

第13期（平成24年度）事業報告書

目次

第1章 事業概要	1
第2章 研究開発事業	8
2.1. JBICが実施しているプロジェクト	8
2.1.1. 創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発	8
2.1.2. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業	9
2.1.3. ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発	10
2.1.4. JST山中iPS細胞特別プロジェクト	11
2.2. JBICが参画しているプロジェクト	12
2.2.1. 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	12
2.2.2. 有用天然化合物の安定的な生産技術開発	13
第3章 調査・企画、成果普及事業	14
3.1. 調査・企画	14
3.2. 成果普及・広報活動	15
第4章 平成24年度活動一覧	18
第5章 事業報告の附属明細書	19

第1章 事業概要

1. 平成 24 年度は東日本大震災の復興が進む中、政権交代が行われ、激動の一年となったが、一般社団法人移行後 2 年目を迎えた JBIC は、研究開発事業に加え、公益目的支出計画に基づき、調査・企画及び成果普及の各事業を着実にいった。
2. 3 年余りにわたる民主党政権下における研究開発について振り返ってみると以下のとおりである。
 - (1) 平成 21 年度と 24 年度の当初予算を比較すると、科学技術関係予算は 3.6%増加(35,639 → 36,926 億円)したものの、ライフサイエンス予算は 8%減少(3,461 → 3,201 億円)し、基礎研究予算は 16%増加(14,769 → 17,083 億円)した。
 - (2) 独立行政法人、公益法人等に対するいわゆる事業仕分けにより、国等からの委託による研究開発プロジェクトの実施に当たり種々の制約が生じ、JBIC もその影響を少なからず受けた。
 - (3) 民主党政権の成長戦略においても医療・創薬は重点分野に位置付けられ、平成 24 年 6 月「医療イノベーション 5 カ年計画」が策定されたが、同政権下では予算面、法制面で具体的な措置を講ずるには至らなかった。
3. 政権交代後、第二次安倍政権はいわゆる「三本の矢」の政策を打ち出し、第一の大胆な金融緩和及び第二の機動的な財政政策に続き、第三の成長戦略の具体化に向けて産業競争力会議、経済財政諮問会議等において検討が行われている。

健康・医療分野では次のような事項が検討対象となっており(平成 25 年 5 月現在)、今後の JBIC の活動とも関連するため、その動向を注視していく必要がある。

- ① 日本版 NIH 創設の具体化
- ② 国際医療協力の中核機関(MEJ, 一般社団法人 Medical Excellence Japan)の活用
- ③ 再生医療の安全かつ迅速な提供、医療機器の第三者認証拡大等のための関連法案の提出
- ④ 保険者や個人の疾病予防、健康増進活動への取り組みに対する具体的なインセンティブ措置の賦与
- ⑤ 医療の IT 化の推進
- ⑥ 医薬品販売等のネット上でのサービスに係る規制の在り方等、新しい IT 社会の実現に当たっての規制改革、ルールづくり

4. 民主党政権下で「医療イノベーション 5 年計画」を取りまとめた内閣官房の「医療イノベーション推進室」は平成 25 年 2 月末廃止され、新たに官房長官直轄の「健康・医療戦略室」が設置された。

同 5 年計画に盛り込まれた内容のうち、医薬基盤研究所に創薬支援ネットワークの本部機能を担わせるという点は新政権でも引き継がれ、同研究所に創薬支援戦略室が設置された。

5. 平成 24 年度を振り返って最も特徴的なことは再生医療にスポットが当たったことである。

再生医療を安全かつ迅速に行うため、政権交代前から政府、与野党で法制面の検討が行われ、平成 25 年 4 月 26 日、基本法となる再生医療推進法が議員立法として成立し、更に、再生医療の実用化を促進するための規制法案及び薬事法改正案も国会に提出された。

また、平成 24 年 10 月に山中伸弥京都大学教授がノーベル生理学・医学賞を受賞すると、iPS 細胞を用いた再生医療に対する国民的期待は一層高まり、格別の予算措置も講じられた。

6. このような状況の中でライフサイエンス研究に対するニーズもより多様化し、経済産業省の平成 25 年度予算においては、IT 創薬、次世代天然物に加え、再生医療、抗体製造技術及び核酸医薬に係る新たなプロジェクトが盛り込まれている。

7. 米国、欧州では、財政危機の中で医療費、研究費にもその影響は及び、研究効率を向上させるための取り組みが官民あげてなされている。

(1) NIH (National Institutes of Health)

- ① NIH の 2013 年度予算は予算管理法により 5% (1,600 億円) 削減されたものの、3 兆円規模を維持。
- ② フランシス・コリンズ NIH 所長が最も重点を置いている NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences) は、製薬会社が放棄した 58 の化合物の中から新たな薬効を探索するプロジェクトを実施中。
- ③ 来年度予算においては、アルツハイマー、脳、ガンの研究の他、iPS 細胞の創薬への応用 (いずれ治療にも応用)、ゲノムシーケンス等により得られた膨大なデータを解析するための Big Data プロジェクト (BD2K) (40 億円以上) を実施予定。

(2) TransCelerate BioPharma, Inc.

