

和文

- |  |         |    |
|--|---------|----|
| 1. イザイトップインタビュー 棗田豊<br>「ドラッグラグ・デバイスラグを解消<br>するための確かな処方箋」<br>イザイ 第20号：17-22(2013) | 1. 特許取得 | なし |
|  | 2. 実用新案 | なし |

2. 学会発表

1. 棗田 豊 「医薬品・医療機器開発における治験の意義と医師の重要な役割について」  
横浜, 2013, 3

2. 棗田 豊 「日本における創薬の課題と国際競争に勝つための条件」 東京都医学総合研究所  
東京, 2013. 3

3. 棗田 豊 「メディカルアフェアーズによる高度な医学・科学情報提供の在り方」 医薬品情報活動セミナー：リスクマネージメントプランの概要と求められる 医薬品情報活動,  
東京, 2013, 5

4. 棗田 豊 「フィナステリド開発の経緯」  
第112回日本皮膚科学会総会ランチョンセミナー 14AGA治療のこれまでとこれから 横  
浜, 2013, 6

5. Yutaka Natsumeda OpenClinica  
Enterprise for Clinical Trial in Japan  
2013 OpenClinica Global Conference,  
Boston, 2013, 6

6. 棗田 豊 「新成長戦略：医療イノベーションにおいて日本が世界をリードするために」 東京, 2013, 9

7. 棗田 豊 「治験・臨床試験の全体像1」  
第1回ライフイノベーション総合支援機構  
公開勉強会 東京, 2013, 9

8. 棗田 豊 「治験・臨床試験の全体像2」  
第2回ライフイノベーション総合支援機構  
公開勉強会 横浜, 2013, 11

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

[Ⅲ]

研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川義弘	悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発		平成25年度第3次対がん総合戦略研究事業研究報告抄録集		公益財団法人がん研究振興財団	2013	217-221
石川義弘	第29章赤血球 512 - 521、 第39章 局所循環 660 - 666、	監修 小澤 瀬司、福田 康一郎、編集 本間研一、大森治紀、大橋俊夫、河合康明、黒沢美枝子、鯉淵典之、伊佐正	標準生理学 (第8版)	医学書院	東京	2013	1140
中山智宏 伊藤大介 伊藤真希 小川華子 訳	全章監訳	中山智宏	犬と猫の外傷性疾患のX線アトラス～症例ごとのアプローチ～	ファームプレス	東京	2013	557
棗田 豊	イザイトップインタビュー 「ドラッグラグ・デバイスラグを解消するための確かな処方箋」	野村一俊 安達暁子 池田俊也 熊本一朗 坂本すが 柴崎敦 松田晋哉、 行本百合子	イザイ第20号	篠原出版社	東京	2013	17-22
平田邦生 山本雅貴	放射光微小ビームが切り拓くタンパク質微小結晶構造解析	岩田 想	膜タンパク質構造研究	化学同人社	東京	2013	233

雑誌

英文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda Jin MH, Masuda M, A, Ishiwata R, Asou T, Sugimoto Y, Asou T, Sugimoto Y, and Ishikawa Y.	Prostaglandin E2 Inhibits Elastogenesis in the Ductus Arteriosus via EP4 Signaling.	Circulation.	129,4	487-496	2014
Ishiwata R, Yokoyama U, Ishiwata R, Yokoyama U, Kadowaki K, Ichikawa Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Minamisawa S, Shimoda H, and Ishikawa Y.	Three-Dimensional Multilayers of Smooth Muscle Cells as a New Experimental Model for Vascular Elastic Fiber Formation Studies.	Atherosclerosis.	233,2	590-600	2014
Umemura M, Baljinnyam E, Feske S, De Lorenzo M, Lai-Hua Xie L, Feng X, Itoh K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, Ishikawa Y, and Iwatsubo K.	Store-operated Ca <sup>2+</sup> entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration.	Plos One.	9,2	e89292	2014
Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun, AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and Ishikawa Y.	Protection of cardiomyocytes from the hypoxia-mediated injury by a peptide targeting the activator of G-protein signaling 8.	Plos One.	9,3	e91980	2014

Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Kioi M, Nakashima H, Iwai T, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, Feng X, Ito K, Miyajima A, Makino A, Iwai M, Eguchi H, Iwai T, Ishikawa Y.	Hyperthermia generated with ferucarbotran (Resovist®) in an alternating magnetic field enhances cisplatin-induced apoptosis of cultured human oral cancer cells.	J. Physiol.Sci.	64	177-183	2014
Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Hirokawa YT, Sakai Y, Hamaguchi E, <b>Ishikawa Y</b> , Yokoyama U, Kasai A, Kambe N, and Tanaka K.	Geranylgeranylacetone protects the heart via caveolae and caveolin-3.	Life Sciences.	101	43-48	2014
Okumura S, Fujita T, Cai W, Jin M, Namekata I, Mototani Y, Jin HL, Ohnuki Y, Tsuneko Y, Kurotani R, Suita Km Kawakami Y, Hamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Tsunematsu T, Bai Y, Suzuki S, Hidaka Y, Umemura M, Ichikawa Y, Yokoyama U, Sato M, Ishikawa F, Izumi-Nakaseko H, Adachi-Akahan S, Tanaka H, and <b>Ishikawa Y</b> .	Disruption of Epac1 decreases phosphorylation of phospholamban and protects the heart against stresses.	J. Clin. Invest.		in press,	2014
Baljinnyam E, Umemura M, Chuang C, De Lorenzo M, Iwatsubo M, Chen S, Goydos J, <b>Ishikawa Y</b> , Whitelock J, and Iwatsubo K	Epac1 increased migration of endothelial cells and melanoma cells via FGF2-mediated paracrine signaling.	Pigment Cell & Melanoma Research.		doi: 10.1111/pcmr.12250. [Epub ahead of print]	2014 Apr 11.
Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura S, Fujita T, and Ishikawa Y.	The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway.	Pharmacol Rev.	65,3	1010-1052	2013

Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Iwai T, Ishikawa Y, and Tohnai I.	Hight-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats.	Int J Oral Maxillofac Surg.	42,5	627-631	2013
Lai L, Yan L, Gao S, Hu CL, Hui G, Davidow A, Park M, Bravo C, Iwatsubo K, Ishikawa Y, Auwerx, J, Sinclair D, Vatner SF, and Vatner DE.	Type 5 Adenylyl Cyclase Increased Oxidative Stress by Transcriptional Regulation of MnSOD via the Sirt1/FoxO3a Pathway.	Circulation.	127,16	1692-1701	2013
Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, Bee L, Dickenson AH, Gringhuis M, Minnett MS, Hong GS, Lee E, Oh U, Ishikawa Y,	A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia.	Nature Commun.	4	1682	2013
Wang H, Heijnen CJ, van Velthoven CTJ, Willems HLDM, Ishikawa Y, Zhang X, Sood AK, Vroon A,	Balancing GRK2/ Epac1 levels prevents and relieves chronic pain.	J. Clin. Invest.	123,12	5023-5034	2013
Vatner SF, Park M, Yan L, Lee G, Lai L, Iwatsubo K, Ishikawa Y, Pessin	Adenylyl cyclase type 5 in cardiac disease, metabolism and aging, Adenylyl Cyclase Type 5 in Cardiac Disease, Metabolism and Aging.	Am J Physiol Heart Circ Physiol.	305,1	H1-8	2013
Adachi M, Iwai T, Watanuki K, Masuda G, Tohnai I.	Osteomyelitis of the jaws associated with osteopetrosis: case report of two sisters.	Oral Surg.	6(2)	73-76	2013

Iwai T, Matsui Y, Omura S, Tohnai I.	Endoscopic hemostasis with an ultrasonically activated device for hemorrhage from a branch of the maxillary artery during endoscopically assisted reduction of condylar neck fracture.	J Craniofac Surg.	24(2)	534-535	2013
Iwai T, Maegawa J, Hirota M, Tohnai I.	Sentinel lymph node biopsy using a new indocyanine green fluorescence imaging system with a colour charged couple device camera for oral cancer.	Br J Oral Maxillofac Surg.	51(2)	e26-e28	2013
Nishiguchi H, Mitsudo K, Yamamoto N, Tohnai I.	Thermochemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion for N3 cervical lymph node metastases of tongue cancer.	J Cancer Res Ther.	9(7)	718-720,	2013
Shibasaki M, Iwai T, Maegawa J, Inayama Y, Yokosuka T, Yokota S, Ohta S,	Mandibular Ewing Sarcoma With Chromosomal Translocation t(21;22)(q22;q12).	J Craniofac Surg.	24(4)	1469-1472	2013
Shibasaki M, Iwai T, Chikumaru H, Mitsudo K, Inayama Y, Tohnai	Actinomyces-associated calcifications in a dentigerous cyst of the mandible.	J. Craniofac Surg.	24(3)	e311-e314	2013
Shibasaki M, Iwai T, Chikumaru H, Inayama Y, Tohnai I.	Cartilaginous choristoma of the lower lip.	J Craniofac Surg.	24(2)	e192-e194,	2013
Kutara K, Seki M, Ishikawa C, Sakai M, Kagawa Y, Iida G, Ishigaki K, Teshima K, Edamura K, Nakayama T, Asano, K.	Triple-Phase Helical Computed Tomography in Dogs with Hepatic Masses.	Vet Radiol Ultrasound.	55卷1号	7-15	2013

Nakano, R.,Edamura, K.,Sugiya, H.,Narita, T.,Okabayashi, K.,Moritomo, T.,Teshima, K.,Asano, K.,Nakayama, T.	Evaluation of mRNA expression levels and electrophysiological function of neuron-like cells derived from canine bone marrow stromal cells.	Am J Vet Res.	74卷10号	1311-20	2013
T. MIYAMAE, M. SEKI, T. NAGA, S. UCHINO, H. ASAZUMA, T. YOSHIDA, Y. IIZUKA, M. KIKUCHI, T. IMAGAWA, Y.	Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation.	Redox Rep.	18,1	12-9.	2013
Y. OKANO, U. NEZU, Y. ENOKIDA, M. T. LEE, H. KINOSHITA, A. LEZHAVA, Y. HAYASHIZAKI, S. MORITA, M. TAGURI, Y. ICHIKAWA, T.	SNP (-617C>A) in AR E-like loci of the NRF2 gene: a new biomarker for prognosis of lung adenocarcinoma in Japanese non-smoking women.	PLoS One.	11;8(9)	e73794.	2013



