

「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解析」

(事後評価)

(2005年度～2009年度 5年間)

プロジェクトの概要 (公開)

NEDO技術開発機構

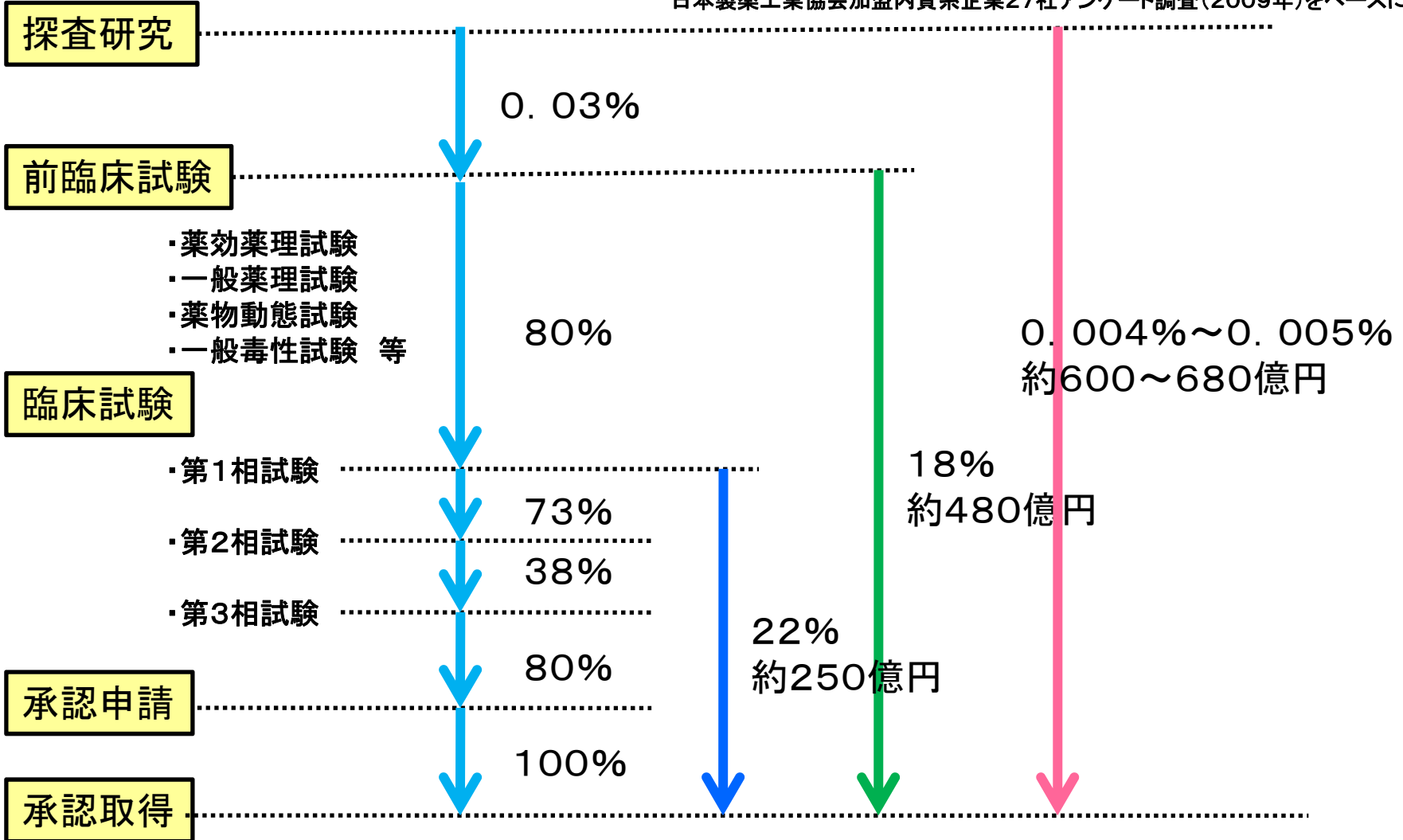
バイオテクノロジー／医療技術開発技術部

2010年 8月 6日

# I . 事業の位置づけ・必要性

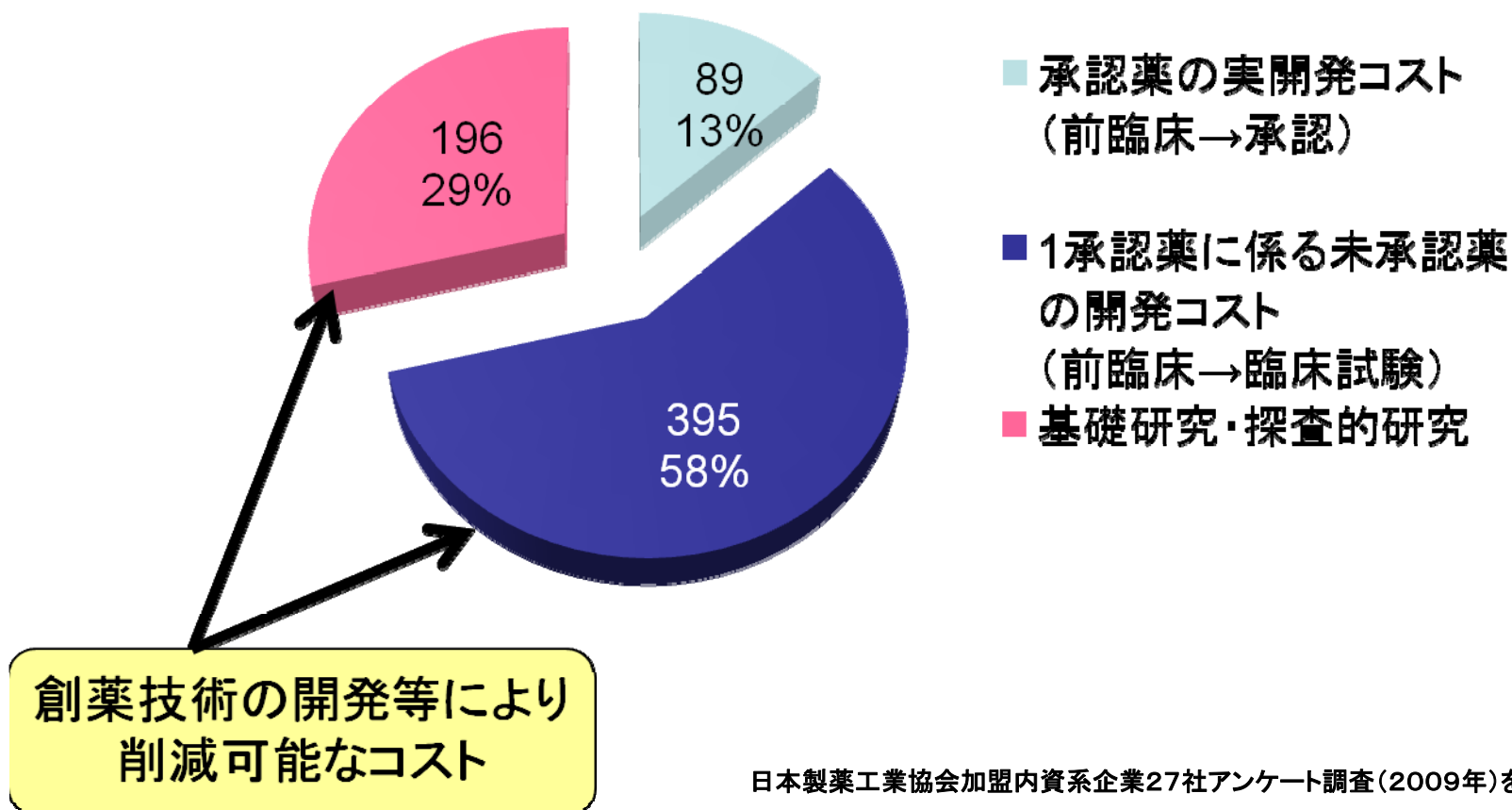
# 社会的背景(医薬品開発の成功確率とコスト)

