

第 14 期(平成 25 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	9
2.1. 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	9
2.2. JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発	11
2.3. 技術研究組合に係わる研究開発業務	12
2.3.1. 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(エピゲノム技術研究組合)	12
2.3.2. 次世代型有用天然化合物の生産技術開発(次世代天然物化学技術研究組合)	13
2.3.3. IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発(次世代天然物化学技術研究組合)	14
第 3 章 調査企画・成果普及事業	16
3.1. 調査企画	16
3.1.1. 新規プロジェクト企画のための調査企画	16
3.1.2. JBIC バイオ関連基盤技術研究会	18
3.1.3. 海外技術動向調査	19
3.2. 成果普及・広報活動	20
3.2.1. 研究成果の普及	20
3.2.2. 展示会等への出展	21
第 4 章 平成 25 年度活動一覧	22
第 5 章 事業報告の附属明細書	23

第1章 事業概要

1. 平成25年度は第二次安倍政権が本格稼働し、大胆な金融政策及び機動的な財政政策に続き、第三の矢である成長戦略が打ち出され、その具体化が図られた年であった。
2. 平成25年6月に閣議決定された新たな成長戦略「日本再興戦略 Japan is Back - 」は、日本産業再興プラン、戦略市場創造プラン及び国際展開戦略の三部から成り、健康・医療分野では、戦略市場創造プランの中で「国民の健康寿命の延伸」ということで次のような項目が盛り込まれている。

健康・医療戦略を策定・実施するための推進本部の設置

医療分野の研究開発の司令塔機能(日本版「NIH」)の創設

医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速させる規制・制度改革

革新的な医薬品・医療機器の研究開発、再生医療等の先端医療研究の推進

PMDAの強化

公的保険に依存しない新たな健康寿命延伸産業を育成するための包括的な政策パッケージの策定

医療・介護情報の電子化の推進

一般用医薬品のインターネット販売

MEJ(一般社団法人メディカルエクセレンスジャパン)を活用した官民一体での日本の医療技術・サービスの国際展開の推進

3. これらのうち、については、平成25年8月、閣議決定により、内閣に健康・医療に関する成長戦略の推進及び医療分野の研究開発の司令塔機能の本部となる健康・医療戦略推進本部が設置された。

平成26年2月には、このような内容を法制化するための「健康・医療戦略推進法案」が国会に提出され、同年5月成立した。

同法により、内閣に内閣総理大臣を本部長とし、全国務大臣を本部員とする「健康・医療戦略推進本部」が設置される。

また、政府は、政府が総合的かつ長期的に講ずべき健康・医療に関する先端的研究開発及び新産業創出に関する施策の大綱等を「健康・医療戦略」として定める(閣議決定)。

この健康・医療戦略のうち政府が講ずべき医療分野の研究開発、成果の普及等については健康・医療戦略推進本部が「医療分野研究開発推進計画」を作成する。

4. については、平成 26 年 2 月、「独立行政法人日本医療研究開発機構法案」が国会に提出され、「健康・医療戦略推進法案」とともに審議され、同年 5 月成立した(新独法の設立は平成 27 年 4 月 1 日を予定)。

これにより、各省、JST、NEDO 等が行っていた医療分野の研究開発が日本医療研究開発機構に一元化されるが、予算要求は従来どおり各省が行うことになる。

法案審議の過程でも、文部科学省は基礎研究、厚生労働省は臨床研究、経済産業省は産業応用研究という役割分担が明確にされている。

5. については、山中伸弥京都大学教授のノーベル生理学・医学賞受賞により iPS 細胞等を用いた再生医療に対する国民的期待が一層高まったこともあり、政権交代前から与野党間で再生医療を安全かつ迅速に行うための法制面の検討が行われていた。

平成 25 年 4 月、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「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」及び「薬事法等の一部を改正する法律」が平成 25 年 11 月成立した。

両法律の施行は平成 26 年秋が予定されており、薬事法の名称が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に変わる等、医療機器、再生医療等製品の特性を踏まえた規制が行われることになる。

6. 以上のように新法の制定又は法改正により対応した事項(~)以外の事項(~)についてもロードマップに従って集中的な検討が行われている。

特に、 の医療・介護情報の電子化の推進に関連して、現在、政府の高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部(IT 総合戦略本部)において、ビッグデータ時代のパーソナルデータの利活用方策について個人情報保護法との関連で検討が行われており、平成 26 年 6 月までに方針を取りまとめ、平成 27 年度の通常国会に法案を提出することとなっている。

この検討の中で医療情報がどのように扱われるかは未だ結論が得られていないが、健康・医療戦略推進法案に対する衆議院内閣委員会の附帯決議においても「政府は、健康医療情報を健康・医療に関する研究開発に有効活用するため、これらの情報の適切な電子化及び研究開発の目的に応じた統合について検討を行うとともに、電子カルテの活用等 ICT によるビッグデータの活用を含む実践的なデータベース機能の早急な整備、健康・医療に関する研究目的での利用に

