

神経疾患の克服にむけた産官学連携の在り方についてーパーキンソン病を例に

服部 信孝 (Nobutaka Hattori)

順天堂大学大学院医学研究科神経学

理研脳科学研究センター 神経変性疾患連携研究チーム

認知症診断・予防・治療学講座 (H21.1~)

神経疾患病態構造療講座 (H24.4~)

パーキンソン病病態解明研究講座 (H25.4~)

オートファジー調整化合物探索講座 (H28.4~)

運動障害疾患病態研究・治療講座 (H24.4~)

神経変性・認知症疾患共同研究講座 (H30.12~)

オルガノイド探索共同研究講座 (H31.4~)

ICT制御に基づく在宅医療開発講座 (R1.10~)

パーキンソン病治療薬開発講座 (R2.4~)

シヌクレイノパチー創薬探索研究学講座 (R3.4~)

デジタル指標運動機能研究講座 (R3.8~)

PD長期観察研究講座 (R6.4~)

再生医療研究講座 (R6.10~)



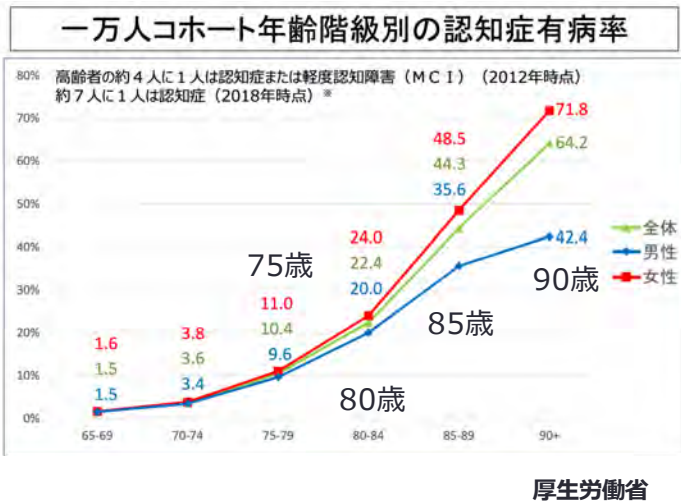
2024年5月31(土), WEB会議

メーカーとの共同研究・寄附講座を設置

- 最低年間3,000万の3年間-計9,000万で設置（13講座の設置）
- 神経学講座では、武田薬品、小野薬品、協和キリン、エーザイ、大塚、住友ファーマ、藤本製薬、ゼブラホールディングス、坪田ラボ、ポストンサイエンティフィック、メトロニック、UFJ, IBM etcと共同研究講座設置した
- 成果は上がっているが、社会実装化まで到達できた講座は皆無
- メーカーとの話合いで共同研究するのに時間がかかる⇒スピード感がない
- 日本メーカーは石橋を叩いて渡る精神がメインである
- ドライラボとして坪田ラボとバイオレットライトを使った治療、ゼブラホールディングと書字障害のモニタリングシステムの構築
- ⇒バイオレットライトを使った幻覚治療、デジタルペンによる神経変性疾患の鑑別、ニューロフィードバック治療の開発
- Parkinson LaboとAIの開発⇒診断の均霑化（脳梗塞）、診断時間の縮小化、神経変性疾患のAI診断
- 三菱UFJ信託銀行、グローリーと認知症診断の構築
- 診断技術や治療薬の開発はハードルが高く社会実装化に時間がかかる

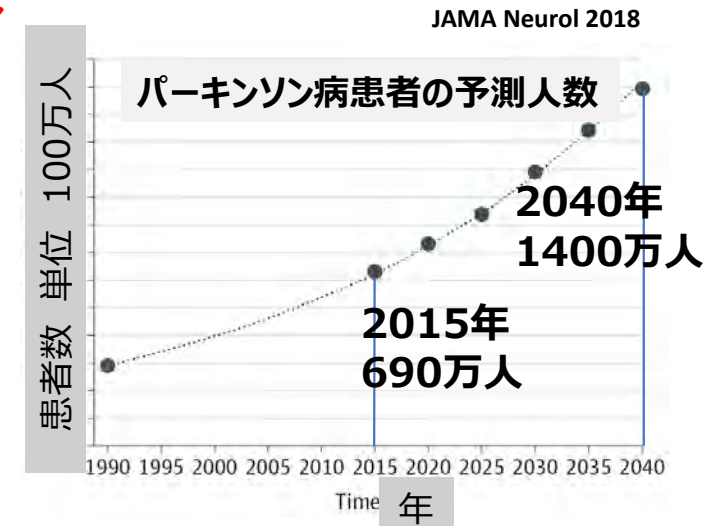
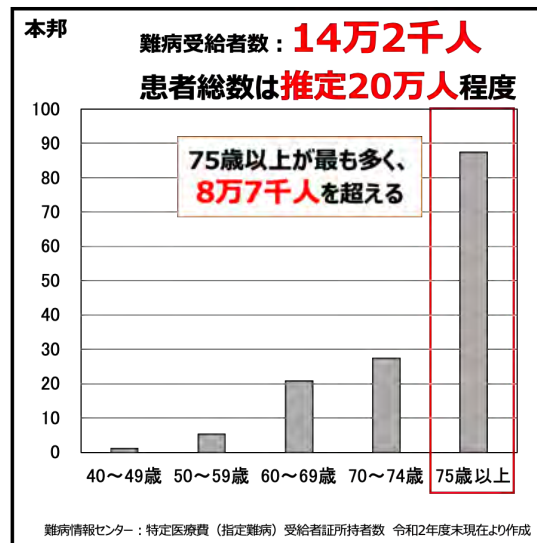
これまで共同研究講座等設置に関して平均6ヶ月を要した

超高齢社会ではパーキンソン病・認知症は**増加の一途**をたどる！



高齢者の
4人に1人は認知症もしくは**MCI**

パーキンソン病患者は**難病受給者の中で最多**



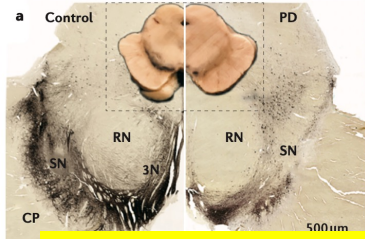
パーキンソン病は世界的に**パンデミック**になると予測

超高齢社会ではパーキンソン病や認知症を**早期に発見**することが大事
新規治療方法、簡易診断システムの開発を目指す

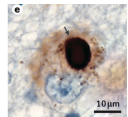
パーキンソン病はドパミン神経細胞が少なくなることが原因

Poewe, et al. Nat Rev Dis Prim 2018.

正常 パーキンソン病



黒いところがドパミン神経



特徴としてレビー小体がある

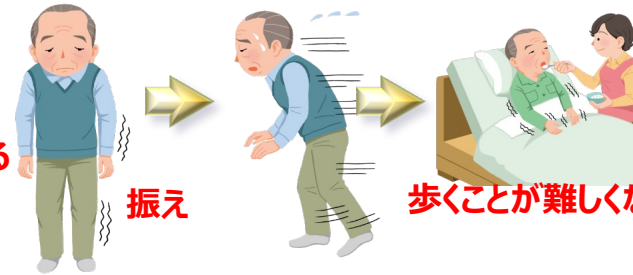


動作がゆっくり (動作緩慢)

