

真の医療立県をめざして (癌治療の研究からはじまった産学連携の潮流)

公立大学法人 福島県立医科大学 附属病院長(兼)理事(医療担当)

竹之下 誠一



福島県立医科大学も公立大学法人となって丸2年が過ぎました。全国どこの大学法人でも経済的な締め付けというこれまで想像されなかった悩みを抱えて大変厳しい状況下にあり、悪戦苦闘しております。それぞれの施設もいろいろと打開策を考えて実行しておりますが、なかなか実績が上げられないのが実情といえます。一方、わが国をあげて産学連携が奨励され、多数の連携チームが生まれましたが、実用化にまで到達したプロジェクトは極めて少ないようです。

われわれも、地元福島の産学連携の動きに参加して5年ほど過ぎました。当初はほとんど「その他の一員」という存在でありましたが、最近プロジェクトの中心的存在となってきました。キーワードは新たに立ち上げた医療立県構想です。すなわち、われわれの専門である癌治療の臨床の最前線からわき上がったニーズ(初めは単純な癌化学療法における次世代ドラッグデリバリーシステム)を実現化する経緯の中でさまざまな組織や人脈が有機的に結びつきながら成熟してきたのです。実際には、県内のシーズを探索しマッチングして共同研究をすすめる中で、偶然にも世界最高水準をもつ研究分析型企業と遭遇しました。直ちに共同で学内にベンチャー会社(新しい創薬プロセスのためのマイクロドーズ試験実施)を立ち上げましたが、この流れはさらに発展し、福島県立医科大学と産業技術総合研究所を核にし、わが国を代表する創薬メーカーや研究機関の連携による経済産業省の国家プロジェクト「新規癌診断・治療マーカー探索プロジェクト」まで発展したのです。

背景

福島県は日本でも有数の医療産業集積地であり、県の政策も医療立県をめざしております。2000年以降も国の支援も受け、本格的に医療機器に開発領域

を絞り込んで今日に至っています。実績からみても他県に比べると順調に伸びてまいりましたが、官主導による推進体制は未だ大きな成果を出すに至ってはいません。要因は、医療産業でありながら、医師、医療機関を軸とした推進体制となっていないことにあります。このことが、技術(シーズ)先行型の開発となり、医療効果の検証が遅れたり、パフォーマンスがニーズに合致しないという問題を引き起こしています。そこで、これら現在抱えている問題を解決し、真の医療立県としての成果を確実なものとするためには、地元に着目し、かつ最先端医療を提供している福島県立医科大学を軸にした組織の構築が必要となってきたのです。しかもこの組織は、医科大学の持つ、「医療教育」、「フォーカス医療」、「創薬開発」、「低侵襲・最先端医療機器開発」、「地域医療」などを包括した人と制度にやさしい医療ソリューション開発センターとすることにしました。

本稿では、紙面の都合上、この中の創薬部門に絞ってご説明します。

癌化学療法における次世代ドラッグデリバリーシステムの開発 —きっかけ—

現在行われている化学療法の多くは、抗がん剤を腫瘍に直接投与できないため、経口、注射・点滴による全身投与が行われています。直接投与に比較して、抗腫瘍効果は低下しますので、投与量を増加しなければなりません。増量すると必然的に、副作用も頻発するという悪循環がおこっています。そこでまず腫瘍内へ抗がん剤を直接投与できるマイクロカテーテルの開発を企画しました。次に癌の種類や程度に応じて複数の抗がん剤を組み合わせることで時間差を持って投与が理想的です。実際には複数の薬剤の微量注入を携帯でしかも持続性を併せ持ったポンプシステムの開発となります。現在県内の複

数の企業と共同で進行中、プロトタイプの携帯ポンプまででき上がっております。

新しい創薬プロセスの確立の必要性 — 隙間をねらう —

複数の薬剤の効果的な投与法の開発は世界中で活発に行われており、われわれの様な弱小の組織ではなく、世界中をネット化した基礎研究と臨床結果を基にした新しい分子標的薬候補が、続々と開発されております。しかし、現在の創薬プロセスの現状ではこのニーズに全く対応できません。ちなみに、1990年代以降、生物学・生化学をはじめとしてあらゆる科学の発展および技術の向上により、創薬プロセスの効率は上昇しましたが、新薬の承認数は減少しております。つまり現在の創薬プロセスは非常に効率が悪いこととなります。現行の開発成功率は約10%以下、一つのプロジェクトで期間は約10年で開発費用は少なくとも数百億円規模です。しかも、開発後期におけるドロップアウトが多いため損害が大きくなっているのです。開発後期とは、動物データからヒトでの薬効・毒性を予測する時期です。ここでは、動物データからヒトでの薬物動態を予測するのですが、ラット、イヌ、サルなどの動物種でもそれぞれ異なることは多くの報告で明らかになっております。結局、ヒトにおける実際の血中濃度 (Pharmacokinetics & Bioavailability) や代謝物はヒトに投与しなければ分からないことを意味します。つまり、動物でなくヒト試験を早期に実施することは必然であり、ヒト (日本人) にとって安全で有効な医薬品の開発を効率的に行うには、ヒトに少量の薬物を投与し、マスバランス試験や代謝試験を行うことが最も望ましいのです。ヒトの臨床研究 Phase I、II、III に入る前のヒト Phase 0 試験 (Microdosing 試験) が、日本をのぞく多くの国で国策として解禁され、激しい競争にあることも当然かもしれません。

