

b. HIVプロテアーゼの構造と阻害剤の設計

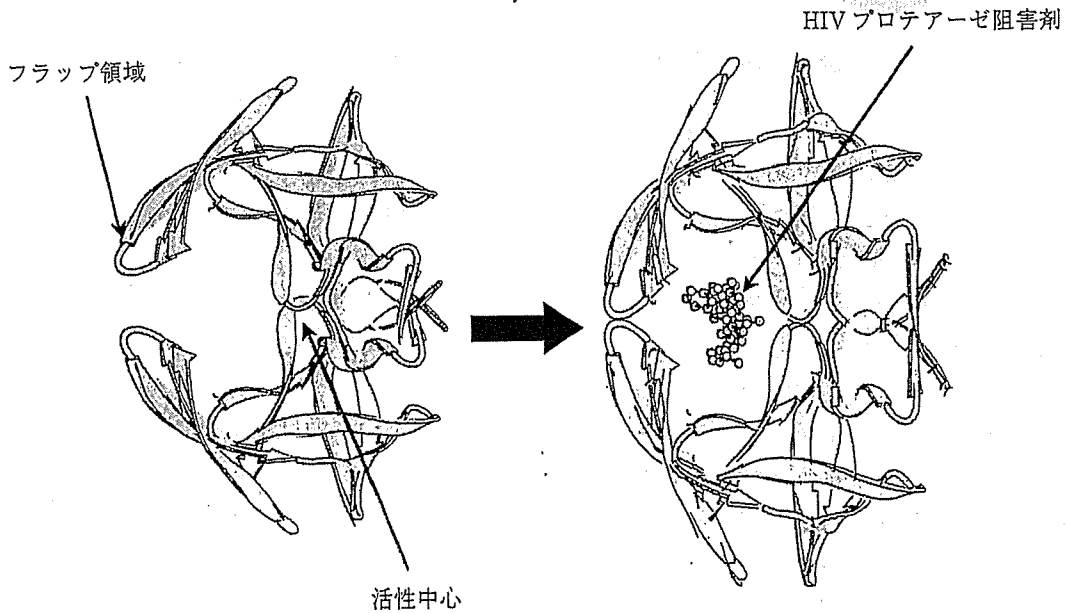


図1 AIDSウイルスの増殖過程と蛋白構造に基づく HIVプロテアーゼ阻害薬の作用機構

テアーゼ阻害薬), 白血病治療薬(グリベック)について以下に述べる。

AIDSウイルス, HIVは活性化外殻蛋白gp120によりCD4陽性Tリンパ球に感染し, 自己増殖をする。その際自己由来のプロテアーゼによって前駆体蛋白から活性化外殻蛋白を得る(図1-

a). この HIVプロテアーゼの構造に基づいて設計され, その活性中心を選択的に阻害する目的で設計された薬剤が HIVプロテアーゼ阻害薬である(図1-b)。本剤は AIDSの発症を遅らせることに貢献したり。

