

平成18年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

政策創薬総合研究

課題番号

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 …… 1
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 …… 12
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 …… 26
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 …… 37
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 …… 50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須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 …… 60
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 …… 66
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 …… 79
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 …… 92
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ーの基礎的および応用的研究	川上浩司 …… 101
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 …… 105
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 …… 116
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 …… 126
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 …… 136
KH53333	治療ターゲットとしてのFcγ受容体を介した Dengue 出血熱の病態形成機序の解析	林 昌宏 …… 150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村上恭子 …… 156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵原耕一郎 …… 162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥平桂一郎 …… 167

エイズ医薬品等開発研究

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 ……173
KAC3761	論理的創薬手法によるHIV-1プロテアーゼ二量体化を阻害す る低分子化合物の探索	中村寛則 ……186
KAC3762	HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発	児玉耕太 ……191

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、我が国の臨床試験認可制度と欧米の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はいはじめて臨床試

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、日本の薬事法下の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。前年度は、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が、本年度は欧州における各種規制も調査した。

(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 にて確認する準備おこなっているが、IL-25 および IL25-PE 蛋白は非常に不安定で、蛋白の合成と凍結保存のサイクルにより発現した蛋白も分解してしまうことがわかり、医薬品化は困難な可能性がある。そこで、現在、蛋白の発現方法の条件検討を行っているところである。

次に、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、本年は欧州の現状を中心に調査した。

(i) 欧州の法制度の概観

EU の法令には、欧州委員会 (European Commission) の発議により制定される法令と、専門機関の策定するガイドラインとが存在し、欧州委員会レベルの規制は更に、規則 (Regulation) と指令 (Directive) の 2 段階に分類される。「規則」は加盟国に直接適用されて各国の国内法に優先するのに対し、「指令」の場合、各国はこれに沿って国内法や規則を改正しなければならないが、直接適用されることはない (各国が国内法を整備して始めて実効性を持つ)。

一方、専門機関によるガイドラインの拘束力は、各国の国内法に劣後する。ただし、欧州医薬品審査庁 (European Medical Agency; EMA) は治験承認の権限を集中的に有しているため、申請者はそのガイドラインに従わざるを得ないという意味で、実質的な拘束力は強い。

(ii) 欧州における審査・認可制度

EMA が集中的に行っている。EU 加盟国は、自国内での医薬品の価格を定めたり、自国のシステムに採用するものを取捨選択したりする権限は有しているが、これらは全て EMA の審査を受け、販売承認を受けた医薬品でなければならず、その手続きを踏んでいない医薬品は EU 域内では販売することができない。

Regulation on Advanced Therapies においては、対象範囲として主に製薬企業が一定の規模のある施設で反復的に製造を行うケースを想定しており、「特定の患者のために、単一の医療機関の

中で準備され、かつ使用される場合」は、明確に対象から除外されている (ただし、その場合も品質管理面では製造と同一の規制の適用を受ける)。Regulation はあくまでも「市場において販売される」製品を対象としているため、医療機関の中で完結する治療行為は対象としていない。なお、欧州委員会は、今回除外されたアドホックな (一回一回個別的に行われる) 治療のための新たな法案を作成することを予定している。

上述したその他の法令には、アドホックな治療行為の捉え方についての明確な記載が無いが、こちらも同様の考え方で、病院内の治療行為は対象外となっていると思われる。EMA はそもそも「市場において販売される医薬品」の承認・審査を行うことを目的として設立されており、個々の医療機関の治療内容に介入することまでは想定されていなかったと思われるためである。

したがって、この点においては、欧州は日本と同様に、製薬としての承認手続きと、医療行為としての手続き (こちらは欧州の統一ルールは存在しないものと思われる) の 2 つのプロセスが並存する形になりつつある。

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。本年度は欧州での現状も各種法律、規制から調査したが、日本と同様に開発の道のりは複雑で、困難であることが予想される。実際、欧州企業であっても、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り、Investigational New Drug (IND)制度の検討が必須であると考えられた。

E. 結論

制癌分子標的療法開発をモデルに、我が国の臨床試験認可制度と欧米の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。

F. 研究発表

論文発表

Koji Kawakami, Oumi Nakajima, Ryuichi Morishita, and Ryozo Nagai. Targeted anticancer immunotoxins and cytotoxic agents with direct killing moieties. *The Scientific World Journal*, 6:781-790, 2006.

川上 浩司. 先端医薬・生物製剤における科学的審査と臨床開発について. *臨床医薬*, 22(21)977-988, 2006.

川上 浩司. 探索医療のあり方(臨床医学研究の発展をめざして). *学術の動向*, 11(8): 32-36, 2006.

学会発表

川上 浩司. 医薬品審査・認可体制と創薬力. 日本薬学会関西支部新春講演会 講演, 2007年1月12日, 京都.

川上 浩司. 医薬品・バイオ製剤の開発と認可行政を考える. 日本医療政策機構朝食会 講演, 2006年11月2日, 東京.

川上 浩司. 抗癌イムノトキシン療法の現状と展望. 第44回日本癌治療学会総会 教育講演, 2006年10月20日, 東京.

川上 浩司. 大学発医薬品シーズの臨床開発の迅速化について. 京都大学医学領域 産学連携シンポジウム 講演, 2006年9月12日, 京都.

川上 浩司. アメリカ合衆国における先端医療と再生医療. 厚生労働省・ヒューマンサイエンス振興財団 平成18年度先端医学研究等普及啓発セミナー 講演, 2006年8月3日, 大阪.

G. 知的財産権の出願・登録情報

なし

平成18年度

政策創薬総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

平成19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