

第 18 期（平成 29 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. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業	18
2. 5. 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	20
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）	21
2. 6. 1. 次世代型有用天然化合物の生産技術開発	21
2. 6. 2. IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発	22
第 3 章 調査企画	23
3. 1. 調査企画	23
3. 2. 国内外技術動向調査	26
3. 3. バイオ関連基盤技術研究会	27
第 4 章 成果普及事業	28
4. 1. プロジェクト研究成果の普及・活用	28
4. 2. プロジェクト成果報告会	29
4. 3. 展示会等への出展	31
第 5 章 平成 29 年度活動一覧	32

第1章 事業概要

1. 平成29年度はトランプ政権の発足、英国のEU離脱等政治的には新たな局面を迎えたが、世界経済は我が国を含め緩やかな回復基調となった。

産業界では業種を問わず、IoT、AI、ビッグデータの活用に対する関心が高まり、政府も関連の施策を積極的に講じた。

2. 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)
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)
平成30年度	1,266億円 (文603、厚475、経183等)	759億円 (文260、厚414、経85)

AMED 設立>

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。

なお、平成28年度補正予算において国からAMEDに550億円の出資があり、「医療研究開発革新基盤創成事業」（GiCLE）の財源に充てられた。

CiCLE は最大 100 億円、10 年間のプロジェクトが可能となっているが、財源が政府出資金であることもあり目標達成の場合には全額を返済することになっている。

平成 29 年度補正予算においても政府出資金 300 億円により同様の事業が行われることになったが、従前の CiCLE に加え、スタートアップ型のベンチャーを対象とした ViCLE（最大 3 億円、3 年間）も設けられた。

3. 米国ではトランプ政権がサイエンスに対し厳しい態度を取ったものの、予算の決定権をもつ議会はサイエンスに対して重点的に予算を配分した。

NIH の 2018FY 予算（2017 年 10 月～2018 年 9 月）についてトランプ政権は 2017 年 5 月の予算教書において大幅削減の 259 億ドルとしたが、議会は 2018 年 3 月、前年度比 30 億ドル増の 371 億ドルの予算を議決した。

NIH 2018FY 予算における重点事項

・ NCI (National Cancer Institute)	5,665 百万ドル
他に The 21 st Century Cures Act による Beau Biden Cancer Moonshot 分	300 百万ドル
・ アルツハイマー、認知症	1,800 百万ドル
・ オピオイド関連 (HEAL (Helping to End Addiction Long-term) Initiative)	1,100 百万ドル
・ Brain Initiative	400 百万ドル
・ All of Us Research Program (オバマ政権時の Precision Medicine Initiative、 全米 100 万人コホート計画)	290 百万ドル

このような予算大幅増が可能になったのは、議会在が 2018 年 2 月、米国の歳出上限を 2018、19FY 合計で 3,000 億ドル引き上げる法律を成立させたためである。

NIH の 2019FY 予算については、2018 年 2 月に発表された予算教書では当初は 242 億ドルとされていたが、発表直前に歳出上限が引き上げられたため 92 億ドル追加され、The 21st Century Cures Act 分等と合わせ 348 億ドルとなった。

今後の議会の対応が注目される。

トランプ大統領は選挙期間中から米国の薬価の引下げを公約していたが、2018年5月11日の演説でその基本的な方向性を明らかにした。

同時に発表された American Patients First と題する blue print ではトランプ政権は薬価の引下げ及び個人負担の軽減を目指すとし、現在の米国の薬価の問題点として

- ・ 高額な薬価
- ・ 連邦政府が関連するメディケア等のプログラムに係る薬の価格を交渉する手段が連邦政府にはないため薬に対し過剰な支払いをせざるをえない
- ・ 消費者の自己負担分が高額かつ増加している
- ・ 外国政府が米国のイノベーション投資にただ乗りしている

旨を挙げ、

その解決の方向として次のような基本スタンスを打ち出した。

- ・ 競争を促進させる
- ・ より良い交渉が可能になるようにする
- ・ より低い薬価になるようインセンティブを与える
- ・ 消費者の自己負担分を減らす

blue print の内容は直ちに実施する施策と中長期に検討する施策があるが、トランプ大統領が選挙期間中提唱していたメディケア関連の薬について連邦政府が直接価格交渉を行うこと、海外から安い薬を輸入する等の措置は盛り込まれておらず、今後どのように具体化されるか注目される。

4. 英国は2017年3月末、EUに対し離脱する旨の正式な通告を行った。

これにより、2019年3月29日をもって英国はEUを離脱することとなったが、離脱後の英国とEUの関係、経過措置等については未だ議論が行われている段階である。

現在ロンドンに立地するEMA (European Medicines Agency) も移転することとなり、2017年11月移転先についての投票が行われたが、3回目の投票でミラノ、アムステルダムが同数であったため、くじによりアムステルダムが移転先として決定された。

この結果、2019年3月末までにEMAはアムステルダムに移転することになるが、現在アムステルダム南部の新興ビジネス地域である Zuidas に建設中の移転先建物の完成は2019年末となるため、当座はアムステルダム中央駅近くの仮オフィスで業務を行うことになる。

また、EMA職員900人のうちロンドンからアムステルダムへの転居に消極的な職員もいることから審査体制の確保が課題となっている。

英国のメイ首相は2018年3月のスピーチで、EU離脱後もEMAの準加盟国的な地位を確保したい旨表明したが、EU側はこれを拒絶している。

EMAは単独で審査を行うのではなく、加盟国の薬事審査機関と連携をとって規制のharmonizeを行う機関であり、特にバイオ医薬品等の先進医薬品については英国のMHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) と共同で審査を行って来た。

