

- I. 産総研・JBA グループ (産業技術総合研究所、バイオインダストリー協会、癌研究会、協和発酵キリン、カネボウ化粧品、東京大学、京都大学、山口大学)
II. アステラス製薬
III. エーザイ、岡山大学

I. 産総研・JBA グループ

1. 産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 (臨海)

論文

1. Hakamada, K.1, Fujita, S.1, Miyake, J. (2009) In silico synchronization: a novel method for synchronization of mammalian cells without any exogenous stressors. *J. Biosci. Bioeng.*, In press. 1Equal contribution (IF: 1.702)
2. Iwamoto M., Taki, T., Fujita, S. (2009) Selection of the biotin protein ligase by phage display using a combination of in vitro selection with in vivo enzyme activity. *J. Biosci. Bioeng.*, 107, 230-234. (IF: 1.702)
3. Yamada, S., Hakamada, K., Munakata, T., Takano, K., Fujita, S.*, Miyake, M*, Miyake, J. (2009) The system for analyzing the event timing profile of each single-cell by using the model of neurite maturation of PC12D cells. *Biosens. Bioelectron.*, 24, 1493-1497. *Corresponding Author (IF: 5.143)
4. Onuki-Nagasaki, R.1, Nagasaki, A.1, Hakamada, K., Uyeda, Q., P., T., Fujita, S.*, Miyake, M., Miyake, J. (2008) On-chip screening method for cell-migration genes based on a transfection microarray. *Lab Chip*, 8, 1502-1506. 1Equal contribution, *Corresponding Author (IF: 6.478)
5. Yamada, S., Nomura, T., Takano, K., Fujita, S., Miyake, M*, Miyake, J. (2008) Expression of a chimeric CSF1R-LTK mediates ligand-dependent neurite outgrowth. *Neuroreport.*, 19, 1733-1738. *Corresponding Author (IF: 1.904)
6. Yamada, S., Uchimura, E., Ueda, T., Nomura, T., Fujita, S., Matsumoto, K., Funeriu, D. P., Miyake, M*, Miyake, J. (2007) Identification of twinfilin-2 as a factor involved in neurite outgrowth by RNAi-based screen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 363, 926-930. *Corresponding Author (IF: 2.648)
7. Fujita, S., Ota, E., Sasaki, C., Takano, K., Miyake, M.*, Miyake, J. (2007) Highly efficient reverse transfection with siRNA in multiple wells of microtiter plates. *J. Biosci. Bioeng.*, 104, 329-333. *Corresponding Author (IF: 1.702)
8. Uchimura, E., Yamada, S., Nomura, T., Matsumoto, K., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. (2007) Reverse transfection using antibodies against cell surface antigen in mammalian adherent cell lines. *J. Biosci. Bioeng.*, 104, 152-155. *Corresponding Author (IF: 1.702)
9. Yamada, S., Nomura, T., Uebersax, L., Matsumoto, K., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. (2007) Retinoic acid induces functional c-Ret tyrosine kinase in human neuroblastoma. *Neuroreport*, 18, 359-363. *Corresponding Author (IF: 1.904)
10. Uchimura, E., Yamada, S., Uebersax, L., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. (2007) A Method for Reverse Transfection Using Gold Colloid as a Nano-Scaffold. *J. Biosci. Bioeng.*, 103, 101-103. *Corresponding Author (IF: 1.702)
11. Yamada, S., Uchimura, E., Ueda, T., Iguchi, F., Akiyama, Y., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. (2006) Area based Analyzing Technique at Cell Array Experiment using Neuronal Cell Line. *NanoBiotech.*, 2, 95-100. *Corresponding Author (IF: -)

12. Ago, H., Uchimura, E., Saito, T., Ohshima, S., Ishigami, N., Tsuji, M., Yumura, M., Miyake, M. (2006) Mechanical immobilization of HeLa cells on aligned carbon nanotube array. *Materials Lett.* 60, 3851-3854.
13. Onuki-Nagasaki, R., Nagasaki, A., Hakamada, K., Uyeda, Q., P., T., Fujita, S.*, Miyake, M., Miyake, J. (2009) On-chip screening method for cell-migration genes based on a transfection microarray. *Method in Mol Biol*, Submitted, *Corresponding Author
14. Fujita, S., Takano, K., Ota, E., Yoshikawa, T., Sasaki, C., Sano, T., Miyake, M.*, Miyake, J. (2009) High throughput screening with siRNA; RNA Interference: From Biology to Clinical Application. *Method in Mol Biol.*, Min, W-P. eds. Humana Press, In press. *Corresponding Author
15. 長崎晃、長崎玲子、藤田聡史、上田太郎 (2009) 細胞運動関連遺伝子群のゲノムワイドスクリーニング法の開発、*生化学*、81 (5), 381-386 (IF:0.035)
16. Uchimura, E., Yamada, S., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. (2009) Reverse Transfection Using Gold Nanoparticles; Micro and nano technologies in bioanalysis; *Methods and protocols. Method in Mol Biol.*, Lee, J. W. and Foote, R. S. eds. Humana Press, 544, 609-616 *Corresponding Author
17. Miyake, M., Yoshikawa, T., Fujita, S. (2009) Transfection microarray for drug discovery, *Molecular Systems Biology*, 5, 444-449 (IF:4121)
18. 吉川智啓、三宅正人、藤田芳司 (2008) 創薬ターゲットとしてのプロテインキナーゼの網羅的解析、*実験医学増刊号 Vol.126*
19. 三宅淳、藤田聡史、三宅正人 (2007) トランスフェクションマイクロアレイと遺伝子ネットワーク解析技術、*機能材料*、27 (5), 45-52.
20. 佐藤孝明、三宅正人 (2007) 細胞・組織を用いたセンシング、*バイオセンサ・ケミカルセンサ事典、テクノシステム*
21. Fujita, S., Yamada, S., Hakamada, K., Miyake, M.*, Miyake, J. (2006) Development of Transfection Microarray and its Application. *Proceeding of UT Symposium on Nanobio Integration*, 1, 297-298.
22. 藤田聡史、三宅正人 (2006) セルアレイとその応用、*電気化学会誌*、74 (11), 899-904.
23. 三宅正人 (2006) リバーストランスフェクション、*遺伝子医学*、5, 135-140

学会発表

1. 三宅正人、遺伝子導入技術を基盤とした創薬支援事業の推進、「創薬研究支援ツールの高度化推進」発表交流会、大阪府大阪市、2009.12.18、(招待講演・口頭発表)
2. Fujita, S., Takano, K., Toyoda, C., Mika, N., Miyake, M., Screening and Identify of the siRNAs for Sensitizing TRAIL-Resistant HeLa Cells, *Asia Pacific Biochemical Engineering Conference (APBioChEC'09)*, Kobe, Hyogo, Japan, 2009. 11. 24-28, (Oral)
3. 佐野卓磨、固相トランスフェクションにおける抗インテグリン抗体の効果、*日本生物工学会セルプロセッシング計測評価研究部会第1回若手研究シンポジウム*、兵庫県神戸市、2009.11.26、(口頭発表)
4. 藤田聡史、High-Content Analysis の新展開、細胞運動評価チップを用いた細胞運動に関わる遺伝子のスクリーニング、*横河電機他5社共催セミナー*、東京都墨田区、2009.10.16、(招待講演)
5. 藤田聡史、高野幸太、樋田智都子、袴田和巳、三宅正人、三宅淳、一細胞時系列計測による TRAIL 耐性 HeLa 細胞の感受化に関わる siRNA の評価、*第61回日本生物工学会*、名古屋市千種区、2009.9.23-25、(口頭発表)
6. 高野幸太、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、TRAIL によるアポトーシスモデルを用いた HeLa 細胞の形質評価、*第61回日本生物工学会*、名古屋市千種区、2009.9.23-25、(口頭発表)
7. 三宅正人、関口さくら、藤田聡史、袴田和巳、三宅淳、培養条件の詳細制御による大規模遺伝子スクリーニング系の検討、*第61回日本生物工学会*、名古屋市、2009.9.23-25、(口頭発表)

8. 長崎（大貫）玲子、栗木直美、袴田和巳、長崎晃、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、細胞運動評価チップを用いた細胞運動に関わるキノームの解析、第 61 回日本生物工学会、名古屋市千種区、2009.9.23-25、(口頭発表)
9. 藤田聡史、固相トランスフェクション技術を用いた細胞時系列解析への展開、大阪府立大学 21 世紀科学研究所「ライブセルイメージング研究所」主催セミナー、大阪府堺市、2009.4.30、(招待講演)
10. Fujita, S., Transfection Microarray and its application for HTS, Burnham Institute for Medical Research, La Jolla, CA, USA, 2008. 12. 19 (Invited presentation)
11. 藤田聡史、山田茂、長崎玲子、袴田和巳、三宅正人、三宅淳、固相トランスフェクション技術を用いた細胞の表現型解析、BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会)、兵庫県神戸市、2008.12.9-12
12. 大貫（長崎）玲子、栗城直美、袴田和巳、長崎晃、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、細胞チップを用いた細胞運動関連遺伝子群の網羅的探索、BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会)、兵庫県神戸市、2008.12.9-12、(ポスター発表)
13. 袴田和巳、藤田聡史、三宅淳、一細胞時系列解析を用いた細胞ダイナミクス解析手法の開発、第 46 回日本生物物理学会、福岡県福岡市、2008.12.3-5、(ポスター発表)
14. Hakamada, K., Fujita, S., Miyake, J., In silico synchronization: novel synchronization method without any stresses, 4th EMBO Conference: From Functional Genomics to Systems Biology, EMBL Heidelberg, Germany, 2008.11.15-18, (Poster)
15. Yoshida, H., Yamazaki, K., Takahashi, Y., Fujita, S., Miyake, J., Sugiyama, Y., Functional screening for genes related to cellular UV sensitivity using RNAi-based cell arrays, 25th IFSCC conference, Barcelona, Spain, 2008.10.6-9, (Poster)
16. 藤田聡史、山田茂、長崎玲子、袴田和巳、三宅正人、三宅淳、固相トランスフェクション法を用いた細胞内分子ネットワーク解析、第 60 回日本生物工学会、宮城県仙台市、2008.8.27-29、(口頭発表)
17. 三宅正人、システムバイオロジー時代の細胞システム解析技術、第 60 回日本生物工学会、宮城県仙台市、2008.8.27-29、(招待講演・口頭発表)
18. 袴田和巳、藤田聡史、長棟輝行、三宅淳、一細胞時系列解析による細胞の動的挙動の解析、第 60 回日本生物工学会、宮城県仙台市、2008.8.27-29、(口頭発表)
19. Fujita, S., Onuki-Nagasaki, R., Yamada, S., Hakamada, K., Miyake, M., Miyake, J., The development of phenotypic screening method for cancer specific apoptosis and cancer cell migration based on transfection microarray (TMA), Second JCA-AACR Special Joint Conference; The Latest Advances in Breast Cancer Research From Basic Science to Therapeutics, Awaji Island, Hyogo, Japan, 2008. 7. 14-16, (Poster)
20. 藤田聡史、トランスフェクションマイクロアレイ技術をベースとした遺伝子機能解析への展開、日本サイトメトリー学会、東京都港区、2008. 6. 29、(招待講演・口頭発表)
21. 三宅正人、トランスフェクションマイクロアレイ技術と応用、第 49 回日本臨床細胞学会シンポジウム、東京都品川区、2008. 6. 7、(招待講演・口頭発表)
22. Takahashi, Y., Yoshida, H., Yamazaki, K., Fujita, S., Miyake, J., Moriwaki, S., Sugiyama, Y. Exploration of double strand DNA break repair gene associated with UV response using reverse transfection of siRNAs from solid surface, Cellular Responses to DNA Damage 2008 Conference, Boston, MA, USA, 2008. 5. 29, (Poster)
23. Fujita, S., In vivo selection of biotin protein ligase using novel phage display method, Biosensors 2008, Shanghai, China, 2008. 5. 14-16, (Poster)
24. Yamada, S., Hakamada, K., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J., Development of neuronal cell array for

- gene and chemical profiling, Biosensors 2008, Shanghai, China, 2008. 5. 14-16, (Poster) *Presenter
25. Hakamada, K., Fujita, S., Miyake, J., In silico synchronization: novel synchronization method without any stresses, Biosensors 2008, Shanghai, China, 2008. 5. 14-16, (Poster)
 26. Yoshida, H., Yamazaki, K., Takahashi, Y., Fujita, S., Miyake, J., Moriwaki, S., Sugiyama, Y., High-throughput screening for gene function related to UV response using reverse transfection of siRNAs from solid surface, The International Investigative Dermatology 2008, Kyoto, Japan, 2008.5. 14-17, (Poster)
 27. 袴田和巳、藤田聡史、三宅淳、一細胞時系列を用いた細胞状態把握、日本化学会第 88 回春季年会、神奈川県横浜市、2008.3.26-30、(口頭発表)
 28. 三宅正人、トランスフェクションマイクロアレイ技術と創薬への展開：バイオベンチャー創出の一例として、茨城大学第 5 回遺伝子実験施設公開シンポジウム、茨城県つくば市、2008. 3. 18、(招待講演・口頭発表)
 29. 藤田聡史、TFA(Transfection Array)の開発とその応用、山口大学医学部、山口県宇部市、2008.3.7、(招待講演)
 30. 三宅正人、動物(ヒト)細胞への固相系遺伝子導入技術とその応用、平成 19 年度第 2 回東工大バイオ計測研究会、神奈川県横浜市、2008. 3.6、(招待講演・口頭発表)
 31. 藤田聡史、三宅正人、三宅淳、固相トランスフェクション法を用いた遺伝子機能解析ツールの開発と応用、ライフサイエンス分野融合会議ライフサイエンス部会・バイオテクノロジー分科会 合同研究発表会「健康サービス産業の創出に向けて」、ライフサイエンス分野融合会議、茨城県つくば市、2008.1.31-2.1、(ポスター)
 32. 三宅正人、細胞解析技術と創薬への展開、第 5 回ライフサーベイヤーシンポジウム、愛知県名古屋市、2008.1.31、(招待講演・口頭発表)
 33. Fujita, S., Miyake, M., Miyake, J., High efficient reverse transfection from solid surface and its applications, AIST (Japan)- DBT (India) Workshop & International AIST Symposium on Understanding and Manipulating Stress, Aging and Cancer, AIST & DBT, Tsukuba, Japan, 2008. 1. 22, (Poster)
 34. Fujita, S., Development of transfection microarray and its applications for identification of gene functions, 理化学研究所主催セミナー、神奈川県川崎市、2007.12.26、(招待講演)
 35. 袴田和巳、藤田聡史、三宅淳、一細胞時系列を用いた in silico 細胞周期同調法の開発、第 45 回生物物理学会年会、神奈川県横浜市、2007.12.21-23、(口頭発表)
 36. 藤田聡史、袴田和巳、山田茂、長崎玲子、三宅正人、三宅淳、固相トランスフェクション法を用いた遺伝子機能解析ツールの開発と応用、第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2007)、神奈川県横浜市、2007.12.11-15、(口頭発表 & ポスター)
 37. 大貫(長崎)玲子、長崎晃、藤田聡史、袴田和巳、三宅正人、三宅淳、トランスフェクションアレイ技術を用いた細胞運動性評価チップの開発、第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2007)、神奈川県横浜市、2007.12.11-15、(口頭発表)
 38. Fujita, S., Ota, M., Miyake, M., Miyake, J., Highly Efficient Reverse Transfection with siRNA in Multiple Wells of Microtiter Plates, ASCB 2007 47th Annual Meeting, Washington DC, USA, 2007.12.1-5, (Poster)
 39. Yamada, S., Fujita, S., Miyake, M., Miyake, J., Retinoic Acid induces Functional c-Ret Tyrosine Kinase in Human, ASCB 2007 47th Annual Meeting, Washington, DC, USA, 2007. 12. 1-5, (Poster)
 40. 齊藤総一郎、藤田聡史、三宅淳、平野隆、BAC array CGH 法を用いた乳がん細胞株の解析、第 66 回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市、2007.10.3-5、(ポスター発表)
 41. 藤田聡史、太田英史、佐々木智恵、高野幸太、三宅正人、三宅淳、siRNA のリバーストランスフェクション技術の開発、第 59 回日本生物工学会、東広島市、2007.9.25-27、(口頭発表)
 42. 袴田和巳、木原隆典、徳元康人、藤田聡史、長棟輝行、三宅淳、細胞状態規定のための一細

- 胞時系列解析、第 59 回日本生物工学会、広島県東広島市、2007.9.25-27、(口頭発表)
43. 三宅正人、セルインフォマティクスと創薬への展開、関西バイオの未来を考えるワークショップ、大阪府大阪市、2007.7.13、(招待講演・口頭発表)
 44. 三宅正人、セ化合物プロファイリングに応用できるトランスフェクションマイクロアレイ、日本化学工学会展望講演会、茨城県つくば市、2007.7.13、(招待講演・口頭発表)
 45. 藤田聡史、ヒト遺伝子機能解析ツールの開発とその応用、「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発/細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」ワークショップ「ターゲット遺伝子探索の新技术 — 遺伝子の森から創薬を見る —」、東京都千代田区、2007.5.31、(招待講演・口頭発表)
 46. 袴田和巳、藤田聡史、三宅淳、時系列一細胞解析技術を用いた細胞周期と遺伝子発現の相関解析、「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 / 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」ワークショップ「ターゲット遺伝子探索の新技术 — 遺伝子の森から創薬を見る —」、東京都千代田区、2007.5.31、(ポスター発表)
 47. 山田茂、内村英一郎、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、マイクロアレイトランスフェクションにおける細胞表面層蛋白の抗体の影響、「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 / 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」ワークショップ「ターゲット遺伝子探索の新技术 — 遺伝子の森から創薬を見る —」、東京都千代田区、2007.5.31、(ポスター発表)
 48. 大貫(長崎)玲子、長崎晃、藤田聡史、太田英史、高野幸太、三宅正人、三宅淳、トランスフェクションアレイを用いた標的探索法、「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 / 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」ワークショップ「ターゲット遺伝子探索の新技术 — 遺伝子の森から創薬を見る —」、東京都千代田区、2007.5.31、(ポスター発表)
 49. 藤田聡史、トランスフェクションマイクロアレイの開発と細胞解析への応用、大阪府立大学 21 世紀科学研究所「ライブセルイメージング研究所」主催セミナー、大阪府堺市、2007.5.22、(招待講演)
 50. 藤田聡史、袴田和巳、三宅正人、三宅淳、トランスフェクションマイクロアレイの開発と創薬ターゲット遺伝子同定への応用、日本分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋市熱田区、2006.12.6-8、(ポスター発表)
 51. Fujita, S., Yamada, S., Hakamada, K., Miyake, M., Miyake, J., Development of transfection microarray and its application, UT Symposium on NanoBio Integration; NANOBIO-TOKYO 2006, Bunkyo-ku Tokyo, Japan 2006.12.4-7, (Poster)
 52. 三宅淳、藤田聡史、三宅正人、細胞チップを用いた遺伝子パスウェイ解析と分化誘導技術への応用、第 28 回日本バイオマテリアル学会、東京都千代田区、2006.11.27-28、(招待公演・口頭発表)
 53. Hakamada, K., Fujita, S., Miyake, J., Relation between Cell Division and Gene Expression by Using Single Cell Tracking System, GIW 2006; The 17th International Conference on Genome Informatics, Yokohama, Japan 2006.11.18-20, (Poster)
 54. Fujita, S., Yamada, S., Hakamada, K., Miyake, M., Miyake, J., Development of transfection microarray and its applications for identification of gene functions, The 3rd EMBL/EMBO Biennial Symposium; From Functional Genomics to Systems Biology, EMBL Heidelberg, Germany, 2006.10.14-17, (Poster)
 55. 長崎(大貫)玲子、長崎晃、藤田聡史、高野幸太、三宅正人、三宅淳、トランスフェクションアレイ技術を用いた細胞運動性評価チップの開発、第 59 回日本生物工学会、広島県東広島市、2006.9.25-27、(口頭発表)
 56. 袴田和巳、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、トランスフェクションアレイシステムを用いたシグナルパスウェイの探索手法の開発、第 58 回日本生物工学会、大阪府豊中市、2006.9.11-13、(口頭発表)

57. 藤田聡史、藤原有希、袴田和巳、三宅正人、三宅淳、トランスフェクションマイクロアレイの開発とパスウェイ解析への応用、第 58 回日本生物工学会、大阪府豊中市、2006.9.11-13、(口頭発表)
58. 山田茂、内村英一郎、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、マイクロアレイトランスフェクションにおける細胞表層蛋白の抗体の影響、第 58 回日本生物工学会、大阪府豊中市、2006.9.11-13、(口頭発表)
59. 平野隆、斉藤総一郎、森田桂子、藤田聡史、三宅淳、ヒト乳ガン細胞株の BAC array CGH 解析、第 24 回日本ヒト細胞学会、東京都千代田区、2006.7.30-31、(ポスター)
60. 藤田聡史、三宅正人、三宅淳、トランスフェクションマイクロアレイの開発とガン細胞解析への応用、日本サイトメトリー学会、長崎県長崎市、2006. 7. 8、(招待講演・口頭発表)
61. 藤田聡史、トランスフェクションマイクロアレイの開発とその応用例、遺伝子・デリバリー研究会、神奈川県箱根町、2005. 8. 1、(口頭発表)

特許

1. 名称：薬剤が細胞に与える影響を評価するシステム、出願番号：特願 2009-217535、出願日：2009.9.18、出願人：産業技術総合研究所、発明者：藤田聡史(80)／高野幸太(20)
2. 名称：細胞運動性評価セルチップ、出願番号：特願 2007-144215、出願日：2007.5.30、公開番号：特開 2008-295351、公開日：2009.12.11、PCT 番号：WO2008/149809、PCT 出願日：2008.12.11、出願人：産業技術総合研究所、発明者：藤田聡史(30)／長崎晃(30)／三宅淳(20)／長崎玲子(15)／三宅正人(5)

受賞

1. トランスフェクションアレイシステムの開発、2007 年、(第 15 回)「化学・バイオつくば賞」受賞、三宅正人、吉川智啓、内村 英一郎、藤田聡史、三宅淳
2. 固相トランスフェクションにおける抗インテグリン抗体の効果、2009 年、Young Researcher's Award (研究奨励賞) 博士研究者部門. 日本生物工学会セルプロセッシング計測評価研究部会第 1 回若手研究シンポジウム、佐野卓磨

2. 産業技術総合研究所 生命情報工学研究センター

論文

1. "Serial Network Inference in Cell Cycle Regulation on Yeast", Aburatani, S. and Horimoto, K., The 10th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings, Vol. 4, pp. 1-6, 2006.7.
2. "A graphical chain model for inferring regulatory system networks from gene expression profiles", Aburatani, S., Saito, S., Toh, H. and Horimoto, K. Statistical Methodology, 3, 17-28, (2006).
3. "Symbolic-numeric estimation of parameters in biochemical models by quantifier elimination", Anai, H., Orii, S. and K. Horimoto, K., J. Bioinfo. Comp. Biol. 4, 1097-1117, (2006).
4. "Protein threading with profiles and distance constraints using clique based algorithms", Bahadur, K.C.D., Tomita, E., Suzuki, J., Horimoto, K. and Akutsu, T. J. Bioinfo. Comp. Bio., 4, 19-42, (2006)
5. "Partial correlation coefficient between distance matrices as a new indicator of protein-protein interactions", Sato, T., Yamanishi, Y., Horimoto, K., Kanehisa M. and Toh, H.: Bioinformatics, 22, 2488-2492, (2006).
6. "Inference of Scale-free Networks From Gene Expression Time Series", Tominaga, D. and Horton, P., Journal of Bioinformatics and Computational Biology, Vol. 4, No. 2, pp. 503-514, 2006.4.
7. "Non-Arbitrary Judgment Algorithm for Periodicity of Time Series", Tominaga, D. and Horton, P., The

- 10th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings, Vol. 4, pp. 17-22, 2006.7.
8. Tominaga, D., Horton, P.: Inference of Scale-free Networks From Gene Expression Time Series, *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, Vol. 4, No. 2, pp. 503-514, 2006.
 9. Tominaga, D., Horton, P.: Non-Arbitrary Judgment Algorithm for Periodicity of Time Series, *The 10th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings*, Vol. 4, No. 1, pp. 17-22, 2006.
 10. Aburatani, S., Saito, S., Toh, H. and Horimoto, K.: A graphical chain model for inferring regulatory system networks from gene expression profiles. *Statistical Methodology*, 3, 17-28, 2006.
 11. Sato, T., Yamanishi, Y., Horimoto, K., Kanehisa, M. and Toh, H.: Partial correlation coefficient between distance matrices as a new indicator of protein-protein interactions. *Bioinformatics* 22, 2488-2492, 2006.
 12. Anai, H., Orii, S. and Horimoto, K.: Symbolic-numeric estimation of parameters in biochemical models by quantifier elimination *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, Vol. 4, No. 4, pp. 1097-1117, 2006.
 13. Yoshida, H., Anai, H. and Horimoto, K.: Derivation of Rigorous Relationships between Proliferation and Transition Rates of Multiple Cells by Algebraic Approach, *10th World MultiConference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings*. 4, 1-6, 2006
 14. Bahadur, K.C.D., Tomita, E., Suzuki, J., Horimoto, K. and Akutsu, T.: Protein threading with profiles and distance constraints using clique based algorithms, *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, Vol. 4, No. 1, pp. 19-42, 2006.
 15. Sato, T., Yamanishi, Y., Horimoto, K., Kanehisa, M. and Toh, H.: Inference of Protein-Protein Interactions by Using Co-evolutionary Information. In Anai, H., Horimoto, K. and Kutsia, T. (eds), *Algebraic Biology 2007, Lecture Notes in Computer Science 4545*, 322-333, Springer, Heidelberg.
 16. Yoshida, H., Nakagawa, K., Anai, H. and Horimoto, K.: Exact parameter determination for Parkinson's disease diagnosis with PET using an algebraic approach. In Anai, H., Horimoto, K. and Kutsia, T. (eds), *Algebraic Biology 2007, Lecture Notes in Computer Science 4545*, 110-124, Springer, Heidelberg.
 17. Aburatani, S.: Inference of Complex Regulatory Network for the Cell Cycle System in *Saccharomyces cerevisiae*. In Anai, H., Horimoto, K. and Kutsia, T. (eds), *Algebraic Biology 2007, Lecture Notes in Computer Science 4545*, Springer, Heidelberg
 18. Aburatani, S.: ASIAN : A Network Inference Web Server for Biologists, the 11th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings, Vol.4, 1-6, 2007.
 19. Tominaga, D., Horimoto, K.: Symbolic approach for dynamical analysis of biological network modules, *11th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings*, Vol.4, 25-29, 2007.
 20. Tominaga, D., Iguchi, F., Akiyama, Y., Horimoto, K.: Development of automated image processing procedure for cell-arrays, *11th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics Proceedings*, Vol.4, 19-24, 2007.
 21. Aburatani, S., Saito, S., and Horimoto, K., ASIAN: Automatic System for Inferring A Network. In Krawetz, S. (ed): *Bioinformatics for Systems Biology: Second Edition, Introduction to Informatics*, The Humana Press, New Jersey. (in press)
 22. Yoshida, H., Anai, H. and Horimoto, K.: Derivation of rigorous conditions for high cell-type diversity by algebraic approach. *BioSystems*, Vol.90, 486-495, 2007.
 23. Aburatani, S., Sun, F., Saito, S., Honda, M., Kaneko, S. and Horimoto, K.: Gene systems network inferred from expression profiles in hepatocellular carcinogenesis by graphical Gaussian model.

- EURASIP J. Bioinfo. Systems Biol. 47214, 2007.
24. Tominaga, D., Iguchi F., Akiyama Y., Horimoto, K.: High-throughput Automated Image Processing System for Cell Array Observations, IPSJ Transactions of Bioinformatics, Vol. 48, SIG 17, 1-7, 2007.
 25. Yoshida, H., Horimoto, K. and Anai, H.: Inference of Probabilities over a Stochastic IL-System by Quantifier Elimination. *Math.Comput.Sci.*, 1, 473-485, 2008. 2008/04/01
 26. Nishino, R., Honda, M., Yamashita, T., Takatori, H., Minato, H., Zen, Y., Sasaki, M., Takamura, H., Horimoto, K., Ohta, T., Nakanuma and Y., Kaneko, S.: Identification of novel candidate tumour marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.*, 49, 207-216, 2008. 2008/06/01
 27. Hayashida, M., Sun, F., Aburatani, S., Horimoto, K. and Akutsu, T.: Integer Programming-based Approach to Allocation of Reporter Genes for Cell Array Analysis. *Int. J. Bioinformatics Research and Applications*, 4, 385-399, 2008. 2008/08/01
 28. Saito, S., Aburatani, S. and Horimoto, K.: Network evaluation from the consistency of the graph structure with the measured data. *BMC Sys. Biol.* 2, 84, 2008. 2008/10/01
 29. Ura, S., Honda, M., Yamashita, T., Ueda, T., Takatori, H., Nishino, R., Sunagozaka, H., Sakai, Y., Horimoto, K. and Kaneko, S.: Differential miRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to HCC. *Hepatology*, 49, 1098-1112, 2009.
 30. Tominaga, D., Tokumoto, Y., Nakatsui, M., Sun, F., Miyake, J. and Horimoto, K.: Analysis of network dynamics including hidden variables by symbolic-numeric approach. *Proceedings of the Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08)*, pp. 242-248, 2008. 2008/11/01
 31. Morioka, R., Arita, M., Sakamoto, K., Kawaguchi, S., Tei, H. and Horimoto, K.: Phase Shifts of Circadian Transcripts in Rat Suprachiasmatic Nucleus. *Proceedings of the Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08)*, pp. 109-114, 2008. 2008/11/01
 32. Nakatsui, M., Yoshida, H. and Horimoto, K.: An Algebraic-Numeric Algorithm for the Model Selection in Network Motifs in *Escherichia coli*. *Proceedings of the Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08)*, pp. 257-264, 2008. 2008/11/01
 33. Zhang, Z.Y., Horimoto, K. and Liu, Z.: Time Series Segmentation for Gene Regulatory Process with Time-Window-Extension Technique. *Proceedings of the Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08)*, pp. 198-203, 2008. 2008/11/01
 34. Wu, Z.K., Zhang, Z.Y., Zhang, L.W. and Horimoto, K.: Revealing Disease Related Interactions by Correlation Analysis. *Proceedings of the Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08)*, pp. 341-349, 2008. 2008/11/01
 35. Nakatsui, M., Horimoto, K., Okamoto, M., Tokumoto, Y. and Miyake, J.: Parameter Optimization in the network dynamics including unmeasured variables by the symbolic-numeric approach. *BMC Sys. Biol.* in press.
 36. “恣意的な判断基準を持たない時系列データの周期性判定法”, 富永大介, Paul Horton, 情報処理学会研究報告, Vol. 2006, No. 13, pp. 17-23, 2006.5.

総説等

37. Anai, H., Horimoto, K. and Kutsia, T. (eds) *Algebraic Biology*, Lecture Notes in Computer Science 4545, Springer, Heidelberg, 2007.
38. Horimoto, K., Regensburger, G., Rosenkranz, M. and Yoshida, H. (eds): *Algebraic Biology*, Lecture Notes in Computer Science 5147, Springer, Heidelberg, 2008.
39. Aburatani, S., Saito, S., and Horimoto, K.: ASIAN: Automatic System for Inferring A Network. In Krawetz, S. (ed): *Bioinformatics for Systems Biology: Second Edition*, Introduction to Informatics,

p.563-577, Humana Press, New Jersey, 2009.

40. Anai, H. and Horimoto, K. (eds): Symbolic Computation in Biology, Math. Comput. Sci., 2, 399-556, 2009.

特許

1. Periodicity judgment apparatus, periodicity judgment method and periodicity judgment program, US_11/374977 (applied on 2006.3.15)

学会発表 (国際学会)

1. "Orchestration of gene systems inferred from expression profiles by graphical chain model", Aburatani, A., Saito, S., Honda, M., Kaneko, S. and Horimoto, K., 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 23, 2006, Kyoto, Japan.
2. "Serial Network Inference in Cell Cycle Regulation on Yeast", Aburatani, S. and Horimoto, K., The 10th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics, 米オーランド, 2006.7.
3. "On consistency of biological network model with measured data", Horimoto, K., 2nd Taiwan-Japan Bilateral Symposium on Bioinformatics, 8 November, 2006, Seiko University, Tainan, Taiwan.
4. "Non-Arbitrary Judgment Algorithm for Periodicity of Time Series", Tominaga, D. and Horton, P., The 10th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics, 米オーランド, 2006.7.
5. "Derivation of Rigorous Relationships between Proliferation and Transition Rates of Multiple Cells by Algebraic Approach", Yoshida, H., Anai, H. and Horimoto, K., The 10th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics: WMSCI 2006, July 17, 2006, Orlando, USA.
6. Horimoto, K.: On consistency of biological network model with measured data, 2nd Taiwan-Japan Bilateral Symposium on Bioinformatics, 2006
7. Aburatani, A., Saito, S., Honda, M., Kaneko, S. and Horimoto, K.: Orchestration of gene systems inferred from expression profiles by graphical chain model, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006.
8. Tominaga, D., Tokumoto, Y., Nakatsui, M., Sun, F., Miyake, J. and Horimoto, K.: Analysis of network dynamics including hidden variables by symbolic-numeric approach. The Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08), Lijiang, China, October 31– November 3, 2008/11/01
9. Morioka, R., Arita, M., Sakamoto, K., Kawaguchi, S., Tei, H. and Horimoto, K.: Phase Shifts of Circadian Transcripts in Rat Suprachiasmatic Nucleus. The Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08), Lijiang, China, October 31– November 3, 2008. 2008/11/01
10. Nakatsui, M., Yoshida, H. and Horimoto, K.: An Algebraic-Numeric Algorithm for the Model Selection in Network Motifs in Escherichia coli. The Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08), Lijiang, China, October 31– November 3, 2008. 2008/11/01
11. Zhang, Z.Y., Horimoto, K. and Liu, Z.: Time Series Segmentation for Gene Regulatory Process with Time-Window-Extension Technique. The Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08), Lijiang, China, October 31– November 3, 2008. 2008/11/01
12. Wu, Z.K., Zhang, Z.Y., Zhang, L.W. and Horimoto, K.: Revealing Disease Related Interactions by Correlation Analysis. The Second International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB'08), Lijiang, China, October 31– November 3, 2008. 2008/11/01
13. Horimoto, K.: Network Inference and Evaluation Based on Graphical Model. "Seminar on Computational Systems Biology", Institute of Systems Biology, Shanghai University, Aug. 11-18, 2008.

2008/08/13

(国内学会)

14. 富永大介、ポール・ホートン: 情報量基準による遺伝子発現時系列の周期性判定法, 日本分子生物学会第 28 回年会, 福岡, 2005.
15. 富永大介、ポール・ホートン: 遺伝子発現時系列の周期性の有無についての自動判別法, JSBi 第一回プロテイン・インフォマティクス in 九州, 福岡, 2005.
16. 富永大介、ポール・ホートン: 遺伝子発現時系列の周期性の情報量基準による全自動判定, 産総研 生命情報科学人材養成コース, 東京, 2005.
17. 富永大介、ポール・ホートン: ベイズ情報量基準による遺伝子発現時系列の周期性判定法, 第 15 回日本数理生物学会大会, 横浜, 2005.
18. 富永大介: 細胞アレイ装置による遺伝子発現時系列の観測とその方法, 生命情報科学研究センターシンポジウム (CBRC206), 東京, 2006.
19. 富永大介: 細胞アレイ装置のための大規模画像処理技術開発, 生命情報科学研究センターシンポジウム (CBRC206), 東京, 2006
20. 富永大介、ポール・ホートン: 恣意的な判断基準を持たない時系列データの周期性判定法、情報処理学会平成 17 年度第 4 回バイオ情報学研究会, 札幌, 2006.
21. 富永大介、ポール・ホートン: 遺伝子発現時系列データからの周期性変動抽出の自動化、平成 17 年度 ライフサイエンス分野融合会議・生命工学部会バイオテクノロジー研究会合同研究発表会・講演会, つくば, 2006.
22. "細胞アレイのための大規模画像処理システムの開発", 富永大介, 井口富久美, 堀本勝久, 情報処理学会第 8 回バイオ情報学研究会, 大阪, 2007.3
23. 堀本勝久: 2 つアプローチによる時間発展するネットワーク構造変化解析, BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会) シンポジウム 4S8「動的ネットワーク構造探索の計算イニシアティブ」, 2008 年 12 月 12 日, 神戸ポートピアホテル・南館
24. 堀本勝久: 進展型疾患のネットワークモデル, 医療と情報技術の連携イノベーションフォーラム, 2008 年 12 月 2 日, 東京大学本郷キャンパス工学部新 2 号館 213 大講義室

3. 産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 (つくば、レヌー氏グループ)

(尚、同部門 (つくば) 平野氏グループの成果は山口大学の項に記載)

論文

1. Deocaris, C. C., Widodo, N., Wadhwa, R., and Kaul, S. C. (2008) Merger of ayurveda and tissue culture-based functional genomics: Inspirations from systems biology. *J. Translational Medicine* 6: 14.
2. Hasan, M. K., Yaguchi, T., Harada, J. I., Hirano, T., Wadhwa, R., and Kaul, S. C. (2008) CARF (collaborator of ARF) interacts with HDM2: Evidence for a novel regulatory feedback regulation of CARF-p53-HDM2-p21WAF1 pathway. *Int. J. Oncol.* 32: 663-671.
3. Deocaris, C. C., Takano, S., Priyandoko, D., Kaul, Z., Yaguchi, T., Kraft, D. C. Yamasaki K., Kaul S. C., and Wadhwa, R. (2008) Glycerol stimulates innate chaperoning, proteasomal and stress-resistance functions implications for geronto-manipulation. *Biogerontology* 9: 269-282.
4. Widodo, N., Takagi, Y., Shrestha, B. G., Ishii, T., Kaul, S. C., and Wadhwa, R. (2008) Selective killing of cancer cells by leaf extract of Ashwagandha: Components, activity and pathway analyses. *Cancer Lett.* 262: 37-47.
5. Deocaris, C. C., Kaul, S. C., and Wadhwa, R. (2008) From proliferative to neurological role of an hsp70 stress chaperone, mortalin. *Biogerontology* 9: 391-403.

6. Cheung, C. T., Hasan, M. K., Widodo, N., Kaul, S. C., and Wadhwa, R. (2009) CARF: An emerging regulator of p53 tumor suppressor and senescence pathway. *Mech Ageing Dev.* 130:18-23.
7. Deocaris, C. C., Kaul, S. C., and Wadhwa, R. (2009) The versatile stress protein mortalin as a chaperone therapeutic agent. *Protein & Peptide Lett.* (in press).
8. Hasan, M. K., Cheung, C., Kaul, Z., Sakaushi, S., Sugimoto, K., Oka, S., Kaul, S. C., and Wadhwa, R. (2009) CARF is a vital dual regulator of cellular senescence and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 284:1664-1672.
9. Tamang, D.L., Alves, B., Elliott, V., Redelman, D., Wadhwa, R., Fraser, S. and Hudig, D. (2009) Regulation of perforin lysis: Implications for protein disulfide isomerase proteins. *Cellular Immunology* 255: 82-92.
10. Gupta, A. Yang, Q., Pandita, R. K., Hunt, C. R., Xiang, T., Misri, S., Zeng, S., Pagan, J., Puc, J., Kumar, R., Sharan, S.K., Feng, Z., Powell, S., Bhat, A., Gonzalo, S., Yaguchi, T., Wadhwa, R., Kaul, S.C., Kelley, J., Parsons, R., Khanna, K. K., Pandita, T.K. (2009) Defects in cell cycle checkpoints contribute to genomic instability in PTEN deficient cells independent of DNA damage response. *Cell Cycle* 8:2198-2210.
11. Widodo, N., Shah, N. Kaul, S. C, Wadhwa, R. (2009) Deceleration of senescence in normal human fibroblasts by Withanone extracted from Ashwagandha leaves. *J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64A:1031-1038.
12. Shah, N., Kataria, H., Kaul, S.C., Kaur, G and Wadhwa, R. (2009) Effect of the alcoholic extract of Ashwagandha leaves and its components on proliferation and differentiation of glioblastoma cells: a combinational formula for enhanced differentiation. *Cancer Science* 100: 1740-1747.
13. Cheung, C. T., Kaul, S. C., and Wadhwa, R. (2009) Molecular bridging of aging and cancer: A CARF link. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (in press).
14. Marrow, G., Kim, H.J, Pécheur, M.L., Kaul, S.C., Wadhwa, R. and Tanguay, R.M. (2009) Protection from aging by small chaperones: a trade-off with cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (in press).
15. Kataria, H, Shah, N, Kaul, S. C., Wadhwa, R. and Kaur, G (2009) Water extract of Ashwagandha leaves limits proliferation and migration and induces differentiation in glioma cells. *eCAM* (in press)
16. Wadhwa, R., Ryu , J., Choi, I., Morrow, G., Rajput, K., Hang, H. T., Kaul, S.C., Yun, C., Tanguay, R. M. (2009) Pro-proliferative Functions of Drosophila Small Mitochondrial Heat Shock Protein 22 in Human Cells. *J Biol. Chem.* (in press).

学会発表 (国際学会)

(口頭発表)

1. Wadhwa, R. (2008) Molecular bridging of aging and cancer: Basic and interventional studies leading to development of tools and technologies. Indo-Japan Symposium on Glycoscience, Cell Engineering and Bioinformatics, Hyderabad, India November 25-26, 2008.
2. Wadhwa, R. (2008) Mortalin in neurodegenerative disorders and cancer. International Symposium on "Molecular Aspects of Brain Aging and Neurological Disorders and Annual Meeting of Society for Neurochemistry, Guru Nanak Dev University, India, November 28-29, 2008.
3. Wadhwa, R. (2008) Stress protein mortalin and human carcinogenesis. Centre for Cellular and Molecular Biology (CCMB), India, November 24, 2008.
4. Wadhwa, R. (2008) From identification to intervention of a novel protein. Inaugural Talk. Workshop on basic neurochemical techniques for young neuroscientists. GNDU, Amritsar, 17-27 Nov, 2008.
5. Wadhwa, R. (2008) Biotechnology and Biosafety. Workshop on basic neurochemical techniques for young neuroscientists. GNDU, Amritsar, 17-27 Nov, 2008.

