

研究評価委員会
第1回「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」
(中間評価) 分科会
議事録

日 時：平成24年7月9日（月）10：00～18：00

場 所：WTC コンファレンスセンター Room A（世界貿易センタービル 3階）

出席者（敬称略、順不同）

<分科会委員>

| | | |
|--------|-------|-----------------------------------|
| 分科会長 | 田中 博 | 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生命情報学分野 教授 |
| 分科会長代理 | 長洲 毅志 | エーザイ株式会社 プロダクトクリエーションシステムズ 理事 |
| 委員 | 久保 充明 | 独立行政法人 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター センター長 |
| 委員 | 高田 修治 | 国立成育医療研究センター研究所 システム発生・再生医学研究部 部長 |
| 委員 | 中西 理 | 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 主席部員 |
| 委員 | 深水 昭吉 | 筑波大学 大学院生命環境科学研究科 教授 |
| 委員 | 古川 徹 | 東京女子医科大学 統合医科学研究所 教授 |
| 委員 | 松本 直通 | 横浜市立大学 大学院医科学研究科 教授 |

<推進者>

| | |
|---------|----------------------------------|
| 森田 弘一 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 部長 |
| 加藤 紘 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 プログラムマネージャー |
| 三代川 洋一郎 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主任研究員 |
| 矢野 貴久 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 菅原 武雄 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |

<実施者>

| | |
|------------|-------------------------|
| 油谷 浩幸 (PL) | 東京大学 先端科学技術研究センター 教授 |
| 永江 玄太 | 東京大学 先端科学技術研究センター 助教 |
| 米沢 理人 | 東京大学 先端科学技術研究センター 特任助教 |
| 川村 猛 | 東京大学 先端科学技術研究センター 特任助教 |
| 関 元昭 | 東京大学 先端科学技術研究センター 博士研究員 |

| | |
|--------|-------------------------|
| 穴井 元暢 | 東京大学 先端科学技術研究センター 特任准教授 |
| 石川 俊平 | 東京大学 大学院医学系研究科 准教授 |
| 白髭 克彦 | 東京大学 分子細胞生物学研究所 教授 |
| 上参郷 慶一 | (株)未来創薬研究所 企画管理部 企画管理部長 |
| 舟橋 真一 | (株)未来創薬研究所 研究統括部 研究統括部長 |
| 川合 重人 | (株)未来創薬研究所 研究統括部 研究室長 |
| 土居 嘉亮 | (株)未来創薬研究所 研究統括部 研究員 |
| 西沢 隆 | (株)未来創薬研究所 研究統括部 研究員 |
| 吉田 哲郎 | 協和発酵キリン(株) 研究本部 主任研究員 |
| 宮澤 達也 | 協和発酵キリン(株) 研究本部 研究員 |
| 近藤 彩乃 | 協和発酵キリン(株) 研究本部 研究員 |

| | |
|-------|---------------------------------------|
| 菊池 泰弘 | 協和発酵キリン(株) 研究本部 研究企画部 マネジャー |
| 土肥 武 | 興和(株) 東京創薬研究所 部長 |
| 合田 哲 | 興和(株) 東京創薬研究所 研究員 |
| 澤登 公勇 | 興和(株) 研究戦略部 部長 |
| 倉田 寛一 | シスメックス(株) 中央研究所 所長 |
| 山本 憲明 | シスメックス(株) 中央研究所 研究員 |
| 酒井 綾子 | エピゲノム技術研究組合 集中研 研究職員 |
| 成田 公明 | (一社)バイオ産業情報化コンソーシアム 専務理事 |
| 南 多善 | エピゲノム技術研究組合 専務理事 |
| 江川 三生 | エピゲノム技術研究組合 部長 |
| 国田 治彦 | エピゲノム技術研究組合 部長 |
| 廣瀬 哲郎 | (独)産業技術総合研究所 バイオメディシナル情報研究センター 研究チーム長 |
| 堀本 勝久 | (独)産業技術総合研究所 生命情報工学研究センター 研究チーム長 |
| | |
| 野田 哲生 | (公財)がん研究会 がん研究所 所長 |
| 三木 義男 | (公財)がん研究会 がん研究所 遺伝子診断部 部長 |
| 松浦 正明 | (公財)がん研究会 がん研究所 がんゲノム研究部 部長 |
| 牛嶋 大 | (公財)がん研究会 がん研究所 がんゲノム研究部 研究員 |
| 菅原 稔 | (公財)がん研究会 ゲノムセンター 特任研究員 |
| 河口 徳一 | (公財)がん研究会 がん研究所 細胞生物部 特任研究助手 |
| 眞貝 洋一 | 理化研究所 基幹研究所 主任研究員 |

<オブザーバー>

| | |
|-------|-----------------------------|
| 新階 央 | 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課 産業分析研究官 |
| 長部 喜幸 | 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課 課長補佐 |
| 大濱 克行 | 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課 職員 |
| 細川 尚紀 | 経済産業省 産業技術環境局 研究開発課 研開専門職 |
| 桑山 広司 | 経済産業省 産業技術環境局 研究開発課 研究開発調整官 |