筋肉が固くなる

振え

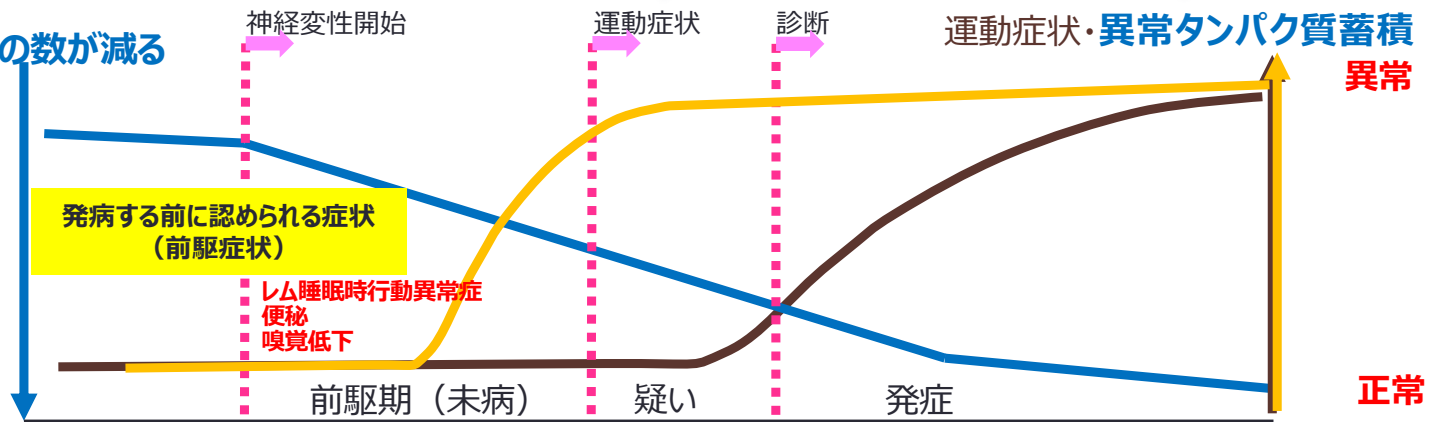
歩くことが難しくなる



発症10~20年前

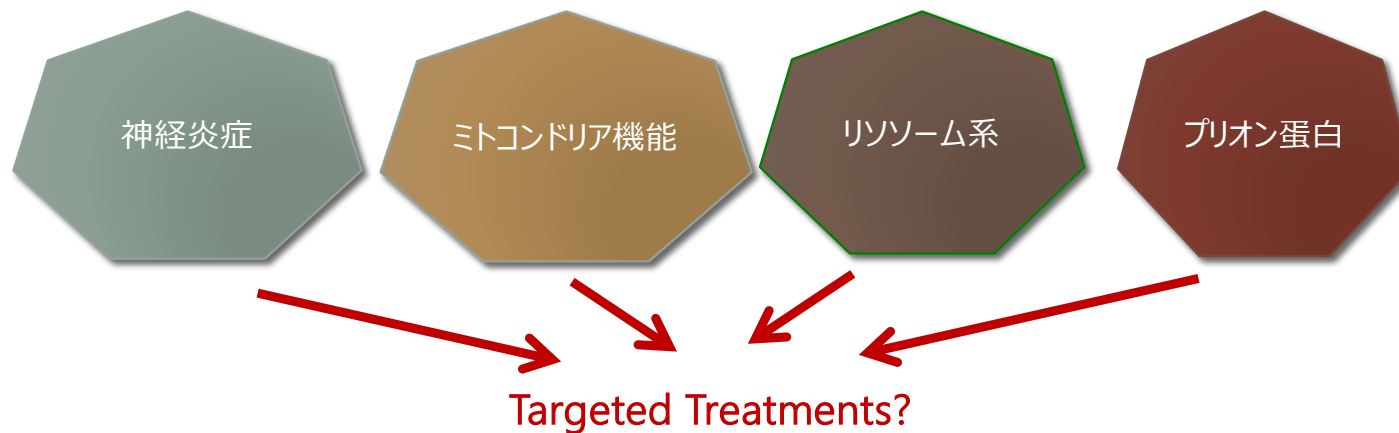
疑い~発症~進行

ドパミン神経細胞の数が減る



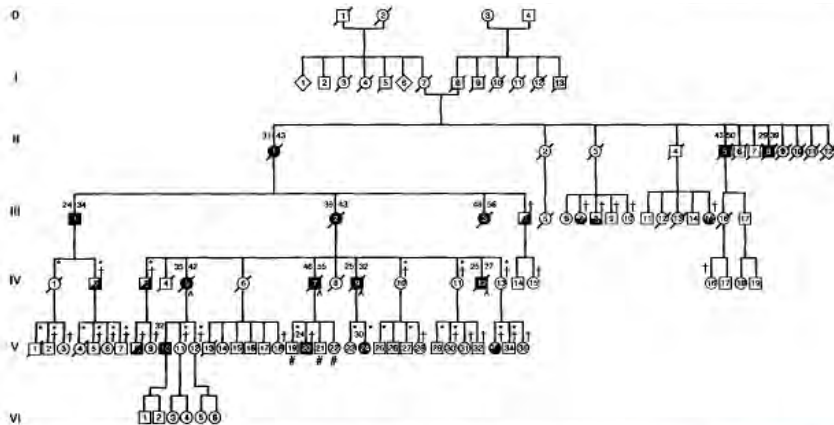
サブタイプ分け

- Many different mechanisms
 - 多くの遺伝性PDが存在する
 - 臨床経験からも遺伝学的にもPDは一つではない
 - PDの診かたを変える必要がある
- 将来 – 目の前にいるPDはどんなタイプ? ⇒ Precision Medicine^



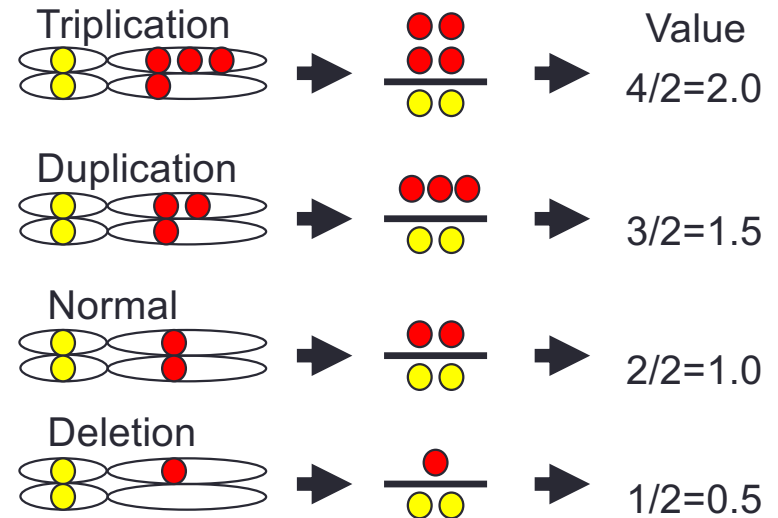
FPD with SNCA missense mutations and multiplication

α-Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease



Singleton et al. 2003, Science

シヌクレイン遺伝子が多いとPDを発症する



● Endogenous control

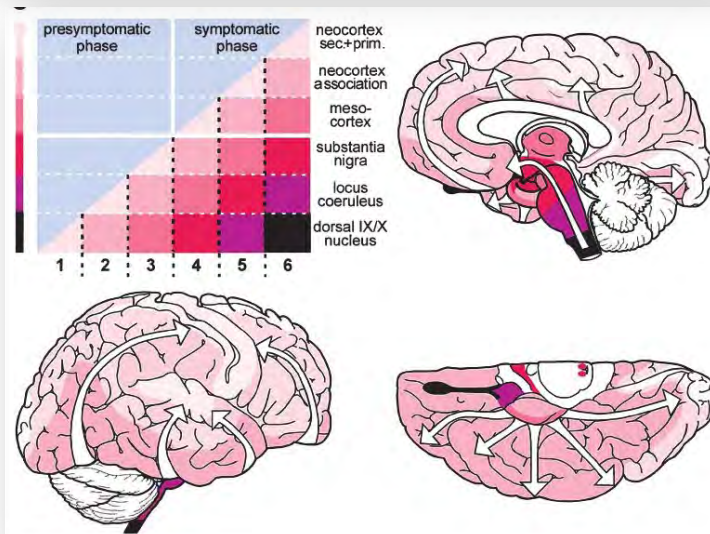
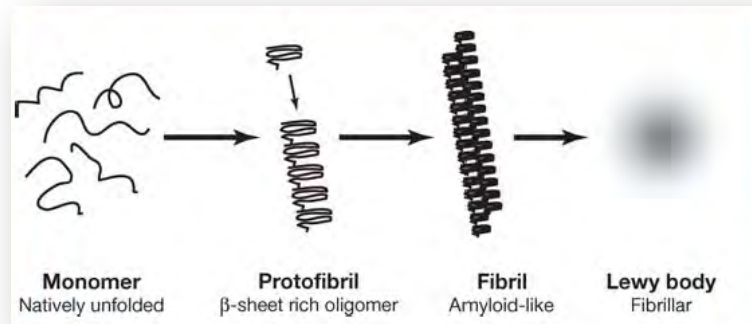
● Target gene

The value always is calculated by target gene / endogeneous gene.

Nishioka K, et al. Ann Neurol (2008)
Clinical Heterogeneity of α-Synuclein Gene Duplication in Parkinson's Disease

Kenya Nishioka, MD,¹ Shin Hayashi, MD,² Matthew J. Farrer, PhD,³ Andrew B. Singleton, PhD,⁴ Hiroyo Yoshino, BS,³ Hisamasa Imai, MD,⁶ Toshiaki Kitami, MD,¹ Kenichi Sato, MD,¹ Ryu Kuroda, MD,⁷ Hiroyuki Tomiyama, MD,^{1,7} Koichi Mizoguchi, MD,⁷ Miho Murata, MD,^{8,9} Tatsushi Toda, MD,^{9,10} Issei Imoto, MD, PhD,⁷ Johji Inazawa, MD, PhD,² Yoshikuni Mizuno, MD,^{1,5} and Nobutaka Hattori, MD, PhD^{1,5,9}

α-シヌクレイン遺伝子とコピー数

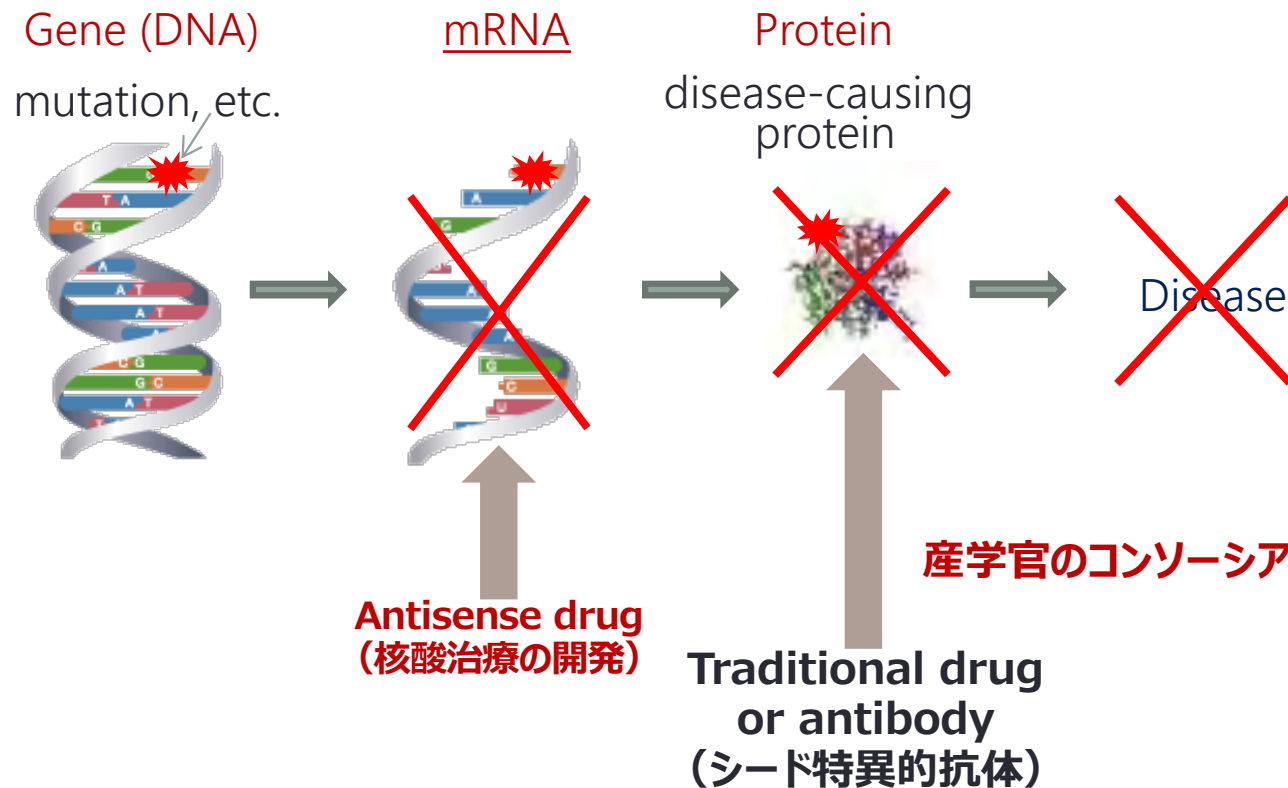


- Missense mutations (A53T etc) → PD/PDD
- Normal copy number duplication → mild PDD/DLB
- Triplication → severe PDD/DLB

