

平成 18 年 3 月に決定された第 3 期科学技術基本計画のライフサイエンス分野推進戦略では、ライフサイエンス研究はゲノムから細胞・脳・免疫系など、より複雑で高次の機能を統合的に研究する方向性が示されていることを踏まえ、「①生命プログラム再現科学技術」を戦略重点科学技術に選定した。本領域において強化する研究として「RNA、解析困難なタンパク質、糖鎖、代謝産物など生命構成体の構造・機能解析による、生命のシステムの要素の相互作用を解明する研究」があがっている。

本研究事業は、生命構成体たる疾患関連遺伝子の発見及びその機能解析、さらには医薬品の反応性に関与する遺伝子との総合作用について研究を行うものであり、上記の強化すべき研究内容に合致している。また、戦略重点課題技術の一項目「生命プログラム再現科学技術」として位置づけられている。

なお、重要な研究開発課題として「ゲノム、RNA、タンパク質、糖鎖、代謝産物等の構造・機能とそれらの相互作用の解明」があげられている。これにより医薬品開発等を行うものであるが、これは本研究事業が目的とする個別化医療の実現のために必須であり、本事業の推進はすなわち当該課題を推進することと同義である。

(5) 予算額(単位:百万円)

H15	H16	H17	H18	H19
2, 118 (ゲノムのみ)	2, 179 (ゲノムのみ)	2, 852	2, 478	1, 730

(6) 研究事業の成果

(ヒトゲノム・遺伝子治療)

- ・ 健常人でのアスピリン反応性や脳血管障害に関与する遺伝子多型を検出した。
- ・ 骨髄異形成症候群の大規模な純化細胞 DNA チップ解析を実施し、膨大な遺伝子発現データを収集。また、プロテオミクス技術から MDS 細胞を解析し、蛋白質レベルでの MDS の異常を同定。これらを基に異常遺伝子・蛋白質を標的とした分子療法の開発に向けた基盤技術を開発した。
- ・ バキュロウイルス法による 8 型 AAV ベクター作製法を確立。AAVS1 の insulator 機能を解析した。
- ・ TSK、MATN2 をはじめとする骨関節疾患遺伝子ならびに治療薬の新しい標的分子とその役割を明らかにした。

(ファーマコゲノミクス)

- ・ 効能が患者のゲノムレベルでの個人差に影響されることが推定されるモルヒネ等の薬剤について、原因となる SNPs やマイクロサテライト等の探索やその解析システムに関する研究により、患者ごとの適切な投与量の決定、副作用の軽減等に応用が期待される。

両事業の研究成果の活用により、より優れた医薬品の創製や遺伝子治療などの革新的な医療

及び個人の特性に応じた薬剤投与設計の実現が期待される。

## 2. 評価結果

### (1)必要性

今世紀初頭のヒト遺伝子の全解読等を受けて、我が国でもヒトゲノム研究を推進してきたところである。本事業では、これまでヒトゲノム分野で明らかになった疾患関連遺伝子やその機能、ファーマコゲノミクス分野で明らかになった医薬品の反応性に関与する遺伝子やその他ゲノム関連の様々な知見を総合的にとらえ、バイオインフォマティクス技術を駆使して、日本人に代表的な疾患について個人の遺伝子レベルにおける差異を踏まえた個別化医療の実現を図ることを目的としており、より安全・安心な医療技術を国民に提供するうえで必要性の高い研究である。

### (2)効率性(費用対効果にも言及すること)

これまで、ヒトゲノム研究及びファーマコゲノミクス研究により得られた結果を基に、ゲノムレベルでの個人差を踏まえた医薬品の効果及び副作用を事前に予測するシステムを開発することによって、患者へのより安全・安心な医療技術の提供が図られる。これによって、国民の健康福祉が向上するので大きな効果がある。医薬品の治療対効果が高まり、副作用に対応するコスト削減が可能となるため、医療費削減への寄与が期待でき、費用対効果に優れた事業である。

### (3)有効性

我が国の主要な疾患に関連する遺伝子の解析や遺伝子治療の基盤となる研究、遺伝子治療に用いるベクターの開発及び遺伝子治療に用いるベクターの安全性・有効性評価方法に関する研究等ヒトゲノム分野、遺伝子治療分野及びファーマコゲノミクス研究における研究結果を活用し、これまでに研究事業で得られた成果に加え、世界中で精力的に行われてきたゲノム研究にかかる成果を総合的にとりまとめ、ゲノムレベルでの個人差に応じた最適な医療・処方が実現するなど、患者にとってより安全・安心な医療技術の提供の実現が期待され、有効性は高い。