<企画調整>

| | |
|-------|---------------|
| 林 智佳子 | NEDO 総務企画部 主任 |
|-------|---------------|

<事務局>

| | |
|-------|-------------|
| 竹下 満 | NEDO 評価部 部長 |
| 三上 強 | NEDO 評価部 主幹 |
| 内田 裕 | NEDO 評価部 主査 |
| 中村 茉央 | NEDO 評価部 職員 |

一般傍聴者 0名

議事次第

(公開セッション)

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法
4. 評価報告書の構成について
5. プロジェクトの概要説明

【非公開セッション】

非公開資料取扱の説明

6. プロジェクトの詳細説明
 - (1) 全体説明 (東大・先端研)
 - (2) ①後天的ゲノム修飾解析技術開発及び②後天的ゲノム修飾と疾患とを関連付ける基盤技術開発 (東大・先端研)
 - (3) ②後天的ゲノム修飾と疾患とを関連付ける基盤技術開発 (東大・病理)
 - (4) ②後天的ゲノム修飾と疾患とを関連付ける基盤技術開発 (がん研)
 - (5) ②後天的ゲノム修飾と疾患とを関連付ける基盤技術開発 (産総研)
 - (6) ①後天的ゲノム修飾解析技術開発及び③探索的実証研究 (東大・先端研)
7. 全体を通しての質疑

【公開セッション】

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他
10. 閉会

議事内容

【公開セッション】

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
 - ・開会宣言 (事務局)
 - ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1-1、1-2に基づき事務局より説明。
 - ・田中分科会長挨拶
 - ・出席者 (委員、推進者、実施者、事務局) の紹介 (事務局、推進者)
 - ・配布資料確認 (事務局)
2. 分科会の公開について

事務局より資料2-1及び2-2に基づき説明し、議題6.「プロジェクトの詳細説明」を非公開とすることが了承された。
3. 評価の実施方法

評価の手順を事務局より資料3-1～3-5に基づき説明し、了承された。
4. 評価報告書の構成について

評価報告書の構成を事務局より資料4に基づき説明し、事務局案どおり了承された。

5. プロジェクトの概要説明

- (1) 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推進者より資料5-3に基づき説明が行われた。
- (2) 研究開発成果、及び実用化の見通し実施者より資料5-3に基づき説明が行われた。

【田中分科会長】 ありがとうございます。ただいまのご説明にご意見、ご質問等お願いします。

技術の詳細は、議題 6 で議論します。ここでは主に、事業の位置付け・必要性、マネジメント等に関して、ご質問、ご討議をお願いします。

【長洲分科会長代理】 特許出願が1件です。どういうものは特許を出す、どういうものはオープンにする、最終的にはどういうところを囲い込む、そういう戦略をお伺いします。

【東京大学：油谷教授(PL)】 出願している特許はDNAのメチル化マーカーで、ピンポイントにCpGを測ることで高感度に癌が検出できるマーカーです。そういうものが幾つかあり、今後、検査薬を開発していく上で、マーカーの囲い込みが必要です。その場合に、どの癌で高い、あるいは、その中には特異性と感度の問題があります。一方、候補分子そのものは、アッセイ系の特許は確保できるかもしれませんが、それほど多くないので、化合物ないし、面白い構造のペプチドが採れば、その化合物あるいはペプチドを特許出願したいと思います。

あと、non-coding RNAは特許戦略上、プロジェクトの中でも協議中です。今まで分子として名のついていないものもあります。ゲノム配列はわかっているけど、どこが読まれるかわかっていないもので、何らかの機能を持つものがあればターゲットとして、将来、siRNAによる標的ターゲットという意味でも物質特許として特許性があると考えています。non-coding まとめますと、DNAメチル化マーカーとしての用途特許と、化合物が採れた場合の化合物、ペプチドの物質特許と、non-coding RNAの場合には遺伝子としての物質特許、ターゲットによってステージが違うと思いますが、なるべく早めに特許を確保したいと考えています。

【久保委員】 一つお聞きしたいのですが、文部科学省でも同じようなプロジェクトが動いていると説明がありました。連携や区分けについてご説明をお願いします。

【東京大学：油谷教授(PL)】 文科省のプロジェクトはエピゲノムのプロジェクトと、それとは別に基盤としてスクリーニングを行うものがあります。文科省側に期待しているのは、パブリックなスクリーニングシステムです。まずレファレンスとなる化合物として、標的候補タンパク質に結合する、あるいは、阻害活性がある物質をつくりたい、得たいという場合に、理研や産総研のライブラリースクリーニングを行っています。もちろん、プロジェクトの参加企業は自社の化合物ライブラリーを持っていますので、自由にスクリーニングを進めてもらうことになります。

