

第一三共 2023年度Wish list

2023年4月

第一三共

研究開発本部 研究統括部

研究イノベーション推進部 オープンイノベーショングループ

A1 オンコロジー (1/4)

がん免疫

A1-01: 抗腫瘍免疫療法に対する不応答もしくは耐性の克服を目指した新規標的および評価系に関する研究

以下で示す研究を募集します。特にヒト細胞で機能が確認されているテーマを優先します。

- ✓ 抑制性免疫細胞の新規標的あるいは標的スクリーニングに関する研究：特にMDSCsや innate lymphoid cells (ILCs)に関する研究
- ✓ がん細胞の新規標的あるいは標的スクリーニングに関する研究：特にがん選択的に新規がん抗原を付与する/高めることの出来る新規メカニズムや標的分子に関する研究
- ✓ 腫瘍におけるT細胞機能抑制に着目した新規標的あるいは標的スクリーニングに関する研究：特にT cell exhaustionに関する研究

エピジェネティクス

A1-02: エピジェネティクス関連分子の阻害による、画期的な抗がん剤開発に関する研究・技術

以下の研究を募集します。

- ✓ 特定のエピジェネティクス関連分子に作用する化合物の機序解析により、その化合物が関与する癌種・患者群を特定する方法論
- ✓ 生体におけるエピジェネティック状態を反映した、in vitroスクリーニング技術

A1 オンコロジー (2/4)

Undruggable proteinに対する低分子創薬

A1-03: Undruggable proteinに対する低分子創薬に関する研究・技術

- ✓ Undruggableで一般に難標的とされる標的群に対して、ヒットまたはリード化合物を取得するための新規技術を募集します。特にエピジェネティクスに関連するタンパク質を対象とした研究に興味があります。

動物膵臓がんモデル

A1-04: ヒトの膵臓がんの特徴を有し、薬効や薬剤分布の測定が容易に可能な膵臓がんモデル

- ✓ ヒトの膵臓がんは間質が多く、血管が少ないなどの特徴から特に高分子の分布が難しく、薬効も出しづらいと考えられています。これらのヒト膵臓がんの特徴を模したモデルを用いて治療候補薬の薬効を詳細に解析することが出来れば、臨床での治療効果を予測するための有益なデータとなると期待されます。既存の膵臓がんモデルに比較し、さらにヒト膵臓がんの特徴を反映しているモデルや、膵臓の自然発症モデルでありつつも薬効の解析がしやすいといった特徴を持ったモデルを募集します。

A1 オンコロジー (3/4)

Target protein degradation

A1-05: 標的タンパク質分解誘導薬に関する研究

標的タンパク質分解誘導薬に関する以下の研究を募集します。

- ✓ 臓器特異的またはがん特異的に標的タンパク質分解を引き起こす新規メカニズムに関する研究。
(注意) 既報告のE3リガーゼに関する研究は対象外とします。
- ✓ ユビキチンプロテアソームシステム以外の新たな分解メカニズムを利用した研究。
- ✓ Monovalent protein degrader / Molecular glueを取得するための新規スクリーニング手法/技術。

抗体

A1-06: がん治療への適用を目的とした、ユニークな特性を有する抗体または抗体様結合分子の探索研究

- ✓ 腫瘍細胞・組織、免疫細胞、間質細胞などを標的とする抗体または抗体様結合分子（フラグメント抗体を含む）の探索研究を募集します。得られたバインダーを新規抗体薬または細胞治療薬研究に利用します。ユニークな標的（分子）の探索段階の研究も本募集に含みます。

A1 オンコロジー (4/4)

細胞治療

A1-07: adoptive T cell therapyの薬効増強・腫瘍特異的な活性化技術

以下のいずれかの要件を満たす研究を募集します。

- ✓ T細胞の機能を高める新規分子の検証研究
研究例：疲弊耐性、免疫抑制環境の克服、細胞傷害活性増強など
- ✓ 固形癌における薬効増強に繋がる技術
- ✓ T細胞活性化を制御する技術（腫瘍特異的な活性化技術）

