



# WISH LIST

Areas of interest for Takeda's Discovery Research



# Better Health, Brighter Future

タケダは、グローバルでドラッグディスカバリー研究をしており、オンコロジー、消化器系疾患およびニューロサイエンス分野で革新的な医薬品を生み出すことに注力しています。私たちは、まず患者さんにフォーカスし、ニーズを理解し、最先端の科学を追求することで、患者さんの生活の質を変えることができる医薬品を創出することに取り組んでいます。そして、初期のアイデアから薬を患者さんにお届けするまでの全段階において、私たちとビジョンを共有し、患者さんのために真に革新的な医薬品を作るための知識と科学的能力を有する外部の専門家パートナーと協働することに尽力しています。このWish listは、私たちが特に興味を持っているバイオメディカル研究分野の概要を示すものです。

<b>目次</b>	ニューロサイエンス.....	02
	オンコロジー（がん）.....	06
	消化器系疾患（GI）.....	07
	プラットフォーム技術研究.....	09
	薬物動態研究.....	11
	薬剤安全性研究.....	13



Takeda Research is a global drug discovery organization dedicated to producing innovative medicines in Oncology, Gastroenterology and Neuroscience. Our approach is to focus on the patient to understand their needs and to pursue cutting edge science to create medicines that can transform their quality of life.

From the initial idea to the launch of the medicine we are committed to working in partnership with external experts who share our vision and possess the knowledge and scientific capabilities to make truly transformational medicines for the patients we serve. This document provides a high level overview of the areas of biomedical research that are of particular interest to us.

<b>CONTENTS</b>	<b>Neuroscience</b> .....	14
	<b>Oncology</b> .....	18
	<b>Gastroenterology</b> .....	20
	<b>Platform Research</b> .....	22
	<b>DMPK Research</b> .....	24
	<b>Drug Safety Research</b> .....	26



# ニューロサイエンス

## 神経変性疾患

近年、人口の高齢化に伴い、アルツハイマー病やパーキンソン病などの加齢性神経変性疾患患者の数は増加している。更に他の神経変性疾患においても未だ十分な治療効果が得られていない医療ニーズが高い疾患が存在する。これらの疾患に対して病態メカニズムに基づいた疾患修飾療法や先制治療法を目指した研究開発に注力する。

### フォーカスする領域

- 筋萎縮性側索硬化症
- 前頭側頭葉変性症
- アルツハイマー病
- パーキンソン病
- 上記の疾患に対する、グリア細胞の機能異常や、細胞自律性・細胞非自律的な疾患パスウェイに着目した新規治療アプローチ
- 神経変性疾患に関連した細胞老化を標的にした研究
- ストレス顆粒や液-液相分離を標的とし神経変性疾患への外挿性の高い創薬ターゲットおよびバイオマーカー探索
- 筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 および Stathmin2 研究に適用可能なバイオマーカー
- 臨床症状や病態、患者由来サンプル、リバーストランスクリプションを反映した研究

### フォーカスしない領域

- アミロイドβモジュレーションによるアルツハイマー病治療
- L-ドパ製剤やドパミンアゴニストのようなドパミン関連薬によるパーキンソン病治療
- 多発性硬化症（非臨床ステージかつ再発寛解型を対象としたもの）、急性期脳卒中に関する研究

## 遺伝性の神経疾患

近年の研究の発展により治療仮説の複雑性がより少ない、遺伝性神経疾患が見出されつつある。新規治療モダリティの急速な発展と合わせて、創薬ターゲットになりにくいと考えられていた分子を基にした治療法の開発も進んでおり、遺伝性疾患研究における革新的創薬研究を牽引していくと考えられ、病態メカニズムに基づいた疾患修飾療法や根治を目指した研究開発に注力する。

### フォーカスする領域

- ハンチントン病
- 運動失調症（Ataxia）
- 筋ジストロフィー
- シャルコー・マリー・トゥース病
- その他、希少疾患も含む、遺伝性の神経疾患・神経筋疾患
- これらの疾患において特徴的にみられるRNA/DNAの異常構造、RNAスプライシング異常、異常なたんぱく質翻訳、などを抑制する治療法
- リピート病におけるリピート過伸長へのアプローチやその研究を進めるためのPETトレーサーなどのバイオマーカー

## 神経系の保護・修復

生体を構成する細胞の中で、神経は置き換えられることなく生涯に渡って機能し続けることを運命づけられた特異な細胞である。そのため神経の恒常性をでき得る限り保ち護り、可能であれば修復することが様々な神経疾患の発症や進行を遅らせる有効な手立てとなることが期待されている。

### フォーカスする領域

- 加齢に伴う神経機能の低下の予防や進行抑制に対する新規治療法の提示（例えば、睡眠の質の低下、概日周期の乱れ、脳の老廃物除去能の低下、血液脳関門の機能低下、加齢性神経炎症、細胞内小器官の機能や恒常性の低下、DNA 損傷の蓄積、聴覚などの感覚神経系の機能低下などを対象とする治療）
- ウェアラブルデバイスや在宅診断など、特に加齢に伴う神経機能の変化の新規非侵襲性検出法
- 薬剤、あるいは慢性傷害による脳の機能障害（chemobrain、術後認知機能障害、慢性外傷性脳症）に対する治療アプローチ
- オートファジーやマイトファジーに関連した新規治療法
- 脳腸相関に着目した新規治療薬やバイオマーカーに対する研究
- その他、神経筋疾患に対して細胞保護や修復のメカニズムに着目した研究

### フォーカスしない領域

- 運動療法、栄養療法、外傷性脳損傷、脳血栓、脳出血

## 神経免疫研究

神経精神疾患を免疫調節により治療するというコンセプトは臨床効果が十分に証明された仮説ではない一方で、これらの疾患における免疫系の関与の重要性を示唆する報告は最近増えつつあり、神経免疫領域は神経精神疾患への新たなアプローチとして注目されつつある。

