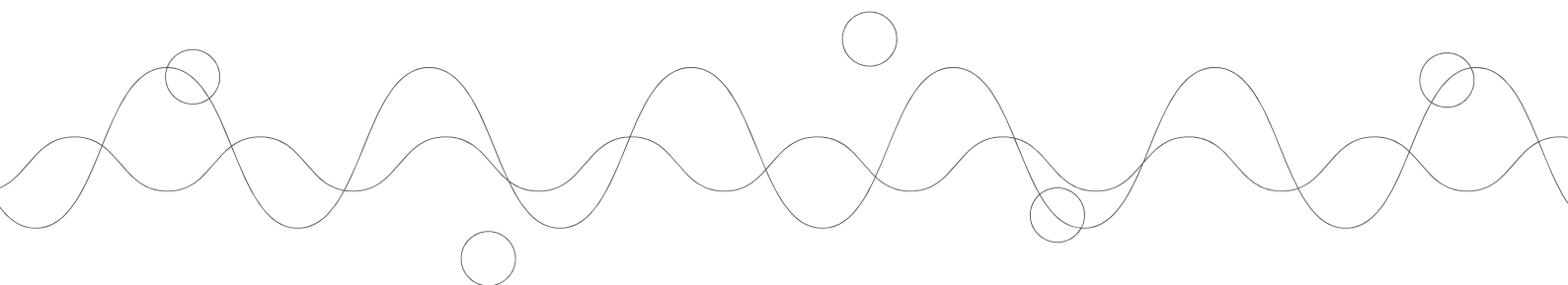


科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ 「健康」分野 報告書



エグゼクティブサマリー

ライフサイエンス分野ではゲノム情報に基づいた基礎研究が急速に進展し、疾患の予防や治療に関する多くの知識が蓄積されているにもかかわらず、これらの成果が実際に医療産業や健康増進といったかたちで社会へ還元された例が極めて少ないという現実がある。

この要因としては、種々のことが考えられるが、識者の間には基礎と応用を繋ぐ「橋渡し」に関する研究開発が絶対的に不足しているという認識があり、事実、欧米においてはトランスレーショナルリサーチに代表される「橋渡し」に関する多くの研究プロジェクトが進行中である。

本WSでは、このような状況を踏まえ、我が国における創薬や医療技術の開発に資する橋渡し研究として「治療標的分子の迅速探索」、「シード化合物の探索・設計」、「毒性・安全性評価」、「診断分析・評価」、「治療に関する知識・手法の支援・共有」などに着目し、23名の有識者による討議形式により今後重要となる技術・ツールやそれに資する重要研究領域の探索を行った。

その結果、「重要技術・ツール」として、ゲノムコホート情報や生体イメージング技術、疾患モデル動物、化合物ライブラリーなどが見い出され、「重要研究領域」としては、システムバイオロジー、診断マーカーの探索、タンパク質立体構造解析などを抽出した。

得られた重要技術・ツールと研究領域の多くは、それぞれ1対1に対応した形で抽出されたが、これらを詳細に分析した結果、複数の技術や研究領域に強い相関が認められた。そこで、研究領域の組み合わせによっては重要技術・ツールをより合理的に開発することが可能になると考え、医薬品等の研究開発フェーズ毎に「重要技術・ツール」を整理し、これらに資する新たな研究開発領域を再設定した。設定にあたっては、これまでの創薬等の研究開発が、「疾患エンティティ(実態)」を軽視する傾向にあることから、これを常に念頭に置き作業を行った。

その結果、以下の5つの研究開発領域を「健康」分野における重要領域と結論づけた。

【抽出した重要研究開発領域】

- I. 創薬・医療技術開発を加速するゲノムコホート研究
- II. 疾患エンティティに基づくリード化合物の合理的探索システムの開発
- III. 非臨床試験の大幅な短縮化を目指したヒト外挿性動物モデルの作成
- IV. 臨床試験の迅速化に資する生体内微量薬物の動態解析
- V. テーラーメイド処方の実現に資する最適医薬品探索システムの開発

江口グループでは、これら重要研究開発領域のうち、わが国が優先的に着手すべきものについてさらなる検討を行い、それぞれについて有識者によるワークショップや海外調査などを実施することにより具体的な研究開発戦略を策定していく予定である。

目次

はじめに	1
1. ワークショップの結果と重要研究開発領域の設定	2
1.1 趣旨及び目的	2
1.2 結果	2
1.3 重要研究開発領域の設計手法	4
1.4 抽出した重要研究開発領域	5
1.5 考察及び今後の展開	5
2. 重要研究開発領域	7
I. 創薬・医療技術開発を加速するゲノムコホート研究	7
II. 疾患エンティティに基づくリード化合物の合理的探索システムの開発	9
III. 非臨床試験の大幅な短縮化を目指したヒト外挿性動物モデルの作成	10
IV. 臨床試験の迅速化に資する生体内微量薬物の動態解析	12
V. テーラーメイド処方の実現に資する最適医薬品探索システムの開発	13
参考資料	15
A. ワークショップ話題提供	16
1. 臨床系セッション	16
1.1 「プロテオーム研究を基盤とする新しいがんの診断と治療法の開発」	16
1.2 「神経変性疾患の分子標的治療の開発に向けてーその展望と課題ー」	20
1.3 「遺伝・環境相互作用を加味したうつ病のゲノムコホート研究」	25
1.4 「ICT (Information & Communication Technology) を活用した健康・予防 ー診療情報の統合的ネットワークシステム」	29
2. 非臨床系セッション	32
2.1 「膜蛋白質の構造解析と創薬」	32
2.2 「ケミカルバイオロジーの潮流」	35
2.3 「細胞機能を活用する医療技術の開発: 神経疾患のトリプルターゲティング」	38
2.4 「マウス表現型解析コンソーシアム構想: 創薬へ向けた次世代脳科学 のためのインフラ整備の提案」	41
3. 創薬を加速する仕組み作り	43
3.1 「病態科学と創薬への生体分子イメージング」	43
3.2 「医薬品開発の効率性低下と治療戦略 (医学) の課題 ー生物学 (科学) と医学のギャップ ー」	47

3.3 「21 世紀ライフサイエンス国家戦略策定のために	
－創薬・臨床開発の基盤整備－	51
B. プログラム	57
C. 参加者	58

はじめに

科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター(CRDS)江口グループでは、ライフサイエンスを研究開発戦略立案の俯瞰という観点から、①ヒトの理解につながる生物科学、②医療・福祉③農林水産などの食、④食以外の生物資源、⑤社会技術システム、⑥生活環境の 6 つの分野に分類した*。

本報告書は、上記のうち②「医療・福祉」の分野で今後重要となる研究開発領域を、平成 17 年 3 月に開催した「健康」ワークショップでの結果に基づきまとめたものである。

「医療・福祉」分野はライフサイエンスの主要な出口であることは論を待たない。しかしながら、これまでに蓄積された膨大な基礎研究の成果が、健康増進や医薬品開発等の社会・経済的な価値へ十分還元されたとは言い難い。

江口グループではこのような問題意識の下、本報告書をライフサイエンスの応用への展開へ向けた重要研究開発領域の絞り込みを行うための基礎資料と考え、今後の研究開発戦略の提言に向けたワークショップの開催や海外調査等の実施において活用していく予定である。

*平成 15 年度の調査研究活動の成果の概要 JST/CRDS

1. ワークショップの結果と重要研究開発領域の設定

1.1 趣旨及び目的

ライフサイエンス分野ではゲノム情報に基づいた基礎研究が急速に進展し、疾患の予防や治療に関する多くの知識が蓄積されているにもかかわらず、これらの成果が実際に医療産業や健康増進といったかたちで社会へ還元された例は極めて少ない。

この要因としては、現在の医薬品の認可制度の問題や、当該分野の最終的な成功確率の問題、また基礎的研究によって得られた知識や技術を応用研究へ橋渡しするための研究開発の問題などが挙げられるが、識者の間では「橋渡し研究」の問題が最大のボトルネックとなっているという認識がなされており、事実、欧米においてはトランスレーショナルリサーチに代表される基礎と応用を繋ぐ多くの研究プロジェクトが進行中である。

本WSでは、このような状況を踏まえ、創薬や医療技術の開発に資する「治療標的分子の迅速探索」、「シード化合物の探索・設計」、「毒性・安全性評価」、「診断分析・評価」、「治療に関する知識・手法の支援・共有」などの橋渡しに関する研究開発課題に着目し、23名の有識者による討議形式により今後重要となる技術・ツールやそれに資する重要研究領域の探索を行った。

1.2 結果

ワークショップの結果、「健康」分野における「重要技術・ツール」、「重要研究領域」として以下の項目を抽出した。

○重要技術・ツール

主な技術・ツールとしては、PET等の最新の解析装置を駆使した微量薬物の動態把握技術、ゲノムや臨床データ等の膨大な情報のハンドリングに関する技術、また疾患を忠実に反映したモデル動物等を抽出した。

- ゲノムコホート情報
- 診療ナビゲーションシステム
- 既承認医薬品の薬効再評価技術
- テーラーメイド医薬品探索システム
- 生体イメージング技術
- 微量薬物の動態解析技術
- 疾患モデル動物
- ドラッグデリバリーシステム
- 細胞アッセイ系
- タンパク質立体構造解析技術
- ハイスループット化合物スクリーニング系
- 化合物ライブラリー
- 診断マーカー

○重要研究領域

重要な研究領域としては、疾患の原因と考えられている遺伝子、RNA、タンパク質等の機能を解析し、制御、利用する研究を数多く抽出した。また疾患が単一分子の作用のみで発症することが稀であることから、関係する複数の機能分子を同時に解析する研究領域なども抽出した。

- 治療プロトコルの作成
- カルテ情報のデータベース化
- マイクロドージング
- 疾患モデルマウスの作成
- システムバイオロジー
- プロテオーム解析
- トランスクリプトーム解析
- SNPs 解析
- ケミカルバイオロジー
- 診断マーカーの探索
- 分子プローブの開発
- タンパク質立体構造解析

1.3 重要研究開発領域の設計手法

上記 1.2 の「重要技術・ツール」と「重要研究領域」は基本的に1対1に対応した形で抽出されたが、これらを詳細に分析した結果、抽出した多くの技術や研究領域に強い相関が認められた。そこで、研究領域の組み合わせによっては重要技術・ツールをより合理的に開発することが可能になると考え、医薬品等の研究開発フェーズ毎に「重要技術・ツール」を整理した上で、これらを最も合理的に開発するための新たな研究開発領域の設計を試みた。

手法 1： 技術・ツール俯瞰マップの作成

医薬品等の研究開発フェーズと抽出した重要技術・ツールの関係を可視化するために、縦軸に研究対象生物の構造軸、横軸に研究フェーズ軸を設定し、重要技術・ツール俯瞰マップを作成した(図 1)。

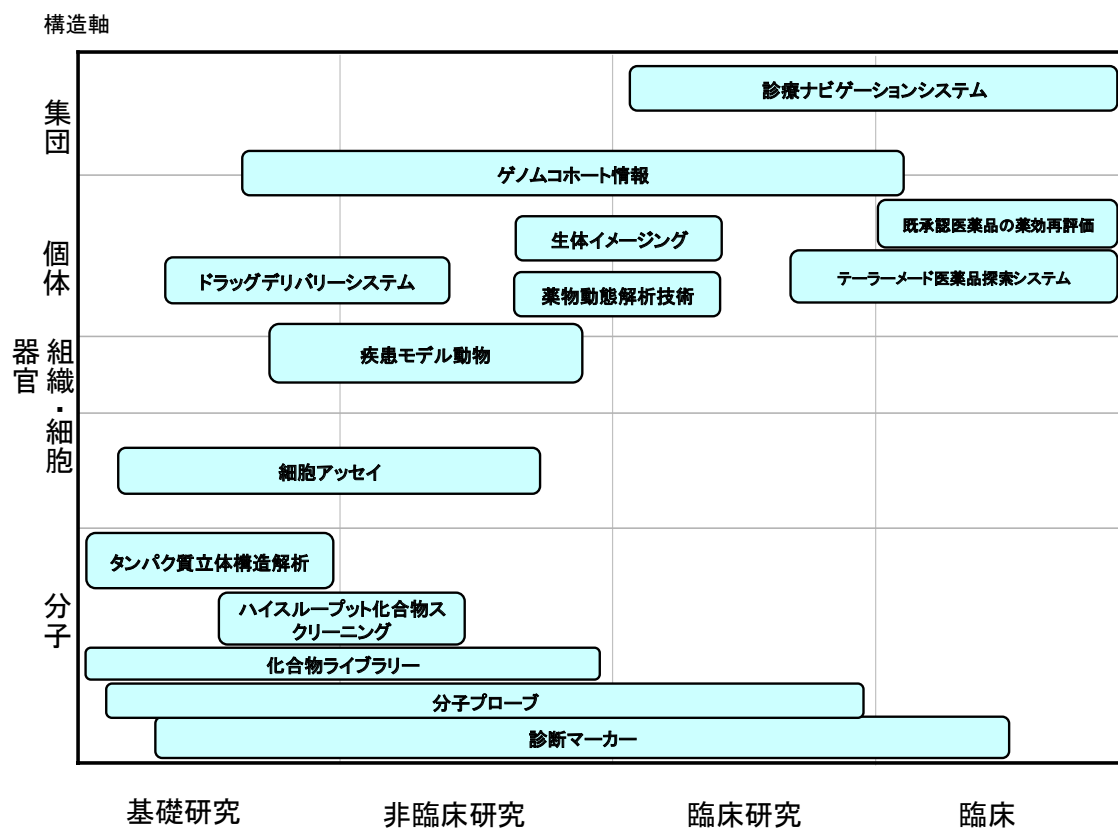


図 1. 重要技術・ツールの俯瞰マップ

手法 2: 重要研究領域・技術ツール相関表の作成

次に、ワークショップで抽出した「重要研究領域」とマッピングした「重要技術・ツール」の相関表を作成し、研究開発フェーズ毎の技術・ツールにどのような研究領域が深く関係しているかを色の強弱で示した。(表 1)。

表 1. 研究領域・重要技術・ツール相関表

研究開発フェーズ	I	II						III	IV			V		
	全て	基礎研究						非臨床研究	臨床研究			臨床		
技術・ツール 研究領域	ゲノムコホート	診断マーカー	分子プローブ	化合物ライブラリ	HTS	タンパク質解析技術	細胞アッセイ	モデル動物	DDS	薬物動態	生体イメージング	テーラーメイド医薬品探索	既存医薬品の再評価	診療ナビシステム
治療プロトコルの作成														
カルテ情報のデータベース化														
マイクロドージング														
疾患モデルマウスの作成														
システムバイオロジー														
プロテオーム解析														
トランスクリプトーム解析														
SNP解析														
ケミカルバイオロジー														
診断マーカーの探索														
イメージングプローブの開発														
タンパク質立体構造解析														

関連が強い 関連がある

手法 3: 重要研究開発領域の設計

研究開発フェーズ(表1上段の I~V)ごとの重要技術・ツールを最も合理的に開発する新たな研究領域を相関の強弱に基づき設計した。設計にあたっては、これまでの創薬等の研究開発が、「疾患エンティティ(実態)」を軽視する傾向*にあることから、これを常に念頭に置き作業を行った。

*これまでのライフサイエンス研究は、遺伝子やタンパク質の機能解析に固執し、疾患の改善という創薬の本質を軽視する傾向があった。

1.4 抽出した重要研究開発領域

- I. 創薬・医療技術開発を加速するゲノムコホート研究[全てのフェーズの基盤]
- II. 疾患エンティティに基づくリード化合物の合理的探索システムの開発[基礎研究]
- III. 非臨床試験の大幅な短縮化を目指したヒト外挿性動物モデルの作成[非臨床試験]
- IV. 臨床試験の迅速化に資する生体内微量薬物の動態解析[臨床試験]
- V. テーラーメイド処方の実現に資する最適医薬品探索システムの開発[臨床]

1.5 考察及び今後の展開

I のゲノムコホートを中心とした研究開発は、疾患発症に関する遺伝情報や環境要因等を前向きおよび後ろ向きに調査・分析するもので、創薬や医療技術の確立に資する最も基礎的かつ重要な情報を提供する。

II は、リード化合物の合理的な探索に資する研究開発領域で、疾患関連遺伝子やタンパク質等の機能解析を出発点にリード化合物を設計するのではなく、「疾患エンティティ」に基づいたターゲット分子を標的として化合物のスクリーニング等を行うのが特徴である。

III については、「疾患エンティティ」に基づいたモデル動物の作成を目的としており、非臨床研究フェーズの最も重要な研究開発と考えている。

IV は、PET や質量分析装置など最先端の機器・装置を高度に活用し、微量な薬物の動態解析を定量的に行うと同時に、トレーサーとしてのマーカー開発などを並行して行う研究開発領域である。

