

ライフサイエンスに関する 研究開発課題の中間評価結果③

令和2年6月

科学技術・学術審議会

研究計画・評価分科会

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業の概要

1. 課題実施期間及び評価時期

平成29年度～ 令和3年度

中間評価: 令和元年度、事後評価: 令和3年度を予定

2. 研究開発概要・目的

我が国の優れた基礎研究の成果を医薬品としての実用化につなげるため、創薬等のライフサイエンス研究に資する高度な技術や施設等を共用する先端研究基盤を整備・強化して、大学・研究機関等による創薬標的探索研究や、作用機序解明に向けた機能解析研究等を支援する。

3. 研究開発の必要性等

本事業は、必要性、有効性、効率性が後述のとおり認められるため、引き続き継続することが妥当である。

4. 予算（執行額）の変遷

年度	H29(初年度)	H30	R1	R2	R3	総額
予算額	2,900 百万	2,950 百万	2,924 百万	3,694 百万 (見込額)	—	
調整費	2,775 百万	—	—	1,650 百万 (見込額)	—	—
合計	5,675 百万	2,950 百万	2,924 百万	5,344 百万 (見込額)	—	—

5. 課題実施機関・体制

別紙参照

6. その他

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業

概要

我が国の優れた基礎研究の成果を医薬品等としての実用化につなげるため、創薬等のライフサイエンス研究に資する高度な技術や施設等を共用する先端研究基盤を整備・強化して、大学・研究機関等による創薬標的探索研究や作用機序解明に向けた機能解析研究等を支援する。

創薬支援ネットワーク、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業等のAMED事業、製薬企業やベンチャー等との連携協力

構造解析ユニット

タンパク質構造解析手法による創薬標的候補分子の機能解析や高度な構造生命科学研究の支援等

タンパク質構造解析



- ・世界最高水準の放射光施設
- ・最新型クライオ電子顕微鏡等を活用

タンパク質試料生産



- ・膜タンパク等高難度タンパク質試料の生産（発現、精製、結晶化及び性状評価など）

技術基盤の活用 創薬標的候補の探索

ヘッドクォーター 〔PS/PO〕

ユニット型連携や先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業等との連携を促進

ケミカルシース・リード探索ユニット

化合物ライブラリー提供、ハイスループットスクリーニング、有機合成までの一貫した創薬シース探索支援等

化合物ライブラリー

大規模な化合物ライブラリーを整備し外部研究者等に提供



スクリーニング（HTS）

ハイスループットスクリーニング（HTS）を支援



有機合成

化合物の構造最適化や新規骨格を持つ化合物合成を支援



バイオリジカルシース探索ユニット

構造解析等で見出された創薬標的候補の臨床予見性評価やHTSヒット化合物の活性評価の支援等



疾患モデル動物やヒト疾患組織等に対するオミクス解析などの支援

- ・ゲノム解析
- ・非臨床評価（探索的ADMET）

プラットフォーム 機能最適化ユニット

情報の統合・分析等による創薬等研究戦略の支援等



- ・データベース構築・公開解析ツール活用支援等

インシリコユニット

生物試料分析（Wet）とインフォマティクス（Dry）の融合研究による創薬標的候補の機能推定や化合物ドッキングシミュレーションの支援等



構造インフォマティクス技術によるタンパク質立体構造や生体分子や化合物との相互作用の推定等

幅広いライフサイエンス研究者による基礎研究

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（課題一覧）

運営会議

プログラムオフィサー
大阪大学 先進的学際研究機構
創薬サイエンス部門 副部門長/
大学院薬学研究所
教授
井上 豪



プログラムオフィサー
SBIファーマ株式会社
取締役執行役員専務
医薬開発本部長
中島 元夫



プログラムオフィサー
中村ファーマ株式会社
生物医学総合研究所
創薬化学研究所
上席研究員
上村 みどり



プログラムオフィサー（総括）
医薬基盤・健康・栄養研究所
医薬基盤研究所長/
創薬サイエンスセンター長
近藤 裕郷



プログラムオフィサー
理化学研究所
生命医科学研究所
創薬センター長
免疫学官形成研究チーム
チームリーダー
古関 明彦



プログラムオフィサー
神戸大学
大学院システム情報学研究所
教授
田中 成典



外部有識者

事務局

AMED創薬創製科 部長
山田 功典
創薬創製科 課長
中村 春木

プログラムオフィサー
創薬サイエンス研究機構
国立遺伝学研究所
特任教授
中村 春木



構造解析ユニット （構造解析領域）

- 理化学研究所 山本 雅貴**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 高エネルギー加速器研究機構 千田 俊哉**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 大阪大学 中川 敦史**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 横浜市立大学 木寺 昭記**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 吉川 雅英**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 理化学技術大学院大学 Bruno Humbel**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 大阪大学 難波 啓一**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 三重大学 谷 一寿**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）

