COCKPI-T 2017 研究課題

中枢疾患研究

課題 1

新規アプローチを用いた精神神経疾患への治療研究
Novel approach for the treatment of neuropsychiatric disorders

精神神経疾患の創薬研究では、ヒト病態に基づいた創薬ターゲットが枯渇してきており、新薬の創出には革新的アイデアが必要である。また、治療薬の脳内送達を妨げる血液脳関門（BBB）の存在も、精神神経疾患の創薬を困難にする一つの要因である。本募集では、(1) 精神神経疾患のヒト病態に基づく新たな創薬ターゲットの研究、(2) 末梢を標的として（BBB通過を必要とせず）精神神経疾患へアプローチする革新的な研究、又は、(3)その他の革新的アプローチを用いた精神神経疾患の治療研究、を期待する。

課題 2

認知症の周辺症状に対する治療薬戦略：メカニズム解析または前臨床試験プラットフォームの構築
Strategic research platform for the mechanistic understanding of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)

認知症の周辺症状に対する治療薬は症状の類似性に基づき精神疾患領域で使用されている薬剤を転用されている。しかし、既存の抗精神病薬の本症状に効果があるという根拠が薄く、また死亡率の上昇も示唆されている。そのため、認知症の周辺症状に対する真の治療薬が求められている。本募集では、認知症の周辺症状のメカニズム解析、前臨床試験プラットフォームの構築の提案を期待する。具体的には、情動系に影響を与える可能性のあるターゲットから、最も効果的なターゲット（経路）の同定、または既存薬との差別化点を念頭においた前臨床試験評価系構築の提案などを期待する。

課題 3

希少中枢神経疾患に対する革新的治療薬の開発を目指した創薬研究
Development of next generation drugs for rare CNS diseases

希少中枢神経疾患（ALS、ハンチントン病等）の多くは治療効果の高い薬剤が無く、アンメットメディカルニーズが極めて高い領域であるため、画期的な治療薬の開発が強く求められている。一方で、これら疾患の詳細な分子病態メカニズムは解明されていない。本募集では、希少中枢神経疾患の分子病態メカニズムの解明やその病態に基づいた新たな創薬ターゲットの創出（低分子で制御可能なターゲットに限らず、新たなモダリティで制御可能なターゲットも含む）、評価モデルの構築（in vitroもしくはin vivo）、バイオマーカーの探索、患者さんへの治療研究に関する応募に期待する。

課題 4

中枢神経系疾患の病態形成に免疫系が関与する新規メカニズムの解明
Elucidation of novel mechanisms for immune system involvement in central nervous system disorders

脳は免疫系による制御から切り離された"immune-privileged”な組織であると長らく考えられてきた。しかし、近年の研究から末梢・中枢における免疫系が様々なメカニズムを介して中枢神経系を制御していることが示唆されている。
本募集では中枢神経系疾患の病態形成に免疫・炎症が関与する新規メカニズムの解明に関する研究を期待する。以下にその例を示す。
① 神経炎症に関連するターゲット・バイオマーカー
② 細胞・組織特異的な神経変性機構における免疫の関与
③ エクソソーム、免疫系と老化、腸内細菌叢等の新規コンセプトに基づく研究

課題 5

自己免疫応答を伴う中枢神経系疾患に対する、新たな免疫学的治療法の研究
Research of novel immunotherapy for autoimmune-mediated neurological disorders

中枢神経系疾患のうち、NMOやAnti-NMDA receptor encephalitis、Narcolepsyなどは自己抗体の産生やHLA型との発症リスクの関連が報告されており、自己免疫疾患としての性格が強いが、画期的な治療法はまだ現れていない。
本募集ではそれらの自己免疫応答を特異的に抑制する、新規治療法開発に繋がる研究を期待する。
以下にその例を示す
① 発症原因となっている自己抗原・自己抗体の同定
② 病状再発における分子メカニズムの解明
③ 免疫リプログラミングおよび免疫寛容の誘導

消化器系 / がん研究

課題 6

消化管運動機能障害における発症メカニズムの理解ならびにその改善を目的とした薬剤標的分子の探索
Understanding of the underlying mechanism of gut motility dysfunction, and exploring the novel drug targets