Hirata K, kawano Y, Ueno G, Hashimoto K, Murakami H, Hasegawa K, Hikima T, Kumasaoka T, and Yamamoto M.	Achievement of protein micro-crystallography at Spring-8 beamline BL32XU.	J.Phys:Conf.Ser.	425	012002	2013
Inoue N, Hamada D, Kamikubo H, Hirata K, Kataoka M, Yamamoto M, Ikawa M, Okabe M, and Hagiwara Y.	Molecular dissection of IZUMO1, aspermin protein essential for sperm-egg fusion.	Development	140	3221-3229	2013
Nishizawa T, Kita S, Maturana, A.D, Furuya N, Hirata K, Katsuya G, Ogasawara S, Dohmae N, Iwamoto T, Ishitani R, and Nureki O.	Structural Basis for the Counter-Transport Mechanism of a H <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> Exchanger.	Science.	341	168-172	2013
Yonekura K, Watanabe M, Kageyama, Y, Hirata K, Yamamoto M, Maki-Yonekura S.	Post-Transcriptional Regulator Hfq Binds Catalase HPII: Crystal Structure of the Complex.	PloS One	8	e78216	2013

Hikima T, Hashimoto K, Murakami H, Ueno G, Kawano Y, Hirata K, Hasegawa K, Kumasaka T, Yamamoto M.	3D manipulation of Protein Microcrystals with optical Tweezer s for X-ray Crystallograph y.	J Phys:Conf. Ser.	425	012011	2013
--	--	----------------------	-----	--------	------

雑誌

和文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川義弘 江口晴樹	切らずに治すがん治療薬の開発	化学工業	Vol.64, No.1	1-5	2013
石川義弘 江口晴樹	磁性医薬品の開発—他業種の成熟技術の導入によるブレイクスルー—	Pharm Tech Japan	Vol,29	88-92	2013
石川義弘	「未来医療への架け橋—がん治療 磁石の力応用試みる」	神奈川新聞			2013.11.8
Eguchi Haruki Yoshihiro Ishikawa	IHI:Patent Issued for Drug, Drug Guidance System Magnetic Detection System and Drug Design Method.	Biotech Week,			2014.4.16
横山詩子 石川義弘	大動脈瘤の進展とPGE2	遺伝子医学MOOK	24	296-300	2013
小泉敏之, 光藤健司, 小栗千里, 岩井俊憲, 光永幸代, 飯坂友宏, 來生知, 廣田 誠, 近津大地, 藤内祝.	進行口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法—上顎歯肉癌 (T3, 4) に対する治療効果の検討—.	頭頸部癌	39(4)	443-448,	2013

[IV]

研究成果の刊行物・別刷

## 平成25年度第三次対がん総合戦略研究事業

研究課題： 悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発

課題番号： H24-3次がん一般-005

研究代表者：横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学

：石川義弘

### 1. 本年度の研究成果

石綿による健康被害（石綿症）は1900年代から知られていたが、我が国で法規制が開始されたのは75年以降であり、本格的な労働者に対する規制は2005年以降である。悪性中皮腫は胸膜中皮由来の腫瘍であり石綿暴露との関連が強いが、発症まで20-50年を要する。このため今後十数年間は我が国の患者数の増加が予測される。発見時には外科的根治術が困難であり、放射線や化学治療にも腫瘍としての抵抗性が強く、極めて低い治療成績である。化学療法としてシスプラチン、或はペメトレキセド併用療法が基本だが、薬剤の投与量は、副作用の発現によって制限を受ける。また一部の先進医療機関では、温熱療法が併用されているが、症状緩和に有効ではあるが、積極的な治療法ではない。

悪性腫瘍に対する温熱療法の歴史は19世紀と古いが、現代的な治療に応用されたのは60年代からである。細胞実験ではがん細胞は42.5度以上になると細胞死を起しやすくなる。そこで電磁波を用いてがん組織全体を暖め、化学療法の効果の増強を狙ったマイルド温熱による全身温熱療法が採用されている。これはあくまでも化学療法の補助療法であり、副作用は少ないが治療効果も高度ではない。近年欧米で実用化された方法は、局所温熱による積極的な治療法である。鉄などの磁性微粒子を腫瘍組織に直接注入し、交流磁場印加によって発熱させ、がん細胞を殺傷する仕組みである。然るに使用されるのは抗がん作用を持たない鉄粒子を発熱体として使用するのみである。抗がん剤を腫瘍組織に同時注入すると、磁性粒子による発熱のため抗がん剤が変性してしまうからである。温熱治療と化学療法が同時施行できれば、治療効果は画期的に増強することが期待できる。