6. Wadhwa, R. (2008) Electrophoresis based technologies. Workshop on basic neurochemical techniques for young neuroscientists. GNDU, Amritsar, 17-27 Nov, 2008.
7. Wadhwa, R. (2008) Literature survey tool-EndNote. Workshop on basic neurochemical techniques for young neuroscientists. GNDU, Amritsar, 17-27 Nov, 2008.
8. Kaul, S. (2008) Ashwagandha leaf extract and diseases of old. International Symposium on Molecular aspects of brain aging and neurological disorders and Annual meeting of society for neurochemistry, India 28-29 Nov, 2008.
9. Kaul, S. (2008) Nanotechnology and Imaging. Inaugural Talk. Workshop on basic neurochemical techniques for young neuroscientists. GNDU, Amritsar, 17-27 Nov, 2008.
10. Wadhwa, R. (2008) Molecular bridging of aging and cancer: Basic and interventional studies leading to development of tools and technologies. Indo-Japan Symposium on Glycoscience, Cell Engineering and Bioinformatics, Hyderabad, India, November 25-26, 2008.
11. Wadhwa, R. (2009) Mortalin based cancer diagnostics and therapeutics. Biomarkers for early detection of cancers: Technological advances and clinical readiness. Croucher Advanced Study Institute, Cheung Kung Hai Conference Center, LKS Faculty of Medicine, HKU Hong Kong, March 30-April 3.
12. Wadhwa, R. (2009) Molecular bridging of aging and cancer. 13th Congress International Association of Biogerontology 2009: Aging, cancer and age-related diseases: common mechanisms. Quebec, Canada, May 18-20
13. Wadhwa, R. (2009) Stress protein mortalin-based cancer therapeutics. AIST-CNRS bilateral workshop in life sciences. Institute of Biological Sciences, CNRS, Paris, Sept 24, 2009.
14. Kaul, S. (2009) Molecular mechanism of anti-cancer effects of Ashwagandha leaf extract. AIST-CNRS bilateral workshop in life sciences. Institute of Biological Sciences, CNRS, Paris, Sept 24, 2009
15. Wadhwa, R. (2009) Stress protein mortalin- a dual regulator of age diseases, cancers and neurodegeneration. XXVII Annual conference of Indian Academy of Neurosciences, NIMS University, Jaipur, India Dec 18-20, 2009.
16. Kaul S. (2009) Molecular insights into the Ashwagandha based therapies- a focus on cancer and neurodifferentiation. XXVII Annual conference of Indian Academy of Neurosciences, NIMS University, Jaipur, India Dec 18-20, 2009.

(ポスター発表)

17. Kaur, K., Widodo, N, Bala, S., Shah, N., Wadhwa, R. and Kaul, S. (2008) Effect of Ashwagandha leaf extract on brain cancer derived cells: possible combinatorial cancer therapeutical approach. International Symposium on "Molecular Aspects of Brain Aging and Neurological Disorders and Annual Meeting of Society for Neurochemistry, Guru Nanak Dev University, India, November 28-29, 2008.
18. Shah, N., Kataria, H., Kaur, G., Wadhwa, R. and Kaul, S. (2008) Differentiation of glioma cells by Ashwagandha leaf extract and its components. International Symposium on "Molecular Aspects of Brain Aging and Neurological Disorders and Annual Meeting of Society for Neurochemistry, Guru Nanak Dev University, India, November 28-29, 2008.
19. Shah N., Ishii T., Wadhwa R., Kaul S. (2009) Differentiation of Human Glioma Cells by Ashwagandha Leaf Extract and its Components. 2ND China-Japan Graduate Student forum on Life, Environment and Energy 24-28th Sept' 09; Proceedings (Page 20-23).
20. Gao R., Ishii T., Kaul S., Wadhwa R. (2009) Candidate Anti-cancer shRNA Identified by Mortalin Staining Reporter. . 2ND China-Japan Graduate Student forum on Life, Environment and Energy 24-28th Sept' 09; Proceedings (Page 12-16)
21. Saxena N., Shreshta B., Ishii T., Kaul S., Wadhwa R. (2009) Mortalin-Bcl2 Interaction Acts as a Tumor

Suppressor Mechanisms in Cancer Cells. 2ND China-Japan Graduate Student forum on Life, Environment and Energy 24-28th Sept' 09; Proceedings (Page 42-45)

22. Priyandoko, D., Widodo, N., Ishii, T., Wadhwa, R. and Kaul, S. (2009) Molecular effects of methoxyacetic acid on human skin fibroblast cells. ICBS BIO UGM 2009 (international Conference on Biological Science). Faculty of Biology, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia, October 16 - 17, 2009.

(国内学会)

(口頭発表)

1. Wadhwa, R. Stress chaperone mortalin in cellular senescence and carcinogenesis: from its identification, cloning to interventions. The 1st Japan-India Bilateral Symposium on Bioinformatics, AIST Tokyo Waterfront, Tokyo, November 6, 2008.
2. Wadhwa, R. (2008) Cellular aging, a checkpoint to cancer: molecular and interventional aspects including an Ayurvedic approach. 30th Seminar at the International Research and Educational Institute for Integrated Medical Sciences (IREIIMS), Tokyo Women's Medical University, Tokyo, August 18, 2008.
3. Wadhwa, R. (2009) Mortalin/mthsp70 dampens down the activities of tumor suppressor protein p53 in human cancers. The Fourth International Congress on Stress Response in Biology and Medicine. Sapporo, Japan, Oct 6-9, 2009
4. Wadhwa, R. (2009) Studies on the control of proliferation and its intervention in human normal and cancer cells. 3rd Japan (AIST)-India (DBT) Symposium on Glycoscience, Bioinformatics & Cell Engineering. AIST, Japan, Oct 27, 2009
5. Wadhwa, R. (2009) Molecular Biology of the traditional solutions of cancer. 20th Asia Pacific Cancer Conference. Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Japan, Nov 12-14, 2009

(ポスター発表)

6. Caroline, C., Hasan, K, Wadhwa, R. and Kaul, S. (2008) CARF plays a vital role in replicative & stress-induced senescence of human cells. The 1st Japan-India Bilateral Symposium on Bioinformatics, AIST Tokyo Waterfront, Tokyo, November 6, 2008.
7. Jihoon, R., Yaguchi, T. Il-Kyu, C, Yun, C and Kaul, S. and Wadhwa, R. (2008) BST-2: a novel mediator of drug resistance of cancer cells. The 1st Japan-India Bilateral Symposium on Bioinformatics, AIST Tokyo Waterfront, Tokyo, November 6, 2008.
8. Shah, N, Kaur, G, Wadhwa, R. and Kaul, S. (2008) Neuroprotective potential of Ashwagandha leaf extract. The 1st Japan-India Bilateral Symposium on Bioinformatics, AIST Tokyo Waterfront, Tokyo, November 6, 2008.
9. Caroline, C., Hasan, K, Shah, N., Kaul, S. and Wadhwa, R. (2008) stress-induced senescence and apoptosis are regulated by carf in human cells. The Fourth International Congress on Stress Response in Biology and Medicine. Sapporo, Japan, Oct 6-9, 2009
10. Yaguchi, T., Ryu, J., Yun, A., Yun, Ch., Wadhwa, R. and Kaul, S. (2009) Mortalin translocates from mitochondria to nucleus and promotes human tumorigenesis. The Fourth International Congress on Stress Response in Biology and Medicine. Sapporo, Japan, Oct 6-9, 2009
11. Caroline, C., Hasan, K, Shah, N., Kaul, S. and Wadhwa, R. (2008) CARF plays a vital role in senescence and apoptosis, the two main tumor suppression mechanisms in human cells. 20th Asia Pacific Cancer Conference. Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Japan, Nov 12-14, 2009.
12. Shah, N., Ishii, T. Kaul, S. and Wadhwa, R. (2009) Ashwagandha leaf extract and its components

- induce differentiation in human glioblastomas. 20th Asia Pacific Cancer Conference. Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Japan, Nov 12-14, 2009.
13. Gao, R., Ishii, T., Kaul, S. and Wadhwa, R. (2009) Heterogenous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) is a potential target of metastasis. 20th Asia Pacific Cancer Conference. Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Japan, Nov 12-14, 2009.
 14. Priyandoko, D., Widodo, N., Ishii, T., Wadhwa, R. and Kaul, S. (2009) Use of Withanone as a protective reagent against the bio-toxicity of methoxyacetic acid (MAA). 20th Asia Pacific Cancer Conference. Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Japan, Nov 12-14, 2009.

4. 癌研究会、協和発酵キリン

論文

1. Nagasaki K, Miki Y : Gene expression profiling of breast cancer. *Breast Cancer.*, 13:2-7, 2006.
2. Maekawa T, Shinagawa T, Sano Y, Sakuma T, Nomura S, Nagasaki K, Miki Y, Saito-Ohara F, Inazawa J, Kohno T, Yokota J, Ishii S. : Reduced Levels of ATF-2 Predispose Mice to Mammary Tumors. *Mol Cell Biol.*, 27:1730-1744, 2007.
3. Oishi Y, Nagasaki K, Miyata S, Matsuura M, Nishimura SI, Akiyama F, Iwai T, Miki Y. : Functional pathway characterized by gene expression analysis of supraclavicular lymph node metastasis-positive breast cancer. *J Hum Genet.*, 52::271-279, 2007.
4. Nagasaki K, Miki Y., Molecular prediction of the therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer., *Breast Cancer.* 15(2):117-20, 2008
5. Komatsu A, Nagasaki K, Fujimori M, Amano J, Miki Y, Identification of novel deletion polymorphisms in breast cancer., *Int J Oncol.* 2008 Aug;33(2):261-70.
6. Takahata M, Inoue Y, Tsuda H, Imoto I, Koinuma D, Hayashi M, Ichikura T, Yamori T, Nagasaki K, Yoshida M, Matsuoka M, Morishita K, Yuki K, Hanyu A, Miyazawa K, Inazawa J, Miyazono K, Imamura T., SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor-beta signal in gastric cancer cells., *J Biol Chem.* 2008 Dec 1.
7. Yoshimura K, Takeuchi K, Nagasaki K, Ogishima S, Tanaka H, Iwase T, Akiyama F, Kuroda Y, Miki Y., Prognostic value of matrix Gla protein in breast cancer., *Molecular Medicine Reports.* 2009 2: 549-553.
8. Alper O, Stetler-Stevenson WG, Harris LN, Leitner WW, Ozdemirli M, Hartmann D, Raffeld M, Abu-Asab M, Byers S, Zhuang Z, Oldfield EH, Tong Y, Bergmann-Leitner E, Criss WE, Nagasaki K, Mok SC, Cramer DW, Karaveli FS, Goldbach-Mansky R, Leo P, Stromberg K, Weil RJ..Novel anti-filamin-A antibody detects a secreted variant of filamin-A in plasma from patients with breast carcinoma and high-grade astrocytoma., *Cancer Sci.* 2009 Jun 17.

総説、論文（査読無し）

9. 下地 尚、長崎光一、三木義男：乳腺の癌化機構、*HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 13; 57-62, 2006.
10. 下地 尚、三木義男、長崎光一：薬剤感受性遺伝子群の同定、癌と化学療法、33;1-5, 2006.
11. 榎 慶子、長崎光一、三木義男：癌の遺伝子診断について、乳癌の臨床、21; 339-345, 2006.
12. 長崎光一、三木義男：遺伝子発現解析と乳癌の個別化医療、*Pharma Medica*、24; 47-51, 2006
13. 小松 哲、長崎光一、三木義男：新臨床腫瘍学、南光堂、東京、2006、70-74.
14. 長崎光一、小松 哲、三木義男：乳癌の遺伝子発現情報解析による抗癌剤効果予測診断への応用、*実験医学* 25;51-57,2007
15. 長崎光一、三木義男：がん薬物療法学 ―基礎・研究のアップデート― 癌分子診断のため

の手法、トランスクリプトーム解析 (cDNA マイクロアレイ、DNA チップ)、日本臨床 増刊号 148-155, 2009

16. 長崎光一、三木義男：遺伝子発現情報に基づいた乳癌薬物療法の有効性診断、医学のあゆみ 230(1); 89-93, 2009

学会発表、講演

1. Nagasaki K. : Molecular Prediction of the Therapeutic Response to Preoperative Paclitaxel and Docetaxel in Breast Cancer. 4th Breast Cancer Frontier Meeting、2006、Tokyo.
2. 長崎光一、星川 裕、下地 尚、吉本賢隆、霞 富士夫、秋山 太、坂元吾偉、宮田 敏、牛嶋 大、松浦正明、野田哲生、三木義男：「遺伝子発現プロファイルに基づく乳がん術前化学療法感受性予測システムの構築」、第 65 回日本癌学会学術総会 2007 年、横浜
3. 牛嶋 大、宮田 敏、長崎光一、三木義男、野田哲生、松浦正明：「OMICS S データを用いた治療効果予測の高精度化」、第 65 回日本癌学会学術総会 2007 年、横浜
4. 大石陽子、長崎光一、宮田 敏、松浦正明、西村誠一郎、岩瀬拓士、霞 富士夫、秋山 太、坂元吾偉、三木義男：「鎖骨上リンパ節転移陽性乳がんを特徴付ける機能ネットワークの解析」第 65 回日本癌学会学術総会 2007 年、横浜
5. Miki Y : Molecular prediction of therapeutic response to preoperative paclitaxel and docetaxel in breast cancer 第 65 回日本癌学会学術総会 (JCA-AACRJoint Symposium) 2007 年、横浜
6. 三木義男：「がんの遺伝学的個性診断」、「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発/細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」ワークショップ 2007 年、東京
7. 第 66 回日本癌学会学術総会、横浜、2007 年 10 月：Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer., Koichi Nagasaki, Masaaki Matsuura, Tetsuo Noda, Yoshio Miki
8. 第 16 回日本乳癌学会学術総会、大阪、2008 年 9 月：乳癌診療 標準化から個別化へ 乳癌の化学療法感受性予測の試み. 三木義男、長崎光一、牛嶋大、松浦正明
9. 第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎、2008 年 5 月：乳がん術前化学療法の効果予測システム開発の試み(Molecular prediction of the therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer). 三木義男
10. 第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎、2008 年 5 月：鎖骨上リンパ節転移陽性乳がんの機能ネットワーク解析. 大石陽子、松永浩子、川村徹、佐藤康、中嶋昭、三木義男、三浦妙太
11. 第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎、2008 年 5 月：乳癌における新規欠失遺伝子多型の同定. 小松哲、長崎光一、藤森実、天野純、三木義男
12. 第 16 回日本乳癌学会学術総会、大阪、2008 年 9 月：Stathmin 1 染色を用いた予後予測と抗がん剤感受性予測の検討. 大石陽子、松永浩子、川村徹、佐藤康、中嶋昭、三木義男、三浦妙太
13. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋、2008 年 10 月：トランスフェクションアレイを用いた薬剤感受性遺伝子機能ネットワーク解析システムの構築(Development of high-throughput functional screening system for chemo-sensitivity related genes using transfection array). 長崎光一、星川裕、下地尚、牛嶋大、松浦正明、野田哲生、三木義男
14. 第 67 回日本癌学会学術総会、名古屋、2008 年 10 月：乳癌における新規欠失遺伝子多型の同定(Identification of novel deletion copy number variations in Breast cancer). 小松哲、長崎光一、藤森実、伊藤研一、三木義男
15. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月：トランスフェクションアレイを用いた薬剤感受性遺伝子の機能ネットワーク解析、長崎光一、下地尚、牛嶋大、松浦正明、野田哲生、三木義男
16. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月：乳がんの抗がん剤治療効果予測法の開発、

三木義男、長崎光一、牛嶋大、宮田敏、松浦正明、野田哲生

17. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009 年 10 月: 遺伝子診断による個別化乳癌術前化学療法、伊藤良則、三木義男、秋山太、松浦正明、長崎光一、岩瀬拓士、畠清彦

(国際学会)

18. Second JCA-AACR Special Joint Conference (淡路島) July, 2008: Molecular prediction of the therapeutic response to preoperative paclitaxel and docetaxel in breast cancer., Yoshio Miki
19. 14th Samsung International Symposium on Molecular Medicine (SISMM) (韓国・ソウル) September, 2008: Molecular prediction of the therapeutic response to preoperative chemotherapy with paclitaxel in breast cancer, Koichi Nagasaki
20. Ehrlich II - 2nd World Conference on Magic Bullets (ドイツ・ニュルンベルグ) October, 2008: Molecular prediction of the therapeutic response to preoperative chemotherapy with paclitaxel in breast cancer, Nagasaki K, Shimoji T, Matsuura M, Noda T, Miki K
21. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association (アメリカ・ハワイ) February, 2010: Development of high-throughput functional screening system for chemo-sensitivity related genes using transfection cell array, Nagasaki K, Shimoji T, Ito Y, Iwase T, Akiyama F, Matsuura M, Noda T, Miki Y
22. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association (アメリカ・ハワイ) February, 2010: Molecular analysis for the differential diagnosis of the cartilaginous tumors, Shimoji T, Nagasaki K, Isomura M, Miki Y, Noda T

5. カネボウ化粧品

総説、論文 (査読無し)

1. バイオインフォマティクスの化粧品科学への応用—マイクロアレイと文献を活用した新規 DNA 修復関連遺伝子の探索—、杉山義宣、青 裕子、Fragrance J. 35(1), 37-39, 2007
2. 化粧品開発でのバイオサイエンスの応用、井上紳太郎、化学と生物 46, 265-273, 2008

学会発表

1. 2008.5 月; 国際色素細胞学会・国際メラノーマ学会合同大会; High-throughput screening for gene function related to UV response using siRNA-transfected cell arrays; 杉山義宣
2. 2008.5 月; 国際研究皮膚科学会; High-throughput screening for gene function related to UV response using reverse transfection of siRNAs from solid surface; 吉田浩之、山崎恒平、遠藤洋子、高橋慶人、藤田聡史、三宅淳、森脇真一、杉山義宣
3. 2008.5 月; Cellular Responses to DNA Damage 2008 conference., Evaluation of the function of double-strand DNA break repair genes in cellular UV response using reverse transfection of siRNAs from a solid surface. 高橋慶人、吉田浩之、山崎恒平、遠藤洋子、藤田聡史、三宅淳、森脇真一、杉山義宣
4. 2008.10 月; 25th IFSCC CONGRESS 2008 (国際化粧品技術者大会); Functional screening for genes related to cellular UV sensitivity using RNAi-based cell arrays. 吉田浩之、山崎恒平、遠藤洋子、高橋慶人、藤田聡史、三宅淳、杉山義宣
5. 2009.3 月; ASCS2009 第 9 回アジア化粧品技術者会; Functional Screening for Genes Involved in UV Response Using siRNA-transfected Cell Arrays. 吉田浩之、山崎恒平、遠藤洋子、近藤雅俊、高橋慶人、藤田聡史、三宅淳、杉山義宣
6. 2009.3 月; 太陽紫外線防御研究委員会第 19 回シンポジウム; トランスフェクションアレイに

よる紫外線感受性遺伝子の探索、高橋慶人

7. 2009.7 月 ; 日本動物細胞工学会 2009 年度大会シンポジウム、スキンケア研究でのヒト皮膚細胞培養技術の重要性、井上紳太郎

その他の公表 (プレス発表等)

1. 日経産業新聞 (2007.5.29) 掲載、「産総研とカネボウ/紫外線が壊した細胞修復遺伝子群を発見」
2. 化粧品業界紙「Cosmetic Design」282 号 (2007.6.5 号)、“UV ケアターゲット遺伝子を解明へ” : 産総研とカネボウ化粧品が NEDO プロジェクト「細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」を実施

6. 東京大学 (三宅研)

論文

1. Kazumi Hakamada, Satoshi Fujita, and Jun Miyake: “Onset timing of transient gene expression depends on cell division, *J. Biosci. Bioeng.*, 109, 62-66 (2010).
2. Onuki-Nagasaki R, Nagasaki A, Hakamada K, Uyeda TQ, Fujita S, Miyake M, Miyake J. , Transfection microarrays for high-throughput phenotypic screening of genes involved in cell migration, *Methods Mol Biol.* 629:193-203 (2010).
3. Fujita S, Takano K, Ota E, Sano T, Yoshikawa T, Miyake M, Miyake J., New methods for reverse transfection with siRNA from a solid surface. *Methods Mol Biol.* 623:197-209 (2010).
4. Yasuhito Tokumoto, Shinichiro Ogawa, Teruyuki Nagamune, and Jun Miyake: A comparison of efficiency of terminal differentiation of oligodendrocytes from induced pluripotent stem cells versus embryonic stem cells in vitro, *J. Biosci. Bioeng.*, 107, electric published online on 14 Dec. (2009).
5. Atsuko Hasegawa, Chikako Yamada, Miho Tani, Shun-ichiro Hirano, Yasuhito M. Tokumoto, and Jun Miyake: Caspase inhibitors increase the rate of recovery of neural stem/progenitor cells from post-mortem rat brains stored at room temperature, *J. Biosci. Bioeng.*, 107, 652-657 (2009).
6. Yasuhito Tokumoto, Katsuhisa Horimoto, and Jun Miyake: TRAIL inhibited the cyclic AMP responsible element mediated gene expression, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 381, 533-536 (2009).
7. Miyake M, Yoshikawa T, Fujita S, Miyake J: Transfection microarray and the applications, *Molecular Biosystems*, 5(5), 444-449 (2009).
8. Yamada S, Hakamada K, Munekata T, Takano K, Fujita S, Miyake M, Miyake J.: The system for analyzing the event timing profile of each single-cell by using the model of neurite maturation of PC12D cells, *Biosens Bioelectron* 24(5), 1493-1497 (2009)
9. Fujita, S., Takano, K., Ota, E., Yoshikawa, T., Sasaki, C., Sano, T., Miyake, M.*, Miyake, J. High throughput screening with siRNA; RNA Interference: From Biology to Clinical Application. *Method in Mol Biol.*, Min, W-P. eds. Humana Press, In press.
10. Uchimura, E., Yamada, S., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. Reverse Transfection Using Gold Nanoparticles; Micro and nano technologies in bioanalysis; *Methods and protocols. Method in Mol Biol.*, Lee, J. W. and Foote, R. S. eds. Humana Press, 544, 609-616 (2009).
11. T. Sugitate, T. Kihara, X.Y. Liu, J. Miyake, Mechanical role of the nucleus in a cell in terms of elastic modulus, *Current Applied Physics* 4S1, e291-e293 (2009).
12. Yamada S, Fujita S, Uchimura E, Miyake M, Miyake J., Reverse transfection using gold nanoparticles, *J. Methods Mol. Biol.* 544, 609-616 (2009).
13. Miyake M, Yoshikawa T, Fujita S, Miyake J., Transfection microarray and the applications, *J. Mol.*

- Biosyst. 5, 444-449 (2009).
14. Onuki-Nagasaki, R.1, Nagasaki, A.1, Hakamada, K., Uyeda, Q., P., T., Fujita, S.*, Miyake, M., Miyake, J. On-chip screening method for cell-migration genes based on a transfection microarray. *Lab Chip*, 8, 1502-1506 (2008).
 15. Yamada, S., Nomura, T., Takano, K., Fujita, S., Miyake, M*, Miyake, J. Expression of a chimeric CSF1R-LTK mediates ligand-dependent neurite outgrowth. *Neuroreport.*, 19, 1733-1738 (2008).
 16. Yamada S, Nomura T, Takano K, Fujita S, Miyake M, Miyake J, Expression of a chimeric CSF1R-LTK mediates ligand-dependent neurite outgrowth, *Neuroreport* 19, 1733-1738 (2008).
 17. Masayuki Hara, Yumiko Yamano, Yoshitsugu Sakai, Eri Kodama, Takayuki Hoshino, Masayoshi Ito, Jun Miyake, Stabilization of liposomal membranes by carotenoids: Zeaxanthin, zeaxanthin glucoside and thermozeaxanthin, *Materials Sci. Eng. C* 28, 274-279 (2008).
 18. Uchimura, E., Yamada, S., Fujita, S., Miyake, M., Miyake, J., Reverse Transfection Using Gold Colloid; Microfluids, Nanotechnologies, and Physical Chemistry (Science) in Separation, Detection, and Analysis of Biomolecules (ed. Lee, J. W.), *Method in Mol Biol.*, Humana Press, in press (2008).
 19. Fujita, S., Ota, E., Sasaki, C., Takano, K., Miyake, M., Miyake, J., Highly Efficient Reverse Transfection with siRNA in Multiple Wells of Microtiter Plates; RNA Interference: From Biology to Clinical Application (ed. Min, W-P.), *Method in Mol Biol.*, Humana Press, in press (2008).
 20. 三宅 淳, 再生医療の経済的影響, *日本臨床* 66, 1004-1012 (2008).
 21. Yamada, S., Uchimura, E., Ueda, T., Nomura, T., Fujita, S., Matsumoto, K., Funeriu, D. P., Miyake, M*, Miyake, J. Identification of twinfilin-2 as a factor involved in neurite outgrowth by RNAi-based screen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 363, 926-930 (2007).
 22. Fujita, S., Ota, E., Sasaki, C., Takano, K., Miyake, M.*, Miyake, J. Highly efficient reverse transfection with siRNA in multiple wells of microtiter plates. *J. Biosci. Bioeng.*, 104, 329-333 (2007).
 23. Uchimura, E., Yamada, S., Nomura, T., Matsumoto, K., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. Reverse transfection using antibodies against cell surface antigen in mammalian adherent cell lines. *J. Biosci. Bioeng.*, 104, 152-155 (2007).
 24. Yamada, S., Nomura, T., Uebersax, L., Matsumoto, K., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. Retinoic acid induces functional c-Ret tyrosine kinase in human neuroblastoma. *Neuroreport*, 18, 359-363 (2007).
 25. Uchimura, E., Yamada, S., Uebersax, L., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. A Method for Reverse Transfection Using Gold Colloid as a Nano-Scaffold. *J. Biosci. Bioeng.*, 103, 101-103 (2007).
 26. Kato T., Kanemura Y., Shiraishi K., Miyake J., Kodama S., Hara M., Early response of neural stem/progenitor cells after X-ray irradiation in vitro, *Neuroreport* 11, 895-900 (2007).
 27. Uchimura E., Yamada S., Uebersax L., Fujita S., Miyake M., Miyake J., Method for reverse transfection using gold colloid as a nano-scaffold, *J. Biosci Bioeng.* 103, 101-103 (2007).
 28. Fujita S, Ota E, Sasaki C, Takano K, Miyake M, Miyake J., Highly efficient reverse transfection with siRNA in multiple wells of microtiter plates, *J. Biosci Bioeng.* 104, 329-333 (2007).
 29. Yamada, S., Nomura, T., Uebersax, L., Matsumoto, K., Fujita, S., Miyake, M., Miyake, J., Retinoic acid induces functional c-Ret tyrosine kinase in human neuroblastoma, *NeuroReport* 18, 359-363 (2007).
 30. Uchimura E, Yamada S, Nomura T, Matsumoto K, Fujita S, Miyake M, Miyake J, Reverse transfection using antibodies against a cell surface antigen in mammalian adherent cell lines, *J. Biosci Bioeng.* 104, 152-155 (2007).
 31. Yamada S, Uchimura E, Ueda T, Nomura T, Fujita S, Matsumoto K, Funeriu DP, Miyake M, Miyake J, Identification of twinfilin-2 as a factor involved in neurite outgrowth by RNAi-based screen, *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun. 363, 926-930 (2007).
32. Nakamura C, Miyamoto C, Obataya I, Takeda S, Yabuta M, Miyake J, Enzymatic nanolithography of FRET peptide layer using V8 protease-immobilized AFM probe, Biosens. Bioelectron.. 22, 2308-2314 (2007).
 33. 三宅正人, 吉川智啓, 内村英一郎, 藤田聡史, 三宅 淳, 第15回化学・バイオつくば賞受賞研究「トランスフェクションマイクロアレイと遺伝子ネットワーク解析技術への応用」, 化学・バイオつくば財団ニュース 63, 5-7 (2007).
 34. 三宅 淳, 藤田聡史, 三宅正人, トランスフェクションマイクロアレイと遺伝子ネットワーク解析技術, 月刊機能材料 27, 45-52 (2007).
 35. Yamada, S., Uchimura, E., Ueda, T., Iguchi, F., Akiyama, Y., Fujita, S., Miyake, M.*, Miyake, J. Area based Analyzing Technique at Cell Array Experiment using Neuronal Cell Line. NanoBiotech., 2, 95-100 (2006).
 36. Fujita, S., Yamada, S., Hakamada, K., Miyake, M., Miyake, J. Development of Transfection Microarray and its Application. Proceeding of UT Symposium on Nanobio Integration, 1, 297-298 (2006).
 37. Shigeru Yamada, Eiichiro Uchimura, Takanori Ueda, Fukumi Iguchi, Yutaka Akiyama, Satoshi Fujita, Masato Miyake, Jun Miyake, Area-Based Analyzing Technique at Cell Array Experiment Using Neuronal Cell Line, NanoBiotechnology 2, 95-100 (2006).
 38. 三宅 淳, 再生医療の社会的展望—産業化へ向けて, 新医療 2, 122-124 (2006).
 39. 三宅 淳, 再生医療の発展基盤を求めて, 材料の科学と工学 43, 149 (2006).
 40. 中村 史, 小幡谷育夫, 韓 成雄, 三宅 淳, 細胞への針挿入の力学挙動, 日本物理学会会誌 61, 356-360 (2006).

特許（出願人は産業技術総合研究所）

1. 名称：細胞運動性評価セルチップ、出願番号：特願 2007-144215、出願日：2007.5.30、公開番号：特開 2008-295351、公開日：2009.12.11、PCT 番号：WO2008/149809、PCT 出願日：2008.12.11、出願人：産業技術総合研究所、発明者：藤田聡史(30)／長崎晃(30)／三宅淳(20)／長崎玲子(15)／三宅正人(5)

学会発表（国際学会）

1. Yasuhito Tokumoto, Katsuhisa Horimoto, and Jun Miyake: "An identification of activated MAPK pathway in a living cell", APBioChEC2009 (2009.11, Kobe, Japan)
2. Shinichiro Ogawa, Yasuhito Tokumoto, Jun Miyake, and Teruyuki Nagamune: "The generation of oligodendrocyte from induced pluripotent stem cell", APBioChEC2009 (2009.11, Kobe, Japan)
3. Kazumi Hakamada, and Jun Miyake: "Single cell time course analysis revealed the cell division dependence of gene transfer", APBioChEC2009 (2009. 11, Kobe, Japan)
4. Kazumi Hakamada, and Jun Miyake: "Cell division is the key of the onset timing of the transfected gene expression", CBI-KSBSB Joint Conference 2009, (2009. 11, Busan, Korea)
5. Yasuhito Tokumoto, Jun Miyake: "Measurement of transcription cis-element reporter activity by living cell imaging", Trilateral Symposium on Systems and Synthetic Biology 2009 (2009.8, Suwon, Korea)
6. Kazumi Hakamada, Satoshi Fujita, and Jun Miyake: Unveiled cellular dynamics by single cell time-course analysis", EMBO conference, Heidelberg, Germany (2008)
7. Katsuhisa Horimoto, Hiroshi Yoshida, Daisuke Tominaga, Sachiyo Aburatani, Fuyan Sun, Yutaka Akiyama, Yasuhito Tokumoto, Jun Miyake: "Dynamical analysis of biological networks by using reporter gene expression in transfected cell microarray", DMHF2007: COE Conference on the

Development of Dynamic Mathematics with High Functionality (2007.10.17, Fukuoka, Japan)

(国内学会)

2009

8. 小川真一郎, 徳元康人, 三宅淳, 長棟輝行: “マウス iPS 細胞からのオリゴデンドロサイト分化誘導の試み”, 第 32 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 横浜 (2009)
9. 小川真一郎, 徳元康人, 三宅淳, 長棟輝行: “iPS 細胞からのオリゴデンドロサイト分化誘導”, 第 61 回日本生物工学会大会, 名古屋大学, 名古屋 (2009)
10. 徳元康人, 堀本勝久, 三宅淳: “生細胞内で活性化されている MAPK の同定”, 第 61 回日本生物工学会大会, 名古屋大学, 名古屋 (2009)
11. 藤田聡史, 高野幸太, 樋田智都子, 袴田和巳, 三宅正人, 三宅淳: “一細胞時系列計測による TRAIL 耐性 HeLa 細胞の感受化に関わる siRNA の評価”, 第 61 回日本生物工学会大会, 名古屋大学, 名古屋 (2009)
12. 長崎玲子, 栗城直美, 袴田和巳, 長崎晃, 藤田聡史, 三宅正人, 三宅淳: “細胞運動性評価チップを用いた細胞運動に関わるキヌーム解析”, 第 61 回日本生物工学会大会, 名古屋大学, 名古屋 (2009)
13. 三宅正人, 関口さくら, 藤田聡史, 袴田和巳, 三宅淳: “培養条件の詳細制御による大規模遺伝子スクリーニング系の検討”, 第 61 回日本生物工学会大会, 名古屋大学, 名古屋 (2009)
14. 袴田和巳, 三宅淳: “一細胞時系列解析による遺伝子発現メカニズムの検討”, 第 61 回日本生物工学会大会, 名古屋大学, 名古屋 (2009)
15. 小川真一郎, 徳元康人, 三宅淳, 長棟輝行: “iPS 細胞からのオリゴデンドロサイト分化誘導”, 第 61 回日本細胞生物学会大会, 名古屋国際会議場, 名古屋 (2009)
16. 徳元康人, 堀本勝久, 三宅淳: “生細胞において活性化される MAP キナーゼ経路の同定”, 第 61 回日本細胞生物学会大会, 名古屋国際会議場, 名古屋 (2009)
17. 富永大介, 徳元康人, 孫富艶, 中津井雅彦, 中川康二, 堀本勝久, 三宅淳: “生細胞内で活性化しているパスウェイの時系列データに基づいた同定法”, 第 4 回産業用酵素シンポジウム/FS フォーラム「蛋白質化学と産業応用の新しい関係」, 東京大学, 東京 (2009)
18. 三宅淳: “ゲノム創薬の新技术の可能性-システムバイオロジー、GIGA シークエンサー、細胞アレイ等を巡る状況-”, ゲノム創薬フォーラム談話会, 薬学会館, 東京 (2009)

2008

19. 徳元康人, 三宅淳, 富永大介, 堀本勝久: “生細胞内で活性化されている MAPK の同定”, 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 神戸 (2008)
20. 藤田聡史, 長崎玲子, 山田茂, 三宅正人, 三宅淳: “固相トランスフェクション技術を用いた細胞表現型解析”, 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 神戸 (2008)
21. 大貫(長崎)玲子, 栗城直美, 袴田和巳, 長崎晃, 藤田聡史, 三宅正人, 三宅淳: “細胞チップを用いた細胞運動関連遺伝子群の網羅的解析”, 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド, 神戸 (2008)
22. 袴田和巳, 藤田聡史, 三宅淳: “一細胞時系列解析を用いた細胞ダイナミクス解析手法の開発”, 第 46 回日本生物物理学会, 福岡国際会議場, 福岡 (2008)
23. 徳元康人, 富永大介, 油谷幸代, 孫富艶, 中津井雅彦, 山口哲志, 堀本勝久, 長棟輝行, 三宅淳: “Development of a new technology for genome network analysis by multi time-laps imaging of living cells”, 第 60 回日本生物工学会大会, 東北学院大学, 仙台 (2008)

24. 藤田聡史, 山田茂, 長崎玲子, 袴田和巳, 三宅正人, 三宅淳: “固相トランスフェクション法を用いた細胞内分子ネットワーク解析”, 第 60 回日本生物工学会大会, 東北学院大学, 仙台 (2008)
25. 袴田和巳, 藤田聡史, 三宅正人, 三宅淳: “一細胞時系列解析による細胞の動的挙動の解析”, 第 60 回日本生物工学会大会, 東北学院大学, 仙台 (2008)
26. 袴田和巳, 藤田聡史, 三宅正人, 三宅淳: “一細胞時系列解析を用いた遺伝子導入メカニズム”, 第 8 回遺伝子デリバリー研究会, メープル有馬, 兵庫 (2008)
27. 徳元康人, 小川真一郎, 長棟輝行, 三宅淳: “A DNA Chip analysis of a biological timer in the oligodendrocyte development”, 第 41 回日本発生生物学会大会, Tokushima Arts Foundation For Culture, 徳島 (2008)
28. 徳元康人, 富永大介, 油谷幸代, 孫富艶, 袴田和巳, 山口哲志, 堀本勝久, 長棟輝行, 三宅淳: “ゲノムネットワークの解析技術に関する基盤技術の整備”, 日本化学会第 88 回春季年会, 立教大学, 東京 (2008)
29. 袴田和巳, 藤田聡史, 三宅淳: “一細胞時系列解析を用いた細胞状態の把握”, 日本化学会第 88 回春季年会, 立教大学, 東京 (2008)

2007

30. 袴田和巳, 藤田聡史, 三宅淳: “一細胞時系列を用いた *in silico* 細胞周期同調法の開発”, 第 45 回日本生物物理学会, パシフィコ横浜, 横浜 (2007)
31. 徳元康人, 長棟輝行, 三宅淳: “オリゴデンドロサイト前駆細胞の甲状腺ホルモン感受性に関わる遺伝子の探索”, 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, パシフィコ横浜, 横浜 (2007)
32. 藤田聡史, 袴田和巳, 山田茂, 長崎玲子, 三宅正人, 三宅淳: “固相トランスフェクション法を用いた遺伝子機能解析ツールの開発と応用”, 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, パシフィコ横浜, 横浜 (2007)
33. 大貫(長崎)玲子, 長崎晃, 藤田聡史, 袴田和巳, 三宅正人, 三宅淳: “トランスフェクションアレイ技術を用いた細胞運動性評価チップの開発”, 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, パシフィコ横浜, 横浜 (2007)
34. 山口哲志, 大越優樹, 築地真也, 袴田和巳, 徳元康人, 三宅淳, 長棟輝行: “ケージド DNA を用いた遺伝子発現制御型セルアレイの開発”, 第 59 回日本生物工学会大会, 広島大学, 広島 (2007)
35. 袴田和巳, 木原隆典, 徳元康人, 藤田聡史, 長棟輝行, 三宅淳: “細胞状態規定のための一細胞時系列解析”, 第 59 回日本生物工学会大会, 広島大学, 広島 (2007)
36. 徳元康人, 袴田和巳, 木原隆典, 長棟輝行, 三宅淳: “オリゴデンドロサイト前駆細胞の *in vitro* 分化像の時系列的解析”, 第 59 回日本生物工学会大会, 広島大学, 広島 (2007)
37. 山口哲志, 大越優樹, 袴田和巳, 徳元康人, 三宅淳, 長棟輝行: “ケージド核酸を用いた高効率な遺伝子発現制御”, 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 2007, 東京大学, 東京 (2007)
38. 徳元康人, 長棟輝行, 三宅淳: “オリゴデンドロサイト前駆細胞の *in vitro* 分化像の時系列解析”, 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 2007, 東京大学, 東京 (2007)
39. 徳元康人: 「マルチスキャン生細胞自動観察装置 (EVE) によるオリゴデンドロサイト前駆細胞 (O-2A cell) の分化過程の観察」平成 19 年度第一回化学生命工学専攻談話会 (2007.6.28, 東京)
40. 徳元康人, 三宅淳: “A time-laps imaging of *in vitro* differentiation of oligodendrocyte/type-2 astrocyte precursor (O-2A) cell”, 第 40 回日本発生生物学会/第 59 回細胞生物学会合同大会, 福

岡国際会議場, 福岡 (2007)

41. 木原隆典, 徳元康人, 袴田和巳, 中川貴司, 藤田聡史, 中村史, 三宅正人, 三宅淳: “セルインフォマティクスとナノテクノロジーを用いた細胞機能解析”, 東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム, 東京大学, 東京 (2006)

受賞

1. トランスフェクションアレイシステムの開発、2007年、(第15回)「化学・バイオつくば賞」受賞、三宅正人、吉川智啓、内村 英一郎、藤田聡史、三宅淳

7. 東京大学 (長棟研、鷺津研)

(癌細胞浸潤性評価システムの構築)

論文

1. 山口哲志, 新海政重, 加藤耕一, 長棟輝行: "第10章 医薬品スクリーニング用細胞アレイのための細胞固定化および細胞転写技術", バイオ医薬の開発技術とシーズ (山本重夫 監修), CMC 出版, pp.90-99 (2009)
2. 長棟輝行, 高野等覚, 竹澤俊明, 新海政重: "細胞転写技術を用いた細胞アレイ作製技術", 遺伝子医学 MOOK 別冊, 進みつつける細胞移植治療の実際、上巻 (田畑泰彦 編集), (株) メディカルドゥ, pp.230-234 (2008)
3. 加藤耕一, 長棟輝行: "細胞マイクロアレイ", マイクロアレイ・バイオチップの最新技術 (伊藤嘉浩 監修), CMC 出版, p.273-284 (2007)
4. 長棟輝行: "細胞膜修飾剤 (BAM) を用いた浮遊性細胞のパターニングとその応用", 動物実験代替のためのバイオマテリアル・デバイス (酒井康行, 民谷栄一 監修), CMC 出版, p.92-103 (2007)
5. 加藤耕一, 長棟輝行: "非接着細胞マイクロアレイ作製技術", バイオインダストリー, 23,12-22 (2006)
6. 新海政重, 山脇健吾, 長棟輝行: "Origami を使った細胞の三次元パターニング", 化学工学シンポジウムシリーズ 79-診断・治療システムにおける化学工学, 化学工学会, p.58-62 (2005)

