

# 令和2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2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）・・・・・・・・・・・・・・ 29

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・・・・・・・・・・・・・・ 38

Part 4. 医薬品等に関する事項（医薬品等の開発振興）・・・・・・・・・・・・・・ 46

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

## 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2年度末時点)  
※参考:令和元年度職員数117名
- 【令和2年度予算】38.4億円(運営費交付金)  
※参考:令和元年度予算36.9億円



## 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

評価結果 **S**

(過去の主務大臣評価 H27年度：A H28年度：S H29年度：A H30年度：A R1年度：A)

### 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、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 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度				
基盤的技術の研究及び創薬等支援 (1) 難病治療等に関する基盤的研究及び創薬等支援 (2) ワクチン等の研究開発及び創薬等支援 (3) 医薬品等の安全性等評価系構築に向けた基盤的研究及び創薬等支援 (4) 抗体・核酸に係る創薬等技術の基盤的研究及び創薬等支援	①共同研究実施件数 (目標値：13件以上)	71件	546%	808%	715%	438%	223%	146%
	②特許出願件数 (目標値：8件以上)	47件	588%	388%	715%	425%	213%	163%
	③査読付き論文発表件数 (目標値：76報以上)	122報	161%	159%	133%	117%	126%	114%
	④学会発表件数 (目標値：256回以上)	215回	84%	142%	136%	116%	98%	104%



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：13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。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
②特許出願件数 （目標値：8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。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
③査読付き論文発表件数 （目標値：76報以上）	②外部資金の獲得や共同研究の増加等により、論文化可能な研究成果が多く創出できたことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。

### Ⅲ 評定の根拠

根拠	理由
架橋型人工核酸 (LNA) を高精度かつ迅速に転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発と、これにより世界で初めてLNAを含む人工核酸アプタマーの創出に成功。改変ポリメラーゼに関する特許も取得するとともに、産学への試料提供、企業との創薬研究を開始。	<p>核酸医薬の大きな課題が、生体内分解性であったが、本改変ポリメラーゼの開発により、生体内で分解されにくい架橋型人工核酸(LNA)の酵素合成を実用化可能なレベルまで引き上げることに成功した(既存技術の25倍以上の伸長速度かつ10倍以上の正確性)。また、既存技術では達成不可能であった、1000塩基以上の酵素合成も実現した。本改変ポリメラーゼによるLNAを含む人工核酸アプタマーの合成成功はこれまで分解性や合成困難を理由に実用化研究開発が行えなかった領域での核酸医薬の実用化を切り開く画期的な創薬基盤技術開発と位置付けられる。</p> <p>同改変ポリメラーゼは、2021年1月に、国内特許を取得した。また、改変ポリメラーゼはまだ試薬として未発売であるが、本国内外の産学様々な機関より、試料提供依頼を受けており、製薬企業との人工核酸医薬品開発の共同研究にもつながっている。</p> <p>共同研究、特許、論文発表等で極めて高い実績を上げている他、難病、ワクチン、安全性評価系、本件以外の抗体核酸医薬やAIを用いた創薬、安全性評価系研究で実績を上げている状況を踏まえ、特に人工核酸合成に関する改変ポリメラーゼ開発の成果があったことから、自己評定をSとした。</p>

# バイオインフォマティクスプロジェクトの今年度の成果サマリー

## 創薬プロセス



### 創薬ターゲットの枯渇

#### 1. 創薬標的探索のためのAI開発 (PRISM AI)

- 疾患統合データベース・知識ベースの拡張
- 患者層別化AIを用いた臨床情報の解析による IPF創薬標的候補の提示
- 研究成果（データベース・AI）の共有に向けた オープンプラットフォームの構築

### 臨床試験中の新薬候補化合物のドロップアウト

#### 2. 薬物動態・毒性予測の統合プラットフォーム (AMED次世代AI創薬)

- 薬物動態統合解析プラットフォームの利用促進
- ヒアリングを基にした解析機能の改良
- システム継続更新を可能にする枠組み構築

### バイオ医薬品による医療費の高騰

#### 3. 次世代の低分子医薬品創成プラットフォームの構築

- 複合体構造・実験データからのインシリコスクリーニングパイプラインを構築
- 複数標的に対して低分子化合物の選別に成功
- 分子動力学ベースのデザインプロトコルを構築

### 予防、その他

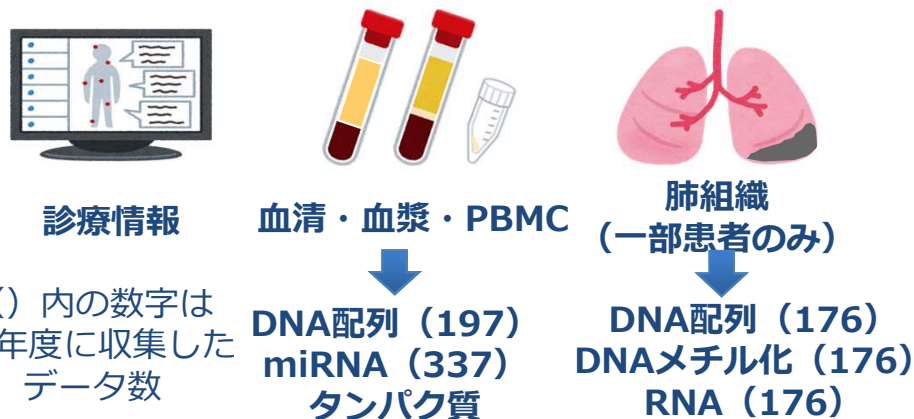
#### 4. 腸内細菌叢と生活習慣データ等との関連解析および解析プラットフォームの開発

- メタゲノムデータを解析、データベースに格納
- MANTAを用いたNIBIOHNマイクロバイオームデータベース初版の完成

# 創薬標的探索のためのAI開発

## ①データ収集

・ IPFを含む間質性肺炎の診療情報・マルチオミクスデータを373症例（目標300）追加。累計883症例。



## ②データ解析

・ 本事業で開発した患者層別化AIを用い、IPFの特徴と紐づけられたタンパク質数個を見出した。血清エクソソームのプロテオームデータと紐づいた診療情報をAIで解析し、データ駆動的に層別化と標的探索が可能であることを示した。また、数値データとカテゴリーデータの混在したデータにおいても本患者層別化AIが有用であることを示した。

タンパク質 A **high**  
タンパク質 B **high**  
タンパク質 C **high**

[胸水:n:]  
[蜂巢肺:p:下葉|両側肺]  
[牽引性気管支拡張:p:下葉|両側肺]  
[網状影:p:下葉|両側肺]

典型的な IPF!

特許出願、論文投稿

## ③結果解釈

・ 当研究室が開発・管理維持を行うデータウェアハウス (TargetMine) に3種の公共・市販DBを追加統合し、累計7種のDB追加による機能拡張を完了した。

・ 上記データ解析により見出されたタンパク質が、IPF患者の肺組織・病変部位において高発現していることを確認した。

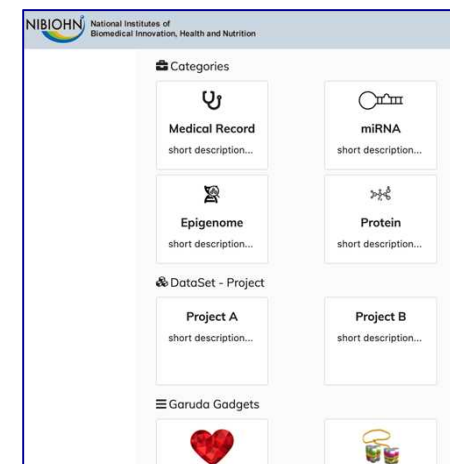


## ④オープンプラットフォーム (OPF)

・ OPFの想定ユーザー (25社) の参加意欲に加え、国内外で先行して類似プラットフォームを運営している機関などの運営状況に関する先行事例調査を完了した。

・ OPFに搭載する臨床情報各項目の個人特定リスク評価と匿名加工方法の検討を完了した。

・ OSやプログラミング言語を問わずAIやDBを相互連結させることができる成果共有プラットフォームの設計及びプロトタイプ構築を完了した。



# DruMAPのデータ及び予測モデルの更新・機能

## 統合データベースの拡充

2021/03/04 DruMAP Ver. 1.2	化合物数
基盤研での試験データ	480
公共データ(curated)	12,078
肝毒性 DBへのリンク	620
hERG データ	9,114
Cav, Kv, Nav データ	2,105
薬物動態予測データ	27,239
合計	30,631

## 予測モデルの再構築・DruMAPへの組み込み

薬物動態パラメータ	細胞・動物種・酵素種・手法	公開	論文
溶解度*	Dried-DMSO	●	
P-glycoprotein 輸送能*	ヒト	●*	Watanabe et al,2021*
脳ホモジネート結合*	ラット	●*	Watanabe et al,2021*
血漿タンパク結合(回帰)*	ラット	●*	Watanabe et al,2021*
血液血漿濃度比*	ラット	●*	
組織分布*	ラット	○	
中枢移行性*	ヒト・ラット	○	Watanabe et al,2021*

\*; 2020年度に再構築したモデル (7)  
 \*; 2020年度にDruMAPにて新たに公開したモデル (4)  
 \*; 2020年度に発表した論文 (1報)

## ヒアリングの実施によるユーザコメントに沿ったDruMAPの機能強化

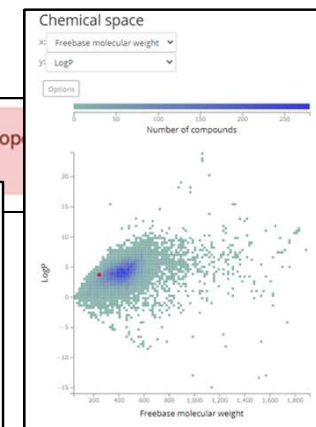
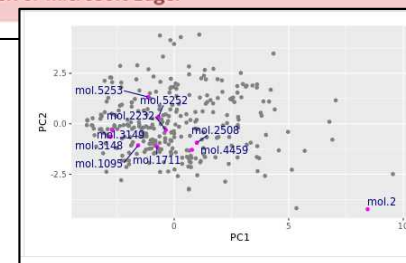
- AMED創薬インフォマティクスプロジェクトにおける連携企業7社 (アステラス製薬/大塚製薬/小野薬品工業/第一三共/武田薬品工業/田辺三菱製薬/日本たばこ産業)
- 東京大学 装薬機構 構造展開ユニット
- 大阪大学 創薬センター 構造展開ユニット

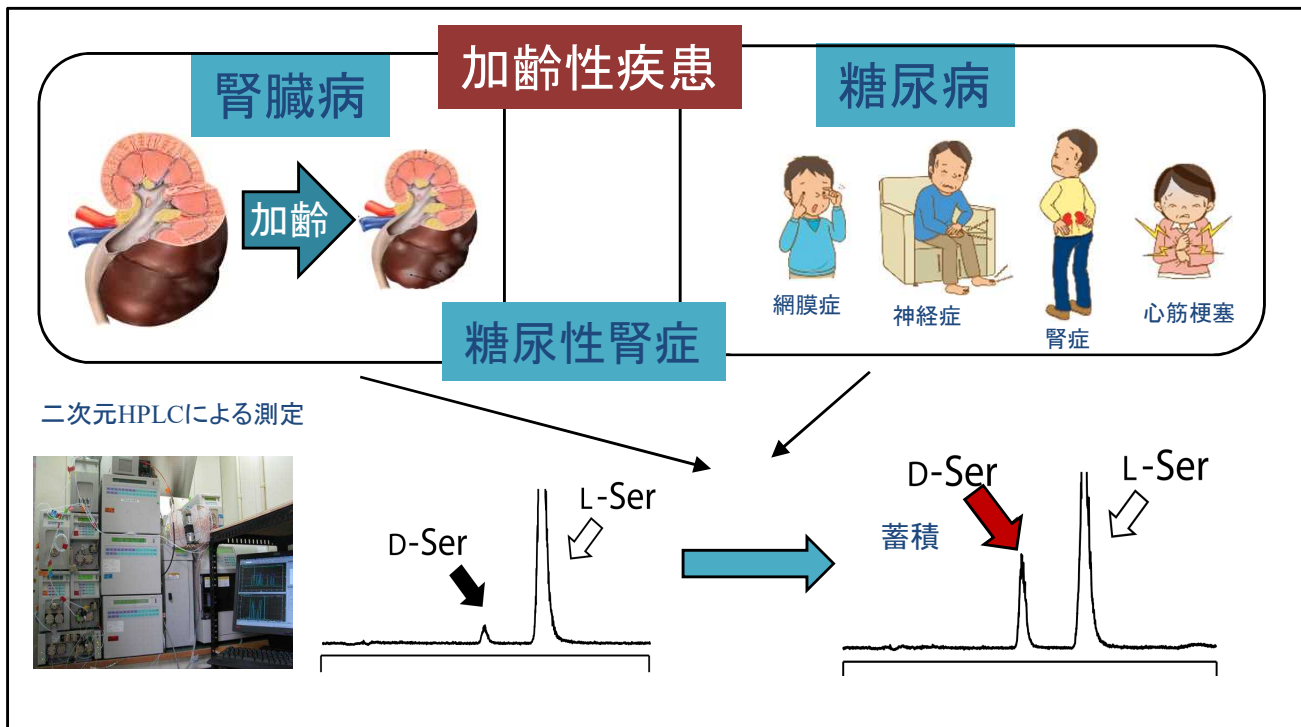
### ユーザコメントのリスト化

- ✓ 使用環境について
- ✓ 予測モデルのケミカルスペース表示
- ✓ 分類モデルの信頼度表示
- ✓ ダウンロード機能の追加
- ✓ 検索した化合物の表示にかかる時間短縮
- ✓ モデルのUpdate予定について
- ✓ セキュリティについて

### DruMAPの改良への活用

This application may not work on Internet Explorer prop Firefox or Microsoft Edge.





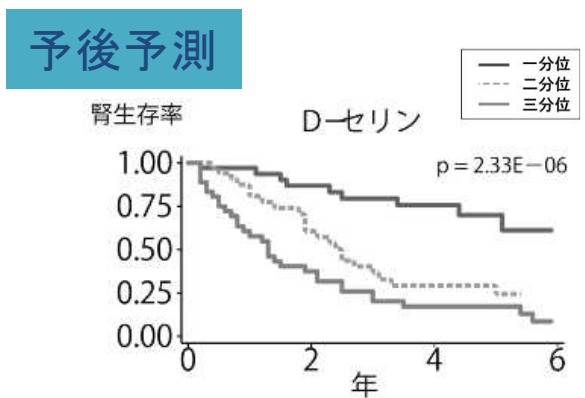
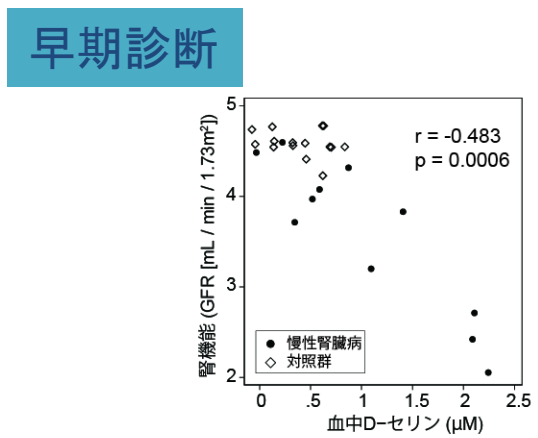
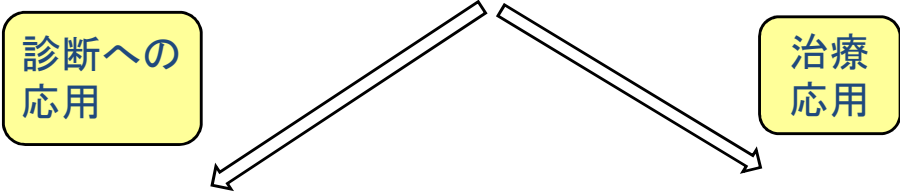
全米医学アカデミー(NAM)が提唱する「健康長寿に向けた挑戦課題」に選定されました。