我々の研究では、これまで治療困難とされる悪性中皮腫に対して、化学療法と温熱療法の「同時施行」を検討した。このためには既存の抗がん剤や鉄粒子ではなく、新規磁性抗がん剤（EI236）を用いる。シスプラチン様の強い抗がん作用を有するだけでなく、交流磁場印加によって強い発熱作用を持つ。このため抗がん作用が熱変性することがなく、反復性の交流磁場印加・温熱治療が可能であることが分かった。中皮腫細胞が温熱感受性をもち、本抗がん剤を中皮腫局所に磁場誘導することができ、さらに交流磁場印加で発熱できれば、温熱・化学療法の同時施行ができるようになり、悪性中皮腫に対して有効性を高めた治療法として開発ができると考えられた。とりわけ欧米で先鞭をつけられた鉄微粒子による局所温熱療法に対して、それを凌駕する画期的ながん治療法を日本から世界に向けて発信することができると考えられる。

昨年度からの継続実験において、ヒト由来の悪性中皮腫細胞における温熱感受性を検討した。ヒト由来の細胞株は複数種確立されており、これらの異なった株種に対して同様の検討を行った。温熱感受性については株間でも類似し、42度で効果を示すが、43度程度にまで上昇させても温熱感受性を示すことが分かった。温熱感受性は狭い温度域でのみ有効なわけではなく、他の癌細胞腫と同様に比較的ひろい温度枠を設定することができることが分かった。またこの温度枠において、EI236との併用によりいずれも抗がん活性が亢進することが確認された。昨年度の実験結果から、EI236が10 $\mu$ M前後において温熱刺激なしで50%程度の生存性が、温熱存在下においては最大30%以下に低下し、さらに薬剤濃度を高めると、細胞生存性は容量依存性に低下するが、温熱による細胞殺傷増強作用は低下することがわかっている。本年度の結果と合わせて、温熱効果が最大限に発揮できる抗がん剤濃度を検討し、最低量の治療濃度で治療を行うことが、効果的な治療法に結びつくことが確認された。

EI236の発熱特性の制御には、薬剤濃度以外に、交流磁場発生装置の性能が重要な役割を果たすことが分かった。これは出力だけの問題ではなく、使用する周波数と電力によって規定されることが分かった。さらに周波数特性によって、深部到達度を調節できることがわかり、これは悪性中皮腫の治療にあたって、皮膚からの深度により、周波数特性を変化させることによって発熱効果を最適化できることが分かった。我々の試作機であるYOKI-1500は単一条件でEI236に高い発熱を起こさせるが、さらに、周波数特性変換機能を持たせた機械によって、発熱や深部を調節できることがわかった。悪性中皮腫においても胸腔内の発現部位や深度が異なることから同機能は重要であると考えられた。

昨年度の研究結果から、マウス生体レベルで胸腔内において集積させることが可能であることがわかったが、これには大型棒磁石を体表面から当てるか、特殊小型磁石を胸腔皮下に埋め込むことが必要であった。然るに、ヒト応用にあたっては実用的ではない。そこでピックアップ盤様の小型磁石を衣料ベストに縫込み、動物に磁石入りベストを着用させることで胸腔部分への集積が可能であるかを検討した。市販の小型磁石を縫い込んだベストを作成し、EI236を胸腔内に注入した後に、磁石部分がマウス胸壁にあたるようにベストを装着させ、マウスを3日間自由行動とさせた。マウス胸壁を取り出し、EI236を特殊染色したところ、ベスト磁石装着部に一致して強い集積反応が見られた。このことは磁石ベスト装着によってEI236を局所に誘導できたことを示す。同様の実験を腹腔においても行ったところ、強い集積を得ることができた。ヒトにおいてはさらに強力な小型磁石が複数必要になると考えられるが、極めて低い侵襲性で、体表面から磁場誘導を胸壁に対してかけることが可能と考えられる。

EI236による治療効果の評価においては、動物モデルでは胸壁を摘出せねばならず、時間経過による治療効果を実験的に評価することが困難である。そこで生体レベルで中皮腫組織の増減を観察できるよう、MRIによる画像診断の手法を開発した。先行研究から、マウスに中皮腫を移植して、マウス悪性中皮腫モデルを作成することが可能であることが分か

っている。このモデルにおいて、MRIの撮影条件を検討することにより、中皮腫のMRIによる非侵襲的な形態観察が可能であることがわかった。さらに確立された悪性中皮腫マウスモデルにおいて、EI236を投与し、体表面から磁場誘導をかけた。このMRI画像モデルにおいても、EI236がMRIシグナルとして検出できることが分かった。このことは、悪性中皮腫患者にEI236を投与した場合に、薬剤が腫瘍部位にどの程度到達したかを判定する可能性を強く示すものである。さらに磁場誘導をかけた後に、腫瘍部位への集積の程度を非侵襲的に定量する可能性を示す。