構造解析ユニット （タンパク質生産領域）

- 名古屋大学 大嶋 寛典**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 大阪大学 高木 淳一**
Structure-based protein designを駆使した創薬構造解析の支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 胡桃坂 仁志**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 愛媛大学 澤崎 達也**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 横浜市立大学 木寺 昭記**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 加藤 幸成**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 京都大学 岩田 想**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 小川 治夫**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 理化学研究所 白水 美香子**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 高エネルギー加速器研究機構 加藤 龍一**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）

ケミカルシース・リード探索ユニット （ライブラリースクリーニング領域）

- 大阪大学 辻川 和文**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 小島 宏建**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 長崎大学 武田 弘資**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 菅 裕明**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 九州大学 大戸 茂弘**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 京都大学 森原 正敏**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 前仲 勝実**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 津本 浩平**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東北大学 山本 雅之**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 北里大学 岩月 正人**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 大阪府立大学 藤井 郁雄**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）

ケミカルシース・リード探索ユニット （構造展開領域）

- 大阪大学 春田 純一**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 宮地 弘幸**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 慶應義塾大学 増野 匠彦**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京薬科歯科大学 細谷 孝亮**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 名古屋大学 横島 聡**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東北大学 山口 雅彦**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 京都大学 杉山 弘**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）

バイオリソシース探索ユニット

- 理化学研究所 カルシノゲン**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 九州大学 伊藤 隆司**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 早稲田大学 竹山 春子**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 白髭 克彦**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- かすみがら研究所 中山 学**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 群馬大学 畑田 出穂**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 茨城県立中央研究所 末永 洋志**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 内藤 篤彦**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 大阪大学 中川 晋作**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 鳥取大学 香月 康宏**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）

インシリコユニット

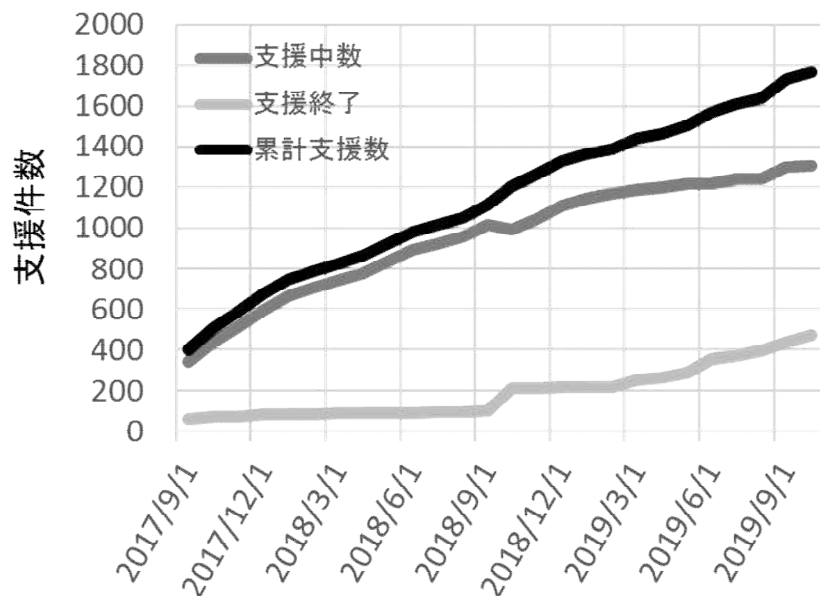
- 電子科学技術研究開発機構 河野 秀俊**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 寺田 透**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 大阪大学 Daron Standley**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 横浜市立大学 池口 満徳**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 産業技術総合研究所 富井 健太郎**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 奈良先端科学技術大学院大学 金谷 重彦**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京工業大学 関崎 政和**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 理化学研究所 本間 光貴**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 産業技術総合研究所 広川 貴次**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）

プラットフォーム機能最適化ユニット

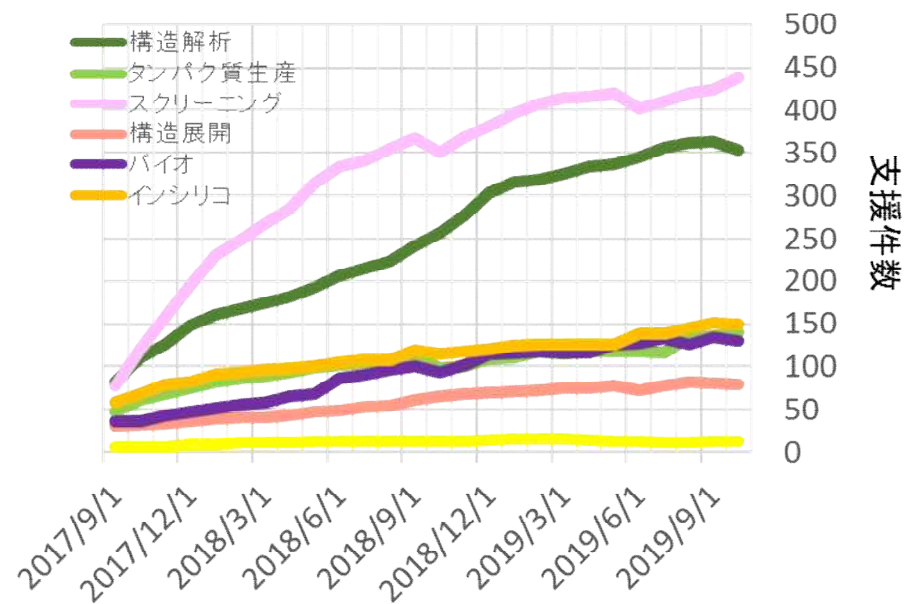
- 早稲田大学 由良 敬**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 大阪大学 栗栖 源嗣**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東北大学 木下 真吾**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 東京大学 田之倉 優**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）
- 長崎バイオ科学 白井 剛**
創薬等ライフサイエンス研究のための創薬構造解析プラットフォームによる支援（高次元化・AI活用）による創薬構造解析の支援（高次元化）

