

「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／
有用天然化合物の安定的な生産技術開発」
事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
プロジェクト概要	2
評価概要（案）	7
評点結果	10
（参考）評価項目・評価基準	11

はじめに

本書は、第35回研究評価委員会において設置された「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物の安定的な生産技術開発」（事後評価）の研究評価委員会分科会（第1回（平成25年12月11日））において策定した評価報告書（案）の概要であり、NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、第38回研究評価委員会（平成26年3月27日）にて、その評価結果について報告するものである。

平成26年3月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／
有用天然化合物の安定的な生産技術開発」分科会
（事後評価）

分科会長 早川 正幸

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会
「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物
の安定的な生産技術開発」(事後評価)

分科会委員名簿

(平成25年12月現在)

	氏名	所属、役職
分科 会長	はやかわ まさゆき 早川 正幸	山梨大学 大学院医学工学総合研究部 医学・工学融合学域 教授 (生命環境学部長)
分科 会長 代理	おいかわ ひであき 及川 英秋	北海道大学 大学院理学研究院 化学部門 有機反応論研究室 教授
委員	えぐち ただし 江口 正	東京工業大学 大学院理工学研究科 物質科学専攻 教授
	ごみ かつや 五味 勝也	東北大学大学院 農学研究科 生物産業創成科学専攻 遺伝子情報システム学分野 教授
	なかがわ さとし 中川 智	協和発酵バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発センター 学術研究企画室 室長
	むらた みちお 村田 道雄	大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 生体分子化学研究室 教授

敬称略、五十音順

注*：実施者の一部と同一組織であるが、所属部署が異なるため（実施者：東北大学 薬学研究科）「NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成23年7月7日改正)」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