研究題名  
「D-アミノ酸研究による加齢性疾患の診断、治療法開発」

Healthy Longevity GLOBAL GRAND CHALLENGE

About Winners News Events Sign Up for Updates

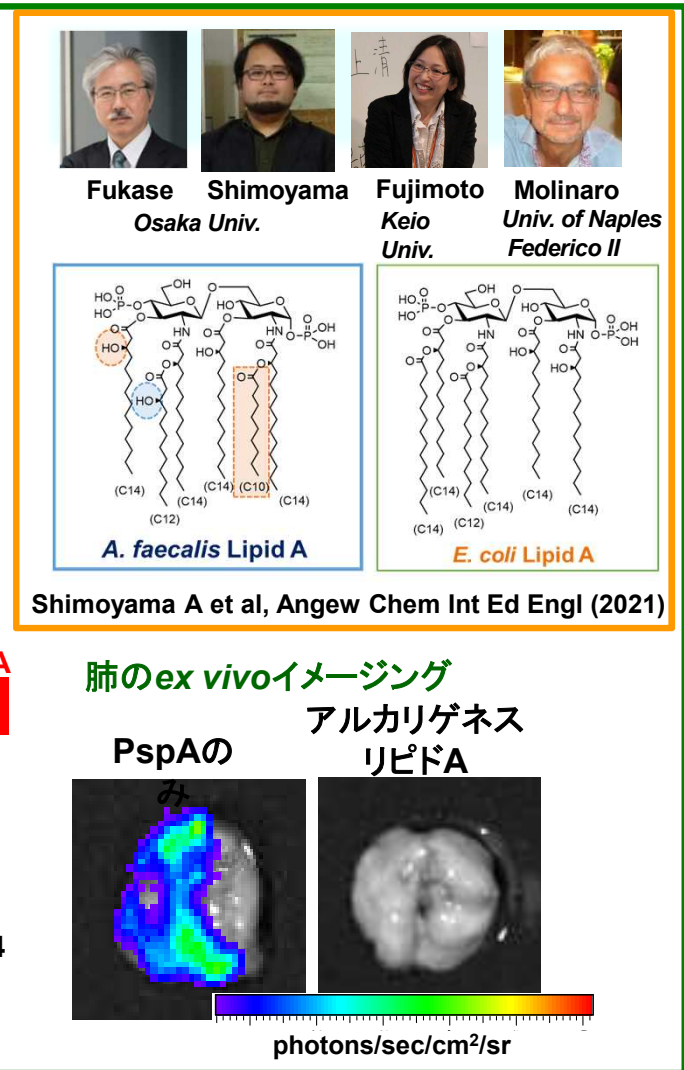
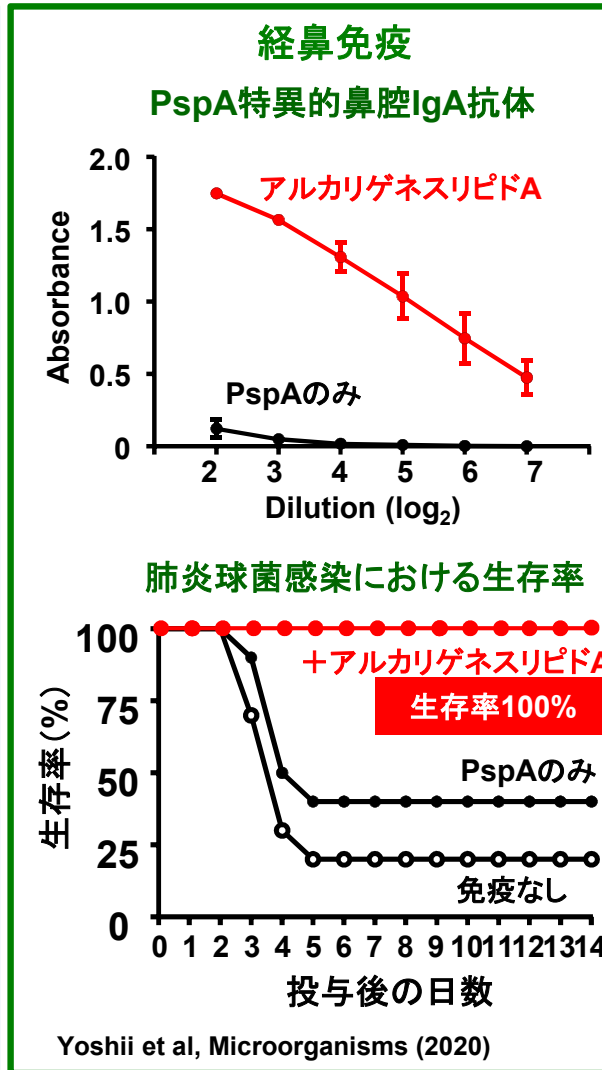
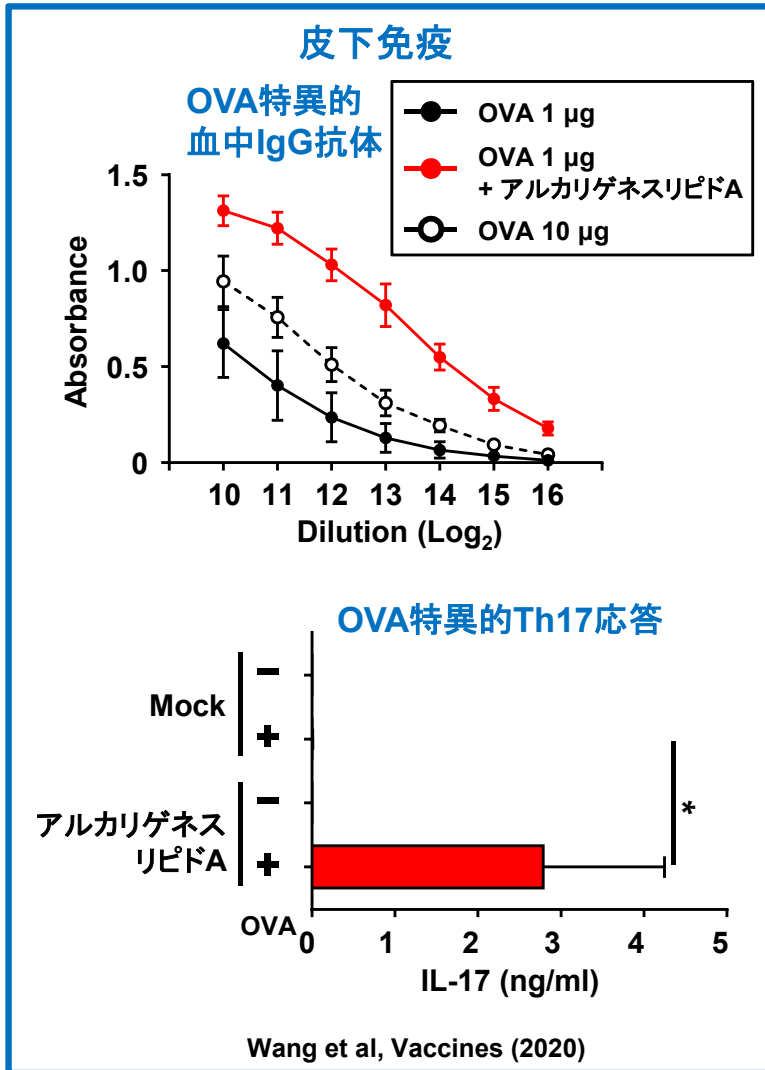
PROJECT DESCRIPTION  
Development of Diagnosis and Therapeutics for Age-related Diseases Through the Research of D-amino Acids



<https://healthylongevitychallenge.org/winners>

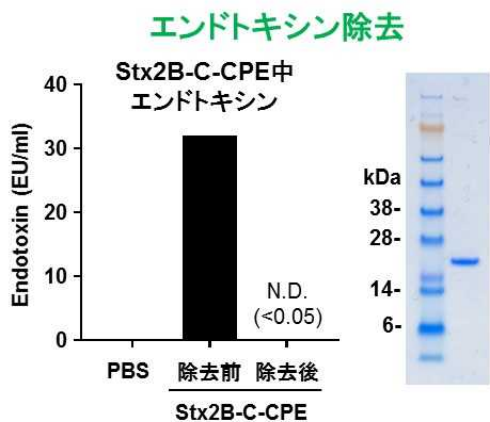
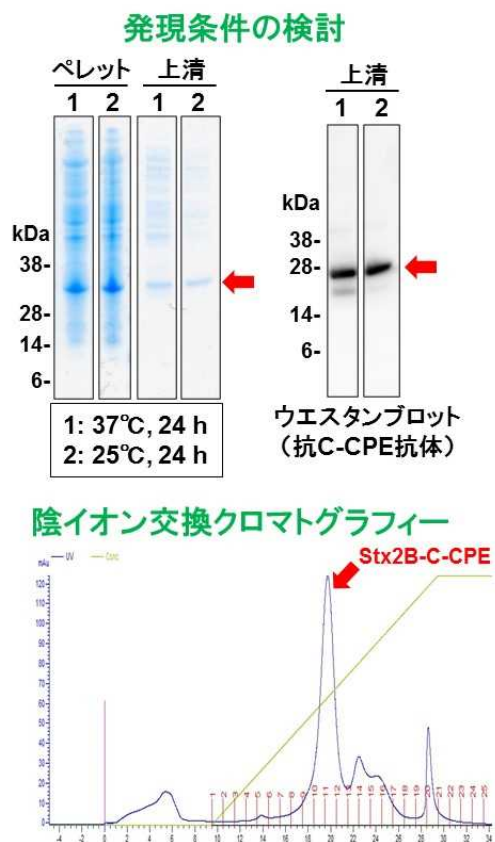


- ✓ LPSの活性中心であるリピドAの構造解明と全合成(阪大理・深瀬教授との共同研究)
- ✓ リピドAのアジュバント活性評価(論文発表2報+共著論文1報)

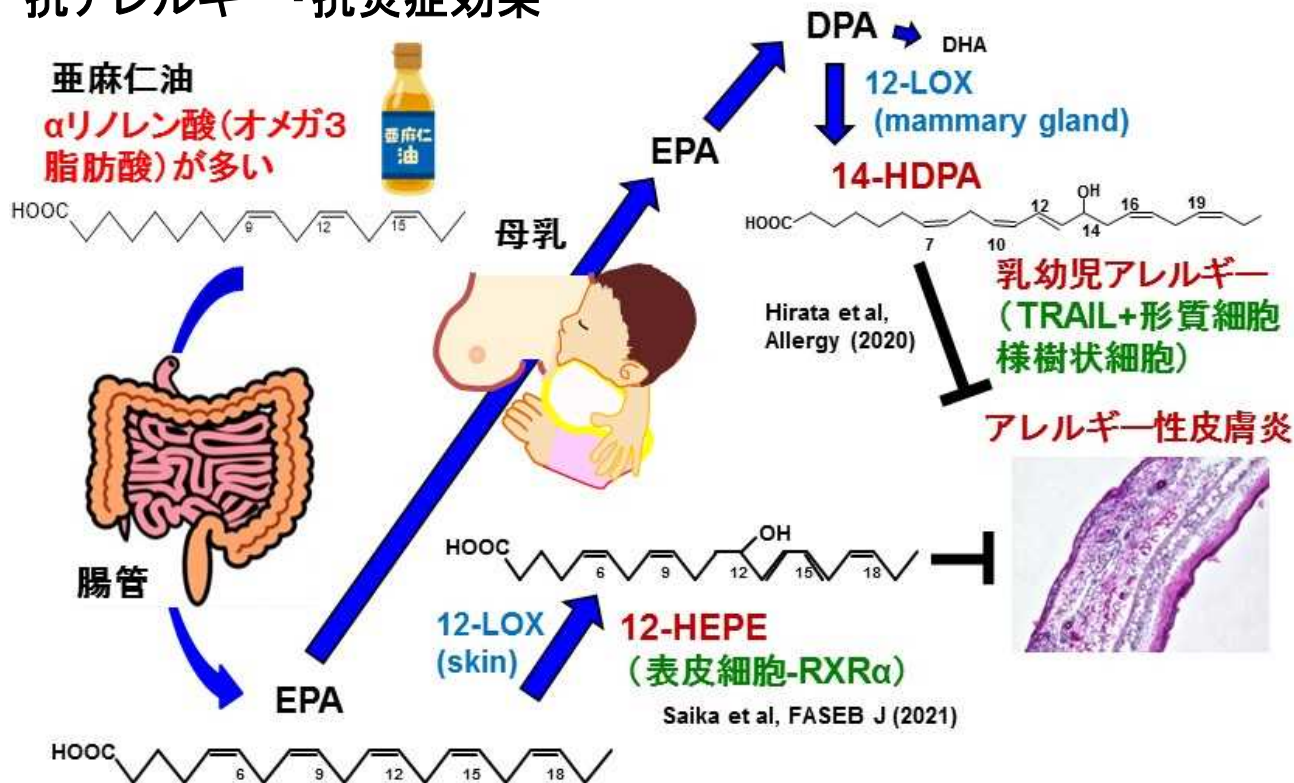


✓ ワクチン・製薬企業と共同でアジュバントとして開発中  
✓ 試薬メーカーから発売予定(ライセンス契約中)

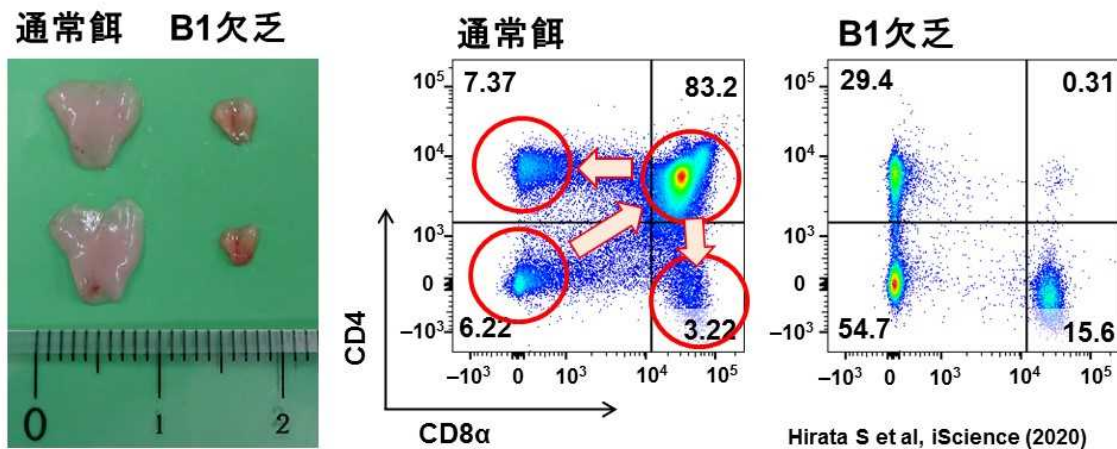
①多価食中毒ワクチンの製造システムの確立



②アマニ油を摂取することで、体内で産生される脂質代謝物と抗アレルギー・抗炎症効果



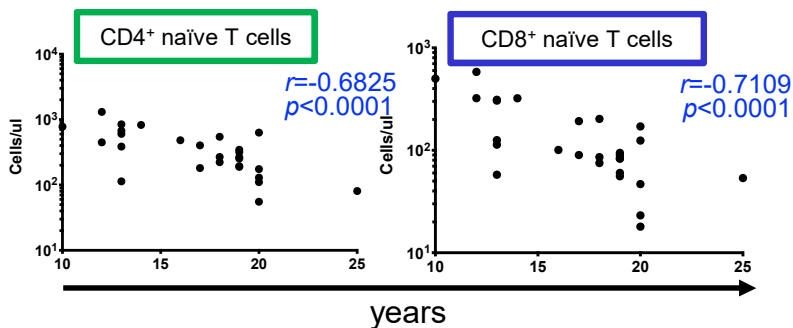
③胸腺でのT細胞分化におけるビタミンB1の役割



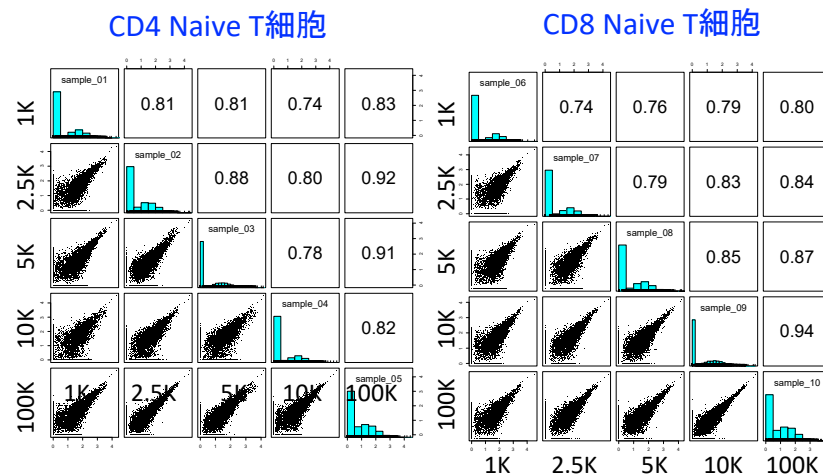
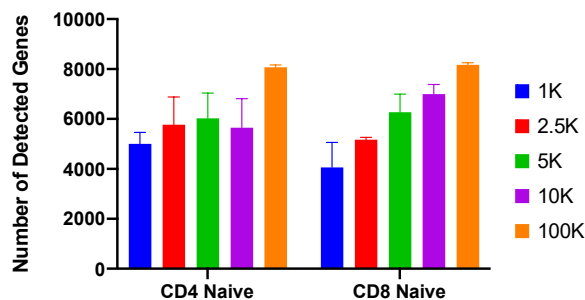
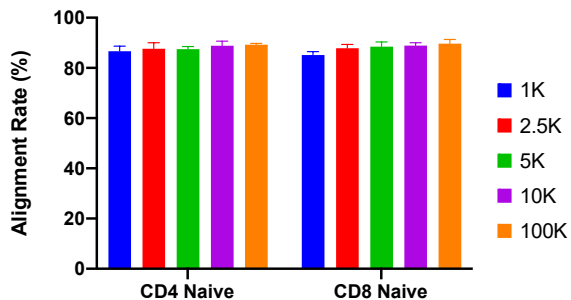
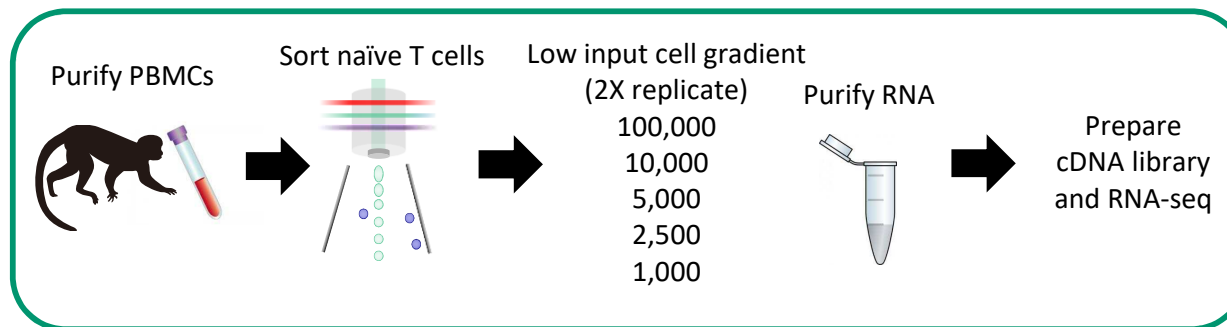


# Naive T細胞に着目したトランスクリプトーム解析基盤の構築、 及び特徴的なバーコードを付加している抗体染色による細胞表面抗原発現量解析による イムノマルチオミクスの基盤構築

Naive T細胞は加齢に伴い減少する。



表現型、機能の解析については、少ない細胞数での評価系の確立が必要である。



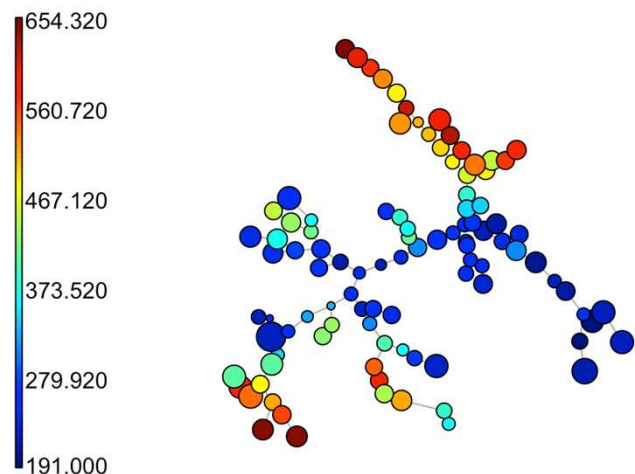
微量サンプルからのcDNAライブラリの構築とRNAseqでの検証

少量の細胞でも解析可能なトランスクリプトーム解析基盤を構築した。

ワクチン開発における前臨床試験、臨床試験における非ヒト霊長類動物モデルならびにヒト臨床検体をシームレスに解析可能な高次免疫学的解析プラットフォームを整備

Naïve T細胞に着目したトランスクリプトーム解析基盤の構築、  
及び特徴的なバーコードを付加している抗体染色による細胞表面抗原発現量解析  
によるイムノマルチオミクスの基盤構築