一方、文科省側に我々が開発している技術を提供していくことで、実際に検体の解析依頼が幾つか来ており、解析結果を返す形での相互交流をしています。当然、化合物が採れば、自分たちで、ゼノグラフトで評価することを予定していますが、様々な病気モデルをお持ちの先生方もいます。例えばEZH2のインヒビターが得られた際には、関連する研究を行っている先生に提供して評価してもらうことを予定しています。

【中西委員】 今の質問と関連しますが、このプロジェクトに3年間で十数億円という予算が支出されています。説明された成果は多岐にわたり、成功している部分もたくさんありますが、十数億円だけではできないのではないかと思います。このプロジェクトの評価を行うに当たり、十数億円はトータルのリソースの何割くらいに当たるのかわかりにくいです。はっきりとはわからないかもしれませんが、大体の割合がわかると、予算に対しての今回の成果という評価がしやすいのではないかと思います。

【東京大学：油谷教授(PL)】 ご指摘はごもっともです。昨今は、米国等にもベンチャー企業がたくさんあります。ただ、大学で行うという特性上、いろいろなパートナーとアライアンスを組むことができるため、プロジェクトと並行する共同研究として、例えばペプチドスクリーニングや化合物のスクリーニングは、プロジェクトのコストの外に出ています。あと、企業から現在 8 名の方が来ていますが、プロジェクトでは人件費を出していません。製薬企業の研究者 8 名分の給料を考えると結構な額になります。

今回、時期的に総合科学技術会議の事前評価が芳しくなかったこともあり、最初は小規模でスタートしました。「これだけ予算が小さくなるとできないでしょう」と言われたのですが、とにかく日本で立ち上げないといけないうことで、最初は、とにかくスタートしました。その後、世の中の理解がだんだん追いついてきて、こういう国家プロジェクトにしては珍しく、研究費を拡大して頂いたという状況です。

1 年目は、装置類の拡充整備ができず、私どもの集中研として備えていた質量分析装置及び次世代シーケンサーを使いました。次世代シーケンサーよりは、現時点では質量分析装置の方が重要で、昨年投入された加速予算等は質量分析装置と情報解析用の計算機のリソースにもっぱら向けています。

あとは、全体の事業規模をどれだけ横に広げることができるかにも関係してきます。横に広げる部分は、関係する企業次第です。大学側は新しい技術の開発が主体でもあり、それらを用いて、このタンパク質が標的としてよいのではないかという探索までがプロジェクトが扱う範囲だと思います。そこからさらに深く進める、評価を急ぐ場合には、参加企業に随時、新たなリソースの投入を交渉するのが私の役目です。ご質問の、何割程度かということは、基盤のシーケンサーなど従来のものを使っているということもありますし、参加企業からの研究員はプロジェクト側からは人件費等の支出がなく、大学の人間の費用も全員が本プロジェクトの予算でカバーされているわけではないため、多く見ても半分程度と思います。

【田中分科会長】 そのほかどうぞ。

【古川委員】 お話を聞いて、広範に取り組まれていることはよくわかりました。このプロジェクトは基盤技術開発であり、高密度アレイをつくった、新しい抗体を開発している、あるいは、もともとセンシティブなゼノグラフトの系を研究している、そういうお話でした。その中で、アベイラブルにしていくという話がありました。今後、このようなリソースをパブリックでアベイラブルにしていく戦略は具体的に立てていますか。

【東京大学：油谷教授(PL)】 当然、これは国家プロジェクトです。国民の税金で実施しているので、結果の公開は、産業へのトランスレーショナルな応用とバランスをとりながら進めていきたいと考えています。少なくとも、臨床サンプルの情報に興味があるという場合に、現時点でも共同研究の形であれば常にいつでも開示は可能だと思います。

プロジェクトが 5 年で終了した時点で最終的に、現在の日本国内のスキームでは、統合データベースにデポジットすることを考えています。今は、内部での情報のデータベース化を図っています。少なくとも正常組織の情報、癌細胞株の情報など、一般に出しても倫理的に問題ないものは、なるべく早い時期にと考えています。現在、正常組織の遺伝子発現データベース、もう 10 年くらい前のものですが、そのデータベースを研究所のホームページでも公開しています。今でも利用していただいている方が多くいます。そういう形で、RNA シークエンシングの生データは、患者由来のものは微妙ですが、それを加工したデータの開示は早い時期に進めたいと思っています。産業利用として、企業から利用の申し入れがあった場合、現在も 1 社が進行中ですが、現在参加している企業とコンフリクトのないテーマであれば積極的に開示したいと考えています。

【田中分科会長】 ほかにどうぞ。

【松本委員】 ほかの委員の先生方もご指摘されたように、かなり広い範囲で、たくさん研究を2年ほどの間に展開しています。これだけ広くなると、研究費の配分や使い方でご苦勞があると思います。それから、世界的な情勢等を勘案して、特にこの部分でアドバンテージがあると断言できる項目等をご説明いただけますか。

