

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産業基盤技術開発
／有用天然化合物の安定的な生産技術開発」
平成23(2011)年度～平成24(2012)年度 2年間
(事後評価)

プロジェクトの概要

1. 事業の位置付け・必要性について
2. 研究開発マネジメントについて

NEDO

バイオテクノロジー・医療技術部

2013年12月11日

1/19

発表内容

公開

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | (1) NEDOの事業としての妥当性
(2) 事業目的の妥当性 |
| 2. 研究開発マネジメントについて | (1) 研究開発目標の妥当性
(2) 研究開発計画の妥当性
(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性
(4) 研究開発成果の実用化に向けた
マネジメントの妥当性
(5) 情勢変化への対応等 |
| 3. 研究開発成果について | (1) 目標の達成度と成果の意義
(2) 知的財産権等の取得および
標準化の取り組み
(3) 成果の普及 |
| 4. 実用化に向けての見通し
および取り組みについて | (1) 成果の実用化の見通し
(2) 実用化に向けた具体的取り組み |

2/19

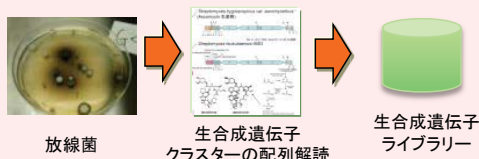
事業の背景など

- ・製薬企業の研究開発費は増大の一途であるものの、承認される薬剤の数は増えていない。研究開発費の増大分が主として臨床開発費に充てられていることもその理由の一つであるが、創薬ヒット化合物の発見につながる新たなスクリーニング手法の技術革新と技術実証の不足により、新規医薬品候補化合物の探索効率が低下している可能性も指摘されている。
- ・創薬ヒット化合物の探索については、コンビナトリアルケミストリーによる化合物合成とそのライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングが盛んに行われたが、必ずしも期待された成果が出ておらず、豊富な生物活性と大きなケミカルスペースを持った天然化合物が再注目されている。
- ・微生物は、天然化合物のリソースとして最も有望なものの一つであるが、培養抽出物として安定的かつ大量に取得できないなど、そのままではスクリーニングの効率化に様々な問題点がある。

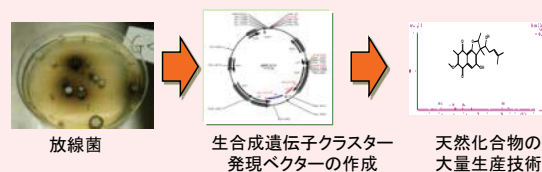
微生物の持つ天然化合物の生合成遺伝子を取り出して別の宿主菌株で発現させるなど、目的とする天然化合物を安定的かつ効率よく発現させる手法を開発することが重要

