

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：松本 紘（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

京都大学医学研究科を中心とする生命科学系領域は、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（WP I）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) これまでとも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。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とされる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。

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。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、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効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
◎松本 紘	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・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
○内田 渡	アステラス製薬 執行役員 薬理研究所・所長	拠点運営
吉川 潔	京都大学 理事(研究・財務担当)・教授	拠点運営
湊 長博	京都大学 大学院医学研究科・科長・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 再生医科学研究科・教授	拠点運営 自己免疫制御研究の推進と助言
渡邊 武	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
佐治 英郎	京都大学 大学院薬学研究科・科長・教授	拠点運営 薬剤イメージングの推進と助言
宮地 良樹	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 産官学連携本部・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
竹内 誠	アステラス製薬 研究推進部長	拠点運営 創薬研究の推進と助言
加藤 正夫	アステラス製薬・専任理事	拠点運営 薬理研究の推進と助言
渡辺 俊博	アステラス製薬 化学研究所・所長	拠点運営 薬理研究の推進と助言
河端 茂樹	アステラス製薬 分子医学研究所・所長	拠点運営 分子医学研究の推進と助言
森田 拓	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 一郎	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
宮前 陽一	アステラス製薬 安全性研究所・所長	免疫・炎症薬理研究の推進と助言

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の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。複数個の創薬標的候補を確定した。

(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にとま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2千平米となった。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、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。アッセイ開発プラットフォーム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入れた。

(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、新たな創薬につなげるため、昨年度から実施した臨床研究グラント3件の継続のくわえ、新規2件を採択した。

(i) セミナーの開催

竹中前アステラス製薬株式会社社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、京大病院整形画家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。アッセイ開発プラットフォームグループでは、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改正強化を図った。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

・計画：(1) 創薬基盤研究

(a) 拠点の運営体制

本年度は拠点発足7年目にあたる。各種委員会による拠点の運営体制はこれを維持するが、諮問委員会および拠点運営委員会による評価に基づき、必要に応じて各プロジェクトおよび人員の強化、更新、廃止あるいは新規プロジェクトの立ち上げなどの変更を行い、ミッション達成に向けて研究体制の強化を図る。臨床グラントに代わり、京大病因各科との複数の共同研究課題を設定し、臨床との協働体制のネットワークを推進する。創薬医学研究者、知財担当者の育成に向けた取り組みを一層強化する。本年度までに、少なくとも延べ25項目以上の標的分子を本拠点より提案し検証を完了し、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に向けた体制を整える。

(b) 融合型集約ラボのさらなる整備

先端的遺伝子発現解析、タンパク解析のための設備や各種のバイオインフォマティクスシステムの整備を拡充し、患者情報を用いた臨床研究のための臨床試料バンクを始めとして、臨床材料から患者病態を最大限取得することを目的とした前臨床試験に有効活用出来る設備、研究体制を確立する。CyTOFなどの応用の拡大、次世代シーケンサーの有効活用および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解析を推進する解析ソフト面での充実を図る。

(c) 拠点プロジェクトリーダーによる創薬開発研究

前年度から引き続き、各領域クラスターから提案された創薬標的分子につ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。関節リウマチ、SLE自己免疫病患者、皮膚・子宮内膜・関節・脳動脈などの炎症部位由来の臨床試料における遺伝子およびタンパク発現解析を実施して新規標的分子探索を行う。、薬効評価と化合物修飾展開を図り、創薬概念検証を目指す。臨床試料を用いた機能検証や対象患者層の特定に繋がるバイオマーカーの探索を行う。以上により本年度中に少なくとも延べ25個の開発標的候補分子(低分子化合物、生物製剤を含む)を確定する。

(d) 企業派遣創薬研究グループによる研究

前年度に引き続き拠点で産み出された標的化合物の臨床有用性を早期に検証する活動を強化する。融合型集約ラボへの常

駐を更に1-2名を増員する。特に整形外科、膠原病内科、病理診断科など、京大病院各科とAKプロジェクトの間で複数の共同研究課題を設定して密接な協働体制ネットワークを本格的に始動させ推進する。標的化合物の迅速なアッセイシステムの確立を行い、創薬研究のスピード化を図り早期の創薬プログラム化を目指す。遺伝子発現解析、タンパク解析、各種のバイオインフォマティクスシステムを駆使して、患者情報を用いた臨床研究のための臨床試料バンクを始めとして臨床材料から患者病態を最大限取得するシステムの確立を目指す。

(e) 学内関連中核研究グループおよび京大病院における創薬開発研究

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する。新たに研究協力者として2名の基礎医学講座教授の参加を得て、炎症疾患、がんに対する創薬の強化を図る。京大探索医療センターの協力のもとに拠点研究プログラムをケーススタディの対象とし、ラフドラフトを作成する。

(f) 拠点知財オフィスの充実

知的関連業務の大幅な増加が予想されることから必要に応じて選任知財マネージャーの増員を行う。

(g) 臨床研究グラントの継続

項目(a)で述べたように、本年度より公募型は終了し、拠点での研究進展に必要な臨床および基礎医学の研究者の支援を行うと共に免疫関連疾患に関する臨床研究の推進を図る方向に転換する。

(h) 国際シンポジウムの開催

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5~6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する。

h. 8-10年目まで

・計画：

引き続き、標的化合物の探索、創薬プログラム化に向けた基礎研究を推進するとともに、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。これにより各研究領域クラスターで各々少なくとも1つ以上(拠点で3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、知財担当者を大学・企業・官庁などへ輩出することを目指す。

この新しい産学協働体制モデルによって、我が国における創薬医学研究のイノベーションを創出する。

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								←			→
総計	600百万円	600百万円	600百万円	1,400百万円	1,400百万円	1,400百万円	1,400百万円	1,400百万円	1,400百万円	1,400百万円	1,400百万円
うち調整費分	300百万円	300百万円	300百万円	700百万円	700百万円	700百万円	700百万円	700百万円	700百万円	700百万円	700百万円

10. 諮問委員会

委員	所属	備考
市川 厚	武庫川女子大学 薬学部 教授	外部有識者で構成
笹月 武彦	九州大学 生体防御医学研究所 特別主幹教授	
井村 裕夫	(財)先端医療振興財団 理事長	
後藤 俊男	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	