

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング

（高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発）

1. 日時 平成24年9月13日（木）15:00～15:50

2. 場所 中央合同庁舎4号館4階 共用第4特別会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

平野 俊夫 総合科学技術会議議員

青木 玲子 総合科学技術会議議員

今榮東洋子 総合科学技術会議議員

大西 隆 総合科学技術会議議員

白石 隆 総合科学技術会議議員

山本 雅之 東北大学大学院医学系研究科長・教授（外部有識者）

上田 泰己 独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター システムバ
イオロジー研究プロジェクトリーダー（外部有識者）

長洲 毅志 エーザイ株式会社 理事／チーフサイエンティフィックオフィサー付担当部
長（外部有識者）

西島 和三 持田製薬株式会社医薬開発本部専任主事／東北大学未来科学技術共同研究セ
ンター客員教授／東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授（外部有識
者）

米倉 義晴 独立行政法人放射線医学総合研究所理事長（外部有識者）

倉持 隆雄 内閣府政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究開
発支援プログラム担当）

4. 説明者

柳沢 正史 筑波大学/テキサス大学サウスウェスタン医学センター教授（中心研究者）

齋藤 浩 筑波大学主幹研究員（研究支援統括者）

船戸 弘正 筑波大学准教授

若菜 茂晴 独立行政法人理化学研究所マウス表現型解析開発チームリーダー

神田 忠雄 筑波大学研究推進部長

5. 議事

【事務局】

それでは、これよりFIRSTの研究課題「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」の中間評価に係るヒアリングを始めさせていただきますと思います。

本日の出席者は、お手元の座席表のとおりでございますが、課題側からは柳沢中心研究者を初め、関係の皆様方にはお忙しい中、ご出席をいただきましてありがとうございます。

本日の配付資料はお手元に一覧表をお配りさせていただいておりますが、ご確認をいただければと思います。

また、このヒアリングにつきましては非公開で行いますが、後日、今後の研究発表や知的財産等に支障が生じないことを確認した上で、議事概要を公開させていただきます。時間配分につきましては、研究課題側からの説明を15分、その後、質疑応答ということで35分で予定しております。説明につきましては時間厳守をお願いいたします。

また、説明に当たりましては、あらかじめお願いをしておりますが、課題全体の研究の進捗度合いと目標達成見通しについて、国際的な優位性、あるいはサブテーマの役割、相互関係を含めて簡潔で明瞭なご説明をお願いしたいと思います。説明では、終了5分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らせていただきます。時間が来ましたら途中であっても説明を終了していただければと思います。質疑応答では終了3分前に予鈴を鳴らせていただきます。

それでは、ご説明をお願いいたします。

【説明者】

柳沢です。早速、説明に入らせていただきたいと思います。

私どものプロジェクトは睡眠覚醒の生物学、神経科学ということに焦点を当ててやっております。非常にビジーな図で申し訳ないのですが、ここで申し上げたいことは2点ありまして、1つは睡眠覚醒の調節にかかわる脳の部位というのが、大体このように脳の奥のほうの

進化の過程で言うと古い脳の部分にあるということが1点です。それから、ここに書いてあるような部分が相互に絡み合いながら睡眠と覚醒のスイッチングの回路を形成しているのですが、その回路はこのように少しずつわかりつつあるのですが、そのスイッチを誰がどのように押しているのか、つまり眠気がどのように根本的にコントロールされているのかという点については、全くの未知の領域である。そのことを強調させていただきたいと思います。

我々は、この課題に向けて大きく3つの柱を立てて進めております。1つは、現代的な意味での生理学、フィジオロジーです。最終的には、神経細胞の活動状況を見なければいけないということがございますので、非常に最先端の現代的な手法論を組み合わせることによって、最終的にはこの脳の深いところにあるような、しかも分子レベルできちんと定義された神経細胞群、このような神経細胞が睡眠覚醒に伴ってどのように働いているかというのを可視化するというのを1つの我々目標に置いております。

具体的には、細かいことは時間の関係で省きますけれども、遺伝子改変、マウスとウイルスによる遺伝子導入、そういったものを組み合わせてたんぱく質としてコードできるような例えばカルシウムのセンサーというものを特定の神経細胞に発現させて、それによってその神経細胞の活動を見る。センサーにはいろいろほかの種類のものも試みております。そういったことをやっていくことによって、例えば1例ですけれども、オレキシンをつくるニューロンがオレキシンによって興奮するとか、恐らくそれと関連してオレキシンのニューロンを集団としてとらえるとこのように複数のニューロンが同時に発火するという現象がしばしば見られるというような、今までわかっていなかったことが少しずつわかりつつあります。

最終的には我々の目標としては非常に高いところに置いておまして、このあわよくば自由行動下、本当に自由に動いているようなマウスにこのようにオプティカルファイバー、ファイバースコープ、内視蛍光顕微鏡のプローブを差し込んで脳の深いところで、これは実際に我々が撮った写真ですが、このGFPが光っているわけですが、そういったものを見られるようにしたいということで、今これを完成させるべく努力しております。実際にこれは少しずつ進んでおまして、これは視床という脳の中心部にあるかなり深いところにある構造ですけれども、その網様核というところにあるこの場合はGABA作動性という抑制性のニューロンです。それにスペシフィックにカルシウムセンサーを発現させまして、実際にそのセンサーがこのように働いて時間軸とともにこのように幾つかの細胞群が活動している様子が実際に我々記録できております。ということで、プロジェクトが終わるまでには、これを完成させてあわよくば自由行動下のマウスでこのようにリアルタイムで特定のきちんと定義されたニューロン

