

「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発/
モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発/
細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」

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）	14
評点結果	23

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
「細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」（事後評価）

分科会委員名簿

(平成22年11月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	つじもと とうぞう 辻本 豪三*	京都大学 大学院薬学研究科 創薬科学専攻 ゲノム創薬 科学分野 教授
分科会長 代理	あきやま てつ 秋山 徹*	東京大学 分子細胞生物学研究所 所長 教授
委員	くらた ひろゆき 倉田 博之	九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命情報工学研究系 教授
	たみや えいいち 民谷 栄一*	大阪大学 大学院工学研究科 精密科学・応用物理学専攻 教授
	ながの けいじ 永野 恵嗣	株式会社 スリー・ディー・マトリックス 代表取締役会長
	まつだ ひでお 松田 秀雄*	大阪大学 大学院情報科学研究科 バイオ情報工学専攻 教授
	みずぐち ひろゆき 水口 裕之*	大阪大学大学院 薬学研究科 分子生物学分野 教授、 独立行政法人 医薬基盤研究所 創薬基盤的研究部 肝 細胞制御プロジェクト チーフプロジェクトリーダー

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：①京都大学 化学研究所 バイオインフォマティクスセンター、②東京大学大学院工学系研究科、同大学院新領域創成科学研究科、③大阪大学大学院 基礎工学研究科）NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成22年7月1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

	最終更新日	2010年7月22日	
プログラム(又は施索)名	健康安心イノベーションプログラム		
プロジェクト名	細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発	プロジェクト番号	P05009
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部/上村研一 (平成21年1月～現在) バイオテクノロジー・医療技術開発部/残間雅秋 バイオテクノロジー・医療技術開発部/吉田光宏		
0. 事業の概要	本プロジェクトでは、人体の組織や疾病等の様々なモデル細胞株を創製するための技術開発を行うとともに、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから遺伝子ネットワークを解析する細胞アレイ技術を確立し、疾患関連遺伝子等、特定の創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールを開発する。		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>本研究開発は、遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造解析等を行うとともに、それらの研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に利用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等により、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。</p> <p>具体的には、本研究開発は、NEDOプロジェクト(Focus21)によって開発された国産技術であるトランスフェクションアレイ(TFA)技術を応用しつつ、さらに細胞、遺伝子、情報処理などにかかわる諸技術を統合して開発することによって、創薬ターゲット探索の精度・速度を向上させ、創薬プロセスの技術革新を図るものである。社会的にも関心の高い「がん」、特に「乳がん」を重点対象とし、アポトーシス誘導、血管新生阻害、転移・浸潤抑制、増殖抑制、薬剤感受性などの作用をもたらすネットワークや化合物を系統的に解析し、効果的で副作用のない薬剤開発を可能にする手法の確立を目指す。</p>		

II. 研究開発マネジメントについて

事業の目標	<p>(1) 最終目標（平成 21 年度末） 細胞応答の時間的な変動解析を通じて有望な創薬ターゲット遺伝子を高効率に絞り込む技術確立するとともに、当該技術を利用して、創薬ターゲット遺伝子を同定する。</p> <p>(2) 中間目標（平成 19 年度末） 細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポーター等を導入する技術及び得られる細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。</p>						
事業の計画内容	主な実施事項	H17fy	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	
	細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発	→	→	→	→	→	
	リン酸化アレイを用いた遺伝子機能解析技術の開	→	→	→			
	タンパク質導入法ならびに定量リン酸化プロテオーム解析による細	→	→	→			
	成果とりまとめ			→		→	
開発予算 (単位：百万円) 契約種類：委託	会計・勘定	H17fy	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	総額
	一般会計	306	431	319	246	249	1,551
	加速予算 (成果普及費を含む)			47			47
	総予算額	306	431	366	246	249	1,598
開発体制	経産省担当 原課	製造産業局 生物化学産業課					
	プロジェクトリーダー	東京大学大学院薬学系研究科教授 杉山雄一					
	サブリーダー	東京大学大学院工学系研究科教授（～H22/3） 大阪大学大学院基礎工学研究科教授（H21/4～） 三宅 淳					
	委託先	<p>H17～21 年度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(独)産業技術研究所 ・(財)癌研究会 ・協和発酵キリン(株) 					

		<ul style="list-style-type: none"> ・(株)カネボウ化粧品 ・(財)バイオインダストリー協会 <ul style="list-style-type: none"> <再委託>京都大学、山口大学 <共同実施>東京大学 <p>H17～19年度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アステラス製薬(株) ・エーザイ(株) <ul style="list-style-type: none"> <共同実施>岡山大学
<p>情勢変化への対応</p>	<p>当該プロジェクト発足時には、細胞をめぐるパスウェイデータベースやその利用技術の開発は世界のポストゲノム研究の重要な課題として認識される機運にあり、各国で研究が開始されていた。例えば、米国では AfCS 研究所のシグナリングゲートウェイ、MIT のネットワークバイオロジー、NIH の ENCODE、スクリプス研究所のファンクショナルゲノミクスなどのプロジェクトが推進されている。カナダではサイバーセル、フランスでは GPCR プロジェクト、ドイツでは Mitochek プロジェクトなどである。ゲノム解析に見られた国際競争は、細胞にも持ち込まれ、ハイスループットスクリーニング (HTS) に代表される網羅的な解析手法が有用と考えられた状況であった。単純な現象の解析や繰り返し操作によって解析精度が深まるような容易な対象であれば多数検体に対する HTS は有力であった。</p> <p>しかしながら、数年を経て HTS・網羅的手法の限界も明らかになってきた。想定される分子相関などの論理構造が簡単なものであり（例えば、細胞死あるいは特定機能の活性化など）、解析に用いる判定方法に分岐・相互変化・曖昧性などがない場合には有用である。これに対し、パスウェイが複雑に相互関連した構造を有する場合、その解析は単純な HTS 技術の対象になりにくいことが、プロジェクトの進展と共に認識されるようになってきた。生物学的に重要な細胞機能；分化増殖、がん化などが、限られた数の遺伝子やタンパク質で支配されているとは考えられず、それら分子の相関や制御にかかわる論理構造が単純なものとは想定し難い。</p> <p>世界的にも当該時期には、重要な生命現象について、検体数を少なくしても深く解析することが必要なことが、認識されるようになってきた。即ち、ハイコンテンツアナリシスという言葉に代表されるような「精密解析」の重要性が増した。この種の方法では、対象となる細胞も平均的に扱うのではなく、精度を高めるために一細胞を対象とすること、細胞の変化や分子間相関関係について、時間的変動を解析することによって分岐や回帰など</p>	

