

**研究評価委員会**  
**「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」(事後評価)分科会**  
**議事録**

日 時 : 平成27年6月5日(金) 10:00~17:00

場 所 : WTC コンファレンスセンター RoomA

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長	田中 博	東京医科歯科大学 名誉教授
分科会長代理	深水 昭吉	筑波大学 生命領域学際研究センター 教授
委員	大川 滋紀	日本たばこ産業株式会社 執行役員 医薬事業部 医薬総合研究所 所長
委員	久保 充明	国立研究開発法人 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 副センター長
委員	中西 理	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 創薬支援戦略部 西日本統括部長
委員	永瀬 浩喜	千葉県がんセンター研究所 研究所長

<推進部署>

山崎 知巳	NEDO ロボット・機械システム部 統括主幹
石原 義光	NEDO ロボット・機械システム部 主幹
福井 和生	NEDO ロボット・機械システム部 主査

<実施者※メインテーブル着席者のみ>

油谷 浩幸(PL)	東京大学 先端科学技術研究センター 教授
永江 玄太	東京大学 先端科学技術研究センター 助教
川村 猛	東京大学 アイソトープ総合センター 准教授
立石 敬介	東京大学 医学部附属病院 助教
石川 俊平	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 教授
木村 宏	東京工業大学大学院 生命理工学研究科 教授
舟橋 真一	株式会社未来創薬研究所 研究統括部 研究統括部長
吉田 哲郎	協和発酵キリン株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルリサーチユニット 主任研究員
合田 哲	興和株式会社 東京創薬研究所 研究員
後藤 健吾	シスメックス株式会社 中央研究所 研究員
南 多善	エピゲノム技術研究組合 専務理事
高嶋 秀昭	エピゲノム技術研究組合 部長
眞貝 洋一	国立研究開発法人 理化学研究所 眞貝細胞記憶研究室 主任研究員

<評価事務局等>

佐藤 嘉晃	NEDO 評価部 部長
保坂 尚子	NEDO 評価部 主幹

## 議事次第

### 【公開セッション】

1. 開会、資料の確認
2. 分科会の設置について
3. 分科会の公開について
4. 評価の実施方法
5. プロジェクトの概要説明
  - 5.1 「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」
  - 5.2 「研究開発成果」及び「実用化に向けての見通し及び取り組み」
  - 5.3 質疑

### 【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明
  - 6.1 全体説明
  - 6.2 研究開発項目①「後天的ゲノム修飾解析技術開発」
    - 6.2.1 「ヒストン修飾抗体の開発と応用」
    - 6.2.2 「質量分析計によるヒストン解析技術の開発」
    - 6.2.3 質疑
  - 6.3 研究開発項目②「後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発」
    - 6.3.1 「エピゲノムに関する病理学的評価と新規ターゲット探索」
    - 6.3.2 「DNA メチル化解析の新規技術開発と臨床応用」
    - 6.3.3 質疑
  - 6.4 研究開発項目③「探索的実証研究」  
「エピゲノム関連酵素のアッセイ系の構築と阻害剤探索」
  - 6.5 実用化への取り組み
    - 6.5.1 「エピゲノム関連酵素の酵素学的解析と阻害薬探索」
    - 6.5.2 「核酸医薬標的としての腫瘍特異的非コード RNA の探索」
7. 全体を通しての質疑

### 【公開セッション】

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他
10. 閉会

## 議事内容

### 【公開セッション】

1. 開会、資料の確認
  - ・配布資料確認（評価事務局）
  - ・出席者の紹介（評価委員、推進部署、実施者、評価事務局）
2. 分科会の設置について  
研究評価委員会分科会の設置について、資料1に基づき評価事務局より説明。
3. 分科会の公開について  
評価事務局より資料2及び3に基づき説明し、議題6.「プロジェクトの詳細説明」、議題7.「全体を通しての質疑」を非公開とした。
4. 評価の実施方法  
評価の手順を評価事務局より資料4-1～4-5に基づき説明した。
5. プロジェクトの概要説明
  - 5.1 「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」
  - 5.2 「研究開発成果」及び「実用化に向けての見通し及び取り組み」  
推進部署及び実施者より資料5（プロジェクトの概要説明資料（公開））に基づき説明が行われた。
  - 5.3 質疑