の集団の睡眠覚醒に伴う活動の変化を追いかけたいと思っております。

それから、第2番目の方向としてこれは創薬化学という言葉を書きましたけれども、ケミカルバイオロジー、我々オレキシンというものを見つけまして、そのオレキシンがなくなることがこれは患者さんの脳ですけれども、オレキシンがなくなることがナルコレプシーになるという、ナルコレプシーの患者の脳ではオレキシンの産生細胞が特異的に消失しているということが、我々の発見を基にして見つかって参ったわけです。ですので、オレキシンというものが非常に睡眠覚醒の根本的な重要な地位にあるということ。それから、将来的には創薬という観点からも非常に重要なターゲットになり得るということです。実際、このマウスで患者さんの脳で起こっていることをできるだけ再現するために、特異的にオレキシンのニューロンを殺したようなマウスを遺伝子改変によってつくりまして、これはヒプノグラムと言いますけれども、一番低い部分が覚醒、2番目のこの部分がノンレムスリープ、一番高い部分がレムスリープですけれども、そういう患者さんの脳と同じような状態にしてやると、ナルコレプシー特有の覚醒が維持できない。また、レム睡眠が覚醒の直後にあらわれてくるという完全に異常な状態になります。

そこにオレキシンをこの場合は遺伝学的に発現させる、ないしは薬理的に外部から投与してやると、それが治るということでプルーフ・オブ・コンセプトとしては、オレキシンの補充療法によって、ナルコレプシーの少なくともマウスは治すことができるということまでわかっております。そのようなバックグラウンドを踏まえて、創薬という観点からすると、ナルコレプシーそのものはオレキシンの欠乏症候群であるということが今わかっておりますので、ここにオレキシンを戻してやるということは十分によくバリデートされたターゲットである。

それから、ナルコレプシーというのは、大体1,000から2,000人に1人の病気でありますけれども、そうでなくてもそれ以外のいろいろな要因によって、日中の眠気を伴って、ないしはワークタイムの眠気で困る方々にも役に立つのではないかと。我々は実はオレキシンがネガティブ、負の方向に働く体重の制御因子であるということも突き止めておりまして、もしかしたらそういう肥満やメタボ症候群の予防にも効くようなものができるのではないかと考えているわけです。

唯一の問題は、このオレキシンというのは小さなたんぱく質でありまして、もちろん経口投与はできないですし、末梢的に投与しても脳の中には血液脳幹門があるために入っていくという事情がありますので、小分子量の受容体、作動薬、そういう物質をつくらなければいけないということで、私が今兼任しておりますテキサス大学で、そのような小分子量の化合物ラ

イブラリがございます。完全にアカデミックなライブラリがあって、約25万種類程度の大量の化合物から、ハイスループットスクリーニングによって、オレキシンのアゴニストを示すようなものを見つけてきて、その構造を基にして、今、メディソナルケミストリーによって、有機合成とその評価を繰り返すことによって、このものを最適化するというのを繰り返しております。

アッセイは、典型的なオレキシンの受容体のシグナリングをいろいろな方法でアッセイするというのでやっておいて、これは1例なのですけれども、北里大学薬学部の長瀬教授のグループで、次々にある構造を基に彼らの想像力を働かせて類縁化合物をどんどんつくって行って、その中にこのように強い活性を示すものがしばしば出てくるということです。オレキシン受容体は2種類あるのですけれども、そのうちの1つないしは両方に活性のあるものが出てくるということで、これは細かいことになるのですけれども、どんなことを具体的にやるかと言うと、このような光学異性体があったときに、それを別々に合成して、この場合はこの1番目のほうが非常に強いわけなのですけれども、これは最適化のごく1例ですけれども、そういうようなことをやっていくということで、最終的には個体レベル、生体で生理学的な覚醒作用やナルコレプシーを治す作用のあるようなものをつくりたい。その前段階として脳のスライスによって、オレキシンの受容体を発現していることがわかっている神経細胞をこの場合は、YN403というコンパウンドが活性化するという事。

これは細胞レベルのアッセイと個体レベルのアッセイの中間の評価ですけれども、そのようなものが出てきておまして、これもプロジェクトの目標としては終了時までには将来臨床開発に行けるような、前臨床のリードとなるコンパウンド、これはもちろん創薬のリードとなるだけではなくて、それと同じぐらい我々にとって重要なのはこれが非常に貴重なリサーチツールになるということでありまして、そのようなコンパウンドが得られることを期待しております。

それから、3番目の柱なのですけれども、先ほど申し上げましたように睡眠覚醒のニューロバイオロジーというのは、本当にブラックボックスの部分が多いわけです。つまりインテリジェントなこの仮説さえまだ設定できにくい部分がたくさんあります。そのような場合に、1歩下がって完全に過程を置かないようなスクリーニングというのが非常に有効である場合がありまして、我々はそういう意味からこのフォワード・ジェネティクスという方法論をとりました。変異原性物質によってこのようにランダムにゲノム上に約1メガベース程度に1個ぐらいのスニップ、点突然変異をランダムに入れたマウスを、ここにおられる理研の若菜先生の研究室で

