

■ Topics | トピックス

## 「製薬協プレスツアー」を開催

革新的な医薬品創出を目指し、先端的なトランスレーショナル研究を推進する九州大学

2015年度のプレスツアーは「革新的な医薬品創出を目指し、先端的なトランスレーショナル研究を推進する九州大学」と題し、九州大学のグリーンファルマ研究所、線虫嗅覚を用いた高精度がん検出法の研究を行っている理学研究生物科学部門の広津研究室、ARO次世代医療センターを取材しました。一般紙、業界紙の記者11名、高田義博委員長をはじめとした広報委員10名の参加のもと、3月23日に実施しました。以下にその概要を報告します。

### システム創薬リサーチセンター「グリーンファルマ研究所」



グリーンファルマ研究所の銘板

### 挨拶

九州大学 理事・副学長、創薬育薬最先端研究基盤センター長

井上 和秀 氏

当研究所は、2013年に国に概算要求し、2015年2月に竣工、5月に開所式を行った新しい施設です。設立の目的は有望な医薬品の候補物質を探索し、ARO次世代医療センターなどと連携して日本発の革新的な医薬品の創出を行うことです。

われわれはエコファーマ(患者に優しい創薬の手法)とグリーンケミストリー(地球環境に優しい化学合成の手法)を合わせた「グリーンファルマ」というより大きな概念を作り、アカデミア創薬を目指そうとしています。

エコファーマ提唱のきっかけとなったのは2003年にネイチャー誌に掲載されたP2X4受容体を介した痛みの発生メカニズムからP2X4受容体への抑制作用を既存薬で検索したことに始まります。患者さんには科学の成果を早く届け、企業にとってはドラッグ・リポジショニングにもなります。このような取り組みの具体例を紹介します。



## 痛み研究とエコファーマ

### —アカデミア創薬におけるグリーンファルマ研究所の挑戦—

九州大学大学院 薬学研究院 ライフイノベーション分野 教授

津田 誠 氏

われわれが普段感じる「痛み(急性痛)」は大切な感覚で、外界からの危険を回避するために必要です。熱いものを触ったり画鋲を刺したりしたときには「痛み」として感じますが、服が皮膚に擦れるような感覚は「触」刺激として認知し、「痛み」とは感じません。しかし、がん、糖尿病、帯状疱疹などで神経が障害を受けると、「神経障害性疼痛」という慢性疼痛を発症し、服が肌に触れても痛く感じるようになります人がいます。この症状はアロディニアといい、モルヒネでも著効せず、全世界で数千万人もの人が苦しんでいます。

われわれは、この発現のメカニズムにP2X4受容体というタンパク質が関与していることを発見しました。これは細胞膜に発現しているタンパク質で細胞外のATPが作用すると、イオンチャネルが開き、細胞の中にナトリウムやカルシウムイオンが入り、細胞が興奮します。神経障害性疼痛のモデル動物の脊髄でミクログリアという細胞が活性化しており、P2X4受容体が多く発現していました。

以上をまとめると正常の場合は、触覚から痛覚に抑制をかけるように働いていて、触ると痛みが和らぐのに対し、神経が障害された場合はP2X4受容体が活性化し、ミクログリア因子が放出されることにより、「触→痛経路」の異常が起き、触ると痛みが出る状態(アロディニア)になっています。

われわれは、このような基礎研究の成果を九州大学発の創薬につなげていきたいと考えており、産学連携の新薬開発として新規P2X4受容体拮抗薬の開発を行っています。一方でこれには長い年月と莫大な費用がかかるため、「エコファーマ」という取り組みでP2X4受容体阻害作用を有する既承認医薬品を探索し、より早く安全な医薬品を患者さんに届けたいと考えています。P2X4受容体を抑える既存薬探索として2000弱の化合物を検索した結果、いくつかの抗うつ薬がP2X4受容体を抑えることを見出しました。

