

第 16 期（平成 27 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..... | 13 |
| 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..... | 13 |
| 2. 2. 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..... | 15 |
| 2. 3. 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発..... | 17 |
| 2. 4. 技術研究組合に係る研究開発業務（次世代天然物化学技術研究組合）..... | 18 |
| 2. 4. 1. 次世代型有用天然化合物の生産技術開発..... | 18 |
| 2. 4. 2. IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発..... | 19 |
| 第 3 章 調査企画..... | 20 |
| 3. 1. 調査企画..... | 20 |
| 3. 2. 国内外技術動向調査..... | 22 |
| 3. 3. バイオ関連基盤技術研究会..... | 24 |
| 第 4 章 成果普及事業..... | 25 |
| 4. 1. プロジェクト研究成果の普及・活用..... | 25 |
| 4. 2. プロジェクト成果報告会..... | 26 |
| 4. 3. 展示会等への出展..... | 27 |
| 第 5 章 平成 27 年度活動一覧..... | 28 |
| 第 6 章 事業報告の附属明細書..... | 29 |

第1章 事業概要

1. 平成 27 年度は、平成 24 年 12 月末に発足した第二次安倍政権が打ち出した成長戦略（日本再興戦略（平成 25 年 6 月））のうち健康・医療分野における枠組みづくりが一段落し、具体的な施策が展開された年となった。
2. まず第一は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の発足である（平成 27 年 4 月）。
AMED の発足により、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枠組みは維持し、かつ予算要求自体は従前どおり各省が行うものの、医療分野の研究開発が基礎から応用まで AMED の下一元的に行われることになった。

第二次安倍政権発足後の医療分野の研究開発予算は以下のように推移している。

医療分野の研究開発予算（当初予算）

| | AMED (平成 25、26 年度は AMED 相当額) | インハウス (理研、がん研究センター、産総研等) |
|----------|-----------------------------------|------------------------------|
| 平成 25 年度 | 1,012 億円 (文 447、厚 402、経 163) | 713 億円 (文 155、厚 476、経 81) |
| 平成 26 年度 | 1,215 億円 (文 570、厚 476、経 169) | 740 億円 (文 200、厚 455、経 85) |
| 平成 27 年度 | 1,248 億円 (文 598、厚 474、経 177) | 723 億円 (文 211、厚 429、経 84) |
| 平成 28 年度 | 1,265 億円 (文 599、厚 478、経 185 等) | 734 億円 (文 214、厚 430、経 90) |

この他に内閣府に計上される「科学技術イノベーション創造推進費（500 億円）」のうち 35%（175 億円）を医療分野の研究開発関連の調整費として充当。

民主党政権時に概算要求が行われた平成 25 年度予算と比較すると平成 26 年度に 200 億円増加し、その後は微増となっているが、調整費の 175 億円を加えると 400 億円以上の伸びとなっている。

この間の科学技術振興費が 1 兆 3000 億円強で推移しているのと比較すると医療分野の研究開発費は優遇されている。

3. 健康・医療分野において規制緩和により新たな産業を創出するという観点から、次のような措置が講じられた。

- (1) 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（旧薬事法、平成 26 年 11 月施行）

同法により、症例が少なく均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が認められれば、特別に早期に条件及び期限を付して製造販売承認を与えることが可能になったが（条件・期限付承認）、その第一例目が承認され、保険償還の対象となった。

「ハートシート」

- ・ 虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として自己骨格筋由来細胞を培養し、シート状にしたもの
- ・ 治験 7 例
- ・ 5 年間の条件・期限付承認（平成 27 年 9 月）
- ・ 保険償還の対象（平成 27 年 11 月）

- (2) 食品表示法（平成 27 年 4 月施行）

食品表示制度を統合した食品表示法の施行とあわせ、機能性表示食品制度が発足。

機能性表示食品は事業者の責任において科学的根拠に基づいた機能性を表示した食品で、販売前に安全性及び機能性の根拠に関する情報（査読付きの論文で可）等が消費者庁長官に届け出られたものであり、トクホとは異なり個別の許可を得たものではない。

平成 27 年 4 月～28 年 3 月の間の届出件数は 308 件となっており、飲料、食品、サプリメント等である。

4. オバマ大統領が 2015 年 1 月の一般教書演説において Precision Medicine Initiative (PMI) を打ち出してから米国以外でも Precision Medicine という言葉がひろく使われるようになった。

PMI は、今迄の治療法は平均的な患者を前提としているため患者間で効果にばらつきが多いとして、遺伝子、環境、ライフスタイルにより患者を層別化し、より効果的な治療法を確立することを目指している。

- (1) PMI の中心は 100 万人以上のボランティアからなる全米コホート研究であり、2016FY 1.3 億ドル、2017FY 1 億ドルの予算が計上されている。

全米コホート研究の進め方については 2015 年 9 月、NIH のフランシス・コリンズ所長に対し Advisory Committee が以下のような提言を行った。

- ・ 米国人の多様性を反映した 100 万人以上のコホート集団を 4 年程度で形成し、参加者は個人のボランティア及び医療提供機関（医療保険会社、退役軍人、地域毎等に組織されている。）が募った個人とする。
- ・ 血液を中心に爪、毛髪、microbiome 等のサンプルから成るバイオバンクを構築する。
- ・ これらのサンプルに加え、電子カルテ情報（EHR）も医療提供機関の協力により活用する。
- ・ 環境因子、遺伝的要因及び環境因子と遺伝子の相互作用を統合して希少疾患、通常の疾患の定量的なリスク評価を行う。
- ・ 通常の治療に用いられる薬剤の有効性及び安全性を評価する。
- ・ ゲノム及び代謝要因を長期的に観察することにより新たなバイオマーカーを探索する。
- ・ モバイルヘルスを活用し、参加者の行動、外部環境、心機能等の身体の状態を把握し、健康状態との関連性について検討する。

- ・ 既存のコホートのデータの活用も含め、全米コホート研究により集められる膨大なデータを管理・処理するためのシステム開発を行う。
- ・ 全米コホート研究に参加するに当たっての同意書は標準化されたものを使用する。
- ・ 倫理審査については単一の IRB (Institutional Review Board) で行うものとする。
- ・ 研究により得られたデータ等については参加者はもとより研究者等のアクセスが可能
- ・ IRB の承認が得られれば、匿名化していない情報にもアクセス可能。
- ・ 全米コホート研究実施に必要な法令等の見直し。