【田中分科会長】 ありがとうございます。ただいまの福井主査、油谷 PL の説明に対して、ご意見、ご質問をお願いします。技術の詳細は、後ほどの議題6で議論します。ここでは、事業の位置付け・必要性、マネジメントに関するご意見をお願いします。

【大川委員】 資料5の32ページに、今までの創薬プロセスとの違いという観点から、エピゲノム情報から創薬標的分子を同定するという説明があります。この創薬標的分子は、例えばエピゲノムの状態が修飾で変わってくる。そこが投射している従来型の酵素や受容体あるいはいろいろなファクターがあると思いますが、そういうところを対象にして創薬を行うという考え方と、エピゲノムの修飾自体をモディファイケーションして、治療に役立つ、正常な状態に戻すという2つの考え方があると思います。ここで考えているのは、その両方ですか。それとも、後者ですか。

【実施者：油谷教授(PL)】 エピゲノムの情報を書き換える研究は、永瀬委員が意欲的に研究されています。我々は、エピゲノムが書き換え異常になっている原因として、何らかの影響、それはプライマリーな場合もありますが、エピゲノムを変えている修飾酵素、あるいは、脱メチル化、それを認識するタンパク質、そういうものを阻害することで細胞の制御ができると考えて、直接、修飾を変えるのではなく、異常な修飾をもたらしている分子を抑えることに取り組んでいます。

【大川委員】 わかりました。ありがとうございます。

【中西委員】 今の質問と関連して、エピゲノム創薬はオープンイノベーションの仕組みが重要になってくると思います。油谷先生は長年このプロジェクトに取り組まれています、残念ながら、アメリカが実用化に向かって進んでいるという現実があります。一部の研究には日本が先端を進んでいるものもありますが、研究のスピードはかなり違うという気がします。オープンイノベーションあるいは産学連携、そういうところで先生が推進してきたプロジェクトと、米国などのモデルはどの辺りが違い、どの辺りを改良すればよいのでしょうか。

【実施者：油谷教授 (PL)】 このプロジェクトは、得られたリード化合物をさらに磨き上げる部分を担うものではありません。ここは標的としてよい、あるいは、最初の粗々の化合物を採って、どういうコンテキストでエピゲノム修飾がおかしくなる、その部分を抑えることが重要であるという点を見つけるところまでが、先ほどの説明資料の上の部分です。

例えば、EZH2 など、明らかに癌でもミューテーションが起きている、増幅が起きているもの、ターゲットが決まっているものは、海外のベンチャー企業も含めた企業が何十億円、百億円に達する資本を投下して研究を進めています。これらに関しては、我々はとても勝負できません。

このプロジェクトは PDX モデルを含めていろいろ準備して、それが有用であることを世の中に示すことが一つのミッションと考えています。技術の開発と、それを評価する仕組みを国内でとにかく立ち上げていく。それを中心に据えて進めてきました。そうすると、1 個の分子に集中して研究を進めるのではなく、比較的幅広く、エピゲノムに関することで新しいことは何でも手がけてみるということになります。開始した当初、国内にはアクティビティがなかったこともあり、参加したアカデミアの先生方もそれぞれの分野で研究を発展させたという意味では、底辺を広げることにはできたと思います。

ただ、特定の分野あるいはカテゴリーのターゲットに関してスピードではかきません。今後、作られたアッセイ系で出てきたものをさらに評価していくことで、いくつかは新しいもの、先へ進めることのできるものがあると思います。ご指摘はごもっともですが、技術開発及び、そういうものを日本国内に根づかせるという意味で十分に貢献できたと考えています。

【中西委員】 先ほど先生が言われた BRD4 の化合物、JQ1 を最初につくったのは日本、オリジンは確か旭化成だったと思います。Cas/CRISPR も最初の仕組みを見つけたのは日本であるという話が最近出てきました。そういうものが最初に出てきても、一旦途切れてしまうという気がします。

【実施者：油谷教授 (PL)】 今日の本題とは外れますが、Cas/CRISPR はバクテリアなどの研究に携わっていたスタンフォードの女性研究者など、それまで全く関係のなかった分野の研究者が、これは面白い、使うことができると評価しました。そういう全く違う分野の人たちの交流が日本は少ないことが問題だと思います。NEDO プロジェクトの良さは、創薬側にいる、特に企業中心の研究者と、我々のような技術開発あるいは臨床検体の解析をしている研究者が、お互いのノウハウをぶつけ合うという意味で、日本の中では数少ない貴重な仕組みであったと思います。