Phase 0 試験 (Microdosing 試験) 実施のために — 県内の研究分析型企業と遭遇 —

マイクロドージング (Microdosing) 試験とは、

薬理作用を示す投与量の1/100未満かつ100 μg 以下をヒトに単回投与し、ヒトにおける薬物動態情報を獲得し、より効率的に候補化合物のスクリーニングを行う手法です。2004年6月、欧州医薬品機構 (EMA) がヒトマイクロドージング試験実施に関するガイドラインを提示後、欧米諸国ではマイクロドージング試験において開発候補化合物のスクリーニングを実施しているのに対し、日本での実施例は皆無です。この理由として、日本におけるガイドラインが制定されていないことがあげられます。しかし、2005年12月に中間法人医薬品開発支援機構が設立され、2007年2月にマイクロドーズを含むヒト試験の実施可能性が示されました。そして、2007年師走ついに、厚生労働省から探索的早期臨床試験の導入に関する指針が発表されました。日本におけるヒト早期臨床試験は、2008年内には確実に実施されるでしょう。

マイクロドーズ試験実施のベンチャー会社設立

マイクロドージング試験における少量の薬物としては、 ^{14}C 標識体が最も実用的です。候補化合物をヒトに初めて投与する試験ですので、投与量を極微量に抑える必要があり、採取された生体試料を分析するためには、超高感度分析装置が必須となります。また、 ^{14}C で標識した候補化合物を投与することにより、化合物の正確な体内動態を調べることができます。この超高感度分析装置として、加速器分析法 (AMS) を用いて試料中の炭素同位体比を測定します。生体試料を AMS 分析できるのは日本では、福島市の隣の本宮にある加速器研究所だけであり、世界でも数社しかありません。われわれはこの加速器分析研究所と提携し、新薬開発および医療の発展に貢献すべく、マイクロドージング試験を含むヒト早期臨床試験を実施することを目的として、医大初のベンチャー会社「うつくしま先端 MD 臨床センター」を学内に立ち上げました。うつくしま先端 MD 臨床センターでは、加速器分析法 (AMS) を用いて検体分析を行う体制を整えています。その希少性だけでなく、高い分析精度で、日本をはじめ世界中の製薬企業が求めるデータ提供を行います。

福島医大版 がんトランスレーショナル・リサーチ (TR) 開設 —全国規模に発展—

このような流れの中で、2007秋、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) が公募したプログラム、「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」、に本学を含む大学・研究所・民間企業からなる共同研究施設が提案したプロジェクト「遺伝子発現解析技術を活用した個別がん医療の実現と抗がん剤開発の加速」が採択されました。同プロジェクトでは本学が唯一の橋渡し臨床研究拠点として機能します。

橋渡し臨床研究拠点とは

従来は企業が行ってきた医薬品の開発、アカデミアや医師が主体となって臨床研究から治験までを行い、これを製薬企業に“橋渡し”します。このために、治療薬候補などのシーズ選定、知財管理、試験物の製造、臨床試験や治験の実施、といった従来アカデミア側が持ち得なかった基盤の強化やノウハウの蓄積が必要であり、ここに国費が注ぎ込まれています。具体的ながんを対象としたものでは、平成16年度から文部科学省がん TR 事業として、有力大学等を中心に11のプロジェクトが進行しています。一方、今回本学が参加する NEDO・がん TR プロジェクトでは、ゴールはあくまで企業主導型治験に“橋渡し”することです。さらに、橋渡しの手前に位置する施設群として、シーズを産出する研究開発 (基礎研究) 拠点と臨床拠点があり、それらの中でも基礎研究から臨床への橋渡しがされます。また、企業の研究部門と大学の基礎研究および臨床施設間での双方向の橋渡しもあります。すなわち、プロジェクトの内部に複数の橋渡しが存在し、それらが有機的ネットワークとして連携することを特徴としているのです。

成果はあるのか？

福島県立医大では、ほぼ全ての講座、診療科の協力を得て、がん手術サンプルの採取を行っています。約半年で乳がんを対象とした解析結果では実際

の臨床がん症例においても、ある抗がん剤に効く特徴、あるいは効かない特徴をもつものが、一定の割合を持って分類できることがわかってきました。この結果は、この抗がん剤が有効と思われる症例が確実に存在することを知らしめるものです。

福島医大版 TR センターの今後

大学・研究所・製薬会社・福島県立医大の連携橋渡し体制の結果は、貴重な情報として創薬開発企業に橋渡しされます。この状況の持続が本プロジェクトの目標となるのです。より広い視点から見れば、このこと自体が私たちの健康の維持向上、そして日本の製薬企業の競争力強化という究極の産官学連携の成果といえます。その一方、福島医大には何が残るのでしょうか？ 目に見える財産としては「臨床情報・遺伝子発現情報統合データベース」があります。これは本学 TR センター内に個人情報完全に秘匿した上で蓄積され、厳重に保管されます。同データベースは、がんの基礎・臨床研究材料の宝庫であり、さまざまな分野に有用な情報を提供できます。同データベースの活用法を考え、運用してゆくことが今後のわれわれの重要な任務です。「がん情報の発信地、福島」、これも将来に橋渡しできる大きな成果です。

おわりに

真の医療立県をめざして、癌治療最前線の研究からはじまった産学連携の潮流を述べました。われわれは、手術を中心とした臨床の最前線で、膨大な臨床データと手術標本を同時に扱う位置にいます。したがって、このアドヴァンテージを強く認識し、日々の診療にかまけることなく、臨床データの集積と基礎研究を積極的に行い、これらの相互解析を行うことで、新規癌診断・治療の開発にも寄与できますし、さらにこれらをフィードバックしたトランスレーショナルリサーチを行っていくということが、われわれの使命となってきたのです。