## Hi-parameter flowcytometer



- 多検体処理
- レア集団の同定
- 抗原特異的細胞の好感度検出

## Abseq (運用に着手)

細胞表面抗原の  
核酸バーコード付き抗体での標識

単一細胞レベルでのライブラリ作製・  
配列解析・mRNA/タンパク質の発現  
定量

解析



- タンパク質と遺伝子の同時解析
- 共通の抗体クローンの使用により、フローサイトメーターとのシームレスな連携が可能

単一細胞レベルでの  
高次免疫学的マルチオミクス解析

# 深層学習法を用いた毒性予測システムの開発

京都大学で開発された深層学習法（kGCN）の基礎技術を導入し、肝毒性を含む様々な毒性を化学構造から予測するモデルの構築に応用する。

## 【1. 遺伝毒性（Ames）】

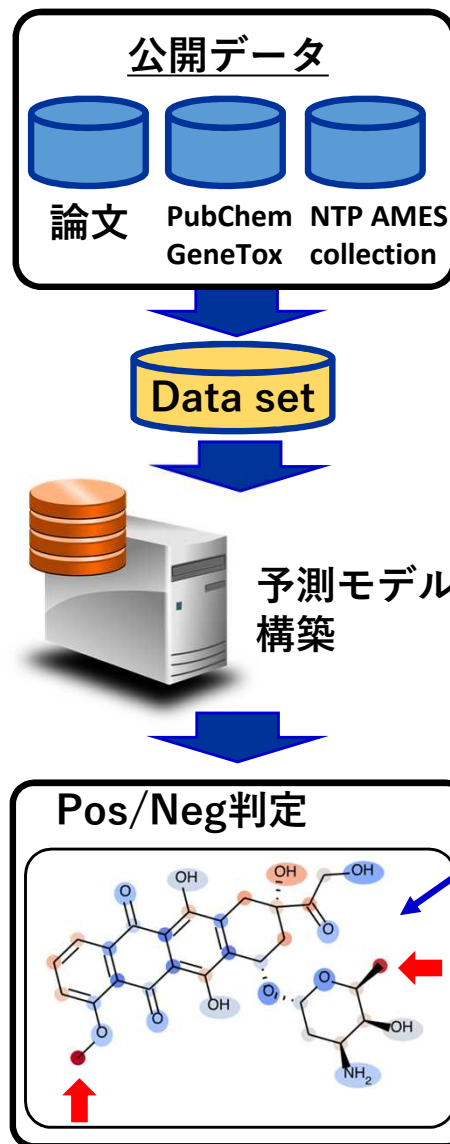


創薬の安全性研究において最も代表的な **killing factor** であり、一般的に開発中止要因となる。



医薬品規制調和国際会議ガイドライン（ICH-M7）に *in silico* 評価系の利用が明文化されている。

高い予測性能、及び構造活性相関（SAR）に寄与する情報提供機能を兼ね備えた予測システムが必要



## 【2. 毒性予測モデル構築】

- ① 公開データを統合してデータセット構築
- ② kGCNを基本とし、種々の条件で検討

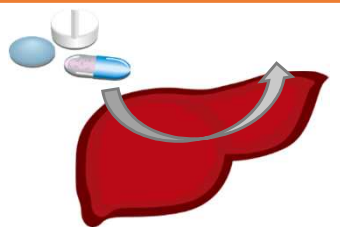
試作予測モデルの構築を達成

## 【3. 構築したモデルの強み】

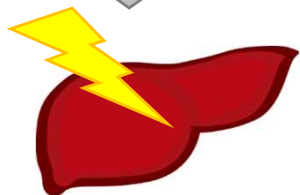
Pos/Neg判定だけでなく、Pos判定に寄与する構造を **可視化** できる

⇒ SARに寄与する情報提供  
⇒ 効率的な医薬品開発への貢献

【背景】 現行の初代培養ヒト肝細胞を用いた肝毒性試験はコスト、安定供給などの種々の問題を抱えている。特に、特異的な薬物代謝酵素の薬物動態や毒性に及ぼす影響を評価可能な系は存在しない。そこで、ゲノム編集技術を用いて、特異的な薬物代謝酵素（R2年度はUGT1A1に着目）を欠損させたヒトiPS細胞由来肝細胞の開発と評価を試みた。



多くの医薬品が  
肝臓で代謝

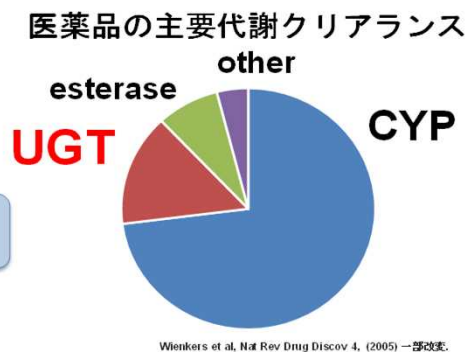
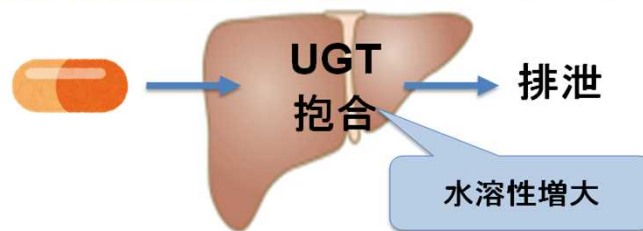


開発途中や  
市販後の  
肝毒性の判明



開発中止  
市場撤退

## 薬物抱合酵素 UGT1A1

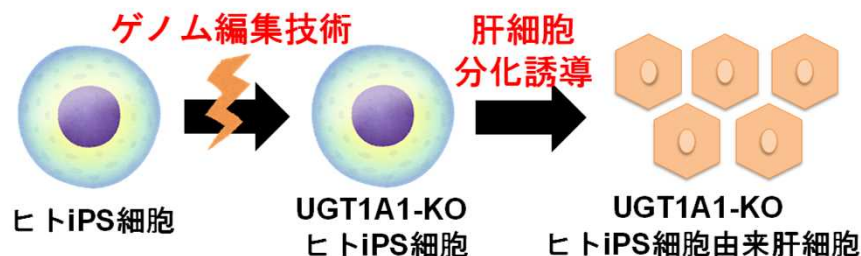


活性が低下する遺伝子多型が存在

- 1 : Crigler-Najjar症候群
- 2 : イリノテカン(抗がん剤)の代謝の個人差

代謝を早期に予測する  
*in vitro* 評価系が必要

**特異的な阻害剤がなく正確な評価が困難**



ヒトiPS細胞とゲノム編集技術を用いて、UGT1A1-KO ヒトiPS細胞由来肝細胞を作製し、創薬への応用を目指す

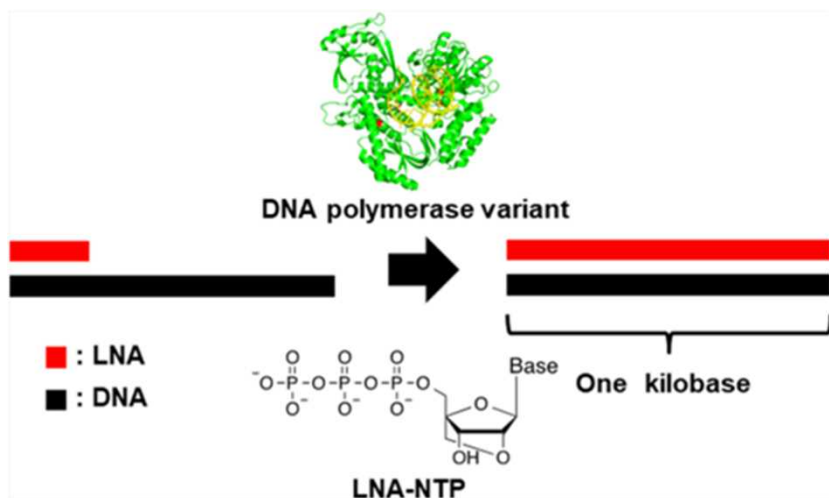
# DNA Polymerase Variants with High Processivity and Accuracy for Encoding and Decoding Locked Nucleic Acid Sequences

Hidekazu Hoshino,<sup>\*,||</sup> Yuuya Kasahara, Masayasu Kuwahara,<sup>\*,||</sup> and Satoshi Obika

## Author Information

Hidekazu Hoshino, Yuuya Kasahara, and Satoshi Obika: National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition; Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

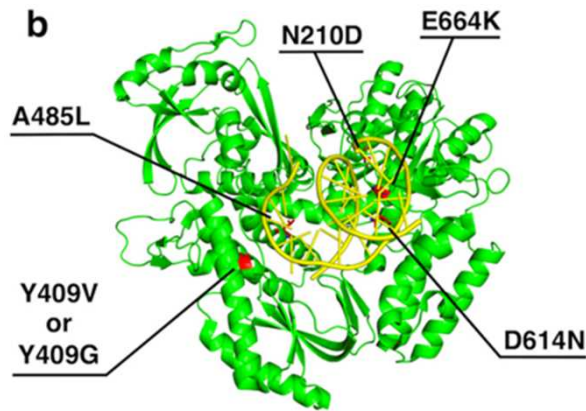
Masayasu Kuwahara: Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University



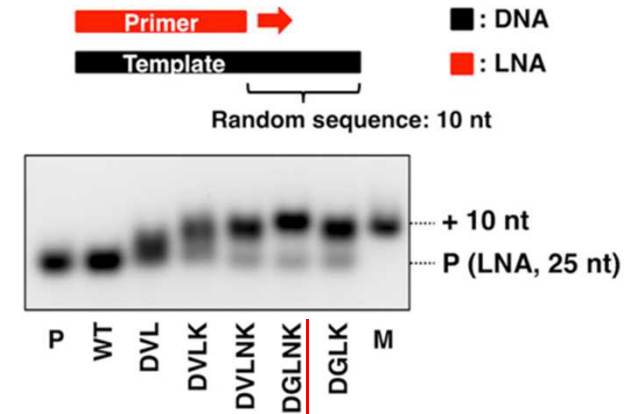
架橋型人工核酸（LNA）を高精度かつ迅速に転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼを用いて**世界で初めてLNAを含む人工核酸アプタマーを創出することに成功**

LNA：標的RNAへの結合性を高めつつ生体内で分解されにくくするために、核酸の糖部に人工的に架橋構造を加えた核酸誘導体である。

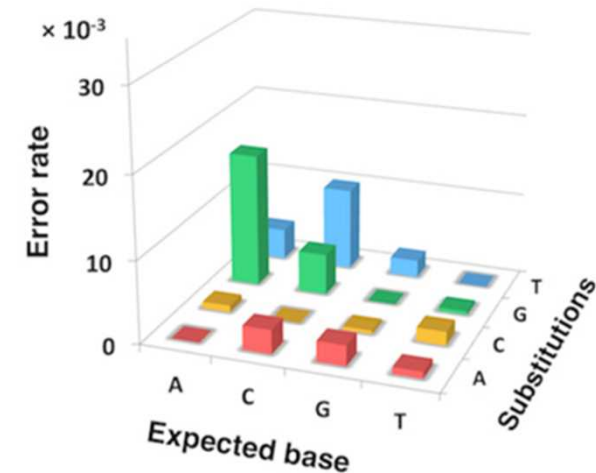
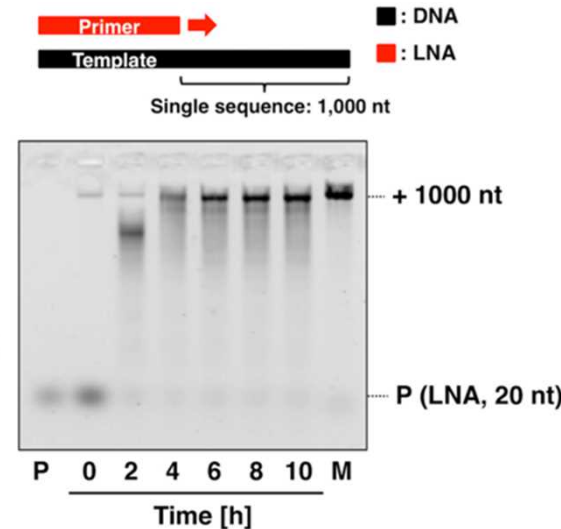
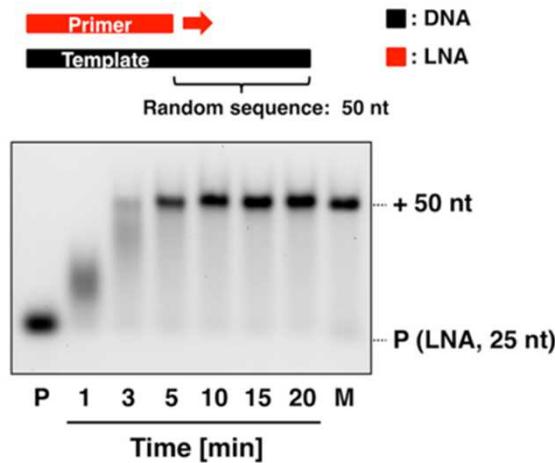




name	substitution
KOD D	N210D
KOD DL	N210D/A485L
KOD DLK	N210D/A485L/E664K
KOD DVL	N210D/Y409V/A485L
KOD DVLK	N210D/Y409V/A485L/E664K
KOD DGLK	N210D/Y409G/A485L/E664K
KOD DVLNK	N210D/Y409V/A485L/D614N/E664K
<u>KOD DGLNK</u>	<u>N210D/Y409G/A485L/D614N/E664K</u>



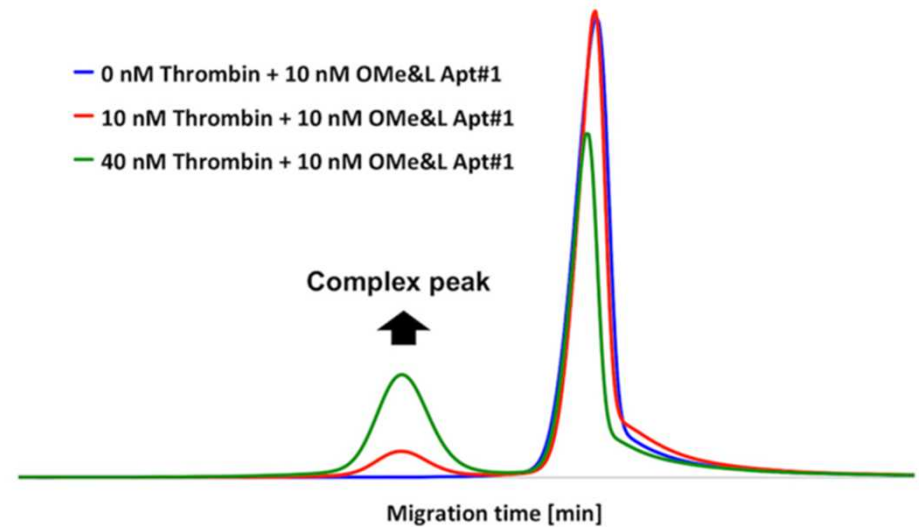
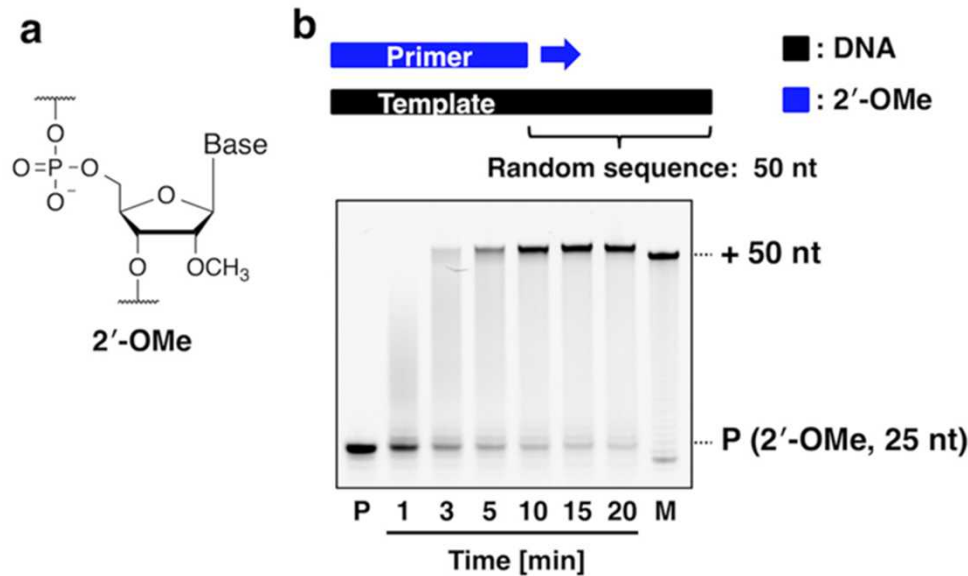
構造情報をもとに新規の変異を設計・導入し、優れたLNA伸長性能を有する**KOD DGLNK**を開発



- ✓ KOD DGLNKはLNAを**10分程度で50塩基伸長可能**  
従来技術：72塩基の伸長に6時間必要
- ✓ LNAを**1000塩基まで伸長可能**  
他の人工核酸を含め**前例なし**

- ✓ 従来技術の**10倍以上の正確性**  
Error rate :  $5.8 \times 10^{-3}$ /base

**KOD DGLNKは高い伸長活性と正確性を兼ね備えた世界初のポリメラーゼ**



✓ KOD DGLNKは他の人工核酸 (2'-OMe) も  
高精度かつ迅速に伸長可能 (汎用性が高い)

✓ 世界で初めてLNAを含む人工核酸アプタマーを創出することに成功

モデル標的としてトロンビンを使用



Press Release

令和3年1月15日

架橋型人工核酸を転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発に成功  
～生体内で安定な人工核酸アプタマーを創出するための要素技術～



