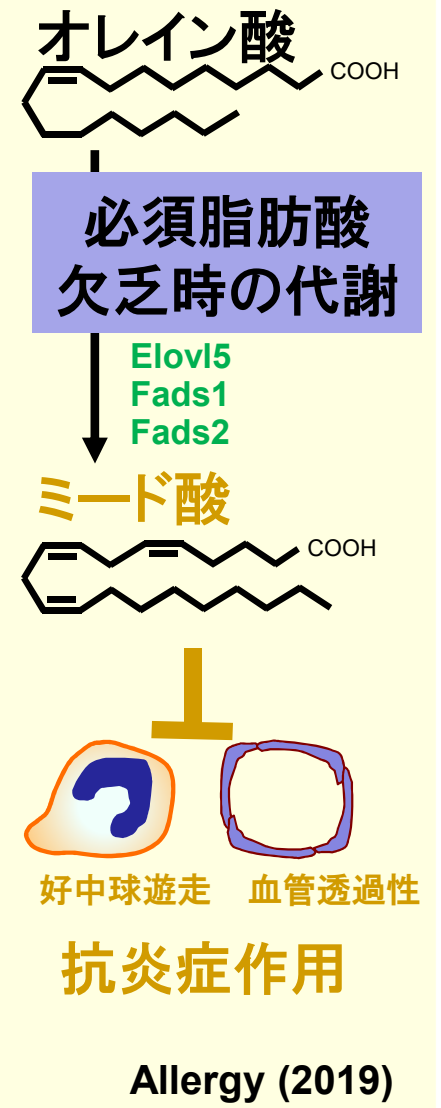


保富センター長との共同研究

ω6



ω9



現在、複数の製薬メーカー、食品メーカー、化学メーカーと共同研究中


肝毒性予測のためのインフォマティクスシステムの構築(1)

研究テーマ:

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

研究成果:

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

①  肝毒性データベース

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

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

公開日: 2019年5月31日

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



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

肝毒性予測のためのインフォマティクスシステムの構築(2)

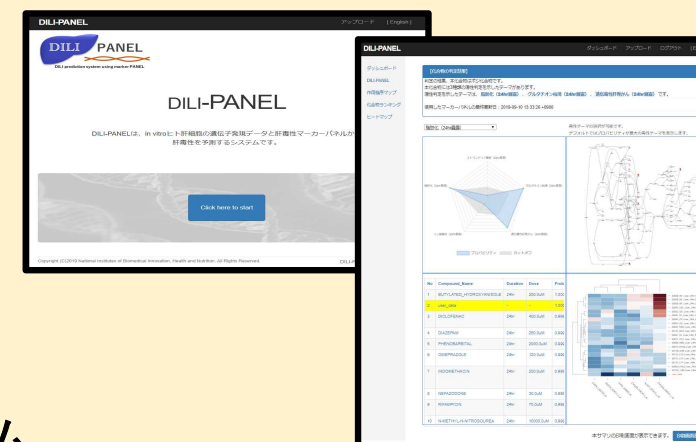
② DILI PANEL 肝毒性予測システム

名称: DILI-PANEL

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

公開日: 2019年10月4日

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



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

③ TOXPILOT 肝毒性作用機序解釈支援のための知識システム

名称: TOXPILOT (TOXic Process InterpretabLe ONtology)

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

公開日: 2019年5月31日

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

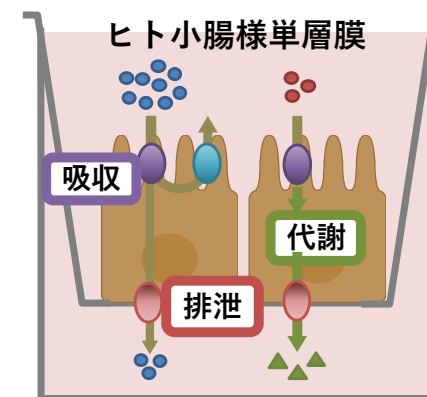


毒性作用機序の可視化(作用機序マップ)およびオントロジーに基づき体系化された機序解釈に必要とされる肝毒性知識に関する情報を提供

世界初のヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の開発

背景・課題

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



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



- 凍結バイアルで販売
- 単層膜形成可
- 播種後5日で使用可

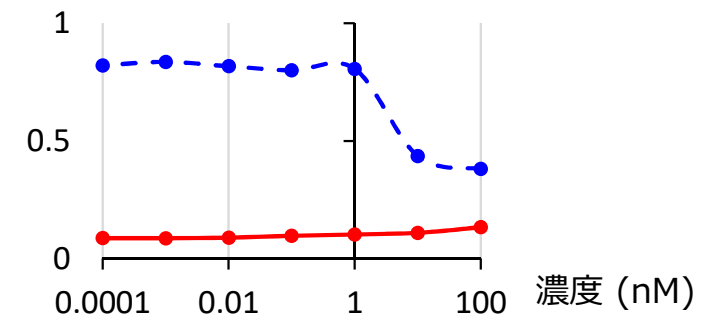
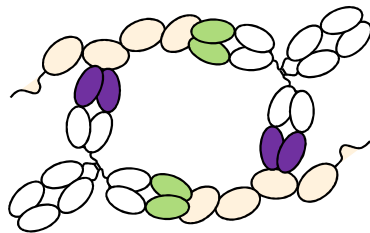
消化管における
“吸収・排泄・代謝”を
同時に評価できる
in vitro系の確立

創薬研究、
創薬プロセスの
飛躍的な効率化！

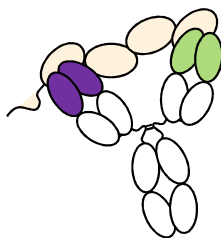
製品コード	製品名	価格(税別)
Y50035	Cellartis Intestinal Epithelial Cells (from ChiPSC18) Kit	200,000円

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

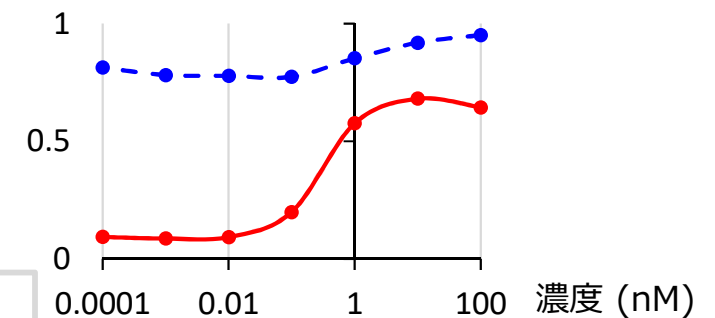
- ・エピトープ均質化抗体パネルの活用により多様なBpAbが作製できた
- ・アゴニストBpAbはその数が多く、極めて高活性であった
→分子間架橋型の複合体形成



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



- - - アンタゴニズム (リガンド存在下)
 — アゴニズム



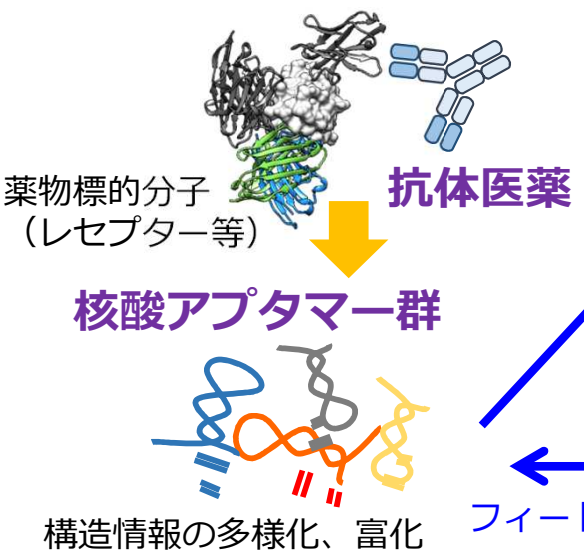
→特許出願済 (特願2020-61014)

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

抗体と活性等価な核酸アプタマー (核酸分子) 群に変換

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

変換ステップ#1

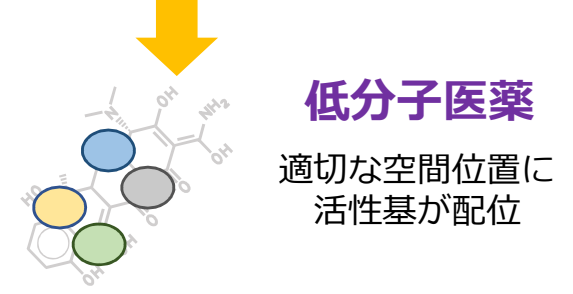


変換ステップ#2

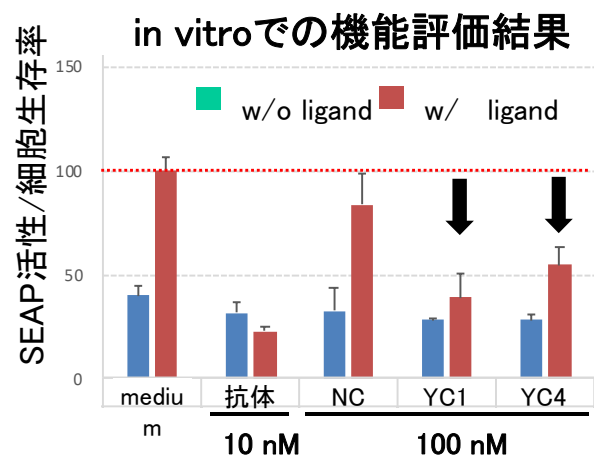
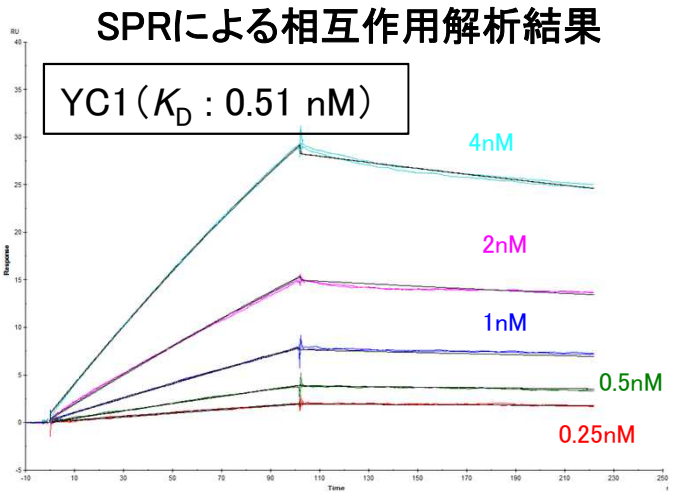


