

平成18年度実施方針

1. 件名：(プログラム名) 健康安心プログラム

(大項目) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発

(中項目) 化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発

2. 背景及び目的・目標

近年、創薬の研究開発コストの増大、新薬承認件数の減少等により、創薬に関わる企業負担と開発リスクが増大している。最近のゲノム研究及びポストゲノム研究の進展により、ヒトゲノム配列が解読され、さらに疾患に関連するタンパク質等が解明されていることから、現在数百ある創薬ターゲットの数は10倍以上に増加すると期待されている。このため、今後の創薬国際競争においては、創薬プロセス初期のターゲット探索段階において、いかに確実に創薬につながる新たな創薬ターゲットを確定することが極めて重要になっている。また、創薬候補の化合物についても、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の増加には必ずしも結びついていない状況である。こうした状況の中、欧米では、化合物の探索を含めた研究開発が進行しており、このため我が国においても生物機能を制御する新規骨格化合物等を探索・評価する技術開発を推進することが必要である。

本研究開発では、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。これによりバイオテクノロジーの産業化において有用な知見が蓄積しバイオ産業の情報基盤を強化する。また個別化医療や画期的な新薬の創出の期待ができるとともに、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ことを目的とする。

(1) 最終目標（平成22年度末）

超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発し、疾患に係わるタンパク質相互作用の解析等を行うことにより、創薬ターゲット候補となる新規の重要なタンパク質相互作用情報を500以上同定する。また、得られた情報を元に、創薬ターゲットや疾患メカニズムの解明を行うとともに、疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発し、産業上有用な化合物等を50以上取得する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

タンパク質の相互作用解析技術の高速化・高感度化に目途をつけるとともに、疾患に係わるタンパク質相互作用等を解析し、創薬ターゲット候補となる新規の重要なタンパク質相互作用情報を250以上同定する。また、疾患を制御する化合物の探索・評価技術の開発に目途をつけ、産業上有用な化合物等を25以上取得する。

3. 事業内容

(1) 平成18年度事業内容

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

(a)タンパク質相互作用ネットワーク解析技術の開発

質量分析システム等によりタンパク質相互作用のネットワークを超高感度・高速で解析する技術を開発する。また、ただ単に相互作用のネットワークを検出するのみならず、薬剤等外部の刺激によって変化する細胞の状態を、タンパク質相互作用ネットワークの変化等の分子レベルで捉えることで新たな創薬ターゲット候補の同定、疾患メカニズムの解明に着手する。

(b)タンパク質相互作用情報の検証技術の開発

細胞内のタンパク質に、上記(1)で発見されたタンパク質相互作用を細胞内での実験系で検証するため、相互作用するタンパク質複合体に特異的に結合する分子プローブ等を高速に作製する技術開発に着手する。

(c)タンパク質相互作用予測技術の開発

タンパク質相互作用ネットワーク解析により明らかとなった新規疾患関連タンパク質の構造シミュレーションを行い、それを基にタンパク質相互作用ドメインを予測する技術開発に着手する。また、その相互作用を制御する低分子化合物を予測するin silicoスクリーニング技術開発に着手する。

(d)疾患関連遺伝子探索技術の開発

タンパク質相互作用ネットワーク解析により明らかとなった創薬ターゲットタンパク質候補及びその相互作用ネットワークにより関連するタンパク質・遺伝子候補について、遺伝子多型マーカータイピング等の遺伝学的な解析を行い、疾患とタンパク質及び疾患メカニズムを解明に着手する。

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

(a)化合物等の探索技術の開発

細胞レベル等で生物機能を制御する化合物等を高速・高感度に評価できるスクリーニング技術開発に着手する。化合物スクリーニングは、タンパク質相互作用を高効率に検出できる蛍光計測技術等をin vitro系及び細胞系で開発して行う。また、蛍光計測技術の高度化に必要な蛍光色素・蛍光タンパク質の開発に着手する。

また、タンパク質相互作用等を指標としたスクリーニング系の構築が困難な疾患関連遺伝子については、遺伝子改変酵母やショウジョウバエ突然変異体等の開発に着手する。

(b)化合物等の高機能化技術の開発

スクリーニングにより得られた生体機能を制御する化合物について、化合物の誘導体化技術開発や新規骨格化合物の創製技術開発等を行これにより生理活性等を高める高機能化技術の開発に着手する。

(c)化合物等の評価技術の開発

スクリーニングにより得られた生体機能を制御する化合物および高機能化された化合物が真に生体制御に利用できるか、あるいは創薬開発に結びつくかを、疾患モデ

ル動物や遺伝子改変動物等の個体レベル、評価・検証に着手する。また、新たな評価系を開発し、評価・検証に着手する。

また、化合物および各種薬効・毒性標準品をヒト培養細胞およびラットに暴露し、遺伝子発現変化をマイクロアレイ等を用いて体系的に解析することにより、化合物等の生物学的活性(薬効と毒性)を基盤研究段階で評価する技術の開発に着手する。

(2)平成18年度事業規模

一般会計 2,400百万円(新規)

4. その他重要事項

(1)運営・管理

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)等、研究開発関連の指針を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(平成16・12・24 製局第1号)を厳守しなければならない。

(2)複数年契約の実施

平成18~19年度の複数年契約を行う。

(3)年間スケジュール

平成18年1月中旬 部長会
1月中旬 運営会議
1月下旬 公募開始
2月下旬 公募締切
3月下旬 契約・助成先審査委員会 採択決定
4月 委託事業開始

なお、応募総数が多い場合等、特段の事情がある場合を除き、公募締切から原則45日以内での採択決定を行う。

(注) 事業規模については、変動があり得る。