

研究評価委員会
「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」
(中間評価) 第1回分科会議事録

日 時：平成 21 年 8 月 12 日 (水) 10:30～17:00

場 所：大手町サンスカイルーム 24 階 E 会議室

出席者 (敬称略、順不同)

(分科会委員)

分科会長	西村 善文	横浜市立大学 大学院生命ナノシステム科学研究科 生体超分子システム科学専攻	教授
分科会長代理	審良 静男	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 自然免疫学分野	教授
委員	青山 聖子	サイエンスライター	
委員	石黒 正路	早稲田大学 政治経済学術院 新潟薬科大学 応用生命科学部 応用生命科学科	客員教授 教授
委員	神田 大輔	九州大学 生体防御医学研究所附属感染防御研究センター	教授
委員	清水 謙多郎	東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻	教授
委員	西島 和三	持田製薬株式会社 医薬開発本部	専任主事

(推進者)

白井 基晴	経済産業省	製造産業局	生物化学産業課	企画官
新階 央	経済産業省	製造産業局	生物化学産業課	課長補佐
鈴木 美智子	経済産業省	製造産業局	生物化学産業課	職員
森 芳友	経済産業省	産業技術環境局	研究開発課	課長補佐

森田 弘一	NEDO	バイオテクノロジー・医療技術開発部	部長
古川 善規	NEDO	バイオテクノロジー・医療技術開発部	主任研究員
伊豆本 義隆	NEDO	バイオテクノロジー・医療技術開発部	主査
林 智佳子	NEDO	バイオテクノロジー・医療技術開発部	職員

(実施者)

藤吉 好則	京都大学	大学院理学研究科/BIRC	教授
嶋田 一夫	東京大学	大学院薬学系研究科/BIRC	教授/センター長
中村 春木	大阪大学	蛋白質研究所/BIRC	教授
佐藤 主税	(独)産業技術総合研究所	脳神経情報研究部門	グループリーダー
木村 泰久	京都大学	大学院農学研究科	助教
平井 照久	(独)理化学研究所	播磨研究所	チームリーダー
安井 正人	慶應義塾大学	大学院医学研究科	教授
光岡 薫	(独)産業技術総合研究所	バイオメディシナル情報研究センター(BIRC)	主任研究員
高橋 栄夫	(独)産業技術総合研究所	バイオメディシナル情報研究センター(BIRC)	主任研究員

平野 秀典	慶應義塾大学 医学部薬理学教室	助教
杉尾 成俊	三菱化学株式会社	主幹研究員
高山 英士	三菱化学株式会社	副主任研究員
長野 哲也	三菱化学株式会社	研究員
三沢 悟	三菱化学株式会社	主席研究員
茂岩 愛子	三菱化学株式会社	主席研究員
岸田 寛行	三菱化学株式会社	研究員
前田 宜丈	協和発酵キリン株式会社	主任研究員
鈴木 榮一郎	味の素株式会社	理事
小玉 優哉	味の素株式会社	研究員
半沢 宏之	第一三共株式会社	研究員
滝沢 剛	第一三共株式会社	研究員
金井 正三	株式会社東レリサーチセンター	部長
千葉 健一	エーザイ株式会社	部長
大野 一樹	アステラス製薬株式会社	研究員
金森 英司	日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社	研究員
青木 拓実	東レ株式会社	主任研究員
卜部 正章	日本電子株式会社	社員
成田 公明	(社)バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)	専務理事
南 多善	(社)バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)	事務局長
高屋 猛	(社)バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)	事務局次長
森岡 一	(社)バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)	研究開発本部長
大重 基	(社)バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)	担当部長
柳原 信雄	(社)バイオ産業情報化コンソーシアム(JBIC)	担当部長

(企画調整)

水谷 喜弘	NEDO 技術開発機構	総務企画部	課長代理
-------	-------------	-------	------

(事務局)

竹下 満	NEDO 技術開発機構	研究評価部	統括主幹
吉崎 真由美	NEDO 技術開発機構	研究評価部	主査
八登 唯夫	NEDO 技術開発機構	研究評価部	主査
山本 佳子	NEDO 技術開発機構	研究評価部	職員

(一般傍聴者)

なし

議事次第

(公開セッション)

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法及び評価報告書の構成
4. プロジェクトの概要説明
 - (1) 事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント
 - (2) 研究開発成果及び実用化の見通し

質疑応答

(非公開セッション)

5. プロジェクトの詳細説明

5.1 電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術

5.2 核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術

5.3 高精度 *in silico* スクリーニング等のシミュレーション技術

5.4 総合討論

(公開セッション)