慢性骨髄性白血病ではフィラデルフィア染色

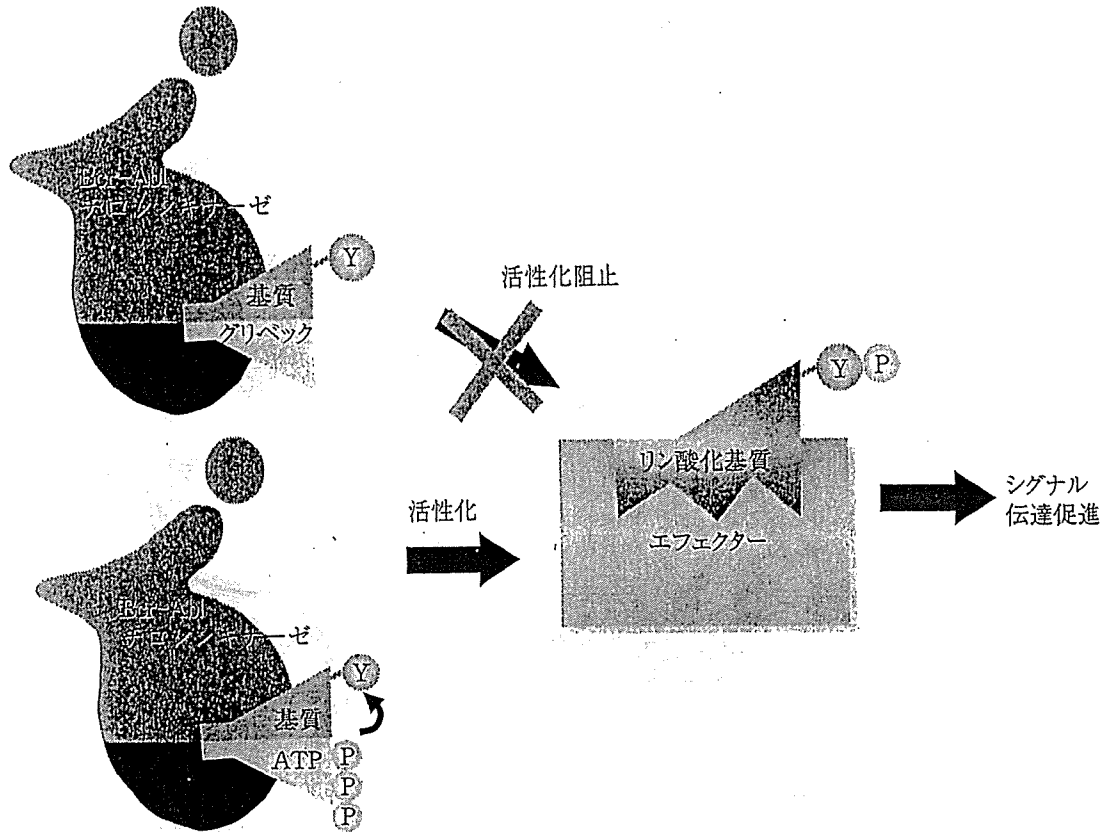


図2 慢性白血病治療薬(グリベック)の蛋白構造に基づく作用機構

体に由来する Bcr-Abl チロシンキナーゼが恒常的な増殖シグナル伝達系の活性化を通じて慢性骨髄性白血病発症の原因になると考えられている。同酵素は ATP と基質に結合し、ATP から切り離したリン酸基で基質のチロシン残基をリン酸化する。グリベックは Bcr-Abl チロシンキナーゼの ATP 結合部位の詳細な構造に基づいて設計され、基質のチロシンリン酸化を構造特異的に阻害して白血病化を防ぐ(図2)²⁾。

このような構造に基づいて薬剤設計を行うことで標的蛋白との結合の特異性を高め、副作用を減少させることを期待できる。

2. ヒト心筋トロポニンの構造解析とそれに基づく創薬の可能性

心筋収縮を調節する心筋トロポニンの中核部分(コアドメイン)の構造は分担研究者である武田と理化学研究所の前田らによって解析され、Nature 誌に報告された(Vol 424, 2003)³⁾。前田らの総説⁴⁾に基づき、トロポニンの筋収縮調節

メカニズムについて述べる。

筋収縮はアクチンとミオシンの滑り運動による。アクチンフィラメントはアクチン、トロポニン、トロポミオシンを含む複合体であり、それらの3分子は7:1:1の存在比をもつ。トロポニンの存在下でアクチンとミオシンはカルシウムイオン濃度に応じた収縮と弛緩を行う。

図3に心筋トロポニンのコアドメインの構造を示す。トロポニンは TnC, TnI, TnT と呼ばれる3つのポリペプチド鎖からなる。これまでの研究により、TnI は収縮抑制因子、TnC は脱抑制因子、TnT は TnC の脱抑制を弱める因子(カルシウム濃度依存性の付加因子)であることが示されている⁵⁾。

トロポニンのコアドメインは更に調節頭部と IT アームの2つのサブドメインに分かれる。調節頭部はカルシウムイオンとの結合を通じてトロポニンの構造変化とそれに基づくアクチンとミオシンの滑り運動に対するスイッチの役割を果たす。IT アームは剛性を有するコイルドコイ