	<p>も包含する多次元構造を把握する方法が求められるに至ったのである。以来この流れは定着しており、Single cell analysis workshop(SCAW)などをはじめとし細胞解析の方法開発が盛んに行われ、その遺伝子発現や形態の経時的な変化、力学、電気化学的な測定を行う手法の開発が進みつつある。</p> <p>上述のような変遷に対して本プロジェクトでは中期以降は一細胞時系列解析に焦点を当て、その要素技術開発としてパスウェイ解析のための時系列解析技術の開発、パスウェイ解析の評価方法を確立すること、およびそれを元にパスウェイに干渉する標的を調べる方法の確立等に注力し様々な要素技術の開発に成功した。</p> <p>その結果、具体的な要素技術として既存細胞株と臨床分離組織由来の培養細胞を比較し評価する技術を開発し、乳がんに対する抗がん剤の候補遺伝子を見いだした。細胞操作技術として、低侵襲で細胞に物理的かつ確実に遺伝子を導入するデバイス（電界集束型エレクトロポレーション）を開発した。パスウェイの評価技術として、経時的に撮像した細胞の微弱蛍光を捕え細胞を識別、数値化し、得られた数値を用いて遺伝子の相互作用の強さおよびその安定性等を評価する技術を開発した。即ちソフトウェア「超微蛍光レポータ遺伝子画像解析システム」・「細胞アレイによる主要パス高精度同定システム」を開発した。細胞を測定するために時系列局所細胞モニタリング装置を製作し、データの運用では 200TB のストレージを含むデータ処理システムを構築し解析を行った。細胞の制御方法として遺伝子を時間的に制御する方法および遺伝子発現の位相を揃える技術を開発した。また、実際の創薬への応用を目指し、よく用いられる抗がん剤（パクリタキセル）を例として、パスウェイ全体の制御による新薬探索のための方法開発を進めた。パスウェイ解析によりテーラーメイド医療を実現するための患者の分類をより精密に行なうことが可能となった。症状の分類のために新規細胞株を樹立した。医薬品以外の分野への応用として、機能性化粧品の開発を行い、本技術の有用性を示した。解析対象を遺伝子発現の時間変化だけでなく、細胞の浸潤転移の測定のために浸潤転移計測セルアレイを開発した。</p>
<p>中間評価結果への対応</p>	<p><主な指摘と対応></p> <ul style="list-style-type: none"> ・総合評価 <p>【指摘】ゲノム創薬の最も困難な点に関して非常に挑戦的な試みを行い、細胞ベースでの時間分解能を持った発現制御・計測技術を確立しようとする事は、今後の創薬研究のトレンドを作るものとして高く評価できる。</p>

プロジェクトは、全体的に順調に進行しているものの、国際情勢およびユーザー意見を踏まえて、実用化に向けた課題と出口イメージのさらなる明確化と目標の見直しが望まれる。

【対応】プロジェクト後期に開発した要素技術は測定・解析システムを含めて実用化、あるいは実用化レベルに達しており実用化に向けた技術的な問題点は解決されたと判断できる。

・ 今後に対する提言

【指摘】細胞の「発現」状態を制御する基礎技術は、今後の細胞ベースの研究での基盤となりうることから、さらに細胞ベースでの実時間「機能」解析技術との組み合わせによる「発現&機能」解析を行う研究開発の拡大が望ましい。また、技術要素を抽出して、より簡易な系として創薬現場で使いこなせる技術にまとめることも重要である。

【対応】光の照射によって簡易に遺伝子の発現制御が可能となっている。今後の研究によってより簡易な技術として発展していくことが期待される。

【指摘】今後、本プロジェクト成果の実用化に向けて、テーマ間のより一層の相互連携が望まれる。

【対応】プロジェクト後期に注力した一細胞時系列測定の要素技術開発では実験系（東大）と解析系（CBRC）が強く連携した結果として測定から解析まで一括した要素技術開発が行われた。

・ 研究開発マネジメントについて

【指摘】創薬の現状に照らして、開発目標、開発計画は、概ね妥当であり、良好な研究開発マネジメントが行われている。一方で、具体的、定量的な開発目標が必ずしも明確でない部分もあり、海外との比較や創薬メーカー等のユーザー意見を踏まえて、目標をさらに明確化し、必要に応じてチーム構成の見直しを検討することが望まれる。

【対応】世界情勢がハイスループットからハイコンテンツに主流が移りつつあることと、プロジェクト内の一細胞計測の重要性から注力する分野を一細胞時系列に移し、基本的な要素技術開発がなされたことでマネジメントが成功裏に行われたと判断できる。また、要素技術を用いたパスイ解析によってパクリタキセルの感受性を増感させるパスイの同定の可能性を示したことにより、プロジェクトの目標である創薬基盤技術の開発がなされたと判断できる。

