

(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発)
「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」
基本計画

バイオテクノロジー・医療技術部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

①政策的な重要性

本研究開発は、個別化医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として開始した。更に、新たに策定された『日本再興戦略』（平成 25 年 6 月）で示された 3 つのアクションプランの一つ『戦略市場創造プラン』の目標である「国民の健康寿命の延伸」を実現するための施策として位置づけられている。

現在の医薬品開発においては、副作用が少なく効果的な薬の開発のため、ゲノム情報を活用した創薬研究が主流となってきている。創薬における研究開発費が 1 物質当たり 500 億円を超え増加の一途をたどる一方で、新薬上市件数は低下するという世界的傾向の中、創薬研究の効率を上げ、研究開発リスクを低減させることが喫緊の課題となっている。医薬産業政策研究所「製薬産業の将来像」によれば、創薬プロセスにおけるボトルネックの一つとして、標的分子候補と疾病の関係を推定し新薬の目標を確定する「ターゲットバリデーション」が挙げられており、画期的な新薬を生み出すためには、基礎研究の進展に伴う新しい知見を取り込み、新規メカニズムに基づく創薬標的分子を同定していくことが重要である。

②我が国の状況

近年のギガシーケンサー及び高精度質量分析装置等の解析技術の急速な進展により、後天的ゲノム修飾が疾患等の原因として重要な因子であることが相次いで明らかになり、研究者の注目を集めている。後天的ゲノム修飾は、癌や、アルツハイマー病等の精神疾患、生活習慣等の後天的疾患の原因として重要な因子であるとともに、ヒトの病気、老化、発生、分化、成長に大きな役割を果たしていることが判明し始めており、その解析と制御が、新しい創薬標的の創出や新しい作用機序を持つ治療薬等の開発に資すると期待されている。技術戦略マップ 2009（平成 21 年 4 月経済産業省策定）においても、後天的ゲノム修飾の解析は、波及効果が高く、「画期的な医薬品の開発」、「医薬品開発の効率化」に資する重要技術として位置づけられている。また、2009 年に政府が閣議決定した「新成長戦略」を受け、総合科学技術会議が 2010 年に打ち出した「科学・技術重点施策アクションプラン」において、「ライフイノベーション」の重点的取組項目「がんの早期診断・治療技術の研究開発」の中の施策として、「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」が取

り上げられている。更に、「医療イノベーション5か年戦略」(2012年6月医療イノベーション会議策定)においても、「その他個別化医療実現に向けた研究の推進」として位置づけられている。

しかし、後天的ゲノム修飾の解析等の技術開発は世界最先端の分野であり、後天的ゲノム情報と疾患との関連はいまだに一部を除いては解明されておらず、解明に必要となる臨床情報の付随した検体の入手も困難である。また研究を開始するためには、高精度な解析技術や情報処理技術等、後天的ゲノム解析のための先進的技術導入や専門的人材の育成等に莫大な時間と投資が必要であり、民間企業等が独自に研究を進めるのはリスクが高い。

③世界の取組状況

米国では、NIH(国立衛生研究所)のロードマップの一つに位置づけ、2008年より7年間で総額2億ドルを超えるプロジェクトを開始しており、欧州でも第6次研究枠組み計画(FP6)に引き続き、2010年度より第7次枠組み計画(FP7)の中で後天的ゲノム修飾研究を展開している。我が国においても、既に大学・研究機関を中心に世界に先駆けて後天的ゲノム修飾研究に着手していたが、基礎研究成果を実用化に展開するためには、更に基礎・臨床・産業が一体となって創薬研究基盤を構築する必要がある。

④本事業のねらい

本事業では、疾患の原因となる後天的ゲノム修飾の効果的・効率的解析手法の開発を行い、後天的ゲノム修飾を高感度で検出するシステムを構築するとともに、複数種類の癌との関連づけを行うための基盤技術を世界に先駆けて開発する。更に、後天的ゲノム修飾に起因する複数種類の癌に対し、後天的ゲノム修飾を制御する分子等を用いた探索的実証研究を通じて、基盤技術としての有用性を検証する。