臨床症状はシヌクレイン遺伝子のコピー数に依存する

α -シヌクレインタンパクの発現量が多いと疾患を発症する

核酸治療で発現を抑える治療が有効



アルツハイマー病 (AD) の疾患修飾療法である抗体療法 (レカネマブ) は
早期ADやMCIに有効

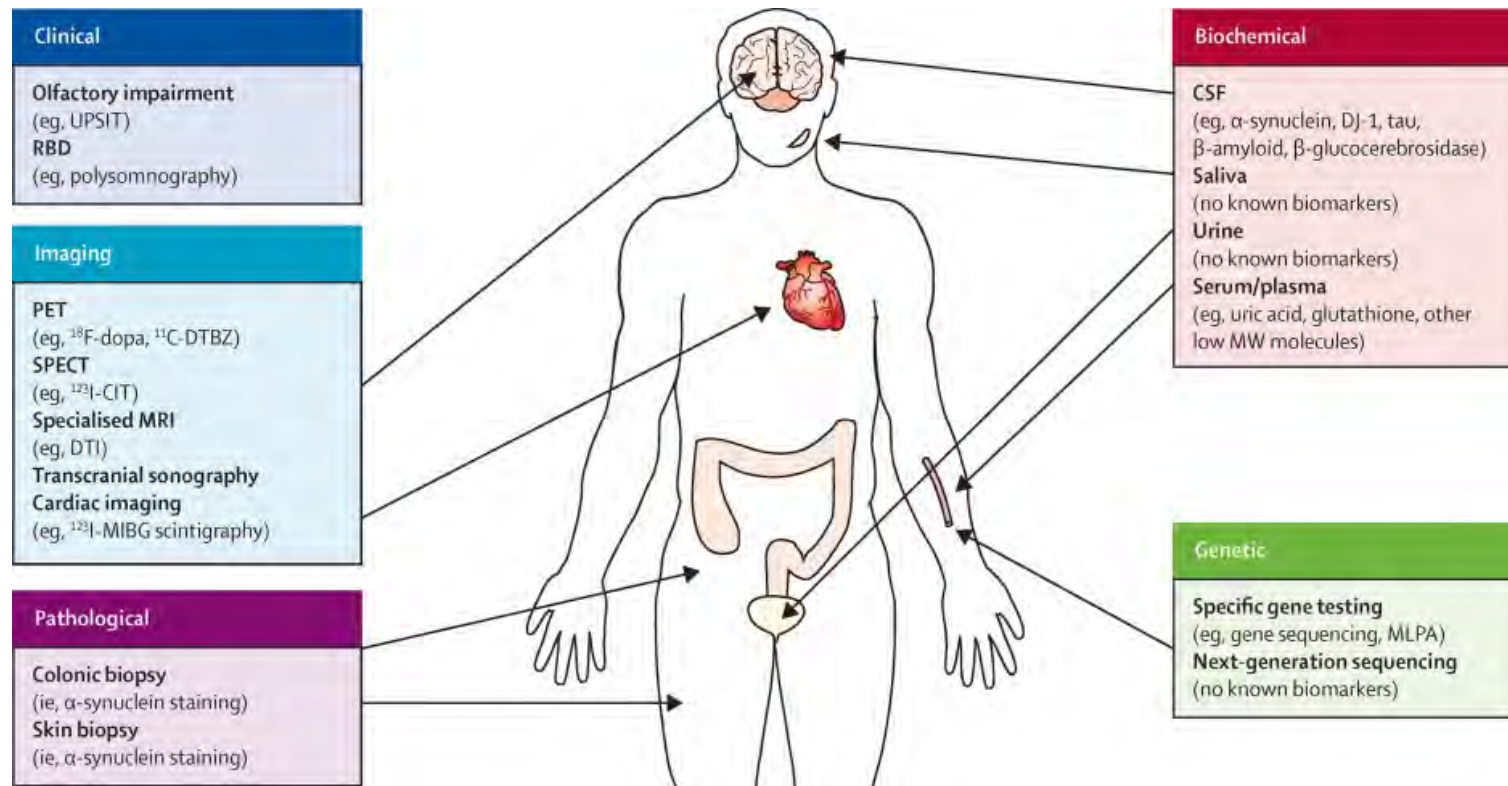


早期診断の必要性

生物学的バイオマーカーPD
S (シヌクレイン) and G (遺伝子) anchors

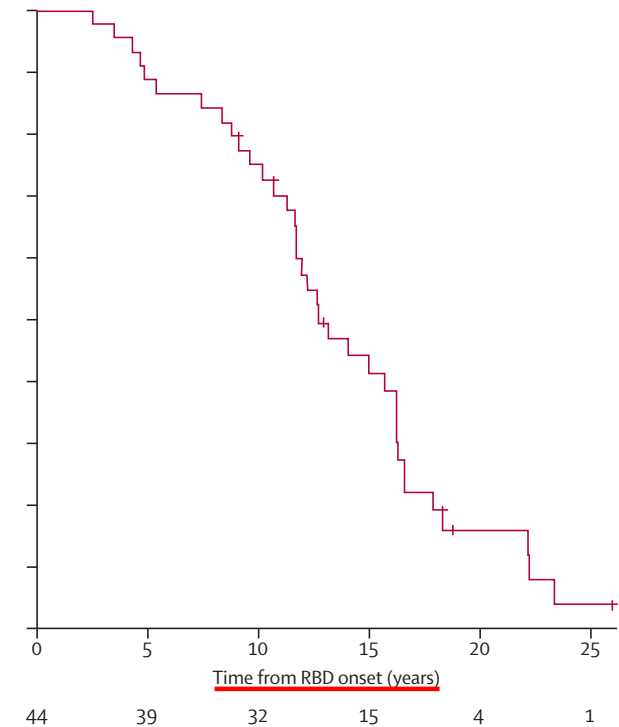
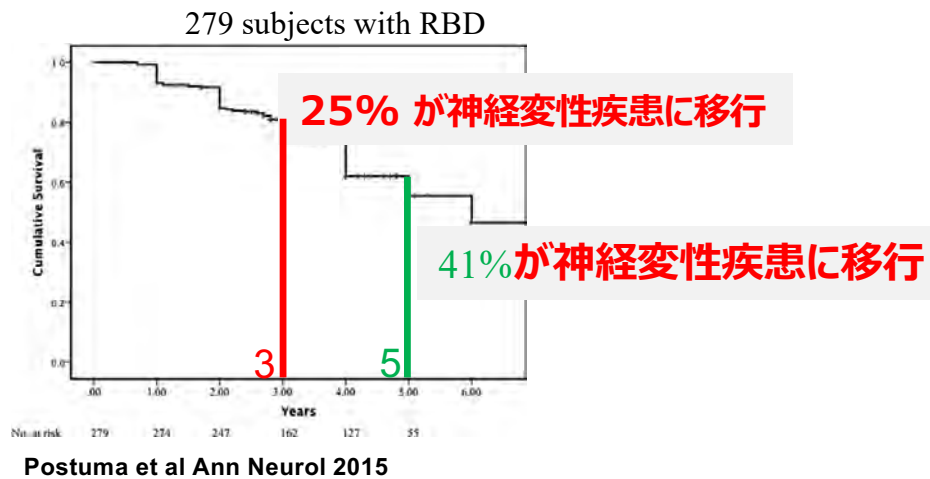
Potential biomarkers of Parkinson's disease

Can we detect abnormal α -Synuclein seeds in blood sample?



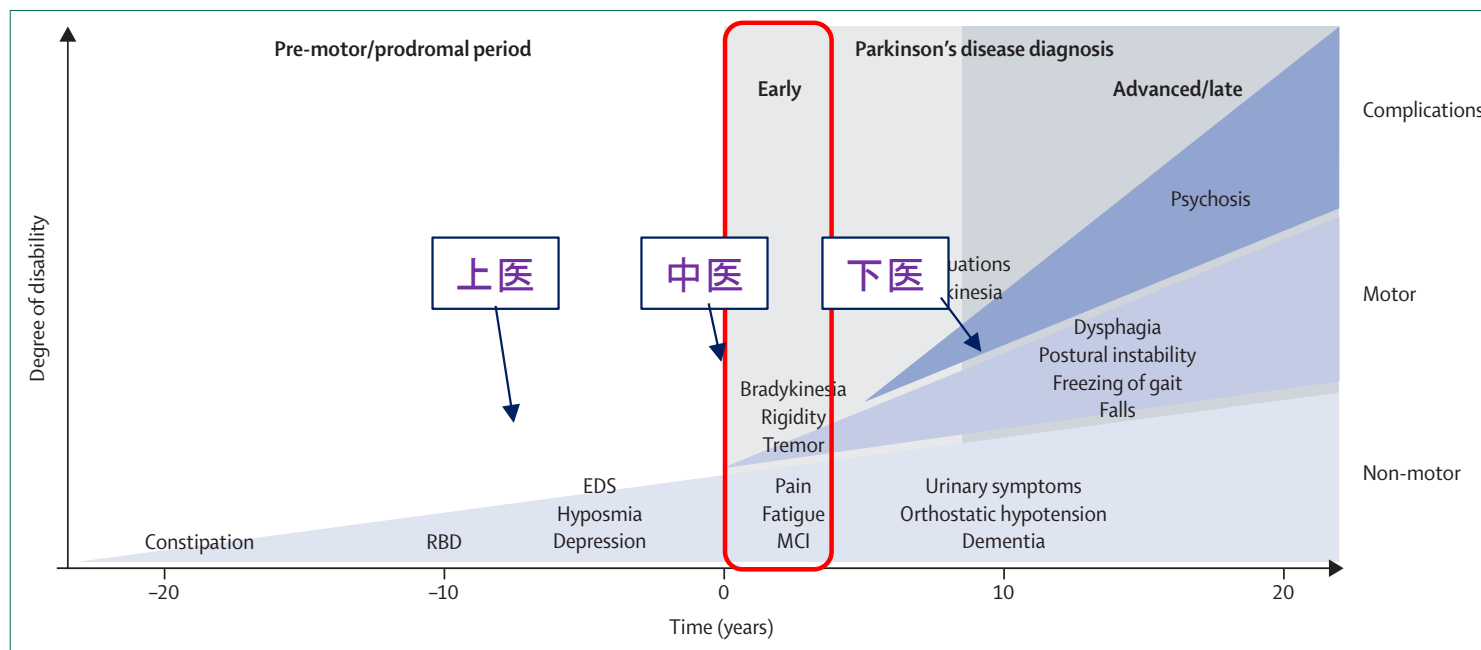
レム睡眠行動異常症は、Parkinson's disease, PDD, and DLB 発症のリスクである

