

序にかえて —疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー

浦野泰照

① はじめに

冒頭からおかしな入り方になってしまうが、この手の科学総説本の「序」に、じっくりと目を通す読者の割合はかなり低いのではないだろうか？かくいう私も、まずもって序をじっくりと読んだ記憶はない。しかし本誌に限っては、ぜひとも次節の「日本の医療の現状」からじっくりと読み始めてほしい。それは疾患の克服という、人類の未来を明るくする大きな目標を達成するためには、基礎科学研究者から臨床医学者までが、共通の認識をもって、共通の言語で（もちろん日本語でという意味ではない）、密に議論をしながら協同して研究を進めることが必須であるからである。そのためには、基礎科学研究者は従来の枠を越えて未知の *in vivo* の世界に出て行く勇気が必要であり、臨床医学者は基礎科学研究者のもつ最新技術を知る必要がある。本誌を通じて、両分野の研究者の双方向の議論が可能となり、現状の医療では克服不可能な問題に対する共同研究がスタートする一助となれば幸いである。

② 日本の医療の現状

「疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー」というタイトルで、今回の実験医学増刊の企画をまとめることにしたのは、大きく分けて二つの理由がある。1つは、社会的な観点から現在の医療制度、技術を眺めた場合に見えてくる問題点を、科学者の間で共有する必要があると考えたからであり、もう1つは、科学研究者の中でも化学を主たるフィールドとする研究者は、この現状を開拓する主役となるべき存在であり、*in vitro* から *in cells*、*in vivo* へと勇気をもって研究対象を広げることをぜひ勧めたいと考えたからである。そこでまず、医薬品の観点から見た日本の医療の現状を紹介する。

われわれが暮らしている日本は、世界でも有数の医療大国であり、ご存知の通り、平均寿命が83.0歳（男性79.6歳、女性86.4歳、平成22年厚生労働省簡易生命表）の長寿世界一の国である。この衛生、健康面での安心感は、日本の大きな特質として誇るべきものであり、戦後日本の飛躍的な成長もこの特質に支えられてきたと言えよう。

もちろんこの医療面での特質は、日本がこれまでに築いてきた国民が誰でも享受できる適確な医療体制や、医療関係者の絶え間ない努力によって確立されてきた精確かつ高度な医療技術のおかげである。また最近では、海外から多くの難治疾患者さんを、高い医療技術をもつ日本の病院に誘致する医療ビジネスも活発化してきていると聞く。このように、今後も豊かな日本を維持するためには、医療面でのクオリティを保ち、さらに発展させていくことが最も重要なファクターの1つであることには、誰も異論のないところであろう。

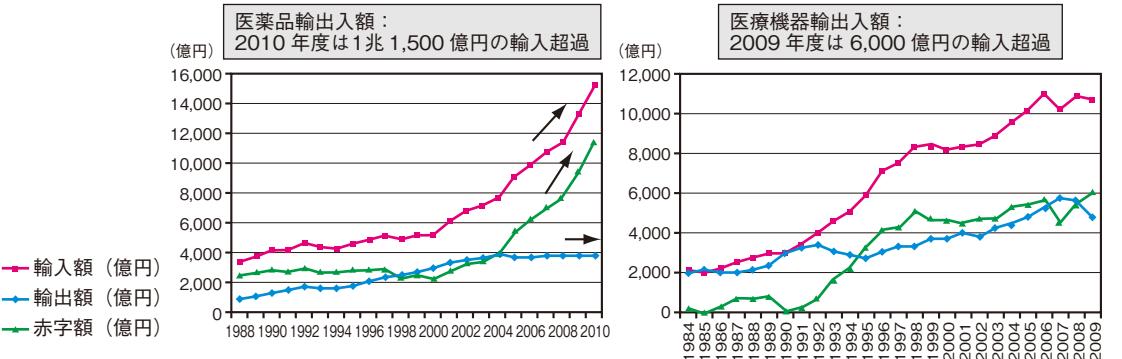


図1 日本の医薬品・医療機器輸出入額の推移

内閣府 独立行政法人改革に関する分科会 第5回議事資料「日本発の医薬品を開発するための課題」(中村祐輔 内閣官房医療イノベーション推進室長提出資料) より転載

http://www.cao.go.jp/sasshin/doku-bunka/kaigi/2011/bunka_1024/agenda.html

しかし、この現在の良好な医療状況をこのままキープし続けていくことができるかというと、すぐ目の前に暗雲が垂れ込めているのが正直なところである。図1に、内閣官房医療イノベーション推進室長（当時）である中村祐輔先生が作成された内閣府の資料を転載した。このグラフを見れば一目瞭然であるが、日本の医薬品や医療機器の輸出入の収支は一貫して赤字であり、特に医療機器については1990年以降、医薬品については2000年以降、その赤字額が急増しており、2010年には両者を合計すると2兆円に迫る額となっている。つまり、現在の日本の高い医療クオリティを保つために、毎年2兆円に近いお金を海外に払い続けているのが、日本の現状なのである。

