

ライフサイエンス委員会による
ライフサイエンスに関する
研究開発課題の事後評価結果①

令和 4 年 2 月

ライフサイエンス委員会

科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会
ライフサイエンス委員会（第11期）委員

（敬称略、50音順）

有田 正規	国立遺伝学研究所教授
岡田 随象	大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学教授
加藤 忠史	順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学教授
金倉 譲	一般社団法人住友病院院長
金田 安史	大阪大学理事・副学長
鎌谷 洋一郎	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
上村 みどり	帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所 上席研究員
木下 賢吾	東北大学大学院情報科学研究科教授 東北大学東北メディカル・メガバンク機構副機構長
熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学教授
倉根 一郎	国立感染症研究所名誉所員
古関 明彦	理化学研究所 生命医科学研究センター副センター長
後藤 由季子	東京大学大学院薬学系研究科教授
鹿野 真弓	東京理科大学薬学部薬学科教授
鈴木 蘭美	モデルナジャパン株式会社プレジデント代表取締役
武部 貴則	東京医科歯科大学医学部統合研究機構教授
谷岡 寛子	一般社団法人日本医療機器産業連合会臨床評価委員会委員長、 京セラ株式会社メディカル事業部薬事臨床開発部責任者
辻 篤子	中部大学特任教授
豊島 陽子	東京大学大学院総合文化研究科特任研究員
中釜 斉	国立がん研究センター理事長
中村 幸夫	理化学研究所バイオリソース研究センター細胞材料開発室室長
○ 西田 栄介	理化学研究所生命機能科学研究センター長
畠 賢一郎	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング代表取締役
◎ 宮園 浩平	東京大学大学院医学系研究科教授
宮田 敏男	東北大学大学院医学系研究科教授
山本 晴子	医薬品医療機器総合機構医務管理監 理事長特任補佐

◎：主査 ○：主査代理

令和4年2月現在

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実施時期

平成 29 年度～令和 3 年度

中間評価 令和元年度に実施、事後評価 令和 3 年度に実施

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（令和元年度実施の中間評価概要）

<必要性>

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。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。

<有効性>

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。また、支援による成果と高度化研究・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。さらに人材の養成についても取り組み、成果を挙げている。

<効率性>

目標・達成管理の向上方策として、定例の PSP0（プログラムスーパーバイザー、プログラムオフィサー）会議と、ユニット・領域毎に定期的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。具体的には、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、化合物ライブラリ等のデータのアーカイブ化に取り組んでいる。

4. 予算（執行額）の変遷

年度	H29(初年度)	H30	R1	R2	R3	総額
予算額	5,675 百万	2,950 百万	3,004 百万	11,065 百万	4,767 百万	27,461 百万
(内訳)						
当初予算	2,900 百万	2,950 百万	2,924 百万	3,694 百万	3,820 百万	16,288 百万
補正予算	0	0	0	5,291 百万	0	5,291 百万
調整費	2,775 百万	0	80 百万	2,080 百万	947 百万	5,882 百万

(円)

5. 課題実施機関・体制

次頁以降参照

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

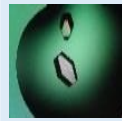
タンパク質構造解析手法による創薬標的候補分子の機能解析や高度な構造生命科学の支援等

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 〔P S / P O〕

ユニット間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

ケミカルシーズ・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ズ探索支援等

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



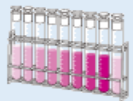
有機合成

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ズ探索ユニット

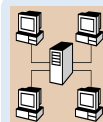
構造解析等で見出された創薬標的候補の臨床予見性評価やHTSヒット化合物の活性評価の支援等



- 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（研究開発課題一覧）

運営会議

プログラムオフィサー
大阪大学 先端科学学際研究機構
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



プログラムスーパーバイザー
大阪大学
名誉教授

中村 春木



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
医薬開発本部 本部長

中島 元夫



プログラムオフィサー
常人ファーマ株式会社
生物医学総合研究所
首席研究員

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／創薬デザイン研究センター長
九州大学 大学院薬学研究院 教授

近藤 裕郷



プログラムオフィサー
理化学研究所 生命科学研究所
センター 副センター長
千葉大学 大学院医学薬学研究院
教授

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



事務局

AMED創薬戦略部 医薬品研究課
創薬企画・評価係

プログラムオフィサー
大阪大学
名誉教授

中村 春木



外部有識者

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相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化（Spring-8/SACLAにおけるタンパク質立体構造解析の支援および高度化）
- 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相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化（PFにおけるタンパク質立体構造解析の支援と高度化、相関構造解析への展開）
- 大阪大学
中川 敏史
創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化（創薬等ライフサイエンス研究のための多段階構造生命科学解析技術の支援と高度化）
- 横浜市立大学
朴 三用
創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化（NAM相互作用による創薬基盤技術の開発と支援）
- 東京大学
吉川 雅英
クライオ電顕による細胞内ネイティブ複合体構造解析
- 沖縄科学技術大学院大学
Bruno Humbel
クライオ電子顕微鏡を用いたタンパク質等構造解析—最高の支援体制の構築
- 大阪大学
難波 啓一
クライオ電子顕微鏡法による生体分子構造解析の高分解能化と効率化を目指した研究
- 三重大学
谷 一寿
クライオ電子顕微鏡を用いたタンパク質の高分解能動的構造解析と技術人材育成支援