產生していただきまして、それで、そのヘテロにヘテロ接合の形でランダムにミューテーションの入ったマウス、これを大量に生産していただいて、今、1週間に80匹までのスループットを保って、全数脳波を測定することによって睡眠覚醒の異常を来すようなマウスをピックアップしていております。

これは今のところ、解析がすべて終わったマウスが3,500匹近くになっておりまして、そのうちこれだけ初代のヘテロのドミナントスクリーニングですけれども、そのようなスクリーニングで、これだけのマウスがピックアップされております。これはもちろんこの中にはたまたまそういうばらつきがひどかったというマウスもたくさん含まれているわけで、これが実際に遺伝性を示すかどうかというところが非常に重要でありまして、このようなマウスが得られた場合に、それをもう一度野生型とかけることによって、ドミナントのスクリーニングですから、その子供の半数程度は親と同じ形質を示すはずです。そのようなマウスをつくっていくということです。

今のところ8家系、そのような遺伝性をきちんと確認できている睡眠覚醒異常を示すものが見つかっております。その1例なんですけれども、これもビジーなスライドで申し訳ないんですが、昼間12時間、夜12時間で、昼間の最初4時間眠らせないようにしておくと、このように次の夜、マウス本来は夜行性ですので、夜はあまり寝ないんですけれども、それが寝るようになります。ところが、このものは異常でありまして、そのような断眠をしてもあまり寝ないマウス。ここに4SDぐらいのところに集団から飛び抜けたマウスが得られてきます。実際にそれが遺伝するということです。

それから、逆に、このマウスは夜も昼も明らかに正常のものに比べて睡眠量が多いということでありまして、このように寝すぎるようなマウス、こういったものも見つかるわけです。このタイプのものの中で、実際に次世代のマウスをつくりますと、このようにきれいに二方向性に分かれてまいります。約半分がこれはジェネリックバックグラウンドというものがちょっと違う系で、2種類でやって、同じことが見られているのですけれども、例えばこちらを見ていただくと、約半数が明らかにこの場合は覚醒時間が平均マイナス3SDぐらい短いものが半分。残りの半分はほぼ正常であるということで、理論どおり、メンデルの優性遺伝をする家系がどうやらとれたということで、今後はこのマウスを理研とのクローズなコラボレーションの中で遺伝子座がどの辺にあるかということ突き止め、今の時代、次世代ではシーケンサーで、その後は恐らくゲノムシーケンシングしてしまうのが一番早くと思っておりますけれども、その点突然変異がどの遺伝子にあるかということ最終的には突き止める。そういうこ

とを複数の家系においてプロジェクト終了時までやっていきたいというように目標を持っており
ます。

私からの発表は以上です。ありがとうございました。

【事務局】

どうもありがとうございました。

それでは、これより質疑応答のほうに移らせていただきたいと思います。

これよりの進行については、平野先生のほうでよろしくお願いいたします。

【有識者議員】

それでは、質疑応答に入りたいと思います。

専門委員の方々、何かないですか。

私のほうからちょっとお聞きしたいのですけれども、オレキシンのアゴニスト、小分子は一
応同定されて最適化が進行中である。これはどの程度の時間でできる可能性があるかというこ
とと、当然、オレキシンは今アゴニストを中心にしておられると思いますけれども、逆にイン
フィッターという観点から考えたら睡眠薬の可能性も出てくるわけですね。その辺のことはど
う考えておられるかということです。ちょっとオレキシンに関係すると現在、ENUでかなり
大変なことをやっておられるので大変だと思いますが、遺伝性の確認ができた8家系が一応と
れたと、その中に、例えばオレキシン、あるいはオレキシン受容体関係のものはすぐにシーク
エンスできると思います。それはなかったのですか。

【説明者】

3点あったと思うのですが、最後の質問からお答えしますとオレキシンないしはオレキシン
受容体の欠損したマウスと同じフェノタイプを示すようなマウスは今のところ見つかっており
ません。あれは非常に特徴的なので、フェノタイプですぐわかる。我々はわかるわけですが
でも、それは見つかってないです。やはり見つかってくるのは、睡眠時間が極端に短いもの、
長いもの、そういったものが一番見つけやすいように思えるのですけれども、お示したよう
に、 $n=1$ のドミナントスクリーニングですので、見つかるものは非常にフェノタイプ
が強いです。お示した図でもマイナス3SDということでしたけれども、例えばオレキシ
ンの変異というのは、睡眠学の領域においても大きな変異なんです、それでも例えば睡眠時間

そのものの変化というのはせいぜいプラスマイナス1SD以内なのです。だから、あのフェノタイプはものすごく強いです。ですので、我々が期待しているのは、この遺伝子をとれば、かなり睡眠覚醒の本質、コアの部分に迫るような遺伝子異常であろうと推定しております。