さらに少し詳しく赤字の内訳を見ていくと、近年の医薬品輸出入赤字額の急激な増大には、高額ながん抗体の輸入の急増が大きく寄与している。これは、がん治療抗体への日本の製薬業界の取り組みの遅れが大きく効いてきてしまった結果であるが、今後この分野で日本が一気に挽回することは困難であると予想されており、ますます赤字額が増えるものと考えられている。

アンメット・メディカル・ニーズとパーソナライズド・メディスン

それでは今後現状を開拓して、日本の高い医療クオリティを保ち続けるにはどうすればよいのだろうか？筆者はそのキーワードとして、アンメット・メディカル・ニーズ、パーソナライズド・メディスンがきわめて重要と考えている。

読者の方も、アンメット・メディカル・ニーズ (unmet medical needs) という言葉を耳にする機会が、最近多くなっているのではないだろうか。これは、いまだに有効な治療法が確立されておらず、強く望まれているものの、医薬品などの開発が進んでいない治療分野における医療ニーズを指す言葉である。少し前までは、世界中に多くの患者が存在し、病態に関与する特定の酵素やタンパク質の活性を阻害することで、一律に著効を示す薬物の開発が盛んに行われてきた。これらの医薬品はブロックバスターとよば

れ、その売上高も非常に大きく、製薬業界の発展に大きく寄与してきた。しかしながら、現在残されている有効な治療法のない疾患の多くは、患者数が全世界でも数千人から数万人規模であり、その治療薬はいわゆるオーファンドラッグ (orphan drug: 臨床上の必要性は高いが、薬を必要とする患者数が少ない病気に対する医薬品) に分類されるものである。その理由は、いまだにアンメット・メディカル・ニーズが存在する疾患の多くは、一見同じような症状を示すものの、その病態因子や遺伝子レベルでの個人差が大きく、いわゆるパーソナライズド・メディスン (personalized medicine: 個別化医療) に近い概念の医薬品が必要となるためである。がん治療抗体はまさにこの典型例であり、例えば最も有名なAnti-HER2抗体であるHerceptin[®]であっても、HER2過剰発現がんでの有効率は10～30%程度と低く、個人差がきわめて大きいことが知られている。このように、一律に効く従来のブロックバスター型医薬品の開発がきわめて困難となっている現在、今後いかに新たなアンメット・メディカル・ニーズを満たしていくかが大きな課題となっている。

本誌の狙い

このような状況の中で、日本はどのような方針で海外勢力と伍しつつ、現在の高い医療クオリティを保っていくのか？また医療費を低減しつつも、医療のクオリティを下げずに、むしろ上げていくことは可能なのか？筆者は、この大きな鍵を「化学」が握っていると考え（信じ）ており、これが本誌をまとめようと考えたモチベーションである。以下、少し詳細にこの理由を解説していく。

まずアンメット・メディカル・ニーズとして、第一に治療薬を想起される方も多いかと思う。もちろん難治疾患に対する治療薬の開発は、現在においても最重要課題の1つであることに間違はないが、そのハードルが高いこともまた事実である。上述したように今後の医療技術は、パーソナライズド・メディスンへとシフトしていくことは確実であり、この意味において患者さん個人々々の疾患の特徴を知るための、非侵襲的医療観測技術の開発は非常に重要である。すなわち何らかの外部観測手段を活用して、患者さんの疾患部位の特徴を知る、あるいは患者さんから取り出した生検組織などを試料として、疾患部位が生きている状態でどのような特徴をもっているかを知ることで、個人の疾患特性に応じた適確な治療方針を立てることが初めて可能となる。特に後者に関して言えば、生検組織内のごく少量しか存在しないターゲット分子の詳細なステータスを正確に知るための分析技術を確立することで、疾患部位が生きている状態でどのような特徴をもっているかを正確に知ることが可能となり、これによって新たな疾患治療ターゲットの顕在化も十分に期待され、より効率的かつ効果的な新医療の誕生にもつながっていくはずである。これらに関する最新の成果は、本誌の第1章にまとめられている。

さらに、パーソナライズド・メディスンを達成するための1つの重要なキーは、言うまでもなく革新的なライブイメージング技術の確立であり、この目的に向けて化学はきわめて広範かつ大きな貢献をすることができる。例えば、疾患部位をさまざまな生体分

子イメージング手段により検出することで、医師は疾患部位の場所を正確に知ることができるばかりでなく、得られた疾患部位のイメージング情報をもとに、どのような治療法が効果的かを的確に判断することが可能となるが、これは化学的な発想を駆使することで初めて達成されるものである。それは、有機小分子化合物やその集合体などの物質ベースの技術は遺伝子操作を一切用いていないため、人体に対する安全性の問題が少ないとためであり、さらに化学は、さまざまな機能を実現するデバイナビリティー、フレキシビリティーをもっているからである。このように、従来は不可能であった全く新たな医療を、化学を用いて構築していくこともアンメット・メディカル・ニーズに応える有効な手法であり、プローブシグナルの精密制御を中心に、本誌の**第2章**に最新の成果を数多く執筆していただいた。