- ・ 2012年9月、ファイザー、ジョンソン&ジョンソン等メガファーマ10社が基盤的な研究を共同で行い、治験、創薬を加速するための非営利団体を設立した。
- ・ 2013年4月、6社が更に加盟(うち1社はアステラス)。

(3) Stem BANCC

- ・ 2012年12月、IMI (the Innovative Medicines Initiative)活動の一環として、ロシュ等10製薬会社及びオックスフォード大学等23大学で構成されるStem BANCCが設立された。
- ・ Stem BANCCは、5年間で約80億円の予算(EU委員会及び欧州製薬団体連合会等が負担)で、糖尿病、認知症を含む500人の患者から1,500 lineの高品質なiPS細胞を作製し、創薬に活用する予定。

8. こうした内外の情勢の中で、平成24年度における、JBICの活動及び、その成果を取りまとめると、以下のとおりである。

(1) 福島医薬品関連産業支援拠点化事業

平成23年度第3次補正予算に盛り込まれた東日本大震災の復興予算のうち、福島県に医薬品関連産業支援拠点を設ける事業については平成24年末に公募が行われ、JBICは、福島県立医科大学から研究開発業務の一部及び成果活用・創薬等支援に関する業務を受託した。

これを受けて、JBICは、福島駅前のAXCビルに新設された福島県立医科大学医療一産業トランスレーショナルリサーチセンターAXC分室の整備に協力するとともに、福島県立医科大学で取得した臨床サンプル等の成果をプロジェクト参画製薬・診断企業17社に各企業のニーズ等を踏まえた上で橋渡しする体制を構築した。

(2) 創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発

平成24年度が最終年度となった本プロジェクトにおいては、独自に開発した極低温電子顕微鏡による膜タンパク質の構造情報取得技術の開発、NMRによる受容体膜タンパク質とリガンドの相互作用解析と受容体の活性化・阻害様式の解析技術の開発により、創薬ターゲットの可能性がある受容体膜タンパク質の高度な解析を行った。

また *in silico* の薬剤スクリーニング技術開発において、タンパク質構造解析における研究成果も加味し、実験と理論の融合によるタンパク質-化合物複合体予測方法などの開発を継続し、平成 25 年 2 月、myPresto version 4.2 として一般に公開した。

更に、myPresto を使用して、分子量の大きな生理活性ペプチド(μ オピオイド)から非ペプチド性の低分子化合物を得る実証実験を行い、リード化合物となり得る低分子化合物を多数取得した。

(3) JST 山中 iPS 細胞特別プロジェクト

iPS 細胞を高効率に作製することができ、腫瘍発生も認められなかった Glis1 の活用を図るとともに、同等以上の効果をもつ新たな遺伝子の探索を続けている。

iPS 細胞を使った世界初の臨床研究として注目されている理研・高橋政代プロジェクトリーダーによる加齢黄斑変性に係る網膜再生治療は、このような研究成果を踏まえたものである。

現在、理研等の倫理委員会の審査を経て、厚生労働省で「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく審査が行われているところである。

(4) 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

エピゲノム修飾を標的としたがんの診断及び治療法開発を推進しているが、ヒト腫瘍細胞から取得したエピゲノム情報に基づいて選定したエピゲノム創薬・診断標的候補分子に対してアッセイ法の構築、リード化合物探索を行い、標的分子を同定する創薬基盤を構築するための研究開発を進めた。

(5) 有用天然化合物の安定的な生産技術開発

プロジェクトの最終年度となる平成 24 年度においては、BAC 法を改良し、天然化合物の生合成のためのサイズの大きな遺伝子クラスターを容易に取得できるようにした。

製薬企業が関心を持つ構造及び活性がユニークな天然化合物候補を選抜し、それらの合成に必要な生合成遺伝子クラスター40 個程度を同定・取得した。

9. 調査・企画、成果普及については次のような活動を行った。

(1) 調査・企画

欧米では創薬の効率を上げるため、pre-competitive 段階(製薬企業が競争で医薬品開発を行う前の基礎研究的な段階)で、政府機関、アカデミア、製薬企業による共同研究が精力的に行われるようになって来ている。

米国における NCATS, TransCelerate BioPharma, Inc., EU における IMI 等の事例を調査しつつ、我が国における pre-competitive 段階での産学官の共同研究の在り方について検討を行った。

具体的には、合成化合物ライブラリーの共有化、最先端スクリーニングシステムの共同開発等いくつかのテーマについて会員企業との間で真摯な議論を行ったが、最終的には、いわゆる Drug Repositioning について、欧米での事例も踏まえ、我が国における取り組みの在り様について政策当局に提言を行った。