(2) この提言を受け、NIH のフランシス・コリンズ所長は 2016 年 4 月、エリック・ディッシュマン (Eric Dishman) 氏を全米コホート研究担当の Director に任命した。

同氏は Intel 社の Vice President で、同社のヘルスケア・ライフサイエンス部門を担当し、特にセンサー、IT 技術を活用し、高齢者が病院、施設ではなく自宅で独立して生活できるようなシステム開発を行う等技術と文化人類学・民俗学の融合を図ったことで知られており、今後の全米コホート研究の動向が注目される。

5. 米国の遺伝子検査会社の 23andMe は FDA から医療行為に該当するおそれがあるとされたため 2013 年秋以降遺伝子検査業務を停止していたが、2015 年秋 FDA から承認を得、検査を再開した。

現時点では 120 万人以上の遺伝子データを取得しており、うち 8 割の人がデータを活用した研究に同意を与えており、メガファーマと協力して特定の疾患について創薬ターゲットを同定する研究を行うほか、NIH から Small Business Innovation Research (SBIR) グラントを得て、ヨーロッパ系のみならずアフリカ、ラテン、アジア系の人の遺伝子変異について探索を行う等遺伝子検査で得られた 100 万人規模の多様なデータの活用を図っている。

また、モバイルを活用し、心機能、喘息のモニターも行うこととしている。

なお、同社はファンド等から新たに 1.15 億ドルの資金を調達した。

このように、米国においては官民あげてゲノムデータの活用を図っている。

6. 我が国では健康・医療戦略本部が今後のゲノム医療の在り方について検討を行うため「ゲノム医療実現推進協議会」を設置し、同協議会は 2015 年 7 月、医療に用いることのできる信頼性と質の確保された試料・情報の獲得・管理、臨床現場・研究・産業界の協力・連携等について中間取りまとめを行った。

本中間取りまとめを踏まえ「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」において個別の課題について検討が行われているが、特に問題となったのはゲノム情報等の個人情報保護法上の取扱いである。

今般の個人情報保護法の改正の際には医療分野に着目した議論は特に行われず、改正後同タスクフォースにおいて検討が行われた結果、2015 年 12 月、ゲノムデータについては個人識別符号、ゲノム情報及び遺伝情報についてはより慎重な取扱いが必要とされる要配慮個人情報とする方向で報告がなされ、今後は個人情報保護法の政省令、個人情報保護委員会のガイドライン及びゲノム倫理指針の見直し等により対応することとなり、関係府省間で協議が行われている。

米国では NIH の資金を得て解析されたゲノム情報については匿名化した上で他の研究者が活用できるようになっているのに加え、PMI では得られたデータに対し研究者のアクセスを広範に認めている。

これに対し、我が国ではゲノム情報等をいかに活用するかという観点よりも法令上の位置付けという議論が中心となっており、欧米と比べてゲノム情報等の利用に過剰な規制がなされないよう見守っていく必要がある。

7. こうした内外の情勢の中で、平成 27 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等

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並びに成果活用・創薬支援に係わる業務及び総合調査研究業務を受託している。

JBIC は、受託した研究開発項目の目標を達成するとともに、本事業に関連する最新情報の調査・分析結果を事業全体にフィードバックした。

更に、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開発を支援した。

(2) 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

本事業は、iPS 細胞等を使った再生医療の実現を目指す再生医療実現拠点ネットワークプログラムの技術開発個別課題 20 課題の 1 つであり、同課題の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そのデータベース化、本課題独自のプロテインアレイを用いた機能的プロテオミクス解析等を行っている。

また、同ネットワークプログラム内の研究機関から、研究現場で実際に必要としている遺伝子の情報を取得するために京大、慶應大、大阪大等と情報交換を行い、具体的なリクエストも受けている。

(3) 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発

本プロジェクトは平成 26 年度から実施されており、国立がんセンターで得られた 13 種類のがんに係る血液をマイクロアレイにより解析し、その結果を診断機器等の開発に生かすことを目的としている。

JBIC は、本プロジェクトにおいて得られた成果を診断機器、診断薬等の開発に橋渡しすべく製薬、診断薬、機器メーカー等多様な業種の企業から成るユーザーフォーラムを運営するとともに、エクソソーム中のマイクロ RNA 等の核酸情報物質について次世代シーケンサーを用いて解析する等の業務を行っている。

(4) 次世代型有用天然化合物の生産技術開発

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同クラスター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

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た。

8. 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

① エクソソーム

低侵襲の Liquid Biopsy については、血液中の miRNA、cfDNA、CTC、エクソソーム等いずれの対象を次世代シーケンサー、マイクロアレイ等いかなる手法で解析するのが最も効果的かということについて世界的な競争となっている。

特にエクソソームについてはエクソソーム中の miRNA、エクソソーム表面のタンパク質（インテグリン）ががんの転移に関連している旨の論文が相次いで発表された。

また、エクソソームを前立腺がん等のマーカーとして活用しようとしているベンチャー企業がファンド等から多額の出資を得て米国で治験を開始した。

我が国においてもエクソソームについてがんはもとより、がん以外の分野でも何らかの機能を果たしているのではないかとの研究が進められて来っており、また、JBIC では「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発」プロジェクトにおいてエクソソーム中の miRNA の解析を行っているところであるが、直径が数十から百ナノメートルのエクソソームを単離することの難しさも認識されて来っており、こうした問題に対処するための基盤技術開発について検討を行った。

② 薬剤耐性

欧米では抗生物質の多用による薬剤耐性問題が政治的にも大きな課題となっており、特に英、米ではキャメロン首相、オバマ大統領のイニシアティブの下で包括的な政策が打ち出されている。

2015 年 6 月のエルマウ G7 サミットの首脳宣言でも取り上げられており、2016 年 5 月の伊勢志摩サミットにおいても課題の一つとなっている。

従来我が国では薬剤耐性問題は余り認識されて来なかったが、最近乳幼児について抗生物質が効かない例が報告される等今後は諸外国とも連携を図りながら対応していく必要がある。

(2) 成果普及

- ① 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。

特に iPS 細胞の初期化をより効率的かつ安全に行うことが可能な遺伝子 Glis1 は、平成 26 年 9 月に行われた iPS 細胞を使った加齢黄斑変性の初の臨床試験に活用されている。