スポットライトリサーチ

高効率・高正確な人工核酸ポリメラーゼの開発

2021/4/2 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき

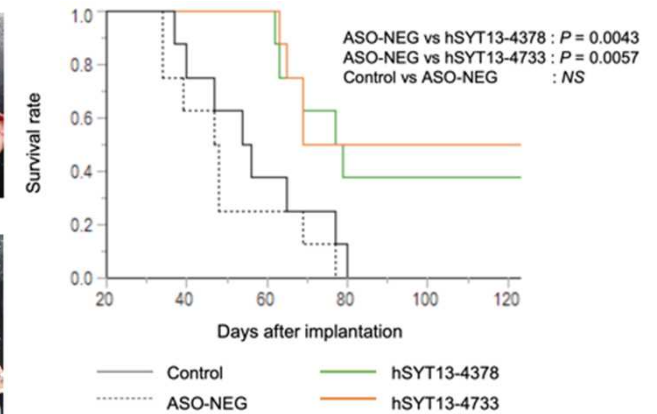
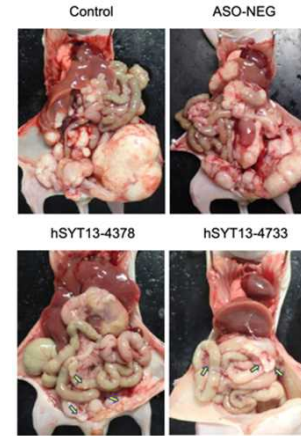
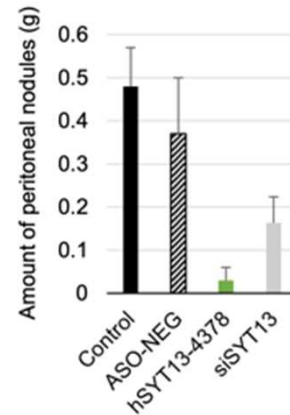
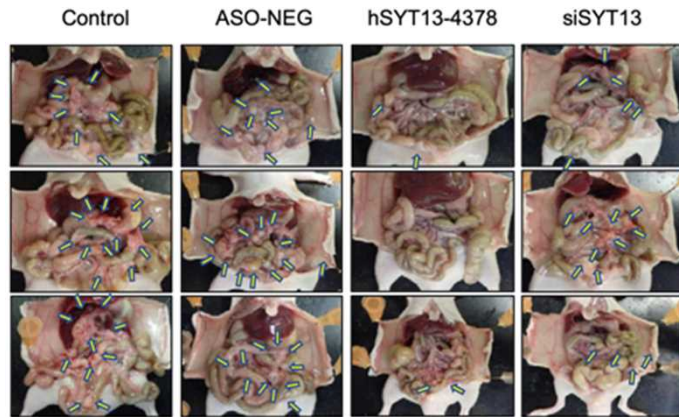
特許取得: 「改変ポリメラーゼ」, 特許第6826275号, 2021/1/19

国内外の複数の機関 (産学) から試料提供の依頼があり、MTA下での提供準備を進めている

本成果を活用して製薬企業と創薬標的に対する人工核酸アプタマー開発を遂行中



✓ 独自の配列設計プラットフォームを活用してSYT13に対するアンチセンス核酸を設計



✓ 開発したアンチセンス核酸はsiRNAを凌駕する腹膜播種進展抑制効果を持つ

✓ 腹腔内投与により腹膜播種形成を阻害し生存期間も延長

## 名古屋大学と合同でプレスリリースを実施



令和2年10月8日

### Press Release

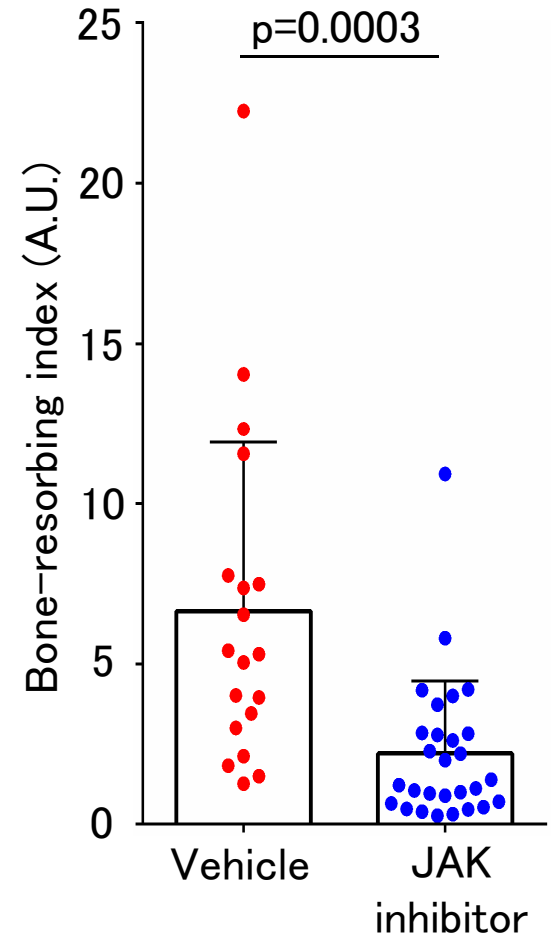
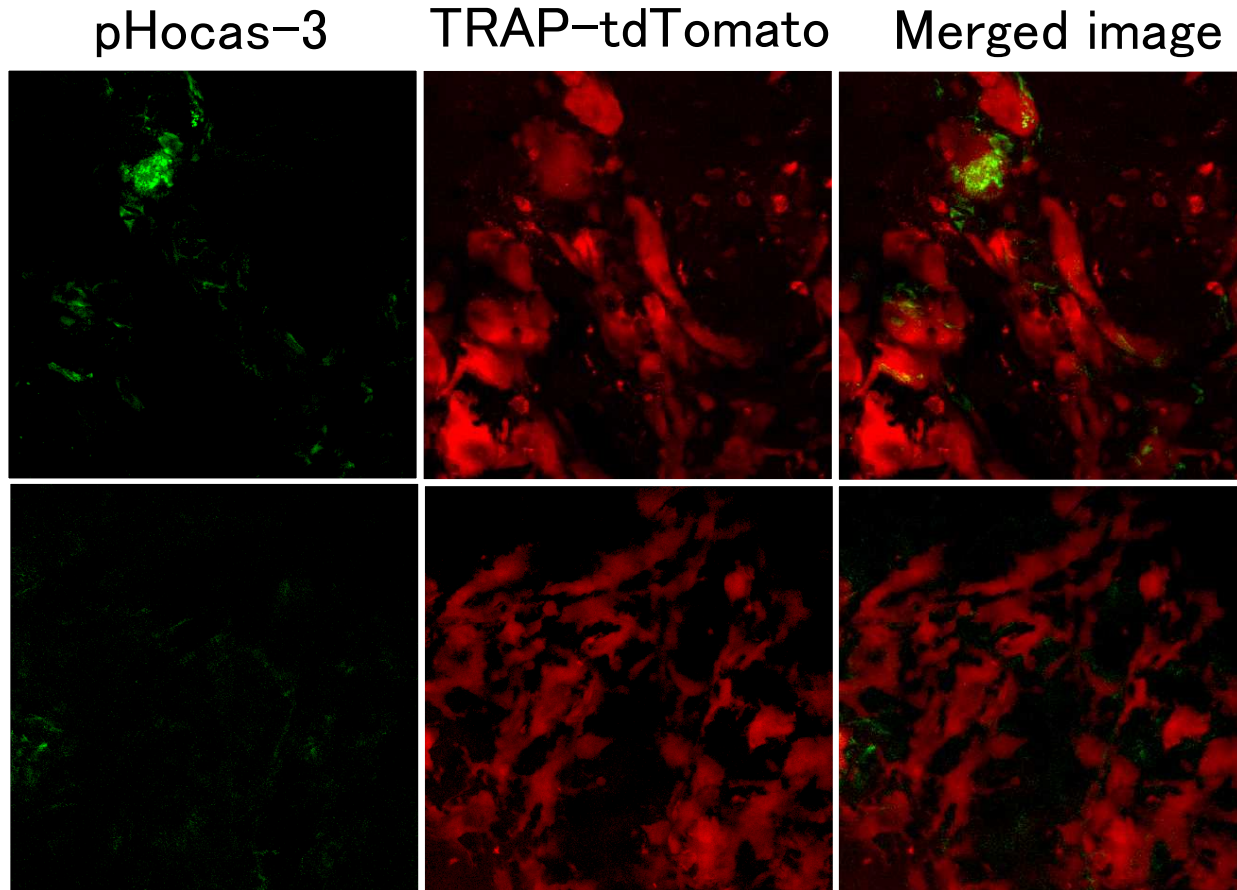
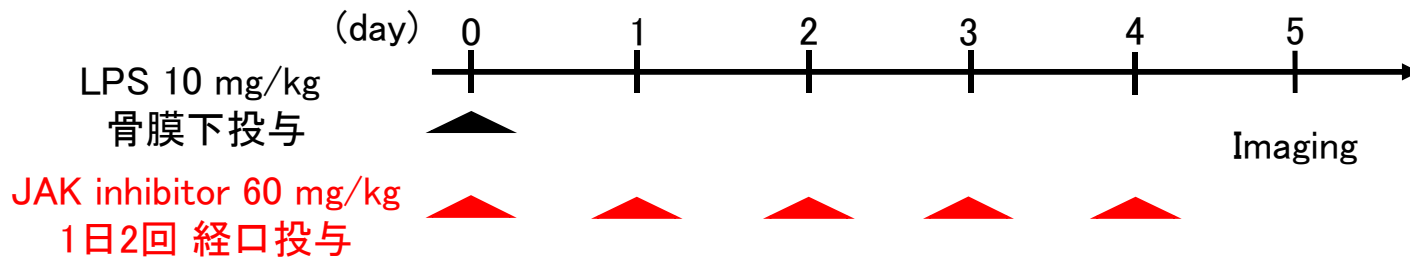
核酸医薬を用いた腹腔内治療で、  
難治性の胃がん腹膜播種（ふくまはしゅ）を治療する  
～がん細胞を直接攻撃する次世代医薬の開発へ～

- PCT出願：「胃癌分子標的核酸医薬」, PCT/JP2020/032270, 2020/8/27
- 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞を受賞

- ✓ AMED橋渡し研究戦略的推進プログラムプログラム（代表：神田光朗, 令和2年度）に採択され、原薬製造や動態試験のプロトコルを確定
- ✓ PMDAの対面助言を受けて非臨床安全試験パッケージを確定

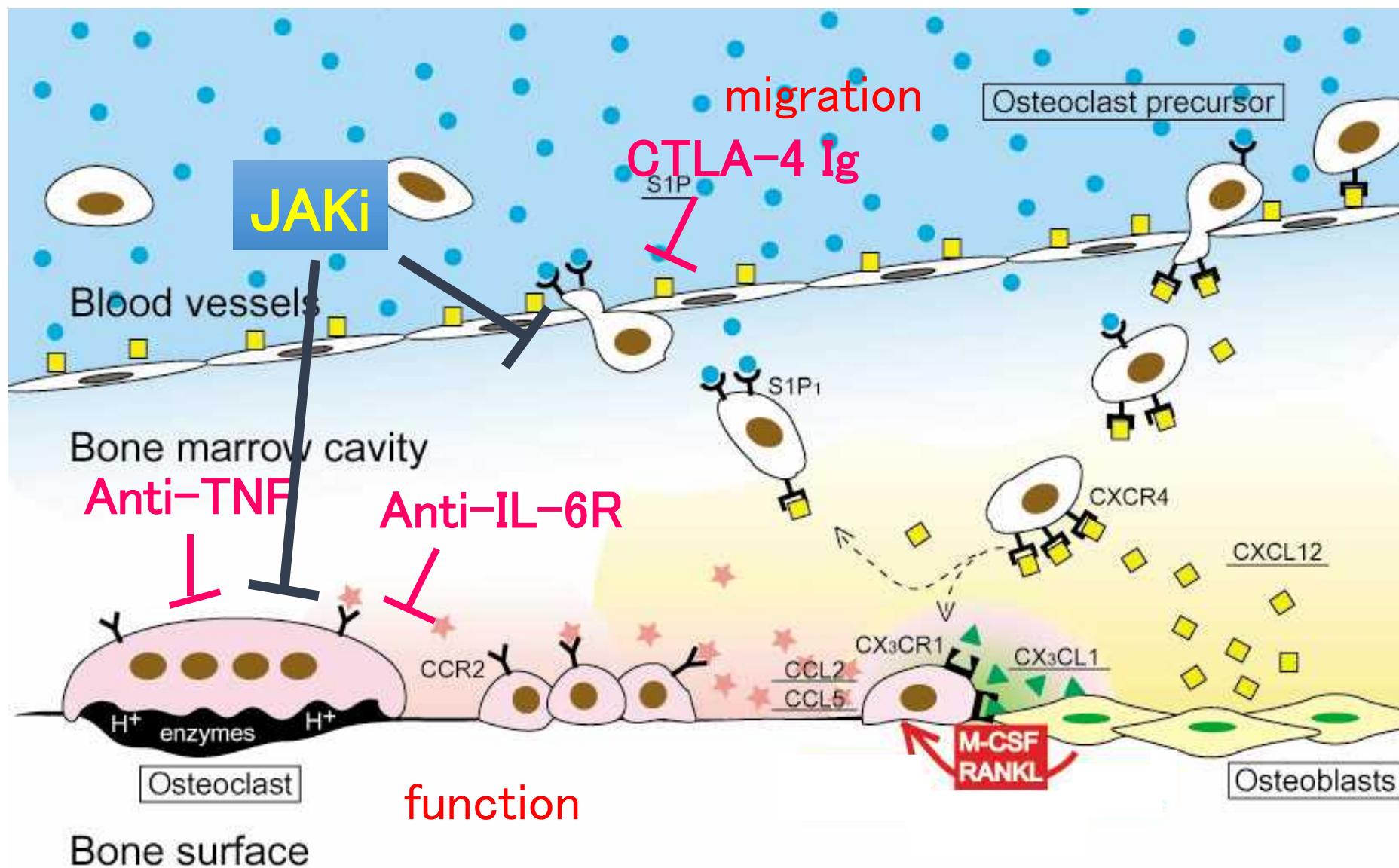
実用化に向けて着実に成果を積み重ねている

# 成熟破骨細胞に対するJAK阻害剤の薬効評価



JAKiは成熟破骨細胞による炎症性骨破壊を抑制

# 生体イメージングによって明らかになった、 各種バイオ医薬品の“in vivo作用点”の違い

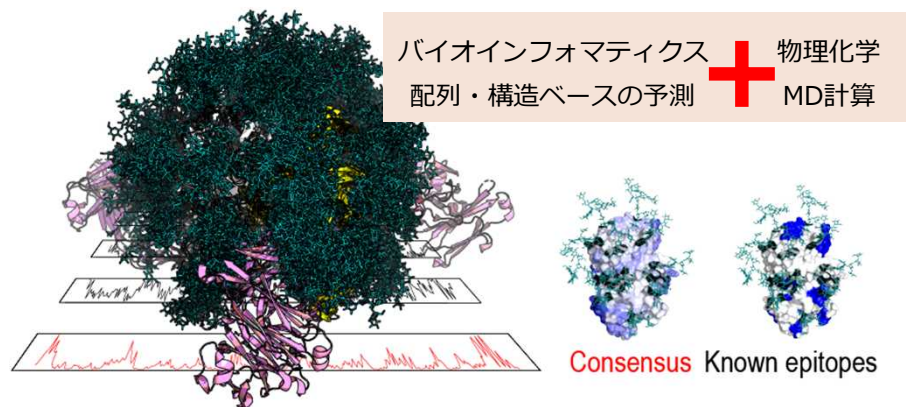




# インシリコデザインの高度化 – 物理化学的手法

## ウイルス表面タンパク質のエピトープ予測

Re, S.; Mizuguchi, K. *J. Phys. Chem. B* 2021, 125, 2089–2097.

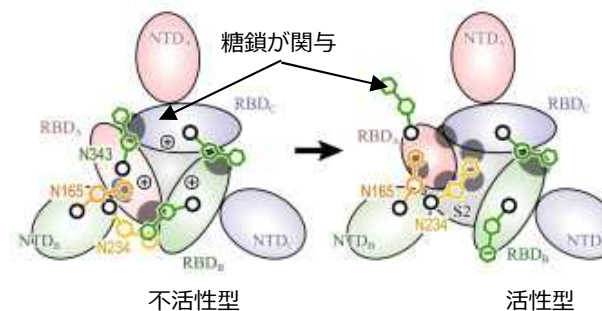


## 新型コロナSタンパク質の活性化機構

Mori, T. et al. *Biophys. J.* 2021, 104743.

