

FIRST岡野栄之プロジェクト 「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開」

助成額: 32.6億円
研究支援担当機関: 理化学研究所

＜中心研究者＞

岡野栄之: 慶應義塾大学 医学部 / 教授



1983年 慶應義塾大学医学部卒業
1989年 Johns Hopkins大学研究員
1993年 筑波大学基礎医学系教授
1997年 大阪大学医学部教授
2001年 慶應義塾大学医学部教授
2007年 慶應義塾大学
大学院医学研究科委員長

＜主な受賞歴＞

北里賞 (1998年)、日本医師会医学賞 (2004年)、紫綬褒章(2009年)

＜研究概要＞

日本発 世界初の遺伝子改変マーモセットが遺伝子操作と複雑な行動の解析を融合、「心を生み出す」メカニズムの解明に挑戦



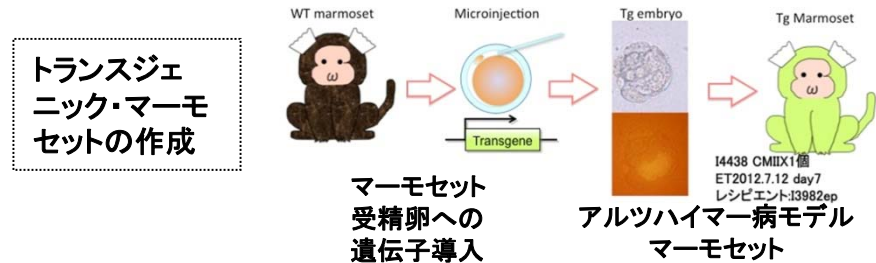
遺伝子改変霊長類技術を駆使し、言語や道具使用等のヒトや一部霊長類が持つ脳の高次機能と「心を生み出す」メカニズムを解明、認知症、統合失調症、自閉症等の発症原因を明らかにします。
将来的に、成果を創薬につなげ、日本発技術でこれらの疾患の治療を可能にします。

＜研究成果＞

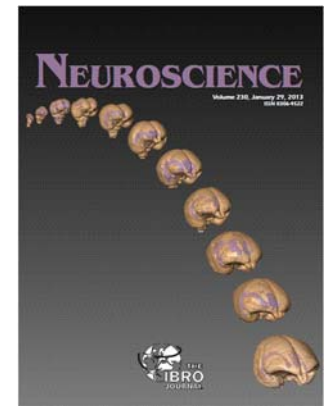
(1) マウスデータとの比較によるマーモセット特異的な大脳皮質での遺伝子発現を解明。
(Journal of Neuroscience誌、2012年4月 表紙)



(2) アルツハイマー病モデル・トランスジェニックマーモセット作成に成功し、国内製薬企業「エーザイ株式会社」と共同研究を開始。



(3) MRIを用いた多次元のマーモセット脳発達アトラスの作成。
(Neuroscience誌、2013年1月表紙)
(Hikishima et al., <http://www.ciea.or.jp/marmoset/development.html>にて公開)