- ② 二十数万サンプルに及ぶ天然化合物ライブラリーについては、AMED の創薬支援ネットワークの枠組の他、企業においても活用されている。

今後は薬剤耐性、感染症に関連して天然化合物ライブラリーの活用を検討する。

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

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 | | |
|-----------------|--------------------------|--------|-------------------|-------|---------------|-------------------------|-------|---|----|
| 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 | 894 | | | |
| | | | | | 1 | 9 | | | |
| | | | | | 22 | 51 | | | |
| 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～27年度

| 研究課題 | H19 | H20 | H21 | H22 | H23 | H24 | H25 | H26 | H27 |
|-----------------|-----------------------------------|-------|-------|----------|-----|---------------------|-----|-----|-----|
| 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 | | | |
| | 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 | | | | | 再生医療実現拠点ネットワークプログラム | | | |
| | | | | | 16 | 16 | 15 | 25 | 26 |
| | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | 7 | 4 | 0 | 0 | 1 |
| 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 | | | | |
| マイクロRNA測定技術基盤開発 | | | | | | 体液中マイクロRNA測定技術基盤開発 | | | |
| | | | | | | | 27 | 159 | |
| | | | | | | | 0 | 0 | |
| | | | | | | | 0 | 0 | |
| | | | | | | | 0 | 1 | |
| 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 | 732 | 865 |
| 特許出願件数(国内) | 12 | 21 | 12 | 21 | 11 | 8 | 4 | 0 | 0 |
| 論文数 | 206 | 123 | 218 | 225 | 99 | 52 | 0 | 0 | 0 |
| 学会発表数 | 303 | 329 | 289 | 309 | 126 | 58 | 0 | 0 | 2 |

<参考:JBICが参画しているプロジェクト>

| 研究課題 | H19 | H20 | H21 | H22 | H23 | H24 | H25 | H26 | H27 |
|------------------------|-----|-----|-----|---------------------------------|-----|-------------------------|-----|-----|-----|
| 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 | 241 | |
| | | | | 0 | 1 | 6 | 4 | 11 | |
| | | | | 20 | 34 | 31 | 33 | 37 | |
| | | | | 18 | 52 | 37 | 26 | 29 | |
| 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の 生産技術開発 | | | |
| | | | | 289 | 388 | 300 | 530 | 300 | |
| | | | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | | | 37 | 34 | 25 | 39 | 30 | |
| | | | | 18 | 27 | 35 | 26 | 15 | |
| | | | | ITを活用した革新的医薬品創出 基盤技術開発 | | | | | |
| | | | | 500 | 500 | 500 | | | |
| | | | | 0 | 1 | 1 | | | |
| | | | | 24 | 36 | 22 | | | |
| | | | | 29 | 33 | 26 | | | |

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 (福島県立医科大学委託事業)

1) 概要

本事業は福島復興事業の一環として、経済産業省の平成 23 年度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 年度から平成 32 年度までの予定で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及び総合調査研究業務を受託していた。来年度以降も継続して本業務を受託し、「医療界と産業界を円滑に橋渡しすることにより、検査・診断薬及び医薬品等の開発を多面的に支援し、新規産業の創出及びそれに伴う雇用の創出を促進する」という本事業の目的達成に貢献する活動を推進する予定である。

2) 内容

JBIC が平成 27 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

- ① 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
- ② cDNA リソースの新規取得と各種活用型への変換
- ③ 新規疾患関連遺伝子の探索と機能解析
- ④ 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
- ⑤ 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
- ⑥ 産業振興のための支援

(3) 総合調査研究業務

- ① 個別化医療・ゲノム医療等に関する調査および報告
- ② 本事業推進の為に必要な関連最新情報の収集および報告
- ③ その他 PL の要望に対応した調査・分析・報告

3) 成果

(1) 研究開発に関する業務

JBIC 研究所(分室 1、2)と福島県立医科大学医療-産業 TR センター各分野との協力体制の基に、受託した研究開発 5 項目を推進し、多くの成果創出に貢献することが出来た。数値目標を掲げた研究開発項目①、④および⑤の遺伝子発現プロファイルの取得と解析においては、2,000 プロファイルの目標に対して 2,205 プロファイルを取得/解析することが出来た(達成率 110.3%)。また、研究開発項目②の cDNA リソースの新規取得と各種活用型への変換においては、発現クローン 500 の作製目標に対して 1,051 クローンを作成することが出来た(達成率 210.2%)。不死化細胞作製については、12 種類の目標に対して 12 種類達成し(達成率 100.0%)、細胞ストックを作成した。更に研究開発項目③の新規疾患関連遺伝子の探索と機能解析においては、1,000 種類の目標に対して 1,000 種類(達成率 100.0%)を達成した。このように受託した全研究開発項目において年間目標を達成し、本事業研究開発業務全体の進捗に大きな貢献を果たすことが出来た。

(2) 成果活用・創薬等支援に関する業務

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。平成 27 年 9 月に参画企業報告会を開催(主催)し、研究開発項目の最新情報提供と成果活用推進に注力した。また、平成 26 年度に開設した参画企業専用ホームページを活用し、研究の進捗報告や新発見/情報を逐次公開すると共に双方向コミュニケーションを図り、成果活用推進業務を展開した。

その結果、参画企業と本事業間における具体的な成果活用事例として、参画企業と福島県立医科大学間における多数の MTA、共同研究契約、受託研究契約を成立させることが出来た。

(3) 総合調査研究業務

本事業に関連する最新情報の調査・分析等を実施し、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等を行い、事業推進に大いに貢献した。また、本事業における知財管理(権利関係の調査/整理と提供体制の提案)や倫理委員会対応等、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実施した。更にプロジェクトリーダーからの緊急調査要望等に対応した事業支援業務を遂行した。

2. 2. 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」

(AMED 委託事業、受託金額 0.26 億円)

1) 概要

本事業は、平成 25 年度に国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)より受託し、平成 27 年度より国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)に移管されたプロジェクトであり、代表研究機関である国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研)と共に JBIC は分担研究機関として本事業に参画している。本事業は、iPS 細胞等を使った再生医療の実現を目的とする、再生医療実現拠点ネットワークプログラム(NWPG)の技術開発個別課題 20 課題の 1 つであり、以下に示す研究開発を実施している。

- (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と公開
- (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 細胞システム制御遺伝子のリストアップ

細胞の初期化、分化誘導、ダイレクト・リプログラミングに関わる遺伝子、及び再生医療ネットワークプログラム内の連携先からリクエストがあった遺伝子の情報から超幾何分布を用いた Gene Set 解析を行い、細胞システム制御遺伝子として 235 遺伝子をリストアップした。平成 25 年度からの通算で情報をリストアップした遺伝子数は 4,806 となった。続いて、既存のクローン配列との比較により、クローン未取得遺伝子の絞込みを行った後、それぞれの遺伝子のクローン作製配列を決定した。

