

次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点

実施予定期間：平成19年度～平成28年度
総括責任者：山極 壽一（京都大学 総長）
協働機関：アステラス製薬株式会社

I. 概要

本構想は、京都大学における最先端の免疫医学研究や新機軸の生命工学技術と、アステラス製薬株式会社における創薬技術と豊富な化合物ライブラリーを大学拠点に集約し、国際公募によって選ばれた新鋭の研究者全員を新設の融合型集約ラボに結集させ、次世代の免疫制御技術と画期的新薬の開発を推進するものである。これによりアレルギー、膠原病など多くの国民的免疫難病やがんの克服と臓器移植制御をめざすとともに、今後必要とされる新しい創薬医学研究者の育成をはかる。

1. 機関の現状

京都大学の医学研究科を中心とする生命科学領域は、独創的な生命科学の基礎研究と先進医療の開発において国際的に高い評価を受けている。本拠点に直接関連する領域である免疫学研究、移植・再生医学の分野においても国際的な研究拠点の一つとなっている。また、遺伝子改変マウスの維持・データベース化やナショナルバイオリソース事業での膨大な系統のラットの維持・提供などにより世界的な研究基盤整備にも大きく貢献している。さらに、これら基礎研究の成果を社会へ発信する体制として、附属病院臨床研究総合センターや知財管理・事業化を推進する医学領域産学連携推進機構を有している。人材養成面では、本拠点の中核である医学研究科の大学院在籍者数（平成20年度）は861人、過去3年の博士号授与数は469人であり、全国初の基礎・臨床横断型医学教育コースを開講している。また、「先端領域融合による開放型医学研究拠点」に基づく若手研究者のオープンラボが設立され、多くのテニユア研究者を輩出している。さらに、人材の流動化等の制度改革として、任期制の導入、年俸制導入によるプロジェクト教員の雇用、民間企業からの出向制度の確立などを積極的に推進している。更に、京都大学全体では「世界トップレベル国際研究拠点（WP1）プログラム」に係る「物質・細胞統合システム拠点」のほか、生命科学系のいわゆる「先端医療開発特区」（スーパー特区）3件が採択されている。

協働機関であるアステラス製薬株式会社は、平成17年に藤沢薬品工業株式会社と山之内製薬株式会社の合併により日本発のグローバル製薬企業として発足した。これまでに多数の新薬の開発を行い、数多くの全国発明表彰、科学技術庁長官発明賞、内閣総理大臣発明賞などを受賞している。特に免疫抑制剤「タクロリムス」は移植医療の成功に欠かせない薬剤である。平成19年度の連結売上高9,657億円、連結研究開発費（同）1,591億円、研究開発要員約2,400名であり、国内における主要研究拠点をつくば市と大阪市に、臨床開発部門を東京に設置し、米国、オランダ、ドイツに臨床開発拠点を置いている。創薬研究では、国内最大規模の化合物ライブラリーを保有し、最先端の創薬技術を組み入れて欧米大手企業と同等の研究体制を構築し、過去3年間に、第一国特許出願189件、第二国特許出願252件を行っている。独自の疾患モデルなど世界最高水準の創薬体制ができあがっており、本提案拠点形成に必要な大規模産学連携の枠組みに対応する社内体制と社内合意も確立している。

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

a. 拠点で取り組む領域および研究の内容（要素技術、手法、独創性）

本拠点で取り組む領域は創薬であり、研究開発の目的は、協働機関と京都大学との技術融合による革新的創薬技術の開発とそれによる新規免疫制御法の開発である。現在の創薬における最も大きな問題点は、理工系領域に比しきわめて膨大な時間と経費を要する（単一薬剤につき平均13年約900億円とされる）ことであり、さらに、現在、ゲノムを始め様々な情報が提供されているにも関わらず、候補化合物が最終薬剤にいたる確率がきわめて低い（創薬過程における全合成化合物のうち～0.01%が臨床薬になるに過ぎない）という非効率性にある。我が国で創薬を可能ならしめるにはこの非効率性の克服が第一である。創薬の非効率性は、現在の創薬プロセスにおけるいくつかの連続する大きなボトルネックに起因している。具体的には、1) 独創的な薬物開発標的分子の発見・同定にいたる過程、2) 創成された薬物候補化合物がヒトのどの病気・病態で有用なのかのバリデーション技術の開発の遅れ、さらに3) 各々の候補化合物によって形成された治療概念を速やかに検討するための探索臨床試験の非効率、などである。即ち、現在の薬物創成は製薬企業のみで出来るものでは無く、企業の製薬活動が大学での医学、医療の現場や様々な領域で生み出される先端的な情報と技術にON TIMEで結びつくことによって初めて効率よく為され得るものである。創薬こそ先端領域融合によるイノベーションを現在最も必要としている領域である。

本拠点では上述の観点に立ち、創薬における大学と協働機関が持つ種々の要素技術を結集して単に新薬の開発のみならず、創薬プロセスそのものにおけるイノベーションをも創出しようとするものである。第一段階では、免疫応答と制御に関する基礎免疫学の先端的な成果、様々な遺伝子改変動物を用いた病態発症機構の研究、これをもとにした臨床での病態解析、免疫疾患のゲノム疫学とバイオインフォマティクスなどの本学での成果と協働機関であるアステラス製薬株式会社のゲノム、蛋白質、代謝データベースに基づく薬物標的の同定技法を融合させて、薬物標的の発見と同定の技術を効率化する。第二段階では、協働機関の膨大な化合物・天然物ライブラリー、ハイスループットスクリーニング（HTS）による化合物高速網羅解析やコンビナトリアルケミストリーと本学での細胞機能に基づくケミカルバイオロジーや細胞特異的標識化合物の集積、分子構造解析に基づく分子設計工学などを融合して、第一段階で同定した標的に対する候補化合物の選定と最適化技術を確認する。第三段階では、協働機関での候補化合物の動物での薬効検証と合わせて臨床例や臨床検体での解析により治療概念の形成を行う。また、ヒト化マウスシステムの導入を行う。これによってヒト免疫造血系細胞および組織のみを保有するマウスを自由に実験室レベルで扱うことが可能になり、ヒトでの化合物の薬効、副作用などを速やかに安全に検定することが可能となり、より安全で効率の良い臨床治験が可能となる。さらに、免疫病態シミュレーションによる創薬及び薬効の予測、副作用の予測を行えるシステムを導入する。ついで、第四段階では、探索臨床での治療概念の速やかなつ広範な検討（Proof of Concept, POC）とそれに引き続き企業主導治験による有効性の検証を融合することにより、画期的な新薬を創成しようとするものである。京都大学で実施されている「スーパー特区」を活用することにより効率の良い質の高い臨床治験が実施できる。

本融合拠点は、大学の諸領域および協働機関の全ての研究者が一つの融合型集約ラボに物理的に結集し、両者間での人

材交流と流動性をはかることにより、創薬プロセスの各段階でのボトルネックを克服するための統合的イノベーションを創出し、次世代免疫制御技術の開発と革新的創薬をめざす。各ボトルネックプロセスにおける技術革新の相乗効果は、創薬プロセス効率化に格段の進展をもたらすと期待される。

b. 関連分野における国内外の研究開発動向

京都大学から本拠点形成に参画するグループはいずれも、関連分野において国際的に先導的な役割を果たしてきている。我が国の基礎免疫学研究はこの四半世紀、世界の最先端の研究水準を維持し、本拠点の学内中核研究者もアレルギーの分子機構、免疫応答のメカニズムとその制御機構などの研究成果によりその一翼を担ってきた。移植医学では、生体肝移植や脾臓移植において京都大学病院が世界の一大センターとして機能しているし、ES、iPS センターを有する再生医学研究所は世界で最も先導的な再生医学研究拠点の一つである。またゲノム疫学領域では、文科省・特別研究経費の支援を受けたフランス（INSERM）との緊密な国際共同研究により多様な免疫疾患の大規模比較ゲノム疫学研究が推進されている。ゲノム創薬や Chemical Biology の領域は近年米国を中心に急速な展開がみられている先端領域であるが、京都大学においても薬学・工学研究科、化学研究所を中心にその整備が整ったところである。他方、アステラス製薬は現在世界で最も広く使用されている免疫抑制剤（タクロリムス、単品売上高年間 1,459 億円）の開発実績を有し、欧米大手製薬企業と同等の研究開発体制をすでに構築している。創薬事業におけるアカデミアと大型企業との継続的な協働体制の推進は今や国際的な潮流であり、インフラストラクチャーの構築とルール策定を急ピッチで進める必要がある。

c. 先端融合領域として取り組む必要性・重要性（メリット）及び将来性

本融合拠点の必要性、重要性は以下の3点に集約される。1) これまでもとすれば異なったベクトルに傾きがちであった大学と製薬企業の最先端の要素技術を融合し上に述べた統合的な創薬システムのイノベーションを創出し、我が国で新しいパラダイムを確立する。2) このイノベーションにより、アレルギー、自己免疫病、感染症、がんなどの国民的疾患克服のための画期的な医療技術と新薬の開発を行う。各種臓器移植や再生医療は今日最も期待されている次世代医療であるが、その現実的な応用にあたっては安全な宿主の免疫抑制操作は必須であり、免疫制御のための医療技術開発と創薬は人類的要請でもある。3) 大学と製薬企業のインターフェイスの形成に将来確実に必要とされる「創薬医学研究者」を養成し広く国内外に輩出する。

