

# 医療イノベーションと試薬

## はじめに

わが国は現在、先進国の中でも最も急速に高齢化が進行している。今後、社会のあらゆる面において変化を強いられることが明らかである。例えば労働力の減少に伴う産業体系や産業分野の変化、高齢化に伴い増加する医療費の対策としての医療技術の変化など、多くの社会システムが現行のままでは成り立たない時代が間もなく到来する。世界的な競争力を保ちながら高齢化社会を安定で満足できるレベルに維持していくことは容易なことではない。しかしながら、この現実を悲観するには当たらない。このことはわが国に限ったことではなく、先進国が遍く直面する問題であるからである。最も早くこの問題に直面するわが国は、世界に先駆けて来たるべき社会に対応するシステムを開発していくチャンスに恵まれたともいえるのである。もし、わが国において高齢化社会を支える技術や社会システムを開発できたならば、わが国は世界的な競争力を手中にできるであろう。

では、具体的にはどのような分野が解決の糸口になるのであろうか。例えば産業において減少する労働力で大きな付加価値を生み出し、しかも、高齢化問題に寄与する分野としては、医療分野が挙げられる。医療技術開発といえば、すぐに医療機器が頭に浮かぶが、実は医療技術開発における試薬の役割は非常に大きなものがある。ただし、医療分野における試薬の開発には、これまでの試薬開発とは異なる考え方が必要となる。試薬とは試験用の薬品であるが、今後の創薬から医療への流れを考えると、研究に用いられた試薬がそのまま臨床現場へとシームレスに移行することが求められるからである。また、医療技術は本来、多くの異分野要素技術の集積システムであり、試薬単独での開発はもはや成立せず、常にそれ以外の分野を融合しながらシステムとして開発を進める必要がある。

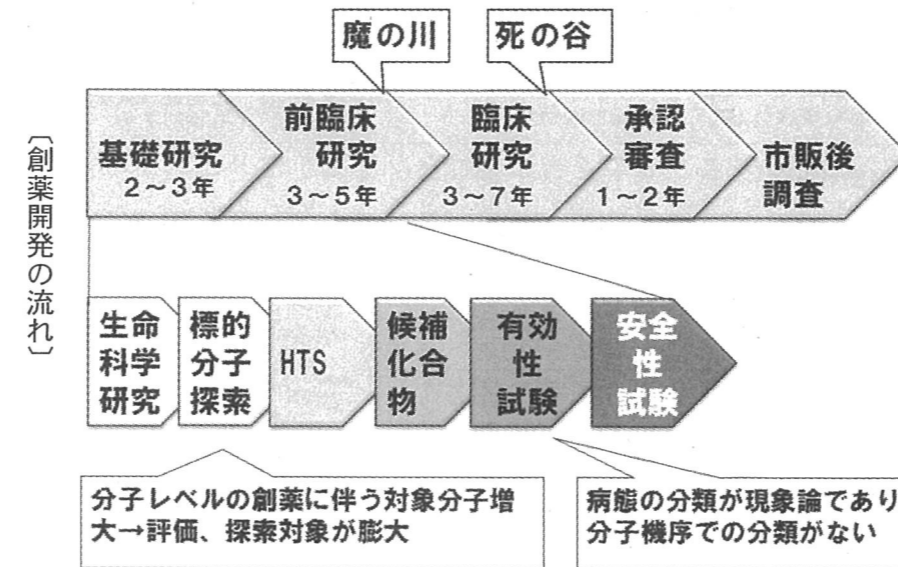
## 創薬における試薬の必要性

現在、創薬は開発期間が商品のライフタイムより長いという異常な産業になりつつあり、しかも、1品目で巨大な市場を獲得できるブロックバスターが終焉を迎え、ますます拡大する開発費に対し、一品目の市場は縮小しつつある。薬価改定やジェネリック（後発医薬）の台頭も新薬開発のリスクを助長している。このような状況において創薬の効率化を実現するには、当然のことながらある程度成

功が望める新規技術を購入するという戦略がとられるが、これはメガファーマ以外では、企業の開発能力の低下を招くリスクも内包している。

図に創薬開発の流れを示す。基礎研究でピックアップされるリード化合物が最終製品となる確率は2万分の1以下であり、この成功率の低さが開発費を膨大なものにしていく一要因である。特に前臨床試験から臨床試験への段階と、前臨床試験をパスした後、臨床第3相試験の段階での成功率が低く、それぞれ魔の川、死の谷と呼ばれている。この2つの段階の成功率をいかに上げるかが今後のポイントとなっている。

前者へのアプローチとしては、標的分子を用いた創薬における薬効評価のためのサロゲートマーカーの探索が求められている。特に分子標的薬ではそれが効果を発揮する疾患の表現型は限定されてい



るため、これをいかに識別して迅速に効果を評価できるかが重要である。後者に関しては、病態モデルの確立がポイントとなる。基礎研究では分子機序に基づくシーズ探索がなされるにもかかわらず、これを評価するための病態モデルの段階になると、旧来の現象論に戻ってしまうために実際のヒトの疾患における真に有効な表現型の選別ができず、モデルと実際の疾患の間に相関性が見られなくなってしまうことが問題である。