以上のように既存薬から新規薬効を見出し、患者さんに早く医薬品を届ける手法としてエコファーマを推進するとともに、その既存薬の化学構造をベースにグリーンケミストリーを展開して新規医薬品の創出をしていくことにより、グリーンファルマ研究を発展させていきたいと考えています。今後、この考えを心血管系や感染症の分野へも広げていきたいと思えます。



## グリーンファルマのためのグリーンケミストリー

### 人と地球に優しい医薬品の化学合成

九州大学大学院 薬学研究院 環境調和創薬化学分野 教授

大嶋 孝志 氏

ご存じのように現在、世界的な環境問題が起きています。たとえば、気候変動、公害問題、環境劣化、資源枯渇などさまざまな問題があり、これに対して国家レベル、個人レベルでいろいろな取り組みがなされています。アカデミアの領域でも環境問題を無視することはできなくなってきています。グリーンケミストリーは一言でいえば、「持続成長可能な、人と地球環境に優しい化学」ということになります。「グリーンケミストリー12箇条」というものがあり、特に核となるのは、「廃棄物は『出してから処理ではなく』、出さない」ということです。

われわれが目指すグリーンケミストリーは創薬におけるグリーンケミストリーで、創薬において化学は、多様な化合物の迅速合成と医薬品の大量合成という2つの役割を担っています。この2つをグリーンにするというのが、目指しているグリーン創薬です。



具体例として化学選択的触媒的アシル化反応を挙げます。生体内にも多く含まれる水酸基(-OH)とアミノ基(-NH<sub>2</sub>)を含む化合物の場合、一般的には反応性の高いアミノ基選択的に反応が進行しますが、ときには水酸基を反応させてエステルを合成したい場合があります。このような際、従来はアミノ基を先に反応させてマスクしてアシル化することによりエステルを合成していましたが、各工程で廃棄物が出ました。それに対して開発したのは、亜鉛(Zn)触媒を用いることにより反応性の低い水酸基選択的な触媒反応です。この反応でエステルを一挙に合成することが可能になりました。この反応の共生成物はメタノールのみでグリーンな反応です。これらは化学の常識を覆す研究成果として、種々の学会賞などをいただいています。

このような手法を活用して、ターゲットを痛みのほか、がん、循環器系に絞り、化合物ライブラリーからリード化合物を見つけ出して合成により最適化を行おうとしています。

抗うつ薬のデュロキセチンにP2X4阻害作用があることを見出したことは先の津田先生のお話しに出てきましたが、デュロキセチンのさらに高活性なものを見出し、物質特許を取るために共通中間体からさまざまなものを作っていく手法を考えました。われわれが見出した新しい触媒反応の条件では、ほかの部分壊すことなくさまざまな誘導体の合成が一挙に可能になり、廃棄物は水のみです。そのうちの1つの新規物質がデュロキセチンより、より高活性であることが見出され、特許出願しました。

最後の例として、最近、カイニン酸の全合成に成功しました。カイニン酸は、アルツハイマー病などの脳神経科学の研究に必須なものです。天然からの供給に限定されるため1g当たり100万円以上と高価な化合物です。このカイニン酸を安い原料から全6工程(現時点で世界最短)で全合成することに成功しました。現在は、グラムスケールの合成が、キログラム単位で可能になれば、世界の需要を満たせるようになります。そこで独自の液体クロマトグラフィー技術を駆使したフロー合成システムを考えて、九州大学発のグリーンプロダクト生産を目指しています。



## 挨拶

九州大学大学院 薬学研究院 研究院長

大戸 茂弘 氏

これまで説明した通り、痛み研究、グリーンファルマ研究を掲げてチャレンジしています。そのため、エコファーマ部門とグリーンケミストリー部門を融合してグリーンファルマ部門を設置しました。今後は国際的な痛み研究、グリーンファルマ研究を推進し、世界レベルにしていきたいと考えています。また、産学創薬ベンチャーの設立も目指しています。