② 再生医療ネットワークプログラム内連携研究機関からのリクエスト情報取得

再生医療ネットワークプログラム(NWPG)内の研究機関から、研究現場で実際に必要としている遺伝子の情報を取得するために、京都大学、大阪大学、慶応義塾大学等の研究機関と情報交換を実施した。その中で、京都大学から ALS 関連タンパク質のリクエストを受けた。また、平成 26 年度までに共同研究を開始した連携先より、iPS 干渉候補因子、骨格筋系譜幹細胞、心筋細胞への分化誘導因子のリクエストを受け、その遺伝子数は平成 25 年度からの通算で 230 となった。

- (2) 細胞システム制御遺伝子発現クローンの作製

(1)①細胞システム制御遺伝子のリストアップにて決定したクローン作製配列より 445 配列のクローン設計を行い、844 クローンの取得、799 クローンの全長配列確認を完了した。平成 25 年度からの通算での細胞システム制御遺伝子取得数は 2,205 クローン、全長配列確認数は 1,594 クローンとなり、本課題開始 3 年間での細胞システム制御遺伝子取得目標数 1,500 クローンを達成した。これにより、本課題開始時に取得済みであった遺伝子と合わせて 3,004 遺伝子まで発現クローンリソースを拡充し、リストアップした遺伝子数 4,806 に対して細胞システム制御遺伝子のネイティブタイプクローンのカバー率を 47.8% から 62.5%に向上させた。また、NWPG 内で共同研究を実施している連携 5 研究機関からのクローン供給リクエストに対して、平成 27 年度末までに 263 クローンを供給した。供給率は 98%を達成した。

(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と公開

① HGPD-RM データベースへのデータ追加

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差異を BLAST によるアライメントで確認した。次に、配列情報等のクローン情報をデータベースアップロード用に CSV 形式で作成し、369 クローンの情報をデータベースに登録した。平成 25 年度からの通算でデータベースに情報を登録したクローン数は 1,014 となった。

② HGPD-RM データベース搭載情報の種類の拡充

平成 26 年度まで HGPD-RM データベースへ未搭載であった FLJDB に配列が登録されていないクローンについて、ゲノムポジションを算出して ORF バーを表示することで対応することとした。平成 25 年度からの FLJDB 未登録 162 配列のゲノムポジション計算を平成 27 年度末までに全て完了し、HGPD-RM へ情報を搭載し、HGPD-RM 搭載情報の種類の拡充を進めた。

③ HGPD-RM データベースによる情報の公開

本課題で新規に作製した細胞システム制御遺伝子発現クローンの情報は、当初は、HGPD-RM でのパスワード管理のもと、NWPG 内での限定公開とした。しかし、本クローンリソースの更なる活用促進のために、条件付きでの一般公開の許可が AMED より得られた。そこで、HGPD-RM に収載したクローン情報を、収載から一定期間経過後にフリーアクセスのデータベース HGPD に移行するアクセス構造の改良を実施し、平成 27 年 11 月に一般公開を開始した。これにより、データベースへのアクセス数は一般公開前平均 1207 件/月から公開後平均 7170 件/月となり、6 倍の増加となった。

(4) プロテインアレイによる機能的プロテオミクス解析

プロテインアレイの基礎技術の開発を担当し、多数のサンプルの高精度な検出を目的に、シグナル値の補正方法及びスポットのグリッド補正方法を検討した。前者はコントロールスポットを用いて仮想バックグラウンド値を算出する方法で補正を実施した。後者はタンパク質溶液に蛍光色素を混ぜることにより、アレイ 1 枚あたり 1 時間以上かかっていたグリッド補正時間を 30 分程度に短縮した。

(研究成果:学会発表 1 件、論文・総説等の発表 0 件、特許出願 0 件、特許登録 5 件)

2. 3. 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発 (AMED 委託事業、受託金額 1.59 億円)

1) 概要

本事業は、平成 26 年度に国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)から受託し、平成 27 年度より AMED に移管されたプロジェクトである。本事業は、血液中のマイクロ RNA の大規模解析を行い、乳がんや大腸がん等の 13 種類のがんと認知症の早期発見マーカーの探索と実用化を実施し、医療の現場で使用できる次世代診断システムの技術開発を目指しており、本事業全体では、①患者体液中 miRNA の網羅的解析、② 疾患横断的に解析可能な miRNA 発現データベースの構築、③ miRNA 診断マーカーと miRNA 検査／診断技術の開発。及び、④臨床現場での使用に向けた検査システムの開発の 4 つの研究開発項目がある。

JBIC は、本プロジェクトの中で、①に係る次世代 DNA シーケンサーを用いた小胞体に含まれる miRNA を含む核酸情報物質の解析、②に係るユーザーフォーラムの運営、③に係る再委託先の管理業務及び④臨床現場での使用に向けた検査システムの開発を担当している。②のユーザーフォーラムでは、プロジェクトの成果を製薬企業、診断薬企業及び診断機器企業等の多くの企業に橋渡し、プロジェクト成果の実用化を推進することを目的としている。④では、プレジジョン・システム・サイエンス株式会社(PSS)と共同で、疾患組織由来エクソソーム中マイクロ miRNA の抽出・精製及び解析を行う全自動検査システムの開発を行い、JBIC はエクソソーム捕捉のための抗体について調査を行い、検証実験及び評価を行う。

2) 内容・成果

(1) 小胞体に含まれる核酸情報物質の解析

がん細胞株の培養上清から超遠心法によりエクソソームを分離する方法を検討し、エクソソームの粒径に該当する粒子を確認した。その後、核酸の抽出方法の検討を行い miRNA 及び DNA を取得した。miRNA については RNA シークエンスにかけるべくライブラリーを調製中である。

(2) ユーザーフォーラムの運営

本プロジェクト成果の実用化を推進するためユーザーフォーラムを設立し、会員募集・登録や「ユーザーフォーラム報告会」開催、ホームページでのプロジェクト開発状況の公開等の運営を行っている。平成 27 年度は 6 月と 10 月の 2 回ユーザーフォーラム報告会を開催し、プロジェクト開発の進捗状況、DNA チップによる血中 miRNA の網羅的解析技術、エクソソーム中の miRNA を用いた診断法の開発や新規診断マーカーの開発等についてフォーラム会員向けの報告があった。ユーザーフォーラムの入会状況については、平成 27 年度 10 社の入会申し込みがあった。ホームページについては、一般向けにはプロジェクトの概要・メンバー紹介等を発信し、さらにフォーラム会員専用ページにて、がん種別 miRNA 解析の進捗状況や出願特許情報を発信した。