### (4)計画性

本事業の研究課題は、18年度までの既存事業であるヒトゲノム・遺伝子治療、ファーマコゲノミクスの継続課題及び19年度から新たに実施するこれまで得られたゲノム関連の知見に基づく、日本人に代表的な疾患に関する個人の遺伝子レベルにおける差異を踏まえた個別化医療の実現を図るための研究の推進をするものである。

なお、本事業は、広く知見を集積する公募型で推進する。

### (5)分野別推進戦略(第3期科学技術基本計画)の研究開発目標、成果目標の達成状況

本事業は、これまでヒトゲノム分野で明らかになった疾患関連遺伝子やその機能、ファーマコゲノミクス分野で明らかになった医薬品の反応性に関与する遺伝子、その他ゲノム関連の様々な知

見を総合的にとらえ、バイオインフォマティクス技術を駆使して、日本人に代表的な疾患について個人の遺伝子レベルにおける差異を踏まえた個別化医療の実現を図ることを目的とするものであり、第3期科学技術基本計画で示されている成果目標「疾患や薬剤の投与に関連する遺伝子やタンパク質等の解析結果を活用して、創薬等の実用化に向けた利用を加速するとともに、成果の迅速かつ効果的な臨床応用により、科学的知見に基づいた新しい予防法や診断法の提供など、革新的医療を可能とする。」の達成に向かって研究が進んでいる。