Hershey L, et al. Neurology (2013)



- Evidence is strong (12 centers study)
- Long term - conversion rate is high!
- **早期診断と早期治療介入で発症を抑えることが可能**

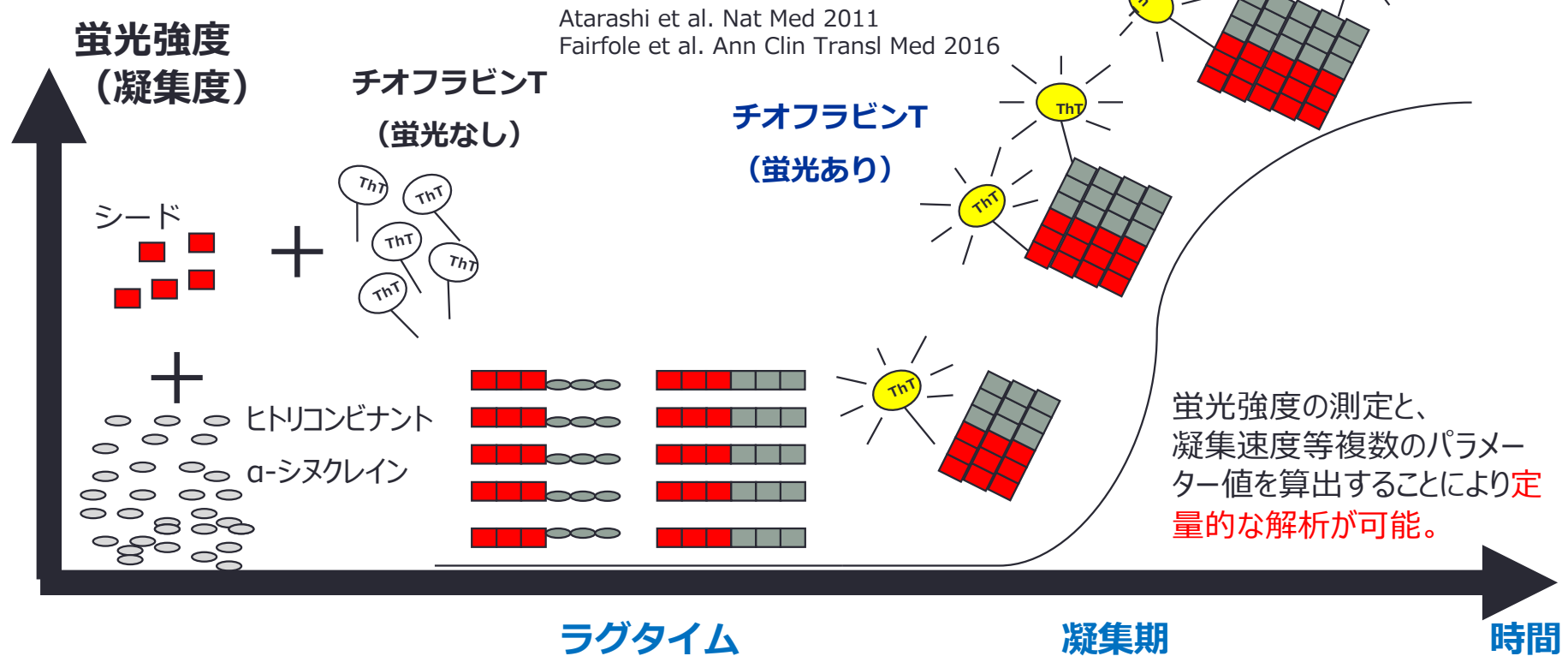
パーキンソン病の経過



- 疾患修飾療法は早期PDをリクルートして全て失敗している？
- 発症時には60%の細胞脱落を認める
- 早期診断可能なバイオマーカーが必要である

RT-QuIC法：ASシードを高感度に検出する方法

原理：異常構造タンパクが正常タンパクを巻き込み異常増幅する性質を利用し、微量なシードを検出。



News! Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study

Andrew Siderowf et al. *Lancet Neurol* 22,(5), 407-417, 2023
APRIL 12, ONLINE IN LANCET NEUROLOGY

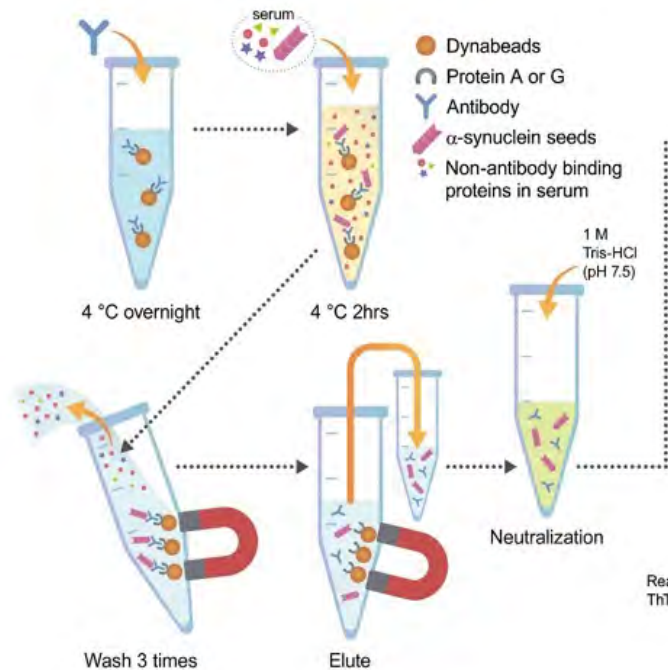
この検査方法（ α -syn seed amplification assays : RT-QuIC）は、ついに「パーキンソン病の生物学的診断の基礎を築いた」と言われ、臨床的・身体的変化が認められる前から病気を発見することが可能になった。しかし、脳脊髄液の採取は従来の検査法に比べて負担が大きく、パーキンソン病発見の手がかりとして α シヌクレインを普及させるためには、血液検査など負担の少ない方法の開発が必要である。

Propagative α -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies

Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, Hattori, N, et al. *Nat Med* 2023

血清アルファシヌクレインシードの同定; IP/RT-QuIC

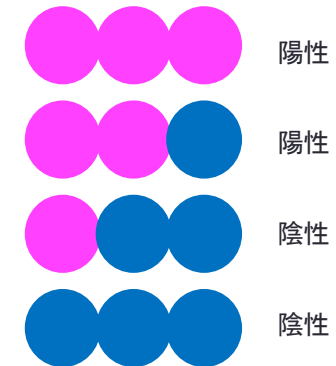
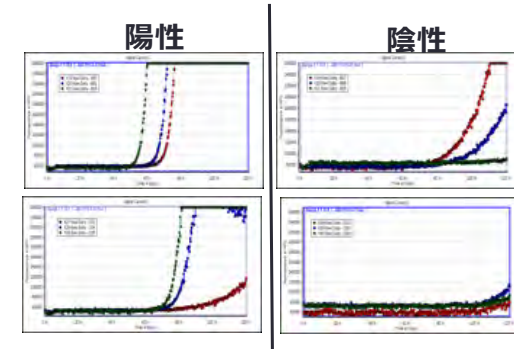
1. ビーズに抗MJFR-1抗体（抗アルファシヌクレイン抗体）を加える
2. 患者血清と混ぜる



RT-QuIC法で増幅

120時間(武田と共同研究で進めている)

Okuzumi A, Hatano T, et al. Nature Medicine 2023



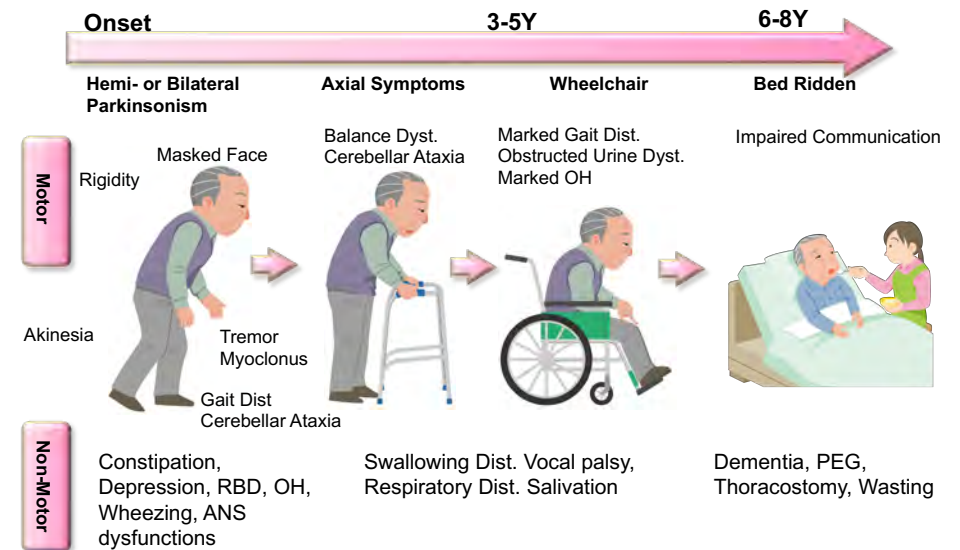
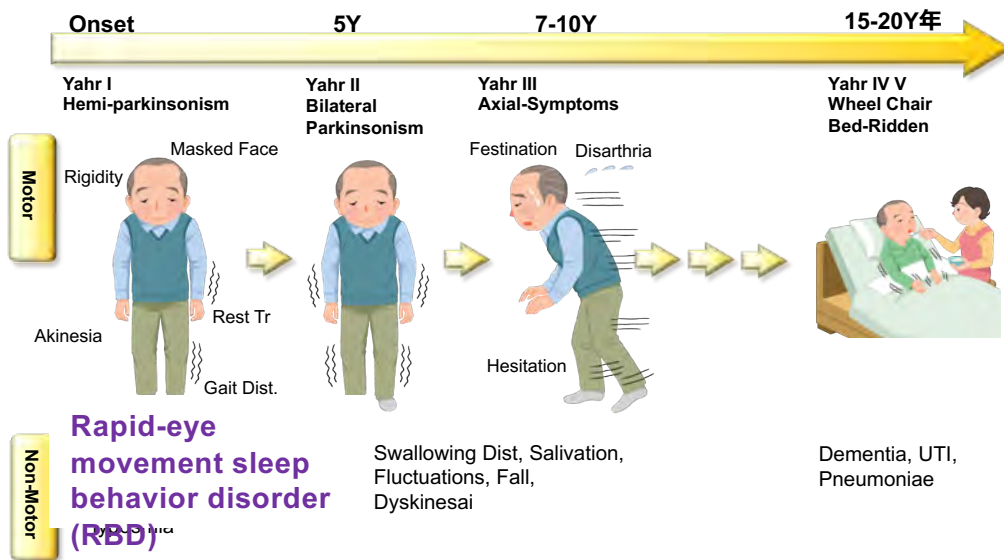
3. ビーズの抗体がアルファシヌクレインのシードをくっつけて集めることができる（濃縮）

