

「糖鎖機能活用技術開発(大量合成等)」

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）	9
評点結果	12

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

「糖鎖機能活用技術開発」(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	やまもと けんじ 山本 憲二	石川県立大学 生物資源工学研究所 教授、京都大学名誉教授
分科 会長 代理	もりもと ちかお 森本 幾夫*	東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 所長/ 教授 医科学研究所附属病院 アレルギー免疫科 科長
委員	うつみ じゅん 内海 潤	京都大学 大学院薬学研究科 最先端創薬研究センター 特定教授
	うらがみ かつや 浦上 克哉	鳥取大学 大学院医学系研究科 保健学専攻 病態解析学 分野 教授
	すがの こうきち 菅野 康吉	栃木県立がんセンター研究所 がん遺伝子研究室/がん予 防研究室 技幹
	たき たかお 瀧 孝雄	大塚製薬株式会社 基盤技術研究所 顧問
	ふかせ こういち 深瀬 浩一	大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 教授

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：東京大学生産技術研究所）、「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

		最終更新日	平成 23 年 7 月 15 日					
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム							
プロジェクト名	糖鎖機能活用技術開発 (大量合成等)	プロジェクト番号	P06010					
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 主任研究員 古川 善規（全期間） 主査 植田 吉純（H20年9月～H23年6月） 佐藤 久夫（H18年9月～H20年8月） 中村 武史（H18年4月～H18年8月）							
0. 事業の概要	本研究開発では、糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖構造統合解析システム、糖鎖合成装置といった基盤技術を活用するとともに、生体サンプルから糖鎖や糖タンパク質などの極微量の目的分子を抽出する技術開発や種々の疾患マーカーなどになり得る有用な特異的糖鎖を特定し、これらの糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術を開発し、糖鎖機能の解析を促進する。さらに、機能が解明され重要と判断されたこれらの分子構造を選択的に認識させるための、特異的糖鎖認識プローブの製法等の開発により、糖鎖機能の活用を加速する。また、ヒト型糖鎖の大量合成法を開発し、産業上有用な新規糖鎖材料開発を行う。 これにより癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における画期的な早期診断法の開発・実用化が期待されるとともに個別化医療に向けた最適な治療法や創薬への重要な手掛かりが得られるものと期待する。							
I. 事業の位置付け・必要性について	従来より、糖鎖機能の根本的な解明を行うことの重要性は認識されてはいたが、そのために必要な研究手段の開発が不十分であり研究のネックとなっていた。しかし、研究手段として不可欠であるヒト糖鎖合成関連遺伝子の取得数で我が国が世界のトップに立ち、さらに我が国が世界に先んじて糖鎖構造統合解析システムの開発や糖鎖合成装置の開発に成功するに至り、いよいよ糖鎖とタンパク質を一体として捉えて糖鎖構造を機能に結びつけて根本的に解明し、その知見を活用し利用する段階に入ったため本事業の実施が必要となった。本事業は、イノベーションにより、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」の一環として実施した。							
II. 研究開発マネジメントについて								
事業の目標	研究項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」 <最終目標>高価な合成材料を使用せずに、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで合成する技術を開発する。また、20種類以上のヒト型糖鎖についてはグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。これらの糖鎖を用い、産業上有用な新規糖鎖材料を開発し、その有用性を実証する。 <中間目標>ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をたてる。また、これらの糖鎖を用い、産業上有用な糖鎖材料の開発に目処を立てる。							
事業の計画内容	主な実施事項	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy		
	糖鎖の大量合成技術の開発					→		
開発予算 (単位:百万円)	会計・勘定	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額	
契約種類: (委託 (○) 助成 ())	一般会計	合計	275	275	208	187	111	1,056
	特別会計	合計	—	—	—	—	—	—

