

### 第35回革新的研究開発推進プログラム有識者会議 議事概要

- 日 時 平成30年1月18日(木) 11:33～12:01
- 場 所 中央合同庁舎第8号館 8階 特別大会議室
- 出席者 久間議員、原山議員、上山議員、十倉議員、橋本議員、山極議員
- 事務局 山脇統括官、赤石審議官、生川審議官、黒田審議官、進藤審議官、柳審議官、室谷参事官、鈴木参事官
- P M 野地PM

#### ○ 議事概要

午前11時33分 開会

- 久間議員 それでは、ただいまから第35回革新的研究開発推進プログラム有識者会議を開催させていただきます。

本日は会議後半部分を一部非公開で行います。

内山田議員と小谷議員が御欠席です。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議題は、PMによる研究開発プログラムの見直しについてです。各PMに関する平成29年度の研究開発プログラムの進捗管理についてPMからヒアリングを実施し、有識者議員並びに事務局にてPMに関する研究費総額の見直し案を検討しております。本日は、研究費総額の増額を含めた野地PMの研究開発プログラムの見直し案を説明してもらいます。

まずは事務局から、説明をお願いします。

- 鈴木参事官 I m P A C T担当室の鈴木でございます。

今週、来週にかけて現在16名のプログラム・マネージャーに研究開発を平成30年度、あと1年ございますが、進めていただいております。その中で若干数名のプログラム・マネージャーから最終年度成果の社会実装の加速化に向けた研究費の増額の要望が出ております。本日はそのうちの一人であります野地プログラム・マネージャーから研究開発費の増額について御説明を頂きたいと思っております。

資料1を御覧いただきたいと思っております。これまでの研究開発の状況あるいは研究成果の状況でございます。野地PMのプログラムでは、医療、バイオ産業分野におきますイノベーション創出、これを目標といたしまして、超高感度デジタル臨床診断システム、「はかる」という形で称しております。また、スーパー酵素等のスクリーニング・合成技術、これを「つ

くる」と称しております。それから、世界最長の長鎖DNA、これの人工合成技術、これを「ふえる」と称しており、現在、この3つのプロジェクトで研究開発を進めております。

現在のところ、例えば「はかる」でございますと、検出感度が従来品と比べまして300倍もの免疫抗体反応法を開発しておりますし、非常にスピーディに処理できますデジタル遺伝子検出法なども開発されております。

それから、「つくる」におきましては、活性が10倍以上のバイオ分析用酵素がもう既に開発されておりますし、創薬化合物を効率よくスクリーニングするためのタンパク質といった新しいものも開発がされております。

それから、「ふえる」につきましては、天然の細胞を使うことなく、試験管内で長鎖DNA、これを効率的に合成できる人工ゲノム合成法を開発いたしまして、現在国内外の大学、民間企業等に配布を行いまして、将来的にどういうふうビジネスにつなげられるかといった観点での用途アイデア、市場調査等を進めております。

これまで、昨年秋から外部専門家によるヒアリング及びIMPACTアドバイザーの先生方によるレビュー会を実施してまいりました。この中で頂いておりますご意見としまして、日本のバイオ産業は、ちょっと後れをとっておりますけれども、これを取り戻す意味で非常にインパクトのある内容であり、速やかな社会実装を期待したいという御意見を頂いております。

特に、本日、提案いただきます「はかる」、これにつきましては例えば今の時期インフルエンザウイルス等が蔓延いたしますが、この発症前でありましてもウイルス診断を非常に短期間に診断結果を出せるという画期的な成果が出ております。こういった成果につきまして実用化に向けスピード感のある取組を進めるべきといった意見を頂いております。

また、次の裏側でございますが、特に「ふえる」につきましては、世界最長の長鎖DNA、これを人工的に合成する手法の確立に成功しております。これは、今後、様々な応用分野に発展する可能性があるのではないかといったコメントを頂いております。

本日の増額提案の主旨でございますが、先ほどの3つのうち「はかる」につきまして、その成果の社会実装を加速化してまいりたいと考えております。これまで特に大学病院などで医療機関向けにこの革新的な臨床診断装置として、大型のものでございますが、開発を進めてまいりました。今後、これを実装するためには薬規法等の規制対応にある程度まだ時間を要する状況でございます。

他方で、米国では既にRetail Clinicという形でそういった規制のハードル

の低い形での実装が既に可能となっていてきておりまして、市場も大きく拡大しようとしております。今後このデジタル診断機器等を特にパーソナル医療、Retail Clinicのようなパーソナル医療分野に市場開拓を図りまして、国際的な標準化をとってまいりたいと、そう思っております。そういった観点で、機器の小型化、あるいは高速化、そういった部分に必要な要素技術の開発をお願いしたいと思っております。