構造解析ユニット （タンパク質生産領域）

- 名古屋大学
大嶋 篤典
クライオ電子顕微鏡のフォードバックに基づくタンパク質複合体の生産と技術支援
- 大阪大学
高木 淳一
Structure-based protein designを駆使した抗体代替物の創製と高度化/抗体医薬品生産の支援
- 東京大学
武田 仁志
エビジェネティクス研究と創薬のための再構成クロマチンの生産と性状解析
- 愛媛大学
澤崎 達也
ユムシ舞細胞系による構造解析に適した複合体タンパク質生産・調整技術と低分子抗体構築技術の創出
- 東北大学
加藤 幸成
抗体製造高度開発支援と補綴細胞工学による高度化
- 京都大学
岩田 想
次世代構造創薬研究を先導するヒトタンパク質・抗体の生産技術支援
- 東京大学
小川 治夫
哺乳類細胞発現系を用いた創薬関連高難度ヒト膜タンパク質の生産から結晶化へ向けたプラットフォーム支援とその高度化
- 理化学研究所
白水 美香子
統合的構造解析に向けた高難度複合体の生産支援と高度化
- 高エネルギー加速器研究機構
加藤 龍一
全自動大規模結晶化スクリーニングシステムを用いたX線結晶構造解析の支援と高度化

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
創薬基盤の融合による戦略的インベリション創出（化合物ライブラリー整備と支援、高度化による創薬研究の推進）
- 東京大学
小島 宏建
実践創薬ナレッジとインベリションで拓くリード創出（大型創薬研究基盤を活用したスクリーニング支援）
- 長崎大学
武田 弘資
実践創薬ナレッジとインベリションで拓くリード創出（新規・再興感染症および放射線障害創薬を中心とするHTS支援と高度化）
- 東京大学
曹 裕明
特殊ペプチド探索技術が加速する生命科学と創薬の支援
- 九州大学
大戸 茂弘
グリーンファルマを基盤とした創薬オープンイノベーションの推進
- 京都大学
萩原 正敏
臨床研究につなぐワンストップ創薬支援
- 北海道大学
前村 勝実
化合物ライブラリーを基盤とした北のアカデミア創薬の加速
- 東京大学
津本 浩平
リード創製を指向した物理化学的品質評価技術の開発と支援
- 東北大学
山本 雅之
オープンイノベーションを基軸としたアカデミア創薬の推進
- 北里大学
岩月 正人
大村天然化合物ライブラリーの基盤構築と創薬研究ネットワークの確立による創薬リード創製
- 大阪府立大学
藤井 郁雄
ポスト抗体医薬：進化分子工学による分子標的ペプチドの開発

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
創薬基盤の融合による戦略的インベリション創出（構造展開とADMET評価に基づく創薬研究の推進）
- 東京大学
宮地 弘幸
実践創薬ナレッジとインベリションで拓くリード創出（実践創薬ナレッジで拓くワンストップアカデミア創薬リード創出）
- 慶應義塾大学
増野 匠彦
実践創薬ナレッジとインベリションで拓くリード創出（成功確率の高いリード創出を支援する高機能ADMET評価基盤の構築）
- 東京医科歯科大学
細谷 孝充
ヒット化合物の迅速プロープ化技術の高度化による創薬・生命科学的研究支援
- 名古屋大学
横島 聡
多様な天然物合成と反応開発が加速させる創薬研究
- 東北大学
岩瀬 好治
最先端の合成テクノロジーに立脚した自在な構造展開を可能にする創薬拠点
- 京都大学
杉山 弘
遺伝子発現制御と増殖抑制認識を基盤とするライブラリー創薬支援

バイオリジカルシース探索ユニット

- 理化学研究所
カルニン ピエロ
生体試料を用いた大規模機能ゲノミクス解析による創薬等支援及び技術基盤の整備（高度化）
- 九州大学
伊藤 隆司
先進ゲノム解析の支援と高度化
- 早稲田大学
竹山 春子
創薬等支援のための1細胞・微小生体組織のトランスクリプトーム解析
- 東京大学
白髭 克彦
ゲノム高次構造と転写ネットワークの統合的理解に向けた技術開発
- かずさDNA研究所
中山 学
ゲノム編集等の技術を用いた疾患モデルマウスの作製とゲノムエンジニアリング技術の開発
- 群馬大学
畑田 出穂
次世代型疾患モデル動物作出
- 実験動物中央研究所
末水 洋志
最先端の合成テクノロジーに立脚した自在な構造展開を可能にする創薬拠点
- ヒトマウスを基盤とした創薬支援プラットフォーム
- 東邦大学
内藤 篤彦
アカデミア創薬支援を目的とした統合的な心血管安全性評価試験系の開発
- 大阪大学
中川 晋作
アカデミア創薬における薬物動態・安全性評価基盤の構築
- 鳥取大学
香月 康宏
人工染色体技術を用いたヒト化マウス/ラットおよび多機能細胞による創薬支援

