

「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発／  
化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」  
事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿 .....	1
プロジェクト概要 .....	2
評価概要（案） .....	15
評点結果 .....	18

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会  
「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発／  
化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」(事後評価)

分科会委員名簿

(平成23年7月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	まえだ ただかず 前田 忠計*	北里大学 名誉教授
分科会長 代理	あくつ たつや 阿久津 達也*	京都大学 化学研究所 バイオインフォマティクスセン ター 教授
委員	いもと まさや 井本 正哉*	慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 ケミカルバイ オロジー研究室 教授
	さいとう ひとし 齋藤 均	日本新薬株式会社 研開企画統括部 執行役員
	つつみ やすお 堤 康央*	大阪大学 大学院薬学研究科 応用医療薬科学専攻 教 授 兼 独立行政法人医薬基盤研究所 創薬基盤研究部 バイオ創薬プロジェクト チーフプロジェクトリーダー
	ながす たけし 長洲 毅志	エーザイ株式会社 理事・CSO 付担当部長
	にしじま かずみ 西島 和三	持田製薬株式会社 医薬開発本部 専任主事

敬称略、五十音順

注\*：実施者の一部と同一組織であるが、所属部署が異なるため（実施者：北里大学薬学部、京都大学再生医科学研究所、京都大学大学院理学研究科、京都大学大学院医学研究科、慶應義塾大学医学部、大阪大学大学院医学系研究科、大阪大学微生物病研究所）「NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成23年7月7日改正)」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

# プロジェクト概要

作成日 平成 23 年 6 月 27 日

プログラム名	健康安心イノベーションプログラム					
プロジェクト名	化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発	プロジェクト番号	P06008			
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部／主査 吉羽 洋周(平成 18 年 4 月～平成 21 年 7 月) 主査 宮川 知也(平成 21 年 8 月～平成 23 年 3 月)					
0. 事業の概要	本プロジェクトでは、ポストゲノム研究の産業利用が期待される「ゲノム創薬」の加速を支援するため、我が国の強みとする完全長 cDNA リソースや、世界最高レベルのタンパク質の相互作用解析技術を最大限に活用し、創薬ターゲット候補となりうるタンパク質ネットワーク相互作用の解析等により創薬ターゲット候補の絞り込みを行うと共に、疾患等の生物現象を制御する新規骨格化合物等の探索・評価のための技術開発を進めることにより、創薬等の研究開発を加速する。					
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>近年、創薬の研究開発費が増加しているにも関わらず、新薬の承認件数が低迷している。その一因として、創薬ターゲットの特定が不十分であり、疾患メカニズムが十分解明されていないことが指摘されている。また、創薬ターゲットを特定し疾患メカニズムを解明する、新たな技術が切望されている。このことから、我が国の強みとする世界最高レベルのタンパク質の相互作用解析技術等を最大限に活用し、創薬ターゲット候補となるタンパク質の相互作用ネットワーク解析を行うことにより、ターゲットを絞り込む技術を開発する必要がある。更に、タンパク質相互作用解析によりリストアップされたタンパク質相互作用が創薬ターゲット候補として真に有効であるのかを、細胞レベル等で正確に検証する技術等を開発することも必要である。</p> <p>一方、コンビナトリアルケミストリーの進展により化合物の種類は急速に増加したものの、創薬ターゲットにヒットする化合物は必ずしも増えてはならず、生物機能を制御する新規骨格化合物を探索・評価する技術の開発が望まれている。このため、創薬ターゲット候補となりうるタンパク質相互作用ネットワークを対象に、これを制御する化合物等を高速・高感度に検出・スクリーニングできる技術を開発する必要がある。また、発見されたヒット化合物について、機能や類縁体等のバリエーションを向上させる技術開発が必要であると共に、発見された化合物が真に生体機能の制御に利用できるか、あるいは産業上有用かを、疾患モデル動物等で検証する必要がある。</p> <p>よって本研究は、低迷している国内外の創薬業界の活性化とこれにより期待されるバイオ・医療産業の発展に資する重要な課題であるため、NEDOが関与し「健康安心プログラム」の一環として本プロジェクトを実施する。</p>					
II. 研究開発マネージメントについて						
事業の目標	本プロジェクトでは、ポストゲノム研究の産業利用が期待される「ゲノム創薬」の加速を支援するため、我が国の強みとする完全長 cDNA リソースや、世界最高レベルのタンパク質の相互作用解析技術等を最大限に活用し、創薬ターゲット候補となりうるタンパク質相互作用の解析等により創薬ターゲット候補の絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する新規骨格化合物等の探索・評価を行うための技術開発を行うことにより、創薬等の研究開発を加速する。これにより画期的な新薬の創出が期待できるとともに、我が国バイオ産業の競争力強化・新産業の創出を図り、国際的優位性を確保する。					
事業の計画内容	主な実施事項	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy
一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム						
研究開発項目①「タンパク質の相互作用解析等により創薬ターゲット候補・疾患メカニズムを解明する技術の開発」						
	①遺伝子及びタンパク質相互作用ネットワーク解析技術の開発	←				→
	②タンパク質相互作用情報の検証技術の開発	←				→
	③タンパク質相互作用予測技術の開発	←				→
	④疾患関連遺伝子探索技術の開発	←		→		
研究開発項目②「生物機能を制御する化合物等を探索・評価する技術の開発」						
	⑤化合物等の探索技術の開発	←				→
	⑥化合物等の高機能化技術の開発	←				→

	⑦化合物等の評価技術の開発					
	総合調査研究					
	<b>バイオテクノロジー開発技術研究組合</b>					
	マイクロサテライトマーカーを利用した疾患関連遺伝子探索技術により特定された疾患感受性遺伝子群の創薬価値の抽出技術の研究開発					
	siRNA ライブラリー等を用いた生物機能制御遺伝子の探索及び創薬標的検証技術の研究開発					
	化合物又は相互作用を探索、評価する基盤技術の研究開発					
	総合調査研究					
開発予算 (会計・勘定別に 事業費の実績 額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy
	一般会計(バイオ組合分)	2,616	2,402	2,267	1,416	888
	特別会計 (電多・高度化・石油の別)					
	総予算額	2,616	2,402	2,267	1,416	888
	総合計	9,589				
開発体制	経産省担当原課	産業技術環境局研究開発課及び製造産業局生物化学産業課				
	プロジェクトリーダー	独立行政法人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 夏目 徹 チーム長				
	委託先(*委託先が管理法人の場合は参加企業数も記載)	<p><b>○一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム(JBiC)</b> 課題解決型連携企業 19 社 アステラス製薬(株)、協和発酵キリン(株)、第一三共(株)、田辺三菱製薬(株)、武田薬品工業(株)、塩野義製薬(株)、大正製薬(株)、日本化薬(株)、大鵬薬品工業(株)、(株)三和化学研究所、興和(株)、味の素(株)、明治製菓(株)、東レ(株)、旭化成ファーマ(株)、メルシャン(株)、合同酒精(株)、(株)ニムラ・ジェネティック・ソリューションズ、(財)微生物化学研究会</p> <p>技術開発系企業 13 社 アフライトバイオシステムスジャパン(株)、アマルガム(有)、(株)医学生物学研究所、インテック W&amp;G(株)、インビトロジエン(株)、オリンパス(株)、(株)ナラプロテクノロジーズ、協和発酵キリン(株)、ジーンフロンティア(株)、(株)東レリサーチセンター、(株)ニッポンジーン、ピアコア(株)、(株)プロテイン・エクスプレス</p> <p>共同研究機関 20 機関 産業技術総合研究所、理化学研究所、製品評価技術基盤機構、東京大学、東京工業大学、東京医科歯科大学、北海道大学、群馬大学、岐阜大学、大阪大学、京都大学、東京農工大学、首都大学東京、大阪府立大学、早稲田大学、長浜バイオ大学、東京都臨床医学総合研究所、慶應義塾大学、東北大学、愛知県がんセンター</p> <p><b>○バイオテクノロジー開発技術研究組合(バイオ組合)</b> 参画企業 3 社 ジェノタイプファーマ(株)(平成 20 年 2 月 20 日をもって会社の都合により撤退)、アステラス製薬(株)、(株)日立製作所 共同研究機関 3 機関 東海大学、北里大学、兵庫医療大学</p>				
情勢変化への対応	<p><b>○平成 18 年 6 月 30 日、本事業の委託先である JBiC およびバイオ組合と契約を締結</b> また、部分採択した協和発酵キリン(株)と東京大学先端科学技術研究センターは、技術的な連携によるシナジー効果の期待とプロジェクトを効率的に推進するため JBiC に統合した。</p>					