支援件数とその内訳（参考：令和元年9月3日時点）

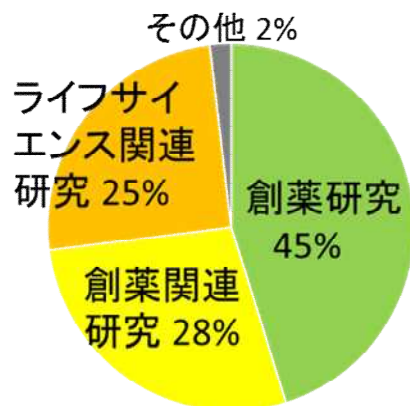
支援件数の推移(全体)



支援件数の推移(ユニット別)



支援の内訳



解析日 2019年9月3日

ユニット/領域	創薬研究	創薬関連研究	ライフサイエンス関連研究	その他	合計
構造解析領域	41	151	188	26	406
タンパク質生産領域	38	114	70	4	226
ライブラリー・スクリーニング領域	560	0	28	0	588
構造展開領域	83	7	13	2	105
バイオリジカルシーズ探索ユニット	18	98	83	0	199
インシリコユニット	31	96	44	0	171
プラットフォーム機能最適化ユニット	2	10	4	0	16
合計	773	476	430	32	1711

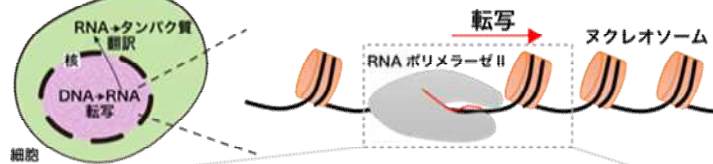
創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 成果例

構造解析ユニット

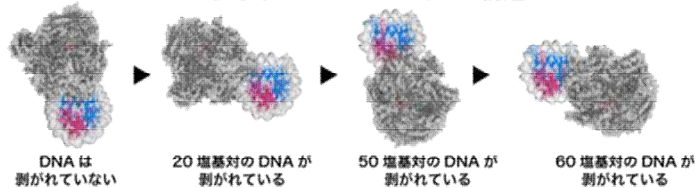
クライオ電子顕微鏡を用いた生命現象・機構の解明 東京大学と理化学研究所の研究グループの協働

- ゲノムDNA配列以外の遺伝情報“エピジェネティクス”が細胞の運命を決定する。
- エピジェネティクスの本体は多様なクロマチン構造による“エピゲノム”である。
- エピゲノムの破綻はがん・精神疾患・感染症・メタボリックシンドロームなどの疾患につながる。
- 遺伝子の読み取り装置であるRNAポリメラーゼIIが、ヒストンタンパク質によって折りたたまれた染色体構造中のDNAを読み取る姿(構造)を、クライオ電子顕微鏡を用いて解明。

ゲノムDNAからRNA、タンパク質が生産されることで生命が維持される
ゲノムDNAはクロマチンを形成しており、RNAポリメラーゼIIがクロマチンのDNAを転写しRNAを合成する



RNAポリメラーゼIIがヌクレオソームDNAを転写中のスナップショット構造

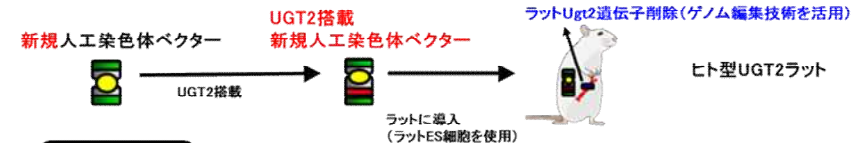


RNAポリメラーゼIIがヌクレオソームDNAを剥がしながら読み取る機構を解明

- 染色体におけるDNA折りたたみの不具合と疾病との関連を明らかにするため、多種多様なエピゲノム情報を有するヒストンやクロマチンの高次構造と機能の解明を進める。

バイオリジカルシーズ探索ユニット

人工染色体技術を利用したヒト遺伝子導入ラットの作出 鳥取大学の研究グループ

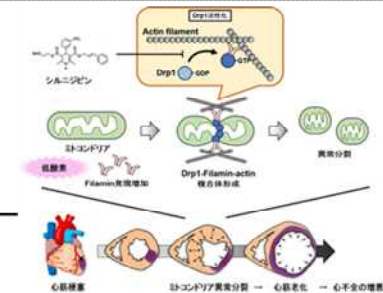


概要

- 薬を設計するうえで、ヒトにおける薬物動態・安全性の予測性向上は喫緊の課題。(臨床試験Phase2のドロップ率は70%を超える状況。)
- 従来の遺伝子導入技術では導入できなかった、重要な薬物代謝酵素であるヒトCYP3AクラスターならびにヒトUGT2クラスターの遺伝子のラットへの導入に世界で初めて成功した。
- 本技術の活用・発展によって、薬物動態・安全性・薬効予測性の向上が期待される。

