

平成17年度

若手研究者奨励研究報告書

平成17年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

HS研究

第1分野

課題番号

KH13301	テーラーメイド医療に向けた不整脈誘起性薬剤の先端的スクリーニング系の開発に関する研究（総合研究報告）	西田基宏 ……	1
KH13301	テーラーメイド医療に向けた不整脈誘起性薬剤の先端的スクリーニング系の開発に関する研究（平成17年度報告）	西田基宏 ……	6
KH13302	再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発	川端健二 ……	10

第2分野

KH23303	腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究	増田智先 ……	15
KH23304	Toll様受容体（TLR3）を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用	中道一生 ……	22
KH23306	吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究	伊澤晴彦 ……	27
KH23307	アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発	大喜多 肇 ……	34
KH23331	寄生性原虫の生育に必要な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究	中野由美子 ……	39

第3分野

KH33308	向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究	橋本亮太 ……	47
KH33309	ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測	小林カオル ……	55
KH33310	薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究	田辺公一 ……	60
KH33332	制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディの基礎的および応用的研究	川上浩司 ……	65

第5分野

KH53312	LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究	伊豫田 淳 ……	69
KH53313	遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発	岡田直貴 ……	74
KH53314	PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究	小島伸介 ……	84

KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅山 隆 …… 89
KH53333	治療ターゲットとしてのFc γ 受容体を介したデング出血熱の病態形成機序の解析	林 昌宏 …… 94
エイズ研究		
第1分野		
KA13701	ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の解明	藤室雅弘 …… 99

創薬等ヒューマンサイエンス研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンス
に関する研究

制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディーの基礎的および応用的研究

所属 東京大学大学院医学系研究科

先端臨床医学開発講座

研究者 川上 浩司

研究要旨

制癌分子標的療法開発をモデルに、我が国の臨床治験認可制度とアメリカ FDA の IND 制度の差異を比較検討し、国内の先端医学の基礎研究から創薬・市場化への開発過程の環境と方法論を検討する。

分担研究者
なし

A. 研究目的

我が国の基礎研究は世界でもトップレベルにあることは周知であるが、基礎研究の成果を臨床応用し社会に還元する体制は十分に整ってはいない。トランスレーショナル研究の最終目標は、研究成果を製薬・生物製剤として市場に送り出すことであり、そのための開発には研究者のみならず臨床試験を施行する医師、そして行政側による的確な開発の指導とデータ管理が不可欠である。アメリカ合衆国においては、患者に新しい製薬または生物製剤を投与する場合、すべて連邦政府食品医薬品局 (FDA ; Food and Drug Administration) に IND (Investigational New Drug) 申請を行い、審査と認可を受けて後始めて臨床試

験が施行される。すなわち、FDA は IND 申請者 (sponsor) と二人三脚で開発を進行し、また、すべてのアメリカ国内の臨床試験のデータベースは FDA によって作成、管理されている。このデータベースにより、アメリカ国内のトランスレーショナル研究の水準も保たれている。一方、日本の臨床治験は医薬品医療機器総合機構によって審査をうけるが、関連する行政法規を持たず、また臨床試験の全例管理をしていないため体系的なデータベースの整備はなされておらず、また、製薬や生物製剤の開発の速度にも限界が指摘されている。

本研究では、癌細胞表面上に発現する新しい Th2 サイトカイン (Interleukin-25) の受容体をターゲットとした制癌分子標的療法をモデル開発し、その開発過程で我が国の医薬品医療機器総合機構における臨床治験認可業務とアメリカ FDA における IND 制度の差異を

比較検討し、現在急務とされる遺伝子治療、分子治療、細胞治療などの先端医療開発の整備にならなければならないかを研究する。本研究から得られた知見は、我が国の創薬力、厚生労働行政における国策としてのトランスレーショナル研究のありかたと IND 制度導入の是非について多くの情報、モデルを提供することが期待され、日本国民の健康・医療の向上のみならず、将来の国益を見据えた先端医療の臨床開発研究の推進にも寄与することを目指す。

B. 研究方法

IL-25 と PE (ヒト正常細胞への結合部分を除去した緑膿菌外毒素をコードした DNA) を DNA リコンビナントによって結合させることにより、IL-25 受容体を標的とした新しい抗癌剤 (IL25-PE) を作成し *in vitro* における抗腫瘍効果を検討した。IL25-PE は人工合成蛋白として大腸菌の系で発現・大量培養し、FPLC にて精製した。蛋白の identity をウェスタンブロット法にて確認した。

同製剤をモデルとして、日本においてトランスレーショナル研究、製剤の市場化を推進する際に何が必要か、システムの問題点はなにかについても合わせて検討をすすめた。また、日本における臨床試験の審査システムの現状および要求される CMC (Chemistry, Manufacturing and Control)、薬物動態・毒性試験、臨床プロトコルについてをアメリカ FDA における基準と比較検討しつつ調査を開始した。

(倫理面への配慮)

現在、IL25-PE 製剤の担癌マウスにおける抗腫瘍効果および毒性評価のための動物実験の準備を行っているが、動物実験を行うに際して、事前に東京大学医学部の動物実験倫理委員会にて研究計画および実験プロトコルの承認を受けた上で施行する準備中である。具体的には、実験動物に対する動物愛護を十分に考慮し、動物舎と動物保管ケージの環境(食餌、温度、湿度に加えて 1 日 12 時間サイクルで照明の有無を調節)、ストレスの排除(動物舎への移動・到着後 5 日間は実験に用いない)、小手術の際の麻酔の選択と繰り返し生存手術の排除などに配慮する。