#### ○平成 18 年 11 月 7 日、加速資金(232 百万円)を投入

これまで門外不出とされてきた各製薬企業の有する天然物ライブラリの本プロジェクトへの拠出が決定し、現在 4~6,000 株/年の菌株ライブラリーが 20,000 株/年以上に、天然物代謝産物ライブラリーが 8,000 サンプル/年からその数倍へと大幅に増加されることとなり、世界最大天然物ライブラリーの構築が可能となった。

これを効果的に活用するため、スクリーニングサンプル精製の振とう培養装置の追加、スクリーニングシステム自動化ロボットの導入を行うとともに、サンプル中の物質の精製・分析装置の追加を行うことにより、ライブラリー化・プロファイル化能力を抜本的に引き上げる。

これらにより、創薬スクリーニングで重要な医薬品の卵となる初期化合物のヒット率を飛躍的に高めることが可能となるほか、新しい薬の種となる薬剤候補化合物に関する重要な特許の取得が期待できる。

#### ○平成 20 年 1 月 21 日、加速資金(210 百万円)を投入

平成 19 年 11 月に論文発表された京都大学山中教授による「ヒトの表皮細胞から多能性幹細胞(iPS 細胞)を誘導する技術」は、再生医療への利用が期待されている胚性幹細胞(ES 細胞)で問題とされている免疫反応や倫理面での問題が回避、軽減されることから、有用な細胞源として期待が高く、我が国発の画期的成果であり、今後の産業競争力を確保する上で重要な新たな発見である。

しかしながら、iPS 細胞研究については、産業応用を睨んで重要な基盤特許の確保を目的に、新規 iPS 誘導因子に関する熾烈な開発競争が世界的に展開されている状況にある。我が国においては、日本発のこの技術を世界に先立って確立し産業応用を進めるため、内閣府/総合科学技術会議に WG を設置し、各省連携のもとで支援策を講じ、迅速に展開していくことが決定された。そこでその取組の一環として、NEDO としては、当機構が保有する技術・リソースをベースに、①緊急に対応すべき課題である iPS 細胞の効率的作製技術基盤の強化と知財化、②製薬企業ニーズに基づく iPS 細胞のいち早い産業応用、を行うべく、新規 iPS 誘導因子の知財化と iPS 細胞の創薬スクリーニングへの応用を進めるべく加速資金を投入した。

iPS 細胞研究については、その後、平成 21 年 3 月 27 日に、平成 20 年度補正予算を活用した NEDO 新規プロジェクト「iPS 細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発」がスタートしたため、研究開発テーマごと本 iPS 細胞プロジェクトへ移行し、継続することになった。移行までの研究開発状況や成果については、iPS 細胞プロジェクトの成果と合わせて報告し、平成 23 年 7 月 20 日の中間評価を受けることとする。

#### ○中間評価の実施と、基本計画および実施体制の変更

NEDO は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 20 年 7 月 24 日に実施した。

##### 【中間評価における総合評価】

「ゲノム創薬の中でも蛋白相互作用を標的とする試みは極めて挑戦的であり、基礎生命科学の蛋白間相互作用データベースの構築には極めて有効である。世界最大級の天然物ライブラリーの構築や高精度かつ効率的な世界最高水準の技術をいくつも開発するなど、設定目標に向けて概ね順調に成果が蓄積されてきている。創薬ターゲットや創薬リード化合物を生み出す基盤技術として期待したい。しかしながら、各個別研究の中に光るものがある一方、全体の有機的連携と個別テーマ間の連携が希薄であり、総花的である。本プロジェクトの存在意義は、企業では実施困難な基盤研究であり、実施する化合物スクリーニング等はタンパク質ネットワークの機能解析の一環として実施される範疇である。新薬の種探しは深入りすることは避けるべきである。残された期間にこれまでの成果の集約と真の実用化に向けて絞り込み、明確な出口に不要な個別研究は早急に辞めて、成果の明確なものだけに集中すべきと考える。」

上記の評価を踏まえ、平成 21 年 3 月に、以下の 3 点にわたる、基本計画および実施体制の変更を行った。

1. プロジェクト内の情報共有徹底と連携強化のため、主要テーマ毎にサブ・プロジェクトリーダーを配置したマネジメント体制への刷新

夏目プロジェクトリーダーのもと、主要 5 テーマ(①タンパク質相互作用ネットワーク解析、②タンパク質相互作用検証、③タンパク質相互作用予測、④化合物探索、⑤化合物高機能化)へ研究開発テーマを絞り込み、各研究開発テーマを統括するサブ・プロジェクトリーダーを設定し、月 1~2 回、定期的に進捗ミーティングを開催するマネジメント体制へ刷新した。

さらに、主要 5 テーマのより一層の連携を図った。タンパク質相互作用ネットワーク解析から創薬標的を選抜し、選抜した創薬標的の相互作用を検証するアッセイ系を構築して天然物ライブラ

	<p>リーを中心としたハイスループットスクリーニングを実施し、見出したヒット化合物と標的となるタンパク質相互作用のシミュレーション解析などを通じてヒット化合物の高機能化をデザインし、ヒット化合物の誘導体を効率よく合成するコンビナトリアルライブラリーなどを開発しより高活性な化合物を見出す、プロジェクト全体を一体化した統合的な研究開発を実施することとした。</p> <p>2. 選択と集中による実施テーマの統廃合  中間評価結果を受け、平成 20 年度末をもって、  JBIC 分室 2「文献からの化合物および遺伝子/タンパク質の相互作用情報の自動収集」  JBIC 分室 3「タンパク質相互作用情報の解析支援機能の開発」  JBIC 分室 5「タンパク質相互作用の探索および検証のためのタンパク質発現および解析」  JBIC 分室 6「抗体様分子プローブの作製と評価技術の開発」  JBIC 分室 7「抗体様分子プローブの作製と評価技術の開発」  JBIC 分室 11「ドラッグスクリーニング用蛍光タンパク質の改変・改良」  JBIC 分室 12「in vitro および生細胞内相互作用高速検出装置の開発」  JBIC 分室 17「生体内イメージング基盤技術の開発」  JBIC 分室 18「生体内イメージング機器の高度化に関する技術開発」  JBIC 分室 19「イメージング基盤技術の適用研究」  JBIC 分室 20「マイクロアレイによる化合物評価」  を終了した。</p> <p>これに伴い、基本計画において、平成 18～20 年度の研究テーマ⑦「化合物等の評価技術の開発」を削除し、研究テーマ④「疾患関連遺伝子探索技術の開発」を研究テーマ①「遺伝子及びタンパク質相互作用ネットワーク解析技術の開発」に統合した。</p> <p>また、平成 21 年度末をもって、バイオ組合委託分、  研究テーマ⑧「マイクロサテライトマーカーを利用した疾患関連遺伝子探索技術により特定された疾患感受性遺伝子群の創薬価値の抽出技術の研究開発」  研究テーマ⑨「siRNA ライブラリー等を用いた生物機能制御遺伝子の探索及び創薬標的検証技術の研究開発」  研究テーマ⑩「化合物又は相互作用を検索、評価する基盤技術の研究開発」  を終了した。</p> <p>このうち研究テーマ⑨については、平成 22 年度にその一部「糖尿病関連液性因子 AGF ファミリー蛋白質 X の受容体遺伝子 Y の抗糖尿病創薬標的としての妥当性検証」を、JBIC 分室 1 の研究テーマに統合し、研究を継続した。</p> <p>3. 基本計画の最終目標を、より高次の目標へ変更  「相互作用情報の同定数を 500 以上取得する」  「産業上有用な化合物等を 50 以上取得する」  という単なる数値目標から、  「10 個以上の相互作用情報を対象に制御物質のスクリーニング等を行うことにより、開発技術の有用性検証を通じて創薬基盤として確立する」  「3～4 個程度の創薬開発候補ターゲットに対して、臨床薬のリード化合物となりうるタンパク質相互作用制御物質を創製する」  へと、より高次の目標へ変更した。</p>
--	--