創薬領域でのグローバルマーケットにおける国際競争力の観点からも、本拠点形成はきわめて必要なものと考えられる。この点でも本融合拠点の重要性は非常に高いものであり、本拠点の成功は本邦における初めてのモデルケースとなりうるものである。今にして対処しなければ、将来、日本国民は、欧米で開発された薬物のみで治療を受けることになり、国民経済的には大きな損失を被ることになる。

この中核となりうる医学研究・創薬技術・知財管理などの複合的能力を有する「創薬医学研究者」の養成もきわめて重要な要素である。本拠点の終了時には、創薬領域での産学連携を主体的に担う人材を十分に輩出できるものと考えている。

3. 拠点化構想の内容

a. システム改革の内容

多くの基礎医学、臨床医学系の研究者を創薬研究の現場に参入させるとともに、製薬企業にいる研究者を医療現場に接近させて同じ研究現場で活動させる仕組み—創薬医学融合拠

点を形成し、協働研究を展開する。そのために、学内、企業および国際公募による若手研究者（特任講師・特任准教授）をグループリーダーとし、ポストドク研究員、技術職員からなる独立した研究グループ（約 10 グループ）を編成し、すべての研究グループが物理的に同じ場所で融合的学際的研究を実施できる研究施設（融合型集約ラボ）を学内に新規に整備して研究推進にあたる。グループリーダーの半数近くは臨床医学の立場の若手研究者を採用する。一方、企業側からもグループリーダーを拠点に派遣して協働して創薬研究を行う。融合型集約ラボ内には共同の技術支援チームをおくとともに、集約ラボ統括者（特任教授）による研究グループ全体の指導と連携を図る。上記研究グループに関連領域の学内中核研究者が拠点に参加し、共同して事業の遂行に当たる。さらに協働機関の研究機関における拠点サポート部門（サテライト・ラボ）が京都大学拠点と緊密に協働する体制をつくることにより、全体としての創薬医学融合拠点を構築する。そのうえで事業化を推進する探索医療センターと拠点との協調を図る。各研究グループには専任の技術職員を配するとともに、知財マネージャー（専門職）を雇用し、研究グループごとの成果の権利化と公表が遅滞なく行える体制を作る。拠点内から生じた知的財産等（発明、著作物、ソフトウェア、研究成果有体物及びノウハウ等）の帰属に関しては、大学の知的財産ポリシーに基づき、大学と協働機関の協議により原則を定め、これに基づき契約を締結する。さらに知的財産の帰属などにつき疑義が生じた場合に備え、専門職等の委員から構成される開発・知財委員会を設置する。

b. 企業との協働体制

1) 協働機関は地域産学官連携科学技術振興事業費補助金として本構想に充当される経費と同等規模の経費を拠出する。2) 協働機関は本拠点から創出された研究成果の医薬品等への実用化の技術移転を促進するために、後述各種委員会による拠点運営に大学と同等の立場で積極的に参画するとともに、その実用化研究への移行のための必要な技術協力や研究資料提供を推進する。3) 協働機関は、本研究拠点から創出された研究成果について 科学的および経済的観点から創薬研究としての適否についての評価をすみやかにを行い、必要に応じて創薬開発研究プログラムを実行する。

拠点運営には下記の各委員会を設置し、大学と協働機関が共同責任でこれに当たる。同時に協働機関内にも本拠点に関連した研究を推進する仕組み（サテライト・ラボ）を構築し、定期的会合によって拠点での研究推進との情報共有を図る。プロジェクト選定、人事、予算配分、知財管理などは下記各委員会からの Ad hoc の小委員会で行い、意志決定の迅速化を進める。

(1) 機構運営委員会（6 ヶ月ごとに開催）

役割：研究分野の設定、予算設定、研究プロジェクト承認、事業化テーマ承認、各種委員会人事等本拠点における最高意思決定、研究推進委員会、開発推進委員会、知財委員会の調整機能

(2) 研究推進委員会（2 ヶ月毎）

役割：プロジェクトテーマの募集/採択/推進、スケジュール管理/達成度の評価/テーマの継続・中止の決定、必要に応じ小委員会をおく

(3) 開発推進委員会（3 ヶ月毎）

役割：創薬/探索医療/事業化プログラムの選考/採択/継続/中止の決定、プログラムの推進状況の確認/評価/指導助言、必要に応じ小委員会をおく

(4) 知財委員会（2 ヶ月毎）

役割：拠点プログラムにおける成果の管理/活用、知的財産の管理/評価、その他研究成果、必要に応じ小委員会をおく

(5) 諮問委員会 (Science Advisory Board)

役割：研究課題推進の総括的評価と集約ラボ若手研究者へのアドバイス

研究成果の取り扱い、特許発明に関しては、大学が単独で行った研究成果は大学帰属、協働機関がサテライト・ラボで単独で行った研究成果は企業帰属、共同で行った研究成果は共有を原則とする。拠点研究成果の実用化にあたっては、京都大学附属病院探索医療センターとの連携による医師主導治験を通して Proof of concept を検討し、その評価を基礎に協働機関における医薬品化を進める。

本拠点は京都大学と1協働機関(アステラス製薬株式会社)から成る。創薬事業は、他の理工系事業に比しきわめて長期間のコミットメントを要し膨大な研究成果の蓄積の上に成立するものであり、最終産物に限らずプロセスにおけるツールや技術のほとんどが知財の対象となりうることから、元来複数企業間協同のきわめて困難な事業である。協働機関であるアステラス製薬株式会社の企業規模と国際的実績、および上に述べた本拠点への強いコミットメントに鑑みて、本拠点構想の協働機関が1機関であることは、拠点運営と推進において全く問題のないものでありかつきわめて現実的なものと考えられる。

c. 人材育成

本拠点の特徴の一つは、国際公募による若手研究者の雇用と彼らをグループリーダーとする研究グループの編成である。雇用期間は原則最長5年とし、雇用にあたっては3年の研究計画と研究目標(エンドポイント)の提出を求める。若手研究者グループはすべて、融合型集約ラボにて独自の研究活動を行うと同時に、集約ラボ統括者(特任教授)、学内中核研究者、企業のサテライト・ラボ研究者を加えた定例報告会議により本拠点での恒常的な情報交換と議論を行う。このような研究環境により若手リーダーは、独立した研究遂行、研究グループ運営、知財の管理など、自立した創薬医学研究者に必要な全般的な能力を身につけることが期待される。本拠点で育成された人材が将来的に大学および企業において創薬研究の先頭に立って活躍することが期待される。

d. 波及効果

平成18年度より実施された第3期科学技術基本計画においては、「健康と安全を守る」が政策目標の理念の一つとして挙げられ、また基礎研究の成果を社会的・経済的価値の創造に結びつけるイノベーション創造がとりわけ重視されている。我が国での創薬研究における製薬企業とアカデミア(大学、医学関連研究所など)との長期の包括的な協同開発研究は、欧米に比べ明らかに立ち後れており、将来的な国際競争において大きな弱点となることが懸念される。この理由の一つに、これまで大学と企業が具体的な目標を定めて契約ベースで研究開発を行うというシステムが未整備であったためと考えられる。今回の拠点化が成功を収めれば、これをモデルケースとして、他の重要な医学領域における創薬テーマについても同様の融合拠点の形成が大きく促進されることが予想される。