共同研究（負担率（ ））	総予算額	畑中 G	275	275	208	187	111	1,056
開発体制	経産省担当原課	製造産業局生物化学産業課、産業技術環境局研究開発課						
	プロジェクトリーダー	東京大学 生産技術研究所 教授 畑中 研一						
	委託先	II. 研究開発項目④及び②の一部（畑中G） ① （独）産業技術総合研究所（北海道センター） ② （財）化学技術戦略推進機構 （参加企業：5社（DIC㈱、（財）野口研究所、㈱カネカ、キャノン㈱、㈱林原生物化学研究所） （共同実施先） 東京大学（～H20年度）、国立感染症研究所、慶応義塾大学（～H20年度）、東京工科大学（～H20年度）、埼玉大学（～H20年度） ③ 東京大学（H21年度～） ④ 慶応義塾大学（H21年度～） ⑤ 東京工科大学（H21年度～） ⑥ 埼玉大学（H21年度～）						
情勢変化への対応	<p>著しい成果を上げている分野にプロジェクト内配分を重点化させるために外部有識者委員を含めた研究推進委員会を設置して内容・方向性を吟味した。</p> <p>中間評価での「問題点・改善すべき指摘点」に対しては、「対処方針」を策定し、平成21年度の実施方針に反映しを推進した。対処方針は以下のとおり。</p> <p>1. 両Gに共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2グループの関連性を明確にし、プロジェクト前半の成果をふまえ、双方のアプローチに共通する部分を整理し、主に開発成果の医学生物学・臨床的な意義の視点から双方のグループの持つ情報の共有化により実用化を加速する。 ● 各G毎にパテントマップを見直して、特許戦略を再構築する。また、NEDO主導で、関連部署（NEDO、委託先、関連企業知財部）と密接に相談を行いながら、有効、かつ、迅速に進めていく。 ● 最終目標から見た医学・工学双方のバランスを考えて実施中である。 ● 糖鎖の専門家以外の医学生物学・臨床等の専門家から成果の実応用に向けて必要となる情報を収集する。また、必要に応じて適任者を体制に取り込むことも検討する。 ● 優先すべき課題を洗い出しその解決の道筋を明確にしながら検討を進めている。 ● 公表可能な成果について、学会等の場を活用した情報発信を引き続き行っていくとともに、アウトカムの視点から一般の広報もNEDOが主体となって行う計画である。 <p>2. 畑中G</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ヒト細胞を培養して得られる有用糖鎖の、少なくとも1種類の糖鎖について、グラム単位の大量生産が可能な大量製造スキームを、産業化の観点から示す。 ● 既に着手している糖鎖とウイルス・毒素との相互作用の研究を進めて有用となる糖鎖を見極め、有用性の高いメディカル資材等への応用を計画している。 ● 糖鎖を利用した菌体及び毒素除去カラムは、現在競合品がないことから、新たな市場開拓に向けて実証試験を進める。ウイルスやトキシンの臨床検査については、本開発技術（LSPR法）が、実用上、競合物よりも優れている点を示し、これを実証する。一方、既存品（糖鎖を利用しない既存品）と診断精度、経済性の既存品との比較検討も併行実施し、必要な場合は、研究開発方針の転換も検討する。 ● 糖鎖の産業利用について、大量生産可能な糖鎖の新規産業利用の情報発信・獲得を目的としたシンポジウム等の開催を企画する。 							
評価に関する事項	中間評価	平成20年度 中間評価実施						
	事後評価	平成23年度 事後評価実施						