理研との共同研究

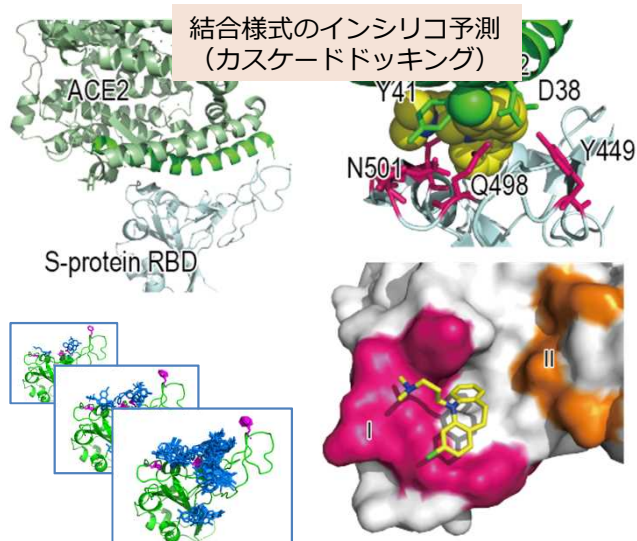
MD計算で構造変化を予測



## ACE2受容体内在化を阻害する既存薬同定

Kato, Y. et al. *bioRxiv* 2021, 10.1101/2021.03.13.435221

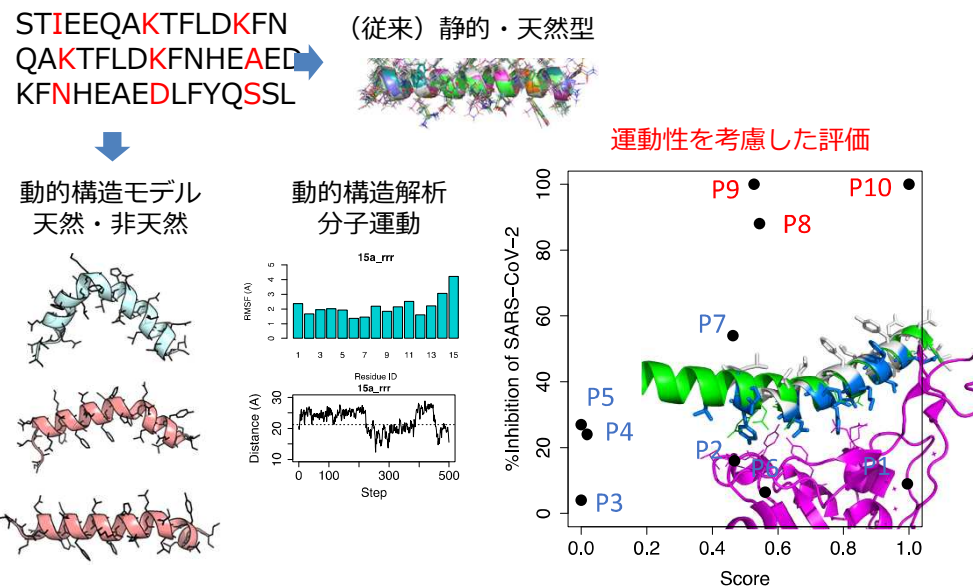
九州大学との共同研究



## 非天然ペプチドによるACE2とのPPI阻害

ペプチドのインシリコデザイン

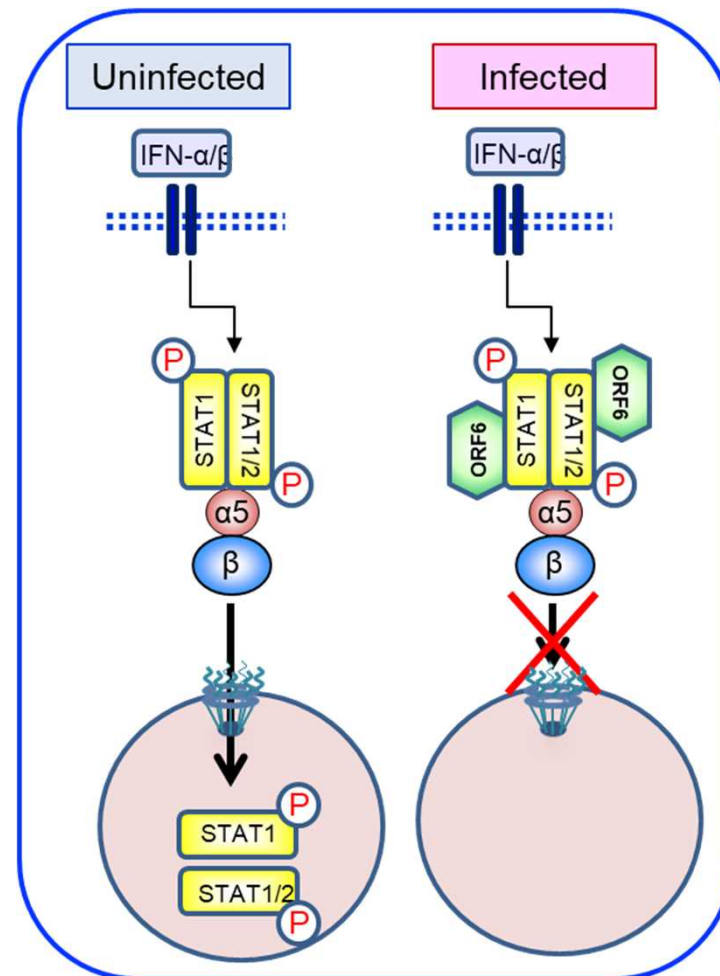
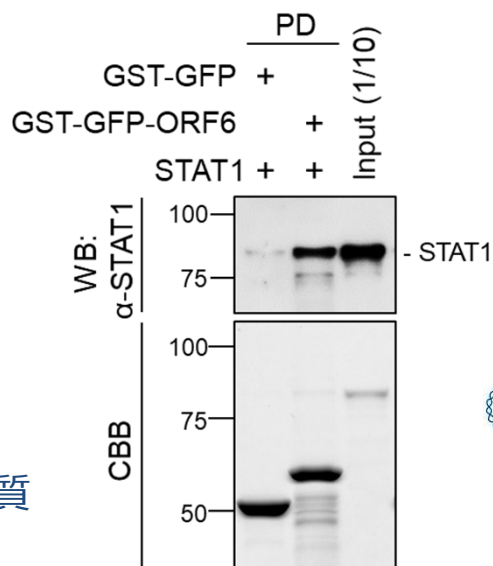
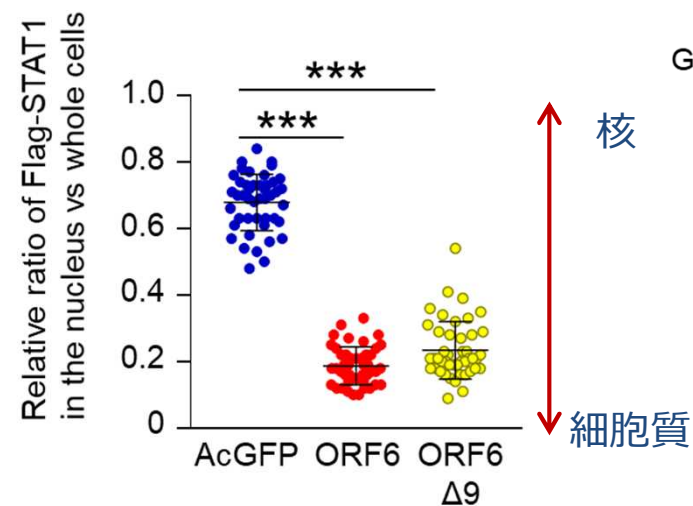
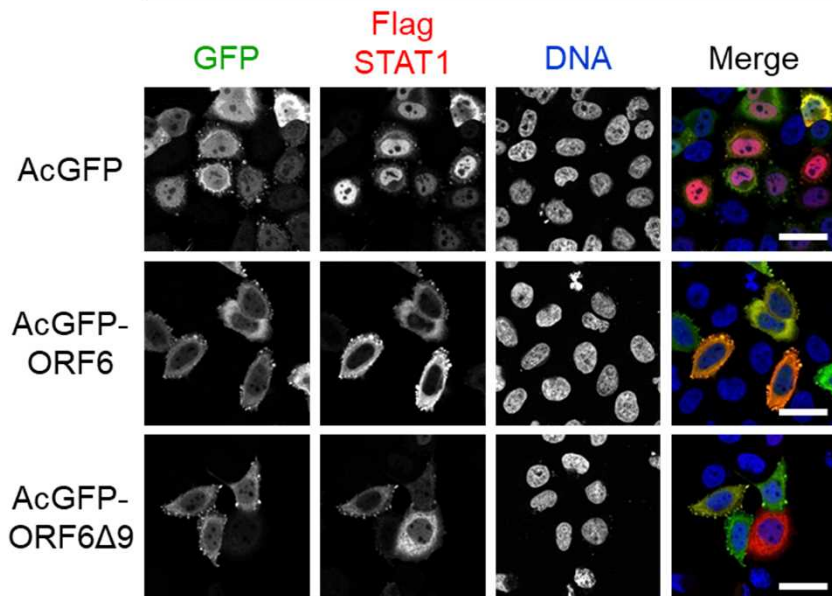
九州大学との共同研究



# SARS-CoV-2構成因子ORF6のSTAT1核移行抑制 メカニズムの解明

+IFN

ORF6によるSTAT1核移行阻害モデル

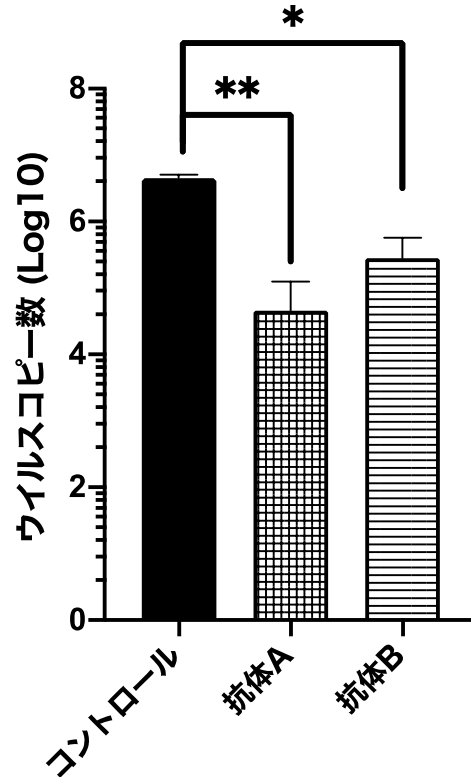
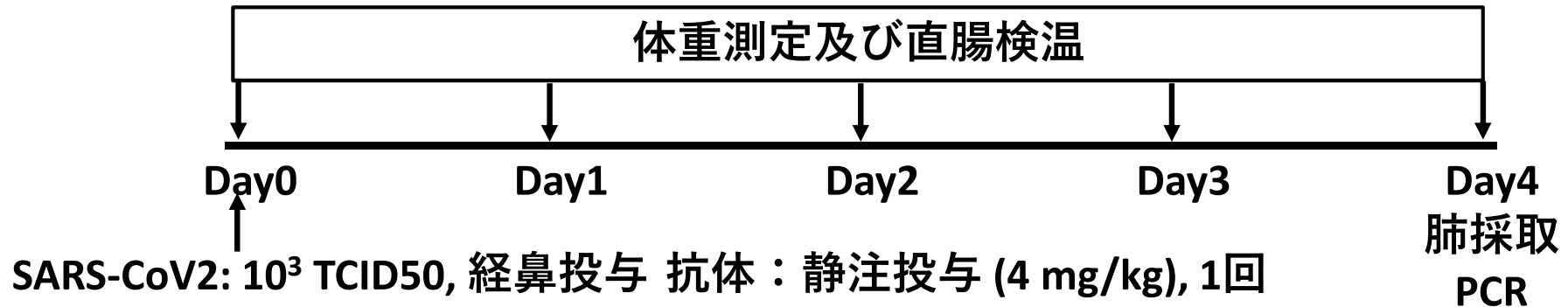


bioRxiv Miyamoto et al., 2021 in review  
THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.432656>

# 組換えヒト抗SARS-CoV2抗体は ウイルス増殖抑制効果を有する

実験動物：ハムスター3週齢  
ウイルス：SARS-CoV2（新型コロナウイルス）

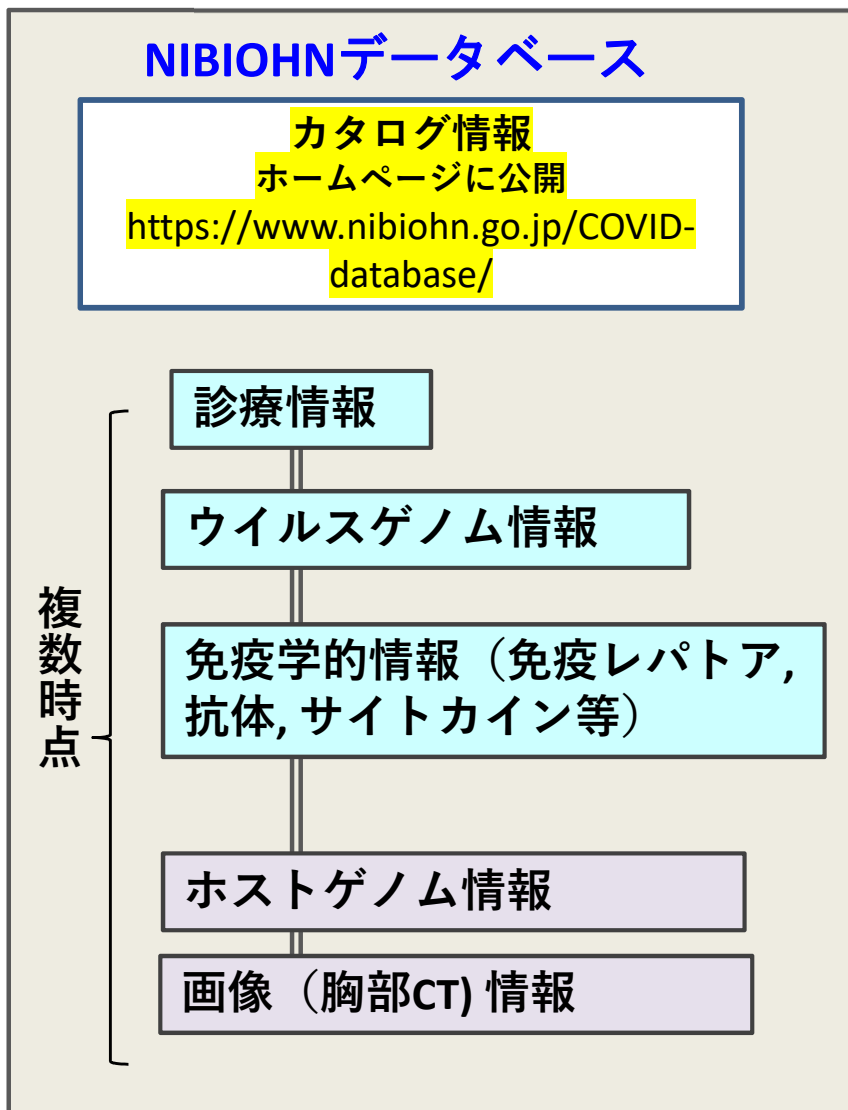


- 新型コロナウイルスに対する治療抗体シーズ開発
  - 組換えヒト抗体の製剤最適化 (易生産性)
  - 抗体シーズの製剤適正化 (安全性を最大化する製剤デザイン)

**治療製剤開発の迅速化・効率化に貢献**

企業やアカデミア等が研究  
目的で利活用可能

個人情報に配慮して  
利用形態によって3つに分類



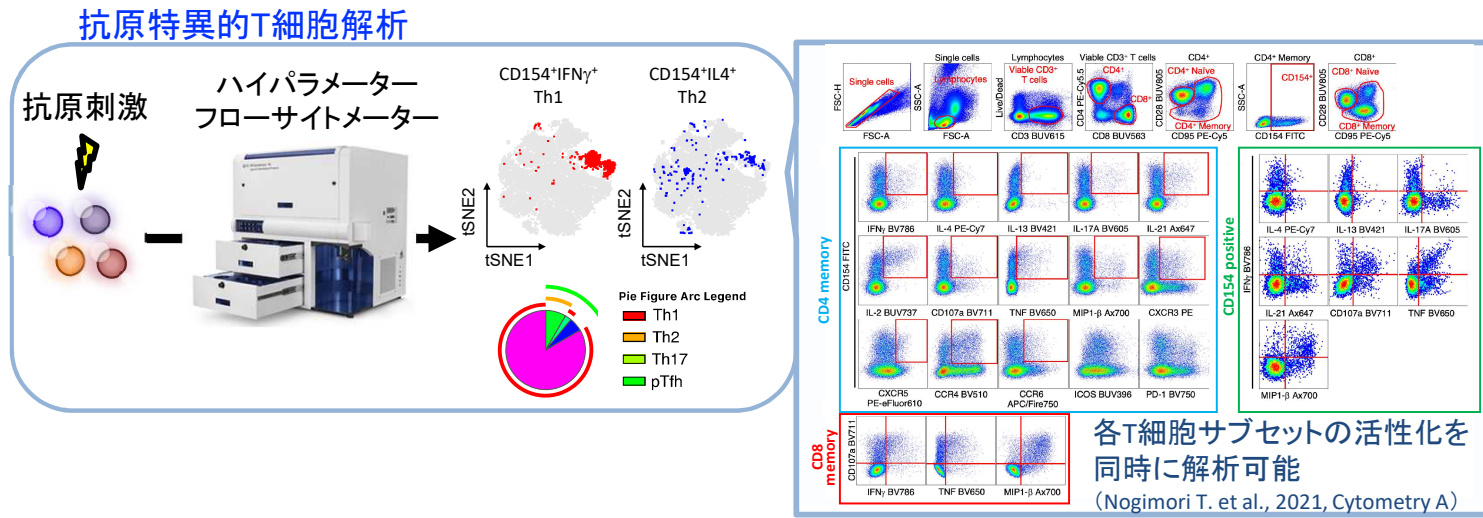
レベル	情報	利用形態
レベル1	カタログ情報	主体を問わず閲覧可能
レベル2	匿名加工情報相当の診療・解析情報	利用申請して、審査の上、利用可能
レベル3	ヒトゲノム情報等を含む診療・解析情報	共同研究として申請、審査の上、共同利用が可能



1. 笠原 勇矢(医薬基盤研究所)、広川 貴次(産業総合研究所)「COVID-19の診断・予防治療を目指した人工核酸アプタマーの開発」
2. 保富 康宏(医薬基盤研究所)、神谷 亘(群馬大学)「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)霊長類モデルならびにヒト検体を用いた病態解明に関する研究」
3. 久場 敬司(秋田大学)「COVID-19の感染伝播、発症、重症化を予防するための吸入療法システムの研究開発」(特許出願)
4. 塩野義製薬「新型コロナウイルス感染症に対する低分子治療薬の開発」
5. KMバイオロジクス「新型コロナウイルス感染症に対するワクチン開発」

1, 3, 4では*in vivo* 培養細胞・マウス感染モデルでの創薬標的の効果の検証  
2ではヒト検体の解析情報を共有  
5では治験での免疫学的効果(免疫レパトア等)の検討

# 自己増殖RNAテクノロジーを用いた新規COVID-19ワクチン開発



基盤研が有する国産ワクチン開発の非臨床・臨床試験で応用可能な安全性、有効性評価系を迅速に整備

有効性・安全性の確認 *in vivo*実験

ヒト臨床研究への導出



基盤研の有するサルとヒトに共通して使用可能な評価系をワクチン開発に応用



2021年度内に国産ワクチンの臨床試験を開始予定しており、開発促進に貢献する

# 抗コロナスパイクタンパク質COVID19治療抗体薬の開発に着手

新型コロナウイルス感染症は、治療薬、ワクチン開発後も、なお次の脅威が残存

1. SARS-CoV-2の変異による治療耐性の獲得やワクチン効果の低下危惧
2. 他の動物コロナウイルスの変異による新たなヒト感染コロナウイルスの出現



## 世界初の予見型パンデミック対応抗体医薬の開発を目指す

**変異の生じにくい部位を標的に**  
(中和抗体の場合には耐性獲得が生じやすい)

変異を生じにくい場所

**変異に強い**

**ウイルス感染細胞（感染時のウイルス工場）を除去可能な**

コロナウイルス感染細胞

**効果の高い**

**複数の独立した抗原部位を認識する**  
(どこかで変異が起きても複数治療手段を確保。変異に応じて新たな抗体をあらかじめ追加開発可能。)

変異による耐性獲得にも先制的に対応可能な

非常に高度な抗体デザイン技術が必要  
実現可能な技術基盤 (NIBIOHN独自技術)