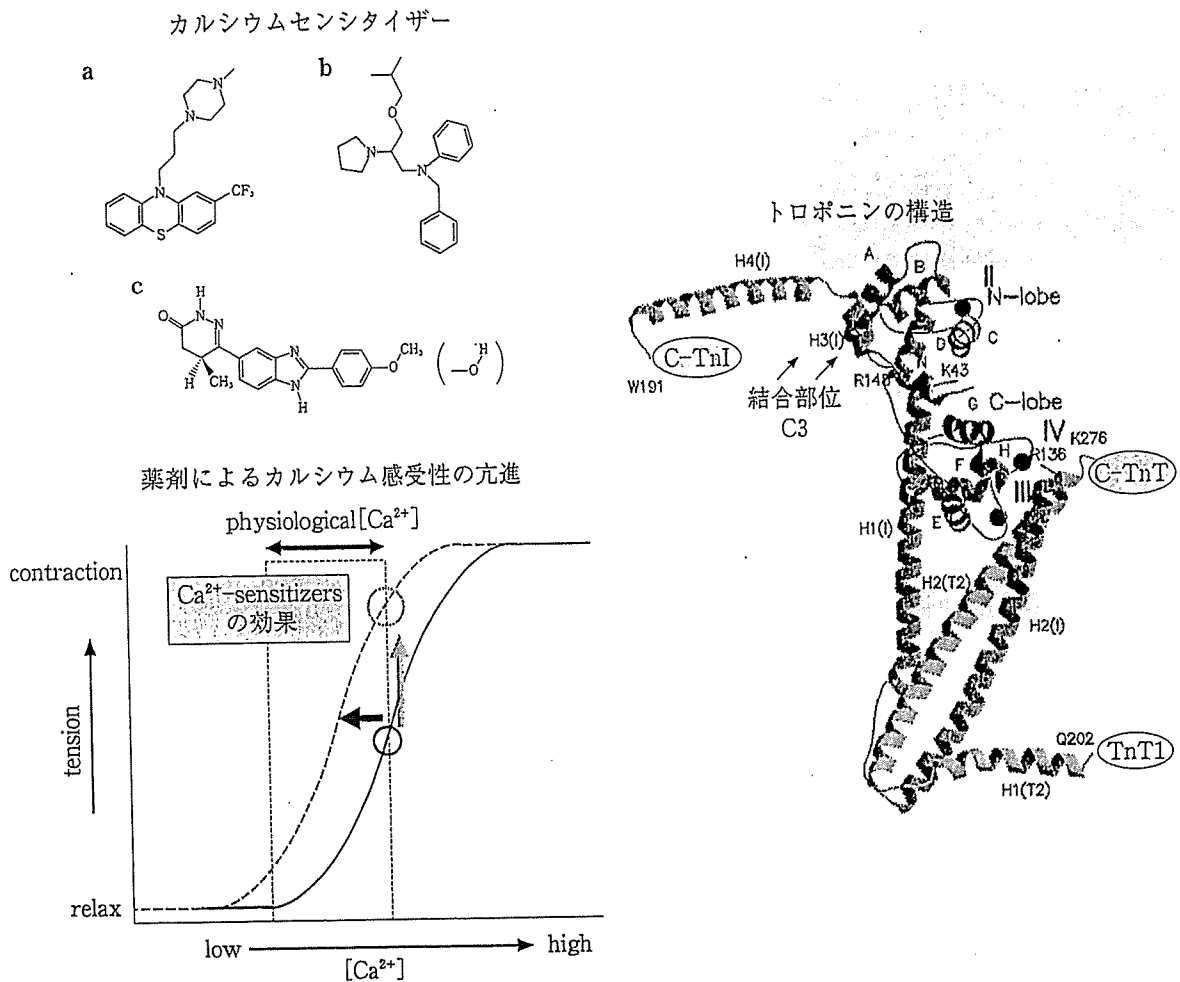


図3 トロポニンCサブドメインの構造(文献³⁾より改変引用)

ル構造からなる。TnCはN末端側とC末端側の2つの球状部が α ヘリックスで連結された構造をもつ。カルシウム濃度にかかわらずC末側球状部はTnIに結合し、TnCをトロポニン分子内に常につなぎとめている。一方、TnCのN末端側球状部は細胞内カルシウム濃度が上昇した場合のみ構造が開き、TnIの第二結合部位(両親媒性 α ヘリックスH3)を結合する。これにより、TnIの調節領域全体がトロポミオシン/アクチンより解離し、アクチンとミオシンの滑り運動が始まる。

TnCのN末端側球状部にカルシウムセンシタイザーが結合すると、同球状部は開いた構造をとりTnIの第二結合部位を結合しやすくなる。すなわち、TnCによるTnIの脱抑制が起こりやすくなる。前述のようにTnTはTnCの脱抑制作用にカルシウム濃度依存性を付加することが

できるので、TnCとTnTの制御を組み合わせることで段階的な筋収縮の増強を実現できるかもしれない。近年循環器領域では血管作動性薬剤で優れた新薬が数多く開発されてきたが、ジギタリス以来、これを超える強心剤が生まれていない。従来の強心剤は細胞内カルシウムイオン濃度を高めて強心作用を誘導するために、細胞に対する負荷(カルシウム overload)が不可避であった。1980年代後半に開発されたカルシウムセンシタイザーと呼ばれた薬剤群はカルシウムイオン濃度-張力関係を左方にシフトさせることにより、低い細胞内カルシウムイオン濃度で高い収縮力を得ることができる理想的な強心剤ではないかと期待された⁶⁾。しかしながら、これらの薬剤の臨床使用経験から、短期的に心筋収縮力は高まるものの、心不全患者の長期予後の改善に役立つことはなかった。これらのカ

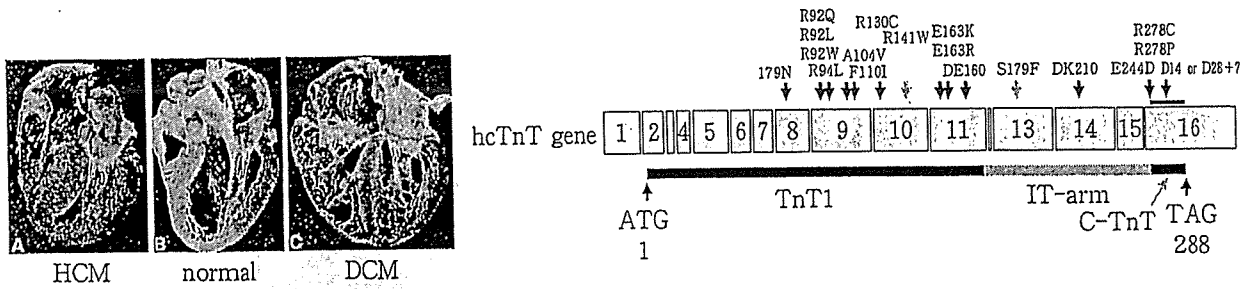
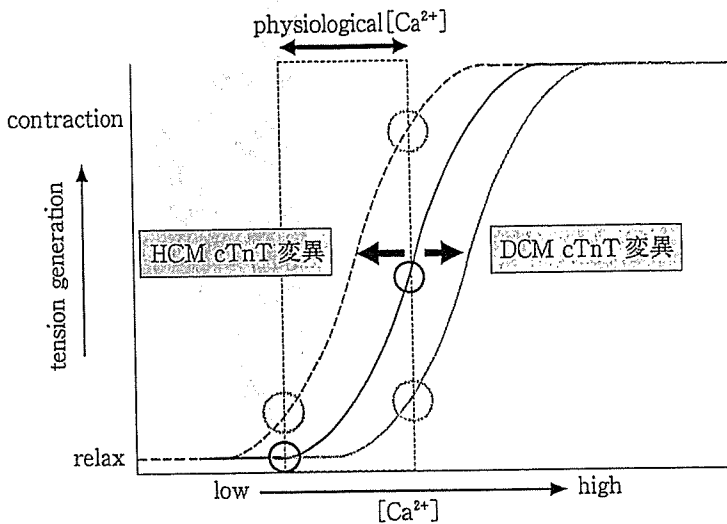