向けた健康医療情報の第三者提供の在り方について検討を行い、適切な措置を講ずること」とされており、今後の健康医療研究の基盤となるべきビッグデータの活用に関する新たな法的規制の動向について注視していく必要がある。

7. 株式市場の活況に加え、政権の健康・医療戦略実現に向けた強固な取組みに対する市場の期待感が高まったこともあり、2013年のバイオ関連のIPOは2000年のゲノムブーム以来の高水準となった(米国でも2013年は2000年以来のバイオ関連IPOブームとなった)。

反面、臨床研究、基礎研究に係わる論文の不正が社会問題にもなる等平成25年度は、ライフサイエンスに対する国民の期待が高まる一方疑念を生じさせた一年でもあった。

8. 欧米においても新薬開発費の増大、財政上の制約等により研究効率を向上させるための官民あがての取り組みがなされている。

(1) NIH (National Institutes of Health)

フランシス・コリンズ所長の主導の下、TR(トランスレーショナルリサーチ)及びprecompetitive段階の研究協力を推進している。

製薬会社が開発途上で放棄した58の化合物の中から9化合物を選択し、新たな薬効を探索するDrug Rescueプロジェクトを実施している(NCATS)。

製薬企業10社、NIH、FDA、患者団体等が参画するAMP (Accelerating Medicines Partnership) を2014年2月発足させ、アルツハイマー型認知症及び2型糖尿病に係わるprecompetitive段階での研究を行い、その成果を参画企業間で共有する。

ライフサイエンス分野のビッグデータに対応するためBD2K (Big Data to Knowledge) プロジェクトを立ち上げ、プロジェクトの統括責任者としてPhilip Bourne博士 (US San Diego 薬理学教授) を任命した。

(2) IMI (the Innovative Medicines Initiative)

EUではユーロ危機以降薬価の切り下げ、新薬が認可されても保険償還の対象にならない例が増加する等製薬会社を取り巻く状況は厳しくなっている。

こうした中で、EU委員会が資金を、欧州製薬団体連合会が同等の人員、設備を提供することにより官民連携で研究開発を行うIMIプロジェクトの役割が大きくなってきている。

欧州製薬団体連合会は、日本医療研究開発機構が設立されることを念頭に、日本のアカデミア、研究機関との間でもIMIと同様の官民連携の研究開発を行いたい旨表明している。

9. こうした内外の情勢の中で、平成 25 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に係る研究開発業務

本事業は福島復興事業の一環として、経済産業省の補正予算を原資とする福島県の復興基金を基に、県からの補助金による福島県立医科大学の事業として平成 25 年 1 月から実施されているプロジェクトであり、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・創薬支援に係わる業務を受託している。

JBIC は、プロジェクト参画企業と福島県立医科大学の各種情報等橋渡し及び臨床材料の使用に関する各種手続き、ルール作り等の調整・支援を行い、検査・診断薬及び医薬品等の多面的な開発支援を推進した。

(2) JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発

本事業は、iPS 細胞等を使った再生医療の実現を目指す、JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおいて、平成 25 年 7 月に採択された技術開発個別課題 20 課題の 1 つである。

代表研究機関である産総研とともに、初期化・分化誘導遺伝子の情報収集、細胞システム制御遺伝子発現クローンの作製及びデータベース作成、機能的プロテオミクス解析等を行っている。

また、再生医療実施拠点との情報交換を行う目的で、京大、慶應大の他の研究課題チームとの共同研究契約を締結した。

(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

エピゲノム修飾を標的としたがんの診断及び治療法の研究開発を推進している。

本年度、診断標的候補分子探索については、以前より解析してきた脳腫瘍、大腸がん、子宮がん等 11 種のがんの他、膀胱がんなど 4 がん種を加え合計 15 がん種を解析し、44 種類の診断標的候補分子を見出した。これらはがんの種類ごとに 4 件の特許にまとめ出願した。

創薬標的候補分子とそれらの阻害剤の探索については、6 種の標的候補分子について阻害剤スクリーニングを実施し、3 種の候補分子については活性阻害化合物を見出した。現在さらに阻害活性の高い阻害剤を見出すため大規模スクリーニングの準備中である。

(4) 次世代型有用天然化合物の生産技術開発

本事業は、平成 25 年度に新たに次世代天然物化学技術研究組合として受託した「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」事業である。

放線菌をはじめとして難培養海洋微生物や難培養の土壌微生物から有用天然化合物の生合成遺伝子クラスターを取得する技術及びそれを安定生産可能なホストに導入して有用天然化合物の遺伝子を発現する技術を開発し、優れた医薬品候補となり得る天然化合物を安定的かつ効率的に生産するための技術開発を行った。

(5) IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発

本事業は、平成 25 年度に新たに次世代天然物化学技術研究組合として受託した「IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」事業である。

高精度分子シミュレーション・ソフトウェア myPresto の機能と予測精度の向上及び細胞内タンパク質及び受容体について、X 線及び電子線を用いたタンパク質精緻立体構造情報に加えて、核磁気共鳴法 (NMR) を用いた動的立体構造情報等の高精度な取得技術の開発を行っている。