英国のEU離脱後はEMAがMHRAと連携することができなくなるため、先進医薬品の審査の遅延を懸念する声もある。

5. 国内では改正個人情報保護法が施行され（2017年5月30日）、また同改正法を踏まえ医療分野の情報を匿名加工し、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「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」（次世代医療基盤法）が成立し（2017年4月）、2018年5月11日施行された。

本法律は、国民皆保険の我が国では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、これらのデータを総合的に整備し、医療分野の研究に役立てることを目的としている。

同法律の運用の基本的な考え方を示した基本方針（2018年4月27日閣議決定）によれば次のように認定事業者の情報基盤の拡充と匿名加工医療情報の利活用を図ることとされている。

- ・ 認定事業者により収集可能な情報

2018年度 レセプト、検査データ、検診データ、医療画像データ
2020年度 がん、難病関連ゲノム情報、患者主訴、病状等

- ・ 参加施設

当初はAMED基盤構築研究事業の予定施設

病院 300-400

診療所 2,500-3,000

800万人/年

2023年度には5,000万人/年

- ・ 医療分野に用いる識別子（ID）も活用した個人単位統合データの集積

2020年度から

- ・ 医療情報の収集、匿名化、匿名加工医療情報の提供に必要な費用は利用者に転嫁、事業者はコストに加え適正なマージンを得る
- ・ 匿名加工医療情報の利活用により実現が期待される成果の例

<最適な医療の提供等>

治療の効果や効率性等に関する大規模な研究の成果を活用することで、個々の患者に最適な医療の提供が可能となる。

疾病の発生・受診等の状況を速やかに把握し、行政が早期の対応を行うことが可能になる。

<医薬品・医療機器の研究開発や安全対策の向上>

臨床研究の設計、実施の精密化等により医薬品や医療機器の効率的な研究開発が促進される。副作用の発生頻度の把握や比較が可能となり、医薬品等の安全対策が向上する。

<新産業の創出>

ビッグデータを活用した人工知能による診療支援サービスや、科学的な根拠に基づいて各個人に最適な健康管理を実現するような新たなヘルスケアサービスの創出が見込まれる。

同法律によれば、医療機関等はあらかじめ本人に通知し、本人が提供を拒否しない場合に認定事業者に対し医療情報を提供することができ、また医療機関等には提供義務はないため、上記のような目標を達成するためにはひろく国民、医師等の理解を得る必要がある。

6. こうした情勢の中で、平成 29 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。

また、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。

更に本年度は本事業の成果をカタログに取りまとめるとともに、日本橋に東京サテライトオフィスを開設する等成果普及に努めた。

(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を行うことにより、細胞移植の安全性の確保を移植前から移植後まで全般に渡って支援する技術開発を進めた。

(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た。

(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サイエンス棟内の品質保証下シーケンス検査室においてToday OncoPanelを用いて肺がん、サルコーマ等のクリニカルシーケンスを実施した。

(5) 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

全国の大学病院等から病理組織のデジタル画像を収集するための基盤整備を図り、多くのデジタル画像を収集するとともに、AIを活用した自動病理画像診断を可能とする病理診断支援システムを開発するプロジェクトについて日本病理学会を支援した。

(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28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。

7. 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 中分子創薬基盤技術

抗体でも低分子でもない中分子について創薬ターゲットとする動きがあるが、その代表的な天然化合物は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體展開や骨格変換等のライブラリー展開には困難を伴う。

また、中分子創薬については膜透過という課題もある。

こうした点について JBIC では専門家を含めた検討を行った。

② ゲノム医療

ゲノム医療についてはがんゲノム医療の中核拠点となる 11 中核拠点病院及びそれらと連携する 100 連携病院が選定され、平成 30 年 4 月以降は先進医療としての取り組みが始まった。

JBIC は平成 28 年度から AMED の「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に参画し、東京大学医学部において会員企業とともにクリニカルレベルでのシーケンスラボの運営に携っている。

先進事例である米国の Mayo Clinic、MSKCC（メモリアルスローンケッタリングがんセンター）等の状況を調査するとともに、今後の課題についても検討を行った。

③ バイオマーカー

抗がん剤の開発のみならず各種のバイオマーカー開発が盛んになっている。

このため JBIC では、特にがんの経過観察の手法として有力視されている ctDNA 及び CTC について内外の研究の状況を調査した。

また免疫チェックポイント阻害剤の有効性判定のための患者層別化マーカー探索については世界的に競争が最も激しい分野であり、JBIC としても調査を開始した。

④ エクソソーム

エクソソームについて海外では基礎から応用まで多様な研究が行われている。

最近ではエクソソームの大きさの違いにより機能・性質も異なるとの論文も発表されている。

がんの転移のほか、精神疾患との関連についても研究がなされている。

応用面ではエクソソームをマーカーとして活用するほか、DDS、治療に用いるという試みもなされている。

こうした状況についてひろく内外の調査を行った。

⑤ ビッグデータ、AI

ビッグデータ、AI については何よりもこうした分野の専門家が我が国において特に不足しているという点が課題となっている。

政府も各種の施策を講じており、JBIC は既に、文部科学省の人材育成プロジェクトで東京医科歯科大学が主導する「医療・創薬データサイエンスコンソーシアム」の事業運営に参加しているところであるが、バイオインフォマティクス関連の人材育成について産学官連携の下に新たな方策を検討した。

