

遺伝子情報を医薬品へ (その12)

Medicines Based on Genetic Information XII Biomedicine

バイオ医薬品の未来へ

塩野義製薬(株)創薬研究所 主管研究員 坂田 恒昭

ゲノム解析と分子病態解明が進むとともに病気の原因遺伝子が次々と同定されている。そのために近年分子標的薬というキーワードでの医薬品開発が進んでおり、一つの潮流となっている。ここで述べる抗体医薬品にしても遺伝子治療薬にしても従来からそのコンセプトはあったものの実用化の壁は高いものであったが、バイオテクノロジー、ゲノム解析の進展とともに実用化への道が開かれたものの代表である。最終回としてバイオの応用の出口としてこれら代表的な分子標的薬の考え方とそれに付随する医薬品などを紹介する。なお、詳しくは筆者も著者の一人である「バイオの衝撃」岸本忠三監修(日刊工業新聞社:2003年3月28日発行)を参考にされたい。この稿間でバイオの技術の考え方、産業への応用、新規産業の創生、国家の取り組みを述べてきたが、究極には産業の活性化、国民の福祉の向上などを目的としていることは言うまでも無い。

12.1 抗体医薬品

これからの医薬品はゲノム解析により病気に関係ある遺伝子、それから作られる蛋白質が同定されると、その蛋白質(分子)を特異的に抑制する化合物はもちろんのこと、その分子を特異的に認識する抗体を作製し治療に使うという方法が一つの流れになろう。これはマウスで作った抗体を遺伝子操作によりヒト型にするヒト型抗体医薬品であり、いくつかにおいてその開発が進んでいる。その代表が乳癌治療薬である日本ロシュの「ハーセプチン」であり、これは乳癌でもHER2という癌遺伝子の発現が亢進している乳癌に対して効果を示している。ハーセプチンはHER2遺伝子の発現上昇も同時に調べなければならない。このためにHER2に対する診断薬も同時期に進行した(ダコ社)。診断薬と治療薬との共同作業により論理的な治療法がうまくいっている例の一つであろう。

今後出てくる抗体医薬品としては、例えば中外製薬のヒト化抗ヒトインターロイキン6(IL6)受容体モノクローナル抗体がある。IL6は大阪大学前総長 岸本忠三博士により日本で発見された分子である。慢性関節リウマチ、キャッスルマン病、クローン病、多発性骨髄腫などの疾患での臨床開発が進められている。慢性関節リウマチをターゲットとしては抗TNF- α 抗体の開発も進められていて、この分野での市場性が大きくなることが予想できる。

12.2 遺伝子治療薬

遺伝子治療薬は遺伝子そのものを薬にするというコンセプトで始まった。2001年1月号でも述べたことであるが、遺伝子治療は始めは遺伝子病の先天性免疫不全症であるアミノ酸デアミナーゼ(ADA)欠損症の患者において1990年米国、1995年日本で行なわれた。この症例については非常に理想的な結果を示して遺伝子治療の明るい未来を示したかのように見えた。しかし、遺伝子治療は遺伝子を扱うことから改造人間を作るようなイメージを与えるために、末期癌とか遺伝子病とかの重篤な病気では治療が認められなかった。ところが近年、癌・遺伝子病だけではなく生活習慣病にも遺伝子治療薬を使うことが容認されている。しかし、やはり従来のアデノウイルス、レトロウイルスのウイルスを使った治療法には白血球病などの事故も起こっておりウイルスを使わない裸のDNAそのものを医薬品として使おうという試みが行なわれている。

その一つとしてVEGF、HGFなど血管増殖因子の遺伝子を用いて、足の動脈がつまり血液が流れなくなる閉塞性動脈硬化症、バージャー病などの末梢性疾患や狭心症、心筋梗塞といった虚血性心疾患の治療を目的としている。

日本においては代表的なバイオベンチャーであるアンジェスMGと第一製薬が日本で発見されたHGF(肝細胞増殖因子)末梢性血管疾患に対して遺伝子治療薬の開発を行なっている。末梢性血管疾患は足の動脈が詰まり、血液が十分に流れなくなる。症状が進むと足が常時痛み、

潰瘍さらには壊死が起こる。現在の所、確立した治療法が無く、最後は足の切断以外に方法が無い。このような病気に対してプラスミドDNAに組み込んだHGF DNAを足の筋肉に注射すると、組み込んだHGF遺伝子からの発現が起こりHGF蛋白質が生産されてHGFの生理作用により足の血管が再生される。血液が足の末梢に再び通い始める。現在のところ第二相(phaseIIa)が終了し副作用は観察されていない。治療を行なっている森下阪大客員教授によると足の切断を余儀なくされた患者が治療を受けることによって、ゴルフが出来るほどまで回復したという。