V は、市販されている医薬品の有効活用に関する研究開発であるが、既に上市された医薬品の効果を個々の患者に合わせて最大限に引き出すことを可能とする重要な領域である。

江口グループでは、これら重要研究開発領域のうち、わが国が優先的に着手すべきものについてさらなる検討を行い、それぞれについて有識者によるワークショップや海外調査などを実施することにより具体的な研究開発戦略を策定していく予定である。

2. 重要研究開発領域

1. 創薬・医療技術開発を加速するゲノムコホート研究

ゲノムコホート研究は、従来の疫学研究に遺伝情報や治療情報を付加し、これらを統計的に解析する研究領域で、その成果は、罹患予測や薬剤の効果予測など革新技术へ結実する。

具体的な研究内容としては、特定の集団を対象とした罹患履歴や環境要因に関する調査、薬剤の奏効性と遺伝子多型等の相関解析、などでいずれも過去および未来に亘る長期間の研究領域となる。

このようなコホートに関する研究は、現在も全国の研究機関で小規模ながら行われているが、本研究領域では、これらの研究を大規模に行い、得られた成果を統合、普遍的な情報を抽出し、創薬や医療技術開発のプラットフォームを構築することを目的とする。

従って、研究の推進にあたっては、情報を一元管理したり、統一のプロトコール、また診断基準等を策定するための拠点形成が望まれる。また、収集した膨大な情報を操作する計算機科学者や、情報を処理する統計学者などの協力も必須となる。

我が国では、生物学者と情報工学者等の融合が十分に行われているとはいえないが、本領域は、「健康・医療」分野を出口と見たライフサイエンス研究において極めて重要な情報を提供するため、融合促進や人材育成も含めた研究投資に早急に着手すべきと考える。

【具体的な研究開発課題例】

- 特定の疾患、特定の集団等を対象とした遺伝子多型の解析
- レトロスペクティブスタディに基づいた治療プロトコルの作成
- 疑似プロスペクティブ研究
- 疾患サロゲートマーカーの探索

【現状と問題点】

- PSA など早期診断に有効的なマーカーはすでに存在するが、多くの疾患においてはマーカーの数、正診率等、十分とはいえない。また疾患によっては、確定診断に侵襲を伴う場合が多く、簡便な診断マーカーの開発が急がれる。
- 癌の早期発見にマーカーは有効だが、予後を正確に予測するには適していない。
- 精神疾患等、環境要因が重要なファクターを占める場合のコホート解析は、情報量が膨大で解析が困難である。
- 疾患毎に必要なコホート数の基準が確立されていない。
- 多くの疾患は確定診断が個々の医師の判断に委ねられているため、得られた情報が均質ではなく解析が困難である。
- 精神疾患等複雑な病態を形成する疾患は、原因遺伝子と表現型が直接的に関係し

ているとは考えにくく、単なる遺伝子と表現型の相関分析だけでは有益な情報は得られない。

- 疾患遺伝子から創薬を目指す取り組みはすでに行われているが、極めて非効率的でリード化合物の創出まで到達しない。
- 疾患関連遺伝子の解析はサイエンスとしての成果は出るが、直接的に創薬に結びついていない。
- 電子カルテが広く普及しているが、個人情報保護の法令下、臨床情報の入手が困難である。
- コホート関連プロジェクトは現在、文科省、厚労省、経産省で推進されているが、有効な連携がなされていない。

【推進方策】

- 膨大な情報の解析には工学者や統計学者との連携や協力が必須となるため、異分野を結集させたチーム編成が研究推進には必要である。
- 病態や病因が複雑な疾患の投薬効果等を測定する場合、コホート情報だけでなく、イメージング等他の客観的な指標と組み合わせた評価系の確立が必要で、ここでも異分野との連携が必要となる。
- 全国に分散して行われているコホート研究を統合し、疾患毎に診断基準やコホートの標準化を策定する研究開発拠点が必要である。
- 情報のクオリティを揃える(均質化)と同時に膨大な臨床情報を収集するために、参画医師の教育とパラメディカルが協力できる体制整備が必要である。

II. 疾患エンティティに基づくリード化合物の合理的探索システムの開発

遺伝情報をベースにした医薬品のシーズ探索は、解明された一つの疾患関連遺伝子やその解析から予測されるタンパク質の機能に基づいた薬物候補化合物のスクリーニングを出発点として行われている。

しかしながら疾患は、一遺伝子のみの作用によって誘導されるのではなく、複数の遺伝子やタンパク質、また環境要因などが複雑に絡み発症することから、原因遺伝子のみに立脚した医薬品開発が必ずしも合理的とは考えられなくなりつつある。

そこで、この遺伝子を出発点にしたシーズ探索ではなく、「疾患エンティティ」に基づき合理的に候補化合物を探索する試みが企業を中心に行われている。すなわち、疾患マーカーから予測される原因因子をターゲットに化合物を探索する研究手法である。本研究領域は、このような手法に倣い、疾患のエンドポイントに基づいたサロゲートマーカー等を活用し、新しいアッセイ系やスクリーニングシステムを構築することにより、より合理的にリード化合物を創出することを目指す。

リード化合物の探索は医薬品開発の出発点であるが、膨大な化合物から候補化合物を抽出するこのフェーズがボトルネックとなる場合が多い。本研究領域の推進により我が国独自の探索基盤を整備し、これらを産学の研究者で共有することにより、多くのリード化合物が創出され则认为る。

【研究開発課題例】

- 疾患サロゲートマーカーの探索
- RNA 干渉技術を駆使したフェノタイプベースド細胞アッセイ系の確立
- 放線菌等の天然物由来の二次代謝産物のライブラリーの構築

【現状と問題点】

- 化合物研究は日本の強みと言われているが、この成果を創薬へ応用する生物学者との間に連携がない。
- 欧米では既に公的な化合物ライブラリーが整備されている。また製薬メーカーも膨大な量の化合物ライブラリーを保有している。日本としてどのような化合物をどれくらいの規模で整備するか戦略が必要である。
- 現存の病態モデルがヒトの疾患を十分に反映していないことが非臨床試験の効率の低下を招いている。
- 基礎生物学者は一遺伝子の機能解析に固執するあまり、ヒトのフェノタイプを軽視し過ぎる傾向がある。単一因子が病因となっている疾患はまれであることを認識した上で、フェノタイプまで考慮した包括的な研究戦略が必要である。
- 現存の遺伝子発現解析装置はプロファイルの再現性に問題があり、疾患の実態と遺伝子の関係を特定するのは困難である。

【推進方策】

- 医学、生物学、化学等の異分野の融合させた推進体制が必要。

III. 非臨床試験の大幅な短縮化を目指したヒト外挿性動物モデルの作成

医薬品開発における非臨床試験は、薬物候補物質の、動態、効果、毒性試験などをモデル動物を用いて行い、ヒト臨床試験の実施にあたり基礎的なデータを得る極めて重要なフェーズである。

しかしながら、精神・神経疾患に代表される複雑な疾患に対する医薬品の開発においては、これらの病態を反映したモデル動物の開発が遅々として進まず、このことが医薬品開発の停滞の要因の一つと考えられている。

このような状況を踏まえ、本研究領域ではヒトの病態を忠実に反映した動物モデルを開発し、非臨床試験の大幅な短縮化への寄与を目指す。特に近年開発が困難とされている複雑な病態を呈する種々の疾患動物モデルの作成が急務と考える。

動物モデルの作成は世界各国で取り組みが行われており、欧米を中心に網羅的な遺伝子ノックアウトマウスの作成プロジェクトが発足している。一方、我が国においても小規模ではあるがライフサイエンス研究の基盤整備の観点からリソースプロジェクトが進行中である。しかしながら、これらのプロジェクトはライフサイエンスの研究材料の提供を主たる目的としているものが多く、本研究領域のように疾患を反映した動物モデルに関する研究開発はほとんど行われていない。

上述のとおりヒトに外挿性のある動物モデルは非臨床試験の大幅な短縮化を可能とする。また開発されたモデル動物が臨床試験の一部を代替できれば、トータルの医薬品開発コストの大幅な低減にも繋がる。この意味からも本研究領域を推進する意義は大きいと考える。

【研究開発課題例】

- サロゲートマーカーに基づいた動物モデルの作成(特に霊長類)
- 部位・時期特異的遺伝子破壊マウスの作成
- 免疫系をヒトと置換した動物モデルの作成

【現状と問題点】

- 我が国には病態動物モデルの作成、解析を行っている研究者や研究施設は多いが、全国に散在しており情報の共有がなされていない。
- 精神疾患など多数の遺伝子が関与するような疾患動物モデルの作成は極めて困難である。
- 動物モデルを間違えると以後の医薬品開発に直接的に影響するため、ヒトの病態を忠実に反映した動物モデルの企業からの要望は多い。
- 国による動物モデルの開発はベンチャー企業との棲み分けが難しい。
- 網羅的な疾患マウスの作成など大規模なリソースになると海外との差別化が必要である。

【推進方策】

- リソースセンターまたはコンソーシアムのような施設を拠点に、研究開発、情報管理・発信等を行っていく体制が望まれる。
- 病態が複雑なモデルマウスの作成は疾患関連遺伝子の操作によって、ヒトの病態に近いモデルを作るのではなく、マウスとヒトのフェノタイプから外挿性のあるものを抽出し、それを指標とし作成していくのが有効である。

IV. 臨床試験の迅速化に資する生体内微量薬物の動態解析

医薬品の開発過程では、動物実験などで安全性や有効性が確認されても、人への投与で重篤な副作用などの問題が生じる場合が多い。

このような状況を回避するために、極微量の薬物で体内動態を把握し、臨床試験前に薬剤の効果や副作用の有無をある程度予測する試みが行われているが、投与する化合物の設計や微量成分の検出など課題が多く、これらの成果が新薬開発に十分に貢献する段階に達していないのが現状である。

このため本研究領域では、PET(陽電子放射断層撮影法)や AMS(加速器質量分析法)などの最新の解析装置を駆使し、微量薬物の生体内での代謝、吸収、分布などを可能な限り定量的に把握し、薬剤の迅速な効果判定に資する基盤技術の確立を目指す。具体的な研究課題にはトレーサーとなる化合物や DDS の設計、薬物の体内動態予測技術の開発なども含まれる。

生体内での薬物動態の正確な把握は、非臨床試験から臨床試験への移行を円滑にし医薬品の開発スピードを飛躍的に向上する。また、臨床試験の初期段階で薬剤の効果が判別できれば、医薬品開発リスクの大幅な低減へと繋がる可能性もある。

【具体的な研究課題例】

- マイクロドージングによる薬物動態の解析
- 可視化用分子プローブの作成
- 新規 DDS 化合物の設計

【現状と問題点】

- 分子イメージングの分野では薬物動態に関する実験動物のデータが多く蓄積されているが、種差が大きいと有効利用が図られていない。
- 個々の研究者が特色のあるトレース用化合物を保有しているが、その実態すら把握できていない。
- 高感度の微量因子分析装置が開発されたとしても、疾患数やコストによっては普及しない可能性がある。

【推進方策】

- 薬物動態と臨床評価の関係性を正確に評価するため、特にイメージングの研究では工学と医学の融合が必要である。
- 装置の実用化には疾患数や利用コストが普及の妨げにならないよう開発の初期段階からマーケティングの要素を加味する必要がある。
- 現在化合物を保有している研究者を把握するために情報を集約しアクセス可能なデータベースの整備が必要である。
- 我が国独自の化合物ライブラリーの整備が急務である。

V. テーラーメイド処方の実現に資する最適医薬品探索システムの開発

近年活発に行われているゲノム情報を起点とした創薬研究は、ターゲット遺伝子の探索、遺伝子産物の機能解析、リード化合物の創製、前臨床および臨床試験の実施等、膨大な時間と多額の費用を必要とし、そのリスクも極めて大きい。

そこでこのゲノム情報を新薬開発ではなく、既に承認された薬剤の有効利用に用いる試みが注目されている。すなわち個々の患者のゲノム情報に基づき、最適な医薬品を提供するテーラーメイド処方システムに資する研究開発である。

このような既承認薬によるテーラーメイド医療の実現には、大規模なレトロスペクティブ調査により、患者の遺伝情報と薬剤との相関に関する高い精度の均質な情報を得ることが出発点となる。このデータに基づき、疾患毎、患者毎の投薬効果予測システムを構築することが最終目標と考となる。

臨床情報の収集は、個人情報保護の観点から困難が予測されるが、予測システムの確立は既存薬剤の有効利用により医療の質的向上を可能とする。また、合理的な医薬品の処方が実現すれば薬剤費抑制効果も期待される。

我が国は電子カルテシステムに関するインフラ整備が他国より進んでいるため、これらの強みを活かし、早急に本システムの開発に着手すべきと考える。

【具体的な研究開発課題例】

- 薬剤の生体反応(遺伝子応答)プロファイルの解析
- 疾患毎の治療プロトコルの作成
- 治療プロトコルに基づいた臨床情報の収集と解析

【現状と問題点】

- 患者に有効な医薬品の探索には疫学、統計学の活用が重要になるが、日本にはそのような研究者が払底している。
- 正確な臨床情報のデータベースを構築する研究者が絶対的に不足している。
- 日本は電子カルテ化に関しては欧米より進んでいるが、情報が均質でないため情報の解析が困難となっている。
- 代理エンドポイントとトゥルーエンドポイントの相関を見つけるのが臨床上の課題であり創薬開発の課題である。
- FDA はクリティカルパスリサーチとサロガシーを今後サイエンスとしてどう促えるか検討を開始している。
- ドロップ化合物の再開発は重要だが保有企業が知財の関係でそれらを提供しない。
- 診療基盤を確立した上でレトロスペクティブスタディを行い、その後プロスペクティブに移るのが重要。このためには疾患に対して一定の診断基準を定め、データベース化に着手する必要がある。

参考資料

A. ワークショップ話題提供

1. 臨床系セッション

1.1 「プロテオーム研究を基盤とする新しいがんの診断と治療法の開発」

山田 哲司 先生

本日は2つのテーマについて話させていただきます。1つは結晶プロテオーム解析による膵がんの早期診断について、もう1つは食道がんに対する術前化学放射線療法の奏功性の予測についてです。

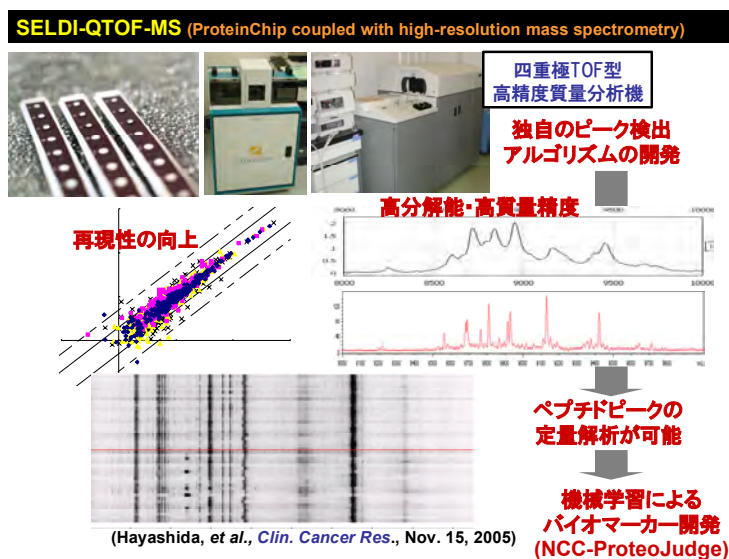
①血漿プロテオーム解析による膵がんの早期診断

膵癌は以下の2つの理由から難知性の高い悪性腫瘍と言われています。

- ・生物学的悪性度が高い
- ・解剖学的に早期診断が困難である

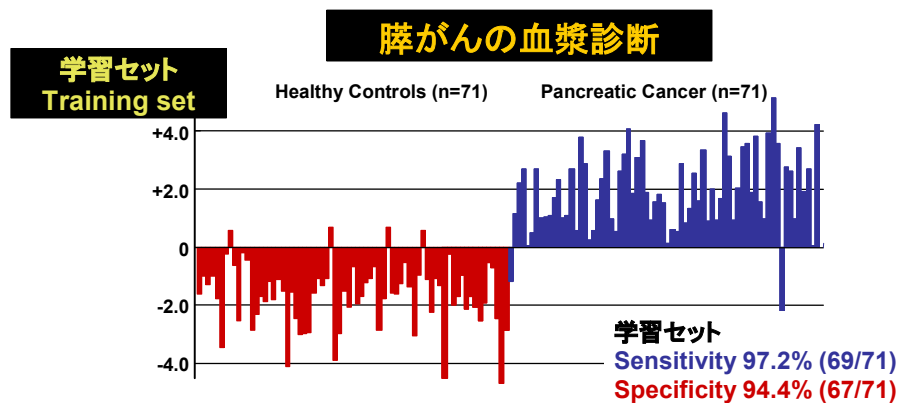
私どもは新たなすい臓がんの腫瘍マーカーを見つけようとこの5年間努力してまいりました。そして発見した腫瘍マーカーを高分解四重極TOF型の質量分析器とNCC-ProteoJudge というソフトウェアを組み合わせ、膵癌の早期診断の定量解析を実現いたしました(図1)。