ケミカルシーズ・リード探索ユニット

ミトコンドリアの過剰な分裂が 心筋細胞の早期老化を誘導する 九州大学の研究グループ



概要

- 日本人の死因順位の第二位が心疾患。
- 慢性心不全に至る前に対処することが求められている状況。
- ミトコンドリアの過剰な分裂が慢性心不全の原因の一つである心筋細胞の早期老化を誘導する原因となることを、さらに、ミトコンドリアが過剰分裂するメカニズム(標的分子)を解明。
- 国が安全性を保証する既承認薬の中からミトコンドリア過剰分裂を抑制する薬(シルニジピン)を同定。

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 高度化研究が支援の向上につながった例

ケミカルシーズ・リード探索ユニット

長崎県内各地から収集した海洋微生物抽出物を
ライブラリー化 ~ライブラリー提供支援~
【ネットワーク課題(代表者:東京大学 小島宏建)】
長崎大学の研究グループ

概要

- 長崎大学では過去二回にわたって大規模な海洋微生物を実施。
- その保存株を順次培養して抽出物を調製。独自のライブラリーを構築(高度化)、更に新たな試料の収集も進めている。
- これまでに677種の抽出物を調製し、「支援」に活用。

	旧保存株	新規保存株	抽出物
長崎大学サンプル	18,524	499	473
対馬サンプル		144	144
伊王島サンプル		13	0
アワビ腸内細菌		20	20
その他		40	40
	18,524	716	677

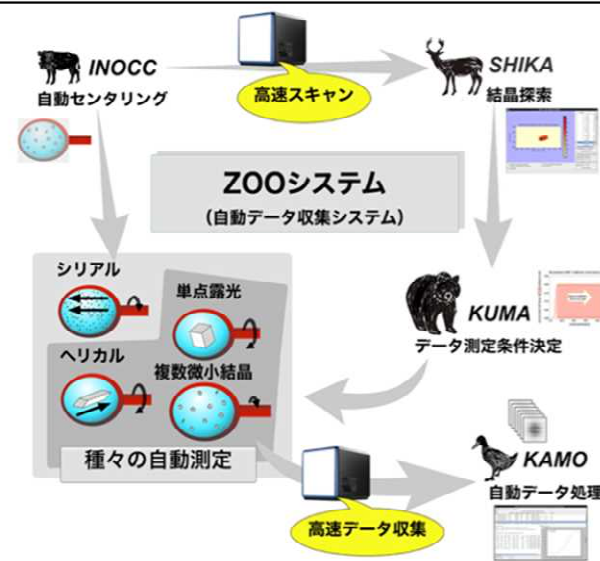


構造解析ユニット

測定完全自動化を目指す自動データ収集システム
(ZOOシステム)構築
【ネットワーク課題(代表者:理化学研究所 山本 雅貴)】
理化学研究所(播磨)の研究グループ

概要

- SPring-8構造生物学共用ビームラインではデータ収集時の放射線損傷の見積りや微小結晶の位置調整を簡便化、高効率にデータ収集が可能な自動データ収集システムZOOを構築。
- 来所することなくスクリーニングやデータ収集が可能。
- ZOOの高度化を進め、測定の効率化を図る。
- 将来的には完全自動化を目指す。



クライオ電顕ネットワークについて

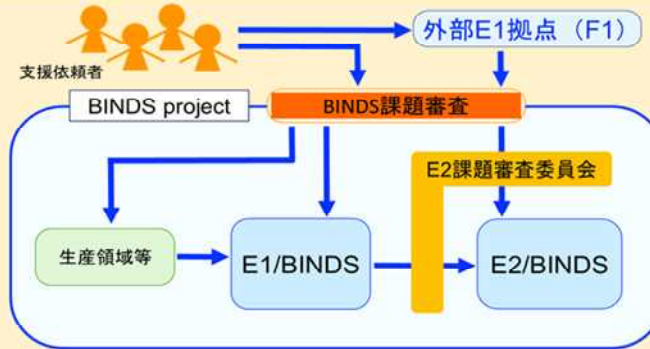
- BINDS 研究者が中心となり、クライオ電顕を活用したライフサイエンス研究を一層促進するため、共用体制としてネットワークを構築（2018年6月より本格稼働）。
- 全国各地から、未だわが国では数少ない高性能クライオ電顕へのアクセスを容易にするとともに、講習会等を開催し、人材育成にも積極的に取り組んでいる。