【東京大学：油谷教授(PL)】 当初の研究費の配分については先ほど経緯をご説明しました。これだけの会社が集まり、これだけの研究者が集まるのに対して、予算はミニマムでした。しかし、まずは集中研で研究を行うことがこのプロジェクトの根幹です。現時点では、集中研が約8割の予算を使っています。企業の研究者は集中研に全員が来ています。開始当初はそこまではいかず、全体の予算規模が今の半分であったので、その周辺がやや多めでした。

プロジェクトのスタート当時、あるいは、NEDOでこういうプロジェクトの立ち上げが行われたのは2008年ごろからと聞いていますが、例えばLSD1という脱メチル化酵素が発見されたのは2004年と先ほど紹介がありましたように、本プロジェクトの研究対象は未知の分野でした。製薬企業に勤められている2人の委員の先生方は、「そういうものはもう取り組んでいた」と言われるかもしれませんが、それぞれの酵素がどこで何をしているか、今でも新しい仕組みがどんどん見つかる状況です。機能解析の面からは、ヒストン修飾自体もまだまだ新しいものが見つかります。そのヒストン修飾が、ペプチドの上ではわかっている、細胞の中で、いつ、どこで働いているかわからないという状況です。ヒストンの修飾がどのように書き込まれ、消され、読みとられているかは、アカデミアで幅広く研究していかないと、そこから絞り込みというのは困難です。今日お示した標的については遺伝子発現が多いなど、いわゆるローハンギングフルーツとして世界中の人もみんな飛びつくものです。今日説明する分子については、優良な候補を先行しつつ、より難しいターゲットは、メカニズムベースで複合体解析などを行いながら、対象が癌なら、癌と正常細胞の間できちんと、セラピューティックウィンドウが確保できるかを確認しつつ、より精緻な機能解析を行おうという方針です。今日の時点までのプロジェクト前半は、すぐにわかるターゲットで進めています。技術開発及び機能解析の中から、他のエピゲノムの修飾剤とのコンビネーションや、ゲノムがこういう状態であればこういう薬が効くのではないかと、より層別化した形でターゲットを選ぶ二段構えで考えています。恐らく、ローハンギングフルーツの部分は世界中が同じような視点で研究を進めているため、かなりかぶっているものもあります。その中で、つい最近、世界一ではなくなりましたが、京などの計算機の能力なども総動員して、ターゲットに対する化合物を創製していくところに、今、資源をもつぱら振り向けています。

【田中分科会長】 今の質問に関連して、今回、後天的ゲノム修飾のプロジェクトで、最初に説明されたのですが、米国のNIHや欧州のFP7も同様の研究プロジェクトを立ち上げています。今回のプロジェクトは、予算の規模にはかなりの違いがあるが、手法・戦略的に新しいものがあり、これらのプロジェクトと競争し得るといった話でした。欧州あるいは米国のエピゲノムを対象とした癌の創薬戦略と比べて、その優位性はどこにあるとお考えですか。

【東京大学：油谷教授(PL)】 米国の場合は、ロードマッププロジェクトは最終的にはトランスレーショナルなことを目指していると思いますが、基本的にエピゲノムのマッピングのプロジェクトです。2008年は、次世代シーケンサーが出てきて、技術が実用化された年です。それを使って、DNAのメチル化がどうである、ヒストンの修飾がどのようなところにあるか、代表的な細胞株を用いて行うものがNIHのロードマッププロジェクトです。これは年間約30ミリオンドルの予算が投入されていますが、あまりトランスレーショナルなことは意識していません。最近、NIHの中でも、そういうトランスレーショナルなインスティテュートもできたので、さらにその後の展開になると思います。

個人的な意見ですが、米国には、次世代シーケンサーをたくさん保有する幾つかのゲノムセン

ターがあります。それらのゲノムセンターに資金を与えないとゲノムセンターは維持できないこともあって、ゲノムセンターがプロジェクトを受託しています。少しうがった見方かもしれませんが、そういう部分があります。NEDO から説明がありましたが、米国の場合、国家プロジェクト以外にも、ベンチャー企業がドライビングフォースになっています。昨今、米国も景気が少し悪化しているため、バイオテックのベンチャーにお金が集まりにくいと聞いていますが、エピゲノムの分野は期待も大きく、幾つかのベンチャー企業が立ち上がっています。

日本でも、製薬企業にお金を投下することについては、経産省の中でも、「製薬企業はお金を持っているではないか」という議論をときどき耳にします。ただ、日本の場合、ベンチャーで行うのがよいかという、人材の流動性の問題があります。国内で行うことを考えた場合には、人材の確保あるいは臨床サンプルの利用、このプロジェクトはオープンイノベーション、あるいは、企業の人も利用できる拠点、少し使い古された言葉になりますが、いわゆる特区という位置付けです。アメリカのブルドーザー方式に対して、ややニッチな、家内手工業的な、日本的なアプローチではありますが、みんなが知恵を集めて取り組むことで、十分対抗できると思います。