インシリコユニット

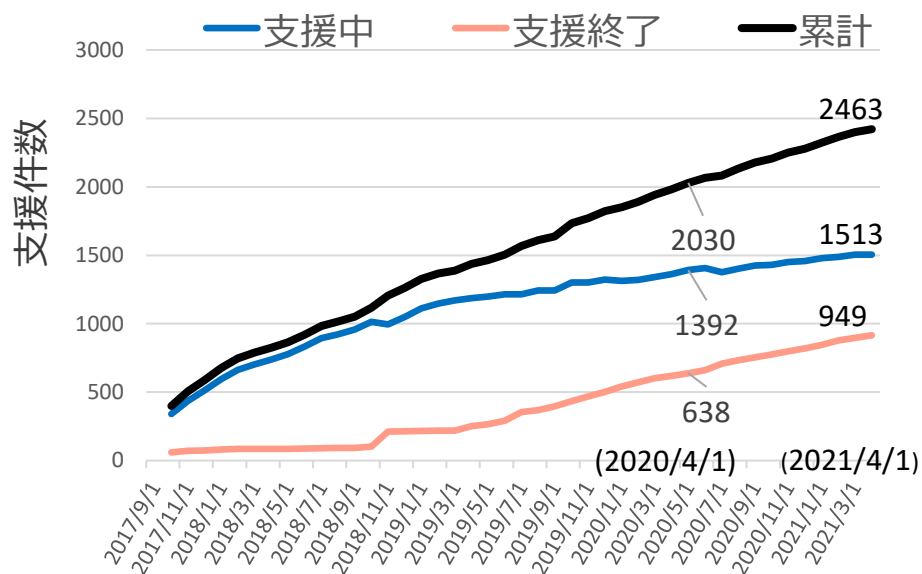
- 量子科学技術研究開発機構
河野 秀俊
モデリングとシミュレーションによる生体高分子の構造機能解析
- 東京大学
寺田 透
タンパク質の複合体構造・分子間相互作用・ダイナミクス・機能の予測と解析
- 大阪大学
Daron Standley
バイオマーカーおよび治療法開発を加速するデータ駆動型モデリング
- 横浜市立大学
池口 満徳
分子動力学計算による構造生物学データを活用した構造ダイナミクス研究
- 産業技術総合研究所
富井 健太郎
タンパク質の高次構造情報を利用した創薬等研究加速に向けたバイオインフォマティクス研究
- 奈良先端科学技術大学院大学
金谷 重彦
生薬データベースの高度化と構造創薬への応用
- 東京工業大学
岡嶋 政和
大規模分子シミュレーションによるインシリコスクリーニング支援と構造インフォマティクス技術の高度化
- 理化学研究所
本間 光貴
構造インフォマティクスとFMO計算を融合したインシリコスクリーニング支援研究
- 産業技術総合研究所
広川 貴次
分子モデリングおよびシミュレーションを活用したインシリコ創薬支援

プラットフォーム機能最適化ユニット

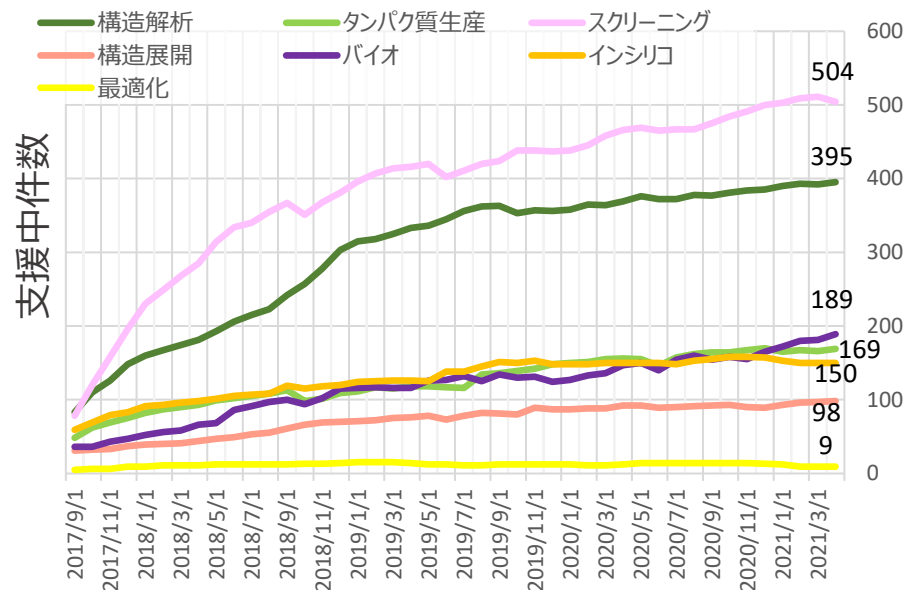
- 早稲田大学
由良 敬
創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス
- 大阪大学
栗栖 源嗣
創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス
- 東北大学
木下 賢吾
創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス
- 東京大学
田之倉 優
創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス
- 長浜バイオ大学
白井 剛
創薬等ライフサイエンス研究を促進する研究支援とデータサイエンス