これにより、プロジェクト期間中に最先端の技術を、学から民へと移転をするとともに、創薬ターゲットとなりうる後天的ゲノム修飾が解析されれば、企業による医薬品開発が加速され、20数年後には、1製品あたり1000億を超えるブロックバスターと呼ばれる医薬品の導出も期待される。更に将来、個人の後天的ゲノム情報に基づいて疾患の個体差や進行度に応じた標的治療薬による質と費用対効果の高い治療が実現されれば、国民の健康の維持・増進や創薬産業等のイノベーション、医療財政の負担軽減、我が国の国際競争力の強化に大きく寄与することが期待できる。

(2) 研究開発の目標

①過去の取組とその評価

NEDOでは、平成19年度に「エピジェネティクスに関する研究動向及び産業応用への課題に関する調査」を実施した。20名を超える国内のエピジェネティクス関連の専門家、有識者の講演及び調査結果をまとめ、以下の課題に対する国家的支援が必要との結論を得た。

- 1) 個別がんでのエピジェネティック異常を解明することに基づいて、がんのリスク、存在、性質の診断技術を開発し、がんを対象としたエピジェネティクス創薬に向けたターゲット探索に取り組む。
- 2) がん以外の後天性疾患(免疫系疾患、神経系疾患、糖尿病等の生活習慣病)へのエピジェネ

ティック異常の関与の有無を解明する。

3) クローン、iPS 細胞、ES 細胞、再生臓器等における細胞の評価・タイピング・プロファイリングにエピジェネティクスを応用する研究開発を推進する。

4) エピジェネティクス分野での研究を進める上での技術・ツールの開発を促進し、診断目的の高感度・高精度検出装置の開発に取り組む。

②本事業の目標

【最終目標（平成 26 年度末）】

後天的ゲノム修飾を現状の 100 倍程度の高感度高精度で解析する技術及び解析データの標準的情報処理技術を確立する。

これらの解析技術も活用し、ヒト臨床サンプルを対象として、後天的ゲノム修飾と疾患を関連づける創薬・診断標的候補分子を選定する。

候補分子を制御する因子を用いて創薬・診断標的としての妥当性を検証することにより、本事業で開発した後天的ゲノム修飾解析基盤技術の有用性を実証する。

【中間目標（平成 24 年度末）】

後天的ゲノム修飾を現状の 10 倍程度の高感度高精度で解析する技術及び解析データの情報処理技術を開発する。

これらの解析技術も活用し、ヒト臨床サンプルを対象として、後天的ゲノム修飾と疾患を関連づける候補分子を探索する。

候補分子を制御する因子を用いてその妥当性を検証することにより、本事業で開発した後天的ゲノム修飾解析基盤技術の有用性を確認する。

③本事業以外に必要とされる取組

研究対象として不可欠なヒト臨床サンプルを効率的に収集し、取り扱うための仕組み作りや規定の整備が必要である。

また、後天的ゲノム修飾は各個人で異なることから、将来的には後天的ゲノム情報を個人情報として取り扱う必要がある。個別化医療の実現に向けた個人情報取扱い規定の整備等が必要である。

④全体としてのアウトカム目標

後天的ゲノム修飾を指標とする個別化診断・医薬品開発の技術基盤として広く普及することにより、予防的な診断・治療体系を構築する。

(3) 研究開発内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

本研究開発は、実用化まで長期間を要するハイリスクな「基盤的技術」に対して、産学官の複数事業者が互いのノウハウ等を持ちより協調して実施する事業であり、委託事業として実施する。

① 後天的ゲノム修飾解析技術開発

② 後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発

③ 探索的実証研究

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO」という）が、単独ないし複数の、原則、本邦の企業、大学等の研究機関（原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点から国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。）から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を構築し、委託して実施する。