各講演の後、5階の化学合成セクションを大嶋氏、3階の薬効薬理セクションを津田氏、1階の化合物スクリーニングセクションを同大学大学院特任助教の山下智大氏にご案内いただきました。

## 理学研究院生物科学部門

### 線虫嗅覚を用いた高精度がん検出法

九州大学大学院 理学研究院 生物科学部門 助教

広津 崇亮 氏

ご存じの通り世界で多くの方ががんで亡くなっており、今後発展途上国の生活が豊かになるとさらに増加することが予想されます。日本の場合も死因の第1位です。最近、よい抗がん剤も開発されていますが、なんといっても早期発見・早期治療が最重要であるといわれており、胃がん、大腸がんについてはステージ0、Ⅰの早期がんならば90%前後の5年生存率であり、ある意味、治る病気ということになります。





一方、日本人のがん検診受診率はどのがんも30%前後で、ほかの先進諸国の70~80%に比べて圧倒的に低いのが現状です。低い理由として、面倒、時間がかかる、費用が高い、痛みを伴う、そしてこれらの負担の割には精度がそれほどでもないことが挙げられます。

大腸がん、胃がん、肺がん、乳がん、子宮がんを5大がんといいますが、これは死亡者数の1~5位ではなく、有効な検査法があるがんということです。死亡者数上位5位には膵臓がん、肝臓がんが入りますが、これらには有効な検査法はありません。多くのがんについて手軽、低コスト、痛みのない、高精度な網羅的がんスクリーニング法が求められています。

臨床現場では、がん患者には特有のにおいがあるといわれていましたが、これまでは研究対象としては注目されてきませんでした。それががん探知犬の研究によって、がんには特有のにおいがあるらしいことは明らかになってきました。しかし、がん探知犬の能力は個体差と集中力により精度が変化し、1日5検体程度しか調べられない、若いうちは教育・訓練が必要で、老いては介護が必要になる、正解がわからないテストでは精度が低下する可能性があることが指摘されています。

線虫は線形動物門に属する動物の総称で寄生性のものが有名ですが、土壌や海洋中で自活しているものも多くいます。1億種あるとも、地球上のバイオマスの15%を占めるともいわれています。代表的なものとして回虫、ぎょう虫、アニサキス、マツノサイセンチュウなどが挙げられます。

われわれが使っている*C.elegans*という線虫は生物研究のモデル生物で、世界中で広く飼育、研究されているポピュラーな生物で世代交代は約4日、雌雄同体のためかけ合わせの必要がなく、一度に100~300個の卵を生み、安価に飼育できます。

線虫の嗅覚神経は頭部の先端にあり、構造はヒトや哺乳類に似ていますが、嗅覚細胞の数はヒトが500万個、犬が数億個に対して10個しかないので解析が容易です。嗅覚受容体は哺乳類と同じタイプ(昆虫と違う)で数はヒトの400個、犬の800個に対し、線虫は1200個あります。受容体の数が多いほどたくさんのにおいを識別することができるので、線虫は小さな生物ですが嗅覚が優れているといえます。

線虫嗅覚の解析は、におい物質をシャーレの片側に置いて、中心に線虫を置き30分程度放置します。線虫は好きなにおいの場合にはにおい物質に寄って来て、嫌いな場合は離れて行きます。それらの数で「走性インデックス」を算出します。

当初、がん細胞の分泌物について線虫の反応を観察しました。すると大腸がん、乳がん、胃がんといずれのがんについても誘引される一方、正常細胞の分泌物では誘引されませんでした。また、においを感じられない線虫の変異体(odr-3変異体)で調べると誘引されなかったことから分泌物の中のおいについて誘引されることがわかりました。

