

## 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：京都大学 尾池 和夫

協働機関：アステラス製薬株式会社

### I. 概要

近年の医学研究のめざましい進歩と製薬企業における技術革新にもかかわらず、これらの成果が疾病克服のための医療技術開発や革新的創薬に直接反映される状況にはない。

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ゲノム創薬などの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、国際公募によって新鋭の若手研究者を結集した融合型集約ラボにおいて、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など多くの国民的免疫難病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系領域は、恩賜賞大学院賞受賞者をはじめ多くの優れた医学生物学研究者や専門医を輩出し、独創的な生命科学の基礎研究と先端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は、抗体クラススイッチ機構の解明、抑制性 T 細胞の発見、樹状細胞の研究、プロスタグランジンの作用機構の解明、ガン免疫機構の研究、生体肝移植医療の確立、ヒト ES 細胞クローンの樹立などの多くの成果により、免疫学研究、移植・再生医学の国際的センターとなっている。本学で作成した約 100 種類の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 293 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、附属病院探索医療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、前者では未承認薬を用いた我が国初の医師主導治験が既に 2 件進行中であり、後者で扱った国立大学法人化後の特許出願数は過去 3 年間で 101 件に及んでいる。

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は 619 人、過去 3 年の博士号授与数は 457 人であり、平成 17 年度「魅力ある大学院教育イニシアティブ」の採択により全国初の基礎・臨床横断型医学教育コースを開始してい

る。平成 14～18 年度には科学技術振興調整費により「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わが国初のキャリアトラック制研究者育成システムとして高い評価を得た。この他科学技術振興調整費の人材養成プログラムには、知的財産ディレクター、ナノメディシン（先端医工学領域）研究者・技術者、および遺伝カウンセラー・臨床研究コーディネーター養成の 3 プロジェクトが採択されており、新領域での人材養成も積極的に行っている。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 4 つの生命科学系 21 世紀 COE 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。これまでに抗潰瘍剤「ファモチジン」（発明協会昭和 63 年度全国発明表彰、科学技術庁長官発明賞受賞）、前立腺肥大症治療薬「塩酸タムスロシン」（発明協会平成 9 年度全国発明表彰、内閣総理大臣発明賞受賞）免疫抑制剤「タクロリムス」（発明協会平成 16 年度全国発明表彰、内閣総理大臣発明賞受賞）、注射用抗真菌剤「ミカファンギン」（平成 16 年度日本農芸化学会農芸化学技術賞、日本薬学会創薬科学賞受賞）などの新薬を世界に送り出し医療の進歩に貢献してきた。過去 3 年でも、頻尿・尿失禁治療薬「ソリフェナシン」の欧州・米国における販売、低ナトリウム血症治療薬「バプリゾール」の米国における承認取得などの創薬実績を示している。平成 17 年度の連結売上高（藤沢と山之内の単純合算）8,794 億円、連結研究開発費（同）1,421 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 352 件、第二国特許出願 246 件を行っている。とくに免疫制御の分野では、タクロリムスの研究開発販売により、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いる。さらに科学技術振興調整費を活用した産学官連携による共同研究にも積極的に参画しており（平成 16 年度科学技術振興調整費 産学官共同研究の効果的な推進「潜在遺伝子発現のデザインと活用」、同「分子機構に立脚した抗代謝症候群薬の開発」）、本提案拠点形成に見られる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は十分に確立している。

## 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、協働機関と大学の医・薬・理・工学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の開発である。