A2 精神・神経疾患（1/2）

精神疾患

精神疾患の新規治療法に繋がる新規性の高い生物学的研究

以下の研究を募集します。

対象とする精神疾患： 大うつ病、不安症、統合失調症、自閉症

A2-01: 神経炎症に関する研究

- ✓ 中枢炎症を伴う精神疾患における治療標的、およびその妥当性を判断しうる、原発性中枢炎症モデルとその評価手法を募集します。当該モデルの臨床外挿性を担保できる病態指標としてのバイオマーカーがあると望ましいです。

A2-02: 新規創薬標的を見出す研究

- ✓ ヒト疾患との関係性が強く示唆される独自性の高い標的探索研究を募集します。

A2-03: 原因物質、受容体、パスウェイに関する研究

- ✓ 特定の責任脳領域の異常を呈する精神疾患（上記対象疾患）の原因物質、受容体、パスウェイに関する研究を募集します。ヒトにおいて責任脳領域が特定できており、その病態をげっ歯類の非臨床モデルで再現可能である研究を募集します。臨床における知見や情報を基にした研究を優先します。

A2 精神・神経疾患 (2/2)

神経変性疾患

神経変性疾患の新規治療法に繋がる新規性の高い生物学的研究

以下の研究を募集します。

対象とする神経変性疾患：アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、前頭側頭葉変性症、パーキンソン病、多系統萎縮症、レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症

A2-04: 神経炎症に関する研究

- ✓ 疾患の進行に関連したグリア特異的機能調節に関する研究を募集します。特に神経炎症、細胞内代謝、細胞老化にフォーカスした研究に注目しており、関連する独創性の高いアイデア（これまで一般的に注目されていなかった経路、標的の活性調節など）を期待します。

A2-05: 新規創薬標的を見出す研究

- ✓ 疾患の予後に影響するような臨床知見、臨床試験データの解析に基づく研究を募集します。

研究例：やせ型の人には病態の進行が早く、また、発症初期ではカロリーを摂取することが標準治療とされているALSの臨床知見等をもとに、新たなALS治療標的を見出す研究。

A2-06: 神経細胞に関する研究

- ✓ 神経細胞の生体における機能喪失を積極的に抑制する機構に関する薬理学的研究を募集します。神経細胞への直接的な保護作用に加え、上記のグリア系細胞の活性調節を介した新たな神経保護作用機序の解明に繋がる研究も対象です。

A2-07: 動物病態モデルに関する研究

- ✓ トランスレーショナル研究に有用な動物病態モデルの研究を募集します。

A3 眼疾患

加齢黄斑変性症

A3-01: 萎縮型加齢黄斑変性症に対する創薬研究に有用な動物モデル確立に関する研究

- ✓ ヒトの萎縮型加齢黄斑変性症の病態を模倣した動物モデルの確立に関する研究を募集します。

網膜色素変性症

A3-03: 網膜色素変性症に対する遺伝子非依存的治療を目指した創薬標的分子/メカニズムに関する研究

- ✓ 網膜色素変性症を引き起こす遺伝子変異は多岐にわたるため、個々の変異に対応した遺伝子依存的な治療法では救える患者さんの数が非常に限定的です。そのため遺伝子非依存的な治療を目指した創薬標的分子に関する研究を募集します。ただし、複数の病態モデル動物での薬効が確認されている研究、または臨床検体を用いた解析から期待される研究に限定いたします。

評価技術

A3-04: in vivo視覚高次評価技術

- ✓ in vivoでの光受容体を介したシグナルを検出・評価する手法を募集します。
研究例：サルの色覚評価技術、げっ歯類等を用いた高次視機能評価技術など

A4 免疫関連疾患 (1/2)

難治性免疫疾患/線維症

A4-01: 難治性免疫疾患または線維症に関わる新規標的または新規標的探索

- ✓ 募集する新規標的は、臨床試験の報告が無いものとし、既知の分子でも構いません。
 1. 新規細胞表面標的
 2. 新規細胞
- ✓ 新規標的を同定/取得済みの場合、下記の項目に重点を置いた研究を優先します。
 - ✓ 疾患-病因細胞-標的分子の関係性が示されている
 - ✓ in vitroまたはin vivo評価系にて検証が可能 (動物モデル、患者検体など)
 - ✓ 細胞表面標的の場合、抗体が取得されている
- ✓ 新規標的探索研究の場合、下記の項目に重点を置いた研究を重視します。
 - ✓ 既存治療薬の投与前後における臨床検体の収集とオミクスデータ解析を活用した新規治療標的の探索研究
 - ✓ ヒト末梢血免疫細胞および病変組織を用いたトランスクリプトーム解析 (scRNA-seq, CITE-seq, LIBRA-seq, Spatial transcriptomics)及びGWAS・PheWAS解析、全エクソーム解析を活用した新規治療標的の探索研究