○久間議員 それでは、ただいま説明がありました研究開発プログラムの見直し案につきまして、野地PMに説明をお願いしたいと思います。PMからの説明時間は12分、質疑は5分、必ず時間厳守をお願いします。プレゼン終了2分前及び終了時間、質疑終了時間にはそれぞれ鈴を鳴らします。では、お願いします。

○野地PM ありがとうございます。野地でございます。

まず最初に、お手元の資料、こちらの方に沿って御説明させていただきたいと思えます。

○久間議員 資料2ですね。

○野地PM 資料2になります。

我々のプログラムのタイトルは、「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」という名前で進めております。

まず最初に、この全体の計画の構成について2枚目のこちらを使って御説明いたします。我々が挑戦するのは、バイオ産業のさまざまな課題の克服であります。例えば診断・検査における感度の不足、バイオ分子開発における低いスループット性、また従来遺伝子工学の化学的な限界、こういった課題があります。我々が考えるこれを解くキーが、人工細胞デバイス技術というふうに考えております。

これはトップダウン技術である微細加工技術を用いた均一かつ多数のリアクタを並べたマイクロデバイス技術、大きさは細胞ぐらいなんですけれども、人間の細胞よりも更に小さいバクテリアサイズのみクロン単位であります。ここに人工細胞技術、ここで言う人工細胞技術というのは注目する生命現象をつかさどる分子を精製し、それを組み合わせて試験管の中で再構成する、そういった技術であります。この2つのトップダウン技術とボトムアップ技術を組み合わせたものを人工細胞デバイス技術と我々は称しております。

これを使いまして、診断における問題を克服するために、診断を1分子レベル、分子というのは基本的に0、1、2、3量子化されています、この量子化されたものを直接計測するという技術、デジタル分析というふうに呼んでいますが、こちらのデジタル革命を起こしたいと思っております。また、このリアクタを使って今度はさまざまな種類の分子をつくって

スクリーニングする、酵素をターゲットとしておりますが、機能分子をスクリーニングする技術をつくりたいと思っております。最終的に、こういった技術を組み合わせまして、人工ゲノムで自己増殖する人工細胞を創出し、従来の遺伝子工学の科学的な限界を克服したいというふうに考えております。

これによってもたらされる、期待されるイノベーションとしては、手軽で超高感度な診断技術による健康な長寿社会、超高性能バイオ分子によるバイオものづくりの革新、人工細胞によるバイオ産業全体の革新、こちらを目指しております。

続きまして、今回の追加のプロジェクトについて御提案させていただきます。まず、背景ではありますが、2年間の研究開発の成果としてこちらにお載せしました「はかるプロジェクト」におきましては、タンパク質を計測するELISA、こちらは技術としては免疫抗体反応を使いますが、こちらを使って、既に参事官の方から御説明がありましたように、300倍もの高い感度を示すことができしております。

また、検査項目としては、核酸、DNAやRNAがあるわけですが、DNAに関しては測定時間が通常の方法よりもはるかに短い、20倍の短縮に成功しております。ここで見せている画像は実際に粒々としての1本の、1分子のDNAの計測の成果であります。また、こちらはボトムアップ的な発見ではあるんですけども、実は抗体もDNAも使わずにインフルエンザウイルスを1粒子、1個ずつ計測するというにも成功しております、その画像がこちらの下の方に白黒の写真で載っております。これによって皆さんがこの季節クリニックに行かれて鼻の奥に綿棒を差してテストする、こういったテストよりも100倍から1万倍、平均1,000倍というふうに称しておりますが、1,000倍程度高感度化した技術というのが開発されています。

またさらに、「つくる」、酵素のスクリーニングの研究においても、実は活性が10倍以上向上した酵素、スーパー酵素と我々は称しておりますが、こちらが開発できております。これは「はかる」プロジェクトにおける診断にも使えるということでもあります。

また、我々は「はかる」、「つくる」、「ふえる」の基盤のグループも4つ目のグループも設置しております、こちらでさまざまな小型のセンシング技術、センシング装置というのを開発しております。一番下にあるのは、実はこれはまだメディアでリリースしていないものなんですけれども、スマートフォンを使った1粒子、1分子計測の写真であります。手のひらサイズに1分子計測ができる時代になりつつあります。

こういった順調に成果を上げているわけですが、性能としては格段にいいものがで

きたと、我々としてはデファクトスタンダードはとれるというふうに確信しておりますが、問題はいかに早くであります。そういった観点で考えますと、こちらの提案になるわけですが、こちらの方で提案としてはパラダイムシフトをしかけ、デファクトスタンダードを奪取と書いてありますが、そもそもこのインパクトで我々が目指していたのは大型の病院に設置されている分析室のその装置の革新でありました。しかし、今実際にここはマーケットとして成熟してしまっていて、参事官から御説明があったように、さまざまな法的な規制もありまして時間的にイノベーションを実際来实现するのに時間がかかるという問題もあります。

