

「糖鎖機能活用技術開発」 (事後評価)分科会説明資料

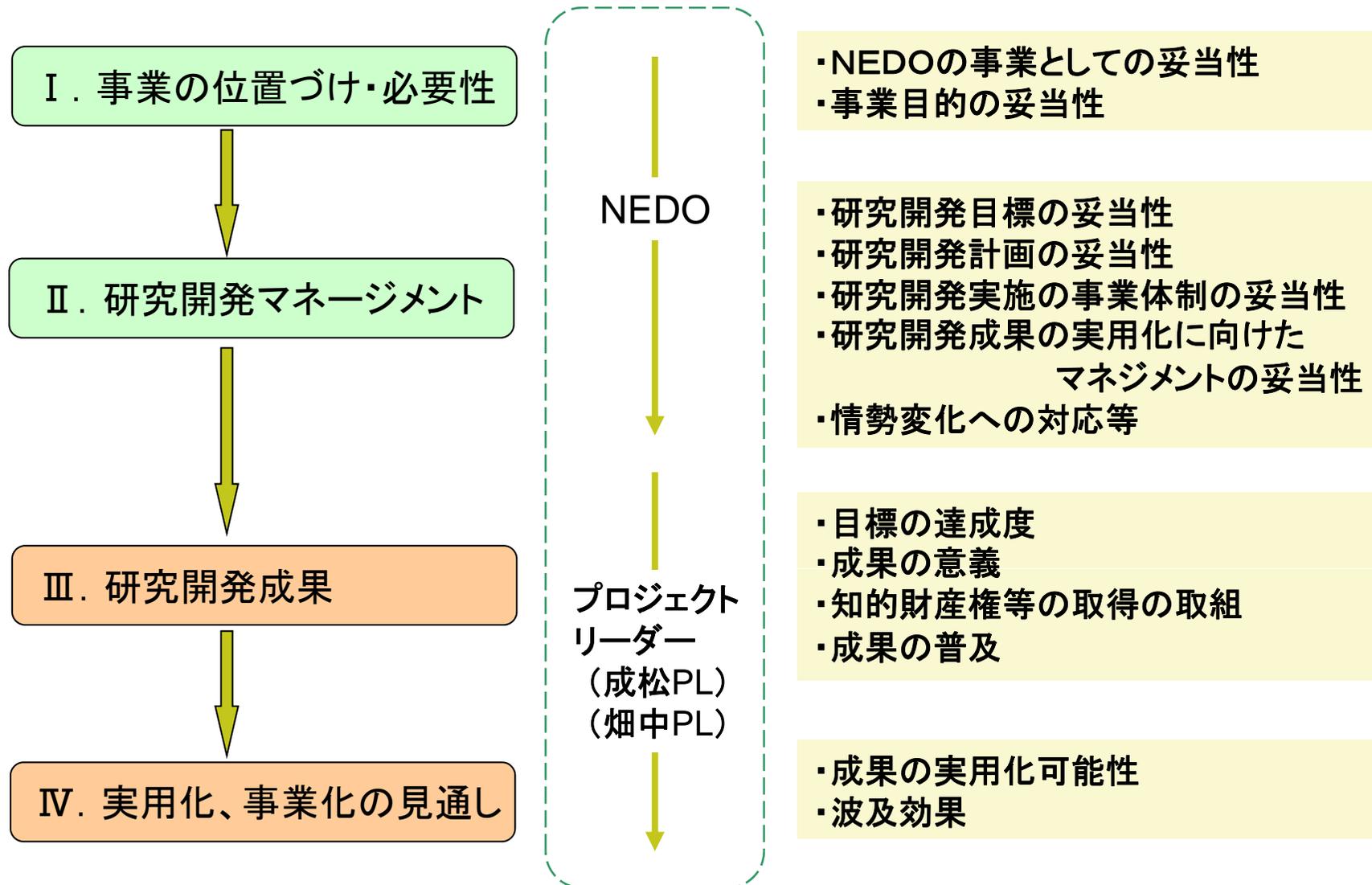
(プロジェクト期間:平成18年4月～平成23年2月 4年11ヶ月)

プロジェクトの概要 (公開)

「事業の位置付け・必要性について」 及び
「研究開発マネジメントについて」

平成23年7月15日(金)

新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)
バイオテクノロジー・医療技術部



社会的背景

1. 社会的ニーズ

ポストゲノム研究の主要課題は、生体分子の構造解析から機能解析へと展開を見せつつある。その代表的生体分子であるタンパク質は、半数以上が糖鎖の修飾を受けており、糖鎖と一体化することによりはじめて様々な機能を発揮する。

一方、糖鎖異常が様々な疾病を引き起こすことが明らかになりつつある。糖鎖機能の活用により、癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における早期診断法の開発・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ことが期待される。