有用天然物の安定的な生産技術開発

1) 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築



2) 安定生産技術の開発



加速

創薬シーズ探索

ターゲットの絞り込み

化合物等の探索

前臨床

民間による臨床開発

事業原簿 I-1, 2頁

3/19

NEDOが関与する意義

本事業は健康安心イノベーションプログラム(経産省)の一環として実施。

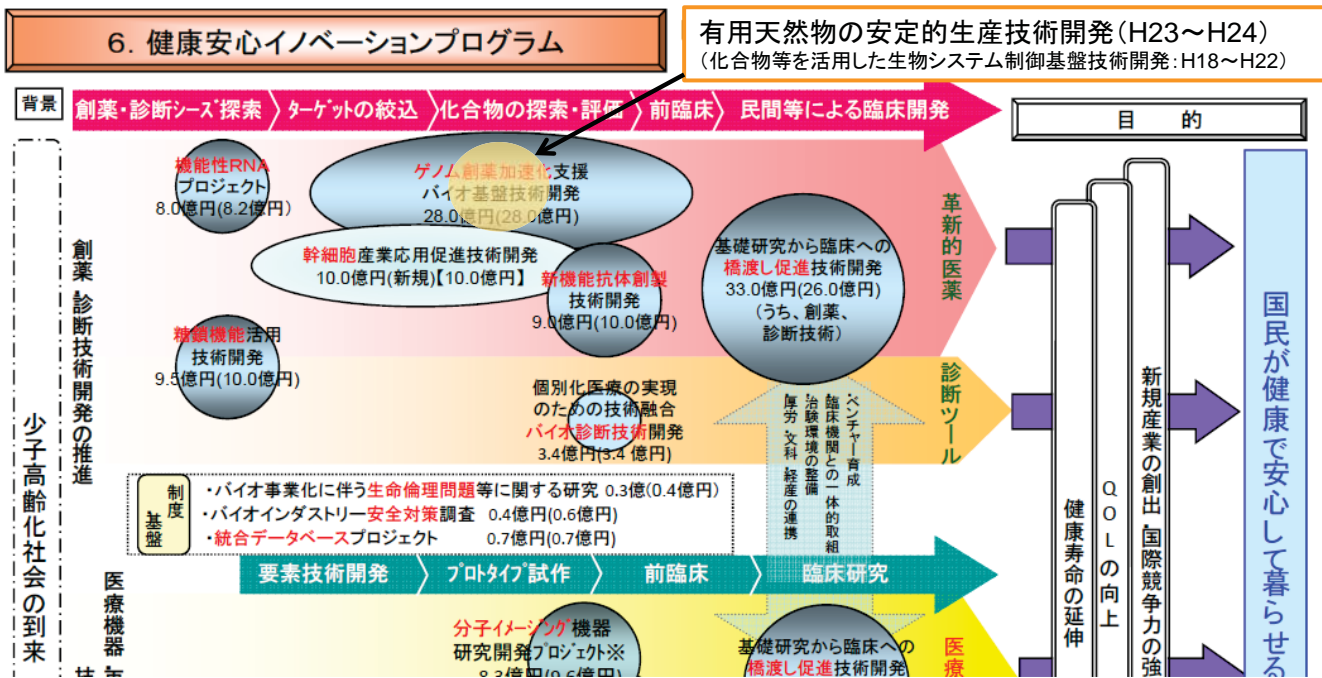
目的

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。

「有用天然物の安定的生産技術開発」

健康安心イノベーションプログラムでの位置付け



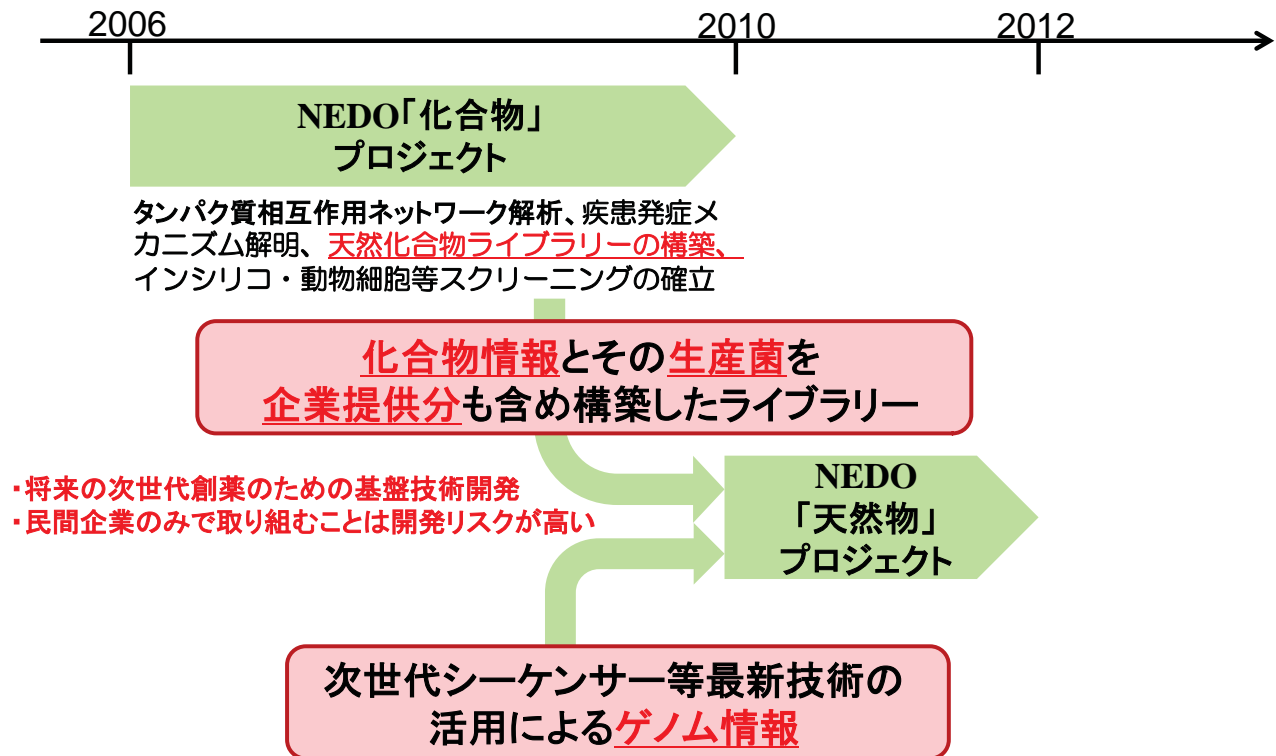
※経済産業省イノベーションプログラム(IPG)21年度より抜粋

NEDOが関与する必要性

- NEDOPJ「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」での参画企業からの提供分も含む世界に類を見ない天然化合物ライブラリーを構築
- 従来の職人芸とも言える育種による有用物質生産から、ゲノム情報をベースに生合成遺伝子資源としてのライブラリー化及び有効な活用を可能とする汎用生産系の構築は極めてチャレンジング
