

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：京都大学 医学研究科

研究事業名	医薬品等審査迅速化事業
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
<p>1. 研究の概要</p> <p>本医学部内に設置されたレギュラトリーサイエンスユニットにおいて、アルツハイマー病（AD）克服に向けたレギュラトリーサイエンスの確立を目指し、ワクチン、診断ツール、病態モデル動物など AD 克服に向けての医薬品開発の総合的研究を行うとともに、その開発研究過程で生じる安全性と有効性の評価系に関する諸問題への対処法を NIHS や PMDA のスタッフと討議した。これらの成果を臨床試験デザイン開発のためのガイダンスや医薬品開発における非臨床評価ガイドラインに取り込み、また、若手スタッフの実践的教育を実施した。</p> <p>具体的には本医学部内に組織された AD 治療薬・ワクチン非臨床評価ガイドライン検討委員会を定期的に開催し、AD に対する革新的新規医薬品の安全性と有効性の評価方法の確立を目指し、薬剤疫学から得られる知見、並びに外部委員（レギュラトリーサイエンス研究委員会）として招聘した毒性学専門家等の意見を総合的に取り入れた新たなガイドライン作成のための AD に関する治療薬とワクチンの非臨床評価に資するための留意点と課題をとりまとめ、平成 27 年度に公表した (https://www.pmda.go.jp/files/000213606.pdf)。さらに、DYRK1A やアミロスフェロイドワクチンの 5 年間の研究内容を盛り込んだ「アルツハイマー病創薬開発者に向けた非臨床評価のための手引書」を完成させた。</p> <p>我々は既に「医薬品政策・行政」「医薬品の開発と評価」「医薬品・医療機器の開発計画、薬事と審査」コースを提供し、AD 克服に向けた革新的新規医薬品開発に資する薬剤疫学の研究教育を発展させた。また、PMDA や NIHS との連携により更にレギュラトリーサイエンスユニットとしてその役割を強化した。特に平成 27 年度より開始した PMDA との人材交流を積極的に継続し、本学レギュラトリーサイエンスユニットと PMDA の連携を強固なものとした。</p>	
<p>2. 研究の概要及び成果について</p> <p>(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 (平成 24 年度)</p> <p>1. 薬剤疫学研究</p> <p>DYRK1A はダウン症候群患者脳に過剰に発現しており、またダウン症候群患者が AD を高頻度に発症することから、我々は、まずダウン症候群患者に発症する AD を</p>	

対象とした臨床治験の実施可能性について文献調査を行った。さらに、治験デザインについて助言を得るため、平成25年1月25日に財団法人：先端医療振興財団・臨床研究情報センターにて情報交換を行った。それらの結果、ダウン症候群患者を治験対象とすることは極めて困難であることが判明した。一方、近年 DYRK1A が高齢発症型の AD 患者脳にも過剰発現していることが報告されている点を考慮し、我々は創薬対象をダウン症候群患者から、孤発性である、高齢発症型 AD へと方針転換することに決定した。

またデータベースの供給について、データベース管理機関と調整、合意に至った。疫学データ解析用の PC のセットアップおよび統計解析に必要な環境を整備することができた。

2.アミロスフェロイドワクチン開発研究

アミロスフェロイド能動ワクチンの有効性・安全性の評価方法を確立するために、新しい実験室を立ち上げた。少数の老齢サルを用いた複数回投与による安全性試験を実施しており、このサルを今年度中に剖検を実施し、安全性及び有効性の解析を取り纏め、次年度に実施する安全性試験のデザインに活用する。ワクチン療法については、新規の療法であるため、安全性の基準と試験物の規格決定が重要であると考えられる。

3.DYRK1A 阻害剤開発研究

これまでの研究開発によって得られた DYRK1A 阻害剤に関して、医薬品候補化合物の安全性・有効性の評価を中心とした解析を本事業において進めている。評価方法を確立し GLP 試験に供する候補物質の予備的検討を行うことを目的として、高精度質量分析装置 LC/MS/MS を設置した。この LC/MS/MS 装置の稼働により、低分子薬の代謝速度等の測定を行い、有効濃度確保のための投与量の算定が可能となる。また、タウリン酸化酵素 DYRK1A 阻害剤が、アミロイドβが原因の一般の AD にも適応出来るかどうか、またアミロイドβが原因となる場合に有効な投与スケジュールを検討する必要がある。そこで将来の臨床研究をデザインするための基礎的なデータの取得を目的として、アミロイドβによって発症する AD に対して、タウリン酸化酵素阻害剤が薬効を示すかを動物モデルを用いて検討する。AD 動物モデルの選定を進めており、平成25年度より京都大学動物飼育施設への搬入を進める。また、薬効評価の方法として、マウス行動解析を行うための準備を進め、薬剤投与から行動解析を行うまでの体制を整えた。

(平成25年度)

1.薬剤疫学研究

前回の検討から認知症を発症した患者の脳においてすでに非可逆的な神経変性をきたしている可能性があり、認知症発症前の軽度認知障害(MCI: mild cognitive impairment)を対象とした臨床試験を検討する必要があると考えられ、AD の画像診断

について検討した。

ADの画像診断は従来の頭部CT検査や脳MRI検査などを用いて脳の委縮などを形態学的に判断している。しかし明らかな認知症を有しないMCIの段階では脳萎縮が目立たないこともあり確定診断にいたらないことも多い。アミロイドイメージングの一つであるPiB-PETはアミロイド沈着を画像的に描出するが、認知症正常の高齢者での陽性所見や認知機能との相関が低いことなど指摘されており、臨床試験における画像検査について今後さらなる検討が必要と考える。

2.アミロスフェロイドワクチン開発研究

①アミロスフェロイドワクチンの有効性及び安全性の検討、②脳内アミロスフェロイド検出PET probeの開発に着手した。①については、平成24年度に実施した少数高齢サルサンプルを生化学的、組織学的に解析し、一部のサルでワクチンによる抗体価の上昇を確認した。また、げっ歯類では有用なADモデルが存在しないことから、それに替わる病態モデル系としてヒト神経細胞の活用を考え、最も簡便な系としてヒトiPS細胞を選択し、有効性の検証に用いることが可能であるかについて、PMDAや臨床医などの各種専門家と議論を踏まえつつ実験を進めた。②については、動物個体を用いる前段階として、脳移行型に改変したアミロスフェロイド結合分子が、アミロスフェロイドを認識していることを示唆する結果が得られた。