<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>	<p>本プロジェクトでは、以下の研究開発項目について推進し、それぞれ目覚ましい成果を導いた。概要は以下の通りである。</p> <p><b>一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム</b>  <b>研究開発項目①「タンパク質の相互作用解析等により創薬ターゲット候補・疾患メカニズムを解明する技術の開発」</b></p> <p>①遺伝子及びタンパク質ネットワーク解析技術の開発  クリーンルーム対応の質量分析用サンプル自動調製システムを開発した。素早い処理が要求されるタンパク質複合体分離・精製までの工程が、約半分の時間にまで短縮され、微量タンパク質の変性・分解を最小限に抑えることが可能になり、実質的解析感度および再現性の向上に成功した。システムの検証として、高感度質量分析システムと組み合わせて、タンパク質ネットワーク解析を行った。共同研究で bait タンパク質の機能解明につながった情報については 51 報の論文(インパクトファクター:450)として発表した。また、その中から創薬スクリーニングターゲット情報として、21 個をスクリーニングチームへ提供した。</p> <p>課題解決型連携企業 11 社との共同研究を行い、タンパク質相互作用解析として 133bait(8 社)を約 4,000 解析、開発薬・上市薬のターゲットタンパク質解析として 81 化合物(11 社)を 10,000 解析おこなった。このうち 2 化合物について、ターゲットタンパク質の同定とその検証が終了し、そのうちの 1 化合物については、ターゲットタンパク質の機能を阻害することが証明され、臨床研究へと進んでいる。</p> <p>②タンパク質相互作用情報の検証技術の開発  大規模スクリーニングに最適と思われるメモリーダイアッセイを選択し、薬剤探索アッセイ系の構築を行った。既知のタンパク質間相互作用をモデルに発現系構築を構築し、必要に応じてタンパク質のドメイン化、局在化、リンカー検討、シグナル配列削除等を行い、34 種を構築し 30 種で蛍光シグナルを検出した。膨大な天然物をスクリーニングするためにアッセイ系の高効率化を行い、結果として、40 種の <i>in vitro</i> メモリーダイアッセイ系を構築、検討して、15 種、延べ 3,264,576 アッセイを実施した。インビトロメモリーダイアッセイ系を補う系としてインビトロ・スプリットルシフェラーゼ法を開発した。</p> <p>タンパク質相互作用の探索および検証のためのクローンは、NEDO プロジェクトで構築してきた世界最大規模のヒト完全長 cDNA ライブラリーを活用し、あらゆる遺伝子に対して迅速に供給した。これまでに各チームに作製、供給したヒト遺伝子リソースは、約 1,600 クローンに達した。また、ヒトタンパク質の N 末または C 末に蛍光タンパク質を融合させて細胞内で発現させ、タンパク質の局在をハイスループットに測定するシステムを用いてタンパク質の細胞内局在を指標にした創薬スクリーニング系を構築した。</p> <p>③タンパク質相互作用予測技術の開発  ケモバイオインフォマティクス技術の効率化と基盤技術の応用・評価研究を目的として、「標的タンパク質の立体構造構築システムの開発と解析」、「タンパク質-タンパク質ドッキング計算システムの開発と解析」、「化合物 <i>in silico</i> スクリーニングのためインフラストラクチャ構築」、「標的タンパク質間相互作用様式に基づく相互作用制御化合物のインシリコスクリーニング」、「特定標的疾患解析の実施(企業解決型)」を実施した。</p> <p>解析事例の一つとして、癌に関するタンパク質相互作用情報に基づいて複合体のモデル構造を予測し、化合物との相互作用を制御する戦略でインシリコスクリーニングを実施した。約 300 万品目の中で結合エネルギーが強いと予想された 89 品目を実際に購入し、アッセイ系(<math>\alpha</math>スクリーニング、IP-Western)による評価を行った結果、複合体阻害活性を持つ 5 品目が同定された。これはインシリコスクリーニングのヒット率が 5.6%(5/89)であることを示している。</p> <p>④疾患関連遺伝子探索技術の開発(平成 20 年度まで)  新たに見出した膵島高発現の 3 個の分泌タンパクのうち、血清 secreton-1 がインスリン分泌のサロゲートマーカーとなる可能性が示唆された。また、2 型糖尿病感受性遺伝子カルパイン 10 の関連分子を 6 種類獲得し、このうち 1 種類の過剰発現が糖尿病治療に繋がる可能性を明らかにした。この標的に対し、約 3 倍活性を上げる化合物を 1 個獲得した。</p> <p><b>研究開発項目②「生物機能を制御する化合物等を探索・評価する技術の開発」</b></p> <p>⑤化合物等の探索技術の開発  産総研および NITE によるインハウスイライブラリー (147,019 サンプル) に加え、製薬系企業等(13 社+1 社団法人) 提供のライブラリーを含んだ合計 345,293 サンプルからなる、天然物ライブラリーの構築に成功した。これは、実際に運用している天然物ライブラリーとしては、世界最大級のライブラリーである。また、海綿をはじめとする海洋生物からの菌株の分離を進め、167 株の放線</p>
----------------------	---

菌を分離し、合計 33 個の新規化合物を単離した。さらに、UPLC-TOF-MS を用いた化合物解析によりデータベースを構築するとともに、120 個以上の新規化合物を見出した。データベース解析の結果、天然化合物ライブラリーは、合成ライブラリーと比較して広いケミカルスペースを保有していることがわかった。

30 万ライブラリーを数ヶ月でスクリーニングできるハイスループットスクリーニング系として *in vitro* mKG 法を開発し、これらのライブラリーを用いてタンパク質相互作用阻害物質のスクリーニングを展開し、15 個のタンパク質相互作用阻害物質を単離した。

一方、モデル生物(酵母、ショウジョウバエ)の表現型変化を指標に、致死、生育阻害、運動障害や形態異常などにつながるヒト疾患関連遺伝子の制御物質を探索する様々なアッセイ系を構築し、それぞれ数個の新規化合物を得た。さらに、マウスの体内時計の周期・振幅・位相を制御する化合物を探索する系を開発し、短周期化化合物 7 個、周期延長化化合物 10 個、振幅制御化合物 12 個を新たに見出した。