6. まとめ・講評

7. 今後の予定

8. 閉会

議事要旨

議題 1. 開会、分科会の設置、資料の確認

事務局より資料 1-1、資料 1-2 に基づき本分科会設置についての説明があり、予め NEDO 技術開発機構理事長より指名された西村分科会長が紹介された。

分科会長の挨拶の後、分科会委員の紹介・専門分野の説明、プロジェクトの推進・実施部門、NEDO 技術開発機構企画担当、分科会事務局の出席者が紹介された。

事務局より配布資料の確認が行われた。資料 1~4、資料 5-1、資料 6-1、資料 7 は公開、資料 5-2、資料 6-2-1~6-2-3 は非公開資料となった。

議題 2. 分科会の公開について

事務局より資料 2-1~2-4 に基づき、研究評価委員会の公開について説明が行われた。本分科会は資料 2-1 の提案通り、議題 1~4、議題 6~8 は公開、議題 5 は非公開とすることが了承された。

議題 3. 評価の実施方法及び評価報告書の構成について

事務局より資料 3-1~3-5 および資料 4 に基づき、中間評価の実施方法と評価報告書の構成に係る提案について説明が行われた。事務局からの提案通りに本評価を進めることが了承された。

議題 4. プロジェクトの概要説明

推進・実施者より、資料 6-1 に基づき、プロジェクト概要についての説明が行われた後、質疑応答が行われた。

【西村分科会長】 有り難うございました。ただいまのご説明に、ご意見、ご質問等をお願いします。研究開発成果と実用化の見通しは議題 5 で議論します。ここでは主に事業の位置付け、必要性和研究開発マネジメントについてのご意見ををお願いします。

【西島委員】 大変盛りだくさんで、細かい点はまた質問する機会があると思います。最

後の辺りに出た特許の話も含めてお聞きします。

特許の基本的考え方は、私個人はそれでよいと思います。特許化しないノウハウとする場合があります。もう一つは、公開して誰も取得できないようにするという立場でもよいと思いますが、藤吉先生が言われたのは創薬にかかわる特許の部分です。これは企業が行うことだと思います。

少し気になったのは、先生が行っているフォームを含めて成果と技術があります。技術特許は、製薬会社や企業が取得する特許ではありません。技術特許として考えると、特許が少ないのではないかと思います。この技術特許という考え方について、どうかということです。

もう一つは、これは今日の全般にかかわることです。創薬加速の「加速」は創薬のどの部分を加速するのかという質問です。言い出すときりがありませんが、今日の話聞いてみると、各社が行っている、動物試験などを行うに値するシードか、リード化合物の探索部分を加速する。実際に加速されたかどうかのひな型として、中村先生が *in silico* を行って、いくつかシードが見つかり、化合物としてヒットしたという部分もそうです。一番大きいのは、この研究に参与している製薬企業が、実際にどの程度加速されたか実感しているかです。私も製薬企業に勤務しているのでわかります。製薬企業ほど成果を発表しない企業はありません。製薬企業が発表しない時は大体、相当良いか、悪いかのどちらかです。私は、発表しない時は大体、相当良いと思って下さいと言います。今日は中間評価ですが、事後評価を考えた時、参加している企業が、例えば、ある循環器薬について、自社で行った時の創薬が確かに *in silico* で加速された、あるいは、電子線や NMR で見つけたタンパクの構造がヒントになったという声を集めて、定量化しなくてもかまいませんが、創薬加速が見えるようにしておく必要があると思います。

以上の 2 つです。

【藤吉 PL】 まず特許についての考え方ですが、西島委員のアドバイスのように、私自身のイメージの中には、創薬についての特許を大学の研究者が出すことはどうかという感覚があります。そのため、出願を控えているというのは、その通りです。

ただ、技術開発には 2 つの考え方があります。確かに、特許を出したほうがよいという開発技術はあります。佐藤先生のところが目立つと思いますが、単粒子解析用の様々なソフトや画像処理方法が特許として取得されています。佐藤先生の研究成果による素晴らしい特許だと思います。一方、私の研究では、例えば、分解能 2 Å を超えるために、行わなければいけない細かい技術的なことがあります。その成果は、特許としてはそう素晴らしい特許にはなりません。私はこのような特許を取得することは、当該研究分野の発展を阻害するとともにその分野での国際的な支持を失う恐れがあると考えています。そうしたことにも配慮して、いくつかの特許性がある技術がありますが、意識して出さないようにしています。その結果、特許について成果が少ないと言われた時には受けて立とうと考えています。