支援件数とその内訳

支援件数の推移 (全体) 2021年4月現在

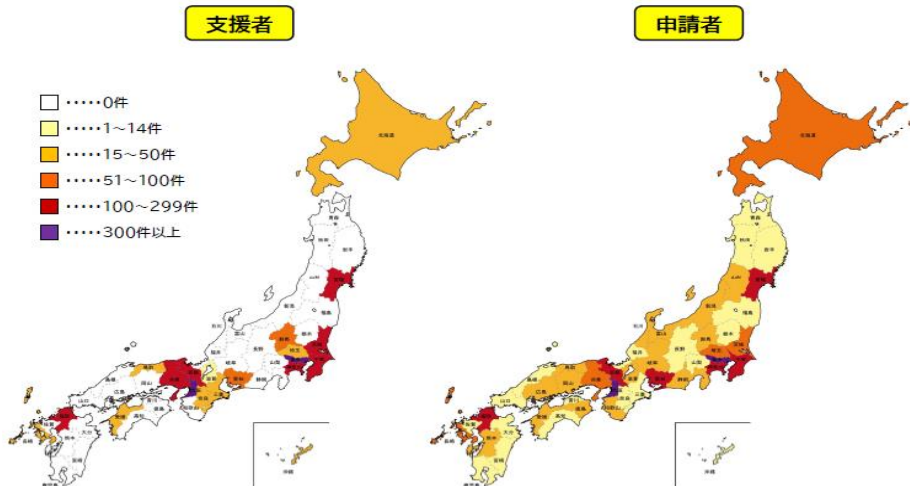


支援中件数の推移 (ユニット別) 2021年4月現在



支援者と申請者の都道府県別分布 2021年7月末現在

●申請者 (被支援者) は全国に広がっている。



ネットワークにおけるクライオ電顕の整備状況等 2021年3月末現在

- 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、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。

BINDS 採択課題	300 keV	12台 (東大x3、阪大x4、筑波大、九大*、OIST、北大、東北大)
	200 keV 以下	13台 (東大x3、名大、阪大x3、OISTx2、理研、KEK、筑波大、九大*)
BINDS 外	300 keV	6台 (名大、阪大、兵庫県立大、九大、理研x2)
	200 keV 以下	17台 (北大、山梨大、生理学研x3、京大x2、大阪市大、兵庫県立大x3、理研x2、神戸大、九大x2、九工大x3)

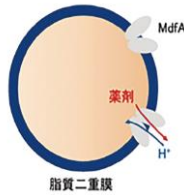
* 九大は R3年措置

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 成果例

出典：BINDS成果集

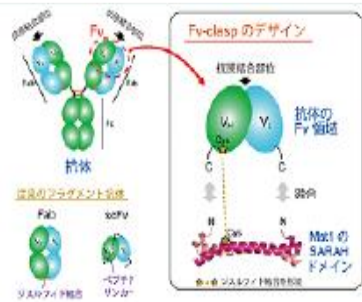
薬剤耐性の原因、薬剤を細胞の外に出すタンパク質のメカニズムを解明 高エネルギー加速器研究機構 千田俊哉代表、京都大学 岩田想代表、東京大学 寺田透代表らのグループ

病原菌等に薬が効かない「薬剤耐性」の一因は、細菌の膜上にある多剤排出トランスポーターというタンパク質が、抗菌剤等を細菌の外に汲出して薬の効果を無効化するためですが、これらのタンパク質がどのように薬を認識して細菌外に出すのか、具体的なメカニズムは不明でした。この研究では、生化学実験・結晶構造解析・輸送活性実験・分子動力学シミュレーションなど、多数の手法を組み合わせることで、代表的なトランスポーターの一つ「MdfA」の立体構造を解析し、その構造がどのように変化するかを明らかにして、薬剤分子の汲出しメカニズムを示しました。



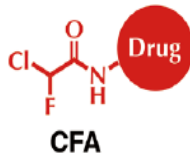
新しい小型抗体フォーマットを開発 大阪大学 高木淳一代表らのグループ

バイオ医薬品として注目されている抗体とは、Y字型の大きなタンパク質です。特定の分子（抗原）にだけ結合する性質を利用して、他のタンパク質の結晶化にも利用されます。その際、抗体の一部だけ（フラグメント抗体）を利用することもあります。この研究では、抗体の抗原にだけ結合する部分を、別のタンパク質「Mst1」の一部（ドメイン）と融合させ、生産性、安定性が高く、結晶化しやすい、新たなフラグメント抗体「Fv-clasp」を開発しました。この方法はどんな抗体にも応用できます。X線結晶構造解析のためのタンパク質の結晶化だけでなく、安定性を利用して抗体医薬での応用も期待できます。



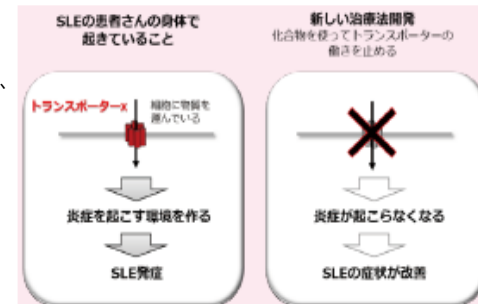
抗がん剤の機能を高める新しいドラッグデザイン 九州大学 大戸茂弘代表、王子田彰夫らのグループ

一般に薬剤分子は、病気を引き起こす原因となるタンパク質と結合して、その機能を阻害または活性化することで効果を発揮します。化学反応によって標的タンパク質と結合する薬を「コバレントドラッグ」と言います。コバレントドラッグは薬効が強力で持続的な反面、標的以外のタンパク質と反応することで副作用を引き起こす可能性が問題視されてきました。この研究では、標的でないタンパク質と反応しにくい、新しい反応基としてCFA基を発見し、抗がん剤の開発に応用しました。このCFA基の最大の特徴は、タンパク質との反応が可逆的なことです。開発したCFA基を持つコバレントドラッグは、マウスへの経口投与試験で既存の肺がん治療薬と同程度の強い薬効を発揮する一方で、より低い毒性を示しました。今後CFA基は、がん以外の治療薬開発への応用が期待されます。