- 化合物ライブラリ
- 製薬企業保有
 - ベンチャー企業保有
 - 公的機関保有 (次世代創薬シーズ)
 - 大学保有
 - 市販化合物のデータベース

インシリコ・スクリーニング



フィードバック



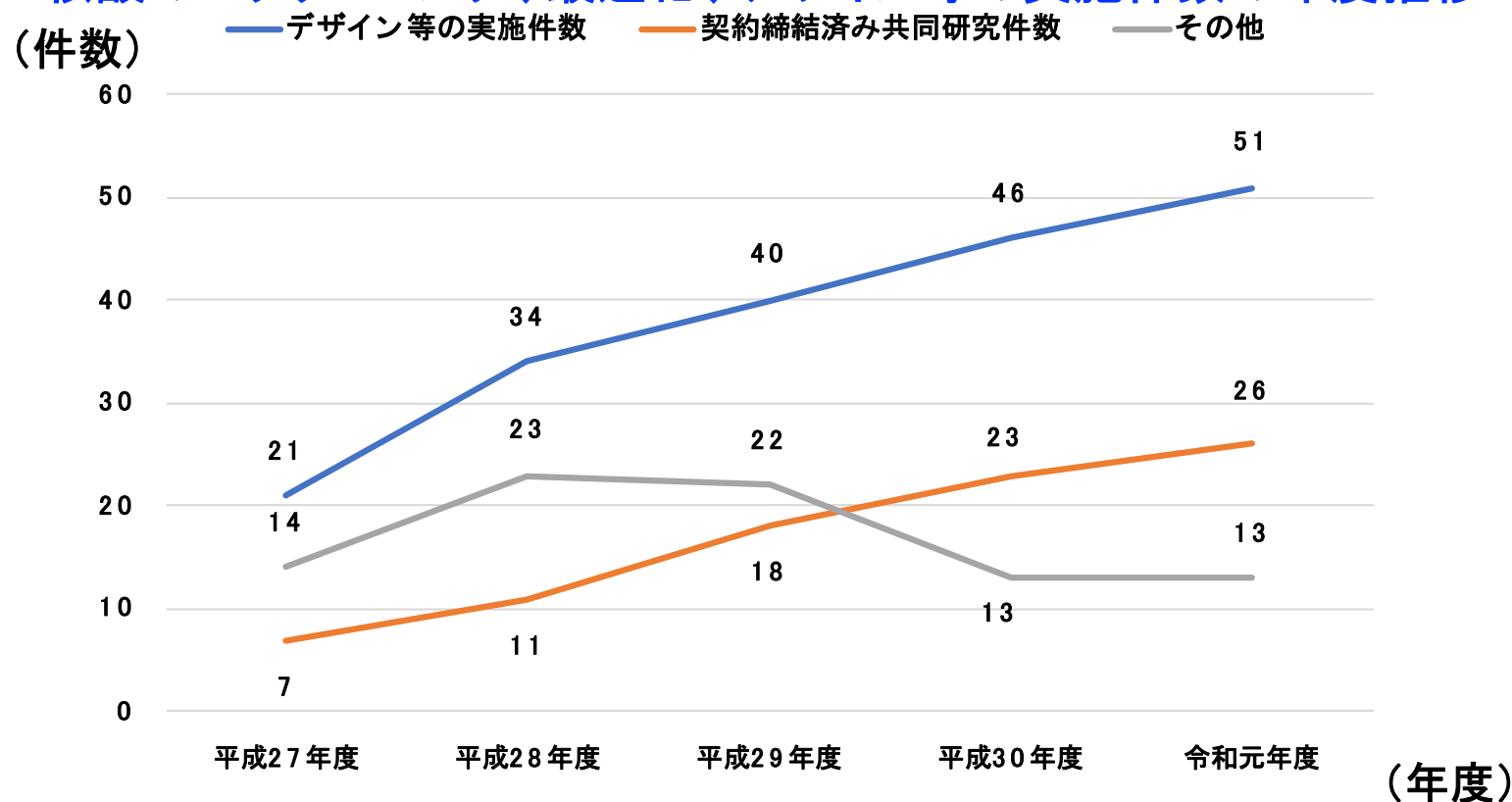
**3種の創薬標的に対して、
高い結合親和性と機能を持つ
人工核酸アプタマーを得ること
に成功**

核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等

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

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

核酸のスクリーニング、最適化、デザイン等の実施件数の年度推移

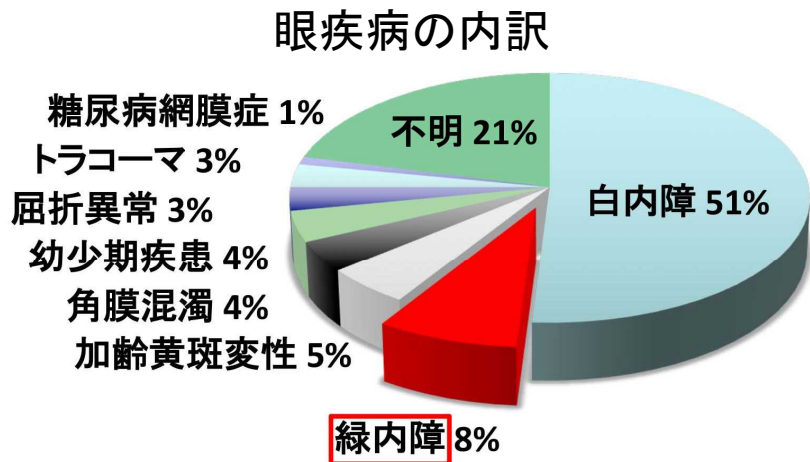


**核酸医薬開発を進め、脊髄損傷と小細胞肺がんに対するアンチセンス核酸
それぞれをベンチャー企業に導出**

ヒト抗体ライブラリを活用し、抗LRP-1抗体を作製

※LRP-1: 網膜神経節細胞に発現

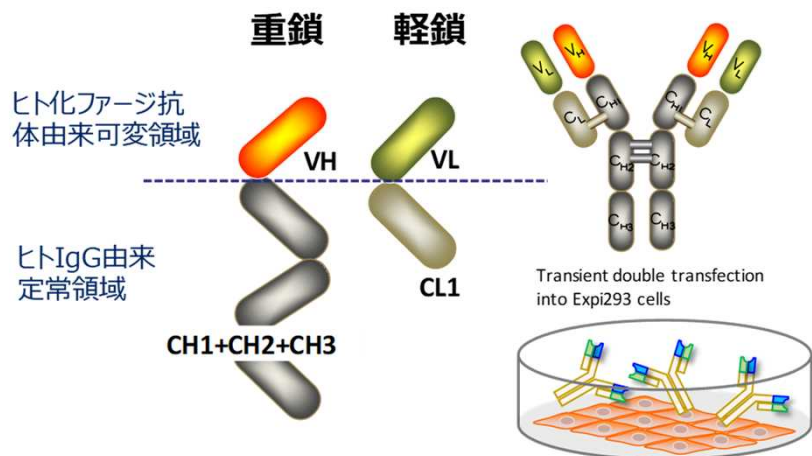
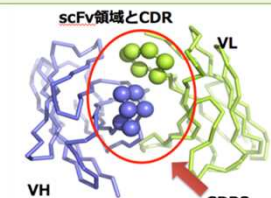
抗体デザインプロジェクトでは世界水準のヒト抗体ライブラリを構築済み



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

合成ヒト抗体ファージライブラリ

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



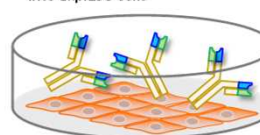
ヒトIgG1抗体化

真核細胞で発現・精製

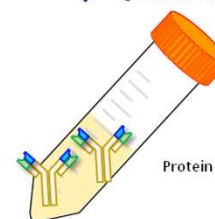
Clone VH with human IgG1 CH1+CH2+CH3

Clone VL with human kappa CL1

Transient double transfection into Expi293 cells

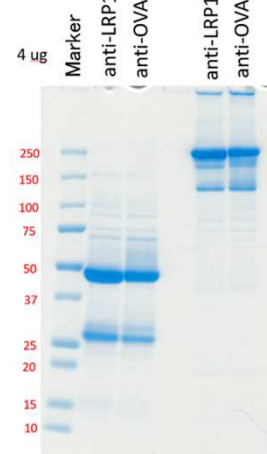


Harvest recombinant human IgG1 in the culture supernatant



SDS-PAGE

reducing non-reducing



完全ヒト抗体の作製に成功

東京薬科大学薬学部の支援案件

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

医薬品等に関する事項 (生物資源に係る研究及び創薬等支援)