### フォーカスする領域

- 神経精神疾患での免疫系の関与に関する新たな知見（グリア細胞やT細胞の関与など）
- 神経精神疾患への免疫療法を可能とする、新規治療コンセプト、創薬ターゲット、モダリティ
- 視神経脊髄炎、抗NMDA 受容体脳炎、ナルコレプシーをはじめとした、自己免疫介在性中枢疾患に対する新たな免疫療法や患者層の層別化法
- 神経精神疾患を対象とした、免疫細胞療法による新たなアプローチ
- 神経精神疾患における免疫系関与の作用機序解明に応用可能な、ヒト化マウスを含めた新規非臨床実験モデル
- ヒト疾患組織サンプルやiPS細胞などを活用した、神経免疫研究に応用可能な新規トランスレーショナル実験系プラットフォーム
- 神経細胞と免疫細胞の共培養系、特にニューロン・ミクログリアの共培養あるいはニューロン・ミクログリア・アストロサイトの共培養
- インフラマソームを対象にした新規治療法
- 難治性の神経精神患者に対する併用療法（神経調節薬＋免疫調節薬など）
- 神経炎症を捉える新規トランスレーショナル技術（イメージング、血液バイオマーカー）
- 疾患部位での免疫細胞の活性化・浸潤のライブイメージングや一細胞レベルでの解析
- 免疫系を介した神経系のホメオスタシス維持や修復機能に関する研究



---

## その他の神経疾患

---

フォーカスする領域	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 上記以外の医療ニーズが高い神経疾患に関する治療アプローチや臨床を見据えた検証方法（血液マーカー、画像、デジタルバイオマーカーの使用など）</li></ul>
フォーカスしない領域	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 偏頭痛（非臨床ステージのもの）</li><li>■ 疼痛</li></ul>

---

---

## 精密医療 (Precision medicine)

神経変性疾患・精神疾患は、その代表的な臨床症状に基づき病名が診断されるが、実際には科学的に病状・病因が多岐にわたると考えられる。そこで、病態的に共通する特徴を示す疾患を、分子メカニズムによって厳格に再定義することが臨床試験成功に必須である。換言すれば、遺伝子検査、バイオマーカー定量などの層別化戦略により、均質な疾患を新たに定義し、焦点を絞る必要がある。

---

フォーカスする領域	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 特定の患者層に対する新規治療アプローチと病態を模した細胞実験系、非臨床モデル</li><li>■ 現在の疾患定義に囚われない疾患の分類や層別化と、その新規患者層に対する治療アプローチ</li><li>■ ウェアラブルデバイスなどの非侵襲的なデバイス・センサーを用いた患者層別化を目標としたバイオマーカー探索・収集</li><li>■ 的確な患者層の定義による早期治療・予防治療に関する研究</li></ul>
-----------	--

---

---

## 新規モダリティ、治療薬の 中枢移行性を高める研究

---

フォーカスする領域	<ul style="list-style-type: none"><li>■ アンメットメディカルニーズの高い神経疾患および神経筋疾患に対し、既存の創薬ターゲットであっても新規な化学生物学的、ないし生物学的な治療アプローチ</li><li>■ 例を挙げると、a) 先行のオルソステリック調節薬が成功しなかったターゲットに対するアロステリック調節薬、b) 先行の可逆的な結合性の弱い調節薬が成功しなかったターゲットに対する親和性の強い不可逆的な調節薬、c) PROTAC、AUTAC、Molecular Glueなど低分子では困難な疾患関連分子の蛋白質蛋白質相互作用に対する選択的分解薬、d) 既存の方法よりも利点がある疾患修飾に対する蛋白製剤、抗体、細胞製剤、エクソソームによる新規アプローチ、e) 新たなメカニズムをもつ次世代核酸医薬を用いた創薬、f) 次世代遺伝子治療法（非ウイルス由来、新規AAV、など）、g) 部位特異的RNA変異導入法を含めた新規ゲノム編集技術、h) In silicoによるポリファーマコロジー創薬（多重標的性を有する医薬）</li><li>■ 中枢神経、末梢神経、ならびに筋組織へのドラッグデリバリー技術（巨大分子含む）</li><li>■ 脳内の細胞特異的な治療介入の手法</li><li>■ 核酸医薬品開発を行うための新規プラットフォーム技術あるいは評価系</li><li>■ DNAやRNAを標的とした低分子創薬に使用可能な化合物ライブラリー、スクリーニング技術、バイオフィジックス、in silicoやAIなどの創薬基盤技術</li></ul>
-----------	--

---

## その他ツールやenablersなど

### フォーカスする領域

- 患者血球細胞・線維芽細胞・尿・種々の幹細胞（direct conversionなどこれらを短期間で分化させる方法を含む）などを使用した、治療薬効果の予測系ヒト組織・サンプルを用いた創薬研究技術（ハイコンテンツ解析含む）
- リバーストランスクリプション研究に基づくなど、病態・症状・エンドフェノタイプを反映した細胞実験系やフェノタイプスクリーン系
- 人工知能・データサイエンス・リアルワールドエビデンスの新規治療法や創薬開発におけるソリューションへの活用
- 上記のような疾患情報を活用した、多重薬理（複数ターゲットの同時調整を志向した研究）に対するターゲットやパスウェイの提案
- 次世代創薬としてのネットワークファーマコロジー
- 治療用デバイス（経頭蓋磁気刺激や経頭蓋電気刺激など）と組み合わせ可能な治療法
- これまで知られている疾患リスク遺伝子を修飾することによりヒト病態・症状を正確に反映した疾患モデル動物
- 疾患の発症および進行を予測できる疾患動的マーカー
- アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとした神経疾患における治療効果を感度良く特異的に検出できる客観的なバイオマーカー
- 免疫沈降法を凌駕する選択性と回収率およびスループットを有する組織特異的な細胞外小胞単離システムの開発
- 臨床応用可能な（非侵襲性の）脳からの異常タンパクのクリアランスを測定する方法



# オンコロジー（がん）

## 固形および/または血液がんの新規標的に対する他家細胞療法製品の開発

治療の選択肢が限られている患者さんに対する顕著な薬効や様々な臨床経験から細胞療法は急速なペースで進展を続けており、血液がんや特に固形がんに対する反応や治癒率改善をめざした次世代の革新的なアプローチが出てきています。私たちはCAR-NKおよびiPSC由来製品などの複数の同種他家プラットフォームの研究と開発に投資しています。

### フォーカスする領域

私たちは臨床段階に近いあるいは臨床段階にある自然免疫系同種他家細胞治療製品や新たな自然免疫系細胞活性化モダリティの開発を目指した提案を探しています。特に以下のような細胞免疫療法の限界の克服を目指した提案が望ましいです。

- 腫瘍部位への不十分な免疫細胞の集積
- 腫瘍微小環境における免疫抑制ネットワーク
- 抗腫瘍免疫細胞の機能喪失や疲弊
- 腫瘍環境へのアプローチ
- ヒトの病態を反映し臨床外挿性を向上させたヒト関連異種移植モデル