トランスポーターを標的とした新規自己免疫疾患治療薬の探索 国立国際医療研究センター 反町典子らのグループ、〔支援〕東京大学 宮地弘幸代表ら

自己免疫疾患の一つである全身性エリテマトーデス（SLE）は、自分の免疫が自分の身体を攻撃する病気で、主に若年女性に発症します。国内には6～10万人の患者が存在し、関節痛・関節炎、頬の赤疹、胸膜炎や心膜炎、腎障害、中枢神経系障害、血球減少など全身に炎症を呈する難治性の疾患です。治療には、ホルモン剤や免疫抑制薬等が用いられますが、副作用が強く、寛解（症状が一定に抑えられている状態）をもたらすことは困難です。この研究では、細胞に物質を運ぶ「トランスポーター-X」を標的としたSLE治療薬の開発を目指して、効果がみられた化合物の誘導体（構造を一部変化させたもの）を合成し、より効果の強い化合物を複数見出しています。これからこの化合物を使って、メカニズムの解析を進めるとともに、疾患動物モデルを用いて治療薬としての可能性を検討していきます。

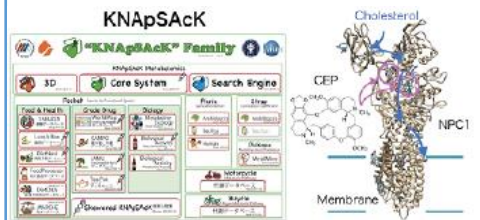


ごく少数の細胞を用いたエピゲノム解析技術 東京大学 白鹿克彦代表、胡桃仁志代表らのグループ

人体の細胞は全て同一の遺伝情報を持ちますが、各器官や組織を構成する細胞は、それぞれ特定の遺伝子だけを発現することで、固有の性質を持つようになります。近年の技術革新により、一細胞ごとの遺伝子発現の解析が可能になりましたが、遺伝子のオンとオフの制御メカニズムの理解に必要なエピゲノム解析では、少なくとも数千個の細胞が必要となり、幹細胞など生体内にわずしか存在しない細胞への適用は極めて困難でした。この研究では、より少数の細胞（100～1000個程度）を用いたエピゲノム情報を取得する技術「クロマチン挿入標識法」を開発。遺伝子発現を制御する転写因子の結合位置やヒストン修飾を単一の細胞で測定することを可能にしました。この成果は、細胞の発生や分化の制御メカニズムの解明、がん研究や再生医療などへの応用が期待されます。

生薬の情報を創薬に活用する 奈良先端科学技術大学院大学 金谷重彦代表らのグループ

「KNAPsAcK」は、世界最大の生薬・天然物データベースです。人類が数千年にわたり蓄積してきた経験的知識を創薬に利用するための情報基盤を構築しています。この研究では、ヒトタンパク質と承認薬や生薬成分を「分子の言葉でつなぐ」研究を行い、データベースを高度化しています。これらの情報は、国立感染症研究所によるCOVID-19治療薬の探索にも利用され、生薬成分の予防効果の発見に寄与しました。



タンパク質の構造解析や遺伝子情報等、これまでの研究成果について様々なデータベースが作られています。BINDSでは一つのユニットとしてデータを有効活用する研究を進めています。

VaProS-BINDSの開発

生命はいろいろな物質の相互作用で成り立っています。生命の仕組みを知ることは、創薬の基礎です。仕組みを理解するために、タンパク質の立体構造解析や遺伝子の発現解析などが行われ、その計測結果が様々なデータベースに保存されています。生命の部品の詳細がわかってきた現在、次のステップはそれらの関係（相互作用）を明らかにすることです。VaProS-BINDSは、既存のデータベース群に対して、このような複数のデータを融合し、分析できるアプリケーションです。

天然リガンドデータベース「NLDB」

薬を含むリガンドとタンパク質立体構造との複合体を提供するとともに、日本人などのゲノムにみつける変異がタンパク質の立体構造のどこに対応するかを可視化します。

電顕画像アーカイブ「EMPIAR-PDBj」

電子顕微鏡による生体高分子測定二次元画像のアーカイブデータベースです。

疾患-治療薬相互作用解析ツール「DTX」

ヒトの疾患からその原因タンパク質と相互作用するタンパク質や治療薬までの分子相互作用経路をネットワーク形式で検索することができるデータベースです。



事後評価票

(令和4年2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

2. 上位施策（研究開発計画又はその他の分野別戦略・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

3. 評価結果

(1) 課題の達成状況

○事業の概要

本事業は、創薬等ライフサイエンス研究に資する支援技術基盤（共用設備等）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、基礎生命科学等の幅広い分野の研究者を技術的に「支援」することを目的に、平成29年度より開始した。本事業は、共用設備等による「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とともに、常に最先端の研究支援技術基盤を維持するための設備や技術の「高度化」に関する研究に継続的に取り組む。