今後の遺伝子治療薬は、生活習慣病といわれる心臓疾患、糖尿病、脂質代謝などの治療を目的とした安全でしかも治療法が簡便な医薬品を目指しての開発が進められるであろう。

12.3 核酸医薬品

核酸医薬品は遺伝子治療薬とは違って遺伝子の発現を伴わない核酸そのものを医薬品として使うものである。このような範疇に入るものとしては、いずれも研究開発段階ではあるが、アンチセンス医薬品、デコイオリゴ医薬品、RNAi医薬品などである。

アンチセンス医薬品はDNAから作られて蛋白質を作るための橋渡しをする伝令RNA(mRNA)に結合して、病気に関係するmRNAもしくは感染症(細菌、ウイルス)mRNAの働きを阻害して蛋白質発現を抑えようとするものであり、現在に於いてはウイルス治療薬などに使おうという試みがある。(図1)

デコイオリゴ医薬品はDNAからmRNAに転写(複写)されるのを阻害するために転写因子を機能の無い転写因子配列領域を持ったDNAを与えることにより病気に関係する遺伝子の発現を抑えるという考え方である。日本では先ほど遺伝子治療で述べたアンジェスMGがサイトカインや接着因子の発現を抑えるためにNFκBと呼ばれる転写

因子に結合するデコイオリゴを医薬品として開発を試みている。対象疾患はアトピー性皮膚炎などの炎症をまず第一目標としている。弘前大学医学部で行なわれた臨床研究では特に重症のアトピー性皮膚炎患者で有効な効果を示しているとのことである(図2)。この医薬品は効果は高いが副作用の大きいステロイド薬の代わりになることが期待される。NFκBデコイオリゴはアトピー性皮膚炎の他に、大阪大学医学部では慢性関節リウマチについて臨床研究が行なわれている。冠動脈再狭窄にも有効だとされている。

RNAi医薬品の考え方は最近起こってきたものである。RNAiはやはりmRNAを特異的に切断することでその機能を無くすることを目的としている。RNAiはアンチセンス医薬品よりも効果が高く有効だとされているが、アンチセンス医薬品よりも核酸の長さが長いためにコストはかかる。(図3)

ただし、これらの医薬品の問題点は、生産コストの高さと細胞さらには核への運搬方法と安定性になる。

12.4 ペプチドワクチン

従来よりインターロイキン2(IL-2)などを用いた癌に対する免疫療法は行なわれてきた。癌は体の中では異物であるためにそれを排除しようとする免疫機構が働く。特に癌細胞特異的なキラーT免疫細胞(CTL)が誘導される。このCTLを効率的に誘導できる方法ができると癌の転移、再発を予防することが出来ると考えられる。

大阪大学医学部 杉山教授はWT-1という、白血病その他の固形癌で発現が亢進している蛋白質の一部の9残基からなるペプチドを作り、さらにその中の一部のアミノ酸を改変してそれをワクチンにしようと言う研究を行なっている。このようなペプチドは主要組織適応抗原に結合して、マクロファージ、樹状細胞といった抗原提示細胞に提示されて、WT-1に特異的なT細胞を誘導し増殖させるする。

東大医科研、久留米大学においても癌に対するワクチンの研究が行なわれている。東大医科研はオンコセラピ

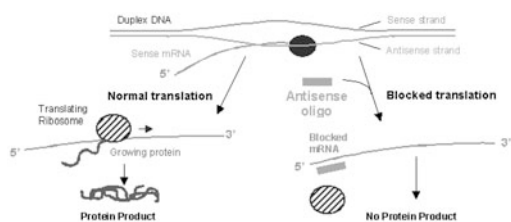


図1 アンチセンスの原理

アトピー性皮膚炎に対するNFκB decoy 軟膏臨床研究
治療開始前 治療4週後

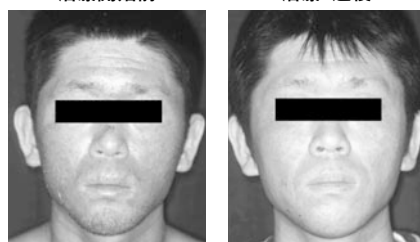


図2 弘前大学におけるNFκBデコイオリゴを医薬品はアトピー性皮膚炎軟膏による治療効果

リボザイム(多比良和誠東大教授より)