本領域での医療技術開発と創薬の、医療全般における貢献はきわめて広汎な領域に及ぶ。今や国民病ともいふべきアトピー・喘息などのアレルギー疾患、多くの免疫難病(関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症等)、さらにはがんや難治性感染症(慢性肝炎、エイズ、結核など)などの主要疾患のコントロールは、きわめて重要な社会的要請であるし、各種臓器移植や再生医療の安全な導入は次世代医療として強く期待されている。

4. 具体的な達成目標

a. 3年目における具体的な目標

初年度には、京都大学とアステラス製薬株式会社による拠点共同マネジメント体制を確立するとともに、中核となる融合型集約ラボを本学医学研究科内に整備、学内研究者および第一期国際公募による若手研究者の研究を速やかに開始する。3年目には、すべての研究グループについて中間評価を行い、これに基づき全体として10以上の創薬化合物対象となる標的分子(生物製剤を含む)を提案する。特異的免疫細胞標的の低分子化合物プローブライブラリー作成を開始し、その機能解析プロトコルを確立する。

b. 7年目における具体的な目標

各標的分子について動物モデルを用いて創薬妥当性を検討するとともに、有力な標的分子については、これに働く化合物を選定しその薬剤反応性、毒性などの検討を進める。7年目までには全体として少なくとも延べ25の標的分子についての検討を完了する(平均2ラウンド)。これにより最終的に、アレルギー、自己免疫病、がんなどの主要な疾患領域で各少なくとも3つ以上のヒトで検討を進めるべき創薬対象化合物および新医療技術が提案できることを目標とする。

c. 実施期間終了後における具体的な目標

動物実験での検証を終えた化合物について安全性を確認し、準備のできたものから臨床研究総合センターにおける Proof of concept をめざしたトランスレーショナル・リサーチを開始する。最終的に期間終了時までの、上記の主要な3疾患領域で各々すくなくとも1つ以上の薬剤について市場上市を目標とする。全体として延べ20名以上の創薬医学研究者を、広く大学・企業・官庁などヘテニューアや主任研究員クラスで輩出する。

5. 実施期間終了後の取組

本事業実施終了時に新規薬剤・医療技術の実用化に至る大きな成果が得られている場合は、協働機関による事業化検討が継続され、あるいは引き続き協働機関と実用化のための共同研究が継続される。これには、大規模臨床試験や概念検証型のいくつかの小規模治験および医師指導型治験が含まれる。本拠点・システムの有効性が確認できれば、本事業進行中であっても、別テーマで同様の方式による他企業との拠点形成の可能性も検討される。本拠点での研究開発が実用化にいたるならば、その過程で当該企業より提供される特許譲渡、特許使用に伴う収入は本拠点に組み入れ、将来新たな創薬テーマによる拠点の形成と運営経費にあてることが可能と考える。

6. 期待される波及効果

今回の拠点化が成功を収めれば、これをモデルケースとして他の創薬テーマについても産学連携融合拠点形成が大きく促進されることが予想される。これにより国際的に我が国発の新薬の創出が加速され、創薬開発における我が国の国際競争力の向上に大きく寄与することが期待できる。本拠点から輩出される新しい創薬医学研究者は、我が国における大学と企業のインターフェイス形成に重要な役割を果たし、新しい産学連携創薬システム拡大の大きな戦力となろう。我が国の製薬事業の国際競争力の向上と経済的效果への波及効果もきわめて大きいものになると考えられよう。

7. 実施体制

本拠点の最高意志決定機関である機構運営委員会やその傘下におかれる各種委員会へ産学両サイドからメンバーが参画しての運営は十分に実現性があると判断している。研究推進(委員会)については大学側が、事業化開発(開発推進委員

会・知財委員会)に関することは協働機関側がイニシアティブを持つことで協働体制の全体としてのバランスをとる。

拠点化構想に携わる研究者等

氏名	属部局・職名	当該構想における役割
◎山極 壽一	京都大学・総長	拠点運営 構想全体の総括責任者
○野木森 雅郁	アステラス製薬 代表取締役 会長	拠点運営 構想全体の副総括責任者
○成宮 周	京都大学 大学院医学研究科・特任教授	拠点運営 融合ラボ統括者、リビットメディエーター制御の推進と助言
○岩井 晃彦	アステラス製薬 執行役員 リサーチポートフォリオ&サイエンス部長	拠点運営
湊 長博	京都大学 理事(研究・財務担当)・副学長・医学研究科・特命教授(兼務)	拠点運営 免疫制御分子の探索と開発の推進と助言
阿曾沼 慎司	京都大学 理事	拠点運営
上本 伸二	京都大学 大学院医学研究科・科長・教授	拠点運営
坂口 志文	京都大学 再生医科学研究所・教授	拠点運営 自己免疫制御研究の推進と助言
佐治 英郎	京都大学 大学院薬学研究科・教授	拠点運営 薬剤イメージングの推進と助言
三森 経世	京都大学 大学院医学研究科・教授	拠点運営 臨床応用の推進と助言
寺西 豊	京都大学 大学院医学研究科・教授	拠点運営 産学連携・知財の推進と助言
清水 章	京都大学 医学部附属病院・教授	拠点運営 探索医療の推進と助言
松原 和夫	京都大学 医学部附属病院・薬剤部長	拠点運営 創薬開発の指導と助言
増田 典之	アステラス製薬 研究統括部長	拠点運営 創薬研究の推進と助言
平野 祐明	アステラス製薬 創薬化学研究所・所長	拠点運営 薬理研究の推進と助言
小泉 智信	アステラス製薬 再生医療研究所・所長	拠点運営 分子医学研究の推進と助言
宇波 明	アステラス製薬 安全性研究所・所長	拠点運営 免疫・炎症薬理研究の推進と助言
森平 浩一郎	アステラス製薬・知的財産部長	拠点運営 知財の推進と助言
荒森 一朗	アステラス製薬AKプロジェクトリーダー	拠点運営 融合ラボ副統括者

8. 各年度の計画と実績

a. 平成19年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

医学研究科内に融合型集約ラボを設置し、技術支援チーム、公募による若手研究者グループ、学内中核研究者グループ、企業派遣グループによる研究を実施した。

(a) 拠点運営体制の確立

(b) 融合型集約ラボの整備

医学部校内B棟(約1,300平方m)を全面改修し、創薬開発研究推進に必要な実験設備機器・備品および実験動物設備(第一次)を設置し、拠点の中心となる融合型集約ラボを整備した。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究

創薬開発研究に従事する若手研究者グループリーダーを公募し、特任准教授または講師として採用し、研究を開始した。

(d) 創薬基盤プロジェクトリーダーによる研究

創薬基盤研究プロジェクトにかかる研究グループにリーダーとなるべき研究者を公募し、特任准教授または講師として採用し、研究を開始した。

e) 企業派遣創薬研究グループによる研究

企業から融合型集約ラボに派遣される研究者を「創薬医学研究員」として受け入れ、創薬のための要素技術の融合・推進活動を開始した。

(f) 学内関連中核研究者グループによる創薬開発研究

研究開発可能な学内研究者グループにより、研究を開始。

b. 平成20年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

各種委員会及び諮問委員会を定期的に開催。特に諮問委員会の助言に基づいて拠点の円滑な運営を推進した。

(b) 融合型集約ラボの整備

大型実験設備の設置と実験動物設備(第二次)の整備を進めた。融合ラボ統括者(特任教授)が着任し、以下の3グループとともに研究体制を確立し、フルスケールでの研究推進体制となった。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究 及び

(d) 創薬基盤プロジェクトリーダーによる研究

若手研究者グループを、A アレルギー炎症、B がん・移植免疫制御、C 制御性T細胞と自己免疫、D 免疫再生の各領域クラスターに編成し、基盤プロジェクトグループとともに有機的なチーム研究体制を形成した。

(e) 企業派遣創薬研究グループによる研究

融合ラボに常駐する企業派遣創薬研究グループは、適切な領域クラスターの中で研究を推進した。さらに、企業サテライトラボは、開発研究支援（ライブラリー供与、ハイスループット解析、ゲノムデータ構造解析、化合物合成・改変など）を積極的に進めた。

