

**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回分科会議事要旨**

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<br>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下記の説明が行われた。

- (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

概要説明の終了後、分科会委員と推進・実施者による質疑応答が行われた。主な質疑応答内容は以下の通りであった。

### 【主な質疑応答の内容】

- ・「プロジェクト成果の特許化の考え方で、創薬に係わる部分の特許出願は企業に任せているとの方針に賛同する。しかし、創薬加速に向けた開発技術は技術特許として申請すべきだが、現在までの特許件数は少ないのではないか。」との意見があった。これに対して、「電子顕微鏡による解析技術では、単粒子解析に関して技術特許を複数所有している。そのほかにも、細かい技術的な内容で特許を多数書くことは可能であろう。しかしながら、技術特許の出願は、該当する研究分野の発展の障害にならないように、また独創的な技術として国際的な支持を受けることに最大の配慮をして慎重に行っている。」との回答があった。
- ・「開発成果がプロジェクトに参加している企業等で、創薬の加速につながっているか、具体的に示してほしい。」との意見があった。これに対して、「膜タンパク質の立体構造解析では、脳での発現が見られる膜タンパク質のアクアポリン 4 の水透過阻害剤が、企業との共同研究につながっている。別に、細胞のシグナル伝達にかかわる G タンパク質共役受容体 (GPCR) についても、共同研究の申し入れがある。タンパク質受容体の立体構造をもとにした計算機シミュレーション技術では、非公開セッションで説明するように企業と共同で多くのヒット化合物・リード化合物の効率的な取得にいたっている。また開発した薬剤の心臓に対する副作用の有無の予測技術や、薬剤の候補化合物の水溶解性の事前評価技術が企業において利用されている。タンパク質の相互作用の分析技術では、糖尿病の標的タンパク質の探索、治療薬の探索で企業の創薬開発に役立っている。」との回答があった。
- ・「製薬産業と、どのように結びついていくのか見えにくい。例えば、プロジェクトを担う 3 つのグループで一つの具体的な創薬の共同開発テーマをまとめて、製薬企業等に提案することは考えられないか。」との質問があった。これに対して、「本プロジェクトに先行した生体高分子プロジェクトからの経験も含めて、日本の製薬企業は新しい技術分野の取り組みには慎重であると感じている。こうした状況を変えるため、システムチックな取り組みとして NEDO 特別講座を開催し、電子線、NMR、および計算科学によるタンパク質立体構造解析技術分野での産学交流と人材育成を促進することで、製薬関連企業の創薬への取り組みを支援したいと考えている。次に、企業が本当に取り組みたいと考えているテーマを実施するには、コンフィデンシャルな形で、なにを対象にしているのかわからない形で対応する必要もある。本プロジェクトでは、各グループが方法論を開発しそれを企業で応用してもらうという課題解決型連携でこれを実現しており、成果が出始めている。3 つのグループが力を合わせて課題解決型連携ができるとすばらしいが、これからの検討課題である。」
- ・「NMR によるアミノ酸選択的交差飽和法と計算科学による分子動力学シミュレーション技術の合体による複合体モデル作成技術の他に、電子線、NMR、および計算科学の研究項目間の連携で成果が得られた実例やこれからのプランについて教えてほしい。」との質問があった。これに対して、「電子線グループが立体構造解明

したアクアポリン4 (AQP4) に対する水透過阻害剤 (AZA) 発見の成果は、計算科学グループの結合フリーエネルギーシミュレーションの裏付けがあつて得られたものである。これは世界最高の分解能 2 オングストロームによる精密な電子線解析データをもとにしたものであるが、まだすべての膜タンパク質に対して可能であるわけではなく、今後技術開発を進めたい。また電子線グループが開発した膜タンパク質大量発現技術は、膜タンパク質を二重膜に埋め込む技術と合わせれば、NMR 測定試料作成の有力な手段となりうるので、NMR グループでの開発を進めたい。」との回答があつた。