ネットワークイメージ

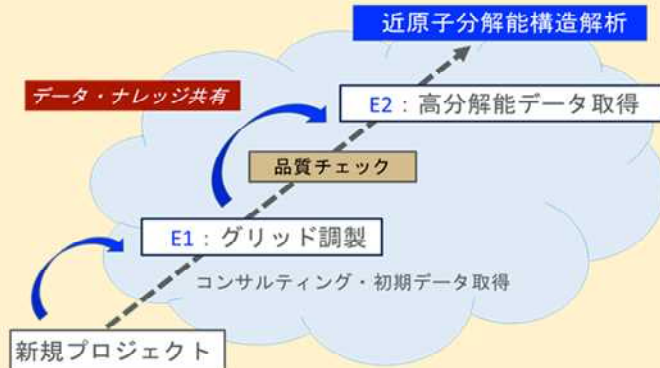


E1・E2の連携による課題審査の流れ

BINDSの支援申請システムを活用し、E1・E2施設が連携してE2課題のスクリーニングシステムを構築。



E1・E2の役割



ネットワークにおけるクライオ電顕の整備状況等 (2019.07.01. 現在)

		BINDS等による措置		左記以外	
BINDS 採択課題	【E2】	300 keV	2台 (東大、阪大*)	4台 (東大、阪大x2、OIST)	
	【E1】	200 keV 以下	4台 (東大、阪大、OIST、KEK)	7台 (東大、筑波大、名大**、阪大x2、OIST、理研)	
BINDS外 【F1】		300 keV	—	4台 (名大、阪大、兵庫県立大、九大)	
		200 keV 以下	—	15台 (山梨大、生理学研、京大、大阪市立大、兵庫県立大、理研、神戸大、九大、九工大)	

*1. 前事業 (PDIS) により措置したもの。*2. 300 keVだが、スクリーニング支援に使用。

日本のクライオ電子顕微鏡による近年の成果

BINDS 構造解析ユニットによる
技術開発と新規複合体構造の解析

7月、東大(吉川研)



1.62 Å

(FEI Titan Krios)

2月、阪大(難波研)



1.55 Å

(JEOL CRYO ARM)

世界最高解像度を
続々と更新

(より詳細な構造が判明)

1.53 Å

(JEOL CRYO ARM)

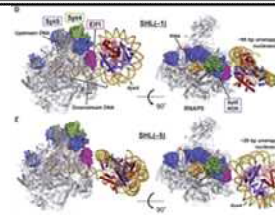


EMDB-9865

2019

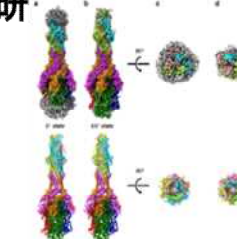
2018

2月、東大(胡桃坂研)



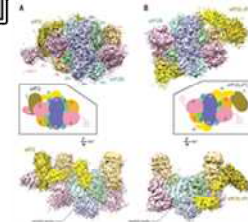
Ehara et al., *Science*, 744-747, 2019.

4月、阪大(蛋白質研)



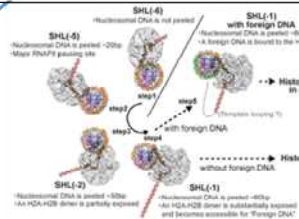
Tsutsumi et al., *Nat. Commun.* 1520, 2019.

5月、理研



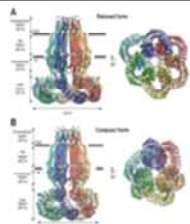
Kashiwagi et al., *Science*, 495-499, 2019.

10月、東大(胡桃坂研)



Kujirai et al., *Science*, 595-598, 2018.

9月、東大(濡木研)



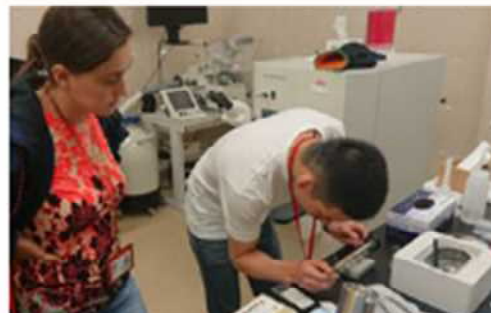
Kasuya et al., *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 797-804, 2018.