(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 28 万サンプルに及ぶ天然化合物ライブラリーについては、大学等のアカデミアによる利用が多かったが、平成 28 年度からは製薬系企業等の民間企業での利用が増加している。

- ③ 我が国の製薬会社がタイ等において現地産の天然物資源のスクリーニングを行い、創薬に活用する動きがみられるが、JBIC としてもこれまでの研究成果を踏まえ支援することとする。

以下に、平成20年度～29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	H29
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	20
	1	0	3			0	0	0	0	0
	7	7				0	0	0	3	0
	7	4				0	0	1	0	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	181						
	0	0	0	0						
	0	0	0	0						
	0	1	1	0						

研究課題	H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29
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	148 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 160 0 0 0	病理画像 16 0 0 0
	70	70	45							
	0	0	0							
	3	3	3							
	39	18	36							

事業費(百万円)	4,077	4,915	2,306	902	834	652	732	865	1,244	1,136
特許出願件数(国内)	21	12	21	11	8	4	0	0	0	0
論文数	123	218	225	99	52	0	0	0	3	0
学会発表数	329	289	309	126	58	0	0	2	1	0

研究課題	H20	H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	
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	400	
				0	0	0	1	0	0	0	
				37	34	25	39	30	35	35	
				18	27	35	26	15	25	36	
				ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発							
				500	500	500	650	500			
				0	1	1	0	0	0		
				24	36	22	27	27	24		
				29	33	26	27	42			

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応募・提案し、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。平成28年度からは単年度毎の契約更新(随契)に変更になり、平成29年度も継続して同業務を受託実施した。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29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 遺伝子強制発現細胞株等の新規生体材料の体系的作製

(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
- ⑥ 東京サテライトの運営管理

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センター各部門の協力体制の基に、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。

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が、国内外に多数存在するバイオバンクから入手できる試料は、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。参画企業から、本事業で産業界が利用しやすいように加工した臨床検体由来の生体材料(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可能性に関する具体的要望が出てき

たため、JBIC は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、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・バリエント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。

更に、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い。そこで、産業界のニーズに応じて、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体制を確立した。

また近年、市販抗体の品質の悪さがいたるところで指摘され、著名な専門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品質評価にも注力し、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、競合となる可能性のある企業等の調査、参考にするべき各種規制・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、日本のライフサイエンス関連産業の集積地である東京都中央区日本橋に本事業の東京サテライトオフィスを開設し、参画企業群および本事業の成果活用を検討する企業群との打ち合わせ・交渉等の場として活用し、本事業の成果活用推進業務を実施した。

平成 29 年 10 月には参画企業報告会を開催し、本事業の研究開発項目の最新情報提供とその成果活用推進 Action を実施した。

加えて本事業のこれまでの多種多彩な研究成果を纏めた 20 種類に及ぶ資料を作成して、成果活用・創薬等支援業務に活用した。更に本事業ウェブサイトと参画企業専用サイトを運営・管理し、研究開発の進捗報告や新知見・情報等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、本事業の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物提供契約（MTA）や受託研究契約、共同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多大な貢献をすることが出来た。

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 20 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、代表研究機関は国立研究開発法人産業技術総合研究所である。JBIC は京都府公立大学法人京都府立医科大学と共に分担研究機関として本事業に参画した。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、今年度をもって終了した。

- (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

- (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)

平成 27 年度までに、プロテインアレイ検出効率の最適化として、シグナル検出のバックグラウンド低減 (コントロール抗原検出の CV 値 5.7%) を達成し、プロテインアレイの性能評価として、自己抗体検出市販診断薬との比較による既存の測定系との整合性を検証した。

これらを基に、平成 28 年度からは iPS 細胞由来細胞移植の安全性の評価に向けて、免疫状態の異なる血清検体中の自己抗体を網羅的に検出し、解析データを蓄積した。具体的にはヒトの培養角膜内皮細胞移植、ヒトの骨髄移植後の GVHD 発症、培養角膜内皮細胞移植及び心筋シート移植カニクイザルといった多様な血清検体の解析を実施した。その結果、液性免疫応答の惹起の有無について本評価技術が細胞移植の安全性評価技術として有用である可能性を示した。

以上の研究開発の中で、JBIC はプロテインアレイに搭載するタンパク質合成に関わるクローンリソースの構築を担当した。

- (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)

リン酸化活性プロファイリングによる移植細胞の品質評価を目的に、リン酸化反応に関連性の高いシグナル伝達に特化したプロテインアレイを構築した。このリン酸化アレイを用いて、分化の過程の異なる iPS 細胞由来心筋細胞、血管内皮の前駆細胞と分化細胞、品質の異なる培養角膜内皮細胞の評価を実施し、それぞれリン酸化シグナルの変化を検出した。

以上の研究開発の中で、JBIC は特にプロテインアレイに搭載するタンパク質合成に関わるクローンリソースの構築を担当した。

(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

疾患・細胞システム制御遺伝子を新規に 369 クローン取得し、平成 25 年度からの通算作製数を 1,994 クローンとした。これらは代表配列に対するアミノ酸変異 4 ヶ所以下とする本事業独自の厳しい採用基準を満たしたクローンである。得られたクローンは連携先である慶應義塾大学医学部、京都大学 iPS 細胞研究所へ提供しただけでなく、本課題内の研究項目(1)および(2)におけるプロテインアレイの機能更新にも貢献した。

