

# 第 17 期（平成 28 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	12
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	12
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	14
2. 3. 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発	16
2. 4. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業	17
2. 5. 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）	18
2. 6. 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）	19
2. 6. 1. 次世代型有用天然化合物の生産技術開発	19
2. 6. 2. IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発	20
第 3 章 調査企画	21
3. 1. 調査企画	21
3. 2. 国内外技術動向調査	23
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	28
第 5 章 平成 28 年度活動一覧	29



## 第1章 事業概要

1. 平成28年度は、トランプ政権の発足、英国のEU離脱等激動の一年となった。

産業界ではAI、IoT、ビッグデータの活用に対する関心が高まり、アカデミア、ベンチャー企業とのアライアンスも活発になっている。

2. 平成27年4月に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）設立され、医療分野の研究開発の遂行体制は一元化された。

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とおりである。

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
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)
AMED 設立> 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)
平成29年度	1,265億円 (文603、厚475、経183等)	777億円 (文253、厚435、経88)

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。

実質的に第二次安倍政権最初の予算となった平成26年度予算ではAMED相当分の予算が前年度比203億円の増で、調整費の175億円を加えれば平成25年度比40%近い大幅な伸びとなった。

その後は微増又は横這いとなっている。

なお、平成 28 年度補正予算 550 億円を原資として「医療研究開発革新基盤創成事業」の公募が開始されており、10 年間の大型プロジェクトも可能となっているが、目標達成の場合には委託費の全額を返済することとなっている。

### 3. 米国ではトランプ政権が発足した。

トランプ大統領は選挙期間中から NIH に対し厳しい発言をしており、2017 年 3 月に示された 2018 FY (2017 年 10 月～2018 年 9 月) 予算の Blueprint においては NIH の予算を 58 億ドル減額して 259 億ドルとするとともに、2017 FY 予算についても 12 億ドル減額することとされた。

他方、議会においてはオバマ政権下の 2016 年 12 月、民主、共和の超党派で The 21<sup>st</sup> Century Cures Act が制定された。

同法は、FDA による治験の合理化、医療関連研究の促進等広範な内容にわたるが、NIH については次の 4 分野で今後 10 年間に 48 億ドルの追加的予算措置を講じることとしている。

・ Brain Initiative	15.11 億ドル
・ Precision Medicine Initiative	14.55
・ Cancer Moonshot	18.00
・ Regenerative Medicine	0.30

米国では日本と異なり行政府には予算、法案の提出権がなく、議員提案となっていること及び The 21<sup>st</sup> Century Cures Act もあり、2017 年 5 月に可決された 2017 FY 後半分の予算においては減額ではなく、20 億ドルの増額となり、2017 FY 通年では約 340 億ドルの予算となった。

20 億ドルの追加予算の内訳は以下のとおり。

・ オピオイド濫用に関する研究	650 百万ドル
・ アルツハイマー	400
・ NCI (がん)	475.8
・ Precision Medicine Initiative	120
・ Brain Initiative	110
・ 薬剤耐性菌	50

2017年5月23日議会に提出された予算教書によれば、NIHの2018 FY 予算は、The 21<sup>st</sup> Century Cures Act の趣旨を踏まえオバマ政権下で開始された Precision Medicine Initiative、Cancer Moonshot 等の施策を継続するものの、予算総額は2017年3月のBlueprintと同様前年度比58億ドル（約18%）減の259億ドルとなっている。

本予算教書を受けて今後予算の提案権を持つ議会がどのような予算案を取りまとめるか注目される。

4. 英国のEU離脱については2017年3月EUに対し正式な通告がなされ、今後英国、EU間で具体的な交渉が行われる。

現在英国はEUへの純資金拠出国であるが、研究開発関連では入超で、年間十数億ユーロの研究開発資金をEUから得ており、英国の大学等の研究資金に充てられている。

EUの資金による研究は3か国以上の共同研究が原則となっており、特にライフサイエンス分野では英国の研究者がプロジェクトの企画から実施段階まで重要なポジションを占めることが多い。

2016年6月のBrexitに関する国民投票以降新規はもとより継続中の研究プロジェクトから英国の研究者を除外する動きもみられ、Brexitの影響は既に顕在化している。

EMA (European Medicines Agency) のロンドンから大陸への移転も考えられ、その場合には欧州における創薬拠点も変化することが予想される。

英国がEUにコミットした拠出金600億ユーロの取扱いも大きな課題となる。

メイ首相はBrexit後もEU各国と共同研究を行いたい旨表明するとともに、英国の研究開発予算を20%以上増加させ、EUからの資金の減少分を補うこととしているが、独、仏等のEU加盟国との研究ネットワークが従来のように機能するかは今後の交渉によるところが大きい。

このように米国、英国ともに難しい政治状況にあるが、ライフサイエンス研究開発予算については一層充実しようとする動きがみられる。

5. 国内では改正個人情報保護法の施行（2017年5月30日）を控えゲノム、医療情報等の取扱いについて制度的な整備が図られた。

ゲノム医療については健康・医療戦略本部の「ゲノム医療実現推進協議会」が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・産業界の協働・連携等について中間取りまとめを行った。

その後同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」においてゲノム情報の改正個人情報保護法上の取扱い等について検討が行われた結果、政令、個人情報保護法ガイドライン等により次のように規定された。

ゲノムデータ . . . 個人識別符号

- ・ 全ゲノム、エクソームシーケンスデータ
- ・ 互いに独立な40箇所以上のSNPから構成されるシーケンスデータ
- ・ 9座位以上の4塩基単位の繰り返し配列等の遺伝型情報により本人を認証できるようにしたもの