## in vitro および in vivo モデルシステムを用いた骨髄系細胞およびB細胞の新規標的の同定および検証

腫瘍微小環境は免疫逃避と免疫抑制を促進する免疫学的環境によって特徴づけられます。そのため大多数の患者は免疫チェックポイント療法に反応しません。骨髄系細胞は、この免疫抑制環境の重要な要素ですが、腫瘍微小環境を指向した治療法はまだ存在しません。また、最近の臨床データでB細胞が免疫療法の増強に重要な役割を果たすことが示唆されていますが、これに対する治療アプローチも存在しません。

### フォーカスする領域

骨髄系細胞を標的とした治療戦略や、骨髄系細胞の再分化ならびにB細胞の関与増強を目的とした治療戦略につながる研究提案を探しています。

- 腫瘍に存在する骨髄系細胞またはB細胞のシングルセル（単一細胞）RNAシーケンスおよび/またはプロテオームデータセットなどのパイオインフォマティクスアプローチ
- 治療標的候補タンパク質の機能的役割を調べるin vitro およびin vivo 試験系（次世代ヒト化モデルなど）

## トリプルネガティブ乳癌および大腸癌の新規治療標的の同定

トリプルネガティブ乳癌および大腸癌（特にマイクロサテライト不安定性のない大腸癌）患者に対して、より効果的な治療を提供するための新規標的を探しています。

### フォーカスする領域

我々は、トリプルネガティブ乳癌およびマイクロサテライト不安定性のない大腸癌における新規標的の同定するための提案を探しています。

- 腫瘍および正常組織のパイオインフォマティクスおよびプロテオームデータセットの統合解析で同定される新規腫瘍抗原（特異的免疫抗原または間質抗原を含む）
- 患者サンプルのプロファイリングが望ましいですが、患者由来異種移植片モデルの利用も可
- 免疫療法に関連する標的候補タンパク質の機能的役割を調べるin vivo モデル

## 消化器系疾患 GI

### 肝疾患における線維化の進展メカニズムの理解、およびそれに関連する新規薬剤標的分子・非侵襲性バイオマーカーの探索

肝線維化は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）をはじめとする慢性肝臓傷害により引き起こされ、肝硬変及び肝細胞がんの危険因子であると考えられている。患者数は近年大幅に増加しているにも関わらず、肝線維化を抑制する薬剤は未だ存在しない。

#### フォーカスする領域

- 主要な疾患要因である肝線維化進展を標的とする新規治療法
- 肝線維化の病因メカニズムを理解するための生物学的研究や新規技術
- ヒトに関連したエンドポイントを用いて薬効を評価することのできる前臨床モデル

#### フォーカス外の領域

- 肝臓に対して直接的な作用の無い抗肥満/糖尿病薬および抗ウイルス薬

### 医療上のアンメットニーズの高い消化管運動不全疾患に対する、新規治療アプローチの発見や病態の解析

消化管機能不全には、消化管そのものの機能不全によるもの、かつ（もしくは）中枢神経による調節が関与していると考えられているが、その理解は未だ不十分である。消化管機能不全には種々の細胞や神経経路が関与していると考えられるが、既存の薬物や治療による効果は十分とは言えない。その病態生理についても十分理解されているとは言えず、新規治療法確立の妨げとなっている。

#### フォーカスする領域

- 悪心・嘔吐などの上部消化管症状や、機能不全に関する新規メカニズムおよび治療法に関する研究（既知メカニズムのコンビネーション研究を含む）
- 消化管ニューロパシーの病態の理解を深めうる、ヒトの病態を模倣した動物モデルなどの新しい研究手法
- 便失禁に関連した排便中枢コントロールの新規メカニズム
- ガストロパレーシスや消化ニューロパシーを対象としたリバーストランスレーション研究のための、ヒト病態組織を用いた評価系の確立
- 消化管ニューロパシーを対象とした細胞治療、再生治療
- 神経炎症：腸管神経叢と免疫システムの相互作用、腸内細菌叢が消化管機能不全に与える影響など

#### フォーカス外の領域

- 過敏性腸症候群、内臓痛
- 慢性便秘
- 下痢関連疾患
- GERDやバレット食道などの上部消化管疾患



## IBDの病態における粘膜バリア機能ならびに腸内細菌に関する研究

(1) 狭窄や瘻孔などの所見は、クローン病における病態の特徴である。現在の治療薬で、それらに奏功するものはない。

(2) 腸内細菌叢の異常は、多くの研究により明らかになってきている。腸管における特定の細菌の異常増殖は、異常な免疫応答を来しIBDの炎症症状を悪化させるが、新規IBD治療ターゲットに関連した病原性共生生物の多様性についてはあまり検討されていない。

### フォーカスする領域

#### #1 炎症性活性化線維芽細胞のクローン病の病態への関与

- 狭窄、線維化あるいは瘻孔を有するクローン病患者由来、および健康人由来のヒト炎症性活性化線維芽細胞の初代培養系および機能解析
- GWAS解析による既知のIBDリスク因子が炎症性活性化線維芽細胞の機能に与える影響と、クローン病との関係について
- ヒト炎症性活性化線維芽細胞と腸管オルガノイド、あるいは炎症性活性化線維芽細胞と粘膜固有層由来の免疫細胞との共培養系の確立（腸管粘膜バリア機能に関する研究、および免疫機能が線維化に与える研究を目的とする）

#### #2 IBDにおける病原性共生生物

- IBDにおける病原性共生生物の特性評価（遺伝的多様性、想定される分子メカニズム等）に関する研究
- 腸管での病原性共生生物に起因するIBDの病態生理の理解のための新規研究および技術
- 臨床への外挿性の高い非臨床モデル

### フォーカス外の領域

- 16S rRNAの配列を利用した横断研究
- 新しいデータベースまたはサンプルバンクを確立するための資金援助
- 既知の遺伝子マーカーまたは血液マーカーの改善研究



# プラットフォーム技術研究

## メディシナルケミストリー

### フォーカスする領域

- 中枢疾患治療薬創出に活用可能な化学を基盤とする新しい概念・テクノロジー
- 従来の創薬プロセスにおける問題点を解決し、創薬研究を加速化できる革新的手法
- 細胞治療や再生医療に革新をもたらす、化学を基盤とする手法やアイデア
- 中～大分子（核酸、抗体、タンパク質など）の中枢神経、末梢神経、ならびに筋組織へのドラッグデリバリー技術
- 中枢移行性を有する低～中分子標的蛋白質分解誘導薬の創出に関する技術
- 新たなメカニズムをもつ次世代核酸医薬に関する基盤技術
- DNA や RNA を標的とした低分子創薬に使用可能な創薬基盤技術
- ポリファーマコロジー創薬（多重標的性を有する医薬品）に関する基盤技術