ハイインパクトジャーナルへ次々掲載

新規技術・異分野融合技術に対する人材育成の実施（例）

滞在型支援研修プログラム

- 若手研究者（博士課程学生、ポスドク）を比較的長期間BINDS事業者の元に派遣し、それぞれ課題を持ち込んで研修を行う仕組み（終了後は研究支援に発展できる）
- 2019年度には、OIST（構造解析ユニット）にてクライオ電子顕微鏡観察の技術研修を実施（年間8件程度、それぞれ最大4週間）
【実績】東北大(2名)、阪大、筑波大
【予定】阪大、農工大、京大



OISTにおける滞在型支援研修プログラムの様子



大学における学部・研究科横断的な講座

- バイオインフォマティクス・データサイエンスに関する講座
- バイオテクニシャン等の高度専門人材養成講座
（北大、東大、東京医科歯科大、奈良先端大、京大、神戸大、鳥取大、九大などで全ユニットが実施）

社会人教育プログラムによる企業研究者のトレーニング

- 社会人大学院生、企業研究者の受け入れと教育・学位授与
- 講習会の実施
（北大、東大、KEK、横浜市大、理研、名大、京大、阪大、愛媛大、早大などで全ユニットが実施）

中間評価票

(令和元年 1 1 月現在)

1. 課題名 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)

2. 研究開発計画との関係

施策目標：健康・医療・ライフサイエンスに関する課題への対応

大目標（概要）：健康・医療戦略推進本部の下、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発などを着実に推進するとともに、幅広い研究活動等を促進するため、データベースや生物遺伝資源等の知的基盤を整備する。

中目標（概要）：健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画等に基づき、医薬品・医療機器開発への取組を着実に実施する。

重点的に推進すべき研究開発の取組（概要）：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」に基づき、それぞれの項目について研究開発を着実に実施する。

本課題が関係するアウトプット指標：創薬支援の取組における化合物提供件数

創薬支援の取組における放射光施設外部利用件数

本課題が関係するアウトカム指標：創薬支援により新たに創薬シーズが見つかった件数

表 2-1. アウトプット指標に対する実績.

	平成 29 年度	平成 30 年度
創薬支援の取組における化合物提供件数	237	234
創薬支援の取組における放射光施設外部利用件数	176	181

表 2-2. アウトカム指標に対する実績.

	平成 29 年度	平成 30 年度
創薬支援により新たに創薬シーズが見つかった件数	90	114

3. 評価結果

(1) 課題の進捗状況

① 事業の概要

本事業は、創薬等に資する支援技術基盤（共用ファシリティ）を整備し、積極的な外部共用等を行うことで、アカデミアにおける創薬研究をはじめ、基礎生命科学研究等の幅広い分野のライフサイエンス研究者を技術的に「支援」することを目的に、平成29年度より開始した。共用ファシリティは継続的に設備や技術の「高度化」研究を行い、常に最先端の研究支援技術基盤を維持できるように取り組む。さらに、「支援」を通じてアカデミアならではの創薬標的アイデアを発掘し、アカデミア創薬の実現に貢献する。

本事業は、「プラットフォーム機能最適化ユニット」、「構造解析ユニット」、「ケミカルシーズ・リード探索ユニット」、「バイオリジカルシーズ探索ユニット」、および「インシリコユニット」の5つのユニットから構成され、全7名のプログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）を配置している。PS および PO は、事業全体の進捗状況を把握し、課題間・ユニット内外での研究連携を図るなど、研究資金の効率的な活用と優れた成果創出に努めている。令和元年度からは、PS、PO が本事業に結集した人・技術・共用ファシリティで、特定の研究テーマに取り組む「BINDS 重点プロジェクト」として新たに7課題選定し、推進している。

また、PS、POに加え、外部有識者等8名（アカデミア、製薬企業、ベンチャーキャピタルを含む）、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」という。）からなる運営会議を設置している。運営会議は、ヘッドクォーター機能を担い、事業全体の運営や方針決定を行う。

② 研究開発課題（支援課題。以下、同じ。）の進捗

5つのユニットにおいて、全59件の研究開発課題を実施している。

- ・プラットフォーム機能最適化ユニット： 5件
- ・構造解析ユニット： 17件
- ・ケミカルシーズ・リード探索ユニット： 18件
- ・バイオリジカルシーズ探索ユニット： 10件
- ・インシリコユニット： 9件

AMEDにおける本事業の課題評価委員会における中間評価では、研究開発計画に対する進捗状況、研究開発成果、実施体制、今後の見通しなどを総合的に10段階で評価しており、開始後2カ年の時点で「極めて優れている」が3課題、「大変優れている」が23課題、「優れている」が17課題、「良い」が5課題であった（ネットワーク課題（複数の代表機関から構成されるネットワーク型組織によって実施される課題）は1課題として評価）。

以上のことから、中間評価時における本事業の進捗状況は順調であると評価できる。

（2）各観点の再評価

<必要性>

評価項目

- ・ 科学的・技術的意義（先導性・発展性等）
- ・ 社会的・経済的意義（社会的価値（持続可能な社会の実現）等）
- ・ 国費を用いた研究開発としての意義（国や社会のニーズへの適合性等）

評価基準

- ・ 広範な基礎研究、画期的な創薬標的アイディアの創出と育成を可能とする研究開発支援基盤を整備できたか
- ・ 整備された研究支援技術基盤を着実に運用し、数多くの基礎及び創薬研究課題に対し支援を実施できたか
- ・ 評価指標：有用な共用ファシリティを設置することができたか、共用ファシリティを活用した「支援」の件数