(2) 成果普及

- ① JBIC が「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」プロジェクトにおいて構築し、管理している 30 万サンプルの天然物ライブラリーについては、次世代天然物化学技術研究組合を通じてアカデミア、製薬会社等において積極的な利用が可能になるような仕組みを設け、平成 24 年度においては 4 件の利用があった。
- ② Glis1 については iPS アカデミアジャパン(株)を通じて国内外の企業にライセンスを供与した。
Glis1 は、経済産業省が行って来たヒト完全長 cDNA、タンパク質の機能解析の研究成果があったからこそ発見されたものであり、この Glis1 を使用した iPS 細胞を活用することにより世界初の iPS 細胞を用いた再生医療が行われることになれば、極めて画期的な研究成果の活用事例となる。

以下に、JBICプロジェクトの年表(事業費、成果(特許出願件数、論文数、学会発表数))を示す。

JBIC受託プロジェクト年表
(事業費、成果)

事業費(百万円)
特許出願件数
論文数
学会発表数

研究課題	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	
膜タンパク質等の 構造解析	生体高分子構造解析 利用技術開発		生体高分子立体構造解析					創薬加速に向けたタンパク質 構造解析基盤技術開発						
	1,147	2,863	1,832	1,264	1,439	1,468	1,275	930	830	686	544	530	511	
	0	2	5	3	4	3	2	0	0	0	1	0	4	
	0	0	44	50	72	56	88	37	14	49	54	62	45	
0	0	50	76	144	135	86	34	45	26	110	97	54		
ヒトタンパク質 構造解析	タンパク質構造解析事業		タンパク質構造解析 活用プロジェクト			化合物等を活用した 生体システム制御基盤技術開発								
	2,986	2,164	1,603	2,023	2,034	1,834	2,480	2,277	2,141	1,305	868			
	4	2	9	14	4	0	5	6	14	5	10	7	3	
	37	42	39	20	44	31	93	117	78	70	96			
4	15	5	86	59	67	110	142	87	51	72				
機能性RNA解析								機能性RNAプロジェクト						
								663	864	850	778	759		
								1	9	6	7	5	0	2
								22	51	26	24	73		
							41	50	71	151	166			
幹細胞研究開発								iPS細胞等幹細胞 産業応用促進基盤技術開発						
								1,295	642	247			5	
								1	3	1			1	
								6	40	12			0	
								16	36	17			0	
								JST山中iPS細胞 特別プロジェクト						
							16	16						
							1					0		
							7					7		
							7					4		
顕微鏡(TR) 促進技術開発								遺伝子発現解析技術を活用した 個別がん医療の実現とがん制がん開発の加速					創薬促進 関連成果 支援拠点 事業	
								250	250	600	187	109		
								0	0	1	7	0		
								3	4	17	32	18		
							5	7	10	35	5			
ヒトゲノム関連 データベース構築	バイオインフォマティクス 関連データベース整備事業				ゲノム情報統合プロジェクト			統合データベース						
	485	472	614	689	670	660	542	500	70	70	45			
	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0			
	0	0	0	0	18	4	12	23	3	3	3			
0	0	0	0	66	35	61	51	39	18	36				

遺伝子多様性解析	SNPs関連技術開発												
	823												
	5	6											
	0												
	0												
	標準SNPs解析事業												
	1,799	3,551	36										
	2	2	0										
	0	0	0										
	0	0	0										
遺伝子多様性モデル解析													
3,741	1,154	894	974	744									
0	3	7	6	3	3								
8	13	16	30	23									
16	33	72	74	74									

事業費(百万円)	6,839	12,910	5,438	4,889	5,116	5,189	5,192	4,847	4,077	4,915	2,306	902	834
特許出願件数(国内)	11	12	18	24	15	8	20	12	21	12	21	11	8
論文数	10	50	87	86	164	136	244	206	123	218	225	99	52
学会発表数	4	31	88	234	343	352	307	303	329	289	309	126	58

<参考:JBICが参画しているプロジェクト>

エピゲノム機構解析													
	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												
	221	304	619										
	0	1	6										
	20	34	31										
	18	52	37										
天然化合物生産技術開発													
	有用天然化合物の安定的な生産技術開発												
	289	388											
	0	0	0										
	37	34											
	18	27											

第2章 研究開発事業

2. 1. JBICが実施しているプロジェクト

2. 1. 1. 創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発

(NEDO 委託事業、受託金額 5.11 億円)

1) 概要

現在の市販薬剤のほぼ 50%が膜タンパク質を作用点としており、膜タンパク質は生命現象のみならず、創薬開発においても重要な標的タンパク質である。膜タンパク質及びその複合体を形成し、その機能を発現している。従って、膜タンパク質及びその複合体の立体構造や膜タンパク質とその複合体及びリガンド間相互作用の情報を取得し、その構造情報に基づいた計算科学的解析により、創薬ヒット化合物を作り出す「立体構造に指南された創薬戦略(Structure-Guided Drug Development: SGDD)」は非常に重要な研究課題である。本プロジェクトでは、この研究課題に取り組み、次世代の創薬基盤技術の開発、さらにはそれらの技術を応用した医薬品候補化合物の取得を目指す。