ゲノム情報 . . . 要配慮個人情報

（情報の取得及び第三者提供には原則として本人の同意が必要。

オプトアウトによる第三者提供は不可）

- ・ 医師等により行われた疾病の予防及び早期発見のための健康診断その他の検査の結果
- ・ 同検査に基づき医師等により診療、調剤が行われたこと

このように改正個人情報保護法では新たにゲノムデータを個人識別符号、ゲノム情報を要配慮個人情報と位置づけたことから従前よりは取扱いが厳しくなるものの、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針等の見直しとあわせ、今後のゲノム研究における手続要件等が明確化された。

6. 政府の成長戦略である日本再興戦略2016（2016年6月2日）において「医療分野の情報を活用した創薬や治療の研究開発の促進に向けて、治療や検査データを広く収集し、安全に管理・匿名化を行い、利用につなげていくための新たな基盤として「代理機関」を実現するため、次世代医療 ICT 基盤協議会等において「代理機関」に係る制度を検討し、その結果を踏まえて、来年中を目処に所要の法制上の措置を講じる」こととされた。

これを受け健康・医療戦略本部の次世代医療 ICT 基盤協議会医療情報取扱制度調整ワーキンググループにおいて検討が行われ、2016 年 12 月、報告が取りまとめられた。

同報告に基づき「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律」が国会に提出され、2017 年 4 月に成立した。

同法は、機微な個人情報である医療情報を匿名化し、医療分野の研究に活用するため、一定の要件を満たす事業者を匿名加工医療情報作成事業者として主務大臣の認定に係らしめる。

我が国では国民皆保険制度の下でインプットデータであるレセプトデータは既に整備されているが、その結果であるアウトカムデータ（検査結果、服薬情報等）は整備されていないことから、主に電子カルテ情報を匿名加工して活用しようとするものである。

電子カルテの普及率は全体で約 3 割、400 床以上の病院で約 8 割となっているが、標準化、用語の統一等が課題となる。

また、医療機関が認定匿名加工医療情報作成事業者に対し医療情報を提供するの任意であるため、本制度に対する医師、患者等の理解を深めていくことが必要である。

以上のように、個人情報保護法の改正及び医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律の制定により、ゲノム、医療情報に係るビッグデータ解析の制度的な基盤が整備された。

7. こうした情勢の中で、平成 28 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が、新たに「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」及び「IoT 推進のための新産業モデル創出基盤整備事業」を実施した。

なお、実施は平成 29 年度となるが、「AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像(P-WSI)の収集基盤整備と病理支援システム開発」（平成 28 年度補正予算、AMED）について日本病理学会を支援することとなった。

(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と成果活用・創薬支援に係る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全て達成するとともに、プロジェクト参画企業と福島県立医科大学間の各種情報等の橋渡し及び本事業成果物である実用型バイオリソースの利活用に関する各種手続きの調整・支援等を多面的に実施した。

更に本事業に関連する最新情報の調査・分析を継続的に行い事業全体にフィードバックすることにより、本事業の推進に貢献した。

(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、本課題独自のプロテインアレイを用いて細胞移植における細胞の品質管理及び移植患者の免疫応答モニタリングと、細胞移植の安全性を移植前から移植後まで、全般に渡って支援する技術の開発を実施している。

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、国立がん研究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、成果の公開と普及、海外展開のため国際シンポジウムを開催した。

また、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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

本プロジェクトは AMED が平成 28 年度から開始したプロジェクトであり、国内での本格的なゲノム医療の推進を目指し、臨床情報と遺伝情報を統合的に扱うデータベースを整備するとともに、その研究基盤を利活用した先端研究開発を一体的に推進する目的で実施されている。

がん分野においては同年 9 月から東京大学等が研究開発を開始したが、JBIC は東京大学からの再委託にて、本 AMED 事業に参加しシーケンス検査室の設営と運営の支援、がんゲノム医療のための知識データベース構築を担当している。

本年度は、東京大学分子ライフイノベーション棟内の品質保証下シーケンス検査室の設営、CLIA 認定が可能なクリニカルシーケンス SOP の検討、クリニカルシーケンスのためのコンピューターパイプラインの整備及び知識データベースの構築検討を実施した。

#### (5) 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）

本プロジェクトは 27 年度補正予算事業として実施されたものであり、ゲノム情報を含む健康・医療情報（ライフデータ）を産業界で利活用するための基盤技術として多重検定法である無限次数多重検定法(LAMP)とライフデータの秘密計算技術の実証を行った。

また、国内外のバイオバンク／ゲノムコホート研究の状況と課題等の調査を行うとともに、製薬・ヘルスケア・IT 関連企業へのヒアリング調査を行い、ライフデータを利活用するに当たり、隘路となっている技術的・制度的課題を明確にし、求められる対応策について取りまとめた。

(6) 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。

(7) IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発

平成 27 年度に引き続き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 個別化医療を目指した研究開発への取組み

米国では Precision Medicine Initiative の 100 万人コホート計画等遺伝子、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確立のための研究が進められている。

がん分野では Mayo Clinic、MSKCC (メモリアルスローンケッタリングがんセンター) 等がゲノム医療を進めており、既に現実の医療の中に組み込まれている。

JBIC はこうした米国における状況を調査するとともに、「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に参画する中で得られた経験を基にゲノム医療実現に向けた諸課題について検討を行うこととしている。

② 天然物ライブラリーを活用した中分子創薬基盤技術

近年注目されている中分子化合物について、その代表的なものは天然化合物であるが、構造が複雑なため合成は難しく、構造最適化のための誘導体展開や骨格変換等のライブラリー展開には困難が伴う。

また、ファーストインクラスの薬剤の多くは表現型スクリーニングから発見されているということから、天然化合物ライブラリーを活用しつつ、中分子化合物ライブラリー構築と最先端表現型スクリーニング技術を組み合わせた中分子創薬基盤技術について検討を開始した。