3.DYRK1A阻害剤開発研究

開発候補化合物の安全性・有効性の評価を中心とした解析を進めている。具体的には、平成24年度に設置した高精度質量分析装置LC/MS/MSを用い、齧歯類における新規DYRK1A阻害剤の体内動態解析を行った。また、開発候補化合物の動物個体への連続投与の結果、肝臓においてホスホリペドーシスが起ることが明らかとなった。この毒性については外部委員を含めた協議の結果、休薬期間や投与量の検討により回避可能であるものと判断し、その議論をまとめている。さらに、薬理的に行動に対する作用を検証したところ、本化合物は目立った行動異常を惹起しないことに加え、鬱病等の神経疾患に対して効果を有することが判明した。この成果は、開発候補化合物がAD以外の疾患においても有効であることを示し、かつ今後の臨床開発に向けた適応疾患の拡大に成功したことを示している。

(平成26年度)

1.薬剤疫学研究

AD治療薬領域に関する薬剤疫学、安全性対策について、臨床試験の最近の動向に関する調査を進めている。1990年にFDAより「認知症治療薬の臨床的評価のためのガイドライン(案)」が出され、AD患者における治療薬の臨床的評価においては認知機能や臨床症状を有効性の主要評価項目として報告している。しかし認知症の症状を発症した患者の脳においてすでに非可逆的な神経変性をきたしている可能性が示唆されており、認知症発症前の軽度認知障害を対象とした臨床試験を検討する必要があると

考えられている。近年様々な画像診断機器やバイオマーカー等の研究が進展しており、臨床試験などで検討が始まっている。AD 治療薬の臨床試験においてこれら画像結果やバイオマーカーなどがどのような結果に至ったかなどを検討している。また、新薬を開発する上で、製造販売承認後の市販後の安全性を考慮することは重要であり、現在上市されている薬剤の市販後の安全性の実際や、薬剤の承認前からの医薬品に対する医薬品リスク管理計画についての現状を把握し、AD における問題点などを検討しているところである。

2.アミロスフェロイドワクチン開発研究

AD の原因は、アミロイドβ由来のオリゴマーと考えられる。これまで神経細胞死を直接阻止する療法の開発は成功していない。我々は、患者脳より神経細胞死の原因となるオリゴマー、アミロスフェロイド (ASPD) の単離に成功し、人工合成した ASPD によるワクチン療法並びにその評価系と診断系の開発を、倫理と安全性に配慮しながら進めることで、これまで開発されていなかった治療薬の開発に資することを目指している。現在までのところ、老齢サルを用いたアミロイドβ由来のワクチンの安全性・有効性の評価方法を定め、実際に ASPD ワクチンをサル個体で安全性に問題がないことを示した。また、有効性に関しては齧歯類の AD モデル動物が存在しないことから、新たに iPS 細胞を用いたヒト神経細胞による評価系を構築している。さらに、コンパニオン診断薬として、脳内 ASPD に対する PET プローブの開発を進めており、今後、さらに検討を進める予定である。計画に従った上記の進捗以外に、新たな大量産生可能な新たな ASPD ワクチン調製方法を開発中であり、順調にプロジェクトは進行している。

3.DYRK1A 阻害剤開発

AD 等の神経疾患の克服を目的として、神経変性に関与するタウのリン酸化酵素である DYRK1A に対する低分子阻害剤の開発を進めている。強力な阻害活性及び代謝安定性を有する新規 DYRK1A 阻害剤の合成に成功しており、本化合物およびバックアップとして類縁化合物の安全性・有効性の評価を行っている。これまでに病態モデル動物を用いて薬効評価した候補化合物および類縁バックアップ化合物について、膜透過性・代謝安定性について *in vitro* ADME 試験を行い、取得したデータに基づいて *in vivo* での試験系を構築し、解析を進めている。

(平成 27 年度)

1.薬剤疫学研究

認知症の症状を発症した患者の脳においてすでに非可逆的な神経変性をきたしている可能性が示唆されており、認知症発症前の軽度認知障害を対象とした臨床試験を検討する必要があると考えられている。これまで、AD 治療薬領域に関する薬剤疫学、安全性対策について、臨床試験の最近の動向に関する調査を進め、AD 治療薬の臨床試験において画像結果やバイオマーカーなどがどのような結果に至ったかなどを検討

してきた。近年、若年性認知症発症によって、勤労機会の損失に伴う患者自身の社会的立場の損失や、本人や家族への経済的損失が大きな課題となっている。若年性認知症の2大原因疾患であるADと血管性認知症のうち、血管性認知症においては糖尿病がリスク因子であることはすでにコンセンサスを得ているが、ADにおいては得られていない。そのため現在、若年性ADと糖尿病の関連性の検討について着手している。診療報酬請求データベースを用いて2005年から2014年までの過去10年間の期間内に、AD治療薬が処方された65歳未満の若年性AD患者と、年齢や性別などでマッチングさせたADを発症していない対照群を設定し、AD発症前の糖尿病の罹患割合についての解析を進めている。

2.アミロスフェロイドワクチン開発研究

少数老齢サルを用いたASPDワクチンの安全性・有効性、ワクチン投与濃度の検討、②ヒト由来神経細胞を用いたADモデルの開発、③脳内アミロスフェロイドをターゲットとしたPET probeの評価、を行ってきた。①に関しては、今後のサルを用いた安全性評価の基準となり得る、リストアップした免疫細胞に対する抗体の条件をすべて決定し、ASPDワクチンを投与したサルの病理学的解析を行った。その結果、過去にADに対するワクチンの治験で報告のあった髄膜炎などは観察されず、安全性については問題がないことが示された。②に関しては、ADでは疾患を代表する齧歯類モデルがないことが問題になっており、今回、ヒトiPS細胞由来の神経細胞を利用した系を立ち上げることにした。実際に、ASPDによる神経細胞死及びASPD阻止効果のある分子による抑制効果が確認できたことから、ヒト神経細胞は有効性の検証に利用出来ることがわかった。③に関しては、*in vitro*において、候補PETプローブ配列の最適化を行い、有効と思われる配列を得た。また、これらの成果に加えて、ASPDワクチンの作製法に関して、試験管で合成する方法に加えて、新たな製造方法の可能性を見出した。京都大学発ベンチャーであるTAOヘルスライフファーマ株式会社に於いて更に検討を進めたところ、ASPDの形成効率を上昇させる方法を見出した。新規方法での製造法の見直し及び検証を待ってから再試験を行う。以上の通り、予定した計画に加えて、基礎、応用の両面に関わる知見を見出している。

3.DYRK1A阻害剤開発研究

前年度までに得たバックアップ化合物の今後のさらなる開発をめざし、体内動態の検討を図った。特に腸管吸収性、脳移行性に重点を置いて解析を進め、有望な候補化合物を見出した。投与方法の確立およびそのための溶媒の検討をはかり、*in vivo*におけるバックアップ化合物の薬効確認に成功した。また化合物評価の効率化をはかるため、簡便かつハイスループットな評価系の構築を進め、*in vitro*病態モデルにおける化合物評価に成功した。

(平成28年度)