現在の創薬における最も大きな問題は、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かかわらず、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。（日経新聞2007年2月6日付け記事によれば、日本における創薬の成功確立は、89～93年の1/3700から01～05年は1/15600にまで落ち込んでいる。）このような非効率性は、合併によって巨大化した製薬企業であってもよく耐え得るところではない。安倍内閣はイノベーション25の一丁目一番地に創薬を位置づけているが、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) 医療ニーズと疾患病態に基づく独創的な薬物開発標的分子の発見・同定、2) 標的分子の構造座標に基づく理論的な化合物合成と変換の技術および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、3) 生体活性分子を直接応用する生物製剤の開発と有用性検討技術の開発、さらに4) 各々の候補化合物に形成された治療概念を速やかに幅広く検討する効率的な探索臨床試験、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。実際、世界的にも製薬企業の巨大化に拘らず、薬物創成の確立は激減しており、欧米の巨大製薬企業ではこの反省に立って、アカデミアとの連携やアカデミアからのベンチャー促進など様々な戦略を取っている現状である。創薬を先端融合領域と呼ぶことに違和感をもつ向きもあるかもしれないが、創薬こそ現在最も先端領域融合によるイノベーションを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、創薬過程を論理に基づき新たな先端融合領域として立ち上げ、創薬プロセスにおけるイノベーションを創出しようとするものである。即ち、第一段階では、本学における先端的な分子生物学を用いた免疫応答と制御に関する基礎免疫学の成果、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、さらには、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と協働機関でのゲノム、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、開発に値する薬物標的の発見と同定の技術を開発する。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立する。さらに、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。ついで、第四段階では、探索臨床での治療概念の速やかかつ広範な検討(Proof of Concept, POC)とそれに引き続く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。このなかでは新規薬物に加え、再生医学・臓器移植などの新医療技術の開発、ナノバイオロジーによる化合物による細胞標的化技術の開発、Drug Delivery技術、コンピューターによる免疫病態シミュレーションなど最先端の技術開発も含まれることとなる。

従来の大学と製薬企業との「共同研究」では、個別薬物開発における大学諸領域から企業への情報・技術移転が主であり、他方大学における先端要素技術の研究は明確に創薬を意識したものとはいいがたく、上記の創薬における連続するボトルネックの解消につながるものではなかった。本融合拠点は、大学の諸領域および協働機関の研究者が物理的に結集する融合型集約ラボを中心として、個々の病気、病態の解析に基づく開発目標設定技術、その結果生じた化合物や生物製剤の臨床有用性解析技術の開発、構造生物学とITを連動した化合物変換技術の開発、選択的細胞標識のための機能的化合物ライブラリーの構築、コンピューターによる病態シミュレーションモデル開発などの新次元の技術開発により、従来の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創薬医学研究における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ものである。創薬事業の困難さ、非効率性は一貫して指摘されているところであるが、ゲノムやプロテオミクスなど個々の技術の進歩にもかかわらずそのプロセスの複雑さ故に、基本的問題の解決にはいたっていない。本拠点構想は、この問題にはじめて正面から取り組むものであり、上記の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さうものと期待される。

### b. 関連分野における国内外の研究開発動向

京都大学より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、ラットゲノムプロジェクト、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、生体肝移植や膵島移植において京都大学病院が世界の大センターとして機能しているし、ESセンターを有する再生医科学研究所は世界で最も先進的な再生医学研究拠点の一つである。平成18年度の本拠点構想のFS採択を受けて行われた本学内若手研究者による免疫制御ワークショップでは10を超える具体的な提案があり、新規免疫制御分子の同定、免疫制御性T細胞の作用機構解析、アトピー性皮膚炎発症の分子機構、慢性関節リウマチなどの自己免疫病の新規治療モデル、抗がん性T細胞の制御分子開発、臓器移植寛容誘導の細胞性機構、免疫病態のコンピューターシミュレーション開発など、免疫制御の新技术と創薬開発に向けた多くの有望なシーズが報告され、創薬医学拠点形成に向けての学内研究基盤は十分であると考えられた(補足資料参照)。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。

欧米においては、大手製薬企業がアカデミアの中に拠点を置き創薬共同開発研究が推進されている。また、我が国の製薬企業も欧米の大学に積極的に投資し、ハーバード大学やロンドン大学などでは日本企業のサポートによる研究所が設けられている。平成18年度FS採択による本拠点の活動の一環として開催された国際フォーラムでは、Moncada教授(ロンドン大学)により効率的創薬における病院を含むアカデミアと製薬企業とのインターフェイス形成の重要性が強く指摘され、Yamada博士(米国ビルゲイツ・マリダ財団ディレクター)とYorke博士(元ノバルティス知財部長)からは欧米におけるアカデミアと製薬企業の共同研究開発や知財管理の原則が紹介された(補足資料参照)。この国際フォーラムや海外視察の結果からも、創薬事業における長期継続的なアカデミアと大型企業との協働体制の推進が今や国際的な潮流であり、欧米では、このためのインフラストラクチャーの構築とルール策定の急ピッチで進められていることが確認された。

### 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い、国民の健康と福祉に寄与する。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。