**エピトープ均質化抗体パネル (特許)**

エピトープを網羅する抗体パネルで取りこぼしなく標的構造を検索

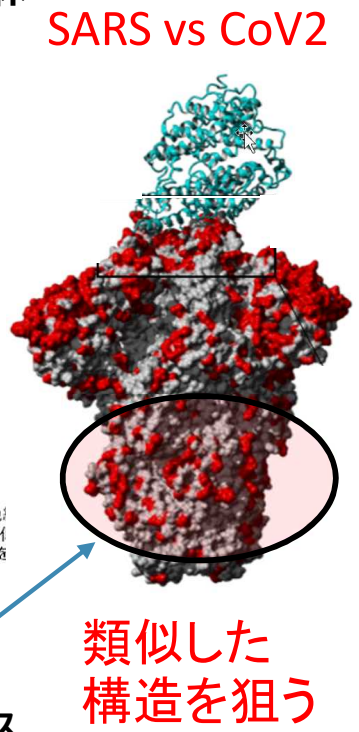
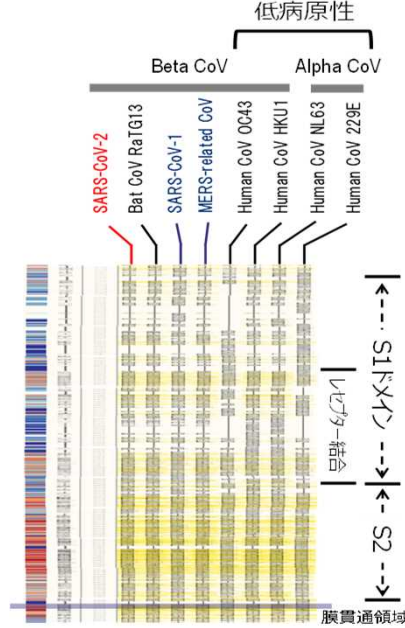
**抗天然構造抗体作製技術 (ノウハウ)**

ADCCに必要な膜上でのコンフォメーション構造を標的

**抗体レパトア 改変技術 (ノウハウ)**

抗体反応性をポリクローナルでデザインしウイルス株に共通の構造を標的

＜新型コロナウイルスを含むコロナ属ウイルスの即時対応型抗体のデザイン＞



コロナ属ウイルスに共通するウイルス抗原の類似構造（アミノ酸部位）を認識し、パンデミックに適応可能な抗体医薬候補を予め開発する



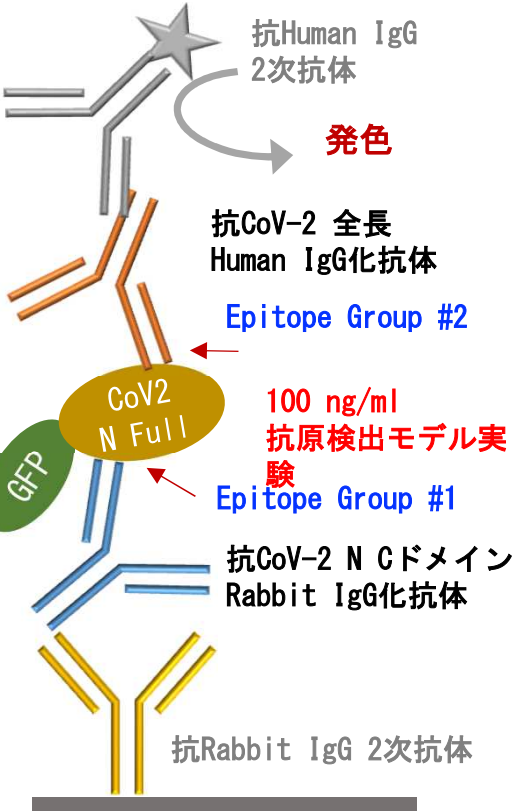
# 抗SARS-CoV-2抗体の樹立と検証

「新型コロナウイルスのRNA/抗原を標的とした新規診断機器の開発 (代表: 徳島大安井)」  
(AMED ウイルス等感染症対策技術開発事業)

徳島大・神戸大・阪大微研・カン研究所・JVC等の産学連携プロジェクト

## ENAP法を用いた抗N-protein抗体のエピトープ分類と代表抗体の選別

1562ペア



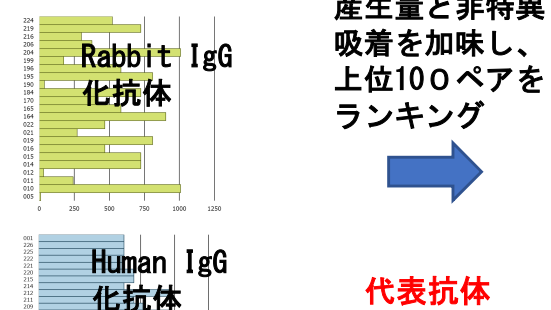
Nタンパク質捕獲用RabbitIgG化抗体 (抗CDメイン249-364 22種)

	010	011	012	014	015	016	019	021	022	164	165	170	184	190	195	196	199	204	206	216	219	224
001	0.35	0.33	0.70	3.51	3.57	1.84	0.44	2.88	1.24	1.18	0.73	0.67	0.78	0.56	0.80	3.45	2.66	0.61	1.03	0.68	0.67	1.36
226	0.11	0.10	0.37	3.51	3.51	1.58	0.27	2.51	0.72	0.68	0.49	NT	0.40	0.19	0.26	3.22	0.41	0.17	0.61	0.22	0.16	0.88

Nタンパク質検出用HumanIgG化抗体 (抗全長コンフォメーション2-419 71種)

	010	011	012	014	015	016	019	021	022	164	165	170	184	190	195	196	199	204	206	216	219	224
001	0.35	0.33	0.70	3.51	3.57	1.84	0.44	2.88	1.24	1.18	0.73	0.67	0.78	0.56	0.80	3.45	2.66	0.61	1.03	0.68	0.67	1.36
226	0.11	0.10	0.37	3.51	3.51	1.58	0.27	2.51	0.72	0.68	0.49	NT	0.40	0.19	0.26	3.22	0.41	0.17	0.61	0.22	0.16	0.88

各抗体の産生量



産生量と非特異吸着を加味し、上位100ペアをランキング

代表抗体

	014	015	196	165	164	195	184	219	204	019	010
198	3.51	3.57	3.30	1.57	1.68	1.54	1.38	1.28	1.16	0.98	0.92
039	3.51	3.57	3.48	1.12	1.26	1.06	0.87	0.96	0.89	0.66	0.58
087	3.51	3.51	3.17	1.13	1.27	1.04	1.16	0.97	0.96	0.70	0.72
091	3.51	3.56	3.50	0.68	1.08	0.95	1.03	0.88	0.91	0.45	0.53
181	3.29	3.49	2.92	0.40	0.40	0.24	0.34	0.20	0.19	0.19	0.14
208	2.70	2.60	2.47	0.72	0.54	0.63	0.56	0.57	0.54	0.30	0.25
205	3.13	3.31	2.59	0.47	0.39	0.23	0.27	0.14	0.11	0.19	0.07
180	2.36	2.20	1.78	0.27	0.25	0.19	0.21	0.16	0.16	0.11	0.08
212	1.93	1.82	1.73	0.31	0.21	0.22	0.22	0.18	0.17	0.12	0.08
177	1.92	1.89	1.54	0.30	0.28	0.12	0.16	0.07	0.07	0.13	0.05
202	1.62	1.41	1.38	0.46	0.25	0.43	0.35	0.31	0.31	0.20	0.17
175	0.76	0.50	0.65	0.38	0.19	0.31	0.30	0.24	0.25	0.11	0.11
201	0.71	0.54	0.46	0.29	0.07	0.17	0.18	0.09	0.08	0.08	0.02

# 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

# 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

重要度 高

評価結果 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：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、「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 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達	成			
生物資源に係る研究及び創薬等支援 (1) 難病・疾患資源に係る研究及び創薬等支援 (2) 薬用植物に係る研究及び創薬等支援 (3) 霊長類に係る研究及び創薬等支援	①共同研究実施件数 (目標値：22件以上)	24件	109%	123%	155%	200%	159%	136%
	②特許出願件数 (目標値：6件以上)	3件	50%	117%	233%	233%	183%	133%
	③査読付き論文発表件数 (目標値：37報以上)	49報	132%	154%	141%	97%	135%	122%
	④学会発表件数 (目標値：151回以上)	59回	39%	74%	87%	97%	91%	105%

要因分析（実績値/目標値が120%以上又は80%未満）

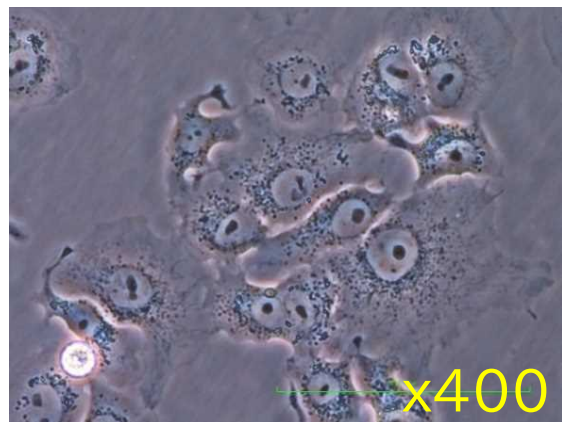
指標	要因分析（①「制度、事業内容の変更」、②「法人の努力結果」、③「外部要因」のいずれかに分類して分析すること） 同一指標で2年続けて達成度が120%超又は80%未満の場合は、目標変更の要否についても記載すること。
②特許出願件数	③新型コロナウイルスに関する研究及び資源提供業務に注力したことによる。
③査読付き論文発表件数	②外部資金の獲得や共同研究の増加等により、論文化可能な研究成果が多く創出できたことによる。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。
④学会発表件数	③新型コロナウイルスの感染拡大により、学会が中止となったため。R2年度の評価対象から除外する。また、次期中長期目標・計画において、目標の変更を検討する。



# SARS-CoV-2分離・増殖用細胞株の提供

**JCRB1819:VeroE6/TMPRSS2**

*PNAS* 117(13):7001-7003(2020)  
引用数476 (Google Scholar調べ)



**※2020年2月より提供開始**  
**早期の供給体制整備実現は**  
**これまでの細胞バンクのノウハウで実施**  
 アメリカ、イギリス(欧州担当)に拠点を構築し全世界へ  
 国立感染症研究所におけるウイルス分離マニュアルに記載  
 →地方衛研で細胞使用

ワクチン、治療薬開発、抗ウイルス製品開発等に大きく貢献

2020年度  
**国内167本分譲 海外113本 分譲**

**変異種の分離にも活用**

※変異が入りにくいのが特徴

## その他ウイルス研究用細胞株の供給体制整備

【コロナウイルス研究用】

Vero/hSLAM

Vero/TMPRSS2

VeroE6/TMPRSS2

HeLa-ACE2-TMPRSS2

HeLa-TMPRSS2

HeLa-ACE2

【コロナ増殖用】

HuH-7:肝がん細胞株



**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

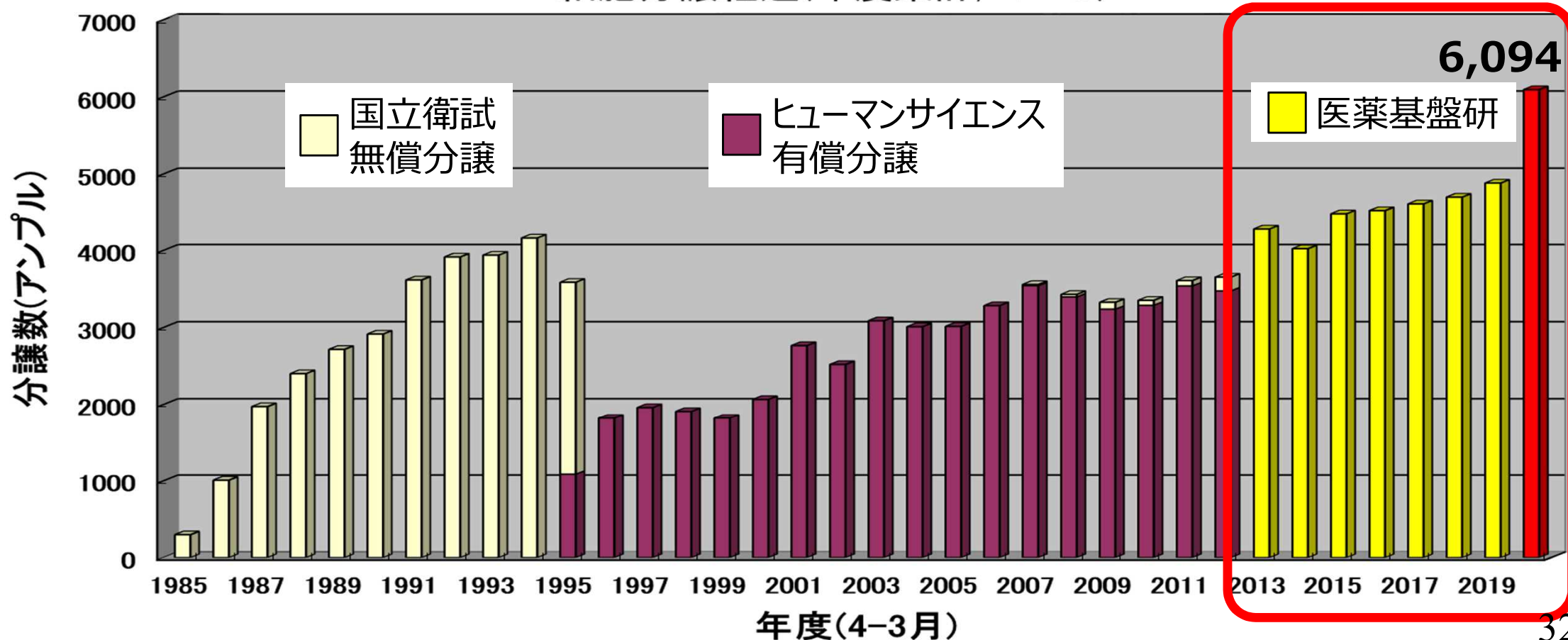
◆ 細胞分譲数

◆ 細胞分譲件数

**6,094アンプル** (昨年度比: 125%) **3,644件** (昨年度比: 121%)  
**過去最高** (R1: 4,885アンプル) (R1: 3,008件)

**R2年度  
1,200本増加**

細胞分譲経過(年度集計, 4-3)

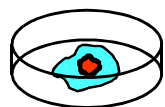




(医療機関) → (医薬基盤研究所)

臨床経過・病理  
検査情報、  
治療効果・耐性

匿名化



IRB承認(2020.9更新)

### PDX (Patient-derived Xenograft)

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
- ・間質を含む病理像、遺伝子発現が良く維持
- ・ヒト正常組織の長期継代維持、凍結保存 (Nomura, et al, 1984-1997)

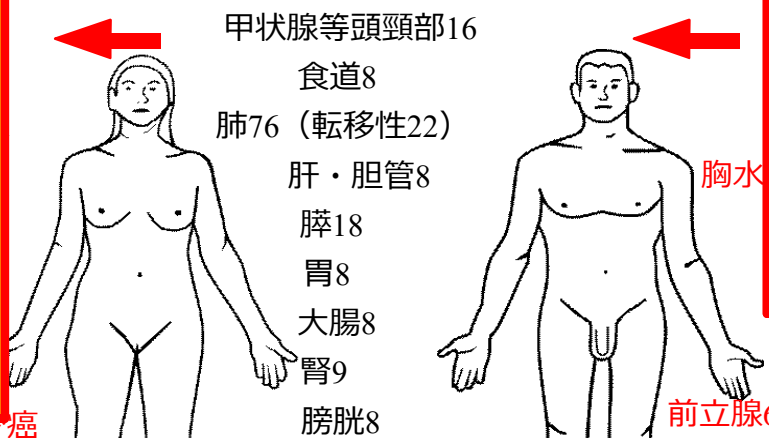


プログラムフリーザーによる半永久凍結保存

再移植

覚醒100%!