図4 心筋症におけるトロポニンの遺伝子変異と筋カルシウム感受性
心筋症の遺伝子変異はTnT1, C-TnTに多く、筋カルシウム感受性を修飾する。



ルシウムセンシタイザーは phosphodiesterase の阻害作用も併せてもっており、細胞内 cyclic-AMP の増加によって筋小胞体からのカルシウムイオン放出が増加し、ついにはカルシウム overload となる可能性や⁷⁾、構造が類似した他の蛋白と相互作用があるなど、薬剤としての標的的特異性が低いことが原因として考えられる。拡張型心筋症例では、少なくとも一部の症例でカルシウム感受性の低下と収縮不全の関連が示唆されている。これらの事実は TnC や TnT を特異的に制御する化合物の設計により、新たな強心剤の開発の可能性を示している。

一方、肥大型心筋症 (HCM) ではトロポニンの遺伝子変異によりカルシウム感受性が亢進することが発病に関連する可能性が示唆されている。同患者の遺伝子解析によると、約 15% の患者に TnT の遺伝子変異が認められる。大概らによれば⁸⁾トロポニンがアクチン/トロポミオシンと直接接触する部分 (TnT1, C-TnT, TnI

調節領域) に変異が多く認められ、コアドメインには変異は少ないという (図 4)。変異 TnT の交換導入を行った心筋スキンドファイバーを用いた研究で、カルシウムイオン濃度-張力関係の左方シフト、すなわちカルシウム感受性の亢進が認められた。この結果から TnT の変異により、カルシウム感受性が亢進し、収縮増加と弛緩不全という肥大型心筋症に特有の症状が発症するという有力な仮説が生まれる。TnT の変異によるカルシウム感受性亢進のメカニズムを原子構造で解明すると、肥大型心筋症に特異的に作用する薬剤の設計を期待できる。原因となる遺伝子変異ごとに構造が異なる薬剤設計が求められる可能性もある。言い換えれば、心筋トロポニンの変異に基づく肥大型心筋症の治療法の開発はテーラーメイド医療のモデルケースとなる可能性がある。

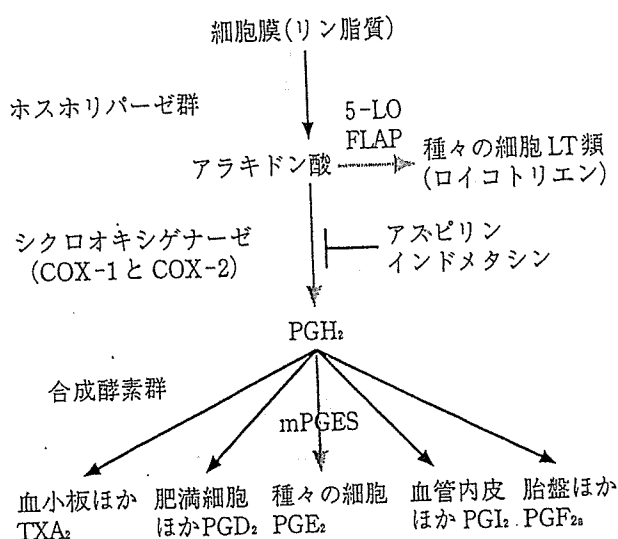


図5 プロスタグランジン産生系

3. 創薬の標的として注目されている プロスタグランジン合成酵素群の 構造解析

シクロオキシゲナーゼ(COX)はプロスタグランジン(PG)を生合成する律速酵素として知られている(図5)2種類のアイソザイムが存在する。COX-1はconstitutive enzymeと呼ばれ、ほとんどの細胞で常時発現しており、生体の安定性を維持する役割を果たす。一方、COX-2はinducible enzymeとして、単球、線維芽細胞、滑膜細胞などの炎症にかかわる細胞で発現し、炎症性サイトカインなどによって誘導される。従来の非ステロイド系抗炎症剤は、COX-1とCOX-2の両方を阻害するために炎症巢のPGだけでなく、胃粘膜や腎でのPG(特にPGE₂)産生を抑制し胃や腎の副作用を合併する。そこで、炎症に深く関与していると考えられるCOX-2だけを選択的に阻害する薬剤の開発が進められてきた。このようにして開発されたCOX-2阻害薬は胃潰瘍を起こしにくい鎮痛剤として好んで投薬されていた。しかしながら、2004年末、米政府は、これらのCOX-2選択的阻害薬の3剤を心筋梗塞や脳梗塞の危険性を高める恐れがあるとして、心臓病患者への処方や多量の長期使用を避けるよう勧告した。COX-2の下流に位置するプロスタサイクリン合成酵素の作用も