(f) 学内関連中核研究グループによる創薬開発研究

これまでの研究成果を元に各中核研究グループから創薬候補を複数個確定すべくプロジェクトを立ち上げた。

(g) 拠点知財オフィスの整備

特許申請、知財管理の体制を完全に整えた。

c. 平成 21 年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

平成 21 年度末にすべての拠点研究グループの研究活動と成果についての個別中間評価を実施した。これに基づき、拠点運営委員会において拠点の研究開発についての全体評価を行い、さらに諮問委員会において、拠点活動全体の評価と必要な助言および方針の提示を受けた。定期的に毎週、研究進捗報告セミナーを開催して 3 ヶ月ごとの進捗を確認するとともにジョイントミーティングを頻繁に開催して拠点ラボ研究の創薬プログラムへの移行の促進を図った。

(b) 融合型集約ラボの整備

実験動物設備（第三次）の整備を進めた。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究

各領域クラスターから、創薬標的（低分子化合物、生物製剤を含む）の確定を目指して研究を行った。融合ラボ支援グループおよび企業サテライトラボとの協議によって創薬開発のための戦略を確定した。

(d) 創薬基盤プロジェクトリーダーによる研究

B 細胞免疫シグナルシミュレーションのモデルの確立を完了した。低分子バイオマーカーの探索を行った。

(e) 企業派遣創薬研究グループによる研究

融合ラボに常駐する企業派遣創薬研究グループは、適切な領域クラスターの中で研究を推進した。さらに、企業サテライトラボは、開発研究支援（ハイスループット解析、化合物合成・改変など）を積極的に進めた。

(f) 学内関連中核研究グループによる創薬開発研究

上記と同等の評価により、創薬開発候補を選定あるいは新規プロジェクトの補充を進めた。複数個の創薬候補を確定した。

(g) 拠点知財オフィスの整備

創薬開発候補については、遅滞なく知財保護の手続きを進めた。これまでの日本特許の出願数は約 18 件（うち、PC 国際特許は 2 件）である。今後、必要に応じライセンス化とそれともなうロイヤルティーの実施を行う。

(h) 国際シンポジウム

中核研究者、融合型集約ラボの研究者及び企業サテライトラボ研究者に加え、特別講師として海外から 3 名と国内から 1 名を招き、国際シンポジウムを開催した（平成 22 年 1 月 21 日）。

d. 平成 22 年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

拠点研究グループの研究活動と成果についての個別中間評価に基づき、拠点研究グループの研究活動の見直しを行うと

ともに、研究の業績、進捗状況に応じて研究費の（増額、減額を含む）傾斜配分、特定教授への昇進などの処置を講じて研究の進捗と創薬プログラムへの移行の促進を図った。

(b) 融合型集約ラボの整備

細胞自動分析分取装置、共焦点レーザースキャン顕微鏡、飛行時間型質量分析計などの設備および実験動物飼育設備を整備した。また、医学部 B 棟に隣接して研究室を増設するための契約を締結した（平成 23 年 8 月完成予定）。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究

新たに 2 個の創薬標的（低分子化合物、生物製剤を含む）を確定し、累計 14 個として、企業サテライトラボとの協議によって創薬開発のための戦略を確定した。また、研究の進んだ 1 課題を創薬プログラムとし、サテライトラボでの創薬研究へと移行させた（累計 5 課題）。ヒト化マウスシステムを確立し、ヒト細胞、組織を用いた化合物の検定、薬効の検定に向けた新たなアッセイ系を確立した。

(d) 創薬基盤プロジェクトリーダーによる研究

B 細胞抗原受容体からの免疫シグナルによる免疫細胞活性化のシミュレーション一次モデルを確立し、モデルから類推して新たなシグナル制御機構を同定した。

(e) 企業派遣創薬研究グループによる研究

新たに二つのグループを融合拠点に常駐させた。ヒト化マウス研究グループを組織し、関節リウマチ、自己免疫病のヒトモデルの確立をめざす。アッセイデベロップメントグループを新設して拠点内での標的化合物の迅速なアッセイ系の確立を行い創薬研究のスピード化を図った。

(f) 学内関連中核研究グループによる創薬開発研究

引き続き創薬開発候補を選定あるいは新規プロジェクトの補充を進めた。免疫関連疾患に関する臨床研究テーマの掘り起こしを図るため、京大病院での臨床研究者を対象に臨床グラント制度を制定して研究者の支援を開始した。さらに免疫内科、整形外科、皮膚科などの京大臨床科との連携を深めて臨床からの創薬シーズの収集、材料の円滑な供給を図った。

(g) 拠点知財オフィスの整備

専任の知財マネージャーを 1 名増加して、教授、准教授、助教の 3 名体制とし、高度化複雑化する業務を円滑に処理して、恒常的な拠点知財管理体制の充実を図るとともに、創薬に特化した人材の育成を図った。

(h) 国際シンポジウム

Synthetic Immunology 国際ワークショップを支援し、特別講師として海外から 4 名と国内から多数の演者を招き、講演会を開催（平成 22 年 12 月 17-18 日）。

e. 平成 23 年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

初年度採用の拠点研究グループリーダー（7 名）は本年度で 5 年目を迎えることから、5 年間の研究活動と成果について厳正な個別評価を行い、3 グループについては今年度末を以て終了とした。残り 4 グループについては 1 年間の更新とし継続を認めた（但し、2 年以上の更新は認めない）。新たに、年度初めに第 3 次のグループリーダーとして国際公募により 5 グループリーダーの新規雇用を行い、4 月から着任した。更に第 4 次公募を行い、2 名のグループリーダーが選任され 9 月より着任し、今年度は 7 名のグループリーダーを雇用し新規テーマを開始し、研究の進捗と創薬プログラムへの移行の促進を図った。

(b) 融合型集約ラボの整備

昨年度契約を締結した「医学部 B 棟隣接の研究室増設工事」が 7 月に完成し、融合ラボ総面積は 2 千平方メートルとなった。二光子顕微鏡、細胞自動分析分取装置（MoFlow）などの実験設備および実験動物飼育設備のさらなる整備を進めた。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究

昨年度までに創薬プログラムに移行した5課題についてHTSを含む創薬研究を推進させた。本年度ではさらに、協働企業が所有する2種類の抗体について、患者への応用に向けた検討を拠点で行い、これらを新たに創薬プログラムへ移行させた。創薬プログラムへの移行課題は累積7個となった。また、拠点で進行中の4研究課題について創薬標的として創薬プログラムへの移行を検討中である。

本年度は新たに7人のグループリーダーが着任し、新規テーマを開始させ、また5件の臨床研究グラントの実施による拠点研究との相乗効果により、研究テーマは累計で49課題となり、これらから抽出された薬物標的は、本23年度末で累計17個となった。

(d) 基盤プロジェクトグループによる研究

免疫細胞受容体シグナルのシミュレーションに引き続き行った、免疫病態シミュレーションモデルの一次モデル構築の第1バージョンが完成し、次のステップへと研究を進めた。

(e) 企業派遣創薬研究グループによる研究

新たに1つの企業派遣創薬研究グループを融合ラボに常駐させ(計3グループ)、臨床科との共同研究体制を構築して、患者由来サンプルを用いた病態の解析、バイオマーカー・標的探索研究を開始した。ヒト化マウス研究グループでは、整形外科、リウマチセンターと共同して、患者由来サンプルを移植して作出したヒト化マウスを用いて関節リウマチ標的の特定、薬物評価の研究を開始した。アッセイデベロップメントグループでは迅速なアッセイ系の確立を目指すとともに、サテライトラボとの連携を強化して創薬研究のスピード化を図った。さらに薬効機構の研究の推進のため企業側から作用点が特定された低分子化合物からなるサブセットライブラリーを導入した。これにより表現型スクリーニングの体制を整えた。

(f) 学内関連中核研究グループによる創薬開発研究

前述のとおり、前年度に引き続き創薬開発候補の選定、新規プロジェクトの立ち上げを行い、創薬研究の補充及び推進に寄与した。

(g) 拠点知財オフィスの整備

業務を円滑処理し、恒常的に拠点知財体制を充実し、創薬に特化した人材育成を図るべくインターンをうけいれた。

(h) 臨床研究グラントの継続

京都大学医学研究科(附属病院を含む)の研究者に研究費を助成し、免疫関連疾患の臨床医学研究を一層推進し、新たな創薬に繋げるため、昨年度から実施した臨床研究グラント3件の継続に加え、新規2件を採択した。