A. 医薬品等に関する事項

2. 生物資源に係る研究及び創薬等支援

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

(過去の主務大臣評価 H29年度:B H30年度:B)

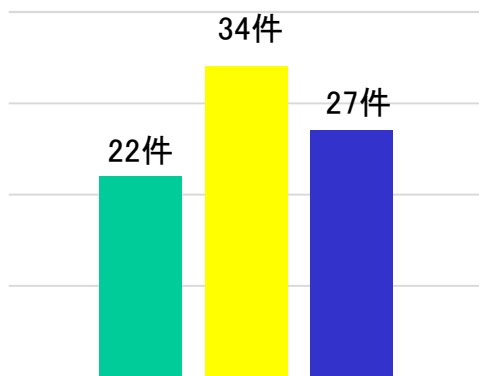
I. 目標の内容

当該業務は、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

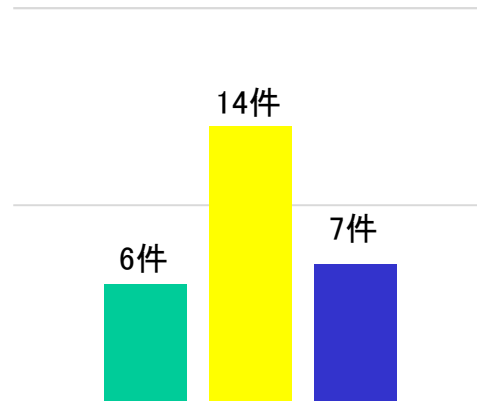
①共同研究実施件数



■ 目標値
■ H30年度実績値
■ R1年度実績値

達成率: 123%

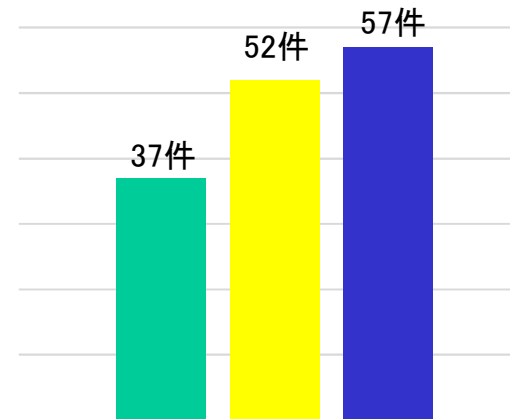
②特許出願件数



■ 目標値
■ H30年度実績値
■ R1年度実績値

達成率: 117%

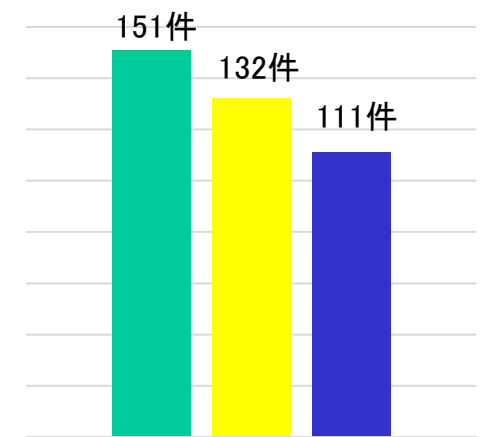
③査読付き論文発表件数



■ 目標値
■ H30年度実績値
■ R1年度実績値

達成率: 154%

④学会発表件数



■ 目標値
■ H30年度実績値
■ R1年度実績値

達成率: 73%

培養細胞の提供に関する業績

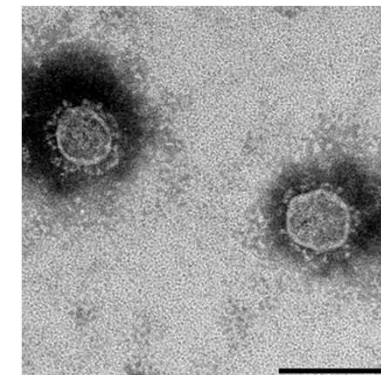
新型コロナウイルス分離・増殖用細胞株の供給体制整備

国立感染症
研究所と協力

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

効率的に臨床検体より新型コロナウイルスを分離・増殖することが可能

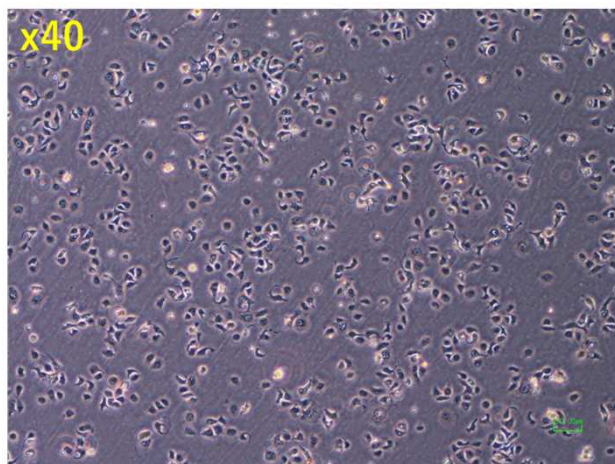
- 2020年 1月31日 新型コロナウイルス分離増殖用細胞受領・培養開始
- 2月10日 細胞のマイコプラズマ汚染検出(提供希望者に連絡)
- 2月13日 提供開始(マイコ汚染有)
- 2月26日 マイコ除去細胞の準備完了(3か月継続確認は5月確定)



2週間で提供開始 4週間でマイコ除去細胞提供

※早期の体制整備実現はこれまでの細胞バンクのノウハウで実施できたもの

JCRB1819:VeroE6/TMPRSS2



3月31日までに
国内32機関
海外 3機関に分譲を実施

細胞提供に関する
報道 テレビ:2社
新聞:4社

ワクチン、治療薬開発等に大きく貢献

アメリカ、イギリス(欧州担当)に拠点を構築中

新興・再興感染症対策用細胞株の供給体制整備をさらに推進 今後8細胞株

新型コロナウイルス感受性マウスの供給

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



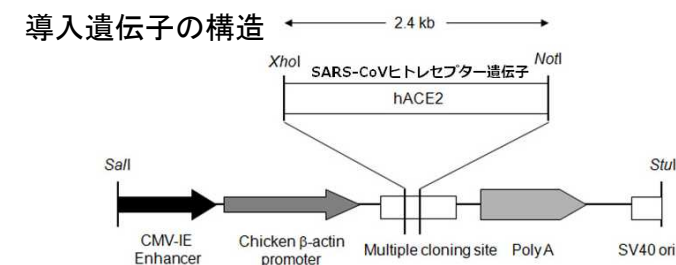
ワクチン、治療薬開発等に大きく貢献

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

コロナ感受性マウス (hACE2-Tgマウス)

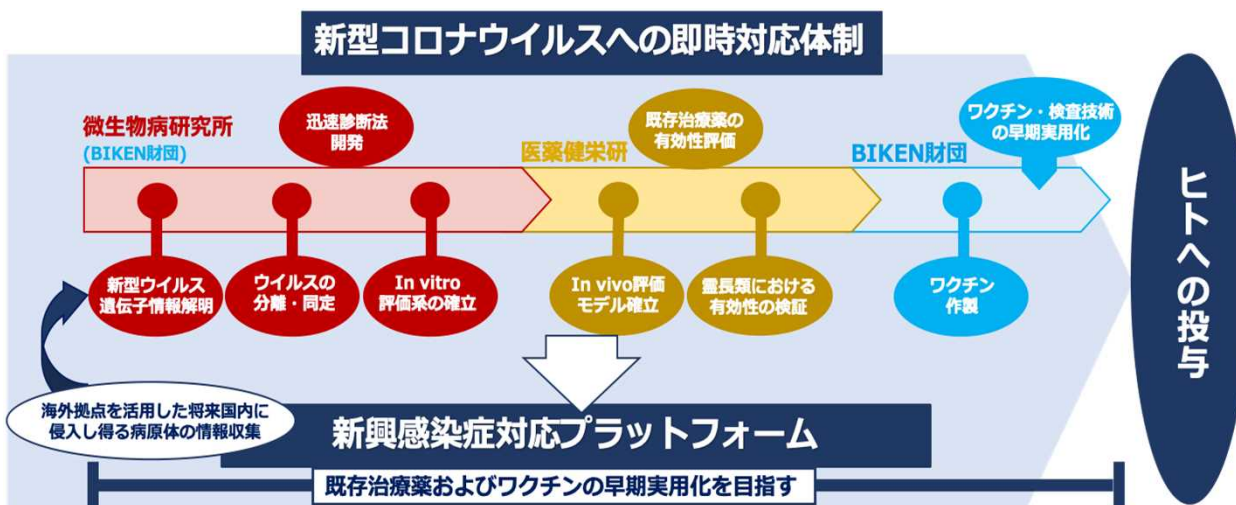


遺伝子導入により新型コロナウイルスの受容体であるヒトACE2を全身発現しているマウスで、ヒト・コロナウイルスに感染する（通常のマウスは受容体がないため感染しない）。3ライン有り。