【西島委員】 特許の数が少ないということではなく、今説明されたお考えがあるということ、先生がお話しする機会を作ったほうがよいと思い、発言しました。

【藤吉 PL】 有り難うございます。

2番目の質問には、はっきりと申し上げにくいこともあります。中村先生や嶋田先生からも別途、お話しいただきたいと思います。私が知っているのは少しだけ申し上げましたが、水チャネルについて、私どもがアクアポリン1の構造解析を行うとすぐに、外国の4つの会社から共同研究をしたいと申し入れがありました。生体高分子のプロジェクトを実施中でしたので、その時は断って、共同研究はしていません。その後、複数の日本のメーカーから、水チャネルに興味を持っているというお話がありましたが、具体的に進まないまま推移していました。水チャネルのブロッカーであるインヒビターを作ることができるようになると、あるメーカーから、共同研究をしたいというお話を受けています。また、今日はお話ししませんでした。ペンタマーのチャネル受容体があります。そういうものについて興味があるという話は具体的にあります。もちろん、様々なGタンパク質共役型受容体(GPCR)に挑戦したいという話があります。

【中村 SPL】 2番目の質問についてコメントします。

西島委員が言われたように、我々が行っているのはタンパク質受容体の立体構造をもとにして、そのヒット化合物及びリードを作っていくことです。その詳細は、後の非公開セッションでは説明します。

また、例えば、心室の収縮時間(QT)延長などに関連する心筋活動電位の再分極を担うhERGと呼ばれるカリウムイオンチャネルを阻害する副作用をもつ薬剤がたくさんあり、そのことを予測することができます。これは、ヒットあるいはリード化合物を探すということとは別の意味で、製薬会社には大変ありがたいことです。この予測についても、今回、よい方法を考えだして、製薬企業に提案することができました。さらに、せっかく良いものを作っても、水に溶けないために使えないということもあります。そういう化合物の溶解性を予め見積もる方法論などにも取り組んでいます。単にヒットあるいはリード化合物を探すだけではなく、より現実の創薬加速に近い部分を我々ができる範囲で支援しています。

【嶋田 SPL】 NMRで相互作用の解析を行って、創薬にどのように役に立つかというご質問にお答えします。本プロジェクトの集中研である産業技術総合研究所の研究室に企業研究者が来られて、糖尿病関係の標的タンパク質についてリガンド相互作用解析を行い、その結果に基づき、論文の作成を遅らせてまで、社内で化合物スクリーニングを行うことになりました。これは、企業の方が本気になってプロジェクトに取り組まれていることを表し、さらに本プロジェクトが創薬加速に貢献していることを示していると思います。

【西村分科会長】 ほかにありませんか。

【石黒委員】 先生方が行われている研究の成果は素晴らしいと思います。ただ、先ほど西島委員が言われたように、産業界との結びつきが具体的にどのように進ん

でいるのかというイメージが希薄な気がします。「希薄」という言い方は変ですが、創薬加速となると、やはり何か具体的に、先生たちのすべてのチームが共同で、産業界も一緒になって、テーマを決めて取り組む。そのテーマが、このように進んでいると示すことができれば、具体的なものが見えてくる、行っていることの意味が一般的によくわかると思えました。

もちろん、先ほど言われたように、このセッションは公開であるため、機密事項を発表できないということもあるかもしれません。しかし、もう少し全体的にわかりやすい一つのテーマがあるとよいと思えました。

【藤吉 PL】 非常に良いポイントを突いていただきました。石黒先生がご指摘された点を、私どもはフラストレーションとして持っていました。私の経験で言いますと、このプロジェクトの前身プロジェクトである生体高分子プロジェクトで、我々はエンドセリン受容体という、血圧を制御する受容体の抗体を作りました。その抗体には絶対の自信があり、良いものだと思っていました。そのため、それをコンソーシアムに流して実施を申し出る企業を待ちましたが、残念ながら、期間内に応答がありませんでした。やむなく、このプロジェクトとはほとんど関係がないある小さい会社に権利を渡し、その会社は大儲けをしました。

また、先ほど皮肉っぽく言いましたが、アクアポリン1の解析を2000年に発表した時、アメリカの会社はすぐに4社が対応してきましたが、残念ながら、日本の会社のレスポンスはありませんでした。日本の会社では、そういった対応をとるには理由があり、それが良いところでもあると思いますが、ご指摘いただいた点から考えると、我々は心もとなくなります。せっかく技術を開発しても、全く新しいと、どこの企業にも経験がないという理由で対応してもらえないという経験をしています。その問題をどう解決するのか、本当の正解を我々は持っていません。しかし、何もしないのはよくないため、我々が考えつくアイデアとして、NEDO 特別講座を開設して、大学と企業との結びつきを強くして、我々の技術を講義だけではなく、実習を通して少しでも理解してほしいという展開をしています。