2) 内容・成果

(1) 電子線膜タンパク質及びその複合体の構造解析技術開発

電子線等による膜タンパク質及びその複合体の構造解析では、脳での多くの発現が確認されている水チャネル aquaporin-4 (AQP4)の2次元結晶を作製して、電子線結晶構造解析により2.8Å分解能で解析することができた。

(2) 核磁気共鳴法による膜タンパク質及びその複合体とリガンド分子の相互作用解析技術開発

核磁気共鳴装置(NMR)を用いたリガンド・タンパク質相互作用解析法の開発を行い、放線菌由来カリウムチャンネル KcsA のイオン透過機構を解明し、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)のシグナル伝達機構を解明した。本技術は創薬スクリーニングに応用可能である。

(3) 高精度 *in silico* スクリーニング等のシミュレーション技術開発

高精度 *in silico* スクリーニング等のシミュレーション技術では、structure-based drug screening (SBDS)と ligand-based drug screening (LBDS)の全体がつながるように、新規アルゴリズムに基づく計算機ソフトウェアや GPU を利用した高速分子動力学ソフトウェアの開発を行う一方、実験データと理論計算の融合による双方の長所を生かしたタンパク質-化合物複合体予測方法やタンパク質-タンパク質複合体予測手法などを新たに開発した(myPresto version 4.2として一般に公開中)。また、2000万化合物の3次元構造モデルのデータベース化を行い、さらに自ら開発した水溶解度推定手法を適用して、各化合物について、溶解度、非特異的相互作用をする確率、発がん性データを加え、LigandBoxとして公開・配布するとともに、独自の手法による高速の類似化合物検索機能を持つウェブサイトも公開した。 μ オピオイド受容体を初めとする医薬や農薬の標的となる膜タンパク質に対して、これまでに開発した計算手法を適用した実証研究を行い、多くの新規活性化化合物を発見した。

(研究成果:学会発表 54 件、論文・総説等の発表 45 件、特許出願 4 件)

2. 1. 2. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業

1) 概要

福島県の復興事業として医薬品関連産業支援拠点を設ける事業については平成24年末に公募が行われ、JBIC は、福島県立医科大学から研究開発業務の一部及び成果活用・創薬等支援に関する業務を受託した。

本事業は福島県立医科大学等で取得される臨床サンプル及び各種情報等を利用し、医療界と産業界を橋渡しすることにより、がんを中心とした検査・診断薬及び医薬品等の開発を多面的に支援することで、医薬品開発等の新規産業の創出、企業の誘致、及び雇用の創出を促進することを目的としている。また、福島で最先端のがん治療、診断を行うことによる福島県民の健康の維持増進を図ることを目指している。

2) 内容・成果

(1) 研究開発に関する業務

JBIC は、福島駅前の AXC ビルに新設された福島県立医科大学医療－産業トランスレーショナルリサーチセンターAXC 分室の整備に協力するとともに、福島県立医科大学研究者と JBIC 研究者のチームプレーによる研究開発業務を開始した。

研究開発業務としては、福島県立医科大学で収集した各種疾患に由来する細胞・組織から、マイクロアレイを用いて遺伝子発現プロファイルを取得し、「疾患関連細胞・組織遺伝子発現アトラス」を作成した。このアトラスに対してクラスター分析等のデータ解析を行い、疾患に関連する遺伝子をリストアップした。選択した疾患関連遺伝子についてクローンセットを構築し、遺伝子機能に基づくスクリーニング等へ活用できる基盤の整備に着手した。

癌関連遺伝子探索のため、乳癌細胞で高発現の遺伝子を培養細胞に導入し、発癌の原因となる遺伝子のスクリーニングを進め、がん化した細胞から遺伝子発現プロファイルを取得する準備を進めた。

各種の刺激を加えた培養細胞の体系的遺伝子発現プロファイルの取得・解析に着手し、薬剤毒性試験に伴う臓器・組織の遺伝子発現プロファイルの取得・解析のため、動物実験施設の実験再現性の検討に着手した。

(2) 成果活用・創薬等支援に関する業務

参画企業群 (JBIC 会員企業 17 社) が、臨床サンプルの成果等本事業の成果を有効活用するための実施体制を構築し、福島県立医科大学と参画企業の間で各種情報を共有するための橋渡し業務を開始した。これを踏まえて、製薬企業及び検査・診断薬企業のニーズ等を個別にヒアリングし、それらの情報を福島県立医科大学に橋渡しを行った。

2月18日に開催された本事業のキックオフミーティングにおいて、参画企業への案内・連絡・調整・取り纏めを行い、参画企業より65名、JBIC関係者24名計89名が参加した。

2. 1. 3. ヒト iPS 細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発

(NEDO 委託事業、受託金額 500 万円)