	<p>・ 研究開発成果について</p> <p>【指摘】本技術はアレイ化されており、経時変化も一目瞭然で、薬剤効果の評価系として、良い技術開発である。siRNA の医療応用が期待される中、その貢献は大きいと評価できる。また、研究の業績は、多くの論文にまとめられている。しかし、どのようにすればユーザーが普遍的に使ってくれる技術となるのか、という観点での議論をする必要がある。</p> <p>【対応】プロジェクト後期は一細胞時系列解析に注力することによって、対象となる細胞や実験条件を調整することおよび計測のためのソフトウェアの開発を行うことによってばらつきも含めた評価ができるようになった。今後は更にデータを積み重ねることによって信頼性が増すと考えられる。</p>	
評価に関する事項	中間評価	平成 19 年度 中間評価実施
	事後評価	平成 22 年度 事後評価実施
Ⅲ. 研究開発成果について	<p>細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発</p> <p>これまでのゲノム創薬においてはハイスループットスクリーニング (HTS) による効率化が検討されてきた。しかし、現在のゲノム創薬の状態をみると、欧米のメガファーマにおいても巨費を投じたにも関わらず、上市された薬剤は未だ少数に留まり、その開発の難しさはさらに増している状況である。HTS を用いた疾患に決定的な遺伝子の同定により新薬を開発することだけでは創薬効率の向上は期待し難い可能性がある。また、単剤の限界を考慮する必要がある。遺伝子は疾病の重要な要因の一つだが、単一遺伝子が原因となる場合以外に遺伝子群および、その時間的な流れ (パスウェイ) 全体が要因となる可能性が示唆されている。パスウェイを構成する遺伝子、薬剤によるパスウェイの変化の明瞭化がゲノム創薬の基盤確立に極めて重要な要素となる方向性が示されていると思われる。この観測には精緻な計測技術と遺伝子・細胞の制御を必要とする。また、細胞操作として再現性のある物理的・機械的な手法を用い、細胞種によらず細胞状態の再現が重要である。更に細胞状態を変化させる操作 (生理活性物質や刺激等) を用いない計測方法が望まれる。パスウェイを重視する方法は創薬の効率的な探索に新たな方法を開くものであり、波及効果として、既存薬の標的パスウェイに対して別の既存薬の併用による薬効の強化にも利用可能と考えられる。</p>	

	<p>本プロジェクトの研究開発目的は、パスウェイ解析のための時系列解析技術の開発、パスウェイ解析の評価方法を確立することおよびそれを元にパスウェイに干渉する標的を調べる方法を確立することである。当該方法は欧米との競合可能な領域と考えられ、経産省／NEDO プロジェクトとして意味があると考えられる。</p> <p>本プロジェクトでは上記問題を解決する要素技術の開発により、既存創薬に新たな領域を創出することを試みた。要素技術として既存細胞株と臨床分離組織由来の培養細胞を比較し適切性を評価する技術を開発し、乳がんに対する抗がん剤の候補遺伝子を見いだした。次に細胞操作技術として、低侵襲で細胞に物理的かつ確実に遺伝子を導入するデバイス（電界集束型エレクトロポレーション）を開発した。パスウェイの評価技術として、経時的に撮像した細胞の微弱蛍光を捕え細胞を識別、数値化し、得られた数値を用いて遺伝子の相互作用の強さおよびその安定性等を評価する技術を開発した。即ちソフトウェア「超微蛍光レポート遺伝子画像解析システム」・「主要パス高精度同定システム」を開発した。細胞を測定するために時系列局所細胞モニタリング装置を製作し、データの運用では 200TB のストレージを含むデータ処理システムを構築し解析を行った。細胞の制御方法として遺伝子を時間的に制御する方法および遺伝子発現の位相を揃える技術を開発した。また、実際の創薬への応用を目指し、よく用いられる抗がん剤（パクリタキセル）を例として、パスウェイ全体の制御による新薬探索のための方法開発を進めた。パスウェイ解析によりテーラーメイド医療を実現するための患者の分類をより精密に行なうことが可能となった。症状の分類のために新規細胞株を樹立した。医薬品以外の分野への応用として、機能性化粧品の開発を行い、本技術の有用性を示した。解析対象を遺伝子発現の時間変化だけでなく、細胞の浸潤転移の測定のために浸潤転移計測セルアレイを開発した。</p> <p>これらの要素技術開発が成功裏に行われたことで、既存の創薬領域とは異なる新たな創薬領域が創出されるものと思われる。今後、継続して汎用化、応用化の研究が続けられることを期待する。</p>	
	投稿論文	206 件
	特許	4 件
	学会発表、講演	280 件
IV. 実用化、事業化の見通しにつ	細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発	

いて

1. 産業技術総合研究所 CBRC

1) 「超微蛍光レポータ遺伝子画像解析システム」

微弱蛍光細胞時系列画像データの数値化ソフトウェア。多重閾値の設定等の微弱蛍光補足アルゴリズムは新規であり、計測機器付属のソフトウェアと組み合わせた販売が可能である。

2) 「細胞アレイによる主要パス高精度同定システム」

数値化を含む主要パスの定性的同定を実装したソフトウェア。数理解析に不案内な利用者の利便性を考慮して、KNIMEによって可視化と各解析段階のコンパートメント化を実現した。これにより、利用者は複雑な解析を、可視化された手続きに沿って容易に実行できる。これらのソフトウェアは、コンピュータのOSに依存せず通常のPCに実装可能であり、提供が容易である。また、動態解析ソフトウェアは、採用した既存技術の一つであるDifferential Eliminationが実装されているMapleソフトへの組み込みを計画している。

2. 産業技術総合研究所 RICE (臨海)

1) がん運動性機能検出デバイス (細胞運動性評価チップ)

実用化を目指し、企業および大学との共同研究を進めている。本技術は、がん転移に関わる創薬ターゲット探索、あるいはリード化合物の評価等への応用が期待できる。

3. 産業技術総合研究所 RICE (つくば)

1) アシュワガンダを使用した抗がん剤および健康食品

(がん細胞の選択的壊死を誘導する) アシュワガンダ抽出物について企業と共同研究を計画している。

2) モーターリン染色をリポーターとした抗がん siRNA スクリーニング
基礎研究段階であるが、抗がん遺伝子探索法として有用である。

3) (がん細胞の薬剤耐性に関与する) BST2 タンパク質：
基礎研究段階であるが、様々な応用が考えられる。

4. 癌研究会、協和発酵キリン

1) 次世代の抗がん剤治療予測システム

本研究で検証された手法を用いて、薬効発現機序に関わる遺伝子群を用いた、精度の高い治療効果予測システムの確立が可能となった。また、この診断システムは、同種の機序を有する新薬の臨床開発においては、効果が期待される患者の選択を通して、より効率的な臨床試験の遂行に有用