抑制するために、同酵素に由来する抗血栓性作用や血流増加作用が損なわれることが原因ではないかと考えられている⁸⁾。図5に示したようにCOX-2の下流には多くの合成酵素があってそれぞれの作用を有する蛋白を合成している。個々の合成酵素を選択的に阻害する薬剤の開発が次世代の創薬の標的として注目される。PGE₂の産生にかかわるmPGESを阻害する薬物の開発は血管内血栓形成を伴わない理想的な抗炎症剤となる可能性がある。TXA₂産生を阻害する薬剤の開発は血管内血栓形成の予防、局所血流増加作用を通じて脳梗塞、心筋梗塞の予防薬や治療薬として期待できる。PGI₂は既に難病といわれた原発性肺高血圧症の治療に有効であることが知られている。PG関連薬剤の開発は構造に基づく創薬の最大の標的の一つになっており、ナノメディシンプロジェクトでも複数の関連酵素の構造解析に取り組んでいる。

4. ナノメディシンプロジェクトの そのほかの研究

本プロジェクトでは分子構造イメージングに関連して上記のほかに、細胞内イオン環境や、血管新生にかかわる蛋白など幾つかの蛋白構造についても研究を進めている(国立循環器病センター研究所)。国立精神神経センターではin-silicoスクリーニング法によるParkinson病の治療薬探索に蛋白構造情報を応用する研究を進めている。国立医薬品食品衛生研究所では原子間力顕微鏡を用いて蛋白表面の詳細な構造を解析することなどを通じて、医用材料作成に向けた応用研究に取り組んでいる。

一方、分子機能イメージングの領域では、国立循環器病センターの望月らが増殖因子(EGF)刺激に伴うRas分子の活性化をFRET法で可視化できることをNature誌に報告した⁹⁾。ナノメディシンプロジェクト開始後も血管内皮の走化運動にかかわるRap1蛋白の可視化に関する研究などにFRET法による分子イメージングを展開している。国立精神神経センターの研究グループでは分子機能イメージング技術を応用してシナプス機能、プリオン蛋白質の機能の評価に

取り組み Proc Natl Acad Sci などの雑誌に研究成果を報告している¹⁰⁾.

おわりに

本ナノメディシンプロジェクトでは循環器治療の中核施設である国立循環器病センター内に構造生物学ラボを立ち上げ、分子特異的な治療薬の開発を目指している。ナノ DDS 技術や分子機能イメージング技術に関する研究を併せて推進することで、特異的分子治療薬の分子輸送技術開発と他の分子との相互作用の可視化技術を推進することが可能となる。これにより、分

子診断・分子治療・分子評価を包含するテーラード医療の基盤形成に貢献したい。

謝辞 本原稿の執筆内容は本研究グループの成果を元にしております。国立循環器病センター研究所若林繁夫分子生理部長およびユーセフ・ベン・アマー同研究員、増田道隆循環器形態部室長、柴田洋之心臓生理部同室員、五十嵐智子同研究員、松原孝宜同研究員、大阪大学月原富武教授、理化学研究所宮野雅司主任研究員に感謝いたします。また、本原稿編集と英文作成に協力していただいた東本弘子女史、松尾千重女史に感謝します。

参考文献

- 1) Patick AK, et al: Activities of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease inhibitor nelfinavir mesylate in combination with reverse transcriptase and protease inhibitors against acute HIV-1 infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2159-2164, 1997.
- 2) Drucker BJ, et al: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 2: 561-566, 1996.
- 3) Takeda S, et al: Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺ saturated form. *Nature* 424: 35-41, 2003.
- 4) 前田雄一郎ほか: トロポニンの結晶構造とカルシウム調節のメカニズム. *蛋白質核酸酵素* 48: 500-512, 2003.
- 5) 大槻馨男: 筋収縮カルシウム受容調節の分子機構と遺伝性機能障害. *日薬理誌* 118: 147-158, 2001.
- 6) Lee JA, et al: Effects of pimobendan, a novel inotropic agent on intracellular calcium and tension in isolated ferret ventricular muscle. *Clin Sci* 76: 609-618, 1989.
- 7) Nieminen MS, et al: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The task force on acute heart failure of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 26: 384-416, 2005.
- 8) Mukherjee D, et al: Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors. *JAMA* 286: 954-959, 2001.
- 9) Mochizuki N, et al: Spatio-temporal images of growth-factor-induced activation of Ras and Rap1. *Nature* 411: 1065-1068, 2001.
- 10) Itami C, et al: Brain-derived neurotrophic factor-dependent unmasking of silent synapses in developing mouse barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 13069-13074, 2003.