2. NEDOプロジェクトの優位性

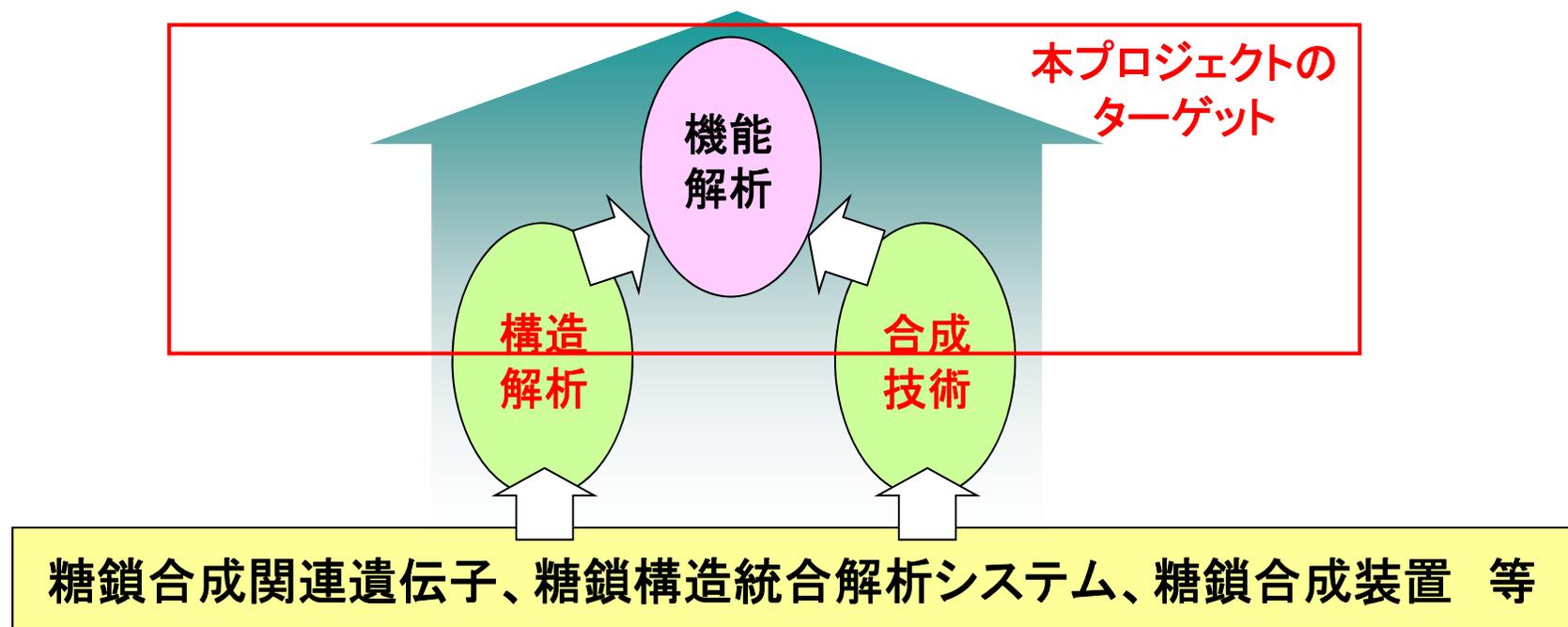
前プロジェクト(「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」と「糖鎖構造解析技術開発」)により、世界に先んじて、ヒト糖鎖合成関連遺伝子を多数取得し、更に、糖鎖構造統合解析システムの開発や糖鎖合成装置の開発に成功した。これにより、糖鎖とタンパク質を一体として捉えて糖鎖構造を機能に結びつけて根本的に解明し、その知見を活用するための環境が整備された。