NEDO 特別講座は、中村先生の *in silico* の部分、嶋田先生の NMR の部分は非常にうまくいっています。私のところが少し問題があります。材料系の人は電子顕微鏡をたくさん使っていますが、製薬メーカーでは電子顕微鏡がほとんど使われていません。新しく使われる方が少し聞きに来たり、実習を受けに来たりしています。1回目は参加されますが、次の回になると大幅に人数が減ります。私どもは実際に企業が行っていないことを研究しています。電子線解析は出口から一番遠い研究になります。この NEDO 講座でも、そういう意味では、完璧にうまくいっているとは申し上げられません。そのため、フラストレーションは持っています。

それを解決する方法として、一つはプロジェクトにおいて課題解決型連携で、個別の企業が興味を持つ個別の課題を助けようとしています。また、NEDO 特別講座でも、私のところは変形しながら進めているというのが現状です。

【中村 SPL】 課題解決型連携の課題解決については、プロジェクトの各チームと、特定の企業がコンフィデンシャルな形で行うことができるようになりました。前の生体高分子のプロジェクトでは、かなりオープンな形で行っていたため、何を対象にしているかが全部わかってしまいました。そのやり方は、基礎技術としてはよいのかもしれませんが、しかし、研究成果が成熟してきて、企業の方が本当に取り組みたいと考えていることにコンフィデンシャルな形で対応するには、何をターゲットとしているか言えない場合が幾つか出てきています。我々は方法論を開発して、その方法論を企業に応用してもらおう。計算も、こちらではできないので各企業の内部で行ってもらおうという形で、結果だけ見せ合いながら一緒に研究していくという形で今は進んでおり、少しずつ成果が出始めています。

企業との課題解決型の取り組みは一つの成果ではあると思います。石黒先生が言われるように、確かに3つのグループが力をあわせて、課題解決型ができると、本当に素晴らしいと思います。ただ、そこまでは仕組みとしてまだできていません。今後、できればそういうことも行いたいと思います。

【西村分科会長】 ほかにどうぞ。

【清水委員】 先ほど、嶋田先生の ASCS 法（アミノ酸選択的交差飽和法）と中村先生の分子動力学シミュレーション技術をあわせて複合体のモデリングをするという話がありました。そのほか、阻害剤の開発などの話もあったと思います。研究項目・開発項目間で連携あるいは共同研究を行うことについて、ほかに何か実例やプランがあればご説明をお願いします。

【中村 SPL】 藤吉先生が紹介されたアクアポリン4の阻害剤について、何が本当かよくわからなかった時に、本日ご紹介した我々の方法論であるフィリングポテンシャル法を使って、結合の自由エネルギーを解析しました。その結果、水透過阻害剤（AZA）の候補として一番良いものが出てきたことについて、ある程度バックアップすることができました。もう少し連携を進める必要がありますが、そのような形で3つのグループ内での相互的な共同研究は進んでいます。

【藤吉 PL】 清水先生のご質問で一番大きな責任は私どもにあります。電子顕微鏡で解析して 2\AA （オングストローム）分解能の解析というとそれなりに注目されます。しかし、大体 3\AA か、それより悪い精度で、やっと原子モデルを作ることができるという状態でした。

中村先生や嶋田先生に、原子座標として 2\AA 程度の分解能のデータを渡すと正確な計算ができるようになります。しかし、残念ながら、そういう解析ができるものがまだたくさんはありません。特にヒト由来の膜タンパク質で 2\AA の分解能のデータをどんどん渡すことができるようになると、この連携はもっと強くなり、意味があるものになります。それができていないのは、主に①の電子線解析グループの解析がまだ 2\AA を超えるところまでっていないところにあります。開発システムそのものや研究グループのあり方とか、研究課題選定方法が問題なのではないと思っています。学問の発展の段階と