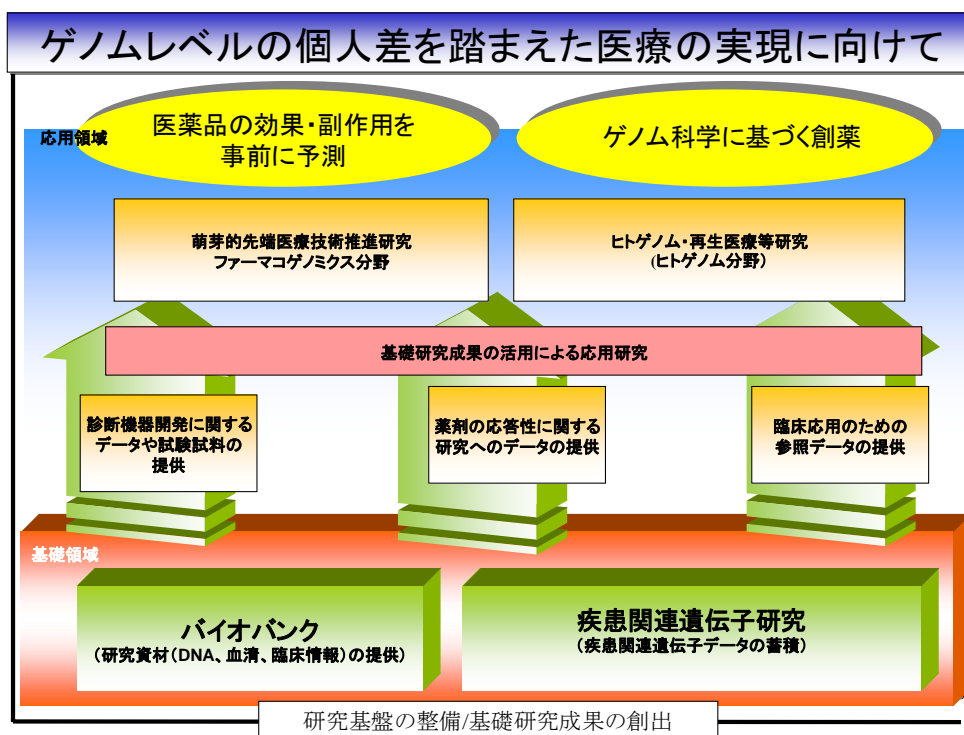
(6)その他

特記なし

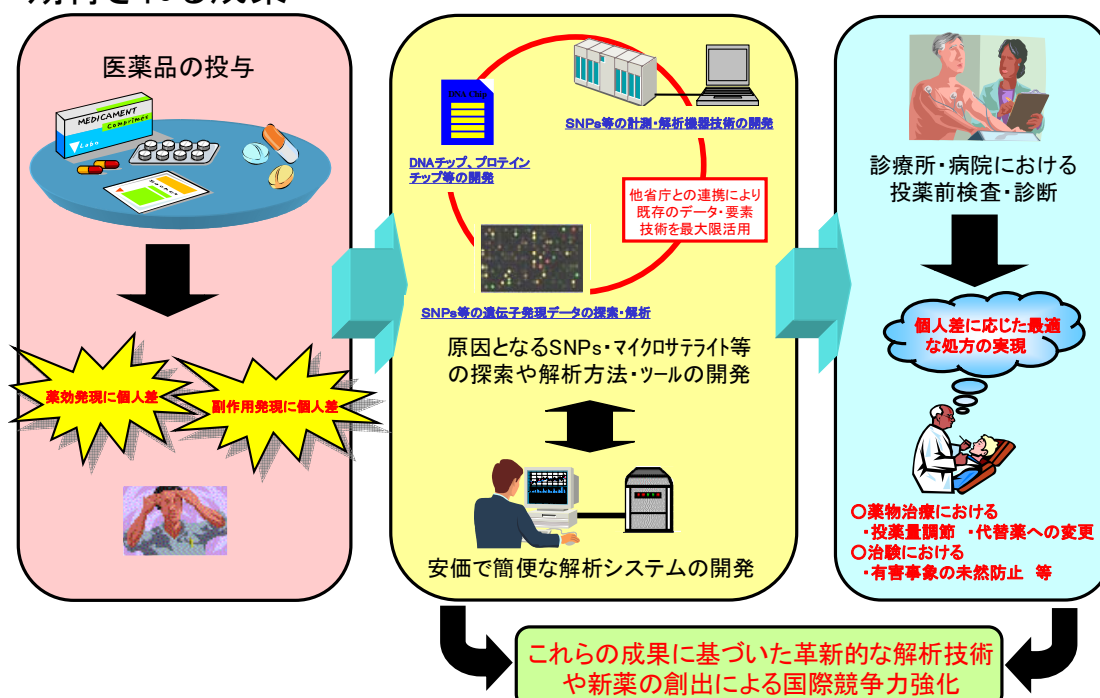
### 3. 総合評価

ヒトゲノムテーラーメイド研究(仮称)は、ヒトゲノム分野やファーマコゲノミクス分野において、これまでに明らかになった研究成果を活用し、ゲノムレベルでの個人差に応じた最適な医療技術・医薬品の処方などへと繋げてゆくものであり、行政的・学術的な意義が極めて高い。よって、今後とも着実に実施する必要がある。

### 4. 参考(概要図)



## 期待される成果



5

### 3-2-2) トキシコゲノミクス研究

(分野名) 厚生科学基盤研究分野

(研究経費名) 創薬基盤総合研究経費

事業名	トキシコゲノミクス研究
主管部局(課・室)	医政局(研究開発振興課)
事業の運営体制	医政局(研究開発振興課)の単独運営

関連する「第3期科学技術基本計画における理念と政策目標(大目標、中目標)」

理念	健康と安全を守る
大目標	生涯はつらつ生活
中目標	国民を悩ます病の克服

### 1. 事業の概要

(1) 分野別推進戦略(第3期科学技術基本計画)で関係する「重要な研究開発課題」

重要な研究開発課題	<ul style="list-style-type: none"> <li>ゲノム、RNA、タンパク質、糖鎖、代謝産物等の構造・機能とそれらの相互作用の解明</li> <li>創薬プロセスの加速化・効率化に関する研究開発</li> </ul>
-----------	--

研究開発目標	○2010年までに、医薬品開発の初期段階で利用するトキシコゲノミクスデータベース(ラットの肝臓の遺伝子発現データ等)を構築し、肝毒性等の予測システムの運用開始を実現する。
成果目標	◆2015年頃までに、疾患や薬剤の投与に関連する遺伝子やタンパク質等の解析結果を活用して、創薬等の実用化に向けた利用を加速するとともに、成果の迅速かつ効果的な臨床応用により、科学的知見に基づいた新しい予防法や診断法の提供など、革新的医療を可能とする。

## (2)事業内容(継続)

本研究は、ミレニアムプロジェクトをはじめとするこれまでのゲノム科学の進展により蓄積された成果を踏まえ、医薬品開発の促進に寄与するトキシコゲノミクス分野の研究を推進するものである。

なお、本事業の研究課題は、トキシコゲノミクスを活用した安全性(毒性・副作用)の早期予測に関する研究のうち、次に掲げるものであって既に当該事業により実施された研究課題の内容を除く研究である。