10. 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

新薬の開発が難しくなる中で、特に欧州では Drug Repositioning に対する関心が高まり、製薬会社間で定期的な情報交換会が開催される等、特に中堅、ベンチャー企業が積極的な対応をしている。

米国においても NIH が Drug Rescue プロジェクトを開始している。

こうした状況を踏まえ、JBIC では一昨年来我が国における Drug Repositioning の進め方について製薬業界、アカデミア及び政策当局と検討を行って来た。

平成 25 年度補正予算においては、このような取組みを支援するため、産業革新機構及び中小企業基盤整備機構に追加的な出資がなされた。

JBIC としては、引き続き欧米の動向を注視するとともに、国内の大学等で新規薬効開発を

行っている研究者の創薬シーズを製薬会社に橋渡しする方策についてより具体的な検討を進めている。

各分野でビッグデータを活用する動きが盛んであるが、とりわけライフサイエンス分野ではゲノム、臨床情報等のビッグデータをいかに医療、創薬に活用していくかが今後の大きな課題となっている。

このため、JBICでは欧米の状況、国内の製薬、IT企業、アカデミア等で抱えている問題点を調査するとともに、ゲノム、プロテオーム、臨床情報等の多様なビッグデータを統合し、医療、創薬に生かしていく産学官の体制を具体化することが当面する最重要課題であるとの観点から集中的な検討を行った。

(2) 成果普及

JBIC が実施した研究開発プロジェクトの研究成果については、ヒト cDNA を利用したヒトタンパク質発現リソース等がアカデミア、企業等で活用されている。

また、世界最大規模の天然化合物ライブラリーは創薬支援ネットワークの枠組みの中でも重要なリソースとして位置づけられており、次世代天然物化学技術研究組合を通じて普及を図っている。

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。

(1) 平成 12 年度～18 年度

研究課題	JBIC受託プロジェクト年表 (事業費、成果)										
	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18				
	<table border="1"> <tr><td>事業費(百万円)</td></tr> <tr><td>特許出願件数</td></tr> <tr><td>論文数</td></tr> <tr><td>学会発表数</td></tr> </table>							事業費(百万円)	特許出願件数	論文数	学会発表数
事業費(百万円)											
特許出願件数											
論文数											
学会発表数											
膜タンパク質等の 構造解析	生体高分子構造情報 利用技術開発		生体高分子立体構造情報解析								
	1,147	2,983	1,832	1,284	1,439	1,408	1,275				
	0	2	5	3	4	3	2				
	0	0	44	50	72	56	88				
	0	0	50	76	144	135	86				
ヒトタンパク質 機能解析	タンパク質機能解析事業			タンパク質機能解析 活用プロジェクト			化合物等を活用した生物システム制御基盤 技術開発				
	2,585	2,164	1,603	2,023	2,034	1,834	2,480				
	4	2	9	14	4	0	5				
	10	42	30	20	44	31	93				
	4	15	5	86	59	67	110				
機能性RNA解析	機能性RNAプロジェクト										
							603				
							1				
							22				
幹細胞研究開発											
橋渡し(TR) 促進技術開発											
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						
	485	472	814	689	670	600	542				
	0	0	1	0	1	1	1				
	0	0	0	0	18	4	12				
	0	0	0	0	66	35	61				
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				
特許出願件数(国内)	11	12	18	24	15	8	20				
論文数	10	50	87	86	164	136	244				
学会発表数	4	31	88	234	343	352	307				

(2) 平成 19 年度～25 年度

研究課題	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H25
膜タンパク質等の構造解析	創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発						
	970	838	886	544	530	511	
	0	0	0	1	0	4	1
	37	14	49	54	62	45	
	34	45	26	110	97	54	
ヒトタンパク質機能解析	化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発						
	2,277	2,141	1,305	888			
	6	14	5	10	7	3	0
	117	78	70	96			
	142	87	51	72			
機能性RNA解析	機能性RNAプロジェクト						
	850	778	759				
	6	7	5	0	2		
	26	24	73				
	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	
			18	36	17	0	
			JST山中IPS細胞特別プロジェクト				
					16	16	15
					1	0	0
					7	7	0
					7	4	0
橋渡し (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抗がん剤開発の加速				福島医薬品関連産業支援拠点化事業		
	250	250	600	187	109		
	0	0	1	7	0		
	3	4	17	32	18		
	5	7	10	55	5		
ヒトゲノム関連データベース構築	ゲノム情報統合プロジェクト	統合データベース					
	500	70	70	45			
	0	0	0	0			
	23	3	3	3			
	51	39	18	36			
遺伝子多様性解析							
事業費 (百万円)	4,847	4,077	4,915	2,306	902	834	652
特許出願件数 (国内)	12	21	12	21	11	8	4
論文数	206	123	218	225	99	52	0
学会発表数	303	329	289	309	126	58	0

<参考:JBICが参画しているプロジェクト>

エピゲノム技術研究組合	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	347		
	0	1	6	4		
	20	34	31	33		
	18	52	37	26		
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				次世代型有用天然物化合物	
	289	388			300	
	0	0			0	
	37	34			25	
	18	27			35	
					ITを活用した革新的医薬品創出	
					500	
					0	
					24	
					29	