(図1)



これが実際の1つ1つの症例を見たものです。こちらが健常な方(図2赤)、こちらが膵がんの患者さん(同青)ですが、Sensitivity97%、Specificity94%という非常に高い精度で両者を区別することができました。

(図 2)



② 血清プロテオーム解析による食道癌に対する術前化学放射線療法 Preoperative chemoradiotherapy (PCRT)の奏効性予測

今日、進行した食道がんに対して、その予後を改善するために手術を行う前に化学療法と放射線療法を併用して治療することが広く行われております。これを英語で Preoperative chemoradiotherapy (PCRT)と呼んでおります。PCRT の意義は以下の通りです。

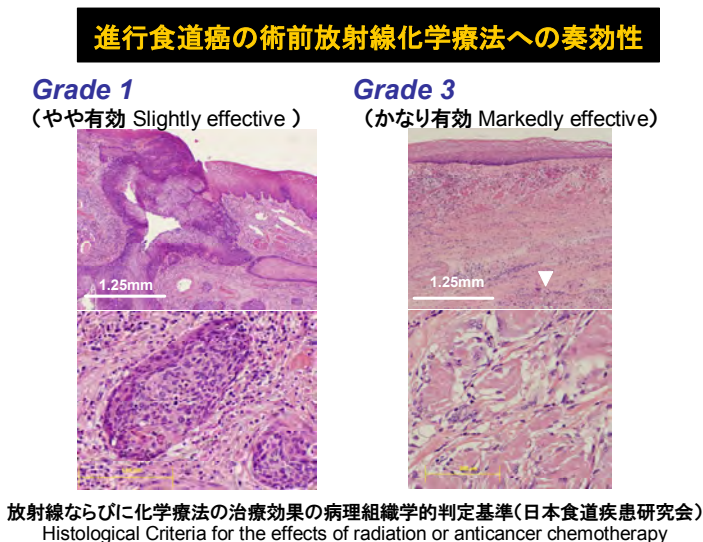
PCRT の意義

- ・ Down staging による根治切除の可能性の増加
- ・ 切除範囲の縮小による手術侵襲の減少
- ・ 切除範囲に含まれない微小遠隔転移の制御

PCRTのプロトコルであります、ライナック、シスプラチン、5FUを同時に約4週間にわたって行いまして、そしてこれはかなり強い治療でありますので、4週間休んで、そして手術して食道切除し、その病理組織学的な検査を行い、この治療が効いたか効かなかったかというのを判定いたしますと、この右側の人は効いた人です(図3)。この人は問題ございません。ここに上皮があって、上皮下にファイブローシスが起こっております。顕微鏡でよく見ますと、こういうふうな異物巨細胞が出ておりまして、ここに実際に治療前にはがんがあったということが証明できます。ところが、大体 20～30%の人はこういうふうな左側のように、ほとんど同じような治療を行ったのにがんが残っていて、食道を切除しなければ 100%再発してしまったというような人がおられます。グレード2、3と判定されるよく効いた人は予後の改善効果が認められますが、先ほどの左の症例のように効かなかった人、グレード1の人というのはほとんど予後の改善傾向は認められません。さらに、この効かなかった人にはリユーコペニア(白血球減少)とか貧血とか血小板の減少という非常に大きな合併症が高頻度に起きます。そのために、効かなかった方は予後の改善がなく、副作用、それから大体2カ月に及ぶ長期の治療が必要でありますので、新規の転移の可能性があるために、PCRTの施行前に放射線化学療法の効果を正確に予測し、有効性が期待できない症例をできるだけPCRTの治療対象から除外する必要がある

と考えられます。すなわち、ここで初めて効いたか効かなかったのかわかったのではもう手おくれで、この時点で効くか効かないかを明らかにし、効かない人はこのようなことをやめて、いきなりここに手術をすべきであるということが求められております。

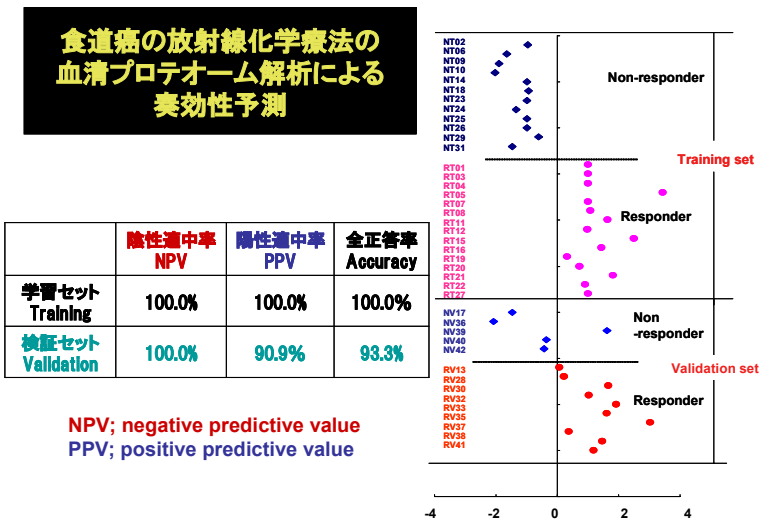
(図 3)



そこで、先ほどの膵がんと同じように全く同じようなことを行いました。これはフェーズ2から4の進行した食道がんの患者さん 42 例を集めまして、学習セットとして、効かなかった人 12 例、効いた人 15 例を集めて、その血清のプロテオーム解析と、機械学習を行い、両者を最も判別できるようなマーカーを同定いたしました。そして、15 例の症例、これは全くブラインドの方で測定して、コンピュータに効くか効かないかというのを判定させました。

そうしますと、学習セットにおきましては 27 例の方を 100% 区別することができました。そして、検証セットにおいては 15 例ありましたが、1 例効かなかった方を効くと誤判定しましたが、15 例中 14 例の方は正しく診断することができて、全部の正診率は 93.3% という値が得られました(図4)。

(図 4)



(Hayashida, et al., *Clin. Cancer Res.*, Nov.15, 2005)

まだ食道がんに関しては症例数が十分ではありませんので、今後このような技術を、全国的な共同研究を行い、症例数をふやして、これを検証したいと考えております。

以上

1.2 「神経変性疾患の分子標的治療の開発に向けて—その展望と課題—」

祖父江 元 先生

きょうは3つの話をします(図1)。1つは病態抑止療法。これは方法としては分子標的治療なんですけど、実際には病態を抑止していく方法です。これは神経変性過程そのものをブロックしていくと。これは先ほどお話ししました補充療法に対立する治療法でありますけど、その考え方と同じです。それから、実際の私ども球脊髄性筋萎縮症というちょっと珍しい病気なんですけど、これはまた後で御説明しますけれども、これをモデルにして今臨床治験までたどり着いておりますけど、その過程をちょっと御説明します。それから、一番最後に、神経変性というのはほんと非常に近いということをちょっとお話ししたいと思います。

(図1)

神経変性疾患の病態抑止療法(分子標的治療)の開発 —その展望と課題—

1. 病態抑止療法の考え方

2. 病態抑止療法の開発

- 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)をモデルとして
- 神経変性の可逆性
- 病態抑止療法の臨床治験とその課題

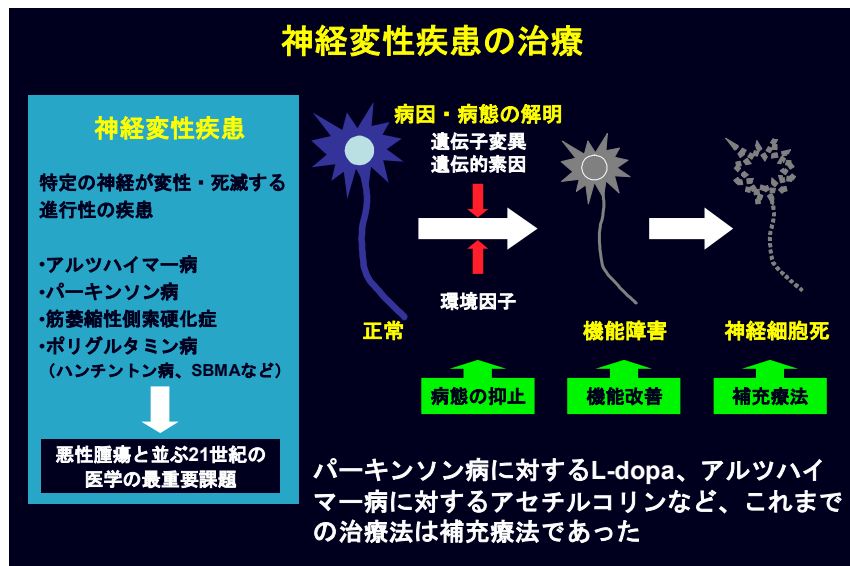
3. 癌との共通性

病態抑止療法というのはどういう考え方かということですが、これは言われてみれば当たり前なんですけれども、神経変性疾患というのは御存じのようにアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、それからきょうお話しするポリグルタミン病といろいろなものがあるんですが、これの特徴は神経細胞が最終的には死んでなくなるということなんです。昔はこれがこの状態しかわからなかったものですから、見ると神経細胞が落ちていると。ですから、落ちたものを補充する。例えばパーキンソン病に対するLドーパ療法、アルツハイマー病に対するアセチルコリン療法なんかはすべて補充療法でありまして、従来補充療法でずっとやってきたというのが神経変性疾患の治療であったわけです(図2)。

ところが、この10年ぐらい特に遺伝的な神経変性疾患、あるいは遺伝的でないものについても、神経変性というものがどういうものかということがだんだんわかってきたわけですね。そこで、この病態そのものをブロックする病態抑止療法というものがイメージとして描けるような時代に入りつつあります。これで成功したものは世界的にまだないわけです。恐らく将来は補充療法

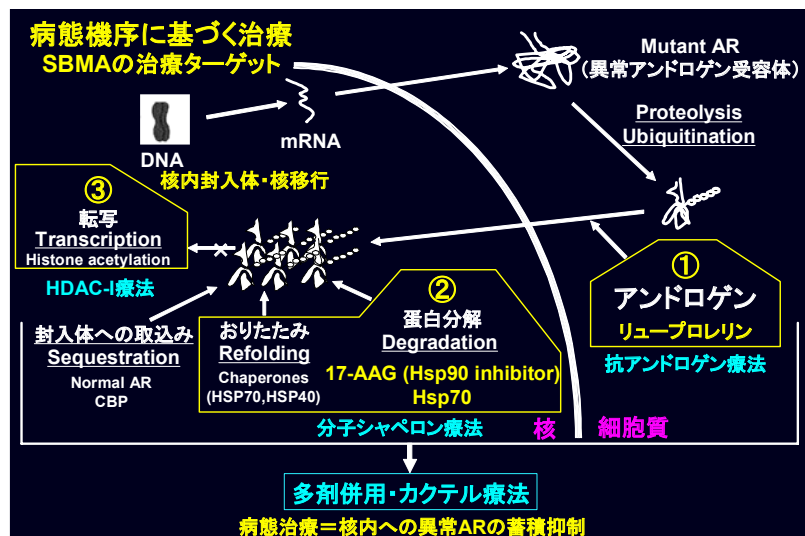
と病態抑止療法のこの2つのものが両輪となって治療法を展開してくださるというふうに思っております。

(図2)



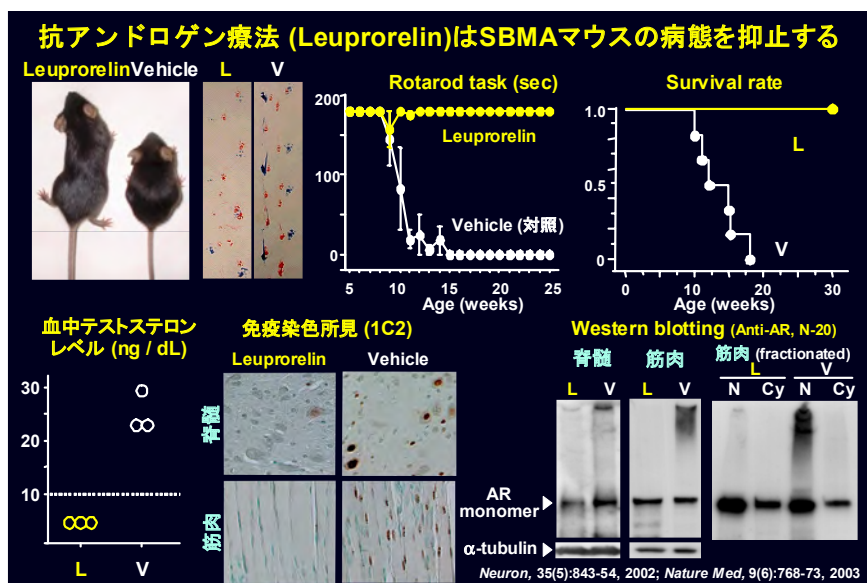
ここに①、②、③というふうに書いてありますが、私どもこの3つのプロセスをターゲットにして治療法を開発してきております(図3)。1つはこのリガンドディペンデントに核内に移行するというプロセスをブロックしてやる。ですから、これはアンドロゲンのレベルを抑えてやるということで、リュープロレリンというお薬がございますが、抗アンドロゲン療法というふうに言ってもいいと思います。それから、もう1つは、この異常な核内に入る前でもいいし後でもいいですが、たんぱく自体を分解してやる。異常なたんぱくをできれば選択的に分解してやろうと。これは分子シャペロンを利用する治療法でありまして、1つは 17-AAGあるいはHsp70 ということであります。それから、もう1つは、HDAC、これもがんに使われる薬であります、転写そのものを活性化していこうと。後でお話ししますが、これ実はいずれもがんに使っている薬であります。きょうはこの黄色で示したリュープロレリンと 17-AAGとHsp70、この3つをイグザンプルとしてお話しさせていただきます。

(図 3)



これがリュープロレリンの核内への異常なアンドロゲン受容体の移行を抑える病態治療であり
ますが、私どもはSBMAのモデル動物を作成しました。これは非常にヒトの病態を反映するい
いモデルをつくったというふうに思っておりますが、そこでこのリュープロレリンを投与しますと
完全に感度以下にアンドロゲンのレベルが下がりまして、臨床的にもこ 25 週までの間ではほと
んどサバイバルも落ちないため非常にいい効果でありました(図4)。

(図 4)

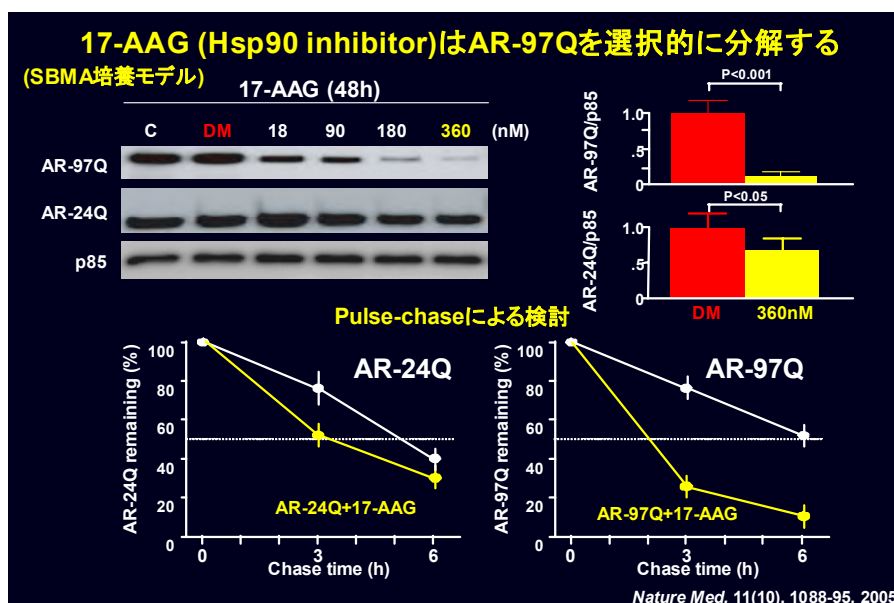


これはもう1つの 17-AAGというHsp90 のインヒビターで、これはがんで非常に今脚光を浴
びているお薬であります、これはインビトロでありますけれども、AR-97Qと物すごく延びて
いますね。24Qというのはほぼ正常です。Qというのはポリグルタミンでありますので、非常に延
びたアンドロゲン受容体を、17-AAGの量を変えておりますけれども、分解を特異的に行っ