学会発表

1. 松沼絵里香, 新海政重, 山口哲志, 木原隆典, 三宅淳, 長棟輝行: "細胞転写・積層技術の癌細胞浸潤性 TFA チップへの応用", シンポジウム「医薬品探索・開発のための細胞アッセイ技術」, 産業技術総合研究所臨海副都心センター, 東京 (2009)
2. 松沼絵里香, 山口哲志, 新海政重, 木原隆典, 徳元康人, 三宅淳, 長棟輝行: "細胞転写技術の癌細胞浸潤性評価 TFA チップへの応用", 第24回生体機能関連化学シンポジウム若手フォーラム, 九州大学, 福岡 (2009)
3. 高野 等覚, 新海 政重, 竹澤 俊明, 長棟 輝行: "細胞転写技術を用いた表皮類似構造構築", 化学工学会第73年会, 静岡大学浜松キャンパス, 浜松 (2008)
4. 松沼絵里香, 新海政重, 山口哲志, 木原隆典, 袴田和巳, 大島浩明, 三宅淳, 長棟輝行: "細胞転写・積層技術の癌細胞浸潤性評価 TFA チップへの応用", 化学工学会第40回秋季大会, 東北大学, 仙台 (2008)
5. T. Nagamune: "Cell-based Biodevices for High-throughput Cell Functional Analysis", BIOTronics 2008, International Conference on Biosensors, Biochips, and Bioelectronic Devices, Jeju, Korea (2008)
6. 高野等覚, 新海政重, 工藤菜々子, 米山知佳子, 竹澤俊明, 長棟輝行: "細胞転写技術を用いた細胞外マトリクスゲルシート上への細胞の 2D、3D パターニング", 第59回日本生物工学会, 広島大学東広島キャンパス, 広島 (2007)

7. T. Takano, M. Shinkai, T. Takezawa, T. Nagamune: "Studies of cell transfer printing for construction cell array", The 2nd International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis, Waseda University, Tokyo, Japan (2007)
8. 高野等覚, 新海政重, 工藤菜々子, 米山知佳子, 竹澤俊明, 長棟輝行: "細胞転写技術を用いた新規細胞パターンニング技術の開発", 第 58 回生物工学会, 大阪大学豊中キャンパス (2006)
9. M. Shinkai, K. Yamawaki, L. Wang and T. Nagamune: "Origami - the Retrosynthesis of Organ", 2006 AIChE Annual Meeting, San Francisco, USA (2006)
10. M. Shinkai, T. Takano, T. Takezawa and T. Nagamune: "Transfer Printing of Cells Using Biocompatible Anchor for Membrane", NANOBIO-TOKYO 2006, Tokyo, Japan (2006)

(浮遊系細胞用 TFA 技術の研究開発)

論文

1. Osamu Kurosawa, Hidehiro Oana, Hidetoshi Kotera, Tomohisa Kato, Junya Toguchida and Masao Washizu: "Massively parallel on-chip Electroporation device Designed for long term post-culturing", μ -TAS 2009, p.570-572 (2009)
2. Masao Washizu and Boonchai Techaumnat: "Polarization and Membrane Voltage of Ellipsoidal Particle with a Constant Membrane Thickness – a Series Expansion Approach", IET Nanobiotechnology, Vol. 2, No. 3, p.62–71 (2008)
3. Boonchai Techaumnat and Masao Washizu: "Analysis of the effects of an orifice plate on the membrane potential in electroporation and electrofusion of cells", J. Phys. D: Appl. Phys. 40 1831–1837 (2007)

学会発表

1. 福島一幸, 山口哲志, 黒澤 修, 鷺津正夫, 長棟輝行: "固定化した浮遊性細胞への電界集中型エレクトロポレーションによる高効率な遺伝子導入法の開発", 化学工学会第 74 年会, 横浜国立大学, 横浜 (2009)
2. 福島 一幸, 黒澤 修, 鷺津 正夫, 長棟輝行: "電界集中型エレクトロポレーションを用いた浮遊性細胞への生体高分子の高効率な導入法の開発", 第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム, 東京工業大学, 横浜 (2009)
3. Osamu Kurosawa, Hidehiro Oana, Hidetoshi Kotera, Tomohisa Kato, Junya Toguchida and Masao Washizu: "Massively parallel on-chip Electroporation device Designed for long term post-culturing", μ -TAS 2009, p.570-572 (2009)
4. H. Kotake, K. Terao, A. Okonogi, R. Yokokawa, M. Gel, M. Washizu and H. Kotera: "Three-dimensional electroporation chip for realtime monitoring of intracellular dynamics", μ -TAS 2009, p.1159-1161 (2009)
5. Masao Washizu: "Bionanotechnology for the measurement, modification and utilization of cellular functions", MIPE 2009, p.321-324 (Keynote Address) (2009)
6. 黒澤修・小穴英廣・小寺秀俊・鷺津正夫: 「電気泳動効果を利用したオンチップエレクトロトランスフェクション」化学とマイクロ・ナノシステム研究会 CS-06 p.40 (2008)
7. Masao Washizu: "Bio-Manipulation based on Microfabricated Structures" SSDM2008, D-9-1 (Invited) pp. 944-945 (2008)
8. 倉澤知隆・黒澤修・鷺津正夫: 「マイクロチップを用いた細胞応答計測の研究」化学とマイクロ・ナノシステム研究会, FP13, p.16 (2008)
9. 黒澤修・小穴英廣・小寺秀俊・鷺津正夫: 「電界集中を利用したオンチップエレクトロトランスフェクション 遺伝子導入のためのパルス条件の検討」化学とマイクロ・ナノシステム研究会, SP01, p.60 (2008)

10. 黒澤修・小穴英廣・小寺秀俊・鷺津正夫：「電界集中を利用したオンチップエレクトロポレーション：エレクトロポレーション後の細胞の生存性に関する検討」化学とマイクロ・ナノシステム研究会 p.35(2007)
11. 福島一幸, 駱煥東, 黒澤修, 鷺津正夫, 長棟輝行: "電界集中型エレクトロポレーション法を用いた生体高分子の高効率な細胞内導入法の開発", 第 59 回日本生物工学会, 広島大学, 広島 (2007)

(遺伝子発現の同期化技術の開発)

論文

1. S. Yamaguchi, Y. Chen, S. Nakajima, T. Furuta, and T. Nagamune: "Light-Activated Gene Expression from Site-Specific Caged DNA with a Biotinylated Photolabile Protection Group", Chem. Commun. in press.
2. S. Hashiro, S. Tsukiji, and T. Nagamune: "Rapid and efficient induction of an endogenous cell signaling event by subcellular targeting of a synthetic ligand", J. Am. Chem. Soc. 131, 13569-13569 (2009)
3. K. Katayama, S. Tsukiji, T. Furuta, and T. Nagamune: "A bromocoumarin-based linker for synthesis of photocleavable peptidoconjugates with high photosensitivity", Chem. Commun., 5399-5401 (2008)
4. T. Kawakami, H. Cheng, S. Hashiro, Y. Nomura, S. Tsukiji, T. Furuta, and T. Nagamune: "A caged phosphopeptide-based approach for photochemical activation of kinase in living cells", ChemBioChem, 9, 1583-1586 (2008)
5. 築地真也、菅裕明、長棟輝行: "細胞内情報をあやつる", Bionics, 16, 46-51 (2006)

学会発表

1. S. Yamaguchi, S. Nakajima, Y. Chen and T. Nagamune: "Control of gene expression using caged plasmids with functionalized photo-cleavable linkers", APBioChEC2009, Kobe, Japan (2009)
2. 山口 哲志、中島 聡、長棟 輝行: "部位特異的ケージドプラスミドを用いた遺伝子発現の光制御", 化学工学会第 41 回秋季大会, 広島大学, 東広島 (2009)
3. 山口 哲志、中島 聡、古田寿昭、長棟 輝行: "部位特異的ケージド DNA を用いた遺伝子発現の光活性化", 第 24 回生体機能関連化学シンポジウム, 九州大学, 福岡 (2009)
4. 陳燕杰, 山口哲志, 築地真也, 古田寿昭, 長棟輝行: "プラスミドの部位特異的ケージングによる遺伝子発現制御", 日本化学会第 89 春季年会, 日本大学, 船橋 (2009)
5. 大越優樹, 山口哲志, 築地真也, 古田寿昭, 長棟輝行: "機能性分子修飾を可能とする光分解性リンカーを用いたケージド核酸の開発", 日本化学会第 89 春季年会, 日本大学, 船橋 (2009)
6. 羽城周平, 築地真也, 古田寿昭, 長棟輝行: "合成ペプチドの細胞膜アンカリングによるチロシンキナーゼシグナリングの制御", 日本化学会第 88 春季年会, 立教大学, 東京 (2008)
7. 羽城 周平, 小熊 友一, 築地 真也, 津本 浩平, 古田 寿昭, 長棟 輝行: "チロシンキナーゼシグナリングの光制御を目指したケージドホスホチロシンペプチド", 日本化学会第 87 春季年会, 関西大学, 大阪 (2007)
8. 片山健太郎, 築地真也, 古田寿昭, 長棟輝行: "ペプチド型分子ツールの創製のための新規ケージドリンカー", 日本化学会第 87 春季年会, 関西大学, 大阪 (2007)
9. T. Oguma, S. Tsukiji, T. Kawakami, H. Cheng, Y. Nomura, T. Furuta and T. Nagamune: "Caged phosphotyrosine peptides: New chemical tool for controlling cell signaling pathways by light", NANOBIO-TOKYO 2006, Tokyo, Japan (2006)
10. 片山健太郎, 築地真也, 古田寿昭, 長棟輝行: "光スプリッティングペプチドの合成とその応用", 第 21 回生体機能関連化学シンポジウム, 京都大学, 京都 (2006)
11. 小熊友一, 築地真也, 古田寿昭, 長棟輝行: "改良型ケージドホスホチロシンペプチドの合成と

SH2 ドメインとの相互作用解析", 第 21 回生体機能関連化学シンポジウム, 京都大学, 京都 (2006)

8. 京都大学

論文

1. Dukka Bahadur K.C., E. Tomita, J. Suzuki, K. Horimoto and T. Akutsu, Protein threading with profiles and distance constraints using clique based algorithms, *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 4, 19-42, 2006.
2. J.C. Nacher, J-M. Schwartz, M. Kanehisa and T. Akutsu, Identification of metabolic units induced by environmental signals, *Bioinformatics*, 22, e375-e383, 2006.
3. S-Q. Zhang, W-K. Ching, M.K. Ng and T. Akutsu, Simulation study in Probabilistic Boolean Network models for genetic regulatory networks, *International Journal of Data Mining and Bioinformatics*, 1, 217-240, 2007.
4. S-Q. Zhang, M. Hayashida, T. Akutsu, W-K. Ching and M. K. Ng, Algorithms for finding small attractors in Boolean networks, *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*, 2007, 20180 (13 pages), 2007.
5. T. Akutsu, M. Hayashida, W-K. Ching and M.K. Ng, Control of Boolean networks: Hardness results and algorithms for tree structured networks, *Journal of Theoretical Biology*, 244, 670-679, 2007.
6. W-K. Ching, S-Q. Zhang, M.K. Ng and T. Akutsu, An approximation method for solving the steady-state probability distribution of probabilistic Boolean networks, *Bioinformatics*, 23, 1511-1518, 2007.
7. M. Hayashida, T. Tamura, T. Akutsu, S-Q. Zhang and W-K. Ching, Algorithms and complexity analyses for control of singleton attractors in Boolean networks, *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*, 2008, 521407 (16pages), 2008.
8. T. Akutsu, M. Hayashida, S-Q. Zhang, W-K. Ching and M. K. Ng, Analyses and algorithms for predecessor and control problems for Boolean networks of bounded indegree, *IPSI Transactions on Bioinformatics*, 1, 23-34, 2008.
9. M. Hayashida, F. Sun, S. Aburatani, K. Horimoto and T. Akutsu, Integer programming-based approach to allocation of reporter genes for cell array analysis, *International Journal of Bioinformatics Research and Applications*, 4, 385-399, 2008.
10. W-K. Ching, S-Q. Zhang, Y. Jiao, T. Akutsu, N.-K. Tsing and A.S. Wong, Optimal control policy for probabilistic Boolean networks with hard constraints, *IET Systems Biology*, 3, 90-99, 2009.
11. T. Tamura and T. Akutsu, Algorithms for singleton attractor detection in planar and nonplanar AND/OR Boolean networks, *Mathematics in Computer Science*, 2, 401-420, 2009.
12. T. Akutsu and T. Tamura, On finding a fixed point in a Boolean network with maximum indegree 2, *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences*, E92-A, 1771-1778, 2009.
13. M. Hayashida, T. Tamura, T. Akutsu, W-K. Ching and Y. Cong, On distribution and enumeration of attractors in probabilistic Boolean networks, *IET Systems Biology*, 3, 465-474, 2009.
14. T. Akutsu, T. Tamura and K. Horimoto, Completing networks using observed data, *Proc. 20th International Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT 2009)*, *Lecture Notes in Artificial Intelligence* 5809, 126-140, 2009.

総説等

15. T. Akutsu, M. Hayashida and T. Tamura, Algorithms for inference, analysis and control of Boolean

networks (tutorial paper), Proc. 3rd International Conference on Algebraic Biology (AB 2008), Lecture Notes in Computer Science 5147, 1-15, 2008.

16. 阿久津達也：遺伝子ネットワークの離散モデルと制御，計測と制御，Vol. 47, No. 8, 664-669, 2008.
17. T. Akutsu and W-K. Ching, Analysis and control of deterministic and probabilistic Boolean networks, Elements of Computational Systems Biology (edited by Huma M. Lodhi and Stephen H. Muggleton), John Wiley & Sons, Inc., pp. 235-255, 2010.

学会発表（国際学会）

1. T. Akutsu, M. Hayashida, W-K. Ching and M.K. Ng, On the complexity of finding control strategies for boolean networks, 4th Asia-Pacific Bioinformatics Conference (APBC 2006), 2006.
2. T. Akutsu, M. Hayashida, S-Q. Zhang, W-K. Ching and M. K. Ng, Finding incoming global states in Boolean networks, 5th IEEE International Workshop on Genomic Signal Processing and Statistics (GENSIPS07), 2007.
3. M. Hayshida, F. Sun, S. Aburatani, K. Horimoto and T. Akutsu, Integer programming- based approach to allocation of reporter genes for cell array analysis, 1st International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB 2007), 2007.
4. T. Tamura and T. Akutsu, An improved algorithm for detecting a singleton attractor in a Boolean network consisting of AND/OR nodes, 3rd International Conference on Algebraic Biology (AB 2008), 2008.
5. T. Tamura, K. Takemoto and T. Akutsu, Measuring structural robustness of metabolic networks under a Boolean model using integer programming and feedback vertex sets, The 2nd International Workshop on Intelligent Informatics in Biology and Medicine (IIBM 2009), 2009.
6. T. Akutsu, M. Hayashida and T. Tamura, Integer programming-based methods for attractor detection and control of Boolean networks, The combined 48th IEEE Conference on Decision and Control and 28th Chinese Control Conference (IEEE CDC/CCC 2009), 2009.

（国内学会）

7. 田村武幸, 阿久津達也: AND/OR 節点で構成されるブーリアンネットワークの定常状態を検出する $O(1.787^n)$ 時間アルゴリズム, 電子情報通信学会 コンピューテーション研究会, 福岡, 2007年5月25日.
8. 林田守広, 孫富艶, 油谷幸代, 堀本勝久, 阿久津達也: Integer programming-based approach to allocation of reporter genes for cell array analysis, 情報処理学会 バイオ情報学研究会, 函館, 2007年9月13日.
9. 阿久津達也: 遺伝子ネットワークの離散モデルとその制御, 第2回 SICE 生物制御システム調査研究会, 京都, 2008年1月31日.
10. 田村武幸, 竹本和広, 阿久津達也: Measuring structural robustness of metabolic networks by integer programming, 日本バイオインフォマティクス学会年会, 千里, 2008年12月15日.
11. 林田守広, 田村武幸, Wai-Ki Ching, Cong Yang, 阿久津達也: Probabilistic Boolean network attractor identification and a relationship to attractor distribution in Boolean networks, 東京, 2009年3月6日.
12. 阿久津達也, 林田守広, 田村武幸: Analyzing Boolean networks by using integer programming, 電子情報通信学会コンカレント工学研究会, 東京, 2009年8月7日.
13. 田村武幸, Cong Yang, 阿久津達也, Wai-Ki Ching: Efficient computation of impact degrees for multiple reactions, 札幌, 2009年9月18日.

9. 山口大学 (産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 (つくば) 平野氏グループの成果を併せて記載)

論文

(2006～2007)

1. Soichiro Saito, Mila Ghosh, Keiko Morita, Takashi Hirano, Masanao Miwa and Takeshi Todoroki: The genetic differences between gallbladder and bile duct cancer cell lines, *Oncol Rep.* 16(5), 949-956, Nov., 2006.
2. Liu XP, Kawauchi S, Oga A, Sato T, Ikemoto K, Ikeda E, Sasaki K.: Chromosomal aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep.* 2007 Jan;17(1):261-7.
3. Yamamoto Y, Matsuyama H, Chochi Y, Okuda M, Kawauchi S, Inoue R, Furuya T, Oga A, Naito K, Sasaki K.: Overexpression of BUBR1 is associated with chromosomal instability in bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 Apr 1;174(1):42-7.
4. Matsuyama H, Oba K, Matsuda K, Yoshihiro S, Tsukamoto M, Kinjo M, Sagiyama K, Takei M, Yamaguchi A, Sasaki K, Naito K.: Haploinsufficiency of 8p22 may influence cancer-specific survival in prostate cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 Apr 1;174(1):24-34.
5. Nakao M, Okada T, Ikemoto K, Furuya T, Oga A, Kawauchi S, Sasaki K.: The Development of a Novel Method for the Classification of the aCGH Profiles Based on Genomic Alterations *Bull Yamaguchi Med Sch* 2006 ; 53. : 37 – 43
6. Furuya T, Uchiyama T, Adachi A, Chochi Y, Oga A, Kawauchi S, Ishiglo K, Sasaki K.: Relation of DNA ploidy to genetic aberrations detected by chromosomal CGH and FISH in gastric adenocarcinomas. *Oncol Rep.* 2006 Jun;15(6):1491-6.
7. Noutomi Y, Ita M, Okafuji M, Uchida K, Kawauchi S, Oga A, Furuya T, Ueyama Y, Sasaki K.:Comparative genomic hybridization reveals genetic progression of oral squamous cell carcinoma from dysplasia via two different tumorigenic pathways *Journal of Pathology* 2006;210: 67-74
8. Ohguri T, Hisaoka M, Kawauchi S, Sasaki K, Aoki T, Kanemitsu S, Matsuyama A, Korogi Y, Hashimoto H.: Cytogenetic analysis of myxoid liposarcoma and myxofibrosarcoma by array-based comparative genomic hybridization. *Journal of Clinical Pathology* 2006 Sep;59(9):978-83
9. Yamamoto Y, Matsuyama H, Kawauchi S, Furuya T, Liu X-P, Ikemoto K, Oga A, Naito K, Sasaki K.: Biological characteristics in bladder cancer depend on the type of genetic instability.*Clinical Cancer Research* 2006;12:2752-2758
10. Uchida K, Oga A, Okafuji M, Mihara M, Kawauchi S, Furuya T, Chochi Y, Ueyama Y, Sasaki K.: Molecular cytogenetic analysis of oral squamous cell carcinomas by comparative genomic hybridization, spectral karyotyping, and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 167(2): 109-116
11. Toshimitsu H, Iizuka N, Yamamoto K, Kawauchi S, Oga A, Furuya T, Oka M, Sasaki K.: Molecular features linked to the growth-inhibitory effects of gemcitabine on human pancreatic cancer cells. *Oncology Report* Dec;16(6):1285-91.
12. Yamamoto Y, Matsuyama H, Kawauchi S, Matsumoto H, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, Furuya T, Oga A, Naito K. Sasaki K.: Overexpression of polo-like kinase 1(PLK1) and chromosomal instability in bladder cancer. *Oncology* 70:231-237, 2006
13. Kawauchi S, Yamamoto Y, Uchida K, Chochi Y, Kondo T, Oga A, Sasaki K.: Significance of cyclin E and p27 expression in malignant ovarian germ cell tumors: Correlation with the cell proliferation activity and clinicopathologic features. *Oncol Rep.* 2006 Nov;16(5):1029-33.

14. Akao J, Matsuyama H, Yamamoto Y, Sasaki K, Naito K.: Chromosome 20q13.2 gain may predict intravesical recurrence after nephroureterectomy in upper urinary tract urothelial tumors. *Clin Cancer Res.* 2006 Dec 1;12(23):7004-8.

(2008)

15. Suehiro Y, Okada T, Anno K, Okayama N, Ueno K, Hiura M, Nakamura M, Kondo T, Oga A, Kawauchi S, Hirabayashi K, Numa F, Ito T, Saito T, Sasaki K, Hinoda Y., Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation., *Clinical Cancer Research* 2008; Jun 1;14(11):3354-61.

16. Kawauchi S, Tomoko Furuya T, Motonao Nakao M, Kenzo Ikemoto K, Atunori Oga, Sasaki K., A simple method for enhancing hybridization efficiency in chromosome and array comparative genomic hybridization., *BIOTECHNIC & HISTOCHEMISTRY* 2008 (IN PRESS)

17. Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, Suehiro Y, Kaku T, Mikami Y, Takeshita M, Nakao M, Chochi Y, Sasaki K., Is Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia a Cancerous Precursor of Minimal Deviation Adenocarcinoma?: A Comparative Molecular-genetic and Immunohistochemical Study., *Am J Surg Pathol.* 2008 Dec;32(12):1807-1815.

18. Furuya T, Uchiyama T, Adachi A, Okada T, Nakao M, Oga A, Kawauchi S, Kang JJ, Yang S-J, Sasaki K, The development of a mini-array for estimating the disease states of gastric adenocarcinoma by array CGH., *BMC Cancer* 2008, 8:393

19. Yasuyo Chochi, Shigeto Kawauchi, Motonao Nakao, Tomoko Furuya, Kiichiro Hashimoto, Atunori Oga, Masaaki Oka, and Kohsuke Sasaki, A copy number gain of the 6p arm is linked with advanced hepatocellular carcinoma., *J Pathol* 2008; 9:16AM

20. Liu XP, Li DY, Liu XL, Xu JD, Furuya T, Kawauchi S, Oga A, Sasaki K., Comparison of chromosomal aberrations between primary tumors and their synchronous lymph-node metastases in intestinal-type gastric carcinoma., *Pathol Res Pract.* 2008 Nov 26.

(2009)

21. Nakao M, Kawauchi S, Furuya T, Uchiyama T, Adach J, Okada T, Ikemoto K, Oga A, Sasak K., Identification of chromosomal regions with DNA copy number aberrations associated with node metastasis of colorectal adenocarcinomas based on the array CGH profiles., *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 181(2): 70-76

22. Matsuyama H, Yamamoto Y, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, Sasaki K., Cytogenetic analysis of false-positive mucosa by photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid - possible existence of premalignant genomic alterations examined by in vitro experiment. *Oncology.* 2009;76(2):118-25.

23. Kawauchi S, Sakai H, Ikemoto K, Eguchi S, Nakao M, Takihara H, Shimabukuro T, Furuya T, Oga A, Matsuyama H, Takahashi M, Sasaki K. 9p21 index as estimated by dual-color fluorescence in situ hybridization is useful to predict urothelial carcinoma recurrence in bladder washing cytology. *Hum Pathol.* 2009;40(12):1783-9.

24. Yamamoto Y, Eguchi S, Junpei A, Nagao K, Sakano S, Furuya T, Oga A, Kawauchi S, Sasaki K, Matsuyama H. Intercellular centrosome number is correlated with the copy number of chromosomes in bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;191(1):38-42.

(2010)

25. Katumi Tsuji, Shigeto Kawauchi, Soichiro Saito, Tomoko Furuya, Kenzo Ikemoto, Motonao Nakao, Shigeru Yamamoto, Masaaki Oka, Takashi Hirano, Kohsuke Sasaki., Breast cancer cell lines carry cell

line-specific genomic alterations that are distinct from aberrations in breast cancer tissues: Comparison of the CGH profiles between cancer cell lines and primary cancer tissues., *BMC Cancer* 2010, 10:15 (14 January 2010)

学会発表、講演
(2006～2007)

1. Tomoko Furuya, Tetuji Uchiyama, Atsushi Adachi, Yasuyo Chochi, Atsunori Oga, Shigeto Kawauchi, Kohsuke Sasaki: Genetic aberrations detected by array CGH depends on DNA ploidy, XXIII International Society For Analytical Cytology Congress, Canada, May 20-24, 2006.
2. (招聘) Sasaki K.: Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of solid tumors, The 32nd Annual Meeting of Korean Cancer Association, Seoul, June 15-16, 2006.
3. 平崎重雄、野口 剛、大貫順子、森田桂子、田中文明、三森功士、佐々木 淳、井上 裕、杉原健一、平野 隆、森 正樹: アレイ CGH を用いた食道癌におけるゲノム変化の検索、第 60 回日本食道学会、平成 18 年 6 月 30 日.
4. 古屋智子: 半導体ナノ粒子とフローサイトメトリー・cell Lab Quanta SC による測定、第 16 回日本サイトメトリー学会、平成 18 年 7 月 7 日.
5. 小賀厚徳、河内茂人、古屋智子、河野和明、加藤智栄、佐々木功典: Tissue microarray を用いた癌の研究、第 16 回日本サイトメトリー学会、平成 18 年 7 月 7 日.
6. 末広 寛、古屋智子、小賀厚徳、河内茂人、佐々木功典、濱中裕一郎、日野田祐治: 子宮内膜癌における CGH 法の臨床検査応用の可能性、第 16 回日本サイトメトリー学会、平成 18 年 7 月 7 日.
7. 松村耕治、丸田明枝、土田信夫、佐々木功典、松山重雄: 頭頸部癌細胞株における side population 細胞の遺伝子プロファイル解析、第 16 回日本サイトメトリー学会、平成 18 年 7 月 7 日.
8. 古屋智子、小賀厚徳、河内茂人、佐々木功典: 染色体不安定性からみた胃癌における DNA ploidy、第 16 回日本サイトメトリー学会、平成 18 年 7 月 8 日.
9. 平野 隆、齋藤総一郎、森田桂子、藤田聡史、三宅 淳: BAC array CGH analysis of human breast cancer cell lines, 第 24 回日本ヒト細胞学会、平成 18 年 7 月 30 日.
10. 平野 隆、森田桂子、齋藤総一郎、小原有弘、水澤 博: Analysis of chromosomal alterations in long-term cultured HeLa cells and its sub-strains by BAC Array CGH, 第 24 回日本ヒト細胞学会、平成 18 年 7 月 30 日.
11. 平崎重雄、井上 裕、平野 隆、野口 剛、杉原健一、森 正樹: Cancer-death related genomic aberration of esophageal squamous cell carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization, 第 11 回国際癌転移学会・第 15 回日本がん転移学会合同会、平成 18 年 9 月 3 日.
12. 齋藤総一郎、平野 隆、三輪正直、轟 健: The genetic differences between gallbladder and bile duct cancer cell lines, 第 65 回日本癌学会総会、平成 18 年 9 月 28 日.
13. 平野 隆、齋藤総一郎、鈴木 貴、笹野公伸、佐々木功典: ヒト臨床肺癌における BAC Array CGH 解析、第 65 回日本癌学会総会、平成 18 年 9 月 28 日.
14. 納富泰行、小賀厚徳、内田堅一郎、岡藤正樹、上山吉哉、佐々木功典: 上皮異形成から口腔扁平上皮癌へ進展する 2 つの異なった癌進行過程、第 65 回日本癌学会総会、平成 18 年 9 月.
15. 古屋智子、足立 淳、内山哲史、中尾素直、小賀厚徳、河内茂人、佐々木功典: アレイ CGH を用いた胃癌における DNA コピー数異常と DNA ploidy および染色体不安定性との関連についての検討、平成 18 年 9 月.
16. 内田堅一郎、小賀厚徳、岡藤正樹、三原真理子、河内茂人、古屋智子、上山吉哉、佐々木功典: Array-based CGH 法による口腔扁平上皮癌のゲノム解析、平成 18 年 9 月.
17. 松村耕治、丸田明枝、佐々木功典、土田信夫、松山重雄: 頭頸部扁平上皮癌細胞株の side

population 細胞における遺伝子プロファイルの解析、平成 18 年 9 月。

18. 佐々木功典：癌とゲノム異常、第 38 回日本臨床分子形態学会総会学術集会、平成 18 年 9 月 29 日。
19. 古屋智子、足立 淳、内山哲史、中尾素直、小賀厚徳、河内茂人、佐々木功典：アレイ CGH による胃癌の悪性度評価を可能とするゲノムバイオマーカーの研究、第 3 回日本消化管学会総会学術集会、平成 19 年 2 月 1 日。
20. 古屋智子、足立 淳、内山哲史、中尾素直、小賀厚徳、河内茂人、佐々木功典：アレイ CGH を用いた胃癌における DNA コピー数異常と臨床病理学的事項との関連についての研究、第 96 回日本病理学会総会、平成 19 年 3 月 13 日。
21. 内田堅一郎、小賀厚徳、河内茂人、古屋智子、上山吉哉、佐々木功典：Array-based CGH 法による口腔扁平上皮癌の DNA コピー数異常に関する検討、第 96 回日本病理学会総会、平成 19 年 3 月 14 日。
22. 江口 賢、帖地康世、山本義明、古屋智子、小賀厚徳、河内茂人、松山豪泰、内藤克輔、佐々木功典：Array-based CGH 法による膀胱癌 DNA コピー数の異常の検討、第 96 回日本病理学会総会、平成 19 年 3 月 14 日。
23. 河内茂人、近藤智子、小賀厚徳、佐々木功典：子宮体部に発生した HMB-45 免疫染色陰性の血管周囲類上皮細胞性腫瘍 (PEComa) の一例、第 96 回日本病理学会総会、平成 19 年 3 月 15 日。
24. (教育講演) 第 17 回日本サイトメトリー学会 (浦安 ; 2007 年 7 月 5-6 日)、「サイトメトリーと細胞周期：温故知新」、佐々木功典

(2008)

25. 第 94 回日本消化器病学会総会 (福岡 5.8-10)、染色体不安定を呈する aneuploid 胃癌は 22q11.23 のコピー数減少を呈する：内山哲史、足立淳、佐々木功典
26. XXIV International Society for Analytical Cytology (May 17-21, Budapest, Hungary) Furuya T, Nakao M, Chochi Y, Oga A, Kawauchi S, Sasaki K Cytometric quantification of the expression level of intracellular molecules with semiconductor quantum dots.

(2009)

27. (教育講演) 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 (10 月 30-31 日、福岡)、「ゲノム異常からみたがん細胞」、佐々木功典
28. 第 19 回日本サイトメトリー学会 (6.20-21、松江)、ワークショップ：DNA ploidy と染色体不安定性(CIN)、ゲノムコピー数異常、佐々木功典

10. バイオインダストリー協会

学会発表

1. Fujita, S., Takano, K., Toyoda, C., Mika, N., Miyake, M., Screening and Identify of the siRNAs for Sensitizing TRAIL-Resistant HeLa Cells, Asia Pacific Biochemical Engineering Conference (APBioChEC'09), Kobe, Hyogo, Japan, 2009. 11. 24-28, (Oral)
2. 藤田聡史、高野幸太、樋田智都子、袴田和巳、三宅正人、三宅淳、一細胞時系列計測による TRAIL 耐性 HeLa 細胞の感受化に関わる siRNA の評価、第 61 回日本生物工学会、名古屋市千種区、2009.9.23-25、(口頭発表)
3. 長崎 (大貫) 玲子、栗木直美、袴田和巳、長崎晃、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、細胞運動評価チップを用いた細胞運動に関わるキノームの解析、第 61 回日本生物工学会、名古屋市千種区、

2009.9.23-25、(口頭発表)

4. 大貫(長崎)玲子、栗城直美、袴田和巳、長崎晃、藤田聡史、三宅正人、三宅淳、細胞チップを用いた細胞運動関連遺伝子群の網羅的探索、BMB2008(第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会)、兵庫県神戸市、2008.12.9-12、(ポスター発表)

II. アステラス製薬

特許

1. WO2006/083016

論文

1. Efficient delivery of siRNA using dendritic poly(L-lysine) for loss-of-function analysis. *Journal of Controlled Release* 126(1), 59-66 (2008)

研究発表・講演、その他の公表(プレス発表等) なし

III. エーザイ、岡山大学

特許 なし

論文

1. Kuriyama, M., Matsushita, M., Tateishi, A., Moriwaki, A., Tomizawa, K., Ishino, K., Sano, S., and Matsui, H. A cell-permeable NFAT inhibitor peptide prevents pressure-overload cardiac hypertrophy. *Chem. Biol. Drug Des.* 67: 238-243, 2006.
2. Inoue, M., Tomizawa, K., Matsushita, M., Lu, Y.-F., Yokoyama, T., Yanai, H., Takashima, A., Kumon, H., and Matsui, H. p53 protein transduction therapy: Successful targeting and inhibition of the growth of the bladder cancer cells. *Eur. Urol.* 49: 161-168, 2006.
3. Wu, Y., Liang, S., Oda, Y., Ohmori, I., Nishiki, T., Takei, K., Matsui, H., and Tomizawa, K. Truncations of amphiphysin I by calpain inhibit vesicle endocytosis during neural hyperexcitation. *EMBO J.* 26, 2981-2990, 2007.
4. Kitani, K., Oguma, S., Nishiki TI, Ohmori, I., Galons, H., Matsui, H., Meijer L., and Tomizawa, K. A Cdk5 inhibitor enhances induction of insulin secretion by exendin-4 both in vitro and in vivo. *J. Physiol. Sci.* 57, 235-239, 2007.
5. Yamada, H., Ohashi E., Kusumi N., Li, S.-A., Yoshida Y., Watanabe, M., Tomizawa, K., Kashiwakura, Y., Kumon, H., Matsui H., and Takei K. Amphiphysin I is important for actin polymerization during phagocytosis. *Mol. Cell Biol.* 18, 4669-4680, 2007.
6. Tsutsui, Y., Tomizawa, K., Nagita, M., Nishiki, T., Ohmori I., Seno M., and Matsui, H. Development of bionanocapsules targeting brain tumors. *J. Control. Release* 122, 159-164, 2007.
7. Liang, S., Wei, F.-Y., Wu, Y.-M., Tanabe K., Abe, T., Oda, Y., Yoshida, Y., Yamada, H., Matsui, H., Tomizawa, K., and Takei, K. Major Cdk5-dependent phosphorylation sites of amphiphysin 1 are implicated in the regulation of the membrane binding and endocytosis. *J. Neurochem.* 102, 1466-1476, 2007.
8. Ogawa, N., Ono, S., Ichikawa, T., Arimitsu, S., Onoda, K., Tokunaga, K., Sugi, K., Tomizawa, K., Matsui, H., and Date, I. Novel protein transduction method by using 11R. An effective new drug delivery system for the treatment of cerebrovascular diseases. *Stroke* 38, 1354-1361, 2007

9. Ishihama, Y., Wei, F.-Y., Aoshima, K., Sato, T., Kuromitsu, J., and Oda, Y. Enhancement of the Efficiency of Phosphoproteomic Identification by Removing Phosphates after Phosphopeptide Enrichment, *J. Proteome Res.*, 6, 1139-44, 2007.
10. Han, X.-J., Lu, Y.-F., Li, S.A., Kaitsuka, T., Tomizawa, K., Nairn, A. C., Takei, K., Matsui, H., and Matsushita, M. CaM kinase 1a-induced phosphorylation of DRP1 regulates mitochondrial morphology. *J. Cell Biol.*, 2008, in press.
11. Han, X.-J., Lu, Y.-F., Li, S.A., Tomizawa, K., Takei, K., Matsushita, M., Matsui, H. Involvement of calcineurin in glutamate-induced mitochondrial dynamics in neurons. *Neurosci Res.* 60, 114-119, 2008.
12. Nakamura, T., Kuromitsu, J., and Oda, Y. Evaluation of Comprehensive Multidimensional Separations using Reversed-Phase, Reversed-Phase Liquid Chromatography/Mass Spectrometry for Shotgun Proteomics, *J. Proteome Res.*, 7, 1007-1011, 2008.