(3) 臨床現場での使用に向けた検査システムの開発業務

JBIC 担当分として、エクソソーム捕捉のための抗体について、論文および市場製品等から候補を見つける調査を実施した。エクソソーム表面抗原 1 種について、抗体結合磁性粒子を用いたエクソソーム捕捉のための検証実験および自動化の検討を行い、プロトコルを確立した。

(研究成果:学会発表 1 件、論文・総説等の発表 0 件、特許出願 0 件)

2. 4. 技術研究組合に係る研究開発業務（次世代天然物化学技術研究組合）

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. 4. 1. 次世代型有用天然化合物の生産技術開発

（AMED 委託事業 受託金額 3 億円）

1) 概要

本事業は、平成 25 年度に経済産業省から受託した「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（天然化合物及び IT を活用した革新的医薬品創出技術）」のうち、「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」であり、平成 27 年度より AMED に移管されたプロジェクトである。本事業では、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 ベクター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、200kbp 以上の生合成遺伝子クラスターを取得することもできるようになった。また、取得した生合成遺伝子クラスターを、北里大学で開発された高い生産性を示す異種発現用ホスト (*S. avermitilis*: なお、本菌は大村智先生がノーベル賞を受賞したイベルメクチンの生産菌株を改変したものである) に導入・発現させる方法にさらに改良を加えた。期待される化合物が生産されない場合には、プロモーター配列を変えることによって、これまで生産できなかった化合物を異種発現により取得できるケースがいくつもあることがわかってきた。

(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、この手法を難培養海洋微生物や、さらには土壌中のいわゆるメタゲノムにも使えることを確認した。サンプルの調製方法及び BAC ライブラリーの作成方法を最適化することで、100 kbp 以上の巨大なサイズの BAC ライブラリーの調製に成功し、巨大な生合成遺伝子クラスターを取得した。

(研究成果:学会発表 15 件、論文・総説等の発表 30 件、特許出願 0 件)

2. 4. 2. IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発

(AMED 委託事業 受託金額 5 億円)

1) 概要

本事業は、平成 25 年度に経済産業省から受託した「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発(天然化合物及び IT を活用した革新的医薬品創出技術)」のうち、「IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」であり、平成 27 年度より AMED に移管されたプロジェクトである。平成 27 年度は基本計画の中間目標達成の年度であり、そのため下記の各研究開発項目における技術要素を確立するとともに、研究開発項目間の有機的な連携を行い、また、「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」との連携をした。

2) 内容・成果

平成 27 年度は主に以下の成果を得た。

(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

LigandBOX-DB およびキナーゼ活性 DB の拡充および新規作成を行いソフトウェア開発の基礎を確立した。

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

昆虫細胞発現系において、創薬標的タンパク質を重水素化して NMR シグナルを先鋭化し、5 倍程度の感度向上を達成した。

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

G タンパク質共役型受容体であるエンドセリン受容体(ETBR)の構造安定化変異体作製技術開発を進め、実際に 5 残基の変異により 12° の熱安定化を達成し、T4L とのキメラも作製して、ETBR とそのアゴニストである ET-1 との複合体の構造解析に成功して、リガンド受容体相互作用の詳細な情報を取得することができた。

(2) 探索的実証研究

既知化合物 JQ1 を用いて脂肪培養細胞における、肥満・糖尿病に関わりうる BRD4 タンパク質への探索化合物の結合検証系を開発した。

(研究成果:学会発表 26 件、論文・総説等の発表 22 件、特許出願 1 件)

第3章 調査企画

3. 1. 調査企画

(1) 個別化医療を目指した検査・診断技術(Liquid Biopsy 等)への取り組み

個別化医療関連での米国政府の取り組みとして、2015 年一般教書演説において、オバマ大統領が発表した Precision Medicine Initiative (PMI)について調査した。今迄の医療は平均的な患者を対象として来たが、PMI では個々人の遺伝子、環境及びライフスタイルを考慮した予防及び治療法を目指す。短期的にはがんを、中長期的にはその成果を踏まえて他の疾患を対象とする。予算措置(2016FY)は2.15 億ドルであり、その内訳は、① NIH 1.3 億ドル:全米コホート研究、② NCI(National Cancer Institute) 7,000 万ドル:がんドライバー遺伝子の同定及び新たな治療法の開発、③ FDA 1,000 万ドル:NGS(Next Generation Sequencing)を促進するための規制の見直し、④ ONC(国家医療情報技術調整室) 500 万ドル:プライバシーの保護及びシステム間の情報交流のための運用基準作成、である。PMI では、全米で 100 万人以上のボランティアを募るとともに、既存のコホート(多くは NIH の資金により運用されている)とも連携する計画。参加者は統一的に定められた仕様、実施方法により、ゲノムデータ、ライフスタイル及び臨床サンプルを提供し、これらの情報は参加者の電子カルテと連結され、これにより、engaged participants の個人情報保護した上で研究者がデータにアクセスし易い環境をつくる新たな科学研究のモデルを構築する。

個別化医療や Precision Medicine の実践には、ゲノムを含めた分子診断解析が必須である。血液等の体液採取(liquid biopsy)による診断は低侵襲であり、新たな診断方法として期待されており、国内及び欧米における Liquid Biopsy の技術開発の状況を調査した。バイオマーカー研究の対象分子として、miRNA、エクソソーム、cfDNA(circulating cell-free DNA)、CTC(Circulating Tumor Cells)など多くの種類が米国に加えいくつかのヨーロッパの国で盛んに実施されている。現状ではがん分野が多数であり、マーカー探索、測定技術、分析試薬について企業の参入も多い。miRNA、エクソソーム(miRNA)はがん診断など、判別診断応用が主流であり、一部、アンチセンス(遺伝子)治療標的の研究もある。cfDNA と CTC はがんドライバー遺伝子変異解析による、治療方針(薬)の選択への応用研究が多い。検体採取から RNA 分析、データ解析までのワークフローの標準化をどうするか? 検査データの相互バリデーションや正規化をどうするか等の問題点がある。