ているんですが、24Qの方は分解を余りしていないと。パルスチェースで見ましても、AR-97Qは非常に分解しているんですけども、こちらは分解はちょっといだけだ。ですから、病的なたんぱくを特異的に分解しているということがおわかりになると思います。

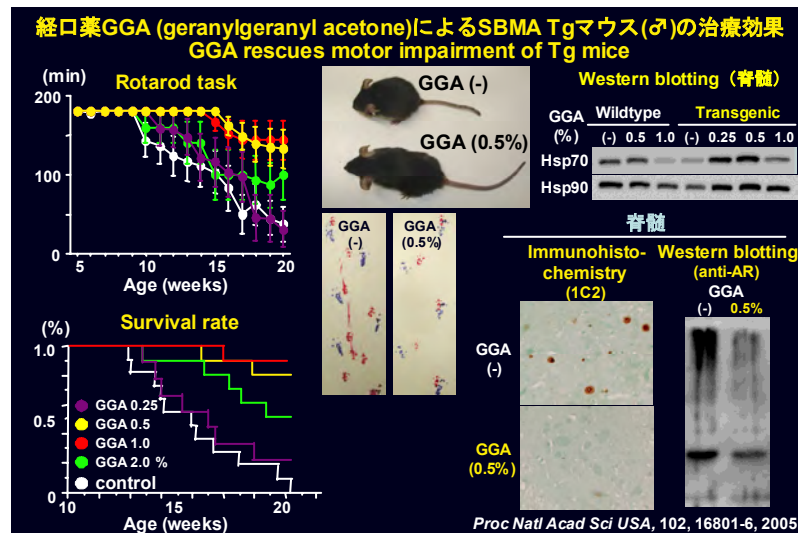
これを先ほどと同じマウスに投与してみますと、やはりロータロッドタスクそれからサバイバルで見ましても非常に効果を発揮していると。それから、核内への集積も抑えていると。それから、もう1つはこの異常なアンドロゲン受容体の特に 97Qですね。24Qもちょっと抑えていますが、97Qは非常にデグラデートしているということがおわかりになると思います。非常に大きな効果があるということがわかりました(図5)。

(図5)



それから、もう1つは、Hsp70 というシャペロンを賦活化するということで経口のGGAというものがあります。これは日本のメーカーがつくった胃薬なんですけど、これを投与しますと、やはり量によってかなり違いますが、ロータロッド、サバイバルとも非常にドーズベンデンシーをもって効果を持っている、それから核内への集積も抑えているということがおわかりになると思います(図6)。

(図 6)



今日はリユープロレリンと 17-AAGそれからHsp70 というのをお話したんですが、こういうふうに関係する治療ツールをこの1つの領域に対して持っているということは非常にメリットがあるというふうに思っております。まだ1つも成功していない段階でこういうことを言うのはなんですが、がんの多剤併用療法あるいは感染症、結核などの多剤併用療法と同じように、将来神経変性疾患も多剤併用カクテル療法というのが非常に重要な治療法、こういう病態を抑える治療法になっていくのではないかとこのように思っているところであります。

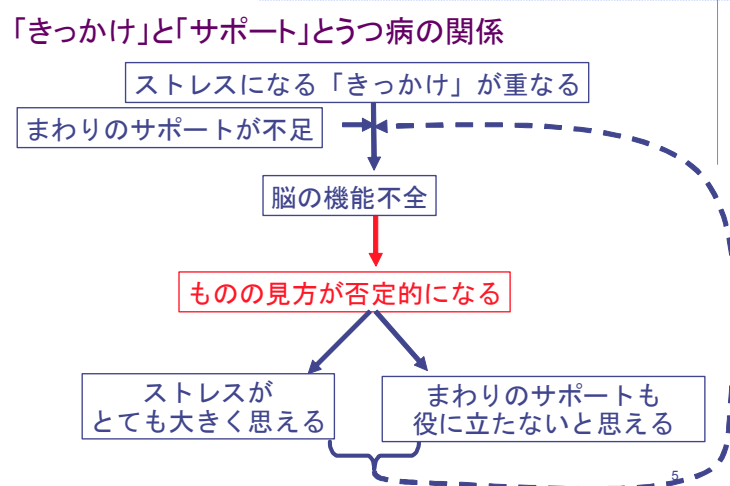
以上

1.3 「遺伝・環境相互作用を加味したうつ病のゲノムコホート研究」

尾崎 紀夫 先生

うつ病とは何なのかということを私が患者さんにどうやって説明しているかをお示しします。今週の月曜日の患者にもこの絵を描いております。ストレスになるきっかけが重なる。周りのサポートが不足する。これは御本人が1人で抱え込むという場合も当然あるわけですが。それによって脳が機能不全を起こします。その結果として物の見方が否定的になって、一方でストレスが実際以上に大きく見え、周りのサポートが役に立たないという思いがグルグル回っているのがうつ病です(図1)。

(図1)



では、うつ病は本当にそういうストレスがかかったら起こるのか。これも長期予後研究がアメリカでコホートでやられておりまして、でもいろいろなストレスでその差があります。例えばこれは女性だけのデータですが、男女で別なので女性だけ挙げています。暴行を受けたら、その直後に25倍うつ病にかかりやすくなります。一方、肉親との死別という場合は6倍。一方、法的問題に巻き込まれますと、直後ではなくて数カ月して10倍に上がります(図2)。というようなデータがございまして、ストレスといってもいろいろあるわけなので、それをごっちゃにするとこれまたまずいだろうと我々思っております。そういう意味では1つに何か収れんさせた方がある程度ピュアな群が出るだろうと考えております。

(図 2)

うつ病惹起に関連するライフイベントの種類

American Journal of Psychiatry 1999

	OR (直後)	OR (1-3m)
個人的ストレスフルライフイベント		
暴行を受けた	25.4	
婚姻上の重大な問題	8.4	14.3
失業	4.0	
親友・恋人との離別	3.2	3.2
重篤な疾患に罹病	3.1	
重大な経済的問題	5.9	4.3
盗難に遭った		5.0
法的問題に巻き込まれた		10.8
肉親との関係におけるストレスフルライフイベント		
死別	6.3	
重篤な疾患に罹病	2.5	
関係性に重大な問題	2.5	

◆ ストレスフルライフイベントが重なるとリスクが増大 (J Nerv Ment Dis, 1998)

8

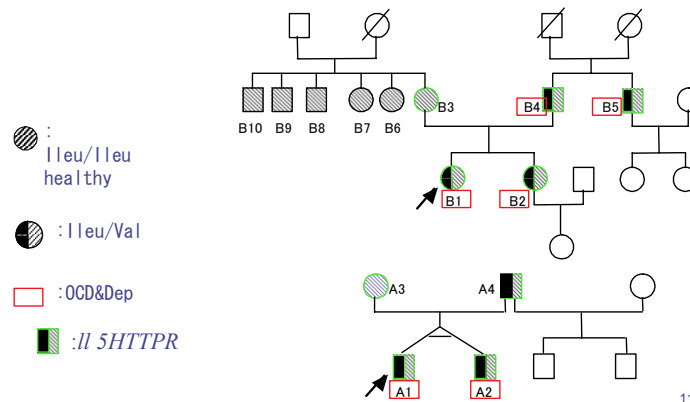
そういうストレスが起こったとき脳内の機構がどうなるのか。最近は大分わかってきております。ストレスがかかりますと、ストレスに反応して上行性のセロトニンが賦活化されます。その結果として、対処行動がある程度働いてくれます。その結果として下降性の興奮性のアミノ酸経路が縫線核のセロトニン系を制御するという形がうまくいけばいいんですが、これが制御不能に陥りますと対処行動の決定がうまくいかなくなって、下降性のセロトニン系の制御不能になって、行動や情動の破綻が起こるというふうに理解がされております。セロトニン系が重要なことは確かであります。

その例を1つ申し上げます。SSRIのターゲットでもありますセロニントランスポーターというのがございます。膜上にありまして、セロトニンをリアップテークしているわけですが、このところに 425 番のイソロイシンがバリンになる方がいらっしゃることを見つけまして、この人たち、バリンを持っていますと、セロトニンを非常に速くイソロイシンよりもトランスポートする。ということは、シナプス間隙のセロトニンがどんどん減ってしまうというタイプの方であります。こういう方は全世界で我々2家系だけ見つけておりまして、2家系しかないので一般のうつ病には言えないですが、非常に家系性にうつ病と同時に強迫性障害、何度も何度も汚いものでもあるんじゃないかと思って、ばかばかしいと思いながら確認する。これはうつ病とよく併発するんですが、こういうのが多発する家系、2家系と、去年イギリスからも同じようなのが1家系出てきておりますが、セロトニンがこういうふうに関与していることは確かであります(図3)。

(図 3)

Rare amino acid substitution in 5-HTT gene coding region in familial OCD&Depression

(Ozaki *Net al.* : Mol Psychiatry, (2003))

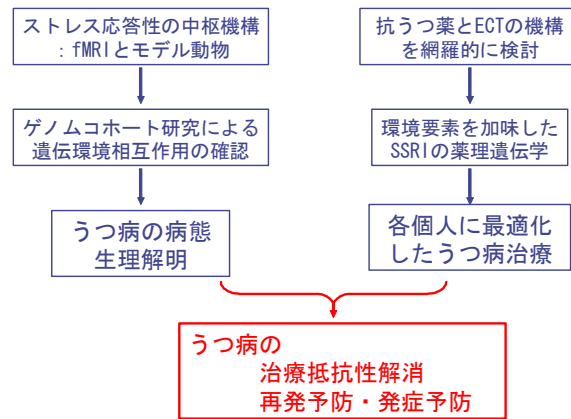


11

うつ病というのはいつ起こるかわからないわけですし、本当言うと長いコホート研究が必要なんです。実は産褥期のうつ病というのをターゲットにしていますのは、お産の前の段階、妊娠期から医療機関にすべての方がお出でになる。したがって医療機関で病前からキャッチできる。それから、お産までには1年という割と短い範囲で勝負がつくということでこのコホートを選んでおります。妊娠中にうつ病の有無をチェックしたり、人格傾向や養育体験や周囲のサポート、それからある程度血液、心電図等のチェックをして、お子さんへの愛着行動もチェックします。周産後1週間ぐらいのところでマタニティーブルーという一過性の抑うつ状態を呈することがあります。これはうつ病と別物であります。それで、1カ月以内にうつ病が起こるかどうかがというのが産褥期うつ病なんです。これをもう一度評価をいたします。それと、2年後に御協力いただける方でお母さんとお子さんとの相互関係やお子さんの発達をニアインフラレッドを使いましてお子さんの脳の発達まで見ようということで始めております。現在 250 例ほどの方に御協力いただきまして、年間百数十例ずつふやしているのが現状でございます。

今申し上げたように、ストレスの応答性の中枢機構をファンクショナルMRIやモデル動物を使いながら、今のゲノムコホートで遺伝環境、相互作用を確認してうつ病の病態、生理を解明するのと、先ほど申し上げたようなSSRIの薬理遺伝学的なことをしながら、各個人に最適化したうつ病の治療をつくり出して、うつ病の治療抵抗性の解消や再発予防あるいは発症予防につなげたいというふうに思っております(図4)。

(図 4)



18

以上

1.4 「ICT (Information & Communication Technology) を活用した健康・予防－診療情報の統合的ネットワークシステム」

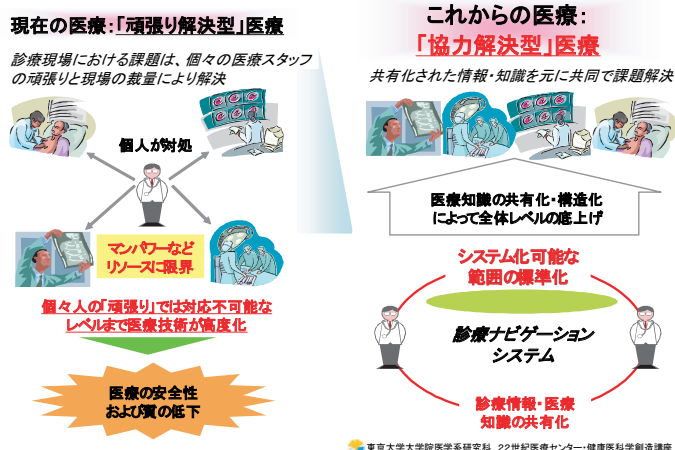
林 同文 先生

ICTというのは総務省などでよく使われる言葉なんですが、インフォメーション・コミュニケーション・テクノロジーといって、IT技術やICタグといったようないろいろな先端技術を使った新しい医療情報のネットワークを組んで、それを2次活用することで非常にいろいろないいことが起こるというようなものの提案をさせていただきたいと思います。

日本は今までこういう頑張り解決型といって、先ほど井上先生もおっしゃってくださったんですが、非常に現場は大変で、個人個人が一生懸命頑張っているんですね(図1)。それは宗教の問題もあって、やはりこの担当患者さんは私が主治医である、私が最後までみとるというようなそういう強い意思が働いていて、教授であつてもなかなか主治医に対しては治療方針を言えないぐらいよく知っているようなところがあるんですね。そういうようなものが背景としてあって、先ほどちょっと簡単にお示しましたようなマンパワー、医療費もそうですけれども、そういったリソースに限界があった場合に、現在非常に医療技術が高度化、専門化してきた場合にやはりそれに対応し切れない。そういう中で安全性もしくは医療の質というのが低下してくる可能性があります。

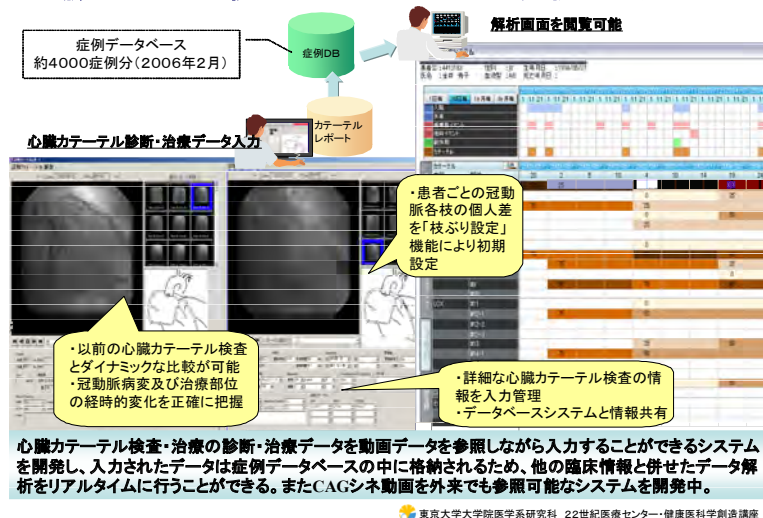
そうすると、そこでマンパワーなどのリソースや医療費などのリソースをアップするような背景があるかといったら、それは今のところほとんど考えられない状況ですので、ではその与えられた状況下で何を考えてどう生きていかなければならないのかといったときに考えたのがこの協力解決型であります。それはどういうふうにしていったらいいのかといったときに、我々はちょうど今から7年ほど前からやっていたんですけれども、こういった診療情報もしくは医療知識の構造化・共有化というものをすることによって、全体レベルの底上げをすることによって安全性や質を向上していこうではないかと。そのためにこういうシステムをつくらうではないかというところからまず始まったものなんですね。

(図1) 協力解決型医療と診療ナビゲーションシステム



例としてこれがカテーテルレポート画面ですけれども、このカテーテルレポートはもちろん心臓の血管冠動脈を造影するんですが、その造影も動画で両方見られるようになっていきます（図2）。それを前回のカテーテル治療もしくは検査の画面、それから今回の画面という形でシンクロさせて、どの血管がどのくらい進行したのか、よくなったのか、治療したところは変わらないのか、悪くなったのか、よくなったのかがわかる。さらにそういったものが数字ですべて入力するようなものになっていて、これらのデータはすべてデータベースシステムに自動的に流れて、最終的にマイニングもしくは統計解析といったような情報分析がすべて可能になっているものです。これは世界にこれしかございません。さらに、こういった血管のマップをつくって、ネイティブの血管はずっとさわっていないんですが、例えば今インターベンション治療が日本は非常に進んでいるというかなり行われておりますので、そういった要するにガイドワイヤーやステント、バルーンで血管をさわった後のものを色分けすることによって、1回治療したことのあつた血管なのか、それともそのままネイティブの血管なのかという形で、色分けをすることによってその進行度合いや動脈硬化の程度というのが比較してわかるようになっております。