#### ⑥化合物等の高機能化技術の開発

天然物を合成ブロックに分割し、それらを組み合わせて多様な天然物誘導体を合成するというコンビナトリアル合成法の開発研究を行った。また、特異な三次元構造をもつテンプレートを設計し、それらをもとにコンビナトリアル合成により天然物様のケミカルスペースをカバーする化合物ライブラリー合成法の開発研究を行った。さらに、タンパク質ネットワーク解析グループと連携して生物活性化合物をもつ分子プローブを迅速に合成する手法を確立し、標的タンパク質複合体を明らかにするという創薬基盤技術の開発を進めた。

具体例として、デオキシ糖の直接的かつ立体選択的グリコシル化反応を基盤とするという新規糖鎖導入技術の開発に世界で初めて成功した。本技術を用いて、新規抗癌剤のリード化合物として注目されているデオキシオリゴ糖配糖体 versipelostatin (VST)の誘導体合成を行った。また、LC3/p62 相互作用のインシリコ解析により、重要な七残基ペプチドフラグメントが見出されたため、81 種のペプチドライブラリーを固相法によりコンビナトリアル合成し、スクリーニング結果との構造活性相関をとったところ、重要な三つの残基の組み合わせが明らかになった。

#### ⑦化合物等の評価技術の開発(平成 20 年度まで)

化合物の薬効・毒性を評価するため、個体レベルの蛍光イメージングとマイクロアレイを利用した基盤技術の開発を行った。具体的には、イメージスタビライザや蛍光分子トモグラフィ装置を用いて、個体を「生きたまま」生体蛍光イメージングを行う基盤技術を確立した。また、ヒト遺伝子およびラット遺伝子を搭載する独自のマイクロアレイシステムを用いて医薬品・化学物質の持つ生物学的活性・毒性を遺伝子発現レベルから比較・評価できる基盤技術の開発を行い、化合物評価のための 800 種類以上の発現プロファイルの取得を完了した。

#### <研究チーム相互連携による成果>

##### 1) プロテアソームアッセンブル因子 PAC3 相互作用阻害化合物の創製

PAC3 はホモダイマー形成する分子である PAC3 について、*in vitro* メモリーダイ法を用いたアッセイ系を構築し、151,498 サンプルを対象に天然物スクリーニングを展開したところ、16 員環マクロライドと極めて近い類縁化合物 Thielocin B1(TB1)をヒット化合物として得た。この TB1 により、癌細胞中のプロテアソーム形成が阻害され、プロテアソーム活性も減弱することが示された。

TB1 の PAC3 へのドッキングシミュレーションによる構造活性相関を検証するため、まず TB1 を全合成し、さらにそのコア部を替えた誘導体を合成したところ、コア部の部分構造が選択的阻害に非常に重要であることがわかった。タンパク質の活性部位が鍵穴構造を持たない場合でも、多様な立体構造を持つ天然物は結合を可能にすることが示唆され、タンパク質間相互作用阻害で問題となる、相互作用面を狙った化合物探索へ新しい可能性を見出した。

##### 2) HSP47-コラーゲン相互作用阻害化合物の創製

肝硬変や動脈硬化などの繊維化疾患の治療薬に繋がる化合物の取得を目的とした。コラーゲンは難溶であるため、HSP47 との相互作用を SPR 装置で検出するとともにリサイクル系を導入し、ハイスループットスクリーニング系を確立した。天然化合物抽出物 42,320 個、市販の合成化合物 10,240 個に対して 1 次スクリーニングを実施し、コラーゲン分泌阻害を評価する細胞系を用いた 2 次スクリーニングにより絞り込み、天然物から 25 個、合成化合物から 4 個のヒット化合物を得た。

このうち最も阻害活性の高い合成化合物 AK-778 は水溶液中では非常に不安定で、Col-002 と Col-003 に分解することが判明した。そこでこれらの分解産物を合成し相互作用阻害活性を調べたところ、Col-003 に阻害活性があった。そこで Col-003 の活性基の特定と更に活性の高い化合物の取得のため 8 種類の誘導体の合成展開を行い、その阻害活性を調べたところ、Col-009 にも阻害活性が検出された。

### 3) TDP1 阻害剤のインシリコ解析に則した高度化

遺伝子修復に関わる抗腫瘍剤の標的と期待されるチロシル DNA ホスホジエステラーゼ(TDP1) に対するスクリーニングにより、ナフタレン骨格を有する既知天然物 SP001(活性新規)を得た。しかし、極めて特異的な構造を持ちその有機合成は困難であるため、構造活性相関情報をもとに、天然物とは全く異なる構造をもつ阻害剤を創製する目的で、ファーマコフォア構造を持つコンビナトリアルライブラリー、及び核酸ミメティクスとなるフォーカストライブラリーを構築し、TDP1 阻害活性の評価を行ったところ、天然物を超える TDP1 阻害活性をもつ化合物 15 個を見出した。

これらの細胞毒性を調べたところ、SP055 が天然物の 10 倍以上強い細胞毒性を示した。さらに、がん細胞パネル評価を行った結果、十分に低い有効濃度で増殖阻害作用が認められ、動物モデルを用いた抗腫瘍活性評価でも強い抗腫瘍活性を示すことが明らかとなった。

### 4) Spiruchostatin をモチーフとする HDAC 阻害剤の創製

インシリコ解析にてヒストンデアセチラーゼ HDAC1 の立体構造を構築し、強い抗腫瘍作用を持つ HDAC 阻害活性天然物 spiruchostatin A 等の化合物とのドッキングシミュレーションによりその結合様式を予測した。3 カ所の活性増強ポケットにフィットする誘導体を合成する目的で、Spiruchostatin A を四つの合成ブロックに分割し、自動合成装置を活用したコンビナトリアル合成に適した固相合成法を確立した。

誘導体展開において、20 個のコンビナトリアルフォーカストライブラリーを含む 24 個の化合物を全合成し、細胞レベルでの阻害活性を評価したところ、天然物より活性の高い化合物を 4 つ見出した。特に AM-07-005 は天然物より 50 倍活性が強かった。さらに、既存の HDAC 阻害剤 (SAHA) は中皮腫細胞に対しては弱い効果しか示さなかったが、AM-07-005 は spiruchostatin A と比較してもより強力な抗腫瘍活性を示した。

### 5) 新規テロメラーゼ阻害剤の開発

テロメラーゼ阻害剤 telomestatin は、癌細胞のテロメアを不安定化させ癌細胞死を誘導するが、溶解性等の問題で動物への投与が困難であるため、その誘導体を合成した。6つ、または7つのオキサゾールを有する大環状テロメスタチン誘導体 6OTD、7OTD 類の合成を行ったところ、S2T1-6OTD 化合物は弱い作用しか示さなかったが、c-myc プロモーターに対して強い結合活性を示した。また、7-OTD 系化合物が強力なテロメラーゼ阻害活性を示した。

Telomestatin がテロメアを安定化させるモデル構造をもとに、インシリコ解析により理想的な長さの架橋構造をシミュレーションし合成展開したところ、3種類の化合物のうち化合物 B は、一本鎖のテロメア鎖を強く安定化させた。また、合成ブロック H、J、K を組み合わせる Telomestatin 誘導体合成法を確立するとともに、チアゾリン環の合成に成功し、(R)-telomestatin の世界初の全合成を達成した。この手法をもとに (S)-telomestatin を合成したところ、(S)体が天然体の (R)体より4倍高活性であることを見出した。

### 6) タンパク質間相互作用を低分子化合物で制御する新戦略

タンパク質相互作用組にはホモ複合体・ヘテロ複合体があり、相互作用状態も、定常的・過渡的相互作用がある。相互作用表面は平面的なものから凹面を持つもの、相互作用力も疎水性や”疎水性+極性混在型”など、非常に多様に富んでいる。タンパク質相互作用表面が Medium サイズでその形状が平面的なもの (Medium & Flat) と、Large サイズで明確な凹面で相互作用しているタイプ (Large & Concavity) では、それぞれのタンパク質間相互作用の様式に応じてインシリコスクリーニングの戦術を変えることで、効果的な化合物探索につながる。