そこで我々としては、今特にアメリカで起きているパーソナル医療、パーソナル診断、称してRetail Clinic、若しくは日本ではポイントオブケア市場でありますけれども、そういった部分においていち早く我々の技術を導入して、勃興してくる市場においてデファクトスタンダードをとり、それが翻って中央分析室における装置においてもイノベーションをもたらすというふうに考えまして御提案させていただく次第であります。

その下の方の図、スライドになりますけれども、その我々の掲げている内容は、今まで中央の分析室で測定したものをそれぞれの患者さんに近いところでパーソナル化若しくは脱中央化というふうに呼んでいますけれども、そういった診断薬の革新を起こしたいと思っております。

実際にこういった検査項目のかなりの割合がタンパク質でありまして、ELISAと呼ばれるAbbott Japanで開発している技術で計測できるものであります。また、核酸、この構成はDNAとRNA、この2つの種類に分かれます。おおよそ半々です、50%、50%です。そして残りがウイルスになります。それぞれに関してデジタル化、デジタル分析をし、さらにそのデバイスと測定装置を小型化することによってRetail Clinic若しくはポイントオブケア市場に我々の技術をいち早く導入し、勃興する、拡大するこの市場のデファクトスタンダードをとりたいというふうに考えております。

その開発の詳細はここに書いておりますけれども、基本的には小型化するための技術と、あと臨床検体を用いた実証実験、こちらが企業にとっては自前で開発するには非常に高いハードルになっておりますので、実際に臨床検体を使って有効であるということを実証して、企業内での開発を加速したいというふうに考えております。

めくっていただきまして、じゃあこの追加のプログラム、予算措置が必要になるプログラムではあるのですが、こちらによって一体何が変わるかと言いますと、まずイノベー

ション、2段階我々は最終的に起きると思っっているんですけども、これをいち早く引き起こしていきたいと思っいます。本来我々がそもそも掲げていたイノベーションは最初の段階の分析をデジタル化する、デジタル化イノベーションであります。その後には今度は脱中央化、若しくはパーソナルメディソンの臨床診断薬、こちらが起こるといふうに考えているわけですが、今回我々の成果によって小型化するための要素技術というのが開発されています。具体的にはスーパー酵素であります、若しくはスマホで計測できる装置であります。これを組み合わせることによって脱中央化ができると思っっています。

また、別の見方をしますと、デジタル化、デジタル分析に必要な要素技術、デバイス若しくはプロトコルといふのを今までAbbott Japan若しくは凸版印刷に開発していただきましたが、ここに更に「つくる」グループが開発したスーパー酵素、スーパープローブ、これは化学プローブのことですが、こちらを組み合わせると我々はウェットウェアと呼んでいますが、ウェットウェアを改善することによって、より簡便な小型なオプティカルなシステム、スマホで計測できるようなハードウェアでできるだろうと考えております。

このうことて全ての技術要素をこのIMPACT発の発明によって固めることによってグローバルな会社によって展開していただきますが、技術はオールジャパンという形にしたいといううに考えております。

続きまして、この「はかる」以外の「つくる」と「ふえる」の研究開発の成果について簡単に最後に御紹介させていただければと思っっております。「つくる」と「ふえる」の成果、これはあくまでも抜粋ですけども、酵素に関しては繰返し御説明させていただいたように、スーパー酵素といふのが実際に使えるものができております。また、創薬ターゲットのタンパク質の耐熱化というのに成功してござりまして、創薬の基盤になるといううに考えております。具体的には複数の企業との共同研究も進めてござります。

さらに、試験管の中で最も生命らしい現象である遺伝子の複製、しかも長い遺伝子の複製というのを試験管の中で再現することに成功しました。こちらは昨年度末にさまざまなところのメディアを介して発表させていただいてござります。

さらに昨年度追加予算を頂いているんですけども、キット化の生産開発を行いました。これによって今年度国内外のグループに広く分配して、実際のユーザー、潜在的なユーザーがどういふニーズがあるのかといふのを発掘したいといううに考えています。

これらの成果に基づいて、今回私たちが御説明したように、左側の方に小型の装置を使った迅速診断が可能になってござります。

また、こちらは今回ここで提案させていただいている追加予算とは異なりますけれども、内部で既に我々が頂いている予算を再配分するわけでありますが、これを用いて人工ゲノムを実際につくって、細胞にインストールする、細胞の中で実際にそのゲノムを走らせるというテストをしたいというふうに考えております。