この技術が随一ということよりも、日本の国内状況を考慮した場合、産学官のすべてのリソースをうまく合わせる、企業が海外でトランスレーショナルな研究をする場合には、臨床研究施設の横に研究所を建てるとか、そこと連携するということが、今非常に盛んに行われています。そういうことを、エピゲノムの分野で海外とも進めていく上で、臨床サンプルへのアクセスと先進的な技術の提供をシームレスに 1 か所で行うことのできる拠点として、競争力が高いと考えています。

【田中分科会長】 エピゲノム修飾酵素をターゲットにした抗癌剤など、ヨーロッパの現状はどうか。

【東京大学：油谷教授(PL)】 ヨーロッパの中でも IHEC に参加するプロジェクトが、EU のプロジェクトの場合、3 つくらいの方が連携してグラントにアプリケーションする形をとっています。かなりアカデミックなアプローチです。もちろん、個別の研究室は企業と連携していると思います。ヨーロッパの場合は、その化合物のスクリーニングなどもシステムチックに行っていると聞いています。しかし、グラントのサイズも、日本とコンパラブルです。このプロジェクトの場合は、サテライト的にたくさん行うということではなく、1 か所にみんなが集まって取り組む、あるいは、情報はそこに集めるという形です。集中研の規模は、欧州のアクティビティには十分、トランスレーショナルな意味では対抗、あるいは、それを上回っていると考えています。

【田中分科会長】 どうもありがとうございました。ほかはどうぞ。

【深水委員】 大きく分けて二つ質問があります。一つは研究開発マネジメントの件です。スライドの 13 番で、効率的配分によって、アメリカやヨーロッパの、多額に投資されているプロジェクトに対抗する、良い成果を上げていくために効率的配分を行うと説明がありました。この効率的配分とは、油谷先生から説明があった集中研をつくるという意味での効率的配分なのか、もう少し今後の戦略的な、NEDO としてのアイデアを持っているのか、についてお聞きします。

【NEDO：森田部長】 プロジェクト全体の話は、私どもの所管省庁である経済産業省の予算措置のもとに実施している前提があることを、まずご承知おきいただきたいと思います。

あわせて、お答えになっているかわかりませんが、こうした創薬関係のプロジェクトに対する公的支援の考え方という大きな概念があります。一昨年以来の事業仕分け等で、R&D の被益者が明示的にわかる場合は、そういう人に対して相応の負担を求めなさいというルールが提示されました。直接的に何か創薬のターゲットが見つかる、見つける。それを見つけてすぐに薬の開発まで行うとなると、それは恐らくもっとレートステージの話になるので、先ほど来、油谷先生も言われていますが、出てきたものは個別に企業と組んで外へ出していくという戦略にならざるを得ません。そういう意味では、国のお金が今はなかなか厳しい中で資金を効率的に投入すると

いう意味では、波及性がより高いところに集中的に何かつくっておく必要のある部分に、集中的に資金を投入するという考え方で進めています。

その一つの答えとしては、先ほど来先生が言われていますが、集中研の中で、エピゲノムを標的とする創薬のシステムがどの程度ワークブルかを検証可能にする。そのために、臨床の検体などの手に入れられるものをセットして整備することになります。また、過去にNEDOのプロジェクトでもいろいろな創薬スクリーニングのシステムを構築してきました。ゲノム情報から何をするかについては連綿とした研究開発がありますし、non-coding RNAの話にしても、過去にNEDOのプロジェクトで取り組んだ実績があります。さらには、ハイスループットスクリーニングについても、*in silico*についても取り組んできており、NEDOとして、あるいは、経済産業省としての創薬研究の流れの中で、それらをより効率的に使い得るものとして集約してきているという意味で、概念的ではありますが、集中を進めています。成果の活用という意味では、出口は企業にお任せするという意味で集約するというところで整理しています。

【深水委員】 ありがとうございます。もう1点、マネジメントについてです。スライドの23番で、企業ニーズをくみ取るとありました。当然、このプロジェクトに参加している企業はニーズを持って参加していると思います。では、国家プロジェクトが動いていて、参加していない企業からのニーズについて、何か取り上げるシステム、方法、道筋がありますか。

【NEDO：森田部長】 今後どういう形でその他の方々とも共有していくかということにもなりますが、一般論としては、プロジェクトでは「ツール」をつくりますので、それをユーザーの立場から試してもらうための組織を作っています。このようなことは、ほかの何件かのプロジェクトでも実施しています。このような組織に、例えば自分のリード（化合物）を持ってきて、自分の会社の中で実験した結果とこちらで出てきた結果をクロスでチェックする、そういう形の参加は当然あります。このプロジェクトも、我々がつくったツールの中でそういったチェックを行うことが成り立つのであれば、そういうこと（プロジェクト成果の共有）は検討できると思います。