昨今の日本国内のことに苦言を呈するわけではありませんが、必ずしも、創薬というものは順番に基礎研究から順番に進んでいくわけではありません。基礎研究で得たものをすぐに創薬に使用できないか、可能性をテストする、絶えず交互にインタラクションして、お互いのフィールドで新たに見つけたものを何か別のところに使えないかと、常にアンテナを張っている。交流する仕組みとして、こういう産学連携のプロジェクトは貴重な場を提供できた。このような場は今後も必要です。それをどのように作っていくかは、NEDO を含めたファンディング側、特に中西委員の AMED (日本医療研究開発機構) に考えてほしいと思います。

【中西委員】 ありがとうございます。

【田中分科会長】 ほかにご質問ありませんか。

【永瀬委員】 非常にすばらしい内容で感動しております。一つは、これをほかの方法論と結びつける、ほかの分野で日本が手がけているものと結びつけることを考えていますか。例えば PD-1 ができて、クラス 1 を出すものがつくれるのか。逆に、ポスト・トランスレーショナル・モディフィケーションなどと結

びつけることができるのか。もしくは、ビークルとして動くと考えれば、このタンパクも、確かに、ライターやレイサー、リーダーは皆考えますが、これを担うビークルもしくはモディフィケーションというところでの考え方はありますか。

【実施者：油谷教授 (PL)】 ポスト・トランスレーション・モディフィケーション、すなわち翻訳後の修飾は、今担当している川村先生が研究しています。ヒストンタンパクは豊富にあるので、こういう修飾を一番解析しやすかったのです。タンパク質が細胞質にあり、核まで行って、あるタンパクにつくというような制御は修飾そのものです。そういうタンパク質の動きを、今度はエピプロテオームとして研究対象にしようと木村先生と議論しています。

タンパク質の動態や、運命づけに関わる生体内のシグナルに関して、リン酸化以外の、もう少しスパンが長いシグナルであるアセチル化やメチル化、さらには未知の修飾が細胞内のタンパク質を制御しているのは間違いありません。最近、エピゲノムの修飾因子の JMJD1A がリン酸化の修飾を受けて、酵素としてではなく、タンパク質の複合体としてクロマチンの修飾を手伝っていることも、成果の一つとして出しました。

そのように、ここで磨き上げた技術はエピゲノムだけではなく、細胞の中のタンパク質の制御に今後貢献できると思います。そこは今まで手があまりついていない部分です。リン酸化以外のところは、どのタンパク質がどういうタイミングで、どのようにメチル化して、アセチル化するのか。特にアセチル化からメチル化は、いわゆる5段階ギアで、同じリジン残基に対してトリメチルからアセチル化という状態、何もない状態、1、2、3と、車のトランスミッションのような状態で制御の仕組みをつくり上げています。その部分は創薬への可能性が高いと思います。

あと、ビークル云々の質問をもう一度お願いします。

【中西委員】 例えば、小野薬品でPD-1が出ています。そちらを生かす意味でも、アンチジェンプレゼンテーションの形で提示する系をエピジェネティクスから考えるというのはどうでしょうか。

【実施者：油谷教授 (PL)】 個人的に、免疫応答のところは、ネオ・アンチジェンがどれだけできるかです。修復異常がある癌の患者はネオ・アンチジェンをランダムにたくさんつくるため、PD-1のシステムの薬が比較的よく効くという結果も最近では出始めています。まずはそこをクリアしなければいけないと思います。これは、エピゲノムというよりゲノムの研究になりますが、いずれそういうところのレギュレーションで、免疫の活性が高い・低い、あるいは、特定の方向に細胞を分化させることにエピゲノムの制御は重要です。アレルギーを含め、そこは免疫機能を担当する細胞の特定のポピュレーションの制御を含めて、エピゲノムの制御薬が活躍できるポテンシャルは相当あります。

【久保委員】 午後の部で細かく教えていただくことになるとは思いますが、今、全体像を、①技術開発、②癌、③実証研究の3つに分けて説明されました。それぞれのパートが個別に動いているのか、それとも、どのようにインタラクションさせて動かしたのか。この3つのパートをどのようにマネジメントしてきたのか教えて下さい。細かいことは午後に質問します。