今日我が国を含む先進諸国における多くの主要な疾病において、免疫異常は最も大きな要因の一つである。アトピー性皮膚炎、喘息、花粉病を含む各種アレルギー疾患の我が国における罹患率は今や全国民の3割にも及び、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患を始めとする多様な免疫難病の多くは未だに抜本的な治療の手がかりが得られていない。さらに国民病ともいうべき、がん、肝炎などの慢性感染症における免疫制御の重要性はいうまでもない。他方、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重要課題である。

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。今日これらの疾患に対する薬剤のグローバルマーケットは年間4.5兆円/2004年と非常に大きく、そのため上述のごとく、欧米を中心としてアカデミアと大型製薬企業との創薬研究開発拠点の形成と整備は急ピッチで進行している。薬剤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。

アカデミアと製薬企業とのインターフェイスの最も重要な基盤の一つは、両者間での人材交流と流動性の確保であり、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、創薬領域で産学連携を主体的に担いうる人材を十分に輩出できるものと考えている。欧米では、様々な大学発ベンチャーが、多様な可能性を追求して創薬活動を行っており、個々から出てきた成果が巨大製薬企業の活動を下支えしている。我が国の一つの問題点は、このような創薬ベンチャーを行う人材養成がそもそも出来ていないことであり、本拠点形成はその点でも大きな意義を有すると考えられる。

## 3. 拠点化構想の内容

### a. システム改革の内容

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推進する研究施設(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。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所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矛盾なく行える体制を作る。協働機関および本学から拠点への研究資源の提供を促進するため、本拠点内で研究に従事する者(研究者、研究員、技術職員、その他の事務系職員)すべてに対して秘密保持契約を課する。とくに研究者については、知的財産経営学の基礎教育を行ったうえで、規格化ラボノートを貸与し、研究情報記載の一元化とその研究終了時の返還を義務づけることで、発明の保護および研究・営業その他の秘密情報の管理を徹底する。また、拠点内部のコンピューターはLANで一元化、データの管理は外付けの記憶媒体を介したファイルで管理する体制をとり、個人のパソコンの持ち込みを禁止する。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。

女性研究者に対しては、住居の借り上げ、産前産後時等の研究補助者の雇用、大学病院内の患児保育室(平成19年2月設置)の利用などに配慮し、十全に研究に専念できる環境づくりを推進する。企業等からの研究者・マネージャー等の出向など人材交流を積極的に促進するため、現給を保障する在籍出向制度を適用する。若手研究者の研究推進に当たっては、研究課題の期間内におけるエンドポイントを明確に提示させ、研究推進委員会と諮問委員会(Scientific Advisory Board)による中間評価によって、当該研究課題の継続の可否および研究費を含む研究規模の厳格な査定を行い競争的環境の醸成と人材流動化の促進を図る。

#### b. 企業との協働体制

本拠点化構想に対して協働機関のアステラス製薬株式会社からは、以下の項目についてコミットメントの同意が得られている。1) 協働機関は科学技術振興調整費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の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。

研究者については、学内中核研究者およびすでに有望な具体的研究課題を提案されている学内若手研究者に加え、広く国際公募により国内外の優秀な若手研究者を募り本学特任教員(講師・准教授)として採用する。本学ではすでに「先端領域融合による開放型医学研究拠点形成」プロジェクトにおいて国際公募による大きな成功を収めている。本拠点についても同様の国際公募に加えて、世界の有力大学や本学提携大学への照会や人的ネットワークにより優秀な外国人研究者の確保をはかる。

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ヵ月ごとに開催)

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

組織: 委員長; 総括責任者(京都大学総長)、委員; 副総括責任者(協働機関代表取締役共同会長)、京都大学担当理事(副学長)、医学研究科長(又は医学研究科長が指名する者)、協働機関担当執行役員等

##### (2) 研究推進委員会(2ヵ月毎)

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、必要に応じて小委員会をおく

組織: 委員長; 医学研究科長(又は医学研究科長が指名する者)、協働機関執行役員、集約ラボ統括者(特任教授)、学内中核研究者、協働機関の担当研究所長、研究企画部長等

##### (3) 開発推進委員会(3ヵ月毎)

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、必要に応じて小委員会をおく

組織: 委員長; 協働機関執行役員、委員; 医学研究科長(又は医学研究科長が指名する者)、学内中核研究者、病院探索医療センター教授、薬剤部教授、協働機関の担当研究所長、研