第2章 研究開発事業

2. 1. 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

1) 概要

本事業は福島復興事業の一環として、経済産業省の補正予算を原資とする福島県の復興基金を基に、県からの補助金による福島県立医科大学の事業として平成24年度から実施されているプロジェクトである。JBICは平成24年10月に福島県立医科大学より公募された本事業の「研究開発業務公募型プロポーザル」にコンソーシアムとして提案・応募し、平成25年1月より平成28年3月までの期間における本事業の研究開発業務の一部と、成果活用・創薬等支援に関する業務を受託している。

2) 内容

JBICが平成25年度に実施した業務内容は以下である。

(1) 研究開発に関する業務

各種疾患細胞・組織等からの遺伝子発現プロファイルの取得と解析

- ②cDNA リソースの新規取得と各種活用型への変換
- ③新規疾患マーカー及び疾患関連遺伝子の探索
- ④遺伝子の過剰発現系と網羅的遺伝子発現解析を活用した疾患関連遺伝子等の機能解析
- ⑤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
- ⑥各種薬剤の毒性試験およびそれに伴う臓器・組織の遺伝子発現プロファイルの取得・解析

(2) 成果活用・創薬等支援に関する業務

- ①参画企業群の取りまとめ及び創薬開発支援拠点の実施体制の構築
- ②参画企業と福島県立医科大学の間の各種情報の橋渡しの中継ぎ支援
- ③本事業で得られた成果について、福島県立医科大学から参画企業への橋渡しの中継ぎ支援
- ④臨床材料の使用許諾に係る手続き等の中継ぎ支援
- ⑤参画企業間での連携或いは共同開発のための交渉・調整

(3) 総合調査業務

3) 成果

研究開発業務においては、JBIC研究所（分室1、2）と福島県立医科大学各分野の協力実施体制を構築推進し、多くの成果創出に成功した。特に、研究開発項目①、④および⑤の遺伝子発現プロファイルの取得においては、2,000プロファイルの目標に対して2,080プロファイルを取得することが出来た。これは本事業の前身である旧NEDOプロジェクト（「遺伝子発現解析を活用した個別がん医療の実現と抗がん剤開発の加速」）の年間取得プロフィール数（408プロファイル）の実に5倍である。また、研究開発項目②の発現クローンの作製においては500クローン目標に対して1,190クローンを作成出来た。不死化細胞については、12種類の目標に対して12種類作成した。更に研究開発項目③の遺伝子導入及びがん関連形質の解析においては、1,000種類の目標に

対して1,048種類を達成し、研究開発全項目において年間目標を達成することが出来た。

成果活用・創薬等支援に関する業務においては、参画企業と福島県立医科大学の各種情報等橋渡し及び臨床材料の使用に関する各種手続きやルール作り・調整等の中継ぎ支援を行い、検査・診断薬及び医薬品等の開発支援を多面的に推進した。

総合調査業務においては、本事業関連の最新情報の調査・分析を実施し、事業全体にフィードバックすると共に、本事業の効果的・効率的な推進の為に提案を行い、円滑な事業推進に貢献した。また、本事業における知財管理（権利関係の整理と提供体制提案）や倫理委員会対応等の支援業務を行い、本事業の成果物を安全な形で参画企業に提供するための基礎固めを推進した。

2. 2. JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発

「再生医療のための細胞システム制御遺伝子発現リソースの構築」に関わる研究開発業務
(受託金額 0.15 億円)

1) 概要

本事業は、iPS 細胞等を使った再生医療の実現を目指す、JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおいて、H25 年 7 月に採択された技術開発個別課題 20 課題の 1 つである。JBIC は分担研究機関として参画し、代表研究機関である産総研と共に以下に示す 4 つの研究開発課題を実施している。

- (1) 初期化、分化誘導遺伝子の情報収集
- (2) 細胞システム制御遺伝子発現クローンの作製
- (3) 細胞システム制御遺伝子発現クローンのデータベース作成
- (4) プロテインアレイによる機能的プロテオミクス解析

2) 内容・成果（分担研究機関分）

(1) 初期化、分化誘導遺伝子の情報収集

①細胞の初期化、分化誘導、ダイレトリプログラミングに関わる遺伝子情報から超幾何分布を用いた Gene Set 解析により細胞システム制御遺伝子として 1900 遺伝子の選出を行い、リストを作成した。次に、1900 遺伝子それぞれのクローン作製配列を決定し、既存のクローンと配列を比較する事で未取得クローンの絞込みを行った。また、以後の作業を効率化するために未取得クローンの作成方法による分類を実施した。分類した中から 507 遺伝子 710 配列についてクローン設計を完了した。

②再生医療実施拠点との情報交換を行う目的で、下記 3 件の研究課題との共同研究契約を締結し、連携内容に関する打合せを開始した。

- ・ iPS 細胞研究中核拠点：京大 CiRA：山中伸弥教授/升井伸治講師
- ・ 疾患・組織別実用化研究拠点 A：慶応大：岡野栄之教授
- ・ 技術開発個別課題：京大 CiRA：長船健二准教授