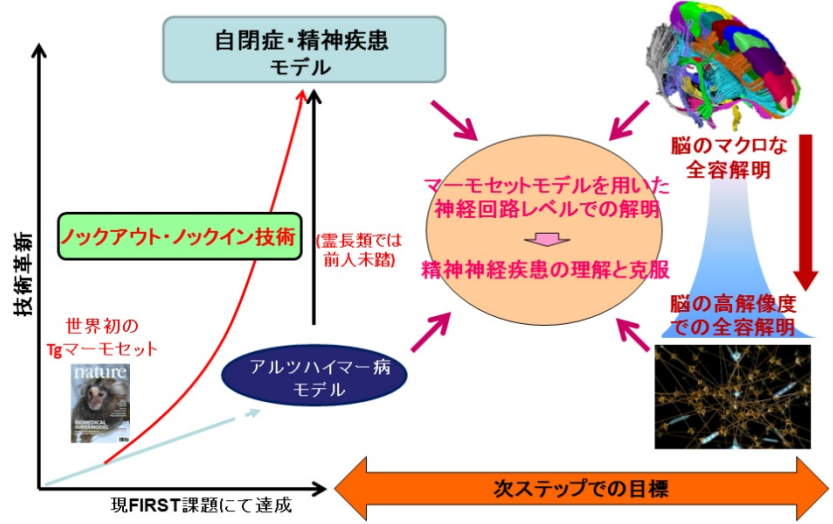


FIRST 岡野栄之プロジェクト

「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開」

助成額： 32.6 億円
 研究支援担当機関： 理化学研究所

＜FIRST終了後の実用化への道筋＞



- ＜5年後の目標： マクロでの全容解析＞
 マウスマodel全脳回路に関するマクロレベルでの構造と活動マップ完成
- ＜10年後の目標： 高解像度での全容解析＞
 ヒトの精神活動にとって重要な神経回路に対応するマウスマodel神経回機能のニューロンレベルでの全容解明

- ◎ヒトの高次脳機能とその障害としての精神神経疾患の理解と治療戦略
- ◎脳の情報処理理論の確立と応用
- ◎大規模網羅的解析技術による脳科学研究のパラダイムシフト

うつ病、統合失調症、発達障害、認知症、パーキンソン病、てんかん等の精神神経疾患の理解と克服： 早期診断、新規治療法・創薬(国内製薬企業「エーザイ株式会社」と共同研究開始)、リハビリテーション等の開発や効率的な発症予防につながる

＜実用化に向けた制度上・規制上の課題＞

- ①近年の光遺伝学、脳皮質電位測定技術(EECoG)、fMRI技術等の進展は目覚ましく、これらのニューテクノロジーによる脳科学研究との融合と促進を図る。
- ②各国ともイノベーションを起こすべく脳研究に注力しており、米国のオバマ大統領主導の新しい脳科学研究イニシアチブのBRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) Initiative、EUのHBP(Human Brain Project)等と適切に協力し促進を図る。
- ③生命倫理の遵守、霊長類実験動物の適切な管理により、社会の理解を得て研究開発を進める。

＜資金手当の方向性＞

- ①平成25年度途中から開始される文部科学省・国家課題対応型研究開発推進事業—脳科学研究戦略推進プログラム—『霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備』に採択されたため、FIRSTの成果の一部は同事業に应用され、更に発展される計画である。
- ②FIRSTの成果を着実に結実させる観点から、FIRSTの後継プロジェクトとして更に発展させる可能性の追求。
- ③JSTのERATOプロジェクトあるいは文部科学科研費の特別推進等の競争的資金の獲得を目指す。

FIRST児玉プロジェクト 「がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体 の実用化」

助成額:30.7億円

研究支援担当機関: 分子動力学抗体創薬
技術研究組合

<中心研究者>

児玉龍彦: 東京大学先端科学技術研究センター／教授



1977年 東京大学医学部卒業(内科医師)
 1985年 MIT留学(動脈硬化の原因遺伝子の
 解明で、Natureの表紙を飾る。)
 1995年 東大先端科学技術研究センター教授
 2002年 システム生物医学ラボラトリー発足
 2004年 東大初の基金教授
 (コレステロール合成阻害薬ピタバ
 スタチンの開発に協力し、国際的な
 新薬に育てる。)
 2006年 ゲノム抗体創薬の国家プロジェクトで
 肝臓がんなどへの治療抗体を開発。

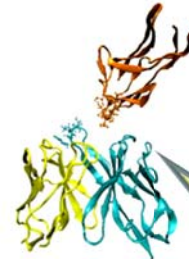
<研究概要>

**転移や再発を伴う、進行した膵臓がんや
大腸がんを治療する抗体医薬品の開発**

- (1)スーパーコンピュータで、がん標的分子に高い親和性の抗体を設計するための、計算手法の技術、開発。
- (2)スーパーコンピュータで、ヒト体内で免疫原性がなく、副作用が少ないタンパク質の設計、開発。
- (3)抗体によるがんの診断や治療の新規手法の技術、開発(ストレプトアビジンタンパク質-ビオチンシステムを用いたプレターゲティング法)。

<研究成果>

- 1)ヒト体内と似た水溶液中でのがん標的タンパク質と抗体の結合をスーパーコンピュータでシミュレーションできる技術を開発。
- 2)それを基に設計した抗体が、がん標的タンパク質により高い親和性で結合した。