研究企画部長等

(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

組織：委員長；協働機関知的財産部長、委員；医学研究科知財担当教授、同准教授、病院探索医療センター教授、協働機関の担当所長、研究企画部長等

(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

組織：関連領域における産学の有識者

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。なお、単独及び共有の定義を大学及び協働機関の協議により予め規定しておく予定である。特許権のない研究成果物の帰属、ノウハウの保存と秘密保持に関しては大学全体のポリシー決定を待って、上記の開発・知財委員会の議論を踏まえて当拠点運営に最適なルールを策定する。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。企業化にあたっては、2005年4月から実施している京都大学医学領域プレベンチャー支援制度である「インキュベーションプラザ」におけるベンチャーキャピタル等から別途資金調達を図ることも可能である。

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える

#### 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。各グループには、ポストドク1名の雇用費用と1千万円のスタートアップ研究費を支給する。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。さらに、知財マネージャーを2-3グループに1名配置し、企業派遣の知財専門家、京都大学医学研究科社会健康医学系専攻知的財産経営学コースで知財経営に関する専門知識を修得した学生のインターンシップ、あるいは知財専門職を目指すポストドクを募集してこれにあて、インタフェース機能の一翼を担わせる。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とされる全般的な能力を身につけることが期待される。

欧米においては、アカデミアと製薬企業研究所の人材交流はきわめて活発であり、この人材の流動性が産学協同研究の重要なインフラのひとつとなっている。しかし、我が国においてはこの両者間の研究者の流動性はきわめて乏しく、創薬事業の大きな障害になっている。優れた基礎研究能力、その応用の技術とノウハウ、さらには知財管理の基礎を身につけたオールラウンドの「創薬医学研究者」は、将来我が国の大学と製薬企業の双方において最も必要とされる人材であることは疑いを入れず、本拠点において異なる分野の研究者との交流を通して養成された若手研究者は、大学と製薬企業の双方においてインターフェイス形成のためのきわめて重要な人材とな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。その中のライフサイエンス分野では、戦略重点科学技術として「臨床研究・臨床への橋渡し研究」が、また重要な研究開発課題として「創薬プロセスの加速化・効率化に関する研究開発」が選定されており、基礎研究の成果からの社会的・経済的価値の創造(イノベーション創造)がとりわけ期待されている。また、政府の長期の戦略指針「イノベーション25」にも示されているように、医薬領域は先端融合領域イノベーションの最重点化領域のひとつである。しかし、今年度の本拠点事業による国際フォーラムや米国現地調査からも明らかのように、我が国における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)との長期にわたる包括的な協同開発研究は、欧米に比べ明らかに立ち遅れており、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。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、経済的にもその波及効果は極めて大きいものと考えられる。

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びうる。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。これらのニーズに応える全く新しい治療技術・薬剤の開発がもたらしうる医療経済的貢献は計り知れない。さらにこの本拠点が契機となり、我が国において他の重要な医学医療の領域においても同様の大型産学協同研究開発拠点の形成が促進されれば、その国民の健康と福祉の向上のみならず国民経済全般への波及効果はきわめて大きいものと考えられる。

#### 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。また、技術支援チームの整備を進める。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。妥当な標的分子に至らない課題は中断し新規課題の補充（第二期公募を含む）を開始する。特異的免疫細胞標的的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。免疫病態のコンピューターシミュレーションモデルのプロトタイプを提案する。

##### 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。最長5年の研究開発期間により課題終了後はすみやかに新規課題を採択（第二次公募）し、新たに追加された標的分子についても同様のプロセスを進め、7年目までには全体として少なくとも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。特異的免疫細胞標的的低分子化合物プローブライブラリーの機能的解析からも複数個の創薬化合物対象となる新規標的分子を提案し、動物モデルでの検証に供する。免疫病態のコンピューターシミュレーションモデルのヒト疾患への応用の検証を開始する。

##### 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探索医療センターにおける 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。創薬資材としての特異的免疫細胞標的的低分子化合物プローブライブラリーおよび免疫病態のコンピューターシミュレーションモデルを広く市場に供給できる体制を確立する。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・官庁などへテニュ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、引き続き協働機関と実用化のための共同研究を継続する。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試験および医師指導型試験が含まれる。本事業で構築しようとする拠点・システムは、今回のテーマである「次世代免疫制御技術の創出」に役立つのみでなく、多くの他疾患を対象とした創薬テーマでも当然行われうる。従って、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度、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