(2) 細胞システム制御遺伝子発現クローンの作製

細胞システム制御遺伝子リストに選出された遺伝子から新規の細胞システム制御遺伝子 509 クローンを取得した。既に取得済みの細胞システム制御遺伝子と合わせて 4138 クローンまで発現リソースを拡大し、細胞システム制御遺伝子のカバー率を 53.6%から 61.1%に向上させた。

(3) 細胞システム制御遺伝子発現クローンのデータベース作成

シーケンス解析が完了したクローンのシーケンス結果とターゲット配列との一致度を BLAST にて確認した。変異箇所の記録を作成後、データベースアップロード用のフォーマットでテキストファイルの作成を進めた。また併せて、配列検索用に FASTA 形式の配列ファイルも作成した。

(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. 3. 技術研究組合に係わる研究開発業務

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に参画して、以下の事業を実施した。

2. 3. 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（エピゲノム技術研究組合） （NEDO 委託事業、受託金額 3.47 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 24 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ヒドロキシメチル化について解析手法を開発した。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、がん細胞を用いた検証を行った。

本年度に導入した質量分析計を用いヒストン修飾検出の高感度化に着手し、また昨年度導入した島津製作所製質量分析計を用いて対称・非対称のジメチルアルギニンの識別法の検討を行った。

（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

新鮮凍結検体の収集を基本として、長鎖 RNA を含めたエピゲノム解析に耐える品質管理の下に、胃癌、肺癌、肝臓癌について 100 例程度の症例の蓄積を行った。肝細胞癌において、特定のヒストン修飾の組合せが高発現している症例は予後不良であることを見出した。また、direct xenograft の樹立を継続し、膵がん 7 ライン、胃がん 8 ラインを樹立した。

機能性非コード RNA についての研究開発を継続し、非コード RNA をコアとして構成される核内構造体が転写抑制に関わる仕組みを明らかにした。

がん特異的なエピゲノムマーカーについては、20 種類のがん腫特異的マーカー候補と 24 種類の複数の癌腫で陽性となるマーカーを見出し、ヒト血液サンプルによる臨床診断マーカーとしての検討を進めた。

（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。上記島津製作所製質量分析計用い、*in vitro* スクリーニングの十倍以上の高速化を達成した。

（研究成果：学会発表 26 件、論文・総説等の発表 33 件、特許出願 4 件）

2. 3. 2. 次世代型有用天然化合物の生産技術開発（次世代天然物化学技術研究組合）

（経済産業省委託事業 受託金額 3億円）

1) 概要

本プロジェクトでは、放線菌をはじめとして難培養海洋微生物や難培養の土壌微生物から有用天然化合物の生合成遺伝子クラスターを取得する技術、およびそれを安定生産可能なホストに導入して有用天然化合物の遺伝子を発現する技術を開発し、優れた医薬品候補となり得る天然化合物を安定的かつ効率的に生産するための技術開発を行っている。

2) 内容・成果

(1) 有用天然化合物生産の高度化・高品質化

BAC を用いて巨大な生合成遺伝子クラスターを取得する技術をさらに高め、150kbp の生合成遺伝子クラスターを取得することがほぼできるようになった。また、遺伝子導入効率は低いが入力できれば生産性が高いホスト株である *S. avermitilis* に効率的に導入するため、線状プラスミド SAP1 を用いた手法の有効性を確認し、さらに改良を行って導入効率の向上に成功した。

(2) 有用天然化合物生産の多様化

これまで主に放線菌から生合成遺伝子クラスターの同定・取得を行ってきたが、この手法が細菌である *Pseudomonas* にも使えることを確認した。また、難培養海洋微生物の BAC ライブラリー調製法の開発を行い、群体ホヤの *Prochloron* から強力な細胞毒性を示す patellamide 系化合物の生合成遺伝子クラスターを取得することに成功した。

（研究成果：学会発表 35 件、論文・総説等の発表 25 件、特許出願 0 件）

2. 3. 3. IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発（次世代天然物化学技術研究組合）

（経済産業省委託事業 受託金額 5 億円）

1) 概要

個別化医療・先制医療の創薬標的となる多様な細胞内タンパク質及び受容体について、X 線及び電子線を用いたタンパク質精緻立体構造情報に加えて、核磁気共鳴法（NMR）を用いた生理的条件下における動的立体構造情報、並びに中分子以上の活性天然化合物とタンパク質との複合体立体構造解析に基づくユニークなタンパク質／化合物相互作用情報を取得し、これらの情報を計算パラメータとして取り込むことで、従来の低分子化合物スクリーニングのみからは得られない構造的多様性を有する医薬品候補化合物設計を可能にする『革新的 *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェア』を「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」との連携により開発する。

さらに、開発した *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェアを、臨床的見地から選択した特定の創薬標的タンパク質に適用して医薬品候補化合物を取得し、病態モデル細胞／病態モデル動物を用いてその効果を検証することにより、従来の創薬プロセスとの比較において、本創薬基盤ツールの有用性を実証し、医薬品産業での普及を促す。