国内の天然ゴム製品から溶出する主要な アレルギー蛋白は何か？

矢上晶子¹⁾, 加野尚生¹⁾, 松永佳世子¹⁾,
矢上 健²⁾, 薮島由二²⁾, 土屋利江²⁾

- 1) 藤田保健衛生大学 医学部 皮膚科学講座
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所 療品部

要旨

現在までに 13 種の蛋白質がラテックスアレルギーとして正式に登録されている。しかし、各アレルギーの臨床的重要性は、蛋白質抗原に対する主な曝露経路が異なる患者群ごとに偏っている。一方、実際に日本で流通している天然ゴム製品にどのようなアレルギー蛋白が多く含まれているかは、詳しく知られていない。そこで今回、4種の主要なラテックスアレルギーに対するモノクローナル抗体を用い、どの蛋白質抗原がリン酸緩衝生理食塩水中に多く抽出されるかを調べた。その結果、低蛋白化処置が施された最近の製品から

は、アレルゲン蛋白はほとんど抽出されないことがわかった。対照的に、低蛋白化処置が施されていない現在および過去の製品からは、Hev b 5 や Hev b 6.02 が多く溶出した。こうしたアレルゲンの溶出量は、各蛋白質の水溶性により左右されると考えられる。さらにこの性質は、曝露経路により主なアレルゲン蛋白が異なるという現象にも関係していると推測される。

【はじめに】

ラテックスアレルゲンとして現在までに13種の蛋白質が正式に登録・命名されている。しかし、各患者に感作が成立する過程や症状が誘発される課程にどの程度関与しているかは、アレルゲン蛋白ごとにかかなり異なっている。例えば、小児のラテックスアレルギー患者に対しては、Hev b 1（ラバーエロンゲーションファクター）や Hev b 3（スモールラバーパーティクルプロテイン）など、ゴム粒子に

結合した比較的疎水性の高い蛋白質が特に重要なアレルゲンであると報告されている[1]. 一方, 大人のラテックスアレルギー患者に対しては, Hev b 5 (酸性ラテックス蛋白) や Hev b 6.02 (ヘベイン) など, 比較的親水性の高い蛋白質が特に重要なアレルゲンであると指摘されている[2]. このような差異は, 患者群ごとにアレルゲン蛋白に曝露される主な経路が異なることや, 問題となる製品から溶出する主要なアレルゲン蛋白の量に偏りがあることに基づくと推測されている.

主な曝露経路に関して言えば, 小児のラテックスアレルギー患者の場合, 二分脊椎症や先天性疾患に起因する生後まもなくからの多数回におよぶ手術や, カテーテル等を使った排泄経路の確保など, 天然ゴム製品と粘膜との直接的な接触により感作・誘発されるケースが多いと予想される. これに対して大人のラテックスアレルギー患者の場合, 天然ゴム製手袋の職業的な着用やアレルゲン蛋白を吸

着したパウダーの吸入など，皮膚を通しての接触あるいは蛋白質抗原を含む微粒子の吸入といった曝露経路により感作・誘発されるケースが多いとみられる。

ところで，日本国内で市販されている天然ゴム製品からどのようなアレルギー蛋白が多く溶出するかを具体的に調べた結果は，これまで報告されていない．実際の製品から溶出する各蛋白質抗原の量を把握することは，主なアレルギーの予測に役立つと共に，日本におけるラテックスアレルギーの特徴を理解する上でも有意義であると考えられる．そこで著者らは，国内の天然ゴム製品から抽出された主要抗原の量を，4種のアレルギー蛋白に対するモノクローナル抗体を活用するELISA法で測定した．本報では，この分析結果について報告する．

【実験方法】

日本国内で過去に使用されていた天然ゴム

製手袋や、2004年現在で市販されている手術用・検査用・家庭用手袋、およびカテーテル、ゴム風船、輪ゴムといった天然ゴム製品を適当な大きさに切断した。続いて、断片の質量に対して5倍量のリン酸緩衝生理食塩水（PBS, pH 7.4）を加え、室温（おおよそ 25°C）で2時間攪拌し、蛋白質を抽出した。各抽出液中の総蛋白質量は ASTM D5712-95 法（改良ローリー法）[3]で、総抗原量は ASTM D6499-00 法（ELISA インヒビション法）[4]で測定した。さらに、抽出された主要なラテックスアレルゲンは、Hev b 1, 3, 5, 6.02 に対するモノクローナル抗体を用いる FITkit™（フィットバイオテック社）を用いて定量した。これら4種のアレルゲンの量を測定するだけで、その天然ゴム製品のおおよそのアレルゲン性を見積もることができると、フィンランドのグループは報告している[5]。そこで今回は、正式に登録されている13種のラテックスアレルゲンの中で、この4種の蛋白質に

的を絞って分析を進めた。

【実験結果】

手術用天然ゴム製手袋から蛋白質を抽出し、総蛋白質量、総抗原量、4種のアレルゲン量を測定した結果を表1に示す。A～Fは、欧米でラテックスアレルギーが大きな問題となり始めた1990年頃に、日本国内で使用されていた手術用手袋である。一部に溶出蛋白質量のやや多い製品があったものの、全体としては総蛋白質量、総抗原量、4種のアレルゲン量とも少ないという結果であった。各数値は、1990年代の中頃にフィンランドで測定された値[5]よりも低い傾向にある。表1のGは、1996年頃に藤田保健衛生大学病院で問題となった手袋である。抽出された総蛋白質量、総抗原量、アレルゲン量とも高い値を示した。また、4種のアレルゲンの中では、Hev b 6.02 (ヘベイン)の溶出量が多いことがわかった。H～Kは低蛋白化処置が施された2000年以