【深水委員】 それと、研究開発成果について。スライドの17番で、標的をリーダーとライター、イレイサーとしています。現在進んでいるのがライターとイレイサー、すなわち酵素です。この酵素の中で、使われているライブラリーがそれぞれ違います。天然物ライブラリーを取り上げているケースが、スライドの38番にあります。これは、何か良い指標があって取り上げているのですか。

【東京大学：油谷教授(PL)】 いえ、低分子の通常何十万というものは参加企業でも持っています。それをアカデミックでお金をかけて行うことは意味がありません。アカデミアが有しているのは天然物の化合物としてのライブラリーです。あるいは、天然物そのもののライブラリーが産総研にあります。次世代癌プロジェクトが持っているライブラリースクリーニングはそういうものが主体です。アカデミアが持っているライブラリーからヒットがあっても、企業は開発に使いたがりません。そこは自由に進めてもらおうと思っています。ただ、物質は必要です。企業も、そのライブラリーから出てきた情報は貴重なので、そこは天然物については並行して行うことにしています。

アッセイ系のコストがハイスループットに耐えない場合には、何十万個も行うとすれば、1個を何十円というコストに落とし込む必要があります。これはなかなか難しいので、ペプチドのスクリーニングは、核の中までペプチドを生かすことができれば、それは薬になるわけですが、薬としての期待というよりもむしろ、構造を決定するツールとして、あるいは、抗体の代わりなど、まずは機能解析の上でのツールとして、ケミカルバイオロジーのツールとしての期待で進めています。酵素に注目したのは、化合物がデザインしやすいことが理由です。構造がわかっているものは *in silico*、構造がわかっていないものは *in vitro* のスクリーニングという仕分けです。その中で、参加企業の中で、自社で行けそうだというものは、企業のライブラリーのスクリーニングを進めてもらう。なるべくダブらないようにと考えています。しかし、ダブっても、それだけの

資源を投入したいというものは、それで構わないという判断です。

リーダーは、酵素よりもさらにデザインが難しくなりますが、**Bromo** ドメインに対して最近はいろいろな化合物が出てきています。酵素の次のトップ下くらいのところで進めています。

【田中分科会長】 ほかに何かありますか。

【長洲分科会長代理】 少し細かい質問です。*Vivo*を重視してゼノグラフトをたくさんつくっています。このエピゲノムは、どのくらい維持されるのか、それが少し心配なのでお聞きします。

【東京大学：油谷教授(PL)】 ゼノグラフトのエピゲノムはまだ調べていません。ただ、マイクロアレイあるいは一部遺伝子変異のシーケンス解析を施行しており、少なくとも発現パターンは6代、8代になってもほとんど変わらないというデータを午後に示します。エピゲノムが大きく変わるであろうということは、意外に心配しなくてもよいという印象を持っています。植えるマウスによっても違います。これも午後の非公開の場で説明させてください。使うマウスが従来のヌードマウスか、より免疫不全度の高いマウスかでも少し違います。

【田中分科会長】 ほかにありませんか。

【中西委員】 集中研に参加している企業の研究者がいる。もう一方で、ハイスループットスクリーニングなどによって、ツールとしての化合物の候補が見つかってくる。私の経験では、細胞レベルで活性を示すような研究ツールとなる化合物は、そこそこ出てきますが、マウスに投与したときに腫瘍に到達する化合物は、最初のスクリーニングではなかなか出てこない。そのような問題点が出てきた場合、参加している企業に情報提供を行い、企業が化合物の最適化などを行うという体制ですか。

【東京大学：油谷教授(PL)】 特に *in silico* のデザインといいですか、ドッキングで出てくるものは、とんでもない格好のものも出てきます。そこで、ある程度 *in vitro* での阻害活性まで確認したところで、企業のメディシナルケミストに見てもらい、これは単なる毒ではないか、これは入っていかないのではないかという意見をもらい、次のラウンドに行くときに、どこに修飾をさらに入れるかという展開をしていくことができるように情報提供をしてもらっています。ある程度、標的それぞれにアライアンスを参加企業と交わっていますので、その会社の専門家に、かなり早期の段階で、得られた化合物の顔つきを見てもらい、新たなデザインをしていく、あるいは、合成展開が難しいかもしれないというコメントをもらうようにしています。

【中西委員】 すると、プロジェクトでは実際の最適化までは行なわないことになりますか。

【東京大学：油谷教授(PL)】 特異性を上げる、あるいは、感度を上げるという意味での化合物を磨き上げるところはプロジェクトで行います。ただ、創薬のための最適化となると、そこは企業の領分ということで、ターゲットが非常に良いものとなると、企業でもう一度自分たちのライブラリーをスクリーニングする等、各社に事情もあると思いますので、そこまでは我々としては踏み込みません。我々がパブリックなリソースをどれだけ磨き上げて、それが直接、薬になるといううれしい話があればもちろんベストです。そういうものについても当然、権利化は進めていきますが、それがすぐに患者に対する良い薬になるかどうかは、現時点では見えません。もちろん、それが直接に薬の開発のリードやシーズになってくれれば、プロジェクトとしては予想以上の成果になります。まずは標的分子の検証までが最低限の責任です。そのための化合物の創製を行っているところです。もちろん、薬をつくることのできるものが採れば良いのですが、約束できません。はっきりしない言い方ですが、開発を目指した薬そのものではないということがご質問へのお答えです。