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

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



2020年3月18日 PressRelease



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



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

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

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

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

❖ 概要
大阪大学微生物病研究所(本部：大阪府吹田市、所長：岡田雅人)、一般財団法人阪大微生物病研究会(以下、BIKEN財団、本部：大阪府吹田市、理事長：山西弘一)、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(以下、医薬健栄研、本部：大阪府茨木市、理事長：米田悦啓)は、新型コロナウイルス感染症のワクチンおよび検査技術の開発に着手しました。
微生物病研究所、BIKEN財団、医薬健栄研が有するワクチン開発・実用化にむけた研究資源・ノウハウを活用し、すみやかな臨床試験開始を目指します。さらに、この連携体制を発展させ、新興感染症の予防と制御に向けた研究開発を行うプラットフォームとして整備します。

❖ 新型コロナウイルス感染症に対するワクチンと検査技術の開発

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

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

登録ユーザー: 11,000人

◆ 細胞分譲数

◆ 細胞分譲件数

4,885アンプル (昨年度比: 104%)

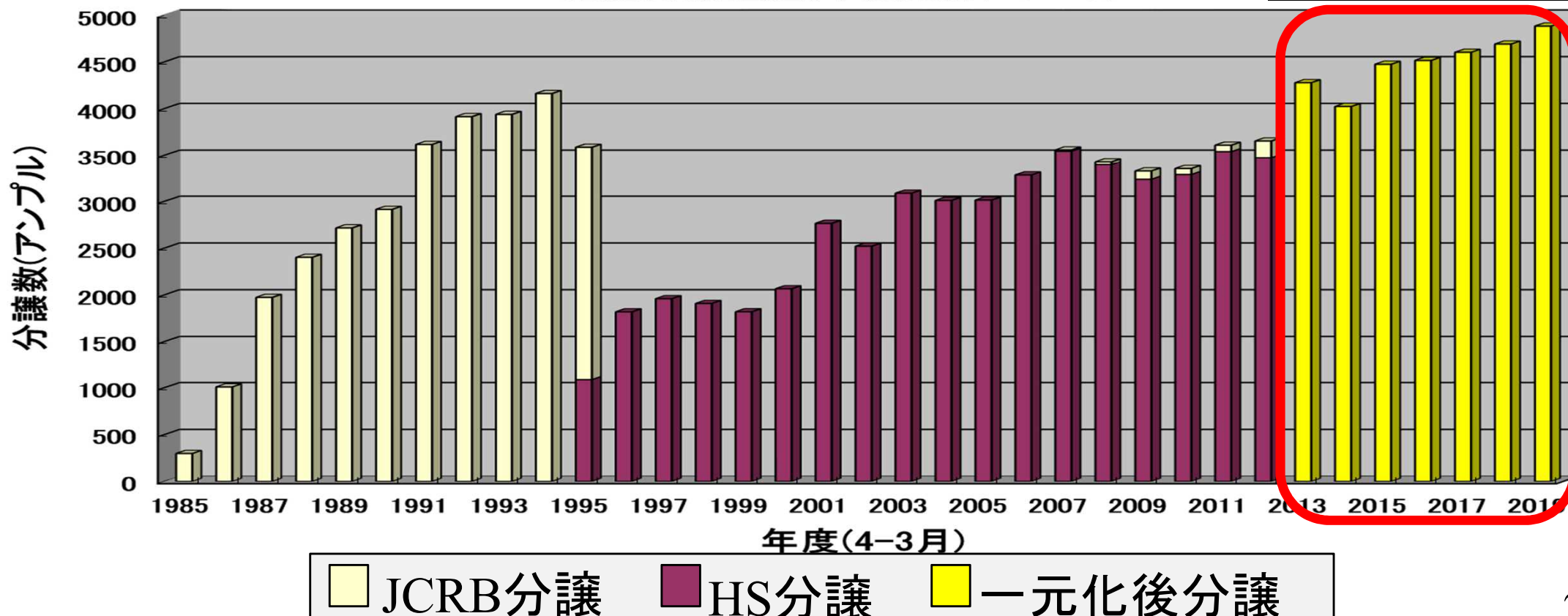
3,008件 (昨年度比: 104%)

過去最高 (H30: 4,690アンプル)

(H30: 2,900件)

リピーター率
国内: 56%
海外: 27%

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)



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



(医療機関)



(医薬基盤研究所)

臨床経過・病理・
検査情報、
治療効果・耐性

匿名化

IRB承認(2017.12.13第10回)



Super-SCIDマウスへ
の移植



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



プログラムフリーザーによる半永久凍結保存

再移植

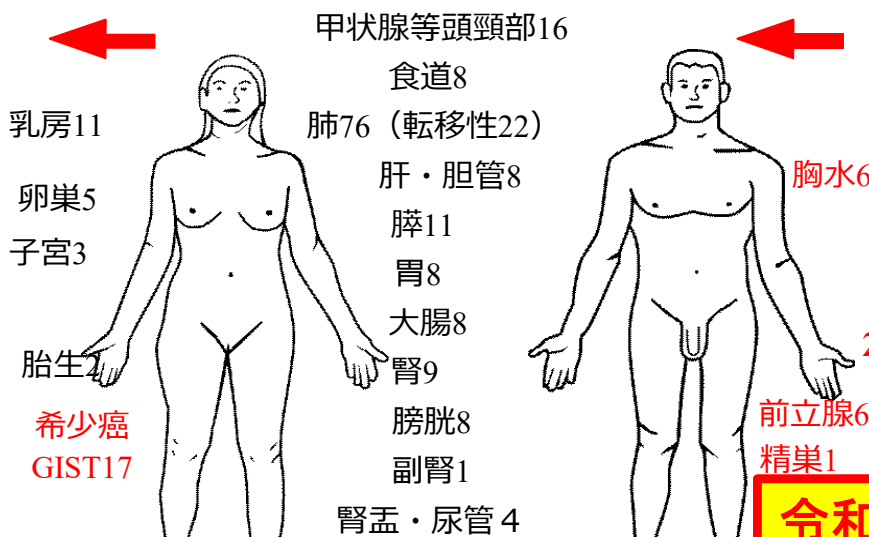
再生100%!