なお、各実施者の研究開発能力を最大限に活用し、効率的かつ効果的に研究開発を推進する観点から、NEDO が選定したプロジェクトリーダー東京大学先端科学技術研究センター 教授 油谷浩幸氏の下で、各実施者がそれぞれの研究テーマについて研究開発を実施する。

(2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有する NEDO は、経済産業省及び研究開発実施者と密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて設置される技術検討会等における外部有識者の意見を運営管理に反映させるほか、四半期に一回程度、プロジェクトリーダー等を通じたプロジェクトの進捗に関する報告、年 2 回開催する運営委員会、自己評価報告書等を通じて進捗状況を管理するとともに、必要に応じて事業の見直しを行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成 22 年度から平成 26 年度までの 5 年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 24 年度、事後評価を平成 27 年度に実施する。また、中間評価結果を踏まえ、必要に応じ、プロジェクトの加速・縮小・中止等見直しを迅速に行う。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しするなど、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

(1) 研究成果の取扱い

① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、創薬診断分野への活用に向け、NEDO、実施者とも普及に努めるものとする。

- a) 後天的ゲノム修飾の高感度解析技術
- b) 後天的ゲノム修飾情報解析技術
- c) 後天的ゲノム修飾と疾患を関連づける情報基盤
- d) 後天的ゲノム修飾と疾患を関連づける創薬・診断標的分子情報
- e) 後天的ゲノム修飾の定量的解析技術
- f) 探索的実証研究により妥当性が検証された後天的ゲノム修飾制御因子情報

②知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備事業又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータ提供、標準案の提案等を積極的に行う。

③知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第 25 条の規定等に基づき、原則として、全て受託先に帰属させることとする。

④成果の産業化

- a) 受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取組のあり方や、研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを念頭に置き研究開発を行うとともに、研究開発の進捗等を考慮し、これらの取組のあり方とビジネスモデルについて、必要な見直しを行う。
- b) 受託者は、上記 a) で立案した取組とビジネスモデルを、本研究開発終了後実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3) 根拠法

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 15 条第 1 項第 2 号に基づき実施する。

(4) 関連指針の厳守

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等、関

連指針を厳守する。また、本研究開発成果の事業化においては、「産業経済分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」等を厳守する。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成 22 年 3 月、制定。
- (2) 平成 25 年 2 月、改訂。後天的ゲノム修飾に係る研究を取り巻く現状を踏まえ、1. (1) 研究開発の目的部分に加筆修正。
- (3) 平成 26 年 2 月、健康・医療戦略推進本部が設置され、各省連携により、医療分野の研究開発を政府一体で推進することになったことを踏まえた改訂。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目①「後天的ゲノム修飾解析技術開発」

1. 研究開発の必要性

後天的ゲノム制御に関わる DNA メチル化、ヒストン修飾等を解析する基本技術は既に開発されているが、現在の技術の感度や精度、解析標的に対する特異性、有意な情報のみを取得する選択性等にはまだ課題が多い。特に現状では、ヒストン修飾等後天的ゲノム修飾を解析するための有用な解析用抗体は数少ない。また、解析対象となるサンプルを大量に収集する必要があり、かつサンプル中の不要な部分を除去する技術も不十分であるため、解析精度の向上が必須である。

これらの課題を解決するため、後天的ゲノム解析の高感度かつ網羅的な解析技術を開発する必要がある。また、多数の後天的ゲノム修飾因子の系統的なマッピングや網羅的解析を実現するためには、最新の高精度高感度解析手法や機器を組み合わせ、新たな解析基盤技術の開発とともに、後天的ゲノム修飾の解析により得られる膨大な情報に対し、IT 技術等を活用した新たな標準的情報解析基盤技術の開発が必須である。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 後天的ゲノム制御に関わるヒストン修飾等についての高感度かつ網羅的な解析技術の開発