（図2） 心臓カテーテル検査レポートシステムと症例データベース



国レベルの動きとしましては、Eジャパン、Eジャパン2、そしてこれからユビキタスでUジャパンになるのかもしれないですけども、そういうような形の話がやはりありまして、こういったIT新国家戦略の中にはもちろんレセプトの完全オンライン化とか診療報酬におけるIT加算とかも含め、医療情報システムの普及促進と医療の質向上、安全確保という形でこういった大テーマに挙げられております。また健康情報については例えば携帯電話などからも個人個人のものを入力するようなものが既にできております。そういうものを全部ネットワーク化することが重要で、これを組むことによっていろいろなことができるんですが、そこにはなかなか予算は落ちないし、お金がないのでだれもできないというかなりのジレンマに陥っているんじゃないかという形で感じております。

以上のようにまだまだ課題の多い ICT ですが、最終的にはこのシステムの活用により先ほど少し説明しましたような国民行政にも医療現場や学術領域にも、それから創薬を含めた医薬関連企業や医療機器メーカーにも何らかの貢献ができてくるのではないかというふうに考えております(図3)。

(図 3)



以上

2. 非臨床系セッション

2.1 「膜蛋白質の構造解析と創薬」

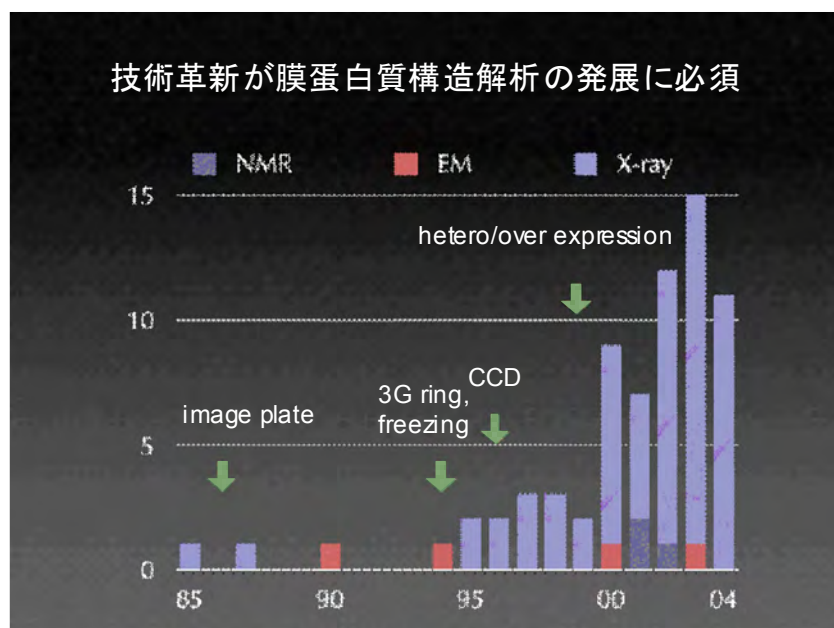
岩田 想先生

今日は膜たんぱくを使った創薬という話をしたいんですけども、先ほどからいろいろな臨床の方の話を聞いていて、実際特に神経の話とかうつ病の話のところ、やはり関係している薬とかのターゲットのたんぱく質として膜たんぱく質、チャンネルですとか受容体のようなものが何度も挙げられていると思います。実際膜たんぱく質が創薬の主要なターゲットだということがよく知られています。

人間のゲノムの中に大体3万以上のたんぱく質があるわけですけども、そのうちの2割から3割程度が膜たんぱく質であるということが知られています。これはその内訳ですけども、その中で一番多いものが受容体です。そのほかトランスポーターとかチャンネルとかこういうものが多く含まれています。医学のターゲットの内訳ですけども、恐らくこれはヒトの統計のとり方とか数え方によって全然違ってくるんですけども、現在市販されている医薬の50%以上が膜たんぱく質をターゲットしていると考えられています。同時に、そのうち最も主要なターゲットがGPCRレセプターになっており、これ以外にレセプターとかチャンネルとかトランスポーターとか、こういうものが主要なターゲットになっています

主要な創薬のターゲットですから、構造を解くべきだと思うわけですけども、ところが実際構造解析というのは全然進んでいないんです。今、日本の中でたんぱく3000とかそういう構造ゲノムのプロジェクトが発足していて、例えばそれは5年間とかで3000個構造を解こうとかいうプロジェクトで、実際にその構造を解いてきていますから、専門家以外の方が考えると、構造を解くのはルーチンになってきて、難しくないんじゃないかというふうに考えられる気もするんですが、実際にたんぱく質データベースの中の座標の数を見てみるとこんなふうになっていて、膜たんぱく質だけを見ると、実際には90個程度ぐらいしか解けていないわけですね(図1)。そして、このほとんどというのは可溶性のたんぱく質の構造なわけです。緑色が全部の膜たんぱく質のPDBの中の構造の数ですけども、これもまた残念なことに細菌由来の膜たんぱく質の構造で、実際には真核生物、哺乳類とかの由来の膜たんぱく質の構造はここに見るように10個以下しか解けていません。

(図 1)



僕が膜たんぱくの創薬研究に必要なだと考えていることは、要するに解析技術が確立していないということです(図2)。要するに膜たんぱく質を解析する技術を確認しないと、例えばオートメーションにしても、いろいろなコンソーシアムをつくっても、それだけではどうしても解決しないんです。従って、まず最初に構造解析の技術を確認しなければいけない。その上で、基礎的な技術を確認すれば、ある程度の確率で構造が解けるようになってきますから、パイプラインをきちんと構築すればより多くの構造が解けるようになっていきます。つまり、そういう基礎的な技術を開発することと構造ゲノム的なアプローチを組み合わせることによってより多くの構造が解けるようになると考えられます。

また、実際に解いてきた構造をどういうふうに製薬会社の方とか臨床の方と共有していくかということは、実際に解いた構造を創薬に持っていくことに非常に重要な働きがあると思います。実際に例えば現在走っているような構造ゲノムの計画でも、必ず解いた構造を創薬に役立たせるというようなことをうたっていますけれども、なかなか実際に構造ゲノム計画で解かれた構造が創薬で役に立ったという例は少ないわけで、もう少し協調関係を考えないと実際に創薬に役に立ってくるような構造は解けてこないというふうに考えられます。

(図 2)

膜蛋白質構造を創薬研究に生かすのに
必要と考えられること

- (1) 構造解析技術の確立
生産、結晶化、データ測定解析
- (2) 構造解析パイプラインの構築
構造ゲノム的アプローチ
- (3) より効率的な構造生物、製薬、臨床
の協力関係

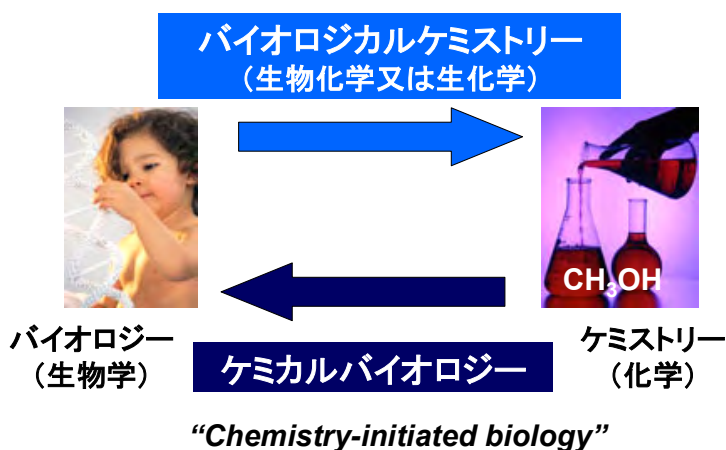
以上

2.2 「ケミカルバイオロジーの潮流」

上杉 志成 先生

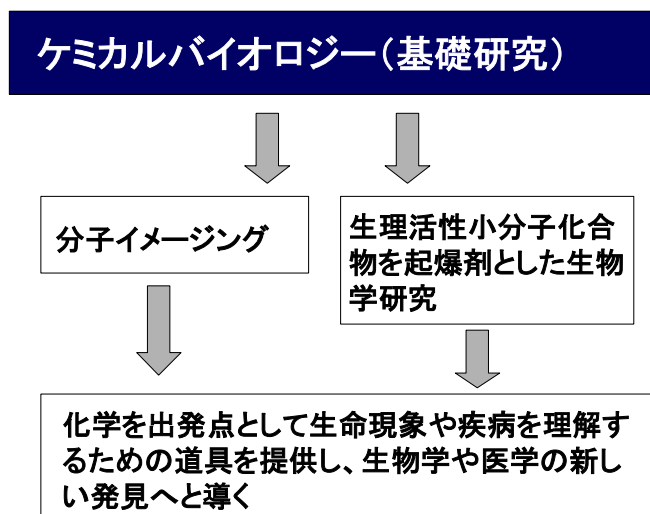
ケミカルバイオロジーは、ケミストリーとバイオロジーの間であります。では生化学とかバイオロジカルケミストリーとどう違うのかということです。バイオロジカルケミストリーはバイオロジーに始まってケミストリーに終わる学問がもともとの考え方でありました。つまり、生物学の現象をこういう化学の言葉で理解する。これがバイオロジカルケミストリーであったと思います。ケミカルバイオロジーはその逆でありまして、逆なのでこの順番を逆にしたわけでありまして。ケミストリーに始まってバイオロジーに終わるような、こういう研究をケミカルバイオロジーと言っています。つまり、化学を起爆剤にして生物学を理解するような研究であります。英語の定義は chemistry-initiated biology ということになっています(図1)。

(図 1)



具体的にどのような研究がケミカルバイオロジーにあるのかといいますと、それは大きく2つに分けられます。1つは分子イメージングです。それはあした渡辺先生がお話しになられると思いますが、日本でも東大の長野先生でありますとかいろいろな先生方が分子イメージングの研究をされています。アメリカではロジャーズヘンナのグループがやっておられるような研究であります。もう1つは、生理活性小分子化合物を起爆剤とした生物学の研究です。一般にはケミカルジェネティクスと言われます。いずれにしても、化学を出発点にして生命現象や疾病を理解するための道具を提供して、生物学や医学の新しい発見へと導く、こういうことあります。我々やっておりますのはこちらのケミカルジェネティクスの方であります。でも、お互いに分子イメージングの方とは何らかの関係があるわけです(図2)。

(図 2)



さて、このおもしろい化合物。今までおもしろい化合物のほとんどは、理研の吉田先生がやられているような天然物でありました。天然物はすばらしいです。また、天然物の世界というのは、先ほどのFK506でもそうでありまして、いろいろなことを考えましても日本が世界一でありまして、それは間違いのないことであります。でも、我々としましては、合成品の中にもおもしろいものがあると考えています。天然物はすばらしいですから、謙虚に天然物に学びながらやっています。こういうことです。

どういうところからおもしろい合成品を見つけてくるのかといいますと、これは化合物ライブラリーから我々の場合は見つけてきています。1つ1つ違う化合物のコレクションであります。我々の研究室は今約3万個化合物がございます。先ほどの井上先生のお話にもありましたが、製薬会社さんでもおやりだと思んですが、今まで知られている医薬品も880個含まれていて、こういうものをいろいろ集めてやっています。

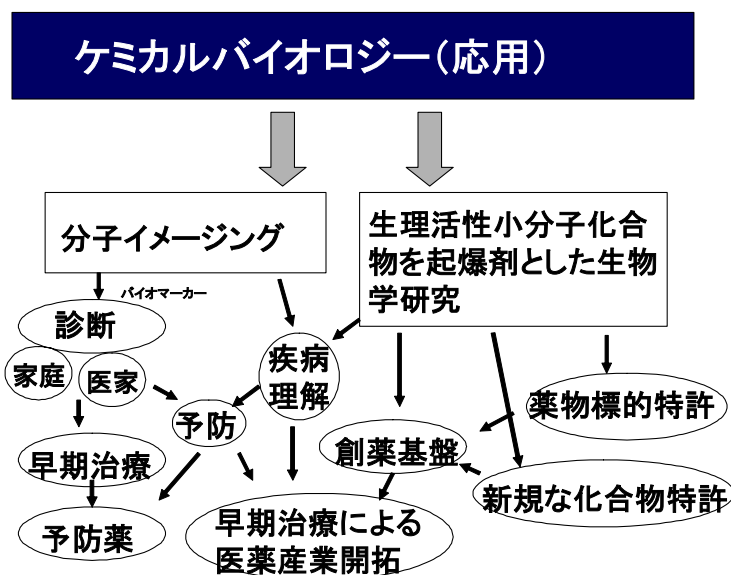
さて、プロの方がたくさんおられる中でこういう話をするのはどうかと思うんですが、議論の何かきっかけにさせていただければいいと思います。どういう産業へのインパクトがあるのかということです。ケミカルバイオロジーは分子イメージングの世界と我々やっておりますような化合物を起爆剤とした生物学研究があります。化学を出発点として生物を研究するということです。つまり、これ全くの基礎研究であります。何もここに何の応用も今のところないわけです。でも、なぜこれがアメリカで国策になるのかということです。アメリカではスクリーニングセンターもできましたし、NIHのライブラリーの趣旨でやられているわけです。

ワシントンの方々は診断予防早期症、そういうわけで皆様方きょうお話しされていると思いますが、これが解決の方法だと思われているわけです。では、ケミカルバイオロジーはどういうことかといいますと、もちろん渡辺先生がやられる分子イメージングをやると診断がある。診断になると早期治療で予防薬、こういうことだと思います。でも、私といたしましては化合物のお話をいたしていますので、どうしてこの早期治療が化合物になるかという予防薬のお話だと思います。つまり、製薬企業の皆様方が目指しておられるのは、それこそ丹沢先生とかが見つけられ

たようなスタチンのようなものを見つけない。つまり、あの場合にはコレステロール値が高いわけですが、コレステロール値が高いのはそれ自身は病気ではないわけですが、後々病気になるわけで、ですから予防薬だと思います。それはでも疾病を理解することによってそういうことができるようになったと思います。そして、化合物があるからそういうことができるようになったわけです。我々が思いますのは、こういう研究をいたしますと、そのものは薬にならないわけですが、化合物をもっと理解しまして、予防薬とかそういうものに貢献できるところもあるのかもしれないと思っております(図3)。

もう1つだけ例を挙げますと、それこそ僕は渡辺先生の疲れをイメージするというのが大好きなんです、疲れをイメージしたとします。するとどういことが起こるかという、もちろん早期治療になるわけですが、それよりもっと大切なのは、疲れを治す薬ができるということです。つまり、養命酒でも薬になるかもしれない。今養命酒は別に効いているかどうかはわからないわけでありまして、でも疲れをイメージすることからすると、養命酒が疲れに効いているということが証明されれば養命酒さえもお薬になる。そういう意味でこれとこの部分というのは関係があるということになります。化合物は日本は強いので、ぜひ化合物にもっともったたくさんの先生方興味を持っていただいて、そして化合物を使ったこういう医学の研究もあればいいと思います。

(図3)



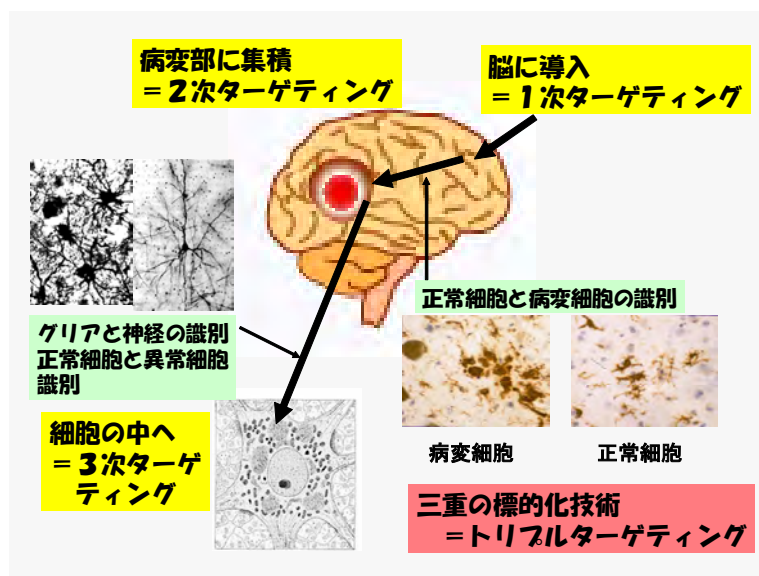
以上

2.3 「細胞機能を活用する医療技術の開発：神経疾患のトリプルターゲティング」

澤田 誠 先生

きょうは脳のお話を中心にするんですけども、例えば脳の疾患でドラッグデリバリーといっても、単に脳に薬を入れていくという標的化から、脳の中の病変部に薬を集積させるという2次標的化。これには病気の部分と正常な部分を識別するような、そういう能力が必要になりますし、さらに細胞の表面で作用するようなお薬であればいいんですけども、細胞の中で効くようなものであれば、細胞の中に標的化できる3次ターゲティングということも必要なんじゃないかというふうに思います。この場合には、正常な部分と異常な部分を見分けるという以外に、細胞の種類、例えば脳であればグリア細胞と神経細胞が識別できるというようなことが重要になってきます。で、うまくやればこの3つのことが同時にできるんじゃないかと考えているわけです。三重の標的化技術、つまりトリプルターゲティングというのを目指して研究を行っているというのがきょうの趣旨でございます(図1)。