政府の長期の戦略指針「イノベーション25」にも示されているように、医薬領域は先端融合領域イノベーションの最重要領域のひとつである。現状では、我が国における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）との長期にわたる包括的な協同開発研究は欧米に比べきわめて立ち後れており、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。

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る。

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

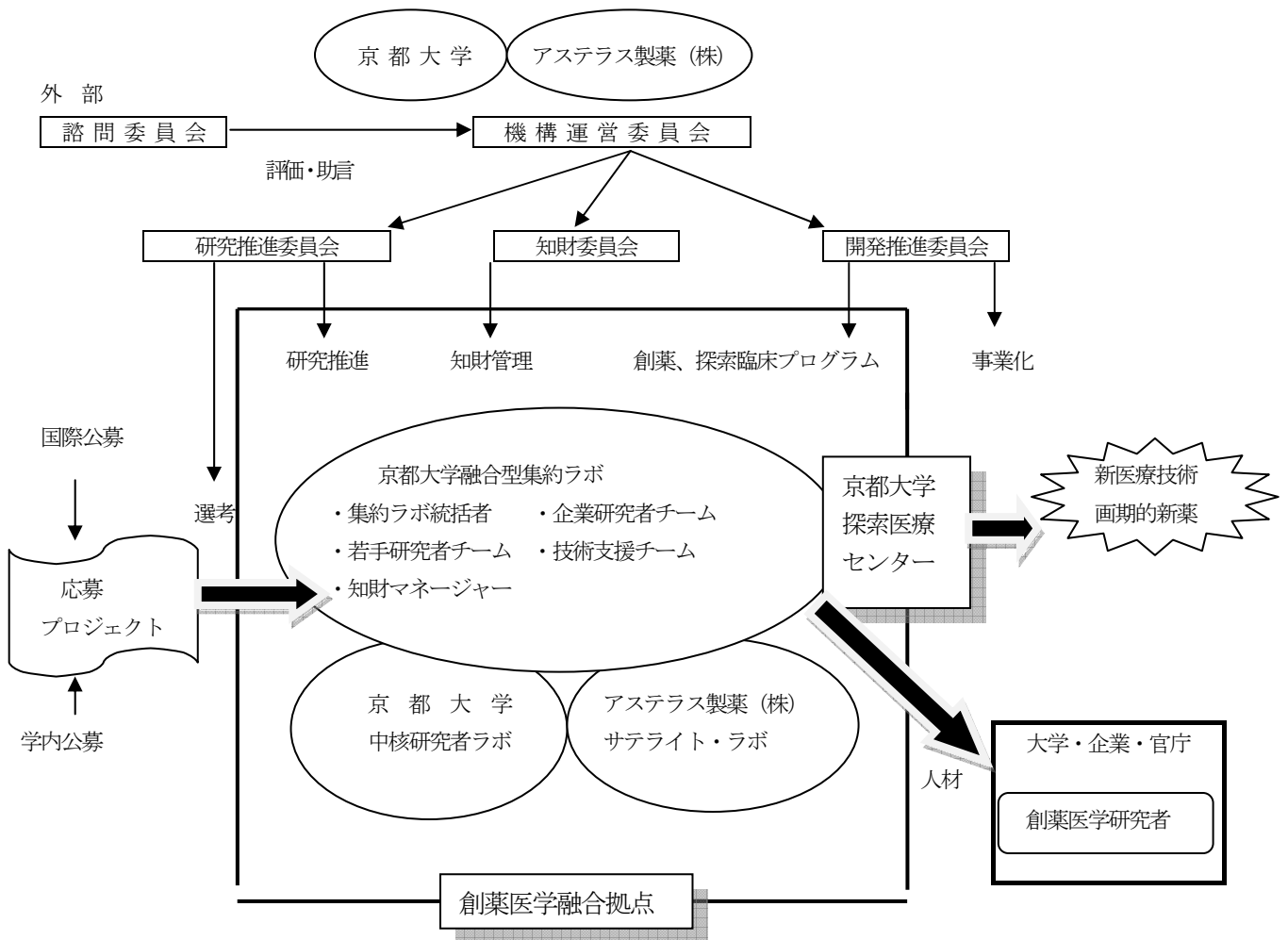
ズ、結核など)のコントロールは、きわめて重要な社会的要請であるし、各種臓器移植や再生医療は次世代医療として強く期待されている。これらの強い医療ニーズに応える全く新しい治療技術・薬剤の開発がもたらしうる国民の健康と医療福祉への貢献は計り知れないし、我が国の製薬事業の国際競争力の向上と経済的効果への波及効果もきわめて大きいものと考えられよう。