② 疾患・再生医療関連遺伝子情報のデータベース収載

データベース HGPD-RM (Human Gene and Protein Database for Regenerative Medicine) に、平成 28 年度に構築した Standby clone search (for gene symbol)を利用して、遺伝子発現クローン 484 の情報を収載し、ネットワークプログラム内のリクエストに対応して本課題で作製した 1,994 クローン全ての情報収載を完了した。Standby clone search はヒト完全長 cDNA クローン ID が付与されていないクローンのデータベース登録及び検索を可能とする機能で、本機能の構築は、これまで以上にアップデートな情報共有を可能とした。

(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. 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 181 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いる。本事業では、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 RNA 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っており、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っている。

2) 内容・成果

(1) 標準血清の次世代シーケンサー (NGS) によるマイクロ RNA 発現解析

本プロジェクトで作製したマイクロアレイでのマイクロ RNA 発現解析のスタンダードとして使用している標準血清からマイクロ RNA を抽出し、NGS を用いて発現解析を行った。現在、バイオインフォマティクスによる解析を実施中である。

(2) ユーザーフォーラムの運営

ユーザーフォーラム会員の募集・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 29 年度は 10 月に報告会を開催し、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。また、体液診断に関しユーザーフォーラム会員向けの研究会を 2 回 (11 月、2 月) 開催した。ユーザーフォーラムの入会状況については、平成 29 年度は 11 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、更にフォーラム会員専用ページにて、ユーザーフォーラム報告会資料の掲載、がん種別 miRNA 解析の進捗状況や出願特許情報を掲載し、情報発信した。

(3) 臨床現場での使用に向けた検査システムの開発業務

昨年度までに PSS 社と共同で開発した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を用いて、エクソソーム単離のために使用している抗体に関する現状で使用している CD9 に対する抗体とは異なる別種のエクソソーム表面タンパク質に対する抗体で取得検討を行った。

(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. 4. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

「大規模ゲノム医療体制の確立と知識データベースの構築」

(AMED (東京大学) 委託事業、受託金額 148 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。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東京大学医学部附属病院が国内での本格的なゲノム医療実践の準備のため、同病院内分子ライフイ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た。

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

昨年度同様 Today OncoPanel を用いたクリニカルシーケンスを実施した。Today OncoPanel は現状のバージョンでは、数百の遺伝子変異と融合遺伝子に対応しており、現状で治療薬があるがんドライバー遺伝子変異と融合遺伝子をカバーしていると考えられている。検体は、当初計画していた東京大学病院の呼吸器内科、呼吸器外科と整形外科に加え、女性外科、大腸肛門外科、耳鼻科、脳外科、及び消化器内科から提供されるサンプルであり、年間総数で 495 件のクリニカルシーケンスを実施した。

(2) クリニカルシーケンス・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

(1) で取得したクリニカルシーケンスデータをデータベースに登録し、昨年度整備した Today OncoPanel を用いてクリニカル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た。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を用いて、東大病院において「臨床ゲノム病理カンファレンス」の基礎資料として利用するレポートを作成した。なお、がん遺伝子変異の意味付け等は、東京大学先端科学技術研究センター・油谷研究室、医学部・間野研究室と連携し行った。

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。関連して、がん遺伝子変異の意味付けのための知識データベースの構築を、昨年度に引き続き行った。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ており、当該情報の収集についても、昨年度に引き続き実施した。

- 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 論文に報告があるがん関連変異
- ⑤ 知識データベースに高頻度に報告のある変異

(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. 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 （AMED（日本病理学会）委託事業、受託金額 16 百万円）

1) 概要

AMED は、医療 ICT 活用基盤構築を目指し、生産性向上へ向けた取組みとして「医療のデジタル革命実現プロジェクト」を開始した。同プロジェクトでは、我が国の医療の質・安全性の向上、高度化、効率化を、先端的 ICT 技術や AI 等の医療への応用により実現し、持続可能な医療提供体制の構築を目指しており、平成 28 年度の補正予算で「臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業」を開始している。本事業においては、日本病理学会（研究代表者：深山正久 理事長、東京大学教授）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」という課題で、AI を用いた病理画像診断のためのデータ収集とシステム構築を行うプロジェクトを実施している。

このプロジェクトでは、東京大学を含む大学病院、国立がん研究センター等の医療センター・市中病院等 23 施設、更に全国の病理学会支部が持つ WSI と医療情報を収集し、データベース登録を行っている。更に、医療情報とリンクされた大量の WSI データを、高度な AI システムである深層学習（ディープラーニング）により学習させることで、自動病理画像診断を可能とする AI システムの構築を目指している。

JBIC は、本件プロジェクトについて、日本病理学会から要請され、平成 29 年 1 月よりプロジェクトの管理・運営について支援しているが、プロジェクトが 1 年間繰り越され平成 29 年度末まで実施されることになったので、昨年度に引き続き本年度も運営支援を行うこととなった。

2) 内容・成果

AI を用いた病理画像診断のためのデータ収集については、当初の計画である 11 万症例の病理画像の収集を、本年度末までに 99% 達成した。自動病理画像診断を可能とする AI を用いた画像アノテーション付与ツールの開発関連では、病理医が「教師付きデータ」作成のために病理画像にアノテーションを付与する作業を支援するツール作成を行い、また、アノテーション付与のための体制整備を行った。AI システムの開発は再委託先の国立情報学研究所で行われているが、病理学会においても深層学習用サーバを導入し、病理学会員から提案された 4 課題の研究を進め、AI システム開発の加速化を図っている。