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

事業の目的: 糖タンパク質の機能を産業応用へ

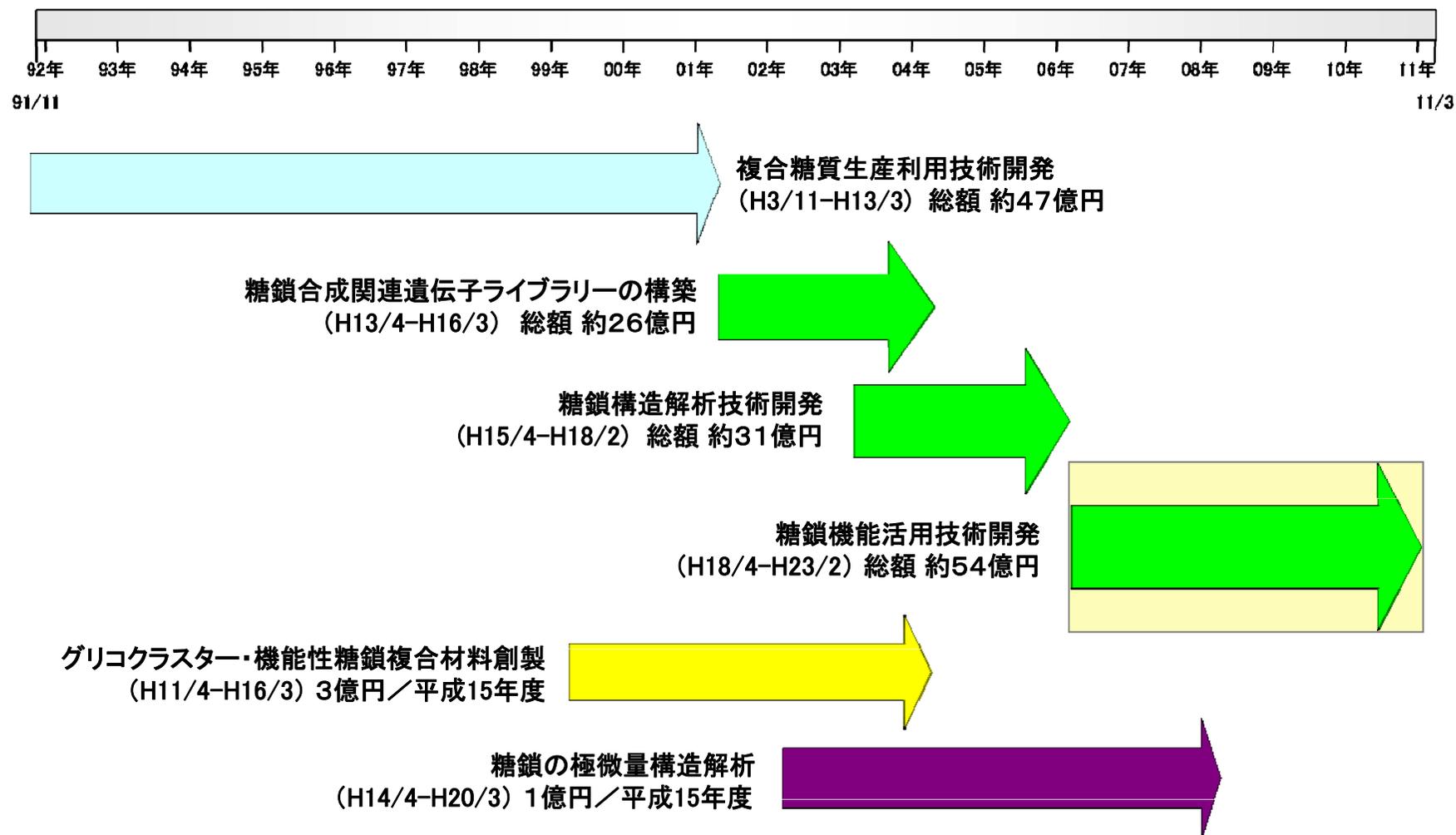
生体サンプルから実際に機能を担う糖鎖や糖タンパク質の機能を解析し、産業応用へ繋げるため、これまでのプロジェクトで構築した技術やリソースを活用し、機能解析を進める。さらに、特異的糖鎖認識プローブの製法等の開発により、糖鎖機能の活用を加速する。