日本製薬工業協会加盟内資系企業27社アンケート調査(2009年)をベースに試算



## 社会的背景(医薬品開発コストの内訳)

### 新薬開発コスト(680億円)



日本製薬工業協会加盟内資系企業27社アンケート調査(2009年)をベースに試算

## 事業の背景・概要

---

- 創薬コストを軽減することで、安価で、しかも有用性の高い医薬品を迅速に上市することが求められている
- ゲノム創薬は期待され、多額な研究開発費投入されたが、上市される医薬品数はむしろ減少している
- 原因は、創薬ターゲットとなる遺伝子の絞り込み技術が未成熟なことの一因がある
- 遺伝子の絞り込み技術開発には、分子生物学的知識だけに依存しない、より高次の技術開発が求められている

## 事業の目的

---

- 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ために必要な基盤技術、及び具体的手法を確立することを目的とする。
- 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し、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。

# 健康安心イノベーションプログラム基本計画

---

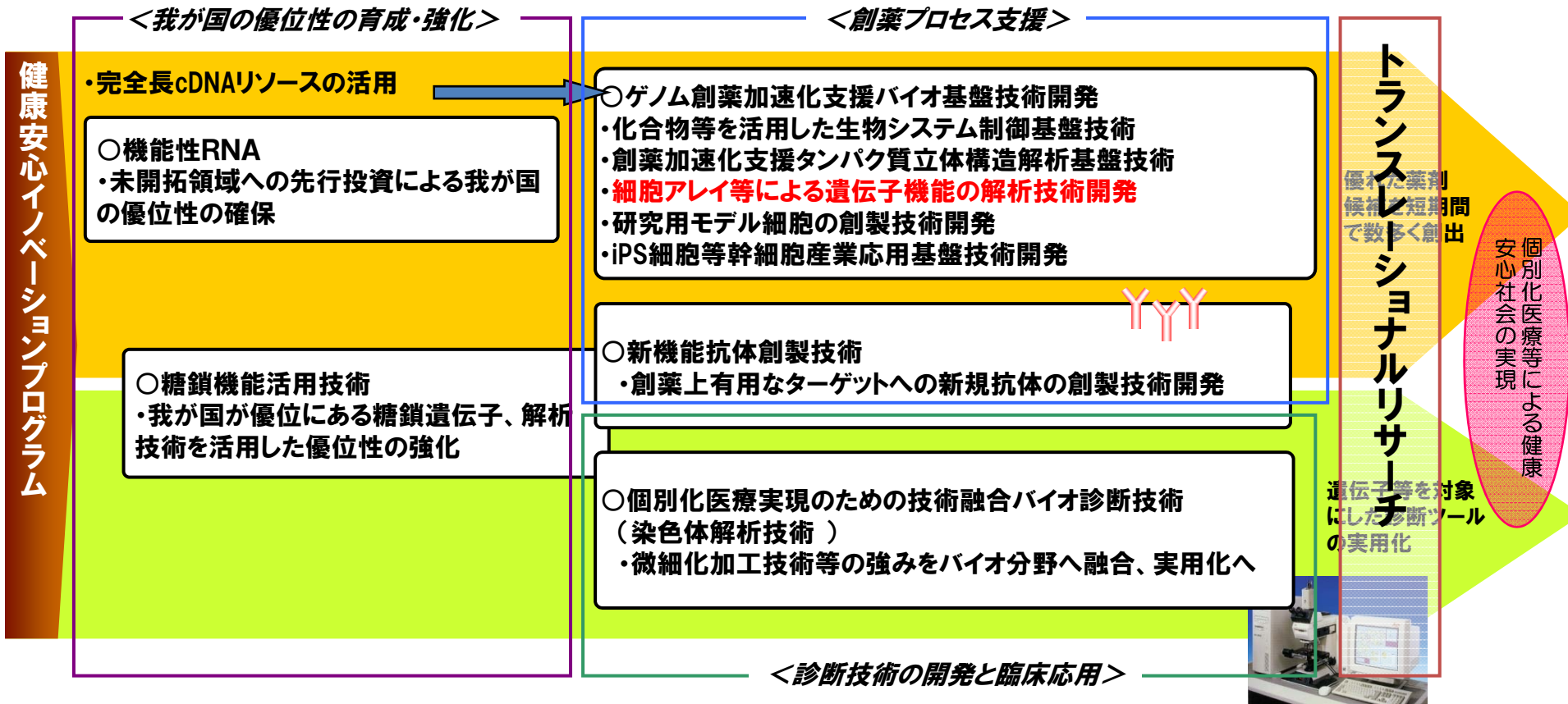
今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL(Quality of Life: 生活の質)の向上を図ることが求められている。

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。

# 健康安心イノベーションプログラムにおける位置付け

- 創薬の技術的ボトルネックを解決し、創薬プロセスの高度化・効率化を目指す創薬加速化支援技術開発を重点的に推進。コア技術を開発し、創薬現場のよりリアルな具体的課題を解決。
- 研究成果の臨床応用を加速するため「臨床研究・臨床への橋渡し促進技術開発」を新たに開始。
- 個別化医療実現に向けた診断ツール開発を重点的に推進。新しい産業の創出を目指す。

創薬プロセス： 創薬・診断シーズ探索 → 創薬ターゲットの絞り込み → 創薬候補となる化合物等の探索 → 非臨床 →





## NEDO関与の必要性

多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入する技術、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行う技術、得られる種々の細胞応答データを解析して疾患関連遺伝子を抽出する技術など、多数の技術の集合からなる開発が必要



**医学、薬学、生物学、工学、情報等各技術の効率的な融合**

波及効果:

- ①高い効能、高い安全性が両立した医薬品開発
- ②創薬リスクの低減、開発期間の短縮、費用の削減、薬漬け医療の改善
- ③これまで治療が困難であった再発ガン、転移ガン、難治性固形ガンの治療を可能にする、
- ④既存薬の薬効メカニズムの解明による新しい併用療法の開発

## 事業への期待

---

本プロジェクトによる新しい創薬基盤技術の確立により、

1. 新しいメカニズムに基づく有用性(有効性、安全性)の高い新規医薬品の開発
2. 開発効率(成功確率)の向上による開発コストの低減  
⇒医療費の抑制
3. 難治性の癌に対する新たな治療法(既存薬の併用等)の開発
4. 医薬品以外の化粧品や健康産業への波及効果

## Ⅱ. 研究マネージメントについて

## 事業の目標

---

### 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。

# 基本計画の内容(研究開発項目)

## 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。

# 研究開発項目の内容

---

## 1. 細胞モニタリング技術開発:

- 多数の細胞に同時に多数遺伝子・レポーター等を高効率で導入する技術
- 刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術
- 多数の変動遺伝子と細胞表現型の相互関係を解析