がん細胞が分泌する細胞外小胞であるエクソソームが、がんの早期発見やがん転移の可能性の診断に役立つとの論文が発表され、注目されている。エクソソームの表面には様々なタンパク質が含まれており、この表面タンパク質を利用し特定の細胞に結合することにより、結合相手の細胞(受け手)に核酸情報物質を送り込み、分泌細胞(送り手)からの情報(がん化、がん転移環境の準備、がん細胞のアポトーシス等々)を伝えている。米国コーネル大の星野博士らの論文では、エクソソーム表面にあるインテグリンというタンパク質の組合せにより、エクソソームが肺や肝臓などの特定の臓器細胞に取り込まれ、転移先の臓器でのがんの生育環境を整えることにより、がん細胞が転移しやすい状態にするという、がん転移の臓器特異性の分子メカニズムが報告された。エクソソームに含まれる miRNA による、がん早期診断が注目されていたが、エクソソーム中の miRNA や表面のタンパク質の分析による、がん転移の診断も考えられるようになった。さらに、エクソソーム自体が、転移を抑制する新規創薬ターゲットになる可能性も出てきており、関連研究開発の進展に注目する必要がある。

(2) マイクロバイオーム(腸内細菌叢)に対する国内外での取組み

マイクロバイオームとは、人の体の消化管や皮膚などに住み着いている細菌叢のことであり、メタゲノム手法の発展、特に NGS を用いた細菌叢ゲノムの網羅的な解析ができるようになり、個人のマイクロバイオーム分布が明らかになり、さらに疾患との関連性(免疫・炎症関連、生活習慣病、がん、早産、自閉症、うつ病など)が報告されている。欧米では 2008 年頃から、疾患や健康状態とマイクロバイオームの関連を探るために、国家プロジェクトとして基盤研究が実施されている。

米国 NIH では Human Microbiome Project (HMP) を実施しており、病気とマイクロバイオーム異常の関連を探索する目的で、健康人 242 人のマイクロバイオームを解析し、単離・培養した 3000 菌種のゲノム解析を行い、解析したマイクロバイオームデータを公開している。また、研究開発や治験を行っているベンチャーが設立され、いくつかのメガファーマは大きな興味を持ち、投資している。

EU では Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)を実施しており、ヒト腸内マイクロバイオームと疾患の関連、特に炎症性大腸炎 (IBD)と肥満に焦点を当てている。ヨーロッパの 124 人の便検体から得た約 6000 億の塩基配列を解読し、330 万個の異なる細菌遺伝子を同定し、同定された細菌遺伝子のドラフトシーケンスは web で公開されている。健康人個人間のマイクロバイオームの差は少なく類似しており、マイクロバイオームの多様性低下が IBD と関連している。

国内では、アカデミアの研究者が個別に研究を行っているレベルであるが、菌体分離・培養技術、無菌動物飼育など研究基盤は強いと言える。東工大では、Japanese Consortium for Human Microbiome (JCHM)を設立し、産学協同でマイクロバイオーム研究を推進している。国内で大規模なマイクロバイオームのプロファイリングを実施し、日本人の健康、疾患マイクロバイオームプロファイリングを実施し、疾患や健康状態との関連を解明し、その成果を医薬・診断、食品、健康サービスに活かすことが望まれる。

(3) 改正個人情報保護法におけるゲノム情報の取扱い

改正個人情報保護法は平成 27 年 9 月に成立し、その改正の目的は、個人情報として取り扱うべき範囲の曖昧さ(グレーゾーン)のために個人情報の産業界での利活用が進んでいないため、個人情報の定義を明確化することによりグレーゾーンを解決し、企業の自由な利活用を認めることにより経済を活性化させることにあり、また、EU などの諸外国から日本への個人情報の円滑な移転を可能にするため、個人情報保護に関する法令の国際整合性を確保することも目的となっている。改正個人情報保護法では、「個人識別符号」と「要配慮個人情報」という新たな概念が定義され、これらの概念とゲノム情報との関連性について、政府の健康・医療戦略推進本部のゲノム医療実現推進協議会の「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース(以下 TF という)」にて検討された。この TF での意見取りまとめでは、「ゲノムデータ」は、塩基配列を文字列で表記したものであり、これは「個人識別符号」に該当するものとするのが妥当であるとされた。「ゲノムデータ」は全ゲノム情報、SNPs など多種であり、具体的な範囲については、改正個人情報保護法に基づき設置された個人情報保護委員会にて海外の動向や科学的観点から解釈を示すことが必要であるとされた。「ゲノム情報」は、単一遺伝子疾患、疾患へのかかりやすさ、治療薬の選択に関するものなど、ゲノムデータに解釈を付加したものであり、「要配慮個人情報」に該当する場合があるとされた。「個人識別符号」及び「要配慮個人情報」の具体的な内容は、この TF での検討結果を踏まえて政令にて定められるが、この改正個人情報保護法の成立により、今後「ゲノムデータ」と「ゲノム情報」の取扱いを見直す必要があり、その取扱いが厳しくなる可能性がある。具体的には、既にバイオバンク等で収集されている「ゲノムデータ」の取扱いについては、その同意の範囲と有効性や第三者提供の際に求められる手続き等について今後検討すべき事項であるとされた。

3. 2. 国内外技術動向調査

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 Liquid Biopsy の取組み状況について

期 間 平成 27 年 3 月 16 日～3 月 24 日

訪問先 アメリカ・ボストン

ボストンにて開催された Biomarker に関する二つのセミナー①Extracellular Biomarkers Summit、②Circulating Biomarkers World Congress 2015 に参加した。前者のセミナーの主題は非コード RNA やエクソソーム、マイクロベシクルの生物学、バイオマーカーとしての応用、分離・測定技術であり、参加者は大学、大手製薬企業、製薬・診断のバイオベンチャー、試薬・機器メーカーで約 200 名であった。アカデミアの発表が約 8 割であり、マーカー探索、病態やがんに関する基礎科学、分離・分析技術など多岐にわたっていた。バイオマーカー、試薬・機器メーカーの発表では、マーカー探索、分離・分析技術に加え、少数ながら治療応用の発表があった。大手製薬企業の発表では、薬剤開発に応用可能なマーカー探索、特に薬剤の毒性(腎臓、肝臓)早期発見マーカーについての発表があった。

後者のセミナーの主題は cfDNA、cfRNA、CTC のバイオマーカーとしての応用、分離・測定技術であり、参加者は前者のセミナーと同様で約 230 名であった。アカデミアと企業の発表が半々程度であり、内容はマーカー探索、病態やがんに関する基礎科学、分離・分析技術など多岐にわたっており、バイオマーカー、試薬・機器メーカーの発表も多く、新たな分離・分析技術の発表も多くあった。

