

理念 3

健康と安全を守る

〈大目標5〉 生涯はつつ生活 「子供から高齢者まで健康な日本を実現」

(9) 国民を悩ます病の克服
(10) 誰もが元気に暮らせる
社会の実現

- (事例 26) 九州大学
『多重磁気共鳴生体レドックス画像化システム』
- (事例 27) 三重大学
『世界初の新規抗血栓薬の開発』 トロンボモデュリン遺伝子の構造解明
- (事例 28) 東京慈恵会医科大学
『ヒトがんワクチン療法の開発』
- (事例 29) 理化学研究所
『アルツハイマー病の原因物質の分子メカニズム解明』
- (事例 30) 山口大学
『肝臓再生医療』
- (事例 31) 京都薬科大学
『アルツハイマー病治療薬としてのβ-セクレターゼ阻害剤の創製』

〈大目標6〉 安全が誇りとなる国 「世界一安全な国・日本を実現」

(11) 国土と社会の安全確保
(12) 暮らしの安全確保

- (事例 32) 情報通信研究機構
『災害時に役立つヘリコプター衛星通信システム』
- (事例 33) 産業技術総合研究所
『巨大地震の研究』
- (事例 34) 防災科学技術研究所
『マルチパラメータレーダを用いた「ゲリラ豪雨」の発生予測に関する研究』
- (事例 35) 気象庁気象研究所
『緊急地震速報の実用化と進展』
- (事例 36) 近畿大学
『クロマグロ養殖産業の確立と資源保護』
- (事例 37) 秋田大学
『自殺予防研究プロジェクト』
- (事例 38) 名古屋工業大学
『指紋認証装置の認証アルゴリズム開発』
- (事例 39) 科学技術振興機構
『インフルエンザウイルス感染過程の解明とその応用』

事例 26 からだの酸化が見える

『多重磁気共鳴生体レドックス画像化システム』 九州大学



レドックス画像化システム

酸化ストレス疾患診断・治療のための 生体レドックス制御

近年、生命現象の維持に生体レドックス制御が深く関わり、この生体レドックス制御の破綻が様々な酸化ストレス疾患の発症・病態悪化をもたらすことが明らかになりつつある。従って、酸化ストレス疾患の予防・治療、医薬品開発には、このレドックス制御に関与するレドックス関連酵素、活性酸素、フリーラジカル、ならびに組織内酸素分圧、pHなどを同時に同一個体で低侵襲に画像解析することはきわめて重要である。

高分解能・高磁場 OMRI の開発に成功

生体イメージング技術として低侵襲性、空間分解能、時間分解能の観点からは磁気共鳴法 (MRI、ESRI) が高い可能性を有している。なかでも、フリーラジカルを MRI 技術で可視化するオーバーハウザー効果 MRI (OMRI) が注目されている。既に同時分離分子イメージングパルスシークエンスを開発し、生体内酸化還元反応や血液脳関門内外のレドックス動態の分離画像化は可能とした。しかし、まだ多数の情報を同一個体で可視化する多重共鳴の実用化には至っていない。

高磁場 OMRI の開発研究を行う過程で「等速移動 MRI」原理を発見したことで、空間分解能が 0.1mm 以下の高分解能・高磁場 OMRI の開発に成功し複数の核種で標識した造影剤プローブの新合成法と、活性酸素や抗酸化剤に対し特異的に反応するプローブ剤開発にも成功した。今後、2 種以上のプローブ剤 (酸素分圧、pH、レドックス変動に対する特異的プローブ剤など) を同時に可視化することで、酸化ストレス疾患でのレドックス代謝異常の分子イメージングが可能となる。

酸化ストレス疾患の機序解明への貢献が期待される

本手法の研究開発が進めば、一匹の動物で pH、酸素濃度、活性酸素、レドックス変動など異なった切り口から生体レドックス制御・破綻の同時分離画像解析でき、生体レドックスの新たな分子イメージングが可能となり、酸化ストレス疾患の発症機構解明や薬効評価の視覚化が可能となる。それと同時に、本手法は原理的にヒトなどへの応用のために大型化が可能で、新たな診断法に繋がるだけでなく、治験と動物実験の近似性を実証でき、その意義は非常に大きい。