## 制御性免疫細胞による細胞療法

### フォーカスする領域

- 制御性免疫細胞の単離、増殖、遺伝子導入に関する効率的かつ正確な手法
- 生体内において、機能的に安定で、長期生存可能な制御性免疫細胞を開発するための新しい方法
- 生体内での制御性免疫細胞の抑制機能を反映したアッセイ系（In Vitro、Ex-vivoまたはIn Vivoアッセイ系）
- 細胞療法における安全性の懸念（免疫原性など）を最小限に抑えるための新規誘導性安全スイッチ
- B細胞の長期免疫寛容を誘導する細胞療法のアイデア
- 制御性免疫細胞の組織homingと生着に関するアイデア
- “Ready-to-use/off-the-shelf” 制御性免疫細胞療法（iPSC由来、臍帯血由来、免疫反応を軽減させた他家細胞など）を開発する技術
- 制御性免疫細胞のための新規抗原特異的 CAR（キメラ抗原受容体）技術
- iPSC細胞から制御性自然リンパ球（ILCreg）を作製する手法
- 希少自己免疫疾患、神経変性疾患および消化器系疾患に対する新規細胞療法開発のための以下のアイデア：
  - 制御性免疫細胞療法を研究するためのヒトの病態を反映した臨床外挿性の高い新規ヒト化モデル
  - 臨床外挿性の高い疾患バイオマーカー

## CAR-T細胞療法

### フォーカスする領域

- T細胞用無血清培地
- 細胞の状態を維持する新規な凍結保護剤、処方（DMSO-freeを含む）
- 新規細胞凍結プログラム及び装置
- 異物-freeが保証された製品保存用の凍結用バッグ
- 細胞製剤用の自動外観検査試験機及びラベリング装置

---

## バイオプロセス

---

フォーカスする領域

- バイオ医薬品製造のための新規遺伝子発現系（宿主・ベクター系）
- 新規動物細胞培養技術
- PATを含む連続製造技術
- Straight through processing に関する技術
- 新規アフィニティレジンのスクリーニング

---

## プロセスシステム工学を活用した製造 プロセス設計

---

フォーカスする領域

モデリング、シミュレーション及びAI技術を活用

- バイオ医薬品治験製造プロセスの設計 (e.g. GMP perfusion, continuous downstream)
- 製造データに基づく (Digital twin) モデル構築
- スケールアップ検討、製造条件などの選定、プロセス改善など

---

## ゲノム編集治療

---

フォーカスする領域

- 新規ゲノム編集酵素/システム

---

## 新規デリバリー技術

---

フォーカスする領域

- 血管投与で遺伝子やたんぱく質を細胞特異的にデリバリー可能な技術



# 薬物動態研究

## Bioanalysis および イメージング（機器分析一般）

### フォーカスする領域

分析技術、オミックス技術

- 新規高感度マスマスペクトロメトリー分析機器について技術（新規イオン化方法含む）
- 体内の微量薬物代謝物および生体分子代謝物を構造同定できる技術
- タンパク質分子などの断片化効率を向上させる技術
- 抗体分子構造における、標的認識部位の同定技術
- 免疫沈降法による回収効率を向上する技術

細胞検出・イメージング技術

- 細胞製品を体内へ投与後の組織中あるいは血中標的細胞濃度を非標識で高感度かつ正確に定量できる技術

### フォーカス外の領域

細胞検出・イメージング技術

- 細胞機能への影響を与え得る標識を伴うイメージング技術

## IT 技術を活用した薬物動態研究

### フォーカスする領域

AI 活用

- AIを用いた薬物動態パラメータ予測
- AIを用いた in vitro / in vivo 代謝物予測
- AIを用いた論文検索システム（キーワードから樹形図的に最も重要な論文が抽出されるシステム）
- AIを用いた免疫源フラグメントの最適化

数学的アプローチ

- ニューロサイエンス領域における quantitative systems pharmacology (QSP) モデル
- 遺伝子治療製品の mechanism-based PK/PD モデル

### フォーカス外の領域

- Systems biology モデル



---

## 新規 in vitro および in vivo 評価システム

---

フォーカスする領域

新規人体模倣モデル

- 新特定の臓器または細胞がヒト化された動物の作製
- 安定的な小腸代謝の評価システム
- ヒト脳微小血管内皮細胞を用いてBBBを再構築した in vitro 脳移行性評価システム

---

## 薬物送達システム (DDS)

---

フォーカスする領域

新たな医薬品の機能を向上させる技術

- タンパク、核酸等の高分子を細胞内へ効率的に送達可能な技術
- 低分子、ペプチド、タンパク、核酸等の分子モダリティを選択的に肝臓、癌、中枢組織へ送達可能な技術



---

# 薬剤安全性研究

---

---

## 新規 in vitro あるいは in vivo 安全性評価システム

---

### フォーカスする領域

### 新規人体模倣モデル

- 特定の臓器または細胞がヒト化された動物の作製
- 臓器特異的な機能を有する in vitro 安全性評価システム
- 初期の drug discovery screening あるいは毒性機作解析業務で活用できるもの
- 抗体あるいは核酸医薬品の評価にも適応可能なもの
- 特に肝臓、心血管系、あるいは中枢神経系に関するもの（免疫系の関与を含む）

---

## 安全性バイオマーカー

---

### フォーカスする領域

### 分析技術およびオミックス技術を活用

- 実験動物及びヒトでの活用が可能な新規安全性バイオマーカー
- 血漿、尿あるいは脳脊髄液等の液性サンプル由来が基本となるが、他の可能性も排除しない
- 特に肝臓、心血管系、あるいは中枢神経系に関するもの

---

## IT 技術を活用した安全性評価

---

### フォーカスする領域

### AI 活用

- AIを用いた安全性パラメータ予測
- AIを用いて化合物最適化（安全性パラメータに基づく）
- AIを用いた画像情報からの異常行動検出

---

# Neuroscience

---

---

## Neurodegenerative diseases

As the aging population grows rapidly, patients with age-related neurodegenerative disorders such as Alzheimer's diseases and Parkinson's diseases are increasing. There also are additional neurodegenerative diseases where high unmet medical needs still exist. We focus on disease-modifying and pre-emptive approaches to these indications.