実際の検査のことを考えると、人間の分泌物や血液を採取することは難しいため、簡便で苦痛がない、家庭で採取できる尿に注目しました。しかし、尿の原液には線虫は反応しませんでした。人間の場合でもにおいの好みは濃度によって変化することが知られており、インドールが高濃度のときは大便のようなにおいを感じ、低濃度のときはジャスミンのような香りを感じます。そこで、尿を10倍に薄め、識別できるかを観察しました。すると健常者の尿(10検体)には忌避を、がん患者の尿(20検体)には誘引を示しました。この初めての実験では精度は100%でステージIのがん患者の尿にも反応し、胃、結腸・直腸、膵臓がんのすべてに反応しました。次に、線虫ががんのおいを本当に嗅覚神経で感じていることを証明するために嗅覚神経を破壊する実験を行いました。するとAWC嗅覚神経という誘引性においを受容する神経を破壊するとがん患者の尿に反応しなくなり、AWB嗅覚神経という忌避性においを受容する神経を破壊すると健常者の尿に反応しなくなりました。このことからにおいを嗅覚神経で感じていることが証明されました。

より大がかりに精度検証するために、線虫嗅覚によるがん診断テスト(n-nose)を行い、242検体(がん患者24、健常者218)について解析しました。がん患者24例のうち、ステージ0、Iの早期がんが12例と半数を占めていました。結果は健常者218例の内207例(95%)は陰性となり、がん患者24例のうち23例(95.8%)は陽性となりました。感度はほかの腫瘍マーカーと比べても圧倒的に良く、糖尿病、妊娠、食事条件などの影響も受けないことがわかりました。

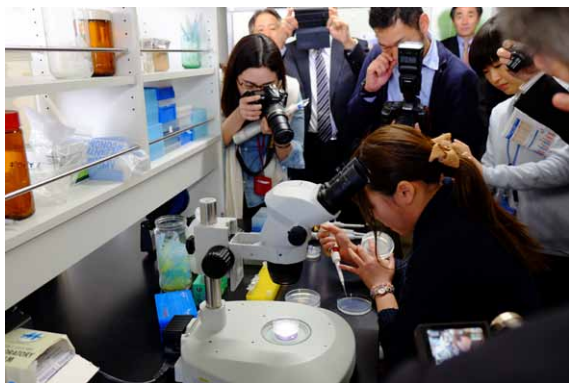
n-noseの利点として苦痛がない、簡便である、早い、安価である、対象とするがん種が広い、早期がんを検出できる、高感度であることが挙げられます。

この線虫嗅覚を用いた高精度がん検出法は「生物診断薬」という発想となり、ほかのがん診断新技術との違いは人工機器か生物かということで、嗅覚に関して人工機器をはるかに上回る生物の能力を利用するということです。この検査が日常的に実施されることになれば、定期健診時に、あるいは自宅で尿を採取して検査センターに送付するだけで検査可能になり、がん検診受診率の向上も期待できます。早期がん発見率の上昇、ひいてはがんによる死亡者数の減少、医療費の大幅な削減にもつながると考えます。

また、がん種の特定ができるかとの質問をいただくことがありますが、すでにお話したように線虫は生物研究のモデル生物として種々の実験手法が開発されていて、遺伝子操作も比較的簡単にできます。がん種によってにおいが異なるということがいわれており、われわれは、すでに特定のがん種のおいに反応しない線虫株を作製しており、これを組み合わせることではがん種を特定することも可能となると考えています。また、がん以外の種々の病気のおいについても応用が期待され、将来的にはほかの病気の早期発見に役立つ可能性もあります。

実用化としては、がんのマルチスクリーニング、がん種特定システム、がん再発モニタリングの3つがあります。まずはマルチスクリーニングとして1つの検査ですべてのがんの有無がわかるようになれば、患者の時間的・金銭的負担が少なくなります。最近、SmartCelegans(スマートエレガンス)というベンチャー企業を立ち上げ、鹿児島県の南風病院と臨床研究をスタートさせました。今後、がん検体、健常検体の試験数を増やしていき、実用化に結び付けていきたいと考えています。