また、本 PJ で単離、構造決定された 922 の天然物およびランダムに選定された 922 の合成化合物、14 の共結晶の化合物によるケミカルスペースを作成し、分類との関係を解析した。ケミカルスペース作成には、Feher らの論文に基づいた記述子を利用し、主成分分析法により寄与率の高い 2 主成分軸 (化合物の環構造部分と非環構造部分の原子構成比率パラメータ、化合物構造に含まれる環構造部分の融合度合いを示すパラメータ) で分布を表現した。天然物は、合成化合物に比べ広いケミカルスペースを有しており、共結晶が存在するタンパク質複合体阻害剤は、天然物分布と合成化合物部分の境界領域を中心に分布していた。

### < 個別研究開発 >

#### 1) 遺伝子レベルでの創薬ターゲット決定の効率化 (EXPOC® マウス開発)

液性因子/受容体相互作用に着目し、EXPOC® システム (液性因子を過剰発現する Tg マウス作製のハイスループット化を可能にした画期的技術) を用いて、5 年間に 201 種の遺伝子について EXPOC® マウスの表現型解析 (一次評価) を実施した。このうち、特に顕著で且つ創薬候補として興味深い表現型を示した 6 種の二次評価を実施したところ、複数のヒト腫瘍細胞株に対して有意な抗腫瘍活性を有する因子、骨粗しょう症等の骨疾患の治療に有効となりうる因子、鉄過剰症

	<p>治療に有効となりうる因子などを、新たに見出した。</p> <p>2) 翻訳プログラミングに基づく統一的なスクリーニング系の構築 (RAPID システム開発) 従来の化学合成と異なる、改変遺伝暗号翻訳環状ペプチド合成システム (RAPID) の構築に成功した。本システムにより、これまで合成困難であった、非天然型・大環状化ペプチドのような特殊ペプチドを、容易かつ迅速に合成し、標的に極めて強力に結合する環状ペプチドを探索することが可能になった。3 社との課題解決型企業連携などの実証研究により、数 nM レベル以下の解離定数を持つ特殊環状ペプチドを複数見出し、その生理活性も確認された。さらに、従来の抗体ではその大きさにより蛍光染色が不可能であった細胞接触部位でも、この環状ペプチドを用いて染色が可能であることを明らかにした。</p> <p><b>バイオテクノロジー開発技術研究組合</b></p> <p>⑧マイクロサテライトマーカーを利用した疾患関連遺伝子探索技術により特定された疾患感受性遺伝子群の創薬価値抽出技術の開発 マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイドの遺伝的相関解析より見出された疾患感受性遺伝子群を基盤とし、糖尿病、及び、糖尿病と関連の深い生活習慣病である高血圧、さらに、関節リウマチを対象として、創薬ターゲットの抽出から低分子化合物の創出へと至る戦略を構築した。テキストマイニングや in silico ネットワーク解析、独自に開発した新規酵母ツーハイブリッド法などの相互作用解析を駆使し、対象となる疾患感受性遺伝子の機能やそれが関わるネットワークを明らかにした。また、糖尿病感受性遺伝子 PKX については、阻害化合物の in silico スクリーニングと培養細胞系での効果の検証を行った。</p> <p>⑨siRNA ライブラリー等を用いた生物機能制御遺伝子の探索技術及び創薬標的検証技術の研究開発 創薬標的基盤技術開発では、siRNA、低分子化合物及び微生物サンプル、天然物、網羅的遺伝子発現、計算化学、マルチインディケーター細胞、アフィニティークロマトグラフィーを用いる方法などを駆使して、創薬に必要な化合物ライブラリーからスクリーニング系及び評価まで、必要十分なシステムを構築した。 糖尿病創薬標的探索では、構築した創薬標的基盤技術を活用し、AGF, PPAR, Anbpt1X, 遺伝子 9, PP2A など、具体的かつ明確な創薬標的を複数取得した。</p> <p>⑩化合物又は相互作用を探索、評価する基盤技術の研究開発 タンパク質の相互作用を簡便かつ迅速に行うことを目的として、金ナノ粒子センサーを用いた新たな分子間相互作用解析システムを開発した。開発した新装置で、抗 BSA の検出感度が従来比の 100 倍に向上した。 また、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて、トランスポーターを創薬標的とした化合物のスクリーニング、薬物動態試験を行うための基盤技術も開発した。質量分析計で定量可能な薬剤種の拡充と、他の細胞系にも適応可能な定量系の開発などにより、汎用性の高いシステムとなった。</p>				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="416 1431 568 1570">投稿論文</td> <td data-bbox="568 1431 1423 1570">           一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム            「査読付き」390 件、「その他」88 件            バイオテクノロジー開発技術研究組合            「査読付き」52 件         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1570 568 1720">特許</td> <td data-bbox="568 1570 1423 1720">           一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム            「出願済」48 件、「登録」0 件、「実施」4 件 (うち国際出願 2 件)            バイオテクノロジー開発技術研究組合            「出願済」6 件、「登録」0 件、「実施」0 件 (うち国際出願 0 件)         </td> </tr> </table>	投稿論文	一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 「査読付き」390 件、「その他」88 件 バイオテクノロジー開発技術研究組合 「査読付き」52 件	特許	一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 「出願済」48 件、「登録」0 件、「実施」4 件 (うち国際出願 2 件) バイオテクノロジー開発技術研究組合 「出願済」6 件、「登録」0 件、「実施」0 件 (うち国際出願 0 件)
投稿論文	一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 「査読付き」390 件、「その他」88 件 バイオテクノロジー開発技術研究組合 「査読付き」52 件				
特許	一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 「出願済」48 件、「登録」0 件、「実施」4 件 (うち国際出願 2 件) バイオテクノロジー開発技術研究組合 「出願済」6 件、「登録」0 件、「実施」0 件 (うち国際出願 0 件)				
IV. 実用化の見通しについて	<p><b>一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム</b> 課題解決型企業連携という新しい枠組みを設けて製薬関連企業の本プロジェクトへの参画を募ることにより、従来型の技術開発系企業 6 社に加えて、国内の製薬関連企業 19 社の参画が実現した。課題解決型企業連携とは、製薬企業が現在当面している研究課題 (臨床開発薬のターゲットタンパク質決定、薬理メカニズムの解明、創薬候補化合物の探索など) について、本プロジェクトにて開発したタンパク質相互作用解析技術等の新規技術、各種のスクリーニング系、cDNA 等のリソースを活用して、各製薬企業が抱える創薬ボトルネックの解消に貢献することにある。 また、企業向け成果報告会を定期的に開催し、技術開発途中の早い段階でその成果を参画企業に開示した。企業の意見を取り入れることにより、企業のニーズにあった技術開発へフィードバックするとともに、企業への円滑な技術移転を図った。</p>				

研究開発項目①「タンパク質の相互作用解析等により創薬ターゲット候補・疾患メカニズムを解明する技術の開発」

①タンパク質ネットワーク解析技術の開発

課題解決型企業連携として、各企業が抱えている個別課題に関連する解析を実施した。企業から提供された創薬ターゲット候補となっているタンパク質などのサンプルに対して疾患関連タンパク質ネットワーク解析を行い、その bait タンパク質の機能情報および創薬ターゲット候補情報を得た(8社 133 サンプル)。また、企業から提供された開発薬、或いは上市薬化合物のターゲットタンパク質解析を行い、化合物の作用メカニズムに関する情報を得た(11社 81 化合物)。これらの企業由来の標的や化合物にかかわる相互作用の解析は、それ自体が各社の創薬に密接にかかわるものであり、すでに実用化されている。現時点で、1化合物については、解析結果によりそのターゲットタンパク質を明らかにし、臨床研究へ進んでいる。