- 生産菌を含む3つの放線菌のゲノム解析の完了により比較ゲノム解析のアプローチが可能となったこと、次世代シーケンス技術の進展などを背景とし、安定的生産技術として成立するか見極める

民間企業単独で開発することは極めて困難であり、異なる事業体の連携推進というNEDOの保有する機能が貢献できる内容である

NEDOが関与する必要性



実施の効果(費用対効果)

天然物由来医薬品の国内売上げ(2012年)

化合物	領域	由来	売上(億円)
タクロリムス	免疫抑制薬	微生物産物	494
プラバスタチン	高脂血症用薬	微生物産物+微生物変換	258
クラリスロマイシン	抗菌薬	微生物産物+化学変換	216
ボグリボース	糖尿病治療薬	微生物産物+化学変換	193

出展: <http://nk.jiho.jp/servlet/nk/related/html/1226615503891.html>
 2012年度決算・医療用医薬品国内売上高ランキング上位100より

国内外の主な化合物ライブラリー

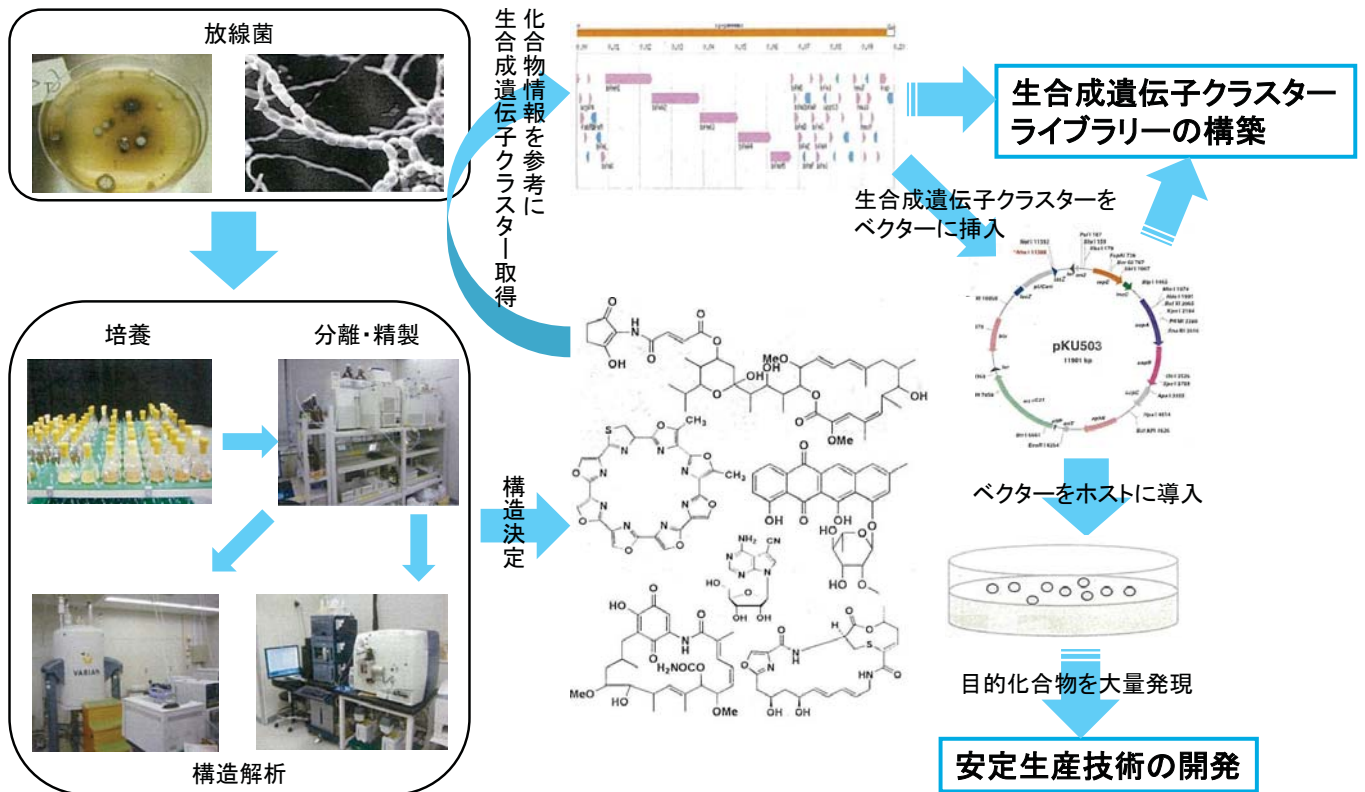
	主体	化合物数	内訳
経済産業省	次世代天然物化学技術 研究組合	約30万	天然化合物 (合成化合物は 数%程度)
文部科学省	東京大学生物機能制御 化合物ライブラリー機構	約20万	合成化合物
米国(NIH)	Molecular Libraries Initiative	約40万	合成化合物 (天然化合物は 数%程度)