JBIC はプロジェクトの管理・運営支援を担当し、プロジェクト関連の打ち合わせに出席し議事内容の取りまとめや議事録の作成等、AMED 関連経理関連業務・実施計画変更届及び最終報告書作成等の取りまとめ、ハードウェア整備関連の連絡と調整、報告会の準備と開催運営、各再委託先からの問い合わせへの対応や調整等々、プロジェクト実施について支援を行った。

本件プロジェクトのような画像データ及び医療情報収集と、ディープラーニングによる AI システム開発及びその活用は、JBIC が取り組んでいる調査企画のテーマ「バイオ分野におけるビッグデータ解析及び AI の活用」に関連し、ICT 関連の新しいビジネスに繋がる非常に重要な課題であり、日本病理学会と共同で本事業に関連する新規プロジェクトの検討を行い、日本病理学会が行った AMED 臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業公募への応募提案を支援した。

（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. 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 4 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り、本年度が最終年度である。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更に高め、200kbp 以上の生合成遺伝子クラスターを取得可能となった。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) に導入・発現させる方法に更なる改良を加えた。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、更に、その異種発現にも成功した。以上の検討により、遺伝子サイズの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、更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 36 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)

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り、本年度が最終年度である。

2) 内容・成果

「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」、「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」、および「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」は、平成 29 年度を以て基本計画の最終目標を 100%達成し、5 年間の事業を終了した。2018 年 1 月 24 日に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) において、5 年間の事業成果について事後評価が実施された。

「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（新 myPresto）」を、2018 年 2 月 27 日より、myPresto5 という名称で、インターネットで一般公開した。

アドレス <https://www.mypresto5.jp/>

(研究成果：学会発表 42 件、論文・総説等の発表 24 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

従来、病気の治療においては対応する治療法、投薬というように、病気ごとに画一的な治療が行われてきた。しかし患者個人にとっては、効果がない、副作用がでる等、満足した治療効果が得られないということがよくおこり、患者には大きな不満であった。近年の次世代シーケンサー開発等ゲノム解析手法の進歩、また、分子標的薬や抗体医薬の開発に基づく患者個人の遺伝子配列解析による、個々の患者に最適な治療・薬剤選択、すなわちゲノム個別化医療が、特にがん分野で現実的になってきている。このような個別化医療は、効果のない治療や薬剤投与を回避でき、患者の身体的負担の軽減だけでなく、医療費の抑制効果も期待される。

JBIC ではこれまでに、メモリアルスローンケタリングがんセンター (MSK-CC) やマサチューセッツ総合病院 (MGH)、フランス全国生命科学・医療研究連盟 (AVIESAN) など、米国の大規模医療センターやフランスの国レベルでの個別化医療への取り組みを調査してきた。米国では自由診療あるいは私的医療保険を使ったゲノム医療が大規模医療センターを中心に普及してきている。フランスは日本と同様の公的保険であるが保険診療でのゲノム医療を国として進めようとしている。国内でもAMED がゲノム医療実現推進プラットフォーム事業や臨床ゲノム情報統合データベース整備事業等でゲノム医療の研究開発を推進しており、更に、厚生労働省が、平成 30 年 2 月に全国 11 ヶ所のがんゲノム医療中核拠点病院を選定し、一般的な医療としての普及を推し進めている。

「第2章 研究開発事業」の項目で記載した通り、JBIC はAMED の「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に東京大学からの再委託で参画するとともに、今年度は更にゲノム医療実現のための基盤技術と課題についての調査を行った。

がん分野でのゲノム医療の治療法、薬剤選択の手法として、遺伝子の発現量や変異を解析し、発現亢進や変異に対応する分子標的薬や抗体医薬の選択が主流である。この発現量、変異解析のための検査は遺伝子パネル検査と呼ばれ、標的とする種々の特定のがん関連遺伝子を選択的に取得後、高深度でシーケンスする手法が採られている。この遺伝子パネル検査は、国内の国立がん研究センターや大学病院等の独自開発されたもの、MSK-CC 等海外機関と連携して行われているものがある。国立がん研究センターの NCC オンコパネルはがん関連の 126 個の遺伝子変異・融合遺伝子変異を調べることができ、東京大学の Todai OncoPanel は 465 個の遺伝子変異と 467 個の融合遺伝子変異を調べることができる。このように各医療機関で開発されたパネル検査の内容が異なり、診断結果やそれに基づく治療法・薬剤選択が異なることも起こりうる。更に、現状国内で、体外診断薬として承認されたパネル検査は無く、保険適応とはならないという問題がある。唯一、NCC オンコパネルが先進医療で承認されているが、他は自由診療で患者個人が費用全額を負担する必要がある。また、ゲノム医療時に得られたゲノム情報と臨床情報に関して、当該情報は新規薬剤ターゲットの探索や薬剤の副作用の原因遺伝子探索を目標として製薬企業等が研究に使えるが、その活用が個人情報の保護の観点か制限される可能性が一方で懸念されている。

JBIC としては、今後も個別化医療を目指した国内、欧米医療機関の取り組み状況や得られた情報の産業活用について調査するとともに、それらの課題と解決法について調査を進めていく。

(2) バイオ分野におけるビッグデータ解析及びAI の活用

医療情報やゲノム情報などのビッグデータを解析し、次世代の高度医療の実現や新規創薬ターゲットの探索への活用が期待されている。このような状況を踏まえて JBIC 定時総会（平成 29 年 6 月 29 日開催）終了後に、東京医科歯科大学 名誉教授／東北大学東北メディカル・メガバンク機構 機構長特別補佐の田中博先生に「ビッグデータ医療と AI 創薬」という演題でご講演頂いた。この講演では、ビッグデータ計算創薬の新たなアプローチやディープラーニングを用いた AI 創薬等についてご説明頂いた。