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。



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

事業の位置づけ: 経済産業省の糖鎖関連プロジェクト



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

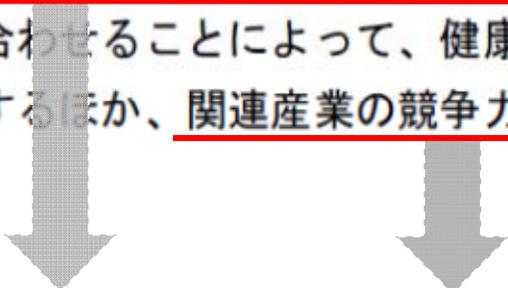
事業の位置づけ:健康安心イノベーションプログラムの一環

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」

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

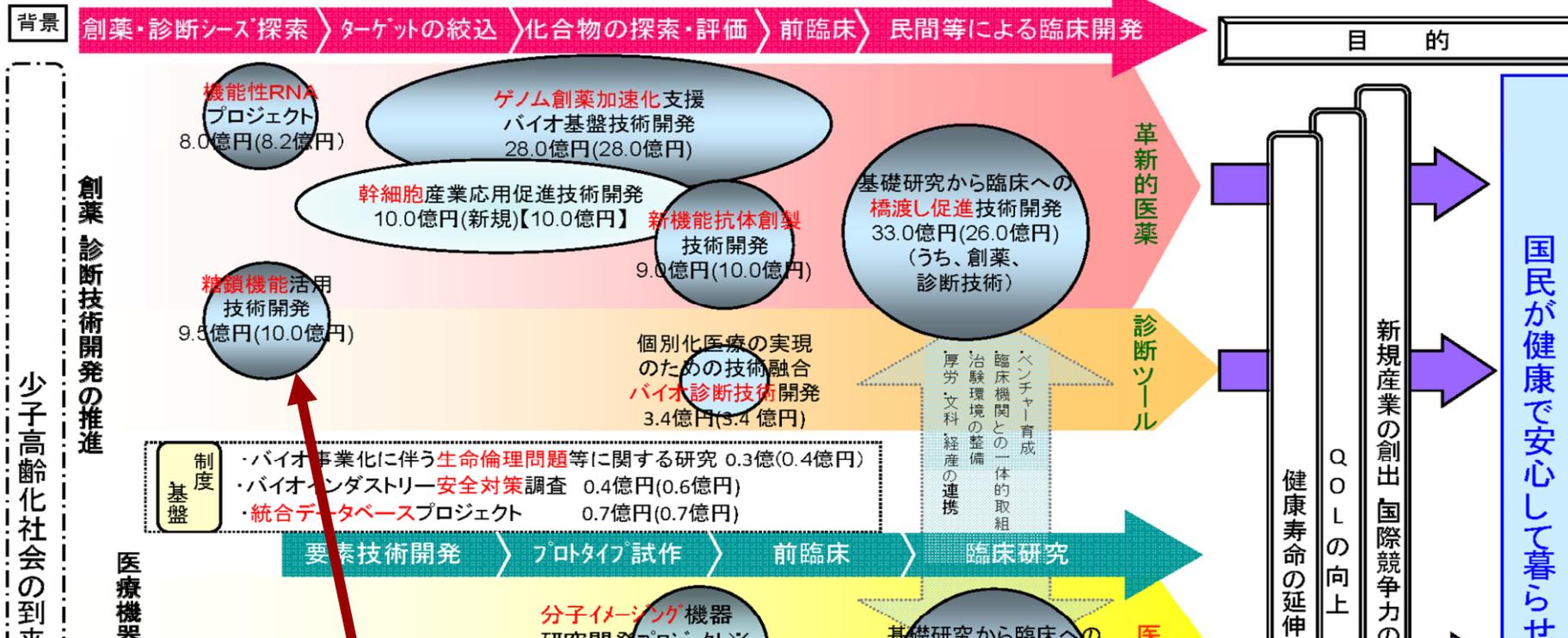
事業の位置づけ:プログラム中の位置付け

「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。

6. 健康安心イノベーションプログラム

【平成21年度予算額：130.0億円】

※各プロジェクト毎の予算額は、21年度予算(20年度予算)【20年度補正予算】



「糖鎖機能活用技術開発」

NEDOが関与する意義

- ① 糖鎖機能産業化に必要な技術を開発して提供するには医学・生物学的側面だけでなく、多量に糖鎖を合成する理工学的側面など**幅広い技術を確立**する必要がある。そのため、企業単独、あるいは企業連合のみで研究開発を進めることは非常に困難である。
- ② がんなどの疾患をもつ方々から同意を得て**血液や組織のサンプルを提供**いただく必要がある。大学病院、専門病院等との連携が不可欠である。
- ③ **米国**では個別の複雑な手続きなしに臨床検体を無償で提供するなど**国が推進**し日本のリードが守りにくい状況にある。

産学の力を結集し、ナショナルプロジェクトとして実施することが必要

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

実施の効果（費用対効果）

糖鎖は、感染症、免疫疾患、がん、再生医療などの分野で重要な役割を担っている。したがって、その機能解明から、診断システム・機器への応用、有用複合糖質の製造、疾病のリスク評価、治療・予防技術の開発や医薬品開発など、広い分野での産業応用に貢献が期待できる。