さらに我々は、理研のSpring8を用いたEI236の結晶構造解析結果から、数十年前に開発され、現在世界で幅広く使用されている既存の抗がん剤を磁性化した。この磁性抗がん剤は、抗がん作用として基本的な薬理学的な特徴を維持しながら、磁場誘導によって局所に誘導させることが可能であることが分かった。さらにMRIにおいて画像測定が可能であることも分かった。

以上の平成25年度の実験結果から、1) 多数のヒト悪性中皮腫細胞株はEI236に対して高い薬剤感受性と温熱感受性を示すこと、2) 交流磁場印加装置の最適化により、組織における磁場印加の条件が検討され、この条件下でヒトへの応用性が高まること、3) マウス生体レベルで非侵襲的に磁石によるEI236の集積方法が確立されたこと、4) EI236の治療効果を経時的に観察できるマウス悪性中皮腫モデルが確立され、マウス生体において磁場誘導をMRIで評価することができること、5) 既存の抗がん剤の磁性化ができること、が判明した。これらの検討結果は、EI236を用いた悪性中皮腫の新規治療法の開発が極めて有望なものになる可能性が示された。今後はさらにヒト臨床応用を目標に、研究を進展させていきたい。

## 2. 研究成果の意義および今後の発展性

抗がん剤に限らず一般の医薬品化合物は、磁場誘導に対して十分な磁性を持たないとされる。しかしコバルトや鉄（磁性）粒子は磁石に付く。そこで磁性鉄粒子を利用して温熱療法や磁場誘導を行う研究が60年代より進められてきた。一般的な手法は、鉄粒子と抗がん剤を混ぜ合わせてリポソームに包み、全体を磁石で誘導する。しかしながら、合成段階において抗がん剤と鉄粒子の両方が確実にリポソームに包埋されているのか、あるいは比率が1:1で常に包埋されるかなどの問題があった。さらには空リポソームの存在や、熱やpHによってリポソームが変性分解するため不安定、経口投与が困難などの諸問題がある。とくに温熱療法との併用においては、熱によってリポソームが分解してしまうため、施行が困難である。

造船業における船舶の金属材料の開発には磁性の制御が必須であり、IHI（株）の基盤技術研究所では高度な磁性評価の技術を有する。エレクトロニクス分野ではこの技術を有機ダイオードなどの開発に応用している。我々はそれを医薬品化合物に応用し、新規磁性抗がん剤化合物（EI236）が開発された。本抗がん剤はシスプラチン類似薬であり、IHI（株）

(旧石川島播磨重工業)の造船業におけるエンジンの金属材料開発技術を、医薬品化合物開発に応用して開発された。横浜市立大学先端医科学研究センターの援助を受けて実用化の検討段階に移行しており、多数の国内・国際特許によっても支持された独占的な先進技術である。本研究は学際的な共同研究者よりなる。本研究で対をなす温熱・磁場装置に関しては、横浜国大をはじめとする工学研究者(竹村泰司教授)との協力を得て試作品 YOKI-1500 による検討を繰り返してきた。本年度の研究成果から、本試作品をどのように改良していくかの道筋が示された。また放射医学総合研究所のMRI分子イメージ専門家(青木伊知男チームリーダー)による悪性中皮腫の検討においては、生体レベルで EI236 を可視化することに成功している。これは画像化可能な抗がん剤として重要な役割を果たすことができると考えられる。

過去8年間に及ぶ先行研究において、磁性を有する抗がん剤化合物が複数同定された。本年度の研究成果から、新規磁性抗がん剤を見つけるだけでなく、既存の抗がん剤に対して磁性特性を付与することが可能であることが示された。同様の手法を用いることにより、抗がん剤のみならず、他分野の医薬品化合物を磁性化する可能性が生まれた。これは患部への集積が望ましいと考えられる医薬品すべてに磁性化特性を与えることにより、磁場誘導により局所化できる可能性をしめす。さらにMRIによる生体レベルでの画像化が可能であることから、生体内に投与した後どのような分布を示すのかを画像診断することが可能になると期待される。本技術は純国産技術であり、学際技術であるとともに、造船業の技術を医学に転用した、産学連携の象徴的な技術開発であると考えられ、今後の我が国の産業振興にも貢献できると考えている。

今後数十年間にわたって患者が増大すると考えられる悪性中皮腫の根治的治療法は胸膜肺全的術であるが、診断時にはすでに広範に進展していることが多く、外科手術の適応とならないことが多い。外科治療は侵襲的であり、死亡率は高齢者ほど高いため、好発する高齢者でむしろ慎重な対応が必要である(日本肺癌学会ガイドライン)。手術不適応例に対しては放射線療法や化学療法がおこなわれるが、抗がん剤による治療は75歳以上の高齢者には推奨されていない。そのため今後増加が予測されている高齢者に対する化学療法としては、国民的な解決課題と考えられる。高齢者は抗がん剤に対して副作用の発現が高いため、少量で有効な抗がん剤が必要である。また肝腎機能の低下により、副作用の発現予想が困難である。そこで体表面積から類推するだけでなく、テイラーメード的な投与量の決定が必要である。さらに症状緩和だけを目的とした温熱療法ではなく、治療効果の増強が期待できるハイパーサーミア療法の確立が必要である。磁性抗がん剤はそのいずれにも対応できる抗がん治療が可能であり、とりわけ「胸膜は胸壁から浅い」ため、磁場による誘導(ドラッグデリバリー)が可能となり、磁性抗がん剤の適応である。今回の検討結果から、その実用化への可能性が強く示された。