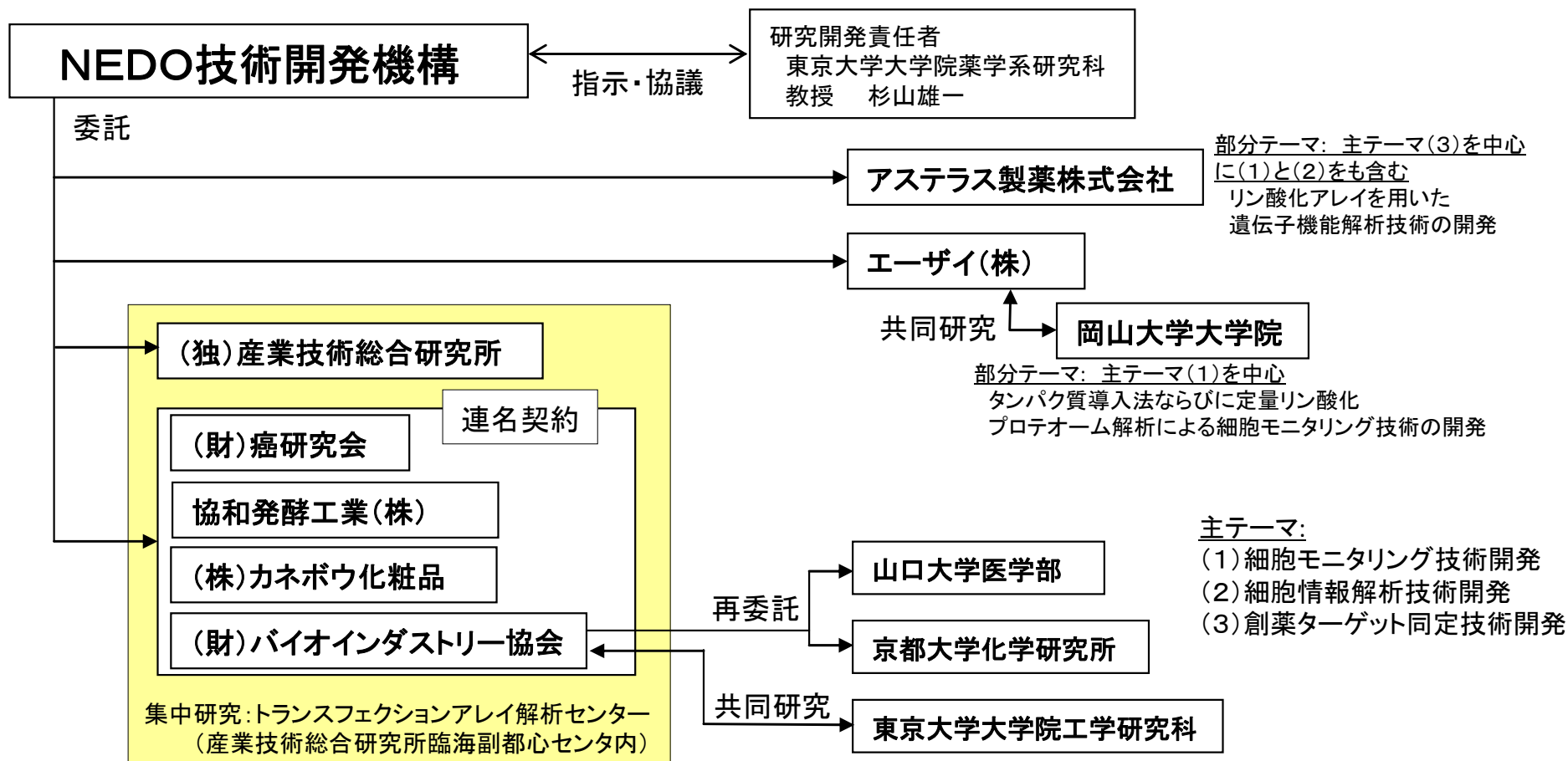
## 2. 細胞情報解析技術開発:

- 細胞状態のモニタリング解析によって得られる情報を統合
- 変動遺伝子の相関性の解析技術
- 遺伝子パスウェイを解析する技術

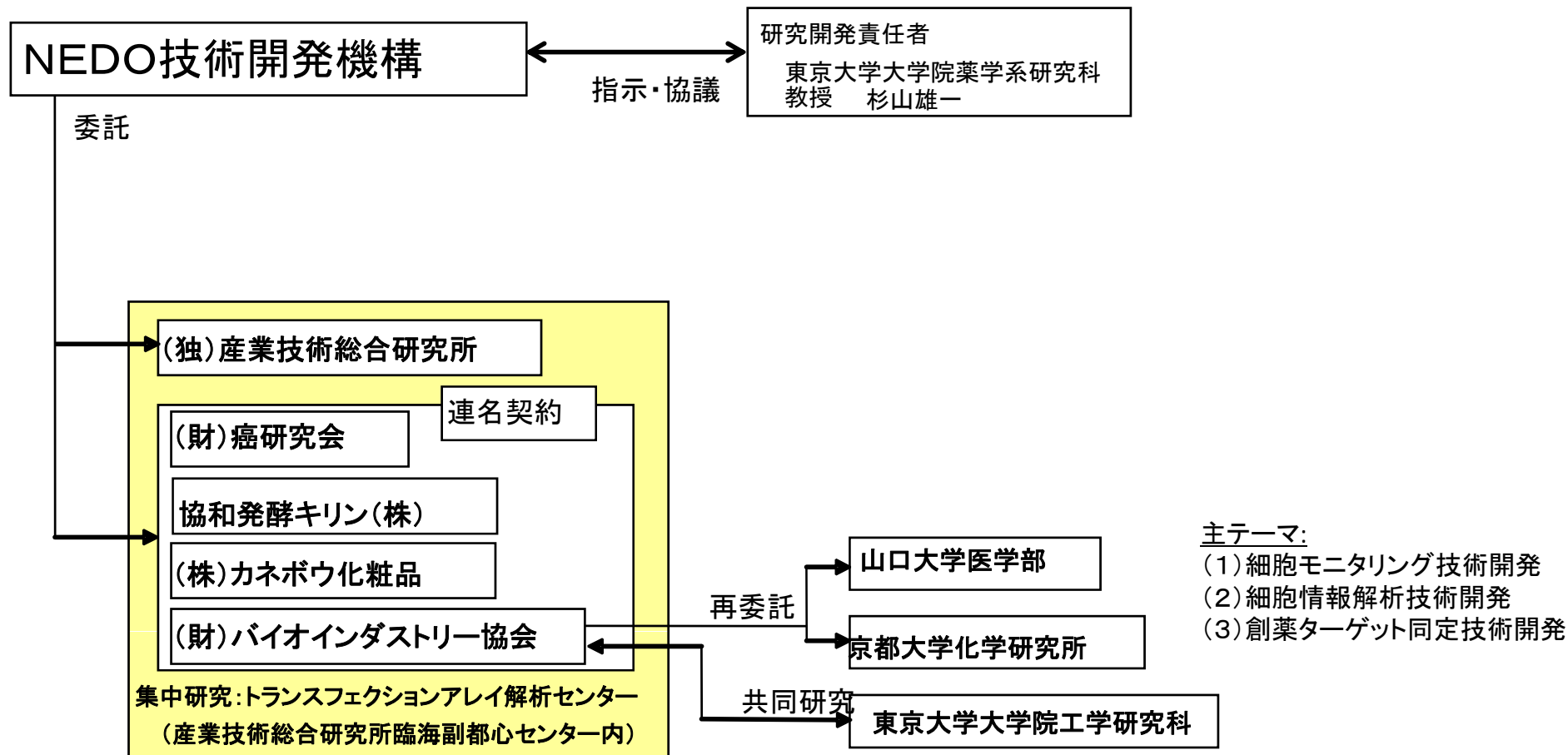
## 3. 創薬ターゲット同定技術開発:

- 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
- ネットワーク／パスウェイ情報として把握
- 有望な創薬ターゲットを信頼性高く、高効率に絞り込む技術の開発