	<p>である。</p> <p>2) (既存抗がん剤を中心にした他剤併用に関する) がん治療、抗がん剤創製の新アプローチ</p> <p>がん治療における他剤併用の可能性を、臨床試験することなく予測するシステムを開発し、今後のがん治療、抗がん剤創製に新しいアプローチを提供できると思われる。</p> <p>5. カネボウ化粧品</p> <p>1) 機能性化粧品</p> <p>同定した紫外線感受性遺伝子について、その発現に影響する化粧品素材を探索し、紫外線障害を防御する化粧品の開発を目指す。また、研究過程で得られた種々の遺伝子について化粧品開発への利用を検討する。</p> <p>6. 東京大学 三宅研</p> <p>1) 遺伝子発現解析技術 (遺伝子発現の開始に関する評価技術)</p> <p>汎用技術になると思われる。ただし、知財権は取得しなかった。</p> <p>2) (本事業において製作した装置・システム)</p> <p>①時系列局所モニタリング装置: 本事業において数台の生細胞観察装置を使用した結果、改善すべき課題 (画像解像度、時間分解能、装置の頑健性) が明らかになったので、改良装置を製作した。本装置は横河電機より製品化された (商品名: CellVoyager)。</p> <p>②時系列データ格納用ストレージ (大量の細胞画像保存用): 本体は市販品であるが、容量が大きいため運用に懸念があった。しかし、順調に稼動し、その有用性が確認された。</p> <p>7. 東京大学 長棟研、鷺津研</p> <p>1) がん浸潤能検出デバイス (がん細胞の浸潤を指標とした評価チップ)</p> <p>実用化できる段階にあるが、企業との提携は未定。</p> <p>2) (オンチップ) エレクトロポレーション技術</p> <p>実用化できる段階にあるが、企業との提携は未定。</p> <p>8. 京都大学</p> <p>1) 「ネットワーク補完」ソフトウェア技術</p> <p>本研究において開発したネットワーク補完の概念や方法論は、新規性と実用性を備えている。現在、さらなる改良法を開発中であり、有効性が確認できれば、web サーバー等を用いて公開する予定である。その結果</p>
--	--

	<p>として様々なネットワークの解析や推定に有効に活用できる可能性がある。</p> <p>9. 山口大学</p> <p>1) 染色体コピー数の解析の過程で見出した遺伝子 A 治療法に限られる triple-negative 乳がんへの応用が期待される。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成17年3月 作成
	変更履歴	平成18年2月改訂（最終目標、中間目標の具体化のため改訂） 平成20年7月改訂（イノベーションプログラム基本計画の制定により、 「研究開発の目的」の記載を改訂）

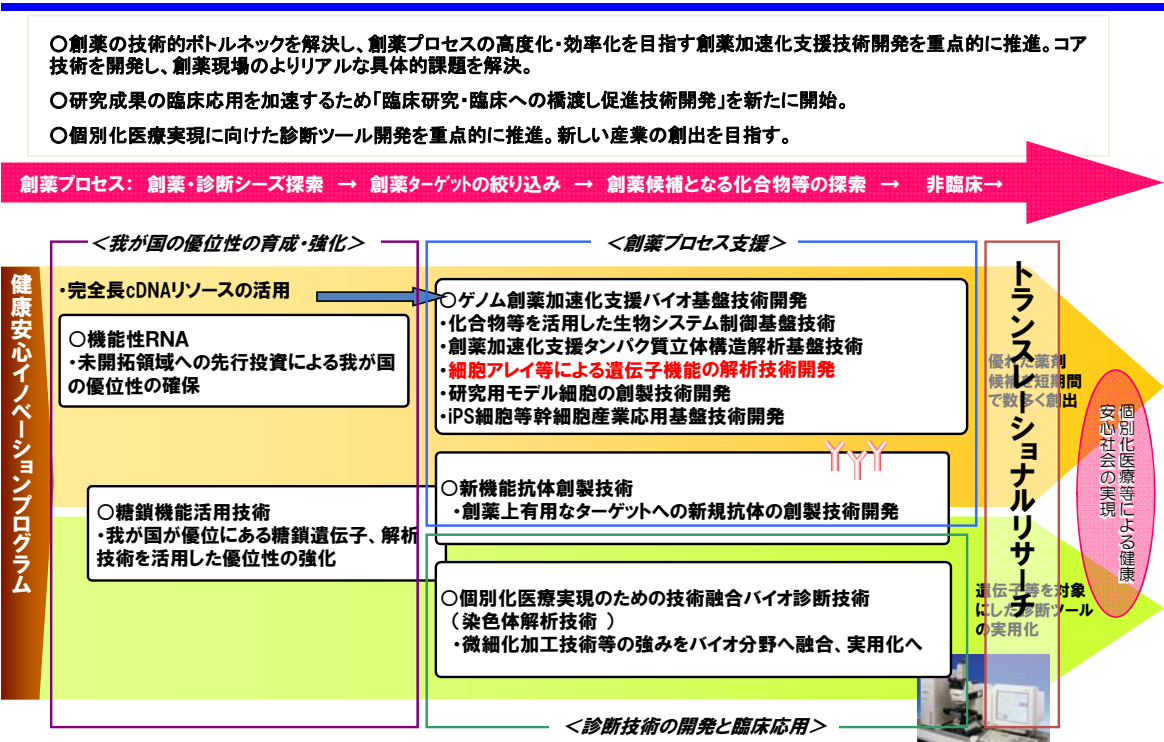
技術分野全体での位置づけ

(分科会資料6-1より抜粋)