1.薬剤疫学研究

1) 予定の計画以上に進んだものとその具体的な内容

全国調剤データベースの拡充により、より大規模に、本研究期間中における認知症に対する薬剤の薬剤疫学研究を実施することができた。本成果は Neurology Therapy 誌（2016）に受理されている。

2) 予定の計画通りに進んだものとその具体的な内容

AD 認知症における薬剤の使用実態調査を中心とした薬剤疫学研究の実施により、今後上市される認知症薬剤の適正使用方法の推測を行うことができた。とくに、認知症治療中の周辺症状に対する不適切な抗精神病薬の使用実態についての研究は Science Postprint 誌（2014）に掲載された。また、認知症薬剤の臨床試験におけるイメージングの活用状況についてのとりまとめ（アンチ・エイジング医学—日本抗加齢医学会雑誌（2014）に掲載）、ダウン症に併発する AD 認知症に対する薬剤の臨床試験の可能性の検討も実施した。

3) 予定の計画通りに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

当該プロジェクトにおける薬剤の開発状況と伴走したため、上市後の市販後臨床研究などの薬剤疫学研究の実施は叶わなかった。

4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし

5) 各プロジェクトの今後の展開予定

今後、調剤薬局データのみならず、診療報酬請求情報（レセプト）データベースや電子カルテ由来の診療情報（EMR）データベースを活用した薬剤疫学研究を展開するとともに、萩原先生および星先生の開発する薬剤の上市後の薬剤疫学研究を見据える。なお、現在、若年性 AD と糖尿病の関連については解析を進めている。

薬剤疫学研究では、薬剤疫学的視点での AD に関する現状と問題点を明らかにした。まず、2011 年以前の認知症薬剤の使用実態調査研究と周辺症状に対する抗精神病薬剤の使用状況についての疫学研究をおこなった。次に、ダウン症に合併する AD 治療薬の臨床開発の可能性についての各種文献調査を行った。また、認知症治療薬の開発において、診断や治療効果の測定に重要である画像診断について検討し、アミロイドイメージングの一つである PiB-PET が AD の評価に有用な可能性の示唆を得た。しかし問題点もあり臨床試験における画像検査については今後さらなる検討が必要であろう。

さらに、2011 年以降は新薬が次々と登場し、薬物治療の状況が大きく様変わりしている可能性が考えられたことから、現状の薬物治療を受けている患者の背景や処方パターンを明らかにした。現状を把握できたことで、今後の臨床上での AD の治療選択や中断時に参照できる情報が蓄積されたと考えられる。AD に関しては、若年性 AD

と糖尿病の関連をはじめ、ADの発症に影響する因子など不明な点の多い疾患である。病態解明及び発症予防に寄与する知見を見出すためには、薬物療法を含めた薬剤疫学研究が今後も必要であると考えられる。

2.アミロスフェロイドワクチン開発研究

1) 予定の計画以上に進んだものとその具体的な内容

a)アミロスフェロイドの神経細胞死メカニズムの解明

安全性の高い創薬開発のためには、創薬が標的とするターゲットの分子メカニズムに関する理解が必要である。ここがまさにアカデミア発創薬の存在意義でもある。ASPDについては、我々は昨年、我々にとっても思いがけないことにターゲットが神経の機能と生存に必須である Na, K-ATPase α 3 という分子であることを明らかにし、過去に報告がない新しい分子メカニズムを AD に提唱した (Ohnishi et al. PNAS2015)。これが大いに反響を呼び、この2年間でケンブリッジ大学、ルーヴェン大学、ロンドン大学、カロリンスカ研究所での講演に招待され、さらに新たな共同研究がルーヴェン大学、カロリンスカ研究所、ワイスマン研究所と始めることとなった。さらに、我々も驚嘆したことに、パーキンソン病の原因となる α -synuclein、筋萎縮性側索硬化症の原因となる SOD1 の突然変異体が、やはり Na, K-ATPase α 3 と結合しその活性を阻害することで病態に繋がっているという論文が昨年今年と相次いで発表され (Shrivastava et al. EMBO J 2015, Ruegsegger et al. Acta Neuropathol 2016)、Na, K-ATPase α 3 の活性阻害による神経細胞死メカニズムは神経変性疾患に広く認められる共通の病態である可能性が強まり、文字通り世界中から注目を集めつつある。

b)実用化促進に向けての提携

製薬企業と導出を目指した提携を行うことが出来た。

c)診断系の開発

AD の場合は特に、どういう患者に対して治療をしていくのか、治療効果をどう判定するのか、という観点から診断薬の開発が極めて重要である。今回、ASPD をピコ濃度という極めて低い濃度で選択的に検出出来る測定系の開発に成功した。この測定系を実際に患者検体で検証するための IRB 承認を取得し臨床試験に着手した。

d)新規アミロスフェロイドワクチン開発

本プロジェクトで従来目指していた合成 ASPD を用いたワクチン開発については、後述のとおり予定通り進んだが、実際にワクチン薬とすることを考えた際には CMC の問題が大きなハードルとなるのがこのプロジェクトから解ってきた。これをクリアする新たな方法として細胞由来 ASPD の開発に成功したことは全く予想外の大きな前進である。これは適切な時期に論文に纏めるとともに、製薬企業と連携していく方向である。

e)モデル動物の開発

ADの創薬開発を妨げる大きな要因の1つが、齧歯類を使ったモデル動物とされるものが、どうやら全てADの初期段階にとどまっており、神経細胞死を起こさないということである。神経細胞死に関わるASPDは、初期段階モデルでは蓄積されないため、ASPDを検証する齧歯類モデルが存在しなかった。今回、実はアミロイドの前駆体だけではなくプレセイリンの変異体も組み合わせることで、4ヶ月齢からASPDが蓄積し、その蓄積部位で神経細胞死が起こるマウスを得ることが出来た。

1) 予定の計画通りに進んだものとその具体的な内容

a) 合成アミロソフェロイドワクチン開発

老齢サルの結果から、投与濃度、投与回数を目処が立ち、アジュバントが不要であることが解った。また、現時点で調べた限り免疫細胞の応答による炎症などの有害事象が認められないことも明らかになった。有効性についてはPETを用いた神経活動の記録と、学習行動の結果から、改善が期待出来る結果を得た。

b) ヒト細胞を用いた測定系開発

ASPDがターゲットとするNa, K-ATPase α 3は種を越えた保存性が高いが、1カ所の変異が大きな活性の変化に繋がる分子であり、やはりヒトでの活性を測定出来る系があることが好ましい。そこで、ヒトiPS細胞を用いた評価系の構築を目指してきた。これについては、iPS細胞の種類や分化誘導の方法、培養条件などの検討を重ね、安定的な系の構築に成功し、測定系として有効なことを示すに至った。これについては論文に纏める予定である。