# 研究開発体制(平成17~19年)



# 研究開発体制(～21年)



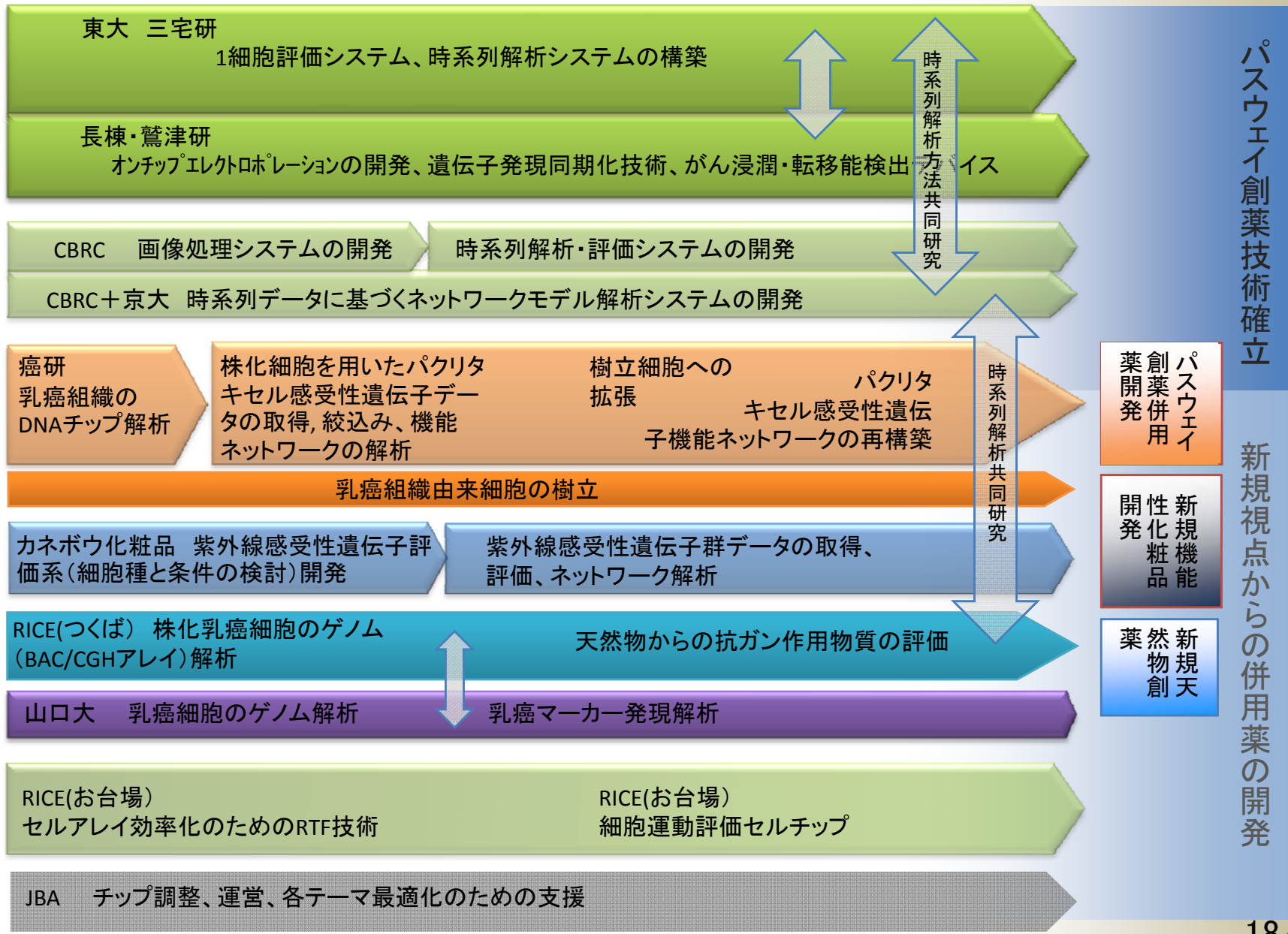


## 中間評価に対する対応(抜粋)

中間評価	中間評価に対する対応
国際情勢およびユーザー意見を踏まえて、 <b>実用化に向けた課題と出口イメージのさらなる明確化と目標の見直し</b> が望まれる。	各実施施設ごとに実用化に向けた目標と課題を定めた <b>開発ロードマップ</b> を作成した。
本プロジェクト成果の実用化に向けて、 <b>テーマ間のより一層の相互連携</b> が望まれる。	開発ロードマップを基にJBA集中研を中心とした実施施設間の <b>研究協力体制</b> を再構築して、研究開発を推進した。

# 開発ロードマップ(JBA・産総研グループ)

パスウェイ創薬へのパラダイムシフト 公開



パスウェイ創薬技術確立

新規視点からの併用薬の開発

医薬品・化粧品開発支援システムの開発

創薬併用  
薬開発

新規化粧品  
開発

天然物創薬  
新規

H 17-19年度

H 20年度

H 21年度以降

# 研究協力体制

**KYOWA KIRIN** 協和発酵キリン株式会社

**Kanebo**  
FEEL YOUR BEAUTY



癌研究会



産総研RICE  
(JBA集申研)



山口大学



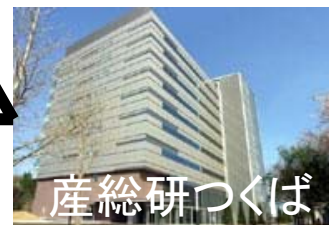
京都大学



東京大学



産総研CBRC



産総研つくば

## 研究開発の運営管理

研究会合名	
研究推進委員会	9回(年2回)
研究推進委員会 小委員会(検討会)	3回
プロジェクト推進会議	13回
ワークショップ	1回(H19年5月31日)
バイオジャパン展示	2回(バイオジャパン2006、2009)

## プロジェクト予算(実績)

(単位:百万円)

年度	H17年度	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	合計
一般会計	306	431	366	246	249	1,598

## 予算配分(合計)

実施施設	研究開発費合計
産業技術総合研究所	322(20.2%)
癌研究会	150(9.4%)
協和発酵キリン	8(0.5%)
カネボウ化粧品	42(2.6%)
日本バイオインダストリー協会 (集中研、東大、山口大、京大)	892(55.8%)
アステラス製薬	88(5.5%)
エーザイ	96(6.0%)

# 情勢変化への対応

PJ開始時

PJ中期

PJ終了時

ハイスループットスクリーニング  
(網羅的な解析)

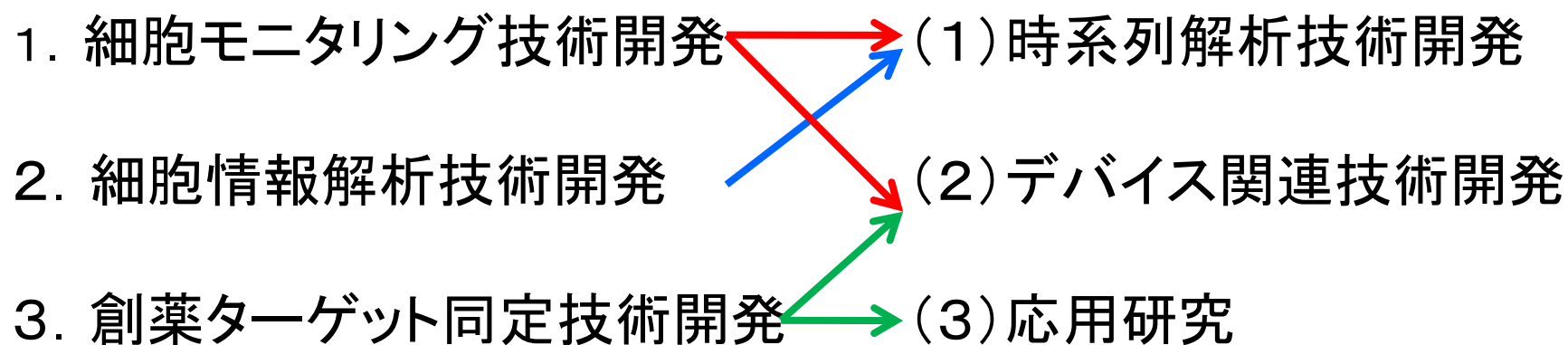
分子相関等が単純なもの ○  
分子相関等が複雑なもの ×

ハイコンテンツアナリシス  
(精密な解析)  
1細胞時系列解析等

# 研究開発項目と研究成果の関係

## 研究開発項目

## 研究成果



プログラム名 健康安心プログラム

(中項目)