## 7. 実施体制

すでに医学研究科では、2005年4月から「インキュベーションプラザ」を運営している。これは大学内に眠っている研究シーズを掘り起こし、研究成果開発企業（プレベンチャーと呼んでいる。）を創出する目的で実施しているものである。

ここでは民間企業（三菱UFJキャピタル株式会社及び住友商事）との共同で大学における産学連携での組織運営の実績とノウハウが蓄積されつつある。これらの経験に基づいて、本拠点の最高意思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。もし研究推進と事業化において大学と協働機関との利害の衝突が生じた場合には、最高意思決定機関である機構運営委員会での衝突の調整を図る

創薬医学融合拠点運営組織図



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
◎尾池 和夫	京都大学・総長	拠点運営 構想全体の総括責任者

○成宮 周	京都大学大学院医学研究科 ・研究科長 (教授)	拠点運営 リビットメディエーター制御の推進と助言
○古市 喜義	アステラス製薬 (株) 研究 本部・常勤顧問	拠点運営
中辻 憲夫	京都大学再生医科学研究所・所長 (教授)	拠点運営 再生医療の推進と助言
湊 長博	京都大学大学院生命科学研究所・教授	拠点運営 免疫制御分子の探索と開発の推進と助言
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
寺西 豊	京都大学大学院医学研究科 ・科学技術振興教授	拠点運営 産学連携・知財の推進と助言
千葉 勉	京都大学大学院医学研究科・教授	拠点運営 消化管免疫研究の推進と助言
加藤 正夫	アステラス製薬 (株) 研究 本部分子医学研究所・所長	拠点運営 ゲノム創薬研究の推進と助言
三宅 宏	アステラス製薬 (株) 研究 本部探索研究所・所長	拠点運営 創薬化学研究及び化合物探索の推進と助言
武藤 誠太郎	アステラス製薬 (株) 研究 本部薬理研究所・所長	拠点運営 創薬薬理研究の推進と助言
太田 光昭	アステラス製薬 (株) 研究 本部化学研究所・所長	拠点運営 創薬化学研究の推進と助言
稲村 典昭	アステラス製薬 (株) 研究 本部発酵研究所・所長	拠点運営 微生物資源からの創薬の推進と助言
山口 時男	アステラス製薬 (株) 研究 本部研究企画部・部長	拠点運営
山本 信行	アステラス製薬 (株) 研究 本部研究企画部・部長 (研究戦略担当)	拠点運営 研究推進の支援と戦略的な助言
松田 文彦	京都大学大学院医学研究科・教授	ゲノム解析の推進と助言
松田 道行	京都大学大学院医学研究科・教授	蛍光プローブ開発の推進と助言
野間 昭典	京都大学大学院医学研究科・教授	システムバイオロジー解析と助言
佐治 英郎	京都大学大学院薬学研究所・教授	薬剤イメージングの推進と助言
藤井 信孝	京都大学大学院薬学研究所・教授	ペプチドリード創薬研究の推進と助言
三上 文三	京都大学大学院農学研究所・教授	創薬関連タンパク質の構造解析の推進と助言
小柴 貴明	京都大学大学院医学研究科 ・特任准教授	移植免疫制御研究の推進
松岡 達	京都大学大学院医学研究科・助教	免疫反応のシステム生物学的研究の推進と助言
三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科・教授	臨床応用の推進と助言
三森 経世	京都大学大学院医学研究科・教授	臨床応用の推進と助言
宮地 良樹	京都大学大学院医学研究科・教授	臨床応用の推進と助言
乾 賢一	京都大学大学院医学研究科・教授	臨床薬物動態研究の推進と助言