胃排出遅延や便秘などの消化管運動異常は、患者のQOLに大いに影響を与えるのみならず、新たな疾患を湯発する要因にもなり得るものであり、安全かつ確実な治療法の開発が望まれている。一方で、その発症機序は、他の原因疾患が存在する場合や原発性のものなど、未だ十分に解明されているとは言い難い。今回、消化管運動異常に関して、発症機序の解明や新規薬剤標的分子の探索など、あらゆる切り口からの研究課題を期待したい。

課題 7

がんにおいて免疫機能の制御に関わるクリティカルな分子・パスウェイに関する研究あるいはそれに関する技術プラットフォーム
New molecular targets/pathways responsible for immune system regulation in cancer, or new platform technologies for target identification or therapeutic intervention in cancer immunotherapy

がんの新規および革新的な免疫療法につながるアイデアを広く募集します。新規免疫チェックポイント分子/パスウェイ、がん誘導性免疫寛容を阻害する分子/パスウェイ、およびそれらの研究に有用な技術プラットフォームについてのご提案を期待する。

再生医療研究

課題 8

がん、中枢、消化器系をはじめとする難治性疾患に対する次世代細胞治療法および関連技術の研究に関する提案
Ideas for developing next generation cell therapies or related technologies for intractable diseases including CNS / GI diseases and cancer

iPS細胞やCAR-T細胞をはじめとした近年のめざましいcell engineering技術の革新的な進歩により、様々な重篤な疾患に対して遺伝子改変を伴う細胞治療法の研究開発が進められている。本案件では、細胞治療をベースとした革新的なアイデア、技術を募集する。細胞自体を対象とした提案はもとより、それに関わる提案も期待している。たとえば細胞の生着を促進させる技術や移植細胞をモニターする技術など、細胞治療の実用化を推進する研究も含まれる。

課題 9

がん免疫細胞療法に関する研究、例えば新規がん抗原探索や抗原特異的TCRの同定、HLA/がん抗原複合体の検出法構築、及び細胞傷害性T細胞の増殖分化メカニズムの理解
Research for T-cell adoptive therapy, e.g. identification of novel tumor-specific antigen or TCR sequences, development of assay system to detect HLA/tumor antigen complex, understanding of cytotoxic T-cell proliferation/differentiation mechanism

がん免疫細胞療法は近年、非常に注目を集めており、とりわけ自己の細胞傷害性T細胞を利用したCAR (Chimeric antigen receptor) やTCR (T cell receptor) 療法では目覚しい臨床成績が多数報告されている。そこで、TCR/CAR-T療法に応用可能な研究を広く募集する。例えば新規がん抗原の同定、やがん抗原特異的なTCR配列の同定に期待したい。また、HLA/がん抗原複合体の検出系を構築し、対象患者を選定する技術開発に大いに期待したい。さらには、細胞傷害性T細胞の機能・増殖・分化制御の研究を通して、機能的なT細胞の大量培養法開発に繋がる提案にも大いに期待したい。

課題 10

特定の組織・細胞を標的とした遺伝子治療を可能にする新規性のある遺伝子送達技術
Development of novel gene delivery systems targeting specific tissues/cells for effective gene therapy

近年、遺伝子治療は、ゲノム編集などの新しい基盤技術と組み合わせることでその治療の幅を広げ、癌をはじめ様々な疾患へ臨床応用されており、遺伝子疾患を含めた中枢疾患への適用も期待される。しかしながら，心筋、骨格筋、中枢神経系などの組織へ特異的に遺伝子や必要なタンパク（例：CRISPR-Cas9：Cas9タンパク/gRNAおよびインサートDNA）を送達することは現時点では難しく，治療の阻害要因となっている。そこで，本募集では新規性・独創性が高い遺伝子送達技術（例：新規ウイルスベクター、脂質ナノ粒子など）の提案を期待する。

プラットフォーム技術開発

課題 11

従来の創薬プロセスの課題を解決し、加速化させる革新的手法、アイデア
Innovative methods or ideas to solve the issues on conventional drug discovery process or to accelerate the process