プロジェクト概要

		最終更新日	平成 25 年 12 月 11 日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム		
プロジェクト名	ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物の安定的な生産技術開発	プロジェクト番号	P11002
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 主査 武井良之：平成 23 年 5 月～平成 24 年 10 月（主担当）、平成 24 年 11 月～事後評価（副担当） 主査 坂本俊一：平成 24 年 4 月～平成 24 年 10 月（副担当）、平成 24 年 11 月～事後評価（主担当）		
0. 事業の概要	<p>（1）生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築</p> <p>放線菌が生産する広範な天然化合物リソースから、大きく複数に分類される化合物群の代表的な化合物を選抜するとともに、製薬企業が興味を持つ構造及び活性がユニークな天然由来の化合物候補を選抜し、これらの天然化合物の生合成遺伝子クラスターの情報を取得する。</p> <p>この情報を基に、生合成遺伝子クラスターのライブラリーを作製する。また、これらの生合成遺伝子クラスターの正確なシーケンス情報を解読すると共に、化合物と生合成遺伝子を対応づけるデータベースを構築し、類縁化合物の生合成遺伝子を探索するツールの開発につなげる。</p> <p>（2）安定生産技術の開発</p> <p>天然物を生産する別の宿主放線菌株を用いて、これら多種多様な天然化合物の生合成遺伝子クラスターを導入し、実際のスクリーニングに適用可能な生産性を目標に生産させる技術を開発する。安定的な生産が可能な天然物と困難なものを体系的に整理し、生産が困難なものについてはその原因を解明し、生産の改善に取り組むことにより、安定生産技術としての汎用性を見極める。</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>① 事業の位置付け</p> <p>本事業は、健康寿命を延伸し、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指す「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施するものであり、ポストゲノム研究の産業利用が期待される「ゲノム創薬」を加速し、創薬効率の向上に資する創薬基盤技術の構築を目的とするものである。</p> <p>これまで、創薬標的として重要な膜タンパク質及びその複合体の細胞表層上における立体構造解析及び相互作用解析技術の開発及び得られる構造・機能情報と計算科学を組み合わせることによって創薬候補化合物の効率的な探索と、更に実用性の高いリード化合物への展開等の創薬基盤技術の開発を実施してきたところである。一方、創薬ヒット化合物の探索については必ずしも期待された成果が出ておらず、豊富な生物活性と大きなケミカルスペースを持った天然化合物が再注目されている。</p> <p>このため、基本計画を改訂し、新規の医薬品開発につながる有望な天然化合物の安定生産に必要な技術の開発に、平成 23 年度から新規に着手すべく研究開発項目の整理・追加を行い、ゲノム創薬を加速する創薬基盤技術構築の一層の充実を図るべく実施するものである。</p> <p>② 必要性</p> <p>近年、製薬企業の研究開発費は増大の一途であるものの、承認される薬剤の数は増えていない。研究開発費の増大分は、主として臨床開発費に充てられ、探索研究に回せるリソースは相対的に減少している状況にあることもその理由の一つであるが、創薬ヒット化合物の発見につながる新たなスクリーニング手法の技術革新と技術実証の不足により、新規医薬品候補化合物の探索効率が大幅に低下している可能性も指摘されている。製薬産業にとって最も重要な医薬品のもととなるリード化合物を効率的に取得する技術が極めて重要であり、ニーズも高い。このため、最先端の知識と分析技術を組み合わせ、創薬開発のより早い段階から適切な医薬品候補物質の取得を可能とする、標的蛋白質の立体構造をベースとした <i>in silico</i> スクリーニング技術の構築を平成 20 年度から行ってきたところである。</p> <p>一方で、創薬ヒット化合物の探索については、コンビナトリアルケミストリーによる化合物合成とそのライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングが盛んに行われたが、必ずしも期待された成果が出ておらず、豊富な生物活性と大きなケミカルスペースを持った天然化合物が再注目されている。しかし、微生物は、天然化合物のリソースとして最も有望なものの一つであるが、培養抽出物として安定的かつ大量に取得できないなど、そのままではスクリーニングの効率化に様々な問題点がある。そこで、これまでに無い新しい骨格を持った化合物も含め、微生物の持つ天然化合物の生合成遺伝子を取り出して別の宿主菌株で発現させるなど、目的とする天然化合物を安定的かつ効率よく発現させる手法を開発することが重要である。</p> <p>このため、創薬効率をより一層向上させるためには、これまで行ってきた構造ベースの創薬技術に加え、創薬リード化合物候補となりうる広いケミカルスペースを持った天然化合物を生産する技術の開発により、化合物空間の拡大を可能とする技術の開発は極めて重要である。基礎研究の進展により幾つかの生産事例が報告されていること、生産菌を含む 3 つの放線菌のゲノム解析の完了により比較ゲノム解析のアプローチが可能となったこと、次世代シーケンス技術の進展などを背景とし、技術の汎用性を見極めることが可能な状況に至っており、本タイミングで開発計画に追加して実施する必要性は高く、妥当である。</p>		