講演の後、広津氏の研究室にて、シャーレ上の線虫を顕微鏡で実際に観察させていただき、におい物質を置き線虫が移動する様子もみせていただきました。



がん細胞の分泌物に反応する線虫を観察



## ARO次世代医療センター

### ARO次世代医療センターの紹介

九州大学 ARO次世代医療センター センター長、同大学大学院 医学研究院 教授

中西 洋一 氏

九州大学のARO次世代医療センターの現状、シーズを紹介させていただきます。われわれの施設は、文部科学省の革新的医療技術創出拠点プロジェクト、厚生労働省の臨床研究中核病院整備事業、文部科学省の未来医療研究人材養成拠点形成事業の主として3つのプログラムのもとに業務を展開しています。

ARO次世代医療センターの非臨床部分は九州大学総長の直轄になっています。臨床の部分については病院長のもとに臨床研究中核病院の業務を、また、医学研究院では基礎的分野の人材育成を行っています。

パイプラインとしては2015年11月現在でシーズA(基礎研究から特許出願に至ったもの)44件、シーズB(非臨床段階)13件、シーズC(臨床段階)20件、計77件あります。分野としてはがん関係と循環器系が多くなっています。

これまでの主な開発・評価の実績としては「ブリリアントブルーGによる内境界膜染色・剥離術」がすでに治験を終了しており、2017年には上市の予定です。それに次いでペプチドワクチンを胆道がん、重症肺高血圧症に対するナノ医療製剤、

虚血肢に対する遺伝子治療、癌幹細胞を標的としたサラソスルファピリジンと抗がん剤の併用療法、また、先進医療としては全身性エリテマトーデスに対するホルモン治療の予防的治療法があります。遺伝子治療・再生医療臨床研究としては、網膜変性症に対する遺伝子治療と骨軟骨組織再生があります。

全国的に見ると、シーズの数・質においては東京大学、京都大学が強いと感じています。それに対してわれわれは西日本20大学による連携を行っており(西日本アカデミアTRネットワーク、WAT-NeW)、このネットワークを基盤として、シーズ開発することを考えています。これはかなり強固な仕組みと自負しています。加えて産学官ネットワークとしてARDENT(Asia-Pacific Research and Development Network)を構築し、アカデミアのシーズと企業のニーズの間にわれわれのAROが入り、機密保持を結んだうえでマッチングを推進しています。現在、参加している機関は26大学、71企業、8組織まで増えてきており、外部機関支援の実績は年々増え、2016年度のパイプラインではシーズAが学内23に対し学外21と拮抗してきており、西日本地区のすべての大学、研究機関を支える拠点となるようにしていきたいと考えています。

最後に教育体制についてですが、13年前から「臨床研究認定制度」を実施しています。医師、薬剤師、看護師等臨床研究にかかわるすべてのメディカルスタッフを対象に実施しており、試験も実施して認定証を発行し、更新の講習会も実施しています。現在では総数4000名弱の認定者数となりました。2015年からは上級者向けとして「PI認定制度」を作り、研究責任者となる方や各科2名のトライアルマネージャーを対象にし、学外にも開放しています。こちらも総数で250名程度の認定者となり、今後もしっかりやって行きたいと考えます。また、文部科学省の支援のもと、福岡県内の4大学が連携して双方向性の次世代医療研究開発講座を開講して次世代の人材育成にも努めています。

そのほか、「九州地区大学病院臨床研究支援組織の在り方検討会」を立ち上げ、いかに低コストでしっかりしたモニタリング・監査ができるかということを協議しています。国際連携に関しては九州の地理的利点を活かして、特にアジア諸国との国際共同治験、国内シーズの海外への展開、海外シーズの国内への導入を検討しています。

講演の後、受付・管理部門を中西氏、分子細胞調整センターを同センター特任准教授の岡崎利彦氏、データセンターを同センター准教授の岸本淳司氏、先端医療イノベーションセンター臨床部門を同センター特任教授の杉山大介氏にご案内いただきました。

(広報委員会 コミュニケーション推進部会 板谷 美裕)