どうか、我々の技術の発展のレベルが世界的に見てもそこまで至っていない、そこにできるだけ行くようにしなければいけないと自覚しています。

【嶋田 SPL】 今、藤吉先生は分解能が低いので共同研究が進んでいないと言われましたが、進んでいない理由は私どものところにもあります。NMRによる相互作用解析で、藤吉先生が扱っている膜タンパク質の相互作用解析を行いたいという気持ちは非常にあります。藤吉先生も指摘されているところではありますが、膜タンパク質を安定化させるためには、膜タンパク質を二重膜に埋め込む必要があります。現在のところ、その様な NMR 試料調製ができていないことが研究開発のボトルネックになっています。それができれば藤吉先生のタンパク質の大量発現のテクニックと私どもの開発された試料調製法を組み合わせ、NMR 解析ができると思います。近い将来、ぜひ取り組んでみたいと考えているところです。必ずしも電子線による解析の分解能が低いからできないということではありません。我々ももう少し研究しなければいけないと感じています。

【西村分科会長】 ほかにどうぞ。

【神田委員】 意見というよりも質問に近いのですが、普通、膜タンパク質というと、特に創薬ターゲットは誰もが GPCR と考えています。実際に、国内でも様々なところが GPCR に取り組んでいます。しかし、私が聞いた限りでは、それ程うまく進んでいません。

今回、説明を伺っていて、いわゆる GPCR 以外の膜タンパク質をかなり選んで成功しています。私は正しい戦略だと思いますが、膜タンパクのターゲットとして GPCR と非 GPCR という分類を考えた時に、このプロジェクトでは GPCR をわざと避けているのかどうか、そういう戦略をとっていることに関する見解をお願いします。

【藤吉 PL】 非常に良い質問をしていただきました。おそらく、この公開セッションの場での私の説明の仕方が悪くて、時間が限られていたこともあってお話ししていませんが、非公開セッションの場でお話しします。その時に、ご質問について詳しくお答えできると思いますが、今、簡単にお答えしておきます。エンドセリン受容体を中心とした G タンパク質共役型受容体には必死で取り組んでいます。ヒトのエンドセリン受容体の構造を何としても解くために、我々の電子線構造解析のグループの 50% くらいのエネルギーを費やしていると言ってもよいと思います。成果があるかということ、残念ながら、構造は解けていません。

それが難しい理由はいろいろわかってきました。βアドレナリン受容体の β1、β2 などの構造解析ができましたが、それを可能にした 3 つの基本的方法があります。私がぜひ採用したいと考えているのは 2 つあります。そのうちのひとつがクリス・テート (MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge) というグループが行った、端から 1 個ずつミュートーションを入れていき、安定性が上がる変異体を見つけ、それにプラスして、また 1 個 1 個変異体を入れるというやり方です。

私は、そういう力づくのやり方は好きでないため、そのようなことはしないと書いていたせいで負けました。β1 アドレナリン受容体で、研究者を手足のように使って、ムチを入れて一つ一つ行っていくという方法が構造解析を成功させました。それで、残念ながら、そういう手法を始めており、いくつかの安定な変異体が見つかりつつあります。恐らく、G タンパク質共役型受容体がほかの膜タンパク質と違うのは、G タンパク質独特の理由があります。G タンパク質が発現した場合、発現したというシグナルを出すために、リガンドでアクティベートされる前に、発現しただけである程度の情報が解き放たれるようにアクティベートされて宙に浮いた状態になっていると考えられます。構造解析のためには、受容体の活性を抑えるインバース・アゴニストのようにグランドステート（基底が不活性な状態）に落としてやるか、強制的に安定化させる人為的な変異体を作るという力づくの技を行わないと解けないのではないかと思います。

もう一つは、ブライアン・コベルカ (Kobilka, B.) が成功した β2 受容体のやり方です。それは T4 リゾチームという非常に安定したものを細胞内第 3 ループにつけて、羽交締めにして構造を解くという手法です。この手法も、残念ながら、G タンパク質は活性化できないので、解いても仕方がないと思って行っていませんでしたが、それにも取り組んでいます。

あとは抗体を付けるという方法があります。3 つの方法のうち 2 つは行っています。何とでも GPCR は解きたいと思い、真正面に掲げて取り組んでいます。多くのデータはありますが、残念ながら、これができましたという報告ができないという状況です。

【嶋田 SPL】 私たちのグループでも、公開用資料の 63 ページと 71 ページに示したように GPCR の研究開発も行っています。

時間の関係で、午後の非公開セッションで、これらに関して発表することができませんが、63 ページでは、再構成高密度リポタンパク質を用い安定的に GPCR を脂質二重膜中にトラップし相互作用を観察する試み、および 71 ページでは、ミセルに GPCR を埋め込み、感度の高いメチルシグナルを使って GPCR と、そのリガンドである SDF1-α (ストロマ細胞由来因子) の相互作用解析を行った成果を示しています。時間があれば、ご説明したいと思います。GPCR から逃げているわけではありません。

