

平成28年9月8日
革新的研究開発推進プログラム有識者会議

革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)
**「豊かで安全な社会と新しいバイオものづくり
を実現する人工細胞リアクタ」
進捗状況報告について**

プログラム・マネージャー
野地 博行

1. プログラムの基本構想

1. PMの挑戦と実現した場合のインパクト

解決するべき社会的課題

豊かで安全な社会を実現するためのバイオ技術イノベーション

- ・ 健康な長寿社会の実現
- ・ 低価格バイオ燃料や食の安全
- ・ 自由度の高い細胞工学技術

従来技術の限界

診断・検査における感度不足

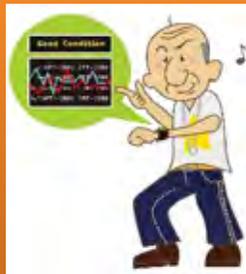
バイオ分子開発における低いスループット性

従来遺伝子工学の化学的限界

産業的・社会的インパクト

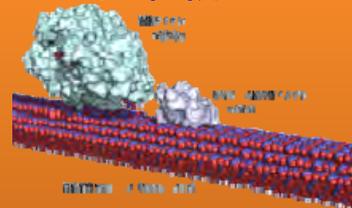
「はかる」手軽で超高感度な診断技術による健康な長寿社会

携帯型臨床診断デバイス



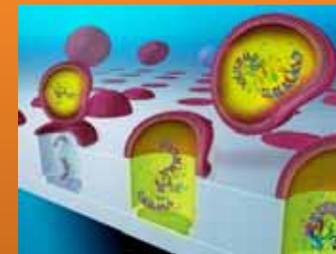
「つくる」超高性能バイオ分子によるバイオものづくり革新

バイオ燃料生産を革新するスーパー酵素



「ふえる」人工細胞によるバイオ産業全体の革新

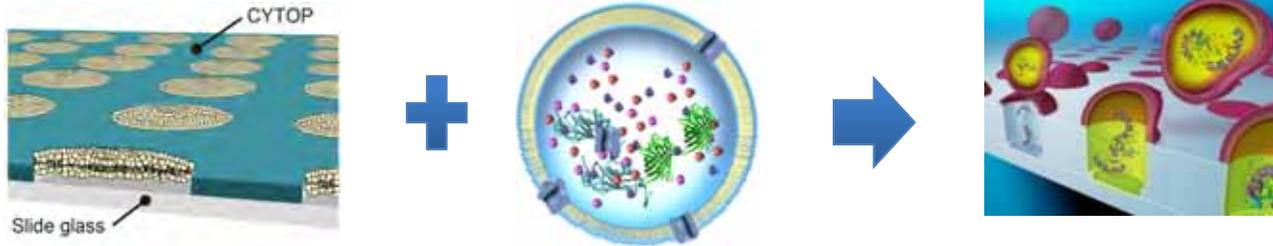
自己複製する人工細胞



2. 産業や社会を変革するシナリオ

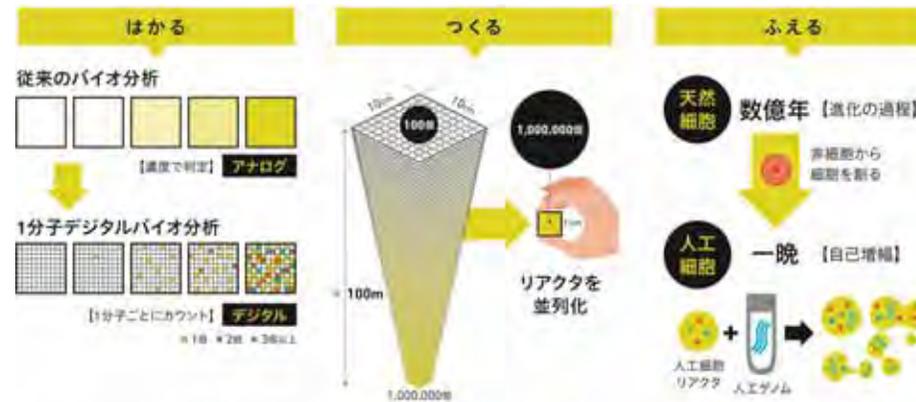
解決のアイデア:人工細胞リアクタ

- ▶ 世界トップの「マイクロデバイス技術」と「人工細胞技術」を融合し「人工細胞デバイス技術」を創成する。



成功へのシナリオ

- ▶ バイオ分析のデジタル革命で**臨床診断市場のゲームチェンジ**
- ▶ スーパー酵素を高効率に選別する技術確立し**多角的に酵素新産業を創出**
- ▶ 人工ゲノム技術と人工細胞技術で**21世紀のバイオ産業革命**を牽引