**血清から微量なα-シヌクレインシードを検出
直ぐ企業と連携をとったが、我々の進捗待ち
検査時間の短縮を目指した化合物の探索**

シヌクレイノパチーには, Parkinson's disease (PD) , Dementia with Lewy bodies (DLB)とMultiple System Atrophy (MSA)がある

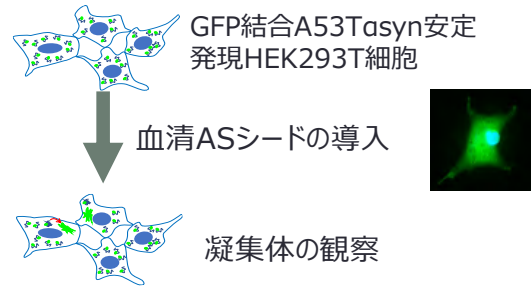
PD, DLB (Dementia with Lewy bodies)⇒**ゆっくり進行する**

MSA⇒**進行が早くレボドパに反応しない**

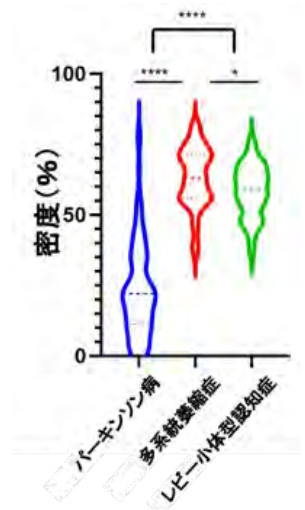
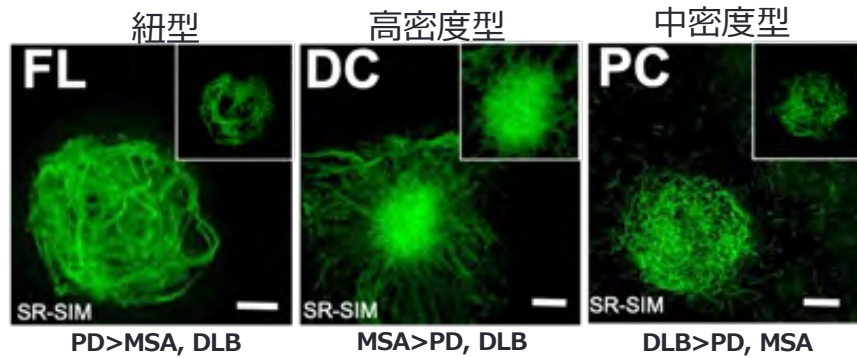


血清アルファシヌクレインシードの同定; IP/RT-QuIC

細胞アッセイによるPD, DLB, MSAを鑑別する試み



超解像度蛍光顕微鏡

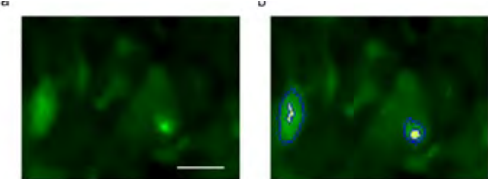
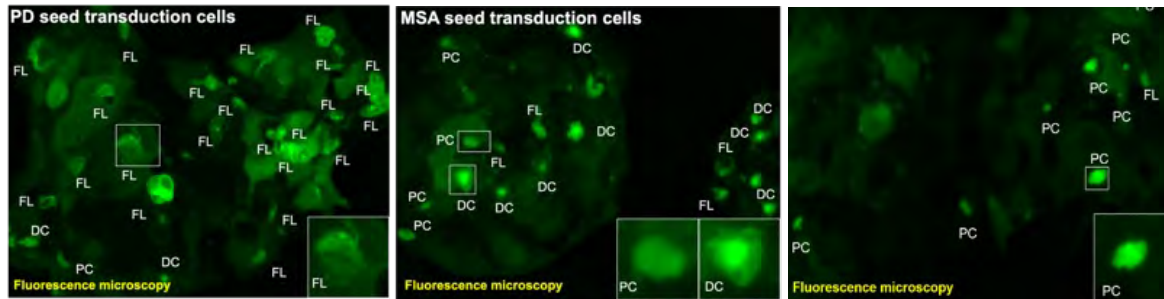


通常蛍光顕微鏡

パーキンソン病

多系統萎縮症

レビー小体型認知症

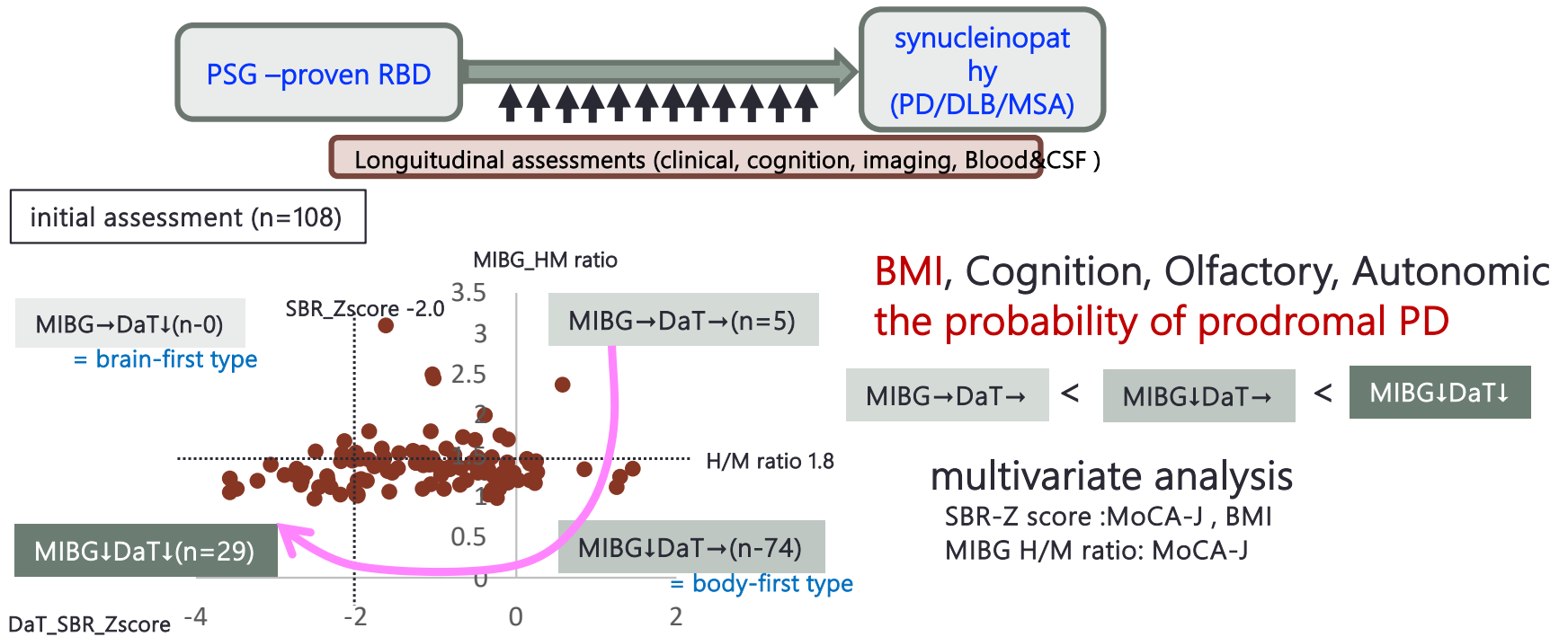


封入体全体を囲み強い蛍光強度を呈している面積を測定



J-PPMI ; The Japan Parkinson's Progression Markers Initiative

パーキンソン病発症予防のための発症前バイオマーカーの同定
日本人集団におけるPSGで証明されたレム睡眠行動異常症の前向きコホート研究

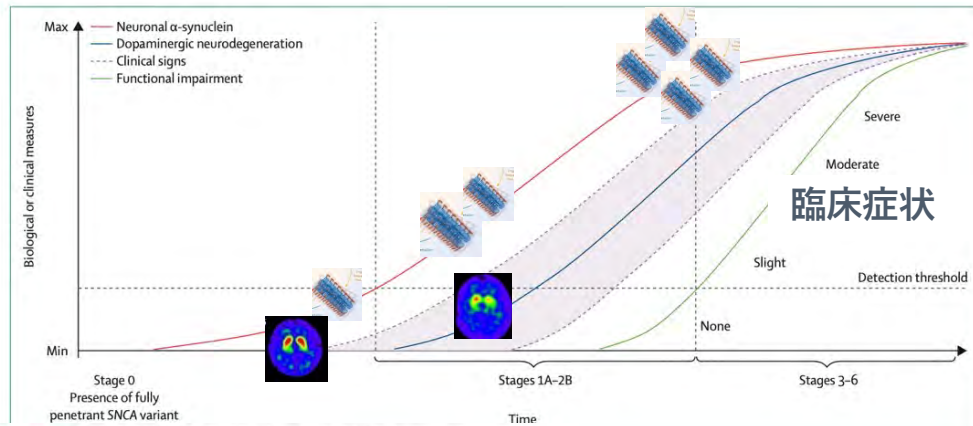


DaTとMIBGはいずれもRBD患者のフェノコンバージョンのリスクを層別化するのに有用
iRBDのα-シヌクレイン病態は広範な全身病変を有する可能性がある

生物学的バイオマーカーにむけて

Biological Stagingの重要性

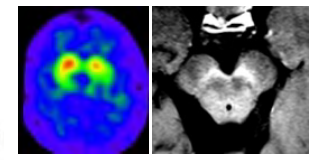
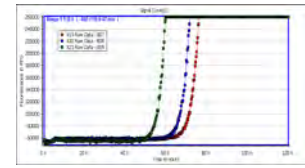
Lancet Neurol 2024