2) 内容・成果

(1) IT を活用したタンパク質の構造情報に基づく創薬基盤ツールの開発

- ① 革新的 *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェアの開発では、以下の研究項目に着手し、研究を行った。
 - ・化合物リガンド・データベースの開発
 - ・化合物設計・合成評価用ソフトウェアの新規開発
 - ・タンパク質の動的構造変化を考慮した、高速・高精度のタンパク質／リガンド複合体、及びタンパク質／タンパク質複合体モデリング手法の新規開発
 - ・最新のGPU 及びメニーコアPC クラスタを用いたスクリーニングソフトの高速化・高精度化
 - ・極めて高い精度の結合力を推定できる力場パラメータ計算と分子シミュレーション技術の開発
 - ・ユーザ・インターフェースの開発
- ② 核磁気共鳴法（NMR）によるタンパク質の生理的条件下における動的立体構造取得技術の開発では、以下の研究項目に着手し、研究を行った。
 - ・創薬標的タンパク質の高感度 NMR 測定を可能とする試料調製法及び測定法の開発
 - ・生理的環境を反映した創薬標的タンパク質の NMR 測定試料調製法の開発
 - ・再構成高密度リポ蛋白質を用いた、膜タンパク質の脂質環境を制御する技術の開発
 - ・創薬標的タンパク質に対するリガンド化合物（中分子を含む）及びリガンドのタンパク質結合部位の精密同定法の開発

- ③ X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術の開発では、以下の研究項目に着手し、研究を行った。
- ・ 構造不安定かつ高分子量タンパク質の構造解析向けに構造を安定化する技術の開発
 - ・ 生理的条件下における精緻な立体構造情報を取得する技術の開発
 - ・ 既知の立体構造情報に基づいて新規の標的タンパク質の立体構造を効率よく解析する技術の開発

(2) 探索的実証研究

上記(1) ①革新的 *in silico* シミュレーション/スクリーニングソフトウェア (創薬支援ソフトウェア) によって探索された化合物の医学・生物学的効果を実証する研究を行った。

(研究成果：学会発表 29 件、論文・総説等の発表 24 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. 新規プロジェクト企画のための調査企画

(1) ドラッグ・リポジショニングへの取り組み

ドラッグ・リポジショニング (DR) に関しては、JBIC では様々な調査・研究を行ってきた。米国 NIH では、2012 年に NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences) を設立し、製薬企業 8 社 (AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer, Sanofi など) から脱落した 58 薬剤の提供を受け、DR 研究テーマを公募して、2013 年 6 月に 9 テーマを採択して現在実施中である。

JBIC としては NCATS の進捗動向を注視すると共にその動向について調査を行った。また国内で DR の取り組みが可能かどうか下記の調査等を行った。

- ①国内製薬企業に薬剤を提供してもらえらる枠組みを調査 (権利 IP 関係、契約関係を含め NIH の具体例の調査、新適応症が見つかった場合の開発の権利について、薬剤提供企業の権利について等)
- ②製薬企業への個別意向調査 (開発中止薬剤を提供できる条件について、提供可能な前臨床、治験データについて、原薬・製剤の供与の可能性について等)
- ③どのような実施体制を構築する必要があるか調査 (中核となるアカデミア研究者、臨床機関 (ARO 及び CRO) 等)
- ④DR 研究者 (アカデミア) とドロップ薬 (製薬会社) とのマッチングについて

上記①と②の調査を行うために、大手製薬会社へアンケート調査を行い 14 社から回答を得た。その後に製薬会社 9 社へ訪問して個別にヒアリングを行った。

アンケート及び訪問のヒアリングのサマリは下記の通りであった。

- ・ DR への興味： 有：13 社 無：1 社
- ・ ドロップ薬提供の可能性： 有：9 社 無：4 社
- ・ 提供可能な化合物の数：9~22 (各社 1~2 化合物程度が多い。)
- ・ 提供可能な内容：条件次第で、構造式、原薬、臨床データ等を CDA 締結後に可能。
提供可能な化合物の物質特許の残存期間が短いものは、提供が難しい。
CDA 締結前に出せる化合物のアブストラクトは、パブリッシュされているものは可能。

上記③の調査を行うために、アカデミアを訪問し下記の通り候補機関の選定を行った。まず臨床機関の候補として千葉大学医学部附属病院を検討した。千葉大学ではアカデミック臨床研究機関 (ARO) を用いた臨床研究拠点整備を行っている。

また、新規薬効開発の仮説を行ってくれるアカデミア側の体制に関しては幅広い分野 (抗がん剤、認知症治療薬、糖尿病・代謝疾患治療薬、中枢神経用薬等) の候補機関として金沢大、

金沢医大、慶應大、精神・神経医療研究センター、産総研等を検討した。

上記をまとめたドラッグ・リポジショニング・プロジェクトの実施体制（案）を作成し、報告書を作成した。

上記④の DR 研究者（アカデミア）とドロップ薬（製薬会社）とのマッチングの可能性については、JBIC の研究会で DR をテーマとした企画を行い、前記のアカデミアの候補に研究内容を紹介していただき JBIC の会員企業への橋渡しを行った。