研究発表・講演

1. 遺伝子・デリバリー研究会 5周年記念国際シンポジウム、道上 宏之、富澤 一仁、魏 范研、松下 正之、陸 雲飛、市川 智継、伊達 勲、松井 秀樹. エンドソームリリーシングメインを利用した p53 蛋白質導入法、2005 年 5 月 21 日 (東京)。
2. US HUPO 2005, 2nd Annual Conference、小田吉哉、Integrated Strategy for Shotgun Phosphoproteomics、2006 年 3 月 13 日(Boston, MA)。
3. 54th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics、小田吉哉、Large-Scale Data Evaluation of Mass Spectra for Shotgun Phosphoproteomics、2006 年 5 月 31 日 (Seattle, WA)。
4. 第 58 回日本生理学会中四国地方会、筒井佑美、富澤一仁、西木禎一、大守伊織、名木田真奈、妹尾昌治、松井秀樹. 脳腫瘍を標的としたバイオナノカプセルの開発、2006 年 10 月 20 日 (岡山)
5. 山口大学大学院医学系研究科応用分子生命科学産学公連携セミナー：「明日を生む生命科学の学際教育」、小田吉哉、プロテオミクスと創薬研究、2007 年 3 月 10 日 (山口)
6. 第 232 回薬学研究科セミナー/東北大学 21 世紀 COE プログラム『医薬開発統括学術分野創生・人材育成拠点』共催、小田吉哉、バイオロジカルマススペクトロメトリーと創薬プロテオミクス、2007 年 3 月 16 日 (仙台)
7. 第 55 回質量分析総合討論会ランチョンセミナー、小田吉哉、LC/MS とリン酸化プロテオミクス、2007 年 5 月 17 日 (広島)
8. NEDO「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発/細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」ワークショップ、富澤 一仁. 蛋白質導入法による細胞機能制御、2007 年 5 月 31 日 (東京)
9. ゲノムテクノロジー第 164 委員会第 23 回研究会、小田吉哉、今、プロテオームで何ができるか？、2007 年 6 月 12 日 (東京)
10. 産学官連携を指向した最前線セミナー「分子細胞イメージングと疾患・創薬研究・研究を加速するバイオイメージング技術とその応用」、富澤 一仁. 蛋白質導入法の分子イメージングへの応用、2007 年 7 月 12 日 (東京)
11. Harvard University Medical School & Children's Hospital Seminar、小田吉哉、Proteomics for drug discovery-From technology development to pharmaceutical application-、2007 年 8 月 7 日(Boston, MA)
12. 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会、小田吉哉、Technical challenges of proteomics to contribute life science、2007 年 12 月 12 日 (横浜)

その他の公表 (プレス発表等) なし

健康安心イノベーションプログラム基本計画

平成22年4月1日

産業技術環境局

製造産業局

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○新成長戦略（基本方針）（2009年12月30日）

強みを活かす成長分野として「グリーン・イノベーション」分野と「ライフ・イノベーション」分野を策定、人材育成や技術開発を後押しするほか、需要を創造すると同時に利用者の立場に立った社会ルールの変更に取り組む。また、政府は新たな分野に挑戦する人々を支援するとしている。

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（2009年2月12日改訂）

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」（2008年12月11日BT戦略推進官民会議）

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂（2008年9月19日閣議決定）

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）」（2008年7月3日総合科学技術会議 iPS細胞研究WG）

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「イノベーション25」（2007年6月閣議決定）

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画（2007年6月閣議決定）

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略（2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（2007年12月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②再生医療の早期実現を目標とし、産業化を促進する。
- ③医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国際競争力の強化、厚生労働省との連携事業（医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉機器の実用化支援を行う。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

¹ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、内視鏡下手術支援システムなどの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(4) 新機能抗体創製技術開発（運営費交付金）

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(5) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関（文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等）が一体となっていく、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2012年度

(6) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発（運営費交付金）

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待されるiPS細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的なiPS細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となるiPS等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

(7) 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

①概要

がんや生活習慣病などの後天的疾患の原因として重要な因子である「後天的な遺伝子の変化（後天的ゲノム修飾）」を解析する技術や疾患との関連づけにより診断の指標を特定する手法の開発等を実施する。

②技術目標及び到達時期

2014年度までに、後天的ゲノム修飾解析技術開発として、極微量サンプルに対応

した解析技術の高精度・高感度化、システム化を行うとともに、開発した技術やモデル動物等を活用し、後天的ゲノム修飾と疾患との関連づけを行う。また、探索的実証研究として、制御因子の探索・同定、制御に関する検証を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル（数ナノグラム）から、12時間以内に染色体異常（増幅、欠失、コピー数多型等）を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のう

え、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース (H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度Ⅱ. 再生医療

Ⅱ. 再生医療

Ⅱ-1. 再生医療の実用化

(1) 次世代機能代替技術研究開発事業 (うち、次世代再生医療技術研究開発) (運営費交付金)

①概要

生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスや、少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスの実用化を促進するとともに、これら再生デバイスにおける有効性・安全性の評価技術等を確立する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、生体内で自己組織の再生を促進するための細胞外マトリクス、幹細胞誘導・分化促進因子等の再生医療技術を確認し、工学的技術との組み合わせにより、セルフリー型再生デバイス及び自律成熟型再生デバイスを作製する。また、それらを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術の標準化に取り組む。さらに、開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確認する。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発 (運営費交付金) 【再掲】

Ⅱ-2. 再生医療に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携

の下、産学の協力を得て、個別の機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

Ⅲ. 医療機器

Ⅲ-1. 医療機器の開発

(1) がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト（運営費交付金）

① 概要

がんの診断・治療の革新を一体の課題として捉え、多様な治療法選択が可能なより早期のステージのがんに対して、治療方針を決定するために必要ながん性状、並びに位置に関する正確な情報を確実に取得し、得られた診断情報に基づく侵襲性の低い治療を可能とすることで、患者のQOLを向上させる。

② 技術目標及び到達時期

診断機器システムとしては、分子プローブ等の薬剤並びにそれらの薬剤を用いる高感度・高解像度な画像診断システム、病理診断の効率・信頼性を向上させる病理画像等診断支援システム、遺伝子診断の信頼性を向上させる検体前処理技術を備えた血中がん分子・遺伝子診断システム等を開発する。

治療機器システムとしては、より侵襲性の低い外科的治療を実現する内視鏡下手術支援システム並びに高精度で容易なオペレーションを可能とするX線治療機器を開発する。

③ 研究開発期間

2010年度～2014年度

（うち、内視鏡下手術支援システムは 2007年度～2011年度）

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 次世代機能代替技術研究開発事業（うち次世代心機能代替治療技術研究開発）（運営交付金）

①概要

小柄な体格にも適用可能な小型の製品で、血栓形成や感染を防ぎ、長期在宅使用が可能な植込み型補助人工心臓を開発する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、小児を含めた小柄な患者への適用を可能とする、長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓を作製するとともに、有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

Ⅲ－２．医療機器の開発に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業【再掲】

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

Ⅳ.福祉機器

IV-1. 福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

IV-2. 福祉機器の開発に係る基盤整備

(1) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

[標準化]

・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインター

ネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。

・高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

・ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業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（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

[産業間連携]

・バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。

・「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。

・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）」が平成13年に設立され、平成21年10月より第4期に入っている。。

[プロジェクト等間の連携について]

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜

タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

- ・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

- ・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

[その他]

- ・一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。

- ・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

- ・福祉機器においても、中小企業等産業側の観点を福祉政策に活かすため2008年より独立行政法人産業技術総合研究所の職員を厚生労働省に派遣中である。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

(1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。

(2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。

- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム(平成12・12・27工総第13号)は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画(平成14・02・25産局第4号)は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画(平成14・02・05産局第2号)は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画(平成15・01・23産局第4号)及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画(平成15・03・07産局第17号)は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成16・02・03産局第12号)は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成17・03・25産局第1号)は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成18・03・31産局第2号))は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成19・03・20産局第5号))は、廃止。
- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成20・03・25産局第6号)は廃止。
- (12) 平成22年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成21・03・26産局第3号)は廃止。

(健康安心イノベーションプログラム)
「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発/
モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発/
細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本研究開発は、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の帝京を実現し、個の医療を通じた健康寿命の円心、生活の質の向上を図り、今後、成果に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、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」の中の「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発」の一環として実施する。

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは正常細胞と疾患細胞の遺伝子発現解析結果の比較やプロテオーム解析等の結果から示唆される数百に及ぶ創薬ターゲット候補遺伝子の中から有望な創薬ターゲット遺伝子を効率的に探索・検証し、開発候補の絞り込みを行う技術が未成熟なことが一因と考えられる。

これは、遺伝子機能と表現型の間に大きな溝があることに起因しており、これらの相互関係を推定する技術の開発が望まれている。このためには、生命の最小単位である細胞に着目し、細胞に様々な刺激を与えた結果として得られる細胞応答の時間的な変動データを利用して、これまでに得られている様々な情報を細胞のレベルで統合し、情報伝達の動的ネットワーク構造として示すことによって、多数ある創薬ターゲット候補遺伝子の中から、最も効果的に薬効を発揮し、かつ副作用が少なくなるような創薬ターゲット遺伝子の予測をハイスループットに行うことを可能とすることが重要である。

本研究開発は、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから疾患関連遺伝子等、創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールを開発することを目的とする。

これにより、これまでに蓄積された情報を遺伝子の動的解析に基づき、細胞レベルのネットワーク情報に統合することによって、従来に比べ、創薬プロセスのより早い段階で創薬ターゲットをより高い確率で絞り込むことが可能になると期待されるとともに、それによって医薬品の開発効率の向上、医薬品の迅速かつ安価な提供、高齢化社会における国民医療費の高騰化を抑制すると同時に、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現に寄与することが期待される。

(2) 研究開発の目標

①最終目標（平成21年度末）

細胞応答の時間的な変動解析が可能な統合化されたターゲットバリデーションシステムを構築し、ヒト臨床細胞を用いて動的なパスウェイ（シグナル伝達ネットワー

ク) 構造を簡易に抽出できる方式を確立する。本方式を良く研究された既知パスウェイの解析に適用することで解析精度や解析速度の有効性を検証するとともに、実際の創薬ターゲット遺伝子の探索に用い、複数種の創薬ターゲット候補遺伝子の同定に適用することで、創薬支援ツールとしての実用性を証明するとともに、産業上有用な解析ツールとして完成させる。

②中間目標（平成19年度末）

細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポーター、タンパク質等を導入する技術、時系列応答データの取得技術、レポーター遺伝子およびタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞応答の定量化測定技術、細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。また、これらの技術のシステム化による創薬ターゲット遺伝子の同定技術を検証するのに用いる疾患モデル細胞株を15種以上樹立する。さらに、細胞応答の時系列変化をより精緻に解析するための細胞応答同調化技術、適用可能な細胞種を拡大するための浮遊細胞対応化技術等の技術開発を行いその有効性を検証する。

(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。

- ・細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

①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技術開発機構」という。）が、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（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の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。

②共同研究に参加する各研究開発グループの有する研究ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が指名した東京大学大学院薬学系研究科教授 杉山雄一氏を研究開発責任者（以下「プロジェクトリーダー」という。）とし、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な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技術開発機構は、経済産業省及びプロジェクトリーダー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、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じて研究開発の進捗について報告を受けること等を行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成17年度から平成21年度までの5年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義なら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19年度、事後評価を平成22年度に実施する。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、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取り扱い

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、NEDO技術開発機構、実施者とも普及に努めるものとする。

- a) 構築されたレポーター分子
- b) 細胞を用いた動的ネットワーク解析技術
- c) 種々の細胞情報をハンドリングするソフトウェア技術

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、知的基盤整備また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、標準情報（TR）制度へ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26条の規定等に基づき、原則として、すべ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り組み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立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。
- b) 受託者は、上記a)で立案した取り組み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も努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、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」（平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人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の策定について」（平成16・12・24製局第1号）を厳守しなければならない。

6. 基本計画の改訂履歴

(1) 平成17年3月制定。

(2) 平成18年2月改訂。 最終目標、中間目標の具体化のため改訂。

(3) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。

(別紙) 研究開発計画
研究開発項目「細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術」

1. 研究開発の必要性

疾患に関わる遺伝子の選別を行うためには、従来、DNAチップや質量分析装置を利用して、疾患細胞と正常細胞で発現している遺伝子やタンパク質の比較によって、疾患特異的に変動する遺伝子の探索を行っているが、示唆される候補遺伝子の数が数百に及び、その中から真にターゲットとなる遺伝子を同定することが困難であった。これは、解析によって示されるデータが、その時点における個々の遺伝子ごとの情報に分解されて示されているため、疾患に対する遺伝子間の重要度を推測することが難しいことに起因している。

このため、変動する遺伝子群として抽出された個別情報を整理・統合し、多数示される変動遺伝子群の相互関係を示す動的ネットワーク情報を明らかにすることによって、表現型と遺伝子発現情報との相関性を明らかにし、最も効果的に薬効を発揮し、かつ副作用が少なくなるような創薬ターゲットの同定に有用な解析ツールの開発が必要である。

2. 具体的研究開発内容

刺激に対して細胞が示す応答を利用して、表現型と遺伝子発現情報の相関性から有望な創薬ターゲットの同定を可能とする解析ツールを開発するため、以下の技術開発を行う。

(1) 細胞モニタリング技術開発

DNAチップ解析の結果等から示される多数の変動遺伝子の相互関係を解析するため、多数の細胞に同時に異なる遺伝子や遺伝子発現レポーター等を高効率で導入する技術を開発するとともに、与えた刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術の開発を行う。

(2) 細胞情報解析技術開発

細胞状態のモニタリング解析によって得られる種々の情報を整理・統合し、その中から必要な情報を引き出し、疾患と変動遺伝子の相関性を解析する技術の開発を行う。

(3) 創薬ターゲット同定技術開発

開発した技術を活用し、有望な創薬ターゲット遺伝子を信頼性高く、高効率に同定可能な技術の開発を行う。

3. 達成目標

(1) 最終目標 (平成21年度末)

細胞応答の時間的な変動解析が可能な統合化されたターゲットバリデーションシステムを構築し、ヒト臨床細胞を用いて動的なパスウェイ (シグナル伝達ネットワーク) 構造を簡易に抽出できる方式を確立する。本方式を良く研究された既知パスウェイの解析に適用することで解析精度や解析速度の有効性を検証するとともに、実際の創薬ターゲット遺伝子の探索に用い、複数種の創薬ターゲット候補遺伝子の同定に適用することで、創薬支援ツールとしての実用性を証明するとともに、産業上有用な解析ツールとして完成させる。

(2) 中間目標 (平成19年度末)

細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポーター、タンパク質等を導入する技術、時系列応答データの取得技術、レポーター遺伝子およびタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞応答の定量化測定技術、細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。また、これらの技術のシステム化による創薬ターゲット遺伝子の同定技術を検証するのに用いる疾患モデル細胞株を15種以上樹立する。さらに、細胞応答の時系列変化をより精緻に解析するための細胞応答同調化技術、適用可能な細胞種を拡大するための浮遊細胞対応化技術等の技術開発を行いその有効性を検証する。

平成 1 7 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名:(プログラム名)健康安心プログラム

(大項目)モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発

(中項目)細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

2. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは正常細胞と疾患細胞の遺伝子発現解析結果の比較やプロテオーム解析等の結果から示唆される数百に及ぶ創薬ターゲット候補遺伝子の中から有望な創薬ターゲット遺伝子を効率的に探索・検証し、開発候補の絞り込みを行う技術が未成熟なことが一因と考えられる。

これは、遺伝子機能と表現型の間大きな溝があることに起因しており、これらの相互関係を推定する技術の開発が望まれている。このためには、生命の最小単位である細胞に着目し、細胞に様々な刺激を与えた結果として得られる細胞応答の時間的な変動データを利用して、これまでに得られている様々な情報を細胞のレベルで統合し、情報伝達の動的ネットワーク構造として示すことによって、多数ある創薬ターゲット候補遺伝子の中から、最も効果的に薬効を発揮し、かつ副作用が少なくなるような創薬ターゲット遺伝子の予測をハイスループットに行うことを可能とすることが重要である。

本研究開発は、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから疾患関連遺伝子等、創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールを開発することを目的とする。

(1)最終目標(平成21年度末)

細胞応答の時間的な変動解析を通じて有望な創薬ターゲット遺伝子を高効率に絞り込む技術を確認するとともに、当該技術を利用して、創薬ターゲット遺伝子を同定する。

(2)中間目標(平成19年度末)

細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポーター等を導入する技術及び得られる細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。

3. 事業内容

(1)平成17年度事業内容

刺激に対して細胞が示す応答を利用して、表現型と遺伝子発現情報の相関性から有

望な創薬ターゲットの同定を可能とする解析ツールを開発するため、以下の技術開発を行う。

細胞モニタリング技術開発

DNAチップ解析の結果等から示される多数の変動遺伝子の相互関係を解析するため、多数の細胞に同時に異なる遺伝子や遺伝子発現レポーター等を高効率で導入する技術の開発及び与えた刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術の開発に着手する。

細胞情報解析技術開発

細胞状態のモニタリング解析によって得られる種々の情報を統合し、その中から必要な情報を引き出し、疾患と変動遺伝子の相関性を解析する技術の開発に着手するため、必要なデータの取得と情報の取り扱い方法に関する検討に着手する。

創薬ターゲット同定技術開発

開発した技術を活用し、有望な創薬ターゲット遺伝子を信頼性高く、高効率に同定可能な技術の開発を行うために必要な仕様の抽出を進める。

(2) 平成 17 年度事業規模

一般会計

237百万円(新規)

4. その他重要事項

(1) 運営・管理

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」(平成 13 年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人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の策定について」(平成 16・12・24 製局第 1 号)を厳守しなければならない。

(2) 複数年度契約の実施

平成 17~19 年度の複数年度契約を行う。

(3) 年間スケジュール

平成 17 年 3 月上旬・・・部長会

3 月上旬・・・運営会議

3 月中旬・・・公募開始

4 月中旬・・・公募〆切

6 月上旬・・・契約・助成審査委員会、採択決定

なお、応募総数が多い場合等、特段の事情がある場合を除き、公募締切から原則 45 日以内での採択決定を行う。

(注) 事業規模については、変動があり得る。

平成18年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心プログラム

(大項目) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発

(中項目) モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発

(小項目) 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

2. 根拠法

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項第二号

3. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは正常細胞と疾患細胞の遺伝子発現解析結果の比較やプロテオーム解析等の結果から示唆される数百に及ぶ創薬ターゲット候補遺伝子の中から有望な創薬ターゲット遺伝子を効率的に探索・検証し、開発候補の絞り込みを行う技術が未成熟なことが一因と考えられる。

これは、遺伝子機能と表現型の間大きな溝があることに起因しており、これらの相互関係を推定する技術の開発が望まれている。このためには、生命の最小単位である細胞に着目し、細胞に様々な刺激を与えた結果として得られる細胞応答の時間的な変動データを利用して、これまでに得られている様々な情報を細胞のレベルで統合し、情報伝達の動的ネットワーク構造として示すことによって、多数ある創薬ターゲット候補遺伝子の中から、最も効果的に薬効を発揮し、かつ副作用が少なくなるような創薬ターゲット遺伝子の予測をハイスループットに行うことを可能とすることが重要である。

本研究開発は、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから疾患関連遺伝子等、創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールを開発することを目的とする。

(1) 最終目標 (平成21度末)

細胞応答の時間的な変動解析が可能な統合化されたターゲットバリデーションシステムを構築し、ヒト臨床細胞を用いて動的なパスウェイ(シグナル伝達ネットワーク)構造を簡易に抽出できる方式を確立する。本方式を良く研究された既知パスウェイの解析に適用することで解析精度や解析速度の有効性を検証するとともに、実際の創薬ターゲット遺伝子の探索に用い、複数種の創薬ターゲット候補遺伝子の同定に適用することで、創薬支援ツールとしての実用性を証明するとともに、産業上有用な解析ツールとして完成させる。

(2) 中間目標 (平成19年度末)

細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポーター、タンパク質等を導入する技術、時系列応答データの取得技術、レポーター遺伝子およびタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞応答の定量化測定技術、細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。また、これらの技術のシステム化による創薬ターゲット遺伝子の同定技術を検証するのに用いる疾患モデル細胞株を15種以上樹立する。さらに、細胞応答の時系列変化をより精緻に解析するための細胞応答同調化技術、適用可能な細胞種を拡大するための浮遊細胞対応化技術等の技術開発を行いその有効性を検証する。

4. 実施内容及び進捗 (達成) 状況

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施している。また、外部有識者を含めた研究開発推進委員会を半期に一度の割合で開催し、研究開発目的・目標と照らし合わせながら、研究進捗の確認をおこなった。

(1) トランスフェクションアレイを用いた遺伝子機能の解析技術の開発

本年度は乳ガン細胞を対象として遺伝子パスウェイ解析を行うための基盤技術の確立を行った。即ち、臨床ガン患者のデータを用いて、解析対象の候補遺伝子を絞り込んだ。また、パスウェイ解析を行うためのモデル細胞を株化細胞から選定し、その細胞株の遺伝子構造の解析を進めており、今年度中に終了させる予定である。遺伝子解析を行うための装置であるトランスフェクションアレイ (TFA) 装置を、当該細胞種に適応させるための条件検討を行い、培養条件、遺伝子導入条件を確立した。次年度から上記パスウェイ解析を効率的・大規模に実施するための方法開発および条件検討のために、1500種類以上の遺伝子に対する制御とその解析技術を開発した。TFA 装置から得られた顕微鏡画像から細胞の状態・パスウェイ制御の効果を自動的に判定するための情報処理方法を開発し、大規模解析のための準備を進めた。浮遊系の細胞への展開、皮膚癌などへの展開のための研究を進めた。

具体的には、癌研および協和発酵のチームにおいては、これまでの臨床細胞を用いて得られた遺伝子データから統計解析を行い、50種類以上の候補遺伝子を絞り込んだ。また、臨床サンプルから、患者のガン細胞と同じ遺伝子挙動を有し、培養可能であり、その性質が安定で、普遍的に遺伝子実験に用いることのできる細胞株 (臨床モデル細胞) の樹立を進めている。癌研、産総研、東大を中心とする集中研においては、上記遺伝子に対して、36種類の siRNA を作成した。また12種類のプライマーを作成した。また、産総研 TERC では1500種類の siRNA を用いて、アポトーシス促進遺伝子162種類を抽出した。産総研 BRF/山口大では、培養がん細胞のゲノム解析に関する研究開発 (乳がん細胞株) のためのモデル細胞として8種類の ATCC が提供する株化細胞を選び、その CGH 解析を進め、すでにそのうち2種類については完了した。産総研 TERC/RICE では上記の他に、TFA を本プロジェクトに適応するために、用いる細胞種に対してそれぞれ最適化をすすめた。上記8種類の細胞について、効率よく遺伝子導入と解析が可能となるようにシステムを調整した。また、その効率などを実際の実験で評価した。産総研 CBRC と京大のチームにおいては、TFA チップ上のヒト細胞の全自動画像解析システムを開発した。具体的には18パラメーター自動解析方法を開発し、神経細胞の分化誘導などの系を用いて細胞の自動評価技術としての有効性を明らかにした。

東大長棟 G および鷺津 G においては、浮遊系細胞の固定化技術を評価し、最適化を行った。チップ上に遺伝子がプリントされている場合のみ、固定化された細胞に遺伝子を導入されるのを確認した。また、固定化された細胞に cDNA および siRNA を導入することができた。さらに、遺伝子をインクジェットプリンターでマイクロプリンティングすることによって、高密度の遺伝子発現細胞マイクロアレイを実現することができた。

カネボウにおいては、ヒト皮膚由来初代培養細胞の樹立（表皮細胞と線維芽細胞）をすすめて、7株を確立した。さらに、この種の細胞を研究に用いる場合に、着目すべき候補遺伝子の絞り込みを行い、DNA 修復関連遺伝子から 335 遺伝子を選定した。

（実施体制：独立行政法人産業技術総合研究所、財団法人バイオインダストリー協会、財団法人癌研究会、協和発酵工業株式会社、株式会社カネボウ化粧品（共同研究：東京大学、再委託：京都大学、山口大学））

（2）リン酸化アレイを用いた遺伝子機能解析技術の開発

高効率な遺伝子導入技術開発として、一般的な方法では導入困難とされた糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対する遺伝子導入方法を EGFP 遺伝子を用いた FACS 法により検討した結果、約 70% の導入効率で遺伝子導入することが可能となり、プロジェクト推進のための基本技術開発を予定を早めて達成した。さらに、この技術を用いて、1 つのキナーゼのサブユニットのドミナントネガティブ cDNA を糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に導入可能とした。タンパク発現量から、80～90% の高い導入効率であると推定された。リン酸化アレイシステムによる遺伝子機能評価方法の開発においては、糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対して血糖降下剤を刺激として用いて、刺激による糖産生能変化を経時的変化として観測可能とした。

（実施体制：アステラス製薬株式会社）

（3）タンパク質導入法ならびに定量リン酸化プロテオーム解析による細胞モニタリング技術の開発

各種細胞に対する蛋白質導入法による蛋白・遺伝子導入効率について、本年は、神経系、消化器系ならびに筋肉系細胞への導入効率を検討した。その結果、約 80% の細胞種では 50% 以上の導入効率であった。また、未分化な細胞への導入効率が悪いことが明らかになった。さらに、細胞への蛋白・遺伝子導入効率を向上させるために、レーザー照射によるマクロピノソームリリーシング法の開発に着手し、繊維芽細胞・神経細胞に 440nm 波長のレーザーを照射することによりマクロピノソームに取り込まれた蛋白を細胞内にリリーシングすることに成功した。また、神経系の培養細胞からルーチンの数百種類のリン酸化ペプチドを同定する方法を確立し、その同定結果の制度についても検証を行った。引き続き細胞を刺激した際のリン酸化の変動についても実験を開始し、一度の実験で 200 種類前後のリン酸化ペプチドについて定量をした。現在、各種細胞や組織において、各タンパク質がどの程度発現しているか、あるいは遺伝子発現・抑制を行った際に標的分子がタンパク質レベルでどの程度変動しているか確認するために合成ペプチドを数百種類用意している最中である。

（実施体制：エーザイ株式会社（共同研究：岡山大学））

実績額推移（百万円）：	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
一般会計		387.4			

特許出願件数（件）：	0
論文発表数（報）：	6
フォーラム等（件）：	16

5. 事業内容

（1）平成 18 年度事業内容

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

1) トランスフェクションアレイを用いた遺伝子機能の解析技術の開発

細胞表現型と遺伝子機能の広範な相関ネットワークを解析するために、トランスフェクションアレイ (TFA) 技術を用いた時系列細胞モニタリング技術と、その情報から創薬ターゲットが関わるパスウェイを解析するための時系列細胞情報解析技術の開発を行い、パスウェイ解析を利用した創薬ターゲット絞込み・同定への有用性を評価するための統合化したシステム (ターゲットバリデーションシステム) を構築する。これらの研究開発によって、創薬の基盤技術になりうる創薬ターゲット同定技術を開発する。

a) 細胞モニタリング技術開発

多数の変動遺伝子と細胞表現型の相互関係を解析するため、多数の細胞に同時に異なる遺伝子や発現レポーター等を高効率で導入する技術、および与えた刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術を開発する。具体的には、トランスフェクションアレイ等を用い、ガンなどの特定の疾患細胞をモデルとして、RNA干渉 (以後RNAiと表記) を用いた特定の遺伝子の機能抑制を行いながら、創薬ターゲット候補および関連遺伝子の発現の時系列データを取得し、遺伝子の挙動と細胞の表現型の関連を詳しくかつ広範に解析する。

b) 細胞情報解析技術開発

細胞状態のモニタリング解析によって得られる種々の情報を統合し、その中から必要な情報を引き出し、疾患と変動遺伝子の相関性、さらに、その情報から疾患治療に効果的なパスウェイを解析する技術を開発する。対象となる遺伝子について無作為に網羅的な解析を行うものではないが、たとえ数個の遺伝子であってもその相関、時系列解析とその時の細胞の状態を画像で記録して解析を行おうとすると、巨大なデータの保存と加工、解析が必要となる。そのために、細胞画像データに基づくパスウェイ解析に適した情報処理技術の開発及び同様に巨大な量となる画像データとパスウェイの抽出などを自動的に行う技術を開発する。

c) 創薬ターゲット同定技術開発

細胞モニタリング技術と細胞情報解析技術を活用して解析したパスウェイ情報に基づき、有望な創薬ターゲットを信頼性高く、高効率に絞り込むことを可能にする技術の開発を行う。具体的には、実際の創薬に用いられる乳ガン臨床モデル細胞及び皮膚由来各種初代培養細胞を用いた創薬ターゲットの絞込み・同定をモデルとして、細胞アレイを活用した創薬ターゲットの同定技術の有効性を評価する。

さらに、上記創薬ターゲットの同定技術が適用できる細胞種については血球系などへ拡張することを目指す。

2) リン酸化アレイを用いた遺伝子機能解析技術の開発

疾患または内因性の神経伝達物質やホルモン、さらには薬剤刺激により機能変化をもたらす細胞系に対して、cDNAやsiRNAを効率よく導入可能な技術を開発し、これら導入遺伝子によりもたらされる細胞機能変化を特にタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞内シグナル生成能の変化として質的且つ量的に検出することで当該遺伝子機能を解析可能とする技術を開発する。平成18年度は特にsiRNAの導入と指標となるタンパク質リン酸化活性のバリデーションに注力する。

3) タンパク質導入法ならびに定量リン酸化プロテオーム解析による細胞モニタリング技術の開発

細胞内に高効率に遺伝子などを導入する技術として、ポリアルギニンによる蛋白質導入法、膜透過性ペプチド核酸 (PNA) を利用した遺伝子導入法を開発する。また、様々な刺激により活性化 (変化) する細胞内情報伝達を網羅的・リアルタイムに解析する

技術として、培養細胞内の蛋白質リン酸化を網羅的・経時的かつ定量的に解析する質量分析法（定量リン酸化プロテオーム解析法）、ならびに細胞アレイ上細胞に導入された遺伝子の強発現・ノックダウンを確認するための定量プロテオーム解析技術を開発する。リン酸化については、現在主流の質量分析に頼った分析では処理速度および感度の点で課題が多いため、例えば細胞アレイ、さらには臨床の現場で汎用されるとは考えにくい。そこでまずカタログ化を行い、その情報を基に例えばELISAのための抗体作製、あるいは標的を絞った質量分析解析に活かす。18年度は1000種類のリン酸化ペプチド同定を目指す。また絶対定量値のカタログ化として必要な標準試料（合成ペプチド）を300種類用意する。

(2) 平成18年度事業規模

一般会計

350百万円（継続）

6. その他重要事項

(1) 運営・管理

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」（平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人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」（平成16・12・24製局第1号）を厳守しなければならない。

(2) 本年度のスケジュール

H18年7月 研究推進委員会を開催し、外部委員による進捗評価を行う。

H19年2月 研究推進委員会を開催し、外部委員による進捗評価を行う。

（注）事業規模については、変動があり得る。

平成19年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心プログラム

(大項目) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発

(中項目) モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発

(小項目) 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

2. 根拠法

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項第二号

3. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは正常細胞と疾患細胞の遺伝子発現解析結果の比較やプロテオーム解析等の結果から示唆される数百に及ぶ創薬ターゲット候補遺伝子の中から有望な創薬ターゲット遺伝子を効率的に探索・検証し、開発候補の絞り込みを行う技術が未成熟なことが一因と考えられる。

これは、遺伝子機能と表現型の間大きな溝があることに起因しており、これらの相互関係を推定する技術の開発が望まれている。このためには、生命の最小単位である細胞に着目し、細胞に様々な刺激を与えた結果として得られる細胞応答の時間的な変動データを利用して、これまでに得られている様々な情報を細胞のレベルで統合し、情報伝達の動的ネットワーク構造として示すことによって、多数ある創薬ターゲット候補遺伝子の中から、最も効果的に薬効を発揮し、かつ副作用が少なくなるような創薬ターゲット遺伝子の予測をハイスループットに行うことを可能とすることが重要である。

本研究開発は、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから疾患関連遺伝子等、創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールを開発することを目的とする。

(1) 最終目標 (平成21度末)

細胞応答の時間的な変動解析が可能な統合化されたターゲットバリデーションシステムを構築し、ヒト臨床細胞を用いて動的なパスウェイ(シグナル伝達ネットワーク)構造を簡易に抽出できる方式を確立する。本方式を良く研究された既知パスウェイの解析に適用することで解析精度や解析速度の有効性を検証するとともに、実際の創薬ターゲット遺伝子の探索に用い、複数種の創薬ターゲット候補遺伝子の同定に適用することで、創薬支援ツールとしての実用性を証明するとともに、産業上有用な解析ツールとして完成させる。

(2) 中間目標（平成19年度末）

細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポーター、タンパク質等を導入する技術、時系列応答データの取得技術、レポーター遺伝子およびタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞応答の定量化測定技術、細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。また、これらの技術のシステム化による創薬ターゲット遺伝子の同定技術を検証するのに用いる疾患モデル細胞株を15種以上樹立する。さらに、細胞応答の時系列変化をより精緻に解析するための細胞応答同調化技術、適用可能な細胞種を拡大するための浮遊細胞対応化技術等の技術開発を行いその有効性を検証する。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施している。また、外部有識者を含めた研究開発推進委員会を半期に一度の割合で開催し、研究開発目的・目標と照らし合わせながら、研究進捗の確認をおこなった。

4. 1 平成18年度までの実施内容

(1) トランスフェクションアレイを用いた遺伝子機能の解析技術の開発

平成17年度は乳ガン細胞を対象として遺伝子パスウェイ解析を行うための基盤技術の確立を行った。産総研 RICE/TERC では細胞チップ（トランスフェクションアレイ：TFA）を用いて1500種類以上の遺伝子に対する制御・解析技術と、顕微鏡画像から細胞の状態・パスウェイ制御の効果を自動的に判定するための情報処理方法を開発した。癌研および協和発酵のチームにおいては、臨床細胞を用いて得られた遺伝子データから統計解析を行い、50種類以上の候補遺伝子を絞り込んだ。また、患者のガン細胞と同じ遺伝子挙動を有し、培養可能・安定・普遍的に遺伝子実験に用いることのできる細胞株（臨床モデル細胞）の樹立を進めた。産総研 BRF と山口大では、モデルガン細胞として8種類の ATCC 株化細胞を選び、CGH 解析を進めた。産総研 CBRC と京大のチームにおいては、TFA チップ上のヒト細胞の全自動画像解析システムを開発し、神経細胞の分化誘導などの系を用いて細胞の自動評価技術としての有効性を明らかにした。東大・長棟 G および鷺津 G においては、浮遊系細胞の固定化技術を評価し、最適化を行った。固定化された細胞に cDNA および siRNA の導入を行うマイクロアレイを実現した。カネボウ化粧品においては、ヒト皮膚由来初代培養細胞7株を樹立すると共に DNA 修復関連遺伝子から335 遺伝子を選定した。

平成18年度は、① 細胞への遺伝子導入技術に関しては、当該プロジェクトに供する各種株化ガン細胞、不死化正常細胞、正常乳腺上皮細胞、樹立細胞などへの高効率トランスフェクションのためのウェルベース固相系トランスフェクション法を開発した。その結果、導入が著しく困難だった皮膚由来初代培養細胞への siRNA の高効率導入に成功した。細胞アレイで解析対象の乳ガン培養細胞のゲノムレベルの異常について BAC アレイ CGH により詳細な解析を行い、新たな高頻度乳ガン特異的異常部位を見出した。これは遺伝子相関を解析する場合の基盤的情報として有用と考えられた。ガン関連遺伝子、創薬ターゲット遺伝子の絞込み技術の開発に関しては、TRAIL とアポトーシス関連遺伝子に対する siRNA を用いて88枚に及ぶ大量の TFA を用いてその影響を細胞の生存率を計算することにより調べ、遺伝子のピックアップを行った。また、細胞の転移能の評価を見据えた新規 TFA 技術（細胞運動評価チップ）を開発した。

② 時系列データの新規解析技術の開発を進めた。時系列データの取得を行い、一細胞系におけるデータ処理手法および特徴抽出方法の確立を行なった。すなわち、周期の異なる細胞を、コンピュータ上で同期させるとともに、周期非依存的な遺伝子変動を抽出する技術を確立し、時系列分析の基盤を確立できた。時系列分析ではデータが極端に

増加するため、コンピュータによる自動分析、処理技術が必須となる。本プロジェクトでは、個別細胞の認識と自動追跡を行うために、20000 枚の画像を 8 時間で処理できるようにシステムを構築した。また、巨大データ処理のためのデータストレージシステム (200TB 容量) を整備した。さらに、遺伝子相関に関する自動化技術として確率ブーリアンネットワークを計算するアルゴリズムを開発した。

③ ガンなどの臨床細胞を用いての研究では、培養細胞株樹立について、倫理、細胞の入手・取り扱い、細胞株の樹立方法などの決定および保存システムの整備を行った。臨床細胞については分子生物学的特性 (DNA 一次構造および RNA 発現) を解析し、乳ガン培養細胞に適した樹立条件を確立するとともに、これまで 56 例の初代培養中 10 例を株化候補として抽出するに至った。ガン細胞に関する遺伝子発現プロファイリングによりパクリタキセル感受性を規定する 106 個の候補遺伝子を選び、テキストマイニングによるネットワーク解析を行ってその役割の評価を行うと共に、実験的にも重要な遺伝子についての絞込みを進めている。皮膚由来初代培養細胞 (線維芽細胞, 表皮細胞) の樹立もすすめた。健康人および光線過敏症患者各 7 名より UV 応答アレイデータの情報整備システムを構築し、皮膚由来初代培養細胞に対する siRNA の導入条件を確立して遺伝子候補スクリーニングを進めつつある。

④ 浮遊系細胞用 TFA 技術の研究開発を進め、BAM (生体膜アンカーリング試薬) 修飾基板上にヒト白血病細胞株 9 種、ヒトカルシノーマ 3 種、ヒト末梢血単核球画分細胞などについては良好に固定化できること、また正常に増殖できる細胞種のあることを確認した。BAM を使った積層パターンニングにより、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞から成る複合型の血管モデルシートを作製し、さらにこのシートを基板上に固定化した転移性ガン細胞シートの上に重層し、がん細胞の組織浸潤性評価用 TFA チップを作製することに成功するとともに、がん細胞への遺伝子導入に成功した。電界集中型マイクロエレクトロポレーション法を用いた 蛍光タンパク質 EGFP (27KDa) 発現プラスミドの細胞内導入とその発現に成功した。

以上、平成 17~18 年度において、TFA を用いた創薬支援に向けた遺伝子パスウェイ解析を本格的に行うために必要な、細胞株の樹立と評価、TFA の開発、TFA データ前処理技術、候補遺伝子の絞り込み技術等、基盤技術の確立がほぼ完了した。

(実施体制: 独立行政法人産業技術総合研究所、財団法人バイオインダストリー協会、財団法人癌研究会、協和発酵工業株式会社、株式会社カネボウ化粧品 (共同研究: 東京大学、再委託: 京都大学、山口大学))

(2) リン酸化アレイを用いた遺伝子機能解析技術の開発

平成 17 年度は、高効率な遺伝子導入技術開発として、一般的な方法では導入困難とされた糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対する遺伝子導入方法を EGFP 遺伝子を用いた FACS 法により検討した結果、約 70% の導入効率で遺伝子導入することが可能となり、プロジェクト推進のための基本技術開発を予定を早めて達成した。さらに、この技術を用いて、1 つのキナーゼのサブユニットのドミナントネガティブ cDNA を糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に導入可能とした。タンパク発現量から、80~90% の高い導入効率であると推定された。リン酸化アレイシステムによる遺伝子機能評価方法の開発においては、糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対して血糖降下剤を刺激として用いて、刺激による糖産生能変化を経時的変化として観測可能とした。

平成 18 年度は、平成 17 年度に開発した技術を siRNA の導入に発展させた。蛍光標識オリゴ核酸を用いた FACS による導入の最適化により 90% 以上の効率で導入可能とした。さらに、新規な化学構造を有する導入試薬 F を見出した。この導入技術により糖産生経路に深く関与するキナーゼ PEPCK の発現抑制により糖産生が抑制されることを確認し、開発技術が細胞機能に関与する遺伝子の機能検証に応用可能であることを明らかとし

た。また、開発した siRNA の導入と機能検証技術を活用することでメトフォルミン薬効に深く関与する膜タンパク X を見出すと共にマウスキナーゼの siRNA ライブラリーを使った実効性検証を行い開発技術が広く siRNA の機能検証に応用可能であることを明らかとした。さらには、メトフォルミン薬効のリン酸化マーカーをリン酸化アレイによるリン酸化プロファイリングにより見出し、その妥当性検証をモデル動物組織や細胞系での遺伝子発現プロファイル解析と平行して行っている。

以上、平成 17～18 年度において、ラット肝臓由来培養細胞への高効率な遺伝子導入技術を開発し、それを siRNA の導入に発展させることで、リン酸化アレイシステムによる遺伝子機能検証に有効な細胞機能評価系が開発できた。

(実施体制：アステラス製薬株式会社)

(3) タンパク質導入法ならびに定量リン酸化プロテオーム解析による細胞モニタリング技術の開発

平成 17 年度は、各種細胞に対するタンパク質導入法によるタンパク質・遺伝子導入効率について、神経系、消化器系ならびに筋肉系細胞への導入効率を検討した。その結果、約 80% の細胞種では 50% 以上の導入効率であった。また、未分化な細胞への導入効率が悪いことが明らかになった。さらに、細胞へのタンパク質・遺伝子導入効率を向上させるために、レーザー照射によるマクロピノソームリリーシング法の開発に着手し、繊維芽細胞・神経細胞に 440nm 波長のレーザーを照射することによりマクロピノソームに取り込まれたタンパク質を細胞内にリリーシングすることに成功した。また、神経系の培養細胞からルーチン的に数百種類のリン酸化ペプチドを同定する方法を確立し、その同定結果の制度についても検証を行った。引き続き細胞を刺激した際のリン酸化の変動についても実験を開始し、一度の実験で 200 種類前後のリン酸化ペプチドについて定量した。

平成 18 年度は、主に呼吸器、生殖器ならびに上皮系細胞株への蛋白質導入法による蛋白・遺伝子導入効率について検討した。計 78 種類の細胞株について検討した結果、約 80% の細胞株において 50% 以上の導入効率を得られた。また、低毒性マクロピノソームからのリリーシングペプチドの開発を行い、蛋白質導入法の高機能化に成功した。また膜透過性ペプチドならびに RNA 結合蛋白質による新規 siRNA 導入技術開発を行い、培養細胞内の遺伝子をノックダウンすることができた。ヒトガン細胞からは 344 種類のリン酸化ペプチドを同定し、より精力的に行ったマウス神経由来の細胞 Neuro2a からは 1700 種類あまりのリン酸化ペプチドを同定し、マウスの脳からも既に 1400 種類あまりのリン酸化ペプチドを同定した。これらのうち幾つかを岡山大学にて機能解析を開始した。さらにハンチントン病原因遺伝子 Hip1 改変マウスの脳におけるリン酸化状態、発現タンパク質の変化について測定を開始した。タンパク質のカタログ化として、異なるヒト組織由来の癌細胞、HepG2 (肝癌)、HCT116 (大腸癌)、PC9 (肺癌)、MCF7 (乳癌)、DU145 (前立腺癌)、HEK293 (腎癌～測定未完了) について検討を開始し、同定されたタンパク質の種類は各癌細胞とも 1 万種類以上であった。ちなみに DNA マイクロアレイにて HCT116 で発現している遺伝子を調べたところ、約 3 分の 1 が発現しているという結果であった (約 9000 遺伝子中 2900 遺伝子)。発現しているタンパク質のセミ定量を試みた結果、組織が異なるにもかかわらず、約 9 割のタンパク質が共通していた。定量精度を高めるために合成ペプチド 300 種類を用意し、これらを内部標準ペプチドとして、LC/MS による定量測定を開始した。

以上、平成 17～18 年度において、各種培養細胞に高効率に外来 DNA、タンパク質を導入する技術、また取り込まれた DNA、タンパク質をレーザー照射により放出する技術を確立した。また、細胞内リン酸化ペプチドをルーチン的に同定する方法を確立し、約 3400 種の同定を行った。

(実施体制：エーザイ株式会社（共同研究：岡山大学))

4. 2 実績推移

	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
実績額推移（百万円）： 一般会計	306	431 (契約額)			
特許出願件数（件）：	0	2			
論文発表数（報）：	6	31			
口頭発表、その他発表（件）：	16	40			

5. 事業内容

(1) 平成19年度事業内容

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

1) トランスフェクションアレイを用いた遺伝子機能の解析技術の開発

細胞表現型と遺伝子機能の広範な相関ネットワークを解析するために、トランスフェクションアレイ (TFA) 技術を用いた時系列細胞モニタリング技術と、その情報から創薬ターゲットが関わるパスウェイを解析するための時系列細胞情報解析技術の開発を行い、パスウェイ解析を利用した創薬ターゲット絞り込み・同定への有用性を評価するための統合化したシステム (ターゲットバリデーションシステム) を構築する。これらの研究開発によって、創薬の基盤技術になりうる創薬ターゲット同定技術を開発する。

a) 細胞モニタリング技術開発

多数の変動遺伝子と細胞表現型の相互関係を解析するため、多数の細胞に同時に異なる遺伝子や発現レポーター等を高効率で導入する技術、および与えた刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術を開発する。具体的には、トランスフェクションアレイ等を用い、ガンなどの特定の疾患細胞をモデルとして、RNA干渉を用いた特定の遺伝子の機能抑制を行いながら、創薬ターゲット候補および関連遺伝子の発現の時系列データを取得し、遺伝子の挙動と細胞の表現型の関連を詳しくかつ広範に解析する。平成19年度は特に、初代培養株の時系列解析および一細胞に適した解析技術を開発する。

b) 細胞情報解析技術開発

細胞状態のモニタリング解析によって得られる種々の情報を統合し、その中から必要な情報を引き出し、疾患と変動遺伝子の相関性、さらに、その情報から疾患治療に効果的なパスウェイを解析する技術を開発する。対象となる遺伝子について無作為に網羅的な解析を行うものではないが、たとえ数個の遺伝子であってもその相関、時系列解析とその時の細胞の状態を画像で記録して解析を行おうとすると、巨大なデータの保存と加工、解析が必要となる。そのために、細胞画像データに基づくパスウェイ解析に適した情報処理技術の開発及び同様に巨大な量となる画像データとパスウェイの抽出などを自動的に行う技術を開発する。平成19年度は特に、ネットワーク全体の動力学モデル構築法を確立し、構築されたネットワークを検証するとともに、正確なネットワークを抽出する。

c) 創薬ターゲット同定技術開発

細胞モニタリング技術と細胞情報解析技術を活用して解析したパスウェイ情報に基づき、有望な創薬ターゲットを信頼性高く、高効率に絞り込むことを可能にする技術の開発を行う。具体的には、実際の創薬に用いられる乳ガン臨床モデル細胞及び皮膚

由来各種初代培養細胞を用いた創薬ターゲットの絞り込み・同定をモデルとして、細胞アレイを活用した創薬ターゲットの同定技術の有効性を評価する。

さらに、上記創薬ターゲットの同定技術が適用できる細胞種については血球系などへ拡張することを目指す。平成19年度は特に、薬剤感受性規定因子（ネットワーク）について、各因子の機能と薬効発現機序との関連の検証を行う。