抗原・抗体複合体の構造、解析



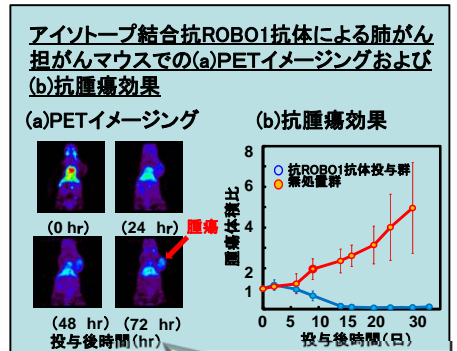
結晶構造を基に全原子計算での親和性計算が可能となる

(抗原・抗体結合の分子動力学計算)

①肝臓がんと肺がんを診断、治療するための、より高性能な抗ROBO1抗体を開発。

②大腸がんと膵臓がんを診断、治療するための、ヒト型化抗体HM1を開発。

③ヒト体内で副作用が少なく、より有効ながんの診断、治療法であるプレターゲティング法に用いる新規分子の創成など、革新的技術開発に成功。



抗体によるPET分子標的イメージングおよび腫瘍の退縮(治療効果)を確認

スーパーコンピュータを駆使して薬を設計する、IT創薬で世界をリードし始めた。

FIRST 児玉プロジェクト

「がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化」

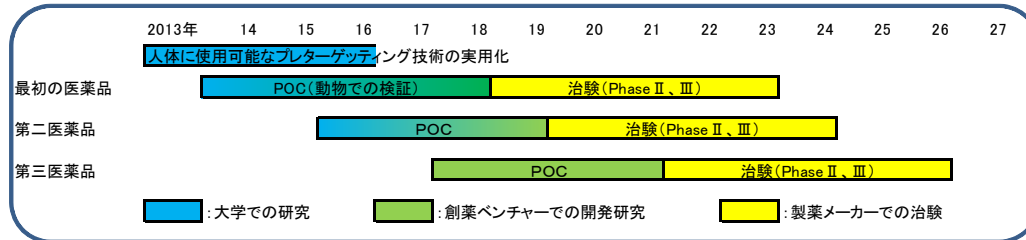
助成額:30.7 億円

研究支援担当機関:分子動力学抗体創薬
技術研究組合

＜FIRST終了後の実用化への道筋＞

・ロードマップ:

・ロードマップ



・実用化に向けた企業との展開方向:

- ①第三世代抗体医薬品実現の最大のキー技術であり世界の研究機関が20年間検討してきた“人体で使用可能なプレターゲティング技術”課題について、今般、当該MDADDプロジェクトで解決技術を見出した（現在特許出願準備中）。
- ②参画企業とは、抗体大量培養技術（中外製薬）、RI（ラジオアイソトープ）結合技術（富士フィルムRIファーマ）について研究協力を受けてきた。
- ③当該プレターゲティング技術を基に、参画企業との共同開発により、まず悪性リンパ腫治療用の第三世代抗体医薬品の10年後の実用化を目指す。
- ④第一の抗体医薬品のPOC（動物での検証）／ライセンスアウト実績を基に、当該プレターゲティング技術を核とした「がん治療薬創薬ベンチャー」を設立する。当該ベンチャーはPOCまでの開発を行い、治験以降の実用化開発は参画企業等の製薬企業にライセンスアウトする。
- ⑤当該ベンチャーにて第二、第三の癌種を標的とした第三世代抗体医薬品（POCまでの）開発を行い、当該ベンチャーを第三世代抗体医薬品開発有力企業に育て上げる。

＜実用化に向けた制度上・規制上の課題＞

1) 制度等への要望事項

- ①FIRSTの現行制度運用規則は大変優れており成果輩出に多大な貢献があり、ポストFIRSTでも是非踏襲をお願いしたい。
- ②大学は基礎的研究、ベンチャーは開発研究に向いている。当該プロジェクトの様に基礎研究から開発研究に跨るプロジェクトでは、補助金の交付対象を、プロジェクトの途中で大学からベンチャーに移行できる様な制度上、運用上の措置が望まれる。

