

IV バイオバンクによる創薬研究

「ヒト組織を用いた創薬研究」

吉松 賢太郎（株式会社凜研究所）

創薬研究の非臨床段階の研究開発は一般に考えられているよりも膨大な作業であり、創薬研究を開始してから約8年、研究開発費全体の約5割が投入される。そのように多くのリソースが投入され種々検討され臨床試験に進むが、臨床開発段階の成功確率は、全ての疾患領域で9.6%であり、成功確率の高い血液疾患でも26.9%、感染症で19.1%、成功確率の低い神経疾患では8.4%、精神疾患で6.2%、がんでは5.1%と報告されている¹⁾。特に、アルツハイマー病に至っては成功確率が0.4%という報告になっている²⁾。

その開発の失敗の原因としては、歴史的には体内動態とするものが多く、分子生物学の成果が生かされはじめた創薬の時代においても、終結したプロジェクトの約40%に及んでいたが、その後の2001年の調査では約10%に減少している³⁾。これは、経口薬剤の消化管吸収や代謝に大きな影響を与える化合物の物性評価（溶解性、脂溶性）や*in vitro*での肝ミクロソーム（P450などの薬物代謝酵素を含有した動物やヒトの肝組織を破碎し顆粒成分としたもの）を用いた代謝安定性評価により薬剤に適していない化合物を除くスクリーニングシステムが確立されたことが最初に挙げられる。そして、ヒト体内動態の予測の方法の進歩と、さらにPK-PD（Pharmacokinetics-Pharmacodynamics、薬物動態と薬力学を組み合わせることで関連づけることによりヒトでの有効濃度・有効量を解析する）の重要性の理解が深まってきたことが大きい。*in vitro*での代謝（ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞の利用）、その化合物の代謝がヒトに類似した動物種を用いた*in vivo*代謝試験、ヒト細胞・組織を用いたバイオマーカー検討などにより、ヒトにおけるPK-PDの予測が向上し、臨床において体内動態が原因で開発が中止されるケースが大きく減少した。安全性においてはヒトにおける予測をより向上するために、*in vitro*の3次元培養ヒト肝細胞系（オルガノイド）やiPS細胞由来心筋細胞をスクリーニング系として組み込みリスクのある化合物を除くとともに、種差が想定される課題に対して、動物とヒト細胞の*in vitro*培養系で比較することで、動物実験で認められた毒性がヒトで起こり得る問題であるかを検討することも可能になってきている。

薬効面に関しては、疾患領域の特異性を考慮する必要があるが、がん領域においては、過去の臓器や組織型（例えば非小細胞肺癌）をもとに適応を決めていた時代から、その治療薬の効果がより期待できる限定した患者（例えば、HER-2分子のがん細胞膜上の過剰発現を有する乳がん、EGF受容体遺伝子変異を有する非小細胞肺癌、ALK融合遺伝子を有する非小細胞肺癌など）を対象とすること個別化医療が重要になってきている。このような個別化治療の創薬を行っていくためには、そのような遺伝子異常のある患者のがん組織を創薬に利用できることが必要になっている。

感染症領域は、*in vitro* で感染体自身あるいは細胞に感染した感染体の増殖を抑制する活性を指標とするため、比較的容易にヒトにおける有効濃度の推定が可能である。しかし、C型肝炎ウイルス（HCV）のように、全ゲノム配列が1989年に解明をされ、薬剤の標的候補が明らかにされたが、HCVウイルスの増殖系の確立は容易でなく抗HCV剤の創出に時間を要した。1999年にHCVレプリコンというHCVの非構造遺伝子を翻訳し、HCVゲノムを自己複製できる細胞株を、多くのヒト細胞株や初代肝細胞株をスクリーニングすることにより見出したことによって、HCVの細胞内複製機構の検討が可能となり、さらに多くの工夫の結果として、2005年には感染力の高いHCVウイルスを試験管内で増やすことに成功した。HCV遺伝子配列の情報をもとに、HCV増殖系でHCVの複製を抑制するHCVプロテアーゼ阻害剤の創出が2011年に行われ、現在においては、インターフェロンを使用しない複数の低分子抗HCV剤の併用により、ほぼ100%HCVを排除できることが示されている。このように、ヒト細胞株を用いたHCV増殖系によって抗HCV剤の創薬に結び付いたといえる。

一方で、中枢神経系疾患のアルツハイマー病（記憶障害を中心とした認知機能障害を主な症状とする認知症であり、海馬を中心とする大脳皮質の移植とアミロイド斑と神経原繊維変化を特徴とする）の創薬においては、多くの創薬の試みが行われてきているが、治療薬として承認されている薬剤としてはアセチルコリンエステラーゼの阻害により脳内のアセチルコリン量を増加させる薬剤とグルタミン酸受容体のサブタイプの受容体（NMDA受容体）と拮抗する薬剤が、1990年代後半～2000年代前半に開発されただけである。この間、アルツハイマー病患者の死後脳を用いたゲノム解析やアミロイド斑沈着を起こす遺伝子の過剰発現マウス、さらに神経原線維変化に関与するタウタンパクのC末端20アミノ酸を欠如させた過剰発現マウスなどを用いた薬剤スクリーニングも実施されてきたが、ア

アルツハイマー病の治療薬の開発に成功していない。このような状況の中、患者さんの末梢血や皮膚の細胞から疾患特異的な iPS 細胞を樹立して試験管内で患者の病態を再現できないかという試みが行われている。この研究活動の中で、京都大学の iPS 細胞研究所の井上教授らは、アミロイドタンパクが神経細胞内に蓄積する異常を持つ患者の病態を試験管内で再現することに成功し、アミロイドタンパクが神経細胞内に蓄積することによるストレスを解除することで、神経細胞死を抑制することが出来ることを示した。現在多くのアルツハイマー病患者由来の疾患特異的 iPS 細胞が理化学研究所のバイオリソース研究センターの細胞バンクから提供されており、疾患研究および創薬への活用が行われており研究の成果を期待したい。

疾患特異的 iPS 細胞研究は、国家レベルのプロジェクトとして、日本医療研究開発機構 (AMED) の「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究 (2012 年度～2016 年度)」とその後継事業「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム (2017 年度～)」において、主に希少疾患を対象に行われてきている。この成果として、進行骨化性線維異形成症、Pendred 症候群、筋委縮性側索硬化症 (ALS) という希少疾患に対して、他の疾患の既承認薬を治験薬として用いた医師主導治験が進められている。これらの疾患は、発症機構が明らかでなく、有効な治療法がないことから、国によって難病に指定をされている疾患であり、その疾患の患者から樹立された iPS 細胞を用いて、患者の病態を試験管で再現した系において有効性が示唆される化合物を見出す、というヒト組織を用いた新しい創薬の方法ということであり、今後の臨床試験の成果が期待される。

以上、創薬の成功確率とヒト組織の利用について、いくつかの具体例をあげて説明を行い、創薬におけるヒト組織の利用の重要性を示したが、ゲノム情報が解明されエピゲノム情報を含めて、生命現象を理解していく上で、また、疾患のメカニズムを解析する上で、ヒト組織を倫理的に問題のない方法で利用を推進していくことが重要である。

文献

- 1) David W. Thomas, Justin Burns, John Audette, Adam Carroll, Corey Dow-Hygelund and Michael Hay, “Clinical development success rates 2006-2015” (Biotechnology Innovation Organization, 2016)

- 2) Jeffrey L Cummings, Travis Morstorf and Kate Zhong, "Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures", *Alzheimer's Research & Therapy*, 2014 Vol 6, 37.
- 3) Ismail Kola and John Landis, "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004 Vol 3, 711.