

(健康安心イノベーションプログラム)
「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」
基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

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、個別化医療・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」の中の「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発」の一環として実施する。

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。

(2) 研究開発の目標

①最終目標（平成22年度末）

タンパク質相互作用を標的とする創薬に必要な要素技術について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検証し、製薬企業等で実践的に利用可能なレベルまでシステムを確立する。さらに3～4程度の創

薬開発候補ターゲットに関して、臨床薬のリード化合物と成りうるタンパク質相互作用制御物質を創製する。

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）研究開発内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

- 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
- 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

2. 研究開発の実施方式

（1）研究開発の実施体制

- ① 本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO技術開発機構」という）が、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。）から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を構築し、委託して実施する。
- ② 共同研究に参加する各研究開発グループの有する研究ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が指名した独立行政法人産業技術総合研究所生物情報解析研究センター・タンパク質ネットワーク解析チームの夏目徹チーム長を研究開発責任者（プロジェクトリーダー）とし、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

（2）研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省及びプロジェクトリーダーと密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、コアとなる開発項目毎にSPLを新たに配置し、PL、SPL及びNEDOをメンバーとする定期的な進捗連絡会議の開催し、情報共有を徹底すると共に、課題の設定、問題点の把握と解決・対策に向けて、NEDOが積極的に加わり議論し推進し、NEDO技術開発機構に設置する研究推進委員会等、外部有識者の意見を運営管理に反映させる。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成18年度から平成22年度までの5年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO技術開発機構は、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

の技術的意義ならびに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成20年度、事後評価を平成23年度に実施する。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取り扱い

① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、NEDO技術開発機構、実施者とも普及に努めるものとする。

a) タンパク質相互作用解析技術

b) 薬剤候補探索・評価技術

c) 創薬ターゲット情報、疾患メカニズム情報、制御化合物情報等、本技術開発を通じて得られる有用な情報

② 知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備事業又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準案の提案等を積極的に行う。

③ 知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定等に基づき、原則として、すべて受託先に帰属させることとする。

④ 成果の産業化

a) 受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、研究開発期間中に必要な見直しを行う。

b) 受託者は、上記a)で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3) 根拠法

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

(4) 関連指針の厳守

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。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成18年1月制定。
- (2) 平成20年3月、プロジェクトリーダー名を記載し改訂。
- (3) 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
- (4) 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。

(別紙) 研究開発計画

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. 研究開発の必要性

近年、創薬の研究開発費が増加しているにもかかわらず、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おり、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。

このため、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りうるタンパク質相互作用の解析により創薬ターゲット候補を絞り込む技術を開発する必要がある。さらに、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が必要である。

2. 具体的研究開発内容

(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

質量分析システム等により 遺伝子や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・確立する。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、遺伝子やタンパク質相互作用ネットワークの変化等を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を行う。具体的には、研究開発項目②により、表現型等を指標に探索されて獲得された活性化合物が与えるタンパク質相互作用の変化を捉え、薬剤候補の作用メカニズムを分子レベルで明らかにする。

(2) 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を開発する。また、本技術を用いて、得られた相互作用タンパク質が創薬ターゲット候補として有効であるか等の検証も合わせて行う。また、細胞系での検証が困難な場合には、遺伝子改変酵母やショウジョウバエ突然変異体等を開発し、表現型を指標としてタンパク質相互作用情報の検証を行う。

(3) 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を開発する。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を開発する。

3. 達成目標

①最終目標（平成22年度末）

超高速・高感度にタンパク質相互作用を解析する技術を 活用し、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。

同定したタンパク質相互作用情報からタンパク質相互作用予測技術を用いて、タンパク質相互作用を標的とする創薬に必要な要素技術の検証に最適な10個以上の相互作用情報を取得するとともに、臨床薬の開発候補ターゲットと成りうる3～4程度の相互作用情報を取得する。研究開発項目②での検証等の結果をフィードバックし、製薬企業等で実践的に利用可能なレベルまでシステムを確立する。

②中間目標（平成20年度末）

超高速・高感度にタンパク質相互作用を解析する技術の開発に目途をつけ、疾患に係わるタンパク質相互作用の解析を行うことにより、創薬ターゲット候補となる重要なタンパク質相互作用情報を250以上同定するとともに、細胞内での検証技術を確立し、相互作用情報の検証を行う。

タンパク質相互作用予測技術により、創薬ターゲット候補として有望な25以上のタンパク質相互作用ドメインを予測するとともに、Wetでの検証を行うことで予測技術の精度を確認する。

疾患に関連する遺伝子候補について5以上の遺伝学的解析を行う。

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」

1. 研究開発の必要性

近年、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り、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ラエティを向上させる技術開発が必要であるとともに、発見された化合物等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ことが重要である。

2. 具体的研究開発内容

(1) 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を開発する。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・蛍光タンパク質を開発する。スクリーニングに用いる化合物等は活性が豊富な天然化合物を中心として探索・評価する。国内外において菌株等を収集し、スクリーニングを行う。

(2) 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うことにより生理活性等を高める高機能化技術を開発する。また、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で、評価・検証する。

3. 達成目標

①最終目標（平成22年度末）

研究開発項目①で決定した10個以上の相互作用情報を用いて、化合物の探索・高機能化技術を検証し、製薬企業等で実践的に利用可能なレベルまでシステムを確立する。さらに、研究開発項目①にて見出したターゲット、あるいは重要な創薬対象として選抜した3～4程度の創薬開発候補ターゲットに関して、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。

②中間目標（平成20年度末）

タンパク質相互作用を高効率に検出できる蛍光検出技術等の開発に目途をつけ、タンパク質相互作用等を制御する化合物等を探索・評価するための技術の確立に目途をつける。これにより、タンパク質相互作用を制御する産業上有用な化合物等を25以上取得する。