それから、アゴニスト、アンタゴニストのご質問に関して、アンタゴニストのほうに関するご質問にお答えします。これは我々オレキシンを10年以上前に見つけて、すぐに複数の大きな製薬企業がアンタゴニストに飛びつきました。いろいろな理由があったんですけども、最終的にはやはり単純な話が睡眠導入薬として使えるであろうということで、複数の製薬企業が精力的にやられまして、今はアメリカのメルクが最先端を走っておりまして、彼らは非常に大規模な第Ⅲ相治験をこの春に終えまして、非常にポジティブな結果が出て、実はこれはバイオリジカルには面白いというか、ちょっと不思議なんですけれども、どうも一過性に、夜寝る前に飲むという形で、オレキシン系を抑えても、ナルコレプシー様の嫌な症状は出ないようなんです。それがどうして出ないのか実は興味があるんですが、いずれにしても恐らくメルクのアンタゴニストは1年から2年ぐらいで上市されます。メルクは非常に自慢していて、全く新しい作用機能を持った睡眠導入薬としては何十年ぶりのものであるというふうに言って、しかもオレキシン系を抑えても最悪ナルコレプシーになるということで命には別条ない、直接にはないわけで、非常に安全なしかも依存性や何かがない睡眠薬ができるだろうと期待しておられるようです。ということで、そういうことを最初からわかっていたので、我々は最初からアンタゴニストには手を出さないということは決めていました。

一方、アゴニストのほうは、これもいろいろな理由で製薬会社は我々の知る限り、全然手をつけておりません。1つはマーケットがターゲットはナルコレプシーですので、いわゆるオーファンディジーズであるということもあってマーケットが小さい。それから、これは私に言わせると、既成のドグマだと思うんですけども、ペプチド性の受容体に対するアゴニストをつくるのは難しいという固定観念があるようで、大きな製薬会社は、少なくとも我々が調査した限りではやってないんです。ですので、アカデミアでも今の時代、メディソナルケミストリーもできる時代だと私たちは判断してやり始めております。

最初の質問にも戻っていくんですが、最初のうち予想されたことですが、結構メディソナルケミストリーは苦勞しておりました。ところが長瀬先生のご尽力のせいで、ここ数カ月前、春ぐらいにやはり非常にいい骨格というんでしょうか、基本骨格のいいものが見つかってきて、今それを非常に重点的にやっていて、一番いいものではIC₅₀が10⁻⁷ぐらい下がってきております。もう1桁ぐらい下げるとこれはもう本当に開発のリードになり得るものが出てきま

すので、それがいつになるかという、正確に予想することは不可能ですけれども、1年以内ぐらいにそういった化合物が出てきて、しかもPK/PDをオプティマイズして、血液脳関門を通るようなものをつくっていけると信じております。

【有識者議員】

これは、特許戦略はどうなっているのですか。

【説明者】

ご質問の回答書にも書きましたけれども、今ある、先ほど申し上げた新しい骨格、これは最初にスクリーニングしたライブラリとは全く似ても似つかない骨格に行き着いているのですけれども、それも含めて、今あるSAR、Structure Activity Relationshipのデータがかなりとれておりますので、それだけでも特許は申請しようと思えばできます。ご存じのように、特許を申請するということはある時限内に情報公開されますので、申請すればいいものでもないもので、今タイミングを慎重にはかっているところでございます。特許を申請するだけのネタはあります。

【有識者議員】

ほかに何か。

【外部有識者】

フィジオロジーのほうですけれども、脳内のイメージングということで、自由なマウスのイメージングをされたいとおっしゃっていて、今回はその中のイメージを出されたのは、まだ自由ではない状況で。

【説明者】

あれはまだヘッド固定したものです。

【外部有識者】

これについては、でき上がり像が例えば産業化とか、応用を考えたときに、どういうでき上がりを考えておられるのでしょうか。

【説明者】

産業化というのは、これは本当に基礎研究、生物学的なものだと思います。応用研究、どういう意味でおっしゃっているのでしょうか。どういう切り口というか。

【外部有識者】

これは先生のところでしかできないものをつくろうというでき上がりか、あるいはいろいろなところでやられるようなんですか。

【説明者】

我々がもしそういうこと、目論見どおり成功すれば当然これはニューロサイエンス全体に非常に大きな貢献ができると思っております。顕微鏡そのものはフランスのマウナケアというメーカーがごく最近リリースしたものでありまして、ただ我々のような用途でやろうとしているところはまだないです。これがもしうまくいけば非常にニューロサイエンス全体にとって大きい進歩になると思っております。深いところを見るのは今のところ不可能です。

【有識者議員】

いただいた報告書の最初のページに、研究課題の目標の優位性等と研究の進捗（達成）状況について、書く欄がございますが、その中ほどに、この研究プロジェクトは世界をリードするとともに、ユニークなものであることから、現時点で比較する対象は存在しない。こういう記述になっていますが、もう少しやはり正確に範囲を言っていたかかないといけないと思うんですよ。こうこうこういう点で現時点で比較する対象がないとか、今の記述は範囲が広すぎて、言葉が足りないと思いますので、教えていただけますか。

【説明者】

申し訳ございません。舌が足らなくて申し訳なかったんですが、ここで比較対象がないと言っているのは、この3番目のフォワード・ジェネティクスに関するところです。我々の特徴は、今まで睡眠覚醒をフォワード・ジェネティクスでやろうという試みがあります。1つはショウジョウバエを使った試みで、マウスを使った試みでも、要するに動きが止まっているときに睡眠とみなしましょうという形でやろうとした方は複数おられます。ショウジョウバエも睡眠と