【中村 SPL】 先ほど紹介しました課題解決型連携のものは、実は GPCR で、公表できませんが、鋭意取り組んでいます。

【西村分科会長】 ほかにご質問などがありますか。よろしいですか。

先ほど、西島委員や石黒委員の話に関連してコメントしますが、本プロジェクトの「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」テーマに関して、「向けた」という点は字句どおりに解釈してよいのではないかと個人的に思います。

あと、NEDO 関与の必要性ということで、「新しい生命科学の知見の創出を促すような基盤技術の開発」ということも指摘されています。以上の点を観点

に議論すればよいと思います。私の立場で言うのはいけないかもしれませんが、議論を聞いていて、そのように思いました。

ほかにご質問等がありますか。よろしいですか。それでは、いろいろとありがとうございました。先ほどもお話がありましたように、本プロジェクトの詳細内容は、この後で詳しく説明していただきます。その際は質問等をよろしくお願いします。

それでは大体予定の時間が参りましたので、事務局より、これからの進め方について説明をお願いします。

議題 5. プロジェクトの詳細説明

分科会事務局から非公開資料の取り扱いについて説明があった。

推進・実施者から下記の個別テーマの説明が行われた後、質疑応答、総合討論が行われた。

- 5.1 電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術
- 5.2 核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術
- 5.3 高精度 in silico スクリーニング等のシミュレーション技術
- 5.4 総合討論

【主な質疑応答の内容】

非公開のため、省略。

議題 6. まとめ・講評

本分科会全体を通しての講評が各委員より述べられた。

【西村分科会長】 それでは、委員の皆様から講評をいただきたいと思います。西島先生から順番に講評をお願いします。

【西島委員】 アカデミックなことは、後ろに専門分野の委員の方々が控えていますのでそちらはお任せするとして、産業界の視点から申し上げます。

まず、中間目標は十分合格点に達していると思います。その理由の一つは、産と学官の連携、特に人材育成も含めて役割分担を十分にわきまえていると思うからです。つまり、波及効果ということで、産業界が業として、要として、そういう加速を見せるということで、決して、学官の軸がぶれないで、安易に薬を追いかけすぎることがないように、行っているのではないかと思います。そういう産と学がお互いの魅力を感じながら、良いペアリングができると期待しています。

一方、創薬加速については、この5年間で終わった時に、今の先生方の実力からすると、大変であっても何とか目標はクリアできると思います。その5年間で終わった時に、先行プロジェクトの5年間も足した10年間では、創

薬加速がどのように加速されたのかが求められると思います。時を同じくして、文部科学省のタンパク 3000 の後継であるターゲットタンパクのプロジェクトが終了します。中間評価の講評には向いていないかもしれませんが、経済産業省と文部科学省の 10 年間のプロジェクトが終了した先に、また創薬加速という形ではなく、薬に関しては新薬創製という形で、より具体的なターゲットを絞って、経済産業省と文部科学省が一体化した次期プロジェクトになる。そこに本気で集まるベンチャーや、人材、製薬業界を巻き込む形が必要ではないかということ、中間評価から、見ていったほうがよいのではないかと思います。ただし、これは、このプロジェクトの終了後、次期プロジェクトが「薬に関与するならば」の話です。将来のプロジェクトの目的が生命科学で、薬に関与せず、薬は製薬業界に任せる、困った時には相談に来いということも一案です。どちらを取るかについても考えたほうがよいと思います。とにかく、創薬では形が出るのが 10 年先です。今、良いものが見つかって、臨床を経て国民に、これがあの時の新薬だと提供できるのはかなり先になることも覚悟して取り組む必要があると思いました。

いろいろ言いましたが、中間評価は十分合格点という印象です。

【清水委員】 私も、数値目標を達成しているだけではなく、質の高い成果を得ていると思います。新規に開発された手法は本当にレベルの高いもので、世界的な水準の論文も出ています。

また、様々な要素技術を組み合わせた興味深い研究もたくさんありました。最終目標に向けては、単なる数値目標よりも、さらに高みを目指して質の高い成果を追求してほしいと思います。

チーム間の連携も有効に行われているところがあります。特に構造生物学と計算科学の密接な連携は、先行事業から続く先駆的な特徴であると思います。

いわゆる研究のチームリーダーの周辺で非常に優れた研究開発が行われていて、それを実証研究がサポートするという体制は有効に機能していると思いました。大学の研究機関だけでは不可能な成果が、NEDO の事業として得られていると思います。