プロジェクト体制

PM 野地博行

PM補佐グループ

- ・奥野大地(専), 田端和仁(兼), 千葉陵太郎(兼), 景山茂樹(専)

PM支援グループ

- ・知財戦略立案サポート; 神崎修
- ・知財プロデューサー; 青志津男

Scientific Advisory board

- ・バイオセキュリティ&バイオセーフティ対策; 木賀大介 (早稲田大学教授)
- ・長鎖DNA技術指導; 板谷光泰(慶應義塾大学教授)
- ・人工細胞技術指導; 柿澤茂行(産総研室員)

プロジェクト1

「はかる」

課題1A デジタルELISAシステム
ABBOTT・吉村

課題1B デジタル遺伝子診断
凸版印刷・中山

課題1C デジタル核酸検査法
東工大・小宮

プロジェクト2

「つくる」

コア技術開発

課題2A アレイ型人工細胞デバイス
東大・野地

課題2B リポソーム型人工細胞リアクタ
阪大・松浦

課題2D ライブラリー開発技術
産総研・宮崎

課題2E 蛍光プローブの開発
東大・浦野

課題2F バイオマス糖化酵素の開発
東大・五十嵐

課題2G バイオフィルム合成阻害酵素の探索
UBC・徳力

課題2H 創薬のためのタンパク質安定化
千葉大・村田

課題2I バイマス処理酵素の実用化
BITS社 (H30~)