②タンパク質相互作用情報の検証技術の開発

Amalgaam(有)では、メモリーダイ蛍光タンパク質 Kusabira-Green (mKG)を改良したタンパク質間相互作用解析キット Fluo-Chase Kit を製品化し、2007年6月、(株)医学微生物学研究所から販売を開始した。(株)医学微生物学研究所では、mKG-N 末端側断片、mKG-C 末端側断片を検出するモノクローナル抗体を開発し、両抗体とも2007年11月、販売を開始した。Amalgaam(有)では、FRET ドナー用蛍光タンパク質単量体 Umikinoko-Green (mUkG)の販売を、2008年に開始した。

Multisite Gateway 法によるマルチ遺伝子発現クローンを染色体特定部位へ導入する技術は、再生医療・遺伝子治療分野の企業や研究機関、製薬企業や関連研究分野への貢献が期待できるため、インビトロジェン社との協力においてこの技術の提供を検討している。

ヒト完全長 cDNA ライブラリーは、製薬企業や大学等の研究機関における基礎的なバイオ研究から創薬開発まで広く活用できる。Human Gene & Protein Database (HGPD)の公開を開始し、製品評価技術基盤機構より、これらのヒトタンパク質発現リソースクローンを一般配布しているが、新たに開発したクローンも、公開・配布する予定である。

③タンパク質相互作用予測技術の開発

タンパク質間相互作用制御化合物のインシリコスクリーニングに特化した、タンパク質立体構造予測やタンパク質-タンパク質ドッキングシミュレーション、インシリコスクリーニング等の成熟した要素技術の効率的な統合化のノウハウそのものが実用化として期待できる。今後、より多くの民間企業との実施例を充実させることで、技術移転やインシリコ解析技術者の育成に貢献できると考えている。

④疾患関連遺伝子探索技術の開発(平成20年度で終了)

糖尿病関連遺伝子探索の成果である糖尿病感受性遺伝子に係る相互作用分子の同定結果については、参画している製薬企業が興味を持ち、実用化に向けた検討を始める予定である。

研究開発項目②「生物機能を制御する化合物等を探索・評価する技術の開発」

⑤化合物等の探索技術の開発

産総研および NITE によるインハウスライブラリー (157,019 サンプル) に加え、製薬系企業等 (188,274 サンプル、13社+1社団法人) 提供のライブラリーを含んだ合計 345,293 サンプルからなる世界最大級の天然物ライブラリーは、平成23年5月に設立した次世代天然物化学技術研究組合で管理されるようになり、アカデミアおよび民間企業を対象とした相互利用および普及利用を目的として、広く国内の様々なスクリーニングに適用可能となった。これにより、我が国の創薬が推進されることが期待される。

また、このプロジェクトで独自に得られた新規化合物については、化合物高機能化チームにおける誘導体展開も含め、詳細な生物活性を検討中である。産業上有用と期待される化合物については、動態、毒性などを考慮しながら改良を行い、参画している製薬企業への導出を検討する。

⑥化合物等の高機能化技術の開発

これまで合成が困難であったデオキシオリゴ糖連結法を開発し、アグリコンに直接デオキシ糖を導入するという高度な技術を開発した。非天然型アミノ酸、およびヒドロキシカルボン酸を含む環状ペプチドのライブラリー合成法を確立した。また、天然物をモチーフとした新規骨格化合物ライブラリー合成法を開発した。これらの化合物は化合物ライブラリーに登録し、様々なスクリーニングに利用されており、ヒットがあればフォーカストライブラリーを合成できる体制にある。また、分子プローブの作製技術についてはほぼ実用レベルにあり、課題解決型企業連携におけるタンパク質ネットワーク解析の成果に繋がっている。

⑦化合物等の評価技術の開発(平成 20 年度で終了)

臓器固定用 3 次元マイクロステージ及び画像安定化技術は、生体内イメージングにおいて重要な技術であり、将来事業化される可能性は高い。マイクロアレイによる化合物評価では、参画している製薬企業にて開発中の抗がん剤の効く・効かないを区別する遺伝子セットを同定し、その成果を企業に開示した。感受性評価によって治験対象者を絞り込むことが可能となり、大幅な治験コストの削減が期待できる。

<研究チーム相互連携による成果>

2)HSP47-コラーゲン相互作用阻害化合物の創製

HSP47 は、肝硬変・肺繊維症やケロイド治療のターゲットとして、米国では RNA 干渉剤が臨床研究の Phase III 試験にステップアップしている。一方、当研究開発で得られた HSP47 とコラーゲンとの相互作用を阻害する天然由来の化合物は分子量 500 を切る低分子であり、このよう低分子化合物がタンパク質の相互作用界面を制御できる可能性を示せた意義は大きく、今後ドラッグライクな化合物に構造最適化できれば、極めて有望な創薬リード化合物となる可能性がある。

3)TDP1 阻害剤のインシリコ解析に則した高度化

天然物の 10 倍以上強い細胞毒性を示した SP055 は、がん細胞パネル評価において十分に低い有効濃度で既存薬とは異なる増殖阻害作用を示す核酸ミメティクスとして、製薬企業の開発薬としてステージアップの検討を行っている。ベースとなる天然化合物の全合成が達成できれば、本プロジェクトの解析モデルを用いた天然化合物からの誘導体への展開を通じて、より強力な抗腫瘍活性を持つ化合物の創製が期待される。

4)Spiruchostatin をモチーフとする HDAC 阻害剤の創製

天然化合物に関しては、既以前臨床試験が終了し、今後、製薬企業での開発が進む予定である。本プロジェクトで創製した化合物は、臨床試験を行う化合物のバックアップとして、また、確立した合成法は、天然化合物の低コストな合成手段としての活用が期待される。

5)新規テロメラーゼ阻害剤の開発

テロメア選択的、非選択的 (myc プロモーターに作用) の 2 種類の化合物を得ているが、現在、国内をはじめ、フランス、アメリカ、スイス、シンガポールで詳細な活性試験を行っている。また、天然化合物 telomestatin が悪性グリオーマ由来のがん幹細胞に対して極めて有効であることが示され、アメリカのオハイオ大学で今後の開発を検討中である。天然化合物と逆立体を有する新たな合成誘導体には、より強力な抗がん幹細胞効果が期待されている。

6)タンパク質間相互作用を低分子化合物で制御する新戦略

従来までの「鍵と鍵穴」モデルに指南されるインシリコ戦略では、多様なタンパク質相互作用結合部を持つタンパク質間相互作用を制御する低分子ヒット化合物を同定することは難しい。本プロジェクトで開発したタンパク質相互作用様式分類に則したインシリコスクリーニング戦略そのものが、民間企業における実用化プロトコルとなりうる。さらに、標的となるタンパク質間相互作用様式に基づいて低分子化合物群を選定できれば、これはタンパク質間相互作用制御化合物のフォーカスライブラリーとなるため、新規かつ実用的な手法として民間企業等での活用が期待できる。

<個別研究開発>

1) 遺伝子レベルでの創薬ターゲット決定の効率化(EXPOC®マウス開発)

EXPOC®マウスによる疾患関連遺伝子探索では、EXPOC®マウスの表現型解析において特に顕著な表現型を呈した 6 つの因子を発見し、創薬ターゲットとしての有用性を評価する二次評価試験を実施。今後は、創薬研究⇒非臨床試験⇒臨床試験⇒新規メカニズムにもとづく医薬品開発に向けた取り組みを行う計画である。

2) 翻訳プログラミングに基づく統一的なスクリーニング系の構築(RAPID システム開発)