2) リン酸化アレイを用いた遺伝子機能解析技術の開発

疾患または内因性の神経伝達物質やホルモン、さらには薬剤刺激により機能変化をもたらす細胞系に対して、cDNAやsiRNAを効率よく導入可能な技術を開発し、これら導入遺伝子によりもたらされる細胞機能変化を特にタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞内シグナル生成能の変化として質的且つ量的に検出することで当該遺伝子機能を解析可能とする技術を開発する。平成19年度は特に、平成18年度に開発したsiRNAの機能検証技術を発展させてキナーゼとフォスファターゼのsiRNAのセットの評価を行いリン酸化マーカーの妥当性検証を進めると共に遺伝子やsiRNAの機能検証技術として検討する。さらに、メトフォルミンの薬効を示すと予想されるリン酸化マーカーの妥当性の検証を阻害剤等を使った方法から進め、siRNAの機能検証への活用を図ることを検討する。

3) タンパク質導入法ならびに定量リン酸化プロテオーム解析による細胞モニタリング技術の開発

細胞内に高効率に遺伝子などを導入する技術として、ポリアルギニンによるタンパク質導入法、膜透過性ペプチド核酸(PNA)を利用した遺伝子導入法を開発する。また、様々な刺激により活性化(変化)する細胞内情報伝達を網羅的・リアルタイムに解析する技術として、培養細胞内のタンパク質リン酸化を網羅的・経時的かつ定量的に解析する質量分析法(定量リン酸化プロテオーム解析法)、ならびに細胞アレイ上細胞に導入された遺伝子の強発現・ノックダウンを確認するための定量プロテオーム解析技術を開発する。リン酸化については、現在主流の質量分析に頼った分析では処理速度および感度の点で課題が多いため、例えば細胞アレイ、さらには臨床の現場で汎用されるとは考えにくい。そこでまずカタログ化を行い、その情報を基に例えばELISAのための抗体作製、あるいは標的を絞った質量分析解析に活かす。平成19年度は特に、本プロジェクトで開発したタンパク質、遺伝子ならびにsiRNA導入技術を細胞アレイに応用することを実現化させるための開発研究を実施する。具体的には、本技術を用いたアレイチップの開発を行う。また新しく開発したsiRNA導入技術の高機能化(低毒性化、遺伝子発現制御・同期化、タンパク質replacement技術開発)を行う。これまで同定できたリン酸化ペプチドのカタログ化を行い、高感度で高速なリン酸化タンパク質の同定に役立てるとともに、新規コンセンサス配列の発見や相当するリン酸化酵素の同定を試みる。Hip1改変マウスについてタンパク質レベルだけでなく、遺伝子レベルでの変化をDNAマイクロアレイによる解析も行うことで、プロテオミクスとトランスクリプトミクス、可能であればメタボロミクスも合わせた情報の統合化から、今後はより少ない労力でより多くの情報が得られるようなシステム構築を追及する。

(2) 平成19年度事業規模

一般会計 319百万円(継続)

(注) 事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価

NEDO技術開発機構は、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19年7月（予定）に実施する。

（2）運営・管理

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」（平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人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」（平成16・12・24製局第1号）を厳守しなければならない。

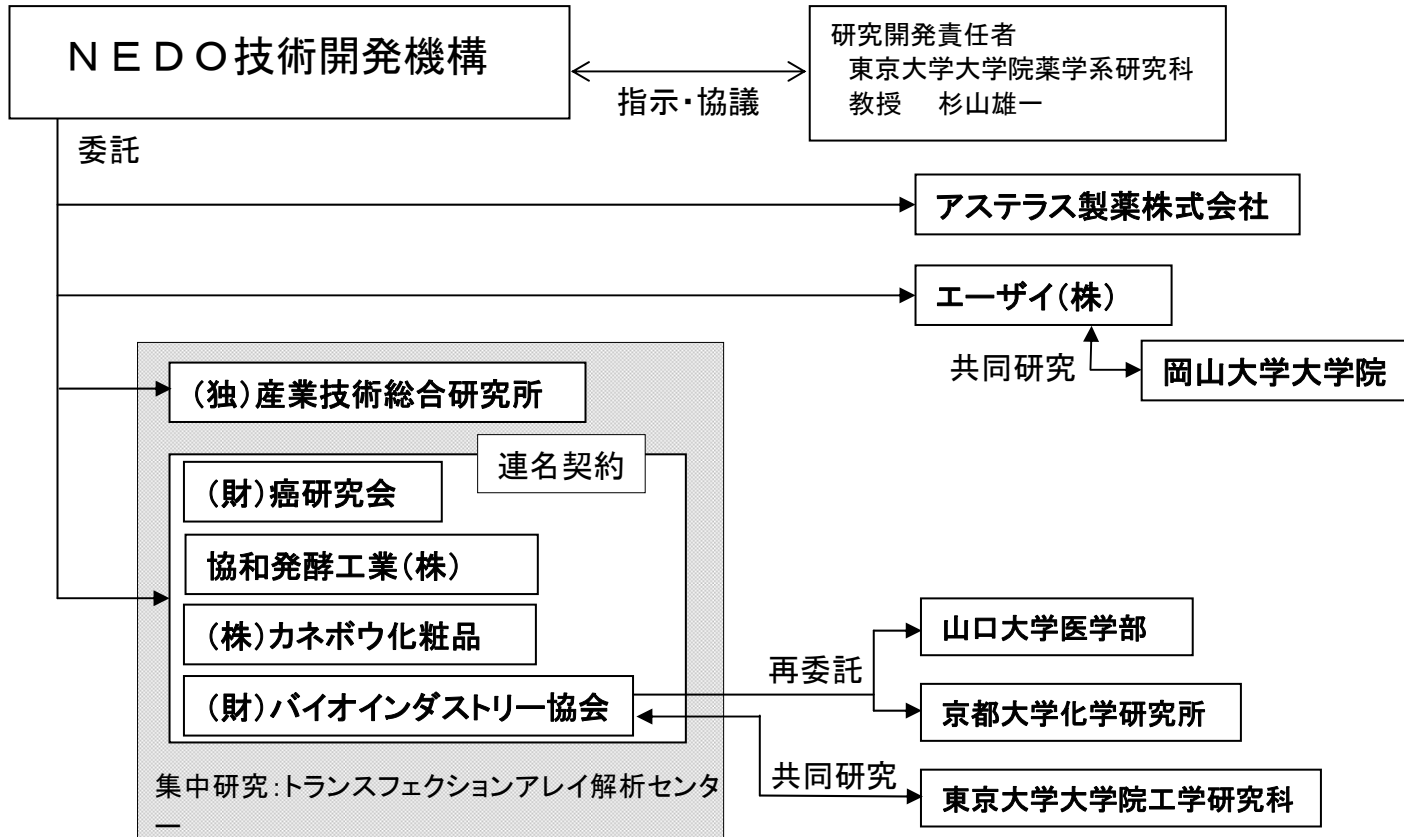
7. スケジュール

（1）本年度のスケジュール

- 平成19年7月： 外部有識者による研究開発の中間評価を実施する。
- 平成19年9月： 研究推進委員会を開催し、外部委員による進捗評価を行う。
- 平成20年2月： 研究推進委員会を開催し、外部委員による進捗評価を行う。

(別紙) 事業実施体制全体図

「細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発プロジェクト」実施体制



平成20年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心プログラム

(大項目) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発

(中項目) モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発

(小項目) 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

2. 根拠法

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項第二号

3. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは正常細胞と疾患細胞の遺伝子発現解析結果の比較やプロテオーム解析等の結果から示唆される数百に及ぶ創薬ターゲット候補遺伝子の中から有望な創薬ターゲット遺伝子を効率的に探索・検証し、開発候補の絞り込みを行う技術が未成熟なことが一因と考えられる。

これは、遺伝子機能と表現型間に大きな溝があることに起因しており、これらの相互関係を推定する技術の開発が望まれている。このためには、生命の最小単位である細胞に着目し、細胞に様々な刺激を与えた結果として得られる細胞応答の時間的な変動データを利用して、これまでに得られている様々な情報を細胞のレベルで統合し、情報伝達の動的ネットワーク構造として示すことによって、多数ある創薬ターゲット候補遺伝子の中から、最も効果的に薬効を発揮し、かつ副作用が少なくなるような創薬ターゲット遺伝子の予測をハイスループットに行うことを可能とすることが重要である。

本研究開発は、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから疾患関連遺伝子等、創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールを開発することを目的

とする。

(1) 最終目標（平成21年度末）

細胞応答の時間的な変動解析が可能な統合化されたターゲットバリデーションシステムを構築し、ヒト臨床細胞を用いて動的なパスウェイ（シグナル伝達ネットワーク）構造を簡易に抽出できる方式を確立する。本方式を良く研究された既知パスウェイの解析に適用することで解析精度や解析速度の有効性を検証するとともに、実際の創薬ターゲット遺伝子の探索に用い、複数種の創薬ターゲット候補遺伝子の同定に適用することで、創薬支援ツールとしての実用性を証明するとともに、産業上有用な解析ツールとして完成させる。

(2) 中間目標（平成19年度末）

細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポーター、タンパク質等を導入する技術、時系列応答データの取得技術、レポーター遺伝子およびタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞応答の定量化測定技術、細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。また、これらの技術のシステム化による創薬ターゲット遺伝子の同定技術を検証するのに用いる疾患モデル細胞株を15種以上樹立する。さらに、細胞応答の時系列変化をより精緻に解析するための細胞応答同調化技術、適用可能な細胞種を拡大するための浮遊細胞対応化技術等の技術開発を行いその有効性を検証する。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施している。また、外部有識者を含めた研究開発推進委員会を半期に一度の割合で開催し、研究開発目的・目標と照らし合わせながら、研究進捗の確認をおこなった。

4. 1 平成19年度までの実施内容

(1) トランスフェクションアレイを用いた遺伝子機能の解析技術の開発

平成17年度は乳ガン細胞を対象として遺伝子パスウェイ解析を行うための基盤技術の確立を行った。産業技術総合研究所(産総研)セルエンジニアリング研究部門/ティッシュエンジニアリング研究コンプレックス(RICE/Terac)では細胞チップ(トランスフェクションアレイ: TFA)を用いて1500種類以上の遺伝子に対する制御・解析技術と、顕微鏡画像から細胞の状態・パスウェイ制御の効果を自動的に判定するための情報処理方法を開発した。(財)癌研究会および協和発酵工業(株)のチームにおいては、臨床細胞を用いて得られた遺伝子データから統計解析を行い、50種類以上の候補遺伝子を絞り込んだ。また、患者のガン細胞と同じ遺伝子挙動を有し、培養可能・安定・

普遍的に遺伝子実験に用いることのできる細胞株（臨床モデル細胞）の樹立を進めた。産総研生物機能工学研究部門（BRF）と山口大学では、モデルガン細胞として8種類のATCC株化細胞を選び、CGH解析を進めた。産総研生命情報工学研究センター（CBRH）と京大のチームにおいては、TFAチップ上のヒト細胞の全自動画像解析システムを開発し、神経細胞の分化誘導などの系を用いて細胞の自動評価技術としての有効性を明らかにした。東京大学・長棟Gおよび鷺津Gにおいては、浮遊系細胞の固定化技術を評価し、最適化を行った。固定化された細胞にcDNAおよびsiRNAの導入を行うマイクロアレイを実現した。カネボウ化粧品においては、ヒト皮膚由来初代培養細胞7株を樹立すると共にDNA修復関連遺伝子から335遺伝子を選定した。

平成18年度は、①細胞への遺伝子導入技術に関しては、当該プロジェクトに供する各種株化ガン細胞、不死化正常細胞、正常乳腺上皮細胞、樹立細胞などへの高効率トランスフェクションのためのウェルベース固相系トランスフェクション法を開発した。その結果、導入が著しく困難だった皮膚由来初代培養細胞へのsiRNAの高効率導入に成功した。細胞アレイで解析対象の乳ガン培養細胞のゲノムレベルの異常についてBACアレイCGHにより詳細な解析を行い、新たな高頻度乳ガン特異的異常部位を見出した。これは遺伝子相関を解析する場合の基盤的情報として有用と考えられた。ガン関連遺伝子、創薬ターゲット遺伝子の絞込み技術の開発に関しては、TRAILとアポトーシス関連遺伝子に対するsiRNAを用いて88枚に及ぶ大量のTFAを用いてその影響を細胞の生存率を計算することにより調べ、遺伝子のピックアップを行った。また、細胞の転移能の評価を見据えた新規TFA技術（細胞運動評価チップ）を開発した。

浮遊系細胞用TFA技術の研究開発に関しては、BAM（生体膜アンカーリング試薬）修飾基板上にヒト白血病細胞株9種、ヒトカルシノーマ3種、ヒト末梢血単核球画分細胞などについては良好に固定化できること、また正常に増殖できる細胞種のあることを確認した。BAMを使った積層パターンニングにより、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞から成る複合型の血管モデルシートを作製し、さらにこのシートを基板上に固定化した転移性ガン細胞シートの上に重層し、がん細胞の組織浸潤性評価用TFAチップを作製することに成功するとともに、がん細胞への遺伝子導入に成功した。電界集中型マイクロエレクトロポレーション法を用いた蛍光タンパク質EGFP（27KDa）発現プラスミドの細胞内導入とその発現に成功した。

②時系列データの解析技術の開発に関しては、時系列データの取得を行い、一細胞系におけるデータ処理手法および特徴抽出方法の確立を行なった。すなわち、周期の異なる細胞を、コンピュータ上で同期させるとともに、周期非依存的な遺伝子変動を抽出する技術を確立し、時系列分析の基盤を確立できた。時系列分析ではデータが極端に増加するため、コンピュータによる自動分析、処理技術が必須となる。本プロジェクトでは、個別細胞の認識と自動追跡を行うために、20000枚の画像を8時間で処理できるようにシステムを構築した。また、巨大データ処理のためのデータストレージシステム(2

00TB容量)を整備した。さらに、遺伝子相関に関する自動化技術として確率ブーリアンネットワークを計算するアルゴリズムを開発した。

③ ガンなどの臨床細胞を用いての研究では、培養細胞株樹立について、倫理、細胞の入手・取り扱い、細胞株の樹立方法などの決定および保存システムの整備を行った。臨床細胞については分子生物学的特性(DNA一次構造およびRNA発現)を解析し、乳ガン培養細胞に適した樹立条件を確立するとともに、これまで56例の初代培養中10例を株化候補として抽出するに至った。ガン細胞に関する遺伝子発現プロファイリングによりパクリタキセル感受性を規定する106個の候補遺伝子を選び、テキストマイニングによるネットワーク解析を行ってその役割の評価を行うと共に、実験的にも重要な遺伝子についての絞込みを進めた。皮膚由来初代培養細胞(線維芽細胞、表皮細胞)の樹立については、健常人および光線過敏症患者各7名よりUV応答アレイデータの情報整備システムを構築し、皮膚由来初代培養細胞に対するsiRNAの導入条件を確立して遺伝子候補スクリーニングを進めた。

平成19年度は、①細胞への遺伝子導入技術に関しては、TFAの改良を行い、その結果TFAへ最適化した細胞株はアレイフォーマットで29種類、ウェルフォーマットで18種類となった。細胞時系列解析用「細胞運動性評価チップ」を用い、siRNAを導入し、時系列データを評価することにより、ガン浸潤の一因である運動にかかわる遺伝子のスクリーニングを行った。浮遊系細胞用TFA技術の研究開発を進め、電界集中型マイクロエレクトロポレーション法の様々な条件の改良を行い、更に導入した遺伝子の発現時期・発現量を制御するため、光分解性化合物で核酸を共有結合的に保護した「ケージド核酸」を作成し、細胞内に導入し光照射によって遺伝子発現を同期化する技術を開発した。

②時系列データの解析技術の開発に関しては、遺伝子発現の時期を同調化する技術を開発した。またTRAILシグナル下流で働く細胞死関連転写因子の活性化シグナル伝達カスケードをレポーター遺伝子発現システムとsiRNAによるシグナル伝達タンパク質の発現抑制システムを用い、数理的に解析する手法を開発した。

TFAで得られた大量の時系列データの解析のため、細胞画像の数値化及び自動化を行った。また遺伝子ネットワーク解析の実験計画を作り、ネットワーク動態解析の自動化技術を開発し、解析モデルの作成を行った。

③ガンなどの臨床細胞を用いての研究では、ガン細胞に関する遺伝子発現プロファイリングによりパクリタキセル感受性を規定する106個の候補遺伝子から、テキストマイニングによるネットワーク解析を行い、64遺伝子まで絞込みを終了した。またTRAIL感受性制御関連遺伝子をTFAで検索し、アポトーシス促進遺伝子14種類を絞り込みパスウェイ解析を行った。

以上、平成17～19年度において、TFAを用いた創薬支援に向けた遺伝子パスウェイ解析を本格的に行うために必要な、細胞株の樹立と評価、TFAの開発、TFAデ

一タ前処理技術、候補遺伝子の絞り込み技術等、基盤技術を確立した。

(実施体制：独立行政法人産業技術総合研究所、財団法人バイオインダストリー協会、財団法人癌研究会、協和発酵工業株式会社、株式会社カネボウ化粧品（共同研究：東京大学、再委託：京都大学、山口大学）)

(2) リン酸化アレイを用いた遺伝子機能解析技術の開発

平成17年度は、高効率な遺伝子導入技術開発として、一般的な方法では導入困難とされた糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対する遺伝子導入方法をEGFP遺伝子を用いたFACS法により検討した結果、約70%の導入効率で遺伝子導入することが可能となり、プロジェクト推進のための基本技術開発を予定を早めて達成した。さらに、この技術を用いて、1つのキナーゼのサブユニットのドミナントネガティブcDNAを糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に導入可能とした。タンパク発現量から、80~90%の高い導入効率であると推定された。リン酸化アレイシステムによる遺伝子機能評価方法の開発においては、糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対して血糖降下剤を刺激として用いて、刺激による糖産生能変化を経時的変化として観測可能とした。

平成18年度は、平成17年度に開発した技術をsiRNAの導入に発展させた。蛍光標識オリゴ核酸を用いたFACSによる導入の最適化により90%以上の効率で導入可能とした。さらに、新規な化学構造を有する導入試薬Fを見出した。この導入技術により糖産生経路に深く関与するキナーゼPEPCKの発現抑制により糖産生が抑制されることを確認し、開発技術が細胞機能に関与する遺伝子の機能検証に応用可能であることを明らかとした。また、開発したsiRNAの導入と機能検証技術を活用することでメトフォルミン薬効に深く関与する膜タンパクXを見い出すと共にマウスキナーゼのsiRNAライブラリーを使った実効性検証を行い開発技術が広くsiRNAの機能検証に応用可能であることを明らかとした。さらには、メトフォルミン薬効のリン酸化マーカーをリン酸化アレイによるリン酸化プロファイリングにより見出し、その妥当性検証をモデル動物組織や細胞系での遺伝子発現プロファイル解析と平行して行っている。

平成19年度は新規な化学構造を有する導入試薬KG6を用いた「カルチャープレート型細胞アレイ」においてsiRNAを使った「loss-of-function」技術を確立し、この細胞の機能である糖産生能の変化量とメトフォルミン薬効の変化量を評価指標としたsiRNAの機能検証を可能とした。このことで、siRNAを用いた「loss-of-function」解析により糖産生経路の律速酵素であるPEPCKの機能検証を可能とするとともにメトフォルミン薬効カスケード上の重要分子であるXの機能検証を可能とした。この技術を応用することで細胞内リン酸化シグナルに関係するキナーゼとフォスファターゼのsiRNAセット（約3500配列）の機能評価を展開した。一方、「リン酸化アレイシステム」によりメトフォルミン薬効に強く関与

しているリン酸化シグナルをリン酸化プロファイリングにより見出した。妥当性検証を行った後、これを活用した機能評価技術の開発を進めた。

以上、平成17～19年度において、ラット肝臓由来培養細胞への高効率な遺伝子導入技術を開発し、それを siRNA の導入に発展させることで、「カルチャープレートを用いた細胞アレイ技術」及び「リン酸化アレイシステム」として創薬研究に応用可能な段階に達した。なお開発された技術の仕様は当初の目的の他に診断技術として、また新規導入試薬 KG6 は核酸医薬のキャリアーとしても有望である。

本研究は所期の目標を達成したため、平成19年度で終了する。

(実施体制：アステラス製薬株式会社)

(3) タンパク質導入法ならびに定量リン酸化プロテオーム解析による細胞モニタリング技術の開発

平成17年度は、各種細胞に対するタンパク質導入法によるタンパク質・遺伝子導入効率について、神経系、消化器系ならびに筋肉系細胞への導入効率を検討した。その結果、約80%の細胞種では50%以上の導入効率であった。また、未分化な細胞への導入効率が悪いことが明らかになった。さらに、細胞へのタンパク質・遺伝子導入効率を向上させるために、レーザー照射によるマクロピノソームリリーシング法の開発に着手し、繊維芽細胞・神経細胞に440nm波長のレーザーを照射することによりマクロピノソームに取り込まれたタンパク質を細胞内にリリーシングすることに成功した。また、神経系の培養細胞からルーチ的に数百種類のリン酸化ペプチドを同定する方法を確立し、その同定結果の精度についても検証を行った。引き続き細胞を刺激した際のリン酸化の変動についても実験を開始し、一度の実験で200種類前後のリン酸化ペプチドについて定量した。

平成18年度は、主に呼吸器、生殖器ならびに上皮系細胞株への蛋白質導入法による蛋白・遺伝子導入効率について検討した。計78種類の細胞株について検討した結果、約80%の細胞株において50%以上の導入効率を得られた。また、低毒性マクロピノソームからのリリーシングペプチドの開発を行い、蛋白質導入法の高機能化に成功した。また膜透過性ペプチドならびに RNA 結合蛋白質による新規 siRNA 導入技術開発を行い、培養細胞内の遺伝子をノックダウンすることができた。ヒトガン細胞からは344種類のリン酸化ペプチドを同定し、より精力的に行ったマウス神経由来の細胞 Neuro2aからは1700種類あまりのリン酸化ペプチドを同定し、マウスの脳からも既に1400種類あまりのリン酸化ペプチドを同定した。これらのうち幾つかを岡山大学にて機能解析を開始した。さらにハンチントン病原因遺伝子 H1p1 改変マウスの脳におけるリン酸化状態、発現タンパク質の変化について測定を開始した。タンパク質のカタログ化として、異なるヒト組織由来の癌細胞、Hep2 (肝癌)、HCT116 (大腸癌)、PC9 (肺癌)、MCF7 (乳癌)、DU145 (前立腺癌)、HEK293 (腎癌～測定

未完了) について検討を開始し、同定されたタンパク質の種類は各癌細胞とも 1 万種類以上であった。ちなみに DNA マイクロアレイにて HCT 116 で発現している遺伝子を調べたところ、約 3 分の 1 が発現しているという結果であった (約 9000 遺伝子中 2900 遺伝子)。発現しているタンパク質のセミ定量を試みた結果、組織が異なるにもかかわらず、約 9 割のタンパク質が共通していた。定量精度を高めるために合成ペプチド 300 種類を用意し、これらを内部標準ペプチドとして、LC/MS による定量測定を開始した。

平成 19 年度はエイズウイルスが発現する TAT ペプチドに RNA 結合蛋白質を付加した膜透過性蛋白質の開発を行った。この蛋白質と siRNA を試験管内で反応後、細胞培養液中に添加すると、siRNA が効率よく細胞内に導入された。初代神経細胞においても効率よく導入されることが明らかになった。また肝炎ウイルスが発現する Translocation domain ペプチドを蛋白質に付加することにより、マクロピノソームに取りこまれた蛋白質を細胞内に放出させる技術の開発にも成功した。

酸化タンパク質を濃縮する方法をプロトコール化し、その上で偽陽性を減らす方法を加えて、細胞内のリン酸化タンパク質を質量分析にて効率的に同定できる方法を開発した。マウス脳から 1900 種類余り、マウス神経由来の Neuro2a 細胞から 1700 種類余りのリン酸化タンパク質を同定した。

安定同位体標識した細胞を内部標準細胞として使用し、細胞に発現しているタンパク質のカタログ化をはかるために、500 種類のタンパク質に対して実際に質量分析で同定した実績のあるトリプシン消化ペプチド合成を行った。また並行してヒト由来の臓器が異なる 5 種類の癌細胞に発現している数千種類のタンパク質のセミ定量も行った。

以上、平成 17～19 年度において、各種培養細胞に高効率に外来 DNA、タンパク質を導入する技術、また取り込まれた DNA、タンパク質をレーザー照射により放出する技術等を確立した。また、細胞内リン酸化ペプチドをルーチンの同定する方法を確立し、約 3600 種の同定を行った。

当研究は所期の目的をほぼ達成したため、平成 19 年度で終了する。

(実施体制：エーザイ株式会社 (共同研究：岡山大学))

4. 2 実績推移

	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
実績額推移 (百万円) :	306	431	366		
一般会計					
特許出願件数 (件) :	0	2	3		
論文発表数 (報) :	6	31	40		
口頭発表、その他発表 (件) :	16	40	48		

5. 事業内容

(1) 平成20年度事業内容

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照。

細胞表現型と遺伝子機能の広範な相関ネットワークを解析するために、トランスフェクションアレイ (TFA) 技術を用いた時系列細胞モニタリング技術と、その情報から創薬ターゲットが関わるパスウェイを解析するための時系列細胞情報解析技術の開発を行い、パスウェイ解析を利用した創薬ターゲット絞込み・同定への有用性を評価するための統合化したシステム (ターゲットバリデーションシステム) を構築する。これらの研究開発によって、創薬の基盤技術になりうる創薬ターゲット同定技術を開発する。

1. 細胞モニタリング技術開発

多数の変動遺伝子と細胞表現型の相互関係を解析するため、多数の細胞に同時に異なる遺伝子や発現レポーター等を高効率で導入する技術、および与えた刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術を開発する。具体的には、トランスフェクションアレイ等を用い、ガンなどの特定の疾患細胞をモデルとして、RNA干渉を用いた特定の遺伝子の機能抑制を行いながら、創薬ターゲット候補および関連遺伝子の発現の時系列データを取得し、遺伝子の挙動と細胞の表現型の関連を詳しくかつ広範に解析する。平成20年度は特に、ガン細胞種を適用拡張するために、浮遊系細胞などのトランスフェクションメカニズムを解析し、その機能を促進させる方法を開発し、乳ガン細胞やモーターレポーターを用いた一細胞時系列解析が可能になるようシステムを拡張する。

2. 細胞情報解析技術開発

細胞状態のモニタリング解析によって得られる種々の情報を統合し、その中から必要な情報を引き出し、疾患と変動遺伝子の相関性、さらに、その情報から疾患治療に効果的なパスウェイを解析する技術を開発する。対象となる遺伝子について無作為に網羅的な解析を行うものではないが、たとえ数個の遺伝子であってもその相関、時系列解析とその時の細胞の状態を画像で記録して解析を行おうとすると、巨大なデータの保存と加工、解析が必要となる。そのために、細胞画像データに基づくパスウェイ解析に適した情報処理技術の開発及び同様に巨大な量となる画像データとパスウェイの抽出などを自動的に行う技術を開発する。平成20年度は特に、遺伝子機能関連の動的ネットワーク解析に求められる精度の遺伝子変動データ取得法について検討するため、TRAIL等によって引き起こされる細胞内現象をモデルとして、細胞レベルの時間変動を反映した時系列データの取得ができるシステムの確立を目的とし、細胞周期同期化法を応用した一細胞時系列解析システムを開発する。

3. 創薬ターゲット同定技術開発

細胞モニタリング技術と細胞情報解析技術を活用して解析したパスウェイ情報に基づき、有望な創薬ターゲットを信頼性高く、高効率に絞り込むことを可能にする技術の開発

を行う。具体的には、実際の創薬に用いられる乳ガン臨床モデル細胞及び皮膚由来各種初代培養細胞を用いた創薬ターゲットの絞込み・同定をモデルとして、細胞アレイを活用した創薬ターゲットの同定技術の有効性を評価する。

さらに、上記創薬ターゲットの同定技術が適用できる細胞種については血球系などへ拡張することを目指す。平成20年度は特に、一細胞時系列計測から得られたTRAILに依存したアポトーシスに関連する遺伝子の動力的ネットワークの絞込みを行う。まず、統計的アプローチにより発現量変化パスウェイの推定による創薬ターゲットの大まかな絞込みを行い、さらに動力的アプローチによる発現量変化遺伝子の推定によって創薬ターゲット分子の絞込みを行う。推定されたパスウェイについて離散モデルに基づき解析及び検証を行う。

(2) 平成20年度事業規模

一般会計 241百万円（継続）

（注）事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価

NEDO技術開発機構は、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評価（中間評価及び事後評価）を行う。

平成19年7月に実施した中間評価結果を踏まえ、実施体制の一部変更を行う。

平成22年度に事後評価を行う。

(2) 運営・管理

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」（平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を厳守し研究開発を推進する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人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」（平成16・12・24製局第1号）を厳守する。

7. スケジュール

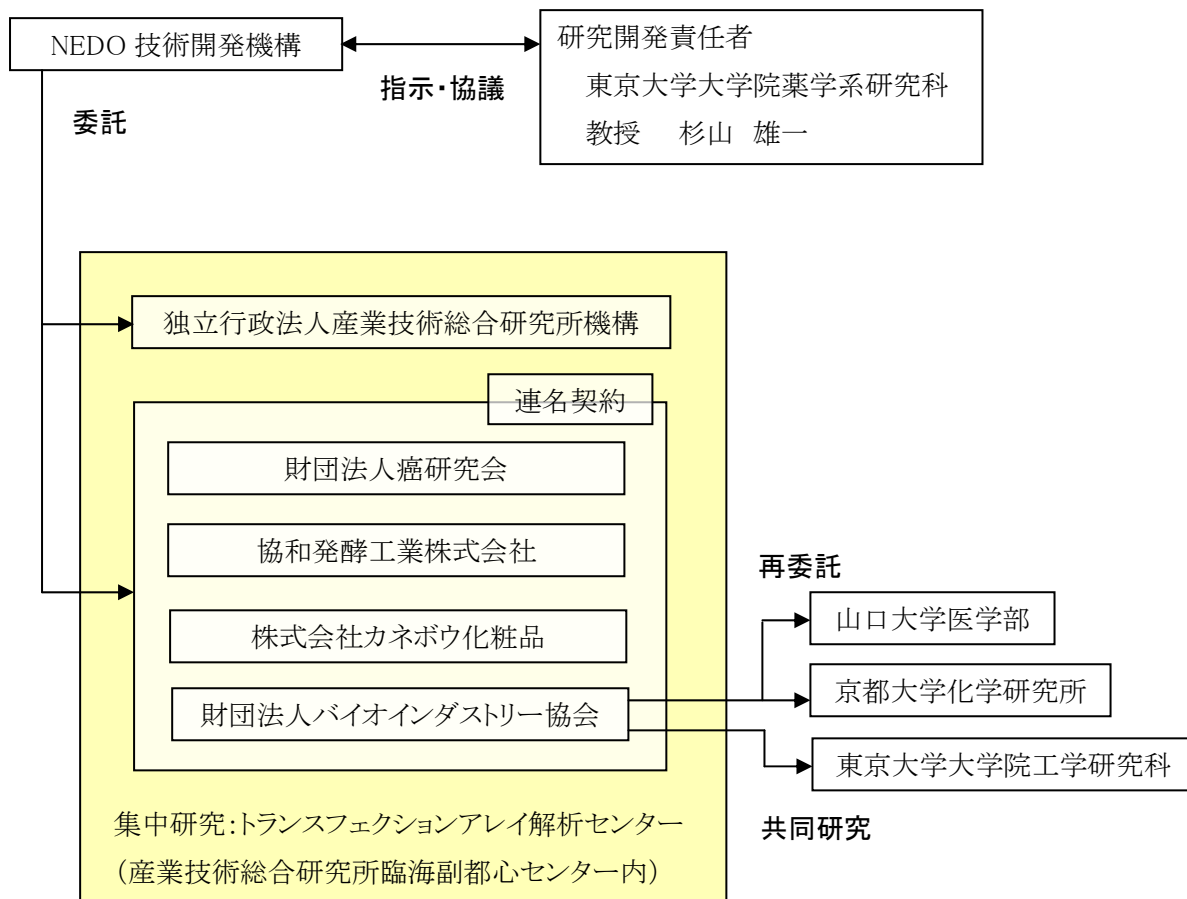
(1) 本年度のスケジュール

平成20年9月： 研究推進委員会を開催し、外部委員による進捗評価を行う。

平成21年2月： 研究推進委員会を開催し、外部委員による進捗評価を行う。

(別紙) 実施体制図

「細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発プロジェクト」



平成21年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心イノベーションプログラム
(大項目) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発
(中項目) モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発
(小項目) 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

2. 根拠法

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項第二号

3. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは正常細胞と疾患細胞の遺伝子発現解析結果の比較やプロテオーム解析等の結果から示唆される数百に及ぶ創薬ターゲット候補遺伝子の中から有望な創薬ターゲット遺伝子を効率的に探索・検証し、開発候補の絞り込みを行う技術が未成熟なことが一因と考えられる。

これは、遺伝子機能と表現型の間には大きな溝があることに起因しており、これらの相互関係を推定する技術の開発が望まれている。このためには、生命の最小単位である細胞に着目し、細胞に様々な刺激を与えた結果として得られる細胞応答の時間的な変動データを利用して、これまでに得られている様々な情報を細胞のレベルで統合し、情報伝達の動的ネットワーク構造として示すことによって、多数ある創薬ターゲット候補遺伝子の中から、最も効果的に薬効を発揮し、かつ副作用が少なくなるような創薬ターゲット遺伝子の予測をハイスループットに行うことを可能とすることが重要である。

本研究開発は、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから疾患関連遺伝子等、創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールを開発することを目的

とする。

(1) 最終目標（平成21年度末）

細胞応答の時間的な変動解析が可能な統合化されたターゲットバリデーションシステムを構築し、ヒト臨床細胞を用いて動的なパスウェイ（シグナル伝達ネットワーク）構造を簡易に抽出できる方式を確立する。本方式を良く研究された既知パスウェイの解析に適用することで解析精度や解析速度の有効性を検証するとともに、実際の創薬ターゲット遺伝子の探索に用い、複数種の創薬ターゲット候補遺伝子の同定に適用することで、創薬支援ツールとしての実用性を証明するとともに、産業上有用な解析ツールとして完成させる。

(2) 中間目標（平成19年度末）

細胞へ高効率に遺伝子や遺伝子発現レポータ、タンパク質等を導入する技術、時系列応答データの取得技術、レポータ遺伝子およびタンパク質リン酸化活性を指標とした細胞応答の定量化測定技術、細胞応答データを整理・統合して解析することを可能とするソフトウェア技術の開発に目処をつける。また、これらの技術のシステム化による創薬ターゲット遺伝子の同定技術を検証するのに用いる疾患モデル細胞株を15種以上樹立する。さらに、細胞応答の時系列変化をより精緻に解析するための細胞応答同調化技術、適用可能な細胞種を拡大するための浮遊細胞対応化技術等の技術開発を行いその有効性を検証する。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施している。また、外部有識者を含めた研究開発推進委員会を半期に一度の割合で開催し、研究開発目的・目標と照らし合わせながら、研究進捗の確認をおこなった。

4. 1 平成20年度までの事業内容

(1) トランスフェクションアレイを用いた遺伝子機能の解析技術の開発

平成17年度は乳ガン細胞を対象として遺伝子パスウェイ解析を行うための基盤技術の確立を行った。産業技術総合研究所(産総研)セルエンジニアリング研究部門/ティッシュエンジニアリング研究コンプレックス(RICE/Terc)では細胞チップ（トランスフェクションアレイ：TFA）を用いて1500種類以上の遺伝子に対する制御・解析技術と、顕微鏡画像から細胞の状態・パスウェイ制御の効果を自動的に判定するための情報処理方法を開発した。癌研および協和発酵のチームにおいては、臨床細胞を用いて得られた遺伝子データから統計解析を行い、50種類以上の候補遺伝子を絞り込んだ。また、患者のガン細胞と同じ遺伝子挙動を有し、培養可能・安定・普遍的に遺伝子

実験に用いることのできる細胞株（臨床モデル細胞）の樹立を進めた。産総研生物機能工学研究部門（BRF）と山口大では、モデルガン細胞として8種類のATCC株化細胞を選び、CGH解析を進めた。産総研生命情報工学研究センター（CBRC）と京大のチームにおいては、TFAチップ上のヒト細胞の全自動画像解析システムを開発し、神経細胞の分化誘導などの系を用いて細胞の自動評価技術としての有効性を明らかにした。東大・長棟Gおよび鷺津Gにおいては、浮遊系細胞の固定化技術を評価し、最適化を行った。固定化された細胞にcDNAおよびsiRNAの導入を行うマイクロアレイを実現した。カネボウ化粧品においては、ヒト皮膚由来初代培養細胞7株を樹立すると共にDNA修復関連遺伝子から335遺伝子を選定した。

平成18年度は、(ア)細胞への遺伝子導入技術に関しては、当該プロジェクトに供する各種株化ガン細胞、不死化正常細胞、正常乳腺上皮細胞、樹立細胞などへの高効率トランスフェクションのためのウェルベース固相系トランスフェクション法を開発した。その結果、導入が著しく困難だった皮膚由来初代培養細胞へのsiRNAの高効率導入に成功した。細胞アレイで解析対象の乳ガン培養細胞のゲノムレベルの異常についてBACアレイCGHにより詳細な解析を行い、新たな高頻度乳ガン特異的異常部位を見出した。これは遺伝子相関を解析する場合の基盤的情報として有用と考えられた。ガン関連遺伝子、創薬ターゲット遺伝子の絞込み技術の開発に関しては、TRAILとアポトーシス関連遺伝子に対するsiRNAを用いて88枚に及ぶ大量のTFAを用いてその影響を細胞の生存率を計算することにより調べ、遺伝子のピックアップを行った。また、細胞の転移能の評価を見据えた新規TFA技術（細胞運動評価チップ）を開発した。

浮遊系細胞用TFA技術の研究開発に関しては、BAM（生体膜アンカーリング試薬）修飾基板上にヒト白血病細胞株9種、ヒトカルシノーマ3種、ヒト末梢血単核球画分細胞などについては良好に固定化できること、また正常に増殖できる細胞種のあることを確認した。BAMを使った積層パターンニングにより、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞から成る複合型の血管モデルシートを作製し、さらにこのシートを基板上に固定化した転移性ガン細胞シートの上に重層し、がん細胞の組織浸潤性評価用TFAチップを作製することに成功するとともに、がん細胞への遺伝子導入に成功した。電界集中型マイクロエレクトロポレーション法を用いた蛍光タンパク質EGFP（27KDa）発現プラスミドの細胞内導入とその発現に成功した。

(イ)時系列データの解析技術の開発に関しては、時系列データの取得を行い、一細胞系におけるデータ処理手法および特徴抽出方法の確立を行なった。すなわち、周期の異なる細胞を、コンピュータ上で同期させるとともに、周期非依存的な遺伝子変動を抽出する技術を確立し、時系列分析の基盤を確立できた。時系列分析ではデータが極端に増加するため、コンピュータによる自動分析、処理技術が必須となる。本プロジェクトでは、個別細胞の認識と自動追跡を行うために、20000枚の画像を8時間で処理できるようにシステムを構築した。また、巨大データ処理のためのデータストレージシス

テム(200TB容量)を整備した。さらに、遺伝子相関に関する自動化技術として確率ブーリアンネットワークを計算するアルゴリズムを開発した。

(ウ) ガンなどの臨床細胞を用いての研究では、培養細胞株樹立について、倫理、細胞の入手・取り扱い、細胞株の樹立方法などの決定および保存システムの整備を行った。臨床細胞については分子生物学的特性(DNA一次構造およびRNA発現)を解析し、乳ガン培養細胞に適した樹立条件を確立するとともに、これまで56例の初代培養中10例を株化候補として抽出するに至った。ガン細胞に関する遺伝子発現プロファイリングによりパクリタキセル感受性を規定する106個の候補遺伝子を選び、テキストマイニングによるネットワーク解析を行ってその役割の評価を行うと共に、実験的にも重要な遺伝子についての絞込みを進めた。皮膚由来初代培養細胞(線維芽細胞、表皮細胞)の樹立については、健常人および光線過敏症患者各7名よりUV応答アレイデータの情報整備システムを構築し、皮膚由来初代培養細胞に対するsiRNAの導入条件を確立して遺伝子候補スクリーニングを進めた。

平成19年度は、(ア) 細胞への遺伝子導入技術に関しては、TFAの改良を行い、その結果TFAへ最適化した細胞株はアレイフォーマットで29種類、ウェルフォーマットで18種類となった。細胞時系列解析用「細胞運動性評価チップ」を用い、siRNAを導入し、時系列データを評価することにより、ガン浸潤の一因である運動にかかわる遺伝子のスクリーニングを行った。浮遊系細胞用TFA技術の研究開発を進め、電界集中型マイクロエレクトロポレーション法の様々な条件の改良を行い、更に導入した遺伝子の発現時期・発現量を制御するため、光分解性化合物で核酸を共有結合的に保護した「ケージド核酸」を作成し、細胞内に導入し光照射によって遺伝子発現を同期化する技術を開発した。

(イ) 時系列データの解析技術の開発に関しては、遺伝子発現の時期を同調化する技術を開発した。またTRAILシグナル下流で働く細胞死関連転写因子の活性化シグナル伝達カスケードをレポータ遺伝子発現システムとsiRNAによるシグナル伝達タンパク質の発現抑制システムを用い、数理的に解析する手法を開発した。

TFAで得られた大量の時系列データの解析のため、細胞画像の数値化及び自動化を行った。また遺伝子ネットワーク解析の実験計画を作り、ネットワーク動態解析の自動化技術を開発し、解析モデルの作成を行った。

(ウ) ガンなどの臨床細胞を用いての研究では、ガン細胞に関する遺伝子発現プロファイリングによりパクリタキセル感受性を規定する106個の候補遺伝子から、テキストマイニングによるネットワーク解析を行い、64遺伝子まで絞込みを終了した。またTRAIL感受性制御関連遺伝子をTFAで検索し、アポトーシス促進遺伝子14種類を絞り込みパスウェイ解析を行った。