ヒストン修飾解析等に必要となる多種類の解析用抗体からなる抗体パネルを作成し、後天的疾患に由来する複数種類の癌のヒト臨床サンプル及び代表的なヒト正常細胞を対象として、多種類のヒストン修飾や修飾因子を系統的にマッピングする技術を開発する。また、質量分析法等を用いて、後天的ヒストン修飾の組合せコード（アセチル化、リン酸化、メチル化修飾の組合せを判定）を測定するための解析基盤技術を構築するとともに、解析に必要な検体の微量化を実現する高感度解析技術を開発する。

(2) 後天的ゲノム修飾解析技術の情報解析基盤技術の開発

後天的疾患を有する臓器等の後天的ゲノム修飾を解析して得られる膨大な情報と既存の生命情報データを統合し、取得データから必要な情報を効率的に抽出し可視化する、IT 技術等を活用した新たな標準的情報処理技術を開発する。

3. 達成目標

【最終目標（平成 26 年度末）】

後天的ゲノム修飾の組合せコードを測定し系統的にマッピングするため、新たなヒストン修飾解析用抗体、ヒストン修飾酵素用抗体からなる抗体パネルを作成するとともに、質量分析法等を活用して、現在の 100 倍程度の高感度解析技術を開発し、微量検体での解析法を確立する。また、後天的ゲノム修飾解析データから有用な情報を効率的に選抜する、新たな標準的情報処理技術を確立する。

【中間目標（平成 24 年度末）】

後天的ゲノム修飾の組み合わせを解析するため、新たなヒストン修飾解析用抗体、ヒストン修飾酵素用抗体を作成するとともに、質量分析法等を用いて、現在の 10 倍程度高感度で解析できる技術を開発する。また、後天的ゲノム修飾解析データから有用な情報を効率よく選抜し、可視化するための手法を開発する。

研究開発項目②「後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発」

1. 研究開発の必要性

後天的ゲノム修飾は、癌や、アルツハイマー病等の精神疾患、生活習慣病等の後天的疾患の原因として重要な因子であるとともに、ヒトの病気、老化、発生、分化、成長に大きな役割を果たしていることが判明し始めており、その解析と制御が、新しい創薬標的の探索や新しい作用機序を持つ治療薬等の開発に資すると期待されている。新規医薬品開発はメカニズムベース（分子標的創薬）に変化し、標的同定が創薬の成否を握るため、ヒストンメチル化、脱メチル化をはじめとする後天的修飾情報を制御する数百に及ぶ修飾因子群は、有望な創薬標的となりうる。また、後天的ゲノム修飾を原因とする疾患を予防あるいは発見するためには、後天的ゲノム修飾を標的とした新たな診断法の開発も必要である。しかし、後天的ゲノム修飾の解析等の技術開発は世界最先端の分野であり、後天的ゲノム情報と疾患との関連はいまだに一部を除いては解明されていない。

これらの課題を解決するため、解析対象となる複数種類の癌のヒト臨床サンプルを効率的に収集し、研究開発項目①で開発される後天的ゲノム修飾解析基盤技術も活用して、疾患発症に関わる後天的ゲノム修飾異常を引き起こす原因分子等を探索することにより、後天的ゲノム修飾異常と疾患とを関連づけ、新たな創薬・診断の標的候補分子を同定する必要がある。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術の開発

どのような後天的ゲノム修飾の変化によってどのような後天的疾患が発生するか、疾患と後天的ゲノム修飾の関連づけを行う。解析対象となる複数種類の癌のヒト臨床サンプルを効率的に収集し、研究開発項目①で開発される後天的ゲノム修飾解析基盤技術も活用して、後天的ゲノム修飾の組合せの解析等により得られる情報基盤を用いて疾患と正常の比較分析を行うことにより、疾患発症に関わる後天的ゲノム修飾異常を引き起こす原因因子等を探索するとともに、新たな創薬・診断の標的候補分子を同定する。

3. 達成目標

【最終目標（平成 26 年度末）】

後天的ゲノム修飾と複数種類の癌とを関連づける後天的ゲノム修飾異常を同定するため、5 種類程度の癌について解析を行い、疾患発症に関わる後天的ゲノム修飾異常を引き起こす原因因子等を同定するとともに、15 個程度の創薬・診断標的候補分子を選定する。