【中西委員】 ありがとうございます。

【長洲分科会長代理】 **TR** を含めたプロジェクトが入っているためにいろいろな質問が出ていると思います。限られた予算で新しい薬をつくる場所までは、このプロジェクトは考えていないですね。

本日の話を聞く限り、基盤技術の開発です。集中研をつくり、エピゲノムに関するシステムをつくるのがこのプロジェクトの、5年間のゴールだと私は認識しています。そこまでをゴールとして、我々は今回、中間評価を行うという考え方でよろしいですね。

【東京大学：油谷教授(PL)】 そうです。

【長洲分科会長代理】 そうすると、次に NEDO にお聞きします。ここでシステムを構築して、そこから治療薬開発までの次の戦略はどのように考えていますか。

【NEDO：森田部長】 それは国家イノベーション室等々でいろいろと検討されていると聞いており、次のビークル（推進手段）についての議論があります。しかし、この場で私は明確な回答を持ち合わせていません。

【田中分科会長】 よろしいですか。予定の時間も過ぎました。ほかにもご意見、ご質問があると思いますが、詳細な内容は午後に詳しく説明していただきます。その際に質問をお願いします。

【NEDO：内田主査】 なお、午後のプロジェクトの詳細説明は、知的財産権の保護等の観点から非公開となります。一般傍聴の方は、ご退席をお願いします。

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明

省略

7. 全体を通しての質疑

省略

【公開セッション】

8. まとめ・講評

【田中分科会長】 以後の議題は再び公開となります。

議題 8 は「まとめ・講評」です。委員の皆様から講評をいただきます。松本委員から始めて、私が最後に述べたいと思います。松本委員から、プロジェクト全体の講評をお願いします。

【松本委員】 全体を通して私自身が感じた率直な感想は、基礎的な技術開発を含めて「後天的ゲノム修飾」というキーワードで多面的に、それぞれが相応の進捗で研究を展開していると感じました。2年足らずという研究期間を考えると、かなり事前準備もされていたと感じます。幾つかの点で、今後、サイエンティフィックにも面白いブレイクスルーが起きそうな匂いがします。実用化の点で一番近いのは、血液のメチル化 DNA マーカーだと思いますが、そのあたりを見ながら、今後を楽しみにしたいと考えます。

【古川委員】 全体を通したお話を聞いて、広範かつそれぞれの項目について深く研究しており、順調に推移しているという印象を抱きました。中間目標は十分に達成していると個人的には思います。開発してきた基盤技術は実際に物ができています。このプロジェクトは NEDO ですので、それらを産業界で使うことができる形で整備する方向が必要と思いました。

我々医療技術者からすると、実際の組織や、組織を使ったものが問題をクリアして広く使用できるようにになれば、より良いという感想を抱きました。

【深水委員】 全体像と、個々の進捗状況を聞いて、今、古川先生からもコメントがありましたように、中間の地点としてはずいぶん進んでいると思いました。先生方が設定した目標に向かって、または、そこに達すべく努力していることもよくわかりました。多面的で、かつ視野の広いものを推進せざるを得ないプロジェクトは、最終的に形になったときに出てくることも多いと思います。今回あえて、何と何がどうリンクしてということの詳細には聞きませんでした。恐らく、今回の目標

を達成すべくきちんとした像が、今後の2年半の中で形づくられていくであろうと、説明を聞いて確信しましたので、中間地点での目標は十分に達成していると思います。

しかし、これからが胸突き八丁かもしれません。急勾配の坂を登っていく必要があると思いますが、さらに発展してほしいと思います。

【中西委員】 個々の技術開発に関して、油谷先生が言われたように、集中研をうまく機能させて、先端的な研究を行っているという印象を持ちました。松本先生が言われたように、一番実用に近いのは診断ではないかと思いましたが、医療経済的な問題点などもあります。その辺が今後の課題であると思います。ゼノグラフトモデル、non-coding RNA、ヒストンテールのプロテオミクスに関しても、非常に難しいところをうまく進めているという印象を持ちました。一方で、これらの要素技術をどのように連携させて、実用化あるいは企業が参加可能なプロフィタブルなところを持っていくことができるかが、これは油谷先生の責任からは離れるかもしれませんが、全体的な今後の問題ではないかと思いました。

【高田委員】 創薬に向けた様々な基盤技術の開発が、非常に短時間に、順調に進んでいると感じました。アカデミアの話になりますが、クロマチンイムノプリシペーションのスターティングマテリアルを10の4乗から始めることができるといった記述や、各ヒストンモディフィケーションのモノクロナルアンタイボディが開発できているなど、世界の基準となる試薬や技術が開発されています。これらの点においても、さらなる発展と普及をしてほしいと思います。