(図1)



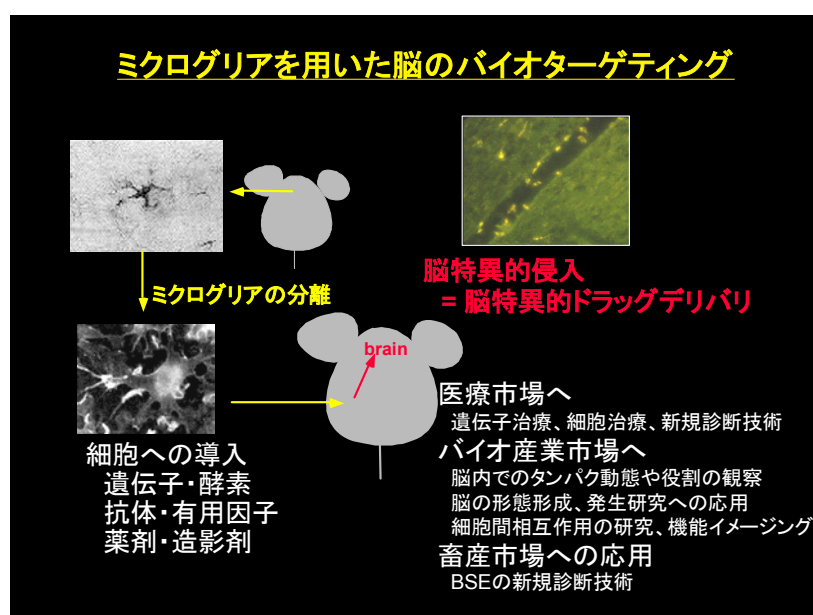
脳の場合は血液脳関門というのがあって、単に化合物を細胞レベルとかインビトロでやって薬効が期待できていても、実際に注射をする、また薬を飲んでも効かないという点がある。逆に脳に通りやすい薬というのも結構たくさんあるんですけども、脂溶性が高かったり副作用が高かったりというので、なかなか薬としての患者さんの満足度がクリアできないという点があるので、中枢神経系の薬というのは非常に医療ニーズとしても存在しているというわけです。

ところが、私が数年前に見つけたのは、脳にもともといるミクログリアという細胞をとってきて培養して、これをあるとき血管の中に注射してみると、もともと脳にいる細胞なので、ハトの帰巢本能のような感じで脳に戻るのではないかというふうに考えたら、実際にこれが実現できて、なぜか脳に入ってしまうと。その後いろいろ研究してみたら、例えば骨髄の細胞のごく一

部なんですけれども、脳に標的化して入っていくような性質を持っている細胞が存在する。それから、神経幹細胞をある特殊な状態にしてやると、血液中に注射をしてやると、脳に入って神経再生を促すことができるというようなことがわかってきました。

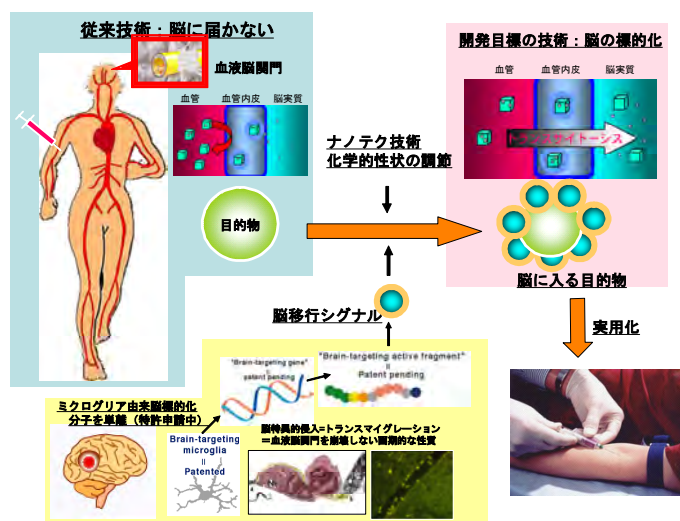
こういうのをやってやるといろいろと応用ができるので、細胞そのものを使ってやれば、その細胞にあらかじめ培養下でいろいろなものを取り込ませてやって注射してやると、細胞そのものが脳の中に侵入して行って、さらに病気のところに集積をするので、いろいろな治療法だったり診断法だったり、それから新しい薬の開発のためのバイオ技術に使えたり、BSE問題などの畜産領域にもそのマーケットが期待できるのではないだろうかというふうに考えるわけです(図2)。

(図2)



さらに、トリプルターゲティングなんですけど、ミクログリアの性質を使っただけでは3次ターゲティングは難しいんですが、例えばこれはこのペプチドに金のナノ粒子をつけてやると、その脳に入った金の粒子が画像化できるわけです。よく見ると神経細胞の中だけに金の粒子を集積させるような3次ターゲティングできるようになりました(図3)。

(図 3)



ですので、このような細胞に由来している技術をうまく組み合わせてやると、これまでなかなか難しかった化合物なり高分子性のたんぱく分子なり抗体なりを脳移行型に変換できるので、これを実用化するようなことをやりたいなというふうに思いますし、逆にこのトランスサイトシスというのは今まで非常にマイナーな現象でアーチファクトだろうと思われていたんですが、その1種類の細胞だけではなくてほかの細胞群もこういう現象が誘導されていて、こういうような現象をうまく使ってやると、化合物とかそういうものでうまくいかないことというのがうまくクリアできるんじゃないかというふうに考えています。

以上

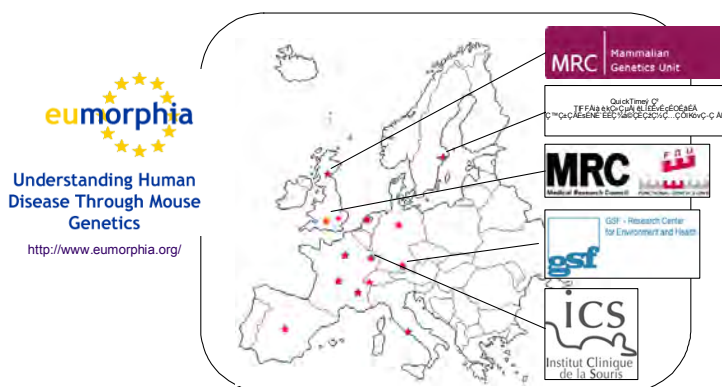
2.4 「マウス表現型解析コンソーシアム構想:創薬へ向けた次世代脳科学のためのインフラ整備の提案」

宮川 剛 先生

まずこの考えのバックグラウンドを紹介させていただこうと思うのですが、世界的な研究の流れとしまして(図1)、ポストゲノムの流れになっているわけですが、その遺伝子の個体レベルでの機能を明らかにすることが次の目的になっております。そのポストゲノムの流れの中でマウスが主役になってきているのではないかということなんですけれども、どういうことかといいますと、マウスの 99%の遺伝子がヒトでホモログを持つということ。それから、自在な遺伝子改変技術が適用可能。サイズが小さくて動物倫理問題も小さいので個体数が稼げる。マウスではさまざまな細胞レベルから電気生理レベルから高次脳機能までさまざまなレベルでの研究が可能で、システム生物学の素材としても最適ではないかということです。

(図 1) 世界の流れ:eumorphia

- EUファンドによる大規模表現型解析プロジェクト
- EU内18の研究所・大学などとパートナーシップを形成
- スタンダードプロトコル (ECFLP: European Comprehensive First Line Phenotyping Protocol) の確立

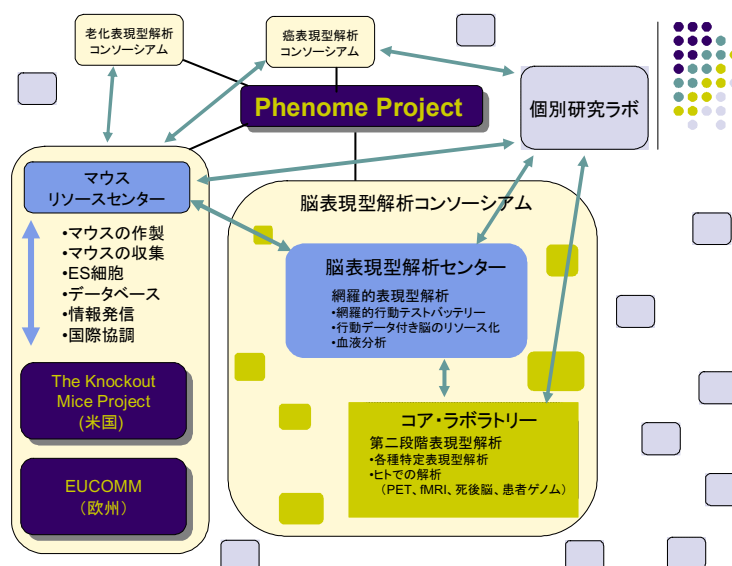


そこで、日本でもラージスケールのマウス表現系解析センター、コンソーシアムを発足させる必要があるのではという発想が出てまいりました。

これはその発想の1つの可能性を示した概念図(図2)ですけれども、フェノームプロジェクトとちょっと大きく出ていますけれども、そういうものがあつたとして、各種のコンソーシアムとかマウスのリソースセンターとか、そういうものがぶら下がっていると。脳表現系解析コンソーシアムというものがあつたとしたら、解析センターとかコアラボラトリーがあつて、個別研究ラボというのは普通のラボのことですが、これがそういうものを利用できると。こういうのはいかにかかということです。脳表現系解析センター、これはまだなくて、今のところ特に予定もないんですが、あつたとしたら、例えば網羅的表現系解析というものができでしょうし、さらにそこで何か出てきたものに関して2次的表現解析をやる。それから、表現系データベースの作成とか行動データつき脳のリソース化とか先端的技術の開発・普及、論文の作成、特許出願とか、そういうことができ

る。それから、解析センターができるかどうかはともかく、コアラボラトリーぐらいはできるんじゃないか。我々自身の研究室がその機能を果たしているとも言えるんですけども、コアラボラトリーとは一体どういうものかといったら、個別研究ラボからのリクエストに応じて専門性の高い技術を用いた表現系解析を行うということです。それから、プロトコルの標準化みたいなことをやりまして、データが比較できるようにするというのも重要なことではないかということでもあります。

(図 2)



これによって非常に質が高くて大量の情報を持つ疾患モデルマウスが多く得られますと、例えばどういうことがあり得るかという、精神疾患モデルマウスカクテルのようなものができるのではないかと。1回表現系解析をして、その中からよりすぐりの極めて顕著な表現系のプロファイルを示すマウスが得られてくるわけですね。もう既に幾つも得られているんですが、そういうものに薬物をかけていくわけですね。これはどういう薬物、天然化合物でも化合物でも何でもいんですけども、そうするとこういうような効果が得られる、別のものではこんな効果が得られる、というようなことが予想される。これは実際のデータではなくて、こんなことがあるかもなあということなんですが、従来は特定のモデルだけを使って見ていたものが、こういうマトリックスで見られるようになると非常に効率的に薬物の効果とか毒性というものも検出できる。つまり、オーダーメイド医療を目指した検出力の高いスクリーニングができるようになるということでもあります。

以上

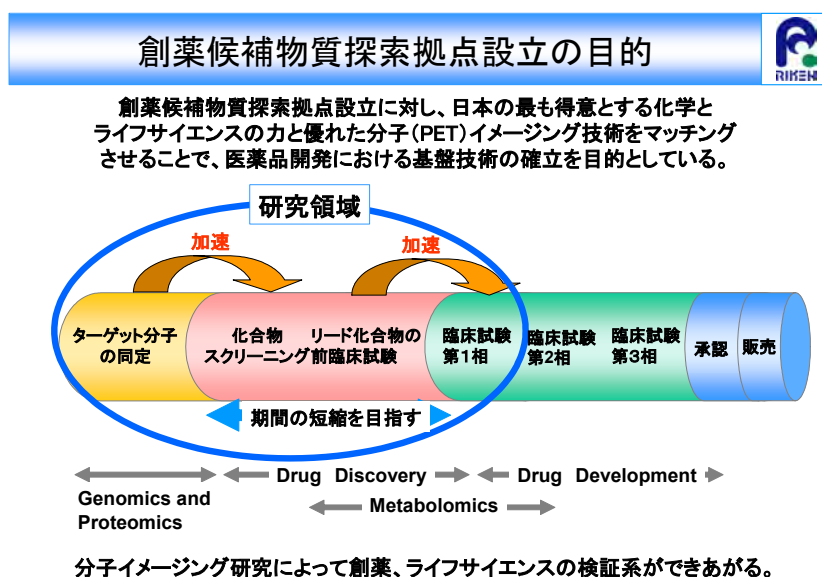
3. 創薬を加速する仕組み作り

3.1 「病態科学と創薬への生体分子イメージング」

渡辺恭良 先生

きょうお話しするのは主に PET ですけれども、そういったものを創薬過程のどのの中に適用していくのか。基本的にはドラッグデリバリーシステム、これは非常に直接的ですね。薬剤そのものに標識する。そうしたものにどのようなものをつけていくとどれだけターゲットに到達できるかということです。あとは、もちろんいろいろな薬剤の動向というものを、これは血中で見ている従来のファーマコダイナミクスと違いまして、実際の臓器、標的細胞といいますか。そういったものが見える。それからもう1つ、先ほど副作用ということを行いました、結局ノンターゲット、あるいはノンスペシフィックバイニングというものがあるのか。実際にそういうものを解析しながら見ることができる。多分、1番重要なのは、このドラッグのエフェクトですね。いろいろな薬剤の効果を実際にヒトで、あるいは患者さんで実証できるという、モニターするということです。それと非常に近いことでは、そういうメカニズムのダイレクトなエビデンスを持ち込むことができる。最終的には、もちろん容量設定の研究ということも可能である。あるいは投与回数、時間、そういったものが規定できます(図1)。

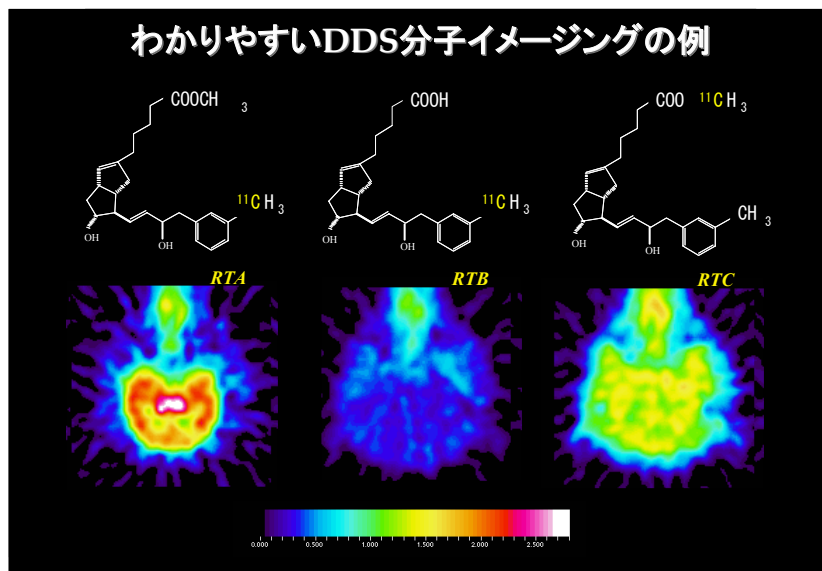
(図1)



1番わかりやすいDDS、DDSとは言えないとおっしゃる方もおられると思いますが、非常に単純なものはこういったプロフスタグランディンのカルボンサンの中のメチルエステルです。これは、カルボンサンそのものが非常に受容体にしっかりとくっつくリガンドなんですけれども、これは末梢に投与しましてもほとんど脳へ移行しません(図2)。それに対して、いろいろなエステルを入れていきますと、10倍ぐらいの血液脳関門への透過性がありまして、実際にリセプター