2) 予定の計画通りに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

a) PETプローブの開発

PETプローブの開発については、開発候補物質の選択は予定通り完了した。しかしながら、上述のとおりASPDを蓄積する齧歯類モデル系が存在しないためにその先に進められなかった。このプロジェクトの進行中にモデル動物を得ることが出来たため、今後、進めていく予定である。これについても、PETプローブ開発経験のある会社と提携して進めることとなっている。

3.DYRK1A 阻害剤開発

1) 予定の計画以上に進んだものとその具体的な内容

a) バックアップ化合物の探索および取得

下記3)で記載した開発候補化合物による肝重量増大の結果を受けて、バックアップ化合物の探索を図った。新規化合物を設計する上で、既知阻害剤と標的リン酸化酵素複合体の構造解析データを利用し、必要となる基本母骨格を推定した。設計・合成したバックアップ化合物を細胞内におけるタウリン酸化を指標に評価したところ、複数のバックアップ化合物を取得した。さらに*in vitro*キナーゼアッセイにより、これらのバックアップ化合物が開発候補化合物と同等のIC₅₀を有していることを確認できたことから、バックアップ化合物の取得に成功した。

b)バックアップ化合物の *in vitro* ADMET 試験および *in vivo* 体内動態検討

さらにバックアップ化合物の *in vivo* における薬効薬理試験のため、体内動態検討を進める上で、*in vitro* ADMET 試験を実施した。具体的には Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験および肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験を行った。これらの試験で有望と思われた候補化合物は、実際に齧歯類において安定な血中安定性を示すことが確認された。一方で Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験によりあまり成績が優れていなかった化合物についても齧歯類で実際に検討した結果、腸管吸収性が確認され、経口投与が投与経路として確保することができた。

c)病態モデルにおけるバックアップ化合物の薬効評価

標的キナーゼ DYRK1A はヒト 21 番染色体にコードされ、ダウン症候群では高発現していることから、化合物評価系としてダウン症モデルマウスを疾患モデルとして選択した。ダウン症モデルマウスは発生過程において胎児において大脳皮質の薄層化を呈することから、これを薬効評価の指標として用いた。母親マウスへバックアップ化合物を投与し、胎児脳切片を解析した結果、薄層化した大脳皮質がバックアップ化合物により相補されることが見いだされた。以上のように、バックアップ化合物の設計・探索および薬効評価を実施した結果、有望なバックアップ化合物の取得およびその *in vivo* POC 確保に成功した。これらは当初計画しておらず、予定以上に事業を進展拡大した成果である。

d)候補化合物の新しい活性による適用拡大の可能性

当初タウのリン酸化を指標として候補化合物の開発を進めていたが、DYRK1A を阻害することで神経新生を促進することができることを見出した。神経新生は発生期の脳形成時だけでなく、成体になっても継続的に起き、学習・記憶、うつ様症状など脳機能において重要な役割を果たしていることが知られている。また、神経変性疾患や脊椎損傷など失われてしまった神経細胞の機能を代償する新しい神経細胞の補充経路としても期待される。そこで、本事業で取得した候補化合物を、社会挫折ストレスによるうつモデル、顔面神経麻痺モデル、脊椎損傷モデルにおいて薬効評価したところ、いずれの系においても有望な結果が得られた。この成果は、開発候補化合物が AD 以外の疾患においても有効であることを示し、かつ今後の臨床開発に向けた適応疾患の拡大に成功したことを示している。

e)レギュラトリーサイエンス研究を通じた経験からの治験の実現

本事業において培った経験を活かし、別事業（橋渡し研究加速ネットワークプログラム）における抗ウイルス低分子化合物 FIT039 の医師主導治験の実現に至った。具体的には 2014 年 1 月新医薬品としての PMDA 薬事戦略相談事前面談にて非臨床試験データパッケージの考え方に関する助言を得たが、これは 2013 年 4 月及び 8 月のレギュラトリーサイエンス研究委員会で議論となった AD の非臨床試験データパッケージの経験を生かしたものであった。以降非臨床試験データを収集し FIT039 治験薬概要

書を作成したが、これも「アルツハイマー病に対する創薬の非臨床評価及び薬剤疫学を踏まえた実臨床における留意点及び課題」ドラフトに準拠して必須のガイドラインに基づいたものであった。2015年7月PMDA薬事戦略相談対面助言にて非臨床試験データパッケージに関して問題のないことが確認された。本事業の非臨床評価の留意点やガイドラインを参考とした結果、アカデミアとして最短時間で医師主導治験の準備を進めることが可能となった。医師主導治験に向け2015年12月京都大学医の倫理委員会及び2016年2月IRBで承認、同月治験届提出、3月より治験開始となった。この成果は、レギュラトリーサイエンス研究が一般の創薬開発において有用であることを示している。

2) 予定の計画通りに進んだものとその具体的な内容

a) 安定な開発候補化合物の取得

代謝不安定であった前駆化合物が肝臓において硫酸抱合を受ける箇所を同定し、環構造付加により本事業における開発候補化合物を設計した。この新しく設計・合成した化合物の齧歯類における体内動態を検討したところ、前駆化合物に比べて飛躍的な代謝安定性を示すことが明らかとなった。そこでこの化合物を本事業における開発化合物とすることにした。さらに重要な点として、この候補化合物は脳組織移行性を有しており、脳内タウのリン酸化酵素阻害剤として有効であることが認められた。

b) 開発候補化合物の薬効評価

開発候補化合物がDYRK1Aを阻害するかどうか、細胞内*in vitro*薬効評価および齧歯類を用いた*in vivo*薬効試験をタウタンパク質のリン酸化を指標に実施した。具体的には*in vivo*薬効試験は強制水泳ストレスモデルを用いて齧歯類で脳内におけるタウのリン酸化を候補化合物が有意に抑制することを確認した。

c) 開発候補化合物の毒性評価

さらに開発候補化合物の細菌を用いた復帰突然変異試験、14日間反復投与毒性試験を実施し、陰性であることを確認した。ADへの適用を目指したものであることから、神経幹細胞を用いた毒性評価を行い、神経塊形成に対する悪影響は見いだされなかったことから、開発候補化合物は神経細胞に対する安全性が高いと考えられた。さらに齧歯類を用いた15種の行動解析バッテリー試験を行い、候補化合物による行動変容がみられないことを確認した。

d) 病態モデルにおける開発候補化合物の薬効試験

さらに病態モデルマウスにおける薬効確認試験を実施した。まずリン酸化タウタンパク質蓄積モデルとして老齢マウスを用い、候補化合物投与により脳内タウタンパク質のリン酸化が抑制されることを確認した。さらにA β 脳室内注入モデルを用いてモリス水迷路による認知試験を実施した。その結果、A β 脳室内注入により、空間認知学習能が低下するが、候補化合物投与群において、低下した学習能力が対照群と同等まで回復することを確認した。以上のことから、開発候補化合物は病態モデルにおい