1) 概要

海外における心毒性検出スクリーニング試験のための iPS 細胞/ES 細胞由来心筋細胞、スクリーニングシステム(機器等)の開発状況等を中心に iPS 細胞/ES 細胞由来心筋細胞を用いた心毒性試験の現状を調査し、ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議:International of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)による国際的ガイドラインへの採用への可能性について検討した。

2) 内容・成果

本プロジェクトでは、iPS 細胞より分化誘導された心筋細胞を用いた心毒性スクリーニングシステムの開発を目的とするが、本調査研究では、既に市販されている iPS/ES 細胞等幹細胞由来心筋細胞及び心毒性計測システムについての調査を実施した。

日本は iPS 細胞の分野では、基礎研究においては世界をリードしているが、産業化に関しては欧米の様な ES 細胞での技術蓄積がない為遅れている。iPS/ES 細胞等幹細胞から分化誘導した心筋細胞に関しては、米国 CDI(Cellular Dynamics international)社による iCell™cardiomyocytes は、開発初期からの製薬企業との共同研究により細胞に関する性能等の情報も多く、製薬企業での使用実績が多いと考えられる。また同社は機器メーカー、CRO(Contract Research Organization)との共同研究も行っているため心毒性計測システム及び創薬支援サービスとしての事業化も他社より進んでいると考えられる。

iPS 細胞の標準化活動は世界レベルの活動は国際幹細胞イニシャティブ (ISCI) 等が中心になり進められ、創薬に係る毒性試験等の標準化については IL/HESI(the International Life Sciences Institute/the Health and Environmental Science Institute)が中心となり実施されているが、心毒性試験に関しては細胞、計測機器、プロトコールに関する具体的なコンセンサスはなく、iCell™cardiomyocytes を測定検体とする計測方法がデファクトスタンダードとして標準化が進行している。

(研究成果:学会発表 0 件、論文・総説等の発表 0 件、特許出願 0 件)

2. 1. 4. JST 山中 iPS 細胞特別プロジェクト

(JST 委託事業、受託金額 0.16 億円)

1) 概要

iPS 細胞は多方面での応用が期待されるが、臨床応用するには iPS 細胞の安全性が大きな課題となっている。従来は iPS 細胞を作製するために 4 つの転写因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) を導入していたが、原がん遺伝子 c-Myc による腫瘍発生が懸念され、安全な iPS 細胞を効率よく誘導する方法の開発が望まれている。

これまでに、NEDO プロジェクト「タンパク質機能解析・活用プロジェクト」において開発したヒト完全長 cDNA を基盤とした汎用ヒトタンパク質発現リソースを用いて新規細胞初期化因子 Glis1 を発見し、c-Myc なしでも iPS 細胞を非常に効率よく誘導すること明らかにしている。本リソースを活用して、更に新たな核初期化因子を探索するとともに、効率的な iPS 細胞誘導法の確立を行う。また、本プロジェクトのチーム連携を行い、本リソースを用いて新規因子の探索を行う。

2) 内容・成果

(1) ヒト細胞を用いたヒト遺伝子による核初期化因子の探索

Glis1 のファミリー遺伝子についてヒト線維芽細胞を用い細胞初期化活性を調べたところ、Glis1 に匹敵する因子を発見した。

本プロジェクトで発見された Glis1 は、iPS 細胞を使った世界初の臨床研究として注目されている理研・高橋政代プロジェクトリーダーによる加齢黄斑変性に係る網膜再生治療に利用されることとなっている。

(2) ヒトタンパク質発現リソースにおけるヒトの転写因子の拡充

細胞の初期化、分化誘導等の細胞制御において、転写因子を組み合わせることで発現させることが極めて有効であることが明らかになってきている。こうした理由から、ヒトの転写因子のクローンリソースを拡充し、整備することは極めて重要である。現在、ヒトの転写因子は 2 千数百遺伝子と考えられている。本研究ではヒト転写因子を、1,437 クローンから 2,685 クローンまで発現リソースを拡大し、転写因子関連遺伝子のカバー率を約 90% まで上昇させた。

上記のヒトの転写因子のクローンリソースを利用して、本プロジェクトで岐阜大学医学部・國貞隆弘教授らが進めている歯髄細胞からの高品質 iPS 細胞作製において、歯髄細胞の初期化効率を大きく上昇させる新規因子も発見した。

(研究成果:学会発表 4 件、論文・総説等の発表 7 件、特許出願 0 件)

2. 2. JBICが参画しているプロジェクト

2. 2. 1. 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

(NEDO 委託事業、受託金額 6.19 億円)

1) 概要

本研究開発では、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構から受託した「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」に関する実施計画書に基づき、平成 23 年度に引続き、エピゲノム修飾を標的としたがんの診断及び治療法開発を推進している。

ヒト腫瘍細胞から取得したエピゲノム情報に基づいて選定したエピゲノム創薬・診断標的候補分子に対してアッセイ法の構築、リード化合物探索を行い、創薬・診断標的としての妥当性を実証することを目指し、また、治療及び診断標的分子を同定する創薬基盤を構築するために、下記(1)～(3)項目の研究開発を進めた。