すなわち、医薬品の研究開発の初期段階で、将来の安全上の問題発生の可能性を科学的に予測することが可能となれば、開発期間の短縮やリソースの節約ができ、より安全性の高い医薬品を迅速かつ効率的に上市することが可能となる。このため、安全性予測技術の研究開発を行う。

なお、本事業は、国として着実な推進を図る指定型及び広く知見を集積する公募型で推進する。

## (3)関連事業(関連事業所管課)との役割分担

関連事業なし。

## (4)分野別推進戦略(第3期科学技術基本計画)における「戦略重点科学技術」及び「重要な研究開発課題」との関係

平成18年3月に決定された第3期科学技術基本計画のライフサイエンス分野推進戦略では、生物遺伝資源等や生命情報の統合化データベースについては、ライフサイエンスを支える基盤であるとされており、我が国において国際的優位性の確保を目指してライフサイエンス研究を推進するには、揺るぎない基盤の整備が必須であるとの考えから「⑦世界最高水準のライフサイエンス基盤整備」を戦略重点課題に選定した。

本領域において強化する研究内容として「国際的優位性が高いデータベースや、国際協力等の観点から我が国で整備しておくべきデータベースを対象とした、蓄積された生命情報のデータの利活用に必須である統合的なデータベース整備に向けた研究開発」があがっている。本研究事

業では「ラット肝・腎における遺伝子発現データと毒性学データなどからなる総合データベースの構築」を行っており、強化すべき研究内容に合致するものである。

(5)予算額(単位:百万円)

H15	H16	H17	H18	H19
1, 271	1, 177	1, 150	766	(未確定値)

(6)研究事業の成果

指定(プロジェクト)型研究(医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所及び製薬企業の3者による共同研究)においては、全150化合物の選定及び予備試験が完了した。in vivoの動物実験は131化合物について完了しており、データの蓄積は着実に進んでいる。なお、この全150化合物を対象にラット肝・腎における遺伝子発現データと毒性学データなどからなる統合データベースの構築と、安全性早期予測システムソフトウェアの構築については、本年度(最終年度)の研究において達成できる見込みである。

また、公募型研究においては、ストレス遺伝子チップを用いた医薬品の副作用機構の解明やトキシコゲノミクスのための遺伝子ネットワーク解析法の開発など、着実に研究成果が得られている。

## 2. 評価結果

(1)必要性

科学技術創造立国の実現を目指し、「第3期科学技術基本計画」(平成18年3月28日閣議決定)が策定されており、その計画においてライフサイエンス研究全体を支える基礎・基盤研究課題が掲げられている。

本研究は、ミレニアムプロジェクトをはじめとするこれまでのゲノム科学の進展により蓄積された成果を踏まえ、医薬品開発の促進、安全性確保の基盤整備の両面に寄与するトキシコゲノミクス分野の研究を推進するものであり、必要性は高い。

(2)効率性(費用対効果にも言及すること)

医薬品候補物質から迅速かつ効率的に安全性(毒性・副作用)を予測するための技術、すなわち安全性予測技術を開発するトキシコゲノミクス研究を推進し、我が国の医薬品開発力を向上させることによって、優れた医薬品を迅速に国民に提供できるようにする。これにより国民の健康福祉に多大な効果をもたらすと考えられる。

さらに、基盤的技術の開発は医薬品産業の国際競争力の強化に資するものである。これらから得られる成果を定量化することは困難であるが、高齢化社会を迎え治療が難しい疾病に対する治療薬が望まれており、医薬品の開発をより迅速化する当該研究は明らかに費用対効果に見合っていると考えられる。

### (3)有効性

医薬品の研究開発の初期段階で、将来の副作用発症の可能性をある程度予測できれば、広範な非臨床試験や臨床試験を行う前に新規化合物の安全性を評価することができ、より安全性の高い医薬品を迅速かつ効率的に開発することが可能となることから、ゲノム情報・技術等を活用した医薬品開発のスクリーニング法等の技術を活用し、医薬品の開発を促進するものであり、有効性は高い。

### (4)計画性

1. (6)で示したとおり、指定(プロジェクト)型研究では、全 150 化合物の選定及び予備試験が完了し、また、in vivo の動物実験は 131 化合物について完了するなど、データの蓄積は着実に進んでおり、計画的に研究が実施された。これらの成果を取めた統合データベースの構築と、安全性早期予測システムソフトウェアの構築については、本年度(最終年度)の研究において達成できる見込みである。