国内の大学及び国立研究機関等で新規薬効開発を行っている研究者の創薬シーズを探し出し、製薬会社に橋渡しを行う研究会を企画し実行した。

(2) データサイエンスへの取り組み

次世代シーケンサーによる膨大なゲノム情報だけでなく、プロテオミクスデータ等の各種オミックス情報、更には、バイオバンクや臨床情報もデータベース化され、これらの「ビッグデータ」をどのように解析するかが課題となっているが、米国 NIH では「データサイエンス」というビッグデータを取り扱う新たな知見を生み出す科学を促進している。

JBIC では、米国 NIH が課題を解決するために設立した BD2K (Big Data to Knowledge) 等の動向について調査を行い「データサイエンス」への取り組みについて調査を行った。

また、国内でビッグデータについて最先端な研究をされているアカデミア及び企業の方々を訪問し、国内での「データサイエンス」への取り組みについて調査を行った。

「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」は、平成 26 年度が最終年度である。本プロジェクトではエピゲノム診断・創薬に係る研究開発を実施しており、臨床検体の収集およびゼノグラフトパネルの研究開発、がん分野でのエピゲノム関連ゲノム・プロテオームデータ等の解析技術開発が推進され、種々のカテゴリーの膨大なビッグデータが得られるようになって来ている。

その為、ビッグデータを多面的に解析することにより、がん等の疾患メカニズムを解明するとともに、創薬及び診断標的探索に活かすことが今後の課題となっており、これらのゲノム、エピゲノム、およびプロテオームを統合したビッグデータ解析ツールの開発や革新的創薬、診断研究開発等の検討を行った。

3. 1. 2. JBIC バイオ関連基盤技術研究会

平成 24 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、平成 21 年度から定期的に開催しており、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。

平成 25 年度はドラッグ・リポジショニングを中心に下記の研究会を開催した。

- (1) 第 13 回 「ドラッグ・リポジショニングに向けてのアカデミックへの期待と取り組み」
(平成 25 年 10 月 2 日開催)
 - ① 「*In vitro* virus (IVV) 法のゲノム創薬への展開」
慶應義塾大学 訪問教授 柳川 弘志 氏
 - ② 「千葉大医学部 アカデミック臨床研究機関 (ARO) の取り組み」
千葉大学 医学部附属病院 臨床試験部 プロジェクトリーダー室
特任教授・室長 佐藤 喬俊 氏

- (2) 第 14 回 「1 細胞質量分析とイメージング融合創薬の可能性」
(平成 25 年 11 月 22 日開催)
 - ① 「可視化 1 細胞質量分析と創薬」
独立行政法人 理化学研究所 生命システム研究センター
一細胞質量分析研究チーム チームリーダー 升島 努氏
 - ② 「マルチカラーイメージング法を用いた細胞内セカンドメッセンジャー挙動の解析」
慶應義塾大学工学部 生命情報学科 教授 岡 浩太郎氏

- (3) 第 15 回 「ドラッグ・リポジショニングに向けてのアカデミアの取り組み (第 2 回)」
(平成 26 年 1 月 24 日開催)
 - ① 「ドラッグ・リポジショニングと創薬スクリーニング」
慶應義塾大学 医学部 医化学教室 特任講師 堀内 正氏
 - ② 「GSK3 β 阻害作用を持つ医薬品のリポジショニングによる進行膵癌の新規治療法開発」
金沢医科大学 医学部 消化器内科学 講師 島崎 猛夫 氏
 - ③ 「ドラッグ・リポジショニングによる悪性脳腫瘍に対する新規化学療法」
金沢大学 医薬保健研究領域 脳神経外科 講師 中田 光俊 氏
 - ④ 「精神疾患へのドラッグ・リポジショニングの可能性」
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部 部長 功刀 浩 氏

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・シカゴ (BIO 2013)

期間： 平成 25 年 4 月 22 日～4 月 25 日

BIO は、バイオ・製薬業界での世界最大のイベントであり、参加者は 13,594 人、62 ヶ国、1,722 の団体が出展し、約 125 のセミナーが開催された。特に、出展している企業や団体との個別商談を進めるビジネスパートナーリングに重点を置いていた。

アメリカ国立衛生研究所 NIH の新政策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： オーストリア・ウィーン (BIO Europe 2013 他)

期間： 平成 25 年 11 月 4 日～11 月 6 日

バイオ・製薬業界における欧州最大級のイベント BIO-Europe2013 に参加した。出席者は 3,202 人、参加企業数は 1,841 社、one-to-one meeting 数は 17,874 件で、昨年にくらべて増加した。欧州での Personalized Medicine (PM)、エピゲノムの分野等の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： イタリア・トリノ (BIO-Europe Spring 2014 他)