個別課題&関連技術

プロジェクト3

「ふえる」

課題3A 人工ゲノム合成法の開発
立教大・末次

課題3B リポソーム-細胞ハイブリッド
東大・竹内

課題3C ゲノム起動のための技術開発
大阪大・市橋

課題3D リポソーム内DNA封入法
中央大・鈴木

課題3E 核酸保護剤を用いたゲノム導入法
理研・吉積

基盤技術開発

課題 4A 人工細胞デバイス、計測システム開発およびゲノム起動法の開発 東大・田端
・サポート内容: 人工細胞デバイス生産、顕微鏡計測、装置プロトタイプ開発

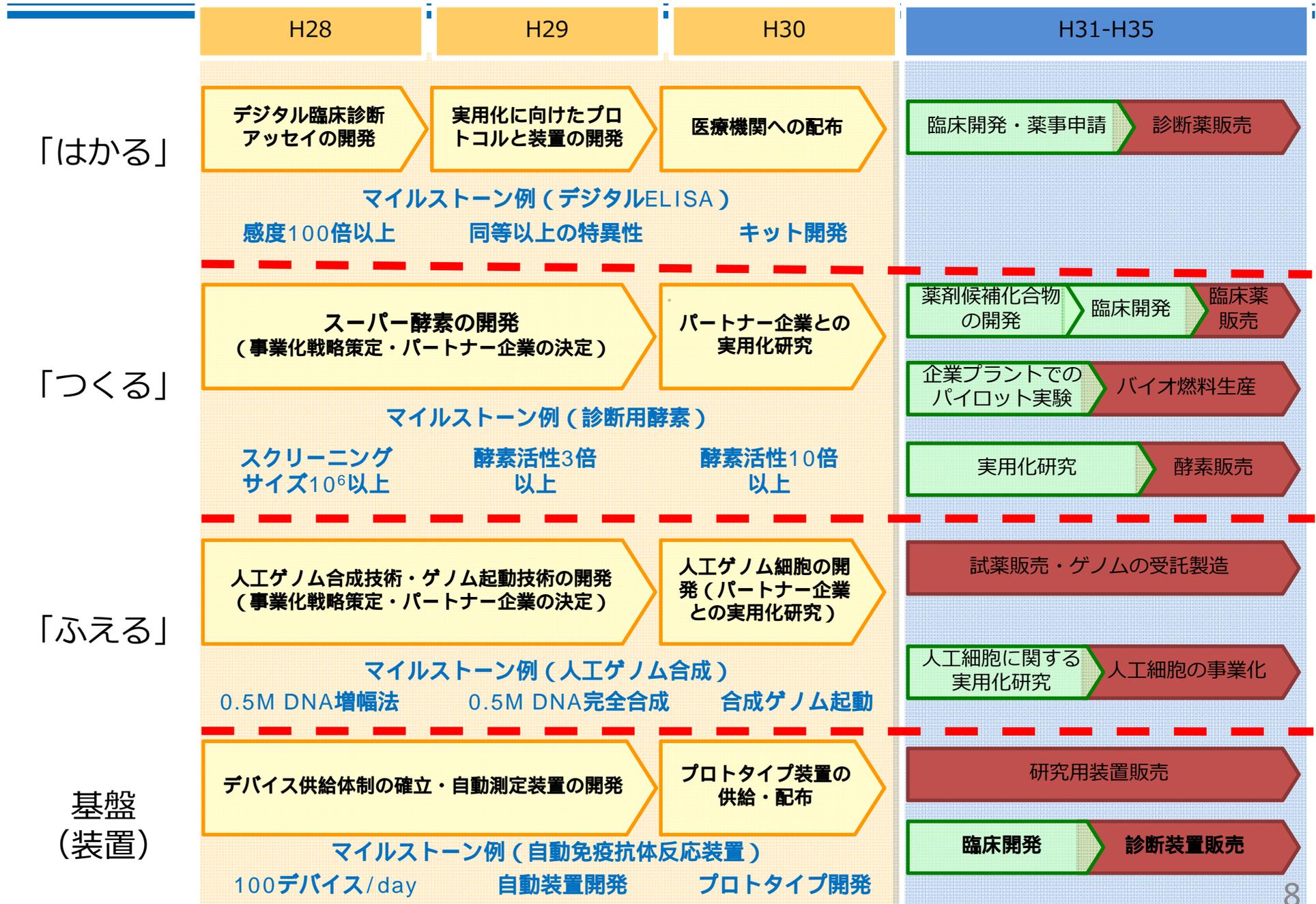
課題 4C 全自動ELISA装置開発 PSS社・上田

2. 目標、マイルストーン、 出口戦略

開発期間で達成する研究開発目標

	具体的開発項目	成功判断基準
「はかる」	<ul style="list-style-type: none">デジタルELISAデジタル遺伝子検出法	<ul style="list-style-type: none">検出感度を100倍向上(デジタルELISA法)反応速度を10倍向上(デジタル遺伝子診断法)自動測定装置のプロトタイプ開発
「つくる」	<ul style="list-style-type: none">スーパー酵素の創出 (診断用、バイオマス処理、創薬ターゲット)	<ul style="list-style-type: none">活性が10倍以上、もしくは熱安定性10以上の向上産業用スーパー酵素とスクリーニング装置販売
「ふえる」	<ul style="list-style-type: none">人工ゲノム合成技術開発人工ゲノム起動技術開発	<ul style="list-style-type: none">ゲノムサイズDNAの完全試験管内合成人工ゲノムで起動した人工細胞の創出人工ゲノム技術の事業化