---

### Areas of interest

- Amyotrophic lateral sclerosis
- Frontotemporal lobar degeneration
- Alzheimer's disease
- Parkinson's disease
- Novel therapeutic approaches in the indications above including those targeting aberrant glial cells, key autonomous and non-autonomous disease-relevant pathways
- Research on cellular senescence in relation to neurodegenerative diseases
- Novel drug target or biomarker identification approaches for disease-relevant stress granules or liquid-liquid phase separation, including innovative drug screening systems
- Biomarkers that support TDP-43 and Stathmin2 approaches to treating ALS
- Research linked to clinical symptom and pathology, clinical sample use, reverse translation approach

---

### Areas of no interest

- Amyloid beta ( $A\beta$ ) modulators for Alzheimer's disease
- Dopaminergic agents such as L-dopa formulations and dopamine agonists for Parkinson's disease
- Multiple sclerosis (non-clinical-stage relapsing-remitting), acute ischemic stroke

---

## Genetic neurological diseases

Key advancements in recent research have led to discovery of novel genetic disorders with highly trackable therapeutic hypothesis. Together with the recent advances in modalities able to unlock previously undruggable targets, these indications are expected to be areas leading active innovation, and we aim for disease-modifying and possibly curative therapeutics to these indications.

---

### Areas of interest

- Huntington's disease
- Ataxias
- Muscular dystrophies
- Charcot-Marie-Tooth disease
- Other neurological and neuromuscular genetic-linked diseases including rare disorders

## Areas of interest

- Proposals of innovative therapeutic approaches (e.g. small molecule, nucleic acid, antibody) for signature features including abnormal RNA/DNA structures, RNA splicing and protein production widely observed in rare/intractable neurological diseases
- Repeat expansion approaches and biomarkers to support that work such as PET tracers

---

## Nervous system protection/repair

Within the various cells constituting the human body, neurons are a unique cell type which are not replaced and destined to function throughout one's lifespan. Therefore, protection of homeostasis of neurons to the extent possible, and possibly its repairment, are expected to be effective approaches to prevent onset and progression of various neurological indications.

---

## Areas of interest

- Research related to healthy aging, such as novel therapeutic approaches to prevent or stop progression of neurodegeneration (e.g. approaches addressing sleep/circadian rhythm, waste clearance, BBB integrity, anti-chronic inflammation, organelle homeostasis, DNA damage, sensory system)
- Novel non-invasive devices detecting changes related to neuronal aging, such as wearable devices and home diagnostics
- Research addressing functional disturbances of brain associated with medication or chronic insult (e.g. chemobrain, post-operative cognitive decline, chronic traumatic encephalopathy)
- Novel therapeutic approaches related to autophagy and mitophagy
- Gut-brain axis approaches to developing novel therapeutics or biomarkers
- Other research focusing on cell protection/repair mechanisms, applicable to neuromuscular diseases

---

## Areas of no interest

- Exercise therapy, nutrition therapy, traumatic brain injury, cerebral thrombosis, cerebral hemorrhage

---

## Neuroimmunology research

Although the concept of treating neurological and psychiatric diseases by immunomodulation is not a concept with fully proven efficacy in clinical settings, there is increasing evidence supporting the importance of immune system involvement in these diseases. Hence immunology is attracting attention as a novel approach for the treatment of neurological and psychiatric diseases.

---

## Areas of interest

- Elucidation of novel mechanisms for immune system involvement in neurological and psychiatric diseases.
- Novel therapeutic concepts, targets, and modalities leveraging immunomodulation for the treatment of neurological and psychiatric diseases.
- Immunotherapy or patient stratification strategies for autoimmune-mediated neurological diseases such as NMO, NMDAR-encephalitis and Narcolepsy.
- Novel cell-based immunotherapy approaches for neurological and psychiatric diseases.
- Novel preclinical models, including "humanized" mouse models, for evaluating immune mechanisms-of-action relevant to neurological and psychiatric diseases.



## Areas of interest

- Novel translational platforms for generating and testing therapeutic hypotheses, including leveraging of relevant tissue samples and induced pluripotent stem cells (iPSCs).
- Neural-immune co-culture systems. In particular, co-culture systems of neurons & microglia; or neurons, microglia & astrocytes.
- Novel therapeutics that target the inflammasome
- Combination therapy approaches (e.g. Neuronal + Immune) for difficult-to-treat patients.
- Improved translational methods to detect neuroinflammation (imaging, blood biomarkers).
- Live imaging and single-cell analyses of immune cell activation and infiltration into lesion tissues
- Research into immune-mediated repair and regeneration in response to nervous system damage.

---

## Other neurological disorders

---

### Areas of interest

- Novel therapeutic approaches for other neurological indications with remaining high unmet needs and clinical trackability (e.g. blood components, brain imaging, digital biomarkers)

---

### Areas of no interest

- Migraine (nonclinical stage)
- Pain

---

## Precision Medicine

While neurodegenerative and neurological disorders have been diagnosed by their representative phenotypes, the underlying pathology and etiology are highly diverse from a scientific point of view. Therefore, strict redefinition of disease concepts that share common biological and medical characteristics within small restricted patient population is essential for successful clinical trials. In other words, stratification strategies such as genetic testing and biomarker quantification for defining novel specific homogeneous disease seems to be critical.

---

### Areas of interest

- Therapeutic approaches for a stratified sporadic disease population, and establishment of pathophysiologically-relevant cellular or pre-clinical models
- Stratification/therapeutic approach cutting across current disease classification
- Wearable/non-invasive devices and sensors to collect digital biomarkers toward patient stratification and/or monitoring
- Enablement of early intervention/preemptive therapy through identifying right patient population

---

## Brain delivery and novel modalities

---

### Areas of interest

- Novel biochemical or biological approaches to targets even to existing targets, related to neurodegenerative or neuromuscular indications with high unmet needs

## Areas of interest

- Examples include a) allosteric modulators where previous unsuccessful work described orthosteric modulators, b) irreversible covalent modulators with increased affinity where previous unsuccessful work described reversible non-covalent weak binders, c) PROTAC, AUTAC, Molecular Glue for selective degradation of difficult to drug pathological molecule protein-protein interactions, d) other novel approaches and disruptive approaches clearly addressing current limitations, such as exosomes, antibodies, cell therapy, e) next generation oligonucleotide therapy based on novel mechanisms, f) next generation gene therapy (non-viral, novel AAV, etc), g) gene editing technologies including site-directed RNA editing approaches h) In silico systems for polypharmacology
- Efficient drug delivery system for large molecules including oligonucleotides to target brain, muscular tissues, peripheral nerve.
- Platform technologies enabling cell-type specific intervention in the brain
- Novel platforms and assay systems applicable for oligonucleotide therapeutics development
- Drug discovery platform of small molecule modulators targeting DNA/RNA, such as compound library, screening methods, biophysics approach, in silico methods, and AI approach.

