

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
議事要旨

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
関 元昭	東京大学 先端科学技術研究センター 博士研究員
川村 猛	東京大学 先端科学技術研究センター 特任助教
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 マネージャー

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
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
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
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
大瀨 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

議事要旨

【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、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、事業化の見通しに

実施者より資料5-3に基づき説明が行われた。

5. の (1) および (2) の発表に対し、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- ・ 「研究開発成果として、国内特許出願 1 件となっているが、特許出願と公開の戦略はどのようなか」との質問があった。この質問に対して、実施者より「メチル化マーカールに関して出願した。マーカールの囲い込みは必要と考えている。創薬候補分子は、ペプチド等を特定できれば出願する方針である。ノンコーディング RNA は機能を持っていれば特許性があると考えている」との回答があった。
- ・ 「文部科学省でも類似のプロジェクトが進められている。相互の連携や区分けはどのようにしているか」との質問に対して、実施者より「文部科学省のプロジェクトはエピゲノムのシーズを見つけることに重点が置かれている。検体の依頼等があれば対応するなどの相互協力をしている」との回答があった。
- ・ 「プロジェクト予算 10 数億円は範囲の広さから見るとこの額では不足しているのではないかと。予算はどのように配分しているか」との質問があった。この質問に対して、実施者より「多くの共同研究の中で、ペプチド・スクリーニングの依頼や企業からの研究員の人件費はプロジェクト予算外であり、参画企業等の負担となっている。1 年目は装置の整備まで予算が回らず、従来から保有している機器を分析に使用した。研究範囲を横に広げるときは、企業の協力を得た。プロジェクト予算の割合は多く見て必要額の半分程度ではないか」との回答があった。
- ・ 「幅広くアレイやゼノグラフと (Xenograft) 等について検討している。成果、技術の公開についてどのように考えているか」との質問があった。この質問に対して、実施者より「本プロジェクトは国家プロジェクトであり、結果の公開は、産業への応用とのバランスをとりながら進めていきたい。共同研究の成果は開示する用意がある。今は内部で情報を集積中である。プロジェクト終了後は、倫理的な問題のないものについては公開の方向で考えている」との回答があった。
- ・ 「プロジェクトの中で、研究費の配分はどのようにしているか。また、当該分野の世界的な情勢はどのようなか」との質問があった。この質問に対して、実施者より「研究費は集中研に約 8 割配分している。世界的には、メチル化等は研究の初期段階にある。ヒストン修飾に関しても細胞の中での作用を含めて、まだ新しい発見がある。世界中で激しい競争が行われている」との回答があった。
- ・ 「米欧のプロジェクトと比べてどのような点に優位性があるか」との質問があった。この質問に対して、実施者より「アメリカの NIH はエピゲノムのマッピングやロードマップに重点を置いている。また、米国では国家プロジェクト以外にベンチャー企業が活発に活動している。一方、EU はアカデミックなアプローチが多い。日本では人材の確保、サンプル入手等の点で産学官のリソースをうまく組み合わせて進めることが必要と考えている」との回答があった。
- ・ 「国内外の研究開発の動向や国家予算規模に関して、本プロジェクトでは米欧に対抗するための効率的資金配分を行うとのコメントがあったが、その意味とは何か」との質問があった。この質問に対して、推進者より「研究開発の受益者がわかるときには応分の負担を求める。また、波及性が高く、集中的に検討すべきときは予算を集中的に投入する。集中研方式はその表れである」との回答があった。
- ・ 「プロジェクト運営に関して、プロジェクト参加企業以外の企業ニーズの取り込みはどのようにしているか」との質問に対して、推進者より「プロジェクトの成果であるツールを評価や利用してもらう形を考えている」との回答があった。
- ・ 「ヒストン修飾を制御するたんぱく質に関して、Writer(メチル化酵素)、Eraser(脱メチル化酵素)、

Reader(修飾状態認識タンパク質)のライブラリーやスクリーニングはどうなっているか」との質問があった。この質問に対して、実施者より「天然物中心で、構造解析ツールとしてのペプチド、酵素のスクリーニング等を実施している。さらに、企業は別途実施している。また、Readerは酵素よりデザインが難しくなるが、最近はいろいろな化合物が出てきているので、酵素の次に重要な位置付けとしている」との回答があった。