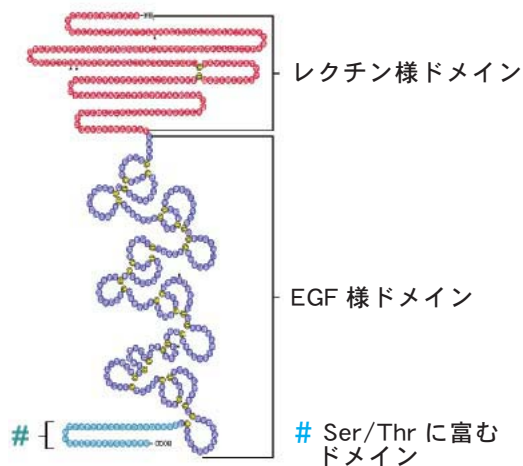
本手法を用いた装置が実用化されれば、一般の臨床・基礎医学研究者が容易に酸化ストレス病態等におけるレドックス動態を飛躍的な高解像度で画像解析することが可能になり、酸化ストレス疾患の発症・病状悪化機構の解明と新たな治療法の確立、抗酸化性医薬品の開発に繋がると期待される。また、酸化ストレスに対する防御作用を挙げている機能性食品も多いが、その有用性を実証する上でも、有用な評価手段となることが期待される。

【問い合わせ先】

九州大学大学院薬学研究院 内海研究室
九州大学レドックスナビ研究拠点支援室

事例 27 遺伝子組換えで薬を作る

『世界初の新規抗血栓薬の開発』 — トロンボモデュリン遺伝子の構造解明 —
三重大学



RsTM (リコモデュリン)の構造

従来 of DIC の治療

DIC (汎発性血管内血液凝固症)とは血液凝固反応の亢進により、全身の微小血管内に血栓が形成される症候群である。血栓による虚血で全身の臓器が障害されるとともに、血栓形成の過程で血小板や凝固因子が大量に消費され、著明な出血傾向が出現する。感染症、悪性腫瘍、産婦人科疾患などに合併しやすく、一旦発症すると非常に予後が悪いことが知られている。現在のところDICの治療では、減少した血小板や凝固因子の補充や抗凝固療法が行われる。しかし、これらの抗凝固療法では、出血傾向を増大させる危険性がある。

トロンボモデュリン遺伝子の構造解明

血管が破綻すると、トロンビンという酵素が血栓を作り、血管破綻部位からの出血を止める。しかし、トロンビンが末梢に流れてゆくとそこで血栓を作り、血流を遮断しまう。血管内でこの危険な血栓の形成を阻止しているのが、抗血栓作用を有する血管内皮細胞である。なかでもその中心的役割を果たしている分子が

トロンボモデュリン(TM)という膜蛋白質である。TMは、トロンビンと特異的に結合し、トロンビンを凝固促進酵素から凝固阻害酵素に変える性質がある。すなわち、TMはトロンビンの基質特異性を変えて、血中のプロテインCという凝固阻害プロテアーゼを活性化し、血液凝固反応を阻止する。こうしたTMの機能を明らかにし、ヒトのTM遺伝子を世界で初めて単離して構造を解明し、さらにTMをDICの治療薬として開発した一連の研究は高く評価されている。

TM 遺伝子組換え体の DIC 治療への応用

TMは本来血管内皮細胞上に存在する膜蛋白質で難溶性であり、医薬品としては可溶性であることが好ましいため、治療薬の作製には、遺伝子組換え技術を用いて、TMの活性部位を含む細胞外部分のみを可溶性型分子とした。この遺伝子組換えTMは、生理的な細胞膜TMと同じようにトロンビンと特異的に結合して、プロテインCの活性化を促進し、血液凝固反応を阻止してトロンビンの生成を抑制した。また、動物実験でもDICを強く阻止することが認められた。