未だ課題となっている従来の創薬プロセスを解決する方法を与える、または、プロセスを加速化させるような、革新的な手法、あるいは創薬の難易度の高いターゲットに対する研究、アイデアを募集する。
以下、具体的な研究課題例であるが、これらに限定するものではなく、幅広い視点からの研究を募集する。
・ フェノタイプスクリーニングを活用する創薬の加速化
・ 低分子シャペロンに関する研究
・ 簡便かつ応用範囲の広いオルソゴナルな新規コンジュゲーション反応
・ 病変の診断や機能解明に応用できる新規イメージング技術
・ 分子シミュレーションあるいはAIやdeep learningなどの新しい計算化学技術

課題 12

中枢疾患治療薬の創出あるいは再生医療、細胞治療研究に活用可能な、化学を基盤とする新規技術やアイデア
New technologies and ideas based on chemistry that can be utilized to creating drugs for central disorders or regenerative medicine / cell therapy

中枢疾患創薬、あるいは、再生医療・細胞治療やiPS細胞における種々の課題に対し、特に化学を基盤とする革新的なアプローチによって解決できる手法、アイデアを期待する。
以下、具体的な研究課題例であるが、これらに限定するものではなく、幅広い視点からの研究を募集する。
・ 中枢薬を指向した化合物ライブラリー構築法や化合物探索手法、新規治療モダリティ
・ 低分子化合物を活用した、再生医療、細胞治療等の治療モダリティに関する研究
・ 有機化学、材料化学を活用した再生医療、細胞治療への応用研究
・ 低分子化合物、合成化学を活用した、細胞の分化、誘導プロセスに関する研究

課題 13

中枢薬に応用可能なドラッグターゲティング技術とそのメカニズム評価系の構築
Drug targeting technology applicable to CNS drugs and evaluation system for its targeting mechanism

中枢薬の開発にはBBB(血液-脳関門)を透過する薬剤が必須である。一方で、薬剤開発の需要は、低分子からそれ以外のmodality(ペプチド（環状ペプチド含む）、抗体、ADC、核酸医薬、cell therapy)へ移行しつつあり、一般的に困難とされる脳へのデリバリー技術の重要性が医薬品業界で高まっている。本案件では、低分子またはそれ以外のmodalityに対する脳へのデリバリー技術を幅広く募集すると共に、そのデリバリーのメカニズム解明に寄与できる評価系も募集する。

課題 14

細胞製品のヒト動態予測プラットフォームの開発
New technology for human biodistribution prediction of cell therapy product

近年、細胞治療製品の開発が活発化している。安全性と有効性の観点から、非臨床においては免疫不全動物における細胞製品のbiodistributionが検討されているが、ヒトへの外挿性は明らかではない。本案件では、細胞製品のヒトにおけるbiodistributionを予測可能とするin silico/in vitro/in vivo評価系を広く募集する。細胞をIV投与後の体内動態評価法、細胞を局所注入後の生着性評価技術等、全ての細胞や投与ルートに汎用性がなくても良い。動物種間でよりヒト動態に近い種を検討するといった科学的裏付けのない提案であっても、経験的に結論を導き出せる提案であれば歓迎する。

プラットフォーム技術開発

課題 15

末梢および中枢における免疫細胞の活性化・遊走のライブイメージング、および高分子薬剤の経口デリバリーに関する新規技術の開発
Development of novel technologies for live imaging of immunological response and oral delivery of large molecules

多くの疾患において、免疫系の異常に着目した創薬のためには、生きた状態での免疫細胞動態の観察が重要である。しかし、十分な技術は確立されておらず、特に中枢神経系疾患においては研究を進める上でのハードルとなっている。また、免疫系は抗体に代表される高分子薬剤との相性が良く、末梢からでも目的組織を制御可能であると考えられるが、投与方法に関しては注射剤以外の選択は少なく、技術革新は進んでいない。
本募集では、病変組織、特に中枢における免疫細胞の活性化・遊走のライブイメージングおよび高分子薬剤の経口デリバリーといった新規技術開発に関するアイデアを期待する。

課題 16

加齢を反映したヒト疾患モデル神経細胞の構築方法ならびにそれに関連する新規薬剤標的分子の探索
Development of human disease model for age-related diseases such as Alzheimer's and Parkinson disease by using patient-derived cells