**令和2年度業務実績4ー新たな培養資源の樹立**  
・培養資源部と共同研究: PDX 12症例23件提供。乳がん2症例、膵がん2症例の単細胞培養株樹立に成功し、Super-SCIDマウスへの戻し移植にも成功した。



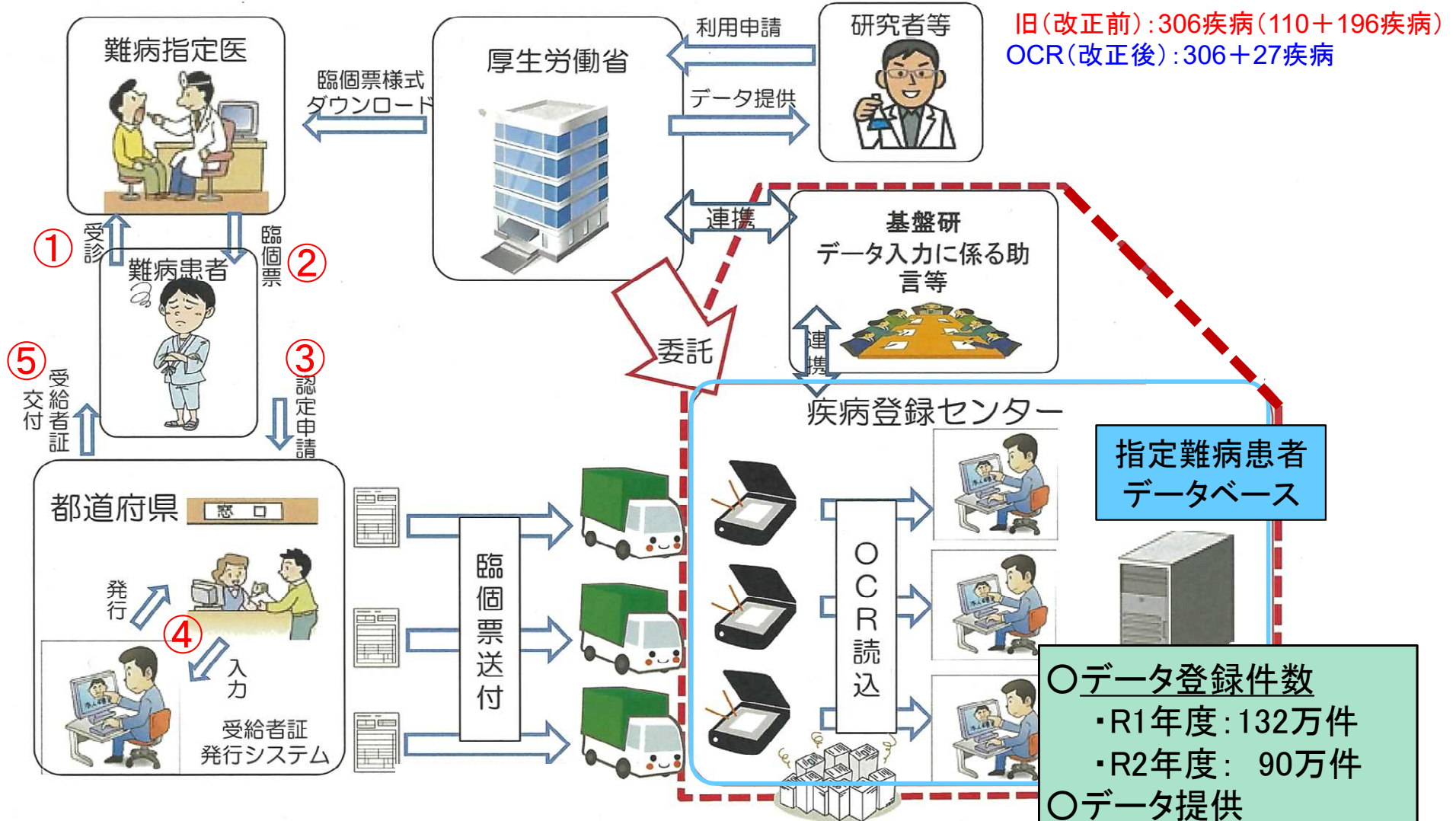
### 令和2年度業務実績1

- ・新たな臨床がんPDX16症例の樹立(内、12症例が難移植性の乳がん、肝細胞がん)
- ・DNA、RNAウイルス検査145件を付加(培養資源研究室協力)
- ・臨床・病理検査情報の付加。
- ・マイクロサテライト情報162件の付加

**令和2年度業務実績3ー重粒子線治療前臨床試験モデル**  
・量子科学研究機構、若狭湾エネルギーセンターとの共同研究: 前立腺、腎、肺、膵、乳がんPDXマウスに対し、炭素線はX線の約2倍のがん増殖抑制を示す一方、皮膚障害は低いことを報告。

### 令和2年度業務実績2ー創薬支援

- ・共同研究2社3件: PDX18種送付、難移植性PDX2症例再送付、
- ・凍結組織22症例、免染用スライド68症例272枚の提供。
- ・治験1件、論文発表5件



旧(改正前): 306疾病 (110+196疾病)  
 OCR(改正後): 306+27疾病

- データ登録件数
  - ・R1年度: 132万件
  - ・R2年度: 90万件
- データ提供
  - ・35疾病 (33万件)
  - ・提供審査承認待ち (11疾病)

2017年4月 難病データベース運營業務の開始  
 2020年10月 難病データ提供開始



## 品種登録・品種出願した植物は、企業等と栽培実施許諾契約を締結し実装化を推進 栽培指導、技術開発(登録農薬拡大等)により産地化支援を継続し国内栽培拡大に貢献

### 1) ハトムギ品種‘北のはと’ 2007年3月 品種登録(第15003号)

- 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  
北海道士別市、八雲町などで生産栽培
- 大手流通メーカー、化粧品メーカー等に出荷
- 2020年 作付け面積 22.9ha、生産量 49.5t
- 2021年 栽培用種子1,300kgを有償分譲
- 北海道北部地域での栽培に適した施肥法の開発



ハトムギ‘北のはと’ 収穫作業

AMED研究「薬用植物の国産化・品質向上に向けた栽培技術の開発」

### 2) シン新品種‘per-001’ 2020年11月 品種登録(第28216号)

- ロズマリン酸高含量、高い収量性
- 2020年 年次、葉の位置、採種年が成分量に与える影響を調査



クラシエ製薬(株) 共同研究

### 3) シャクヤク(薬用)品種‘ペコしずか’ 2015年6月 品種登録(第24367号)

- ペオニフロリン高含量、高い収量性
- 井原市地域耕作放棄地対策協議会と栽培実施許諾契約締結
- 2017年 岡山県井原市で生産栽培を開始
- 2020年製薬メーカーへ出荷(乾燥根 50kg)
- 2020年12月「薬用シャクヤク‘ペコしずか’栽培の手引き」刊行



‘ペコしずか’栽培手引き (2020年12月刊行)

農林水産省委託プロジェクト 研究「薬用作物の国内生産拡大に向けた技術開発」

### 4) シャクヤク(薬用)新品種‘夢彩花’

- ペオニフロリン高含量、‘ペにしずか’よりさらに高い収量性
- 2019年11月 品種出願(第28216号)
- (株)アルピオンと栽培実施許諾契約締結  
秋田県で試験栽培中
- 2020年 秋田県農業試験場と共同で栽培技術支援



AMED研究「薬用植物の国産化・品質向上に向けた栽培技術の開発」

### 5) ウラルカンゾウ品種‘Glu-0010’ 2017年11月 品種登録(第26332号)

- グリチルリチン酸高含量、高い収量性
- ロート製薬(株)、日本リコス(株)と栽培実施許諾契約締結  
北海道名寄市で試験栽培中
- 2020年7月 カンゾウ収穫機実演会開催(メーカー、農家、名寄市ほか参加)
- 2021年1月 除草剤「ザクサ液剤」登録拡大
- 2021年3月 機械除草マニュアル配布



武田コンシューマーヘルスケア(株)共同研究(2019年試験)

農林水産省委託プロジェクト「多収阻害要因の診断法及び対策技術の開発」

機械除草マニュアル (2021年2月冊子体完成)

### 6) ウラルカンゾウ新品種‘SUPACOR’

- グリチルリチン酸高含量、‘Glu-0010’よりさらに高い収量性
- 2021年2月22日 品種出願(第35249号)
- 2021年3月 企業と栽培実施許諾契約締結

ウラルかんぞう種特性分類調査(抜粋)

形質	‘SUPACOR’	‘Glu-0010’	北農試系
草丈 (cm)	高 82.1	中 56.7	中 49.8
茎数 (本)	多 5.1	やや少 3.7	中 4.4
根の太さ (mm)	やや太 20.1	中 13.8	中 14.6
乾燥根の重量 (g)	重 95.42	やや軽 54.81	軽 31.67
グリチルリチン酸含量(JP16)(%)	かなり多 3.86	かなり多 3.54	中 2.10

(2年生株・2019年調査)

2年生の生育

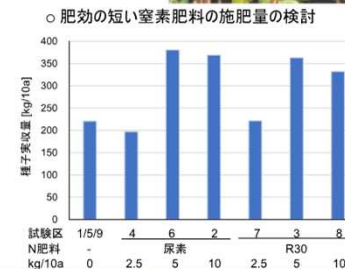
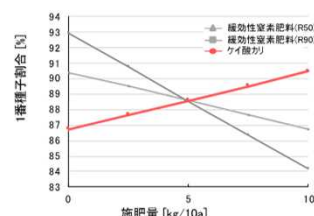


‘SUPACOR’

‘Glu-0010’

### 7) ハトムギ‘北のはと’栽培における寒冷地に適した施肥方法の開発

- 種子が医薬品から食品まで広く利用され、需要が高まっている
- 寒冷地に適した品種‘北のはと’が北海道内で生産栽培されている。  
一 産地の中でも特に寒冷な北海道上川地方北部では登熟期間が短く、収量が低いことから、収量の増加と安定化が課題  
一 北海道北部地域に適した栽培法を検討
- 緩効性窒素肥料、及び、ケイ酸カリの施肥効果を検証
- 肥効の短い窒素肥料の施肥量の検討



北海道上川地方北部における‘北のはと’栽培に適した施肥条件は、基肥に10aあたりの各成分量として、即効性の窒素肥料(尿素)5kg、及び、肥効の長いカリ肥料(ケイ酸カリ)10kgを施用することで明らかとした

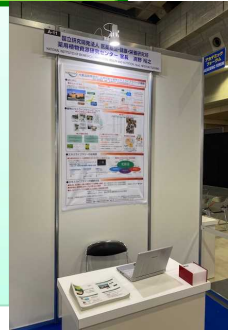
# 薬用植物エキスライブラリーの基盤構築の継続

薬用植物から画期的な医薬品シーズを見出すことを目的とし、創薬ツールとしての薬用植物エキスライブラリーを構築し、その活用により国民の健康に寄与する



## 展示会、学会でのアピール活動 2 回

- ・2020年9月11日：第1回化粧品開発展アカデミックフォーラム「化粧品開発研究に応用可能な植物エキスライブラリーの構築」(インテックス大阪)
- ・2021年1月13日：第11回化粧品開発展アカデミックフォーラム「化粧品開発研究に応用可能な植物エキスライブラリーの構築」(東京ビッグサイト)



## 1. 積極的なライブラリーの拡張

R2年度はコロナ感染症対策のため野外採集は自粛し、市販生薬、食品類を追加した(ハーブ類73点、生薬42点、野菜類51点)



## 2. 高品質化への検討と高付加価値情報の付加

- ・ライブラリーDMSOエキスのエンドトキシン量測定について、R2年度は根類エキス中心に57点検討を行い、さらに反応干渉因子の特定を行った
- ・ヒアルロニダーゼ阻害活性評価を行い、ヒットしたシダ植物より新規化合物を含む14種類の化合物を特定した

2021年1月末現在  
までに14,804種類の  
サンプルを収載

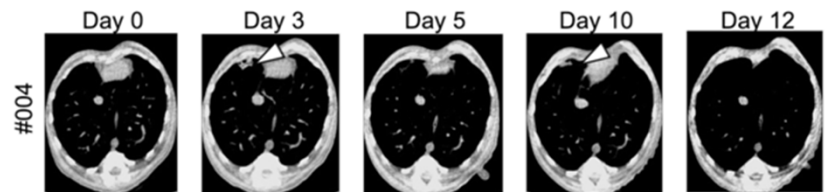
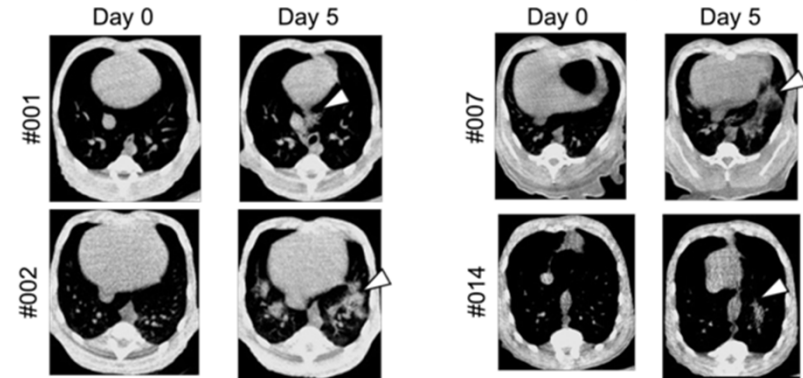


SARS-CoV-2によるCOVID-19は世界的なパンデミックを引き起こし、多数の感染者と死者を増加させ続けている。ウイルスの病原性に加え、感染拡大スピードの速さから、死者が急増していると考えられている。医薬品開発および病態をより理解するため、有効な動物モデルの作製は必須である。通常のカニクイザルに加えて、高齢者等では重症化リスクが高いことが知られているため、高齢カニクイザルを用いてCOVID-19霊長類モデルを作製した。

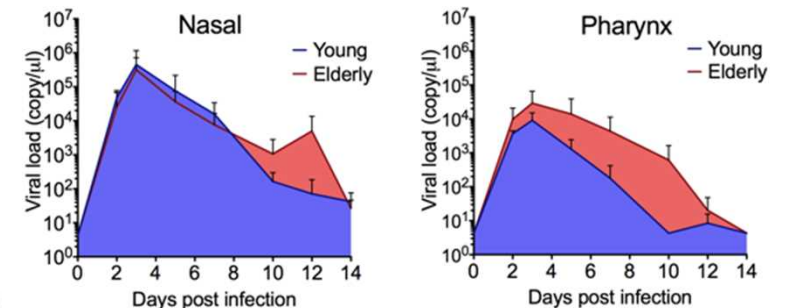
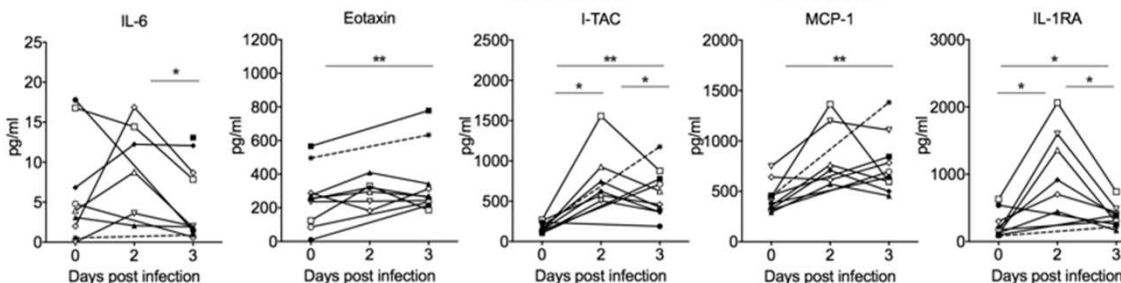
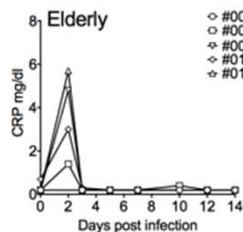
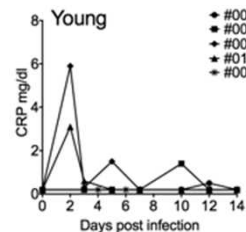
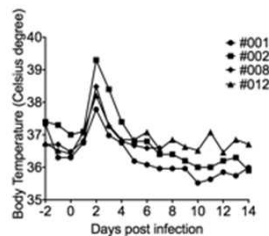
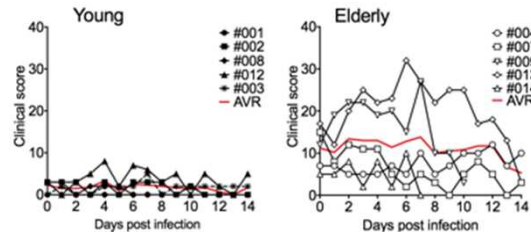
## Subjects: Animals

	Subjects: Animals			Underlying disease	Infection dose	Infection route
	No.	Gender	Age			
Young	#001	M	3		1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#002	M	3		1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#008	F	7		1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#012	F	8		1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#003	M	6		1x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub>	IT
Elderly	#004	F	23		1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#007	F	30	DM	1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#009	F	24	Obesity, HL	1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#013	F	29	HL, Prediabetes	1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN
	#014	F	27		1x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub>	IT, IN

## Pulmonary chest CT image and duration of viral shedding



## Clinical symptoms and biomedical changes



SARS-CoV-2感染による末梢血液中の炎症性マーカーやサイトカイン・ケモカインの上昇がカニクイザルでも観察された。感染ザルでは肺炎像が認められ、粘膜スワブからのウイルス量は高齢群の方が高く、排出期間も長かった。COVID-19霊長類モデルはヒトの病態を反映するモデルであると考えられる。

## 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

評価結果 A

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：A H29年度：B H30年度：A R1年度：A)

### I 中長期目標の内容

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。

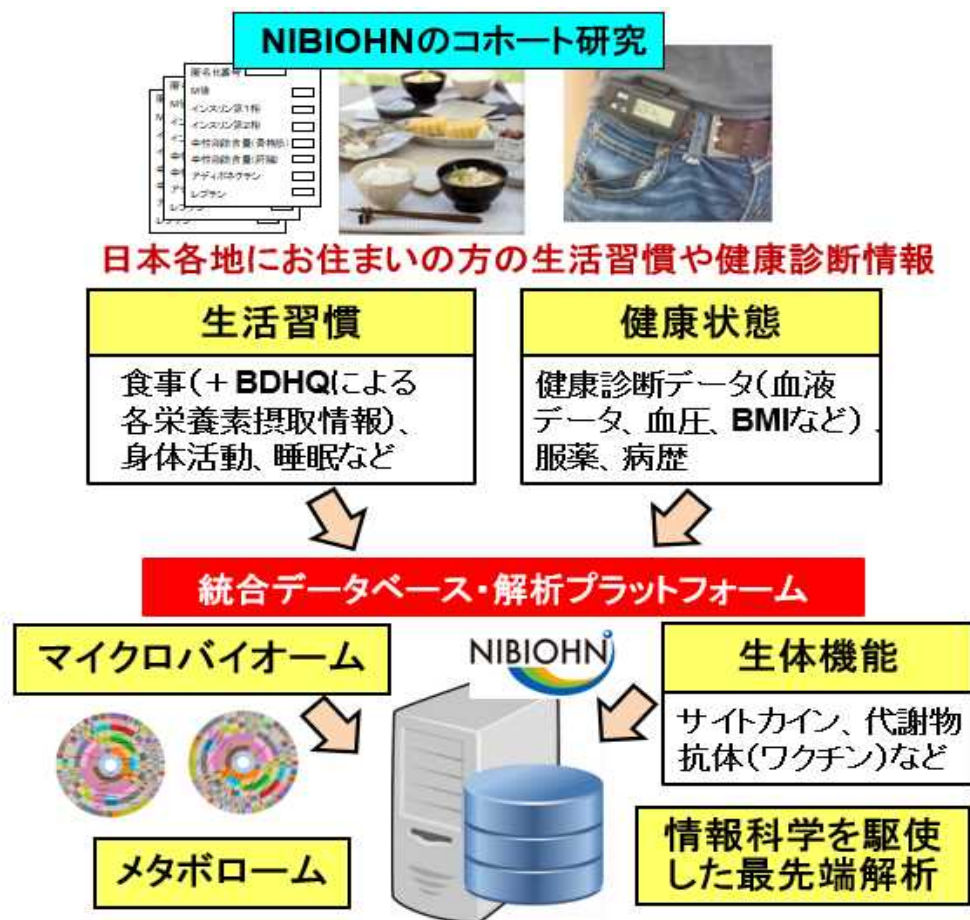
### II 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達成度				
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	①研究件数 (目標値：3件以上)	3件	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	②競争的資金獲得件数 (目標値：1件以上)	11件	1,100%	900%	600%	500%	300%	200%

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、目標変更の可否についても記載すること。
②競争的資金獲得件数	②マイクロバイオーム研究の進展により、その成果を活用した新たな研究計画の策定等が研究費の獲得につながったことによる。また、次期中長期目標・計画において、統合7年を経過することから、評価項目や目標の変更を検討する。

## シナジー研究(腸内細菌研究)



\* 新型コロナウイルス感染症の流行を考慮し、高齢者のサンプリングは延期(来年度実施予定。倫理は承認済み)

5千名近くのデータを収集した  
世界最大規模のマイクロバイオーーム  
データベースの構築

各コホートの特色を解析中!