C. 研究結果

新規サイトカインである IL-25 に関しては、現在までにヒト DNA ライブラリーから PCR 法により DNA を単離し DNA 発現 (pCIneo) および蛋白発現 (pET24a) ベクターに導入しシークエンスを確認し、IL-25 と PE (ヒト正常細胞への結合部分を除去した緑膿菌外毒素) をコードした DNA を結合させた人工蛋白として大腸菌の系で大量培養し、目的蛋白を inclusion body 封入体にて発現させ、FPLC による精製に成功した。蛋白の分子量を SDS-PAGE 法にて確認後、*in vitro* での各種腫瘍細胞に対する細胞殺傷効果を ^3H -leucine uptake assay にて確認する準備を検討中である。また、目的蛋白の発現に関してもより収量の多い条件の設定を検討中である。

日本においてトランスレーショナル研究、製剤の市場化を推進する際に何が必要か、システムの問題点はなにかについてもあわせて調査を開始した。

アメリカ合衆国においては、人体被験者に

未承認の生物製剤を投与する際、必ず Food and Drug Administration (FDA) による審査と承認が必要となる。Clinical Trial (日本における未承認薬の臨床研究や治験などといった区別はなく、Clinical Trial と総称される) を施行したい企業・研究機関や大学などの施設 (総称して sponsor という) は、例外・区別なく定まった様式にのっとり IND (Investigational New Drug applications) の申請を準備し、regulatory authority である FDA の当該機関に提出することが義務付けられている。すなわち、米国における未承認薬の clinical trials は IND 制度による全例管理となっている。FDA は regulatory authority として、Public Health Service (PHS) Act、Food, Drug and Cosmetic (FD&C) act といった法律を行使する機関であり、その法の解釈として、より具体的な規制である Code of Federal Regulations (CFR) (うち第 21 項が IND 制度や認可についての項目) が運用されている。

現在、日本の医薬品認可行政上は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法により制定された医薬品医療機器総合機構の生物系審査部において遺伝子・細胞医薬、再生医療 (組織)、血液製剤などが審査を行っているが、あくまでも厚生労働省からの委託を受けて薬事法の規定による調査または審査を行うという権限しか有していない。薬事法の範疇外にある (事業性が低く対象が限られている) 場合には臨床治験ではなく臨床研究として臨床試験を施行することになるが、生物製剤など先端医療に関わる剤形の場合は薬事法の範疇の内外の境界が不明瞭な部分もあり、申請者の中でも混乱が大きいことがわかった。

D. 考察

日本においては、臨床試験の審査・管理・指導が一元化されていないことが IL25-PE のような生物製剤を開発するにあたって大きな障壁となっている感がある。そこで、場合によってはアメリカ国内での臨床試験を目指して FDA での IND 提出をおこなって開発を進める例もここ数年多く見受けられるようになった。我が国におけるトランスレーショナル研究の推進および先端医療の社会への還元に必要なシステム (インフラ整備) としては認可行政が最大の要点であるが、さらに、研究者側としても医薬品の開発に当たっての基本的な考え方 (科学的裏づけのある安全性の評価、製剤製造など) が不十分な場合もあり、知識と価値観を共有していく必要性を強く感じた。

E. 結論

制癌分子標的療法開発をモデルに、我が国の臨床治験認可制度とアメリカ FDA の IND 制度の差異を比較検討し、国内の先端医学の基礎研究から創薬・市場化への開発過程の環境と方法論を検討した。法制度上の問題、研究者側の開発に対する知識と情報などに課題があることがわかった。現在、IL25-PE を更なる臨床応用に近づける場合の方法論などにつき研究・検証を継続しているところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

川上 浩司. 米国遺伝子治療の認可行政の現状. 再生医療-日本再生医療学会雑誌,

5:127-129, 2006.

川上 浩司. 米国における医師主導臨床試験とFDAの役割. *臨床評価*, 33:99-106, 2005.

Koji Kawakami. Cancer gene therapy utilizing interleukin-13 receptor $\alpha 2$ chain. *Current Gene Therapy*, 5: 213-223, 2005.

2. 学会発表

川上 浩司. FDAにおける先端医療の審査. 東京大学シンポジウム「医薬品・医療機器開発と臨床試験」講演, 平成17年7月19日, 東京.

Koji Kawakami. Regulatory and policy issues for gene therapy products in the United States. 第11回日本遺伝子治療学会ランチョンセミナー 講演, 平成17年7月29日, 東京.

川上 浩司. 米国における医師主導臨床試験

とFDAの役割. 第2回京都大学トランスレーショナルリサーチシンポジウム 講演, 平成17年8月26日, 京都.

川上 浩司. 先端創薬、臨床治験の遂行と認可行政. 日本医師会治験促進センター 治験促進啓発シンポジウム 講演, 平成17年9月9日, 長野.

川上 浩司. 先端医療・創薬バイオテクノロジーと行政システムの現状と未来. 石川県医師会 日本医師会生涯教育講座 講演, 平成17年12月4日, 金沢.

川上 浩司. FDAにおける医薬品・バイオ製剤IND審査の要点. 財団法人 先端医療振興財団 第4回トランスレーショナルリサーチ研修会 講演, 平成18年3月3日, 神戸.

G. 知的財産権の出願・登録情報

なし

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社