- ・ 「ゼノグラフトの操作を行う中で、エピゲノムはどの程度保持されるか」との質問に対して、実施者より「確定的ではないが、7~8代繰り返しても変わらない。意外に心配しなくても良いとの印象を持っている。午後の詳細説明で説明する」との回答があった。
- ・ 「細胞レベルでは効果があっても、マウスに投与すると効果のない化合物は多い。そうした問題が出てきた時は、参画企業に情報を提供して化合物の最適化を行ってもらい体制をとっているのか」との質問があった。この質問に対して、「ある程度、*in vitro*での阻害活性まで確認したところで、メディシナルケミストに見てもらい、意見を聞いている。その意見を参考にデザインしている」との回答があった。
- ・ 「このプロジェクトでは、創薬標的分子の最適化まではいかないか」との質問に対して、実施者より「標的分子としての検証をするところまでがプロジェクトの範囲であり、創薬の最適化は企業側の課題である」との回答があった。
- ・ 「説明を聞く限り、このプロジェクトは基盤技術の開発である。集中研を作って、エピゲノムに関するシステムを作ることが5年間のゴールである。その中間評価を行うという認識で良いか」との質問に対して、実施者より「その通りである」との回答があった。この回答を受けて、「このプロジェクトでシステムを構築して、治療薬開発までの次の戦略はどのようになっているのか」との質問があり、実施者より「別途議論があるが、この場で自分は明確な回答を持ち合わせていない」との回答があった。

【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

- 【松本委員】 基礎的技術開発を、後天的ゲノム修飾に焦点を当てて進め、サイエンティフィックな成果もあげている。今後の楽しみである。
- 【古川委員】 広範かつそれぞれの項目を深く研究しており、順調に推移している。中間目標は十分に達成されている。開発してきた基盤技術は実際に物ができている。NEDOのプロジェクトであるため、成果を産業界で使うことができる形で整備する必要がある。医療技術者からすると、実際の組織や、組織を使って作ったものが問題をクリアして広く使うことができるようになれば、より良いと感じた。
- 【深水委員】 本日の説明を聞き、中間地点としてはたいへん進んでいると思った。目標に向かい努力していることもよくわかった。多面的で、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ものも多い。それは、今後の2年半で形づくられていくであろうと確信できたので、中間目標は達成していると思う。研究をさらに発展させてほしい。
- 【中西委員】 個々の技術開発に関して、集中研をうまく機能させて、先端的な研究を行っている。一番実用に近いのは診断ではないか。ただ、医療経済的な問題点などがこれからの課題である。ゼノグラフトモデル、ノン・コーディング、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。これらの要素技術をどのように連携させて、実用化まで持

っていくかはプロジェクトリーダーの責任ではなく、全体的な問題である。

【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。アカデミアの話になるが、クロマチンイムノプリピシテーションのスターティングマテリアルが 10 の4乗から始めることができることや、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ことなど、世界の基準となる試薬や技術が開発されている。さらなる発展と普及をしてほしい。

【久保委員】 1年半という短期間で各プラットフォームを立ち上げてきたことは非常に素晴らしい。最先端の技術を活用しているので、プロジェクトマネージャーは相当苦労しているのではないかと。このプロジェクトは、臨床サンプルを使うこと、企業が基盤技術開発に参加していることの2点が非常に良い点である。そこからどのようにアウトプットを出していくか、が非常に難しい。出来上がったシステムをうまく組み合わせて、臨床サンプルによる検証を進めていくと良い。

【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る。ハンドルを切り間違えると全て無駄になる。今その微妙なところで、絶妙な舵取りをしている。皆、創薬に興味を持っているが、創薬は一攫千金である。創薬の成功に成果を求めることは、気をつけたほうがよい。創薬は企業に任せるべきである。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うことである。薬になるものは、宝くじを買うようなところはまだある。その成果を言ってしまうと、あえて成功率10%程度のところに踏み込んで国プロを実施するということになるので、気をつけなければいけない。

一方で、網羅的にエピゲノムを全部、癌だけに限っても基礎研究を行うかということ、それもまた時間とリソースが足りない。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。網羅的な解析は、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る。これらを全部解析するには予算が足りない。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、そういうところに絞って結果を出すことに集中する必要がある。これからの舵取りに苦労すると思うが、ここまでは非常に良い成果が出ているので、今後を楽しみにしている。

【田中分科会長】 短期間でこれだけ網羅的な研究をしたことは評価に値する。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る。薬のリ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すことはプロジェクトではできないことが多い。この難しい課題を非常にうまく進めている。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素晴らしい。

原始的なエピゲノムの酵素をターゲットとする標的分子だけではなく、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いたい。例えば、エピゲノムのメチル化、その変化が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るので、ぜひ解明してほしい。

中間時点としては素晴らしい成果であると思う。

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