III. 研究開発成果について	<p>1. 研究成果の概要（研究開発項目④及び②の一部）（畑中G）</p> <p>糖鎖プライマーと細胞の組み合わせにより100種類を超える糖鎖ライブラリーの合成を実証した。また、糖転移酵素を利用して、細胞法で得られた糖鎖からあらたなシアリル化糖鎖を10種類以上合成した。さらに、参画企業によりハムスターで増殖させたヒト浮遊系細胞のパイロットスケールでの反応を行い、2種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。</p> <p>病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明も併行して進め、得られた相互作用の糖鎖産業応用を目指した。診断システムの開発では、局在表面プラズモン共鳴（LSPR）法による糖鎖アレイセンサーを試作し、簡便（非標識、洗浄操作不要）かつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを示した。また、病原体・毒素除去装置の開発では、ペロ毒素、ヒトポリオーマウイルスについて、血中からの除去の可能性を検討した。</p>							
	<p>1. 1 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」（畑中G）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、3種類の糖鎖プライマーと38種類の細胞を組み合わせることで、100種類を超える糖鎖ライブラリーを合成する技術を確認した。さらに、ウイルスや毒素と相互作用する有用糖鎖を中心に、糖鎖の合成効率を高める手法、および糖鎖の詳細な構造解析を実施した。また糖転移酵素を利用した自動糖鎖合成装置 Golgi™ により、細胞法で得られた糖鎖からあらたなシアリル化糖鎖を10種類以上合成した。 ● 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、ハムスターで増殖させたヒト浮遊系細胞のパイロットスケールでの反応を行い、2種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。中空糸膜モジュールを用いて接着系細胞を培養し、糖鎖プライマーを含む培地を流すことによって、糖鎖の継続的な生産が行えることを示した。この方法を用いて複数種類の糖鎖の同時生産に成功し、また、1種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで製造できる技術を示した。糖鎖の簡便な大量生産への道筋を開拓した。 ● 糖鎖の効率的精製では、安価なポリスチレン系樹脂を用いて多種多量の不純物を含む混合物から糖脂質類似体を効率よく分離する方法を確認した。また、多量のサンプルを精製することによって、極微量の糖鎖化合物を検知することができた。 ● 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術の開発では、細胞法により調製された糖鎖をカルボシラン dendrimer に導入する手法を開発した。さらに得られた糖鎖 dendrimer とレクチンとの相互作用を解析し、糖鎖クラスター効果の発現を確認した。加えて、凝集誘起発光特性を有する化合物を分子骨格とする新規蛍光性糖鎖プローブを開発し、インフルエンザウイルス等の検出法としての利用を検討した。 ● 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、中空糸膜への糖鎖固定化に電子線グラフト重合法を開発した。この糖鎖固定化中空糸膜でペロ毒素を99%以上、ヒトポリオーマウイルスの一種を90%以上除去できることを実証した。また、感染性病原体の除去を目的としたフルオラスオリゴ糖固定化フィルターの開発を行った。 							
	<p>1. 2 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」（畑中G）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、糖鎖とウイルス、毒素、細菌との相互作用について検討し、新知見を得た。この知見を基に、LSPR デバイスなどの新規検出系および除去デバイスの開発研究を行った。 ● 糖鎖利用診断システムの開発では、プロジェクト内で合成された様々な糖鎖化合物を用い、局在表面プラズモン共鳴（LSPR）法による96穴マイクロプレート型の糖鎖アレイセンサーを試作した。本試作品により、簡便（非標識、洗浄操作不要）かつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを実証した。 							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">投稿論文</td> <td>「査読付き」60件、「その他」16件</td> </tr> <tr> <td>特許</td> <td>「出願済み」31件、「登録」0件。「実施」0件</td> </tr> <tr> <td>その他の外部発表（プレス発表等）</td> <td>「口頭発表等」145件、「プレス発表」0件</td> </tr> </table>	投稿論文	「査読付き」60件、「その他」16件	特許	「出願済み」31件、「登録」0件。「実施」0件	その他の外部発表（プレス発表等）	「口頭発表等」145件、「プレス発表」0件	
投稿論文	「査読付き」60件、「その他」16件							
特許	「出願済み」31件、「登録」0件。「実施」0件							
その他の外部発表（プレス発表等）	「口頭発表等」145件、「プレス発表」0件							

IV. 実用化の見通しについて	<p>研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術開発」及び②の一部（畑中G） 技術開発成果を利用して、以下について、実用化、事業化の見通しがある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 有用で価値の高い糖鎖を製造する糖鎖サプライヤーまたは委受託製造。 2) 糖鎖の持つ認識機能を有効活用する新規インテリジェント材料、とくに検査診用に使用可能な材料。 3) 糖鎖の持つ病原体・毒素との相互作用を利用した細菌毒素・ウイルス感染症治療用または除去装置。 4) 糖鎖機能を利用した病原細菌・ウイルス・毒素などの迅速、簡便、正確な検出法を利用した一般研究用試薬／装置から医療用診断／措置。 	
V. 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3月 改訂 （プロジェクトリーダー名の記載） 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る「（1）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)

1. 事業の位置付け・必要性について (1)NEDOの事業としての妥当性

公開

事業の位置づけ:健康安心イノベーションプログラムの一環

健康安心イノベーションプログラム

目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL (Quality of Life: 生活の質) の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