## 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

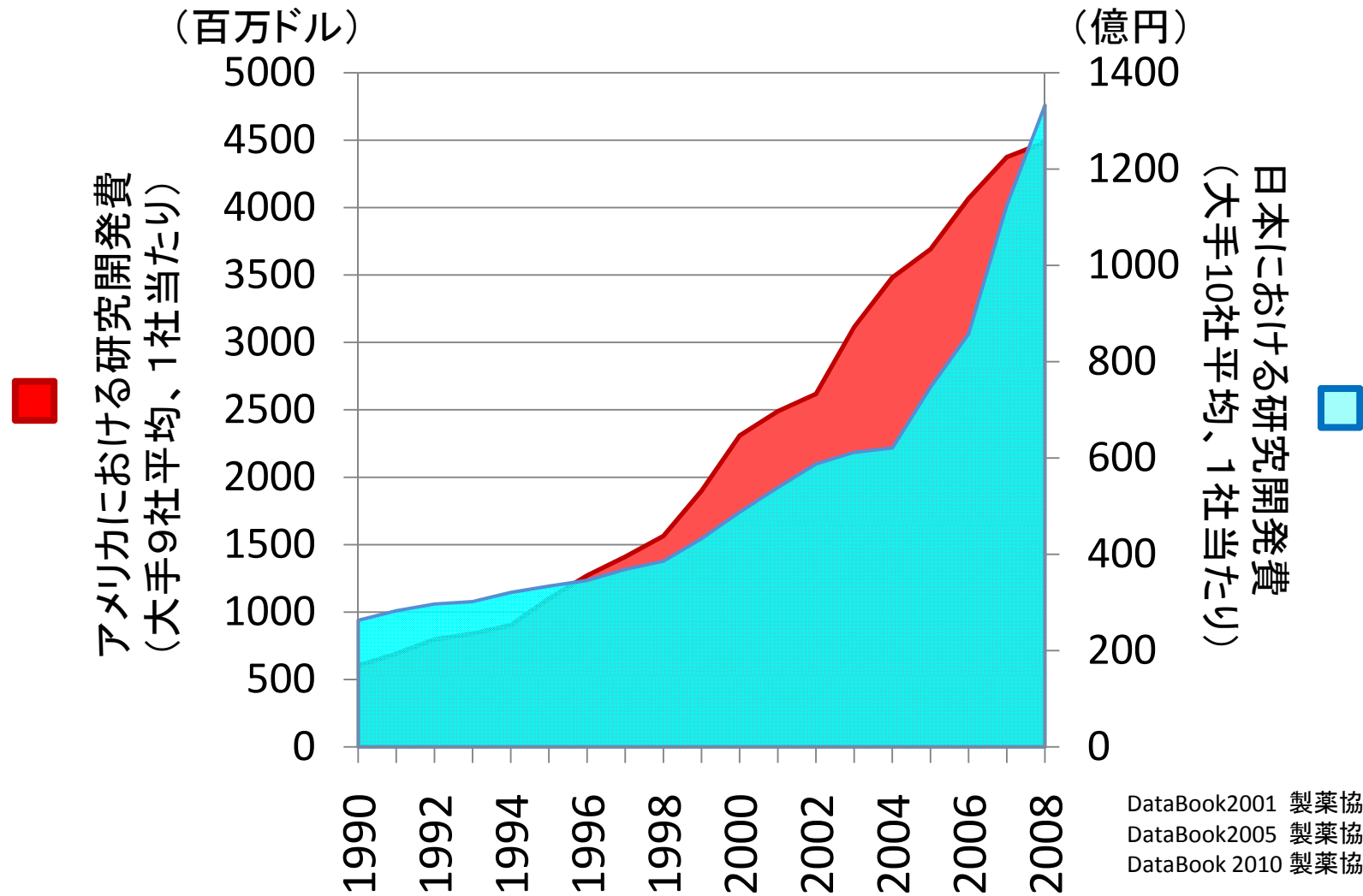
---

リーダー 杉山雄一  
東京大学大学院・薬学研究科

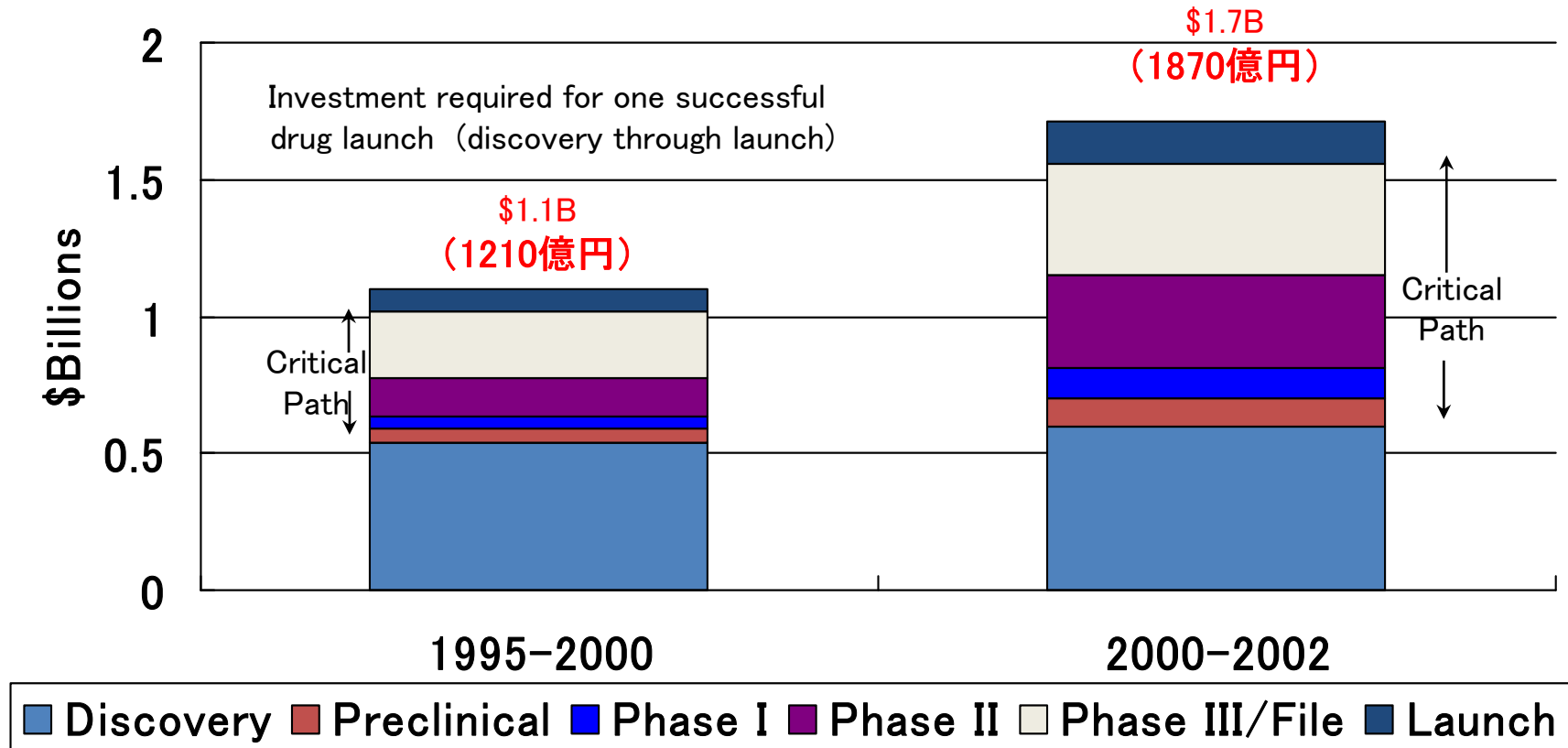


# 研究開発コストの増加

公開



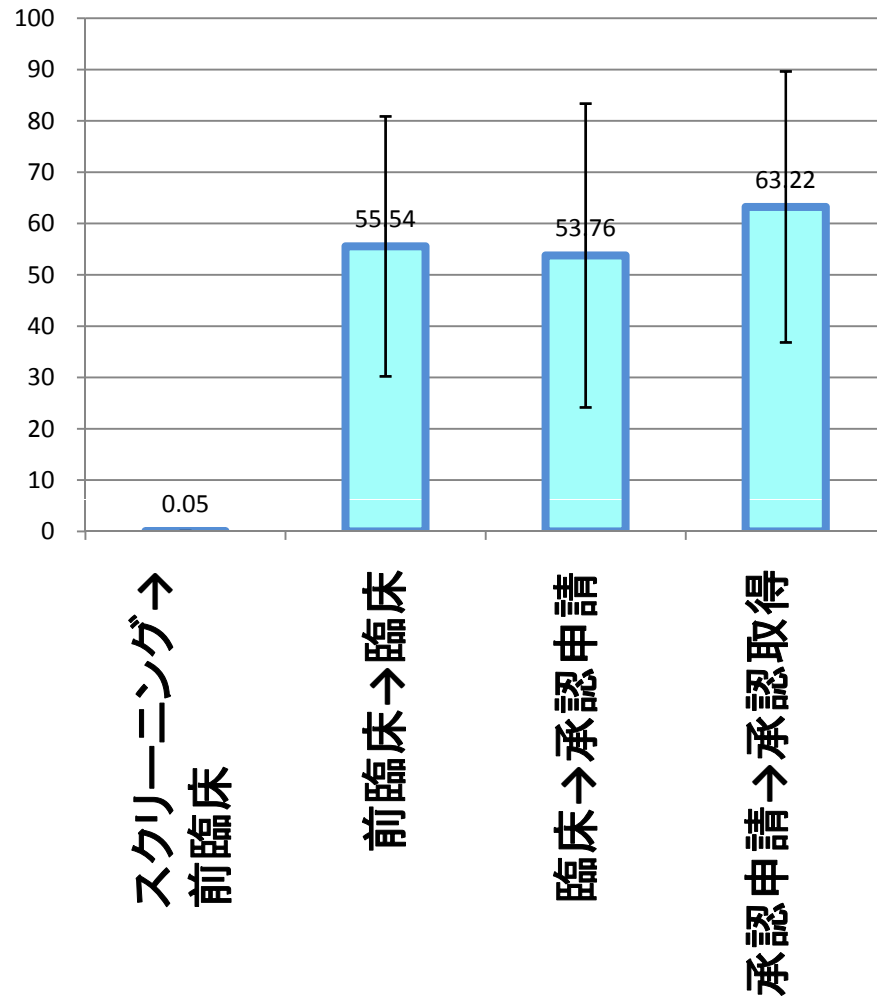
一上市品あたりの投資額は上昇している。



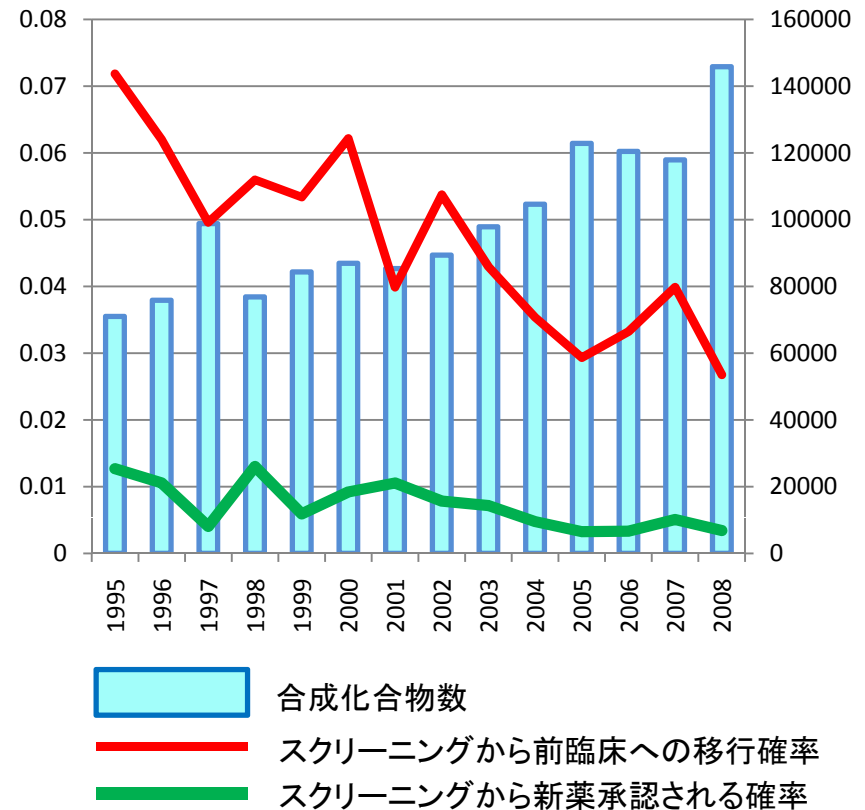
FDA: White Paper March 2004

# 開発効率の推移

### 各段階を移行する確率(%) 1995-2008年の平均



### スクリーニングから前臨床への移行確率 および合成化合物数の推移



DataBook2001 製薬協  