社会実装のための出口戦略とマイルストーン

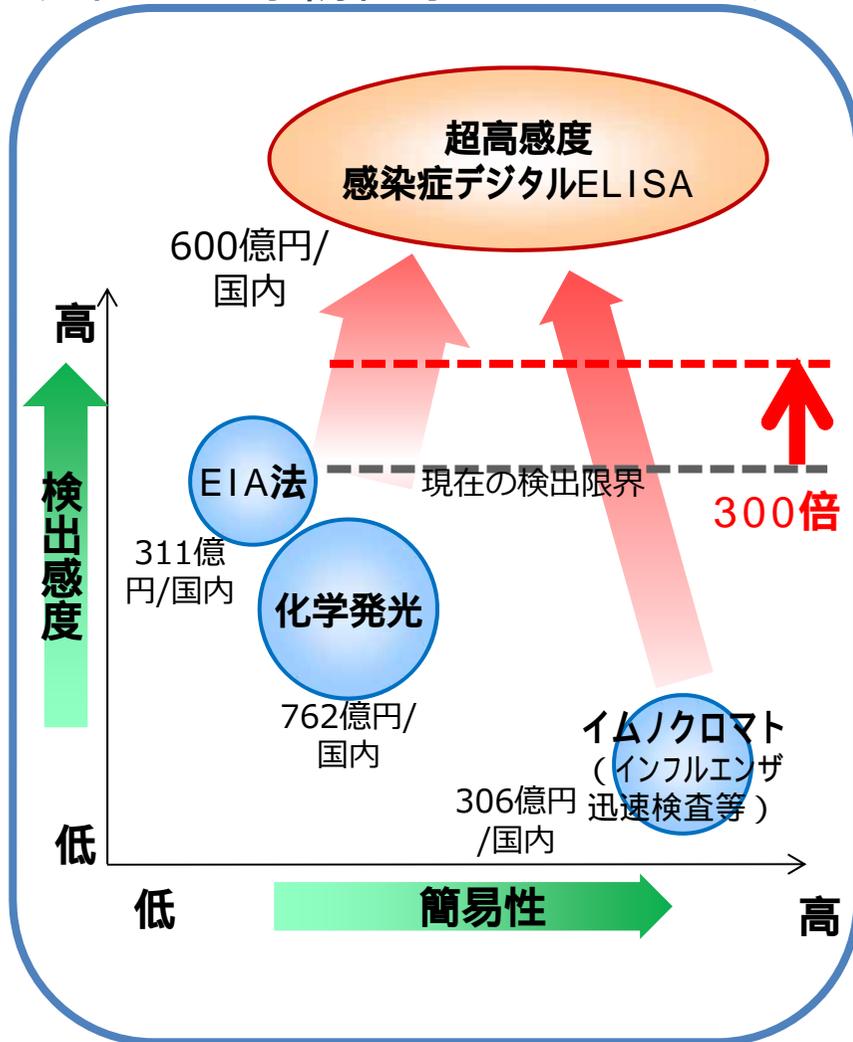


3. ここまでの研究成果 (抜粋)

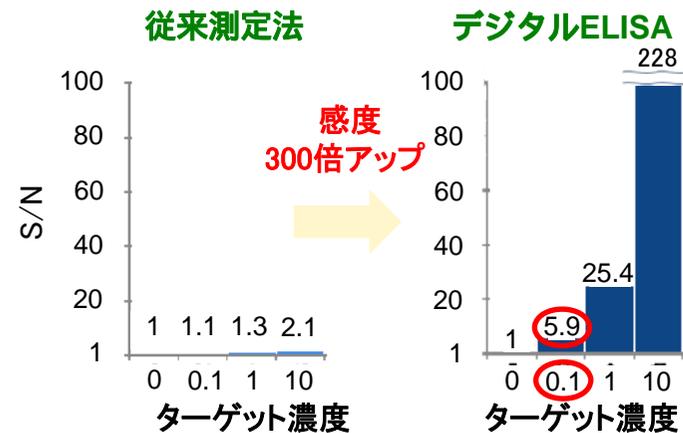
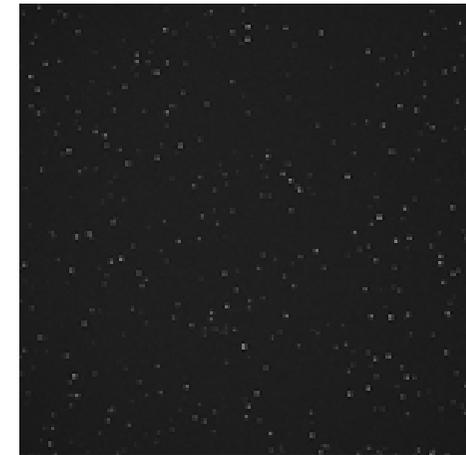
「はかる」研究成果（抜粋） PJ1A Abbott Japan社吉村G