平成20年度は、(ア) TRAILによる細胞死のプロセスをモデルとして、遺伝子転写制御を指標に細胞状態をモニターするためのツールが開発でき、TFAサイクルによ

って絞り込まれた遺伝子の機能を評価できるようになった。浮遊系細胞用 T F A 技術の研究開発を進め、電界集中型マイクロエレクトロポレーションの効率向上に成功し、浮遊系細胞を対象とした大規模解析手法への応用可能性が示された。また、遺伝子発現時期・発現量をより微弱な光によって制御できる「ケージド核酸」の合成を進め、光照射によって遺伝子発現を行う化学的基礎を確立した。

(イ) 外来タンパク質発現と細胞分裂のタイミング相関性を応用することにより遺伝子デリバリー材料の核移行性を評価する新しい手法を開発した。またレポータ遺伝子発現システムと s i R N A によるシグナル伝達タンパク質の発現抑制システムを用い、T R A I L シグナル下流で働く細胞死関連転写因子の活性化シグナル伝達カスケードを数理的に解析する手法を開発した。G F P などの発現細胞の光量が想定値より低いことが判明したために、1 細胞・時系列データの解析のための細胞画像の数値的処理のためのシステムを状態に合わせて構築した。

(ウ) T F A サイクルによって紫外線感受性やパクリタキセル感受性に関わる遺伝子群を絞り込んだ結果、全ゲノムから特定の遺伝子群が絞り込まれることが確認され、T F A サイクルの有効性が示された。

以上、平成 1 7 ~ 2 0 年度において、T F A を用いた創薬支援に向けた遺伝子パスウェイ解析を本格的に行うために必要な、細胞株の樹立と評価、T F A の改良、T F A データ前処理技術、候補遺伝子の絞り込み技術等、基盤技術を確立した。

(実施体制：独立行政法人産業技術総合研究所、財団法人バイオインダストリー協会、財団法人癌研究会、協和発酵キリン株式会社、株式会社カネボウ化粧品（共同実施：東京大学、再委託：京都大学、山口大学）)

(2) リン酸化アレイを用いた遺伝子機能解析技術の開発

平成 1 7 年度は、高効率な遺伝子導入技術開発として、一般的な方法では導入困難とされた糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対する遺伝子導入方法を E G F P 遺伝子を用いた F A C S 法により検討した結果、約 7 0 % の導入効率で遺伝子導入することが可能となり、プロジェクト推進のための基本技術開発を予定を早めて達成した。さらに、この技術を用いて、1 つのキナーゼのサブユニットのドミナントネガティブ c D N A を糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に導入可能とした。タンパク発現量から、8 0 ~ 9 0 % の高い導入効率であると推定された。リン酸化アレイシステムによる遺伝子機能評価方法の開発においては、糖産生機能を有する肝臓由来の培養細胞株に対して血糖降下剤を刺激として用いて、刺激による糖産生能変化を経時的変化として観測可能とした。

平成 1 8 年度は、平成 1 7 年度に開発した技術を s i R N A の導入に発展させた。蛍光標識オリゴ核酸を用いた F A C S による導入の最適化により 9 0 % 以上の効率で導入可能とした。さらに、新規な化学構造を有する導入試薬 F を見出した。この導入技術に

より糖産生経路に深く関与するキナーゼPEPCKの発現抑制により糖産生が抑制されることを確認し、開発技術が細胞機能に関与する遺伝子の機能検証に応用可能であることを明らかとした。また、開発したsiRNAの導入と機能検証技術を活用することでメトフォルミン薬効に深く関与する膜タンパクXを見いだすと共にマウスキナーゼのsiRNAライブラリーを使った実効性検証を行い開発技術が広くsiRNAの機能検証に応用可能であることを明らかとした。さらには、メトフォルミン薬効のリン酸化マーカーをリン酸化アレイによるリン酸化プロファイリングにより見出し、その妥当性検証をモデル動物組織や細胞系での遺伝子発現プロファイル解析と平行して行っている。

平成19年度は新規な化学構造を有する導入試薬KG6を用いた「カルチャープレート型細胞アレイ」においてsiRNAを使った「loss-of-function」技術を確立し、この細胞の機能である糖産生能の変化量とメトフォルミン薬効の変化量を評価指標としたsiRNAの機能検証を可能とした。このことで、siRNAを用いた「loss-of-function」解析により糖産生経路の律速酵素であるPEPCKの機能検証を可能とするとともにメトフォルミン薬効カスケード上の重要分子であるXの機能検証を可能とした。この技術を応用することで細胞内リン酸化シグナルに関係するキナーゼとフォスファターゼのsiRNAセット（約3500配列）の機能評価を展開した。一方、「リン酸化アレイシステム」によりメトフォルミン薬効に強く関与しているリン酸化シグナルをリン酸化プロファイリングにより見出した。妥当性検証を行った後、これを活用した機能評価技術の開発を進めた。

以上、平成17～19年度において、ラット肝臓由来培養細胞への高効率な遺伝子導入技術を開発し、それをsiRNAの導入に発展させることで、「カルチャープレートを用いた細胞アレイ技術」及び「リン酸化アレイシステム」として創薬研究に応用可能な段階に達した。なお開発された技術の仕様は当初の目的の他に診断技術として、また新規導入試薬KG6は核酸医薬のキャリアーとしても有望である。

本研究は所期の目標を達成したため、平成19年度で終了した。

(実施体制：アステラス製薬株式会社)

(3) タンパク質導入法ならびに定量リン酸化プロテオーム解析による細胞モニタリング技術の開発

平成17年度は、各種細胞に対するタンパク質導入法によるタンパク質・遺伝子導入効率について、神経系、消化器系ならびに筋肉系細胞への導入効率を検討した。その結果、約80%の細胞種では50%以上の導入効率であった。また、未分化な細胞への導入効率が悪いことが明らかになった。さらに、細胞へのタンパク質・遺伝子導入効率を向上させるために、レーザー照射によるマクロピノソームリリーシング法の開発に着手し、繊維芽細胞・神経細胞に440nm波長のレーザーを照射することによりマクロピノソームに取り込まれたタンパク質を細胞内にリリーシングすることに成功した。また、

神経系の培養細胞からルーチン的に数百種類のリン酸化ペプチドを同定する方法を確立し、その同定結果の精度についても検証を行った。引き続き細胞を刺激した際のリン酸化の変動についても実験を開始し、一度の実験で200種類前後のリン酸化ペプチドについて定量した。

平成18年度は、主に呼吸器、生殖器ならびに上皮系細胞株への蛋白質導入法による蛋白・遺伝子導入効率について検討した。計78種類の細胞株について検討した結果、約80%の細胞株において50%以上の導入効率を得られた。また、低毒性マクロピノソームからのリリーシングペプチドの開発を行い、蛋白質導入法の高機能化に成功した。また膜透過性ペプチドならびにRNA結合蛋白質による新規siRNA導入技術開発を行い、培養細胞内の遺伝子をノックダウンすることができた。ヒトガン細胞からは344種類のリン酸化ペプチドを同定し、より精力的に行ったマウス神経由来の細胞Neuro2aからは1700種類あまりのリン酸化ペプチドを同定し、マウスの脳からも既に1400種類あまりのリン酸化ペプチドを同定した。これらのうち幾つかを岡山大学にて機能解析を開始した。さらにハンチントン病原因遺伝子H1p1改変マウスの脳におけるリン酸化状態、発現タンパク質の変化について測定を開始した。タンパク質のカタログ化として、異なるヒト組織由来の癌細胞、Hep2（肝癌）、HCT116（大腸癌）、PC9（肺癌）、MCF7（乳癌）、DU145（前立腺癌）、HEK293（腎癌～測定未完了）について検討を開始し、同定されたタンパク質の種類は各癌細胞とも1万種類以上であった。ちなみにDNAマイクロアレイにてHCT116で発現している遺伝子を調べたところ、約3分の1が発現しているという結果であった（約9000遺伝子中2900遺伝子）。発現しているタンパク質のセミ定量を試みた結果、組織が異なるにもかかわらず、約9割のタンパク質が共通していた。定量精度を高めるために合成ペプチド300種類を用意し、これらを内部標準ペプチドとして、LC/MSによる定量測定を開始した。

平成19年度はエイズウイルスが発現するTATペプチドにRNA結合蛋白質を付加した膜透過性蛋白質の開発を行った。この蛋白質とsiRNAを試験管内で反応後、細胞培養液中に添加すると、siRNAが効率よく細胞内に導入された。初代神経細胞においても効率よく導入されることが明らかになった。また肝炎ウイルスが発現するTranslocation domainペプチドを蛋白質に付加することにより、マクロピノソームに取りこまれた蛋白質を細胞内に放出させる技術の開発にも成功した。

酸化タンパク質を濃縮する方法をプロトコール化し、その上で偽陽性を減らす方法を加えて、細胞内のリン酸化タンパク質を質量分析にて効率的に同定できる方法を開発した。マウス脳から1900種類余り、マウス神経由来のNeuro2a細胞から1700種類余りのリン酸化タンパク質を同定した。

安定同位体標識した細胞を内部標準細胞として使用し、細胞に発現しているタンパク質のカタログ化をはかるために、500種類のタンパク質に対して実際に質量分析で同

定した実績のあるトリプシン消化ペプチド合成を行った。また並行してヒト由来の臓器が異なる5種類の癌細胞に発現している数千種類のタンパク質のセミ定量も行った。

以上、平成17～19年度において、各種培養細胞に高効率に外来DNA、タンパク質を導入する技術、また取り込まれたDNA、タンパク質をレーザー照射により放出する技術等を確立した。また、細胞内リン酸化ペプチドをルーチンの同定する方法を確立し、約3600種の同定を行った。

当研究は所期の目的をほぼ達成したため、平成19年度で終了した。

(実施体制：エーザイ株式会社（共同実施：岡山大学）)

4. 2 実績推移

	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
実績額推移 一般勘定（百万円）	306	431	366	246	
特許出願件数（件）：	0	2	3	0	
論文発表数（報）：	6	31	40	34	
口頭発表、その他発表（件）：	16	40	48	81	

5. 事業内容

5. 1 平成21年度事業内容

東京大学大学院薬学研究科教授 杉山雄一氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照。

細胞表現型と遺伝子機能の広範な関連ネットワークを解析するために、細胞一つ一つにおける遺伝子発現などを精密に解析することのできる時系列細胞モニタリング技術と、時系列データから創薬ターゲットが関わるパスウェイを解析するための時系列細胞情報解析技術の開発を行い、細胞機能と遺伝子機能の相関性に基づく創薬ターゲット絞込み・同定のための統合化したシステムを構築する。これらの研究開発によって、創薬の基盤技術になりうるターゲット同定技術を開発する。

(1) 細胞モニタリング技術開発

多数の変動遺伝子と細胞表現型の相互関係を解析するため、特定の遺伝子発現に対応する発現レポータ、想定されるパスウェイにかかわるRNA干渉などの手法等を用い、与えた刺激に対して細胞が示す反応の精密時系列計測を行う技術を開発する。具体的には、ガンなどの特定の疾患細胞をモデルとして、特定の遺伝子の機能の解析を行いながら、創薬ターゲット候補および関連遺伝子の発現の時系列データを取得し、遺伝子の挙動と細胞の表現型の関連を詳細に解析する。平成21年度は20年度に開発した遺伝子発現の解析技術など応用することにより、精密な一細胞時系列計測を対象細胞で行い、技術の評価を行

う。

(2) 細胞情報解析技術開発

遺伝子発現状況や細胞の表現系の変化など、細胞状態のモニタリング解析によって得られる種々の情報を統合し、その中から必要な情報を引き出し、疾患と変動遺伝子の相関性、さらに、その情報から疾患治療に効果的なパスウェイを解析する技術を開発する。対象となる遺伝子について無作為に網羅的な解析を行うものではないが、たとえ数個の遺伝子であってもその相関、時系列解析とその時の細胞の状態を画像で記録して解析を行おうとすると、巨大なデータの保存と加工、解析が必要となる。そのために、細胞画像データに基づくパスウェイ解析に適した情報処理技術の開発及び同様に巨大な量となる画像データとパスウェイの抽出などを自動的に行う技術を開発する。開発された画像解析技術、時系列解析技術について適用性、有用性を評価する。

(3) 創薬ターゲット同定技術開発

細胞モニタリング技術と細胞情報解析技術を活用して解析した遺伝子発現情報に基づき、有望な創薬ターゲットを信頼性高く、高効率に絞り込むことを可能にする技術の開発を行う。平成21年度は、開発した諸技術を統合して、実際の創薬に用いられる乳ガン臨床モデル細胞及び皮膚由来各種初代培養細胞等を用いたターゲット候補遺伝子の絞り込み・同定を行い、かかる遺伝子の探索・解析技術を評価する。

5. 2 平成21年度事業規模

委託事業

一般勘定 252百万円（継続）

（注）事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価の方法

NEDO技術開発機構は、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評価（中間評価及び事後評価）を行う。

平成19年7月に実施した中間評価結果を踏まえ、実施体制の一部変更を行った。

平成22年度に事後評価を行う予定である。

(2) 運営・管理

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」（平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を厳守し研究

開発を推進する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人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」（平成16・12・24製局第1号）を厳守する。

(3) 複数年度契約の実施

平成20～21年度の複数年度契約を行う。

7. スケジュール

平成21年7月・・・研究推進委員会開催。

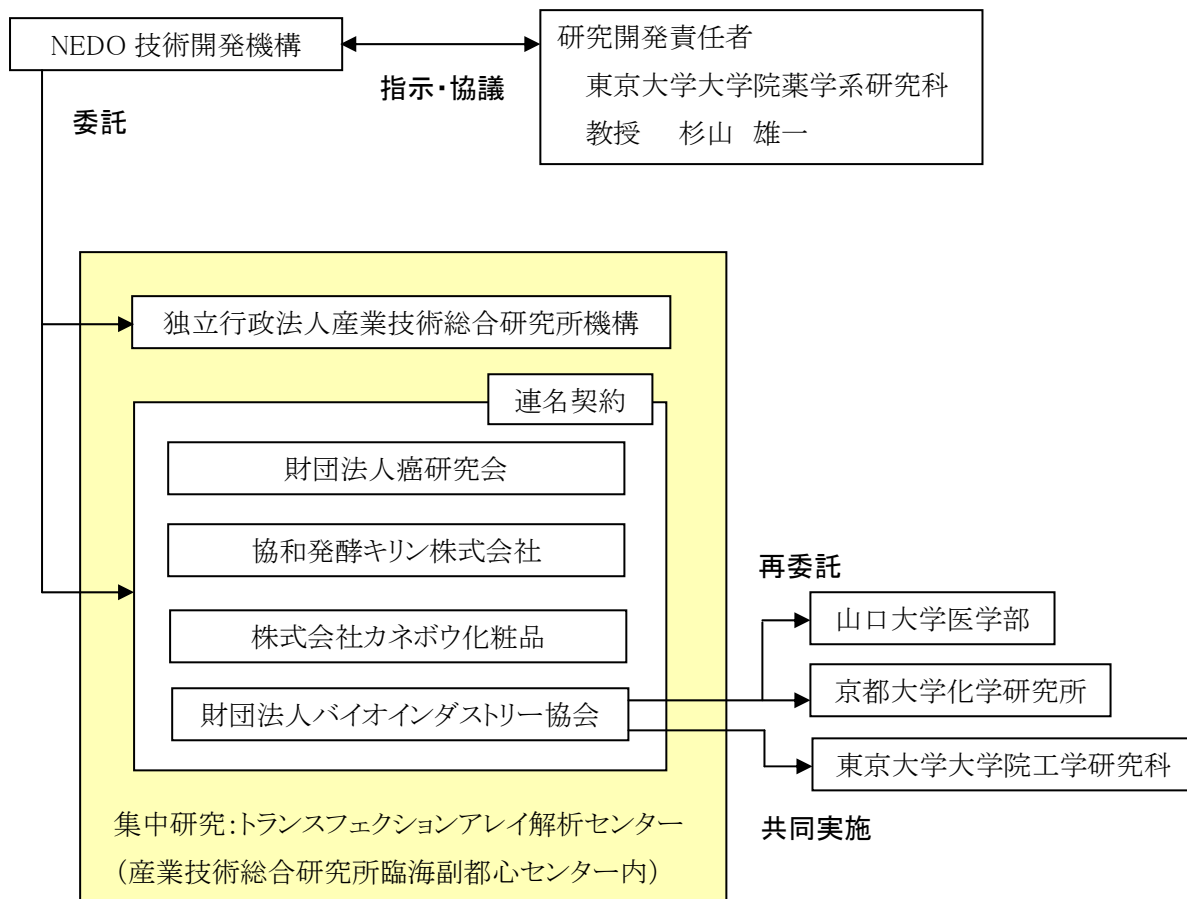
平成22年1月・・・研究推進委員会開催。

8. 実施方針の改定履歴

(1) 3月5日、制定。

(別紙) 実施体制図

「細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発プロジェクト」



創薬・診断分野

健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上は世界全体の願いであり、特に、今後、少子高齢化が他国に先駆けて進行する日本にとっては、喫緊の課題である。このために創薬・診断分野では、①「疾患の早期診断」、「適切な治療法の提供」によって、より良い医療サービスを提供していくとともに、②「予防医療による健康維持増進」によって、治療から予防へと転換し、より個人に適切に対応する「個の医療」を実現することを目指す。また、これらの手段の進展に伴い、健康産業のプレーヤー及び市場の拡大が見込まれる。

創薬・診断分野の目標実現に向けた各般の取組みを進めるため、導入シナリオ、技術マップ、技術ロードマップからなる技術戦略マップを策定する。導入シナリオは関連施策を含む、当該分野の全体像をまとめたものであり、技術マップ、技術ロードマップは以下に示す技術の観点から策定されている。

- ・ 治療にあたっての医薬品開発、疾患の早期発見及び個人の遺伝情報等に合わせた医薬品の投与を可能とする診断技術
- ・ 医療関連分野において共通基盤となるポストゲノム研究に係る知見・技術

また、技術戦略マップの策定にあたっては、医薬品の開発・上市には長期間を要することを踏まえて、今後 20 年間程度を見据えたものとする。

創薬・診断分野の技術戦略マップ

I. 導入シナリオ

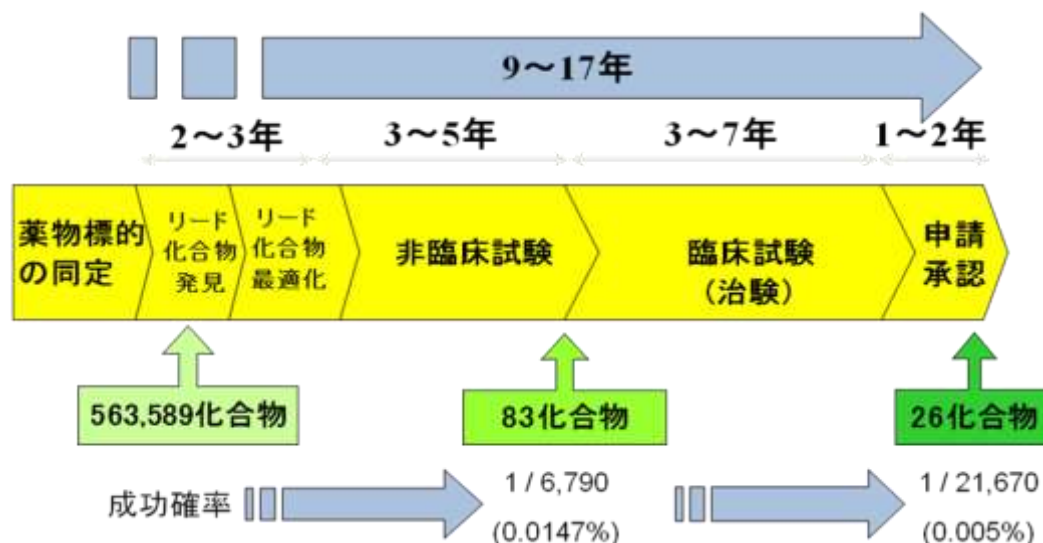
(1) 創薬・診断分野の目標と将来実現する社会像

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を実現することは、喫緊の課題である。そのために創薬・診断分野が果たす役割は大きい。具体的には、①疾患を予防することによる健康維持増進、②疾患の早期診断・早期治療による迅速な社会復帰、③適切な治療法の提供による個々の医療の実現を通じて健康寿命の延伸、QOLの向上を図るとともに、本分野における関連産業の国際競争力強化を目指す。

(2) 研究開発の取組み

現在の創薬プロセスにおいては、1つの医薬品が製品化されるまでに9～17年程度の期間及び500億円を超える開発費が必要であるといわれている。研究開発費のうちの7割強は臨床試験までに投入されている。

図1 新薬開発の特質 (03年～07年の例)



出典：てきすとぶっく 製薬産業 2009

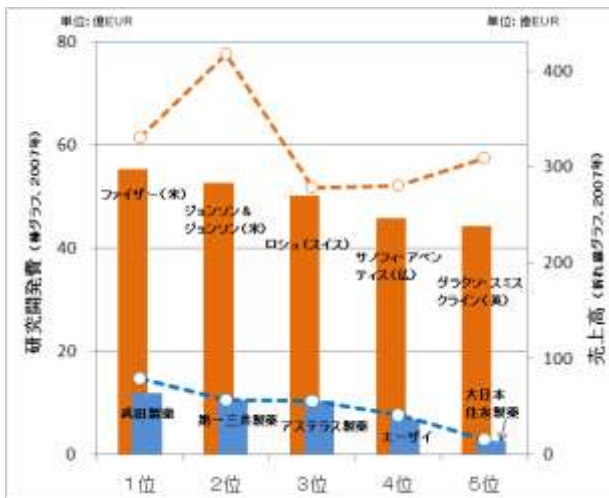
また、臨床試験開始後の成功確立が減少傾向にあることから、製薬企業における研究開発費の総額は増大し、創薬におけるR&Dリスクはますます高まる傾向にある。

我が国の企業の研究開発投資は、欧米と比べると規模で劣る。例えば全世界・日本の製薬企業の研究開発投資トップ5社を比べると、研究開発費・売上高ともに、規模の格差が顕著である。また、政府の研究開発規模も10倍近くの差がある。

一方で、このような状況下、売上高は必ずしも多くないが、医薬品の世界売り上げランキング50位以内に日本オリジンの医薬品が9品目入っており、差別化された領域

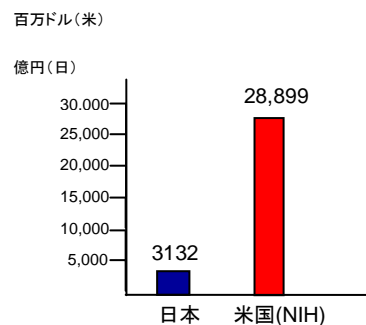
での強みが伺われる。

図2：全世界・日本の製薬企業トップ5社の比較



(出典) European Commission The 2008 EU Industrial R&D Investment Scoreboard より経済産業省

図3：政府における研究開発費の日米比較(2007年)



(出典) NIHホームページ、総合科学技術会議ライフサイエンスPTより経済産業省作成

また、バイオベンチャーは他分野ベンチャー企業以上に重要な役割を担うところであるが、企業数、ベンチャーキャピタルからの投資額、開発起源企業別にみたバイオ医薬品数において我が国のバイオベンチャーは、欧米との比較において未成熟といえる。

このため、我が国が少ない研究開発費で効率的な創薬を達成し、国際競争力を高めていくためには、基礎研究の成果を迅速に臨床に橋渡ししていくことを含め、産業界のニーズや我が国の強みを踏まえつつ、創薬プロセスにおける初期段階で成功率を高める研究開発に政府予算を投資していくことが重要である。

このような状況の中、経済産業省においては、ポストゲノム研究等により進展してきている遺伝子やタンパク質、糖鎖、RNA等の生体分子の機能・構造・ネットワーク解析やそれら研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に活用するためのデータベース整備等を行うことにより、個々人に適切に対応した医療、予防医療の実現や画期的な新薬の開発、健康維持・増進に係る新しい産業の創出に係る取組を行ってきたところである。また、文部科学省、厚生労働省、経済産業省における創薬分野の関連予算を俯瞰した図を【参考資料 1：平成 20 年度→21 年度医薬品研究俯瞰図】に示す。

また、日本製薬工業会が「革新的創薬等のための官民対話」において平成21年度重点化施策として「安全性バイオマーカー」や「疾患の進行度や治療効果の度合いを示すバイオマーカーの探索」を基礎研究領域として提言しているように、これまでのプロジェクト等により定量・同定されたバイオマーカーデータの生物学的意味づけと検証が今後重要となってくることがうかがえる。

(3) 関連施策の取組み

創薬・診断分野における将来像を実現するためには、研究開発のみならず、開発の迅速化や成果普及につながる制度整備、標準化等の関連施策を一体的に推進する必要がある。このため、政府関係機関において以下の取組がなされている。

[起業・事業支援]

- ・ バイオベンチャーの抱える諸問題に対し、「革新的創薬等のための官民対話」ベンチャーWG等の場を通じた取組。
- ・ 「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等の実施。

[導入補助・支援]

- ・ 個人遺伝情報保護ガイドラインの適切な運用
- ・ バイオインダストリー安全対策調査の実施
- ・ バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究の実施

[ガイドライン整備]

- ・ 検体の品質管理マニュアル(JCCLS)、テーラーメイド医療用診断機器(DNAチップ)ガイドラインの積極的活用。
- ・ 「分子遺伝学的検査における精度保証に関するガイドライン」(OECD)に準拠した日本版ガイドラインの策定と積極的活用。

[規制・制度改革・他省庁との連携]

- ・ 総合科学技術会議が推進するライフサイエンスPT、革新的技術戦略、社会還元プロジェクト、iPS(induced pluripotent stem cell)細胞研究WGの下での関係府省間における適切な連携の実施。
- ・ 内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間で2009年2月に改訂した「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」に基づき、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価など、本分野における研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援の実施。【参考資料2-1：革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略の概要】
- ・ 「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーション創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政(内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省)のトップの認識の共有化。
- ・ 2008年7月22日に設置された「健康研究推進会議」による、先端医療開発特区(スーパー特区)制度の推進と各省が実施している臨床研究や橋渡し研究を一体的に運用していくための司令塔機能の発揮。【参考資料2-2：平成21年度健康研究関係施策額】

〔基準・標準化〕

- ・ バイオチップのデータ信頼性・互換性向上のための基準・標準化活動の推進。

〔知的基盤整備〕

- ・ 研究開発の企画段階から研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施や研究開発の実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組の実施をサポート。

〔特許化〕

- ・ 特許庁は、2008年10月より現行の早期審査よりも更に早期に審査を行う「スーパー早期審査制度」を創設、早期の事業化を目指す発明やライフサイクルが短い発明への早期審査のニーズを充足させるべく制度を構築。

（４）海外での取組み

米国では、NIHにおける約3兆円の研究開発予算のうち、83%が大学や病院といった外部研究に充当され、10%がNIH クリニカルセンターなどの内部研究に充てられている。また、NIHにおける生物医療学研究を推進するため、NIHに属する27研究所全体として取り組むべき研究分野を見極めることを目的にNIHロードマップを2003年9月に作成している。

NIHロードマップでは以下の主要テーマについて取組が行われている。

①New Pathways to Discovery :

生体メカニズムの理解を主眼とした細胞や組織を構成する生体分子のネットワーク、分子イメージング、構造生物学、バイオインフォマティクス、ナノ医療等に係る研究開発。

②Research Team of the Future

専門分野を越えた学際的研究を行うチーム、新しい組織モデルの検討。

③Re-Engineering the Clinical Research Enterprise

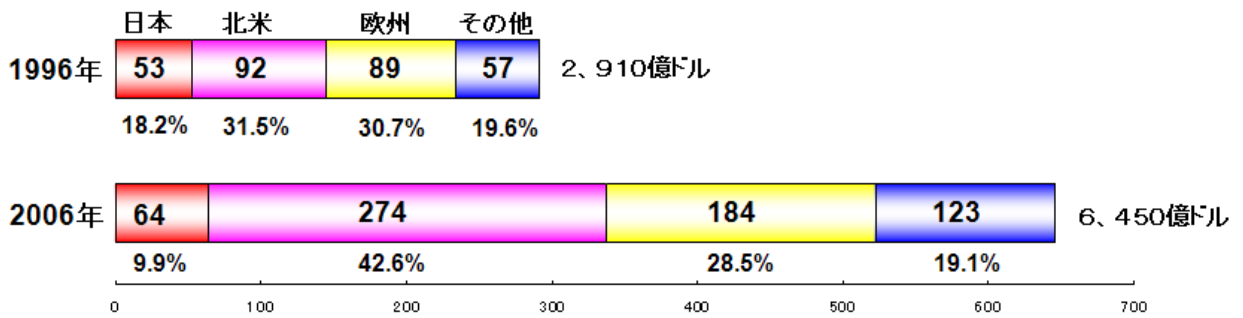
研究上の発見や諸成果を迅速に臨床現場に展開するためのシステム構築。

欧州では、科学技術に関する総合的なプログラム（Framework Programme）を3～4年単位で実施している。2006年12月には2007年～2013年の取組を示したFP7が策定・開始されている。FP7においては欧州レベルでの官民パートナーシップを実現化する新たな手法として共同研究イニシアチブが取り組まれており、6領域のイニシアチブの1つとして「革新的医薬品イニシアチブ」が展開されている。当該イニシアチブではアンメットメディカルニーズを含む医療領域に研究成果の迅速な橋渡しを促進する仕組みを構築することを狙いとしている。

（５）民間での取組み

過去10年で世界の医薬品市場はおおよそ倍近く拡大しているが、日本市場の伸びは2割程度にとどまり、結果として日本が占める割合は半減している。

図 4 世界の医薬品市場の推移



出典：「革新的創薬等のための官民対話」資料（IMS Health, IMS World Review 1998 2007）

こうした中、経営基盤の強化を図るため、企業間の再編や外部リソースの活用が進んでいる。

表 1：近年の再編動向（国内）

統合年	主たる企業名
2005年	・アステラス製薬（山之内製薬、藤沢薬品工業） ・大日本住友製薬（大日本製薬、住友製薬）
2007年	・第一三共（三共、第一製薬） ・田辺三菱製薬（田辺製薬、三菱ウェルファーマ）
2008年	・協和発酵キリン（協和発酵、キリンファーマ）

外部リソースの活用は経営基盤の強化を図ることに止まらず、企業にとってこれまで研究が立ち後れていた有用技術の早期導入に役立っているケースもあり、技術が国境を越える一つの契機にもなっている。

また、主要薬が相次いで特許切れになる「2010年問題」を見据え、米国企業を中心とした大規模な買収・合併の動きが加速していることも、今後の企業における研究開発に影響を与えることが予想される。

表 2：国境を越えた組織再編・技術提携

公表時期	内容
2008年5月	武田薬品工業がミレニアム・ファーマシューティカルズ社（米）を88億ドルで買収
2008年9月	ベーリンガーインゲルハイム（独）と北海道大学発ベンチャー、イーベックが5,500万ユーロで抗体作成技術のライセンス契約を締結
2009年1月	ファイザー（米）がワイス（米）を680億ドルで買収
2009年3月	メルク（米）がシェリング・プラウ（米）を411億ドルで買収
2009年3月	ロシュ（スイス）がジェネンティック（米）を468億ドルで買収

なお、iPS細胞研究をめぐる新しい動きとして、2008年7月に、京都大学をはじめ

とする iPS 細胞研究成果の産業界への円滑な移転を促進するため、「有限責任中間法人 iPS ホールディングス」が京都大学及び金融機関 3 社により設立された。

このほか、日本製薬工業会において、2008 年 11 月から活動期間 1 年として、iPS 細胞関連技術を研究する大学など各研究機関の知財戦略構築・遂行を支援するプロジェクトを開始している。

診断関連市場としては、2017 年には医療分野において 1 兆 3,000 億円、健康管理・予防分野において 1,500 億円の市場規模が見込まれる。特に医療分野では今後 10 年で 2,000 億円の伸びが見込まれ、製薬企業と素材・分析機器メーカー等の診断技術開発企業との連携、制度整備、標準化等のさらなる取組が重要となっている。

こうした中、診断ツールとして大きな役割を担う DNA チップをはじめとするバイオチップの標準化を推進することにより、バイオチップ関連の産業化の促進及び市場の創生を目的としたバイオチップコンソーシアムが 2007 年 10 月に設立され、国内連携を軸に DNA チップのデータ信頼性・互換性向上のための基準・標準化の取り組みを開始した。

(6) 改訂のポイント

- 世界・日本の製薬会社のトップ5の比較、政府における研究開発費の日米比較、世界の医薬品市場の推移のベンチマーク等を策定、変更した。
- 民間での取組みに、京都大学が中心となって設立した「有限責任会社 iPS ホールディングス」の記述を挿入した。
- 関連施策として、「健康研究推進会議」及び「先端医療特区」の記述を追加した。
- 導入シナリオに新規プロジェクトを追加した。

II. 技術マップ

(1) 技術マップ

国民にとって最大の関心事項である健康とは、病気になった場合に早期に健康状態に戻れること、そして、そもそも病気にならず健康であり続けることに大きく二分される。この 2 つのニーズに対応するためには、副作用の少ない最適な医薬品の提供を可能とするとともに、将来の疾患リスクを事前に把握した上で、各人において日々の健康管理を行える環境の整備が重要となっている。

このため、①「より良い医薬品の開発・提供」及び②「健康産業の創造（治療から予防への転換）」を研究開発の柱として位置づけ、ニーズに従って必要な技術を技術マップ上に俯瞰した。

① より良い医薬品の開発・提供

個々人の病態や遺伝的背景に応じて薬剤を選択することを可能とするためには、画期的な医薬品の開発を促進し、薬剤の母数を拡大することが重要であり、このためには、疾患メカニズムを踏まえ、医薬品のターゲットとなるタンパク質、糖鎖、RNA 等

の生体分子を探索・特定し、これを医薬品としていち早く市場化することが必要である。また、薬効や副作用の大小は個々人により異なるため、多数の医薬品の中から個々人に応じた最適な医薬品の選択・処方が求められている。このため、技術マップでは、画期的な医薬品開発のための技術課題と医薬品の最適な使用のための技術課題に分け、前者については、医薬品の種類と医薬品開発プロセスという軸から技術課題を整理している。

なお、疾患と医薬品との関係については、がんやその他の疾患を見ても、その疾患メカニズムはある特定の疾患の中でも異なっており、また治療用のターゲットが複数存在することから、開発過程において、それぞれの疾患に対し固有の医薬品形態にとられない複数のアプローチが取られている。

② 健康産業の創造

病気を予防するためには、自らの罹患リスクを遺伝的に認識した上で、日々の健康管理を行える環境の整備が必要であり、このための技術課題を整理している。さらに、バイオマーカーに着眼し、当該技術より可能な予防及び超早期診断による健康維持のあり方について深化して検討を行い、技術マップを整理している。

また、①、②の戦略を推進するうえで重要となる「ゲノム情報等をベースとした新規診断技術」のビジネスモデルを【参考資料3】に示す。このビジネスモデルから以下の点が見込まれる。

- 現在の臨床現場における利用は治療に比べて相対的に保険点数が低いものの、健康産業を含む公的保険以外の自己負担、民間保険、雇用主負担等でカバーするエリアでの展開は有望である。
- 医薬品開発におけるファーマコゲノミクスの進展により、医薬品と診断法の一体化開発や臨床現場での薬物療法における投薬前診断分野における市場の成長性が期待できる状況である（ただし、この分野では診断技術を提供する企業と製薬企業との密な協業が必要）。

(2) 重要技術の考え方

この分野の具体的目標である

- ・ 画期的な医薬品をより早く効率的に提供することにより、優れた治療法を提供する。
- ・ 個の医療を支える薬剤のバラエティを拡大し、幅広い選択肢を提供する。
- ・ 個々人の特性・病態に合わせた最適な医療を実現する。
- ・ 疾患・罹患リスクの把握とこれに対応した予防・早期診断による適切な健康管理を実現する。

を踏まえて、下記の観点から重要技術を抽出し、技術マップに示している。

なお、我が国発の技術として脚光を浴びているヒト iPS 細胞については、再生医療分野だけでなく、創薬分野においても「健常人 iPS 細胞に由来する健常モデル細胞（心筋細胞、肝細胞など）を用いた毒性評価」、「患者 iPS 細胞由来の疾患モデル細胞を用

いた創薬スクリーニング」系の構築による創薬プロセスの効率化（成功率の向上やスピードアップ）や疾患メカニズム解明による新規医薬品の創出などに資する重要技術として幅広い観点から期待されており、技術マップ及びロードマップの該当箇所に明示している。また、iPS細胞研究の展開には、これまで取り組んできているES細胞及び体性幹細胞における知見が大いに活用されるものであり、我が国における幹細胞研究全体の加速が期待できる。

① 「画期的な医薬品・診断技術の開発」

創薬シーズの創出、バイオマーカーの探索、疾病状態における細胞内分子状態の把握等、画期的な医薬品及び診断技術の開発のために重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、画期的な医薬品ターゲットや各種診断マーカー探索のために重要となるゲノム、プロテオーム、糖鎖、RNA等の生体分子とこれらの相互作用解析や、研究を支援する研究ツール・機器の開発といった診断・医薬品開発への応用に必要な技術開発が挙げられる。

② 「医薬品開発の効率化」

成功確率の向上、製造コスト低減、開発期間短縮等、医薬品開発の効率化のために重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、医薬品開発の早期段階において毒性や薬剤有効性の評価に利用されるモデル生物系（iPS細胞から構築されるモデル細胞を含む）の構築、細胞ネットワーク解析、バイオマーカーの活用、化合物ライブラリーの充実、ファーマコゲノミクス等が挙げられる。

③ 「QOLの向上」

診断の正確さや早期性・簡便性を向上し、日々の健康状態を把握し、疾病状況に応じた適切な医薬品投与や治療を可能とする技術・機器、また、将来の疾患リスクを予測可能とし、日々の健康状態の把握により疾患を未然に防ぐ技術・機器。

具体的には、遺伝子情報と疾患との関連解明のための研究開発で得られた情報を有効に活用したバイオマーカーの同定、薬剤投与前に医療現場において安価かつ迅速に個人毎の疾患状態を詳細に診断するためのツールの開発と測定データの評価方法の標準化、薬物動態の個人差を考慮した薬効・毒性把握等が挙げられる。

④ 「日本の強みが活かせる技術分野の更なる強化」

日本における研究が進んでいる分野や他分野での技術力を踏まえた分野等、現在及び将来の技術競争力を保持する上で重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、糖鎖、完全長cDNA、iPS細胞作製技術、発酵技術、中間体生産技術、微細加工技術等が挙げられる。

⑤ 「波及効果の高い技術」

他分野への波及も含め、波及効果の高い技術・機器。

具体的には、新たな研究領域として開拓されつつあり、画期的な医薬品開発への寄与が期待される機能性 RNA 等が挙げられる。

(3) 改訂のポイント

- バイオマーカーの利用のうち、バイオチップについて「データの標準化」を追加した。

Ⅲ. 技術ロードマップ

(1) 技術ロードマップ

技術マップで抽出された重要技術を中心として作成したロードマップにおいては、個別技術の進展を示すⅢ、「技術進捗」、技術の進展により得られる直接的な効果を上記の重要技術の分類のうち①～③毎に示したⅡ、「具体的効果」、及び、この「具体的効果」がもたらす医療現場における変化をⅠ、「医療現場における進展」として三段階に分けて整理した。

例えば、具体的効果の部分では、①2010 年にはがんの抗体医薬のターゲットがほぼ探索され、2025 年には自己免疫疾患や生活習慣病及び精神・神経疾患等の発症メカニズムがほぼ解明されているなど、種々の疾患に対する分子レベルでの解明が進むとともに、これを活用した医薬品の開発が進展することが予想される。②また、医薬品の臨床時のドロップアウトを低減する、ヒト臨床症状を反映した疾患モデルの作製技術の確立等により、医薬品の成功確率が現在の 5%程度から 2025 年には 50%程度まで向上するなど医薬品の開発効率の向上が予想される。③更に、早期診断・確定診断に有効な疾患マーカー、罹患リスク診断マーカー及び健康モニターマーカーが順次開発され、予防のための環境が整備されるとともに、1 つの診断ツールで複数の薬剤の薬効を評価できるなど 2015～2025 年には個々人の特性を踏まえた治療方法を提供するための技術の確立が見込まれる。

これらの技術的効果により、現在の治療を中心とした医療から、予防を重視した医療へと変遷し、また、病気になった場合であっても、現在、治療困難な疾患も含め、患者の体質・遺伝情報や病態に応じた個別療法の提供が可能になるなど、個別化医療が進展していると考えられる。

(2) 改訂のポイント

- 疾患モデル動物に「ヒト化マウスによる疾患モデル系の確立」を挿入した。

Ⅳ. その他の改訂のポイント

○ベンチマーキングの更新

- 研究開発投資額・企業数の各国比較を追加した。
- 国際競争力ポジションの改訂を行った。
- 参考資料に平成 21 年度健康研究関係施策内示額を追加した。

創薬・診断分野の導入シナリオ

現状(2009年)