費用の総額 53.6億円

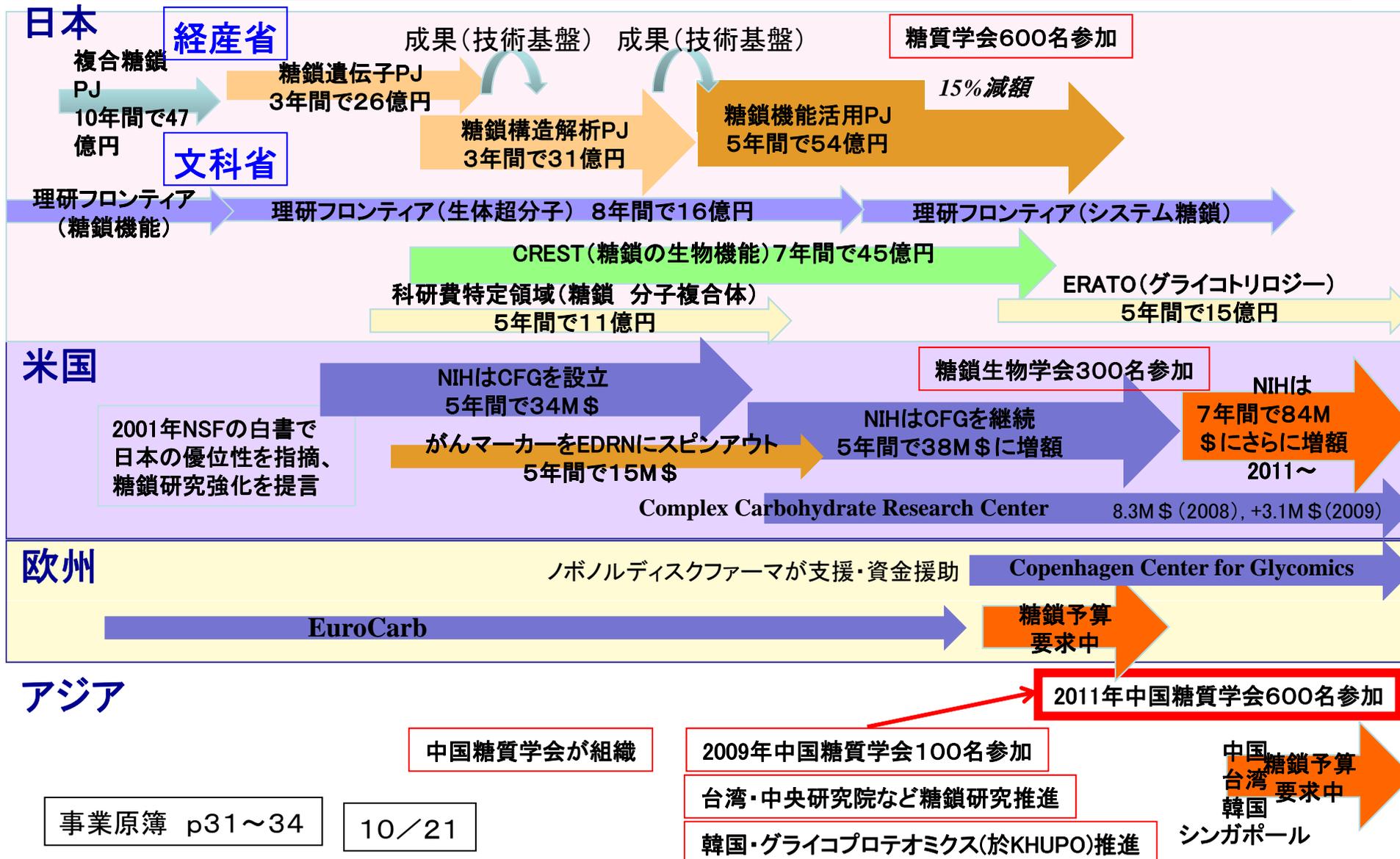
国内潜在需要規模

- 例：糖鎖機能解析により開発される医薬品 5,000億円/年
例：肝線維化マーカーの経済効果（国内＋中国） 数百億円/年
例：糖鎖を利用した毒素・病原体の除去装置 30億円/年

1. 事業の位置付け・必要性について (2) 事業目的の妥当性

糖鎖研究の国際動向

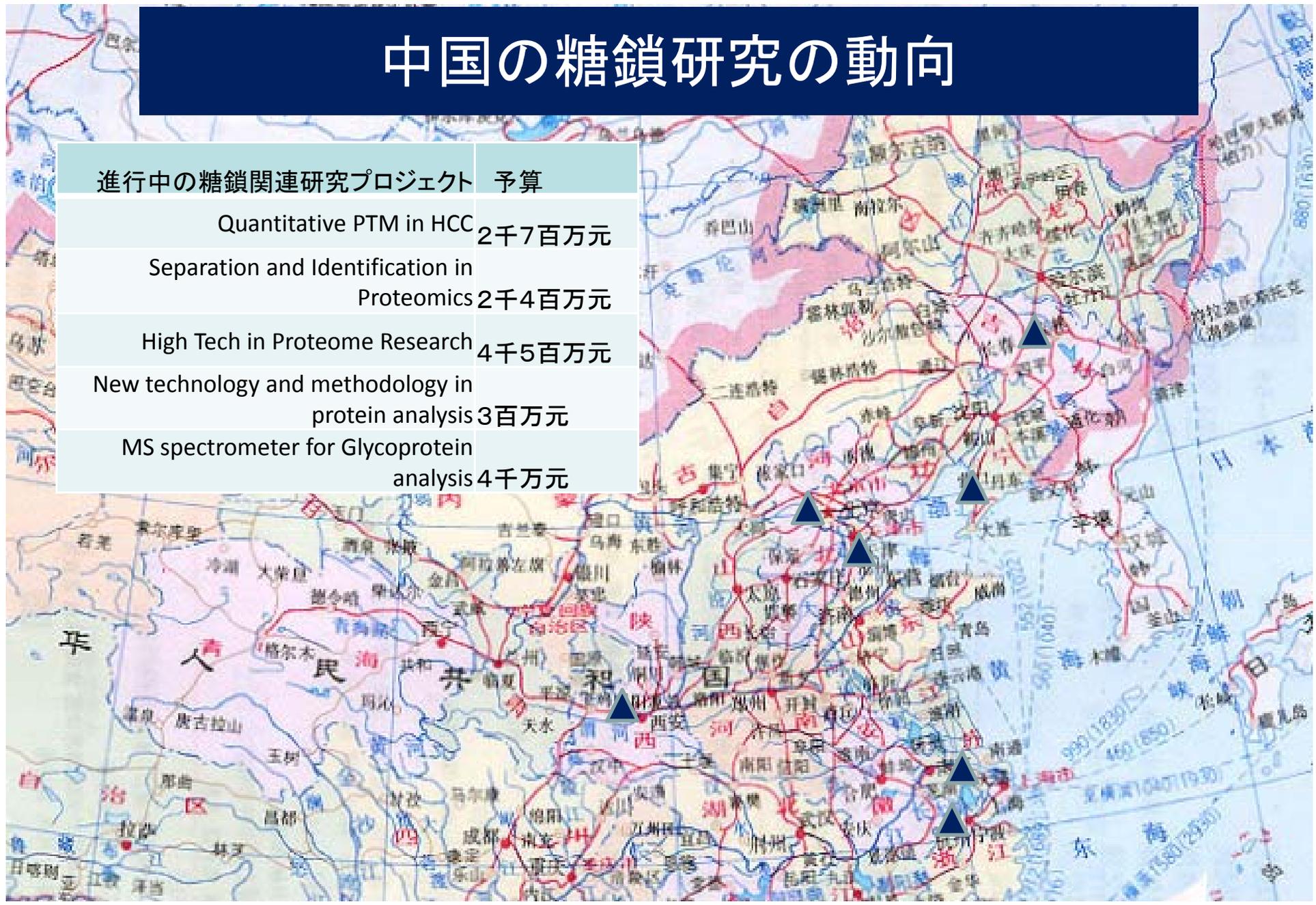
～2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 ～2017