AI 開発を進めるべき重点領域としてゲノム医療、画像診断支援、診療・治療支援、医薬品開発、介護・認知症、手術支援の 6 つが厚生労働省の「保健医療分野における AI 活用推進懇談会報告書（平成 29 年 6 月 27 日）」で選定されている。画像診断支援の項目で、高度な AI システムである深層学習（ディープラーニング）を用いた画像診断支援アルゴリズム開発の必要性が記載されており、日本病理学会の「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」プロジェクトでは、大量の WSI データをディープラーニングにより学習させることで、自動病理画像診断を可能とする AI システムの構築を目指している。ディープラーニングによる特徴量の自動取得を用いて病理組織画像から、がんの良性／悪性を自動判定する技術の研究開発が世界各国で進められており、がん細胞を高精度に判定するアルゴリズムを競う国際コンペティション CAMELYON17 が行われている。日本からも東京大学、東京医科歯科大学のチームが挑戦し、好成績を獲得している。ディープラーニングの手法は非常に有効であるが、判定基準がブラックボックスであるため、がんと判断した理由を明確に説明できない等の課題が指摘されており、保健医療分野への AI 適用については、有効性に加えて安全性の担保が重要である。

このように AI やビッグデータ解析の活用が期待されているが、これらの技術を駆使できる人材が不足しているのが実情であり、人材育成が急務となっている。文部科学省では、平成 29 年度科学技術人材育成費補助事業「データ関連人材育成プログラム」の公募を行い、東京医科歯科大学が提案した「ビッグデータ医療・AI 創薬コンソーシアム」が採択された。この提案では、医療・創薬領域でのビッグデータ・AI の課題に取り組み解決するデータサイエンティストを育成するとともに、産官一体となってビッグデータ医療や AI 創薬の研究コンソーシアムを立ち上げ、製薬企業と IT 企業が交流をもつ場を構築することにより、わが国の医療・創薬分野での国際競争力の向上と研究の世界的先端性の達成を目標としている。JBIC はこのプログラムの参画機関として参画しており、製薬企業や IT 企業のニーズを教育プログラムや研究コンソーシアムの運営に反映させる活動を行った。

(3) 天然物ライブラリーを活用した中分子創薬基盤技術

創薬標的が枯渇しつつある中、低分子と高分子の中間サイズである中分子（分子量 500～2000 程度）が注目されており、この中分子は、たんぱく質相互作用を阻害できる可能性があることや細胞膜透過性を持つことから、低分子でも高分子でもない医薬品の新しいカテゴリーとして期待されており、中分子創薬基盤技術について調査・企画を実施した。

低分子化合物は、細胞膜を透過して細胞内に到達できる一方で、タンパク質間相互作用（PPI）を制御するには分子量が小さく、逆に抗体等の高分子量の分子は、高い特異性を有する一方で細胞膜を透過しないという欠点を有している。中分子量（分子量：500～2000 程度）の化合物は、細胞膜を透過しながら、高い特異性で PPI を制御できる可能性を有するという点で、低分子化合物と高分子化合物の利点を併せ持っており、細胞内の新たな標的を狙える中分子化合物が、創薬標的の枯渇という課題を解決する一つの有望な創薬手段として期待されている。中分子化合物として、天然化合

物が有望な創薬候補として挙げられるが、構造多様性及び生物活性の点で優れているものの、構造が複雑であるために構造変換・誘導体展開が難しく、医薬品研究開発の上での大きなボトルネックとなっている。また、中分子創薬を加速させるためには、膜透過の予測性や標的分子との結合予測性の向上等を実現する基盤技術を開発する必要がある。

経済産業省の30年度概算要求予算に、「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」の新規プロジェクトとして「革新的中分子創薬技術の開発」が盛り込まれ、研究テーマとして新規骨格創出技術の開発と膜を透過する構造を予測できる趣味レーション技術の開発が記載された。このような状況を踏まえて、中分子創薬の基盤技術開発において検討すべき課題を議論するため、有識者としてアカデミアから10名、企業から5名の方々にご参加頂き、中分子創薬プロジェクト検討会を2回開催した（平成29年10月6日、30日）。この検討会では、現在の中分子創薬に関する研究開発の状況と検討すべき課題についてご発表頂いた。企業からは中分子創薬に対する期待・要望についてご発表頂くとともに、天然化合物の構造の改変や修飾に対する期待や中分子創薬における膜透過性の予測の重要性などの意見が出された。また、インシリコ解析を具体的にどう進めるべきかについて議論がなされ、膜透過のシミュレーション解析は非常に難しいと予想されるがチャレンジすべき課題であるとの意見が出された。最後に、低分子医薬品の設計ルールとしてリピンスキーのRule of fiveが有名であるが、中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールも欲しいとの意見が出された。平成29年12月にAMEDから「革新的中分子創薬技術の開発」の対する公募が出され、この検討会での議論を踏まえて、次世代天然物化学技術研究組合から提案書が提出された。

(4) エクソソーム関連の研究開発

エクソソームとは細胞が分泌する直径50~150nmの粒子で、mRNAやmiRNAを含む核酸物質が内包され、また、表面や内部にタンパク質が存在している小胞体である。エクソソームは、他の細胞へと受け渡されることにより、細胞の機能に影響を与え、情報伝達の役割を有している可能性が示され、ここ数年の間に、がん、神経疾患や免疫分野等での関連研究が加速している。