### ③ エクソソーム

エクソソームは直径が数十から百ナノメートルオーダーの脂質二重膜であり、がんのマーカーとしてのみならず、がんの転移に関連している旨の論文が発表される等多様な機能をもつ物質として注目されている。

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、エクソソームの多面的な活用について引き続き検討を行っている。

## (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、2014 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、前年度までは大学等のアカデミアによる利用が多かったが、平成 28 年度は製薬系企業などの民間企業での利用が増加している。

以下に、平成 20 年度～28 年度のプロジェクト年表（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	H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	
膜タンパク質等の構造解析	838	886	544	530	511					
	0	0	1	0	4	1				
	14	49	54	62	45					
	45	26	110	97	54					
ヒトタンパク質機能解析	2,141	1,305	888							
	14	5	10	7	3					
	78	70	96							
	87	51	72							
機能性RNA解析	778	759								
	7	5	0	2						
	24	73								
	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	26
					1	0	0	0	0	0
					7	7	0	0	0	3
					7	4	0	0	1	0
橋渡し(TR)促進技術開発					福島医薬品関連産業 支援拠点化事業					
	250	600	187	109						
	0	1	7	0						
	4	17	32	18						
	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	176	
							0	0	0	
							0	0	0	
							0	1	1	

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業										ゲノム医療
										151
										0
										0
										0
ヒトゲノム関連データベース構築	統合データベース									IoT推進事業
	70	70	45							160
	0	0	0							0
	3	3	3							0
	39	18	36							0

事業費(百万円)	4,077	4,915	2,306	902	834	652	732	865	1,244
特許出願件数(国内)	21	12	21	11	8	4	0	0	0
論文数	123	218	225	99	52	0	0	0	3
学会発表数	329	289	309	126	58	0	0	2	1

研究課題	H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	
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	500		
			0	0	0	1	0	0		
			37	34	25	39	30	35		
			18	27	35	26	15	25		
			ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発							
			500	500	500	650				
			0	1	1	0				
			24	36	22	27				
			29	33	26	27				

## 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 月から平成 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たが、平成 28 年度からは単年度毎の契約更新により同業務を受託することになった。JBIC は今後も本業務を継続受託し、「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展開する予定である。

#### 2) 内容

JBIC が平成 28 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
- ② cDNA リソースの新規取得と各種活用型への変換及び大規模タンパク質解析
- ③ 新規疾患マーカー及び疾患関連遺伝子の探索と機能解析

##### (2) 成果活用・創薬等支援に関する業務

- ① 参画企業群との連絡・調整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 本事業で得られた成果の事業化へ向けた各種調査・提案

#### 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 センター各分野の協力体制の基に、今年度受託した研究開発項目の全数値目標を達成し、多くの成果創出に貢献することが出来た。

具体的成果は以下のとおりである。

研究開発項目①の遺伝子発現プロファイルの取得においては、2,300 プロファイルの目標に対して 2,312 プロファイルを取得した。

研究開発項目②の発現クローンの作製においては 2,000 種類以上の cDNA 取得という目標に対して 2,158 種類の遺伝子クローンを取得した。また、ヒト血清に含まれる抗体(主として自己抗体)の解析を 100 サンプル以上、市販抗体の特異性の評価を 450 サンプル以上、各種タンパク質発現情報取得を 150 種行うという目標に対して、それぞれ、119 サンプル、461 サンプルおよび 150 種類のデータを取得した。更に、それに伴う逆相タンパク質マイクロアレイを 150 枚以上作製するという目標に対しては 368 枚を作製し

た。

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、1,100 種類の目標に対して1,316 種類の解析を実施した。

次に、医薬品関連産業界では、疾患由来の生体材料を利用して創薬等の開発を促進したいというニーズが大きい。国内外に多数存在するバイオバンクから入手できる材料は、どのような特徴を有しているものであるかを評価していないため、産業界で利用しにくいという問題点がある。この課題解決のために、本事業で産業界が利用しやすいように加工した臨床由来の生体材料(担がん動物、がん組織由来培養細胞(塊)等)の遺伝子発現プロファイルによる評価について、参画企業より具体的要望が出てきたため、これらの生体材料を網羅的遺伝子発現解析で評価することを重要視して優先実施し、福島県立医科大学と参画企業間の成果有体物提供契約(MTA)や受託研究契約による事業成果活用に貢献した。

また、本事業において福島県立医科大学が独自開発したタンパク質マイクロアレイ技術にとって、これまで JBIC が行ってきた体系的な cDNA リソースの取得と拡充が必要不可欠になってきたため、産業界のニーズに応じ、福島県立医科大学で調製した様々な疾患由来の細胞・組織及び市販の RNA サンプル等を用い、疾患関連遺伝子、スプライシング・バリエーション及び疾患関連変異体のより正確なセットを構築し、それらのカタログ化を行った。

さらに、製薬企業における抗がん剤の開発においては、がんのドライバー遺伝子等の変異が重要視されているが、特定の遺伝子変異を有する生体材料の入手は容易ではなく、産業界ではそのニーズが高まっている。そこで、福島県立医科大学と協力してがんのドライバー遺伝子等の変異体を強制的に発現させた細胞を作製し、製薬企業等で利活用可能な状態で提供出来るようにした。また近年、市販抗体の質の悪さがいたるところで指摘され、Nature 等の科学雑誌でも大きなトピックスになるなど注目を集めているため、今年度はタンパク質マイクロアレイ(抗原マイクロアレイ・逆相タンパク質マイクロアレイ)システムを用いて市販抗体の評価に注力し、そのデータ取得を行った。