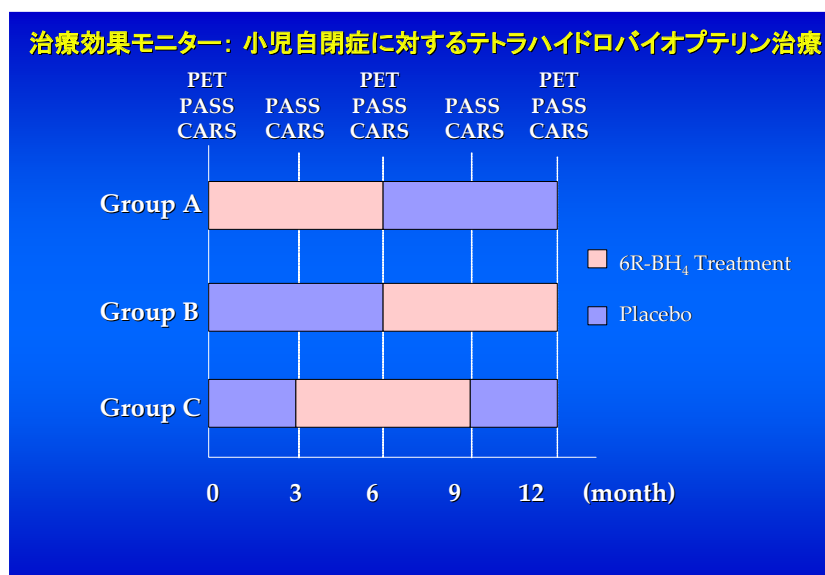
の分布に従ったイメージングができます。ですから、これはやがて加水分解を脳の中でされまして、これがくっついていて。こういったところに標識した全く同じ分子ですけれども、ここは切れてメタノールになっているんだということがこういった像でよくわかるわけです。

(図 2)



もう1つの例はそういった薬剤効果をモニターするということなんですが、これは小児自閉症の患者さんで、半数ぐらいの方に非常に低いということがわかってきた研究です(図3)。このときに PET をやるわけです。それで PET で何をやるかといいますと、実際にレスポnder、効果のある人がどのようにどのように変わっていくか、そういうことを見ます。そうすると、もともと投与前のデータというのがたくさんありますので、じゃあ、小児自閉症の重症度を表すスコアですね。チャイルド・オーティズム・レーティング・スケールというものを使いまして、それとどんなところに相関があるのか。そうすると、この扁桃核、1番今、自閉症、発達障害で大事だと思われているところですが、ここのドーパミン整合性系、あるいはドーパミン神経終末の発達がやはり悪いんだということがわかってきます。

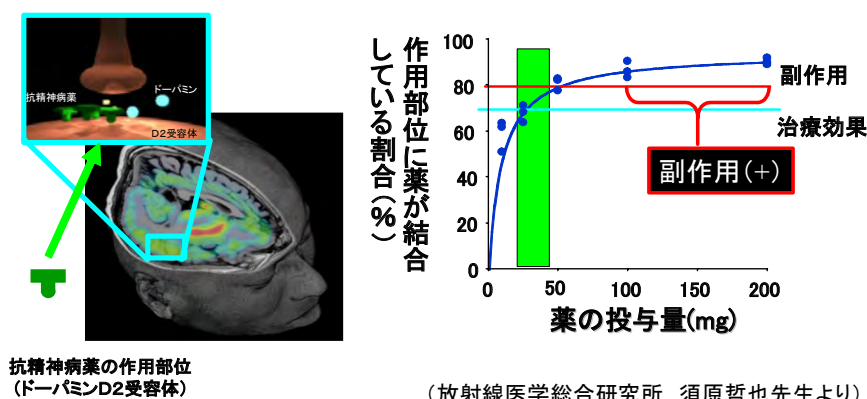
(図 3)



もう1つは、これは放医研の須原先生から借りてきたスライドですが、そういったドーズファインディングですね(図4)。薬剤のいろいろなものがあります。これは抗精神薬ですが、ドーパミンD2受容体につきますので、いわゆるそういう受容体の占有率というものを決めまして、そして、どれぐらいの効果があるのか見ていきますと、今まで使われていたドーズはほとんど副作用のドーズで、こういったところでいいんだということが、そういったリセプターのオキュパンシーの使用と効果を見るというところからわかってまいります。ですから、実際に今、投与されている方に実証する。あるいは、こういったドーズファインディングをきっちりとヒトでやるということが非常に重要なポイントであります。今、申し上げてきたこと、いろいろな形で実際にそういうものが使えるということがわかっていただけたと思います。

(図4) PET 分子イメージングによる薬剤投与量の決定

- 抗精神病薬の一つで国内認可臨床使用量300~1200 mg/日の薬→副作用が多発
- PET研究により20~40mg/日が至適であることが判明。
- 分子イメージングにより薬の動きを作用部位で見ることが可能。



(放射線医学総合研究所 須原哲也先生より)

こういったことを研究やろうとしますと、PET の入っている病院、大学というのは、ここに書いてますようにもう 100 ぐらいになっているんですね。ただ、何をやっているかという、ほとんど FDG のがん検診であったり認知症の検診、あるいはてんかんですね。そういったものが主です。私も大学の場合、なかなか研究ができない。何ができないかというと、つまりこういう合成研究とか、それからそういう薬剤開発にかかわる動物の PET の研究というのは、なかなか新しい化合物をつくることができません。今年度からそういうことで、拠点形成の動きがあり、化学者、あるいは分子生物学者、いろいろな先生方に集まっていたるところをつくろうというので、理研が創薬候補物質探索拠点、放医研が PET 疾患診断研究拠点として、今、一生懸命両方でそういったセンターづくりをしています。

実際にはそういった PET 疾患診断研究拠点と一緒にいろいろなことをやるんですけれども、そういった分子開発、化学反応の開発、それが非常にたくさん行われるようなシステムを今、神戸のポートピアの方につくっております。こういうふうになくさんの研究が、実際に in vitro 評価から化学反応、化学からそして in vitro 評価、スクリーニングができて、実際にヒトへ出していけるような形につくろうとしています。予算の関係で3チームですが、こういったことでいろいろな

先生方に来ていただいて、やがて考えていますのはこういった超高機能分子イメージングコンプレックス、これは PET だけではなくもちろんいいわけです。光その他いろいろなテクニックを使って、複数分子を同時に見ていこうと、そういう技術開発を心がけています。

以上

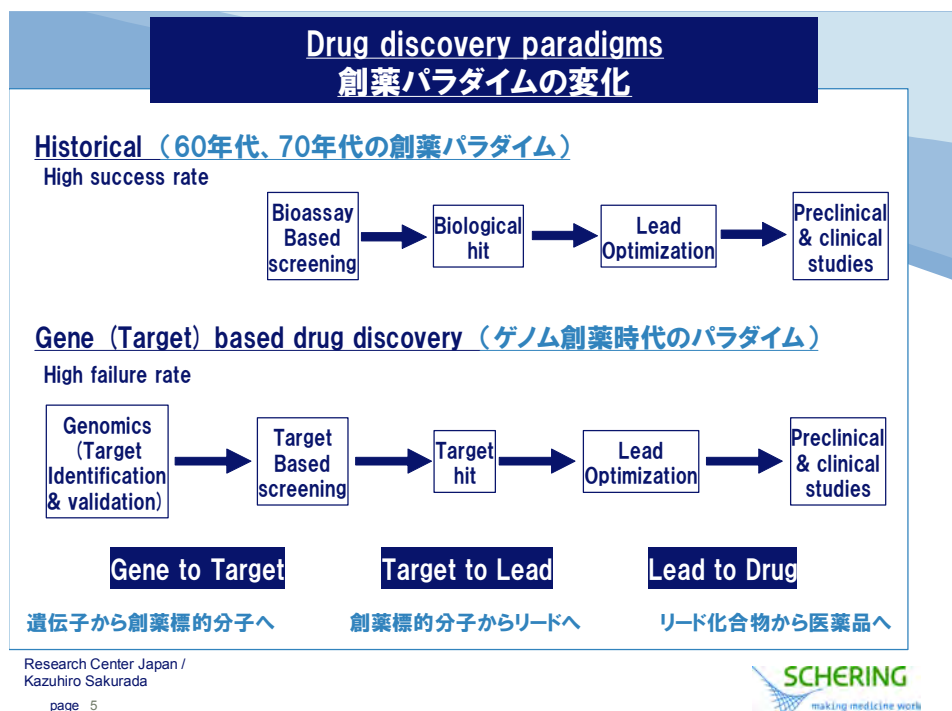
3.2 「医薬品開発の効率性低下と治療戦略(医学)の課題 ―生物学(科学)と医学のギャップ―」

桜田一洋 先生

私の方では臨床試験の部分というよりは、むしろ創薬の手法に対してどういう課題があって、どういうふうに解決していけるのかというお話。それから、ボトムアップとトップダウン治療戦略について、お話をさせていただきます。

まず、創薬手法に関する課題なんですが、今のゲノム創薬はどういうふうに特徴づけられるかといいますと、ここに書いてあります Gene to target、Target to Lead、Lead to Drug とそれぞれ3つのプロセスからなります(図1)。それで、特に生物学者が非常に重要な寄与をするのがこの Gene to target です。Gene to target というのは、遺伝子、つまり遺伝子の情報からターゲットへという中にコンセプトが含まれているわけですね。だから、ここが間違っていれば、いくらすばらしいリードをとっても薬にはならないということになります。ここは High failure rate と書いてありますが、ゲノム創薬は今のデータを見る限りは昔と比べれば決してよくない。だから、ゲノム創薬がうまくいっているというふうに僕は理解していません。むしろ、60年代70年代はバイオアッセイ系でスクリーニングしたバイオリジカルヒットでやっていたということなんですが、ここにじゃあ戻ればいいかというところはないんですね。どうしてかという、昨日のケモジェノミクスの議論であったように、やはりリードオプティマイゼーションがバイオリジカルヒットが非常に難しいということがあって、やはりターゲットでいかなければいけないと。そこが非常に苦しいところだということになります。

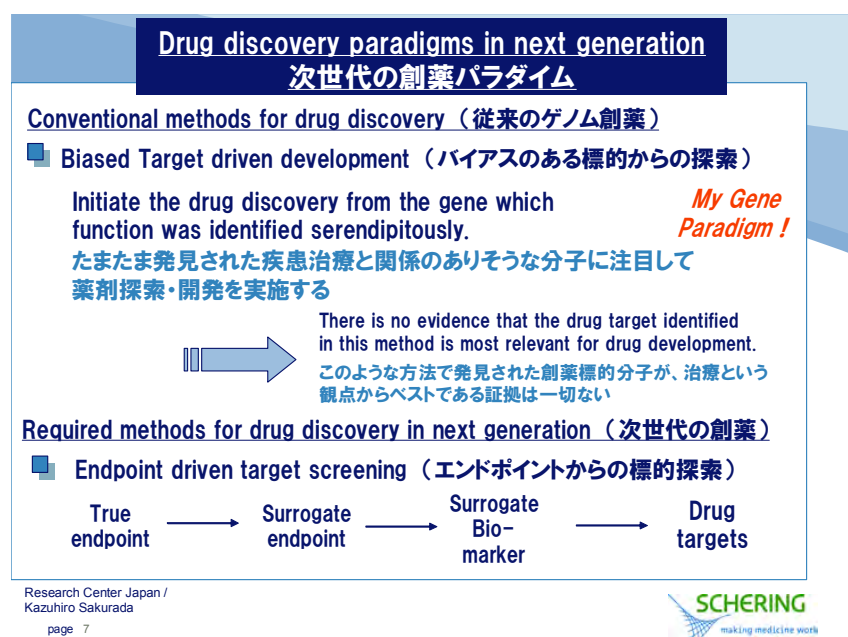
(図 1)



それを解決する方法として、今、多くの製薬会社が考えているのはリバースオリエンテーションで、まず、ターゲットからいくのではなくてトゥルーエンドポイントからサロゲートエンドポイント

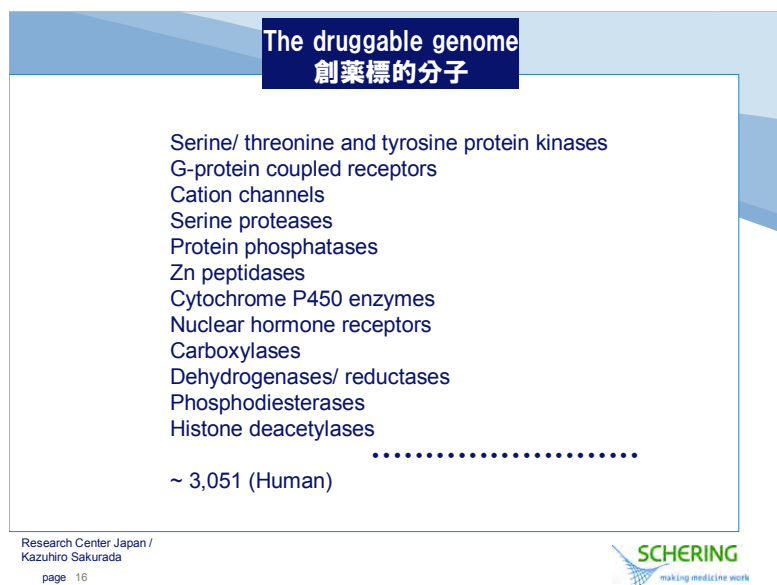
を類推し、サロゲートエンドポイントからサロゲートバイオマーカーを見つけて、この中から適切なドラッグターゲットを見つけましょうということを考えています(図2)。そうすると、サロゲートバイオマーカーというのは何かやはり病気が治るか悪くするかにかかわるファンクショナルなもの。だから、原因に近い部分でないと多分スクリーニングは成功しないと思うんですね。そのあたりがどういうバイオマーカーを選ぶかということと非常に深くかかわるというふうに思います。

(図2)



前半のお話はどちらかというと低分子の合成化合物の話が中心で、そうすると、そのドラッグブルジェノムといいますか。こういうのがターゲットになります(図3)。3,000 という計算もあれば7,000 というのもあります。これはタンパクの中にクレフトというか、低分子がつくものがなければできないということで、それでドラッグブルというんですけど、ドラッグブルってすごい思想的な、合成化合物こそお薬という強いメッセージの入ったパラダイムの強い言葉だと思うんですけど、もともとはこういうドラッグブルが1番効いたのは、どちらかというとこういう痛みだとか熱だとかせきだとか炎症だとかいう自覚症状のプライマリエンドポイントの症状緩和、それから、無自覚症状であれば血圧、コレステロール、グルコース、がんマーカーと、こういったサロゲートマーカーに対して有効に使われてきたんですけれども、最初に申し上げたように高齢者疾患のアンメットニーズというのは非常に複雑ですので、同じようなドラッグターゲットがいくかどうかは保証がないというのが1つのポイントかなと思います。

(図 3)



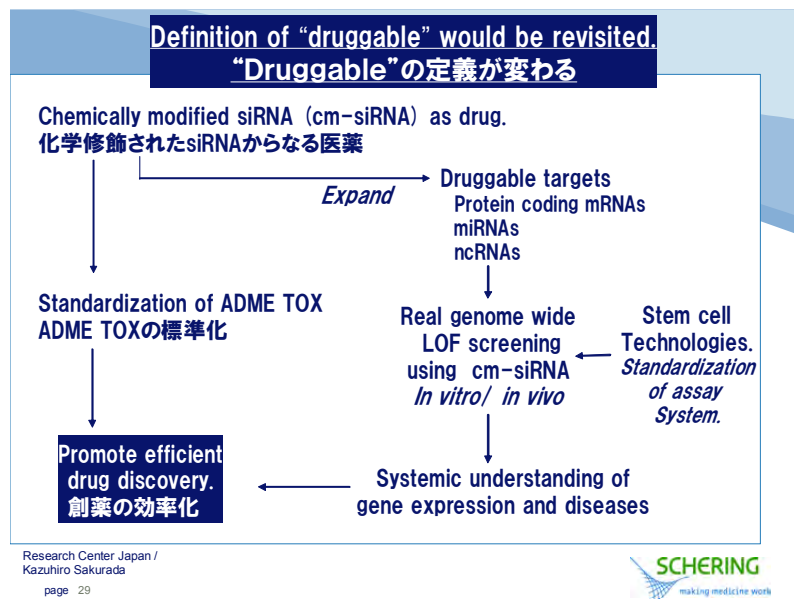
お薬の傾向が、今までのお薬というのはどちらかというとトランスデューサとしての細胞機能の修飾、つまり、インプットに対するアウトプットシグナルを修飾するような薬というのが比較的自覚症状だとか、例えば痛みできのうお話があった P2X4 なんていうのは、ある意味でシグナルの伝達のところを遮断することで、トランスデューサとしての機能を制御するというのがお薬の今までの主体だったと思うんですが、癌だとか再生医療的な高齢者疾患で細胞の分化を誘導しなければいけない。

そのときに、今までのドラッグアブルターゲットが本当にここでも使えるのかという根拠は必ずしもないというふうに思います。それで、これは一体お薬というのは合成化合物からなる医薬だけではなくて、タンパク医薬、抗体医薬、核酸医薬、遺伝子医薬、それから細胞医薬というふうにいろいろなものがあるので、お薬という観点では広く考えていかなければいけないというふうに思います。