JBICは、本分野に関するJBICバイオ関連基盤技術研究会を開催するとともに、各種国際学会に出席して調査活動を行った。また、AMED「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も、エクソソーム分離と内包miRNA分析について研究開発を実施した。

がん、神経疾患、炎症性疾患等で血液、尿、脳脊髄液等の体液中のエクソソーム量が増えることが分かっており、早期診断バイオマーカーとしての研究開発が進められてきた。また、がん分野では、予後や薬剤応答、再発のマーカーとしても研究が行われており、患者の病態モニタリング用途も有望視されている。更に、エクソソーム自体を治療薬として用いる医療応用研究やエクソソームをDDSでの薬剤キャリアとして用いる研究が行われている。その一方、マーカー性能が施設間で異なる、研究結果が再現されない等の問題が噴出しており、学会でも度々議論にもなっている。これは、分離法や計測法、キャラクタライゼーションの標準手法が未確定であるためである。このために分離・計測手法に関してマイクロ流路や超音波による選択取得手法の開発が行われてきている。また、エクソソームのようなナノ粒子も測定可能なFACS (Fluorescence activated cell sorter) 開発も行われており、製品化が期待される。ナノ粒子FACSやプロテオミクスを用いたキャラクタライゼーションは、医療・DDS応用での規格化という面で非常に有望であり、分離精製法の研究開発も含め注視して行きたい。

JBIC はエクソソームを分離・分析するための新たな技術開発及び測定機器開発、エクソソームを利用したバイオマーカー探索、更に liquid biopsy 全般の新技术関連の調査・検討を行い、プロジェクト化に向けた企画立案を進める予定である。

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) 米国におけるバイオ分野の技術動向 1

- ・ 期間 平成 29 年 4 月 1 日～4 月 8 日
- ・ 訪問先 アメリカ・ワシントン、ニューヨーク
米国がん学会に参加し、米国での個別化医療及び Liquid Biopsy 等の研究開発状況について調査を行った。また、全米日本人医師会 Life Science Forum2017 にて日本でのバイオ関連分野の状況について講演するとともに、意見交換を行った。

(2) 米国におけるバイオ分野の技術動向 2

- ・ 期間 平成 29 年 6 月 15 日～6 月 22 日
- ・ 訪問先 アメリカ・サンディエゴ、ニューヨーク
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) 2017 に参加し、米国 Biotech 企業、デジタルヘルス、個別化医療等の状況について調査を行った。また、コーネル大学及びマウントサイナイ大学を訪問し、米国での Liquid Biopsy 等の研究開発状況についても調査を行った。

(3) 欧州におけるバイオ分野の技術動向 1

- ・ 期間 平成 29 年 11 月 6 日～11 月 15 日
- ・ 訪問先 ドイツ・ベルリン、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 2017 及び世界最大の医療機器・医療システムの展示会である Medica に参加し、EU の研究開発政策 Horizon 2020、innovative medicines initiative、及びバイオマーカー等に対する取組み状況について調査した。

(4) 欧州におけるバイオ分野の技術動向 2

- ・ 期間 平成 30 年 3 月 11 日～3 月 16 日
- ・ 訪問先 オランダ・アムステルダム
BIO-Europe Spring 2018 に参加し、がん免疫療法、薬剤耐性菌対策、及びオランダにおける iPS 細胞の創薬分野での活用等について調査した。

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勉強会を平成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。29年度は下記の研究会を開催した。

(1) 第24回「Liquid Biopsyへの取り組み（第3弾）」（平成29年11月29日）

最近では、循環がん細胞（CTC）の分離技術やシングル・セル解析技術、また血中循環腫瘍DNA（ctDNA）解析技術が急速に進歩し、liquid biopsyによる経時的ながん遺伝子変異や病態、薬剤治療効果のモニタリングが現実的になってきている。本研究会ではこのような観点から、ctDNA解析やCTCをテーマとし、九州大学病院別府病院 三森功士 教授、東京大学生産技術研究所 金秀炫 助教を講師に迎えて開催した。企業、関係機関等から39名の参加があった。

「がん転移再発の早期診断におけるctDNAの臨床的有用性について」

九州大学病院別府病院 外科 教授 三森 功士 氏

「マイクロ流体デバイスを用いたCTC解析プラットフォームの構築」

東京大学生産技術研究所 藤井研究室 助教 金 秀炫 氏

(2) 第25回「Liquid Biopsyへの取り組み（第4弾）」（平成30年2月27日）

エクソソームは、がん分野だけでなくアルツハイマー病など神経疾患、免疫分野、循環・血液疾患、老化等分野等幅広い分野で研究開発が行われており、疾患原因解明に係る基礎研究からバイオマーカー・診断薬開発等の応用研究まで、さまざまなステージで実施されていて、大きな注目を集めている。本研究会で、エクソソーム研究の最新状況をテーマとし、国立がん研究センター研究所 小坂展慶 特任研究員、吉岡祐亮 研究員、鹿児島大学大学院 原田陽一郎 特任准教授、北海道大学大学院 湯山耕平 特任准教授を講師として招き、研究内容だけでなく、技術的なディスカッションも行った。企業、関係機関等から48名の参加があった