【実施者：油谷教授 (PL)】 基本的に、特定の癌の検体を中心に研究しているので、特定の標的とする癌に対して、これはヒストン修飾、あるいは、クロマチンのコントロール、DNAのメチル化、それぞれの癌種で、ある程度スクリーニングを行った後で、これにはncRNAのほうが良いターゲットが採れそうということになると、ある程度、テーマがいくつか立ってきます。そうすると、それぞれに興味を持った参画企業が、それぞれのテーマをアカデミアと一緒に研究する。そこに、技術開発という横軸で、各

テーマの中で必要なものをさらにポリッシュしていく形で進めました。集中研に企業の研究者も来ているので、日々、ディスカッションが可能でした。一方、企業同士の個別のミーティングは2か月に1回ないし1か月に1回、それぞれのテーマで参画企業の担当者が小グループの個別ミーティングとして行いました。それぞれの企業の中に一応ミシン目をつけ、個別の縦掘りをしたという感じです。

【深水分科会長代理】 日本の創薬の歴史を見ると、ある分子に着目して、その分子にしか効かないターゲット化合物を研究するのがクラシカルな、しかし、重要な姿勢だったと思います。そうすることによって、日本から多くのファーストインクラスの薬が生まれてきました。ヒトに応用され、治療効果もある例えば高血圧なら血圧を下げる効果でヒトへの安全性も実証され、広く使われている薬もたくさんあります。糖尿病も含めて、精神疾患も含めてしかりです。

しかし、今回の先生方のプロジェクトでは、ヒトへの応用を加速化するという観点からいえば、せっかく良いエピゲノムのいろいろなアッセイ系またはコンビネーションによって様々なアウトプットが出てくる中で、既にファーストインクラスとしてヒトに応用されている、一般の薬として処方されている薬の中で、先生方が開発された系で、効果を再検証できないでしょうか？

先生方がつくったものが、いわゆる実証研究として社会にどのようなインパクトをもたらすのかと考える中で、新しいものを採るためだけのアッセイ系では手が出しづらい、また、良いものが採れたとしても途中で落ちることも、創薬プロセスとしてはあるかもしれません。

今まで、1点の分子にしか効かないというコンセプトでつくられてきたものが、実は違う効果もある。そうすると、違う病気の治療も可能になることもあり得ると思います。先生方の成果の社会還元への加速化という意味で、または、治療への応用という意味で、そういう考え方もあると思って聞いていたが、いかがでしょうか。

【実施者：油谷教授 (PL)】 ご指摘のとおりです。エピゲノムの制御薬の場合、エピゲノムの修飾分子、例えば Bcr-Abl はキナーゼと違い、特定の細胞にしか発現しません。エピゲノムの修飾分子は、ある程度の細胞特異性は、ncRNA などは特異性が高いので、特定の腫瘍なり、特定の Stem Cell なりをターゲットにできる可能性があると思っています。修飾酵素の場合はいろいろなところで使われているので、一番の懸念は、正常細胞にどこかで悪いことをしないかということです。特異性を高めるというところから出てきた化合物、1つの分子に対してつくられた阻害剤がどういうコンテキストで効くのか、あるいは、修飾酵素なりを運んでいく、ゲノムの上でのロケーションを決める、多くの場合は転写因子が多いと思いますが、その転写因子との複合体。そうすると、複合体との相互作用の部分を狙う薬が、次の創薬の場として必要になってきます。人間の腫瘍で、化合物としてでているものが、例えばどういう患者が、それによって一番メリットが得られるのか、患者に到達できた薬剤、あるいは、フェーズ2、フェーズ3の段階で、効果の出やすい患者をセレクションしていく。どういうエピゲノムの状態、あるいは、それがエピゲノムを修飾する分子のゲノム異常も含めて、マーカーとして考えていく必要があります。

それを患者に投与する前に評価する仕組みとして、5年前には PDX モデルが一番良いと思っていました。それぞれの患者の、PDX モデルの場合は3割くらいの成功率で、残る7割はマウスに生着しないということで、さらに vitro での評価系の確率を上げることが重要です。しかし、最近はオーガノイドの研究が進み、癌種によっては、大腸癌などであればほとんど 100%樹立できるようになりました。そうすると、どういう患者、どういうコンテキストの状況で効果があるか評価出来ます。癌でスタートしたのは in vitro の評価系が作りやすいことと、ある程度の副作用が許されるということでした。当