「糖鎖機能活用技術開発」

事業原簿 p31~34

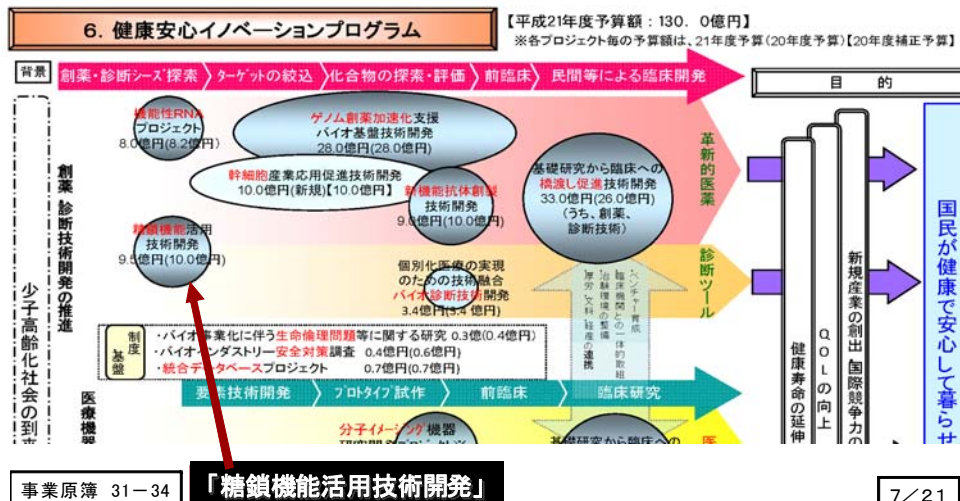
6/21

1. 事業の位置付け・必要性について (1)NEDOの事業としての妥当性

公開

事業の位置づけ:プログラム中の位置付け

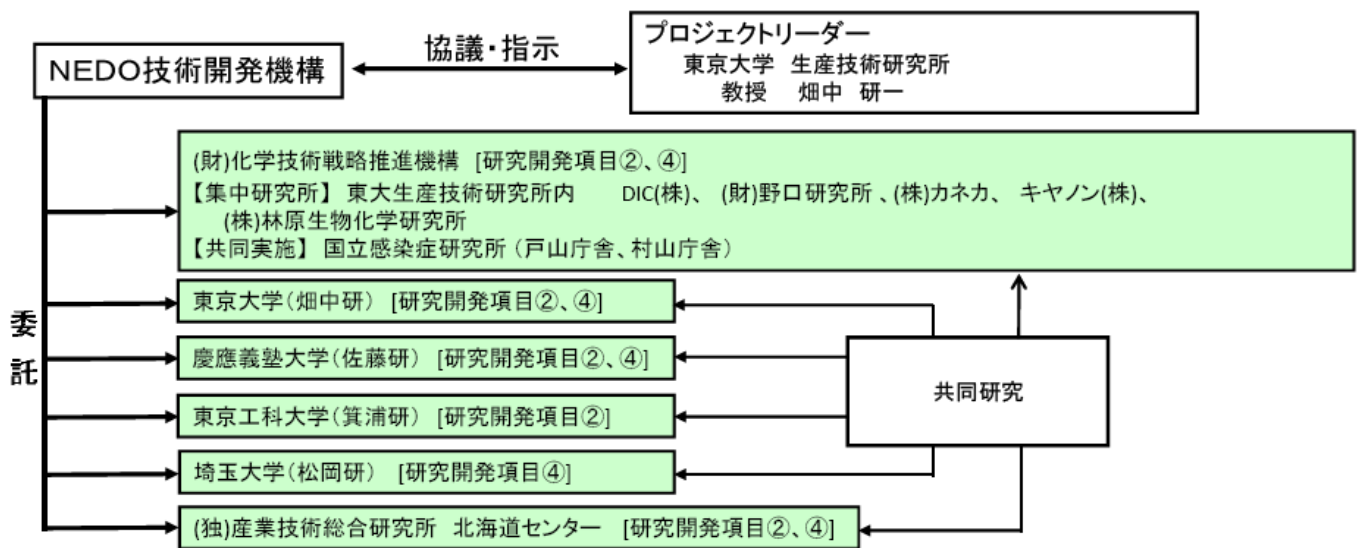
「創薬・診断技術開発の推進」における「診断ツールと医薬品の創出」を目指すプロジェクトとして位置付けられている。



「糖鎖機能活用技術開発(大量合成等)」

研究開発実施体制

実施体制



「糖鎖機能活用技術開発(大量合成等)」(事後評価)

評価概要 (案)