「細胞外小胞顆粒エクソソームが織りなす光と影：新たな細胞間コミュニケーション因子による人体の恒常性維持と疾患への関わり」

国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 特任研究員 小坂 展慶 氏

「小さな粒子エクソソームが切り開く大きな可能性～臨床・産業応用への可能性と問題点～」

国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 研究員 吉岡 祐亮 氏

「細胞外小胞の不均一性の形成における膜ドメインの役割」

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 システム血栓制御学講座 特任准教授 原田 陽一郎 氏

「エクソソームを利用したアルツハイマー病予防・治療のための取り組み」

北海道大学大学院 先端生命科学研究院 生体機能化学研究室 特任准教授 湯山 耕平 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) ヒトタンパク質発現リソース (HuPEX) 及び Glis1

ヒトタンパク質発現リソース HuPEX (Human Proteome Expression Resource) 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、世界で類を見ない汎用的タンパク質発現基盤 (Gateway クローンライブラリー) である。

本リソースは各種の国家プロジェクトで活用されており、平成 29 年度は「福島医薬品関連産業支援拠点化事業」や、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」等で利用された。後者については再生医療や疾患に関わる遺伝子リソースを強化し、共同研究先である京都大学 iPS 細胞研究所、慶應義塾大学医学部などに提供するとともに、産業技術総合研究所で構築したプロテインアレイの機能更新にも貢献した。

Glis1 は NEDO「ヒト iPS 細胞等幹細胞産業応用基盤技術開発」にて、HuPEX を活用して京都大学 iPS 細胞研究所の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された、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 に関わる知財は iPS アcademia ジャパン株式会社にライセンス供与しており、平成 29 年度は国内 10 件、海外 11 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、製薬企業等から提供を受けたものも含めて約 28 万サンプルの世界最大級のライブラリーである。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 29 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。

(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

myPresto は、平成 14 年度から実施してきた「生体高分子立体構造情報解析」及び「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」の成果である。平成 29 年度は昨年度に引き続き、myPresto を広く活用してもらうため、各種学会、BioJapan 等の展示会に参加し、バイオインフォマティク関連企業及びベンチャーとの連携等を通じて普及活動を行った。また、より使い易く・より低コストでのサービスを可能とし、ユーザーの拡大を図るため、新 myPresto (myPresto5) のクラウド環境 (AMAZON、マイクロソフト Azure 等) での実行を目指し、マイクロソフト Azure での実証実験とダウンロードサイトの構築を行った。

4. 2. プロジェクト成果報告会

JBIC が平成 28 年度に実施した 6 つのプロジェクトの研究開発成果の報告会を 11 月 2 日にヒルトン東京お台場にて開催した。

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、10 件のポスター発表も合わせて実施した。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 150 名の参加があった。

(1) 口頭発表（発表順に記載）

- 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」
公立大学法人 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
センター長/教授 福島医薬品関連産業支援拠点化事業プロジェクトリーダー 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活用 ～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
主任分野長 プロジェクトリーダー 落谷 孝広
- ④ 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
「ゲノム医療」
東京大学先端科学技術センター 油谷 浩幸
- ⑤ 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
- ⑥ 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

(2) ポスター発表 (10 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 5 件
 - ・ 遺伝子強制発現細胞株
 - ・ タンパク質マイクロアレイを用いた血中抗体のプロファイリング
 - ・ 抗体評価
 - ・ がん細胞株パネルを用いた抗がん剤評価
 - ・ 高感度トラップベクターを用いたレポーター細胞の作製
- 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 IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発 4 件
 - ・ 創薬支援ソフトウェア myPresto の進展: Docking Score QSAR・膜タンパク質シミュレーション・専用 GUI
 - ・ A Genetic Approach to Deep Learning in Prediction of Molecular Properties (遺伝的プログラミングによる深層学習設計を用いた物性予測)
 - ・ ストレス刺激に対する MAPK p38 α の頑強かつ基質選択的なリン酸化機構の溶液 NMR 解析
 - ・ 動的構造解析による多剤耐性転写制御機構の解明

4. 3. 展示会等への出展

(1) BioJapan 2017 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リングイベントである BioJapan 2017 が再生医療 Japan 2017 とともに平成 29 年 10 月 11 日～13 日の 3 日間、パシフィコ横浜にて開催された。JBIC は BioJapan 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 33 ヶ国の参加があり、出展・パートナーリング参加企業数は 983 社、来場者数は 15,711 名と前回は上回り、過去最大規模であった。

出展ブースでは、JBIC が実施している福島プロジェクト、病理画像プロジェクト、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、天然化合物ライブラリー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。また、JBIC 会員企業 7 社の活動紹介も合わせて実施した。

(2) CPhI Japan 2017 (国際医薬品原料・中間体展) への出展

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る CPhI Japan 2017 が平成 29 年 4 月 19 日～21 日の 3 日間、東京ビックサイトで開催され、その展示会に出展した。海外から 26 の国と地域が出展し、出展企業数は 528 社、来場者数は約 19,000 名であった。出展ブースでは、JBIC が実施している福島プロジェクト、マイクロ RNA プロジェクトユーザーフォーラム等の活動内容の紹介を行い、研究成果の成果普及を図った。

第5章 平成29年度活動一覧

平成29年(2017年)	
4月	CPhI Japan 2017 出展(東京ビッグサイト)
6月	第18期 第1回理事会(ヒルトン東京お台場)
	第18期 定時総会(ヒルトン東京お台場)
10月	BioJapan 2017 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(ヒルトン東京お台場)
	第24回JBIC バイオ関連基盤技術研究会「Liquid Biopsy への取り組み(第3弾)」
平成30年(2018年)	
2月	第25回JBIC バイオ関連基盤技術研究会「Liquid Biopsy への取り組み(第4弾)」
3月	第18期 第2回理事会(ヒルトン東京お台場)
	「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」終了
	「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」終了
	「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」終了