## (2) 成果活用・創薬等支援に関する業務

福島県立医科大学と参画企業間の各種情報等の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。

本事業で得られた成果の活用及び事業化にあたり、製薬業界、検査・診断薬業界その他のバイオ関連業界の情勢把握のための調査、競合となる可能性のある企業等の調査、参考にすべき各種規制・法律・制度・仕組みの調査、その他の関連事項についての調査及び報告を継続的に実施し、本事業全体にフィードバックした。

また今年度は新たに6回に及ぶ「創薬研究支援受託解析説明会」「抗体試薬の評価説明会」を開催すると共に、平成28年10月には参画企業報告会を開催し、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。

さらに参画企業専用ウェブサイトを活用し、研究の進捗報告や新知見/情報を逐次公開すると共に参画企業との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、福島県立医科大学と参画企業間における多数の成果有体物提供契約(MTA)や受託研究契約等の成立を達成し、本事業の今年度成果活用目標達成に貢献することが出来た。

## 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 26.4 百万円)

#### 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) プロテインアレイによる細胞移植の安全性評価(移植後の評価)
- (2) プロテインアレイによる移植細胞の品質管理(移植前の評価)
- (3) 疾患・再生医療関連遺伝子クローンリソースの提供

#### 2) 内容・成果(分担研究機関分)

- (1) プロテインアレイによる細胞移植の安全性評価(移植後の評価)

iPS 細胞由来細胞移植の安全性の評価に向け、移植による免疫応答の検出データの蓄積を行った。具体的には健常および妊娠/出産カニクイザル検体、培養角膜内皮細胞移植カニクイザル検体、骨髄移植検体の評価を実施した。

- (2) プロテインアレイによる移植細胞の品質管理(移植前の評価)

##### ① 細胞プロファイリングによる移植細胞の品質管理系の構築(移植前の評価)

プロテインアレイ上で細胞抽出液中のタンパク質とアレイ上のタンパク質の相互作用を検出する系の構築を試みた。相互作用分子が多い Hub protein 21 種を搭載したテストアレイを作製し、モデル反応として p62 タンパク質と KEAP1 タンパク質の相互作用の検出に成功した。しかし、細胞抽出液を用いた場合はバックグラウンドが高く、特徴的なシグナルの検出には至らなかった。細胞プロファイリングについては産総研にてリン酸化活性、JBIC にてタンパク質-タンパク質相互作用の 2 つの検出方法を検討してきたが、来年度は前者を採用して品質管理系を構築する。

##### ② プロテインアレイ解析リクエストへの対応

京都府立医科大学との共同研究である「培養角膜内皮細胞移植患者血清のプロテインアレイによる網羅的解析」において、多検体評価を実施するにあたり、我々の網羅的アレイ解析で絞り込んだ 45 抗原を固定した ELISA 様式抗原結合プレートを作製し、京都府立医大に計 90 枚(8 抗原/プレート 6 種各 15 枚)を提供した。我々の豊富なクローンリソースと、多種類のタンパク質を同時調製可能な独自技術が目的に応じた迅速なプレート提供を可能とした。AP 基質による化学発光検出で、網羅的アレイ解析の結果が本プレートでの解析においても再現できることを確認した。京都府立医科大学にて本プレートを用いて 16 患者の移植前後計 32 検体の評価を実施し、薬理効果が異なる患者群間で検出傾向の差のある抗原が 3 種見出された。



### (3) 疾患・再生医療関連遺伝子クローンリソースの提供

#### ① 疾患・再生医療関連遺伝子発現クローンの供給

大阪大学との共同研究「HUVEC から血管内皮幹細胞へのダイレクトプログラミング因子の探索」において、血管内皮幹細胞で発現が亢進しているマウス遺伝子 47 種類について、ヒトホモログ遺伝子をピックアップし、産総研-JBIC のリソースにて未取得であった 36 クローン中 32 クローンの作製を完了した。また、京大との共同研究「神経変性疾患タンパク質が結合する受容体・GPCR・チャネル探索への cDNA リソースの供給」において、GPCR 関連クローンを約 300 クローン選出し、先方の実験系での検討用に HcRed で標識した muscarinic 1, 2, 3, 5 クローンを作製して供給した。

#### ② 疾患・再生医療関連遺伝子発現タンパク質の供給

京都大学との共同研究「ヒト cDNA クローンと疾患 iPS 由来細胞を用いたフェノタイプスクリーニング」において、ALS 関連タンパク質 TDP-43 の合成依頼を受けた。両末端に His と Flag を付加したダブルタグ構造で、His の長さを 6×His、8×His、10×His とした 3 種類の TDP-43 を合成した。我々のコムギ胚芽無細胞合成系では、先方の合成系で生じた断片化が回避でき、精製度の高いタンパク質が合成できた。

#### ③ 疾患・再生医療関連遺伝子情報のデータベース収載

H27 年度までに構築したデータベース HGPD-RM に、NWPG 内のリクエストに対して作製した遺伝子発現クローンおよび遺伝子発現タンパク質の情報を収載した。また、FLJ 以外の遺伝子発現クローン情報の表示方法を決定し、プログラムを改修してクローン情報の収載を行った。

(研究成果:学会発表 0 件、論文・総説等の発表 3 件、特許出願 0 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 176 百万円)

### 1) 概要

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、③miRNA 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小胞体(エクソソーム)を分離後、精製した RNA の次世代シーケンサーによるシーケンス解析を実施した。1 read リードでも map された miRNA としては 1874 種を確認し、そのうち 763 種類が、miR Base リリース 21 に登録されている miRNA 配列と一致していた。

#### (2) ユーザーフォーラムの運営及び国際シンポジウム開催・運営

ユーザーフォーラムについて、会員募集・登録や報告会の開催、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実施した。平成 28 年度は 9 月と 3 月の 2 回報告会を開催し、プロジェクト開発の進捗状況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を行った。ユーザーフォーラムの入会状況については、平成 28 年度 11 社の入会申し込み(1 社退会)があった。