---

## Other including research tools and enablers

---

### Areas of interest

- Drug efficacy evaluation systems utilizing clinical specimens such as patient-derived blood, fibroblasts, urine, and various tissue stem cells (including technologies for direct differentiation and rapid differentiation into target cells and new platform technology for high-content analysis)
- Cellular models mimicking disease states, symptoms, endophenotypes, including cellular phenotypic screening systems of high disease relevance or reflecting reverse translational findings
- Application of artificial intelligence/data science/real world evidence to discovery of therapeutics
- Proposals of targets and pathways for polypharmacological approaches (simultaneous modulation of multiple targets), utilizing disease information as mentioned above
- Network pharmacology as next generation approach
- Therapeutics approaches which can be combined with existing therapeutic devices (e.g. Transcranial magnetic stimulation, Transcranial electrical stimulation)
- Genetic engineered animal models reflecting human disease symptoms by modifying existing human risk genes
- Disease dynamics markers to predict disease onset and progression
- Novel objective and sensitive biomarkers which can serve as surrogates of disease efficacy, especially for Alzheimer's or Parkinson's disease
- Development of system to isolate tissue-specific extracellular vesicles with superior selectivity, yield and throughput compared to conventional immunoprecipitation
- Clinically applicable (non-invasive) methods to measure clearance of abnormal proteins from brain by the glymphatic system

---

# Oncology

---

---

## Development of allogeneic cell therapy products against novel solid and/or hematological malignancies targets

Fueled by unprecedented responses and associated learnings in patients with limited therapeutic options, the cell therapy landscape continues to evolve at a rapid pace with a continued wave of next-generation, innovative approaches with a clear emphasis on deepening patient responses and disease cure rate in hematologic malignancies and foremost, solid tumors. We are investing in understanding and developing multiple allogeneic platforms including CAR-NK's and iPSC derived products.

---

### Areas of interest

We welcome proposals aimed at the development or around development of innate allogeneic cell therapy products and novel cell engager modalities. Proposals aimed at overcoming limitations such as the following are desired.

- Inadequate trafficking
- Immunosuppressive networks in the tumor microenvironment
- Optimal cell function and persistence
- In situ approaches
- Human relevant xenograft models with improved clinical translational value for oncology

---

## Identification and validation of novel myeloid and B cell targets in relevant in vitro and in vivo model systems

The tumor microenvironment (TME) is characterized by an immunologic milieu that promotes immune escape and suppression. Consequently the majority of patients do not respond to checkpoint therapies as a result of heightened immunosuppression in the TME. Myeloid cells represent a critical element of this immunosuppressive niche however therapies directed at the TME are currently lacking. In addition recent clinical data has indicated the role of B cells in enhancing immunotherapy however specific therapeutic approaches are also lacking.

---

### Areas of interest

We welcome proposals to develop therapeutic strategies targeting myeloid cells or aimed at myeloid re-education as well as augmenting B cell engagement.

- Bioinformatic approaches such as scRNAseq and/or proteomic datasets of tumor resident myeloid or B cells
- The ability to test the functional role of candidate proteins with in vitro and in vivo systems such as next generation humanized models

---

**Identification of novel targets for treatment of triple negative breast cancer and colorectal cancer.**

There remains a need for novel targets to deliver more effective treatments for the patients with triple negative breast cancer (TNBC) and colorectal cancer specifically MSS-CRC.

---

**Areas of interest**

We welcome proposals to identify novel targets in TNBC and MSS-CRC.

- Novel tumor antigens, including specific immune or stromal antigens, derived from integration of bioinformatic and proteomic datasets of malignant and normal tissues
- Profiling of patient samples is preferred however the utilization of patient derived xenograft (PDX) models for tumor target ID is also of interest
- The ability to test the functional role of candidate proteins within an immune context with supporting in vivo model systems





---

# Gastroenterology

---

## Understanding the mechanism(s) of progression of fibrosis in liver diseases including non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and seeking relevant novel drug targets and non-invasive biomarkers

Liver fibrosis is commonly observed after chronic liver injury such as nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and is thought to be a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinomas. Progression to cirrhosis can take 10- 30 years depending on original cause of injury and patient characteristics. In spite of much effort, no pharmacological therapy is available yet.

---

### Areas of interest

- Novel therapeutic approaches to target key disease drivers in fibrosis progression
- New biology/technology to expand understanding of pathogenesis of fibrosis
- Translational preclinical models

---

### Areas of no interest

- Antivirus or anti-obesity/diabetes without direct mechanistic effects on the liver

---

## Discovery of novel therapeutic approaches and advancement of basic disease understanding in specific GI dysmotility conditions of high unmet need.

GI motility disorders involve dysfunction of the GI tract at the level of the GI tract itself and/or how it is perceived by the CNS. These disorders are complex and involve many cell types and neural circuits. Some GI motility conditions are poorly treated with current therapies, and for many the underlying disease pathophysiology is not well understood which presents a challenge for the development of new therapeutics.

---

### Areas of interest

- Novel mechanisms and therapeutic approaches to study and address upper GI symptoms and signs (nausea, vomiting) and gastric dysfunction in gastroparesis including combination approaches
- New ways to expand understanding of the pathogenesis of enteric neuropathies including animal models that are representative of the human disease
- Novel mechanisms of defecation control, relating to fecal incontinence
- Disease-relevant human-based assay systems and/or ability to conduct a reverse translation for gastroparesis and enteric neuropathies
- Cell therapy/regenerative medicine approaches for enteric neuropathies
- Neuroinflammation: how the enteric nervous systems interacts with the immune system and the microbiome to control processes that are dysfunctional in GI motility conditions

---

### Areas of no interest

- Irritable bowel syndrome, visceral pain
- Chronic constipation
- Diarrheal diseases
- Upper GI disorders such as GERD, Barrett's esophagus

---

## New insights on stromal/ immune cell dysfunction and the microbiome in IBD pathogenesis

(1) Transmural disease with progressive bowel wall remodeling to a fibrostenosing or fistulizing phenotype is pathognomic for Crohn's disease. Current oral/biological treatments for Crohn's disease poorly address pathological mechanisms involved in these processes. (2) Microbial dysbiosis is a hallmark of IBD that has been established in global patient cohorts.

Outgrowth of specific bacterial species in the inflamed intestine may cause/ exacerbate IBD via aberrant immune responses. The breadth/diversity of bacterial pathobionts in IBD patients is a relatively unexplored aspect of the GI microbiome which could inform novel drug targets.