2) 内容・成果

(1) 後天的ゲノム修飾解析技術開発

ヒトがん組織の DNA 異常メチル化を 1 塩基レベルで解析し、さらに、DNA 脱メチル化に関与するハイドロキシメチル化について網羅的解析法の開発に着手した。

特定のエピゲノム修飾に対する抗体を用いて染色体を濃縮する ChIP 技術においては、使用する抗体を大量精製後実験条件の検討を行い、染色体の使用量を数十分の 1 にできる微量化に成功した。

新規導入質量分析計を用いたヒストンテールの修飾組み合わせの解析法の高感度化検討を行った。

プロジェクトで取得したエピゲノム情報を体系的に収納するためのデータベースを開発した。

(2) 後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発

腫瘍組織検体約 30 例を採取し、組織アレイの構築、及び修飾ヒストンの免疫組織染色を行った。また、direct xenograft および細胞株の樹立を継続した。

ヒトがん細胞株および臨床腫瘍検体の RNA シーケンスによる解析を実施し、機能性非コード RNA 候補の選抜を行った。

マイクロアレイを用いて異常メチル化を検出し、臨床腫瘍検体におけるがん組織と非がん部組織のプロファイルを解析し、がん組織に特異的なマーカーの同定を行った。ヒト血液検体を用いた診断マーカーの検出に着手した。

(3) 探索的実証研究

基盤技術開発の実用化の実証のため、薬剤開発を目指し、数種の標的候補分子について、*in silico* 阻害剤スクリーニングと *in vitro* アッセイ、天然物ライブラリースクリーニング、及びペプチドライブラリースクリーニングの系を確立し、各スクリーニングを並行して実施した。

(研究成果:学会発表 37 件、論文・総説等の発表 31 件、特許出願 6 件)

2. 2. 2. 有用天然化合物の安定的な生産技術開発

(NEDO 委託事業、受託金額 3.88 億円)

1) 概要

天然化合物の生合成遺伝子を取り出して目的化合物を安定的かつ効率的に発現する手法を開発する。具体的には、天然化合物の構造的特徴に基づく生合成経路を網羅できるような化合物を 40 個程度選抜し、生合成遺伝子クラスターを取得するとともに、安定的に形質転換可能な改良宿主放線菌を用いた異種発現システムを活用し、5mg/L 以上の生産量で天然化合物の生産を可能とする技術の開発を行うとともに、その汎用性についても見極めを行う。

2) 内容・成果

(1) 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築

放線菌が生産する広範な天然化合物リソースから、製薬企業が興味を持つ構造及び活性がユニークな天然物由来の化合物候補を選抜し、有用天然化合物の合成に必要な 40 個程度の生合成遺伝子クラスターを同定・取得し、その生産物に対応づけたデータベースの構築を最終目標として技術開発を実施した。

プロジェクトの最終年度となる平成 24 年度においては、BAC 法を改良し、天然化合物の生合成のための 120kbp を超える遺伝子クラスターの取得を容易にできるようにした。放線菌ゲノムの BAC ライブラリー作製に関しては、世界的な研究成果を比較しても最高水準の技術を確立したと考えられる。本プロジェクトで培った技術およびベクターは今後、放線菌遺伝子ライブラリー作製の標準となると思われる。

(2) 安定生産技術の開発

天然化合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、5mg/L の生産性を目標に技術開発を行った。加えて、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を目標として技術開発を行った。

平成 24 年度は、継続して取得した生合成遺伝子クラスターを主宿主株である SUKA 株に加え、*Streptomyces lividans* 株、*Streptomyces albus* 株の合計 3 宿主株を導入し、異種発現生産を確認した。化合物によって形質転換しやすい宿主株、異種発現しやすい宿主株の傾向があることがわかってきた。異種発現で生産しなかった化合物、あるいは生産性の低かった化合物に関しては、培地検討を行うことで生産性が向上する事例も見出した。また、プロモーターの変換、制御遺伝子の導入などを行い、種々の改良を行い生産の改善に取り組んだ。結果として、異種発現効率として世界標準が約 10%のところを、約 40%という極めて高い効率で達成した。

(研究成果:学会発表 27 件、論文・総説等の発表 34 件、特許出願 0 件)

第3章 調査・企画、成果普及事業

3. 1. 調査・企画

3. 1. 1. JBIC バイオ関連基盤技術研究会

平成 23 年度に引き続き、バイオ関連基盤技術における幅広い分野を対象とした「JBIC バイオ関連基盤技術研究会」を開催した。本研究会は、21 年度から定期的で開催しており、会員企業の要望や提案を取り入れて、バイオ関連分野の最新の研究内容、技術、動向等について議論できる会を目指している。

24 年度は下記の研究会を開催した。

(1) 第 11 回 「プロテオーム解析の最新動向」 (平成 24 年 5 月 9 日開催)