て有効な薬効を示すことが明らかとなった。

以上のように計画した候補化合物の薬効薬理試験、毒性・安全性試験、病態モデルにおける薬効薬理試験を予定通りに実施した。

3) 予定の計画通りに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

a) 開発候補化合物の肝臓組織に対する影響の検討

開発化合物の最大用量の十倍量投与による安全性試験を実施した結果、二週間の投薬により肝臓組織の重量増加が認められた。病理解剖による検討を行ったところ、腫瘤様箇所が認められたが、専門家に診断を求めた結果腫瘤様箇所は薬剤障害性肝炎（脂肪変性）とその周囲に再生性の肝細胞の造形成があるとの意見を得た。薬剤誘導性フォスホリピドーシスの可能性が考えられたため、*in vivo*における薬効の有効下限濃度および休薬の効果を検討した。候補化合物を7日間投与後2週間休薬した結果、化合物7日間連続投与により増加した肝重量が2週間の休薬により溶媒投与コントロール群と同じ重量に回復を確認することができた。

b) 開発候補化合物の種差による代謝安定性の検討

一方、1)記載のバックアップ化合物開発過程で行った *in vitro* ADMET 試験より、開発化合物の種間相違性が明らかとなった。具体的にはヒト肝ミクロソームとマウス肝ミクロソームを用いた試験により候補化合物は齧歯類でより代謝されやすいことが示された。そこで実際に *in vivo* で種間相違が観察されるかどうかを、ヒト肝キメラマウスを用いて検討した。その結果、ヒト肝キメラマウスでは単回投与および反復投与ともにコントロールマウスよりも5~10倍近い高い血中濃度を示した。また齧歯類では反復投与を行う過程で代謝酵素誘導によるものと思われる血中濃度の低下が観察されたが、ヒト肝キメラマウスでは反復投与でも良好な血中濃度を維持することを確認した。以上よりヒト肝では代謝酵素の誘導が起こりにくい可能性、ヒトでの代謝速度は遅い可能性が考えられた。さらに肝重量の増大がみられた高用量反復投与によってもヒト肝キメラマウスでは肝重量の増大が観察されなかったことから、齧歯類で観察された肝臓の線維化は種（齧歯類）特異的である可能性が見いだされた。

c) 小括

上述のように想定していなかった解析結果を受けて1. 新規バックアップ化合物の取得（上記項目1）2. 種差検討によるヒトでの代謝安定性確認に至った。これらは今後候補化合物の実用化を目指す上で重要な成果である。また特筆すべきは、本成果は *in vitro* ADMET 試験を基に見いだされており、アカデミアによる医薬品実用化のモデルケースとなりうる。

4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし

5) 各プロジェクトの今後の展開予定

米ベンチャー企業とライセンスアウトの可能性について接触を図って交渉を進めて

いる最中である。

(2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

・ガイドライン作成委員会の設置

AD 治療薬候補物質の開発状況について、京都大学内での情報交換が中心であったが、平成 25 年度から、萩原正敏を委員長としたガイドライン作成委員会を設置し、学内外の様々な意見を取り入れる。今後、ガイドライン作成委員会には、京都大学に加え、京都大学附属病院探索医療センター（伊藤達也助教、浅田隆太特定助教（産学連携））、PMDA（小野寺博志：上級スペシャリスト）、および外部委員 2 名の参加を予定している。外部委員としては、下記のメンバーを候補として検討した。

1) 松山晃文 氏

先端医療振興財団・先端医療センター研究開発部門

2) 早川堯夫 氏

近畿大学薬学総合研究所長

3) 堀井郁夫 氏

ファイザー製薬顧問

4) 菅野 純 氏

国立医薬品食品衛生研究所・毒性部部长

5) 山口照英 氏

元国立医薬品食品衛生研究所・生物薬品部長

平成 25 年度前半に、上記ガイドライン作成委員会・外部委員候補者のうち数名を講師として招き、講演を行なっていただくための日程調整を進めた。

・ワーキング・グループの設置・活動

ガイドライン作成委員会に加え、ワーキング・グループ会議の定期的な開催を通じて、京都大学内において、本プロジェクト推進にあたっての基礎的な知識・情報を共有する。ガイドライン作成および GLP 試験に向け、FDA および EMA が作成した AD の非臨床試験ガイドラインについての調査に着手し、引き続きワクチン関連のガイドラインについての調査に着手する予定である。また、新規ガイドライン作成について積極的にディスカッションを行うため、ワーキング・グループには京都大学医学部附属病院探索医療センターのスタッフにも加わっていただくよう関係各所との調整を進めた。

(平成 25 年度)

AD 治療薬候補物質の開発状況について京都大学内での情報交換及び、学内外の様々な意見を取り入れる体制整備のため、平成 24 年度に設置したガイドライン作成委員会に新たに京都大学附属病院探索医療センター（現：臨床研究総合センター）か

ら2名（伊藤達也助教、浅田隆太特定助教）、および外部委員2名（堀井郁夫氏（ファイザー製薬顧問）、菅野純氏（国立医薬品食品衛生研究所・毒性部部長））の参加を招聘した。また、ワーキング・グループ会議の定期的な開催を通じて、知識・情報を共有するよう努めた。萩原正敏が学会長となり International Chemical Biology Society 2013 を開催し（2013年10月7-9日京都）、世界から最新の研究発表を集めた。その中で特に Industry-Academic-Government Interaction in Drug Discovery と題したパネルディスカッションセッションを設け、創薬における産学官連携の在り方およびその重要性についてノバルティスをはじめとした製薬企業側との意見交換を行った。さらに、萩原正敏・喜井勲が、実験医学増刊「研究成果を薬につなげるアカデミア創薬の戦略と実例」（vol.32-no.2 147-366, 2014年2月）において創薬シーズ開発について執筆し、アカデミア創薬の重要性を広く社会へと発信した。

（平成26年度）

アカデミア・民間企業から招聘した外部委員を含め、学内外のさまざまな意見を取り入れる体制整備を行っている。学内に設置したレギュラトリーサイエンス研究委員会において、定期的にAD治療薬候補物質の開発状況について京都大学内での情報交換を行い、「アルツハイマー病に対する創薬の非臨床評価及び薬剤疫学を踏まえた実臨床における留意点及び課題」のとりまとめに取り組んだ。

