

# 難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬スーパー特区

研究代表者 中尾 一和 京都大学医学研究科内科学講座内分泌代謝内科

## プロジェクトの背景・意義

本プロジェクトは、有効な治療法が確立されていない稀少難病や難治性疾患の臨床開発を目的に、基礎研究とその成果を踏まえ、独自の臨床研究かつ国際的にも高い評価を受けている研究シーズを厳選し、5年後の臨床応用を目指すプロジェクトとして発定した。

本プロジェクトでは、「内因性生理活性ペプチドプロジェクト」、「徐放化DDS医薬品プロジェクト」、「癌の分子免疫療法プロジェクト」の3つのプロジェクトからなり、臨床研究支援基盤である探索医療センターと連携し研究開発を推進した。また、本プロジェクトの関連医療機器として京都大学内分泌代謝内科とオムロンヘルスケアの共同研究により、被爆なく簡便に内臓脂肪蓄積を測定できる内臓脂肪測定装置（デュアルスキャン）が開発され、2011年2月23日に承認された。本スーパー特区の最初の成果となった。

更に2013年3月には脂肪萎縮症を標的としたレプチン補充治療が事業承認され、我が国で達成された世界最初のレプチンの臨床応用、アカデミアで実施された未承認薬の医師主導治験の成功例として、国内外で高い評価を得た。

本難病創薬スーパー特区は、治験の主要な対象が稀少疾患（Rare Disease）であるが、ヒトにおける有効性と安全性の確認後に、関連して周辺に位置するCommon Diseaseへの展開を充分に考慮したプロジェクトであり、生活習慣病、循環器疾患、癌領域で広範な実用化に発展する可能性が高く、臨床研究の戦略としての独自性も高いものである。

## プロジェクトの目標

**プロジェクト1**  
【新規の内因性生理活性ペプチドを用いた最先端治療法の開発（内因性生理活性ペプチドプロジェクト）】

4シーズにつき、研究推進と実用化を目指す。【レプチン】全身性、部分性脂肪萎縮症患者を対象にして臨床試験が実施され、高度のインスリン抵抗性糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝が劇的に改善し、また長期の有効性と安全性が証明された。医師主導臨床試験を実施し新規治療法として世界最初の実用化を目指す。【CNP】内軟骨化促進を介して強力な骨伸長作用を有する。軟骨無形成症マウスを用いたCNPの前臨床研究の成果を踏まえて、軟骨無形成症を対象にして臨床試験を実施し実用化を目指す。【グレリン】グレリンの成長ホルモン分泌作用や食欲亢進作用を介した神経性食思不振症と慢性閉塞性肺疾患の治験が進行中。慢性呼吸器疾患や糖尿病性神経障害を対象とした臨床試験を実施中で、次に高度医療を目指す。【アドレノメデュリン】臓器保護作用、抗炎症作用、血管・リンパ管新生作用などの非臨床試験成果を踏まえ、急性心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、リンパ浮腫などを対象とした実用化を目指す。

**プロジェクト2**  
【徐放化DDS医薬品を用いた最先端治療法の開発（徐放化DDS医薬品プロジェクト）】

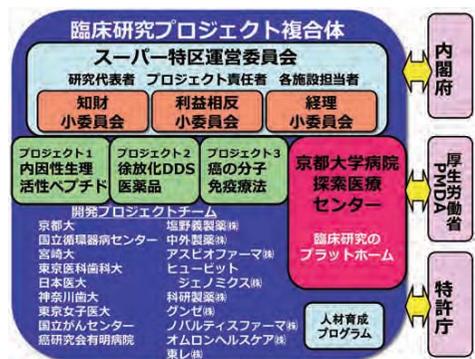
bFGFおよびIGF-1徐放化DDS医薬品の有効性と安全性を治験により確認する。この目標達成のためには、徐放化/ハイドロゲルの規格化を決め、治験薬GMPグレードを製造、実用化を達成するための治験の積極的な推進を行う。治験薬GMPグレードのハイドロゲルによるbFGF徐放化DDS医薬品を用いて閉塞性動脈硬化症、パーキンソン病を対象とした治験を実施し実用化を推進。また、皮膚潰瘍を対象としたbFGF徐放化DDS医