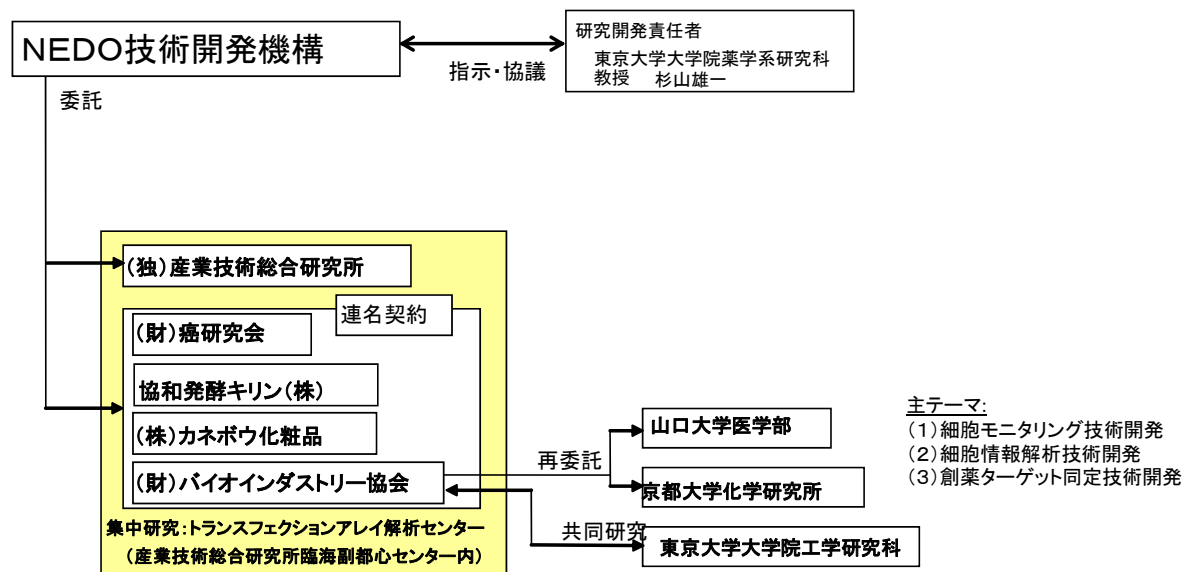
I. 事業の位置付け・必要性について

健康安心イノベーションプログラムにおける位置付け

公開



研究開発体制(～平成21年度)



「細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」（事後評価）

評価概要（案）

1. 総論

1) 総合評価

健康安心プログラム達成を目指したセルアレイを中心とする本技術開発は、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療また抗体・核酸医薬開発等に広く知見を与える事が期待できるとともに、我が国の創薬力、国際競争力の向上に大いに資する事業であり、NEDOの事業として妥当である。創薬に関する高い見識と豊富な情報を有するプロジェクトリーダーを中心として良好な研究開発マネジメントが行われた。その結果、独自技術であるセルアレイ技術を核として、近年のゲノム創薬の最も重要な病態パスウェイ情報取得に関して非常に有効な方法論を確立し、時間分解能を持った病態、薬効パスウェイ解析をウェットとドライ生物学技術を融合させて可能にしたことは、今後の創薬研究を加速するものとして高く評価できる。さらに、実用化イメージは明確であり、今後、本技術がより簡便に創薬支援技術として製薬メーカーなどで実用化されれば、我が国の創薬レベルの向上、国際競争力の向上にも繋がると期待できる。

しかしながら、本プロジェクトでの特許件数は少ない。また、知財戦略に欠けていた。バイオ事業の実現化には、特許戦略は必須のものである。プロジェクト全体の知財戦略に関してNEDOによるサポートが望まれる。

2) 今後に対する提言

本事業では様々な魅力的で有用な技術が開発されたが、この成果を可能な限り各方面に周知、また公開するとともに、広く共同研究を展開してわが国の創薬力向上に繋がることを期待する。そのために、関連する学会でのワークショップの企画等を通じて研究の成果をより広く発信し、事業推進者間での連携研究にとどまらず、広く諸分野の研究者に開発された技術を知らしめ、共同研究として実際に使用してもらうことにより、いろいろな分野の研究者に実際に使用してもらい、相互のやりとりを通してさらに改良していくプロセスが重要である。また、機能的食品など単一ではなく複合的な効果の解析が必要な分野も展開可能であろう。創薬以外の分野に関しても応用が期待出来る。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

健康安心プログラム達成を目指したセルアレイを中心とする本技術開発は、創薬の開発効率の向上、動物実験の削減等の問題を解決する基盤的かつ汎用的技術開発であり、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療また抗体・核酸医薬開発等に広く知見を与える事が期待できるとともに、我が国の創薬力、国際競争力の向上に大いに資する事業である。特に、新規な細胞デバイスの開発やパスウェイ解析などの新機軸をめざした、基礎と応用、ドライとウェットが緊密に連携をとり医療の革新をめざす斬新な事業で、民間・大学研究室だけでは取り組むことが難しく、NEDOの事業として妥当であった。また、アレイ解析後の機能解析法（遺伝子絞り込み法）に関しては、現在現場が最も困っている課題に焦点を絞った適切な研究テーマである。

2) 研究開発マネジメントについて

わが国のゲノム創薬基盤技術開発として、その開発目標、開発計画は、ゲノム創薬の研究開発効率を上げるための戦略的な目標が設定されており、妥当であったと判断する。また、大学、企業、研究機関、病院から異なる分野の専門家が集まった研究開発実施の事業体制も妥当であり、創薬に関する高い見識と豊富な情報を有するプロジェクトリーダーを中心として良好な研究開発マネジメントが行われ、実施者間の連携が十分に行われるように工夫された。さらに、情勢変化に対応し、迅速にテーマの修正を行ったことも高く評価される。

バイオ事業の実現化には特許戦略は必須のものである。しかし、本プロジェクトは知財戦略に欠けていた。プロジェクト全体の知財戦略に関してNEDOによるサポートが望まれる。

3) 研究開発成果について

プロジェクト全体は順調に進行しており、意欲的なテーマにドライとウェットの研究者が連携して取り組み、高い水準の優れた成果をあげており高く評価出来る。特に、デバイス関連技術開発（細胞アレイによるがん浸潤・転移能検出デバイス、癌細胞運動性評価チップ）は世界的に見ても十分に高い水準の成果を上げた。今後、この分野でさらに完成度を高め、世界的にリーダーシップを取り、日本のバイオインダストリーの優れたインフラにして欲しい。また、遺伝子導入技術、時系列測定技術、パスウェイ解析技術などは国際的にみても新規性と有用性の高い技術であり、世界最高水準にあると考えられる。