○運営体制と評価

本事業は、全7名のプログラムスーパーバイザー（PS）及びプログラムオフィサー（P0）による運営により5ユニット7領域で構成されている（「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（構造解析領域、タンパク質生産領域）」、「ケミカルシーズ・リード探索ユニット（ライブラリー・スクリーニング領域、構造展開領域）」、「バイオリジカルシーズ探索ユニット」、「インシリコユニット」）。

PS及びP0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、事業費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 及び P0 が主体的にユニット内にとどまらず特定の研究テーマに取り組む「BINDS 重点プロジェクト」を7課題選定し推進している。

○研究開発課題の進捗と評価

5 ユニット7領域において、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
(構造解析領域8件、タンパク質生産領域9件)
- ・ケミカルシーズ・リード探索ユニット：18件
(ライブラリー・スクリーニング領域11件、構造展開領域7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

また、「BINDS 重点プロジェクト」では、以下の7課題を推進している。

1. 薬物動態及び毒性関連タンパク質の構造情報取得と低分子複合体の構造解析
2. 概日時計タンパク質CRY1 およびCRY2 それぞれに選択的作用を有する化合物の探索
3. 特定の oncoprotein 群のユビキチン化を阻害する Stratifin (SFN) を標的とした革新的な肺腺癌治療薬の開発
4. Robo4 の発現を促進する新規分子の創製
5. アミノグリコシド系薬剤の耐性を克服する PIP 化合物の探索
6. 有用微生物二次代謝産物の生合成遺伝子群を発現できる新しい糸状菌異種発現システムの構築
7. AMED-BINDS における化合物統合データベースの構築

本課題のアウトプット指標の各年度目標値は、化合物ライブラリの提供数（前年度実績値と過去3年の伸び率（平均）からの算出値）及び構造解析領域支援数（前年度実績値）である。アウトカム指標の各年度目標値は、化合物ライブラリ提供の結果ヒットが見つかったテーマ数（前年度実績値）である。

アウトプット指標の化合物ライブラリの提供数及び構造解析領域支援件数の事業5年間の目標値はそれぞれ883件、623件、令和4年1月末時点の実績値はそれぞれ898件及び689件であった（表1）。令和4年1月末時点でいずれのアウトプット指標においても目標を達成していた。

アウトカム指標の化合物ライブラリ提供の結果ヒットが見つかったテーマ数では、平成30年度では前年実績値を超えていたが、それ以外の年度では前年度実績を超えることがなかった。また、事業5年間の累積目標値474件に対して、令和4年1月末時点までの累積実績値は449件であった（表2）。令和4年1月末時点の累積目標値の達成率は95%であった。

表 1. アウトプット指標に対する実績（令和 4 年 1 月末現在）

	平成 29 年	平成 30 年	令和元年	令和 2 年	令和 3 年
目標値（累積）	63*	678*	880*	874	883
創薬支援の取組における 化合物提供件数（化合物ライ ブラリの提供数）	237	471 (+234)	677 (+206)	791 (+114)	898 (+107)
目標値（累積）	-	352	538	597	623
創薬支援の取組における 放射光施設外部利用件数 （構造解析領域支援件数）	176	357 (+181)	477 (+120)	550 (+73)	689 (+139)

※前事業（PDIS）の実績値から設定した

表 2. アウトカム指標に対する実績（令和 4 年 1 月末現在）

	平成 29 年	平成 30 年	令和元年	令和 2 年	令和 3 年
目標値（単年）	94*	90 (184**)	114 (298**)	95 (393**)	81 (474**)
創薬支援により新たに創 薬シーズが見つかった件 数（化合物ライブラリ提供 の結果、ヒットが見つか ったテーマ数）	90	114 (204**)	95 (299**)	81 (380**)	69 (449**)

※前事業（PDIS）の実績値から設定した

※※累積値

また、AMED は、外部有識者からなる本事業の課題評価委員会を設置し、令和 3 年 6 月に事後評価を実施した。委員会では、各事業計画に対する進捗状況（「支援」及び「高度化」）を確認し、これまでの支援から得られた研究成果、支援実績、高度化に関する今後の展開等について総合的に 10 段階で評価が行われた。

評価の結果は、「極めて優れている（8.5 点以上）」が 6 課題、「大変優れている（7.5 - 8.4 点）」が 25 課題、「優れている（6.5 - 7.4 点）」が 14 課題、「妥当である（5.5 - 6.4 点）」が 3 課題であり、「計画どおり進捗していない（計画した成果が得られていない）」との評価に該当する課題はなかった。

<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：有用な共用設備等を設置することができたか、共用設備等を活用した「支援」の件数

(評価)

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。本事業では、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している。

高度な技術及び臨床有用性評価の高い専門性に基づく研究開発支援基盤として、結晶構造解析の自動測定システム(ZOO)、種々の有用な新規抗体や抗体代替分子の生成システム、大規模な化合物ライブラリによるスクリーニング・システム、化合物構造展開、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・活性予測システム等を整備し、創薬関連研究のみならず広くライフサイエンス研究の進展に寄与してきた。利用者のニーズと支援内容が合致せずに当初期待されたほどの支援件数に達していない研究開発課題もあったものの、令和4年1月末現在の累積支援件数は2721件となっており(表3)、全国の多くの機関への支援を行っている。