DataBook2005 製薬協  
DataBook 2010 製薬協

# 分子標的療法の課題

公開

## 2009 FDA drug approvals

Nature Rev Drug Discovery  
2010. Feb

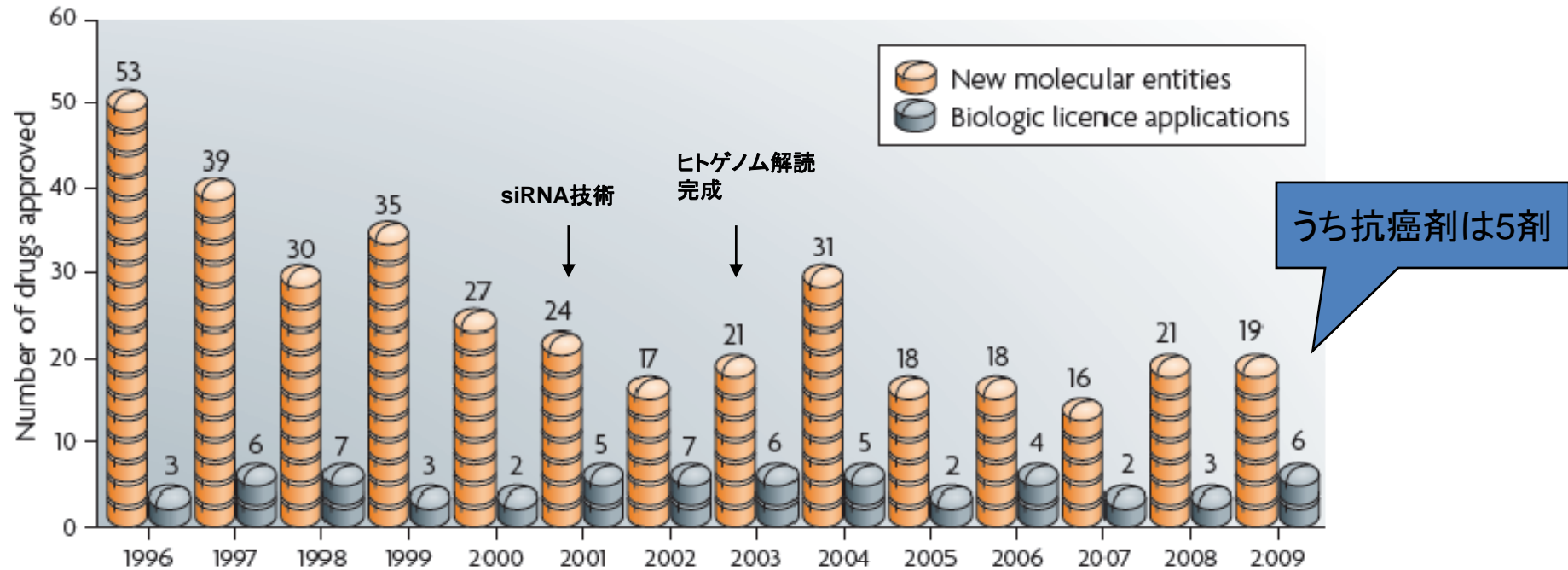
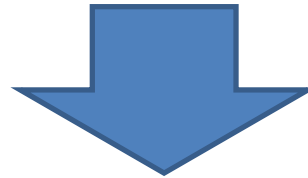


Figure 1 | **FDA drug approvals.** New molecular entities and biologic licence applications approved by the US FDA's Center for Drug Evaluation and Research by year.