- α-Syn S marker
- ドパミン神経変性 D marker
- 遺伝子マーカー G marker
- SNCA, LRRK2, GBA* etc

SAA

DAT-SPECT
Melanin MRI



A biological definition of neuronal α-synuclein disease: towards an integrated staging system for research

The neuronal α-synucleinopathy integrated staging system (NSD-ISS)

No symptoms

Stage I (HY 0)

Stage II (HY 1)

Stage III-VI

現行
臨床症状のみ

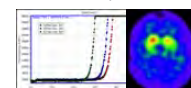


Genetic Risk

No symptoms (α Syn+)

Symptoms (α Syn+)

Symptoms++ (α Syn+)



今後
α-Synの凝集を中心とした
バイオリジカルステージング

GBA遺伝子とパーキンソン病

ORIGINAL ARTICLE

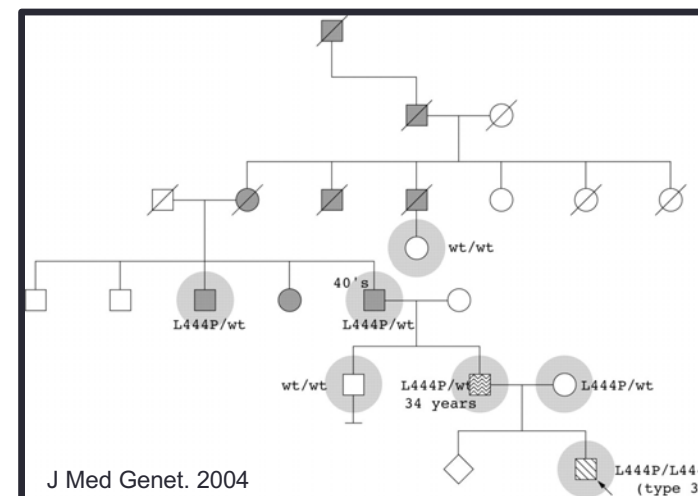
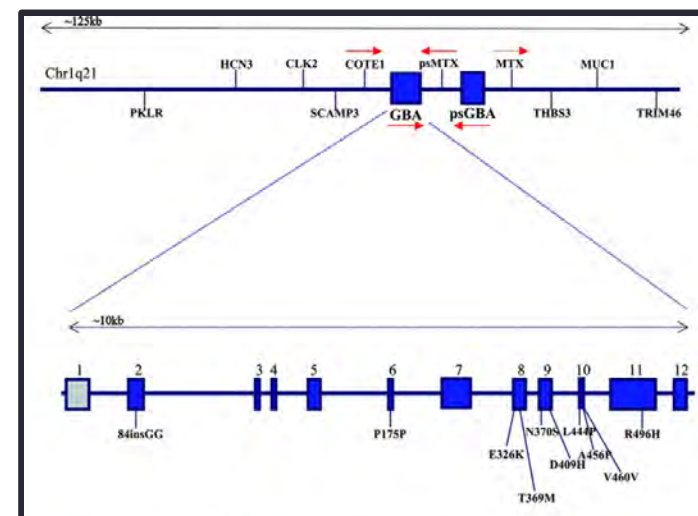
Mutations in the Glucocerebrosidase Gene and Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews

NEJM. 2004

Table 2. Rates of Carriage of Gaucher's Disease among Patients with Parkinson's Disease, Patients with Alzheimer's Disease, and Control Subjects.

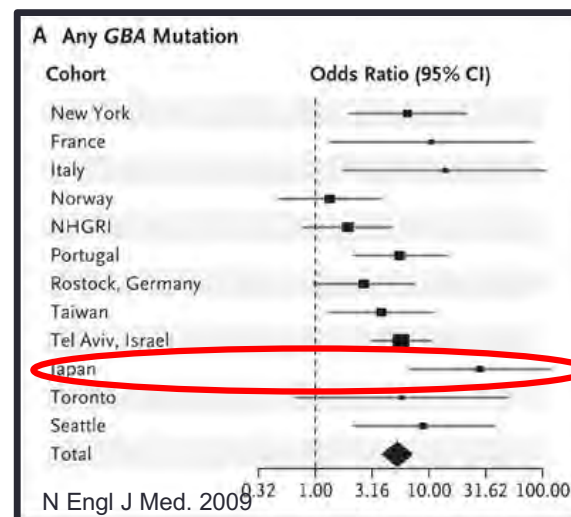
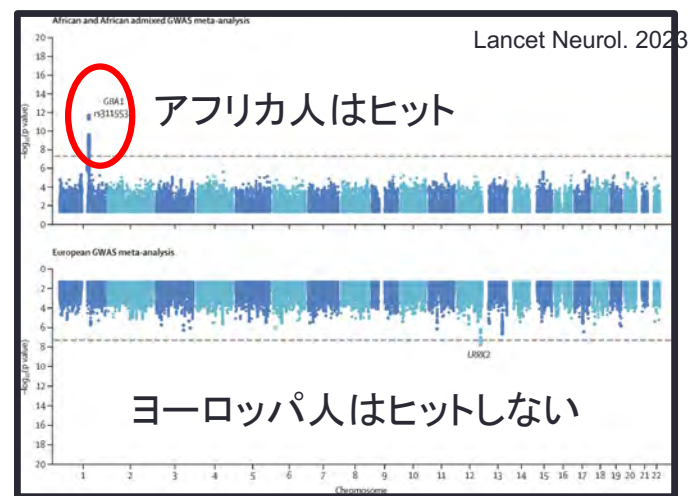
Population	No. Tested	No. of Carriers (%)	95% Confidence Interval
PD			
Patients with Parkinson's disease	99	31 (31.3)	22.2–40.4
AD			
Patients with Alzheimer's disease	74	3 (4.1)	0.0–8.5
CTRL			
Controls	1543	95 (6.2)	5.0–7.4

- GBAは**ゴーシェ病**の原因として発見
- I型ゴーシェ病の酵素補充療法で長期生存例はパーキンソン病を発症
- ゴーシェ病は潜性遺伝性だが家系内の**ヘテロ変異保因者**にパーキンソン病が多発
- GBAはパーキンソン病の**強力な遺伝的リスク**として同定



GBA遺伝子の人種差

- GBAのオッズ比は人種差が大きい
 - パーキンソン病におけるGBA変異陽性率は概ね10%だが、**健常群の陽性率が日本人は他人種に比べ著しく低い**
 - 日本人には**GBA-PDを修飾する遺伝子が存在している**
- 新規リスク遺伝子マーカー創出**



日本人とノルウェー人を外した場合
OR=5.43倍
日本人独自の
OR=28.0

研究開発課題の計画（概要）

脳と全身臓器におけるバイオマーカーの開発

消化管環境に着目したパーキンソン病における
 α シヌクレイン凝集メカニズムの解析

パーキンソン病における腸内細菌叢の変化

RESEARCH ARTICLE

Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease

Hiroshi Nishiwaki, MD,¹ Mikako Ito, PhD,¹ Tomohiro Ishida, MS,² Tomonari Hamaguchi, MD, PhD,¹ Tatsuya Maeda, MD, PhD,³ Kenichi Kashihara, MD, PhD,⁴ Yoshio Tsuboi, MD, PhD,⁵ Jun Ueyama, PhD,² Teppei Shimamura, PhD,⁶ Hiroshi Mori, PhD,⁷ Ken Kurokawa, PhD,⁷ Masahisa Katsuno, MD, PhD,⁸ Masaaki Hirayama, MD, PhD,⁹ and Kinji Ohno, MD, PhD^{1*}

フィーカリバクテリウム¹の減少、アッカーマンシア²の増多など
パーキンソン病患者では一定の腸内細菌の変化を認める
 Mov Disord 2020

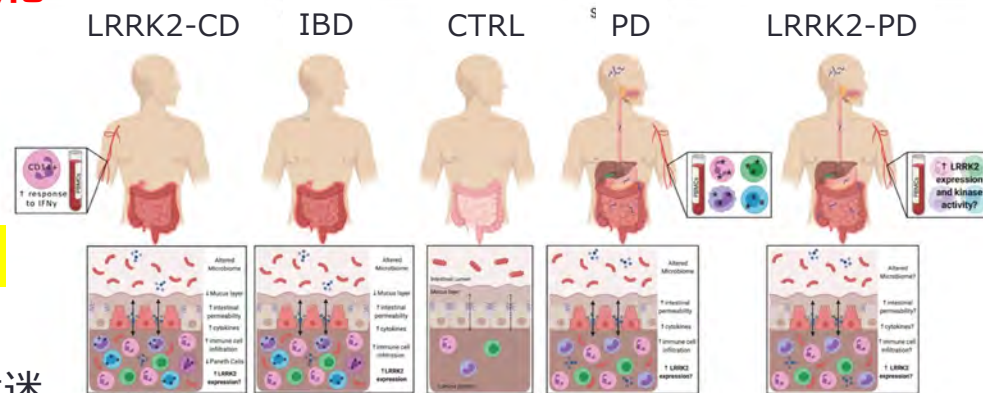
腸内細菌の変化
 遺伝的影響

腸内環境の変化
 と
 腸内炎症



全身炎症とパーキンソン病との関連

パーキンソン病で最も早期に障害されるのは迷走神経背側核
 (腸管と迷走神経を介して連結している)



炎症と腸バリア障害

NPJ Parkinson Dis 2021

CDクローン病、IBD炎症性腸疾患、PDパーキンソン病

メタジェンセラピューティクスとの連携

腸内細菌叢移植療法 (FMT) はすでに臨床実績のある治療

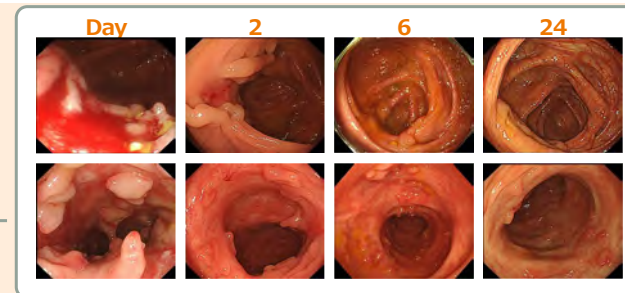


順天堂大学における
過去8年間に渡る臨床実績

腸内細菌叢移植療法 (FMT)

潰瘍性大腸炎に対して目覚ましい効果を示す

順天堂大学では2014年のFMT特定臨床研究開始以来**200**名以上の患者、
160名以上のドナーが参加し、安全性・有効性が確認されている



抗菌剤併用FMT(A-FMT)療法



1. 患者の乱れた腸内細菌叢
2. 抗菌剤にて元いた細菌叢をクリア
3. 健康人ドナー由来腸内細菌叢溶液を大腸内視鏡を用いて移植



Corporate profile



PARKINSON Laboratories Co., Ltd.