【中間目標（平成 24 年度末）】

後天的ゲノム修飾と複数種類の癌とを関連づけるため、3 種類程度の癌について解析を行い、疾患発症に関わる後天的ゲノム修飾異常を引き起こす原因因子等を探索するとともに、5 個程度の創薬・診断標的候補分子を探索する。

研究開発項目③「探索的実証研究」

1. 研究開発の必要性

後天的ゲノムを標的とする医薬品は、抗癌剤領域において、従来難治性だった骨髄異形成症候群に対する DNA メチル化酵素阻害薬 (Decitabine)、皮膚の T 細胞性リンパ腫に対するヒストン脱アセチル化 (HDAC) 酵素 (Vorinostat) 等が知られるが、近年解明された各種の後天的ゲノム修飾を標的とした薬剤は存在しない。既存の医薬品は一部の癌に有効であるものの特異性が低く、それに代わる特異性の高いヒストンメチル化および脱メチル化酵素阻害剤の開発が必要である。癌のみならず、アルツハイマー病等の精神疾患、生活習慣病等の後天的疾患と関連する後天的ゲノム修飾を標的とする医薬品や診断法を効率的に開発するためには、多数の試験サンプルに適応可能な、後天的ゲノム修飾の高感度かつ高精度な定量的測定法の開発が必須である。

この課題を解決するため、研究開発項目①で開発される後天的ゲノム修飾解析基盤技術をベースとして高感度なハイスループットアッセイ法を構築し、新たに発見された後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける標的候補分子に対して、これらの標的候補分子の後天的ゲノム修飾を制御する因子を複数個程度選定し、創薬・診断の指標としての妥当性を検証する必要がある。本事業で開発された後天的ゲノム修飾解析基盤技術が有用であることが証明されれば、その産業応用である創薬・診断を目的とした新規医薬品や試薬類の製品開発の加速が期待される。創薬においては、疾患における後天的修飾 (DNA メチル化、ヒストン修飾) 異常の解析から見出される標的に対して、**first-in-class** となる画期的新薬開発も期待される。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 後天的ゲノム修飾を再現性よく定量的に解析するハイスループットアッセイ技術の開発

研究開発項目①で開発される後天的ゲノム修飾解析基盤技術をベースとして、標的分子に対する後天的ゲノム修飾を再現性よく定量的に解析する手法を開発するとともに、多数の試験サンプルに対して適応可能な、高感度かつ高精度なハイスループットアッセイ法を構築する。

(2) 探索的実証研究

In silico 化合物スクリーニング等の IT 技術とともに天然化合物ライブラリ等も活用して、後天的ゲノム修飾と複数種類の癌とを関連づける複数の創薬・診断の標的候補分子に対し、これらの標的候補分子の後天的ゲノム修飾を制御する因子を高感度かつ高精度な定量的アッセイ法を用いて複数個程度同定し、モデル生物等による検証も通じて標的としての妥当性を検証することによって、本事業で開発した後天的ゲノム修飾に着目した創薬基盤技術の有用性を実証する。

3. 達成目標

【最終目標 (平成 26 年度末)】

研究開発項目②で選定した 15 個程度の創薬・診断標的候補分子に対する高感度なハイスループットアッセイ法を構築し、そのうち 5 種類の標的候補分子について創薬・診断の指標としての妥当性を実証することにより、本事業で開発した後天的ゲノム修飾解析基盤技術の有用性を実証する。

【中間目標 (平成 24 年度末)】

研究開発項目②で探索した 5 個程度の創薬・診断標的候補分子に対するハイスループットアッセイ法を構築し、そのうち 2 種類の標的候補分子について創薬・診断の指標としての妥当性を実証することにより、本事業で開発した後天的ゲノム修飾解析基盤技術の有用性を確認する。

以上