プロジェクト成果の公開と幅広い普及のため、アメリカ、欧州、シンガポールからマイクロ RNA 及びリキッドバイオプシー研究における著名な学者を招聘し、国際シンポジウムを 11 月 9 日、10 日の 2 日間開催した。同シンポジウムは、プロジェクト成果の海外展開の足掛かりとするため、海外の研究者との情報交換も目的とし、海外招待演者 5 名を含め活発なディスカッションが行われた。

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

エクソソームの単離および単離されたエクソソーム中の miRNA の抽出から検出までを全自動で行う自動検査システムの開発を PSS 社と共同で実施した。全行程を自動化した結果、作業時間が大幅に短縮され、再現性も良好で自動化法が実用的であることを示すことができた。

(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. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 (AMED (東京大学) 委託事業、受託金額 151 百万円)

### 1) 概要・目的

AMED は、平成 28 年度よりゲノム情報と疾患特異性や臨床特性等の関連について日本人を対象とした検証を行い、臨床及び研究に活用することができる臨床情報と遺伝情報を統合的に扱うデータベースを整備するとともに、その研究基盤を利活用した先端研究開発を一体的に推進する目的で、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業を開始し、がん分野においては同年 9 月から東京大学等が研究開発を開始した。東京大学医学部附属病院では国内での本格的なゲノム医療実践の準備のため、同院内分子ライフィノベーション棟に国際基準に準拠したシーケンス検査室を設置し、品質保証下のゲノムシーケンシングが行えるようにするとともに、ゲノム変異とそれに対応した治療反応性を含む知識データベースを整備することを目的としている。

JBIC は東京大学からの再委託にて、本 AMED 事業に参加しシーケンス検査室の設営と運営の支援、がんゲノム医療のための知識データベース構築を担当している。

### 2) 内容・成果

#### (1) 品質保証下シーケンス検査室の設置と運営

品質保証下シーケンス検査室の設置のため、本プロジェクト参加の会員企業とともに東京大学分子ライフィノベーション棟 6 階において検査ラボの設計、東大側との工事関連調整、機器選定等を行い、検査室を完成させた。また、品質保証下の臨床シーケンスの実施のため、CLIA 認定が可能な SOP の検討を行い、東京大学間野研究室にて実施中の Today OncoPanel を用いた臨床シーケンスの技術引き継ぎのための検討を行った。

#### (2) 臨床シーケンス・コンピューターパイプラインの整備と知識データベースの構築検討

Today OncoPanel を用いて臨床シーケンスを行った結果から、体細胞変異、生殖細胞系列変異を検出し、合わせて融合遺伝子やコピー数の変化も検出できるようなコンピューターパイプラインの整備を行った。具体的には東京大学の油谷研究室、間野研究室とも連携し、DNA の解析パイプライン、RNA の解析パイプラインをそれぞれ構築し、Today OncoPanel に合わせた調整などを行い、実際にデータを解析できるようにシステム整備を行った。

知識データベースは、国内保険承認薬の情報や国内の治験の情報、各種公共データベースに載っている変異と疾患の関連情報などをまとめたものである。がん遺伝子変異の意味付けのため知識データベースの構築検討を行った。臨床的意義の部分については、下記 5 段階のレベルを用意した。

1. 国内保険承認薬の標的とする変異
2. 国内治験薬と FDA 承認薬の標的とする変異
3. 知識データベース上に登録のある薬剤感受性変異
4. 論文に報告のあるがん関連変異
5. 知識データベースに高頻度に報告のある変異

体細胞変異、生殖細胞系列変異などについて、この 5 段階のレベルに合う変異、高頻度に検出された変異などをまとめレポートを作成し、東大病院においては「臨床ゲノム病理カンファレンス」の基礎資料として利用できるようにするための検討を開始した。

(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. 5. 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） （経済産業省委託事業、受託金額 160 百万円）

### 1) 概要

ゲノム情報を含む健康・医療情報（ライフデータ）の収集が急速に進み、様々な産業分野での有効活用が期待されているが、現状では膨大なライフデータの中から健康や疾患等のリスク要因となる情報を効率よく見いだす方法は限定されている。また、ライフデータは、病院・研究機関等に分散して蓄積されているが、散在する膨大なデータを、プライバシーを保護しつつ効率的に扱う基盤技術が整備されていない。本事業では、このような現状の課題の克服を可能とする技術の実証を行うとともに、ライフデータの利活用にあたって、上記以外にどのような技術的課題・制度的課題があるかを洗い出し、明確にすることを目的としている。

なお、本事業は 27 年度補正予算事業として実施されたものである。

### 2) 内容・成果

#### (1) ライフデータを用いた健康増進モデル実証事業の実施

##### ① 複数のリスク因子を効率的に見いだす候補探索法の実証

複数のリスク因子がどのように関連するのかを明らかにするために、多重検定法である「無限次数多重検定法(LAMP)」をゲノムワイド関連解析(GWAS)に適用することで、疾患・体質等に関わる複数のリスク因子を現実的な計算資源を用いて効率的に見い出せるかを実証した。

本実証事業は、産業技術総合研究所及び株式会社ジーンクエストに再委託して実施した。

##### ② ライフデータの秘密計算技術の社会実装に向けた実証

医療・健康情報の安全な利用の促進を目的として、実用レベルに達している秘密計算技術をデータ情報解析プラットフォームに導入し、秘密計算技術の社会実装に向けた実証を行った。秘密計算技術としては、産業技術総合研究所で開発された手法を用いた。