世界に類を見ない天然化合物ライブラリー

研究開発目標と根拠

研究開発項目	研究開発目標	根拠
(1) 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築	放線菌由来の有用天然物の合成に必要な40個の生合成遺伝子クラスターを取得し、その生産物に対応づけたデータベースを構築する。	・対象を放線菌に絞り、短期間で集中的に開発を行い、有用天然物の安定的生産技術としての見極めを付ける目的で数値化した目標値で40個程度は開発期間・規模に鑑みて妥当
(2) 安定生産技術の開発	上記40個の生合成遺伝子クラスター全てについて、化合物生産株となる別の宿主放線菌へ導入し、目的の天然物を5 mg/Lレベルで安定的に生産する技術を開発する。	・機能保持細胞株を用いた初期のスクリーニングで用いる上で十分と想定される生産量を数値目標として設定 ・達成には大きな開発要素があるため目標として妥当

事業の概要



事業原簿 I-2頁

11/19

事業の目標

➤ 【最終目標】(平成24年度)

有用天然物の合成に必要な40個の生合成遺伝子クラスターを取得し、その生産物に対応づけたデータベースを構築する。これら40個の生合成遺伝子クラスター全てについて、化合物生産株となる別の宿主放線菌へ導入し、目的の天然物を5 mg/Lレベルで安定的に生産する技術を開発する。さらにこれら40個について、安定的な生産が可能な天然物と困難なものを体系的に整理し、生産が困難なものについてはその原因を解明し、生産の改善を図る。

事業の目標

研究開発項目	研究開発の内容	開発内容詳細
(1) 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築	(1)-1 異種発現生産の標的とする化合物の生合成遺伝子クラスターの同定	放線菌が生産する広範な種類からなる天然化合物リソースから構造及び活性がユニークな天然物由来の化合物を対象に、異種発現系に供する40個程度の化合物を選抜し、それらの生合成遺伝子クラスターの同定する。
	(1)-2 生合成遺伝子クラスターの取得	同定した生合成遺伝子クラスター情報を基に、40個程度の生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築および生産物を対応づけたデータベースを構築する。
(2) 安定生産技術の開発	(2)-1 異種発現システムを用いた生産実証による汎用性の検証	不要な内在性の二次代謝産物生合成遺伝子クラスターを欠失させ、前駆体の供給を目的産物の合成に至適化した株(SUKA株等)を、異種発現システムの基本ホストとして用い、企業での応用を見据えた共通プラットフォームとなる異種発現技術を検証確立する。
	(2)-2 異種発現システムの改良による安定生産技術の開発	生産実証により得られた結果を活用し、プロモーターやレギュレーター制御等に関わる異種発現ベクターの開発や、異種発現ホストの改良を行い生産の有無を確認する。