然、エピゲノムの状態、免疫の制御には相当のポテンシャルがあると考えています。

患者のセレクション及び他の薬とのシナジーを見つけることで特異性を高めることを考えています。

【田中分科会長】 後天的ゲノム修飾解析技術の開発が第1段階にあって、後天的ゲノム修飾と疾患を関係づける基礎技術開発、探索的実証法研究というように段階を経ています。最初の解析技術の開発はいろいろ適用されて成果をあげています。その開発技術の中のヒストン修飾の組合せ解析法を確立したことは大変重要だったと思います。これが、その後、創薬や疾患の認識などに非常に有用だと思いましたが、その展開がわかりませんでした。こういうヒストン修飾の組合せ解析法は、例えば疾患の診断や創薬にどのような形で使用できる可能性があるのでしょうか。この発表では、それをどう使うかの説明がありませんでした。ほかの基礎技術はだいぶわかりました。

【実施者：油谷教授 (PL)】 詳しい説明は午後にしますが、現在、様々な修飾酵素、ヒストンをはじめとするタンパク質を修飾する酵素の標的については *in vitro* でペプチドに修飾するか、ペプチドにある修飾を外すかを調べます。その周辺にある修飾について、全てその可能性を考えてペプチドをつくと天文学的な数字になるため、今は、特定の修飾について *vitro* のアッセイで、60個くらいあるメチル化酵素の中で、この修飾をしているであろうと仮定して研究を進めています。実際には、それが人間の体の中で、あるいはマウスの中で、その酵素の異変、あるいは、ヒトの癌で特定の酵素が増幅した状態で、どのような修飾が増えているのか、あるいは、変動しているのかを、今ようやくモニターできるようになってきました。

実際の *in vivo* でのターゲットがわかり、かつ、選択的な阻害剤が手に入ったとすれば、それを動物あるいは細胞に投与することでその修飾が変わるかどうかをモニタリングできるようになりました。すなわち、DNA絡みのクロマチンを解析する技術は相当なことができるようになったということです。このプロジェクトのリーダーとして研究を進める中で、タンパク質の修飾に重点を置き、加速財源などを利用して最新鋭のMSを導入し、技術を磨き上げ、世界のトップレベルになったと思います。これが中間評価ならば、「これからの成果を乞ご期待」と言いたいところですが、これは必ず日本に貢献できる技術だと思っています。

【田中分科会長】 そういう技術を使うと、ヒストン修飾の組み合わせも。

【実施者：油谷教授 (PL)】 結局、今まで、一つ一つの修飾を、クロマチン IP をしたり、ウェスタンブロットティングするなどして解析するしかありませんでした。それが同時に、どういうタイミングで消えていくのか、午後いくつか結果が紹介されると思います。そういうところを見ていただくと、これはこういうところに使えそうだ、薬剤の評価にも十分使えそうだと感じていただけたと思います。