A4 免疫関連疾患 (2/2)

評価技術

A4-02: ヒト臨床検体由来組織または細胞等を用いた治療薬候補の薬効検証に関する技術

- ✓ 難治性の免疫疾患（線維症や中枢症状を伴う自己免疫性疾患など）に対する臨床検体由来組織または細胞等を用いた治療薬候補の薬効検証に関する技術を募集します。

研究例;

- ✓ 疾患iPS細胞やヒト由来オルガノイドを用いた病態メカニズム研究
- ✓ 臨床病態を模したOrgan on a chipの確立検討
- ✓ 臨床病態を模した新規動物モデルの確立検討
- ✓ 上記を用いた創薬標的の妥当性検証

A5 心血管・代謝疾患

NASH

A5-01: NASHに対する新規治療標的分子の提案、またはユニークなスクリーニング技術を用いた新規治療標的分子の探索研究

- ✓ NASHに対する新規治療標的分子を募集します。
(注意) 肝臓中脂質を低下させる機序の標的は対象外とします。
- ✓ また、NASH患者由来の疾患iPS細胞やオルガノイド等を用いたスクリーニング技術による新規標的分子の探索を目的とした探索研究も募集します。

慢性心不全

A5-02: 心不全新規治療標的の探索研究

- ✓ ヒト心筋生検サンプルやオルガノイドを活用した心不全 (HFrEF, HFpEF)に対する 新規創薬標的の探索研究を募集します。見出された新規標的を基に、siRNAやAAVを活用したノックダウン・補充療法の創薬研究を目指します。

動物病態モデル

A5-03: 微小循環障害をきたす疾患を模倣した動物病態モデル

- ✓ 微小循環を改善する化合物により改善が見込まれ、臨床の病態を反映する動物モデルを募集します
疾患例 : type II myocardial infarction, coronary artery disease, Raynaud's phenomenon, Scleroderma, Buerger's disease, cerebral small vessel disease, atrial fibrillation, HFrEFなど

A6 メカニズムに基づく創薬戦略 (1/3)

遺伝子治療

A6-01: 遺伝子治療の新規標的に関する研究

- ✓ ノックダウン等の発現抑制によって治療効果が期待できる新規標的因子に関する研究を募集します。最終的にはAAV遺伝子治療への応用を考えていますが、AAVベクターを用いたデータ等は必須ではありません。また、発現抑制に遺伝子補充療法を組み合わせ高い治療効果を発揮するような標的の組み合わせに関する研究についても募集します。標的臓器として中枢領域を優先しますが、肝臓、筋肉、心臓、膵臓などにも興味があります。
- ✓ 遺伝子治療用ベクターに搭載し、肝臓から発現・分泌させることで疾患の治療に繋がる新規因子、例えばペプチド、タンパク質（改変タンパク質を含む）、抗体等のバイオロジクス、に関する研究を募集します。発現させる組織は肝臓ですが、治療効果を発揮する組織は全身どこの組織でも構いません。

A6 メカニズムに基づく創薬戦略 (2/3)

核酸関連研究

A6-02: 新規Non-coding RNAまたはNMD感受性mRNAの新規創薬標的に関する研究

特にOligonucleotide等を用いて治療可能な、以下のメカニズムや標的に関する研究を募集します。

- ✓ 内在性のNon-coding RNAまたはNMD感受性mRNA のsplicing調節あるいは塩基置換
- ✓ Non-coding RNAまたはNMD感受性mRNAの機能的RNAへの変換
- ✓ Non-coding RNAの機能抑制
- ✓ これらの治療標的を同定する画期的な探索研究も対象に含みます。