(2) 米国におけるバイオ分野の技術動向

期 間 平成 27 年 6 月 12 日～6 月 23 日

訪問先 アメリカ・フィラデルフィア他

バイオ・製薬業界での世界最大のイベントである BIO (Bio International Convention) 2015 に参加した。今年の BIO2015 は、米国フィラデルフィアにて 6 月 15 日～18 日に開催された。企業間のビジネスマッチングに加えて、Personalized Medicine & Diagnostics、Oncology、Digital Health 等の各種セミナーが多数行われ、今年のセミナーのキーワードはオバマ大統領が 1 月 20 日の一般教書で打ち出した Precision Medicine Initiative (PMI) であり、各セミナーで取り上げられた。

PMI では、全米で 100 万人以上のボランティアを募るとともに、既存のコホート(多くは NIH の資金により運用されている)とも連携する計画。参加者は統一的に定められた仕様、実施方法により、ゲノムデータ、ライフスタイル及び臨床サンプルを提供し、これらの情報は参加者の電子カルテと連結され、これにより、engaged participants の個人情報保護した上で研究者がデータにアクセスし易い環境をつくる新たな科学研究のモデルを構築する。2016FY 予算が可決されれば、2015 年 10 月 1 日から PMI が開始される。セミナーでは、PMI、Personalized Medicine、Digital Health 等言葉は色々であるが、今後の基本的な方向性は、消費者、患者中心主義であると言える。

(3) 欧州におけるバイオ分野の技術動向

期 間 平成 27 年 10 月 30 日～11 月 6 日

訪問先 ドイツ・ミューヘン他

バイオ・製薬業界における欧州最大級のイベント BIO-Europe2015 に参加した。BioPharma をめぐる企業買収等の状況では、R&D 段階のライセンスングによるアップフロント(前払い資金)が大幅増加しており、大規模な取引だけではなく、中規模な取引も増加し、R&D 段階の企業買収額も過去最高であった 2011 年よりも大幅増加している。

EU では、Microbiome(腸内細菌)と疾患に関する様々な取組みがなされており、腸内細菌の異常がアレルギー、肥満、慢性大腸炎、更には自閉症にも関連するのではないかとされている。Microbiome と免疫は関係があり、腸内細菌、皮膚の細菌等ひろくメタゲノムの研究が必要であり、薬だけでなく、食品、栄養分野の研究も必要であり、この分野は製薬企業よりも食品企業の方が知見が多く、特にネスレ、ダノン、ヤクルトが注目される。

欧米では抗生物質の多用による薬剤耐性問題(AMR)が政治的にも大きな課題となっており、特に英、米ではキャメロン首相、オバマ大統領のイニシアティブの下で政策が打ち出されている。新たな抗生物質の開発は難しく、また、開発されても薬価は低いため、開発のインセンティブが乏しい。このためヨーロッパでは AMR を研究するアカデミア、ベンチャー企業等に対し、IMI、EU の中小企業対策等を通じ支援しており、製薬企業発のベンチャーで AMR に取り組む企業も多い。

EU では 2012 年に eHealth Action Plan 2012 - 2020 - Innovative healthcare for the 21st century を策定しており、ドイツにおいても eHealth 戦略を策定し、特に eHealth を実現する際に必要な情報インフラの整備を進めている。患者用の eHealth Card(IC カード)と医師等の Professional Card の整備を進めており、eHealth Card には本人に関する情報、電子処方箋、薬剤投与歴、電子カルテ等の情報が格納されている。また、ドイツでは、Industry 4.0 政策を打ち出しているが、その対象は製造業のみならずヘルスケア産業にも及んでいる。

3. 3. バイオ関連基盤技術研究会

これまでのプロジェクトの研究成果と企業のニーズを踏まえ、バイオ関連基盤技術について幅広い分野を対象とした研究会を平成 21 年度から開催し、参加者間での今後の取り組むべき方向性等を議論している。27 年度は下記の研究会を開催した。

(1) 第 19 回『Liquid Biopsy への取り組み』(平成 27 年 4 月 8 日)

- ① 「米国における Liquid Biopsy の取り組み状況について」
バイオ産業情報化コンソーシアム 戦略企画本部 高嶋秀昭 氏
- ② 「血漿遊離 DNA を用いた EGFR-TKI 耐性化モニタリング」
佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科 准教授 荒金尚子 氏
- ③ 「Circulating tumor DNA 解析技術の現状」
大阪府立成人病センター研究所 疾患分子遺伝学部門 部門長 加藤菊也 氏

(2) 第 20 回『Liquid Biopsy への取り組み(第 2 弾)』(平成 27 年 7 月 23 日)

- ① 「DNA バーコード技術を使った高精度 DNA シーケンシング」
大阪府立成人病センター 研究所 疾患分子遺伝学部門 主任研究員 久木田洋児 氏
- ② 「Liquid Biopsy 実用化へ向けて」
株式会社 DNA チップ研究所 代表取締役社長 的場亮 氏
- ③ 「ナノバイオデバイスによる Liquid Biopsy」
名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 教授・分野長 馬場嘉信 氏

(3) 第 21 回『ゲノム編集技術と創薬研究への応用』(平成 27 年 9 月 29 日)

- ① 「CRISPR の発見とその機能、ゲノム編集への応用の現状」
九州大学大学院農学研究院 生命機能科学部門 蛋白質化学工学分野 教授 石野良純 氏
- ② 「疾患特異的ヒト iPS 細胞とゲノム編集技術による新たな難病研究
ー ダウン症候群をひとつの例として ー」
大阪大学医学系研究科 小児科学講座 助教 北畠康司 氏
- ③ 「ミニ組織培養技術の応用:がん幹細胞ニッチ」
慶應義塾大学医学部 消化器内科 准教授 佐藤俊朗 氏

(4) 第 22 回『新規核酸医薬技術と臨床応用』(平成 27 年 12 月 11 日)

- ① 「核酸医薬ルネサンス」
レナセラピューティクス株式会社 代表取締役社長 矢野純一 氏
- ② 「新規核酸医薬、ヘテロ核酸の創生」
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野(神経内科)
教授 横田隆徳 氏
- ③ 「がん幹細胞を標的とした新規核酸医薬の現状」
国立がん研究センター 研究所 分子細胞治療研究分野 主任分野長 落谷孝広 氏
- ④ 「デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験」
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所遺伝子疾患治療研究部 研究員 齊藤崇 氏