II. 研究開発マネジメントについて						
事業の目標	有用天然物の合成に必要な40個の生合成遺伝子クラスターを取得し、その生産物に対応づけたデータベースを構築する。これら40個の生合成遺伝子クラスター全てについて、化合物生産株となる別の宿主放線菌へ導入し、目的の天然物を5 mg/Lレベルで安定的に生産する技術を開発する。さらにこれら40個について、安定的な生産が可能な天然物と困難なものを体系的に整理し、生産が困難なものについてはその原因を解明し、生産の改善を図る。					
事業の計画内容	主な実施事項	H23fy	H24fy			
	生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築	—————▶				
	安定生産技術の開発	—————▶				
開発予算 (会計・勘定別に事業費の実績額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H23fy	H24fy			総額
	一般会計	289	291			580
	特別会計 (電源・賞給の別)					
	開発成果促進財源		98			98
	総予算額	289	389			678
契約種類: ○をつける (委託○) 助成() 共同研究(負担率())	(委託)					678
	(助成)					
	:助成率△/□ (共同研究) :負担率△/□					
開発体制	経産省担当原課	製造産業局生物化学産業課				
	プロジェクトリーダー	独立行政法人産業技術総合研究所バイオメディシナル研究センター 新家 一男 主任研究員				
	委託先(*委託先が管理法人の場合は参加企業数及び参加企業名も記載)	<p>研究開発責任者: 新家 一男 独立行政法人産業技術総合研究所 バイオメディシナル研究センター 主任研究員</p> <p>次世代天然物化学技術研究組合 研究開発テーマ①: 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築 研究開発テーマ②: 安定生産技術の開発</p> <p>組合員 ・独立行政法人産業技術総合研究所 (①, ②) ・一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム (①, ②) ・アステラス製薬株式会社 (①, ②) ・オーピーバイオファクトリー株式会社 (①, ②) ・塩野義製薬株式会社 (①, ②) ・合同製薬株式会社 (①, ②) ・Mitsui Seika ファルマ株式会社 (①, ②) ・日本マイクロバイオファーマ株式会社 (①, ②)</p> <p>共同実施 北里大学 (①, ②) 沖縄科学技術大学院大学 (①) 東京大学 (①) 理化学研究所 (①, ②) 東北大学 (②)</p>				

情勢変化への対応	特になし	
中間評価結果への対応	中間評価実施せず	
評価に関する事項	事前評価	平成 22 年度実施 担当部 バイオテクノロジー・医療技術部
	事後評価	平成 25 年度 事後評価実施

技術分野全体での位置づけ

(分科会資料6—1より抜粋)

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

公開

事業の背景など

・製薬企業の研究開発費は増大の一途であるものの、承認される薬剤の数は増えていない。研究開発費の増大分が主として臨床開発費に充てられていることもその理由の一つであるが、創薬ヒット化合物の発見につながる新たなスクリーニング手法の技術革新と技術実証の不足により、新規医薬品候補化合物の探索効率が低下している可能性も指摘されている。

・創薬ヒット化合物の探索については、コンビナトリアルケミストリーによる化合物合成とそのライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングが盛んに行われたが、必ずしも期待された成果が出ておらず、豊富な生物活性と大きなケミカルスペースを持った天然化合物が再注目されている。

・微生物は、天然化合物のリソースとして最も有望なものの一つであるが、培養抽出物として安定的かつ大量に取得できないなど、そのままではスクリーニングの効率化に様々な問題点がある。