特に、最先端クライオ電子顕微鏡については、共用して利用する仕組み(クライオ電顕ネットワーク)を構築し、利用技術の高度化及び人材育成などの多くの成果が出ている。欧米諸外国に比べて圧倒的に国内普及が遅れ、日本全体で40台程度しかなかった本機器を、前事業(PDIS)も含めて令和3年度末までに、200KeV以下の汎用機8台、300KeVのハイエンド機8台を設置した。さらには、令和4年度以降、企業側からの一定の負担額に応じた企業優先利用枠を設定し、民間からの資金の呼び込む仕組みを構築した。

表3. 支援件数(令和4年1月末現在)

平成29年	平成30年	令和元年	令和2年	令和3年
830	1465 (+635)	2030 (+565)	2463 (+433)	2721 (+258)

以上より、科学的・技術的意義、社会的・経済的意義への貢献、国や社会のニーズへ貢献が認められ、本事業の「必要性」は高かったと評価できる。

<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）

（評価）

支援および研究高度化により、平成 29 年 - 令和 2 年の 4 年間で論文発表 1233 件、特許出願 111 件、企業導出件数 104 件の実績が認められており、学術的成果の創出に貢献した（表 4）。

表 4. 論文発表、特許出願、企業導出の実績（令和 4 年 1 月末現在）

	平成 29 年	平成 30 年	令和元年	令和 2 年	令和 3 年	合計
論文発表件数	220	269	336	408	集計中	1233
特許出願件数	21	23	29	38		111
企業導出件数	34	32	14	24		104

支援による成果例として以下のものが挙げられる。

○化合物ライブラリ、天然物ライブラリの利用により、COVID-19 治療薬候補をはじめとする多くの有望なヒット化合物が同定された。また、ヒット化合物から企業との共同研究開発に発展した課題もあった。

○分子モデリング、構造シミュレーション、リガンド結合シミュレーション、AI 創薬などの支援により多彩な成果が得られており、国際誌への論文発表に結びついた。

○創薬標的遺伝子のノックアウト・ノックイン技術による疾患モデル動物作出は、独自の技術により短時間に多くの支援課題での目的モデル動物作出に成功しており、支援申請者のニーズに合致した支援が供された。

○世界最高の性能を有する微量試料からの一塩基解像度メチローム解析を多く支援し、多数の共著論文発表があった。

研究高度化・重点プロジェクトにより、研究開発の質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、化合物複合体結晶の試料準備を省力化し迅速に、生体に近い常温条件において構造解析を行う新規マイクロ流路デバイスの開発の成果として、トリプシン結晶の常温での化合物複合体構造解析を行い論文発表した。

○重点プロジェクトでは、「薬物動態及び毒性関連タンパク質の構造情報取得と低分子複合体の構造解析」において、非競争領域における産学連携研究の成果として、心毒性関連タンパク質 hERG チャンネルとアステミゾールの複合体のクライオ電子顕微鏡による構造解析に成功し、論文発表した。

○クライオ電子顕微鏡の単粒子解析で世界最高分解能を達成するとともに、トモグラフィによる解析を牽引し、トップ・ジャーナルに多くの論文発表がなされた。

○自動化、遠隔化といった研究の高度化により、SPring-8 のビームラインやクライオ電子顕微鏡の利用において、遠隔地からの構造解析が可能となった。また、結晶作製が困難なタンパク質でも、小さな結晶ができれば、専門的な知識がない研究者でも容易に SPring-8 を利用してタンパク質の詳しい構造を知ることができるようになった。

○RNAポリメラーゼ (RNAPII) がヒストンからDNA を引き剥がしながら遺伝情報を読み取る姿 (構造) を、クライオ電子顕微鏡を用いて世界で初めて捉えた。DNAがヒストンに巻き付いたヌクレオソーム構造の変化は、遺伝子のオンとオフの制御と関連しており、このエピジェネティクスの理解により分子生物学の核心に迫る高い研究成果が認められた。

○BINDS 事業で得られたデータのデータベースの継承・維持・管理を行うとともに、新しいタイプのデータベースの拡充や VaProS の高度化等により、データサイエンスの推進を図った。

教育と人材育成に関する取組の実績としては、公開シンポジウム年1回、大学セミナー7回、大学講習会18回、学会ワークショップ等16回等の開催があった。また、新たにクライオ電子顕微鏡観察の技術を習得するための「滞在型支援研修プログラム」の実施や、全10回の「インシリコユニット連続講座」、全4回の「アカデミア創薬講習会」の開催などを行って人材育成に努めた。

COVID-19 パンデミックにおいては、2020年2月にいち早く SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼの構造をベースにした既存薬データベースの約8,000化合物からインシリコスクリーニングにて118のヒット化合物を同定した。BINDS 外のウェットラボにて抗ウイルス活性評価が実施され、ヒット化合物中からネルフィナビルの有効性を確認した。なお、本事後評価時点においてネルフィナビルの COVID-19 に対する医師主導治験が実施されている。

また、ケミカルシーズ探索ユニットとバイオリジカルシーズ探索ユニットと構造解析ユニットとが連携して、完全型ヒト抗体産生マウスから SARS-CoV-2 変異株に有効な新しいヒト抗体を単離し、構造決定及び病理評価を行うことに成功し、その高い中和活性と交差反応性のメカニズムを解明した。

さらに、支援においては、SARS-CoV-2 が感染する際の受容体である ACE2 タンパク質を指向性進化法と呼ばれるタンパク質工学的手法により改変してウイルスとの結合力を約 100 倍にまで高め、抗体製剤と同等の治療効果を持つウイルス中和タンパク質（改変 ACE2 受容体）を開発した。