期間： 平成 26 年 3 月 11 日～3 月 12 日

BIO-Europe は春秋の 2 回開催されており、春に開催された BIO-Europe Spring in 2014 に参加した。欧州での創薬は新規性よりも、いかに早く効能を見出すことが求められているようでドラッグリポジショニング（リパーパシグ）の必要性が増しているようである。

3. 2. 成果普及・広報活動

3. 2. 1. 研究成果の普及

(1) 汎用ヒトタンパク質発現リソース及び Glis1 の普及

汎用ヒトタンパク質発現リソースは、NEDO「タンパク質機能解析・活用プロジェクト」（平成12～17年度）の成果であり、ヒト完全長 cDNA クローンを用いて、世界で類を見ない、ヒト cDNA から 6 万種類以上の Gateway 導入クロンを作製し、汎用的タンパク質発現基盤（ヒトタンパク質発現リソース）の構築を行ったものである。この成果は、各種の国家プロジェクトで活用されており、25年度は、福島県の「福島医薬品関連産業支援拠点化事業」にて活用するとともに、JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発「再生医療のための細胞システム制御遺伝子発現リソースの構築」にて再生医療にかかわる遺伝子リソースの強化のために活用している。

Glis1 は、NEDO「ヒト iPS 細胞等幹細胞産業応用基盤技術開発」にて、汎用ヒトタンパク質発現リソースを活用して、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 細胞を作成することが出来る。Glis1 は iPS アカデミアジャパン(株)にライセンス供与しており、国内外のバイオ関連展示会への出展等の活動を実施しており、その成果として25年度は国内1件、海外2件の再実施許諾契約の実績がある。

(2) 天然化合物ライブラリーの普及

天然化合物ライブラリーは、NEDO「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」（18～22年度）の成果であり、製薬企業等から提供を受けたものも含めて約30万サンプルの世界最大級のライブラリーであり、当会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この天然化合物ライブラリーの製薬企業および大学等研究機関への普及活動を行っている。平成25年度の実績として、製薬企業1社、大学2機関、国立研究機関4機関から合計7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）、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. 展示会等への出展

(1) BioJapan2013

バイオビジネスにおけるアジア最大のパートナーリングイベントである BioJapan2013 が平成 25 年 10 月 9 日～11 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。

展示会出展者数は 479 社、パートナーリング参加企業数は 607 社、パートナーリング参加者数は 1,054 名、来場者数は 12,487 名と前回よりも大幅に増加した。

JBIC のブースでは、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。

- ・分子シミュレーションシステム：myPresto
- ・次世代天然物化学技術研究組合：天然物ライブラリーの相互利用
- ・エピゲノム技術研究組合：疾患でのエピゲノム修飾異常の解明と創薬基盤技術開発
- ・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
- ・JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム(技術開発個別課題)：
再生医療のための細胞システム制御遺伝子発現リソースの構築

(2) 日本バイオインフォマティクス学会(JSBi)2013

日本バイオインフォマティクス学会(JSBi)2013 年年会が 2013 年 10 月 29 日～31 日まで、タワーホール船堀において、CBI 学会・オミックス医療研究会と合同の生命医薬情報学連合大会という形で開催され、その展示会に出展した。今年度の大会テーマは「オミックス・計算・そして創薬」であった。

JBIC のブースでは、下記プロジェクトの概要やこれまでの研究成果について紹介した。

- ・次世代天然物化学技術研究組合：天然物ライブラリーの相互利用
- ・IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発：分子シミュレーションシステム myPresto

(3) BioPh Japan (バイオフーマージャパン)

BioPh Japan (バイオフーマージャパン) 2013 が 2013 年 4 月 24 日～26 まで、東京ビッグサイトにおいて、4 展示会 (CPhI Japan / ICSE Japan / P-MEC Japan/ Pharmatec Japan) と併催され、その展示会に出展した。バイオ医薬品業界の技術・サービス・研究成果が一堂に集結した展示会である。

JBIC のブースでは、下記プロジェクトの概要やこれまでの研究成果について紹介した。

- ・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
- ・次世代天然物化学技術研究組合：天然物ライブラリーの相互利用

第4章 平成25年度活動一覧

平成25年 (2013年)	
4月	・ BioPh Japan (バイオフアーマージャパン) 出展 (東京ビッグサイト)
5月	・ 第14期 第1回理事会 (ホテル日航東京: 台場)
6月	・ 第14期 定時総会 (ホテル日航東京: 台場)
7月	・ 「JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発」 受託 ・ 「個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発 (天然化合物及び IT を活用した革新的医薬品創出技術)」 受託
10月	・ 第13回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「ドラッグ・リポジショニングに向けてのアカデミックへの期待と取り組み」 ・ BioJapan2013 共同主催・出展 (パシフィコ横浜: 横浜) ・ 日本バイオインフォマティクス学会 (JSBi) 2013 出展 (タワーホール船堀)
11月	・ 第14回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「1細胞質量分析とイメージング融合創薬の可能性」
平成26年 (2014年)	
1月	・ 第15回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「ドラッグ・リポジショニングに向けてのアカデミアの取り組み (第2回)」
3月	・ 第14期 第2回理事会 (ホテル日航東京: 台場)

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。