（平成27年度）

レギュラトリーサイエンス研究委員会を定期的に開催し、アカデミア・民間製薬企業から招聘した外部委員からの評価および意見を反映させ、とりまとめた「アルツハイマー病に対する創薬の非臨床評価及び薬剤疫学を踏まえた実臨床における留意点及び課題」改訂版についての意見交換と今後の方針を議論した。京都大学医学研究科ウェブページ、日本老年医学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本毒性学会、日本薬剤疫学会、安全性評価研究会にて公表して、パブリックコメントを入手し、専門家の意見を踏まえて反映させた非臨床ガイドライン作成のための指針を完成させた。また、新たに東京大学との意見交換会を実施し、ガイドライン作成の準備を開始した。

（平成28年度）

アカデミア・民間企業から招聘した外部委員を含め、学内外のさまざまな意見を取り入れる体制整備を整え、学内に設置したレギュラトリーサイエンス研究委員会において、定期的（2013年4月、8月、2014年4月、5月、7月、2015年6月）にアカデミア創薬を目指したAD治療薬候補物質の非臨床評価について情報交換を行っている。その成果として2015年度は「アルツハイマー病に対する創薬の非臨床評価及び薬剤疫学を踏まえた実臨床における留意点及び課題」をとりまとめた。2016年度は上記成果をさらに発展させるとともに、PMDAとの綿密な打ち合わせ（2016年1月、2月）を基にASPDワクチン開発研究及びDYRK1A阻害剤開発の5年間の成果を含めた「アルツハイマー病創薬開発者に向けた非臨床評価のための手引書」を委員会にて

作成し、日本製薬工業協会からパブリックコメントを入手した。パブリックコメントを反映させ、また東京大学グループとの意見交換を経て公表した。

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成24年度)

・京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学

萩原 正敏 (教授)

星 美奈子 (特定准教授)

喜井 勲 (特定助教)

木村 亮 (特定助教)

小林 亜希子 (特定助教) (平成24年10月1日着任)

小野木 博 (民間等共同研究員)

・京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学

川上 浩司 (教授)

田中 司朗 (特定講師) (平成24年12月1日着任)

・独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

小野寺 博志 (上級スペシャリスト)

(平成25年度)

・京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学

萩原 正敏 (教授)

星 美奈子 (特定准教授)

喜井 勲 (特定助教)

木村 亮 (助教)

小林 亜希子 (特定助教)

西山 尚志 (特定助教)

澤田 照夫 (研究員)

小野木 博 (民間等共同研究員)

・京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学

川上 浩司 (教授)

田中 司朗 (講師)

新沢 真紀 (特定助教) (平成25年7月1日着任)

・独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

小野寺 博志 (上級スペシャリスト)

・京都大学医学部附属病院探索医療センター (現：臨床研究総合センター)

伊藤 達也 (助教)

浅田 隆太 (特定助教 (産学連携))

・外部委員

堀井 郁夫 (ファイザー製薬顧問)

菅野 純 (国立医薬品食品衛生研究所・毒性部部長)

(平成 26 年度)

・レギュラトリーサイエンス研究委員会発足

京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学

萩原 正敏 (教授)

星 美奈子 (特定准教授)

小林 亜希子 (特定助教)

西山 尚志 (特定助教)

澤田 照夫 (研究員)

京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学

川上 浩司 (教授)

田中 司朗 (講師)

新沢 真紀 (特定助教) (平成 25 年 7 月 1 日着任)

京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門

井上 治久 教授

外部委員

香川大学医学部・精神神経医学講座

中村 祐 (教授)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

小野寺 博志 (上級スペシャリスト)

堀井 郁夫 (ファイザー製薬顧問)

国立医薬品食品衛生研究所

菅野 純 (毒性部部長)

先端医療振興財団 クラスタ推進センター

近澤 和彦 (統括監)

(平成 27 年度)

・レギュラトリーサイエンス研究委員会

委員名 所属

萩原 正敏 京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 教授

川上 浩司 京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学 教授

星 美奈子 京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 准教授

井上 治久 京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門 教授

新沢 真紀 (3 月まで) 京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学 助教

保野 慎治 (9 月から) 京都大学医学部附属病院・臨床研究総合センター・EBM 推

進部・助教

西山 尚志（4月まで）京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 特定助教
大西 隆之（5月から）京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 特定助教
小林 亜希子 京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 助教
澤田 照夫 京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 研究員

外部委員

中村 祐 香川大学医学部・精神神経医学講座 教授
小野寺 博志 医薬品医療機器総合機構・毒性領域 テクニカル エキスパート
堀井 郁夫 昭和大学薬学部 客員教授
近澤 和彦 先端医療振興財団 クラスタ推進センター 統括監
菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部
部長

（平成28年度）

・レギュラトリーサイエンス研究委員会

委員名	所属
萩原 正敏	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 教授
川上 浩司	京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学 教授
星 美奈子	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 准教授
井上 治久	京都大学 iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門 教授
保野 慎治	京都大学医学部附属病院・臨床研究総合センター・EBM 推進部・助教
小林 亜希子	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 助教
澤田 照夫	京都大学大学院医学研究科・形態形成機構学 研究員

外部委員

中村 祐 香川大学医学部・精神神経医学講座 教授
小野寺 博志 医薬品医療機器総合機構・毒性領域 テクニカル エキスパート
堀井 郁夫 昭和大学薬学部 客員教授
菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部
部長

（2）人材交流の状況・効果

（平成24年度）

1）京都大学大学院医学研究科から PMDA への訪問

第一回人材交流を平成25年1月24日に PMDA にて行った。木村 特定助教（京都大学・形態形成機構学）が、認知症の臨床および当研究室で開発中の AD 治療・候補物質について講演を行った。

第二回人材交流は、平成 25 年 3 月中に川上 教授（京都大学・薬剤疫学）および田中 特定講師（京都大学・薬剤疫学）が PMDA にて講演を行う予定で日程調整を進めている。

また本事業にて研究開発を進める能動ワクチン・低分子医薬品候補物質の非臨床評価ガイドラインの作成にあたって、PMDA とのより密な情報交換が必要なため、平成 25 年度からは、京都大学から PMDA に週一回、特定職員を派遣することを提案している。具体的な人選や日程については、PMDA との協議の上決定する。