【田中分科会長】 わかりました。ほかにございませんか。

それでは、推進部・実施者のプレゼンテーションに関する討議を終わります。

## 【非公開セッション】

### 6. プロジェクトの詳細説明

#### 6.1 全体説明

#### 6.2 研究開発項目①「後天的ゲノム修飾解析技術開発」

##### 6.2.1 「ヒストン修飾抗体の開発と応用」

##### 6.2.2 「質量分析計によるヒストン解析技術の開発」

### 6.2.3 質疑

## 6.3 研究開発項目②「後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発」

### 6.3.1 「エピゲノムに関する病理学的評価と新規ターゲット探索」

### 6.3.2 「DNA メチル化解析の新規技術開発と臨床応用」

### 6.3.3 質疑

## 6.4 研究開発項目③「探索的実証研究」

「エピゲノム関連酵素のアッセイ系の構築と阻害剤探索」

## 6.5 実用化への取り組み

### 6.5.1 「エピゲノム関連酵素の酵素学的解析と阻害薬探索」

### 6.5.2 「核酸医薬標的としての腫瘍特異的非コード RNA の探索」

## 7. 全体を通しての質疑

省略

## 【公開セッション】

### 8. まとめ・講評

【田中分科会長】 審議が終了しましたので、各委員の皆様から講評をいただきたいと思います。

永瀬委員から始めて、最後に私という順序で回っていきたいと思います。

それでは、永瀬委員からお願いします。

【永瀬委員】 多額の予算を使って大きなプロジェクトを動かし、すばらしい成果が出ている。世界のトップに近いところまで進んでいると感じています。

これからこれをどうしていくかが一番大切です。NEDO のファンディングがなくなりますが、これからは研究を続けてほしい。今までゲノムでは日本は負けてきたのですが、エピジェネティクスの分野は比較的まだ日本が進んでいる分野だと思いますので、何とかここを砦として守り、次のステップに進む形になればと心から思っています。

これからアウトプットが求められてきます。企業からの発表等もありましたが、もう少し先に進まないといけません。薬になると難しい部分が出てきます。少しおこがましいですが、安全性にしろ、実際のプレクリニカルまで、きちんとした結果を出すところまで進んでほしいと期待しています。

【実施者：油谷教授 (PL)】 企業がやればいいんです。国がお金を出す問題ではありません。これは公開でしたか。

【中西委員】 たぶん、油谷先生はわざとされたと思います。

どうもありがとうございました。評価する立場を離れて、聞いていて面白かったです。私は中間評価にも出席させていただきました。あの時に、ヒストンの修飾の分野は、委員として推進すべきであると助言した結果、研究資金が増額され、その結果として研究が進んだことが本日実感できて、助言してよかったと思いました。

本日の発表の大半はトランスレーションの部分でした。今後、実用化に向けてのトランスレーションについて、冒頭に、遅れていると少し失礼なことを言ってしまいましたが、実用化といっても、臨床試験は1、2、3、4まであるので時間がかかります。また、いつもトップランナーが勝つとは限りません。若干遅れていても、実用化までの道のりは長いので、差別化を考えながら進めてほしいと思います。



企業も参加していますが、化合物ができれば薬になると考えるのは甘い時代に突入しています。ぜひ、油谷先生のグループと連携して、バイオロジーの研究を進めてほしいと思います。そうしないと最後までたどり着けない、創薬はそういう業界になってきましたので、ぜひよろしくお願いします。

**【久保委員】** すばらしい発表をたくさん聞かせていただき、ありがとうございました。私も中西委員と同じで、中間評価で追加予算を獲得し、質量分析器が入り、研究が進んだことは、大変うれしい報告でした。

それ以外にもいろいろな技術がこのプロジェクトで開発され、それらを企業で応用する際に、今回、集中研という面白いシステムが動いている。油谷先生は何もしていないと言われましたが、おそらくかなりのマネジメントを行い、それがうまくいったことで、学から企業に直接、テクノロジーやデータ、アイデアも含めて導出されていった、非常によいシステムであったと思います。

このプロジェクトはここで終わりですが、まだ薬ができていなくても、診断法が医療で使われているわけでもありません。せっかくできた絆ですので、これからも集中研を使って企業と研究を続けて、日本の医療に貢献してほしいと思います。

**【大川委員】** 今日はありがとうございました。技術的には他の委員のコメントにもあったように、世界をリードする技術を開発されており、その技術が使われていくようになればよいと思います。

参画企業の方々は、特に癌の領域でこれから創薬に向けてさらに研究を続けていくことになると思います。私たちの立場からいうと、そこを越えて、これからの疾患の治療薬を考えていく時に、対症療法的なものや、いわゆるローハンギングフルーツと言われるものはなかなか難しくなってきたので、やはり薬としての価値を求めていかなければいけない。そうすると、生活習慣病であっても、キュアに向けて動くなど、もっと早くから診断して早く治療していくことが必要です。特に、高齢化の中でエピゲノムの変化がいろいろな疾患に関連していることは、かなりエビデンスがたまってきています。そのあたりについて、私どもは、何とか薬ができないかと考えていますが、選択的に必要な部分だけに手を加えることはまだ難しいと思います。しかし、その糸口が皆さんの考えの中にはたぶんあると思います。

今後に向けての提言として、コメントに書こうと思いますが、日本はブルドーザー的なことは得意かもしれませんが、先を見た研究ができると思います。将来ビジョンというか、すぐにできること、次にできること、将来進めていかなければいけないことについて、ある程度、イメージを共有して推進していけばよいものができると思います。また、今後いろいろと教えてほしいと思います。