分子標的、ゲノム創薬の創薬効率はずしも上がっていない。

# 次世代創薬技術の必要性

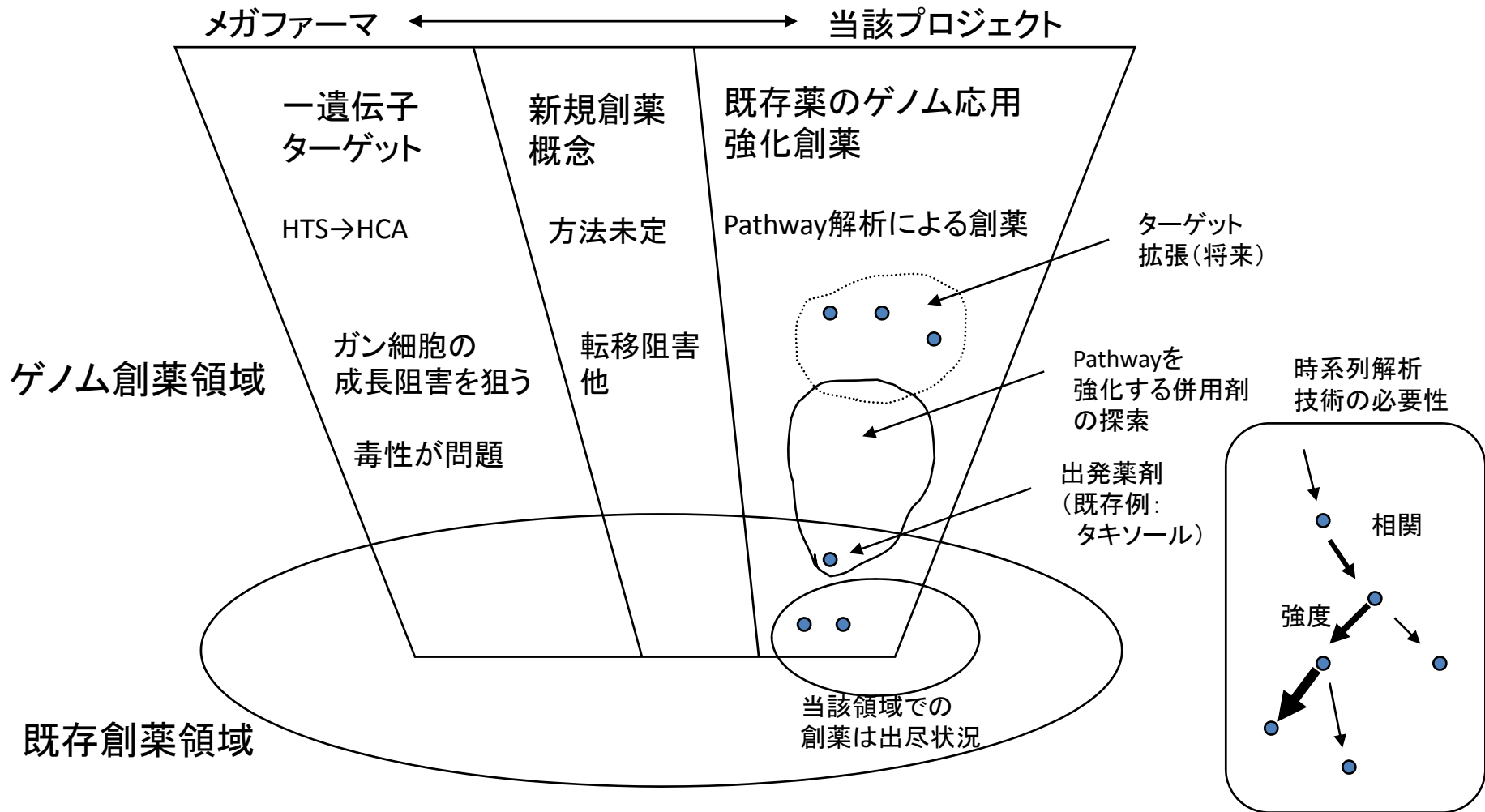
- 創薬開発費用は増加の一途を辿っている。
- 新薬承認はスクリーニングの段階が最も低くその効率は年々減少傾向である。
- 候補化合物数は年々上昇している。



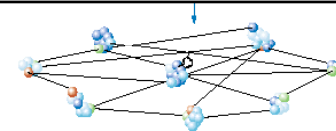
- 原因は、創薬開発方法(ターゲットをどのように定めるかなど)についての考え方が確立していないことにある
- 絨毯爆撃的方法は効率が悪い(上市効率の低さが示している)
- 細胞や遺伝子の性質を深く理解した新たな創薬技術が必要である。本プロジェクトでは遺伝子間の相互作用をパスウェイとして纏めて把握する方法を拓く

(但し、パスウェイは複雑系であることに留意)