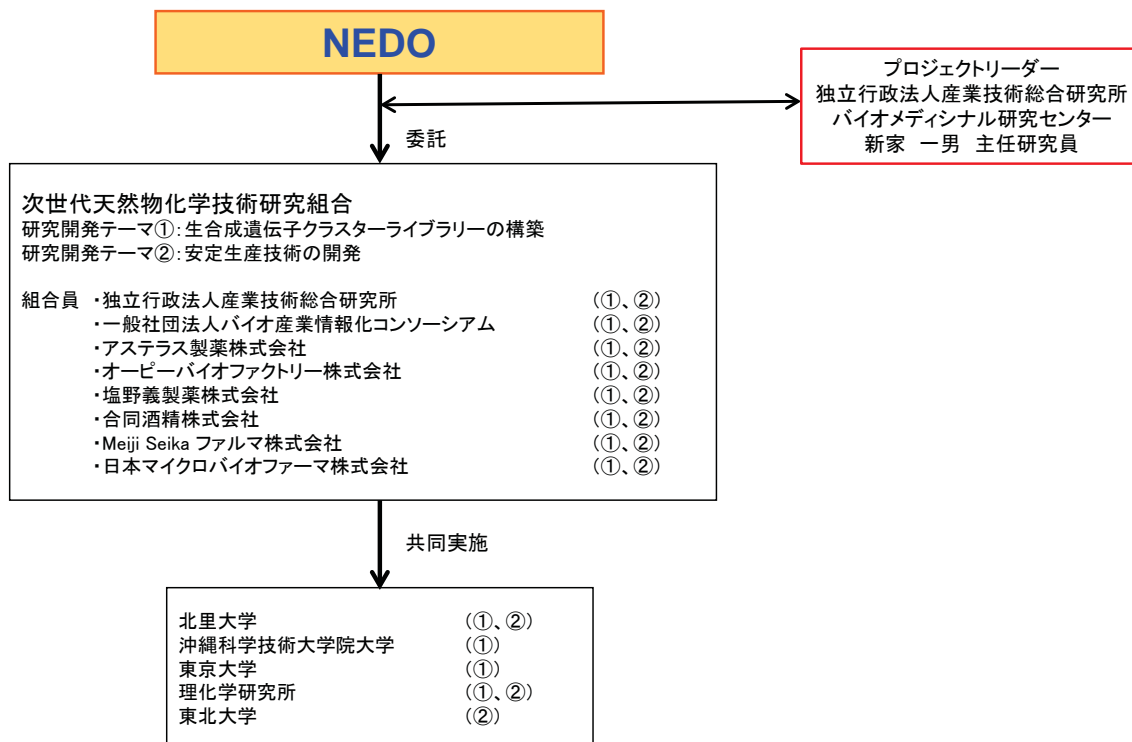
事業原簿 II-1,2頁

13/19

研究開発のスケジュールと予算

	2011	2012
研究開発予算(百万円)	289	389
(1)-1 異種発現生産の標的とする化合物の生合成遺伝子クラスターの同定	→	
(1)-2 生合成遺伝子クラスターの取得	→	
(2)-1 異種発現システムを用いた生産実証による汎用性の検証	→	
(2)-2 異種発現システムの改良による安定生産技術の開発	→	

研究開発の実施体制



研究開発推進委員会

氏名	所属	役職
仁平 卓也 (委員長)	大阪大学 生物工学国際交流センター センター長 分子微生物学研究室	教授
江口 正	東京工業大学大学院 理工学研究科 物質科学専攻	教授
上村 大輔	神奈川大学理学部化学科	教授
磯貝 隆夫	福島県立医科大学 創薬関連TR部門 ゲノム塩基配列解析分野	特任教授
中川 智	協和発酵バイオ株式会社ヘルスケア商品開発センター 学術研究企画室	マネージャー