(i) セミナーの開催

中前アステラス製薬株式会社社会長を講師として招聘し、「国内外における創薬研究の現状と将来について」の講演会を12月15日に開催した。

f. 平成24年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

本年度は10年の補助事業の6年目、後半の1年目にあたることから、高度な基礎研究および臨床研究により効率的に標的化合物候補を抽出し、より多く創薬プログラムへ導入すべく拠点の研究体制を引き締めた。既存薬、先行薬に対する差別化を明確にしてFirst in the class/game changingな薬物が創出出来る体制を拠点内に構築した。各種委員会による運営体制を維持しつつ、諮問委員会および拠点運営委員会による評価のもとに審査を行い、プロジェクトの更新、廃止および人員の増員をおこなった。また任期延長が終了するグループリーダー(4名)に代わる5名の新規リーダーの採用を国際公募により行った。さらに創薬医学研究者、知財担当者

の育成を図った。

(b) 融合型集約ラボの整備

集約ラボのさらなる充実を図るべく、飛行時間質量分析型細胞自動分析装置(CyTOF)、次世代シーケンサー、HTS用自動細胞解析分取装置などの新鋭装置を導入し、臨床サンプルの迅速かつ網羅的な解析、ヒト免疫機能の解析、薬物効果解析研究の促進を図った。さらに、ヒト化マウス、iPS細胞の応用、生体内イメージングの応用、疾患情報を用いた臨床研究のための臨床資料バンクの整備など前臨床試験に有効活用出来る研究体制を確立した。

(c) 創薬若手研究者グループによる探索研究

各領域クラスターから発生した各創薬標的分子について、動物モデル、ヒト化マウス及び免疫病態シミュレーションモデルなどを用いて適応症の検索、創薬妥当性を検証した。さらにそれに働くリード化合物を選定しその薬剤反応性、毒性などの検証を行った。抗体などの生物製剤についても同様に研究を進め、各候補分子の創薬化に必要な臨床効果判定のバイオマーカーの確立に取り組んだ。

7年目(平成25年度)までには少なくとも延べ25の標的分子検証の完了が必須であるが、本年度では5個(延べ22個)の標的分子を確定した。また、研究の進んだ2課題を創薬プログラム化し(合計8課題)、進行中の創薬プログラムも創薬対象化合物、生物製剤あるいは新医療技術が提案できるスクリーニング系を一部確立した。

(d) 創薬基盤プロジェクトによる研究

コンピューターシミュレーションモデルの免疫病態、特にSLEなどの自己免疫病の制御への応用についての検証を開始した。

(e) 企業派遣創薬研究グループによる研究

融合ラボに常駐する企業派遣創薬研究3グループの基盤を強化するため、各グループに1名の研究員を増員した。自己免疫病(特にSLE)及び移植(免疫制御薬)担当グループは京大病院診療科、薬学研究科、医学研究科との共同体制を促進し、自己免疫病態の解析、新規バイオマーカー・標的分子の探索研究を推進した。ヒト化マウス研究グループは、京大病院整形外科と共同して患者サンプルを移植したヒト化マウスモデルを用いて関節リウマチ治療の創薬標的を特定し、標的作用する抗体等の薬物評価を行った。アッセイデベロップメントグループでは、迅速なアッセイ系を確立し、サテライトラボとの連携をさらに強化にし、標的分子の創薬プログラム化への促進に努力した。更に融合ラボでの化合物スクリーニング体制強化を図った。トランスクリプトーム、プロテオミクス、メタボロミクスなどの技術を用いて対象患者の特定、患者層別化を可能にするバイオマーカーの特定を進めた。

(f) 学内関連中核研究グループ、京大病院臨床科との共同研究の推進による創薬開発研究

学内関連中核研究グループによる創薬開発研究を引き続き推進した。臨床グラント制度を継続して臨床での研究者の支援を行うとともに、免疫関連疾患に関する臨床研究を推進した。さらに前項でも述べた如く臨床科との共同研究を推進して、臨床標本を用いた標的探索、標的化合物/抗体の有効性評価、適応症探索、臨床サンプルを用いた新規病態モデルの開発を強力に推し進めた。

(g) 国際シンポジウムの開催

5月18日(金)・19日(土)に、融合ラボ、中核ラボの研究者及び企業サテライトラボ研究者に加え、国内外から6名の特別講師を招き、免疫創薬についての国際シンポジウムを開催した。このほか、学内外より講師を招き講演会を3回(6月4日、8月31日、2月18日)開催した。

g. 平成25年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

平成25年度(拠点活動7年目)には、機構運営委員会と諮問委員会を定期的に開催するとともに、研究推進委員会7回、開発推進委員会1回、知財委員会合計30回(対面会議5回、成果公表審議のためのメール会議25回)(加えて、知財小委員会8回)を開催した。また、拠点運営委員会を月1回で合計11回、研究進捗報告会を原則毎週1回の割合で年間41回、夏期合宿 Summer Get-together を8月に1回開催した。研究進捗報告は、チームリーダーのみならず研究員や大学院生による発表も交え、より一層充実させた。さらに具体的な創薬プログラムの作成と遂行のために拠点研究者とアステラスの筑波研究所研究員とが意見交換する創薬化戦略会議(ジョイントミーティング)を計41回開催した。

年度末には、融合ラボ総括の渡邊武が退職するため、拠点執行責任者の成宮周が融合ラボの総括を兼ねることになった。拠点での研究体制は3つの中核ラボ(成宮周研究室、湊長博研究室、坂口志文研究室)と、融合ラボの研究グループ、学内共同研究者、アステラス筑波研究所のサテライトラボからなる。拠点研究グループリーダーは、第1期の在職者より松岡達夫が8月に福井大学教授(医学部)に転出したので、正田正喜、清水淳、服部雅一、鈴木敬一郎、竹馬真理子、渡邊智裕、戸村道夫、朝霧成挙、瀬戸口留可、吉富啓之、梶谷宇、本田哲也、青木友浩、前川明子の14名である。中核ラボとこれらの拠点研究グループリーダーのチームとアステラス製薬から派遣された創薬研究グループ(廣瀬潤、森川記行、平山良孝)の3チームを加えた20チームで創薬研究を実施した。融合ラボ参加者は、京都大学側106名、アステラス製薬側13名の合計119名(うち、男性77名、女性42名)になった。また、アステラス筑波研究所での参加者は100名以上になっている。これに加えて、京都大学医学部附属病院膠原病内科、病理診断科、整形外科、腎臓内科、呼吸器内科、呼吸管理睡眠制御学、京都大学医学研究科生体制御医学、医化学、薬学研究科と学内共同研究を展開した。

(b) 融合型集約ラボの整備

基礎医学研究者、臨床医学研究者、製薬企業研究者が一つ屋根の下で研究する拠点の特長を生かすために、創薬の対象とする分野や疾患ごとに、拠点内にこれらの研究者を融合させた研究クラスターを形成した。クラスターの対象としては、例えば、自己免疫疾患クラスターの中にSLE, RA, Treg誘導、乾癬、炎症性腸疾患のサブクラスターを形成した。この他、アトピー、脳動脈瘤、喘息・COPD、子宮内膜炎、慢性感染症、肝炎、がんなどのサブクラスターを作り、該当する研究者を配置した。また、拠点研究の臨床関連性を見出すため、これら対象疾患について京大病院の関連臨床科と共同研究を行い、クラスターの研究と連結させた。これにより、患者情報、臨床材料を用いた臨床試料解析、免疫不全マウスでのヒト疾患組織の反応性の解析、自己免疫病患者サンプルの遺伝子解析、プロテオミクス解析が可能になった。さらに、拠点で見出された薬物標的候補分子の当該

疾患への関与を確認するため、京大病院病理診断科との共同研究を行い、病理標本を用いて標的を探索、確認する体制を整えた。さらに、ヒトのリンパ球サブセットの探索研究に3つの拠点研究グループを配置した。