COVID-19 関連の支援件数は、2021 年 12 月時点で 79 件に上った。

以上より、支援ニーズやユニット・領域間の連携により新しい知の創出、研究開発の質の向上、及び人材育成への貢献が認められており、本事業の「有効性」は高かったと評価できる。

<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、各共用設備等間の連携強化、製薬企業等との連携促進、AMED 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：高度化研究が共用設備等に実装された件数、創薬標的（創薬シーズ）の導出件数

（評価）

研究支援への申請と進捗管理のために、プラットフォーム機能最適化ユニットが構築した「ワンストップコンサルティング・支援窓口（ワンストップ窓口）」は、システムを開発・拡充し、支援事業の運用や広報活動等において効果的・効率的な事業運営に大きく貢献した。また、PS・PO 会議とユニット・領域毎に実施される領域会議において情報交換を行い、戦略的な事業の運営を実施している。

一方、プラットフォーム機能最適化ユニットは、ヘッドクォーター機能及び AMED をサポートすることも期待されていたが、結果として事業全体の運営においてユニットが縦割り化し、事業内外の連携が進まないなどの課題も一部見出された。

共用設備等の整備や技術の高度化への取組により、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効率的に進んだ。研究の高度化が共用設備等に実装された成果例として以下のものが挙げられる。

○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、化合物ライブラリ等のデータのアーカイブ化に取り組んだ。

○新規モダリティ（核酸医薬、抗体医薬等）に対応した *in vitro* 薬物動態評価、イメージング質量顕微鏡を用いた薬物動態イメージング解析、がん臨床検体を用いて作製された初代培養細胞を用いた評価が、新たに実装された。

化合物ライブラリにおいては、化合物提供の結果ヒットが見つかったテーマ数は、平成29年から令和4年1月までで449件（化合物ライブラリの提供898件）であった（表1、表2）。

以上より、計画・実施体制及び目標・達成管理の向上方策は妥当であり、本事業の「効率性」は高かったと評価できる。

（2）科学技術基本計画又は科学技術・イノベーション基本計画等への貢献状況

第6期「科学技術・イノベーション基本計画」（令和3年3月閣議決定）では、「医療分野の基礎から実用化まで一貫した研究開発を一体的に推進する」とされており、また、「健康・医療戦略」（令和2年3月閣議決定）で「創薬デザイン技術や化合物ライブラリ、解析機器の共用など創薬研究開発に必要な支援基盤の構築に取り組む」とされた目標の達成に大きく貢献した。

（3）総合評価

① 総合評価

本事業は、「2. 研究開発計画との関係」に記した施策目標「健康・医療・ライフサイエンスに関する課題への対応」に、医薬品・医療機器開発への取組を着実に実施するという観点で貢献した。今後、本事業で構築された技術支援基盤を活用し、革新的な医薬品・医療機器等が我が国から創出されることが期待できる。

② 評価概要

5年の事業期間を通じ、PS・PO、ユニットリーダー、各研究課題実施者、AMED 担当者が真摯に取り組み、多くの革新的な医薬品シーズが創出され、広くライフサイエンス分野の研究基盤を強化することができた。また、COVID-19 パンデミック発生時には、PS・PO のリーダーシップのもと、いち早く治療薬の創出に向けた取組が開始され、成果につながった。令和4年1月末時点において、事業開始当初に設定したアウトプット指標（化合物ライブラリの提供数、構造解析領域支援件数）の目標値を達成していたが、アウトカム指標（化合物ライブラリ提供の結果ヒットが見つかったテーマ数）の累積目標値の達成率は95%であった。上記（1）で記した本事業における達成状況に鑑みれば、当初の事業目標は達成されたと評価できる。

(4) 今後の展望

- 本事業は、ライフサイエンスに係る基礎研究から創薬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、様々な研究領域の支援のためのメニューを揃え、大学・研究機関等による創薬標的探索や作用機序解明に向けた機能解析研究等を支援し創薬等ライフサイエンス研究の推進に大きく貢献しており、今後もこのような取組の推進が期待される。その際、実現性の高い創薬標的候補分子の目利き、各共用設備等間の連携強化、製薬企業等との連携促進、AMED の他事業との双方向連携等によって、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進むことが望まれる。
- クライオ電子顕微鏡の利用技術の高度化及び人材育成が着実に進んでいる。さらにクライオ電子顕微鏡の価値を最大化させるために、自動化・遠隔化等のDXにより効率的な活用に期待したい。
- クライオ電子顕微鏡等の最先端研究設備の導入に際しては、企業から研究資金を呼び込み、官民で整備・運用にかかる費用を分担するスキームの実現とアカデミアの研究者のみならず企業の研究者等の人材の育成が望まれる。
- 最先端研究設備の性能や機能の高度化に伴う膨大なデータの利活用を図ることが必要である。
- 本事業での研究支援から生み出された創薬シーズが、AMED 他事業への展開等から臨床に繋がっていくことに期待したい。
- 事業全体の運営においてユニットが縦割り化し、ユニット横断的な運営が困難となったことが一部あったため、今後は、ユニット構成を見直す事業横断的な支援を柔軟に行うことが促進される体制構築を期待したい。