(注意) micro RNAおよびがんを対象とした研究は対象外です。

NMD感受性mRNA*: NMD (Nonsense-mediated mRNA decay) により分解され、タンパク質産生につながらないmRNA

A6 メカニズムに基づく創薬戦略 (3/3)

プロテアーゼ関連疾患

A6-03:プロテアーゼ阻害により治癒が望める疾患に関する研究

プロテアーゼが病態に関与する疾患に関する研究を募集します。特に、以下のような疾患を対象とします。

- ✓ 細胞外に分泌される単一プロテアーゼの阻害により大幅な病態改善が期待できる
- ✓ 全身性に対象となるプロテアーゼを阻害しても安全性の懸念がない
- ✓ 動物モデルや細胞レベルでヒト病態への関与が示されている。
- ✓ 動物の病態モデルがあることが望ましい

(注意) 以下の研究は対象外とします

- ✓ 2つ以上のプロテアーゼを阻害しないと病態改善が望めないもの
- ✓ 既存の治療薬で十分治療可能なもの
- ✓ 癌を対象とした研究

核酸

B1-01: 核酸医薬を臓器・組織選択的に運ぶ新規デリバリー技術またはターゲティングするリガンドの提案

- ✓ アンチセンス核酸、siRNAなどの核酸医薬を特定の臓器・組織（例えば、中枢、肺、腎臓、癌、免疫細胞、心臓など）において作用させることができる新規デリバリー技術またはターゲティングリガンドを募集します。局所投与の場合でも特定の小器官や細胞へのデリバリーが可能であれば対象となります。

（注意）肝臓実質細胞へのデリバリーは対象外とします。

ナノ粒子

B1-02: ナノ粒子を利用して中枢やがん薬物送達技術

- ✓ 全身・局所投与後に中枢やがん薬物を効率的に送達もしくは作用発現させるためのナノ粒子を利用した新規技術を募集します。
 - ✓ 送達する薬物の例：幅広いモダリティを対象としますが、特に低分子、核酸、ペプチド、蛋白を対象。
 - ✓ 技術開発の例：ターゲティングリガンドを付加したリポソーム等のナノ粒子など。リポソーム以外のナノ粒子や外部エネルギーを利用する技術も対象です。

(注意) ADC技術や細胞間密着結合を開口するような技術は対象外です。中枢に関しては血液脳関門を通過するとともに通過後に標的細胞に送達できる技術が、がんに関してはがん細胞選択的に送達できる技術が望ましいです。

製剤技術 (局所投与)

B1-03: 局所作用を企図した局所投与製剤に関する技術

- ✓ 低・中・高分子化合物の局所作用を企図した局所投与製剤化技術を募集します。
 - ✓ 技術開発の例：ペプチドなどの中分子、核酸、タンパク質や抗体などの経皮吸収促進技術（非侵襲的なもの）、経肺投与技術（デバイス技術含む）。皮膚や肺以外の、全身循環系からの移行が困難な部位への直接投与可能な技術（口腔粘膜、内耳、関節などへの投与技術）も含まれます。頻回投与が困難な場合は、持続性や徐放性の付与を必須とします。局所への分布に加え、標的細胞内への移行を促進する技術。Nose to brainや髄腔内投与等の中枢送達技術も対象とします。
- (注意) 分子改変技術（脂質修飾、糖鎖修飾など）は対象外とします。

低分子創薬

B2-01: 新たな合成手法を用いて、ユニークな化合物ライブラリーを構築する技術に関する研究

- ✓ 今までにはない低分子（天然物・ペプチドを除く）ライブラリーを構築できるユニークなライブラリー構築技術を募集します。
 - ✓ 技術の例：電気化学反応、光化学反応、酵素反応、等、これまで多検体合成に用いられなかった有機合成反応を用いるライブラリー構築手法。

B2-02: 特定の細胞に特異的に発現するタンパク質に対して、選択的に結合する低分子化合物群

- ✓ 疾患に関連する特定の細胞内に特異的に発現するタンパク質に対して、選択的に結合する低分子化合物を募集します。以下の条件を満たす研究を期待します。
 - ✓ タンパク質は、正常細胞と比較して病原細胞に選択的に発現していること（100倍以上の選択性）
 - ✓ タンパク質は、十分量を発現していること（50nM以上）
 - ✓ 低分子化合物は、そのタンパク質に他のタンパク質に比べて十分な選択性で結合すること（100倍以上の選択性）