称しているのは実は動かない、1分とか3分以上動かないというのを睡眠としています。ですので、私に言わせると全部delegate marker、代理マーカーなのです。本当の睡眠覚醒を測定しているわけではないわけです。

我々の見るところ、例えば若菜先生との共同研究で、実際これらのマウスすべてについて1日の活動量、この1分は活動していた、この1分は休んでいた、そういうものもとっております。でも、それとその睡眠量はほとんど相関しないです。本物の睡眠をはからないことにはやはり睡眠覚醒のミュタントはとれてこないということがかなりはっきりしております。それを行っているプロジェクトは世界でほかにありません。そういう意味です。言葉が足りなくて申し訳ございません。

【有識者議員】

それに関してですけれども、私は専門外なのですが、そのときに例えば3,448匹スクリーニングされた結果、29匹でそれらしきものがあって、最終的には8家系、これが予想されたより多い。先生としては、これは非常に驚きを持っておられるのか、それとも非常に少ないですか。

【説明者】

大体予想したぐらいですね。

【有識者議員】

予想したぐらい。

【説明者】

0.何%ぐらいと予想していたので、そんなもんじゃないかなと。もちろんこの8家系全部が遺伝子まで行き着けると楽観的に思っていないので。

【有識者議員】

行き着けたとして、遺伝子が独立に8種類ぐらい。

【説明者】

最高ですね、今のところ。

【有識者議員】

あるというのは予想範囲であったと。

【説明者】

そうですね。それは予想範囲です。

もちろん理想的には、先生も同意されると思いますけれども、理想的には同じようなフェノタイプで違う遺伝子というのが一番恰好良いですね。ですので、パスウェイにつながるようなものが出てくるといいなというふうに思っています。

【有識者議員】

現在、次世代シーケンスがよく進んでいると思いますので、かなりスピードアップして同定できると思うのですが、一応今の予定では、あと何カ月でできると考えているのですか。

【説明者】

N2レベルでのマッピングクロスが今進行中ですので、そのフェノタイプができ次第ですので、半年もあればシーケンシングを始められるのではないかと希望しております。

【外部有識者】

先ほどの質問にもあったのですが、3つの中の2番目のアゴニストに関わる、先生の戦略は大変確かに製薬企業から見れば、アゴニストというのは難しいほうに入る。恐らく特許の関連から行くと、当然、進歩性、新規性は持っていることは前提として、これは実際の薬効から見ると例えば制がん剤とかそういうものではなくて、どちらかと言うと使いやすい薬に分類されることを考えるならば、いわゆる活性が 10^{-7} ~ 10^{-8} という薬効よりも薬物動態的なin vivoの結果が重要な意味を持っているとの印象です。それが判明する頃が多分特許を出すときの一つのタイミングなんじゃないかと思うんです。従って、in vivo試験は早くやったほうがいいのかと特に思います。

それから、もう1点は、質問に対する回答の中で、今の研究契約の中では営利企業と連携は原則禁止されているため、企業との連携が本格的に必要な段階で考えるということなの

ですけれども、先生が考えているその連携が本格的に必要なとなった段階というのは、どのタイミングを言うのかということと、それから大学でメディシナルケミストリーは、そこそこできるということに異論はございませんけれども、特許を見据えて戦略的に周辺化合物あるいはバックアップ化合物を合成したりすることを考慮すると、やはりどこかで製薬企業が本格的に絡んでくる必要があると思います。今後、優れたアゴニストとして認知されれば、大きな企業と共に国内の小さなメーカーでも本格的なアゴニストを目指して当然連携をやる可能性はあるとの印象です。本研究にはそういう道筋が立っているような気がするのですけれども、その辺はどうでしょうか。

【説明者】

難しいご質問なのですが、やはり本格的な連携が必要というのは、やはりもう全臨床のリードは確立して、本当に臨床への道を見据えてやっていけそうなものができたときには、これはもう企業と組まないと絶対にいけないと思います。その際には、もうなんとしてもやるということです。

【外部有識者】

大学の研究者が前臨床まで実施して臨床まで大丈夫だと判断したいという傾向がありますが、実はその前に製薬企業と相談すればよかったというような反省を聞きます。先生はいろいろな製薬会社との交渉経験もあると思うのですが、ちょっと手遅れとは言いませんけれども、いわゆる特許の残り時間を考えると、製薬企業との交渉タイミングが重要と思います。このプロジェクトはFIRSTプログラムとして注目されていますから、そういう国民への還元を考えるとということもどこかでもう一度考えて欲しいと思います。

【説明者】

ありがとうございます。1つの要素としては、共同研究先の長瀬博先生、メディシナルケミストなんですけれども、彼は20年間、東レの医薬部門におられた企業出身の方ですので、その辺についてはネットワークを持っていらっしゃるし、ご自身も非常に素晴らしい感覚を持っておられて、ファーストインクラスの新薬を2つ上市している方なので、その辺の感覚は非常に鋭いものがあると思っております。先生のおっしゃるようなPK/PDとか、動態をいつ最適化（オプティマイゼーション）始めるかということに関しても、長瀬先生と頻りに議論しながらやら