1. 事業の位置付け・必要性について (2)事業目的の妥当性

中国の糖鎖研究の動向

| 進行中の糖鎖関連研究プロジェクト | 予算 |
|--|--------|
| Quantitative PTM in HCC | 2千7百万元 |
| Separation and Identification in Proteomics | 2千4百万元 |
| High Tech in Proteome Research | 4千5百万元 |
| New technology and methodology in protein analysis | 3百万元 |
| MS spectrometer for Glycoprotein analysis | 4千万元 |



2. 研究開発マネジメントについて (1)研究開発目標の妥当性

事業の目標 : 基本計画より

全体の目標

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ-を、臨床サンプルから高効率に分画・精製・同定する技術確立する(未知の糖鎖マーカ-である糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカ-である糖タンパク質20種類以上について解析を終える)。また、糖鎖マーカ-の精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置またはデバイスを開発する。これらの糖鎖マーカ-の中から、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。さらに、10種類以上の糖鎖マーカ-に対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、実用化可能な糖鎖認識プローブを数個開発する。大量合成技術については、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。

研究開発項目

- ①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」
- ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」
- ③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」
- ④「糖鎖の大量合成技術の開発」

2. 研究開発マネジメントについて (1) 研究開発目標の妥当性

研究開発項目・研究内容・目標とその設定根拠

| 開発項目 | 研究開発内容 | 中間 | 最終 | 目標設定の理由 |
|------------------|--|----------------------------|-------------------------------|---|
| 分画・ 精製・ 同定 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 高効率に分画・精製・同定する技術 ・ 未知の糖鎖マーカの解析 ・ 既知の糖鎖マーカの解析 ・ 糖鎖マーカの同定 ・ 糖鎖マーカ精製・診断デバイス | 目処 併せて 10種 — — | 確立 50種 20種 30種 開発 | 糖鎖マーカの開発のためには、微量の糖タンパク質を生体試料から分画・精製・同定する技術を確立し、その有効性を生体試料を用いて実証することが必要不可欠である。 |
| 機能解析・ 検証 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 特許出願可能な糖鎖機能の開発 ・ 糖転移酵素遺伝子改変動物 ・ 糖転移酵素遺伝子改変細胞 ・ ヒト型糖鎖の作製 | 10種 20種 50種 50種 | 30種 — — — | 糖鎖の細胞生物学的意味を知ることにより、糖鎖マーカ等の臨床応用への広がりが増す。その手段としては、糖転移酵素遺伝子改変動物の樹立やヒト型糖鎖アレイの技術確立が重要な切り口となる。 |
| プローブ 作製 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 糖鎖マーカに対する糖鎖認識プローブ | 5種 (目処) | 10種 | 糖鎖マーカを臨床応用するためには、その糖鎖マーカに対するプローブとそれを活用する診断系の開発が不可欠である。 |
| 大量合成 | <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト型糖鎖の10mgオーダー合成 ・ ヒト型糖鎖の1gオーダー安価合成 ・ 産業上有用な新規糖鎖材料 | 大量合成 目処 目処 | 100種 20種 開発 | 糖鎖や糖タンパク質の機能を解明するには、研究材料としての多様な糖鎖が一定量以上必要となる。また、糖鎖を工業材料として扱う場合は、大量の糖鎖が必要になる。 |