だから、お薬を例えばもうちょっと広い視野で見たときに、ノンコーディングの発見というのはある意味でセントラルドグマというものが少し破綻してきていると思っています。お薬というのはやはりタンパクに作用するものだというのは、セントラルドグマに基づいていると思うんですね。最後に機能するのはタンパクだ。だから、タンパクを修飾するのはお薬だと、こういうふうになっているはずなんですけれども、もしセントラルドグマが破綻してきてノンコーディングがいろいろな機能をするとしたら、そこにドラッグアブルなターゲットがないという理由はないし、今の技術で薬にならないなら、そこを変えることは新しい技術の勝負するところだと思いますので、そういう意味で、こういうドラッグアブルなターゲットというのは広がってきているということがあると思います。だんだん情報量がふえてくるような研究が多くなるので、やはりアカデミアの先生方をお願いしたいのは細胞とか評価系の標準化ですね。ラボによって結果が違うというのは非常に1つデータが使いにくいということで、そういう標準化があれば非常にいろいろな意味で有効な結

果が出せるのではないかなというふうに考えています(図4)。

(図 4)



以上

3.3 「21 世紀ライフサイエンス国家戦略策定のためにー創薬・臨床開発の基盤整備ー」

福島雅典 先生

本来、きょう桜田先生や林先生のお話があるということをもう少しケアしていれば、先にすり合わせしてもう少し深いところまでディスカッション進められるようにスライド用意できたと思うんですが、我々反省しないといけないのは、いつも言うのは歴史から学ばない者は未来がないということなので、これ、20 数年前、ミサイル療法 20 数年前、四半世紀前ですね(図1)。ミサイル療法、TNF というのは夢の抗がん薬ってあったわけです。日本は何もものにできなかったですね。今、一部を恥ずかしながら輸入承認して、それも追いつかないという状態で、標準治療を開発するのにも事欠く状態になっている。ここを早急に解決しないと、欧米と伍して標準治療をそれほど、先ほど鎌谷先生がおっしゃったような患者さんにいい薬どうのこうのなんていう議論はとてもできないということになります。

(図 1)

**バイオテクノロジー研究と開発
熱狂と興醒め**

モノクローナル抗体 と TNF , 2003

米国： 十数種の**抗体医薬**を承認、**抗TNF薬**を承認
→標準治療として確立

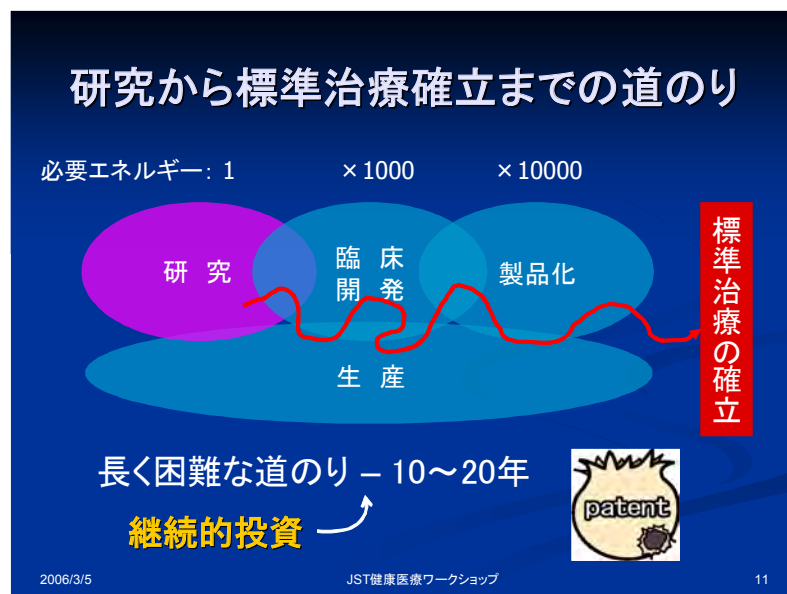
日本： →ようやく**ごく一部**を輸入承認するのみ

20年前、ミサイル療法・TNFが「夢の抗がん薬」として
新聞・週刊誌を賑せたが、
日本は何一つモノにできなかった

2006/3/5 JST健康医療ワークショップ 2

先ほどの桜田先生のお話と重複しますが、今さっきディスカッションしたのはここです。つまり、ここで標的を同定して候補化合物、リード化合物を選定していくと。ここまでは比較的動物実験とか何かでいくけれども、ここでいいものを同定していくには、結局は予後因子、リスク因子に関連して説明できる POC をとれるもの、Proof of Concept をとれるものをどうやって選び出すかということで、この情報がやはり先ほど来議論されていますようにまさしく重要なわけです(図2)。だから、通常メガレベルあれば基本的にはかなりいい情報がとれますが、それが 10 メガになりますと別世界になります。だから、思いもよらなかったものがわかってきます。現実には我々、3メガで新しい予後因子というのをを見つけましたけど、まだこれは特許のこともあり公表していません。

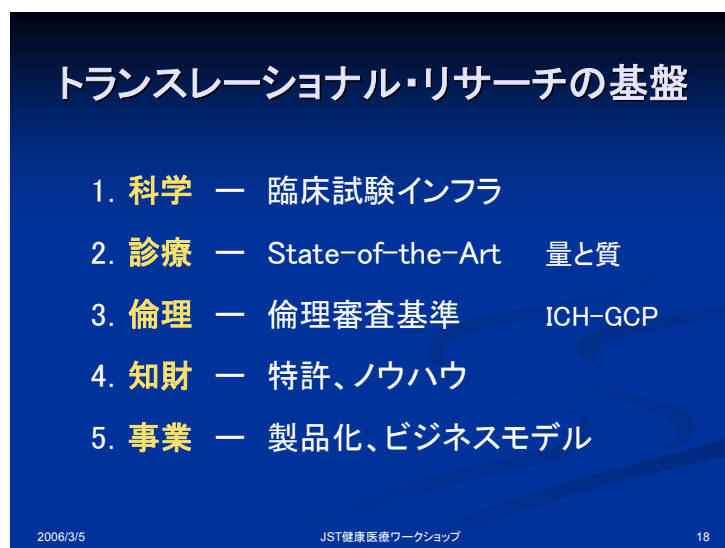
(図2)



そこで、まさしくさつき渡辺先生が示されたような分子イメージングを含めて、ここでサロゲートエンドポイントでどういうふうにして開発するかということになるわけですがポイントは何点か。ここで Proof of Concept が前臨床の段階で非常にしっかりしているものであれば、大抵は臨床で実証することは、患者さんを選べば、ここがポイントになるんですけれども、患者さんを選べば実証することができる。しかしながら、このハードルは相当高いというふうに思います。

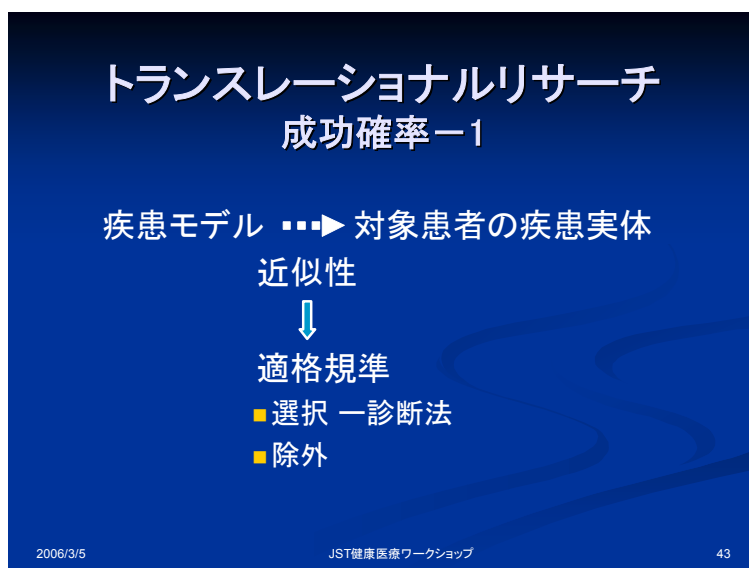
このトランスレーショナルリサーチをつくり上げるにはいいシーズがあればいいというものではなくて、そんなものならすぐ企業が買ってもらえばそれでいいということになるので、それでは決して基盤が形成されない。サイエンスの基盤、ここに「臨床試験のインフラ」(図3)というふうに書いてありますが、このモリキュラーベースの基盤というのはかなりのところまでできているということはもう既にいろいろなところで言われていて、きょうも議論になったと思いますが、臨床試験のインフラ、さらに診療基盤を充実させるということが今後のかぎで、トランスレーショナルリサーチを推進することによって研究者はみんなここに気がつくから、日常診療が最も重要だと。この State of the Art が達成されていない限り、患者さんをちゃんと診れない限り、こんなのは妄想になってしまうんですね。だから、この量と質を大学病院及び関連病院でどういうふうに今後ネット化してつくり上げるかが国際戦略上の最も重要なポイントの1つです。

(図3)



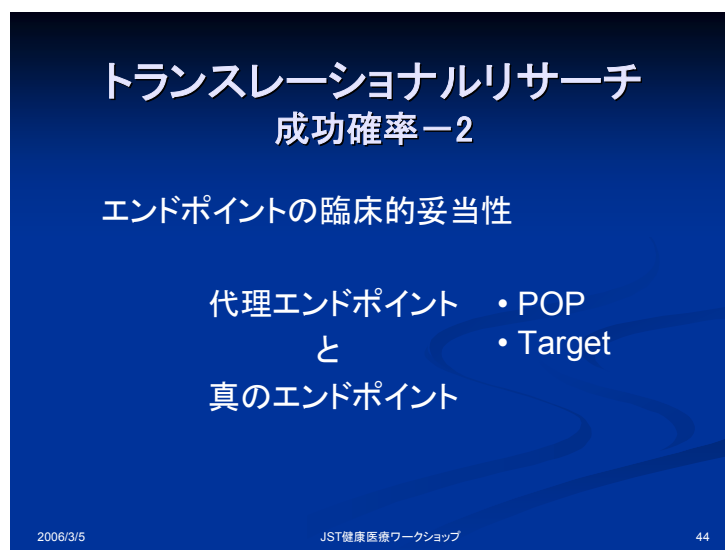
簡単に先ほど来の議論になっている成功確率のところを少し触れます。本当はこれ、6つぐらいあるんですが、かなり我々のノウハウにかかわることもあるので、3つ重要なポイントをお示しします。先ほど言った疾患モデルと近似性なんですが、これは診断技術がどれだけ精度高くソフィスティケートされているかに1つはかかる(図4)。適格基準というところで選択し、リスクのある人は除外するんですが、ここがどんどん発達すれば、疾患モデルに、先ほどの祖父江先生のお話のように近似してくることは間違いない。しかしながら、ヒトと本当に疾患モデル、エンティティを代表できるような疾患モデルというのは多分できないというふうに考えていいと思います。だけど、かなり近似させることができる。そこで近似するということは非常に対象となる患者さん少なくなることになりますから、つまり、先ほどの量と質になるわけですね。だから、大学病院や基幹病院を中心に関連病院をまとめ上げてネットワークをつくって、10メガレベルでデータを出して解析できるようにする。

(図 4)



ここで成功確率には代理エンドポイントというものをとるわけです(図5)。代理エンドポイントをFDAが認めたのは、科学の発達によって1980年代に認めるように法律を変えていったわけですが、ただ、そのかわり真のエンドポイントを必ずとらないといけないということを課していますし、それからファーマコビジランスを強化するということを80年代議会の委員会の決議によって法律化しています。だから、代理エンドポイントというけど、結局は代理エンドポイントが本当に真のエンドポイントをサロゲイトできるかどうかというのは科学の大きな挑戦であって、サロゲイトエンドポイントは基本的には代理エンドポイント、あくまでも代理であって真のエンドポイントにはならない。だから、真のエンドポイントで勝負するというのは非常に体力のいることです。つまり、真のエンドポイントをどうやってサロゲイトエンドポイントで近似できるかというと、結局は複数の代理エンドポイントでやらないといけないと。ただ、その場合には単純な方法論ではだめで、多重性の問題が出てきてしまったりして、まだサイエンスのチャレンジのところなんです。サロゲイトエンドポイントを何かとればいいというけど、それはサロゲイトエンドポイントが真のエンドポイントにきちっとつながっていくかどうかというのは、非常に長い年月をかけた臨床試験をしないといけないのでそう簡単ではない。ただし、現時点では何らかのサロゲイトエンドポイントというのを編み出して、これがクリティカルパスリサーチなんだけど、そこで開発を進めると。しかしながら、そこでかなりのものが脱落する可能性が強いというふうに考えています。

(図 5)



通常、がんですと腫瘍の縮小というのを代理エンドポイントにして臨床試験するけれども、その代理エンドポイントが真のエンドポイント、サバイバルにつながるかどうかというと半分の確率です。だから、それほどサロガシーが強いサロゲートエンドポイントでも、実際には有効でない。まして、例えば高血圧の薬を開発するのに血圧が3カ月間コントロールできたかどうかというサロガシーだったら、最終的なイベントの減少にはほとんどつながらないし、糖尿病の場合も同じことです。だから、生活習慣病についてサロガシーというのはほとんど、私の思うには絶望的に近いというふうに考えています。がんにおいてさえ、真のエンドポイントに最終的につながるエンドポイントは現時点ではないということになって、結局新しい臨床試験をするにあたって、代理エンドポイントは最初からそういうことを考えずにトゥルーエンドポイントをとるということになっています。いずれにしても、代理エンドポイントをどういうのを開発するかというのは今、非常に大きい関心事で、代理エンドポイントとトゥルーエンドポイントの相関を見つけ出すというのが大きな臨床上の課題になるし、創薬上の開発の課題になると思います。

そういうことから、FDA はクリティカルパスリサーチ。サロガシーをどういうふうに今後サイエンスで攻めるかということにかなり投資を開始しているということです。ここでサロガシーについて意識した上で研究基盤をつくっていくとなったときに、それを本当のトゥルーエンドポイントにそれこそトランスレートできるかどうかというのを検証するためには1つ1つ数年以上にかかりますから、トータル 20 年ぐらいの計画を立てて開発を進めないといけなくて、何かサロゲートエンドポイント、これがサロゲートエンドポイントになるのではないかということも言っているけど、それこそまさにそのバリデーションをとるには下手すると 10 年かかってしまうということになって、結局はサロガシーはなかったということになりかねないので、そういうことを意識して臨床情報を集めないといけないということです。既に我々そういうことをやっていますけれども、サロガシーに関する論文というのはすごい注目度で、たまたま『キャンサー・クリニカルリサーチ』に出した論文はすぐに『ネイチャー』から手紙がきて、『ネイチャー』の方でこれをアブストラクトして広め

たいというふうになっていましたから、よほどのやはり関心なんだというふうに思います。

以上

B. プログラム

日時:2006年3月4日(土)、5日(日)

場所:名古屋銀行協会 会議室(両日)

1日目:3月4日(土)

12:00～13:00 オープニングセッション

13:00～13:30 挨拶、趣旨説明(JST／CRDS)

13:30～16:00 セッション1(臨床系)

スピーカー:山田哲司先生、祖父江元先生、尾崎紀夫先生、林同文先生

16:00～16:15 コーヒーブレイク

16:15～18:45 セッション2(非臨床系)

スピーカー:岩田想先生、上杉志成先生、澤田誠先生、宮川剛先生

19:00～21:00 意見交換会(夕食)

2日目:3月5日(日)

9:00～12:00 セッション3(創薬を加速する仕組み作り)

スピーカー:渡辺恭良先生、桜田一洋先生、福島雅典先生

12:00～13:00 昼食

13:00～14:30 総合討議

14:30～15:00 総括、解散

C. 参加者

【コーディネーター】

○鍋島俊隆(名古屋大学大学院医学系研究科)

○成宮 周(京都大学医学研究科)

【外部討議者】

板井 昭子	(株)医薬分子設計研究所
井上 和秀	九州大学大学院薬学研究院
岩田 想	Imperial College London
上杉 志成	京都大学化学研究所
大川 滋紀	武田薬品工業(株)
小川 修	京都大学大学院医学研究科
奥山 彬	(財)科学技術教育協会
尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科
鎌滝 哲也	北海道大学大学院薬学研究科
鎌谷 直之	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
桜田 一洋	日本シエーリング(株)リサーチセンター
澤田 誠	名古屋大学環境医学研究所
祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科
丹沢 和比古	三共(株)研究開発戦略部
鍋島 俊隆	名古屋大学大学院医学系研究科
成宮 周	京都大学医学研究科
林 同文	東京大学大学院医学系研究科
福島 雅典	京都大学医学部附属病院
宮川 剛	京都大学大学院医学研究科
山田 哲司	国立がんセンター研究所化学療法部
渡辺 恭良	大阪市立大学大学院医学研究科

(50 音順、敬称略)

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
「健康」分野 報告書

平成 19 年 2 月

独立行政法人 科学技術振興機構
研究開発戦略センター
江口グループ

Copyright 2007 by CRDS/JST

無断での転載・転写を禁じます。