(c) 創薬開発研究

上述した体制と整備のうえ、拠点で創薬探索研究を遂行した。拠点での研究は、拠点の発見、アイデア、情報をアステラス製薬の創薬研究に繋ぐ方向とアステラス製薬既製の薬物・抗体を拠点の研究で臨床に繋ぐという双方向性で行った。この結果今年度までで、25以上の標的、薬物を拠点で検討し、平成25年度には、以下の成果を得た。

i) リウマチ性関節炎治療薬; 免疫担当細胞や免疫炎症メディエーターに働く現在の薬物と異なり全く新しい作用機序をもつ抗体について、研究を推進させた。

ii) SLE 治療薬; 動物モデルの病態を抑制するシード抗体を発見した。また、拠点で見いだしたB細胞分化分子メカニズムに介入する化合物をスクリーニング中である。また、B細胞活性化時のCa²⁺動態シミュレーションモデルより薬物標的候補分子を同定し、遺伝子破壊で確認した

iii) Th17細胞分化阻害薬; Th17細胞への分化を抑制する化合物を用いて病態関連性を検討した。

iv) 免疫寛容誘導薬; 免疫反応過剰応答性を制御する制御性T細胞の誘導を検討した。

v) アトピー性皮膚炎治療薬; 皮膚でのフィラグリン産生を促進してバリア機能を高め、アトピー性皮膚炎を治療、予防する薬物のシード化合物と標的分子を発見した。現在、シード化合物と標的分子を出発点とした最適化作業をITと連動した手法を用いて実施中である。

vi) 慢性炎症治療薬; 拠点研究で酸化ストレスによる炎症の惹起・遷延化に関与する可能性のある標的候補分子を同定し、現在、遺伝子欠損マウスを用い、COPDや喘息、がんなどの疾患でのこの分子の重要性を検討中である。

vii) アステラスの既有化合物の repurposing による価値最大化を試みた。

(d) 企業派遣創薬研究グループによる研究

3グループの企業派遣創薬研究グループを融合拠点に常駐させ、さらに各グループの人員を増加した。臨床研究推進グループでは京大病院臨床科、薬学部医学研究科との共同研究体制を促進し、患者由来サンプルを用いた自己免疫病態の解析、新規バイオマーカー・標的探索研究をより一層推進した。ヒト化マウス研究グループでは、京大病院整形外科と協働し、患者由来サンプルを用いてのin vitro解析系によって、関節リウマチ治療の創薬標的の特定と化合物評価を実施した。またin vivoの移植モデルマウス作製を試みた。アッセイデベロップメントグループでは、オンサイトでアッセイ系の確立を行い、さらに、融合ラボでの化合物スクリーニングの体制を確立して、融合ラボでの創薬研究のスピード化を図った。

(e) 学内中核研究グループによる創薬開発研究

引き続き創薬開発候補を選定、あるいは新規プロジェクト

の立ち上げを行い、拠点における創薬研究、とりわけ自己免疫病、皮膚アレルギー症の標的の決定の推進に大きく寄与した。

(f) 拠点知財オフィスの整備

高度化複雑化する業務を円滑処理して、恒常的拠点知財管理体制（標準ラポノートとその情報管理など）を更に充実した。必要に応じ、知財委員会を通して各研究グループにおける知財と成果公表の調整を行うと同時に、創薬に特化した人材育成を促進すべく、インターンシップの受入れを引き続き行った。

(g) 臨床研究グラントの継続

京都大学における免疫疾患の臨床医学研究を一層推進し新たな創薬につなげるため、京都大学の若手研究者に対する臨床研究グラントを昨年度に引き続き、京都大学医学研究科膠原病内科大村浩一郎、リウマチセンター橋本求、iPS 研究所長船健二の3博士に援助した。

(h) 国際シンポジウムの開催

以下のシンポジウム、講演会を開催した。

・4月12日（金） 藤吉好則 特任教授（名古屋大学大学院 創薬科学研究科細胞生理学センター）講演題目「水チャンネルの構造と機能」

・9月2日（月） 長田重一 教授（京都大学大学院 医学研究科医化学分野）講演題目「アポトーシス細胞の貪食と分解」

・11月15-16日。第4回 Synthetic Immunology Workshop
ミッシェル・レス/フライブルグ大学教授、リラ・セルジオ・アグイアル/マウントサイナイ医科大学教授など。京都大学芝蘭会館。

h. 平成26年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

平成26年度（拠点活動8年目）には、機構運営委員会と諮問委員会を定期的に開催するとともに、研究推進委員会3回、開発推進委員会3回、知財委員会合計21回を開催した。また、拠点運営委員会を月1回で合計12回、研究進捗報告会を原則毎週1回の割合で年間38回、夏期合宿 Summer Get-together を8月21～22日に1回開催した。研究進捗報告は、チームリーダーのみならず研究員や大学院生による発表も交えて行った。さらに具体的な創薬プログラム作成のために拠点研究者とアステラスの筑波研究所研究員とが意見交換する創薬化戦略会議（ジョイントミーティング）を計22回開催した。平成26年度の融合ラボの運営は、25年度と同じく、拠点執行責任者の成宮周が統括、アステラスのプロジェクトリーダーの荒森一朗が副統括として行った。拠点での研究体制は、3つの中核ラボ（成宮周研究室、湊長博研究室、坂口志文研究室）と融合ラボの研究グループ、企業派遣研究グループ、学内外共同研究者、アステラス筑波研究所のサテライトラボからな

る。拠点研究グループリーダーは、疋田正喜、清水淳、服部雅一、鈴木敬一郎、竹馬真理子、渡邊智裕、戸村道夫、朝霧成挙、瀬戸口留可、吉富啓之、梶谷宇、本田哲也、青木友浩、前川明子の14名に加え、26年4月に藤田伴子が加わり15人の体制で行った。また、アステラス製薬派遣チームを創薬研究推進グループと臨床研究推進グループの2チームに再編成し、前者のリーダーを森田善昭、サブリーダーを、森川記行、江森崇、赤松正彦の3名、後者のリーダーを平山良孝、サブリーダーを奥琢磨、山本梨絵の2名とした。融合ラボ参加者は、共同研究者を除き、総計90名（うち、男性48名、女性42名）で、内訳は、統括1名、副統括1名、知財担当者2名、京都大学所属P I グループ47名、アステラス所属P I グループ19名、大学院生10名、その他10名である。また、アステラス筑波研究所での参加者は100名以上になっている。これに加えて、京都大学内で13のセンター、講座、研究室と学外で3カ所の大学、研究所、企業と共同研究を展開した。この中で、とくに、下述の脳動脈瘤拡大・破裂予防薬のサロゲートマーカ検証のための臨床研究遂行体制として、滋賀医科大学と神戸先端医療振興財団臨床情報センターとの共同研究・連携体制を構築した。また、平成28年度の事業終了を見据え、医学研究科及び協働企業と合同で出口戦略準備委員会を立ち上げた。

(b) 融合型集約ラボの整備

これまでに構築した基礎医学研究者、臨床医学研究者、製薬企業研究者が融合して分野や疾患ごとにクラスターを形成して一つ屋根の下で研究する拠点の特長を生かすために、研究の進展に対応して、上述したようにアステラスグループを再編成した。即ち、これを創薬研究推進グループと臨床研究推進グループに再編成し、大学における基礎および臨床研究と、企業における創薬とのインターフェース機能を高めて拠点事業を加速させた。

また、肝疾患の標的探索を行なわせるために新規にP I 1名、藤田伴子を雇用した。さらに、各疾患での薬物標的候補分子の疾患への関与を確認するため、京大病院病理診断科から宮川文雄教授を平成25年2月に採用し、拠点で病理標本を用いて標的を探索、確認する体制を整えた。

(c) 創薬研究

中核ラボ3チーム、融合ラボP I 15チームとアステラス製薬2チームの合計20チームで創薬探索研究を遂行した。拠点での研究は、拠点の発見、アイデア、情報をアステラス製薬の創薬研究に繋ぐ方向とアステラス製薬既製の薬物・抗体を拠点の研究で臨床に繋ぐという双方向性で行った。この結果、今年度までに30以上の標的、薬物を拠点で検討し、このうち本年度は新たに4つをアステラス製薬での創薬プログラムに移行させ、合計13とした。平成26年度の創薬研究の主な成果は以下である。

・“関節リウマチ抗体薬”の第1相臨床試験を2015年2月25日に開始した。拠点では既存薬との差別化のため本薬物の作

用機序と本薬物が有効な患者層の特定のためのバイオマーカー探索を行なった。

・“脳動脈瘤増大・破裂抑制薬”プログラムでは、本薬物の作用機序の解明をすすめるとともに、滋賀医大と共同でサルでの薬効試験と対象患者層の特定のためのサロゲート・マーカーの医師主導臨床研究を開始した。