1,802サンプル追加(R2年度)

- ✓ 縦断研究(169)
- ✓ 他地域(1,258)
- ✓ 介入試験(120、介入前後)
- ✓ 国立スポーツ科学センター(アスリート)(79)
- ✓ 防衛省(自衛隊)(132)
- ✓ 乳幼児(44)



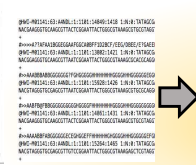
# インハウスでの分析によるデータ取得とデータベース構築、ユーザーフレンドリーな統合解析プラットフォームの開発

## メタゲノム



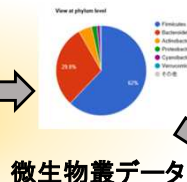
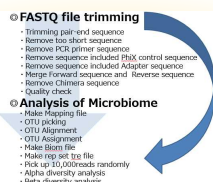
- ✓ 16S rRNA
- ✓ ショットガン

## マイクロバイオーム



FASTQ file

データ処理パイプライン作成、全過程の自動化



微生物叢データ



データベースに情報を集積

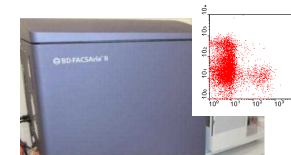
## 代謝物や生体内因子(免疫など)データ

### メタボローム



- ✓ 食品成分
- ✓ 薬剤
- ✓ 代謝物 (ノンターゲット解析含む)

### イムノーム



- ✓ 免疫細胞
- ✓ サイトカイン
- ✓ 抗体など

生活習慣や健康診断情報など

用語や概念の統一



免疫指標  
生活習慣  
生理指標  
...



### 統合解析プラットフォーム

→ データの保存だけでなく、データの可視化や解析が可能

データの確認・仮説探索が対話的に可能。一部のデータは一般公開



確認したいサンプルの選択が可能



α多様性指数 (Shannon, Simpson, Chao1)

Chen et al, PLoS One (2020)

個別サンプルの様々な情報がワンクリックで表示される

### 可視化

クラスタリング可能

距離の選択可能

PCoA 主座標分析

色を分けて表示可能 (連続変数、カテゴリー変数)

各細菌のリード数が表示

### 相関解析



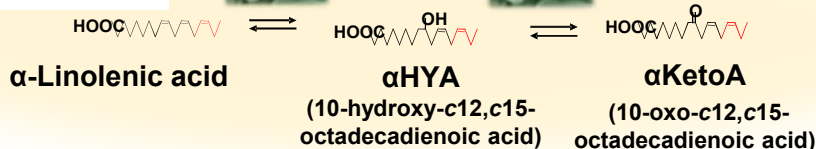
## 糖尿病予防・改善のための代謝物同定とメカニズム解明

有用微生物・代謝物の生産と有効性評価(特に脂質代謝物を中心に展開)

腸内細菌・発酵微生物に見いだした脂肪酸の還元的飽和化代謝を活用した多様な代謝物の酵素合成・微生物変換による生産  
京都大学・小川教授との共同研究



腸内細菌の脂肪酸変換反応の一例

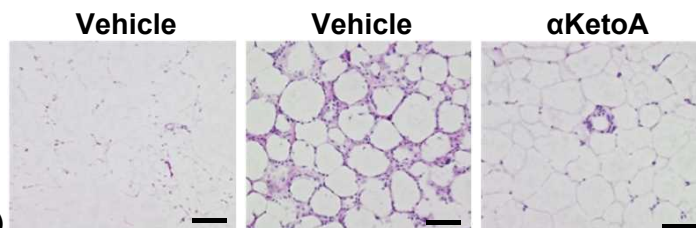


動物モデルでの評価とメカニズム解明  
@医薬健栄研

(論文改訂中)

代謝物Yが脂肪組織炎症を抑制する

コントロール餌      高脂肪餌負荷



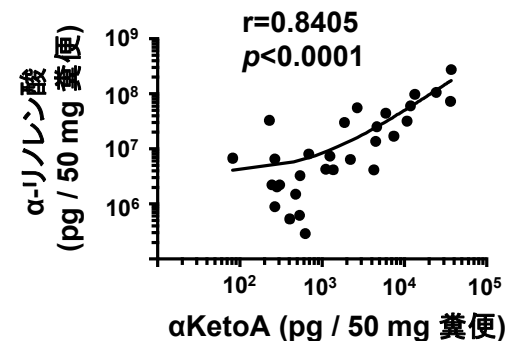
マクロファージ

PPAR $\gamma$

脂肪組織浸潤の抑制分化制御  
→糖尿病改善

$\alpha$ KetoA

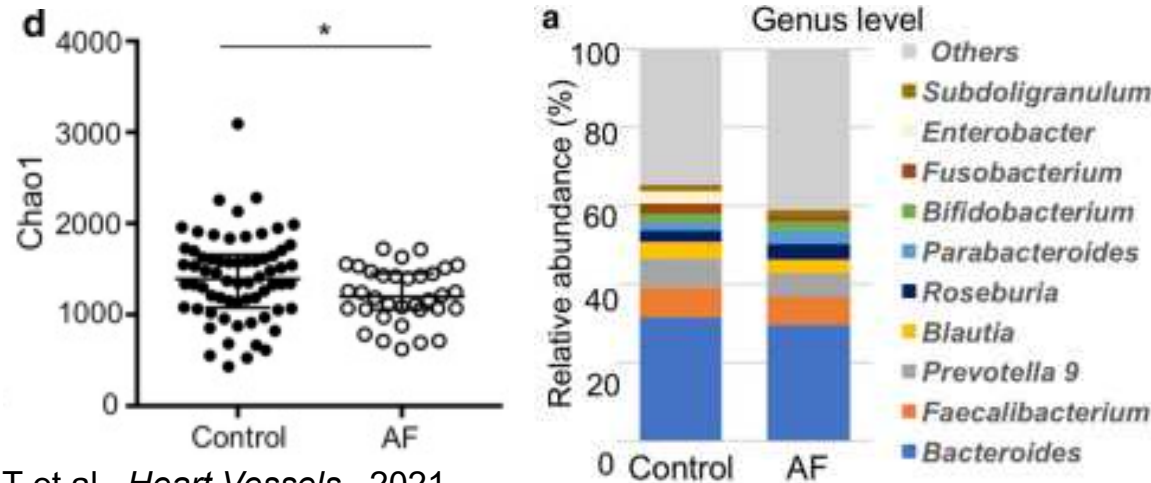
ヒトにおいても $\alpha$ リノレン酸と $\alpha$ KetoAの量が相関する



その他、糖尿病患者の解析から、疾患と相関のある新規代謝物を複数同定済み

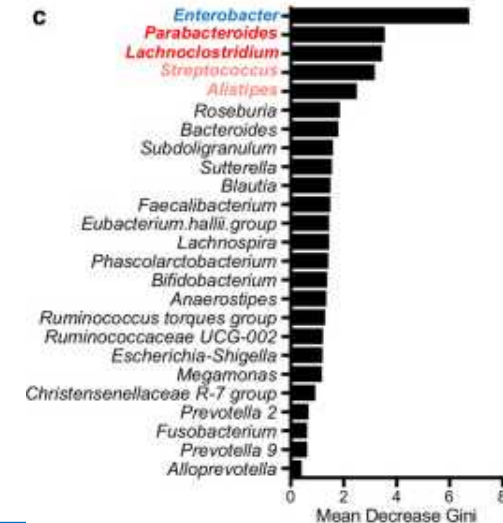
## 神戸大学との共同研究（循環器疾患）

### 健常人と患者（心房細動）の菌叢比較



Tabata T et al., *Heart Vessels.*, 2021

## 機械学習（ランダムフォレスト）を用いた疾患関連菌の同定



## 介入試験の例（自治体・企業との共同研究）

兵庫県加東市、株式会社マルヤナギ、医薬基盤・健康・栄養研究所との三者連携協定（2020.08.25）



もち麦を  
2ヶ月摂取



もち麦を2ヶ月朝食として摂取した後の腸内環境や健康状態を調査

主機関：医薬基盤・健康・栄養研究所  
対象：加東市役所職員

## 観察試験の例（企業との共同研究）

株式会社はくばくとの共同研究  
勤務地毎の生活習慣の違いと腸内細菌、健康状態との関係

2019年度  
腸内コホート  
結果  
株式会社はくばく





# 健康・栄養分野へのAI技術展開に関する研究

## 健康・栄養調査解析

- 国民健康・栄養調査に関する政府統計のe-Statデータを利用して、機械学習法の精度評価を指標に説明変数と目的変数の対応を検討した

e-Statデータ (抜粋)

Dataset_ID	説明変数			目的変数			サンプル数
	タイトル	採用項目	次元数	タイトル	採用項目	次元数	
1	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	「糖尿病が疑われる者」の状況、糖尿病が疑われる者の状況、糖尿病が疑われる者の割合	糖尿病、年齢階級別、人数、割合、男性、女性、20歳以上	1	112
2	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	高血圧症有病者の状況、高血圧症有病者の状況、年齢階級別、人数、割合、総数、男性、女性、20歳以上	高血圧症有病者の割合を採用	1	112
3	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	身長、体重の平均値及び標準偏差、年齢階級別、身長、体重、平均値、標準偏差、男性、女性、1歳以上 (体脂肪は採録外)	身長の平均値	1	94
4	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	身長、体重の平均値及び標準偏差、年齢階級別、身長、体重、平均値、標準偏差、男性、女性、1歳以上 (体脂肪は採録外)	体重の平均値	1	94
5	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	脂肪の状況、年齢階級別、肥満度 (BMI) 別、人数、割合、男性、女性、1歳以上、採録外	肥満、25以上の割合	1	110
6	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	「糖尿病が強く疑われる者」及び「糖尿病の可能性を否定できない者」の状況、糖尿病が疑われる者の状況、年齢階級別、人数、割合、糖尿病が強く疑われる者の割合	糖尿病が強く疑われる者の割合	1	112
7	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	血糖値の平均値及び標準偏差、年齢階級別、人数、平均値、標準偏差、男性、女性、20歳以上 (インスリン注射又は血糖を下げる薬の使用を伴う者を含む)	薬の使用を除く平均値	1	84
8	栄養素摂取量、エネルギー、栄養素等、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値、総数、男性、女性、1歳以上	各栄養素の平均値と性別	40	血糖値の平均値及び標準偏差、年齢階級別、人数、平均値、標準偏差、男性、女性、20歳以上 (インスリン注射又は血糖を下げる薬の使用を伴う者を含む)	薬の使用を除く平均値	1	84

## 食分類解析

- 日本食・和食指標の抽出に向けて、栄養士監修による網羅的な食事データを有する「おいしい健康」と共同研究のもと、食指標の抽出を行った

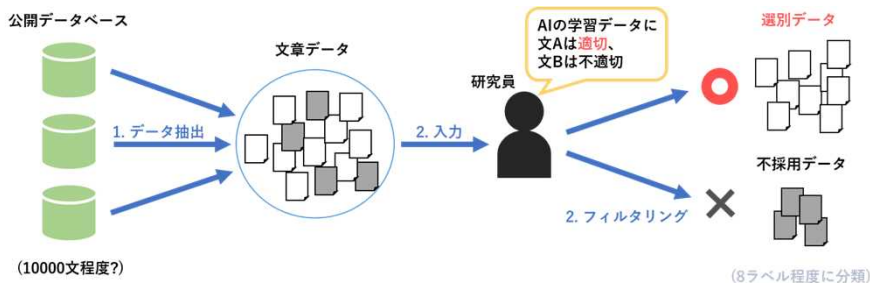
各種モデルの精度評価

	ACC	AUC	F1-score	MCC
RFC	0.86	0.93	0.86	0.71
LR	0.86	0.93	0.86	0.71
SVC	0.86	0.93	0.86	0.72
XGB	0.88	0.94	0.88	0.75
LGBM	0.88	0.94	0.88	0.76
DNN	0.86	0.94	0.86	0.72

## 健康食品関連SNSデータ抽出

- 健康食品に関する有害事象検出のため、商品のレビューサイトに関するデータ抽出とワークフロー開発を実施した

データ抽出・処理フロー



## エネルギー消費量解析

- 食事・運動の基準となる総エネルギー消費量TEEに関する各データの抽出・整理と相関解析を進めた

TEE相関指標

Rank	col	file_name	TEE_corr_abs	TEE_corr
1	BMR	1_subjects	0.817	0.817
2	水分	1_subjects	0.816	0.816
3	全身筋量	1_subjects	0.814	0.814
4	左足筋量	1_subjects	0.802	0.802
5	右腕筋量	1_subjects	0.800	0.800
6	左腕筋量	1_subjects	0.799	0.799
7	骨量	1_subjects	0.797	0.797
8	右足筋量	1_subjects	0.790	0.790
9	Weight	1_subjects	0.750	0.750
10	Weight_preDLW	1_subjects	0.744	0.744



日本老年医学会のフレイルに関するステートメント(2014)

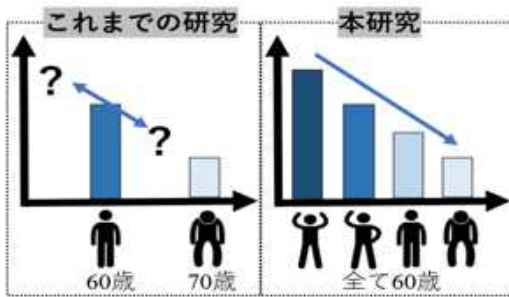
**加齢**に伴う予備能力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態  
(身体的、社会的、精神心理的側面を含む)

従来からある英語

Romero-Ortuno R: Age Ageing. 2013  
Dent E: JAMDA. 2017

frail/frailty ↔ fit/fitness

加齢に伴って該当者が増える症候群ではあるが、加齢は必須要素ではない

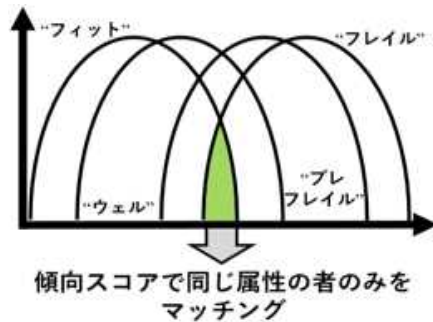


これまでのフレイルバイオマーカーに関する研究の課題

- 年齢が異なる→単に「加齢」バイオマーカーでは？
- 2群比較→群分けした変数のカットオフ値に依存

シナジー研究

- 背景情報を統計手法でマッチング
- 多群で傾向的に変化するバイオマーカーを探索



首都圏住民コホートNEXIS (Nutrition and Exercise Intervention Study) のデータを傾向スコアマッチング

対象者  
N=307

Fit群 N=9(平均60歳)	↑ 高 身体機能等 ↓ 低
Well群 N=9(平均60歳)	
Pre-frailty群 N=9(平均59歳)	
Frailty群 N=9(平均60歳)	

プロテオミクス/メタボロミクス

# 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

# A. 医薬品等に関する事項

## 3. 医薬品等の開発振興

評価結果 B

(過去の主務大臣評価 H27年度：B H28年度：B H29年度：B H30年度：B R1年度：B)

### 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、国内基準に適應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 指標の達成状況

目標	指標	令和2年度		R1年度	H30年度	H29年度	H28年度	H27年度
		実績値	達成度	達	成 度			
・希少疾病用医薬品等の開発を促進する	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：1/3)	2/2件	300%	120%	200%	180%	187.5%	150%
	【参考値】累積の達成率	21/37件	57%	54%	57%	56%	55%	50%

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。)
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	② 助成金申請時及び年度途中での進捗状況調査時における、承認申請に向けた効果的な指導・助言が功を奏した。 ③ 申請企業側において治験へのスムーズな患者組入れ等により、計画どおり治験を完了した。 【目標変更の要否】令和4年度からの次期中長期目標・計画においては、承認申請時期の遅延防止となる効果的な指導・助言を視点とした指標 (企業側が採用した指摘事項数など) の設定を検討する。

## 参考事項

### 希少疾病用医薬品等開発振興事業の令和2年度の主な実績

- ① 助成品目数 13品目(希少疾病用医薬品:新規7、継続3 希少疾病用再生医療等製品:新規1、継続2)
- ② 助成総額(予算額) 568,461千円
- 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 2品目
- ⑥ プログラムオフィサー等によるヒアリング Web:新規5品目 書面:新規3品目・継続5品目
- ⑦ PO等による実地(R2はWeb等で代替)での開発状況調査 4品目(新規2品目、継続2品目)

### 助成金交付品目の令和2年度における製造販売承認取得実績

(取得順に記載)

指定番号	助成年度	販売名	効能・効果	開発企業名
(29薬) 第398号	H29 H30 R1	サムスカ錠7.5mg、 他	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善	大塚製薬(株)
(30薬) 第408号	H30 R1	ソマチュリン皮下 注60mg、他	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	帝人ファーマ(株)
(28薬) 第379号	H28 H29 H30	リンスパッド点滴 静注用1000mg	重症 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠乏症	グリフォルス(株) ※製造販売業者は Grifols Therapeutics LLC
(29薬) 第402号	H29 H30 R1	ジムソ膀胱内注 入液50%	間質性膀胱炎(ハンナ型)の諸症状(膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感及び不快感、尿意亢進又は頻尿等の下部尿路症状)の改善	杏林製薬(株)
(30薬) 第425号	H30 R1	オラデオカプセル 150mg	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	BioCryst Pharmaceuticals, Inc. ※製造販売業者は (株)オーファンパシフィック