我が国発の医薬品が持続的に開発されるためには、基礎研究を幅広く振興し、画期的な創薬シーズが常に生み出される環境を整備しておくことが必要である。これまでにアカデミアの基礎研究からは、エバーメクチンをはじめとして創薬標的分子発見につながる成果など創薬への貢献が多数認められる。また、製薬企業では構造・機能解析や分子イメージングなどの最先端科学に基づく合理的な創薬研究開発を目指した取組が行われている。これらのことから、引き続き、幅広いライフサイエンス研究者に対し、一大学・一企業で保有することが困難な大型設備や最先端設備・技術を中心とした研究支援技術基盤を提供することが必要である。

アカデミア発の創薬アイディアは早い段階で企業と共同研究を開始することが望ましいが、創薬アイディアの臨床有用性の検証や信頼性が不十分などの理由で、実現した例は多いとはいえない。このため、大型設備や最先端設備・技術に加え、臨床有用性評価の機能を整備し、各共用ファシリティを有機的に連携させた研究支援技術基盤が必要である。

このような状況を踏まえ、本事業では、高度な技術に基づく研究開発支援基盤として、自動化された結晶化と回折解析システム（Z00）、種々の有用な新規抗体や抗体代替分子の生成システム、大規模な化合物および天然化合物ライブラリーによるスクリーニング・システム、構造展開と ADMET 評価システム、AI も援用した計算・情報科学による構造予測・活性予測システムをはじめとするシステム等を整備し、創薬やライフサイエンス研究の進展に寄与してきた（表 3-1）。

また特に、国内の普及が遅れているクライオ電子顕微鏡については、その整備を推進するとともに共用して利用する仕組み（クライオ電顕ネットワーク）を初めて構築し、短期間に多くの成果が出始めている。

表 3-1. 支援件数（2017-2018 累積）.

支援ユニット \ 支援対象機関	大学等	公的研究機関	企業	合計
構造解析ユニット	443	95	18	556
ケミカルシーズ・リード探索ユニット	514	62	23	599

バイオロジカルシーズ探索ユニット	117	38	2	157
インシリコユニット	110	26	2	138
プラットフォーム機能最適化ユニット	13	1	1	15
合計	1197	222	46	1465

以上より、本事業の「必要性」は高いと評価できる。

本事業の活動を通じて、クライオ電子顕微鏡の利用技術の高度化、および人材育成が着実に進んでいる。今後は、本事業でさらにクライオ電子顕微鏡の整備を充実させることにより、クライオ電子顕微鏡の価値を最大化させていくことが期待される。

また、支援対象を Non-Japanese speaker（特に日本の研究機関にいる外国人）に広げるためにも、英語での情報発信を強化すべきである。

なお、事業の認知度も高まり、企業からの支援依頼も増えてきているが、企業への支援については、本事業が国費で行われていることに鑑み、企業名を公表することを原則とすることが望ましい。

<有効性>

評価項目

- ・新しい知の創出への貢献
- ・研究開発の質の向上への貢献
- ・人材の養成

評価基準

- ・幅広い分野のライフサイエンス研究者が利用しやすい環境を整備することにより、学術的成果が得られたか
- ・サイエンスに立脚した革新的な創薬手法を確立し、それらを創薬支援技術基盤として実装できたか。また支援課題の中からアカデミア発の医薬品創出に貢献できたか
- ・異分野融合人材の育成
- ・評価指標：トップクラスのジャーナルへの論文発表件数、特許申請の件数、産業移転の件数、事業を通じて養成された学生数（卒業論文など）

以下に示す論文発表、特許出願、企業導出等により、新しい知の創出に貢献しているといえる。

○ 論文発表数

- ・ 2017 年度：50 件
- ・ 2018 年度：76 件

○ 特許出願件数

- ・ 2017 年度：21 件

- ・ 2018 年度 : 23 件
- 企業導出
 - ・ 2017 年度 : 34 件
 - ・ 2018 年度 : 32 件

支援による具体的な成果例としては、以下のものが挙げられる。

- X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡解析により、多くの蛋白質複合体の原子／近原子分解能構造が新たに解明され、蛋白質の機能解析および薬物活性の向上に向けた理解が進んだ。例えば、クライオ電子顕微鏡解析では、世界で初めて RNA ポリメラーゼ II がヌクレオソームの DNA を転写している最中の複合体の様子が解明され、生命現象の動的理解が進んだ。
- 糖鎖認識や新規タグ分子の開発により、癌細胞を特異的に認識できる抗体の作成や従来発現が困難だったヒト由来蛋白質の大量発現・精製技術が提供され、小胞体カルシウムポンプなどの重要な蛋白質の構造が新規に解明された。
- シミュレーション法の高度化研究により、構造変化を含むダイナミックな蛋白質および蛋白質複合体の分子モデリング技術が提供され、静的な構造では必ずしも得られない分子機能の理解が進み、トップ・ジャーナルへの論文発表がなされた。
- 化合物ライブラリーおよび天然化合物ライブラリーの利用により、多くの有望なヒット化合物が取得された。