薬品とコラーゲン人工真皮による組み合わせの治験を実施し実用化。さらにbFGF徐放化DDS医薬品を用いた歯周病を対象に、IGF-1徐放化DDS医薬品を用いて感音性難聴を対象に、それぞれ臨床試験を実施し実用化を推進。

**プロジェクト3**  
【癌の新規分子免疫療法の実現（癌分子免疫療法プロジェクト）】  
有機合成したピロリノ酸モノエステル誘導体化合物を用いて腎癌や前立腺癌の肺転移症例や骨転移症例を対象に活性化γδ型T細胞の細胞治療の有効性と安全性を検証し、本治療法のProof of Concept (POC) を確立する。今後、高度医療を経て保険医療化を目指す。更に、ソレドロン酸投与によるγδ型T細胞の抗腫瘍効果を増強作用を利用した免疫療法の治験を実施し、有効性と安全性を検証する。また、卵巣癌における免疫抑制因子PD-L1の発現が卵巣癌の予後決定に関わることを踏まえて、卵巣癌に対するヒト型抗PD-1抗体の治験を実施して卵巣癌進行症例に対するヒト型抗PD-1抗体の有効性と安全性を検証する。

本難病創薬スーパー特区は、創薬シーズが我が国の研究成果として国際的に高い評価を受けている非臨床研究と臨床試験の成果を踏まえて、知的財産の確保されている治験を推進することを前提で構成されており、医療上、経済上、産業上の波及効果は計り知れない。

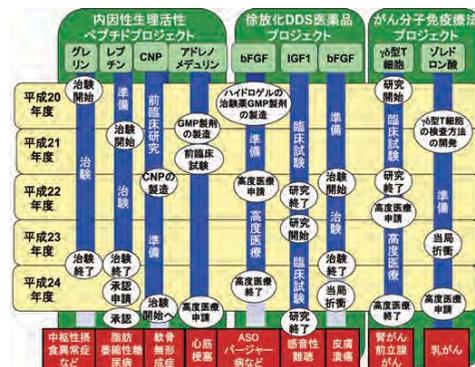
## プロジェクトの実施体制



**各機関の役割**  
**スーパー特区運営委員会**  
運営委員会は研究代表者を中心にプロジェクト複合体を統括し、小委員会の審議事項やプロジェクトの運営など本研究に関する内容を評議する最高決定機関である。運営委員会は、スーパー特区に関する諸問題への解決に向けて内閣府との交渉や折衝を行う。また運営委員会内に「知財小委員会」、「利益相反小委員会」、「経理小委員会」を設定し、各々知財、利益相反、経理に関する権利関係や利害関係などを調整し管理する。  
**開発プロジェクトチーム**  
3プロジェクトは各プロジェクト責任者を中心に、研究の促進及びプロジェクトの進捗やスケジュールなどの管理を行う。

**京都大学病院探索医療センター**  
探索医療センターは、治験や先進医療などを実施するための実務支援を行う。支援内容は以下の開発部、検証部、臨床部の3部にて分担する。開発部は、臨床研究に関する必要書類（プロトコルなど）および委員会提出書類の作成支援、文書管理などを担当する。臨床研究推進のための規制当局との薬事を中心とした交渉・折衝を行う。検証部は統計解析、データ管理・品質保証、治験監査の対応などを担当する。臨床部は診療科への支援、安全管理や補償対応などを担当する。また医療開発管理部が外部企業との窓口となり、企業への導出、共同研究・開発等をサポートする。