要望に応じ PDX
を新たに樹立

技術 ↓ 支援

in vitro 評価(CTOS,
組織アレイ等)の構築
および薬効評価等



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

249症例樹立2018

日本人臨床がんPDXパネル

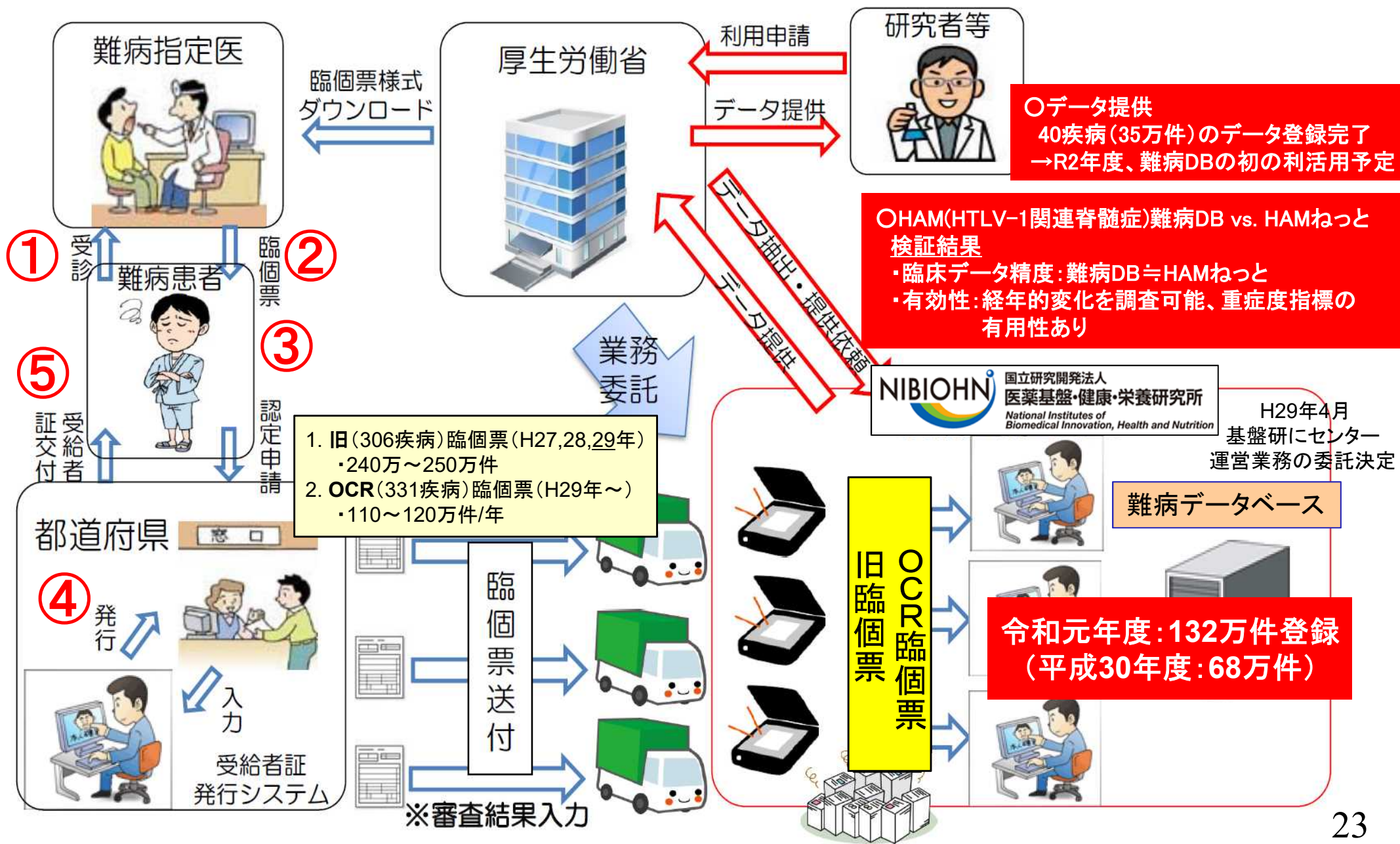
令和元年度業務実績2

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

令和元年度業務実績1

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

データ提供に向けたデータ登録と精度・有効性検証



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

● **薬用植物の栽培・維持と種子交換・保存用種子の採取**

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

北海道研究部 **159点** 筑波研究部 **338点** 種子島研究部 **148点**

● **種子交換による薬用植物種子の収集**

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

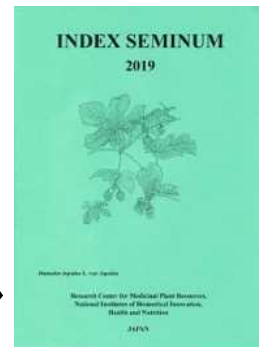
薬用植物資源の提供実績

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

● **令和元年度種子交換業務の実績**

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

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



● **種子交換以外での薬用植物資源提供実績**

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

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

1) 地域連携による薬用植物の国内栽培推進に向けた基盤構築

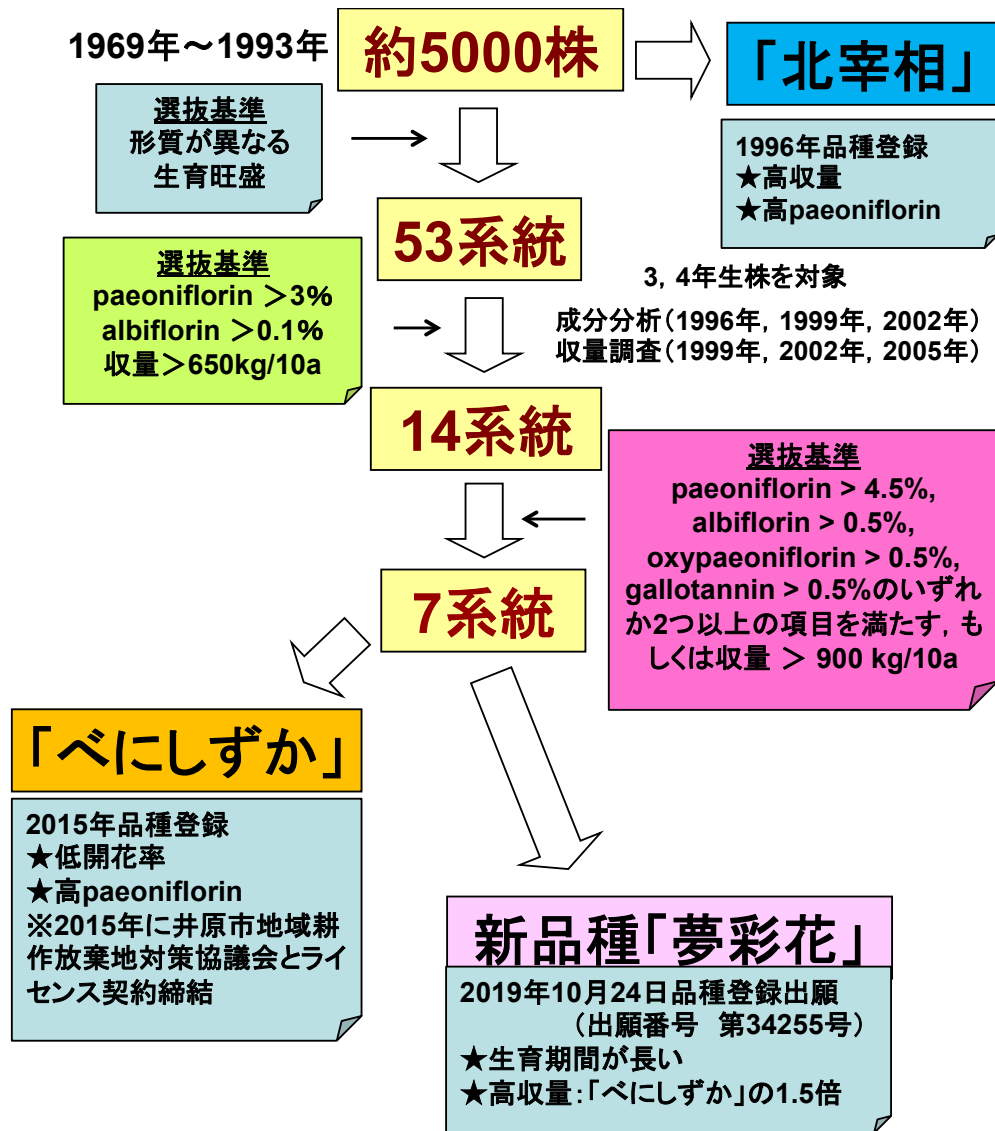
2019年5月には新潟市と当センターとの間で薬用植物栽培に関する連携協定を締結、2020年3月には岐阜市との連携協定延長を締結し、薬用植物国内栽培振興に向けた積極的な地域連携を継続的に推進している

2) 薬用植物栽培・品質評価指針の作成

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



当センターが育成したシャクヤク新品種「夢彩花」の 開発と産地化支援



夢彩花 (No. 513)



「べにしずか」

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

しゃくやく(薬用)品種「夢彩花」の特徴

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

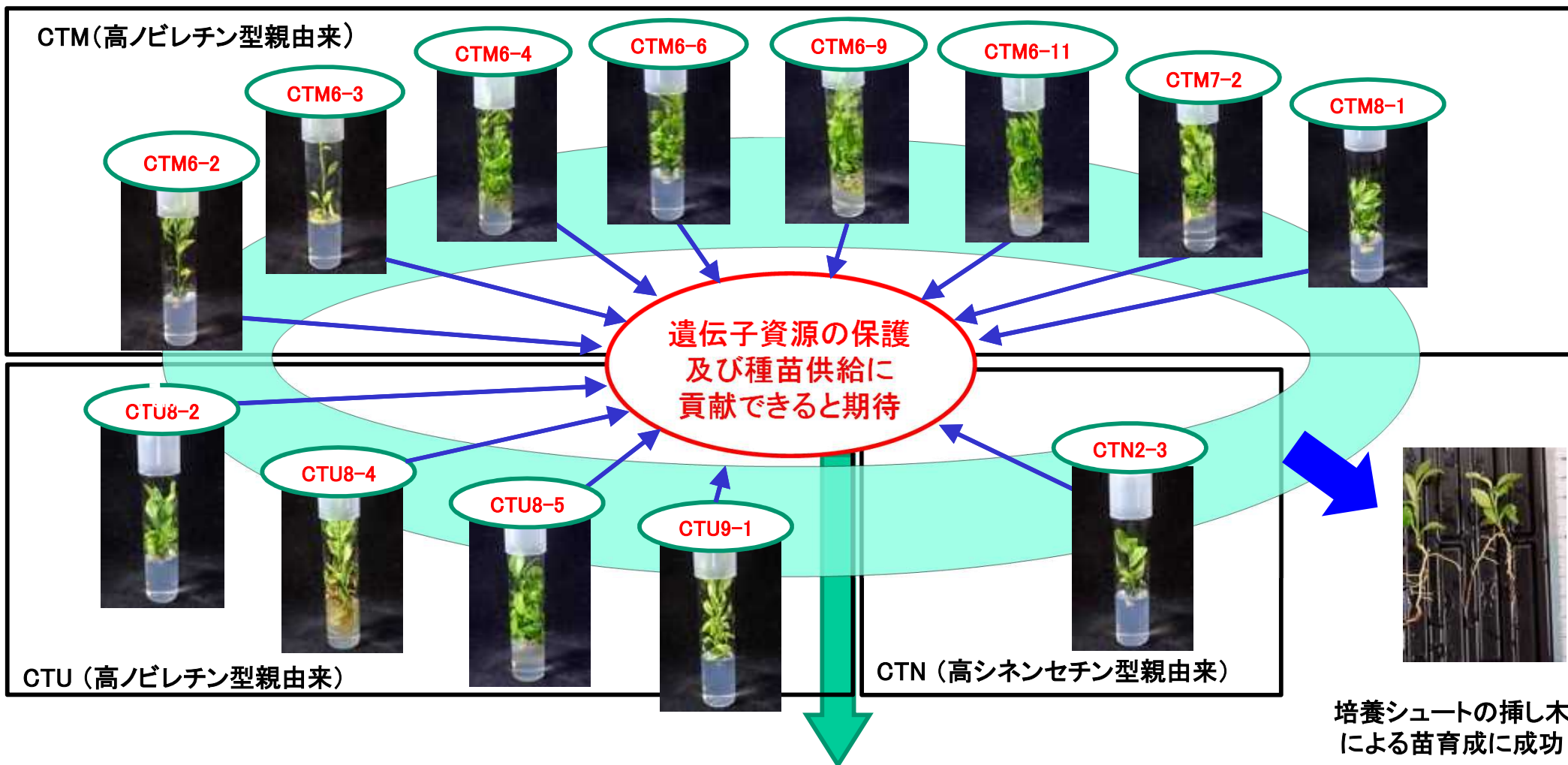
本品種は極めて優れた特徴を有していることから栽培権を有償で化粧品メーカーにライセンスすることが決定した。栽培地は秋田県