新規の手法では、要素技術が個別に開発されているところもあります。一般的な言い方になりますが、実用化に向けて、今後、それらの有効な総合化も必要ではないかと思います。一方で、*in silico* については、実用化にこだわるよりも、今まで通り公開して、高水準の技術シーズを増やすことが重要だと思います。

ただ、今日の発表にはありませんでしたが、グループ（担当者）によっては成果に差があるところも見られます。そうしたところはチーム全体で対応することが望ましいと思いました。

NEDO 特別講座は、このプロジェクトに参画していない企業との連携、恐らく、そこから共同研究も生まれていると思います。それから、myPresto をはじめとするソフトウェアの潜在的な利用者を増やすことにも、NEDO 特別

講座は大変有効に機能していると思うので、今後も活動を続けてほしいと思います。以上です。

【神田委員】 私はこのような評価分科会に出るのは初めてです。どのような形で進むのか、建前が先行するのかと思っていましたが、そういうことは全くなく、特に藤吉先生が正直に様々なことを言われました。

今回、「創薬加速に向けた」ということで、創薬が中心になると思っていたのですが、基礎科学として、私もタンパク質の構造解析の分野にいますので、その分野の中で専門家から見てもきちんとした基礎科学の仕事がなされています。しかも、技術開発だけになると生物学がおろそかになり、逆に、生物学的研究をしている人は技術開発を軽視しているというとおかしいのですが、新しい技術よりも既存技術をフルに利用して良い結果を出せばよいという考え方の人もいます。しかし、本プロジェクトは技術開発と、個別の生物学の研究のバランスがとれていて、どのグループの発表も感心したというか、このような言い方は適当ではないかもしれませんが、聞いていて楽しめました。やはりサイエンスは聞いて楽しくなければいけないと思いますので、今回は十分に堪能させていただきました。

私は、中間評価としてとてもよかったと思います。

【石黒委員】 私も、皆さんの発表を聞いて、非常にレベルが高く、かつ、全体的に実用化を意識した研究の中で成果を挙げられていると感じました。

藤吉先生のグループは、最初のタンパク質の構造を解くところが一番重要だと思います。そのためには、発現から精製、結晶化と、ある意味では一番泥くさい部分を担当しています。世界的に見てもまだ成果が出ない部分で様々な努力をされています。今回、そういう部分では結果が大きく出ていないところもあると思います。しかし、将来の方向という中では、このようなもの続けることで技術的に様々なものが開発されます。その開発されたものを使いたいというたくさんの人たちに向けて基礎的なものを提供していただけないかと思います。

それから、嶋田先生は NMR を使って、特に相互作用に興味を持たれ、その問題を取り上げて解決しています。様々なお話を聞けば、さらに様々な人たちがそういう方法を使って、さらに様々な展開ができるのではないかと、勇気を持つことのできる報告がありました。ぜひこれからも、先を目指されて研究を行っていただければと思います。

中村先生の様々なソフトウェアの開発は、実用化に向けて、我々でも使うことができる方向で考えて開発されているのは、非常に良い成果であると思います。

最後に、今回は創薬加速ということですが、将来的な方向を考えた時に、創薬だけではなく、生物的なものを相手にする場合、こうした技術で適用できる分野はたくさんあると思います。今後、創薬は一番華々しく見えるところですが、もう少し様々な分野での応用、まだ発展していない部分で、このような技術を展開すれば大きく進展できる、そういう分野で日本がリードで

きるものもあると思います。そういうところをぜひ考慮して発展させてほしいと思います。以上です。

【青山委員】 私は研究者ではありませんので、すばらしい発表を十分にキャッチアップできていないところもあり、申し訳ありませんでした。

私は、タンパク質の構造解析は X 線で行うものと思っていましたが、本日のお話で、電子線、NMR、計算機を用いてダイナミックな姿を描き出すことができることを知り、めくるめく思いがしました。また、先生方が構造解析にとどまらず、あることがわかると、それを追跡するために変異体を作ったり、ご専門の手法を超えた様々な手法を展開したりして、生命現象の基本的なところを解明する努力をされている点に感銘を受けました。

ただ、西島委員からもお話がありましたように、文部科学省でもタンパク質のプロジェクトが動いています。例えばタンパク質の発現や結晶化はかなり共通する部分もあると伺っています。せっかく国のお金を使ってプロジェクトが走っていますので、おそらく先生方同士のネットワークはおありになると思いますし、なかなか難しいのかもしれませんが、運営上で何かうまいインタラクションができる方法があれば NEDO 技術開発機構で考えてほしいと感じました。