開発予算

(単位:百万円)

| | H18 | H19 | H20 | H21 | H22 | 合計 |
|---|-------|-------|-------|-------------|--------------|----------------|
| 成松G ①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」 ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」 ③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」 | 915 | 915 | 792 | 841 (78) | 844 (223) | 4,307 (301) |
| | 77% | 77% | 79% | 82% | 88% | 80% |
| 畑中G ④「糖鎖の大量合成技術の開発」 ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の一部 | 275 | 275 | 208 | 187 | 111 | 1,056 |
| | 23% | 23% | 21% | 18% | 12% | 20% |
| 合計 | 1,190 | 1,190 | 1,000 | 1,028 | 955 | 5,363 |

赤字は配分比率 ()内は加速予算:内数

①～④の各研究開発項目とも、5年間に亘って、順次計画的に進めた。

2. 研究開発マネジメントについて (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

実施体制

プロジェクトリーダー
 (独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター
 センター長 成松久
 東京大学 生産技術研究所
 教授 畑中 研一

NEDO技術開発機構 ← 協議・指示 →

成松 G

バイオテクノロジー開発技術研究組合 [研究開発項目①、②、③]
 【集中研究所】産総研(つくば)内 (株)島津製作所、三菱化学(株)、グライコジーン(株)、(財)野口研究所、三井情報(株)
 【分担研究】(株)GPバイオサイエンス、タカラバイオ(株)、シスメックス(株)、(株)免疫生物研究所
 【共同実施】九州大学、大阪大学(谷口研、三善研)、大阪医療センター、京都産業大学、
 愛知医科大学、愛知県がんセンター、藤田保健衛生大学、首都大学東京、創価大学、国立感染症研究所、
 国立成育医療研究センター、国立がん研究センター、北里大学、慶應義塾大学、東京大学(入村研、田口研)、
 東京工業大学、筑波大学(正田研、高橋研)、福島県立医科大学、近畿大学、名古屋大学、中部大学、
 名古屋市立大学、北海道大学、東京医科大学、大阪府赤十字血液センター、上海交通大学、復旦大学、
 神戸学院大学、国立国際医療研究センター

(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター(つくば) [研究開発項目①、②、③] ← 共同研究

畑中 G

(財)化学技術戦略推進機構 [研究開発項目②、④]
 【集中研究所】東大生産技術研究所内 DIC(株)、(財)野口研究所、(株)カネカ、キヤノン(株)、
 (株)林原生物化学研究所
 【共同実施】国立感染症研究所(戸山庁舎、村山庁舎)

共同研究

東京大学(畑中研) [研究開発項目②、④]
 慶應義塾大学(佐藤研) [研究開発項目②、④]
 東京工科大学(箕浦研) [研究開発項目②]
 埼玉大学(松岡研) [研究開発項目④]
 (独)産業技術総合研究所 北海道センター [研究開発項目②、④]

委託

事業原簿 p41~54

研究開発内容

- ① 糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発
- (1) 生体試料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術の開発
 - (2) 特異的糖鎖同定技術の開発

- ② 糖鎖の機能解析・検証技術の開発
- (1) 糖鎖改変による糖鎖の生物学的機能解析
 - (2) ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析

成松G

- ③ 糖鎖認識プローブの作成技術の開発
- (1) プローブ作成用糖鎖・糖蛋白質の精製／合成技術の開発
 - (2) 糖鎖認識プローブの作製と臨床検体を用いた検証

- ④ 糖鎖の大量合成技術の開発
- (1) 細胞法によるヒト型糖鎖の効率的合成技術開発
 - (2) 機能性糖鎖材料の作製技術開発
- (② 糖鎖の機能解析・検証技術の開発の一部)

畑中G

研究開発の運営管理

マネージメント1: 加速財源の投入、研究費の集中的配分

- ・糖鎖疾患マーカー(特に肝線維化マーカー)の開発に加速財源の投入(詳細は後述)
- ・成果の実用化に向けた予算配分 成松G/畑中G H18年度 77/23 → H22年度 88/12

マネージメント2: 追加公募等による体制強化

- ・糖鎖疾患マーカーの有効性実証: 検査・診断薬メーカー、抗体作製メーカー
- ・糖鎖疾患マーカーの中国進出: 上海交通大学、復旦大学
- ・肝疾患の分野で、国の総合的施策を踏まえた有効性検証: (独)国立国際医療研究センター
- ・新規研究領域(血液関連)の追加: 大阪府赤十字血液センター

マネージメント3: 「知財アドバイザー」の派遣

- ・(独)工業所有権情報・研修館からPJ(成松G)へ「知財アドバイザー」の派遣(H21年度~)
- ・「知財プロデューサー」活動等を通じて、知財戦略の再構築、知財の事業化の推進
- ・積極的な特許出願 成松G: 国内 35件、PCT 10件 畑中G: 国内 30件、PCT 1件