降の製品である。抽出された総蛋白質量，総抗原量は少なく，アレルギー量も極わずかであった。Lはコントロールとして測定した手術用合成ゴム製手袋であり，蛋白質，抗原，アレルギーともに全く検出されなかった。

次に，医療用検査手袋（M～P）およびカテーテル（Q）より抽出された蛋白質を分析した結果を表2に示す。MとNは低蛋白化処置が施されていない手袋であるが，1991年の製品であるMからは比較的多くの Hev b 6.02 が溶出した。これに対して，低蛋白化処置が施された最近の検査用手袋であるOとPから溶出したアレルギーは微量であった。また，手袋と同様に医療現場で問題となる天然ゴム製カテーテル1検体(Q)についても調べた。2003年に製造された本製品の抽出液からは，蛋白質抗原やアレルギーは全く検出されなかった。

さらに，各種の家庭用天然ゴム製品を分析した結果を表3に示す。R～Vは家庭用の手

袋である。1991年に問題を起こしたRの抽出液は、非常に高い総蛋白質量、総抗原量を示した。アレルゲン量も極めて多く、特に Hev b 5 と Hev b 6.02 が異常に多く溶出した。S～Vは現在市販されている家庭用手袋の分析結果である。医療用手袋（表1、H～K）に比べて抽出される蛋白質の量は多く、Uを除いて危険と判断される程の値であった。またここでも、溶出した主なアレルゲン蛋白は Hev b 5 と Hev b 6.02 であった。Wは市販されているゴム風船の分析結果である。多いとは言えないものの、アレルゲンの溶出が確認された。また、Xに示すコンドームでは、やや多くの総蛋白質および総抗原が検出され、Hev b 6.02 を中心としたアレルゲンの溶出も確認された。さらに、Yは市販されている輪ゴムの分析結果である。ドライラバー製品である輪ゴムの抽出液からは、4種のアレルゲンのいずれも検出されなかった。

【考察】

測定結果の全般的な動向として、低蛋白化処置が施された天然ゴム製品からは極微量のアレルゲン蛋白質しか溶出しない反面、低蛋白化されていない製品、特に家庭用手袋からは、現在でも多くのアレルゲン蛋白質が溶出している可能性があることがわかった。この結果は、最近の低蛋白化処置がラテックスアレルゲンの低減化に極めて有効であることを示すものであると考えられる。その一方、低蛋白化処置が施されていない天然ゴム製手袋から溶出する蛋白質量については、今後も引き続き注視する必要があると判断される。

表1では、欧米でラテックスアレルギーが増加し始めた1990年頃に日本で使用されていた手術用手袋に関するデータを示した。日本では結果的に、欧米ほどラテックスアレルギーが蔓延することはなかった。表1に示すデータは、日本の医療現場で比較的に質の高い手術用手袋が使用されていたことが、ラテ

ックスアレルギーが蔓延しなかった一因であることを示唆しているのかも知れない。

一方、溶出するアレルゲン蛋白の種類では、Hev b 1 や Hev b 3 は比較的少なく、Hev b 5 や Hev b 6.02 (ヘベイン) が多いという傾向があった。溶出アレルゲンに偏りがみられた原因の一つとして、各蛋白質抗原の水溶性の差が挙げられる。今回の実験では ASTM の規定に準じ、PBS を抽出溶媒として使用した [3,4]。したがって、親水性が高い Hev b 5 や Hev b 6.02 は抽出されやすく、逆に、疎水性が高い Hev b 1 や Hev b 3 は溶出しにくいと推測される。こうした各蛋白質抗原の親水性・疎水性といった性質は、曝露経路により主なアレルゲンの種類が異なるという現象にも、深く関わっていると考えられる。例えば、皮膚との直接的な接触や吸入という曝露経路では、その環境で溶出しやすい親水性の蛋白質が主なアレルゲンになるのではないかと予想される。実際、花粉症の原因となるアレルゲ

ンの多くも、親水性の高い蛋白質である。対照的に、脂肪組織や血液が周りにあるような状況の粘膜を通しての曝露となると、やや疎水性が高い蛋白質の溶出量が増え、主なアレルゲンとなりやすいのではないかと予想される。手術の過程における粘膜への曝露で感作された小児患者に対する主なアレルゲンが、比較的疎水性の高い Hev b 1 や Hev b 3 である理由は、これらの溶出量にあるのかも知れない。今後、異なる抽出溶媒を用いた際に溶出する各アレルゲンの量について、より詳しく調べる必要があるだろう。

さらに、Hev b 1 や Hev b 3 の溶出量が比較的少ないという傾向は日本の製品にのみに当てはまるのか、それとも海外の製品にも当てはまるのかという点について興味を持たれる。天然ゴム製品は全世界的にほぼ共通の原料に由来し、共通の技術に基づいて作られていることから、国による差はないと考えるのが通常であろう。しかし、材料となるアンモニア

ラテックスの貯蔵期間や、実際に流通している製品の質という点では幾分の差がある。事実、フィンランドのグループが報告しているデータ[5]と今回のデータの間にも、溶出アレルギーの量に関して少し異なる点がみられる。今後、各国での分析結果と日本のデータを詳しく比較する必要があると思われる。

参考文献 (To be listed.)