・“子宮内膜症治療薬”プログラムで、動物の内臓モデルで治療効果を認めたアステラス既開発候補抗体の対象疾患として子宮筋症を特定し、病理標本で標的の存在を確認した。臨床試験に向けた検討を開始した。

・“制御性T細胞 (Treg) 誘導薬”プログラムでは、表現型スクリーニングで得られたヒット化合物が新規機序で Treg 誘導を起こすことを見だし、その標的分子を同定した。さらに、本薬物が Treg 誘導のみならず、SLE モデルである NZB/WF1 マウスの病態を抑制することを見だした。また、標的の同定に伴い母核変換も含めた化合物修飾の検討を開始した。

・一方、“SLE 抑制薬”プログラムで検討していた抗体薬については、抗体の親和性の上昇と副作用が切り離せないことが明らかになり、プロジェクトを中止した。“高親和性抗体産生 B 細胞分化抑制薬”についてヒット化合物の標的分子を同定し作用発現に至るシグナル伝達経路を解析中である。

・マクロファージの表面分子に対する抗体の関節リウマチ作用薬としての有効性を検証するため、そのリガンド探索を行なうとともに、関節リウマチ患者由来の滑膜細胞とマクロファージの3次元共培養系の立ち上げを開始した。

・FLG・アトピー性皮膚炎プロジェクトでは標的候補受容体分子の遺伝子欠損マウスで薬物標的としての妥当性を確認し、アッセイ系の確立に伴い、本受容体アゴニストを創薬プログラムに移行させた。

・拠点での研究で様々な病態での関与が示されていた特定の受容体が、拠点でのオミックス解析で自己免疫性血管炎の T 細胞で高発現が認められたことに伴い、当該受容体アンタゴニストを創薬プログラムに移行させた。

・RA、SLE に加え、強皮症、シェーグレンなど種々の全身性自己免疫疾患を対象として、次世代シーケンサーなどを用いた臨床試料のオミックス解析を継続実施中である。

・酸化ストレスを対象とした創薬研究では、活性酸素を細胞内へ透過させるチャンネルに対する抗体医薬の創成のための抗体取得を行った。

・拠点で同定された人の新規 T 細胞サブセットの誘導メカニズムを分析するとともに、病理標本を用いて本サブセットの存在を研究した。

上記に加え 14 テーマの拠点内研究を推進し、すべてについて年次評価を行い、今後の進め方について議論した。また、新規学内共同研究として強皮症プロジェクトを立ち上げた。

(d) 拠点知財オフィスの整備

プロジェクトの進展に伴いさらに高度化、複雑化する業務を円滑処理して、恒常的拠点知財管理体制(標準ラボノート、

各種契約管理など)を充実した。知財委員会を通して各研究グループにおける知財確保と成果公表の調整を行うと同時に、創薬に特化した人材育成を促進した。また、プロジェクト終結に向けて研究成果活用のための方策の検討を始めた。

(e) 講演会の開催

以下の講演会を開催した。

・9月29日(月) Sankar Ghosh (Columbia University)
講演題目 “ Regulation of NF- κ B in inflammation and immunity.”

・1月15日(木) 柳田素子(京都大学医学研究科腎臓内科)
講演題目 「腎臓の可塑性のありかとその限界を考える」

・1月29日(木) 梶島健治(京都大学医学研究科皮膚科)、
芦田昇(京都大学医学研究科循環器内科)
講演題目 「強皮症とそのモデルマウス」

(f) 施設・設備の充実

英国 GE ヘルスケア社製画像解析装置(ルミノ・イメージアナライザー)、(株)キーエンス製蛍光顕微鏡(オールインワン蛍光顕微鏡)、シスメックス(株)製多項目自動血球分析装置の大型機器3件の充実を図った。この他、米国パーキンエルマ社製蛍光プレートリーダーを設置した。

i. 平成27年度

・実績：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

拠点活動の9年目が終了した。これまで通り、拠点運営委員会を毎月1回、各研究チームリーダーや研究員による研究進捗報告会を毎週1回定期的に計40回開催したほか、研究推進委員会、開発推進委員会、知的財産委員会を各計8回、1回、22回開催し、機構運営委員会と諮問委員会を定期的に開催し運営にあたった。本事業期間が残り2年になったことに鑑み、新たな創薬プログラムへの導入と既存の創薬プログラムの促進のためのジョイントミーティングを計15回行い、大学と企業の協働をさらに強化した。これら会合で各研究グループの研究進捗状況を評価し、プロジェクト(研究課題)の改廃と研究費、研究員、補助員の重点配分を行った。各プロジェクトの臨床有用性を確認するために、本拠点と京都大学附属病院臨床各科、病理部との共同研究をさらに推進した。また、滋賀医科大学および先端医療振興財団と密接な連携を保ち、脳動脈瘤破裂・拡大防止薬の探索医療に向け、遂行中の臨床研究を促進した。また、事業終了後の展開を図るため、医学研究科、大学本部、協働企業と連携してテーマ毎に戦略を策定した。

(b) 融合型集約ラボの整備

拠点研究の進展と想定される出口を踏まえ、重点テーマの人的資源の整備に重点をおいた。具体的には、任期終了と昇進により昨年度で活動が終了した清水純と戸村道夫の2PIチームを除き、中核ラボ3チーム、融合ラボPI14チームとアステラス製薬2チームの合計19チームで創薬探索研究を行った。

この中で、創薬プログラム化した各テーマの担当グループに人員を配置して各々のミッションの達成を図った。

(c) 創薬研究

中核ラボ3チーム、融合ラボPI14チームとアステラス製薬2チームの合計19チームで創薬探索研究を行った。i. 関節リウマチの創薬研究では、候補抗体の第1相臨床治験が開始されたことに鑑み、この薬物の対象となる患者層の同定と既存薬との差別化のためのバイオマーカー探索を附属病院リウマチセンターとの共同研究で進めた。また、関節リウマチ局所での滑膜炎の全体像の解明を目標として、先の抗体に引き続く第2世代抗体医薬の探索研究を進め、先発抗体を併せ、これらの作用機序の解明を進めた。ii. 制御性T細胞誘導薬として発見された化合物について、一方で、この薬物の作用機序を解明して新規の制御性T細胞誘導経路の同定を図るとともに、他方で、この薬物が有効なSLEのモデルマウス(NZB/WF1)での治療作用の機序を明らかにし、この薬物のSLE治療薬としての可能性を検討した。さらに、筑波のサテライトラボと連携して、この薬物の最適化をはかり、治療活性と毒性との幅広い乖離を目指した。iii. 脳動脈瘤の創薬研究では、候補化合物のサルでの有効性検証試験と脳動脈瘤局所マクロファージへの鉄集積の疾患活動パラメーターとしての可能性を検討する医師主導臨床試験を遂行した。iv. 子宮内膜症の創薬研究では、昨年度の拠点研究で、誘導子宮内膜症細胞と臨床材料を用いたin vitro/in vivoのアッセイ系でアステラス既存の抗体医薬で有効性が見いだされた。本年度は、この抗体医薬の子宮線筋症での臨床治験にむけた前臨床試験のため、子宮線筋症モデルの作製と候補抗体のin vivoでの概念検証に努めた。v. アトピー性皮膚炎の創薬研究では、昨年度の拠点研究でアッセイ系の構築が終了したので、リード化合物の合成展開を行うと共にHTSを開始した。また、KOマウスやゲノム解析によりこの薬物標的の生理的、病態的意義を明らかにし、この薬物の概念検証を行った。さらに、本標的に対する内因性リガンドを単離し、皮膚恒常性におけるこの経路の意義の解明を目指した。vi. 臨床試料のオミックス解析による創薬標的の同定プロジェクトについては、データの収集・解析が今年度の終了することに鑑み、これまで得られたデータからの情報抽出と実験による検証を行い、標的候補の絞り出しを行った。vii. プロスタグランジン系薬物については、EP2拮抗薬に絞り、これまで動物実験でこの薬物の有効性が示された脳動脈瘤、炎症性大腸がん、乾癬モデルなどの結果を精査し、対象疾患を決定し、新規化合物の合成を開始した。viii. その他、酸化ストレス、破骨細胞、クローン病、肝疾患、がんでの免疫麻痺、免疫寛容誘導などで新規薬物標的の発見に努めた。ix. また、拠点で同定されたヒトの新規T細胞サブセットの病態的意義を探索し、ヒトの免疫学を促進した。