（平成 25 年度）

ガイドライン作成委員会にアカデミア・民間製薬企業からの専門家 2 名を外部委員として選定し、学内外の様々な意見を取り入れる体制を整えた。京都大学大学院医学研究科から PMDA への訪問については PMDA 側および大学側それぞれに人事規定の違いがあり、その調整は困難を極め半年以上のお互いの事務間のやりとりに時間を費やしたが、平成 26 年 3 月より新沢真紀助教（特定）の PMDA への人材交流が可能となった。また、医薬品安全評価についての知識を得る機会として専門家による非臨床試験および毒性学についてのセミナーを開催した。具体的には、外部委員の堀井郁夫先生に基礎医学研究者向けの非臨床・毒性学セミナーとして「医薬品安全性評価における毒性学的考究」と題する講演を行っていただいた(平成 25 年 4 月 25 日)。さらに、外部委員の菅野純先生に 毒性情報としての遺伝子発現量の評価およびその事例を通じた医薬品への貢献の可能性についての講演を行っていただいた(平成 25 年 8 月 8 日)。平成 26 年 1 月 22 日には PMDA 審議役 山田雅信先生による革新的医薬品等の実用化に向けて PMDA における新薬承認審査の実際と今後の展望について講演が開催され、50 名以上のセミナー参加者があり、活発な質疑応答がもたれた（京都大学解剖記念講堂）。これらのセミナー・講演の開催により、京都大学内職員および学生に対しての人材育成を進めた。さらに、PMDA から京都大学大学院医学研究科への訪問（平成 25 年 4 月、8 月、11 月、平成 26 年 1 月）を通じて、候補化合物の毒性試験の効率的な実施に向けた協議を行った。

（平成 26 年度）

社会健康医学系専攻薬剤疫学分野特定助教の新沢真紀が 2014 年 3 月より月 4 日 7.75 時間/日、PMDA に人材交流として訪問している(2015 年 1 月現在 延べ 40 日 310 時間)。新薬審査第 1 部にて医薬品の開発における様々な相談(対面助言、及びその事前検討)にかかわることで、実務の一端(新薬審査第 1 部の臨床担当として医薬品第 1 部会・対面助言・事前検討会・直前検討会などに参加、機構意見・審査報告書などの作成時における医学的アドバイスなどを行う)に触れることにより、レギュラトリーサイエンスの問題点について、理解を深めた。

（平成 27 年度）

京都大学医学部附属病院・臨床研究総合センター・EBM 推進部の保野特定助教が

PMDA 新薬審査第2部循環器、アルツハイマー領域において人材交流を開始した。特にAD非臨床評価ガイドラインについて、強力なPMDAとの人材交流を通してとりまとめを図ることが期待される。

(平成28年度)

2014年3月～2015年3月まで京都大学医学研究科・薬剤疫学分野の新沢特定助教がPMDA新薬審査第一部にて人材交流を行ったが、転勤のため、2015年9月から京都大学医学部附属病院・臨床研究総合センター・EBM推進部の保野特定助教がPMDA新薬審査第2部循環器、アルツハイマー領域において人材交流を開始し続けている。特に「アルツハイマー病創薬開発者に向けた非臨床評価のための手引書」作成に当たり、人材交流として新薬審査第2部所属の保野特定助教はPMDAとの折衝や本資料の作成に尽力したことを踏まえ、本事業に直結した新薬審査第2部での人材交流は最適な交流と考えられる。

その他の人材交流として専門家によるセミナー(2013年4月ファイザー製薬 堀井郁夫先生、8月国立医薬品食品衛生研究所 菅野純先生、2014年1月PMDA 山田雅信先生)、2015年11月東京大学-京都大学意見交換会及びレギュラトリーサイエンス研究委員会外部委員として4名が参画した。

4. その他(論文等を含む)

・平成24年度

星美奈子特定准教授(京都大学・形成形成機構学)の研究成果が、JSTサイエンスチャンネルにて「難病に挑む大学発ベンチャー(2013年1月16日配信)」として公開された。

また、京都大学臨床研究中核病院構想シンポジウム(2013年2月9日開催 会場 国立京都国際会館)において、萩原正敏教授(京都大学・形態形成機構学)が「基礎医学から創薬の取り組み」と題した講演を行い、本事業を含む創薬関連プロジェクトについて基礎研究から応用までの幅広い取り組みについて紹介した。

さらに国際ケミカルバイオロジー学会(2012年1月4-5日 会場 Novartis Institutes for Biomedical Research ケンブリッジ)にて「Chemical targeting of RNA processing for new therapeutics of congenital diseases」(萩原正敏)と題した講演を行った。

・平成25年度

萩原正敏教授が平成25年5月17日、大阪において公開シンポジウム「オールジャパンでの創薬支援体制の構築に向けて」において「京都大学におけるセレンディピティ創薬の試み」と題する講演を行った。

萩原正敏教授が第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会シンポジウムにて講演(平成25年10月、沖縄)を行った。

萩原正敏教授・星美奈子准教授が第6回アジアエイジングカンファレンス(AACL)にて講演(平成25年11月、京都)を行った。

星美奈子准教授が第28回老年精神医学会(平成25年6月、大阪)にて基調講演、第13回日本蛋白質科学会年会(平成25年6月、鳥取)にて招待講演を行った。

川上浩司教授らがアンチ・エイジング医学—日本抗加齢医学会雑誌に発表(平成26年2月)した。

田中講師は「アカデミアにおける早期探索臨床試験の実際」、倉敷中央病院第二回臨床研究アドバンスセミナー(平成26年3月11日予定、岡山)、新沢特定助教は「アルツハイマー病治療薬の第III相臨床試験の事例からみた患者組み入れの適格基準の設定についての検討」、第5回日本臨床試験研究会学術集会総会(平成26年3月14日予定、東京)を予定している。

・平成26年度

萩原正敏教授がNIHS特別講演として平成26年10月29日に東京にて「Drug Discovery and Development in Academia-How to Maximize the Serendivity」と題する講演を行った。さらに萩原正敏教授がAsia Aging Core for Longevity(AACL)にて「Prospective novel therapeutics for tauopathies」と題する講演を行った(平成26年9月24日韓国)。川上浩司教授が、Journal of Alzheimer Disease誌に「Protein disulfide isomerase P5-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer disease」を発表した(平成26年)。星美奈子准教授が平成26年6月12日に第56回日本老年医学会学術集会 Aging Science Forum-Aging Science Update(福岡)において「ヒトアルツハイマー病患者由来アミロイドβ凝集体による新たな神経細胞死機構の解明と病態解明に基づくアルツハイマー病新規治療法の研究開発」と題する講演を行った。

・平成27年度

- 1.萩原正敏、「トランスクリプトーム創薬による難病の革新的治療薬開発」、第29回日本医学会総会2015関西講演、2015年4月11日、京都
- 2.萩原正敏、「トランスクリプトーム創薬による難病治療の試み」、文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(研究領域提案型)」第8回公開シンポジウム講演、2015年6月8日、宮城
- 3.萩原正敏、「セレンディピティーを最大化するアカデミア創薬の試み」、京都大学臨床研究総合センター研究セミナー講演、2015年6月17日、京都
- 4.萩原正敏、「幸運の女神に後髪なし～難病に対する治療薬開発について～」、学校法人暁中学・高等学校「第3回キャリア教育講演会」、2015年6月17日、三重
- 5.萩原正敏、「不治の難病に挑むトランスクリプトーム創薬」、第42回日本毒性学会学術年会講演、2015年7月1日、石川
- 6.萩原正敏、「今日は治せぬ病を、明日に治す医師を育てる」、京都大学医学部校友会

第8回総会・講演会、2015年9月26日、京都

7. Masatoshi Hagiwara, New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome. Top Global University Japan, 1st Joint Symposium of International Partners. Oct, 2-3 2015, Kyoto JAPAN.