## 5年間の研究成果(全体図)



## 5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

**プロジェクト1**  
【レプチン】医師主導治験および高度医療評価制度に基づく臨床試験により、脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法の長期有効性と安全性を証明し、2013年3月、レプチンの薬事承認を得た。【CNP】遺伝子改変マウスやラットのCNP欠損モデルラットの作製と解析をとおして、CNPの骨伸長作用のメカニズムに関するさらなる解析を進めるとともに、マウスを用いた前臨床研究においてCNP-22あるいはCNP-53の投与法を確立した。また、臨床使用可能なCNPの大量製造を目指した合成系の構築を開始した。【グレリン】慢性閉塞性呼吸不全患者にヒトグレリンもしくは生理食塩水を経静脈的に投与し、グレリン投与群で運動耐用量、呼吸筋力、QOLの改善を認めた。糖尿病性末梢神経障害を合併した2型糖尿病患者にヒトグレリンを投与し、下肢の運動神経および感覚神経伝導速度、自覚症状の改善を認めた。【アドレノメデュリン】アドレノメデュリンを用いた末梢動脈閉塞症患者に対する臨床研究を国循、並びに宮崎大にて実施した。更に本プロジェクトの関連医療機器として京都大学内分泌代謝内科とオムロンヘルスケアの共同研究により、被爆なく簡便に内臓脂肪蓄積を測定できる内臓脂肪測定装置（デュアルスキャン）が開発され、2011年2月に承認された。

**プロジェクト2**  
4つのプロジェクトを進捗管理した。bFGF（下肢血管再生）は京大にて実施中の先進医療Bは目標症例10例を達成し、臨床的有効性も認められた。PRP（歯周病）は京大にてPRPの採取方法の標準化プロトコルの作成準備など、臨床研究の準備を進めた。bFGFコラーゲン（皮膚潰瘍）は京大にて医師主導治験を終了、企業へライセンスアウトした。IGF1（感音難聴）は急性高度難聴に対する生体吸収性ゲルを用いたリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子1内耳投与による感音難聴治療のランダム化対照試験の目標症例数120例の登録を完了。本試験は、京都大学を含む9施設の多施設共同試験として実施。

**プロジェクト3**  
11例の転移性腎がんにおける臨床試験並びに先進医療制度下でさらに5例の治験を行い、全体として1例のCR、1例のPRならびに8例のSDという有望な成績を得た。また腎がんにおける分子標的薬の導入により、免疫療法への適応対象がより進行期の患者に偏るという問題も顕在化しており今後の検討課題となっている。乳がんについては、海外での大規模試験によるソレドロン酸の有効性の確認が報告されたが、その作用機序が不明であることからFDA承認には至っていない。ソレドロン酸の抗がん効果がγδ型T細胞によることを検証すべく、高度医療制度下における新規プロトコルにより、本邦他施設臨床研究体制が整い、本年度より臨床治験が開始される。

## 成果の実用化・産業化への貢献

**レプチン補充治療と内臓脂肪蓄積測定機器デュアルスキャンの世界最初の臨床応用の達成**  
**プロジェクト1**

【レプチン】脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法の実用化を達成した。更に前臨床研究の成果を踏まえて、今後脂肪萎縮症以外の糖尿病にも適応を拡大出来る可能性の期待は大きい。【CNP】今後軟骨無形成症に対する治験の実施によりその有効性が証明され、さらにその他の骨系統疾患における骨伸長障害や低身長症に対する使用も期待される。【グレリン】従来の呼吸不全治療とは異なる機序で生命予後の改善をもたらす新たな治療薬になると考えている。また、糖尿病性末梢神経障害、慢性下気道感染症、呼吸不全への治療薬として実用化が期待される。【アドレノメデュリン】本事業により患者に対して安全かつ有効な投与法が確立し、特に潰瘍性大腸炎ではAMが非常に有望であることが明らかとなった。

**プロジェクト2**  
bFGF（下肢血管再生）は京大にて実施中の先進医療Bの臨床的有効性に基づき、ライセンスアウトに向けた企業との交渉を開始。PRP（歯周病）は先進医療への申請を目指した臨床研究の準備を開始。bFGFコラーゲン（皮膚潰瘍）は医師主導治験に基づき、企業へライセンスアウトした。IGF1（感音難聴）はランダム化対照試験の観察期間は本年7月に完了予定。

**プロジェクト3**  
ソレドロン酸の抗がん効果にかかるとともに、乳がん治験において、そのγδ型T細胞がPOM (Proof of mechanism) が確立すれば、同薬剤の乳がんに対する新規適用の道が開け、産業的にも大きな貢献をなすものと期待される。