せていただいております。

【有識者議員】

3本柱としてプロジェクトを進められていますが、この全体のまとめをどうされるのかということをお伺いしたい。その前に具体的なことで、今、議論になっている創薬関係のところ、まずメソドロジーから考えると、オレキシンの受容体を細胞内に発現させて、それを使ってアフィニティでスクリーニングをやっておられるわけですか。

【説明者】

アフィニティといってもバイディングアッセイ、結合アッセイをしているわけではないんですけれども、受容体をバイオロジカルにアクティベートするものというのが、最初の第一段階のアッセイです。それは、細胞レベルで非常に大量に簡単にできますので。

【有識者議員】

それでこの柱はどこまでやられるのか。先ほど来もいろいろと議論が出ていますが、例えば現在、得られているのは3つでしょうか、この候補が相当期待できるものという域に来ているんでしょうか。

【説明者】

はい。先ほど、これもちょっと言葉が足らなくて申し訳なかったんですけども、最近、かなり期待できるような骨格が見つかってきております。その骨格を固定して、こっちとこっちにあるいろいろな残基を変えることによって、非常に今効率よくSARがとれるような骨格ができつつありますので、非常に期待しております。最初の1年ぐらいはやはり遅かったです。

【有識者議員】

そうするとこの創薬に関しては、他の2つのプロジェクトとあまり関係なく、インディペンデントに行くという位置づけなのか。他が進むとこの創薬のところにはどういう効果が現れてくるのでしょうか。

【説明者】

創薬という言葉が前面に押し出しすぎており、少し誤解を招いている部分があると思うんですけれども、この短い期間の中で実際に薬まで行くというのは不可能ですので、創薬というのを見据えた上で、やはり我々としてはもっと近い部分ではツールです。in vivoで使える薬理学的なツールをつくりたい。誰にも文句を言われたい、きちんと効くツールをつくりたいというのが非常に大きな目標です。そこまではぜひプロジェクトの中で行きたい。そういう意味で、ほかの柱とも非常に密接に絡んでいます。

だから、フォワード・ジェネティクスで新しい睡眠覚醒の制御遺伝子がとれたときに、その遺伝子の実際の機能を解明するためにはフィジオロジーが必須ですし、薬理学的なツールも必須になってきます。オレキシン系が睡眠覚醒の中核的な1つのスイッチングのモレキュールであることは間違いないので、その辺のツールは必須になります。もう少しそれぞれのプロジェクトが進んでいくと、急激にあるところから先、この3つの柱がインテグレートしてくると私は思っています。

【有識者議員】

それと第1と第3というのか、このプロジェクトとしての目標、これがどこまで具体的にイメージされているのか。これがちょっとわかりにくいところです。

【説明者】

最初のフィジオロジーに関しては、先ほど申し上げましたように1つの目標はそういうニューロサイエンス全体に貢献できるようなメソッドロジー、つまり脳の深部のニューロンの活動、しかも分子遺伝学的に定義されたニューロンの活動を直視できるような系をプロジェクトが終わりまでにつくりたいというのが1つの柱としての目標です。

【有識者議員】

例えば今の場合、可視化と言っているところは、目標とされる場所のどのレベルまで来ていると考えていますか。

【説明者】

今日、少しお見せしたように、ヘッドを固定したような、まだ完全に自由ではないんですけども、そのようなマウスでは少しずつニューロンの活動が見えるところまで来ています。こ

れをもっと脳のいろいろなところで自由にできるようにする。あとはどんどん最適化していくという段階です。

【有識者議員】

非常に重要なことをおっしゃっておられるんですが、このFIRSTとしてどう最後にフォーカスしたところで目標達成だと言われるのかどうか、自己評価でも極めて曖昧になっていると思います。ここまで進んだわけですから、ここでそれを描いていただかないと、どうしても3つがバラバラになってしまう。

【説明者】

わかりました。

【外部有識者】

3番目のテーマのスリープ遺伝子の同定のところが世界的に見ても素晴らしいと思うんですけども、例えばあと1年半の中で同定、あるいは候補遺伝子の候補が出てくるところまでいけるかどうかが一番のポイントだと思うんですが、そこを加速していくためにほかの例えばテーマみたいなものももちろん進められていると思うんですけども、それを完全にやめるといよりもむしろシフトを少ししていくということは難しいのでしょうか。

例えば、シーケンシングのところを強化したり、あるいはIVFのところを強化したりすることで、そこが世界的に見てもコンペティティブだと思ったので、そういうお考えはございませんか。

【説明者】

今もう既にシステムとしては、我々のラボの中ではマンパワーは10人ぐらいかけていますけれども、それは我々で絶対にやらなければいけないところはもちろん押さえているんですけども、それ以外は全部言ってみれば、我々から見ると若菜先生の部分、一種のアウトソーシングです。IVFはもう彼が本当に専門家なのでお任せしているという状態です。例えば、マッピングクロス生産は非常に効率的にやっていますし、それからシーケンシングも自分のラボでやる気はありません。アカデミアにするか企業にするかわからないですけども、絶対にアウトソースします。

例えば、私のいるテキサス大学でももうゲノムシーケンシングは1回2,000ドル程度でできますので、どのくらい深く読むかにもよるのですが。そこはマンパワーの配分云々という問題ではないです。感覚的には。