ノビレチン
抗認知作用で注目

製品開発において
企業からのニーズ

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

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



種子島自生種種子から増殖の良いクローンを選抜することで、
継代培養による高ポリメトキシフラボノイド含量株の増殖・維持につながる

抗エンテロウイルス活性を有する天然化合物の探索

エンテロウイルス68

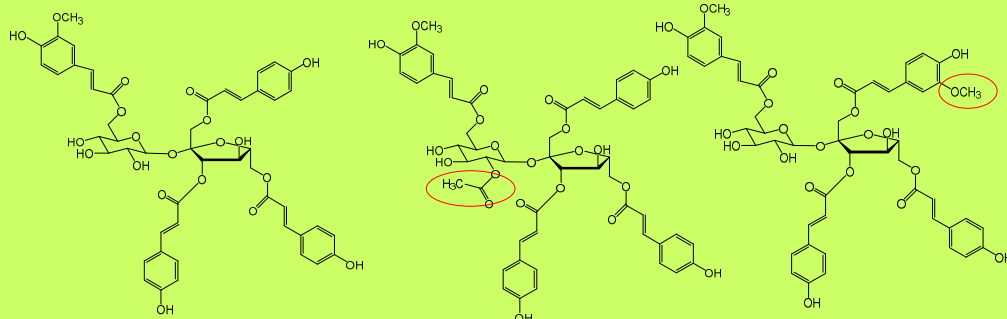
ヒトに感染し、軽度および重度の呼吸器疾患を引き起こす。
その感染の予防法もしくは治療法は開発されていない

国立感染症研究所
との共同研究

食経験に基づいたスクリーニング

食用として摂取される範囲で安全性が担保される

オオイタドリ根(北海道産)
アボカド未熟果実(種子島産)



オオイタドリ根の活性成分



アボカド果実の新規活性成分

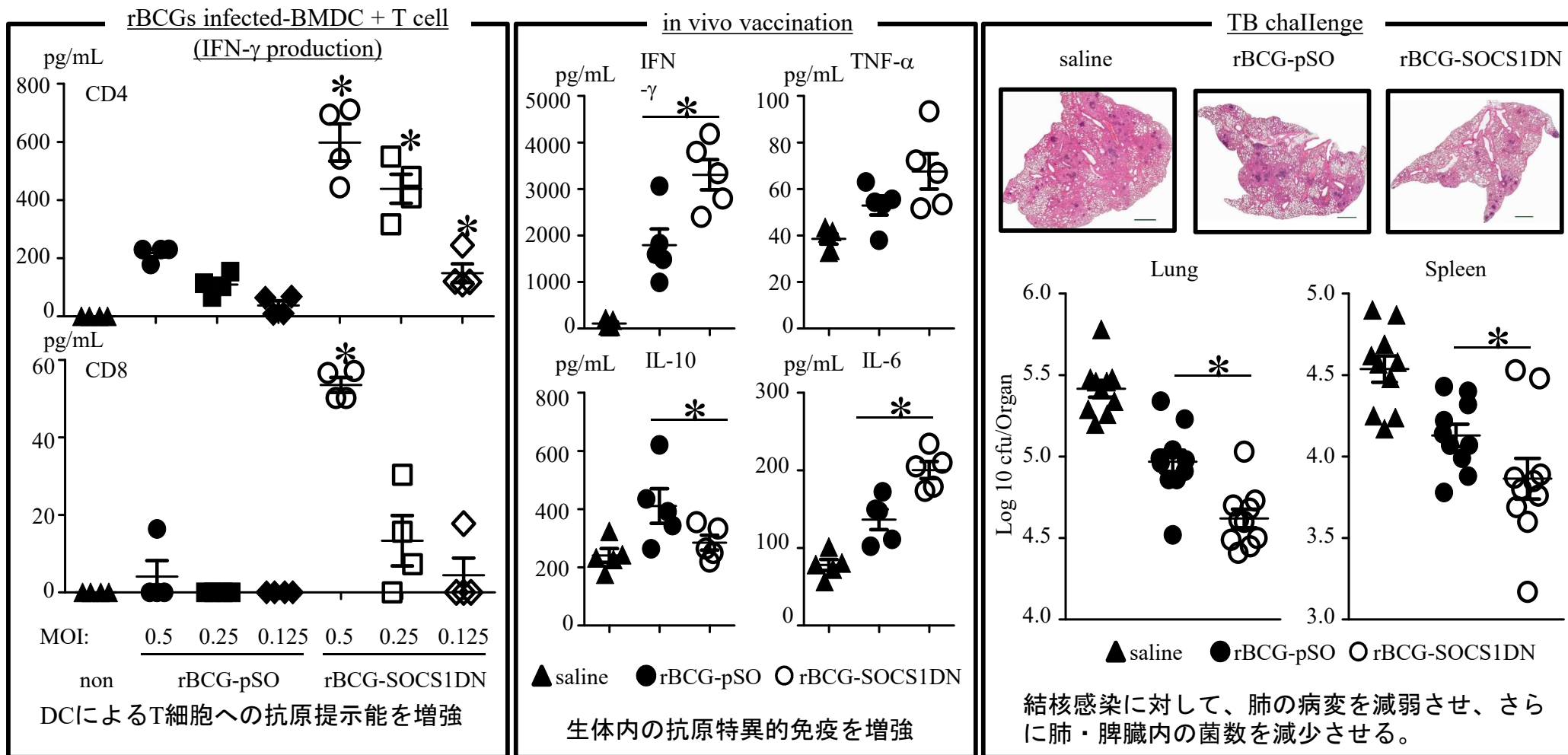
感染研と特許共同出願済
(特願2020-54510)

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

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

BCGによって発現されるSOCS1によるワクチン効果の減弱

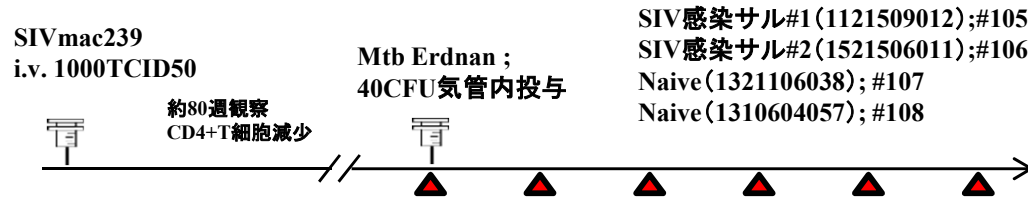
SOCS1を感染細胞でのみ抑制させる新規結核ワクチンrBCG-SOCS1DNの開発



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

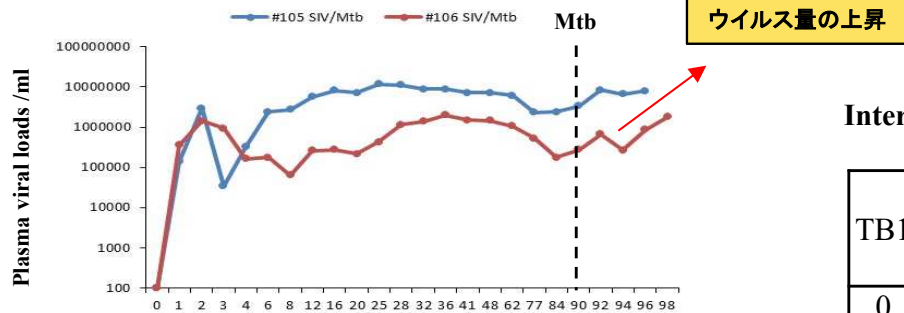
結核は HIV 感染症患者の主要な死因の一つである。そのため、HIV結核患者の病態を再現できる動物モデルは、診断や治療の研究開発に有用であると考えられる。本研究はエイズ感染サルに結核菌の接種を行い、エイズ・結核共感染モデルの確立を目指す。