課題：臨床診断の感度限界が感染症阻止や予防医学のボトルネック

解決：反応のデジタル化による感度の革命的改善



反応のデジタル化



圧倒的な感度上昇による新しい市場の開拓と既存市場の奪取

「つくる」の研究成果（抜粋）

PJ2H 千葉大 村田G

課題：創薬ターゲット膜タンパク質の構造不安定性

解決：日本発の理論を活用した構造安定化技術

創薬ターゲットとして最重要膜タンパク質(GPCR群)は、構造が不安定であるため立体構造が不明。そのため、構造をもとにした薬剤設計は不可能

GPCR(全体) 対象疾患別開発数

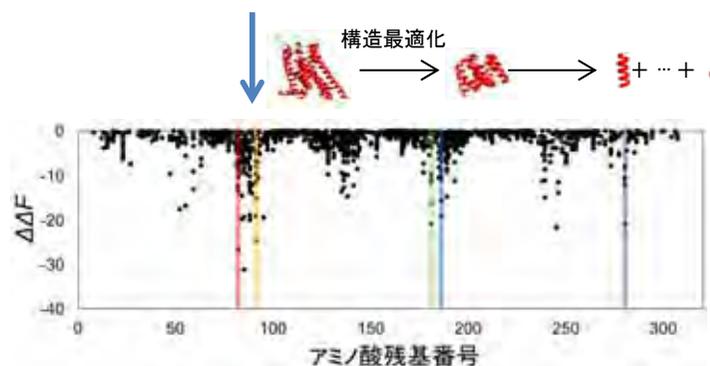


構造安定化部位の同定ヒット率が30%まで向上

膜タンパク質用の自由エネルギー関数

$$F/(k_B T_0) = -S/k_B + \Lambda/(k_B T_0), T_0 = 298 \text{ K.}$$

GPCRの構造要素毎の計算による精密化



膜タンパク質の理論的耐熱化法
—千葉大と京大の研究グループ開発—
アミノ酸置換を短時間で予測

Yasuda et al., 2016, J. Phys. Chem. B, 120, 3833-3843

科学新聞 2016/5/27

膜タンパク質の構造解析を容易にし、創薬開発を加速

「ふえる」の研究成果(抜粋)

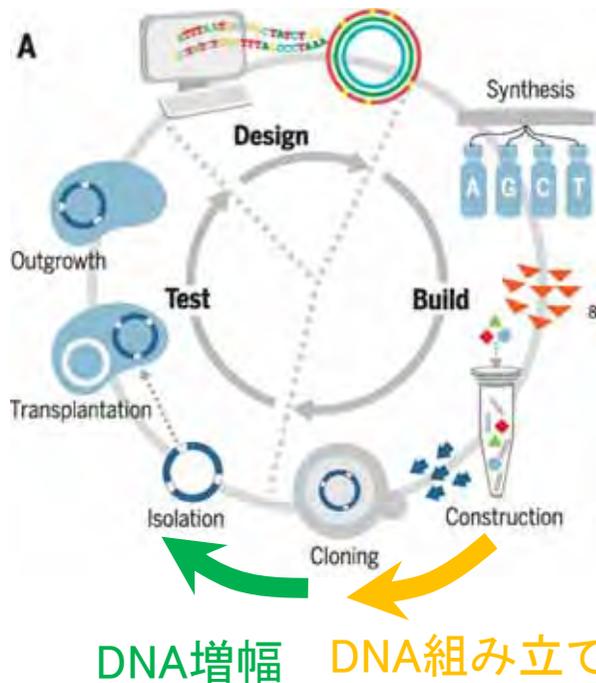
PJ3A 立教大 末次G

課題: 人工ゲノム合成にかかる時間とコスト

解決: ゲノム調整の超高速化技術

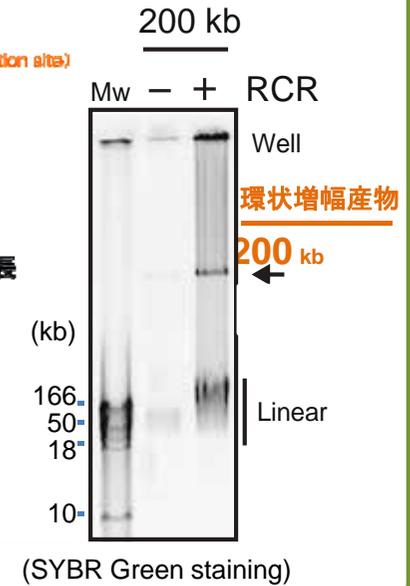
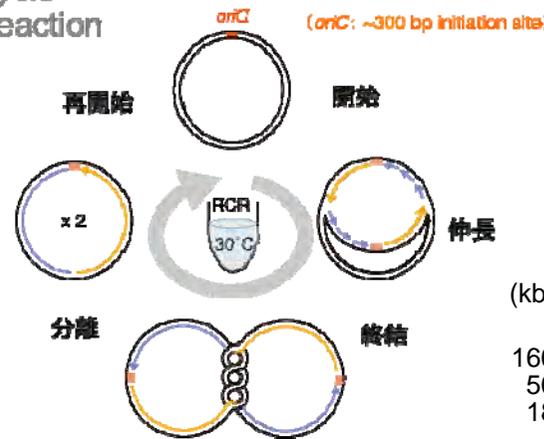
既存の手法では、40億円で14年間