1. 総論

1) 総合評価

糖鎖機能の解明研究、さらに、糖鎖研究の成果を実用化へと導く上では大量の糖鎖が必要であり、糖鎖の大量合成技術を開発し確立することは糖鎖研究の発展のために極めて重要である。糖鎖の合成は従来より多数の段階を経る化学合成によって行われているが、特定の糖鎖を除いて、その収量は総じて極めて低い。一方、本プロジェクトで開発された細胞による合成法はバイオテクノロジーの面から見ても非常に注目される方法である。5年間でこれだけの多種の糖鎖を合成できる技術を完成させた成果は評価すべきと判断する。また、糖鎖機能分子の利用技術として、病原体並びに毒素除去装置の開発が用途展開として興味深い。初期検討では血中からの食中毒毒素除去について方法論は確立し、特に感染症の救命用に有望で、実用化が期待される。

一方で、ウイルス除去などへの応用については、本研究レベルの生産量では、実用という観点から距離がある。動物培養細胞による生産は、複合的な高次構造を有し高活性の微量糖タンパク質医薬などを生産するのに選ばれた高コスト生産系であり、糖鎖の製造に収率やコストで妥当かどうか再点検することが望ましい。また、化学合成と比較したとき、どちらが安価でさらに医学応用が行いやすいのかという解析が不足している。そして、ウイルス検出技術、病原体・毒素除去装置の開発など得られた成果が臨床研究にはほど遠く、出口イメージが明確とは言い難い。

2) 今後に対する提言

大量合成法が確立された糖鎖について実際に装置などに組み入れて実用化したモデルケースを提示することを薦める。ひとつでもモデルケースができればその後はほぼ同様の手法で多様な糖鎖を実用化へと持っていけることになるので、本研究の成果が分かりやすい形となる。また、化学合成ではできなくて細胞合成でしか合成できない糖鎖の生産合成及びその活用を今後考えるべきである。糖鎖を実用化するためには、安価で大量生産できる合成システムを確立することが必要である。従って、本プロジェクトで行った細胞培養法及び酵素法とのハイブリッド合成のみならず、NEDO プロジェクトで見出された糖鎖生合成遺伝子を用いた方法や、化学合成法、あるいはそれらのハイブリッド法など

を総合的に利用して、革新的な糖タンパク質合成技術や糖鎖合成技術を開発していく必要がある

そして、病原毒素の吸着やウイルスの検出という糖鎖のもつ特殊な機能性に着目した展開は魅力的であるので、この分野の実用化成果を加速するとよい。工業的大量生産法は効率性やコストに妥当性があるかどうか再点検し、継続すべきかどうかを再検討するとよい。本プロジェクトで開発された糖鎖プライマー活用技術が、遺伝子組み換え酵母や無細胞系など、大量生産に向く生産系に適用できるかどうか合わせて再評価すると良い。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

糖鎖機能の解明研究、さらに、糖鎖研究の成果を実用化へと導く上では大量の糖鎖が必要であり、糖鎖の大量合成技術を開発し確立することは糖鎖研究の発展のために極めて重要である。糖鎖研究は欧米諸国に比較し、我が国が先行している分野であり、特に学術面では世界をリードしている。しかしながら、糖鎖の設計と大量合成は未開拓の分野であり、NEDO の関与が必要である。また、本プロジェクトでは糖鎖生産法の開発と毒素型食中毒における毒素吸着療法の開発等が行われ、健康安心イノベーションプログラムの一環としての事業として将来に向けた重要な企画である。予算は有効に使われ、内外の技術開発動向、国際競争力、市場動向、政策動向の調査は適切に行われた。

一方で、事業として網羅的な大量生産法の実施妥当性が、コストや選択的生産性などの点から、十分であったとは言えない。また、本プロジェクトの結果を製品に結びつけるためには、産官学を連携して取り組むべきプロジェクトであると考え、企業の研究者のスタンスが明確でない。

2) 研究開発マネジメントについて

細胞を用いた大量糖鎖合成の数値目標をクリアするための計画はおおむね妥当である。幅を持たせた合成技術の開発、糖鎖のクラスター効果を利用した技術の開発など、多様な技術開発を実施している。糖鎖製造・精製、機能評価、糖鎖デバイス試作と、一連の実用化プロセスの流れに沿って研究開発とマネジメントが進められていることに基本的な問題はない。

一方で、目標達成のための各グループ間の連携が希薄である。また、糖鎖の合成研究とそれを実際に実用化する研究との間に大きなギャップがあるように感じる。さらに、プロジェクト全体のマネジメントの戦略性が今ひとつ明確でなく、個別技術の開発が前面に出ている感がある。製造法に関しても、各種製造法における優劣と各要素技術の連結妥当性等を比較整理するとよい。医学応