微生物の持つ天然化合物の生合成遺伝子を取り出して別の宿主菌株で発現させるなど、目的とする天然化合物を安定的かつ効率よく発現させる手法を開発することが重要

有用天然物の安定的な生産技術開発

1) 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築



放線菌



生合成遺伝子
クラスターの配列解読

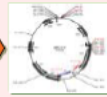


生合成遺伝子
ライブラリー

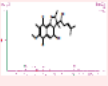
2) 安定生産技術の開発



放線菌



生合成遺伝子クラスター
発現ベクターの作成



天然化合物の
大量生産技術

加速

創薬シーズ探索

ターゲットの絞り込み

化合物等の探索

前臨床

民間による臨床開発

事業原簿 I-1,2頁

3/19

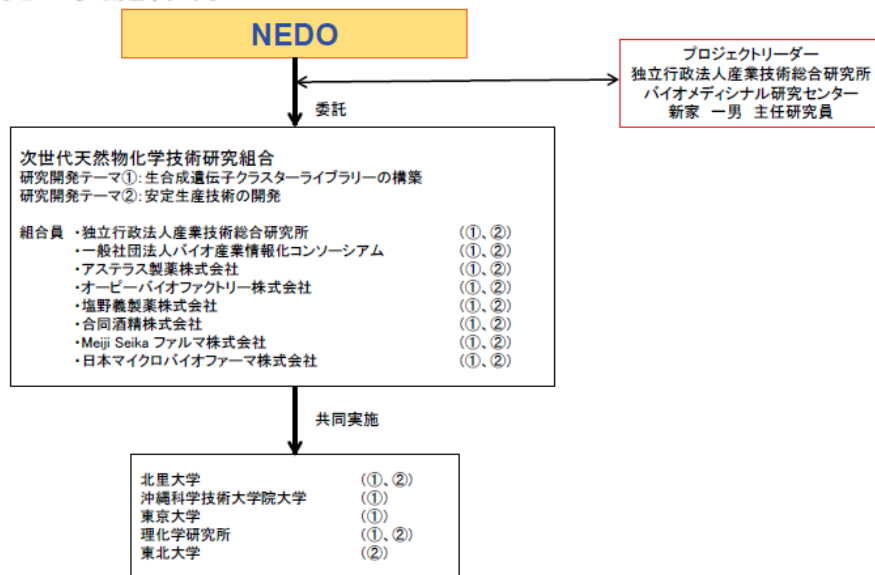
「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物
の安定的な生産技術開発」

全体の研究開発実施体制

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

公開

研究開発の実施体制



「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物

の安定的な生産技術開発」(事後評価)

評価概要 (案)

1. 総論

1) 総合評価

本プロジェクトは、ポストゲノム時代を見据えた天然物由来の創薬基盤技術の開発を目指したものであり、種々の微生物由来の天然物の遺伝子クラスターを、異種発現系を用いて安定的に生産させる技術の開発を大規模に行うことを目指す革新的なものである。天然化合物のスクリーニング研究から撤退する状況にある国内の多くの製薬会社において、今一度、天然化合物研究の復興を目指し、産業界の国際競争力の強化につなげるために重要な研究開発である。本プロジェクトでは、我が国が世界をリードしてきた天然生理活性物質や放線菌ゲノムに関する最先端の研究や技術を基盤とし、BAC (Bacterial Artificial Chromosome) ベクターを用いた生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築、クローニング、異種放線菌への導入、発現といった新規システムを構築し、企業でも導入の検討を考慮するに足るレベルまで高めた。また、まだ成功例のない 100 kb を超えるクラスターの発現を含め、64 例もの物質生産に成功した。僅か 2 年の研究期間にも拘わらず、当初の目標を上回る顕著な成果を数多く挙げたことは、新しい医薬品の開発、企業の国際競争力向上に繋がるものであり、極めて意義があると判断される。

2) 今後に対する提言

異種放線菌ホスト株へ導入した巨大生合成遺伝子クラスター、休眠あるいは未知の生合成遺伝子クラスターの恒常的発現が成されるような手法を研究、開発していただきたい。また、放線菌の属種は極めて多様であり、*Streptomyces* 属以外の希少放線菌の生合成遺伝子クラスターへも適用できれば、天然物スクリーニングの新たな展開を導くと思われる。本技術は、創薬を目的とした天然物化合物研究のみならず、グリーンバイオ領域をはじめ、広くバイオテクノロジー産業に活用できるものと思われるので、技術活用を求めべく、NEDO・実施者は一般への広報活動も強化して欲しい。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

創薬ヒット化合物の発見頻度が下がっている中において、微生物ゲノム情報を用いた創薬という新たな手法を発展、一般化させ創薬効率の向上を目指すものであり、事業目的は妥当である。膨大な数の天然物が生物のゲノム上に眠っていることが判明したことから、天然物が再度注目されつつあるが、具体的な方法論がないのが現状である。これを有用資源として捉え直し、日本が長年培ってきた技術で発掘することは重要である。天然化合物に関わる天然物化学と放線菌をはじめとする生産菌の育種技術については、わが国が世界をリードする分野であるが、これらの領域でも世界的な追い上げが激しくなっている中、実用化を視野に入れた基盤技術開発の立ち上げは時宜を得たものであり、その重要性もきわめて高いものと判断される。また、世界的にも競争力のある複数の公的研究機関の技術を集約する等、民間企業のみでは到底実施できない研究開発目標であり、NEDOの事業として妥当であると考えられる。