8. 萩原正敏、「先天性難治疾患のスプライシング治療」、第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会、2015年12月1日、神戸

9. 川上浩司、「医療技術評価（世界医学サミット（WHS）京都会合2015のトピックス）。医療レジエンス：医学アカデミアの社会的責任（編集代表・福原俊一）。医学書院, pp82-89, 2015.

10. Shiro Tanaka, Kahori Seto, and Koji Kawakami. Pharmacoepidemiology in Japan: medical databases and research achievements. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 1:16. DOI 10.1186/s40780-015-0016-5, 2015.

11. 川上浩司、「今後の臨床研究の方向性-介入研究からデータ研究へ-（川上浩司企画特集「岐路に立つ臨床研究-新たな品質管理基準の動向-）」。化学療法の領域. 31(8), 2015

12. Yasuyuki Honjo, Takashi Ayaki, Takami Tomiyama, Tomohisa Horibe, Hidefumi Ito, Hiroshi Mori, Ryosuke Takahashi, and Koji Kawakami. Increased GADD34 in oligodendrocytes in Alzheimer's disease. NeuroReport, 26(3), 113, 2015.

13. 川上浩司、「医療系リアルワールドデータを用いた新世代の臨床疫学、薬剤疫学研究：薬物の安全性評価、予測にどう切り込むか。」第42回日本毒性学会学術年会特別講演, 2015年6月30日, 金沢.

14. 川上浩司、「医療や薬剤のリアルワールドデータを用いた臨床研究は医学や社会をどのように変えていくか。」安全性評価研究会2015年春のセミナー講演, 2015年4月18日, 大阪.

15. Takayuki Ohnishi, Masako Yanazawa, Tomoya Sasahara, Yasuki Kitamura, Hidekazu Hiroaki, Yugo Fukazawa, Isao Kii, Takashi Nishiyama, Akiyoshi Kakita, Hiroyuki Takeda, Akihide Takeuchi, Yoshie Arai, Akane Ito, Hitomi Komura, Hajime Hirao, Kaori Satomura, Masafumi Inoue, Shin-ichi Muramatsu, Ko Matsui, Mari Tada, Michio Sato, Eri Saijo, Yoshiki Shigemitsu, Satoko Sakai, Yoshitaka Umetsu, Natsuko Goda, Naomi Takino, Hitoshi Takahashi, Masatoshi Hagiwara, Tatsuya Sawasaki, Genji Iwasaki, Yu Nakamura, Yo-ichi Nabeshima, David B. Teplow, and Minako Hoshi

"Na⁺ K-ATPase α 3 is a death target of Alzheimer patient amyloid- β assembly"
Proc Natl Acad Sci U S A. 112:E4465-74 (2015) doi: 10.1073/pnas.1421182112.

16. 星美奈子「アルツハイマー病で起こる神経細胞死の新たなターゲット分子の発見」
記者会見 2015年7月31日 神戸新聞、日本経済新聞、読売新聞、毎日新聞、京都新

聞、日刊工業新聞、共同通信に掲載

17. Yoshiki Shigemitsu, Naoko Iwaya, Natsuko Goda, Mizuki Matsuzaki, Takeshi Tenno, Akihiro Narita, Minako Hoshi and Hidekazu Hiroaki. Nuclear magnetic resonance evidence for the dimer formation of beta amyloid peptide 1-42 in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol. *Anal Biochem.* 498, 59-67, 2016.

・平成 28 年度

1. 萩原正敏 ケミカルバイオロジーから創薬へ 「現代化学」 No.541 P.28-30 (2016 年 4 月 1 日発行)
2. 萩原正敏、「Diseasome 情報を活用した Phenomics 創薬へ」、第 105 回病理学会総会、2016 年 5 月 13 日、宮城
3. 萩原正敏、「京都大学発アカデミア創薬-卓越した基礎研究から医師主導治験まで-」、第 8 回関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー、2016 年 6 月 10 日、大阪
4. 萩原正敏、「Drug Discovery in Academia –from the drug screening to the clinical trial-」、日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会（日豪合同ケミカルバイオロジーシンポジウム）、2016 年 6 月 16 日、京都
5. 萩原正敏、「トランスクリプトーム創薬の実現に向けて」、第 43 回日本毒性学会学術年会、2016 年 7 月 1 日、愛知
6. 萩原正敏「京大グループ新薬開発」京都新聞 2016 年 7 月 20 日朝刊で紹介
7. 萩原正敏、「エクソスキップ誘導薬とエクソン含有誘導薬による遺伝性難病の治療」、第 89 回日本生化学会大会、2016 年 9 月 25 日、宮城
8. Masatoshi Hagiwara, “New Chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.” *International Congress of Toxicology*, 2016. 10. 4. Merida, Mexico
9. Kadohara K, Sato I, Masaru Arai, Yosuke Fujii, Toshiyuki Matsunaga, and Koji Kawakami. Trends and Prescription Patterns of Anti-Alzheimer Drugs Used in Japan from 2010 to 2015: A Descriptive Study Based on Pharmacy Claims Databases. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016. (In 32st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management.)
10. Kadohara K, Sato I, Doi Y, Arai M, Fujii Y, Matsunaga T, Kawakami K. Prescription patterns of anti-Alzheimer's disease drugs in Japan from 2010 to 2015: A descriptive pharmacy claims database study. *Neurology and Therapy* 2016. Doi: 10.1007/s40120-016-0057-1.
11. 星美奈子 (2016) アルツハイマー病神経細胞死の新たなターゲット分子 Na^+K^+ -ATPase ポンプの α ポサブユニット 医学のあゆみ 第 258 巻 3 号 7/16,247-248
12. アルツハイマー病で起こる神経細胞死の新たな分子メカニズムの発見と革新的治療

法の開発、星美奈子（2016年1月9日）第4回AAA（Academy of Aging and Cardiovascular-Diabetes Research）（東京）（招待講演）

13.アルツハイマー病患者脳由来のアミロイドβ凝集体アミロスフェロイドの発見から成熟神経細胞死の分子機構の解明までの道のり、星美奈子（2016年2月1日）新潟大学脳神経研究会（新潟）（招待講演）

14.新たなアルツハイマー病の発生機構、星美奈子（2016年6月10日）バイオファイナンスギルド第14期 第14回セミナー（東京）（日経BP社 Biotechnology Japan）（招待講演）

【注】

1. 報告書は、日本工業規格A4の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中2. 及び3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。

最終的に、厚生労働省HP等で公表を予定しています。