近年、中枢疾患の病態理解や化合物評価のためのモデル細胞として、患者由来のiPS細胞から分化させた神経細胞が多く使用されている。一方で、アルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患の発生には加齢情報が重要であることが報告されているにもかかわらず、iPS細胞作製時の初期化によってその情報が失われることが課題となっている。
この募集ではiPS細胞由来モデルに老化を誘導する手法または線維芽細胞などの初代細胞から直接目的の細胞へ分化させる手法など、細胞モデルに加齢を反映させる新規手法の提案を期待する。また、当該手法により作製した中枢疾患モデル系から見出された新規薬剤分子標的の提案も大いに期待したい。

課題 17

中枢神経系疾患創薬において臨床応用可能な分子バイオマーカー解析技術の確立
Establishment of analytical methods of clinically-applicable molecular biomarker for drug discovery / development in CNS disease area

中枢神経系疾患を標的とした創薬における臨床バイオマーカーとしてPETや脳波測定は標的占有率や脳機能を評価するバイオマーカーとして利用されている。一方で分子バイオマーカーは薬剤作用の近接バイオマーカーとして利用できる可能性があるものの、生体の脳組織を利用できないため開発が進んでいない。
この募集では、中枢神経疾患に対する創薬に応用可能で、かつ臨床環境において解析可能な新規分子バイオマーカー（例えばエクソソーム、RNA、タンパク質など）のアイデアについて広く募集したい。

課題 18

High-content analysis(HCA)を使った中枢疾患創薬研究に関わる新規技術開発
Development of new platform technology for high-content analysis

HCAとは細胞画像データを利用した研究手法のひとつであり、より複雑な細胞イベントや表現型の研究が可能なため、次世代の新薬開発や創薬研究のための新しいツールとして、大きな期待を集めている。
この募集では、中枢疾患研究でのHCAの利用を加速する新規技術のアイデアの提案を期待したい。
例）) single cellラベル技術、蛍光プローブ、特殊培養系、スクリーニング系など。

安全性研究

課題 19

医薬品の薬効又は毒性検出に有用なヒト又は実験動物用の各種センサーの開発 (DSRE)
Development of sensors for humans or animals to detect the safety and effectiveness of drugs.

近年デジタルヘルスケア市場は盛り上がりをみせており、様々な生体情報測定用センサー（ウェアラブルセンサー等）が開発されている。一方で、非臨床又は臨床試験にそのようなセンサーを適用し、非侵襲的かつ継続的な機能評価を行うことで医薬品の開発に活用するという試みはまだ多くない。そこで、本課題では医薬品の薬効又は毒性評価系を新規に作成することを目的としたヒト又は実験動物用のセンサー開発研究を募集する。

課題 20

心筋細胞もしくは肝細胞の機能評価における分子間あるいは細胞間相互作用定量方法の開発 (DSRE)
Research of the novel quantitative functional assay of molecular or cellular interaction in cardiomyocytes and/or hepatocytes

医薬品開発における前臨床安全性評価において、ヒト外挿性を向上させるために心筋細胞や肝細胞を用いたin vitro評価系が構築され、細胞の生死や電位、サイトカイン分泌など、様々な項目を用いて安全性予測の向上を目指している。しかしながら、薬剤の影響に対するメカニズムは不明な点が多く、新たな側面からの評価が必要である。
そこで本課題では、生物物理学等の新たなアプローチによって分子間又は細胞間相互作用を定量し、薬剤の心筋又は肝細胞の機能に及ぼす影響を評価できる技術を募集する。

課題 21

生体サンプルやビックデータを活用した特異的薬物反応の解析 (DSRE)
Mechanistic analysis of idiosyncratic drug responses using biological samples or big data

特異体質性薬物毒性は、数万人に1人などと言われ前臨床試験で発見される事はほとんど無いとされる。
過去に得られている臨床での網羅的解析ビックデータ(抗癌剤投与患者の正常サンプルデータなども含む)を再解析することで、薬剤が重篤な副作用を引き起こした特異的薬物反応と思われる患者層に関連する因子・病態の予測・同定を目指す。
また、そのような特異的薬物反応・特異的病態を予測・同定する上で、人工知能（AI）を活用した生理反応の予測やAIによる医薬品の構造活性相関予測などでも可。