また、高度化研究・重点プロジェクトにより、研究開発の質の向上に貢献している。具体的な成果例として、以下のものが挙げられる。

- 産学連携高度化研究により、トランスポーター構造解析法等全く新規の技術開発が試みられ、そのうちいくつかについては極めて有望な手法として社会実装がなされようとしている。
- インシリコユニット、ケミカルシーズ・リード探索ユニット、およびバイオロジカルシーズ探索ユニットとのユニット間連携により、概日時計蛋白質 CRY1 および CRY2 それぞれに選択的作用を有する化合物を発見した。
- 人工染色体技術を利用し、従来の遺伝子導入技術では導入できなかった重要な薬物代謝酵素であるヒト CYP3A クラスターならびにヒト UGT2 クラスターの遺伝子のラットへの導入に世界で初めて成功した。

人材の養成については、以下のような取り組み、成果が挙げられる。

- 新たにクライオ電子顕微鏡観察の技術を習得するため、ワークショップや課題を持ち込んで数ヶ月間に渡り研究を行う「滞在型支援研修プログラム」を実施し、人材育成に努めている。
- インシリコの専門ではない大学院学生、若手研究者、企業内研究者に対して、様々な仕組みを活用して実際の支援課題をオンザジョブ・トレーニングとして担当してもらい、インシリコ技術の習得や研究者の研究の幅を広げることに貢献している。
- 本事業に関わる若手研究者等が様々な学会で受賞を受ける等、人材育成の成果が客観的に認められている。

以上より、本事業の「有効性」は高いと評価できる。

今後も引き続き、本事業がさらに質の高い成果を残せるよう、BINDS 重点プロジェクトやユニット間連携に積極的に取り組むべきである。

また、本事業の促進に寄与している技術支援者等のモチベーションの維持向上やキャリアパスに配慮が必要である。

<効率性>

評価項目

- ・計画・実施体制の妥当性
- ・目標・達成管理の向上方策の妥当性

評価基準

- ・アカデミア等において実施される創薬等のライフサイエンス研究が一層効率的に進むことが可能となったか
- ・ヘッドクォーター機能を設置する等により、実現性の高い創薬標的候補分子の目利き、各共用ファシリティ間の連携強化、製薬企業等との連携促進、日本医療研究開発機構の他事業との双方向連携等を戦略的に推進することができたか
- ・評価指標：高度化研究が共用ファシリティに実装された件数、創薬標的（創薬シーズ）の導出件数

TV 会議システムも利用して、毎月開催される定例の PSP0 会議と、ユニット・領域毎に定期的に実施される領域会議において頻繁に情報交換を行い、戦略的・効率的な事業の運営を実施している。

また、本事業の成果が広く公開され、事業終了後も活用されることを目指して、化合物ライブラリー等のデータのアーカイブ化に取り組んでいる。

○ BINDS 化合物ライブラリー提供の結果、ヒットが見つかったテーマ数

- ・2017 年度：ヒットが見つかったテーマ 90 件（化合物ライブラリーの提供 237 件）
- ・2018 年度：ヒットが見つかったテーマ 114 件（ " 234 件）

以上より、本事業の「効率性」は高いと評価できる。

今後は、以下の点に留意し、より効率性を高めることが期待される。

- 支援課題の進展により、当初の支援目標を達成後も発展的に支援が継続する場合があるが、そのような支援継続に対する考え方が明確ではなかった。これについて今年度に「継続支援」の制度を設定し、支援終了と発展的継続とが整理できるように改善した。今後はこの制度を周知・徹底し運営していくこと。
- より適切な課題担当者にマッチングできるようにする仕組みを作ることが望ましい。その際、支援件数が特定の課題担当者に偏らないようにすること。

(3) 科学技術基本計画等への貢献状況

アカデミアの創薬研究の支援により、「オールジャパンでの医薬品創出」に寄与し、第5期「科学技術基本計画」（平成28年1月22日閣議決定）において重要政策課題の一つに設定されている「世界最先端の医療技術の実現による健康長寿社会の形成」に貢献している。

(4) 今後の研究開発の方向性

本課題は「継続」、「中止」、「方向転換」する（いずれかに丸をつける）。

理由：上記で示したとおり、進捗状況は順調であり、「必要性」、「有効性」、「効率性」のいずれも認められることから、本事業は「継続」すべきと評価できる。

(5) その他

今後は全体として以下の点に留意し、事業を推進することが必要である。

- 研究結果がオープンサイエンスに寄与できるよう、終了後の適切な時期に、特許による公開やオープンアクセスがなされる論文として発表し、また可能な限りデータも公開するとともに、開発された新規技術及び高度化された技術が広く普及され社会実装がなされるように努めるべきである。
- 本事業の目的に鑑み、AMEDの他事業とも積極的に連携するなどし、幅広いライフサイエンス研究の支援基盤として機能することが望ましい。

³原則として、事前評価を行った課題の単位で実施することとし、事前評価の単位と異なる場合は、課題との関係性について本欄中に明瞭に記載すること。