しかしながら、論文発表などの成果に比して特許申請が少ない。大学での知財の状況も考慮して、NEDOなどが支援できないかの検討も必要である。また、

一般に向けての情報発信が不十分であった。研究成果を一般の研究者が利用できるように、実験プロトコルの書籍化やHPの充実などとともに、セルアレイ装置とそのソフトウェアを安価に提供して欲しい。

4) 実用化の見通しについて

一体型の製品という意味での実用化が難しいテーマも一部あるが、全体として日本の創薬基盤・支援技術のレベル向上の面で実用化が拡大すると期待できる。また、装置開発から機能評価までの一貫した取り組みは技術開発、人材育成にも寄与していると評価できる。特に、パスウェイ開発技術の一部は、世界的に使われている汎用数式処理パッケージソフトで採用される予定であることや、開発された技術を活用した創薬等への応用研究が数多く成されていることから、成果の実用化イメージ・出口イメージは妥当である。得られた成果は、さらに研究を積み重ね、関連研究領域に適用されることにより大きな影響を及ぼすものと期待される。

しかしながら、ユーザーが普遍的に使える技術とするための計測機器開発が予定期間内に完成度が高い状況まで至らなかった点は残念である。また商品化に際しては、計測の信頼性（ばらつきの問題）などについて十分に検討すべきである。

個別テーマに関する評価

	成果に関する評価	実用化の見通しに関する評価	今後に対する提言
デバイス・ハイスループット関連技術開発	トランスフェクションアレイ技術開発を我国の独自基盤技術として創薬および生命科学分野の研究のレベルアップ、国際競争力の向上につながる事業としては高く評価できる。特に、浮遊系細胞、接着系細胞を固定する技術を開発し、細胞の種類を選ばずに低侵襲的に遺伝子導入できる新規技術を開発したことは世界最高水準の成果が得られていると判断できる。また、遺伝子発現・抑制の同期化技術は極めて魅力的な研究で、蛍光タンパク質発現のダイナミクスを同期化する技術の開発は、時系列解析を行うために非常に大切である。さらに、セルアレイによるがん浸潤・転移能検出デバイス、癌細胞運動性評	セルアレイの基礎的要素技術として、実用化イメージは具体的であり、得られた細胞デバイスの要素技術は、実用化技術として十分に寄与すると期待できる。特に、癌細胞運動性評価チップ、浸潤性評価チップは実用化に近い域に達している。また、がん細胞の運動性を一細胞ごとに解析できる技術や、細胞の種類を選ばない低侵襲かつ高効率の遺伝子導入デバイスの開発など、実用性と有用性の高い技術が開発されている点が高く評価できる。技術が完成すれば、世界中で多くの研究者が利用するものとなり、関連分野への波及効果も大きく、人材育成を促進すると考える。本分野は、日本が得意とし、リーダーシ	今後、開発されたデバイス関連技術について、効率を改善や精度、再現性を高めること、さらにいろいろな細胞、系に適用して実績を積み、汎用性をより深く調査することが望まれる。また、医学生物学分野の研究者に積極的に宣伝して、研究成果の認知度を上げ、また技術の普及に努めて、波及効果を高める努力が求められる。単に知識の積み重ねにとどまらず、創薬の現場で用いられる有効性のある技術として確立、実証されることが望まれる。究極、既知のパスウェイを確認することよりも、新規のパスウェイの発見や、実際に創薬へ繋がった成功例を出すことが最重要であろう。 これらが達成されれば、「健康

	<p>価チップは、実用化に近い域に達しており、RNAiを用いた大規模スクリーニングなどへの応用が大いに期待される。</p> <p>しかしながら、研究の成果が特許などの知財へと十分に反映されておらず、なお一層の工夫、努力が欲しかった。また、プロジェクトの成果を幅広く研究者や一般に発表しプロモーションする場を持つなどの、研究成果の宣伝が足りなかった。トランスフェクションアレイ技術開発は、一部他省庁等の国家プロジェクトなどでも実施されている。お互いの情報交換を行い、認知度を高める工夫が欲しい。</p>	<p>チップを取れるものであり、積極的に優位性をとっていくべきである。</p> <p>今後実用化されるためには、遺伝子導入効率の改善等、個々の技術を飛躍的に高め、さらにいろいろな細胞、系に適用して実績を積む必要がある。また、タンパク質の時系列データはどの程度まで同期化できるかを明確にし、情報解析にできるだけ精度の高いデータを供給することが重要である。一方、広く製薬企業等でこの開発技術が用いられるには、より具体的なシステムのスタンダードマニュアル化、パッケージ化が必須と考える。</p>	<p>「安心プログラム」のテーラーメイド医療、予防医療、再生医療に重要な知見を与える事が期待できる。また、細胞ネットワーク解析のためのウェット技術として、その開発は世界でまだ実現されていない細胞レベルでのパスウェイ創薬を可能とする技術として大変興味深い。</p>
--	--	--	---