本研究により、磁性抗がん剤による高齢者に向けた安心・安全な悪性中皮腫の抗がん治療を開発することが、本申請の最大の目標であり社会貢献である。



### 3. 倫理面への配慮

本研究は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針及び横浜市立大学医学部で定めた倫理規定等を遵守して行う。動物を用いた実験は、動物実験の講習を修了し、十分な知識と経験を有するものだけに従事させる。産学連携、他施設共同、臨床試験、薬事申請に当たっては、関係者および関係施設における利益相反を中心に守秘義務など各種コンプライアンスを十分に順守して行う。また生物統計においては、動物愛護の観点から、必要とされる動物数などを最小限にとどめるため、本学臨床試験センターの指導下で生物統計の専門家の指導を受けつつ行う。

### 4. 発表論文など

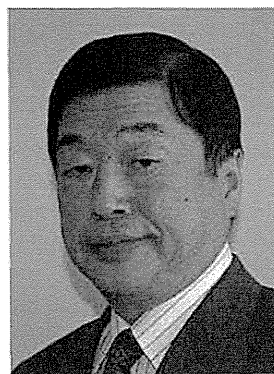
1. Okamoto Y, Hirota M, Monden Y, Murata S, Koyama C, Mitsudo K, Iwai T, Ishikawa Y, and Tohnai I: High-dose zoledronic acid narrows the periodontal space in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 42:627-631, 2013
2. Saito S, Hasegawa S, Sekita A, Bakalova R, Furukawa T, Murase K, Saga T, Aoki I: Manganese-enhanced MRI reveals early-phase radiation-induced cell alterations in vivo. *Cancer Res.* 73:3216-24, 2013.
3. Sawada K, Horiuchi-Hirose M, Saito S, Aoki I: MRI-based morphometric characterizations of sexual dimorphism of the cerebrum of ferrets (*Mustela putorius*). *Neuroimage.* 2013 *in press*
4. Ota S, Takahashi Y, Tomitaka A, Yamada T, Kami D, Watanabe M, Takemura Y: Transfection efficiency influenced by aggregation of DNA/polyethylenimine max/magnetic nanoparticle complexes *J Nanoparticle Res.* 15:1-12, 2013.
5. Song Z, Yamada T, Shitara H and Takemura Y: Quantitative Analysis of Transverse Cracking of Rail using Eddy Current Non-Destructive Testing *Appl Mechan Mat.* 249-250:70-75, 2013.
6. 神奈川新聞 平成25年11月8日 「未来医療への架け橋 がん治療 磁石の力応用試みる」
7. なお、平成25年度においては本研究関連の特許申請(PCT)を5件行った。

# Top Interview

第20回

特定非営利活動法人ライフィノベーション総合支援機構  
理事長・医学博士 ■ 栗田 豊氏

Yutaka Natsumeda



## ドラッグラグ・デバイスラグを 解消するための確かな処方箋

### ●抗がん剤開発事業に参加

—先生のご経歴は？

**栗田** 横浜市立大学医学部を卒業後、臨床もやりましたが主にプリン代謝の基礎研究を10年ほどやり、その後米国に渡りました。最初の9年間（1982～91年）、インディアナ大学でがん細胞と正常細胞のプリン代謝に関する比較研究に携わりました。そこで、がん細胞や未分化な細胞に特異的に高発現する、いわゆる分子標的になりそうな酵素の分子種を見つけました。すると複数の製薬企業からお誘いを受けることになったのです。米国では、NIH（National Institutes of Health）から貰ったグラントを大学から企業に移すこともできましたから、喜んでカリフォルニア州にあるシンテックス社に入社したのです。研究環境、生活環境ともに、快適でした。ところが、シンテックス社がロッッシュ社に買収されることになって、多くの優秀な仲間が去りプロジェクトは中止になってしまいました。

—残念でしたね。その後、帰国されたのですね。

**栗田** 米国では主に基礎研究でしたが、シェリング・プラウ社から声がかかり、すっかり気持ちを入れ替えて臨床開発業務やマネージメントに転向しました。シェリング・プラウの日本支社では93年6月から3年半、治験や市販後調査、副作用報告、市販後の臨床試験など様々な経験を積み、その後メルク社に移ったのです。

1997年にメルク社に入ると、1年間で、米国で研修を受けることになりました。ここでも非常に多くのことを学びました。メルクの米国本社に行って、まず目についたのが、「目標は患者さんのために。利益は後から付いてくる」という標語でした。

—さすが、メルク社は「メルクマニキュアル」でも有名な、優良企業ですね。

**栗田** 確かに素晴らしい会社でした。しかし、研修が終わると、1週間ごとに日本と米国を往き来することになったのです。4カ月ほど続けましたが、これでは体がもちません。そこで、メルク本社に対し、当時、株式の51%

を所有していた万有製薬への出向を申し出たのです。当時、メルク社は日本に小さな事業所は持っていましたが、医薬品の開発は万有製薬が行っていました。せっかくの経験を実際の開発に役立てたい、そのためにはプロジェクトを直接動かしたいと思ったのです。それが、1998年のことです。