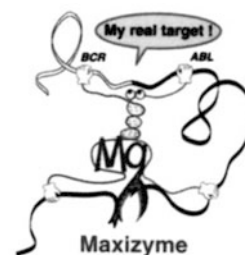


図3 RNAiの原理

ーサイエンス社というキャンパスベンチャーが存在しているので一早い産業化が期待されている。

12.5 再生医療

再生医療に対する考え方は近年とみに盛んになってきている。神戸では理化学研究所発生・再生科学総合研究センターができて竹市前京都大学教授がセンター長に、西川前京都大学教授が副センター長にという万全の体制を取っている。再生医療は機能不全に陥った臓器を再生しようというものである。

その対象としては血液細胞系がもともと歴史がある。血液細胞には全ての血球系細胞(T細胞、B細胞、マクロファージ、顆粒球、赤芽球、血小板など)に分化できる造血幹細胞があり、骨髄中、臍帯血などに豊富に存在する。例えば個人個人の臍帯血をバンクとして保存しておけば、白血病などの治療に有効であることは明らかである。

また、最近では皮膚、骨なども再生医療の対象になっており盛んに研究が行われている。皮膚はやけどの際に有効であり近年培養法の進歩がある。骨は骨折は言うに及ばず慢性関節リウマチにおける軟骨破壊、骨粗しょう症、歯科領域でも注目されている。

神経細胞にも幹細胞があるといわれ神経の再生も夢物語ではなくなりつつある。

12.6 予防医薬と機能性食品

がん、生活習慣病、痴ほう症など、まだ治療法が確立されていない多くの病気では、とりわけ広範囲の予防が重要な意味を持っている。近い将来、遺伝要因や環境要因など、個人のもつさまざまなリスク(危険要因)を科学的に評価し、必要に応じてくすりなどを使用して上手に病気をコントロールする予防法が可能となるだろう。現在、高血圧や糖尿病、高脂血症などでは、患者のリスクを遺伝要因と環境要因から評価している。遺伝要因とは、血縁者に同じ病気で亡くなった人や治療を受けた人がいるかどうかである。環境要因とは、食事の内容、飲酒や喫煙の習慣、運動不足による肥満、ストレスの有無など、主として生活習慣にかかわるものである。

近い将来、ゲノム創薬の考え方が進むと単一塩基置換(SNPs)解析により遺伝的背景による個人個人の病気

にかかり易さ、リスクということは予見されるようになるかもしれない。高齢化社会に突入するとともに生活習慣病の患者が増え予防医薬の考え方が一般的になる。人それぞれが、ある病気になる可能性をどれくらいもっているか、それが事前にわかれば予防に役立つ。

また、「予防にまさる治療はない」といわれるが、「予防にまさる経済効果はない」ともいえる。予防薬を上手に使うことは、病気になる患者さんを減らし、また病気の重症化を防ぐことにもつながる。それだけ治療や入院などにかかる個人的費用のみならず、公的保険などの負担を軽減することができるといわれている。このように予防薬のもつ医療経済面でのメリットには、将来に向けて大きな期待が寄せられている。糖尿病や心臓病、高血圧、肥満、癌、アレルギーなどの生活習慣病を予防するために機能性食品を開発しようとする動きが近年とみに盛んになっている。機能性食品には主に「腸管調整」「抗酸化」「免疫」のの三つの分野がある。「腸管調整」は腸内細菌の生育を助けるオリゴ糖などが知られている。ヨーグルトなども代表的なものである。

「抗酸化」は癌や糖尿病などの生活習慣病での効果が期待されている。体内には活性酸素が生産されこれが臓器を傷つけるとされている。また、近年話題の赤ワインやゴマに含まれるいろいろなタイプのポリフェノールは心臓血液病の予防にも良いとされている。「免疫」関係では甲殻類の甲羅に含まれるキチンが免疫増強また緑茶に含まれるカテキンは免疫抑制に有益であるといわれている。機能性食品は日本が世界をリードしているために今後のますますの発展が見込まれている。

12.7 おわりに

日本は従来より醗酵産業および生薬という歴史が有るためにこのような先進医薬品の研究には優れた土壌があるといえる。ただし、我が国においてはこれらの分子標的薬、先進医薬品を開発しようにも、生産設備およびの安全性をチェックする機関などのインフラストラクチャーの整備が遅れており、全て欧米依存であるのが現状である。また、それらの技術を担える人材にも不足している。今後、この点の整備が進まなければ日本は益々世界の潮流から取り残されることになる。行政にもこの点の改善をお願いしたい。

約3年にわたる拙文のご愛読有難うございました。ひとまず休載という事にしてまた、充電後復活する予定です。