<p>時系列測定技術開発</p>	<p>生きた細胞での遺伝子発現を高い時間分解能で計測できる時系列測定技術と、それにより得られた計測データからパスウェイを動的かつ定量的に解析できるネットワーク動態解析技術を開発した。分子生物学的観点から「細胞」の機能変化についての計算機予測としては目標値を十分にクリアしており、国際的にも類のない独創的な成果である点が高く評価できる。特に、微分方程式を代数方程式に変換して、時系列の幾何学的特徴を考慮する最適化モデルとしたことは、画期的方法である。微弱な蛍光の時系列計測イメージングに技術開発と活性化パスウェイの定量解析のためのネットワーク技術を連携させ、リン酸化カスケードなどの創薬ターゲットへと展開した成果は大きい。また、ウェットとドライが上手くかみ合った成</p>	<p>実用化イメージは明確であり、ネットワーク動態解析技術の基盤部分である数理モデリング手法が世界的に使われている汎用数式処理パッケージソフト(MAPLE)に組み込まれる予定であるなど、既に具体的な出口に至っている。また、当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果も生じている。今後、日本のソフトウェアに組み込まれるようにしていただきたい。</p>	<p>具体的なウェット実験へのフィードバックに本当の意味で支援になっていない点の原因を明らかにするとともに、真に細胞ネットワークをシミュレーションできるものにして欲しい。また様々な分野の研究に適用し、パスウェイの事例をさらに増やすなど当該技術の活用事例を増やし、より汎用的な細胞内ネットワーク解析ツールとしての実証を期待する。そして、研究者間で相互に情報をやりとりすることによりさらに改良し、多様な細胞機能のアウトプットに対応できる、インテリジェントなシステム構築を期待する。さらに、セミナー等を通じて、プロジェクトの成果を広く紹介し、一般研究者がどのようにこの技術を活用すればよいかを明確にして欲しい。</p>
------------------	---	--	--

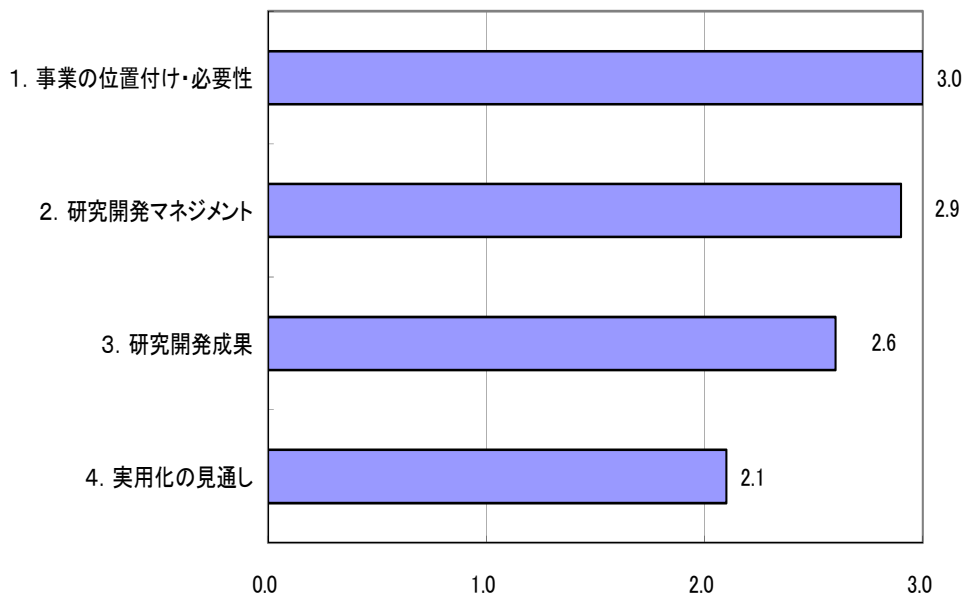
	<p>果を具体的に海外ソフトに組み込まれる予定であることは高く評価できる。</p> <p>今後、具体的なウェット実験へのフィードバックに本当の意味で支援になっていない点の原因を明らかにするとともに、真に細胞ネットワークをシミュレーションできるものにして欲しい。また、GMA（質量作用則）のようなべき乗を含む微分方程式に適用できると一層有用である。</p> <p>一方、一般に向けての情報発信については不十分であった。研究成果を一般の研究者が利用できるように、わかりやすい説明があるとなお良い。</p>		
--	--	--	--

<p>応用研究(臨床応用、創薬、機能性化粧品等)</p>	<p>細胞アレイを用いたパスウェイ解析技術を応用したパクリタキセル感受性遺伝子の同定と、高精度な治療効果予測システムの構築、既存薬の強化や併用を前提とした薬剤探索の方法論の開発、紫外線感受性遺伝子の探索による機能性化粧品開発への応用など、多数の有用な成果があがっており、十分に目標を達成している。この技術は、応用分野も今後広く、汎用性があると考えられる。</p> <p>新たな発想の創薬、化粧品などの開発に役立つと期待できるので、今後は、パスウェイ解析手法の深化を目指し、このアプローチのノウハウを蓄積し、最終的にはバイオインダストリーのための大きなブレークスルーを狙って欲しい。</p> <p>しかしながら、知財の取得が足りない。公的資金を用いて行った研究であるので、成果発信を積極的</p>	<p>細胞アレイ解析は、マイクロアレイだけではできなかった抗がん剤感受性遺伝子の同定や患者細胞の表現型の解析等を可能にし、本技術の有用性を明確にした。また、薬剤耐性(トリプルネガティブ)遺伝子についての知見が深まったことから、将来的な薬剤が生まれる可能性がある。従って、その成果は日本発の創薬アプローチの可能性が示され、中長期的な創薬開発の要素技術として新たな商品開発に大いに役立つと考えられる。</p> <p>しかしながら、セルアレイで同定した遺伝子群が、本当に創薬のターゲットとなりうるかの詳細な研究がまだ行われていない。今後、得られた遺伝子の解析を進めることにより、実用化に繋がるかどうかを明らかにすることが期待される。患者検体から培養した癌細胞を用いて、さらに研究を継</p>	<p>セルアレイで同定した遺伝子群が本当に創薬の対象となりうるのかどうか、さらなる検証を行って欲しい。その検証によって、実用化の成否が決まるであろう。応用研究の成果は、医学だけでなく、基礎の生物学の研究に利用できると考えられるので、関連学会等で広く発信していくことが望まれる。具体的成果として新たながん治療薬、機能性化粧品の上市を期待する。</p> <p>また、新たに樹立した乳癌細胞が癌幹細胞をどのくらい多く含んでいるか等の検討も期待したい。神経膠腫以外の癌幹細胞の培養はほとんどうまくいっていないので、癌幹細胞の研究に使用できれば大変興味深い。癌幹細胞が減少しないような培養条件の工夫を期待したい。</p>
------------------------------	---	--	---