なお、ご存知のように、その後、メルク社は、万有製薬やシェリング・プラウ社を買収し、現在に至っています。

### ●夢の抗がん剤が消えた

—万有製薬では、どのようなお仕事をされていたのですか。

**栗田** いろいろな仕事をさせてもらいました。そのうちの一つを紹介しましょう。

当時、万有製薬が開発していた抗がん剤がありました。万有製薬は、その抗がん剤をグローバル市場に送り込むことを悲願にしていたのですが、一方、メルク社は開発に興味がないということでした。かなり難しい状況の下で、私がそのプロジェクトを担当することになったのです。

その薬剤は、イリノテカンと同様、I型トポイソメラーゼ（トポI）を阻害しますが、ほぼ同等の抗がん効果が出せる用量で投与すると、副作用を非常に少なく抑えることができる、安全性に優れた抗がん剤でした。イリノテカンに抵抗性を示すがんにも有効な症例があった上、副作用が少ないのですから、通常、複数の抗がん剤を組み合わせるがん化学療法では、たいへんなメリットがあります。

——イリノテカンは現在も高い売り上げ実績を持つ抗がん剤で、日本のヤクルト社が開発した日本発の抗がん剤としても有名ですね。

**森田** そうなのです。ところが、メルク本社は、「細胞毒性のある薬など薬ではない」という。それは当時の社長であるエド・スコルニクの持論であり、メルクの薬剤開発の基本方針でもあったのです。このスコルニクという人は、がん遺伝子として有名なKRASやHRASを発見した著名ながん学者でもありましたし、信念は揺るぎません。

そこで、私は、その抗がん剤を米国に持ちこみ、CRO（Contract Research Organization：医薬品開発業務受託機関）を使って治験に入りました。FDA（米国食品医薬品庁）にも行きましたし、治験責任医師・担当医師などを集めて会議をし、CROとは毎週のように国際電話を使って会議をしました。病院や研究所を回り、担当医師やトップオンコロジストから直接評価を聞くこともでき、米国のがん研究の最前線を肌で感じる事ができました。治験の結果は良好で、医師や研究者の反応も予想通り良いものでした。

——がん治療に貢献する新薬の誕生が見えてきたのですね。

**森田** 世界のトップレベルのがん研究者10名を全世界から招き、オビニオンリーダー（KOL）会議を2001年の暮れに開催しました。2001年9月11日のアメリカ同時多発テロ（ナイン・イレブン）の直後でしたので、ビリピリしていたことを覚えています。午前中3時間、私がプレゼンテーションをし、午後はディスカッションです。最後にKOLの全員に意見を聞くと、10人中7人は、「ぜひ開発を進めるべきだ」との意見で、2名はニュートラル、1人がネガティブでした。ネガティブといっても、承認の取れない薬ではないが、スーパースターにはなれないだろうというのです。その理由は、「抗がん剤は何といても有効性が鈍だ。安全性が高いからといって、魅力は感じない。副作用は医師の方でコントロールできるのだから」という主張でした。メルク社の研究・開発のトップはピーターキムに代わっていたのですが、彼の結論は、「メルク社には有望な開発候補品がたくさんあるので、この開発はストップ」となってしまったのです。

——つらい結論でしたね。

**森田** 仕方がないので、ライセンスアウトすることになり、その仕事も私が担当しました。当然、各製薬メーカーから引く手数多です。当時、イリノテカンを米国で販売していたのがファルマシア社で、EUはアベンティス社でした。両社とも導入に頗る熱心でした。結局ファルマシア社が最も良い条件で、買ってくれました。イリノテカンの特許が2008年に切れるので、それを置き換えるために次世代のトポI阻害剤を探していたところですから、さもありなんです。

ファルマシア社の治験が始まると、

私は万有製薬に在籍しつつ、この薬剤の経験を買われて、FDAやKOLとの会議などに呼ばれたりしました。しかしその後、ファルマシア社がファイザー社に買収され、結局、この抗がん剤は開発中止になったのです。ファイザー社の選択は、「承認を取ることができて、高額のロイヤリティをメルク社に払うのは面白くない」という理由かと思っています。

——日本では、その抗がん剤はどうしたのですか。

**森田** 私は部署が変わって手を離れましたが、その後も開発を継続してくれる会社を探しました。しかし、万有製薬がメルクの完全子会社（MSD社）になりましたし、何よりも、開発中の薬剤の在庫を維持するには、莫大な費用がかかるのです。かつその担当者に聞いたところ、原薬はすべて廃棄してしまったとのことでした。もったいないことをしたと、今でも思います。