**【深水分科会長代理】** 本プロジェクトは、エピゲノム創薬が一つのポイントになっています。高感度エピゲノムの技術開発、それらを使ったエピゲノム制御の創薬を行う、そして、妥当性を実証していくという大きな観点があつたと思います。最初の2つは、油谷先生が、抗体その他いろいろな材料が世界標準として使われていると言われたように、レベルの高い成果があがったと感じています。世界標準というのは普通という意味ではありません。ハイクオリティなものでなければ世界の人々は使ってくれません。そうした意味では、ハイクオリティ、トップクオリティのものを創出したと感じました。

一方、今後採れた薬剤、いろいろな候補物質が臨床分野に近づいていくかという妥当性の実証について、このプロジェクトがスタートラインを提供したと理解していますので、今後も発展をお祈りします。

プロテオームについても、いろいろな組み合わせのヒストン修飾があることがわかってきたことは大変重要なことだと思います。新しいプロテオームの研究領域も開拓していると感じました。

**【田中分科会長】** 私は、中間評価でも分科会の会長を務めました。その際の提言などがNEDOに採択され、前回に比べて研究が飛躍的に進展したという説明を今日聞いて、短期間に中間評価段階からここまでよ

くぞ飛躍したものだと感じています。

評価委員の先生方も話されたように、解析技術の発展に関しては申し分ないと思います。

ただ、5年は少し短かったようです。この5年間で、今日話があったプロテオーム、ヒストンテイルの修飾パターンに関する組み合わせに関して、修飾等の比較などいろいろなことを可能にするプラットフォームができた。また、疾病が始まる前に、エピゲノムやマーカーを使って事前に検出することが可能になったという印象を受けました。

今後は、もちろんエピゲノムは重要ですが、そのほかのゲノムやプロテオーム、代謝関係との関係にも分析を広げて、より総合的な立場から、エピゲノムをもう一度捉え直すのがよいと思いますし、既にそういうことに着手していると思います。プロジェクトとしての研究はこれで終わりましたが、油谷先生をはじめとするチームの方々は、この研究を推進していき、発展させてほしいと思います。

最後に少しお話がありました、この研究成果をどういう形でデータベースにするかについても考慮してもらい、これだけの成果をいろいろな意味で、ほかの人も使えるようにする環境ができれば、本当に素晴らしいことだと思います。今日はどうもありがとうございました。

最後に、統括主幹、PLから何か一言お願いします。

**【NEDO：山崎統括主幹】** 山崎です。私は3月までバイオ・医療部長を務めていました。今回、終了プロジェクトの評価を、責任をもって見るということで、承継部であるロボ部の統括主幹の立場で参加しています。

田中分科会長にまとめいただいたとおりです。中間評価以降、成果が飛躍的に出たことが1つ。2つ目は、基盤技術はできたけれども、まだこれから行うことがさらにあるということ。3つ目は、企業の実用化、製品化に向けた努力を期待したい。こういうことだと思います。

1つ目の、中間評価以降については、NEDOに出向していた菅原が熱心に活動してくれました。彼が、中間評価で指摘された、今後加速すべしというコメントを体現してくれました。性能のよい次世代シーケンサーや質量分析器など、私も彼に言われるとおり、よしやろうと言って、導入してきました。その結果、油谷先生が最初に紹介されたように、当初の300検体の目標に対して、その8倍の2,500検体という大変な数の検体の解析ができました。マーカーや創薬標的についても、当初の目標を大きく上回る54個が見つかり、飛躍的な成果を得たと思います。私どもも、油谷先生のプロジェクトは高く評価しており、2月のNEDOフォーラムで、いっしょにこのプロジェクトの成果を紹介しました。

今後について、油谷先生が言われたように、5年では短いということは、確かにそうだと思います。我々もちょうど節目の時期にあり、NEDOで継続して支援できないことは心苦しいのですが、AMEDにつなぐことが可能です。本日は政策当局である経産省もオブザーバーとして出席していますので、本日の話を聞いて、何か考えていただけるのではと期待しています。

いずれにしても、油谷先生は、本日の発表でははっきり言われませんでした、方針をきちんと示していたと思います。研究にも広がりが出てきています。リーダーシップも大変なものがあったと思います。多くの研究者の方々が油谷先生を慕ってついてきているという印象を、少なくとも私は持っていました。プロジェクトを担当していた菅原も、安心して、ただ一生懸命にサポートしていればよかったということだったと思います。