	にしていきたい。	続することを期待する。また、今後さらに薬剤耐性遺伝子を siRNA で抑えて薬剤を適用するなど、バイオ医薬を視野に入れたシナジーのある創薬を進めてほしい。	
--	----------	--	--

3. 評点結果

3. 1 プロジェクト全体



平均値

評価項目	平均値	素点 (注)							
1. 事業の位置付け・必要性について	3.0	A	A	A	A	A	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.9	A	A	A	A	B	A	A	
3. 研究開発成果について	2.6	B	A	A	A	B	A	B	
4. 実用化の見通しについて	2.1	B	A	B	B	B	A	C	

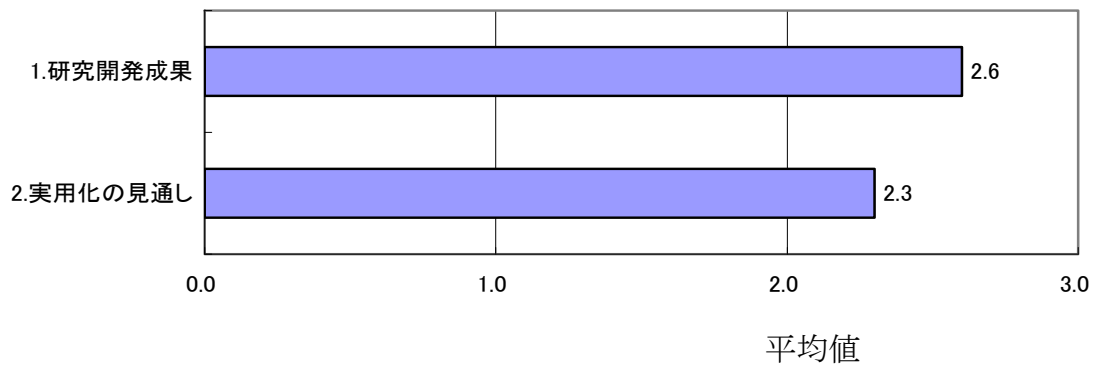
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

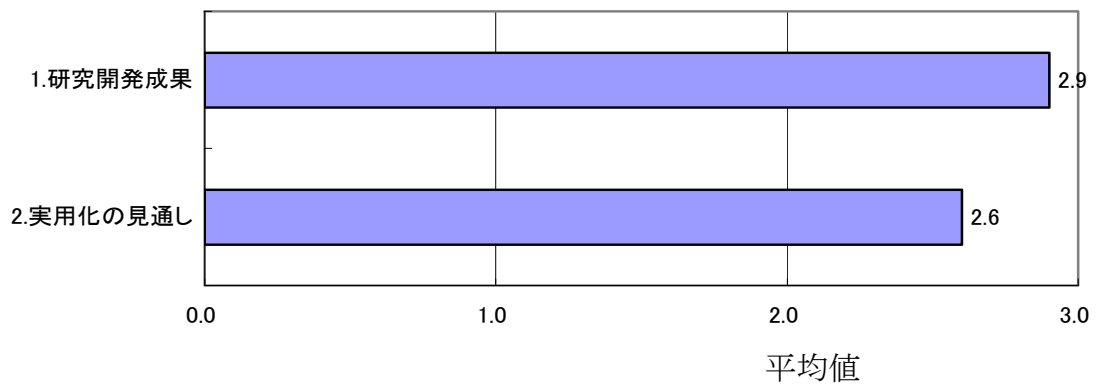
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

3. 2 個別テーマ

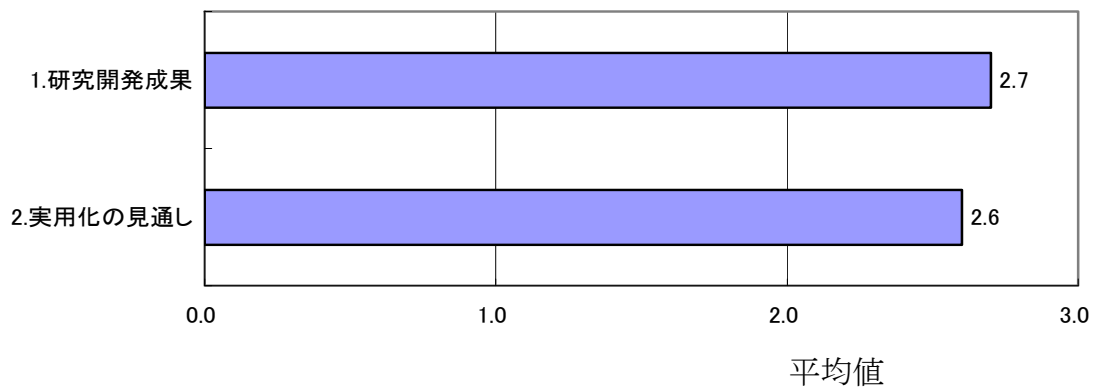
3. 2. 1 デバイス・ハイスループット関連技術開発



3. 2. 2 時系列測定技術開発



3. 2. 3 応用研究（臨床応用、創薬、機能性化粧品等）



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点（注）							
3. 2. 1 デバイス・ハイスループット関連技術開発									
1. 研究開発成果について	2.6	B	A	A	A	A	A	A	C
2. 実用化の見通しについて	2.3	B	A	B	B	A	A	A	C
3. 2. 2 時系列測定技術開発									
1. 研究開発成果について	2.9	A	A	A	A	B	A	A	A
2. 実用化の見通しについて	2.6	A	A	A	B	B	A	A	B
3. 2. 3 応用研究（臨床応用、創薬、機能性化粧品等）									
1. 研究開発成果について	2.7	B	A	A	A	B	A	A	A
2. 実用化の見通しについて	2.6	A	A	B	A	B	A	A	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. 研究開発成果について

- ・非常によい
- ・よい
- ・概ね適切
- ・適切とはいえない

2. 実用化の見通しについて

- A ・明確 →A
- B ・妥当 →B
- C ・概ね妥当であるが、課題あり →C
- D ・見通しが不明 →D