マネージメント4: PLによる参画企業ラウンド

- ・最終年度に向けて参画企業の事業化計画を踏まえた開発テーマの推進(畑中G)

情勢変化等への対応

| 情勢 | 対応 |
|--|--|
| <p>肝線維化マーカーの開発が計画以上に進展した。</p> | <p>①臨床有効性の実証と実用化を目的として、追加公募により実施体制を強化した。更に加速予算投入により、プロジェクト終了後短期間での事業化を目指した。 ②最大市場である中国への進出を目的として、実施体制を整備して、中国における有効性検証を行った。 ③肝線維化マーカーの成功によりマーカー開発技術の有効性が示されたことから、他の疾患マーカー開発にも加速予算を投入して一気に進めた。 ④「知財アドバイザー」を派遣して、牽制力の強い特許の構築を図った。</p> |
| <p>米国における糖鎖を対象とする腫瘍マーカーの開発が、本プロジェクトで開発中のものに接近してきた。</p> | <p>腫瘍マーカー研究に関する国際シンポジウム「Clinical and Translational Research on Cancer: Glycomics Applications」を日米共催で開催し、米国における現状の詳細を入手した。</p> |

加速財源投入実績 (H21年度・H22年度)

| 件名 | 金額 (百万円) | 目的 | 成果 |
|--|-------------|--|---|
| 肝線維化マーカーに 続く糖鎖マーカーの 探索とその検証 (H21年度) | 78 | 肝線維化マーカーの成功を肺がんや前立腺がんなど他の疾患にも展開する。 | 特異的血清マーカーや組織鑑別マーカーを同定し、臨床有効性を示した。正診率向上への寄与が期待できる。 |
| 肝線維化・肝細胞がん糖鎖マーカーの実用化開発 (H22年度) | 223 | 糖鎖修飾異性体の化学構造を決定し、物質として定義することで、競争力をさらに高める。 また、開発した検査法を中国の医療システムに組み入れるために、中国での有用性検証を行う。 | 糖鎖修飾異性体の化学構造の分析が進み、知財基盤がより強固になった。 また、中国に臨床検体の集積・測定拠点を形成し、中国のウイルス性肝炎患者のステージングが可能であることを検証した。 |

2. 研究開発マネジメントについて (5)情勢変化等への対応等

中間評価結果への対応

「成果は質的量的に設定目標基準を超え、更なる展開が期待される。」との評価。下記は、主な指摘事項に対する対応。

| 指摘 | | 対応 |
|----|---|---|
| 1 | 2つのグループの情報交換を頻繁にして、より良いプロジェクトになるよう努力されたい。 | 医学・生物学的アプローチを行うグループ(成松G)は糖タンパク質を、化学・理工学的アプローチを行うグループ(畑中G)は糖脂質を、研究対象にしている。そのため、直接の情報交換による非効率化を避け、NEDOが情報を整理して提供した。 |
| 2 | 糖鎖を1種類でもよいから大量生産できる可能性を示し、有用な工学的研究を追加し展開していただきたい。 | 代表的な糖脂質糖鎖について、年間グラム単位の製造スキームの検証を、参画企業が担当して試みた。すなわち、「ハムスター法」により増殖させたヒト浮遊細胞をパイロットスケールで培養し、2種類の有用糖鎖について、製造スキームを示した。 |
| 3 | 糖鎖機能の医学的意義づけは重要であり、より強力な分担研究者の参加が望まれる。 | (独)国立国際医療研究センターを体制に組み入れて、我が国の総合的施策を踏まえた糖鎖マーカーの開発を推進した(肝疾患分野)。また、臨床上有効性が示唆された糖鎖疾患マーカーについて、「臨床現場において簡便に評価可能とする検証手法の開発」を行うために、検査・診断薬メーカーを実施体制に組み入れた。 |
| 4 | 特許については、パテントネットの発想などプロジェクト全体をみた特許戦略が必要である。 | 実用化に最も近く、かつ、米国との競合が熾烈である腫瘍マーカーを念頭に置き、特許庁管轄の(独)工業所有権情報・研修館から、成松Gに、「知財プロデューサー」を派遣いただき、研究成果の産業応用を推進した。 |

委員会議論等の運営管理への反映

成松G

- 「研究開発委員会」を開催(年2回)
- 「腫瘍マーカー分科会」等 6分科会を開催(各年2回)
 - ・バイオテクノロジー開発技術研究組合が主催
 - ・内部委員による議論を運営管理に反映
 - ・NEDO及びMETIのオブザーバー参加

畑中G

- 「総合調査委員会」を開催(年2回)
- 「研究会」を開催(年6回)
- 「糖鎖合成分科会」等 2分科会を開催(各年3-4回)
 - ・(財)化学技術戦略推進機構が主催
 - ・内部委員による議論を運営管理に反映
 - ・「総合調査委員会」は外部委員(3名)の意見も運営管理に反映
 - ・NEDO及びMETIのオブザーバー参加