本実証事業は、株式会社 SBX に再委託して実施した。

#### (2) ライフデータの利活用にあたっての技術的課題・制度的課題に関する調査

製薬企業や IT 企業等がライフデータを利活用するに当たり、隘路となっている技術的・制度的課題を明らかにするための調査を行った。

- ・国内外のバイオバンク／ゲノムコホート研究の状況と課題
- ・ライフデータ解析を用いた新たな事業・サービスの状況と課題
- ・データ共同利用等を支える各種インフラ等の整備及び法規制の状況

上記に項目について、国内のバイオバンク、製薬・ヘルスケア・IT 関連企業に対してヒアリング調査を行うとともに、欧州各国(英国、オランダ、フランス、スウェーデン、フィンランド)で先進的に取組まれているバイオバンク事業やコホート研究の現地調査を実施した。

これらの調査結果と解決すべき技術的・制度的課題、求められる対応策について報告書にまとめた。

(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. 6. 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. 6. 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 調整費 2 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異種発現用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。最終的に、BAC ライブラリーから 200kbp を超える巨大な生合成遺伝子クラスターの取得に成功し、その異種発現にも成功した。これにより、遺伝子サイズ的にはほぼ全ての化合物の異種発現生産が可能な技術が確立できた。

##### (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。低コストで効率的にシーケンスを行うため、混合 BAC ライブラリーのシーケンス法の開発を行って、メタゲノムライブラリーより正確に生合成遺伝子の取得が可能になる技術の開発に成功した。また、*Pseudomonas* 属をホストに用いた異種発現の成功率を上げることに成功した。

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

## 2. 6. 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 調整金 1.5 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 28 年度は、中間評価の結果を受けて、研究開発項目の見直しを行った。なお、探索的実証研究としての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は、平成 27 年度を以って終了とした。

### 2) 内容・成果

平成 28 年度は主に以下の創薬基盤技術の開発を行った。

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、

- ・ 化合物リガンド・データベースの充実
- ・ 化合物設計・合成評価用ソフトウェア
- ・ myPresto 用 GUI ソフトウェア

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、

- ・ 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
- ・ 創薬標的タンパク質の動的構造情報抽出手法

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、

- ・ 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、生理的条件下における精緻な立体構造を取得する技術、
- ・ 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等。

(研究成果:学会発表 27 件、論文・総説等の発表 27 件、特許出願 0 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研究開発への取り組み

米国では、患者から採取したがん試料のゲノムを解析して臨床上有用な情報を取得し、これを医療スタッフに提供して治療介入する「がんのゲノム医療」が急速に進み、大規模医療センターにて実施されている。このようなゲノム医療を実現するには、品質が保障されたクリニカルシーケンス、ゲノム変異の臨床上の意味付け等が重要である。AMEDの「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に東京大学医学部と共同で参画するとともに、ゲノム医療実現のための課題と基盤技術についての調査を行った。

海外でのゲノム医療の取り組み状況については、国際学会に参加するとともに、がんゲノム医療を実施している米国メモリアルスローンケタリングがんセンターやフランスにおいて国家レベルでゲノム医療を進めようとしているフランス全国生命科学・医療研究連盟(AVIESAN)を訪問し、欧米のゲノム医療の現状と展望についてヒアリングを実施した。

メモリアルスローンケタリングがんセンターでは、MSK-IMPACT (Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets)という、各患者個人のがんゲノムを解析し有効な薬剤の選択等のためのがんゲノム診断を実施している。同センターでは既に1万人規模でがんゲノム解析を行い、種々の分子標的薬の薬剤応答性データを蓄積し診療に活用するとともに、新たな抗がん剤ターゲットの探索とバリデーション等基礎研究にも利用している。米国では、MDアンダーソンがんセンターやメイヨークリニック等大規模な医療センターがMSK-IMPACTと同様のがんゲノム診断を実施し、がん治療に成果を挙げている。

フランスでも米国と同様のゲノム医療の実施を目指し、AVIESANが2025年までの10年間のロードマップを策定している。この計画は「Genomic Medicine France 2025」と呼ばれ、2020年までに年間235,000人の疾患ゲノムシーケンシングを実施するとしている。対象は希少疾患(とその家族)、難治性がんや転移がん患者を対象とし、2020年以降は、common diseaseまでカバーするとしている。このプロジェクトの特徴としては、癌、希少疾患またはcommon diseaseに罹患したすべてのフランス国民(場合によってはその家族)が、誰でもゲノム医療を受けることができるようなクリニカルパスを確立することで、ゲノム医療展開3年後には、国民医療保険(National Health Insurance)適用に移行する予定とのことである(フランスの医療保険制度は日本と同じ皆国民健康保険である)。

日本国内においても厚生労働省がゲノム医療を積極的に推進しようとしており、また、京都大学や順天堂大学等が自由診療でゲノム医療・診断を行っている。但し、国内では診療・診断レベルで使える品質保証されたゲノムシーケンス解析が可能な施設が少数であり、京都大学等でも海外でシーケンス解析を行っている。このように、国内においては品質保証ゲノムシーケンスについて、また、現状では自由診療で多額の費用がかかる等の課題がある。

#### (2) Liquid Biopsy について

個別化医療の実践のための、患者の血液等の体液採取(liquid biopsy)による診断が注目されており、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。Liquid biopsyにおいて対象となる分

子種、項目は種々あり、マイクロ RNA、血中循環腫瘍細胞 (Circulating Tumor Cells; CTC)、セルフリー DNA (cfDNA) や細胞外小胞 (エクソソーム) 等が挙げられる。

特に、エクソソームについては、近年がん、脳・神経、発生・分化、免疫、炎症、血栓等、非常に多くの分野で研究され、数多くの報告がなされている。2015 年には、エクソソーム表面タンパク質ががん転移先を決めているとの研究成果が発表され注目を浴びたが、JBIC バイオ関連基盤技術研究会でこの論文著者を招いて講演を開催した。エクソソームの liquid biopsy についての診断利用としては、がんと神経疾患での応用が多いが、研究結果が再現できない等の課題がある。この理由としては、現状でのエクソソーム分離・精製については超遠心がスタンダードになっているものの、エクソソームの精製度や定量値等様々な標準が定まっていないことによる。