またさらに、「つくる」と「ふえる」の技術を組み合わせて、新しい企業とのI m P A C Tのプロジェクトというのを発足させていただきたいと思っております。これはまた別の機会に御提案させていただく予定であります。ということでありまして、「つくる」と「ふえる」に関しても成果が上がっております。

最後に、この「ふえる」に関しての社会実装の戦略としては、先ほども御説明していただいたように、ゲノムをつくる技術を用いて、これをキット化して、さまざまところに配布して、これを事業化したいというふうに考えております。

さらに、この技術にいち早く注目している企業がおられますので、その企業と具体的な利用法について検討したいと思っております。

こういった形でゲノム合成のベンチャーをつくって、最終的には後ほど次のページで御説明する有用化合物のコンビナトリアル合成事業といったものをスタートさせたいというふうに考えております。

こちらが最後のスライドになります。「ふえる」技術で可能となる事業の例ということでありまして、この実際我々が考えている内容に関しての詳細はここでは御説明できません。いずれにしても大きなゲノムDNAを使って物質生産の技術革新ができるというふうに考えております。

すみません、時間が超過しておりますので、まずはここで止めさせていただければと思います。

○久間議員 どうもありがとうございました。

それでは、ただいま説明がありました野地PMの研究開発プログラムについて御質問があればお願いします。

まず、このプログラムでは、「はかる」技術はA b b o t t社が実用化に向けた開発を進めていたので、「つくる」「ふえる」の技術開発を主目的に開始したわけですよね。ところが、本プログラムのタンパク質を計測する技術開発において、感度が300倍、測定時間が20倍短縮という成果が出たので、さらに高い目標を目指すのは大いに結構です。そこで質問ですが、これだけ感度が上がった技術的ポイントは一言で言うと何ですか。

- 野地PM 分子を1分子単位でデジタルで計測するというところにあります。
- 久間議員 それは前々から研究していたでしょう。
- 野地PM はい。
- 久間議員 セルの中に入れる技術はどうか。
- 野地PM 小さなリアクタに入れて見るということと、あとは実際の現場では疑似陽性というのは必ず発生します。体液を使いますので、私たちがアカデミアが始めは想定してなかったようなさまざまな要因で疑似陽性が発生します。そういった疑似陽性を抑える技術というのがありまして、こちらの方で根気強く抑えることによってこういった感度が達成できております。
- 久間議員 別の質問ですが、インフルエンザと書いてあるけれども、ウイルスの選択性はどうかやって担保するのですか。
- 野地PM 現状の方法はA型とB型、人間に感染するのはこの2つの型なんですけれども、こちらに関しての識別性に関してテストしたんですが、今のところありませんが、これにプラス抗体を用いることによってA型とB型というものに関してはもっと更に細かく分類することが原理的に可能であります。
- 久間議員 そこまでいかないと多分実用化できないですね。
- 野地PM そうですね、それぞれの国のマーケットの特徴によってちょっと違うというふうには我々は判断しておりまして、日本ではAとBというのは分かる必要があるんですが、アメリカでは必ずしもないというふうには判断していますので、それぞれの国に合わせた開発をすることになるかと考えております。
- 久間議員 蛍光で調べるのですよね。
- 野地PM はい。
- 久間議員 そうすると、インフルエンザウイルスでなくても反応し、蛍光を発するものがあるはずですね。それとインフルエンザウイルスをどう区別するかが、センシングの一番難しいところです。
- 野地PM おっしゃるとおりです。
- 久間議員 その選択性の技術開発をやらないと、実用化はできないと思います。
- 野地PM はい、ありがとうございます。
- 橋本議員 疑似陽性を区別したと言っているのだから、できているのではないのでしょうか。
- 野地PM 今のところ大学のレベルでやる手に入る試料では選別性というんでしょうか、識



別性というのは確認しております。ただ、今後我々は鼻の奥ではなくて、例えばだ液とか涙といった摂取が簡単な体液を使った計測を考えておまして、その場合にまた予想外な夾雑物というのがあり得ますので、今後この追加予算で御提案させていただいている内容は、実はさまざまなそういった体液のサンプルを使って予想外な疑似陽性があるかないかというのを検証させていただければというふうに考えております。ありがとうございます。

○久間議員 ほかに御質問ありますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございました。

それでは、野地PMの研究費総額の見直しについてですけれども、この後議論していただきたいと思います。ここからは非公開で行います。有識者議員及び事務局関係者のみとさせていただきます。その他の方々は退席をお願いします。

(以下、非公開にて開催)

以上で、第35回革新的研究開発推進プログラムの有識者会議を終了させていただきます。

午後0時01分 閉会