(d) 拠点知財オフィスの整備

プロジェクトの進展に伴いさらに高度化、複雑化する業務

を円滑処理して、恒常的拠点知財管理体制(標準ラポノート、各種契約管理など)を充実した。また、拠点でのデータの信頼性保証システムを整備した。知財委員会を通して各研究グループにおける知財確保と成果公表の調整を行うと同時に、創薬に特化した人材育成を促進した。また、プロジェクト終結に向けて研究成果活用のための方策の検討を進めた。

j. 平成28年度

・計画：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

本年度は拠点活動の最終年度となる。これまで通り、拠点運営委員会を毎月1回、各研究チームリーダーや研究員による研究進捗報告会を毎週1回定期的に開催するほか、研究推進委員会、開発推進委員会、知的財産委員会を必要に応じ随時開催し、機構運営委員会と諮問委員会を定期的に開催し運営にあたる。本事業の残り期間が1年であることに鑑み、重点テーマを8つに絞り、これに応じてグループ編成を行う。それぞれのグループのテーマに即して京都大学附属病院臨床各科、病理部と共同研究を行い、臨床有用性を確認、バイオマーカー探索を行う。創薬プログラムの推進を加速するためアステラス筑波研究所とのジョイントミーティングを密に行うとともに、拠点内で統括、副統括を交えた基礎、臨床、創薬の各担当研究者によるグループ別ミーティングを定期的かつ随時に行い、進捗を管理し、課題の早期解決を図る。これらの活動により、出来るだけ多くの候補薬物が臨床開発に進むよう努力する。また、拠点成果を事業終了後にも発展させるため、各テーマの進捗に応じて、医学研究科、大学本部、協働企業と連携して戦略を策定する。

(b) 融合型集約ラボの整備

今年度は、重点テーマを8つに絞り、これに物的・人的資源を投入する。8つのテーマは、i. 滑膜炎治療薬、ii. 制御性T細胞誘導薬、iii. SLE治療薬、iv. 免疫病オミックス解析、v. 血管炎症治療薬、vi. フィラグリリン(FLG)誘導薬、vii. 強皮症治療薬、viii. 子宮内膜症・線筋症治療薬、である。これらのテーマに応じてグループを編成し、整形外科、リウマチセンター、坂口研、湊研、免疫・膠原病内科、皮膚科、眼科、婦人科、病理部、工学研究科などと共同研究を行う。各グループは、アステラス筑波研究所と密接に連携して、各々のテーマでの薬物創出の種々のマイルストーンをクリアし課題を克服して、拠点ミッションの達成を図る。

(c) 創薬研究

以下、8つのグループの創薬活動の目標と計画を述べる。

i. 滑膜炎治療薬グループでは、現在第1相臨床治験を実施している、候補抗体の有効性が期待される対象患者層の同定と、既存薬との差別化のためのバイオマーカーの探索を進める。また、これに引き続く第2世代抗体医薬の探索研究を進め、この作用機序を解明して、関節リウマチ局所での滑膜炎の全体像を解明し、これら抗体の医薬としてのポテンシ

ャルを明らかにする。これらにより、現行の治療法では満たされていない医療ニーズを明らかにして、それを満たし得る新規治療概念に基づいた治療手段の提供を図る。ii. 制御性 T 細胞誘導薬グループでは、本プロジェクトで発見された制御性 T 細胞誘導作用をもつプロトタイプ化合物の作用機序を解明して制御性 T 細胞誘導経路の同定を図るとともに、本薬物の in vivo の前臨床薬理試験を行い、この化合物の有するユニークな機序によって優れた効果の期待される適応疾患の検討と選定を行う。さらに、アステラス筑波研究所で実施されている化合物スクリーニングと連携して、治療活性と毒性が幅広く乖離している薬物を同定、化合物の最適化を図る。これにより臨床開発への道筋を敷く。iii. SLE 治療薬グループでは、上記制御性 T 細胞誘導活性をもつ薬物の SLE モデルマウス (NZB/WF1) での治療作用の機序を明らかにし、この薬物の SLE 治療薬としての可能性を検討するとともに、このモデルマウスで SLE 病態の引き金をひくと考えられている T 細胞集団のヒト SLE 患者での存在を探査し、この T 細胞集団を対象とする SLE の薬物制御の可能性について検討する。これが確かめられた場合には、本 T 細胞集団を対象とした治療用ヒト抗体の作成を開始する。iv. 免疫病オミックス解析グループでは、臨床試料のオミックス解析・データ収集が昨年度で終了したことに鑑み、これまで得られたデータからの情報抽出を行い、病態に関与すると考えられる候補分子について実験による検証を行い、標的候補の絞り出しと有用性の検証を行う。さらに、検証された標的にふさわしい治療モダリティ選定をおこなう。v. 血管炎症治療薬グループでは、これまで行なって来た脳動脈瘤の創薬研究の進展として、脳動脈瘤局所のマクロファージ集積をより明確に検出できる新規磁性体ナノ粒子の開発を工学研究科近藤輝幸研究室との共同研究で開発する。これにより、将来の臨床試験への準備を行なう。また、現在、本グループが治療薬として検討してい

る 2 つの薬物について眼科領域の血管炎症、自己免疫病領域での血管炎症での治療効果を動物実験で検討し、これらの疾患への臨床応用の可能性を明らかにする。これらで良好な結果が得られた場合には、一つの薬物の反復投与の第 1 相臨床試験を行うなどして、POC のための第 2 相試験に備える。vi. フィラグリン (FLG) 誘導薬グループでは、拠点研究で構築したアッセイ系によってアステラス筑波研究所での HTS で得られた化合物を in vitro, in vivo で評価し、化合物の最適化に結びつける。vii. 強皮症治療薬グループでは、循環器内科芦田グループで作成された強皮症モデルマウスの病態メカニズムを解析し、これがヒト強皮症でも働いているかを皮膚科との共同研究で検討する。また、上記強皮症モデルマウスを用いて、標的分子の明確な種々のツール化合物で治療実験を行い、病態メカニズムを in vivo で検証し、強皮症の治療薬候補の洗い出しを行う。viii. 子宮内膜症・線筋症治療薬グループでは、誘導内膜細胞を用いた子宮内膜症モデルでの癒着形成のメカニズムを解明し、それに基づいて現在抗体医薬候補の標的としている分子、また、これに加わる分子の in vitro assay を確立する。また、上記実験を臨床材料でも行い、臨床関連性を確認する。これらの assay を用いて、候補抗体の治療効果を確認し、治験申請用の薬理試験を完了する。

拠点では、上記重点テーマに加え、NFκB 活性化機構、B 細胞分化、がんでの免疫麻痺、破骨細胞、肝繊維症などの研究も遂行し、新規薬物標的の発見に努める。

(d) 拠点知財オフィスの整備

プロジェクトの進展に伴いさらに高度化、複雑化する業務を円滑処理して、恒常的拠点知財管理体制 (標準ラポノート、各種契約管理など) を充実する。知財委員会を通して各研究グループにおける知財確保と成果公表の調整を行うと同時に、創薬に特化した人材育成を促進する。また、プロジェクト終結に向けて研究成果活用のための方策を検討する。

9. 年次計画

項目	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
●拠点化構想										
標的分子の提案研究等の実施	←							→		
候補化合物・技術に関する研究				←						→
前臨床治験の開始、施行						←				→
治験対応となる化合物・技術の確立								←		→
●調整費充当計画										
総計	600百万円	600百万円	600百万円	1,400百万円	1,300百万円	1,373百万円	1,303百万円	1,237百万円	1,197百万円	1,172百万円
うち調整費分	300百万円	300百万円	300百万円	700百万円	690百万円	673百万円	603百万円	537百万円	497百万円	472百万円

10. 諮問委員会

委 員	所 属	備 考
市川 厚 笹月 武彦 井村 裕夫 後藤 俊男	武庫川女子大学 薬学部 教授 九州大学 生体防御医学研究所 特別主幹教授 (財) 先端医療振興財団 名誉理事長 理化学研究所 創薬医療技術基盤プログラム プログラム ディレクター	外部有識者で構成