2023.10.30

 PARKINSON Laboratories Co., Ltd.

設立目的

パーキンソン病の早期診断・治療を目指して



服部 信孝
順天堂大学大学院 医学研究科神経学
教授 服部 信孝



PARKINSON Laboratories Co., Ltd.
ジョイントベンチャーを立ち上げた

The world-class Parkinson's project

Towards the total healthcare solution

予防

パーキンソン病の発病の要因を解明し、より良い予防・治療につながる原因療法の確立を目指します

診療

診断および疾患の進展を反映するバイオマーカーの開発、さらにAIによる画像診断をシステム化することにより、遠隔診療や海外居住者の診療に活用します

治療

パーキンソン病の治療薬や医療機器の充実化・提供を実現し、患者さんのQOL向上を目指します

介護

介護ロボットや運動機能のリハビリテーション機器の開発を目指します

会社概要

社名 株式会社PARKINSON Laboratories

代表者 宮崎 和城

所在地 東京都中央区明石町8番1号 聖路加タワー36階
TEL : 03-6740-7706

役員

代表取締役会長	大原 誠司
代表取締役社長	宮崎 和城
取締役	服部 俊直
取締役	井用 隆弘
監査役	小野 和人

設立 2018年（平成30年）2月1日
資本金 7,777万円

AMED 創薬基盤推進事業

GAPFREE3(産学官共同創薬技術活用プロジェクト) (2019-22)

「パーキンソン病における疾患修飾薬候補の同定と precision medicineの実現に向けたアカデミアと企業の技術融合による新たな創薬エコシステムの開発」

研究代表：順天堂大学 赤松和土、研究分担：服部信孝

参画企業(3社)



小野薬品工業株式会社



アカデミア



目標：順天堂大学でこれまで開発されたパーキンソン病研究に関する複数のツール・研究リソースを企業創薬と融合・発展させ、企業創薬を加速する。

研究内容

- ・薬剤評価のための各種パーキンソン病モデルの基盤整備 (iPS細胞・マウス・ショウジョウバエ)
- ・臨床検体検査データの共有と解析 (バイオマーカー探索)

AMED 創薬基盤推進事業GAPFREE3(2019-22)

成果

- 200症例以上の孤発性PD-iPS細胞ライブラリーが整備された（現在も継続中）
→ **2023-2025 AMED 再生事業に採択**
- PD-iPS細胞の表現型検出方法がさらに改良され、企業創薬に応用できるレベルとなった。
- 企業化合物を評価し、候補化合物の同定に成功した(Stem Cell Reports 2020)
→ **評価システムを企業導出した**
- ショウジョウバエ・マウス疾患モデルが確立され、**ショウジョウバエでは薬効評価を行った**
- 臨床データから同定されたPD患者の自律神経系-甲状腺-肝関連の病的変化が病超早期診断・患者層別化のバイオマーカーになり得ることを明らかにした
(Stem Cell reports 2020; Ann Neurol. 2022; Nature Medicine 2023)
- **参画企業との共同研究が遂行されバイオマーカー探索・iPS細胞研究が終了後も継続している
(2024年現在) 但し、社会実装化まで達していない**

AMED-GAPFREE事業を通して見えた産学連携の意義と問題点

・意義

1. 創薬技術の安定性と再現性・簡便性・迅速性に対して求める水準がアカデミアと企業の間で乖離する点を協業によってある程度解決できた
2. 製薬企業のみでは患者検体・臨床データへのアクセスが難しいが、順天堂と協業することにより患者検体の利用・データへのアクセスが実現された

・問題点

1. 企業側の求める成果（知財）とアカデミア側の求める成果（学会・論文）の乖離
→ 知財出願のためアカデミア側での成果発表に制約が生まれる問題
2. 患者データの大学外での取り扱いにおいて、セキュリティの担保が難しい
（グローバル企業におけるデータの越境、解析サーバが国外に存在する、etc）
→ 患者データ取り扱いに関する詳細なルール制定が事前に必要
3. アカデミア単独で開発された創薬基盤技術を企業創薬水準にブラッシュアップするためには多大な労力が必要である
→ なるべく早い段階での製薬企業との共同開発が理想的ではないか
4. 複数の企業が参画する場合、自社化合物を事業内で公開することが難しい
→ チーム内での情報共有・秘密保持に詳細なルール制定が必要

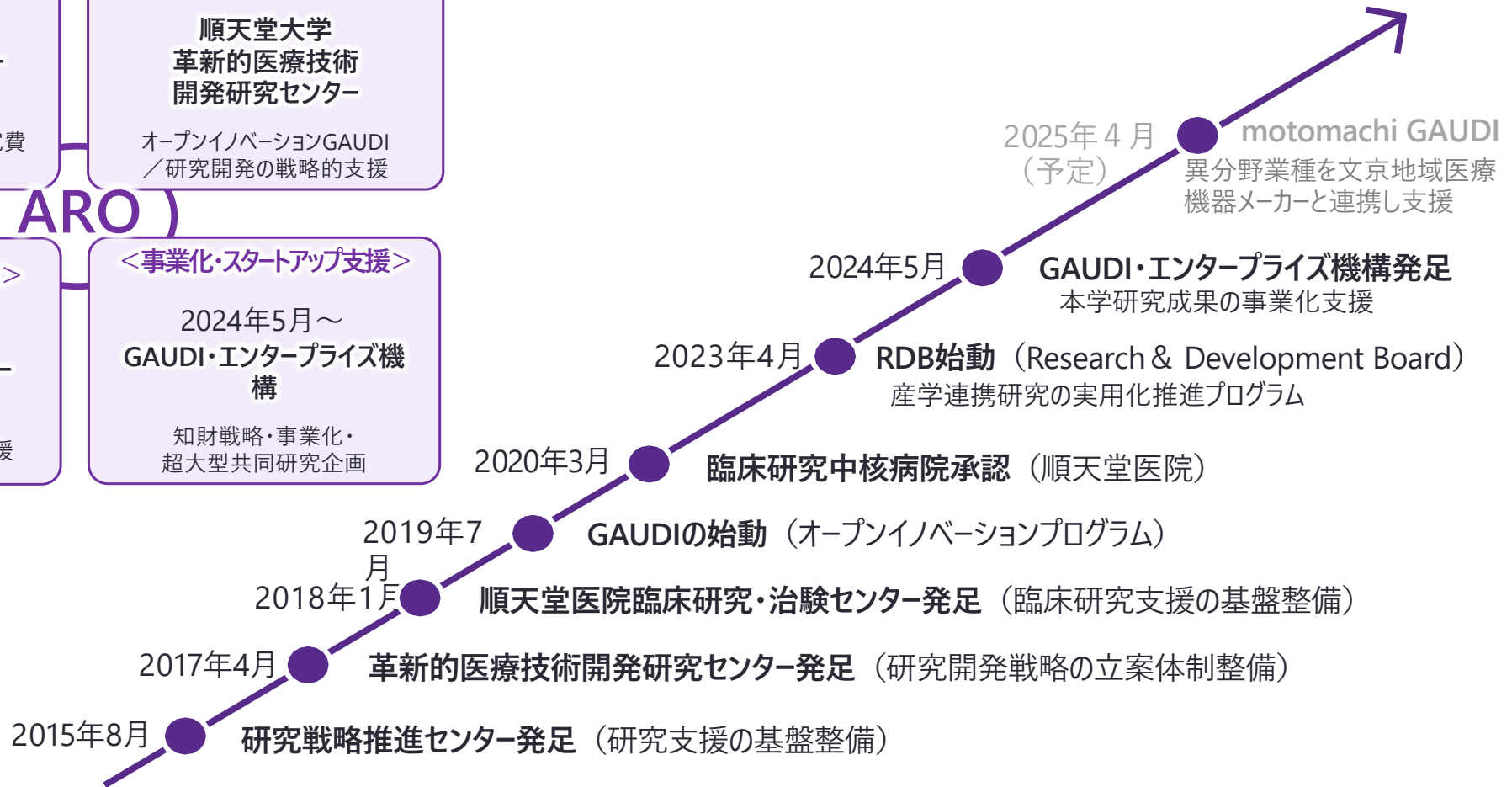
[ABOUT](#)[PROGRAM](#)[FACILITY](#)[MEMBERSHIP](#)[NEWS](#)[CONTACT](#)[ENGLISH](#)