2) 研究開発マネジメントについて

生合成遺伝子クラスターの取得目標数、異種発現の生産量など、明確な達成目標が設定された上で事業が展開された。開発実施体制においても、事業に必要な各研究分野のトップに位置する布陣で構成されており、さらに成果の活用・実用化の担い手となるに値する企業が参入している。プロジェクトリーダーの統括の元、当初の目的からぶれることなく、非常に良い協力体制のもと、プロジェクトが運営された。途中、異種発現システムによる物質生産実証試験において、複数の培地での試験の追加及びそれに伴う質量分析装置の導入は適切な措置であったと判断できる。

また、短期間のプロジェクトであることから、すべての課題を同時並行的に進める必要があったが、中核技術である既存の発現システムがあったことから、方針が明確で安心感のある計画となっている。

3) 研究開発成果について

目標を超える数の生合成遺伝子クラスターを取得するとともに、BACベクターによる巨大DNA断片の新規取得技術、放線菌ホストへの巨大遺伝子クラスター導入技術等を開発することにより、それらの69%について異種発現に成功している。これまでの常識では異種発現の成功率が10%と言われている中で、極めて優れた成果であると判断される。BACベクターを用いた巨大なDNA遺伝子導入そのものは報告例があるが、物質生産に使える技術に仕上げたのは、世界的にも例のない基礎／応用の両面で素晴らしい成果である。また異種発現に

より、極めて高い生産量が認められた抗生物質がある点、さらに親株では生産されない物質の誘導がみられたことなどから、開発された技術の応用は将来的に医薬品市場の拡大に結び付くと考えられる。

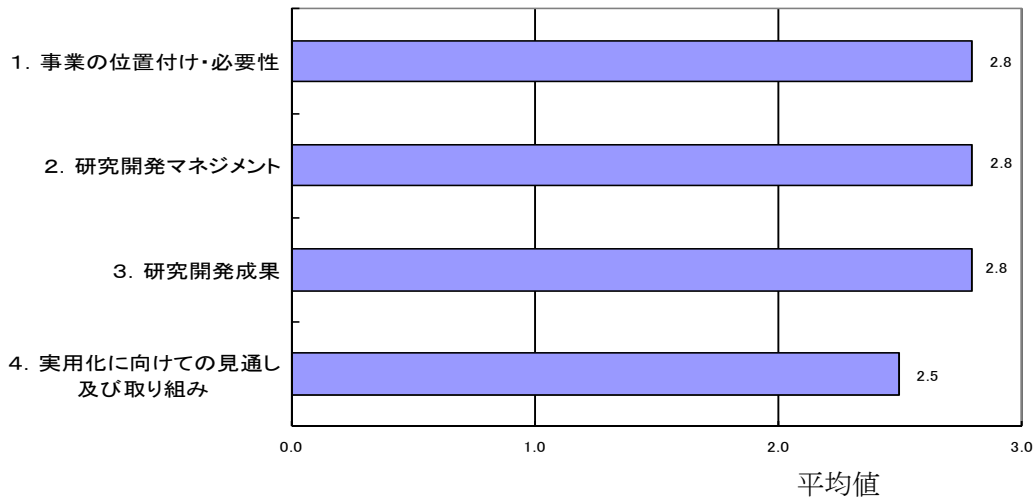
本プロジェクトの成果に関する知的財産権については、技術の重要なノウハウが一般化されることにより海外に対する優位性確保が困難になる恐れがあることから、特許化せずにノウハウとして活用することとした判断は適切と考える。また、その成果は、数多くの論文や学会発表など情報発信をしており、成果の普及も十分に努力している。