【久保委員】 皆さんと同じ意見です。1年半という短期間でこれだけの、各プラットフォームを立ち上げてきたことは非常にすばらしいと思います。最先端の技術を活用しているので、プロジェクトマネジメントを行っている油谷先生は相当ご苦労されていると思います。このプロジェクトは非常に良いところがあります。臨床サンプルを使う点と、企業が基盤技術開発に参加している点です。あとは、そこからどのようにしてアウトプットを出していくかです。これが非常に難しいと思います。出来上がってきたシステムを、今後うまく組み合わせ、臨床のサンプルで、というところを進めていくとよいと思いました。

【長洲分科会長代理】 創薬と、基盤技術としての基礎研究の分け方は困難を極めます。経産省のプロジェクトと文科省のプロジェクトではかなり違うかもしれませんが、ハンドルを切り間違えると全くだめになります。今その微妙なところで、絶妙な舵取りをしていると感じました。

皆さん、創薬に興味をお持ちですが、これは一攫千金です。どうしても、それがうまくいくということに成果を求めてしまいがちですが、それは気をつけたほうがよい。企業に任せるべきだと思います。非常に良いターゲットが見つかることと、そこから薬ができることは全く違います。薬になるものは、宝くじを買うようなところもまだあります。その成果を言ってしまうと、あえて成功確率10%程度のところに踏み込んで国プロを実施するという、わけのわからないことを行うことになります。そこは気をつけなければいけないと思います。

一方で、網羅的にエピゲノムを全部、癌だけに限ったとしても基礎研究を行うかという、それもまた時間とリソースが足りません。プロジェクトとしての成果の落としどころは非常に微妙なところがあると心配します。というのも、網羅的な解析には、ヒストンテール、DNAのメチル化、RNAのプロファイリングとゲノムがあります。これらを全部解析するには何百億円あっても足りません。特定の癌に絞って、何らかのアウトプットを出す。薬でなく、コンセプトあるいはターゲットプローブのバリデーションでもよい、そういう部分に絞って結果を出すことに集中する必要があります。これからの舵取りに苦労するのではないかと思います。ここまでは非常に良い成果が出ています。今後を楽しみにしています。

【田中分科会長】 本当に短期間でこれだけ網羅的な研究をしたことは、本当に評価に値します。長洲委員も言われたように、この種類の事業はどこまでがエンドポイントなのか、はっきりしないところ

があります。レファレンス化合物の探索で、具体的な創薬にまで踏み込まず、かつ、有望な化合物分子を出してくるということは、あまりプロジェクトではできないと思います。この難しい課題を非常にうまく進めていて、化合物以外にもいろいろな技術が今後応用できる、提案できる形で進めているのは、さすがだと思います。

原始的なエピゲノムの酵素をターゲットとすることだけではなく、エピゲノムの機構が癌の発生・進行及び浸潤・転移に与える機構も同時に解明してもらおうとよいと思います。例えば、エピゲノムのメチル化、その変化について、パスウェイやゲノムと相関して、どういう形で癌が進行していくかという機構は非常に興味があります。ぜひ解明してほしいと思います。

中間時点としてはすばらしい成果ではないかと思います。以上で私の講評を終わります。

松本先生から始めて、本日時点の講評を順次発表してもらいました。2週間後に評価書の提出となりますが、今の講評を聞いて、油谷プロジェクトリーダーまたはNEDOの推進部から一言あれば、お聞きしたいと思います。

【東京大学：油谷教授(PL)】 2年余りプロジェクトを運営して、ここまではある程度の成果をあげているとポジティブな評価をいただきました。今後の運営について大変貴重なコメントも多々頂戴し、参考にしたいと思います。現在、参加している企業ともさらに連携を深めて、ぜひ企業に診断薬あるいは創薬につながるシーズを見つけてもらうよう推進したいと思います。私どもは、そういう創薬に向けた基盤技術として先進性を失うことなく、また、国内の研究者の方々に、このように解析することによってこのようなことがわかるというモデルケースを示すことのできる拠点として、成果を出していくことができればと思っています。今後ともご意見やコメント等、ご指導いただけましたら幸いです。どうぞよろしく願います。本日は、一日の長丁場、ありがとうございました。

9. 今後の予定、その他
省略
10. 閉会

配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 NEDO 技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について（案）
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 NEDO における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について（案）
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票（案）
- 資料 4 評価報告書の構成について（案）
- 資料 5-1 事業原簿（公開）
- 資料 5-2 事業原簿（非公開）
- 資料 5-3 プロジェクトの概要説明資料（公開）
- 資料 6-1 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）(1)後天的ゲノム修飾解析技術開発
- 資料 6-2 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）(2)後天的ゲノム修飾と疾患とを関連付ける基盤技術開発
- 資料 6-3 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）(3)探索的実証研究
- 資料 7 今後の予定

○その他

なし。

以上