【説明者】

ちょっと補足してよろしいですか。

私は、ご存じのようにすでにGSCでENUミュータジェネシスをやっていて、そのときと今と違うのは、やはり複数のクロスを同時に進行させて、リコンビナントポイントをいかに決めるか。それとスニップマーカを使って、1週間でマッピングルールを完了させる、そしてIVFシステムと組み合わせて、効率的にやるのが重要で、ただやみくもに次世代でシーケンシングすることが効率的ではないことはご存じいただけると思います。その辺をいかにうまく進めるかを常に柳沢先生とディスカッションしながらやっていることを申し上げたいと思います。さらに同時に、前回申し上げましたが、私がIMPCというノックアウトマウス・プロジェクトのフェノタイピングに従事していますので、そこからこの研究に関するノックアウトが必要になりましたら、すぐにこちらに導入し、きちんと原因遺伝子を同定するようなシステムは出ていますので、かなりハイスループットにできると思います。

【外部有識者】

先日、実験室も見せていただいて、すごく体制が整って進行している様子に、大変感心しました。このペースで頑張っていたいただきたいと思うのですけれども、1つ2つ質問させてください。1つは、今も質問に出たマウスの話なのですけれども、これはもう優性変異しかとらない。それで劣性変異にまでいくのはとてもできないというので、ですから飽和することはちょっとあきらめていて、関連のあるミュータントがとれたら、それを切り口にして実験を進めていこうという視点でいるということは、これは明確だと思います。

ただちょっと明解でなかったのは、シーケンシングして遺伝子が簡単に決まるという印象で今日の説明をされていたのですけれども、実際にはシーケンシングはエラーにあふれた技術ですし、その後でバリデーションしなければいけないと思います。バリデーションの戦略について、あまり語られないで、25年度末の目標は変異遺伝子が決まれば、それでいいというような印象でお話しになられているのではないのでしょうか。やはりサイエンティフィックな、柳沢先生は薬をつくると言われていますが、実はそれだけではなくて、基礎研究に有用なツールを供給する

ということを目標にしているということなので、もう少しサイエンティフィックに例えばバリデーションはどういうふうにやるのだとかをご説明頂けますか。

それから、2番目でも創薬でリード化合物はとれると。それでそこから先にそれをどうやって社会に役立つものにしていくのかという戦略を描いているのかということをお簡単に述べていただくと理解がしやすいのかなと印象を持ちました。

【説明者】

最初のジェネティクスの方ですけれども、例えばある遺伝子のスニップが同定できたところから始めると、これはもう我々にとっては、ある意味で、そこからはバイオロジーになっていくわけで、先生方もやられているようなリバースジェネティクスです。普通のやり方にやっていくわけで、当然IMPCのリソース、それから今の世の中、ほとんどとは言いませんけれども、多くの遺伝子が既にノックアウトされたりしておりますので、そういったものを即座にクロスしてバリデーションは、もちろんしないと論文書けませんし、やっていくわけです。そこから先は、もちろん取れてきた遺伝子が何ものかによって大きく変わってきますけれども、ある意味で、普通のバイオロジーがそこから始まるということだと思っています。それによってバリデーションできたところで完全に遺伝子の同定ということになると思います。

ケミストリーのほうですけれども、先生がおっしゃるとおりで、我々の中の本当の目標というか、一番近い目標としては確たるツールをつくるという、バイオロジカルツールをつくるということでありまして、しかし、そこにツールとして生きるためにはやはり先ほどから言われているようなPK/PDとか、そういったものは非常に重要になってきますので、化合物としての性質は、かなり重なっていると思います。そこから先もちろん、前臨床、臨床と入っていくのは、これは大学だけではできないことですので、ある時点で見極めて企業と組んでいくということが必須になると思っております。

【有識者議員】

1つ伺いたいんですが、出している報告書の中で成果の「社会還元に向けた方策」というところで、いろいろと書いていただいて、特に創薬について、2番にいろいろなケースについて書かれていると思うんですけれども、今までの成果、今日の話でも、ここまでは少し距離があると思います。ちょっとこう書いてあると、これを読めばこのマウスの実験、研究からいきなり対人間のこうした薬ができてくるとつながって読むこともできるわけですが、

今のお話だとそこまではいかない、ワンクッションあるというご説明のように承ったんですが。

【説明者】

もちろん時間がかかります。

【有識者議員】

この研究、FIRSTの期間の中ですよ、これは。

【説明者】

例えば、治験まで行くというのはちょっとなかなか難しいかもしれないですね。ただ、手前味噌になってしまいますけれども、オレキシンの受容体というのはそういう意味ではバリデートされたターゲットであることは間違いないので、ほかの多くの創薬の道筋に比べると、落とし穴は少ないと思っております。だから、性質のいい化合物がつくれさえすれば行くのではないかなというふうに思っております。

ただ、その前臨床、臨床というのは現実には世の中を見ていけばわかるように、10年単位で時間のかかるものですので、そこは時間がかかってしまうのは間違いないと思っておりますけれども。

【有識者議員】

少しそこを、これはもともと出されている、今回書かれたものですが、少し丁寧にどういうステップがあるのかということを書かれたほうが一般の人にはわかりやすいような気がいたします。

