

平成 27 年 5 月 11 日

## 浜松医科大学初、静岡県初、全国の産婦人科で初めての吉報！

平成27年4月1日、政府が日本発の技術革新を目的に設立したAMEDに浜松医科大学の創薬研究が採択されました。

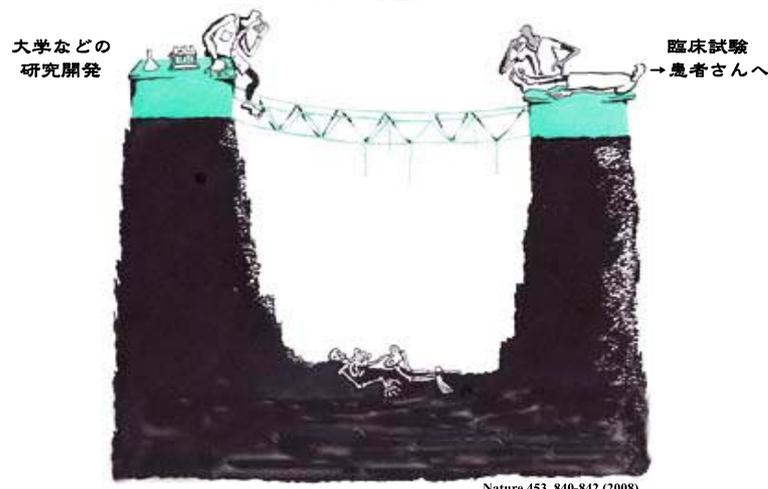
### <概要>

#### ◎日本医療研究開発機構(AMED)

平成27年4月1日、日本国政府の健康・医療戦略推進本部が作成する医療分野研究開発推進計画に基づいて、研究支援と研究環境整備を一体的に実行、具体的には、大学などアカデミアと企業の橋渡しをすることで研究開発から実用化までを切れ目なくサポートすることをミッション(使命)としてAMEDが設立されました。これまで文部科学省・厚生労働省・経済産業省に計上されてきた医療分野の研究開発に関する予算を集約し、研究者への配分が行われます。創薬の研究開発では、医薬品の基となる創薬シーズをアカデミアが研究しても、臨床現場に生かすまでには、さまざまな極めて高いハードルがあります。毒性試験・薬効試験・安定性試験などの非臨床試験をアカデミア単独で行うことは困難です。一方で、医薬品として医療現場で患者さんへ至るための試験を実施する力がある製薬会社は、人的・金銭的資金に限りがあるため、個々の企業が持つ将来の戦略と利害に偶々マッチするシーズでなければ取り組みません。アカデミアと企業のスムーズな連携は不可能な状態で、“死の谷”と呼ばれるドラッグ・ラグが存在する大きな要因であります(図1)。

日本には創薬シーズを生み出す優れた研究者は多数いますが、“育ての親”が少なく、研究は研究として終焉を迎え、その成果が事業として展開できること、実用化は希少な状況であり、“創薬立国日本”をめざす上では大きな問題です。AMED では、アカデミアと企業の橋渡しをすることで、日本発の優れた知的財産を活用することを目的としてプロジェクトの支援を行います。創薬、医療機器ともに、研究から実用化までのフェーズに応じて適切なアドバイスをするとともに、進捗を評価・検証し、最適なファンディングを実行することで、研究開発を推進し、産学官 3 者の連携により、日本発のイノベーション(世界最高水準の技術革新)をもたらすことが AMED の使命であり、創設された理由であると公表されています。

(図1) 治験・承認・販売に至る「死の谷」を超えることが極めて困難



Nature 453, 840-842 (2008)

## ◎AMED の創薬支援を受け浜松医科大学で臨床応用をめざす子宮内膜症の治療薬

子宮内膜症は、妊娠可能な生殖年齢の約 10～15% (約 230 万人) に発症する主要な産婦人科疾患です。生理の際に脱落する子宮内膜が、腹膜や卵巣表面で増殖し、激しい生理痛など月経困難症を引き起こします。子宮内膜症に伴う、下腹部の強い痛みは患者さんの QOL (quality of life) を著しく低下させます。さらに、子宮内膜症が引き起こす癒着のために卵巣と卵管の動きが低下する物理的要因と子宮内膜症の病変に起因するサイトカインなどの化学的要因によって、不妊症を引き起こします。また、妊娠はホルモン環境により子宮内膜症を軽快させるのですが、結婚年齢の上昇に伴う高齢出産の増加は子宮内膜症のさらなる増悪要因となっています。その結果、不妊症によりさらに“少子化”が進み社会に与える影響は多大です。子宮内膜症は致死性の疾患ではないのですが、子宮内膜症から卵巣癌に移行することが知られており、癌化の発生母体にもなるのです。現在のところ子宮内膜症を完全に直せる薬剤はありません。一時的に軽快させる薬剤は高額(年間売り上げ 300 億円以上)な上、長年にわたり投与を続ける必要があるため、患者さんの金銭的な負担が多大です。

多くの研究室で正常子宮内膜と子宮内膜症に発現する遺伝子を比較し、子宮内膜症に特異的で、薬剤の標的となり得る分子を検索しています。しかしながら、今までに同定した遺伝子は、子宮内膜症以外のヒトの臓器にも発現しており、子宮内膜症特異的な分子は見つかっていません。よって、有効な治療の標的となり得る分子は今日まで同定されておらず、創薬を目指した「分子標的治療」の研究開発は世界的に皆無です。浜松医科大学では、「子宮内膜表面には発現するが腹腔表面には発現しない分子は、薬剤の腹腔内投与の標的になり得る」との仮説を立てて、“Subtractive phage library screening”を行い、腹膜に生じた子宮内膜症細胞には結合するが、正常の腹膜や臓器には結合しないペプチドを同定し、z13 と名付けました。z13 はアミノ酸 9 個のペプチドで子宮内膜症細胞に特異的に結合して、腹膜発症の子宮内膜症に対する“標的試薬”として機能します。蛋白質の大規模な構造と機能の解析(プロテオミクス解析)で z13 の受容体を明らかにしました。さらに、ミトコンドリア膜を障害しアポトーシスを誘導するペプチドを z13 に結合させた子宮内膜症治療薬候補(KLAK-z13)をデザインしました。しかし、KLAK-z13 は細胞表面からエンドソームに取り込まれる(インターナライゼーション)が、細胞質の標的器官であるミトコンドリアに達しないため、エンドソームの膜を破壊する新規ペプチド(HLAH)を z13 に結合させた HLAH-z13 と KLAK-z13 との併用による子宮内膜症細胞特異的にアポトーシスを誘導する薬剤の開発を進めました。子宮内膜症に罹患したヒビに、腹腔鏡を用いて開発した薬剤を腹腔内投与したところ、アポトーシス(細胞死)を起こさないことが知られている子宮内膜症細胞に対して顕著なアポトーシスの誘導が確認できました。即ち、従来の研究開発では成し得なかった子宮内膜症病巣標的治療を可能にし、子宮内膜症の根治をめざす分子標的治療法と治療薬の実用化が望める状況です。

研究成果(創薬シーズ)は、革新的医薬品としての実用化につなげるため、昨年、内閣府が設置した創薬支援ネットワーク(仮称日本版 NIH)に採択され、平成 27 年度は引き続き発展的に創設された AMED の支援により子宮内膜症患者さんの治療に使えるよう世界最先端の薬剤開発が進んでいます。

### <本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 産婦人科学講座 准教授 杉原一廣

浜松市東区半田山 1-20-1

TEL 053-435-2309

E-mail sugihara@hama-med.ac.jp