2010年

2015年

2025年

健康維持増進

～「疾患を予防する」ことが幅広く行われ、病気になる人が減ると共に、健康産業が拡大される～

疾患の早期診断

～疾患の早期診断により、早期段階での治療を行い、より早く回復すると共に医療費増大が抑制可能となる～

適切な治療法の提供

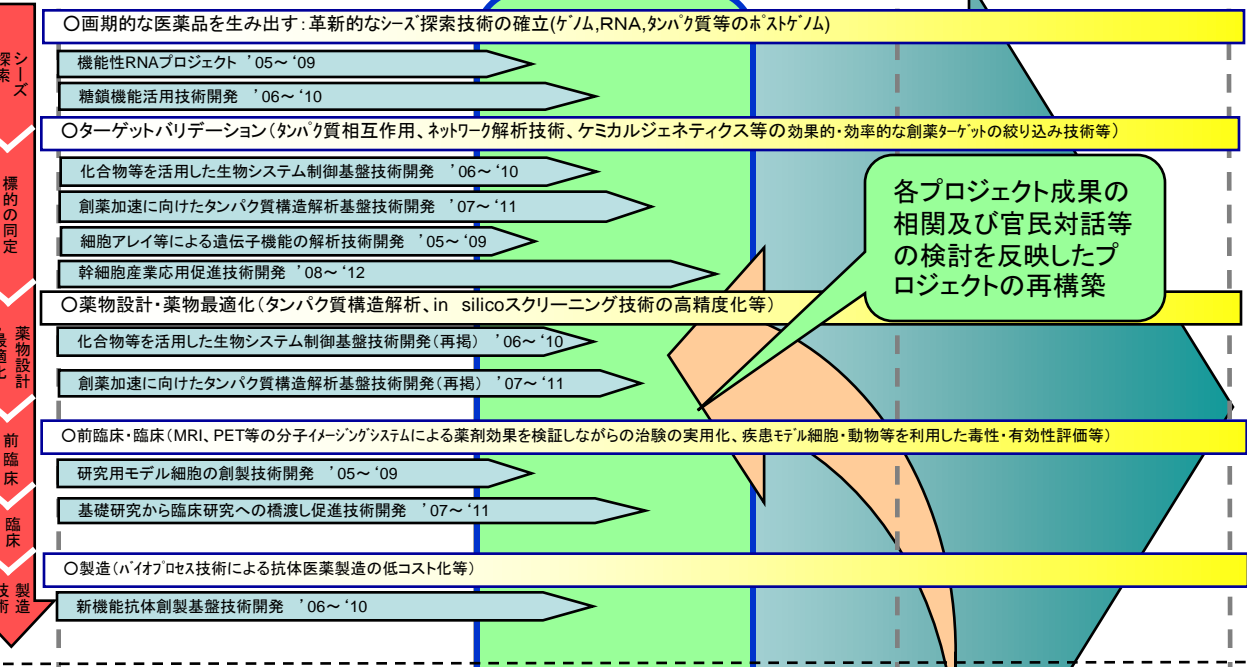
～治療がより低侵襲になり回復が早くなるとともに、患者の病状や個人差に基づき適切な治療法が選択できるようになり、治療効果の向上、QOLの向上が図られる～

将来像

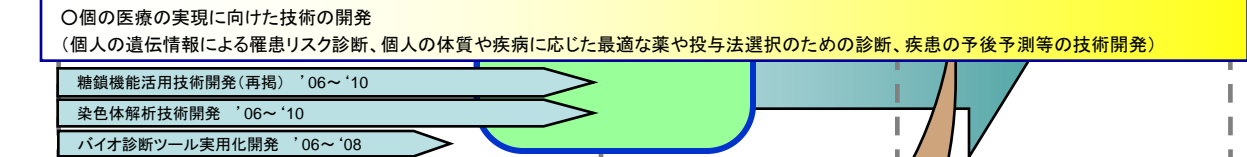
疾患別・目標	がん患者 5年生存率	60% (20%向上※1)
	<生活習慣病関連> ・糖尿病 ・脳卒中 ・心疾患	・発生率の20%改善※1 ・死亡率の25%改善※1 ・死亡率の25%改善※1

※1:健康フロンティア戦略(2005年-2014年)による。

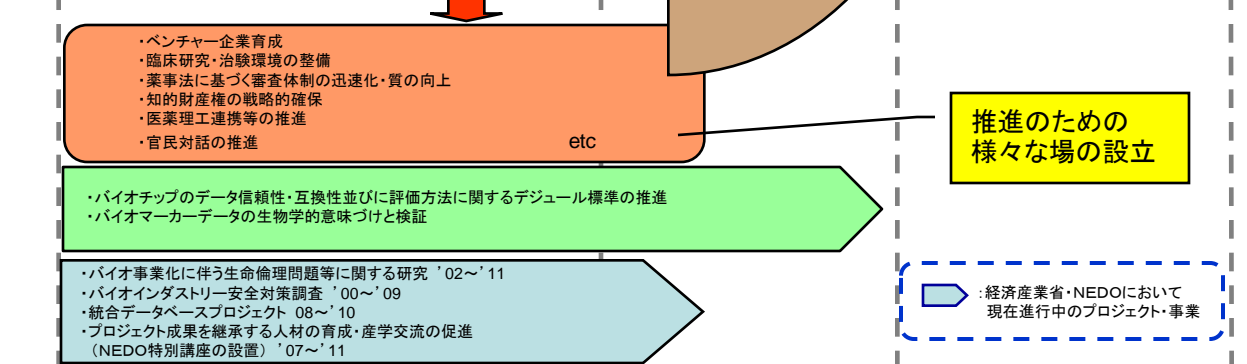
産業構造	創薬	創薬ベンチャーの増加 異業種参入の進展	創薬開発プロセスの分業化の進展
	健康	健康管理と医療の連携による健康サービス産業の創出	
			健康産業の拡大



創薬パイプラインに即した基盤技術の確立



- 総合科学技術会議「分野別推進戦略(ライフサイエンス分野)」
- 「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヶ年戦略」'07~'12
- 経済成長戦略大綱・新経済成長戦略
- 「先端医療開発特区(スーパー特区)」'08~'13



創薬・診断分野の技術マップと重要技術(1/2)

ニーズ

重要技術の抽出項目	凡例
画期的な医薬品・診断技術の開発	水色
医薬品開発の効率化	黄色
QOLの向上	ピンク
強みが活かせる技術分野の更なる強化	茶色・太字
波及効果の高い技術	下線・太字

*) マップ上、上記のいずれかの色がついている技術が重要技術

戦略1 より良い医薬品を生み出し、利用できるようにする

【革新的なシーズ探索技術の確立】

シーズ探索

○シーズを探索する方法としては、
 ・文献や学会発表の先行品調査から推測
 ・民間伝承療法(薬)調査から推測
 ・病態研究から明らかになった新規生理作用から推測
 ・ゲノム情報、新規疾患遺伝子から推測

従来技術

★臨床データとゲノム研究の統合的推進による疾患メカニズムの解明

○遺伝子機能解析
 ・ゲノム解読(DNAシーケンサー、PCR、ゲノム・mRNA、ゲノムの多様性(SNP、欠失等)、エピジェネティクス、比較ゲノム)
 ・遺伝子操作・導入技術(マイクロインジェクション、ベクター、導入試薬、機能性RNA)

○疾患遺伝子の推定
 ・マイクロアレイ、SNPs、ゲノム・染色体構造解析・SNPアッセイ技術

○タンパク質の取得技術
 ・組換えタンパク質(動物細胞)
 ・無細胞タンパク質合成系
 ・ペプチド合成技術(修飾体・長鎖)
 ・新規原理に基づくタンパク質分離担体/手法
 ・特定機能分子の作出(ファージディスプレイ、キメラ抗体、ヒト抗体)

○タンパク質の機能解析
 ・発現頻度解析(マイクロアレイ、MS)
 ・相互作用解析(MS、プロテインチップ、SPR、クウォーツ、光学顕微鏡)
 ・一分子ソーティング技術

○タンパク質の構造解析
 ・結晶化技術
 ・タンパク質構造解析(電子・X線顕微鏡、NMR、X線レーザー、中性子線回折)

○タンパク質修飾
 ・糖鎖解析・制御
 ・糖鎖付加部位の推定(特にムン型)
 ・タンパク質/ペプチドへの糖鎖付加技術

○代謝物
 ・メタボローム解析

○幹細胞操作技術
 ・幹細胞作製・樹立技術(iPS細胞、ES細胞、組織間細胞等)
 <幹細胞共通技術>
 ・特定細胞の培養・分離
 ・分化・培養(クローン技術、分化マーカー)
 ・分離(フローサイトメトリ、セルソーター)

○細胞活用関連技術
 ・遺伝子/タンパク質発現の検出、一分子計測
 ・細胞内外分子の機能(定性・定量)
 ・動態解析(蛍光・共焦点・全反射顕微鏡)
 1細胞解析

○統合バイオロジー
 ・臨床インフォマティクス
 ・健康インフォマティクス

○研究基盤整備
 ・バイオリソース(サンプル、完全長cDNA、細胞株、微生物株、モデル生物等整備)
 ・各種データベース

★革新的な創薬コンセプトアプローチ技術の開発
 ○既存薬剤のマルチターゲット化技術
 ○ネットワーク創薬技術
 ・転写制御メカニズムの解析技術
 ○エピジェネティクス創薬技術
 ・環境・年齢要因などによる遺伝子発現
 ・RNA遺伝子
 ・メチル化、アセチル化解析技術

様々なレベルの情報を統合し生命現象の解明へとつな

【個別製品毎に特異的に見られる課題】

ターゲットハリデーション

○創薬標的タンパク質の同定方法としては、
 ・タンパク質の分離は二次元電気泳動法に依存する
 ・タンパク質の同定は伝統的な方法による
 ・遺伝子改変生物(ノックアウトマウスなど)も用い同定する
 ・評価用の標的タンパク質は、少量しか得られない
 ・ハイパフォーマンスを利用し配列情報検索、データマイニング'実施

○標的タンパク質の同定・解析技術
 ・極微量タンパク質操作技術
 ・定量的質量分析
 ・同一遺伝子からのmRNAの多様性(SV、TSSなど)やゲノムの多様性(cSNP、欠失など)を考慮したタンパク質解析技術

○標的タンパク質探索効率化
 ・標的タンパク質構造解析技術
 ・分子間相互作用解析技術
 ・膜タンパク質の汎用的解析技術
 ・ケミカルジェネティクス
 ・解析用タンパク質の大量発現系構築
 ・翻訳後修飾の反映・活性を保持したタンパク質生産
 ・膜タンパク質等難溶性タンパク質無細胞合成系・汎用解析系
 ・疾患モデル細胞(疾患ヒトiPS細胞の活用等)
 ・細胞内ネットワーク解析技術

○糖鎖機能からのターゲット探索技術

○疾患特異的RNAの同定技術

○対象標的の同定技術

○体外細胞処理技術
 ○細胞機能測定技術
 ○特定細胞の分離・回収技術

○治療効果・副作用等評価技術

低分子化合物の薬物設計

○創薬標的タンパク質と反応する化合物の選別・最適化
 ・多数の化合物をスクリーニングし候補化合物を見出す
 ・試行錯誤的にリード化合物の最適化を行う
 ・薬物構造活性相関(SAR)を利用し薬物構造を設計する
 ・invitro invivo試験で薬効スクリーニングを行う
 ・研究者の経験や勘に負うところが多い

○標的タンパク質に最適な薬物設計
 ・構造多様性に富んだ化合物ライブラリの構築
 ・ケミカルライブラリーの化合物機能アノテーション
 ・ドッキングベースの in silicoスクリーニング
 ・低分子・タンパク質親和性解析技術
 ・疾患モデル細胞(疾患ヒトiPS細胞の活用等)
 ○標的の特異的デリバリーを保持した薬物設計

バイオ医薬品の薬物設計・薬物最適化

○生体適合性と効果の最適化
 ・ナチュラルタイプに近い製剤を製造
 ・効果を向上させる技術は未完成

○免疫原性のないタンパク質創製技術
 ・抗原性を呈さないタンパク質創製技術
 ・ステルス技術
 ・ヒト型免疫モデル実験動物/実験系の開発
 ○人工タンパク質創製技術
 ・低分子化合物・ペプチド化技術
 ・Long Acting 化技術

○効果的な抗体の作製技術
 ・抗体の半減期の適正化
 ・低分子化、アブタマー化
 ・特異性の向上
 ・無細胞系での発現系、宿主の改良
 ・抗体の改変技術

○ORNA配列設計技術
 ・サイレンシング効果の高い配列設計技術
 ・効果を高めるモディフィケーション技術

○遺伝子組換え細胞の作成技術(発現系、支援機器/試薬)
 ・迅速発現安定株
 ・発現調整技術(KO/KI/KD/OE)

前臨床・臨床

○治療対象化合物の薬効/安全性の確認
 ・疾患モデル動物を用いて既存薬との効果/安全性を比較
 ・薬物動態試験の実施
 ・製剤技術の開発
 ・急性/亜急性/慢性など毒性確認技術の実施

○生体そのまま薬効効果を検証できるイメージング技術
 ○疾患モデル細胞・動物(疾患ヒトiPS細胞の活用等)を利用したヒトでの有効性・問題点評価技術
 ○薬物動態シミュレーション
 ○細胞・臓器モデル(健康ヒトiPS細胞の活用等)による薬物代謝および安全性評価技術
 ○投与方法変更技術(静注から経口へ)
 ○ターゲットへのデリバリーシステムの開発
 ・DDS等の新規投与法の開発

○品質(保存安定性)のための技術

○安全性評価

○治療用ベクター開発(組込部位の特定・遺伝子毒性の低減技術)
 ○細胞内への高効率導入技術
 ○siRNA、ncRNAの作用メカニズム解析

○安全性評価

○安全性評価

○安全性評価、品質管理

製造技術

○最適な製造方法の確立
 ・化学合成法による製造技術を確立する
 ・発酵法による製造技術を確立する
 ・精製技術を確立する
 ・品質安定化技術を確立する

○医薬品中間体製造のための発酵技術

○生成・代謝変換遺伝子

○低コスト、高収率な生産系の開発
 ・発現系・発現宿主・培養技術開発
 ・糖鎖修飾制御

○低コスト、高収率な生産系の開発
 ・発現系・発現宿主・培養技術開発
 ○抗体製造の低コスト化技術
 ・動物細胞以外のヒト抗体産生の宿主開発
 ・精製技術開発

○天然糖質原材料の開発技術(糖質医薬品)
 ・グリコサミノグリカン糖鎖原材料製造技術

○細胞タイピング技術
 ○移植後の長期安全性、トラッキング

○DNAワクチン技術
 ○感染診断・検査技術

バイオマーカーの同定

○バリデーショ、アッセイ法に関する技術開発
 ○ファーマコゲノミクス進展のための薬物の生体内作用機構の解明
 ○薬物と生体タンパク質の相互作用データベース

疾患状態の適切な把握に基づき薬剤評価

投与前診断ツール開発

○安価で迅速な疾患関連遺伝子多型等解析技術
 ○安価で迅速な細胞診断技術(遺伝子・タンパク質等の薬物標的分子・バイオマーカー)
 ○DNAチップの信頼性向上
 ○患者に負担をかけない生体試料採取法

戦略2における活用

1. 画期的な医薬品をいち早く生産できるようにする

課題解決のための技術

2. 医薬品の最適な使用方法を確立する

健康で長生き
病気になるたとしてもいち早く健康に戻りたい

個々の医療、健康安心社会の実現(個人に合わせた優れた治療法の提供・予防)・産業競争力の強化

・画期的な医薬品の迅速・効率的な提供
 ・薬剤パラエティの増加

個々の特性に応じた使用方法の確立

全医薬品共通

低分子化合物薬

(糖)タンパク質医薬

抗体医薬

核酸医薬(遺伝子治療含む)

糖質医薬

細胞医薬

ワクチン

診断ツール、診断キット

創薬・診断分野の技術マップと重要技術(2/2)

ニーズ
病気になるはず、健康でいたい
健康で長生き

戦略2 健康産業を創造する(治療中心から予防中心へ)

バイオマーカーの探索

戦略1のシーズ探索技術の活用

現状と将来像
疾患の発生や健康状態の回復のエビデンスとして有用な分子やプロファイリングデータを探索。

対象サンプル
○生体試料
・遺伝子(配列情報)
・血液
・組織・疾患組織
・代謝産物

○遺伝子
・ゲノム解読(DNAシーケンサー、PCR、ゲノム・mRNA、ゲノムの多様性(SNP、挿入・欠失等)、エピジェネティクス、比較ゲノム)
・遺伝子操作・導入技術(マイクロRNA、ベクター、導入試薬、**機能性RNA**)
・マイクロアレイ、SNPs、ゲノム・染色体構造解析
・SNPタイピング技術

○タンパク質
□サンプルの前処理技術
・メジャータンパク質の除去技術
・クロマトの多重化、多段階システム化
・分子分離分取技術
□機能解析
・発現顕度解析(マイクロアレイ、MS)
・相互作用(インタラクトーム解析(MS、プロテインチップ、SPR、クウォーツ、光学顕微鏡))
・分子ソーティング技術
□修飾
・**糖鎖解析**

○代謝物
・メタボローム解析
・非侵襲サンプル(呼吸、汗、唾液、尿等)からのターゲットマーカー探索

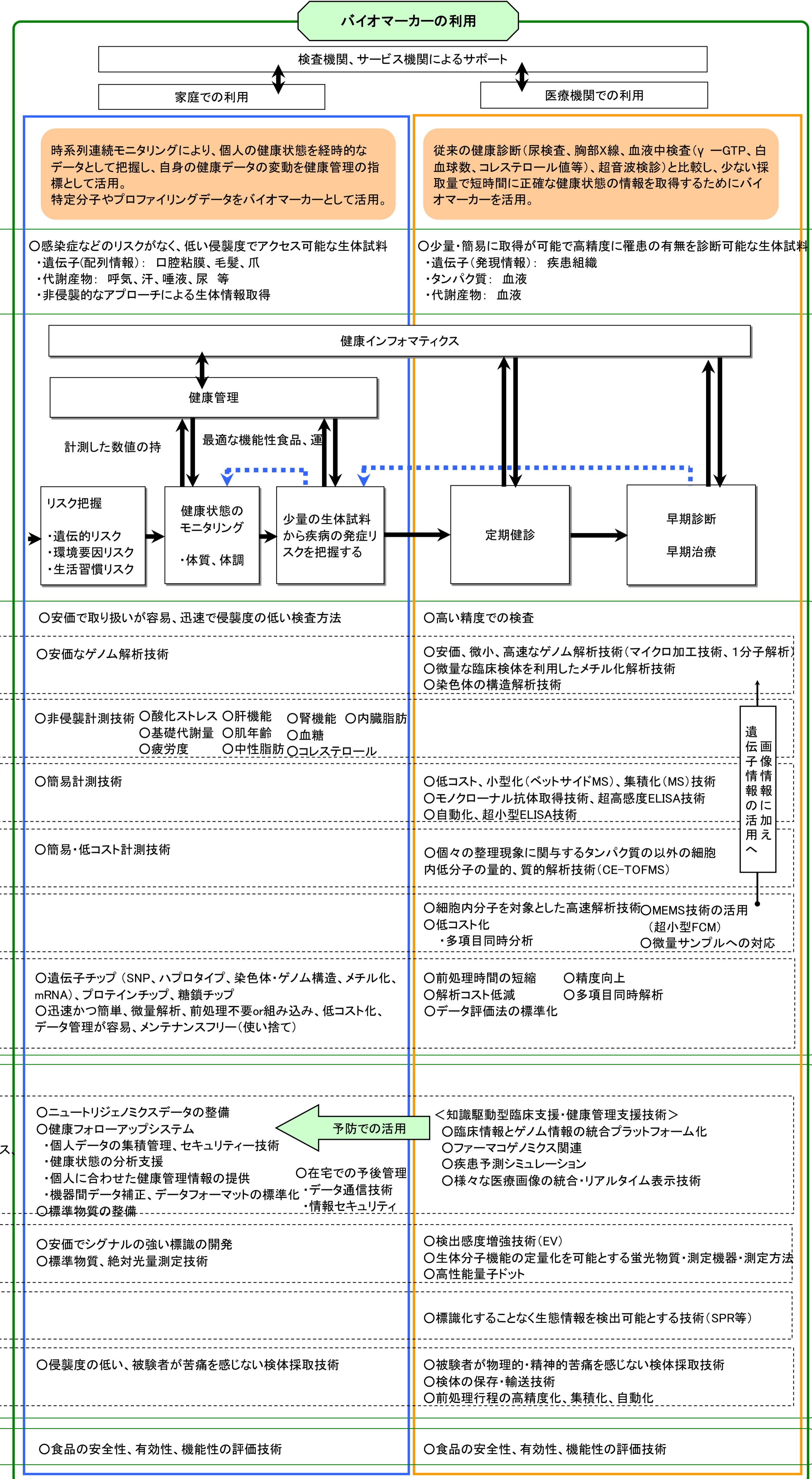
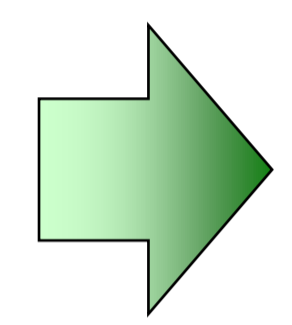
○細胞
・**iPS細胞の作製**
・遺伝子/タンパク質発現の検出、一分子計測
・細胞内外分子の機能(定性・定量)
・特定細胞の培養・分離
・動態解析(蛍光・共焦点・全反射顕微鏡、細胞アレイ、1細胞解析)
・分化・培養(クローン技術、分化マーカー)
・分離(フローサイトメリー、セルソーター)
・細胞表面特異的抗体の開発

○組織
・細胞間情報伝達(サイトカイン技術)
・染色技術(in situハイブリ、免疫染色)
・保存(凍結保存技術)

○統合バイオロジー
・臨床インフォマティクス
・健康インフォマティクス

○エピジェネティクス
・環境・年齢要因などによる遺伝子発現
・RNA遺伝子
・メチル化、アセチル化解析技術
・血液中のメチル化DNA検出技術

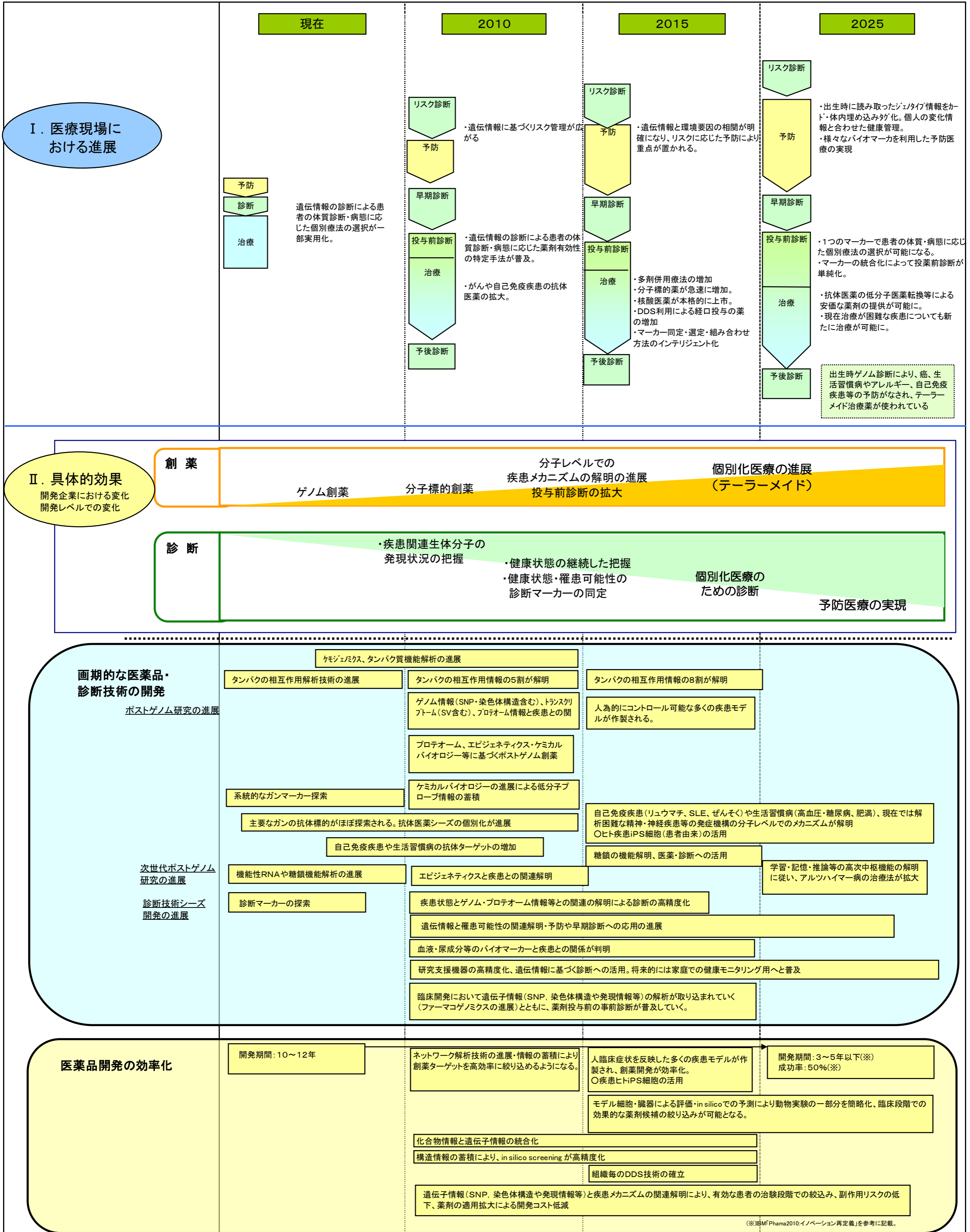
○臨床サンプル
・統計学的な視点を持った臨床サンプル収集
・臨床サンプルの保管や処理技術のプロトコル化



・医療費の削減
・早期回復、健康維持

個の医療、健康安心社会の実現(個人に合わせた優れた治療法の提供・予防)・産業競争力の強化

創薬・診断分野の技術ロードマップ



		現在	2010	2015	2025
医薬品の変化	低分子医薬	ゲノム情報に基づいた分子標的薬シーズの創製(標的:GPCR、核内レセプター、キナーゼ等)	より多くの疾患において、分子標的薬が活用されていく。	抗体医薬の機能を代替する低分子医薬実現	多くの疾患について低分子医薬が製造される。薬剤の適用拡大も進展。
	抗体医薬		ガンに対する抗体医薬がほぼ提供され、テーラーメイド型抗体治療が開始される。(例:個々人のガンの状態に合わせた抗体を処方できる)	パーキンソン・アルツハイマーに対する抗体療法が行われている。 抗体医薬の低分子化 DDS利用の抗体医薬(※)が上市される。(※:抗体そのものをDDSを利用して組織へ集中させる。)	細胞内分子を標的とする抗体が創製される。
	核酸医薬		siRNAのサイレンシング機能を薬剤に利用 導入効率が良く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。	RNAiの薬剤として使用が開始される。	
	(糖)タンパク医薬	バイオジェネリック(後発品)の上市	タンパク修飾技術やDDS利用の第2世代タンパク医薬への置換えが進む	プロテオーム情報に基づく新たなタイプのタンパク医薬が作られる。	
	糖質医薬				人工的グリコサミノグリカン医薬品
	細胞医薬		体外で分化させた細胞を用いた治療法が始まる。	遺伝子を改変した細胞を用いた治療が始まる。	特定の目的に応じて自在に細胞を制御できる技術が確立(人工臓器)
	ワクチン	細胞性免疫を誘導するワクチン開発(臨床試験開始)		免疫機能を増強制御する薬剤・方法が開発される。	生体防御機構の誘導を自在にコントロールできるワクチン
診断手法の標準化			検査対象マーカーのバリデーションによるEBD(科学的根拠に基づいた診断)が本格化	個別化医療への応用	
QOLの向上	利用の	診断情報をフィードバックし、医療情報と連携を図る			
	予防・早期診断	早期診断、確定診断に有効な“疾患診断マーカー(遺伝情報、タンパク、糖鎖情報等)”の開発	疾患メカニズム解析の進展により、罹患リスク診断に有効な“リスク診断マーカー”の開発が進展	遺伝的なリスクと生活習慣の相関解析の進展により、日々の健康管理に有効な“健康モニターマーカー”の開発が進展	
	最適な治療の選択	医薬品と診断薬の同時開発により、薬剤選択に有効な“薬剤応答性マーカー”の開発	単剤ごとの“薬剤応答性マーカー”	集学的診断法の樹立による疾患の特定精度と信頼性の向上 マルチマーカーの利用により、複数の疾患を同時に診断可能	バイオマーカーの統合的利用 様々なバイオマーカーの組み合わせ利用 シミュレーションによる治療プロセスの医師と患者での共有化 臨床インフォマティクスの充実
	標準化の推進		検体の採取・保存・管理方法 測定データの評価方法 機器・試薬による新規測定方法 データ処理	個人の時系列データの解析による基準値設定	
ガンにおける分子標的薬	分子標的薬に対応したマーカー数はほとんどない(現在10:グリベック、イレッサ、リツキサン、ハーセプチン等)		がん治療薬の5割に分子標的薬が登場し、マーカーの需要性が増す	がん治療薬の9割に分子標的薬が登場し、マーカーの需要性が増す	
診断場所	検査センター		患者のそば(POCT)	生活の場で、自分でモニター	
検査対象	分子機能		細胞・臓器機能	個体機能	

	現在	2010	2015	2025
<p>Ⅲ. 技術進捗</p> <p>創薬(診断)</p> <p>【シーズ探索・ターゲットハリデーション】</p>				
シーケンサー	DNA解読技術の進展	現在の100倍の速度	現在の1000倍の速度:個人のゲノム解析が安価で可能に	疾患リスク把握・予防技術への展開
エピジェネティクス	癌との関連等、一部で機能が示唆される。	癌メカニズムとの関係性説明	多くの疾患でエピジェネティクスの関与が説明DNA1分子レベルでの解析が可能に。	移植医療への応用
機能性RNA	in vitroでの転写制御に利用	創薬ターゲット同定への活用	特定遺伝子の転写・翻訳制御による治療の実施	
DNA・発現頻度等解析技術	研究用の基本技術が確立しつつある。データの互換性や機器毎のデータの一致率の低さに課題。	同時多項目診断チップの実用化(コンテンツが順次増加するとともに、医療機関から家庭へと普及)	創薬ターゲット同定の活用が一部で実用化	多くの疾患の効果判定がゲノム解析で可能となる。
プロテインチップ・抗体チップ	検出感度の向上・タンパク質発現技術等要素技術の開発	血液・尿中のバイオマーカーの同定のためのツールや診断チップとして利用	診療所で簡便かつ安価に活用される。	個人・家庭レベルでの罹患可能性把握・健康モニタリング機
タンパク質取得技術	・組換えや発現が一般化し成熟しているが、インタクトなタンパク質の発現技術としては不十分。 ・無細胞合成系が実験室で実用 ・ペプチド合成技術が一般化し成熟	・発見・分離・精製技術が向上し、膜タンパク質/タンパク質の取得技術が確立 ・8割のタンパク質を取得	・(ヒト発現臓器と同等の糖鎖構造や修飾をもつ)天然型糖蛋白質の発現や合成が自由自在となり、自動化されている。	・必要に応じて患者別に治療に必要な治療薬を選択するための検査が可能(→「1分子ソーティング」の項)となり、「個の組換え体」がGMPで低コストで供給される。(ワクチン、抗体など)
分離担体・機器修飾	・合成担体等を利用した化学的クロマトグラフィーによる「分子群」ソーティング ・機械駆動型ポンプによる送液系 ・分光光学的モニタリング	・コンベンショナルな「分子群ソーティング」から「1分子ソーティング」への移行が模索され、実用化研究が進展。	・高速な「1分子ソーティング」が可能となり、生体分子は1分子毎に多数のパラメータ(サイズ、修飾、切断など)が解析され、その集合データによって特定の分子と病態との関連が調べられている。 ・用途によって、「分子群ソーティング」と「1分子ソーティング」が使い分けられる。	・「1分子ソーティング」が高速スケールアップされ、短時間で膨大な分子データの獲得が可能となり、個の医療・診断に活用されている。 ・極少量の検体から、同時に多数の分子について、それぞれ多項目パラメータの取得が可能となり、確定診断や健康管理に活用されている。
タンパク質相互作用解析	広範に解析中であり、いくつかの系では成果が出ている。	ハイスループット化・汎用性・検出効率・相互作用部位解析精度の向上	リアルタイムでタンパク質相互作用が1分子レベルで測定可能(相互作用検出の蛍光プローブ等が進展)	
糖鎖機能解析	構造解析の基盤技術に目処	構造解析装置が普及。糖鎖解析が本格化、診断技術、バイオ医薬品評価等への実用化	ガン、感染症、免疫等の分野において糖鎖機能の幅広い応用が行われている。	
構造解析技術	膜タンパク質発現技術の向上 結晶化の効率化	・NMR・軟X線レーザー・中性子線・低温電子顕微鏡(高分子タンパク質への適用拡大) ・単粒子解析等新たな構造解析技術の進展	膜タンパク質以外については、一次構造から推定可能に。 タンパク質の動的な構造変化が観察可能になる。	・特別な施設や機器を保有しなくても、検査対象となる高分子の構造や修飾は、制限られたパラメータを取得してデータベースで検索可能。
メタボローム解析	・ヒト、モデル動物由来の細胞、組織、その他生体材料(血液、尿、唾液など)中の代謝物の網羅的解析で、病態や薬剤応答性(薬効、毒性)のバイオマーカーの探索が始まっている。	・ヒト臨床サンプルやモデル動物でのメタボロームのプロファイリングデータベースの蓄積とアルゴリズムの進展で、ヒトの疾患マーカーや動物モデル系(げっ歯類)におけるヒト臨床予測マーカーが数多く見だされている。	・ヒトおよびモデル動物でメタボローム統合データベースが完備する。	・ヒト生体サンプルのメタボローム解析で、即日の病態診断、薬剤応答性予測が可能となる。

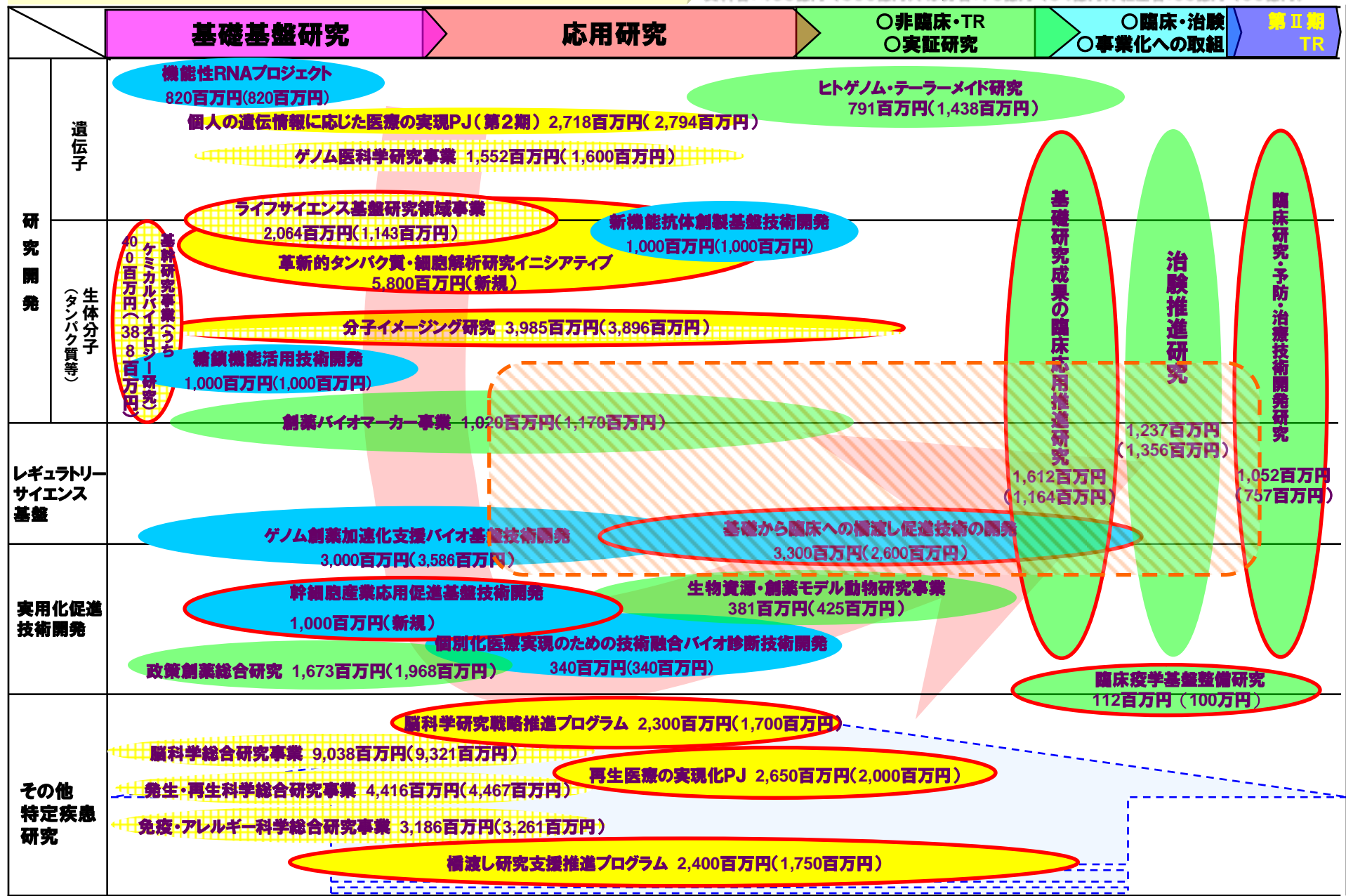
※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。

	現在	2010	2015	2025
特定細胞・組織の培養・分離	<ul style="list-style-type: none"> ・浮遊細胞については、1細胞単位での分離が可能。 ・付着細胞については、レーザーを利用した特定細胞の分離が可能。 	<ul style="list-style-type: none"> ・性質を維持したインタクトながん細胞の分離培養が可能となりターゲット探索、薬剤開発が効率化される。 ・1細胞分離の全く新たな原理が登場。 		
疾患モデル動物・細胞系	<ul style="list-style-type: none"> 臓器モデル・細胞モデル(※)による創薬ターゲット絞り込み・ネットワーク解析(※)iPS/ES細胞等ヒト細胞による疾患モデル系の構築 多様な生物を活用した疾患モデル系の構築 ・疾患モデル数が少なく(特に霊長類)、データベースも不十分で、かつ統合されていない。 ・導入遺伝子の発現コントロールによる、疾患の程度の調節ができるモデル動物の開発は途上段 	<ul style="list-style-type: none"> ヒト化マウスによる疾患モデル系の確立 ・霊長類を含め、疾患モデル動物の作成技術の進展により、モデル数、種類が増加し、それら動物の維持・分与システムが確立される。 	<ul style="list-style-type: none"> 患者毎の性質を維持したインタクトながん細胞の分離培養が可能となる。 ・疾患モデルの動物種ごとのプロテオーム・メタボローム、メタボリズム(生理学的)解析法が確立し、系統化される。 	<ul style="list-style-type: none"> ・主要な疾患全てにおいてモデル動物が整備される。
細胞内ネットワーク解析 ／セローム	<ul style="list-style-type: none"> 細胞アレイによるネットワーク解析 セロミクス技術の進展 <浮遊細胞> ・1細胞単位での分析が可能。 ・レーザー光学系や高速演算系を備えたフローサイトメトリやセルソーターなどの設備が基幹施設で稼働 ・抗体磁気ビーズなどを利用した細胞の大量分離が可能。造血幹細胞移植などの移植細胞濃縮や不要細胞の除去が自動化、臨床利用。 ・一部に、診断目的で細胞膜マーカーや細胞内分子を定量的に測定。 ・移植細胞の品質管理に利用。 ・機器機材や消耗品となる試薬が高価で、運用が高コスト。 ・走化性因子の探索、走化性測定法の開発 	<ul style="list-style-type: none"> フローサイトメトリ用の機器開発元は、寡占状態から脱し、国内外各社で開発・市販される。特に低廉で小型な装置の実用化が始まる。 ・ハードウェアは次世代に移行し、より高速で安定な分離と解析が実現。 ・1細胞解析の全く新たな原理が登場。 ・抗体に依存しない細胞標識法や、分子標識法が登場し、実用化途上。 ・1細胞から多数(30以上)のパラメータが同時取得可能となっている。 ・走化性関連研究の成果として、細胞動態を指標とする創薬スクリーニングシステム開発 ・走化性関連研究の成果として、細胞動態制御薬の開発開始 	<ul style="list-style-type: none"> ・低価格のペンチトプ型のフローサイトメトリ装置が広く普及し、多様な疾患において細胞マーカーの検出類型や、定量化された臨床データが豊富に蓄積されている。 ・特定の表現型をもつ細胞に、1細胞単位で、核酸や蛋白質などを導入したり、機能を欠失する機能など、新たなモードが実現。 ・新たな原理に基づいた細胞解析装置や標識法、可視化法が実用化され、研究用に活用されている。 ・走化性関連研究の成果として、癌転移制御薬の開発 ・走化性関連研究の成果として、動脈硬化制御薬の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・個々の細胞の表現型と遺伝子型の参照データセットが揃っており、最少のパラメータセットを測定することによって、それぞれの細胞や細胞群、組織や臓器の運命や機能の変化について予測可能となる。 ・走化性関連研究の成果として、癌の転移の大半が薬により抑制可能に。
細胞内イメージング技術	<ul style="list-style-type: none"> 細胞内での各分子の挙動が平均値として検出されている。 分子間相互作用解析結果の生細胞内での検証 	<ul style="list-style-type: none"> 個々の分子の挙動がリアルタイムで解析可能になる。 分子イメージングのスループットの向上・高精度化によりスクリーニングに応用可能 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子レベルでの解析可能 1分子レベルでの分子イメージングのスループットの向上・高精度化によりスクリーニングに応用可能。 	
臨床インフォマティクス	<ul style="list-style-type: none"> ・検査値の統合処理 ・多変量解析が一部で実施(卵巣癌) 	<ul style="list-style-type: none"> 情報の蓄積が可能となり、①シーズ探索に活用できる 血液・尿成分のバイオマーカーと疾患の関係が判明 ・テラーメイド医療の有効性の検証。 臨床データと各種omicsデータの統合 ・免疫ゲノム検査に至るまで ・検査方法の標準化・データの統一化が可能と 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床インフォマティクスデータが蓄積され、バイオマーカーのプロファイリングによるテラーメイド医療の治療が普及。 ・検査の多変量解析による効率化により、個人別基準値の設定・管理ができる 	<ul style="list-style-type: none"> 超早期発見、超早期診断が可能となり、罹患時点・罹患早期で治療が可能となる。 ・個人別の基準値データベースのカード化
【薬物設計/前臨床・臨床】				
<ul style="list-style-type: none"> ・ライブラリー構築、 ・化合物アノテーション、 ・低分子-タンパク相互作用解析 	<ul style="list-style-type: none"> タンパク質相互作用解析技術(Y2H, MS, タンパクチップ, SPR等) 化合物アノテーション・ケミカルジェネティクス HTS技術の進展 コンピケム・分子インプリンティング、構造多様性に富んだライブラリ構築 	<ul style="list-style-type: none"> in silicoと連携した化合物設計がハイスループットで可能に。 		
In silico スクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> ・精度向上・情報量拡大により構造情報に基づいたドラッグデザインが可能。 ・複合体や標的タンパク質の相互作用も含めたスクリーニング 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞機能をシミュレート可能なバーチャルスクリーニング技術が確立 増大した構造解析・相互作用情報等をコンピュータに反映、コンピュータの処理能力の向上 	<ul style="list-style-type: none"> コンピュータ上での薬剤設計 	
抗体作製技術	<ul style="list-style-type: none"> 抗体の特異性向上・製造コスト低減技術 宿主の多様化 低分子化・アプタマー化 		<ul style="list-style-type: none"> 細胞内タンパクをターゲットとする抗体医薬の作製技術が確立 	
細胞医薬	<ul style="list-style-type: none"> 体外での細胞の分化制御技術 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫原性の低い細胞の創出 	<ul style="list-style-type: none"> 疾患状態や外部刺激に応じて効用や細胞機能が制御できる細胞医薬 	
核酸医薬	<ul style="list-style-type: none"> siRNAを活用した核酸医薬開発におけるベクターの開発 	<ul style="list-style-type: none"> 導入効率が高く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。 		
ヒト細胞による毒性・有		<ul style="list-style-type: none"> 細胞チップ技術とモデル細胞・臓器との組み合わせ 		
生体のまま薬剤効果を検証できるイメージング技術		<ul style="list-style-type: none"> 情報のデジタル化による網羅的解析・スループット向上 動物実験に適用するための分解能の向上・小型化 		
薬物動態シミュレーション	<ul style="list-style-type: none"> 半減期・変異原性については簡単に分かる。それ以外で課題がある。候補化合物を実際にアッセイせずに評価できるようにする。既に設計の段階でどの酵素に代謝を受けるかは織り込んだ上で開発が進展している状況。 	<ul style="list-style-type: none"> in silicoでの予測による動物実験の簡略化 	<ul style="list-style-type: none"> 個人差も反映したシミュレーションが可能になる(試験の対象の選択にも利用可能) 	