エクソソーム以外では、CTC や cfDNA によるがんの早期発見やジェノタイピングも注目されている。特に、CTC の 1 細胞解析 (Microfluidics 法の活用) の発展と次世代シーケンサーの解析技術の発展で、血液や唾液にわずかにしか含まれていない腫瘍由来の変異遺伝子の解析も可能となってきた。

### (3) 天然物ライブラリーの有効活用

天然物ライブラリーは表現型スクリーニングに適していると言われており、天然物ライブラリーの有効活用策として表現型スクリーニングの欧米での技術動向について、ボストンで開催された High-Content Analysis & 3D Screening 2016 に参加して、調査した。この学会は、ハイコンテンツスクリーニングと 3D モデルによるスクリーニングがテーマとなったものであり、ハイコンテンツスクリーニングとは、蛍光イメージングなどの画像データを用いて、オルガネラ形態など個々の細胞での数値データを定量的かつ経時的に解析する手法で、ハイスループットな分析が可能であり、解析装置の性能の飛躍的な向上に伴い、近年注目されている手法であり、表現型スクリーニングもこの範疇に含まれる。

本学会でのファイザーやノバルティスの発表では、年間に実施しているスクリーニング系の数の推移グラフは、それまで殆どなかったフェノタイプ (表現型) を用いたハイコンテンツスクリーニングが 2012 年頃から増えてきて、昨年には半分以上はハイコンテンツスクリーニングであった。これは、2011 年の Swinney 博士の論文 (Nat. Rev. Drug Discov. 10 507-519, (2011)) で、1999 年～2008 年までに FDA で認可されたファーストインクラスの薬剤を分析すると、実は表現型スクリーニングで見つかった薬が分子標的スクリーニングよりも多かったと発表されたのが、これが一つのきっかけになったようである。この学会でも、Swinney 博士の発表があったが、2015 年までのデータで分析しても 2011 年の論文とあまり変わらない結果となっていた。

2012 年頃からは、これまで標的に出来なかった血管系や気管系などの組織を 3D でモデル化出来るようになってきている。スフェロイドやオルガノイドの 3D モデルのアッセイを用いた報告では、これまでの 2D (平面) での細胞培養ではヒットしなかった化合物が 3D 培養組織ではヒットした例や、臨床で用いられている抗がん剤でも 3D 培養組織の系を用いると薬効がかなり悪くなるといった報告がなされており、3D のアッセイ系を用いることの意義があらためて認識された。欧米ではすでに患者由来の細胞を企業がスクリーニングで使えるような仕組みが出来あがっているようであり、これらの技術開発の進展とが相まって、フェノタイプスクリーニングが欧米では主流になってきているようである。

欧米のメガファーマでは、2012 年頃を境として、分子標的スクリーニングから表現型スクリーニング (3D モデルを含む) に世の中の潮流が変わって来ているようである。日本ではまだまだ患者由来細胞を企業がスクリーニングに簡単に使えるような状況にはなっていないが、今後は臨床分離がん組織の 3D モデル等を用いた表現型スクリーニングに取り組んで行かないと、欧米との差を益々つけられてしまうであろう。



### 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) 欧州におけるバイオ分野の技術動向(1)

- ・ 期間 平成 28 年 4 月 4 日～4 月 6 日
- ・ 訪問先 スウェーデン・ストックホルム他

バイオ・製薬業界における欧州展示会 BIO-Europe Spring 2016 に参加した。EU における精密医療 (Precision Medicine) やがん免疫療法等の取組み状況について調査するとともに、EU のバイオベンチャー育成のための支援策についても調査を実施した。

#### (2) 米国におけるバイオ分野の技術動向

- ・ 期間 平成 28 年 6 月 6 日～6 月 9 日
- ・ 訪問先 アメリカ・サンフランシスコ

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) 2016 に参加した。大統領選挙に関連した製薬業界を取り巻く政治的状況、米国 Biotech 企業やデジタルヘルスの状況について調査を行った。

#### (3) 欧州におけるバイオ分野の技術動向(2)

- ・ 期間 平成 28 年 11 月 7 日～11 月 15 日
- ・ 訪問先 ドイツ・ケルン、デュッセルドルフ

バイオ・製薬業界における欧州展示会 BIO-Europe 2016(ケルン)に参加した。英国の EU 離脱に伴う医薬品関連の研究開発への影響、EU における創薬関連共同プロジェクトや電子カルテ等の eHealth の状況について調査した。

世界最大の医療機器、医療システムの展示会である Medica(デュッセルドルフ)に参加した。本年のキーワードはデジタル化であり、従来の心拍数、血圧等に加え糖尿病対策として血糖値を非侵襲で常時モニターする機器やソフトウェア等のデジタルヘルスが注目されていた。

#### (4) 米国における創薬スクリーニングに関する技術動向

- ・ 期間 平成 28 年 10 月 31 日～11 月 2 日
- ・ 訪問先 アメリカ・ボストン

ボストンで行われた High-Content Analysis & 3D Screening 2016 に参加した。ハイコンテンツスクリーニングは、解析装置の性能の飛躍的な向上に伴い、近年注目されている手法である。患者細胞を 3 次元培養して、これをスクリーニングに使える仕組みが出来上がっており、これらを合わせた表現型スクリーニングが欧米の主流となりつつある。