- ・「創薬標的としての膜タンパク質としては、G タンパク質共役受容体 (GPCR) が一般的で、多くの製薬企業が GPCR の研究開発を行っているものの、あまり進んでいないようである。本プロジェクトでは、非 GPCR の膜タンパク質を対象とした研究が多いが、戦略として GPCR の研究を避けているのか。」との質問があつた。これに対して、「電子線グループでは GPCR、とりわけヒト型エンドセリン受容体、の構造解析を重要課題として取り組んでいるが、現時点で成功はしていない。海外の 2 つのグループが  $\beta$  アドレナリン受容体で成功した方法も取り入れて安定受容体を得ようと試みているが、これらの方法の受容体は G タンパク質を活性化できない。この問題も含めて真正面から取り組んで行きたい。NMR グループでは、GPCR を脂質二重膜あるいはミセルに取り込み NMR 測定する技術開発に挑戦している。また、計算科学グループでも非公表の企業との課題解決型連携において、GPCR を対象した化合物結合シミュレーションを実施している。」との回答があつた。
- ・分科会長から、「質疑の視点として、プロジェクトの目的である『創薬加速に向けたタンパク質構造解析』とともに、NEDO 技術開発機構が関与するプロジェクトとしての『新しい生命科学の知見の創出を促すような基盤技術開発』についても、考慮してほしい」旨のコメントがあつた。

## 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つた。

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、説明は省略。

## 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。

### 【主な内容】

- ・プロジェクトの中間目標は十分達成されている。産学官がそれぞれの役割をわきまえた連携でプロジェクトが運営されている。最終目標もクリアできると思う。本プロジェクト終了後には、先行プロジェクトと合わせて計 10 年で創薬加速がどのように加速されたかが求められる。文部科学省のタンパク 3000 の後継プロジェクトであるターゲットタンパク研究が、同じ時期に終了する。両省は一体となって、新薬創製という形で具体的なターゲットを絞った次期プロジェクトを今から考えた方がよい。
- ・数値目標が達成されているだけでなく、質の高い成果を得て、世界的な水準の論文として発表されている。チーム間の連携も有効に行われ、大学と企業の連携も有効に機能している。新規手法で要素技術が個別に開発されているところもあり、実用化に向けて総合化が必要である。各チームのグループ間で成果に差があるところは、チーム全体での対応が望ましい。NEDO 特別講座は、プロジェクトに参画していない企業との連携や共同研究、MyPresto などの普及に大変有効に機能しているので、今後も活動を続けてほしい。
- ・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興味深く聞くことができた。中間評価としてとても良かった。
- ・非常にレベルが高く、かつ、実用化を意識した研究開発がなされ、成果をあげている。将来的には、創薬だけではなく、様々な分野への適用も視野に入れて、日本が世界をリードできる分野を発展させて欲しい。
- ・文部科学省でもタンパク質の研究を実施しているので、NEDO はうまい連携を考えてほしい。タンパク質は医薬品へのインパクトが一番大きいですが、食料増産、環境浄化など、様々な応用があると思うので、NEDO 特別講座などで、様々な企業のニーズに対応できる仕組みがあると良い。
- ・高いレベルの研究が進行し、学術的に十分な成果であると感じている。一方、タンパク質の結晶化は大変な作業で、大学院生はなかなかやりたがらない。中国や韓国などでは、テクニシャンなどの人力投入で結晶化が進むようなこともある。世界的な競争に勝つため、NEDO でその部分に思い切り人をかけることを考えて欲しい。
- ・「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」ということでは、全く問題ない。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をやっており、最先端の研究開発内容であり、NEDO が関与する必要性も問題ない。世界に打って出るための突出した技術開発である。電子線、NMR、計算科学の 3 者体制も非常に良く、今後とも日本のタンパク質科学をリードして欲しい。

## 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－
- 資料 6-2-2 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）  
－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－
- 資料 6-2-3 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）  
－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