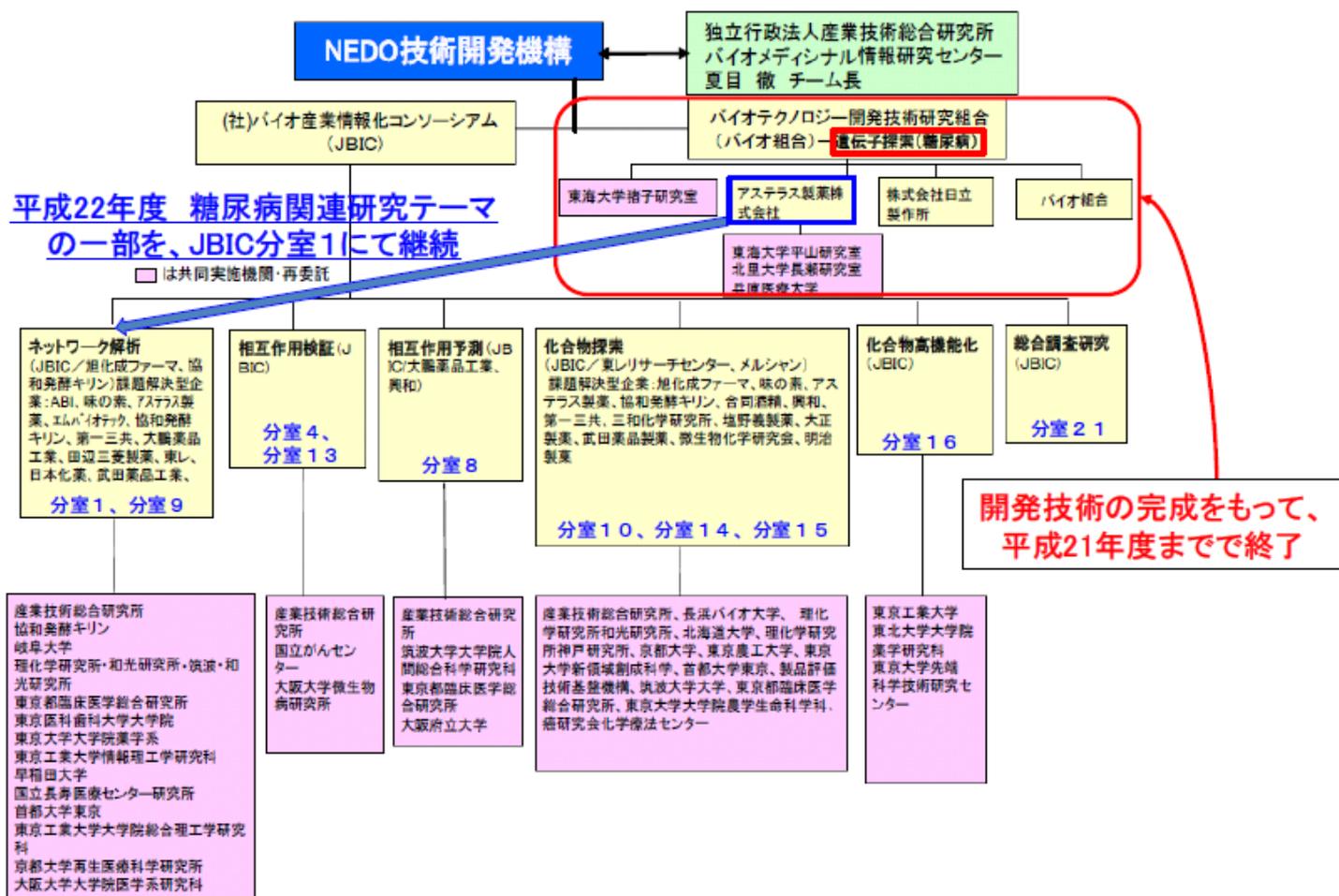
さらに、改変遺伝暗号翻訳環状ペプチド合成システム(RaPID)については、新規特殊ペプチド薬剤候補を迅速且つ確実に探索する技術として、PeptiDream 社(2006 年設立)に東大 TLO を通して排他的ライセンスが行われ、25 人の研究者を抱えるベンチャー企業に成長した。同社は本システムの改良を進め、RaPID・PD システムを確立した。課題解決型研究の参画企業 3 社の薬剤標的ではいずれも高活性の特殊ペプチドが見出され、そのうち 1 社とは既に継続研究契約が成立し、他の標的も含めた特殊ペプチド薬剤探索がスタートしている。また、同社は独自に国内大手製薬企業 2 社および海外大手製薬企業 4 社と契約を結び、特殊ペプチド薬剤探索を進めている。

	<p><b>バイオテクノロジー開発技術研究組合</b></p> <p>○マイクロサテライトマーカーを利用した疾患関連遺伝子探索技術により特定された疾患感受性遺伝子群の創薬価値抽出技術の開発</p> <p>新たなアプローチを取り入れた(独自の遺伝解析により見出した疾患感受性遺伝子群を基盤とした)、創薬ターゲットの抽出、ゲノム創薬手法の実用化をほぼ達成した。</p> <p>○siRNA ライブラリー等を用いた生物機能制御遺伝子の探索技術及び創薬標的検証技術の研究開発</p> <p>開発した「創薬標的探索の基本技術」は、アステラス、東海大学、北里大学、兵庫医療大学等にて、独自に或いは共同して各機関で事業化し活用する。発見された2つの「糖尿病標的蛋白質」に関しては、アステラスにて疾患構造や指向領域変化等も勘案しつつ、可能な限り自社テーマとして継続事業化検討を行う。</p> <p>○化合物又は相互作用を探索、評価する基盤技術の研究開発</p> <p>新規薬剤の効率的な開発に有効な装置ビジネス、受託解析ビジネスの展開を検討している。</p>	
V. 評価に関する事項	事前評価	
	中間評価以降	平成 20 年 7 月 24 日 中間評価実施
VI. 基本計画に関する事項	作成時期	平成 18 年 1 月制定
	変更履歴	平成 20 年 1 月、プロジェクトリーダー名を記載し改訂
		平成 20 年 7 月、イノベーションプログラム基本計画の制定により「(1)研究開発の目的」の記載を改訂
		平成 21 年 3 月、平成 20 年度中間評価を踏まえ、①情報共有徹底と連携強化のための主要テーマ毎にサブプロジェクトリーダーを配置したマネジメント体制の刷新、②集中と選択による実施テーマの統廃合及び③最終目標をより高次の目標へ変更により改訂。



「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発／  
化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」

全体の研究開発実施体制（平成21～22年度）



# 「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発／ 化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」(事後評価)

## 評価概要 (案)

### 1. 総論

#### 1) 総合評価

タンパク質間相互作用からの創薬標的探索と天然化合物ライブラリの組み合わせは新規でかつ挑戦的であり、それを実現するシステムを開発し、さらに実際にいくつかの創薬候補となるリード化合物を見つけたことは、創薬基盤の整備という観点から高く評価できる。また、世界最大級の天然化合物ライブラリを構築したことは大きな成果であり、そのライブラリの活用についてプロジェクト終了後も技術研究組合方式により産業への橋渡しを継続的な取組として企図している点は優れている。中間評価以前は総花的でまとまりがなかったが、中間評価以降は目標がより明確になりグループ間の連携もより密接になるなど、優れた展開になったと評価できる。また、連携する製薬企業の創薬支援となる基盤技術開発に徹したことで、産学官の役割分担が明確化された。

しかし、開発したタンパク質間相互作用同定システム、インシリコ・スクリーニング技術、高度化学合成技術が広く普及するかは現時点では不明であり、普及に向けての今後の取り組みに期待したい。また、天然化合物ライブラリについては今後、国内の企業や研究者が広く利用できる枠組みを整備して欲しい。