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

座談会

バイオマテリアルと未来社会

司会者

東京医科歯科大学生体材料工学研究所助教授

米山隆之

企画者

日本ライフライン株式会社開発生産本部長

川端隆司

発言者

東京女子医科大学先端生命医学研究所所長

岡野光夫

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻合成化学講座教授

明石満

国立医薬品食品衛生研究所療品部長

土屋利江

京都大学再生医科学研究所ナノ再生医工学研究センター教授

堤定美

中部大学生命健康科学研究所教授，
前・日本メディカルマテリアル株式会社顧問

松下富春

(発言順)



この座談会は2005年10月4日(火)東京医科歯科大学生体材料工学研究所にて収録致しました。

米山 本日はお忙しいところお集まりいただきましてありがとうございます。学会誌「バイオマテリアル」の企画として、特集「バイオマテリアルがいま面白い」を編みました。特に未来に着目して、若手の研究者あるいは他分野の先生方の参考になるような忌憚のないご意見をお聞かせいただければと思います。



注目のバイオマテリアル技術

米山 まずは、現在この領域で研究されている、あるいは実際の応用を進めている先生方が、いま注目されているバイオマテリアルの技術あるいは研究内容、テーマというのはどのようなものでしょうか。



岡野 ウイルスも含めて、いままでである生物がわれわれの体内に入ってきたときには、古くから免疫系が関与することが知られ、その研究が非常に進みました。しかし、バイオマテリアルという新しい人工材料が体内に入ったらどんなことが起きるのかということは、まさにここ30~40年の間に一気に進んだ研究分野です。われわれの体のなかに人工物を使って治療することが多数出てきていますし、診断、治療が大変な勢いで進んでいます。そういう局面がますます増えてくるなかで、本当にバイオマテリアルの研究あるいはバイオマテリアルが重要となる時代になったと思います。ある材料を使ってなにかをやるという時代から、界面で起こる問題を予知し、それを制御して材料を設計して使っ

ていくという時代に突入してきています。そのなかでバイオマテリアルの役割の重要さがますます大きくなってきております。

この日本バイオマテリアル学会はそういったことにチャレンジする研究者の集団で、つぎの時代の新しい局面をつくっていくと私は信じています。いま注目される技術や研究でどんなことがあるかという具体的な問題について、私が注目しているタイプのものをお話します。

一つは、血管ステントです。狭窄していた血管のなかに持って行ってぱっと開くものは、やはり再狭窄の問題が起きてきます。その表面から薬を徐放させることで、圧倒的に再狭窄の少ないステントができるようになってきました。すると、マテリアルと薬と界面の問題をどこまで制御できるのかというテクノロジーの重要性をこの例が示していて、このデバイス治療はどんどん売れ上げも上がっています。そういう点では、薬の放出を制御するというDDSテクノロジーとバイオマテリアルというのは切っても切れません。武田薬品社のリュープリンがバイオマテリアルとDDS設計の成功例です。バイオデグラダブルな高分子の200 μ のビーズのなかに、ペプチドLH-RHのアナログ、リュープロライドを封入し、徐放させることによってがんの縮小、特に前立腺のがん治療に使われるような製剤が開発されて、1商品で1,200億円もの売上げをするヒット商品になっているのです。バイオマテリアルと薬が完全に一体化した新しいシステムとして使われているので、こういう使い方がやはりバイオマテリアルの一つの重要なポイントだと思います。

さらに、薬の点でいうと、最近、東大の片岡一則先生や、いまは神奈川県科学技術アカデミーに移った横山昌

幸先生と一緒に、ポリエチレングリコールと疎水性連鎖でブロック共重合体を利用すると高分子のミセルで人工のウイルスのような小さな粒子をつくることを示しました。そのなかに抗がん剤を入れることで、がんのところへ集積できるタキソールのミセル製剤というものが、いまphase Iがようやく終わるところまで研究が進んでいまして、かなりがん治療に効果があるとのことが臨床的にわかりつつあります。

薬と材料、バイオマテリアルを合わせていって、いままでの薬でもデバイスでもないような、新しいタイプの新しいフィールドがどんどん切り拓かれてこうとしています。私は、埋め込み型のデバイスあるいはDDSのフィールドにバイオマテリアルは必須だと思っています。

明石 いま岡野先生がご指摘になった、バイオマテリアルの分野でどういうところがポイントで、なにを目指していくかということについてはまったく同感です。たんなるデバイスだけではやはり面白みもないし、展開もできないだろうし、将来性もないし、それこそ産業基盤をつくるようなことにならない、といって、創薬の分野とは違うと思う。そのあたりにポイントを絞って開発していくと、企業がよりさまざまなことができるでしょうし、われわれ研究者もやっつけける気がします。たんなる組み合わせだけのデバイスではなく、といって合成化学の粋を駆使するような創薬分野ではないようなところに、新しい、いまま進んでいると思いますが、バイオマテリアルの充分に将来展望可能な領域がはつきりみえてきたような気がしています。