---

### Areas of interest

#1: Inflammatory activated fibroblasts (IAFs) in Crohn's Disease (CD) or Pathogenesis

- Isolation and culture systems for primary human Inflammatory activated fibroblasts (IAFs) and their functional characterization from patients with
- Inflammatory, stricturing/fibrostenosing or fistulizing CD versus healthy or non-IBD controls
- Deep understanding of the influence of known GWAS IBD risk genetic pathways on IAF function and its relation to CD pathogenesis
- Co-culture systems to interrogate human IAF/intestinal organoid or IAF/lamina propria immune cell cross-talk and validation of these systems with respect to intestinal barrier dysfunction or immunity/fibrosis

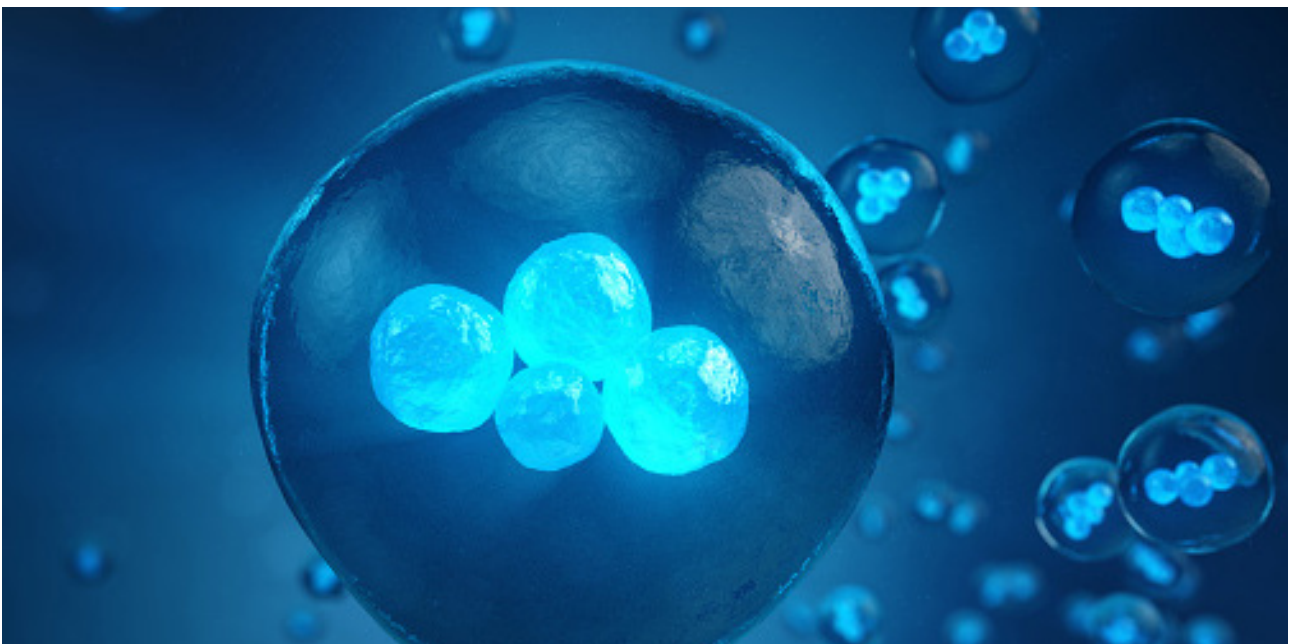
#2: Pathobionts in IBD

- Studies aimed at systematically characterizing pathobiont species and strains in IBD and their genomic diversity and potential molecular effectors
- New biology/technology to expand understanding of pathogenesis and progression in IBD driven by pathobionts in the GI tract
- Translational preclinical models with reasonable throughput

---

### Areas of no interest

- 16S rRNA-based sequencing cross-sectional studies
- Funding to establish a new database or sample bank
- Improvement/modification of known genetic or blood markers



---

# Platform Research

---

---

## Medicinal Chemistry

---

---

### Areas of interest

- New technologies and ideas based on chemistry aimed at creating drugs for CNS disorders
- Innovative methods or ideas to solve the issues on conventional drug discovery process or accelerate the process
- Methods or ideas based on synthetic chemistry that can be utilized and applied to regenerative medicine or cell therapy research
- Technologies to enable large molecules (including nucleic acids) to penetrate into brain, muscular tissue, peripheral nerve
- Innovative technologies to develop protein degradation inducer by small/ medium molecules penetrate into brain
- Oligonucleotide therapeutics approach with novel mechanism
- Drug discovery platform for small molecule modulators targeting DNA/RNA
- Platform technology related to polypharmacology approach

---

## Regulatory Immune Cell Therapy

---

---

### Areas of interest

- Efficient and precise methods of isolating, expanding and transducing genes for regulatory immune cells
- Newer ways to develop in vivo functional, stable and persistent regulatory immune cells
- Physiologically relevant regulatory cell suppressive function assays (in vitro or ex-vivo or in vivo)
- Novel inducible safety switches with minimum safety concerns of their own (e.g. immunogenicity)
- Ideas for B cell directed long term tolerance induction with cell therapy
- Ideas about tissue homing and engraftment of regulatory Immune cells
- Technologies to develop ready-to-use/off-the-shelf (e.g., iPSC-derived, cord-blood derived or allogenic cells modified to avoid immune reactions) regulatory immune cell therapy
- Novel antigen-specific CAR (chimeric antigen receptor) technology for regulatory immune cell
- Methods to generate iPSC-derived regulatory innate lymphoid cells (ILCreg)
- New cell therapy ideas for rare autoimmune, neurodegenerative and GI disorders including:
  - New clinical translation relevant and/or humanized rodent models to study regulatory cell therapy
  - Clinically relevant biomarkers for the diseases

---

## CAR-T Cell Therapy

---

### Areas of interest

- Serum-free medium for T cell expansion culture
- New cryopreservation formulation including DMSO-free that can maintain cell potency
- New controlled-rate freezer program and equipment that can maintain cell potency
- Foreign matter-free frozen bag for cell product storage
- Automated visual inspection for foreign matter and automated labeling methods for cell product

---

## Biologics Process Development

---

### Areas of interest

- Novel gene expression system (host-vector system) for biologics manufacturing
- New mammalian cell culture technology
- Continuous manufacturing technology including PAT
- Straight Through Processing (STP) technology
- New resin screening for affinity

---

## Manufacturing processes design by utilizing process systems engineering

---

### Areas of interest

- Applying modeling, Simulation technologies and Artificial Intelligence
- Manufacturing processes design of biologics for CTM (e.g. GMP perfusion, continuous downstream)
  - (Digital twin) Model development using manufacturing data
  - Applications on e.g., technology transfer, decisions of operating conditions, and process improvement