【外部有識者】

今日お話しいただいたin vivoイメージングのところなのですが、BSIの林先生が、確か、レンズを脳に埋め込むような形で、覚醒下で見られようとしている。ある程度そちらのほうも進んでいると思うのですが、そちらと比べたときの柳沢先生のところの競争力、あるいは新しさみたいところは、どういったところだとお考えですか。

【説明者】

グリーンレンズなどを使ったものはやはりものすごく太いです。我々の感覚からすると、特

にマウス用にはものすごく太くて、我々が使わせていただいているファイバーはファイバー束全体が0.3ミリで、すごく細い中に2万本ぐらいのマイクロファイバーが入ったものなんです。そこがメーカーの特許の部分なのですけれども、それでファイバー断端の目の前に見えるあるものだけがイメージングされるというシステムです。そのレベルでオプティカルスライスができるというシステムなんですけれども、どっちがいいかということをお今の段階で言うことはできないと思いますけれども、全然違うアプローチであることは間違いないです。

【外部有識者】

侵襲性が低いのではないかと、そういうことですね。

【説明者】

そうですね。特に、深いところにいる場合はですね。

【外部有識者】

わかりました。

【外部有識者】

化合物のところちょっと伺いたいんですけれども、今、面白そうなものが出てきたというお話だったのですが、ちょっと細かいことで恐縮ですけれども、これは特異性、バイディングは見えておられないようなお話がちょっとあったんですけれども、バイディングというか特異性、例えばマウス特異性、ヒト特異性、GPCRとしてオレキシン受容体特異性、その辺のことはどのくらい検討されているんですか。

【説明者】

今の段階ではこれからまだやる所です。例えば、GPCRのご存じのように、アレイというパネルがありますので、それにかけるということは、今出ている段階のベストの化合物ではそれをやりつつあります。それから、ヒトとマウスについては両方のリセプターを持っていますけれども、ほとんど今のところ種特異性は見当たらないです。

それから、今一番先端を走っているやつは非常にOX2Rにセレクトティブであります。オレキシン受容体の中でも既にセレクトティブです。非常にシャープにセレクトティブです。ほかの受

容体には恐らくタッチしないだろうということは期待しております。それから、バイディングアッセイも構築してありまして、それももちろんやります。

【有識者議員】

全然違う視点なのですが、この報告書を拝見して、やはりさっき特許の話で、論文の数というのは数の上で言うと少ないなという印象がありまして、一方は若い研究者の方も採用されていらっしゃるし、その人たちの今後のキャリアアップを考えると、なかなかこれは厳しい状況ではないかというのが、率直な感想です。いかがお考えで、何か対策をこれからどうされようと、何か案があれば教えていただきたいです。

【説明者】

今までそういう論文に向けたデータをインキュベーションしている最中でありまして、これから1年、2年の間に出していかなければいけないです。出せると思います。まさにおっしゃる通りです。皆さん若い方々、それにももちろん向かってやっておりますので。

【有識者議員】

さっき質問があったと思うんですけども、アゴニスト、これはアフィニティとかスペシーとか中心だと思えますけれども、生体の中で分布というのも非常に重要ですよね。生体の中でちゃんとしかるべきところに行くかどうか。もちろんマウスとヒトとで違うんですけども、そういうものも並行してやっておられるのですか。

【説明者】

はい。今の段階ではまだほとんど始めてないですけども、それはもちろんやらなければいけないことでありまして、実際のin vivoでのPK/PDのアッセイなんかは専門家の方がおられますので、それからそういうことをやってくれる企業もありますので、恐らくアウトソースする部分もかなりあると思えますけれども、長瀬先生とディスカッションしながらやっているんですけども、もう一步アフィニティが上がった段階で徹底的にやるという計画であります。

【有識者議員】

先日のサイトビジットでは、どうもありがとうございました。

若手研究者のことですけれども、先生みたいにグローバルに活躍していらっしゃる先生のところで、日本人の若手が研究できるということは非常に貴重な経験だと思います。逆に例えばテキサスで先生についている学生さんが筑波に来て研究をするということはあるんですか。

【説明者】

実際にそれは起こっております。テキサス大の大学院生で、頻繁に筑波大に来ている方がいます。

【有識者議員】

そうですね。どうもありがとうございます。

【有識者議員】

もう時間ですけれども、あと最後、1つぐらいないですか。

【外部有識者】

つまらないことで申し訳ないんですけども、ミュレーションの解析ですけれども、今、このくらいで8家系ということでしたけれども、ここの8家系の解析に特化するのか、まだやるのか、その辺は。

【説明者】

プライマリースクリーニングはまだ続けております。できるだけ先日のサイトビジットでもそういうご指摘がありましたけれども、できるだけプライマリーのスループットを落とさない体制で基本的に60匹/Wという設定をしているんですけども、落とさない体制でプロジェクトの終わりまで、これはこれで続けていきたいと思っております。ですので、最低でも5,000匹はカバーできるつもりでおります。5,000匹というのはドミナントスクリーニングの1つの常識的な線のようなので、世の中では。

【有識者議員】

それでは、時間ですのでこれで終了いたします。どうもありがとうございました。

【事務局】

どうもありがとうございました。これでヒアリングを終了させていただきたいと思います。

なお、自己評価シートについて2点ほどご指摘のあった点については、また後ほど差し替え資料を事務局のほうに提出していただければと思います。

どうもありがとうございました。