＜資金手当の方向性＞

- (1) 第一の抗体医薬品（悪性リンパ腫用）研究開発
 - 1) POC確立迄は、FIRST後継プログラム予算を予定（20～30億円）

＜主検討項目＞

- ①プレターゲティング治療薬（アビジン、ビオチン、RI、抗体）の各分子構造、結合の最適化（結晶構造解析、マウスでの体内動態イメージング）
 - ②各分子の大量合成、大量培養技術の確立
 - ③各分子の安全性試験（カニクイサルやヒト細胞）
 - ④担癌マウスでの癌治療方法（RIT）の最適化（用量、用法）とPOC確立
- 2) POC以降の実用化までのヒトでの臨床治験経費（数百億円）は、ライセンスアウト&実用化企業にて負担する。
- (2) 第二、三の抗体医薬品のPOC研究開発
 - 1) FIRST後継プログラム予算/新規設立創薬ベンチャーによる自己調達資金を予定。

＜中心研究者＞

柳沢正史:筑波大学・テキサス大学／教授



1985年 筑波大学医学専門学群卒業
 1988年 同大学大学院医学研究科博士課程 修了
 1991年 テキサス大学サウスウェスタン医学センター准教授 兼 ハワードヒューズ医学研究所(HHMI) 准研究員
 1998年 同大学教授 兼 HHMI研究員
 2010年 筑波大学教授

＜主な受賞歴＞

米国科学アカデミー正会員 (2003年)
 米国睡眠学会特別賞 (2006年)

＜研究概要＞

睡眠・覚醒の謎に挑む！

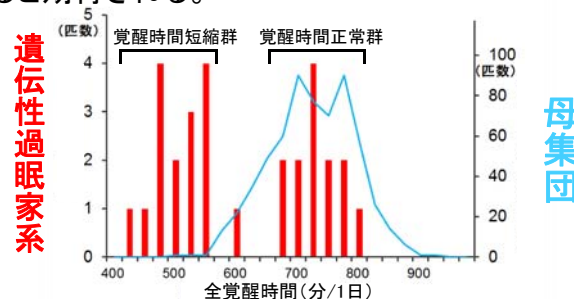
- ・睡眠の調節とその異常に関わる遺伝子の同定
- ・神経細胞の活動を計測する技術の開発による「眠る仕組み」の解明
- ・睡眠や摂食、体重を制御するオレキシンと同様の作用をする低分子量化合物の探索



＜研究成果＞

(1) 睡眠覚醒異常原因遺伝子の同定

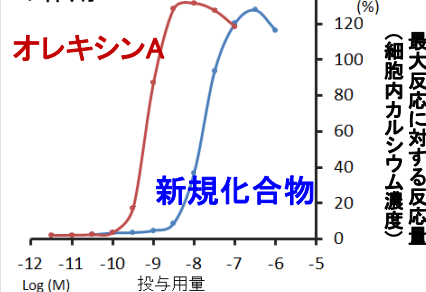
ENU誘発突然変異マウスのスクリーニングにより、これまでに遺伝性睡眠覚醒異常を示す10家系のマウスを発見した。下図は、そのうちの1家系の覚醒時間解析結果である。染色体マッピングとエクソームシーケンス解析により、2家系から原因遺伝子(SleepyおよびDreamless)の同定に成功し、他の8家系からも順次原因遺伝子が同定されると期待される。



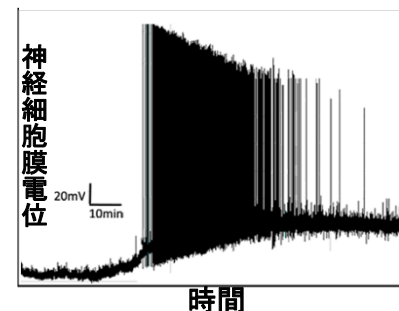
(2) 睡眠障害治療薬候補となる低分子量化合物の発見およびその最適化(特許申請準備中)

オレキシン2型受容体特異的に高い作動活性を示す化合物(左)が得られており、電気生理学的にも活性が確認(右)されている。化合物の修飾を続け、血管脳関門透過性の向上を目指している。