試験管内ゲノム増幅法によるゲノムDNA作成の超高速化



Replication Cycle Reaction

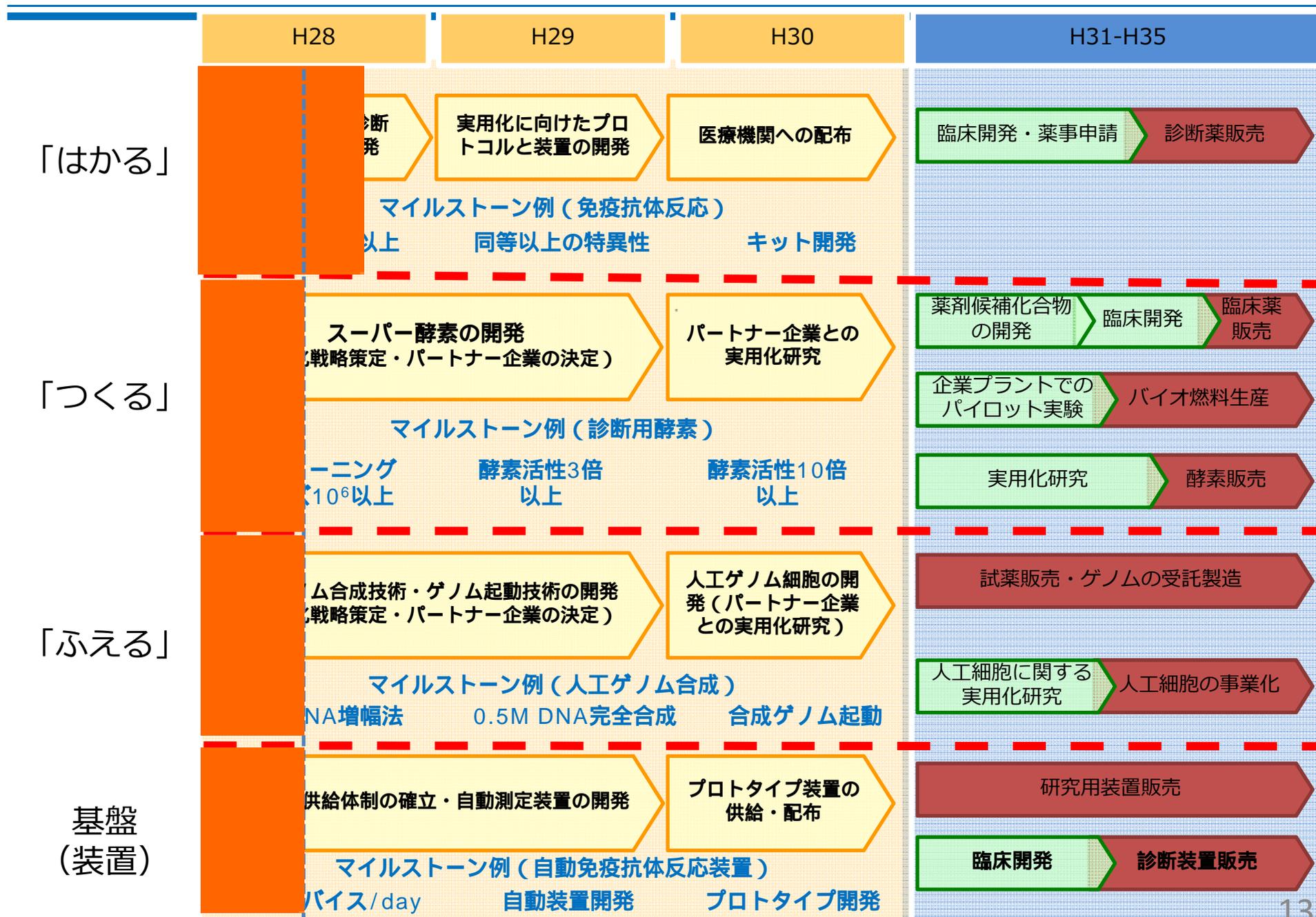
(25種の精製タンパク)