これらの問題には試薬は一見無関係のように思える。しかしながらこれらの問題に共通なことは、個体に現れる疾患を分子機序と連結させて評価、あるいは分類できるための方法論の創製である。すなわち、細胞レベル、個体レベルにおいて疾患の表現型と治療効果を分子レベルで評価可能な新たな指標と解析方法を確立することが正攻法であろう。これは分析化学そのものであり、それを可能にするためには試薬の存在が不可欠となる。現在、この問題のアプローチにはゲノミクス、プロテオミクスの方法論が検討されているが、従来の分析手法で多くの対象を分析することはスループットとコストの面から非現実的であり、これを迅速かつ簡便に行うためには標的分子あるいは、その機能を検出する試薬が必要である。特に細胞機能を支配する種々の分子の活性あるいは発現量をモニタリングすることは極めて重要であり、おそらくは単一の分子（あるいはその活性）を計測

## 九州大学大学院工学研究院応用化学部門

## 教授 片山 佳樹



するのみでは類似する病態の分子機序に基づく識別は不可能であろう。すなわち、今後必要とされる試薬は、細胞内情報伝達系に属する酵素やタンパクの機能変化（活性変化）をモニタリングできるものであるように思える。このような目的のための試薬では、最終的に個体レベルでの評価まで適用できなければ、魔の川と死の谷を一挙に渡ることは不可能である。さらに、このような試薬を用いた評価システムは、検討する薬物の効果が期待できる分子病態の識別にも用いることができるのであるから、研究で用いられ

において変化する多くの分子機序を明らかにしなくてはならない。しかしながら、これらは、細胞生物学そのものであり、従来の方法でアプローチすれば、時間、コストともに現実的でない。従って、今後必要とされるのは、細胞機能変化を鋭敏に反映し、しかも、詳細にその変化を分類識別可能な指標とそれを迅速かつ低コストで分析可能な方法論の構築である。細胞の置かれている状態を的確に表現できる指標さえ創製できれば、これを利用して特定の状態に置かれた細胞でのみ存在するマーカーを見いだすことが容易になる。ここに今後、最も早急に要求される試薬の開発分野が存在する。対象は、遺伝子、マイクロRNA（リボ核酸）、酵素、タンパク質、糖鎖など多様なものが考えられる。この段階では、もう一つのキーワードは、「網羅的」ということである。従って、これを可能にする試薬は、一度に多種類の標的を、同一方法論で一度に検出できる必要がある。これまでも、多色のビーズを用いる方法や、多種類の発光波長を用意可能な量子ドットを利用する方法などが開発されている。例えばわれわれは、これらのアプローチの対象として、最も細胞機能に直結している細胞内情報伝達系の酵素群の活性を検出する試薬を開発している。例えば、タンパク質リン酸化酵素であるプロテインキナーゼは、細胞機能決定の主体であるが、多種類のキナーゼの活性を同一の方法論で一度に解析可能であり、現実的な出口の一つであると考えている。検出系は、蛍光、発色、質量分析などこの段階での試薬であれば、自由に選ぶことは可能である。

このようにして、細胞機能を、ある指標で表現できれば、ある薬物で有効な病態を正確に分類、把握できるので、マーカーの探索は加速できる。いったん、マーカーが見いだされると、検出可能な感度を有し、これを捕捉可能な試薬を設計することによって診断法まで利用可能な試薬を確保することができる。細胞サンプルは、生検などで取得可能であるが、その回数は限定されるので、マーカーとしては血中に存在するものが重要である。血中の分子は限定されるように思うかもしれないが、最近、細胞が種々の内物質を脂質膜につつまで血中に放出していることがわかってきている。これはエキソソームと呼ばれるが、これまで考えられなかった分子が多く血中に存在しており、エキソソームを濃縮することで検出対象は飛躍的に増加すると期待できる。我々も、がんの悪性度に直結するプロテインキナーゼCαの活性ががん患者の血中に存在することを見いだしている。

## 個体診断試薬としての in vivo イメージング剤

イメージングは、X線やCT（コンピュータ断層撮影装置）などでよく知られた方法である。最近では、放射線を用いるSPECT（単一光子放射断層撮影装置）やPET（ポジトロン断層撮影装

置）、磁気を用いるMRI（核磁気共鳴断層撮影装置）などが医療現場では汎用されている。従って、個体を用いて薬効評価、病態解析や分類ができる試薬は、これらのモダリティを利用してできるものであることが望ましい。もちろん、近赤外色素などを用いる蛍光法、金属ナノ粒子を用いる光散乱法、超音波造影法なども可能性がある。前項で細胞に存在するマーカー分子が見いだされれば、これに結合するイメージング剤が重要な試薬となりうる。特に今後、被爆の恐れがなく汎用性が高いMRI型の造影剤などは期待の持たれるところである。

今後重要なことは、いかに疾患の病態機能を可視化するかということであり、その意味では酵素活性などを可視化する試薬は今後ますます期待されるところである。

## おわりに

試薬という研究用途に限定された薬品というイメージがあるが、今後、医療イノベーションに供せられる試薬は、必ず、医療現場で用いられる診断薬になることを前提に開発していく必要がある。また、医療技術は、試薬単独で成立するのではなく、装置、検出システム、キット化、デバイス化など多くの異分野技術の融合体である。わが国は、個々の要素技術は優れているが、システム化に難がある。国外で新技術や装置などが開発された時、その中の部品の多くは日本製であると胸を張るといった話をよく聞くが、これはわが国の抱える大きな問題である。試薬を開発するものは、その潜在ニーズを正確につかみ、最終用途を想定して、要求されるスペックを正確に把握して、しかも、それを使えるように装置やデバイス化技術も取り込んでいく気概が必要である。