オレキシン2型受容体発現細胞への作用



化合物はヒスタミン含有細胞を興奮させる

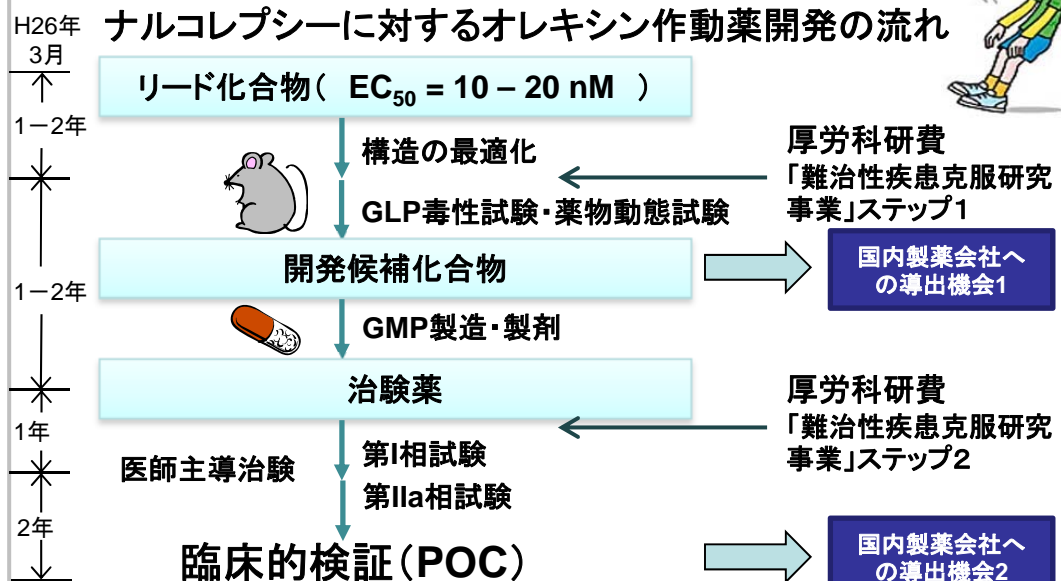


FIRST 柳沢プロジェクト

「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」

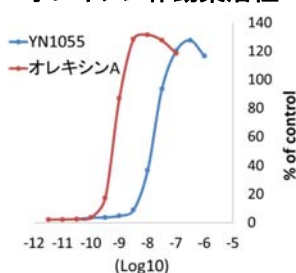
助成額: 18.0 億円
研究支援担当機関: 筑波大学

<FIRST終了後の実用化への道筋>



- 睡眠覚醒の新たな制御法の開発を目的に研究してきたオレキシン作動薬は、その活性を10 nMのオーダーに改善することに成功し、FIRST終了までにナルコレプシー(過眠症)の画期的なfirst-in-class治療薬のリード化合物が選択できると期待される。
- FIRST終了1-2年以内にリード化合物構造の最適化を完了し、さらに1-2年後に開発候補化合物の選択と治験薬の製造を完了。
- 平成28-30年度に第I相臨床試験を開始し、その後3年以内に第IIa相試験を完了して臨床的概念実証を達成し、国内製薬会社へのライセンス導出を目指す。
- 平成35-39年度までにナルコレプシーの史上初の根本治療薬を世界に先駆けて承認申請。

オレキシン作動薬活性



<実用化に向けた制度上・規制上の課題>

- 医薬品化学と薬理学グループが共同して医薬品のリード化合物を創出する創薬研究からは多数の論文を執筆できないため、大学で創薬研究を実施しても評価を受けにくい。
- 欧米では大学での創薬研究を振興・支援するための研究 Grant (例: NIH Grant) があるが、日本には皆無(研究資金の死の谷。FIRSTがこの穴を埋めていた)。
- 厚労科研費は、主として非臨床開発以降の開発や臨床開発が対象となっており、創薬研究を対象としていない。
- 欧米では、大学における創薬研究がシーズやリードを生み、これらを基にベンチャーが作られ、メガファーマのfirst-in-class治療薬へつながるといふ成功の方程式が作られている。日本では大学での創薬研究が欠如しているため、同じ方程式を構築できない。
- 日本でも、大学の創薬研究を振興して日本の製薬産業の競争力を維持するため、創薬研究支援を目的とする大型 Grant が必要(またはFIRSTの延長・拡充が望まれる)。

<資金手当の方向性>

- FIRST終了後、リード化合物構造の最適化が完了するまでの研究資金の目途がたっていない。
- 最適化が完了すれば、厚労科研費に応募して非臨床開発や医師主導治験を実施する道が開ける。また導出の機会やリスクマネーの導入の機会も得られる。