実験スケジュール

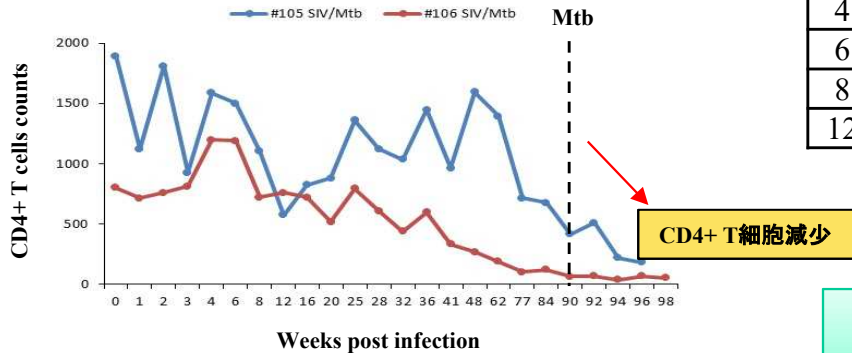


SIV感染サルにおけるMtb共感染後のウイルス量・CD4+T細胞

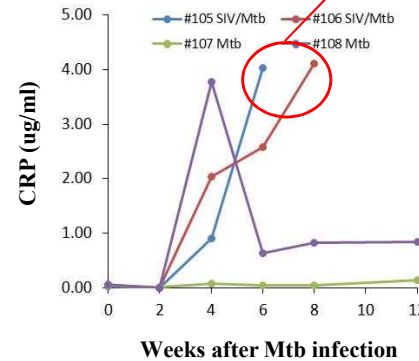
A. ウイルス量



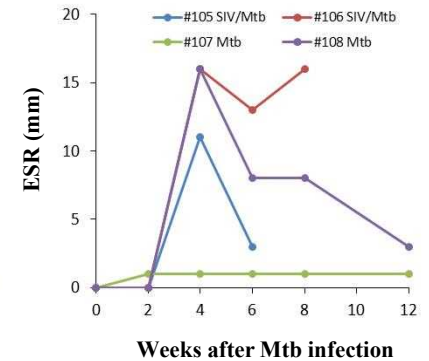
B. CD4+ T細胞数



血清中CRP



赤血球沈降速度

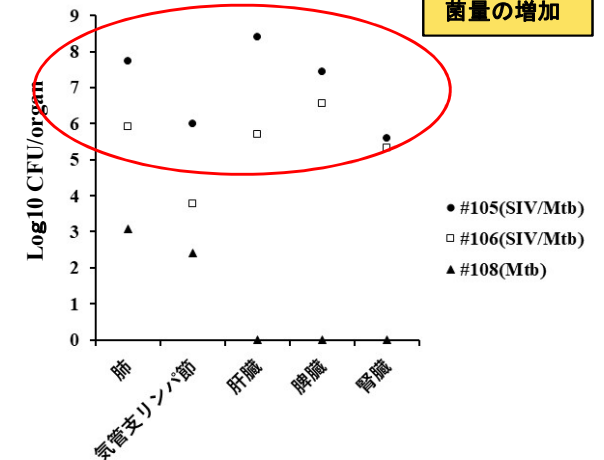


Interferon-gamma release assays (IGRA) TB1; CD4

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

#106共感染サル IGRA低値

各組織における結核菌量



サルエイズ/結核共感染サルモデルを確立した

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 H29年度:B H30年度:A)

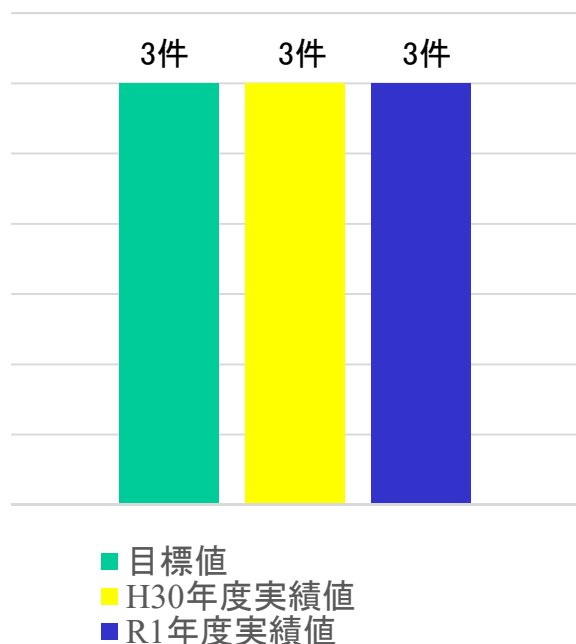
I. 目標の内容

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。

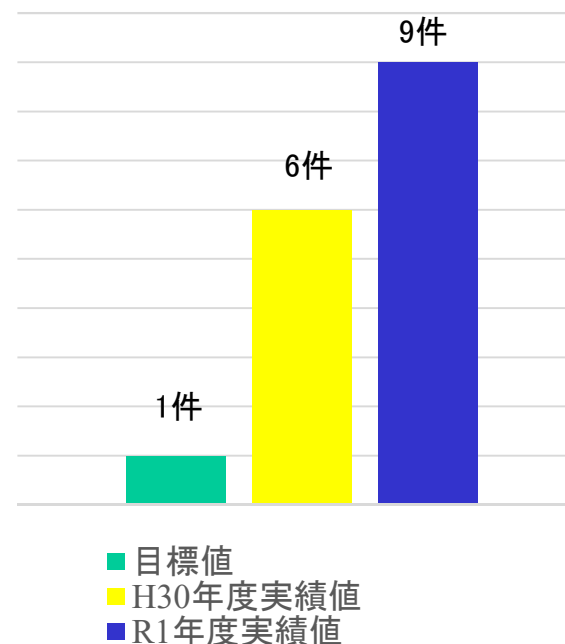
II. 目標と実績との比較

① 研究等件数



達成率: 100%

② 研究費獲得件数



達成率: 900%

概要

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

PRISM事業に採択

生活習慣病を改善する代謝物を同定

**疾患患者との比較
他コホートとの連携**

プロトコル提供
健常人情報の提供
データ連携

学術機関・自治体等

地方自治体 大学

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

運動・身体活動

食事・栄養

+ 遺伝子多型、健康診断、
病歴・服薬情報

基礎研究によるメカニズム解明

動物モデル

脂肪組織への炎症細胞（中央：赤）
の浸潤抑制と繊維化改善（右）

投与なし

代謝物投与

分子細胞学

その他、生活習慣病を改善する有用菌も同定

**最先端分析システムによる
高度マルチオミックス解析**

マイクロバイーム
共生細菌・真菌など
(腸内・口腔・皮膚、眼など)

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

生体パラメーター
免疫・代謝など

**世界最大規模のデータベースと
独自の解析プラットフォーム構築**

MANTA

NIBIOHN

腸内環境データに基づく多様な製品開発支援

① 不足栄養素を補う食品開発

② 腸内環境データに基づき、
個別化推奨食材を提案

**個々のデータに基づく個別化
生活・健康指導システムの提案**

**新規学術情報
の世界への発信**

Science Webinar Series

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

August 8, 2018

Participating experts

Jun Ogawa, Ph.D.
Kyoto University
Kyoto, Japan

Jun Kunita, Ph.D.
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition
Osaka, Japan