応用については、今、石黒委員から、創薬以外にも考えてはどうかとお話がありました。私も同じことを思っていました。タンパク質は、もちろん医薬品が一番インパクトもありますし、大切だと思います。しかし、食料増産、環境浄化など、様々な応用があり、そうしたところにも広がる成果だと思います。「創薬加速に向けた」という題名からは外れてしまいますが、あまり創薬に限定せずに、NEDO 特別講座などで、様々な企業のニーズをとらえていく仕組みがあれば、もっと良いと思いました。

製薬会社と先生方との円滑なコラボレーションが難しいとのお話も伺いました。当面は隠れていても、将来、実はこれがあの時の藤吉先生が解析されたものからできた薬だということが、何十年か後、あまり先ではないほうが良いと思いますが、たとえば 10 年後にできれば大成功ではないかと、今日説明を聞いていて思いました。

ますますのご健闘をお祈りします。今日は大変興味深いお話を有り難うございました。

【審良分科会長代理】 あまり専門ではないのですが、聞かせていただいて、高いレベルの研究が進行していると思いました。これは NEDO プロジェクトということで、いつも評価の時に NEDO 技術開発機構との関係を問われますが、学問的には、これで十分だという感じがしています。

いつも気になるのは、特に中国や韓国などはタンパクの結晶化が大変進んでいることです。私たちも同じようなことを行っていますが、できません。でも、中国と韓国はもう結晶ができていて、見せてくれます。どう見ても、結晶化の部分が大変な作業で、様々な試行錯誤が必要なのですが、日本はそこに人が割けていません。泥臭い部分なので、がむしゃらに行って済ませれ

ば、その後の研究は普通のスピードでいく気がしますが、大学院生はそれをしたくないと言います。ただ単にタンパクを集めて空カラムをかけるのは嫌だと言います。結局はテクニシャンでしか行ってくれません。逆に言うと、NEDO 技術開発機構であれば、その部分に思い切り人をかけることができる。大学院生や学生を使わずに、テクニシャンで行ってはどうか、その辺が世界的な勝負には影響するのではないかという気がします。

【西村分科会長】 どうも有り難うございました。

分科会長としては、大体、皆さんがお話しされたことでよいと思います。最初にお話ししましたように、少なくとも、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」ということに関しては、問題は全くないのではないかと思います。

もう一つは、NEDO 技術開発機構が関与する必要性です。新しい生命科学の知見の創出を促すような基盤技術の開発が必要で、最先端の研究開発であるとされています。この部分に関しては、とにかく、突出していれば、その突出したところから、実際に応用や、様々な実用化に向けた研究が出てくるのだと思います。もう一つは、先ほどもお話がありましたように、創薬だけではなくて、生命科学全般にかかわって非常に大きな課題が山積みされています。創薬だけで言うと、少なくとも、日本では、医療保険の問題などから、製薬業界の売上は 6 兆円、7 兆円で頭打ちのようです。そのため、世界に打って出るとした場合、どこか突出しないと出られないと思いますので、ぜひ頑張ってもらいたいと思います。

あと、細かい話ですが、藤吉先生が言われたように、膜タンパク質はマルチコンフォメーションがあります。例えば結晶化する時には様々なアーチファクト的なことを入れる必要があるのは、タンパク質のやわらかさが今は大変重要視されているからです。タンパク質のやわらかさというと NMR も重要です。NMR と、藤吉先生のグループと、もちろん、NMR ですべてがわかるわけではないので、そこを計算科学でどう補っていくか、この 3 者体制は非常に良いと思います。今後ともぜひ、その体制で進めていき、日本のタンパク質科学をリードしてもらえばよいと個人的に思います。

以上で分科会を終わります。事務局から、今後の予定等を含めて事務連絡をお願いします。

議題 7. 今後の予定

事務局より、資料 7 に基づき今後の予定について説明がなされた。

議題 8. 閉会

事務局、推進者より、分科会委員と実施者、参加者への謝辞の後、閉会された。

配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 NEDO 技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について（案）
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 NEDO における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について（案）
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票（案）
- 資料 4 評価報告書の構成について（案）
- 資料 5-1 事業原簿（公開）
- 資料 5-2 事業原簿（非公開）
- 資料 6-1 プロジェクトの概要説明資料（公開）
- 資料 6-2-1 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）
－電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術－
プロジェクトの詳細説明資料（非公開）
- 資料 6-2-2 －核磁気共鳴法等による膜タンパク質及びその複合体とリガンド
分子の相互作用解析技術－
プロジェクトの詳細説明資料（非公開）
- 資料 6-2-3 －高精度 in silico スクリーニング等のシミュレーション技術－
- 資料 7 今後の予定

以上