また、公募型研究においては、ストレス遺伝子チップを用いた医薬品の副作用機構の解明やトキシコゲノミクスのための遺伝子ネットワーク解析法の開発など、着実に研究成果が得られている。

以上のように、指定型研究、公募型研究ともに順調に進展し、成果も着実に上がっており、事業は計画的に進んでいると考えられる。

### (5)分野別推進戦略(第3期科学技術基本計画)の研究開発目標、成果目標の達成状況

本事業の指定型研究において、ラット肝・腎における遺伝子発現データと毒性データについては着実にデータの収集が行われている。なお、当該統合データベースの構築及び安全性早期予測システムソフトウェアの開発についても本年度の研究において達成できる見込みであり、研究開発目標である「医薬品開発の初期段階で利用するトキシコゲノミクスデータベース(ラットの肝臓の遺伝子発現データ等)を構築し、肝毒性等の予測システムの運用開始を実現」の達成に向かって、研究は着実に進んでいる。

### (6)その他

特記なし

## 3. 総合評価

トキシコゲノミクス研究では、ゲノム技術、バイオインフォマティクス技術等を活用して、世界的レベルの毒性データベースの構築を行っている。これらのデータベースは、我が国が国際的な優位性を確保できる領域にあるものであり、ライフサイエンス研究における重要な基盤である。よって、本事業を進めることは、行政的にも極めて意義が高いことである。

### 3-2-3) 疾患関連たんぱく質解析研究

(分野名)厚生科学基盤研究分野

(研究経費名)創薬基盤総合研究経費

事業名	疾患たんぱく質解析研究
主管部局(課・室)	医政局(研究開発振興課)
事業の運営体制	医政局(研究開発振興課)単独運営

関連する「第3期科学技術基本計画における理念と政策目標(大目標、中目標)」

理念	健康と安全を守る
大目標	生涯はつらつ生活
中目標	国民を悩ます病の克服

#### 1. 事業の概要

(1) 分野別推進戦略(第3期科学技術基本計画)で関係する「重要な研究開発課題」

重要な研究開発課題	<ul style="list-style-type: none"><li>・ ゲノム、RNA、タンパク質、糖鎖、代謝産物等の構造・機能とそれらの相互作用の解明</li><li>・ 創薬プロセスの加速化・効率化に関する研究開発</li></ul>
研究開発目標	○2010年までに、日本人における主要疾患(高血圧・糖尿病・がん・認知症等)関連タンパク質を解析・同定し、その結果を活用して、医薬品の研究開発に資する疾患関連タンパク質データベースを構築する。
成果目標	◆2015年頃までに、疾患や薬剤の投与に関連する遺伝子やタンパク質等の解析結果を活用して、創薬等の実用化に向けた利用を加速するとともに、成果の迅速かつ効果的な臨床応用により、科学的知見に基づいた新しい予防法や診断法の提供など、革新的医療を可能とする。

(2)事業内容(新規)

<p>医薬品開発のシーズとなる疾患関連たんぱく質の発見、並びに知的財産権の確保は今後の医薬品産業の発展に不可欠である。このためにはたんぱく質の基本構造を解析する「タンパク質からのアプローチ」(タンパク3000プロジェクト等)のような取組みだけではなく、質量分析計等の自動化や、たんぱく質を分解して解析する「ショットガン法」の開発等の技術的進展を活用し、患者と健康な者との間のたんぱく質の種類・量の違いを同定する「疾患からのアプローチ」により、医薬品開発のシーズとなる疾患関連たんぱく質の発見等にかかる研究をを加速化することが重要となってきた。</p>
---



具体的には その背景としては、10万種にのぼるたんぱく質のうち、特に解析の困難であった大きなたんぱく質の同定が、質量分析計等の自動化や、たんぱく質を分解して解析し、そのデータをコンピューターを駆使して結び付ける「ショットガン法」の開発等の技術的進展により、疾患からのアプローチが可能になりつつある。これを受けてスイス、ドイツ等欧米諸国では、国家的規模のプロジェクトとして既に着手しているところである。

我が国としても、高血圧、糖尿病、がん、痴呆等を対象として産学官の連携のもと、患者と健常者との間で種類等が異なるたんぱく質を同定し、これに関するデータベースの整備を図ることにより、画期的な医薬品の開発を促進する。