#### 2) 今後に対する提言

タンパク質間相互作用同定システム、世界最大級の天然物ライブラリ構築、インシリコ解析、高度な合成技術を組み合わせた方法論、等々の優れた成果が今後、大きく広がるには実施者の今後の頑張りと同時に、NEDOの働きも重要である。本プロジェクトで開発した技術やシステムを企業、大学、その他の研究機関に普及させるための枠組みを構築・整備することが望まれる。NEDOからも今後の戦略、プロジェクトの成果の利用価値、等について情報発信を行うべきである。本プロジェクトの研究開発成果を、対象患者が少なくして大手製薬企業等が手をつけにくい薬の開発にも繋げて欲しい。

天然化合物ライブラリに関しては、産学官を問わないオールジャパンへの供給が望まれる。各種創薬基盤に関しても、製薬・食品等の業界だけでなく、産学を問わず、幅広く提供して欲しい。また、他省庁の類似プロジェクトとの融合、連携を行い、枠組みを一新しつつ、プロジェクトを発展強化し、より創薬を意識した継続取組を望みたい。

本プロジェクトでは契約ビジネス部分がしっかりしており、それが成功に導いたのであろう。製薬産業は国プロに消極的であった場合もあるが、本プロジェクトをきっかけにして連携の枠組みが活発化することを望む。

## 2. 各論

### 1) 事業の位置付け・必要性について

NEDO が有する世界最高レベルのタンパク質相互作用解析技術を活用したタンパク質相互作用を標的とした創薬ターゲットを生み出す事業であり革新的である。タンパク質相互作用をターゲットとした創薬の実績はほとんどなく、難易度が高い分野として企業が容易には取り組めない事業であり、NEDO の事業として妥当である。また、日本のお家芸である天然化合物からの創薬シード創出は民間の製薬企業では効率が悪いと考えられ、撤退傾向にある中で、依然、天然化合物が有用な創薬シードであることから製薬企業の協力を得ながら、世界最大級の天然物ライブラリを構築し、天然化合物創薬の創出を目指す本プロジェクトは意義深い。

産業界を取り込み世界と戦える実績を上げており、開発した技術やシステムが本プロジェクト終了とともに無くなってしまわないよう、維持さらには改良していくことが望まれる。日本のライフサイエンスの遅れは著しく、アメリカに追い付くどころかアジアに追い抜かれつつある現在、省庁間の融合予算でのプロジェクトを行うほどの大きな動きが本来必要なことを認識すべきである。

### 2) 研究開発マネジメントについて

当初総花的であった研究内容が中間評価を受けて、研究開発目標、計画、実施体制をかなり見直した結果、引き締まったプロジェクトとなり、この点でマネジメントは適切に機能したと言える。また、プロジェクト終了後にも天然化合物ライブラリの活用について技術研究組合として産業への橋渡しを企図していることは優れた取組である。さらに、創薬ターゲットおよび疾患メカニズムの解明を目標として、タンパク質間相互作用に注目し、その制御を低分子に絞って検討したチャレンジ精神を評価する。安価な経口剤を安全に供給することを前提としたリード化合物創製に本プロジェクトはその一役を担ったと言える。

一方、産学官の役割分担は明確化され、多くの企業が研究に参画しており、企業を巻き込んだ応用研究部分をうまく切り離して実証化研究と独立させるマネジメントを行っているが、それらの企業にとってどのようなメリットがあったのか十分には分からない。もちろん、企業秘密や企業間の競争ということもあるので仕方がない面もあるが、企業の側からみた成果についてより多くの説

明が必要であった。

### 3) 研究開発成果について

中間評価において、基本計画の最終目標をより高次の目標へ変更し、最終的に、数値目標を含めて目標を達成したことは大きな成果である。高精度のタンパク質間相互作用同定技術、インシリコとの連携によるスクリーニング技術、天然化合物の合成技術の開発など新規で世界最高水準の技術を開発したことを、高く評価する。また、参加企業の協力により、世界最大級の天然化合物ライブラリが構築できたことも大きな成果である。これらは10年後の創薬を加速しているであろうことを期待させるものであり、また生命現象や病態解明の基礎研究の発展にも特筆すべき貢献を果たすものと考えられる。

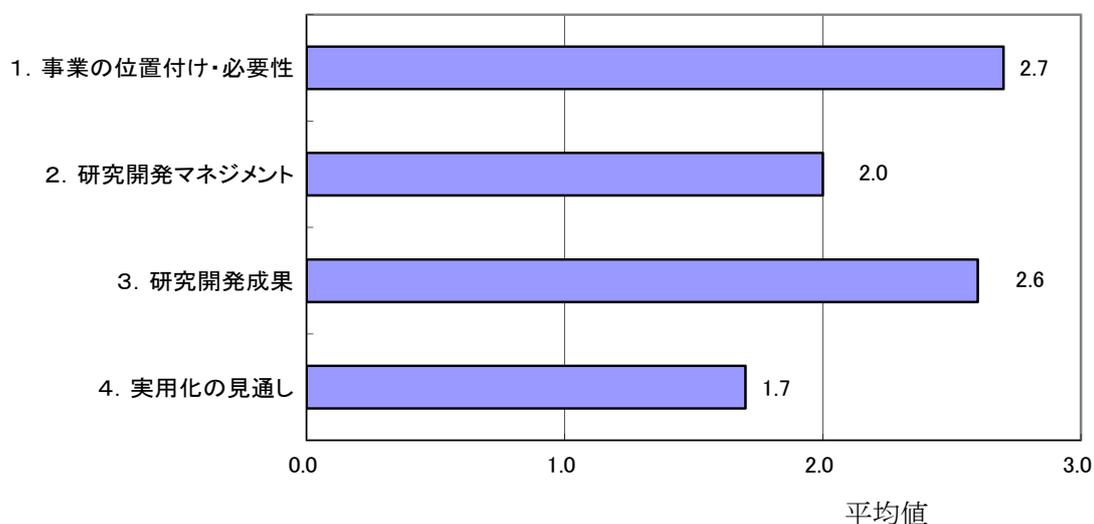
しかし、個別研究部分（EXPOC マウス開発及び RaPID システム開発）については、メインストリームと切り離して考えれば優れた成果を上げているものの、結果的にはプロジェクト全体の中で貢献していないことが残念である。

天然化合物ライブラリについては技術研究組合方式をとって継続性を図る努力をしているが、今後、国内の企業や、大学や公的機関の研究者も利用しやすい枠組みを構築して欲しい。

### 4) 実用化の見通しについて

タンパク質間相互作用同定による標的探索と天然化合物ライブラリの組み合わせが有効であることを示唆する結果を得たのは高く評価できる。また、インシリコ解析とコンビケム合成とを組み合わせ、効率的な誘導体展開を行えるシステムも、企業における合成展開に利用できるシステムであると考えられる。さらに、研究成果の多くはすぐに実用化に結びつくものではないが、基盤技術・システムの整備・確立という面からは見通しの良い成果が得られたと評価できる。これらの成果の意義は、今後更に活用されて検証されるべきである。今後の運用の一部は当面、技術研究組合方式を進めるとしても、人的確保・人材育成を含めて成果普及の将来計画を十分に検討してほしい。

## 評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	A	B	A	A	B	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.7	A	A	A	B	A	A	B	
2. 研究開発マネジメントについて	2.0	B	C	B	B	C	A	A	
3. 研究開発成果について	2.6	A	B	A	B	A	A	B	
4. 実用化の見通しについて	1.7	C	B	B	C	B	B	B	

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

### 〈判定基準〉

1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D