① 「蛋白質相互作用解析と創薬」

東京大学医科学研究所 疾患プロテオミクスラボラトリー

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 津本浩平 氏

② 「質量分析装置の最先端創薬への応用」

東京大学医科学研究所 先端臨床プロテオミクス

株式会社島津製作所ライフサイエンス研究所 所長 佐藤孝明 氏

(2) 第 12 回 「分子イメージング技術の最新動向とその応用」 (平成 24 年 9 月 26 日開催)

① 「細胞内外の空間を考慮したシミュレータ:RICS の開発」

独立行政法人 理化学研究所 和光研究所

次世代計算科学研究開発プログラム

細胞スケール研究開発チームリーダー 横田秀夫 氏

② 「SACLA と SPring-8 を利用した非結晶粒子のコヒーレント X 線回折イメージング」

慶應義塾大学理工学部物理学科 教授 中迫雅由 氏

3. 1. 2. 欧米における創薬関連 pre-competitive 共同研究の現状調査の実施

医薬品開発には膨大な研究開発投資が必要であり、欧米では、pre-competitive 段階(製薬企業が競争で医薬品開発を行う前の基礎研究的な段階)で、政府機関、アカデミア、製薬企業による共同研究が精力的に実施されるようになって来ており、研究開発の効率化が図られている。

米国における NCATS, the Biomarker Consortium, the Critical Path Initiative, EU における IMI の事例を調査しつつ、我が国におけるも pre-competitive 段階での産学官の共同研究の在り方について検討を行った。

具体的には、合成化合物ライブラリーの共有化、最先端スクリーニングシステムの共同開発等いくつかのテーマについて会員企業との間で真摯な議論を行ったが、最終的には、いわゆる Drug Repositioning について、欧米での事例も踏まえ、我が国における取り組みの在り様について政策当局に提言した。

3. 1. 3. 海外技術動向調査

海外におけるバイオ分野の最新情報や技術動向を把握するため、下記の調査を実施した。

(1) 米国における調査

訪問先：米国・ボストン（BIO 2012）

期間：平成 24 年 6 月 18 日～6 月 21 日

BIO は、バイオ・製薬業界での世界最大のイベントであり、アメリカ 49 州、世界 65 ヶ国から 16,000 人が参加し、ビジネス・パートナリングは約 25,000 件にも及び、ビジネス色が強いイベントである。アメリカ国立衛生研究所 NIH の新政策や個別化医療等の米国におけるバイオ分野の技術動向について調査を行った。

(2) 欧州における調査

訪問先：ドイツ（BIO Europe 2012 他）

期間：平成 24 年 11 月 12 日～11 月 17 日

バイオ・製薬業界における欧州最大級のイベント BIO-Europe2012（ハンブルグ）に参加するとともに、欧州分子生物学研究所 EMBL、ハイデルベルグテクノロジーパーク（ハイデルベルグ）への訪問、世界最大の医療機器・製品の商談メッセ Medica2012（デュッセルドルフ）にも参加した。欧州での Pre-competitive 共同研究の状況等の欧州におけるバイオ分野の技術動向について調査を行った。

(3) 欧州における調査

訪問先：スペイン、ドイツ（BIO-Europe Spring 2013 他）

期間：平成 25 年 3 月 11 日～3 月 15 日

BIO-Europe は春秋の 2 回開催されており、スペインバルセロナで開催された BIO-Europe Spring in 2013 に参加するとともに、ドイツミュンヘンで開催された Forum Life science 2013 にも参加した。欧州における iPS 細胞研究及び個別化医療等に関して欧州におけるバイオ分野の技術動向を調査した。

3. 2. 成果普及・広報活動

3. 2. 1. 研究成果の普及

(1) 転写因子 Glis1 及び汎用ヒトタンパク質発現リソースの普及

Glis1 は、NEDO「ヒト iPS 細胞等幹細胞産業応用基盤技術開発」にて、京都大学・山中伸弥教授及び産業技術総合研究所との共同研究により発見した遺伝子であり、山中教授が以前に発見したものと比較して安全かつ効率的に iPS 細胞を作製することが出来る。この成果は、理研・高橋政代チームリーダーによる iPS 細胞を用いた網膜再生医療に利用され、厚労省にこの臨床研究の倫理審査を申請中である。了承されれば iPS 細胞を使う世界初の再生医療の臨床研究が平成 25 年度中にも始まる見込みである。また、iPS アカデミアジャパン株式会社を通じて国内外の企業に Glis1 のライセンスを供与した。

Glis1 は、NEDO「タンパク質機能解析・活用プロジェクト」の成果である汎用ヒトタンパク質発現リソースを活用したものであるが、Glis1 の発見によりこのリソースの重要性が再認識され、このリソースを利用した共同研究を産業技術総合研究所、慶応大学医学部、バイオ系ベンチャー企業と実施している。

(2) 天然物ライブラリーの普及

天然物ライブラリーは、NEDO「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」の成果であり、JBIC が構築し、管理している約 30 万サンプルの世界最大級のライブラリーである。製薬企業およびアカデミア等における利用により新規医薬品候補化合物の探索源を広げ、創薬研究の効率化を図ることを目指している。