Ikuo Kimura, Ph.D.
Tokyo University of Agriculture and Technology
Fuchu, Japan

アマニ粒入り肉みそ

2018 審査員特別賞

メディア報道のみならず、
開発商品の受賞例も

腸内フローラ・食事・栄養改善に関する研究

腸内環境改善に役立つ「アマニ粒入り肉みそ」

販売方法にも研究成果活用

共同研究実施自治体での生活指導例

テレビなど多くのメディアで紹介

糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイオーム解析AIの開発

現在

健常人 糖尿病



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

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

取組み・成果

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

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

(2) メタデータの付随したデータベースへの格納

→ 得られたデータを**独自のデータベース**に格納

(3) 新規メタボローム解析システムを導入

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

次世代 シーケンサー データベース



質量分析・分取システム

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

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

将来展開

ビッグデータ



AI開発

食の有効性の層別化



栄養に関するAIシステム

機能解析



腸内細菌の機能を代替する発酵食品

ポストバイオティクス



機能性食品

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

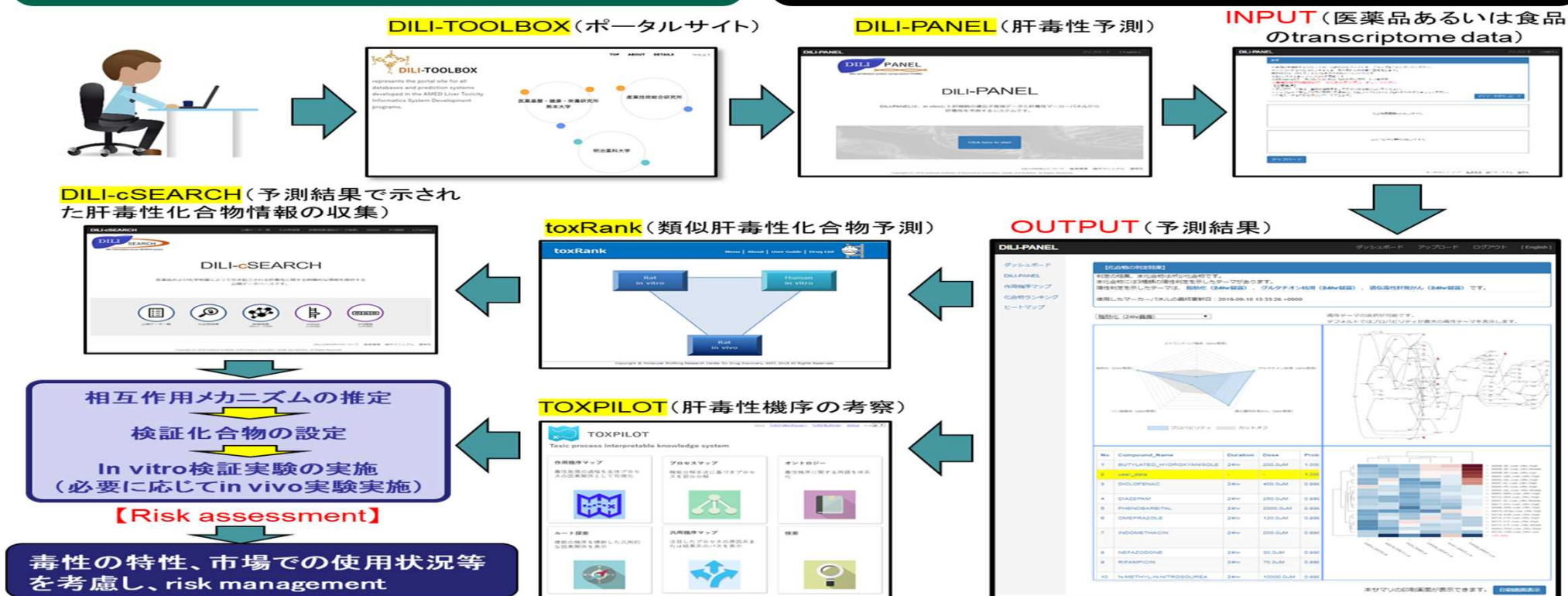
医薬品と食品の相互作用を予測する評価手法の構築

研究テーマ：

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

研究成果：

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



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

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

研究テーマ：

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

研究成果：

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

ブラックコホシュ

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

プエラリア・ミリフィカ

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

コレウスフォルスコリ

部位/成分	試験	種	CYP1A1	CYP1A2	CYP2A5	CYP2B	CYP2B1	CYP2B2	CYP2B10	CYP2C	CYP2C29	CYP3A	CYP3A1	CYP3A11
根抽出物	vivo	ラット	↑	↑	-	↑	-	-	-	↑	-	↑	-	-
		マウス	↑	↑	-	-	-	-	-	↑	-	↑	-	-
		マウス	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-
	vitro	マウス	↑	↑	(↑)	↑	-	-	(↑)	↑	(↑)	↑	-	(↑)
		マウス	-	-	-	↑	-	-	-	↑	-	↑	-	-
		ヒト	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-
forskolin	vivo	マウス	→	→	(↑)	→	-	-	-	→	-	↑	-	-
		マウス	-	-	-	-	-	-	-	→	-	-	-	-
		ヒト	-	-	-	-	-	-	-	→	-	-	-	-
forskolin水溶性誘導体	vitro	ラット	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↑)
		ラット	-	-	-	(-→)	-	(-→)	-	-	-	-	-	(-→)
		ラット	-	-	-	(-→)	-	(-→)	-	-	-	-	-	(↑)
1,9-dideoxyforskolin	vitro	ラット	-	-	-	(-→)	-	-	-	(-→)	-	(-→)	-	-
		ラット	-	-	-	(-→)	-	(-→)	-	-	-	-	(↑)	-
		マウス	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↑)

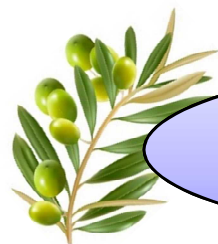
ドオウレン

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

↑：増強 ↓：減弱 →：影響なし ()：遺伝子発現

健康食品と生薬に共通する植物素材・成分を含む健康食品の品質評価

<研究対象の選択>



薬用植物総合情報データベース
146素材（基盤研）

健康食品素材情報データベース
800素材（健栄研）



<共通の素材：57>

食薬区分

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

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

届出件数が多い順（平成30年6月調査実施時）

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

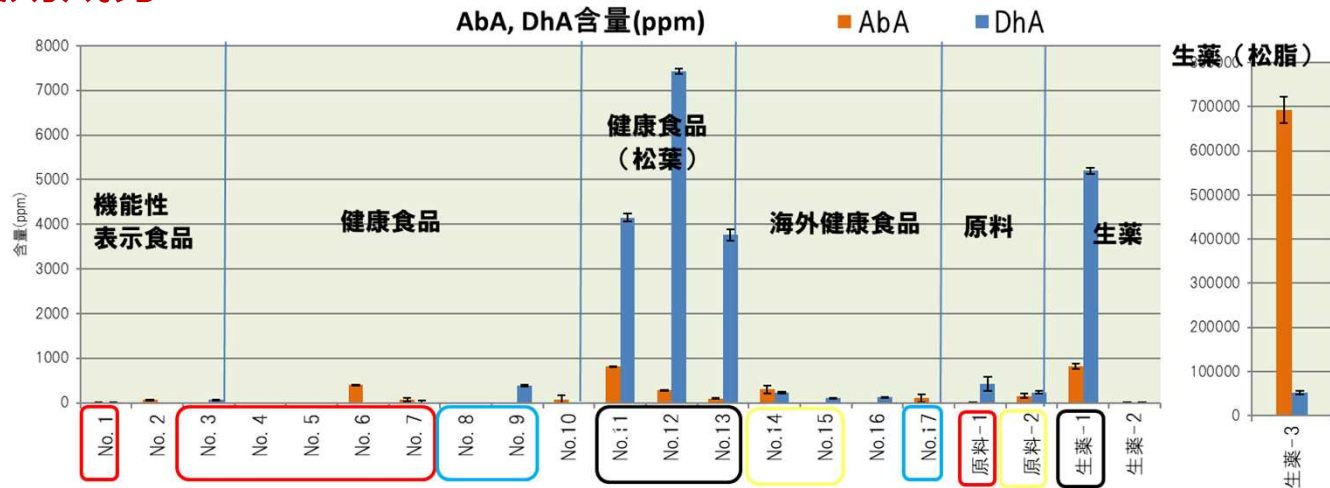
松樹皮由来プロシアニジン含有機能性表示食品：8製品
松および松樹皮由来抽出物含有健康食品：32製品

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

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

健康食品と生薬に共通する植物素材・成分を含む健康食品の品質評価

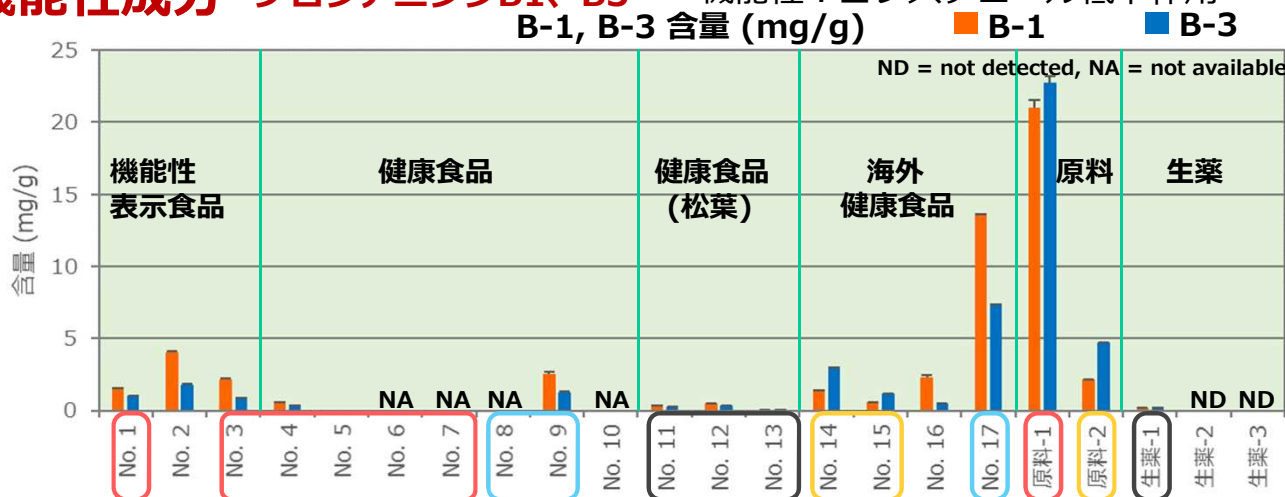
薬効成分 アビエチン酸 (AbA)、デヒドロアビエチン酸 (DhA) アレルゲン性あり



松関連製品



機能性成分 プロシアニジンB1、B3 機能性：コレステロール低下作用



松樹皮抽出物①を原料とするもの

松樹皮抽出物②を原料とするもの

松樹皮抽出物③を原料とするもの

松葉を原料とするもの

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

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

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 H29年度:B H30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、令和元年度実績（2品目/5品目）は達成率が120%であった。

＜承認申請に至った2品目＞

- ① 医薬品A 助成期間:H29～30 現状: PMDA審査中
- ② 医薬品B 助成期間:H29～R1 現状: PMDA審査中

＜承認申請に至らなかった3品目の開発状況(令和元年度末時点)＞

- ① 医薬品C 併用剤の1つとして開発完了。他の併用剤の開発完了後に承認申請手続きに移行。
- ② 医薬品D 承認申請に向けてPMDAと調整中。
- ③ 医薬品E 開発中止(対象患者数が少なかったこともあり、有効な治験結果が得られなかった。)

<参考> 目標に対する達成率及び累積での達成率の経過

	評価対象年度				
	H27	H28	H29	H30	R1
新規助成品目数 (※)	14	8	5	3	5
うち、助成開始3年間で承認申請に至った品目数	7	5	3	2	2
目標 (1/3) に対する達成率	150%	188%	180%	200%	120%
累積の達成率	50% (7/14)	55% (12/22)	56% (15/27)	57% (17/30)	54% (19/35)

※ 例えば、平成27年度にある14品目とは平成25年度に新規助成対象となったもの。

平成27年度以降、毎年度において目標を達成しているが、累積での達成率が前年度を上回るよう、助成金を交付している開発品目に対し、年々蓄積している指導・助言のスキルを活用した、更なる効果的な指導・助言に努めていく。

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、令和元年度においては、助成金交付実績のある希少疾病用医薬品3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では、引き続き2テーマの支援を行っており、うち1テーマは治験に入る段階である。

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。令和元年度にライセンス契約が締結されたものが1件あり、既に承認が得られた製品（2件）の販売が行われている。

【参考1】希少疾病用医薬品等開発振興事業の令和元年度の主な実績

- ① 助成品目数 10品目(希少疾病用医薬品:新規2、継続6 希少疾病用再生医療等製品:新規2)
- ② 助成総額(予算額) 462,325千円
- 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 3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4品目 書面:継続6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)

【参考2】これまでに助成金交付実績のある品目の承認取得状況(令和元年度)

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