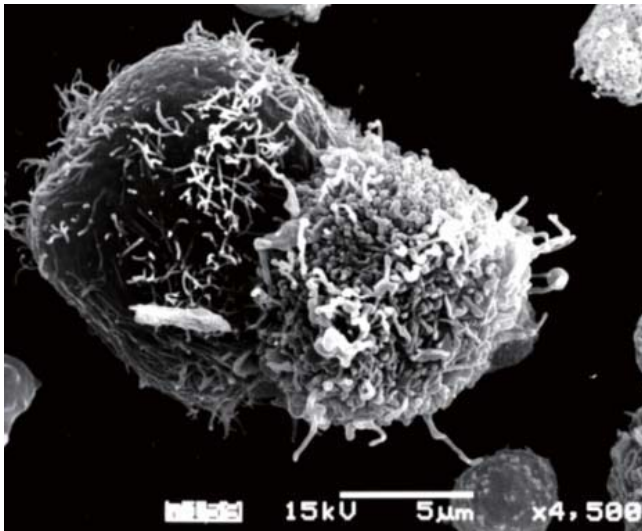
旭化成ファーマ(株)の協力のもと、2006年、DICを対象とした遺伝子組換えTM α (トロンボモデュリンアルファ)の臨床試験が実施された。その成績をもとに、トロンボモデュリンアルファの製造販売承認申請を行った結果、2008年に承認を取得した。現在、トロンボモデュリンアルファは、世界初の遺伝子組換え製剤TM(販売名リコモジュリン)として、DICの治療に使用され、多くの患者の命を救っている。遺伝子組換えTMのDIC治療への応用が実証されたことにより、今後、様々な疾患の治療に遺伝子組換え生体分子の応用が期待される。

【問い合わせ先】

三重大学 理事・副学長(研究担当)

事例 28 ワクチンでがんを治す

『ヒトがんワクチン療法の開発』 東京慈恵会医科大学



樹状細胞とがん細胞の融合

樹状細胞とがん細胞を融合させて強力なワクチンを開発

免疫メカニズムの中で、T細胞に対して抗原を提示する抗原提示細胞の一つである樹状細胞とがん細胞を融合させることに成功し、がん細胞に有効な新しいヒト抗原提示細胞を作成した。また、がん細胞を熱処理することで熱ショックタンパクや腫瘍抗原をよりたくさん発現するようになり、樹状細胞に対してはトール様受容体に刺激を与えることによって、T細胞を刺激する上で重要な共刺激分子(CD80やCD86)やIL-12がより発現されるようになった。このように、熱処理したがん細胞と成熟樹状細胞、それぞれが免疫反応をより強くするような処理を施したものを融合することで、融合細胞ワクチンの改良を行い、この改良型融合細胞がんワクチンは、がん細胞に対する免疫機能をより強力にすることができた。

WT1ペプチド免疫療法と化学療法の併用臨床試験を開始

小児腎がんであるウィルムス腫瘍の原因遺伝子として「WT1」という遺伝子が発見され、このWT1遺伝子は、正常細胞には存在しないが、ウィルムス腫瘍だ

けではなく様々な種類のがん細胞や白血病細胞に多く発現していることが確認された。このことから、WT1タンパクの一部、9アミノ残基から成るWT1ペプチドが、がん抗原としての機能を持つことが突き止められ、がんワクチンとしての効果が期待されている。

一方、膵臓がんは、近年急速に患者が増加しているがんで、現在日本でのがん死因の6.8%を占めている。また難治性のがんであり、多くの症例は進行がんの状態で見られるか、早期に見られ外科的処置にて完全に切除した場合でも、早期に再発することが多い。現在、切除が難しい膵臓がんに対する標準的かつ最良と考えられる治療法は、抗がん剤塩酸ゲムシタビンによる化学的療法である。

WT1ペプチドと塩酸ゲムシタビンを併用する進行膵臓がん療法の第Ⅰ相臨床試験を大阪大学と共同で開始し、一部の症例においては非常に良い治療成績を得ている。

樹状細胞ワクチンの創薬化へ向けて

樹状細胞とがん細胞を融合させた改良型融合細胞ワクチンが、がんに対して強力な殺傷能力のある細胞傷害性T細胞を誘導することが明らかとなったが、今後、進行膵臓がんに対する第Ⅰ相臨床試験を行い、この改良型融合細胞ワクチンの安全性と有効性の評価を行う予定である。

開発した技術を基盤として、将来的にはテラーメイド型の融合細胞ワクチンを開発し、多くのがん患者に対して免疫療法が有効ながん治療の手段となることが期待される。

【問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学

内科学講座(消化器・肝臓内科) 小井戸薫雄

総合医科学研究センター 悪性腫瘍治療研究部 本間定