荒森 一朗	アステラス製薬 (株) 研究 本部分子医学研究所分子医学第二研究室・ 室長	ゲノム創薬研究の推進と助言
関 信男	アステラス製薬 (株) 研究 本部薬理研究所免疫研究室・室長	免疫・炎症薬理研究の推進と助言
清水 保明	アステラス製薬 (株) 研究 本部薬理研究所炎症研究室・室長	炎症 (アレルギー) 薬理研究の推進と助言
西村 伸太郎	アステラス製薬 (株) 研究 本部創薬推進研究所先端技術研究室・室長	分子イメージングと診断技術の推進と助言
山本 宣哉	アステラス製薬 (株) 研究 本部分子医学研究所分子医学第二研究室・ 主管研究員	免疫・炎症薬理研究の推進と助言
柳田 豊	アステラス製薬 (株) 研究 本部研究企画部・次長 (研究戦略担当)	研究推進の支援と戦略的な助言
岡本 正則	アステラス製薬 (株) 研究 本部研究企画部・次長 (研究戦略担当)	研究推進の支援と戦略的な助言
斉藤 宗敏	アステラス製薬 (株) 研究 本部研究企画部・次長 (研究戦略担当)	研究推進の支援と戦略的な助言
西 清司	京都大学医学研究科・事務部長	企画・管理
原田 健二	京都大学医学研究科事務部企画戦略室 ・室長	企画・管理
廣瀬 幸司	京都大学医学研究科事務部 企画戦略室・専門職員	企画・管理
法貴 隆史	京都大学医学研究科事務部 企画戦略室・専門職員	企画・管理
野原 智恵子	アステラス製薬 (株) 研究 本部研究企画部・課長 (研究管理担当)	企画・管理
中田 豊二	京都大学医学研究科事務部 経理・研究協力室・室長	経費執行
新井 伸一	京都大学医学研究科事務部経理 ・研究協力室・専門職員	経費執行

19年7月から実施予定

## 8. 各年度の計画と実績

### a. 平成19年度

#### ・計画：(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する。

#### (a) 拠点運営体制の確立

拠点運営に関わる4つの委員会(拠点運営委員会、研究推進委員会、開発推進委員会、知財委員会)と外部学識経験者からなる諮問委員会を設置し、大学側からも適任者を選出・参加させる。

#### (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・備品などを設置、拠点の中心となる融合型集約ラボを整備する。

融合型集約ラボを統括し、グループリーダー等に研究の助言を与える、融合ラボ統括者(特任教授)の選考を進める。

#### (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、研究を開始する。

19年7月から実施予定

#### (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

一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、研究を開始する。

19年7月から実施予定

(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・推進活動を開始する。

19年7月から実施予定

(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、研究を実施する。

19年7月から実施予定

(g) 1年次終了シンポジウム

融合型集約ラボに係る研究者に加え、外部から特別講師を招き、初年度研究成果公表を目的とした1年次終了シンポジウムを開催する。

20年3月に実施予定

b. 平成20年度

・計画：(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で開催（拠点運営委員会1回/半年、研究開発推進委員会1回/月、知財委員会2回/月及び必要に応じ、諮問委員会1回/年）、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する。

(b) 融合型集約ラボの整備

大型実験設備（第二次、細胞自動分離解析装置一式）の設置と実験動物設備（第一次）の整備を進める。その他の大型解析機器については、拠点メンバーの協力により医学研究科および薬学研究科における共同機器センターの利用体制を作る。

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を推進する。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究

(d) 創薬基盤プロジェクトリーダーによる研究

第二次国際公募分を含め予定の全ての研究グループリーダーと、各グループのポストドク研究員・研究補助員の配置を完了、企業派遣創薬研究グループとともに融合ラボにおける協働研究体制を確立する。

これに伴い、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する。

(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、拠点公募研究グループと一体として上記の適切な領域クラスターの中で研究を推進する。さらに、企業サテライトラボにおいて

は、融合ラボ研究グループの成果と必要に応じ、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）を積極的にすすめる。

この連携においては、融合ラボに常駐する企業派遣研究グループの融合ラボ副統括者が、融合ラボ統括者と協議のうえ推進する。

(f) 学内関連中核研究グループによる創薬開発研究

学内中核ラボの各拠点研究者は、融合ラボの研究進捗報告会に常時参加し、成果と情報の共有化を進めつつ一体として研究を推進する。

(g) 拠点知財オフィスの整備

専任の知財マネージャー（公募による特任准教授、講師、助教各1名）による恒常的拠点知財管理体制（標準ラボノートとその情報管理など）を確立し、必要に応じて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。

c. 平成21年度

・計画：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

各種委員会および諮問委員会の定例開催とともに、研究開発推進委員会において、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する。