Venter group, *Science* 2016

ゲノム合成の革新的高速化による人工ゲノム技術の事業へ
→ 世界標準技術を得るための知財戦略 (ImPACT PMプロジェクト化)

進捗状況(5ヶ月)



4. マネージメント

課題の抽出と対策

	課題	対策
「はかる」	デジタルELISA	競合企業による先行事業（研究用市場）
	デジタル遺伝子診断	デジタルPCR法の先行事業（研究装置市場）
「つくる」	診断用酵素	酵素の進化能の不透明性
	安定化GPCR	GPCRの機能的発現の難易度 事業性と事業戦略の立案
	セルラーゼ	酵素の進化能の難易度
	QQ酵素 (抗バイオフィルム)	酵素の進化能の不透明性 事業性と事業戦略の立案
	人工細胞	ゲノム導入&起動法の難易度 事業性と事業戦略の立案 バイオセキュリティ&バイオセーフティ問題
「ふえる」	人工細胞	ゲノム導入&起動法の難易度 事業性と事業戦略の立案 バイオセキュリティ&バイオセーフティ問題
	人工細胞	ゲノム導入&起動法の難易度 事業性と事業戦略の立案 バイオセキュリティ&バイオセーフティ問題
基盤（装置）	基盤G	安価なデバイスの開発
	全自動デジタルELISA装置	既存装置へのイメージングユニットの導入
		優位技術の実装化・特許侵害申し立て、臨床開発への早期移行
		優位技術の実装化・臨床診断用試薬・装置の早期開発
		最新のライブラリ技術導入
		膜輸送装置タンパクの利用
		事業化戦略調査（PMG-PJ2）
		最新のライブラリ技術導入 & 実際に則した評価系の導入
		Bioinformaticsを用いた酵素の選定
		事業化戦略調査（PMG-PJ3）
		公募班もふくめた競争的探索
		事業化戦略調査 & 知財対策（PMG-PJ4）
		バイオセキュリティ & バイオセーフティ問題対策（PMG-PJ1）
		新加工法（射出成形法 / 新素材の検討）
		基盤Gとの連携

PMグループ内プロジェクト

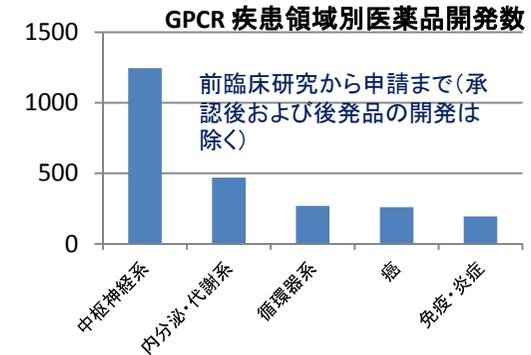
プロジェクト名	プロジェクト内容
PMG-PJ1 人工細胞研究倫理規定策定PJ (PJ3)	<ul style="list-style-type: none">● 目標: 人工ゲノム技術に関する倫理規定策定(2019年度内を目処)● 計画: 有識者のリストアップ・問題の抽出・提言・公開討論・最終提言の取り纏め
PMG-PJ2 GPCR創薬事業環境研究PJ (PJ2B, 2H)	<ul style="list-style-type: none">● 目標: GPCR安定化技術に基づく事業の環境調査、事業戦略策定に関するレポート(2016年9月を予定)● 計画: 関連する起業・創薬ビジネスの解析・事業性に関する結論・事業戦略の策定
PMG-PJ3 バイオフィルム事業環境研究PJ (PJ2G)	<ul style="list-style-type: none">● 目標: 抗バイオフィルム技術に基づく事業性調査、事業戦略の策定に関するレポート(2016年9月を予定)● 計画: 抗バイオフィルム技術を利用した市場ドメインの選定・QQ酵素による事業性に関する調査・事業戦略の策定
PMG-PJ4 末次特許戦略策定PJ (PJ3A)	<ul style="list-style-type: none">● 目標: 包括的特許戦略に関するレポート(2016/10を目処)● 内容: 現在出願中の人工ゲノム特許に関する対応(JST知財部と共同)、関連知財の出願戦略策定、事業戦略の策定

PMGプロジェクト進捗の例①

PMG-PJ2: GPCR創薬事業環境分析

ニーズ調査

- 臨床開発は活発(全開発品の約8%)=GPCRは注目分野
- 疾患領域は、中枢神経系、内分泌系、循環器系、癌と続く
- 従来の低分子医薬に加え、GPCR抗体の開発も実施
- 受容体サブタイプ選択的薬剤やインバースアゴニスト等、より高度な創薬が実施されている(=技術革新余地あり)