## ●企業でできないことを大学で行う

——抗がん剤などの開発、承認・申請という、たいへんご苦労をされてきたのですね。

**森田** どういうわけか、何らかの問題のある難しいプロジェクトが私に回って来て、苦労はしましたが、よい経験を積むことができました。片頭痛薬の開発で、症例の組み入れが進まない上、プラセボ群が置かれていない用量設定試験を途中から引き継いで苦労したこともあります。戦略を立て直して承認まで持って行きましたが、また、前立腺肥大症で開発を始めた薬剤が承認に至らず手間取っているうち（現在も未承認）、男性型脱毛症の適応症で素早く承認を得たり、治験一切なしで論文127編をまとめて適応拡大の申請を

イザイ トップインタビュー  
Top Interview

し、承認を取ったこともあります。しかし、60歳を超え、企業ではできないことを、大学でしたいと思い、2008年に母校である横浜市立大学に戻りました。

—日本の大学で何をしようとされたのですか。

**森田** 当時、横浜市立大学の学長は米国人でした。彼が働きかけて、FDAと横浜市立大学で教育・研究面の連携をし、国際学術フォーラムを実施するなどという先進的な覚書を交わしていました。そして私が戻って約3か月後から準備を始め、2009年3月、横浜市立大学とFDAの共催で、国際学術ワークショップを開催しました。テーマは、「生物製剤の開発と新しい治療法のためのバイオマーカー」で、私は実行委員長を務めました。その翌年は、FDAとの共催で「基礎研究シーズを臨床ニーズに活かす戦略と科学的ツール」をテーマに開催し、その前々日にはハーバード大学セミナー(Translational Medicine)集中講座を開催しました。私はその2つのプログラム委員長を務めました。

その後、横浜市立大学とハーバード大学との共同研究を立ち上げ、私もハーバード大学で講義や講演をしました。現在、横浜市立大学から2人の医師が留学しています。ハーバードのバイオインフォマティクスのセミナーを、現在横浜市大の正式な大学院カリキュラムに取り入れています。このようなことは企業ではできません。

ところで、先ほど言いましたように治験を支援するCROビジネスがありますが、それに代わり得るARO(Academic Research Organization)というものがあります。米国ではデューク大学が、Duke Clinical Research Institute(DCRI)を持っていて、これが世界最大のAROです。横浜市立

大学に復帰する前に、デューク大学を訪問したのですが、そのスケールの大きさに度肝を抜かれました。

●DCRIの衝撃

—充実した環境だったのですか。

**森田** 大きなビルを構えています。そもそもデューク大学は、キャンパス内に電車が走っているほど広大なキャンパスです。DCRIは8階建てですが、ワンフロアが広く、雄大な建物です。08年当時スタッフ数960人、ファカルティが180人(メディカルセンターの教授などが兼務を含む)、さらに統計解析の専門家が88人いました。2年後訪問した時はスタッフが1,000人を超え、ファカルティも205名でした。年間予算も1億ドルから1.3億ドルに増えており、どんどん大きくなっているようです。

—日本中かき集めて、そんなに統計解析の専門家はいませんか。

**森田** たまたまランチョンセミナーがあり、参加させてもらいました。そのセミナーでの発表がすごいです。1964年以降の心電図がデータベース化されており、心筋梗塞を発症した患者の前後の心電図を解析し、心筋梗塞を起こす前にどのような前兆が心電図上に現れるかを解析した研究です。それも発表者は、大学院生でした。

—データ量の桁が違いますね。

**森田** DCRIのパンフレットに標語が書いてあって、「Beat Quintiles(打倒クインタイルズ)」とありました(笑)。デューク大学はノースカロライナ州にあり、その地域はトライアングル・リサーチパークと呼ばれています。グラクソ社はじめ製薬企業の研究所や、ベンチャー企業がたくさん立地し、西のシリコンバレー、東のトライアングル・

リサーチパークとも言われています。

私はDCRIの仕組みを教えてもらい、後には、DCRIの先生に横浜市立大学のセミナーで講演もしてもらいました。

—その内容はどんなものですか。

**森田** FDAに提出する資料の作成から、実際に治験を実施する場合の事務局業務、プロジェクト管理、モニタリング、データ・マネージメント、有害事象評価、副作用調査、統計解析、画像診断や心電図評価などのコアラボ機能など多岐に亘ります。CRC(Clinical Research Coordinator)は、DCRIのスタッフ960人の中には入っていません。CRCはメディカルセンターの各診療科にいる看護師が、リサーチナースとしてあっているのです。治験のことも、疾病のことも、医師のことも、患者さんやその家族のこともわかっているCRCが各科にいて、治験を支援しているということです。

—日本の場合とまったく異なるわけですね。

**森田** 日本では一人のCRCががんから精神疾患、小児科領域まで、すべての治験を行うため、専門性が薄れます。治験のことはわかるが、病気の細かいことはわからない。

●日本でAROを実現したい

—看護師のレベルがすごく高いですね。

**森田** 米国の治験や臨床試験を支援する体制の実態を見せつけられ、なんとかそれらを横浜市立大学に取り入れたかった。AROの実現を夢見たのです。しかし、大学は、「お金がない、人がいない、スペースがない」という状況で、大学での4年間はあっという間に過ぎました。