なお、本事業の研究課題は、上記基盤技術に関する研究の他、疾患たんぱく質のデータ構築に必要なバイオインフォマティクス研究を併せて実施している。

なお、本事業は、一定の解析手法で集中的に実施することが有効であること、また、国として基盤的技術開発を推進する観点から、指定型の研究推進体制により行う。

### (3)関連事業(関連事業所管課)との役割分担

関連事業なし。

### (4)分野別推進戦略(第3期科学技術基本計画)における「戦略重点科学技術」及び「重要な研究開発課題」との関係

平成18年3月に決定された第3期科学技術基本計画のライフサイエンス分野推進戦略では、生物遺伝資源等や生命情報の統合化データベースについては、ライフサイエンスを支える基盤であるとされており、我が国において国際的優位性の確保を目指してライフサイエンス研究を推進するには、揺るぎない基盤の整備が必須であるとの考えから「⑦世界最高水準のライフサイエンス基盤整備」を戦略重点課題に選定した。

本領域において強化する研究内容として「国際的優位性が高いデータベースや、国際協力等の観点から我が国で整備しておくべきデータベースを対象とした、蓄積された生命情報のデータの利活用に必須である統合的なデータベース整備に向けた研究開発」があがっている。

本研究事業では、患者と健常者との間で種類等が異なるたんぱく質を同定し、これに関するデータベースの整備を図っており、強化する研究内容に合致するものである。

### (5)予算額(単位:百万円)

H15	H16	H17	H18	H19
500	662	661	562	(未確定値)

### (6)研究事業の成果

これまでに産学官共同による事業の運営・実施体制等を整備するとともに、ヒト試料の採取・管理から前処理、質量分析、創薬ターゲット探索用データ解析までを一括管理するシステムを構築

した。

現在、各協力医療機関から提供されたヒト試料を集中解析施設であるプロテオームファクトリー（PF）において、質量分析を中心として網羅的に 100－150 種類のたんぱく質を解析し、疾患関連たんぱく質の探索・同定結果に基づくデータベースの構築を進めている。また、各協力研究機関においてはヒト試料の提供とともに、ペプチドの分離や質量分析法の基盤技術の開発、たんぱく質の機能解析や糖鎖の構造解析、血液以外の体液の解析などを進めている。

本事業の研究成果により、創薬シーズが効率的に提供され、医薬品の研究開発が活性化される。これにより、我が国における医薬品産業がスパイラル的な発展をすることにより、日本の医薬品産業の国際的競争力が強化されるとともに、日本国内はもとより世界の患者に質の高い医薬品を提供できるようになることが期待される。

## 2. 評価結果

### (1)必要性

医薬品開発のシーズとなる疾患関連たんぱく質の発見、並びに知的財産権の確保は今後の医薬品産業の発展に不可欠である。このためにはたんぱく質の基本構造を解析する「タンパク質からのアプローチ」(タンパク3000プロジェクト等)のような取り組みだけではなく、患者と健康な者との間のたんぱく質の種類・量の違いを同定する「疾患からのアプローチ」により、医薬品開発のシーズとなる疾患関連たんぱく質の発見等にかかる研究を加速化することが重要となってきている。

その背景としては、10万種にのぼるたんぱく質、特に解析の困難であった大きなたんぱく質の同定が、質量分析計等の自動化や、たんぱく質を分解して解析し、そのデータをコンピューターを駆使して結び付ける「ショットガン法」の開発等の技術的進展により、疾患からのアプローチが可能になりつつあることがある。これを受けてスイス、ドイツ等欧米諸国では、国家的規模のプロジェクトとして既に着手しているところである。

我が国としても、高血圧、糖尿病、がん、痴呆等を対象として産学官の連携のもと、患者と健康者との間で種類等が異なるたんぱく質を同定し、これに関するデータベースの整備を図ることにより、画期的な医薬品の開発を促進し、もって、国民の健康福祉の増進を図るものであり、必要性は高い。

### (2)効率性(費用対効果にも言及すること)

本研究事業では、効率的かつ集中的な事業運営を確保するため、企業のコンソーシアムと独立行政法人医薬基盤研究所及びナショナルセンター等医療機関を連携させ、運営管理委員会及び外部評価組織をおくことにより、効果的な産学官の研究実施体制を可能としている。

さらに、本事業を通じて、我が国の医薬品産業の国際的競争力強化及び患者への高品質医療の提供等といった効果のほか、将来性のあるたんぱく質研究分野における人材育成も含めた科学技術レベルの向上等が図られ、本研究事業の費用対効果は極めて大きなものと考えられる。