用についてもっとウィルス、細菌学の専門家がこのプロジェクトに入るべきであった。

3) 研究開発成果について

糖鎖の細胞合成は極めてユニークであり、オリジナリティーのある技術である。大量合成法の成果についてはグラムオーダーに達しているものは少ないが、多種類の糖鎖生産技術については評価できる。また、糖鎖デバイスという新しいコンセプトと予備的なデータが集積された。特に救急医療に必要な細菌毒素吸着装置とウィルスと糖鎖の相互作用の評価システムは、研究の意義と得られる成果の実用化の期待がある。

一方で、研究成果には個別には光るものもあるが、全体としてはやや不満足な印象を受ける。糖鎖の細胞合成法はすばらしい方法ではある一方、その発展的な開発技術として取り上げられたハムスター法や中空糸法などは、実用的ではあるが、生成量が飛躍的に高まるような方法ではない。もっと量的に飛躍的に高められる良いアイデアを今後とも検討する必要がある。製造法に関しては経済合理性の課題がある。化学合成に比して細胞合成がどの点で優れ、どの点で劣っているかをもう少し明らかにすべきであった。

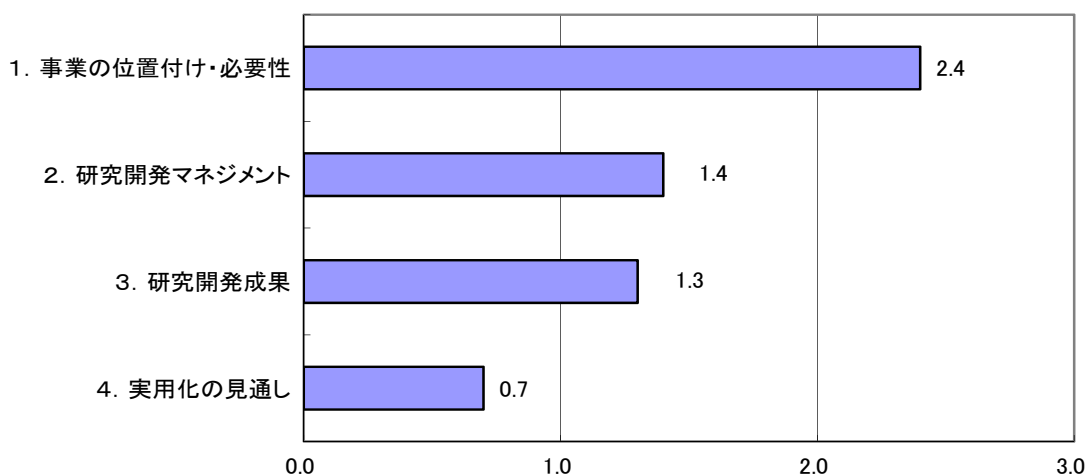
また、31の特許出願が報告されているが、国際出願は1件に留まっている。基本的な特許は国際出願するべきである。

4) 実用化の見通しについて

構造が複雑なために化学合成が難しい糖鎖の大量合成法を検討し、糖鎖プライマーを用いることで、糖脂質、O-グリカン糖タンパク質糖鎖の生産を可能にした点は興味深い。実用化については糖鎖の細胞合成法が最も近い技術として挙げることができ、実現すれば波及効果は大きい。

一方で、現在の方法では糖鎖合成の収量が低く工業スケールの生産は不可能であることに加えて、生物製剤としての安全性がクリアできるかどうか不明である。生産法の抜本的な変更も含めて、実用化には更なる検討が必要であろう。遺伝子組み換え法をもっと安価な宿主系に適用するなど低コスト化を目指した取り組みが必要である。また、血中からのウィルス除去や、血漿分画製剤のウィルス除去については、その必要性などの観点から、実用化について医療専門家の意見を含めて検討すべきである。

評点結果〔プロジェクト全体〕



平均値

評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	B	A	A	B	C	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.4	A	A	B	A	A	B	C	
2. 研究開発マネジメントについて	1.4	B	B	B	B	C	D	C	
3. 研究開発成果について	1.3	B	B	B	C	C	D	C	
4. 実用化の見通しについて	0.7	B	B	C	D	D	D	D	

(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