# ゲノム創薬の方法と当該プロジェクトの特徴 公開



単純なネットワーク議論ではなく、細胞内の分子状態を統合的に表現する方法を探索する。細胞の物理的予測評価技術への発展を将来的に引き続き検討する。



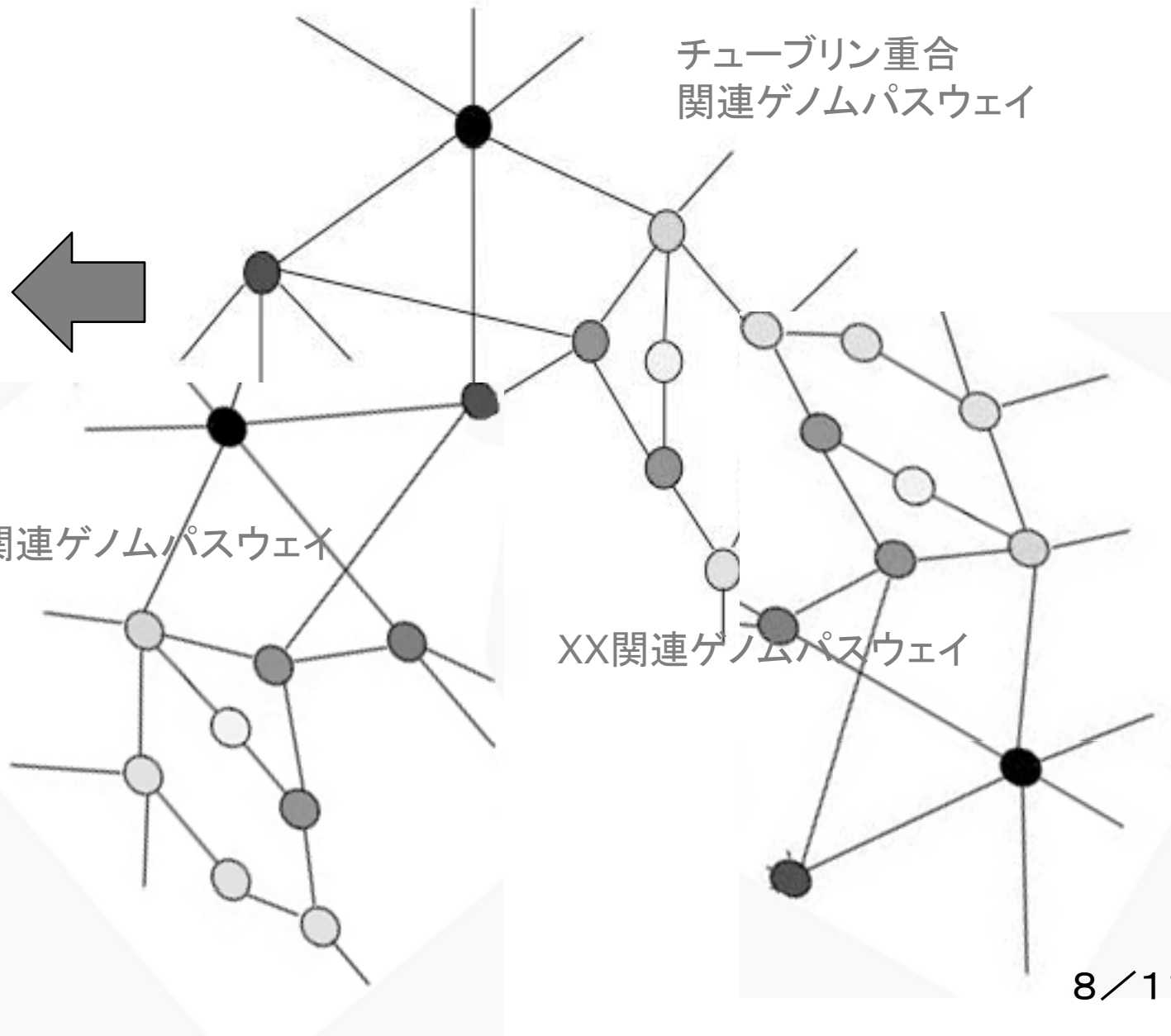
N次元要素(遺伝子、パスウェイ、時間)からなる状態

多次元的な解析による高次元細胞像の理解

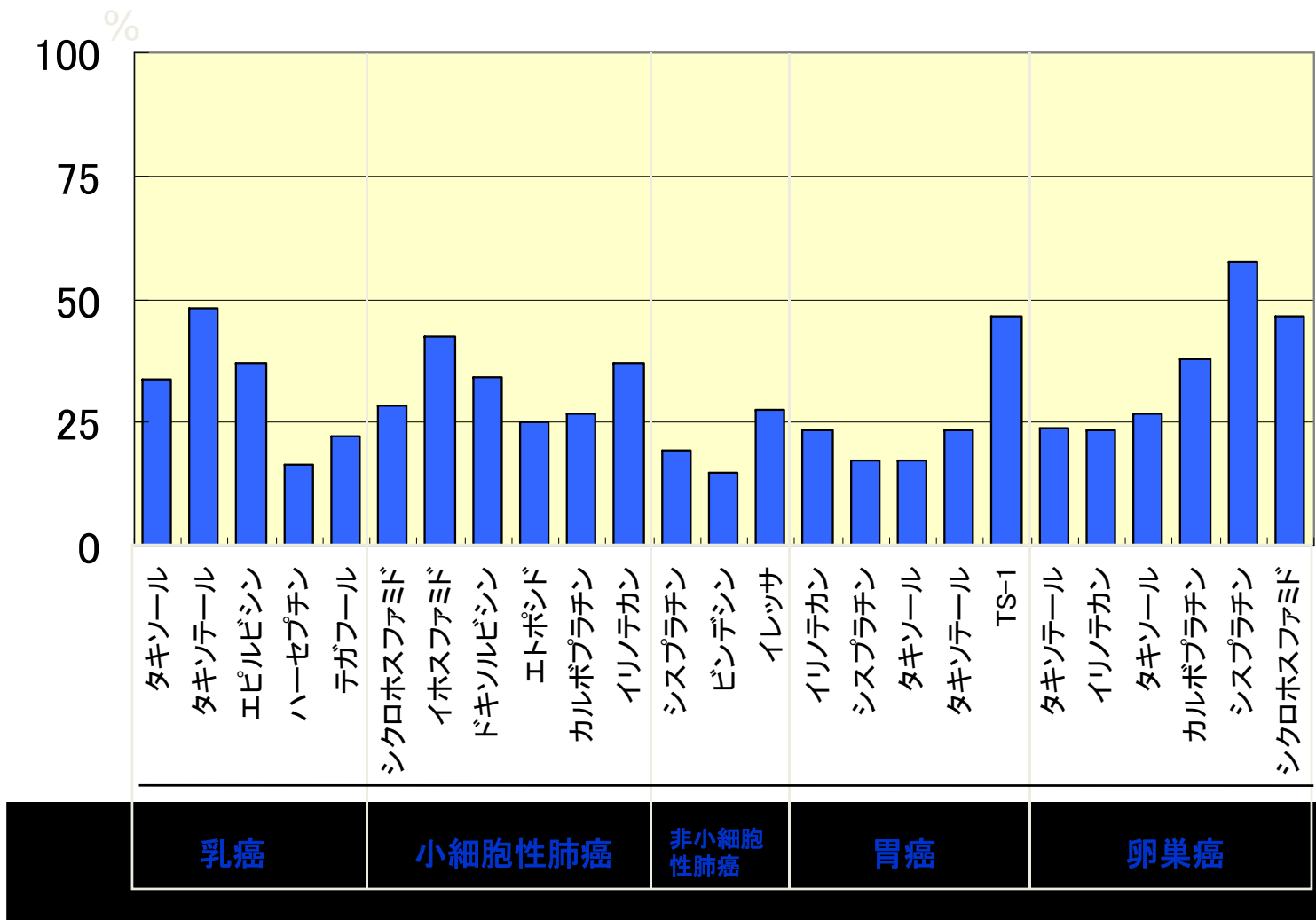
# 遺伝子ネットワークの解析技術

公開

さらに  
ネットワークの  
時系列変化  
が生じる



# 各種抗癌剤の奏効率





既知薬剤の組み合わせも予測が難しい。

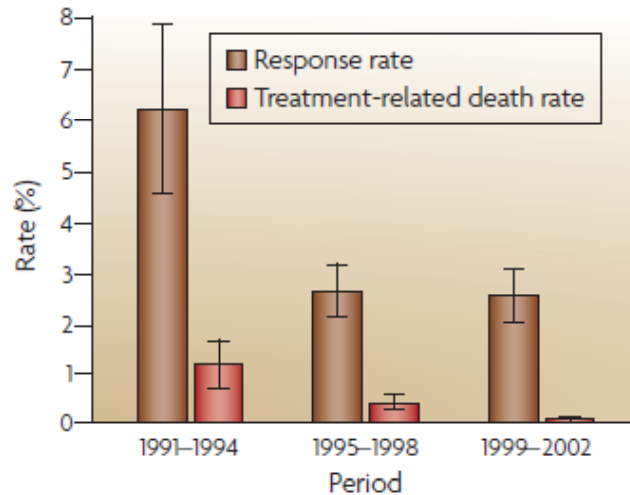
Table: Phase III trials of targeted agents combined with standard cancer treatments

Agent	Cancer	Chemotherapy		Outcome
		Concurrent administration	Preclinical support for combination?	
Gefitinib	Lung (two trials)	Y	Y	Failed (no difference in RR and OS)
Erlotinib	Lung (two trials)	Y	Y	Failed (no difference in RR and OS)
	Pancreas	Y	Y	Improved survival
Trastuzumab	Breast/HER2+	Y	Y	Improved survival
Bevacizumab	Colon (2 trials)	Y	Y	Improved survival
	Breast: first line	Y	Y	Improved survival with paclitaxel
	Breast: second/third line	Y	Y	Failed (improved RR but no difference in PFS)
	Lung	Y	Y	Improved survival
Oblimersen	Melanoma	Y	?	Failed to improve OS
Cetuximab	Head and neck	Y	Y	Failed (improved RR but no statistically significant difference in PFS)
	Head and neck	Radiation	Y	Improved survival

OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RR, response rate.

# 分子標的療法の理想と現実

公開



NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY  
VOLUME 6 | FEBRUARY 2007

	標準治療として用いられている化学療法	併用される分子標的薬
大腸癌	5FU Capecitabine Oxaliplatin	代謝拮抗 代謝拮抗 白金製剤
乳癌	Docetaxel, Paclitaxel Doxorubicin, Epirubicine Cyclophosphamide Fluorouracil Gemcitabine Capecitabine Vinorelbine	微小管作用 DNA作用 DNA作用 代謝拮抗 代謝拮抗 代謝拮抗 微小管作用
非小細胞肺癌	Cisplatin, Carboplatin Vinorelbine Etoposide Docetaxel, Paclitaxel Gemcitabine Vinblastine Pemetrexed Irinotecan Ifosfamide Mitomycin	白金製剤 微小管作用 トポイソメラーゼ 微小管作用 代謝拮抗 微小管作用 代謝拮抗 トポイソメラーゼ DNA作用 DNA作用
		Bevacizumab VEGF Cetuximab EGFR Panitumumab EGFR Trastuzumab Her2 Lapatinib Her2 Bevacizumab VEGF Cetuximab EGFR Erlotinib EGFR

NCCNガイドラインより抜粋

- ✓ 単剤での効果には限界
- ✓ 最終的には既存薬との併用で使われるケースが多い
- ✓ 分子標的薬どうしの併用も今後の課題