※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。

		現在	2010	2015	2025
DDS (低分子・抗体)		<ul style="list-style-type: none"> ・ターゲティング、持続時間延長、溶解温度の改善等々、要素技術が多い。 ・ガンの場合はターゲティングが主要課題 ・ガン以外においては抗体医薬もデリバリーが課題 	<ul style="list-style-type: none"> リポソーム型の一部実用化、様々な接着因子の利用 ①低分子をリポソームに包み、膜上に抗体を入れることでターゲティング ②がん細胞と正常細胞内での代謝酵素の活性の差を利用する手法も存在。これらが実用化されていく。 	<ul style="list-style-type: none"> DDS利用抗体の実用化 細胞を利用した運搬技術が進展(タンパク医薬、抗体医薬) 	
	DDS (核酸)		<ul style="list-style-type: none"> (共通) プラッドブレンバリア(BBB)の制御 導入効率が高く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。 siRNAのサイレンシング機能を薬剤に利用 	<ul style="list-style-type: none"> RNAiの薬剤としての使用が開始 	
【製造技術】		<ul style="list-style-type: none"> バイオロジクス製造技術の改良(宿主:ウシ・ニワトリ・植物や糖鎖改変技術等) バイオロジクス製造技術の改良(分離精製技術・大量生産・低コスト化) 			
診断	【検査手段の開発】				
	ゲノム診断装置	<ul style="list-style-type: none"> ・DNAシーケンサーを利用 ・SNP解析が実施されている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・疾患別解析ゲノムの統一化 ・解析装置の小型化・高速化 	<ul style="list-style-type: none"> 異型・多型を含めた個人レベルでの遺伝子情報解析 	<ul style="list-style-type: none"> 個人データのカード化・体内埋め込み型
	タンパク質診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 一般生化学検査では、化学的多項目自動測定が可能。 	<ul style="list-style-type: none"> 質量分析装置に定量性を付加する技術の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・定量的MSの普及 ・蛋白質/糖/核酸などの広範囲なマーカー検出に定量的MSが利用される。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ベンチトップ/ベッドサイドMSの開発 ・生体1分子毎に多項目(サイズ、修飾、切断など)が、同時計測可能となり、集合データによって特定の分子と病態との関連が調べられる。
	代謝物診断(メタボローム解析)装置	<ul style="list-style-type: none"> 分子特異的定量分析では、RIAやELISA。 	<ul style="list-style-type: none"> GC-MS、LC-MS、CE(キャピラリー電気泳動)-MS、NMRの活用により、多くの代謝物種の網羅的解析が可能 	<ul style="list-style-type: none"> すべての代謝物種の網羅的解析を可能とする、定量的・高感度解析手法が開発される。 	<ul style="list-style-type: none"> ベンチトップ/ベッドサイドで使用可能な低コスト化解析装置が開発される。 メタボロームデータベースの蓄積、アルゴリズムの進展で、オールインワン型病態診断装置が開発される。
	細胞診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 光学的分子標識が必要/細胞膜分子 FCM:1細胞計測(散乱光・蛍光) ・高額大型装置(海外製寡占) ・高コストな運用 ・診断/臨床利用は限局(主に研究) 	<ul style="list-style-type: none"> 蛍光標識法が多様化/細胞内分子 FCM:1細胞計測(散乱光・蛍光) ・高性能高額機と低価格機の二極化 ・既存機器の低価格小型版が普及 ・診断/臨床利用へ展開 	<ul style="list-style-type: none"> ・ポストソーティング解析技術の融合 ・1細胞動的解析技術(*)の適用 ・非標識による細胞分子同定が可能 FCM/CS高性能低価格機の普及 ・診断/臨床ベッドサイドで常用 	<ul style="list-style-type: none"> ・浮遊細胞・付着細胞の双方について、1細胞の動的変動 多変量パラメータ ・細胞表現型と遺伝子型のプロファイリングデータによって、細胞/組織/臓器の運命や機能変動の予測が可能
		<ul style="list-style-type: none"> ※FCM:フローサイトメトリ 1分子計測技術装置の発展と普及 ・標識法(高寿命蛍光・蛍光/分子プローブ) ・細胞内分子標識法 ・高出力半導体レーザー ・装置(顕微鏡装置/検出器/制御装置)の単純化と低価格化 ・新原理の出現 細胞機能改変技術の進展(核酸、蛋白質等の無毒性 高効率導入、機能発現/機能抑制/刺激付加) 	<ul style="list-style-type: none"> 分子群分離から1分子ソーティングへ 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子ソーティングと1分子解析の融合 	<ul style="list-style-type: none"> ・1分子計測・1細胞計測が高速かつスケールアップされ多変量パラメータを高速演算が可能となる。 ・これにより、表現型と遺伝子型のプロファイリングや疾病/病型/疫学的データとの連鎖解析が可能となる。 ・その後、出力の単純化により、細胞/組織/臓器/個体の運命を予測可能となり、確定診断個の健康管理に活用
<ul style="list-style-type: none"> 化学的クロマトグラフィーや電気泳動法による分子群分離～分子群モニタリング 	<ul style="list-style-type: none"> 分子群分離から1分子ソーティングへ 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子ソーティングと1分子解析の融合 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子計測値の集積により、特定分子群の特性を把握 		
バイオチップ	<ul style="list-style-type: none"> 共通基盤 マイクロfluidicチップ ・サンプルの微量化 ・操作の簡便化 ・検査時間の短縮 	<ul style="list-style-type: none"> ナノfluidicチップ(20マーカー、100検体同時測定) マルチ解析の臨床応用(100マーカー以上、非標識検出) ・人工リガンド 	<ul style="list-style-type: none"> 統合バイオチップ:確定診断精度の飛躍的向上 複数のマーカーを利用して、1つの疾患の診断精度を向上 マルチバイオチップ 1つのバイオチップで複数の疾患を同時診断 パネル化して利用普及 		
核酸	DNAチップの実用化	抗体チップの実用化	プロテインチップの実用化	セルアレイの実用化	ティッシュアレイの実用化
細胞					
組織					
【検査基盤】					
バイオインフォマティクス	<ul style="list-style-type: none"> 臨床情報のデータベース化進展 ・タムの統一 ・画像データのストレージ ・データベース間の相互利用の実現 ゲノム情報の統合化 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床情報とゲノム情報の統合プラットフォーム化 ニュートリジェノミクスデータの整備 遺伝子と食品の関係が明らかとなり、リスクに合わせた食生活の選択が可能になる。 ネットワークの拠点構築 多様性をもったゲノム情報の取得 高速で高精度な多変量解析技術の進展 	<ul style="list-style-type: none"> コンピュータ健康支援システムの普及 診断支援に活用 	<ul style="list-style-type: none"> 個別化された健康管理手法の確立 	
標識法、標識物質、可視化	<ul style="list-style-type: none"> ・蛍光発光感度(ng) ・BKGの抑制剤が一部開発されている(MPCホリマー)。 ・病理標本のテレメディスン化が一部で実施され 	<ul style="list-style-type: none"> 蛍光発光の感度UP (→fg) 	<ul style="list-style-type: none"> 標識体及び検出機器の改良により感度が更に向上し、複数の標識体が同時に使用可能(100マーカー)となりコストダウンする。 病理標本の画像解析システムが一般化 		
非標識解析技術	<ul style="list-style-type: none"> ・安定同位体による解析が研究レベルで使用されている。 	<ul style="list-style-type: none"> MS・MSの解析能があがり感度向上する。 	<ul style="list-style-type: none"> ベンチトップMS・MSの開発により普及 定性的検査から定量的検査へ 		
検体採取、検体処理	<ul style="list-style-type: none"> 侵襲度の低い検体採取技術の開発 汗、呼吸、尿、唾液などの侵襲度の低い検体の利用技術 抽出方法が施設・項目により異なる。フィルター上でDNA保存(標準化迄至っていない) 	<ul style="list-style-type: none"> DNA・RNA抽出の標準化 保存・輸送技術の一般化 	<ul style="list-style-type: none"> 保管する上での倫理規定を整備 		
共通基盤	<ul style="list-style-type: none"> バイオリソース (cDNA、微生物、動植物、モデル生物等) データベース整備(ゲノム、cDNA、SNP、ハプロタイプ、発現頻度、細胞内局在等の情報の統合化) 				

※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。



革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略の概要

<参考資料2-1>

平成19年4月

平成20年5月(改定)

平成21年2月(改定)

内閣府・文部科学省

◎厚生労働省・経済産業省

世界最高水準の医薬品・
医療機器を国民に提供

医薬品・医療機器産業を日
本の成長牽引役に

日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群

①研究資金の集中投入

- ・医薬品・医療機器関連予算の重点化・拡充
- ・産官学による重点開発領域等の調整組織の設置
- ・研究開発税制の充実・強化
- ・先端医療開発特区における研究資金の統合的・効率的な運用の方策の検討
- ・先端医療開発特区に関連する研究資金の重点化・集中配分等

②ベンチャー企業育成等

- ・研究資金の拡充
- ・施設や機器の共用化等
- ・企業化支援体制の整備、OB人材の活用、相談窓口の充実等
- ・エンジェル税制の活用等に関する支援施策の拡充
- ・バイオベンチャーの国際展開支援の実施
- ・国民経済上重要な新技術の企業化開発の推進
- ・審査手数料の支援検討
- ・医療機器の部材提供を活性化する方策の検討

③臨床研究・治験環境の整備

- ・国際共同治験の推進
- ・国立高度専門医療センターを中心に産官学が密接に連携して臨床研究を進める「医療クラスター」の整備
- ・橋渡し研究拠点、再生医療拠点、臨床研究体制の整備
- ・医療クラスターを中心とした治験の拠点化・ネットワーク化・IT化
- ・医師や臨床試験を支援する人材の育成・確保
- ・医師等の臨床業績評価を向上させるための取組
- ・臨床研究の規制の適正化の推進
- ・中央IRB機能等を有し、高度な国際共同研究が実施可能なグローバルな臨床研究拠点の整備
- ・先端医療開発特区における研究開発側と規制担当との開発段階からの並行協議の場の設置

④アジアとの連携

- ・重要な疾病について共同研究推進
- ・東アジアで収集されたデータの活用方法の共同研究

⑤審査の迅速化・質の向上

- ・新薬の上市までの期間を2.5年間短縮(ドラッグ・ラグの解消)
- ・審査人員を倍増・質の向上(3年間で236人増員)
- ・承認審査の在り方や基準の明確化、GCPの運用改善
- ・全ての治験相談にタイムリーに対応できる体制の整備
- ・日米欧審査当局との間での共同治験相談の導入の協議
- ・新医療機器の承認までの期間を19ヶ月短縮(デバイス・ラグの解消)
- ・医療機器審査人員の増員・質の向上(5年間で69人増員)
- ・新医療機器・改良医療機器・後発医療機器の3トラック審査体制を導入し承認審査の合理化を促進
- ・医療機器の相談業務の質・量の向上
- ・医療機器GCPの運用改善

⑥イノベーションの適切な評価

薬価制度等における革新的な製品のより適切な評価等

⑦官民対話

関係省・研究機関・産業界の連携強化

定期的な官民対話の実施

平成21年度健康研究関係施策 148億円 (118億円)

<参考資料2-2>

平成21年度各省予算のうち、健康研究推進研究にかかるものの額

基礎研究成果等

国民への画期的治療薬・医療機器・医療技術の迅速な提供

スーパー特区
による加速・推進

健康研究(橋渡し研究・臨床研究)

研究拠点や研究支援の強化 130億円(101億円)

○中核病院、拠点医療機関の強化

(厚)臨床研究基盤整備推進研究 21億円(15億円)

(厚)治験推進研究等 41億円(35億円)

(厚)グローバル臨床研究拠点整備事業 4億円(新規)

国立病院等／臨床研究・治験実施機関

(厚)治験拠点病院活性化事業 8億円(8億円)

○橋渡し研究支援機関の強化

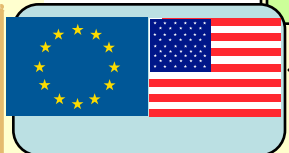
(文)橋渡し研究支援推進プログラム 24億円(18億円)

大学、大学病院等／研究・支援機関

○民間企業との一体的な研究開発

(経)基礎から臨床への橋渡し促進技術開発 33億円(26億円)

国際共同研究



ネットワーク医療機関



人材の確保 18億円(17億円)

(厚)医工連携研究基盤整備事業 2億円(2億円)

(文)大学病院連携型高度医療人養成推進事業
16億円(15億円)

ベンチャー等民間企業

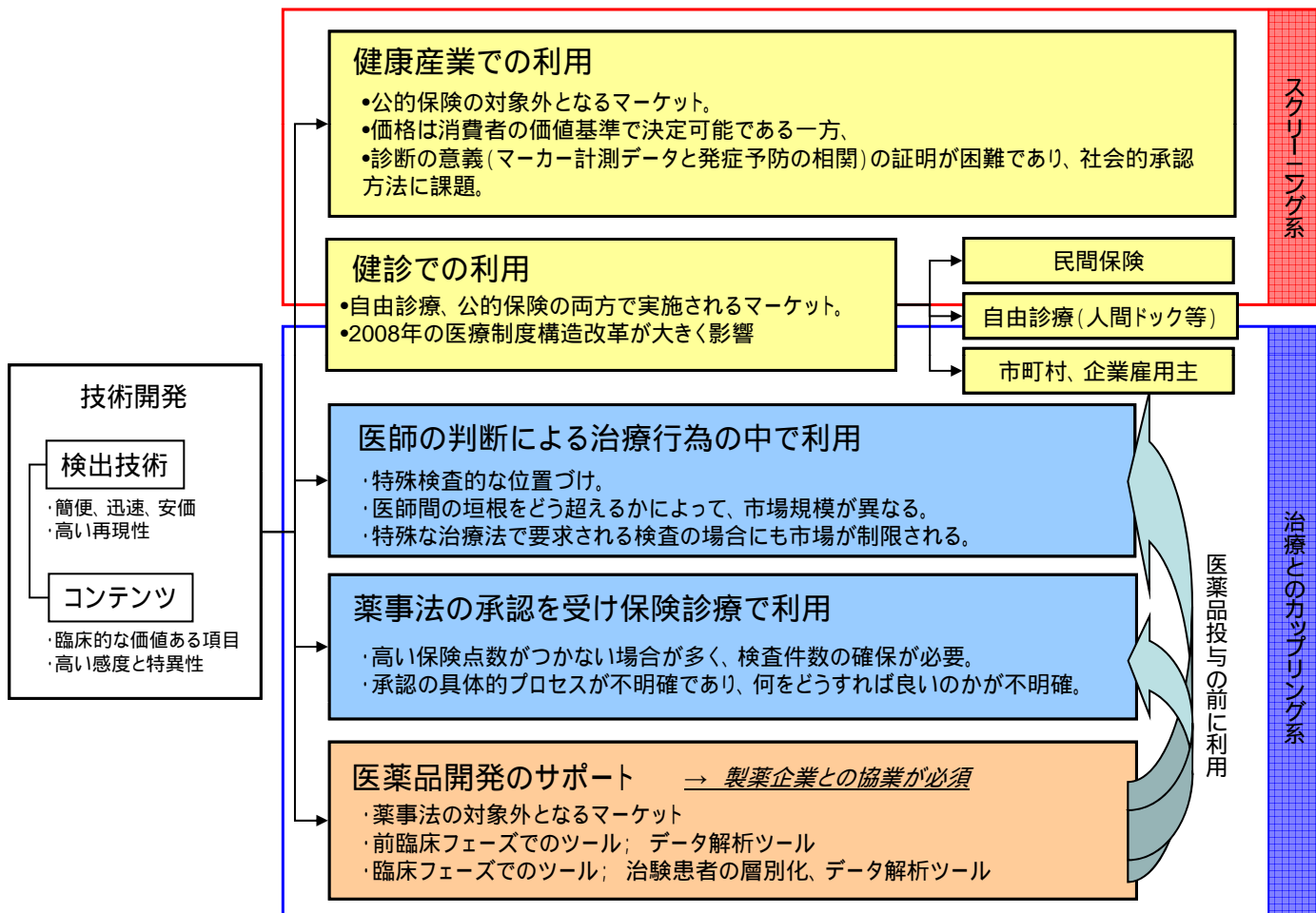
産業化 34億円(26億円)【再掲】

(経)健康安心イノベーションプログラム
に係る研究開発事業 33億円(26億円)【再掲】
=(経)基礎から臨床への橋渡し促進技術開発

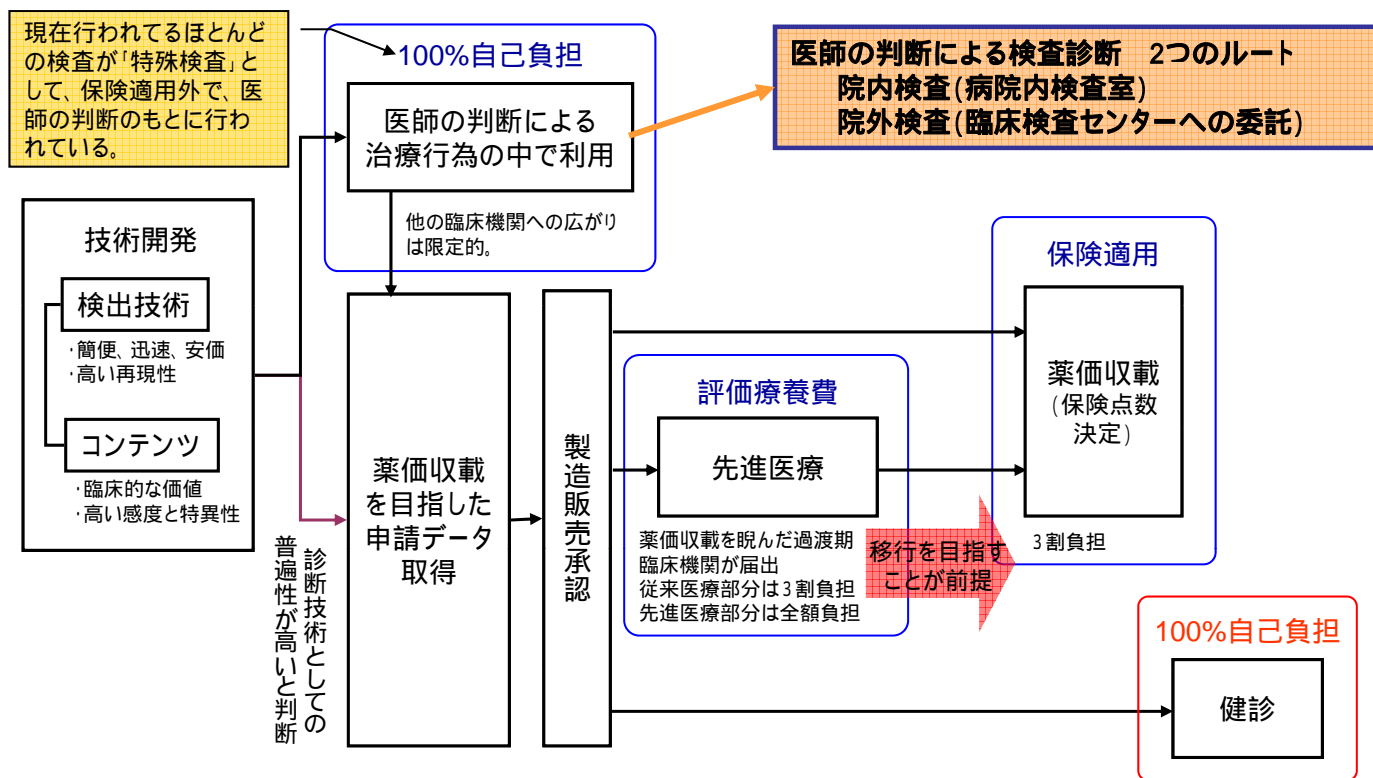
(厚)ベンチャー企業支援のための治験等相談事業
0.5億円(0.4億円)

※平成21年度健康研究概算要求方針に基づく施策のうち、□:科学技術振興費 □:科学技術振興費以外。()内は、昨年度予算額。

検査診断技術のビジネスエリア



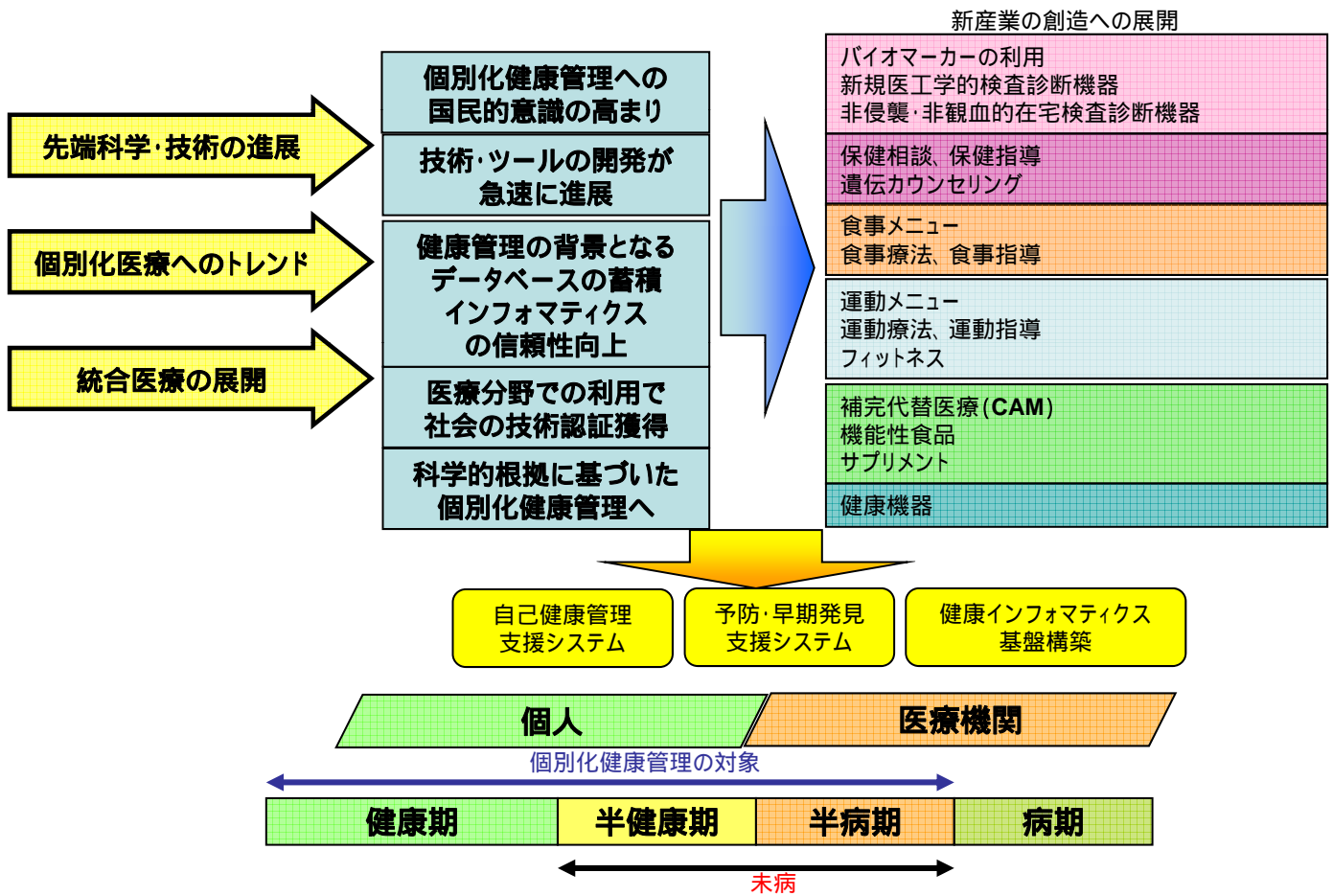
医師による臨床現場での利用



市場化までの時間



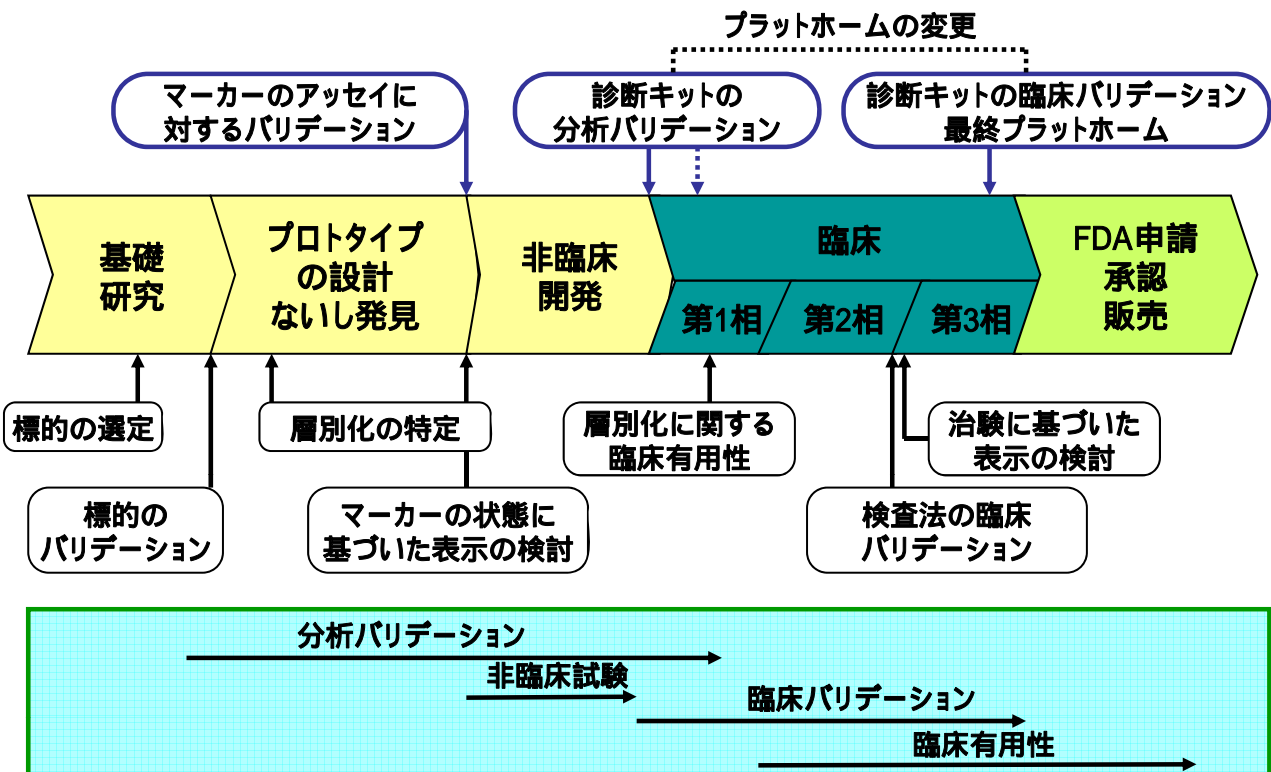
健康産業での利用



医薬品開発のサポート

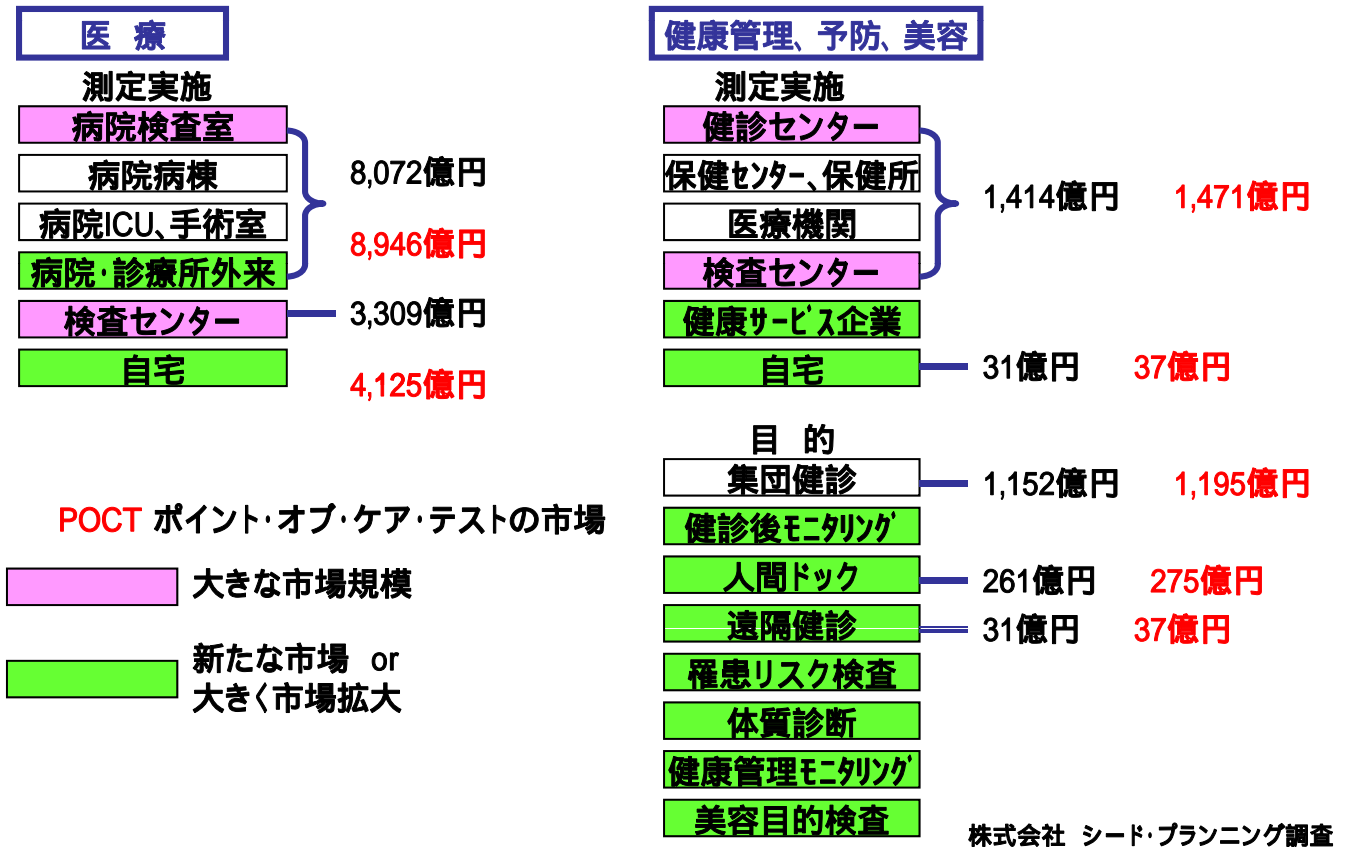
製薬企業との協業が基本

米国FDAが2005年4月のConcept Paperで提案している「医薬品と診断法の一体化開発」の考え方



検査診断市場の動向予測

(現在 10年後)



診断技術の利用場面

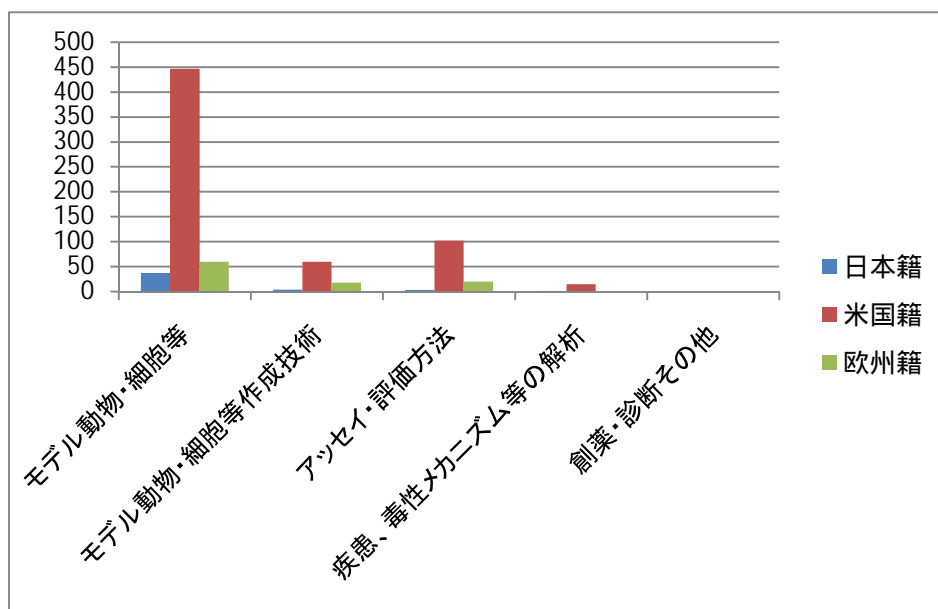
		診断の種類	試料及び測定対象	効果	診断技術	
家庭		罹患リスク診断	口内粘膜、血液など	多型	ゲノム塩基配列情報の多型による個人の体質を把握。ゲノムの多型情報及び疾患情報の相関を解明することが必要。	ゲノムシーケンス、インベーターアッセイ、DNAチップなど
		健康管理診断	汗、尿、唾液、呼吸、血液など	タンパク質、二次代謝産物など	罹患リスクに基づき個人毎のリスクに応じた健康管理をサポート。	イムノアッセイ、タンパク質チップなど
医療機関での検診		健康診断 (早期発見)	血液、尿、呼吸など	mRNA タンパク質、糖鎖、プロファイリングデータ	日々の健康管理や、健康診断などの定期検診に、年齢に応じた診断項目が追加され、疾患の早期発見に向けたファーストスクリーニングをサポート。	DNAチップ、イムノアッセイ、RT-PCR、質量分析装置など
		確定診断 (治療方針決定のサポート)	血液、疾患組織	mRNA、タンパク質、糖鎖、ゲノム構造など	疾患関連遺伝子の発現プロファイル解析や、疾患特異的なタンパク質などの生体分子の検出、画像情報を用いて疾患の種別や性質を特定。臨床情報との連携で最適な治療方針の決定サポート。	PET、CT、MRIなどのモダリティ 組織染色、RT-PCR、質量分析技術、DNAチップ、タンパク質チップなど
医療機関での臨床用途	薬物投与前診断	投与量	口内粘膜、血液など	多型	肝臓の薬物代謝酵素の多型等に応じた用量決定による副作用回避。	ゲノムシーケンス、イムノアッセイ、DNAチップなど
		奏功性	疾患組織	タンパク質など	薬剤の送達や取り込み能力などのトランスポーターの多型による用量決定で副作用回避。	
	予後診断	疾患組織	血液	ターゲット分子、プロファイルデータ	薬が効くか効かないかを個人毎の病状や体質に応じて選択し、投与。	イムノアッセイ、組織染色、タンパク質チップなど
			タンパク質、二次代謝産物など	治療効果や快復状態を診断し、適切な予後管理をサポート。	DNAチップ、イムノアッセイ、RT-PCR、質量分析装置など	
医薬品開発から得られた知見を活用し、診断目的にマッチしたバイオマーカーを選択						
	医薬品の開発過程	血液、疾患組織	mRNA、タンパク質、プロファイリングデータ	開発中の新薬の薬理メカニズムに基づき、薬が効く患者を選択し、臨床試験を行う。	DNAチップ、質量分析装置、タンパク質チップなど	

創薬・診断分野の国際競争ポジション

～平成 19 年度特許出願動向調査報 幹細胞関連技術～

近年 iPS 細胞で話題になっている幹細胞関連技術について、米国への産業応用特許出願を国籍別にみると、創薬・診断分野では米国籍、欧州国籍の出願が圧倒的に多いことがわかる。我が国では今後、iPS 細胞を活用した創薬ビジネス・再生医療ビジネスの創出が期待されているが、産業化へのハードルは高く出遅れた形となっている。

図 幹細胞関連技術の創薬・診断分野における国籍別出願数（米国への出願）



1980 年～2005 年（優先権主張年）のデータをもとに作成

出典：平成 19 年度特許出願動向調査報告書 幹細胞関連技術



モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

研究目的

背景、目的、必要性(政策的位置付け、市場ニーズ、技術ニーズ)

背景: 製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、医薬品を迅速かつ安価に上市することが期待されている。

市場ニーズ(目的): 投入する研究開発が年々増加しているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じており、このギャップを埋める技術が望まれている。

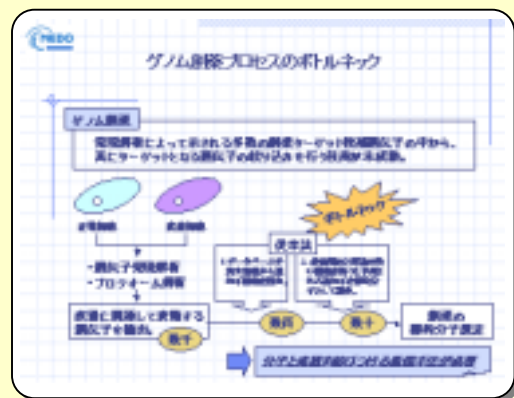
技術ニーズ: 正常細胞と疾患細胞の比較から導き出される変動遺伝子の中から、創薬ターゲットを高い信頼性で選別・同定を可能とする解析ツール。

プロジェクトの規模

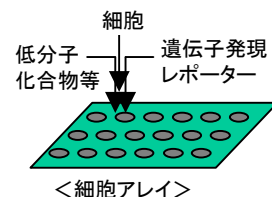
研究予算と研究期間(目安として)

平成17年度: 5億円(研究用モデル細胞との合算)、研究期間: 5年

その他関連図表(技術の一例)



①モニタリング技術



- 生きた細胞で連続測定
- 遺伝子等を高効率に細胞に導入

研究内容

研究開発課題(目的達成のための技術課題)

細胞モニタリング技術

DNAチップ解析の結果等から示される多数の変動遺伝子の相互関係を解析するため、多数の細胞に同時に異なる遺伝子や遺伝子発現レポーター等を高効率で導入する技術。与えた刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術の開発。

創薬ターゲット同定技術

細胞状態のリアルタイム解析によって得られる種々の情報を統合し、その中から必要な情報を引き出し、複数分子間の相互作用によるネットワーク情報として統合することによって、有望な創薬ターゲット遺伝子を高効率に同定する技術の開発。

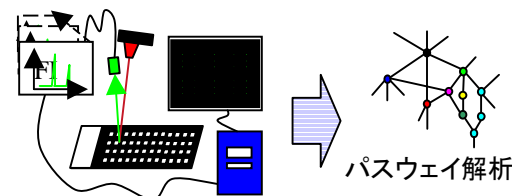
キーテクノロジー、ブレークスルーのポイント、オリジナリティ(課題を解決するためのポイントおよびその現状)

効率の高い遺伝子導入法や細胞の固定化技術、長時間の連続測定技術、高速・高感度解析技術
膨大に生み出されるデータから価値ある情報を取り出す情報処理技術

目標値(技術水準)とその条件および設定理由(根拠)

遺伝子と細胞表現型の相関関係をネットワーク情報として示すことによって、多数示される変動遺伝子群の中から、有望な創薬ターゲット遺伝子を高効率に同定する技術の確立。

②創薬ターゲット同定技術



- 遺伝子発現を長時間リアルタイムモニタリングを可能に
- 数千遺伝子の相関関係を解析可能に

ゲノム創薬、再生医療、テーラーメイド医療などの実現に寄与

「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発（細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発）基本計画（案）」

に対するパブリックコメント募集の結果について

平成17年2月28日
NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術開発部

NEDO POST 3において標記基本計画（案）に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。
みなさまからのご協力を頂き、ありがとうございました。

1. パブリックコメント募集期間

平成17年2月14日～平成17年2月27日

2. パブリックコメント投稿数＜有効のもの＞

計 0件

以上