中間評価の時もそうでしたが、本日、分科会長をはじめ委員の皆様には、本当に貴重なコメントをいただき、また、熱心にご審議いただき、ありがとうございました。

【実施者：油谷教授（PL）】 まずは5年間、このプロジェクトをご支援いただき、今ご挨拶いただいた山崎部長（現統括主幹）以下NEDOの皆様には本当にありがとうございました。また、このプロジェクトの事務局としてエピゲノムの研究組合を設立して、4社及びがん研も含めた国立機関以外はエピゲノム研究組合に参加していただきました。エピゲノム組合はどういう組織かといいますと、その間で知財はある程度自由に交換できます。一つ一つの案件で、会社が違くと、毎回法務部が出てきて、何か物の一つ渡すだけでも3か月かかるというのが常ですが、こういう集中研という仕組みを設けたことにより、さらにNEDOが加速財源を付けて頂いたおかげで、最新鋭の機器の調達も円滑にできました。それだけでも研究が半年加速できました。

こういう仕組みが日本の産学連携プログラムの中で動くことが必要だと思います。また、多くの企業の研究員の方々にフルタイムで集中研に参画してもらった。私が言うのもおこがましいのですが、企業の研究員の方々にとっても、企業である程度の実績を積んだ後で、全く別のフィールドに触れるチャンスは、こういう環境がないと難しい。企業の中にいるだけでは、研究の幅も広がりません。また、アカデミアも、企業の見方を学ぶことで自分たちの研究の出口がよりシャープになる。お互いにとっても勉強になるプロジェクトだったと感じています。

ファンディングエージェンシーの方々、田中分科会長、深水分科会長代理、久保委員、中西委員には、中間評価のころから温かい激励の言葉と建設的なコメントをいただきました。何とか無事にプロジェクトを終了できたことは、本当にありがたいと思っています。また、今日ご発表いただいた企業の方々、その分担研究者の先生方には、5年間一緒にがんばっていただきました。プロジェクトは終わりますが、研究は続きますので、今後ともご支援をよろしくお願いいたします。

本日は本当にありがとうございました。

【田中分科会長】 議題8は以上で終わります。

9. 今後の予定、その他

10. 閉会

## 配布資料

資料 1	研究評価委員会分科会の設置について
資料 2	研究評価委員会分科会の公開について
資料 3	研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘と非公開資料の取り扱いについて
資料 4-1	NEDO における研究評価について
資料 4-2	評価項目・評価基準
資料 4-3	評点法の実施について
資料 4-4	評価コメント及び評点票
資料 4-5	評価報告書の構成について
資料 5	5. プロジェクトの概要説明資料（公開） 5.1 「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」 5.2 「研究開発成果」及び「実用化・事業化に向けての見通し及び取り組み」
資料 6-1	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.1 全体説明
資料 6-2-1	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.2 研究開発項目①「後天的ゲノム修飾解析技術開発」 6.2.1 「ヒストン修飾抗体の開発と応用」
資料 6-2-2	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.2 研究開発項目①「後天的ゲノム修飾解析技術開発」 6.2.2 「質量分析計によるヒストン解析技術の開発」
資料 6-3-1	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.3 研究開発項目②「後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発」 6.3.1 「エピゲノムに関する病理学的評価と新規ターゲット探索」
資料 6-3-2	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.3 研究開発項目②「後天的ゲノム修飾と疾患とを関連づける基盤技術開発」 6.3.2 「DNA メチル化解析の新規技術開発と臨床応用」
資料 6-4	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.4 研究開発項目③「探索的実証研究」 「エピゲノム関連酵素のアッセイ系の構築と阻害剤探索」
資料 6-5-1	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.5 実用化への取り組み 6.5.1 「エピゲノム関連酵素の酵素学的解析と阻害剤探索」
資料 6-5-2	6. プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.5 実用化への取り組み 6.5.1 「核酸医薬標的としての腫瘍特異的非コード RNA の探索」
資料 7	事業原簿（公開）
資料 8	今後の予定
参考資料 1	NEDO 技術委員・技術委員会等規程

參考資料 2 技術評估實施規程

以上