---

## Gene Editing Therapy

---

### Areas of interest

- Novel genome editing enzyme/ system

---

## New Delivery Technology

---

### Areas of interest

- New delivery technology that enables cell-specific delivery of genes and proteins by intravascular administration

---

# DMPK Research

---

---

## Bioanalysis and Imaging Technologies

---

### Areas of interest

#### Analytical and omics technologies

- Novel high sensitive massspectrometry-based bioanalysis (e.g. new ionization method)
- High sensitive molecular structure identification technology for drug metabolites or biological molecules
- High efficient protein digestion kit or methodology
- Active targeting domain analysis in antibody molecular structures
- Novel immuno precipitation methodology with high recovery ratios

#### Cell detection/cell imaging technologies

- New Technology without cell labeling that can precisely quantify target cell concentration in tissues or blood after administration of cell products

---

### Areas of no interest

- Cell imaging technology based on cell labeling that can affect cell function

---

## Pharmacokinetic research based on IT technologies

---

### Areas of interest

#### AI technology

- Prediction of pharmacokinetic parameters using AI
- In vitro/in vivo metabolite prediction using AI
- Article/word retrieval system using AI
- AI based drug design for optimization of immunogen fragments

#### Mathematical approaches

- Quantitative systems pharmacology (QSP) model in the fields of neuroscience medicine
- Mechanism-based PK/PD modeling in the fields of cell product therapy

---

### Areas of no interest

- Systems biology model

---

## State-of-the-art in vitro/in vivo evaluation technologies

---

### Areas of interest

Novel system mimicking human pharmacokinetic properties

- Investigational animal models in which specific organs or cells are humanized
- In vitro evaluation system for intestinal metabolism
- In vitro evaluation system for brain distribution (Reconstructed with human brain microvascular endothelial like cells (iBMECs), astrocytes, and neurons (BBB))

---

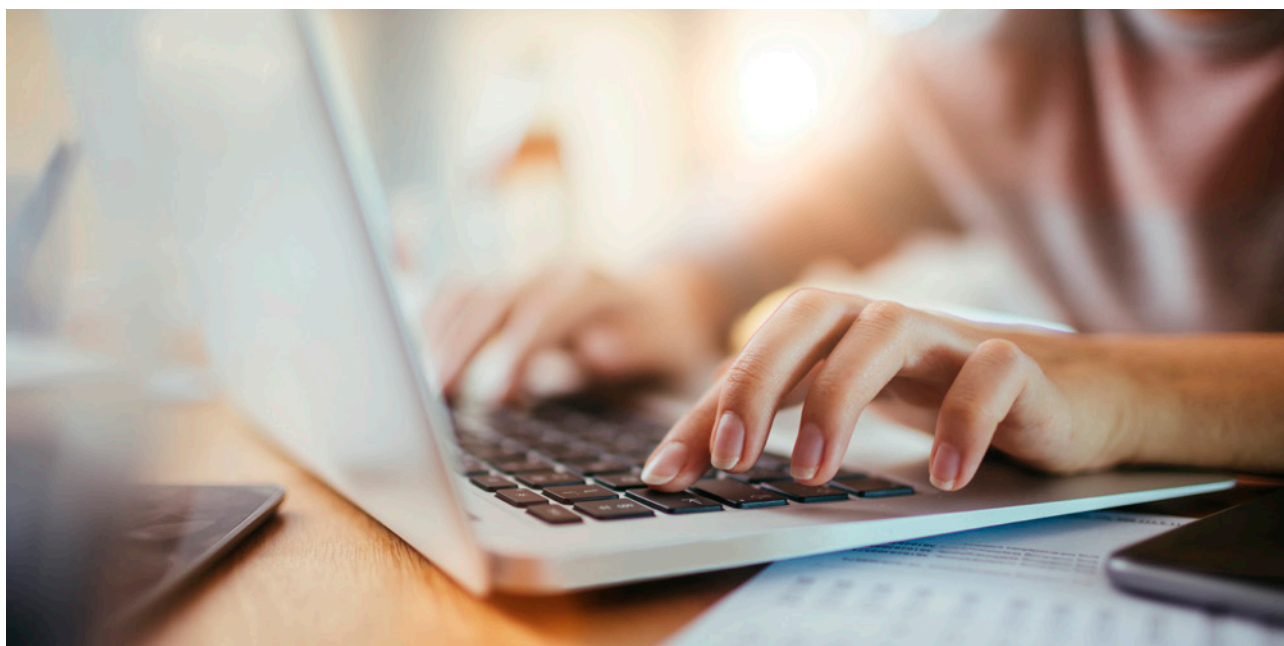
## Drug Delivery System (DDS)

---

### Areas of interest

Novel system mimicking human pharmacokinetic properties

- Efficient intracellular DDS for (mid-)macromolecules such as oligonucleotides and proteins
- Site specific (target cell specific) DDS technologies especially in the brain, liver or cancer tissue





---

# Drug Safety Research

---

---

## In vitro/in vivo safety evaluation systems for drug discovery

---

### Areas of interest

Novel system mimicking human properties

- Animal models in which specific organs or cells are humanized
- In vitro safety evaluation system fixing organ-specific functions
- Useful for compound screening at drug discovery or mechanistic studies
- Can be utilized also for the evaluation of antibody or oligonucleotide
- Targeting area is not limited, but especially for liver, cardiovascular, or CNS (including immune-participant effects)

---

## Safety biomarkers

---

### Areas of interest

Utilizing analytical and omics technologies

- Novel safety biomarkers assessable both in animals and humans
- Analytical source: plasma, urine, or CSF as the basis, but not limited to
- Targeting area is not limited, but especially for liver, cardiovascular, or CNS

---

## Safety evaluation research based on IT technologies

---

### Areas of interest

AI technology

- Prediction of safety parameters using AI
- Compound optimization using AI, based on safety parameters
- Detection of abnormal behavior from images/video information using AI



● 本冊子に関するお問い合わせ Please contact us at

MAIL

[Research\\_Collaboration@takeda.co.jp](mailto:Research_Collaboration@takeda.co.jp)

**武田薬品工業株式会社**  
**Takeda Pharmaceutical Company Limited**

Website (日本語)

[takeda.com/jp](http://takeda.com/jp)

Website (English)

[takeda.com](http://takeda.com)

最新情報は、  
ウェブサイトをご覧ください。



Published: October 2020