一方、予想以上の成功率であるが、汎用性を高め、この方法論の信頼性を向上させるには、発現制御機構の解明は、避けては通れない問題である。今後、後継のプロジェクトなどの遂行で宿主に依存した発現など具体例が蓄積すれば、発現制御系の解析に有用なデータを提供すると同時に、制御機構の解明の糸口が見つかる可能性がある。この点も検討して欲しい。

4) 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

高度な技術を要する巨大遺伝子クラスターの取得及び高生産性の宿主への導入を一般化したことに意義がある。また、親株では生産性が見られなかった化合物の生産誘導ができたことは、今後の創薬スクリーニングにおいて極めて有用な技術として応用できる。既に委託先である次世代天然物化学技術研究組合に参画した製薬企業等から技術開発成果の活用が開始され、その実績をもとに国内企業への普及が進むことが期待される。実際にすでに本事業で開発した技術をもとに、休眠遺伝子クラスターの強制発現により、生産が認められない化合物の高生産に成功しているということから、医薬品開発に資する技術として利用されることが大いに期待できる。

評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)					
		A	B	A	A	A	A
1. 事業の位置付け・必要性について	2.8	A	B	A	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.8	A	A	A	A	B	A
3. 研究開発成果について	2.8	A	A	B	A	A	A
4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて	2.5	B	A	C	A	A	A

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 3. 研究開発成果について |
| ・非常に重要 →A | ・非常によい →A |
| ・重要 →B | ・よい →B |
| ・概ね妥当 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・妥当性がない、又は失われた →D | ・妥当とはいえない →D |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて |
| ・非常によい →A | ・明確 →A |
| ・よい →B | ・妥当 →B |
| ・概ね適切 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・適切とはいえない →D | ・見通しが不明 →D |

「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物
の安定的な生産技術開発」に係る

評価項目・評価基準

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

- ・ 「健康安心イノベーションプログラム」の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDO の関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

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

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断できる具体的かつ明確な開発目標を設定しているか。

(2) 研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマごとの配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 適切な研究開発実施体制になっており、指揮命令系統及び責任体制が明確になっているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 知的財産取扱（実施者間の情報管理、秘密保持、出願・活用ルール含む）に関する考え方は整備され、適切に運用されているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化シナリオに基づき、成果の活用・実用化の担い手、ユーザーが関与する体制を構築しているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダーが選任されている場合、成果の実用化シナリオに基づき、適切な研究開発のマネジメントが行われているか。
- ・ 成果の実用化につなげる知財戦略(オープン/クローズ戦略等)が明確になっており、かつ妥当なものか。

(5) 情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向等に機敏かつ適切に対応しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度と成果の意義

- ・ 成果は目標を達成しているか。
- ・ 成果は将来的に市場の拡大あるいは市場の創造につながることで期待できるか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。
- ・ 目標未達成の場合、達成できなかった原因が明らかで、かつ目標達成までの課題を把握し、この課題解決の方針が明確になっているなど、成果として評価できるか。
- ・ 設定された目標以外に技術的成果があれば付加的に評価する。
- ・ 世界初、世界最高水準、新たな技術領域の開拓、又は汎用性のある成果については、将来の産業につながる観点から特に顕著な成果が上がっている場合は、海外ベンチマークと比較の上で付加的に評価する。

- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 大学又は公的研究機関で企業の開発を支援する取り組みを行った場合には、具体的に企業の取り組みに貢献しているか。

(2) 知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、又は実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

(3) 成果の普及

- ・ 論文等の対外的な発表は、将来の産業につながる観点から戦略的に行われているか。
- ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザー等に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

本項目における「実用化」の考え方

当該研究開発に係る生合成遺伝子クラスターライブラリーや技術の公開および利用により、医薬品の開発に貢献する。

(1) 成果の実用化の見通し

- ・ 実用化イメージに基づき、課題及びマイルストーンが明確になっているか。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

(2) 実用化に向けた具体的取り組み

- ・ 成果の実用化に向けて、誰がどのように引き続き研究開発に取り組むのか明確になっているか。