JBIC が組合員である次世代天然物化学技術研究組合を通じてアカデミア、製薬会社等において積極的な利用が可能になるような仕組みを設け、平成 24 年度においては 4 件の利用があった。

(3) ホームページを通じたデータベース及びプログラムの公開

myPresto(医薬品開発支援分子シミュレーションシステム)、MEDALS(経済産業省統合データベースプロジェクトのポータルサイト)、HGPD(汎用ヒトタンパク質発現リソースのデータベース)、H-InvDB(統合ヒト遺伝子データベース)等を引続きホームページで公開した。

3. 2. 2. 研究成果報告会

24 年度に実施した研究開発事業の研究成果報告会を平成 25 年 2 月 12 日にホテル日航東京(東京台場)で開催した。JBIC が参画しているエピゲノム技術研究組合及び次世代天然物化学技術研究組合と合同で開催し、JBIC 会員企業及び組合員をはじめとする製薬、IT、化学、食品等の産業界や大学、公的研究機関、政府関係機関等から約 120 名の参加があった。

本報告会では、下記のとおり JBIC が実施している 2 つのプロジェクトと JBIC が参画している 2 つのプロジェクトについて計 6 名の代表研究者が研究概要、研究成果を報告した。

- ① 創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発(JBIC)
 - 創薬加速基盤技術開発における電子顕微鏡技術などによる成果
 - NMR による創薬加速技術開発の成果
 - 計算科学による創薬加速技術開発の成果
- ② 福島医薬品関連産業支援拠点化事業(JBIC)
 - 福島医薬品関連産業支援拠点化事業: 立ち上げ初年度の進捗
- ③ 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(エピゲノム技術研究組合)
 - エピゲノムを標的とする創薬
- ④ 有用天然化合物の安定的な生産技術開発(次世代天然物化学技術研究組合)
 - 有用天然化合物の安定的な生産技術開発

3. 2. 3. 展示会への出展

バイオビジネスにおけるアジア最大のパートナーングイベントである BioJapan2012 が平成 24 年 10 月 10 日～12 日にパシフィコ横浜で開催され、本会はその主催者になるとともに、その展示会に出展した。BioJapan2012 全体での参加企業数は 541 社、来場者は約 12,000 名であった。

出展ブースでは、JBIC が実施、参画している下記のプロジェクトの概要やこれまでの研究成果についての

紹介、JBIC ベンチャー会員企業による展示、製品紹介、パンフレット配布等を行った。

- ・ 福島医薬品関連産業支援拠点化事業
- ・ 天然物ライブラリー
- ・ 医薬品開発支援分子シミュレーションシステム myPresto
- ・ 汎用ヒトタンパク質発現リソース

3. 2. 3. その他

JBIC 会員をはじめ一般の方々に JBIC の活動をご理解いただくため、JBIC 主催のイベント、セミナーの開催案内や展示会の出展レポート、財務状況等に関する情報を JBIC ホームページやメールマガジンで公開した。また、24年度よりメールマガジンの配信を原則月1回とし、「JBIC 会員企業からのご案内」の項目を新設し、JBIC 会員企業からのセミナーやイベントの案内を掲載することとした。

3. 2. 4. 知的財産権

知的財産権の出願状況は下記のとおり。

1) 国内特許出願

- | | |
|---------------------------|-----|
| ・ 創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発 | 4 件 |
| ・ 化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発 | 3 件 |

2) 国際出願 (PCT、米国仮出願)

- | | |
|---------------------------|-----|
| ・ 化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発 | 1 件 |
| ・ iPS 細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発 | 1 件 |

第4章 平成24年度活動一覧

平成24年（2012年）	
4月	「平成24年度福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務」受託
5月	第11回JBICバイオ関連基盤技術研究会「プロテオーム解析の最新動向」
	第13期第1回理事会（ホテル日航東京：台場）
6月	第13期定時総会（ホテル日航東京：台場）
	BIO 2012（米国ボストン）等でのバイオ分野技術動向調査
9月	第12回JBICバイオ関連基盤技術研究会「分子イメージング技術の最新動向とその応用」
10月	BioJapan2012 共同主催・出展（パシフィコ横浜：横浜）
11月	BIO Europe 2012（ドイツハンブルグ）等でのバイオ分野技術動向調査
12月	「福島医薬品関連産業支援拠点化事業研究開発業務」公募型プロポーザル方式による受託
平成25年（2013年）	
2月	2012プロジェクト研究成果報告会（ホテル日航東京：台場）
	「福島医薬品関連産業支援拠点化事業」キックオフミーティング（福島市）
	「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」終了
3月	BIO-Europe Spring 2013（スペインバルセロナ）等でのバイオ分野技術動向調査
	第13期第2回理事会（ホテル日航東京：台場）
	「JST山中iPS細胞特別プロジェクト」終了

第5章 事業報告の附属明細書

附属明細書に記載すべき事項は、特になし。