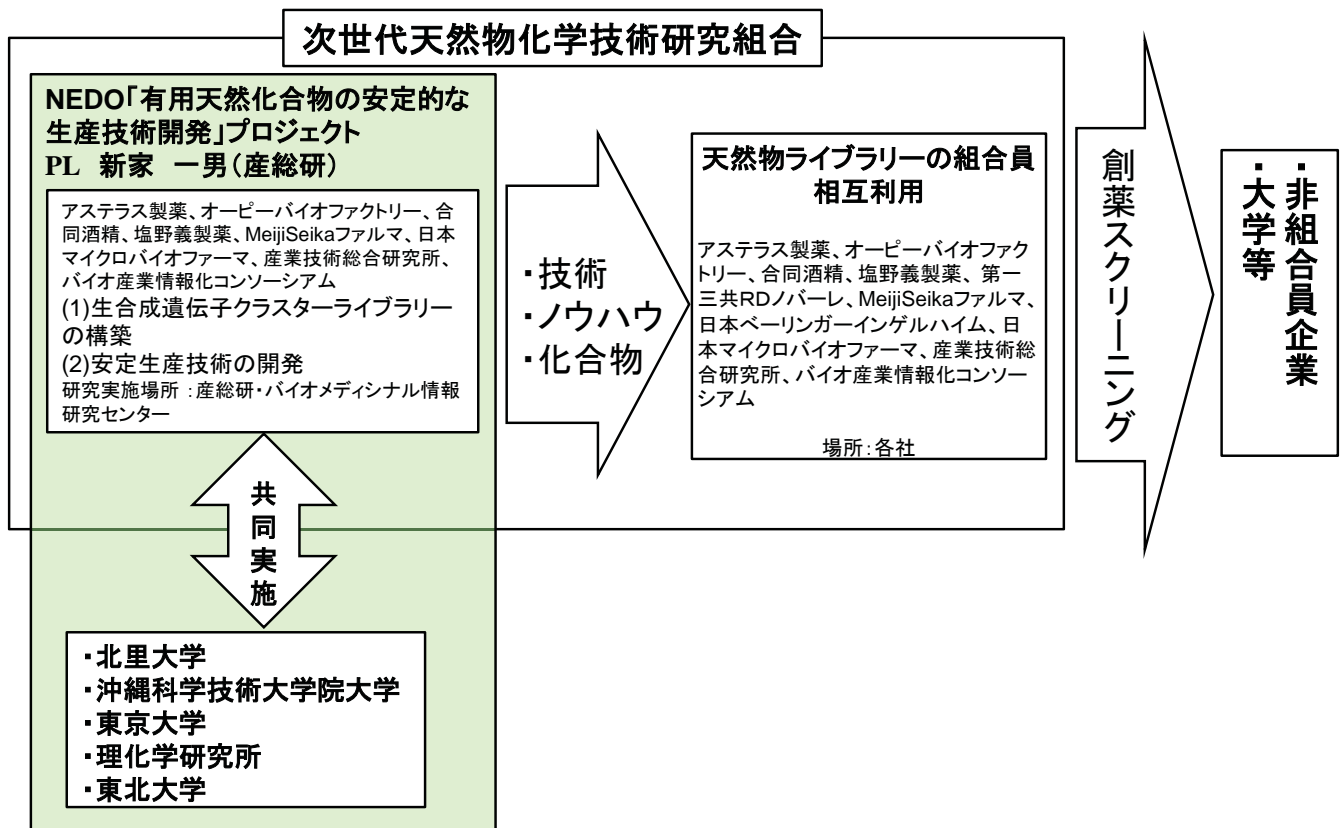
年2回委員会を開催し、以下の技術的内容の助言等により研究開発の推進を図った。

- ・研究対象化合物の選定
- ・方法の妥当性及び研究開発の進捗について

開催日
 2011年7月25日
 2012年2月7日
 2012年9月12日
 2013年2月5日

知的財産の取り扱いについて

- ▶ 「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定等に基づき、原則として、全て受託先に帰属させるものとする。
- ▶ 受託先の次世代天然物化学技術研究組合においては、知的財産権取扱規約により、組合又は組合員の研究員が他の組合員の研究員と共同で完成した知的財産権は、その持分比率に応じて当該組合員に帰属するものとする。



財源の追加について

- 平成23年度の研究成果として「標的化合物によっては元生産菌の生産培地でしか生産されない場合がある」ことを明らかとなり、「異種発現システムを用いた生産実証による汎用性の検証」をする上で、複数の培地について生産性を検討する必要が生じた
- 生産検討培地を1種類から12種類に増加
- 平成24年8月に98百万円の追加予算を配賦
- 最新の高性能質量分析装置等を2台を追加導入
- 期間内に増加分の検討培地の解析を完了