順天堂大学における研究開発シーズの 社会実装を促進する基盤体制と取組

GAUDI
Juntendo University

大規模臨床プラットフォームを活用した研究開発を推進するためのARO体制

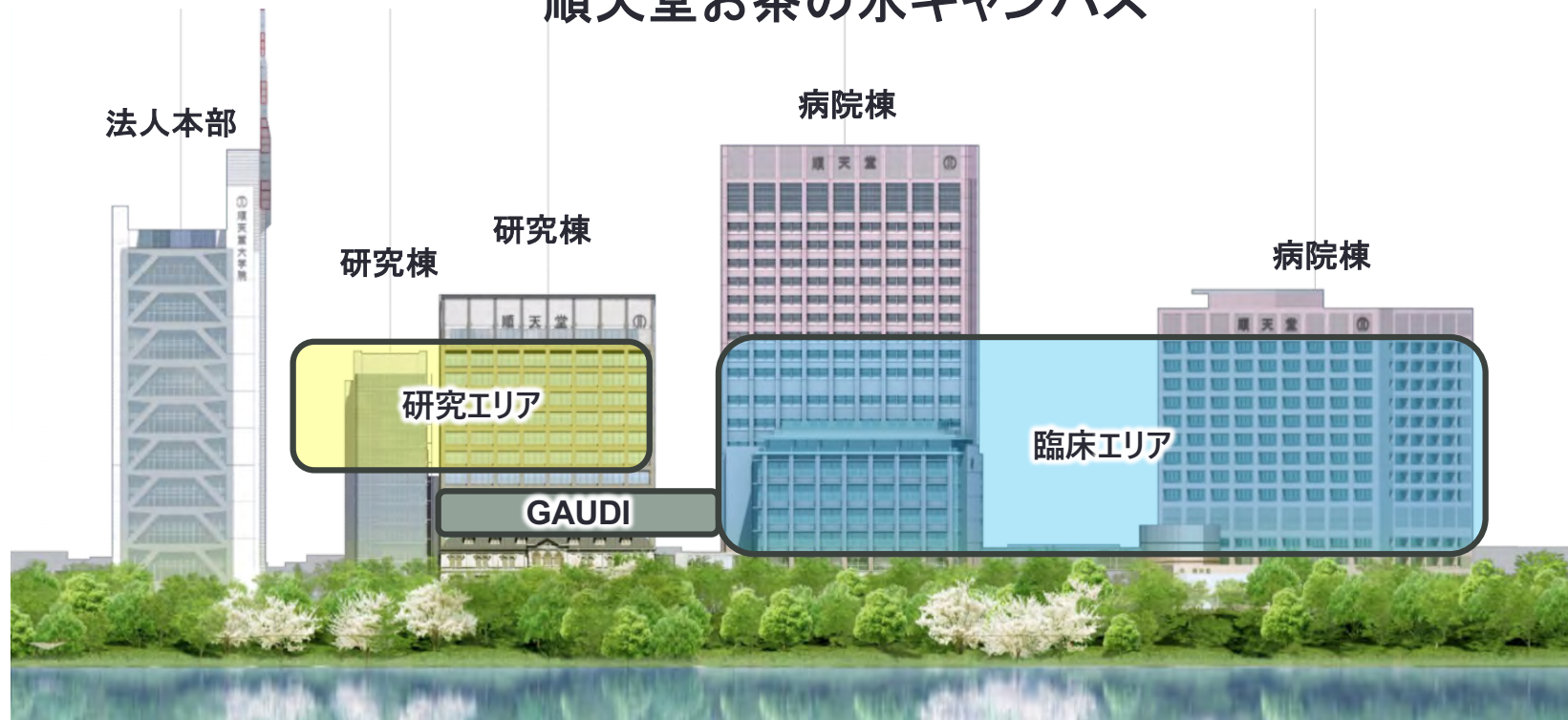
ARO: Academic Research Organization



About GAUDI

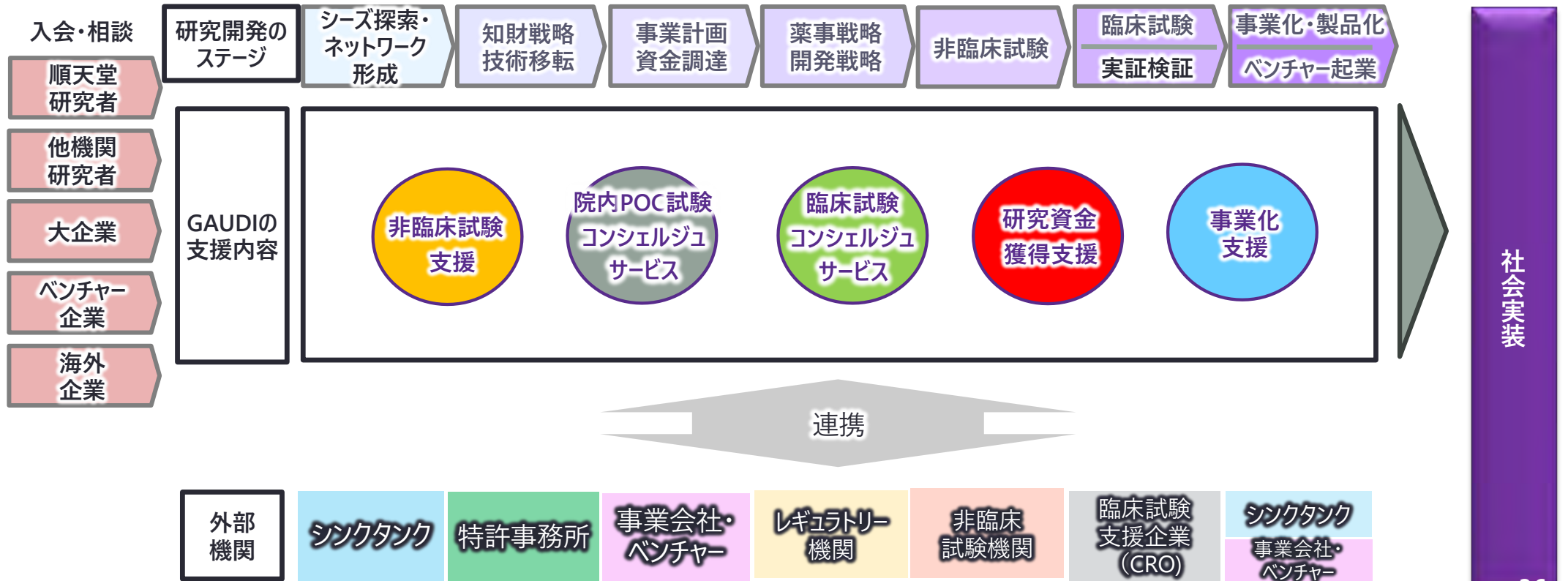
- 国内外の研究開発シーズに対し、順天堂大学が有する大規模臨床プラットフォームを活用し、実用化・事業化までを伴走支援する社会実装支援プログラム
- GAUDIをはじめARO部門は、研究者、臨床医がアクセスしやすいように、臨床エリアと研究エリアの交差点に配置

順天堂お茶の水キャンパス



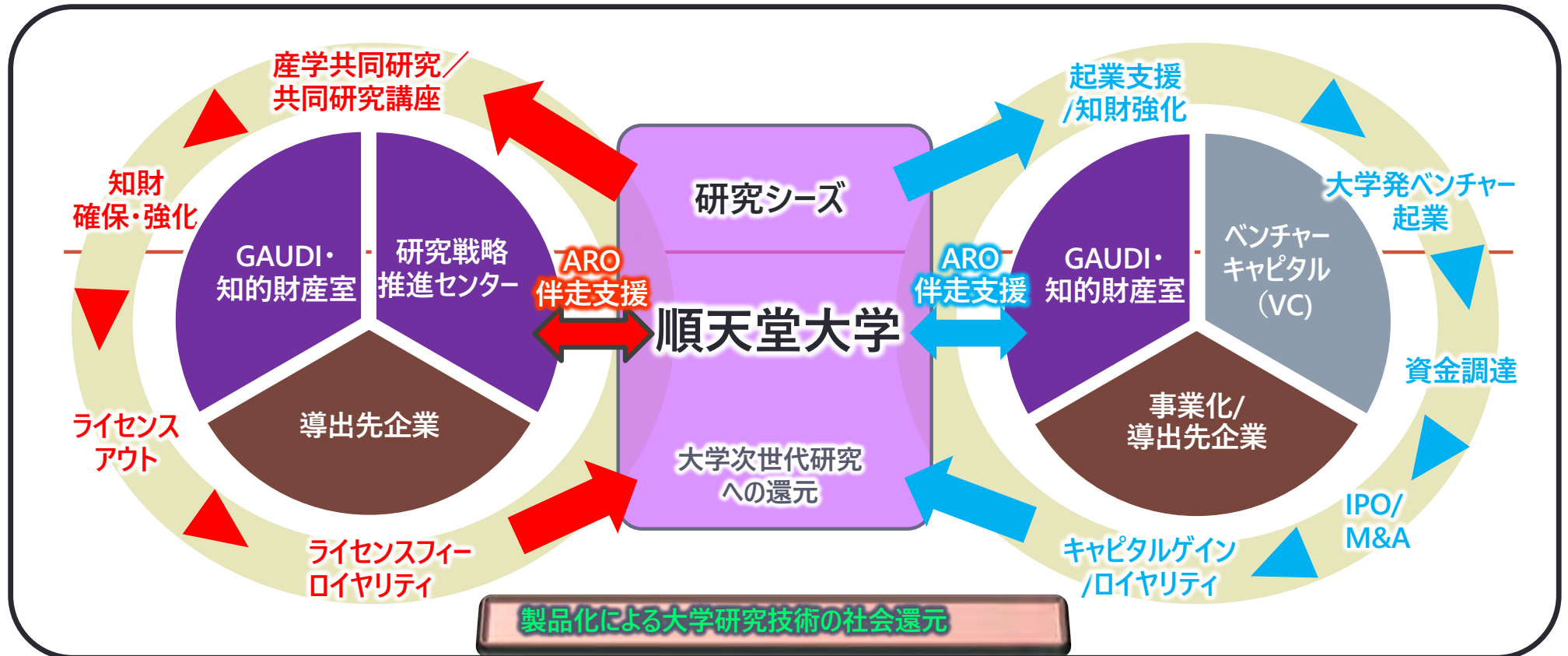
GAUDIの支援サービス

- 国内外の革新的医療シーズをいち早く実用化に繋げるため、一気通貫の伴走支援を提供
- シーズ探索から社会実装まで、学外パートナー企業・エキスパートと連携し、プロフェッショナル支援を展開
この体制でもスピード感は十分とは言えない



順天堂大学が目指すイノベーションエコシステム

大学発シーズや産学連携研究の社会実装を支援し、収益を次世代研究者へ再投資するエコシステム



GAUDI・エンタープライズ機構

2024年5月～

Mission :

研究成果を社会に還元するための戦略を立案し、
研究開発におけるエコシステムを実現する

主たる業務 :

- ・ 知財技術移転支援（知財事業化戦略、技術移転）
- ・ 研究シーズの事業化支援
- ・ レギュレーション対応・薬事戦略支援

機構設置の効果予測 :

- ・ 事業化に対する本学の姿勢をアピール
- ・ 事業化に係る組織間協議を適切に推進
- ・ 体制整備に係る大型外部競争的資金の獲得