低分子創薬 (つづき)

B2-03: RNAに結合して薬効を発揮する低分子化合物の取得に関する研究

- ✓ 低分子化合物とRNAの結合により、翻訳制御・スプライシング制御・RNA分解を誘発させる新しい技術や標的部分配列の選定に関する研究を募集します。

核酸医薬

B2-04: mRNAの量や塩基配列を操作可能な新規メカニズムの核酸医薬の技術

以下を満たす化学合成核酸を用いた新規技術を募集します。

- ✓ 転写・スプライシング・翻訳などに関わるRNAと相互作用する酵素等との相互作用をメカニズムとする
- ✓ mRNAの量 (または、タンパク質の量) の調整あるいは塩基配列変換を達成できる
(注意) RNase H、Ago2、ADARに関する技術は対象外とします

B2 モダリティに基づく技術 (3/4)

遺伝子治療

B2-05: AAV capsidライブラリー構築/capsid取得技術に関する研究

- ✓ In vivoスクリーニングを指向した新規のAAV capsidライブラリー技術に関する研究を募集します。
(注意) 既に文献等で報告されているようなバーコードを用いたランダムペプチド挿入ライブラリーやシャッフリングライブラリーに関する研究は対象外とします。

B2-06: ウイルスベクターの発現量または発現持続性の向上に寄与する新規技術に関する研究

- ✓ 遺伝子治療等製品に活用できる目的遺伝子発現向上、または長期安定発現（サイレンシングされにくい等）に寄与する新規技術に関する研究を募集します。

B2-07: ウイルスベクター等に応用可能な遺伝子発現抑制に関する新規技術

- ✓ 標的遺伝子の発現や翻訳を配列特異的かつ高効率に抑制できる技術を募集します。ウイルスベクターへの搭載を想定しています。
(注意) CRISPR等の既知タンパク質に関連する研究は対象外とします。

遺伝子治療（つづき）

B2-08: CNS局所投与を想定したウイルスベクターの脳組織中の感染分布、感染効率を評価するためのヒト脳組織を用いた評価系に関する技術・研究

- ✓ CNS指向性のある新規ウイルスベクターのヒト中枢での感染性や分布を予測するための評価系に関する研究を募集します。大槽内投与等の脳への局所投与を想定したベクターの予測評価系、ヒト脳組織を用いたヒトへの外挿性の高い評価系を希望します。ウイルスベクターの研究実績がない場合でも、ヒト脳組織を用いたユニークな評価系に関する研究は対象とします。

（注意） 静脈内の全身投与における評価系、動物組織を用いた評価系は対象外とします。

計算科学

B3-01: 中分子の標的結合状態、または膜透過時における3次元配座の予測に関する研究

- ✓ Targeted Protein degraderのような中分子（大環状化合物を除く）について、標的への結合状態における活性配座の予測手法、または膜透過時の配座予測手法に関する技術を募集いたします。
（注意） Dockingなど標的タンパク質側の構造情報を利用するアプローチは対象外とします。

オミクス解析

B3-02: 薬剤処理した細胞の全ゲノムワイドのオミクスデータをハイスループットで取得する技術

- ✓ TaNeDSでは募集いたしません。
- ✓ 384ウェルプレート等に収められた薬剤処理細胞の微量サンプルについて、プロテオミクスやメタボロミクス、スプライシングアイソフォーム比等、疾患との関連性が高い良質な全ゲノムワイドのデータを低コストでかつ高いスループットで取得する技術を募集します。

(注意) トランスクリプトミクスの取得技術は対象外とします。

B3-03: マルチオミクスデータからの新規創薬標的探索技術

- ✓ 血液がんを除くがんに特化したフェノタイプと結びついたマルチオミクスデータを用いた新規創薬標的探索技術および、競争優位性のあるフェノタイプ（患者サンプルまたはユニークな疾患モデル細胞）と結びついたマルチオミクスデータに関する研究を募集します。

(注意) トランスクリプトームのみを用いた解析技術は対象外とします。ただし、競争優位性に繋がるオリジナルデータとセットで提供されるのであればその限りではありません。