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う。

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る

(b) 融合型集約ラボの整備

実験動物設備（第二次）の整備を進める。その他の大型解析機器については、医学研究科および薬学研究科における拠点メンバーの支援体制をさらに拡大する。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究

研究開発推進委員会による中間評価によって、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から、各々2、3の創薬標的（低分子化合物、生物製剤を含む）を確定し、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する。

創薬開発候補外の標的については、以降の研究開発を中断し、新たな標的選定のための研究プロジェクトを設定する。必要に応じ、第三次研究プロジェクト公募を開始する。

(d) 創薬基盤プロジェクトリーダーによる研究

免疫シグナルと病態シミュレーションのモデル選定と一次モデルの確立を完了する。

(e) 企業派遣創薬研究グループによる研究

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る。

(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る。

(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すすめる。必要に応じライセンス化とそれにとまうロイヤルティーの実施を行う。

d. 4-7年目までの計画

(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

各種委員会による拠点の運営体制はこれを維持するが、諮問委員会及び拠点運営委員会による評価に基づき、研究開発推進委員会の活動について審査、必要に応じそのメンバーおよびの人員の変更を行う。

(b) 融合型集約ラボの整備

開発研究のスケールの拡大が見込まれる場合には、現行の集約ラボに隣接する医学研究科敷地に新たに集約ラボの増設を行いこれに対応する（現在、約200平方mの空敷地が利用可能）。ここに集約ラボ固有の閉鎖動物施設、化学合成ラボを付置し、自立性の高い産学連携融合研究ラボを完成させる。

(c) 創薬若手研究者グループによる研究

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から発生した各創薬標的分子について、さらに動物モデルを用いて創薬妥当性を検証するとともに、これに働くリード化合物を選定しその薬剤反応性、毒性などの検証を進める（抗体などの生物製剤についても同様）。

最長5年の研究開発期間によりプロジェクト終了後はすみやかに新規プロジェクトを公募採択（第三次公募）、新規課題についても同様のプロセスを進め、7年目までには少なくとも延べ25の標的分子についての検証を完了する（平均2ラウンド）。これにより、最終的にA~Dの各領域クラスターで各々少なくとも3つ以上のヒトで検討を進めるべき創薬対象化合物、生物製剤あるいは新医療技術が提案できることを目標とする。

特にD領域では、iPS細胞の利用が想定されており、同じく京大医学研究科内のiPS研究センターとの連携を進める。

(d) 創薬基盤プロジェクトリーダーによる研究

免疫病態のコンピューターシミュレーションモデルのヒト疾患への応用の実際的検証を開始する。

(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をさらに1グループ追加し、新規プロジェクトを推進する。

(f) 学内関連中核研究グループによる創薬開発研究

学内関連中核研究グループの成果の中間評価に基づき、グループ入れ替えを含め課題の再検討を行う。

(g) 拠点知財オフィスの整備

この期間は知財関連業務の大幅な増加が予想されるので、必要に応じて専任知財マネージャーの増員をはかる。

e. 8-10年目までの計画

動物実験での検証を終えた化合物・生物製剤・新医療技術については安全性を確認し、準備のできたものから京大探索医療センターにおけるProof of conceptをめざす医師主導トランスレーショナル・リサーチあるいは企業主導による第一相臨床試験を開始する。これにより上記A~Dの各領域クラスターで各々少なくとも1つ以上の薬剤について市場上市を目標とする。

さらに、創薬資材としての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及び免疫病態のコンピューターシミュレーションモデルをひろく市場に供給できる体制を作る。また、本拠点開発研究活動から、全体として延べ20名以上の創薬医学研究者を大学・企業・官庁などへ、テニユア研究員、主任研究員クラスで輩出することを目指す。

この新しい産学協同体制モデルによって創薬医学研究のイノベーションを創出する。



## 10. 諮問委員会

委 員	所 属	備 考
(外部有識者) 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 国立国際医療センター 総長 (財)先端医療振興財団 理事長	