第4章 成果普及事業

4. 1. プロジェクト研究成果の普及・活用

(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、世界で類を見ない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)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、平成 27 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、AMED 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」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、共同研究先である京都大学 iPS 細胞研究所、慶応大学医学部など 6 研究グループに配布した。

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、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、安全かつ効率的に iPS 細胞を作成することが出来る遺伝子である。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、平成 27 年度は国内 6 件、海外 6 件の再実施許諾契約の実績があった。

(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」(平成 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 27 万サンプルの世界最大級のライブラリーであり、JBIC が組合員となってい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 27 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 3 機関から合計 6 件の利用があった。特に、日本医療研究開発機構(AMED)にて実施されている「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」及び創薬支援ネットワークにおいて、天然化合物ライブラリーを用いた新規医薬品探索のスクリーニングが実施された。

(3) myPresto(医薬品開発支援分子シミュレーションシステム)の普及

平成 26 年度に引き続き myPresto の普及に向けて、プログラム、化合物データベース及び技術資料を国立大学法人大阪大学蛋白質研究所及び JBIC のウェブサイトより公開している。

- プログラム : <http://presto.protein.osaka-u.ac.jp/myPresto4/>
- 化合物データベース(LigandBOX) : <http://ligandbox.protein.osaka-u.ac.jp/ligandbox/>
- 技術資料 : <http://www.jbic.or.jp/enterprise/result/001.html>

また、JBIC 会員企業等と協力して myPresto の関連商品の開発・販売を行った。

(4) 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)、MEDALS(経済産業省ライフサイエンス統合データベースポータルサイト)、H-InvDB(統合ヒト遺伝子データベース)を引続きホームページで公開した。

4. 2. プロジェクト成果報告会

JBIC が 27 年度に実施した以下の 6 つのプロジェクトの研究開発成果の報告会を 11 月 18 日に日本科学未来館にて開催した。

本報告会では、各プロジェクトのプロジェクトリーダーの先生方による講演に加えて、14 件のポスター発表も実施した。参加者は JBIC の会員企業だけでなく、機器メーカー、ベンチャー企業等の産業界及び公的研究機関や大学等のアカデミアなど幅広い業種から約 160 名の参加があった。

(1) 口頭発表

① 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発

- 体液診断によって実現する未来型診断とは:マイクロ RNA からエクソソームまで
国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 落谷孝広

② IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発

- 「核磁気共鳴法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開発」の成果
東京大学大学院薬学系研究科 嶋田一夫
- 「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開発」の成果
名古屋大学細胞生理学研究センター 藤吉好則
- 「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」の成果
大阪大学蛋白質研究所 中村春木
- 「医薬品候補化合物の疾患関連タンパク質を標的とする治療効果の検証系の開発」の成果
山梨大学大学院総合研究部 久保田健夫

③ 次世代型有用天然化合物の生産技術開発

- 「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」の成果
産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 新家一男

④ 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

- 福島医薬品関連産業支援拠点化事業の進捗と今後
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 渡辺慎哉

⑤ 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

- 再生医療におけるヒトタンパク質発現リソースの役割
～細胞システム制御から移植免疫のモニタリングまで～
産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 五島直樹

⑥ 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

- 次世代ゲノム、エピゲノム解析によるがんの統合的理解
～創薬、診断薬開発に向けた研究開発の成果～
東京大学先端科学技術研究センター 油谷浩幸

(2) ポスター発表(14 件)

① IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発 8 件

- 新規分子生成プログラムの開発
- myPresto を活用した GPCR の複合状態解析
- p38 α とドッキングペプチドの相互作用を例とした交換系における禁制コヒーレンス遷移(FCT)解析
- タンパク質結合状態における低分子化合物の動的構造解析手法の開発
- インシリコ創薬パッケージソフトウェア MolDesk
- 創薬研究用ワークステーション MolSpace
- myPresto 用インターフェースソフトウェア MF myPresto
- クラウドを用いた創薬支援システム MolGate

② 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 5 件

- 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紹介
- プロテオーム解析分野紹介
- ケミカルバイオロジー分野紹介
- トランスクリプトーム分野紹介
- 遺伝子機能解析分野紹介

③ 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 1 件

- 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

4. 3. 展示会等への出展

(1) BioJapan 2015

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 Bio Japan 2015 が平成 27 年 10 月 14 日～16 日にパシフィコ横浜で開催され、JBIC はその主催者になるとともに、その展示会に出展した。国内外から 31 ヶ国・地域と 708 社の参加があり、出展企業数は 551 社、パートナーリング参加者数は 1,222 名、来場者は 14,153 名であった。

出展ブースでは、JBIC が実施した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、天然化合物ライブラリー、医薬品開発支援分子シミュレーションシステム myPresto 等のパネル展示を行うとともに、ブース内にて、研究リーダーの先生方によるプロジェクト成果の発表があり、プロジェクト成果の普及を図った。

(2) CPhI Japan 2015(国際医薬品原料・中間体展)

本展示会は医薬品の研究・開発・製造などの医薬品市場に関する展示会であり、平成 27 年 4 月 22 日～24 日に東京ビックサイトで開催され、その展示会に出展した。出展企業数は 467 社、来場者数は約 16,000 名の大規模な国際イベントであった。

出展ブースでは、JBIC の活動内容に加えて、天然化合物ライブラリーと医薬品開発支援分子シミュレーションシステム myPresto の展示を行い、成果普及を図った。

第5章 平成27年度活動一覧

| | |
|--------------|---|
| 平成27年（2015年） | |
| 4月 | CPhI Japan 2015 出展（東京ビッグサイト） |
| | 第19回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会 「Liquid Biopsy への取り組み」 |
| 5月 | 第16期 第1回理事会（ホテル日航東京） |
| 6月 | 第16期 定時総会（ホテル日航東京） |
| 7月 | 第16期 第2回理事会（ホテル日航東京） |
| | 第20回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会 「Liquid Biopsy への取り組み（第2弾）」 |
| 9月 | 第21回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会 「ゲノム編集技術と創薬研究への応用」 |
| 10月 | BioJapan 2015 共同主催・出展（パシフィコ横浜） |
| 11月 | プロジェクト研究成果報告会（日本科学未来館） |
| 12月 | 第22回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会 「新規核酸医薬技術と臨床応用」 |
| 平成28年（2016年） | |
| 3月 | 第16期 第3回理事会（ヒルトン東京お台場） |
| | 「IoT 推進のための新産業モデル創出基盤整備事業（ライフデータ解析を用いた健康増進モデル事業）」受託 |

第 6 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。