バイオイメージング/バイオアナリシス

B3-04: 生体組織イメージングに関する新規可視化技術および新規イメージングプローブ

生体組織イメージングにおいて下記の新規技術に関する研究を募集します。

- ✓ 細胞内環境変化検出プローブ（一重項酸素、リン酸化など）。
- ✓ 従来よりも高解像度・高感度の蛍光・発光・MRI・PETイメージング。
- ✓ ラマン分光やイメージング質量分析法などの無標識体に対するイメージング。
- ✓ イメージングとオミクス解析を組み合わせたことのできるプローブ。

B3-05 : 超高タンパク結合化合物の非結合型分率評価手法

- ✓ 血漿タンパクあるいは組織への非特異的結合が極めて高い (>99%) 化合物の非結合型画分を高精度かつ高スループットで評価する試験系を募集します。

細胞外小胞体

B3-06: 組織由来extracellular vesicles (exosomesを含む) の単離技術

- ✓ ヒトの血清・血漿からextracellular vesicles (exosomes を含む) を効率よく、高純度で単離可能な新規技術を募集します。
- ✓ 組織とは、心臓、肝臓、脳などの臓器及び、神経細胞やグリア細胞などの各臓器に存在する細胞も含まれます。
(注意) 以下は、対象外とします。
 - ✓ in vitro培養細胞からextracellular vesicles (exosomes を含む) 単離する技術
 - ✓ 組織ホモジネートから直接extracellular vesicles (exosomesを含む)を単離する技術

B3-07 : Extracellular vesicles (exosome) が関与する毒性・副作用 (特に間質性肺疾患) 発現メカニズムに関する研究

- ✓ 毒性・副作用発現もしくはその低減作用のメカニズムとしてパラクライン的に関与する細胞外小胞 (エクソソーム) に関する研究を募集します。特に回収した細胞外小胞に内封されている因子の解析方法、及び細胞外小胞を用いた毒性評価法に興味があります。間質性肺疾患を対象とした研究を優先します。

分析・評価技術

B3-08: 非培養の微生物分析技術及びVBNCの研究

- ✓ 医薬品、医薬品製造環境、または製薬用水に存在する微生物、主にVBNC (Viable but non culturable : 生きてはいるが培養できない微生物) について、群集構造の網羅的解析、定量が可能である非培養の微生物分析技術を募集します。本分析技術を用いて、VBNCについては病原性の有無を推定したいと考えています。ハイスループット・シーケンシング等、微生物の核酸を標的とした手法を候補の一つと考えておりますが、手法は限定しません。

B3-09 : タンパク質性医薬品のパラトープ解析

- ✓ モノクローナル抗体を中心としたタンパク質性医薬品について、ターゲット上の結合サイト (エピトープ) は薬効発現の観点で重要ですが、同時に、タンパク質性医薬品上の結合サイト (パラトープ) についても、その医薬品の品質特性を決める重要な情報です。そこで、パラトープを実験的に解析・同定する手法を募集します。汎用性、簡便性、同定の分解能が既存技術と比べ優れているものを優先します。
 - ✓ 技術の例 : 抗体を対象とする場合、抗原や、Fc レセプターなどの機能分子と結合する位置を同定する技術。

(注意) タンパク質性医薬品の遺伝子工学的な手法 (アラニンスキャニング法など) の適用は対象外とします。

B3 創薬技術 (6/6)

分析・評価技術 (つづき)

B3-10: 生体高分子の溶液NMRを高感度化する技術

- ✓ 溶液NMRにおいて μM 以下のタンパク質、核酸などの生体高分子を対象に、動的核偏極(DNP)など高感度検出を可能にする技術を募集します。

デジタルヘルス

B3-11: 次世代型ヘルスケアサービスに資するデジタル技術・ビジネスモデルに関する応用研究

- ✓ AI (AGI: 汎用人工知能)、センシング技術、メタバースなどを効果的に利活用した、患者さん・一般生活者に寄り添う次世代型ヘルスケアサービスに資する技術開発、及びビジネスモデル開発を募集します。
- ✓ 当社は、「Healthcare as a Service」(HaaS) という概念で、「多様なデータや先進技術を活用し、一人ひとりに寄り添った最適な健康・医療サービスを提供すること」に注力しています。