### 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。

平成 28 年度は、近年がん領域だけでなく神経疾患や免疫領域での関係が見出されてきており、増々注目されているエクソソームの研究開発について取り上げ、同研究分野で著名な研究者であり近年多くの研究成果を挙げている米国コーネル大学 David Lyden 研究室所属の星野博士が一時帰国する時期に合わせ、下記研究会を実施した。なお、星野博士は、エクソソーム表面のタンパク質ががんの転移先を決めているとの研究成果を 2015 年 11 月の Nature 誌に発表し、大きな話題となっている。また、がん研究会の植田博士は、質量分析法を用いた体液中のエクソソームタンパク質の網羅的解析によるバイオマーカー探索研究の実施とともに、高精度で高再現性データの取得のためエクソソーム単離精製ツールを開発し成果を挙げている。

#### (1) 第 23 回『エクソソーム研究開発』(平成 28 年 9 月 15 日)

##### ① 「エクソソームを利用したがん早期診断法の開発」

公益財団法人がん研究会 ゲノムセンターがんオーダーメイド医療開発プロジェクト  
プロジェクトリーダー 植田 幸嗣 氏

##### ② 「がん転移先を規定するエクソソームとそのインテグリン発現パターン」

コーネル大学医学部 David Lyden研究室 星野 歩子 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) Glis1 及びヒトタンパク質発現リソース(HUPEX)

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、大阪大学など 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 28 年度は国内 5 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」(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、当会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 28 年度の実績として、製薬系企業 3 社、2 研究機関から合計 5 件の利用があった。今までは大学等のアカデミアでの利用が中心であったが、今年度は民間の製薬系企業で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増加した。また、コスモ・バイオ(株)にライセンス供与していたテロメラーゼ阻害剤は、28 年度は国内 1 件の製品販売の実績があった。

#### (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 27 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、myPresto 普及の一環として、myPresto をより使い易くするために JBIC 会員企業等が開発した以下商品の販売活動を行った。

- MolDesk〔株式会社情報数理バイオ〕  
インシリコ創薬によるドラッグデザイン(薬剤分子設計)のパッケージソフトウェア。  
計算エンジンは myPresto を使用。  
<http://www.moldesk.com/>

- MF myPresto〔株式会社フィアラックス〕  
myPresto 用インターフェースソフトウェア。全ての操作が GUI 化されており、面倒なコマンド操作が不要。  
<http://www.fiatlux.co.jp/product/lifescience/MFMYPRESTO/MFmyPresto-index.html>
- MolSpace〔株式会社レベルファイブ〕  
計算機に計算化学ソフトウェアをプレインストールしたオールインワンシステム。  
マニュアルいらずで myPresto 使用が可能。計算エンジンは myPresto を使用。  
<https://level-five.jp/services/infra/>

## 4. 2. プロジェクト成果報告会

JBIC が 28 年度に実施した以下の 5 つのプロジェクトの研究開発成果の報告会を 12 月 9 日に JP タワーホール&カンファレンス 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 件のポスター発表が実施された。また、東京大学間野博行先生を特別講演の講師として招聘し、近年進展の著しいがん研究へのゲノム医療の応用についてご講演いただいた。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 150 名の参加があった。

### (1) 口頭発表

- 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
- ②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 ～分化誘導から移植免疫まで～  
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
- ③ 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発
  - 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト報告  
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
- ④ 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)
  - 「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 生命工学領域 創薬基盤研究部門 新家 一男

- ⑤ 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)
- 「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
- ◎ 特別招待講演 がん研究が導くゲノム医療  
東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授 間野博行 先生

(2) ポスター発表(14 件)

- 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 7 件
- 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター紹介
  - 創薬研究支援受託解析紹介
  - 福島肺癌ゲノム解析プロジェクト現状と展望
  - プロテオーム解析分野紹介
  - トランスクリプトーム解析分野紹介
  - 高感度プロモータートラップベクターの開発
  - 動物実験分野紹介
- ② 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
- ③ 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発 1 件
- エクソソームの単離と体液中からの miRNA の全自動検出システムの構築
- ④ 次世代型有用天然化合物の生産技術開発 1 件
- 天然物ライブラリーの相互利用
- ⑤ IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発 4 件
- Towards Desktop Laboratory from MD, Docking, and Virtual Screening to Bio Assay:Computation Performance
  - 溶液 NMR 法による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
  - 高い結合活性と良好な熱力学特性を持つリガンドを創生する新たな交換系 NMR 手法の確立
  - myPresto 関連商品のデモ ークラウド、GPGPU、WS の利用ー

#### 4. 3. 展示会等への出展

##### (1) BioJapan 2016

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 2016 が平成 28 年 10 月 12 日～14 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。海外から 29 ヶ国の参加があり、出展企業数は 665 社、来場者は 15,133 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、JBIC の活動を紹介したビデオを放映し、プロジェクト成果の紹介と普及を図った。

##### (2) CPhI Japan 2016(国際医薬品原料・中間体展)

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 28 年 4 月 20 日～22 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。2016 年はジャパンライフサイエンスウィークとして大規模な国際イベントとして実施され、海外から 25 の国と地域が出展し、出展企業数は(国内 165 社、海外 347 社)の参加があり、来場者数は 19,681 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、福島医薬品関連産業支援拠点化事業、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28年度活動一覧

平成28年(2016年)	
4月	CPhI Japan 2016 出展 (東京ビッグサイト)
	倫理審査委員会
5月	第17期 第1回理事会 (ヒルトン東京お台場)
6月	第17期 定時総会 (ヒルトン東京お台場)
9月	臨床ゲノム情報統合データベース整備事業への参画
	第23回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会 「エクソソーム研究開発」
10月	BioJapan 2016 共同主催・出展 (パシフィコ横浜)
11月	マイクロRNA 国際シンポジウム
12月	プロジェクト研究成果報告会 (JPタワー)
平成29年(2017年)	
3月	第17期 第2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)」終了