先行ベンチャー調査

X,Y,Z社について

- 技術起源、所有技術
 - 創薬手法、創業と経緯
 - 人財(創業者、経営者)
- を比較し、方向性を検討

競合調査	技術起源	所有技術	創薬手法	人財	創業と経緯
X社	GPCR Technology Academy 共同開発	GPCR 受容体 創薬技術	スクリーニング 創薬技術 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	2015年設立 創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術
Y社	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	2015年設立 創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術
Z社	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	2015年設立 創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術
自己	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術	2015年設立 創業者: 創薬技術 創業者: 創薬技術

注) 非公開

実装化の方向性

- 本テーマの特徴は、GPCR安定化と大量生産の技術
- 実装化は製薬企業との連携、ベンチャーの起業を視野に入れて進める

PMGプロジェクト進捗状況の例②

PMG-PJ3; バイオフィルム抑制酵素事業環境分析

対象分野	ニーズ	バイオフィルム抑制酵素の可能性	総合
1. 水処理	<ul style="list-style-type: none"> ろ過膜のつまりが問題 グローバルで水のニーズが上昇中 ◎ 	<ul style="list-style-type: none"> 規制、安全性の懸念は小 複雑系である現場でQQ酵素で解決できるか？ ○ 	○
2. 医療分野	<ul style="list-style-type: none"> 歯科領域の特許出願数が一番多い。 院内感染、耐性菌は重要な問題 ◎ 	<ul style="list-style-type: none"> 医療分野は、安全性担保、規制対応の負担が重い 細菌酵素に免疫原性あり △ 	△
3. 農業現場	<ul style="list-style-type: none"> 青枯病等の病害の被害 ◎ 	<ul style="list-style-type: none"> 青枯病の病原菌は、多様で単一酵素では無理 △ 	△
4. 塗装	<ul style="list-style-type: none"> 船底塗料で未対策だが、市場小 ○ 	<ul style="list-style-type: none"> 塗料にはQQ酵素は不向 △ ～× 	×
5. 食品加工	<ul style="list-style-type: none"> 食品の安全性担保のニーズは高い ○ 	<ul style="list-style-type: none"> 洗剤(安価)が有効 QQ酵素の安全性保証難 △ 	△
6. 生活環境	<ul style="list-style-type: none"> バイオフィルムが生活環境(風呂場、台所等)に日常的に発生 ○ 	<ul style="list-style-type: none"> 洗剤・次亜塩素酸が有効 QQ酵素が価格競争力が難 △～○ 	△～ ○

まず、水処理分野を優先的に調査

➤ バイオフィルムに関するワークショップ開催(10月11日)

5. まとめ

まとめ

- **各プロジェクトより研究成果の報告(定例3ヶ月報告書より)**
 - デジタルELISAの目的感度達成(モデル血清)、GPCRの熱安定化理論の進展、等
- **公募プロジェクトを決定**
 - 「はかる」1課題、「ふえる」3課題(H28年9月より開始予定)
- **参加メンバーとの緊密な連絡**
 - サイトビジット、プロジェクトミーティングの開催
- **PMプロジェクトを実施中**
 - 事業戦略の明確化: GPCR熱安定化、バイオフィルム阻害酵素に関する事業化可能性の解析と事業戦略の提案。
 - 人工細胞研究に関わるバイオセーフティ&バイオセキュリティ問題を議論する体制づくり
 - 人工ゲノム技術に関する知財戦略のサポート

H28年度後半の主な予定

- **各研究課題の目標達成のためのサポート**
 - 知財、企業との連携促進、事業化戦略
 - 第二回運営会議(9月13日)
 - バイオフィルム国際ワークショップ(10月11日)
 - 各研究課題連携促進のための会議(月一度程度)
 - サイトビジット(各サイト年2回程度 + PM補佐によるビジット)
- **PMG-PJのレポート作成・解析**
 - GPCR創薬事業(PMG-PJ2)、バイオフィルム事業(PMG-PJ3); 9月末
 - 人工ゲノム合成事業化(PMG-PJ4); 10月
- **事業化環境分析・事業化戦略に基づく研究組織の統廃合**