上記の目的を達するためには、挑戦的な化学研究が必須となる。従来の化学研究は、希薄溶液系での反応論や機能発現を目的とする研究がほとんどであり、このような理想的な状態で特定の物質を高感度、高選択的に検出する技術はすでに多く開発されている。しかし本誌のターゲットであるヒトや動物個体でのイメージングや機能発現を狙う場合、この希薄溶液系からの乖離は大きく、さまざまなハードルが待っている。この様子を**図2**に簡潔にまとめてみた。まず希薄溶液系で機能する化学プローブ（イメージングプローブや阻害剤など）を、生命の最小単位と言える細胞系へと適用する場合、*in vitro*で機能するプローブ分子がそのまま*in cells*で機能するとは限らない。すなわち、着目するターゲット生理活性分子が存在する場所へと化学プローブが効率よく到達、分布することが必須であり、細胞膜透過性や細胞内での局在性の制御が重要な因子となってくる。次なるステップとして摘出臓器などの*ex vivo*系への適用を考えると、複数細胞種が混在する系でのプローブの分布を制御する必要や、トランスポーターやシグナル分子の細胞膜上や細胞内での局在（細胞極性）に応じたプローブの開発、適用も重要な因子となる。さらに最終的な*in vivo*への適用を考える場合、臓器間での分布（体内動態）やプローブ分子の代謝・排泄のされやすさや血中半減期の制御も重要な因子となる。患者さんの体内で、正確なイメージングを達成するためには、これらの多くの因子を考慮を入れたプローブの設計・開発が必須であり、また逆にこれらの因子を巧みに取り入れることで、*in vitro*以上の選択性や活性を達成することも可能である。これらに関する最新の成果は、本誌の**第3章**で知ることができる。

もちろん、化学的な新奇発想を大いに取り入れていくことで、創薬という観点からのアンメット・メディカル・ニーズに対するアプローチも近年盛んである。本誌以外にも創薬の観点からの総説本は比較的多く見つけることができるので、本誌では中心的な課題としては扱ってはいないが、それでも近年目を見張る成果をあげている研究者には、最新の成果を本誌に執筆していただいている。特に、海外では新規医薬品の過半数のシーズはアカデミアから誕生しており、日本においてもアカデミア発のアイデアで、いかに創薬の効率を上げ、海外勢力と対等に渡り合える時代をつくるかは、今後の化学研究者に課せられた大きな課題である。本誌の**第4章**では、この課題の克服に貢献できる最新技術を紹介しており、これらの研究の発展により、海外に莫大なお金を払い続けることなく、より少な

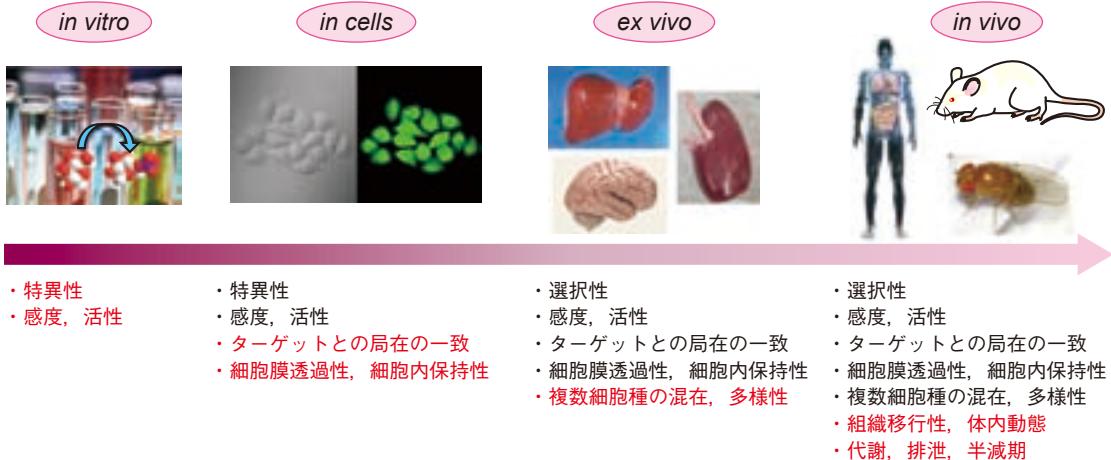


図2 *in vitro* から *in cells*, *in vivo* へ

い医療費で、現在以上の医療クオリティを実現できるものと、強く信じている。

❖ おわりに～ for 臨床医学者

臨床医は、患者さんと直接相対峙できる唯一の立場であり、その病態に触れ、特徴を知り、克服すべき医療上の問題点を系統立てて考え、その解決を図るアイデアを練る最前線の研究者であってほしいと、一国民として期待している。その際、臨床医自身が化学研究を遂行できなくとも、人体やヒトサンプルに適用できる化学技術の最前線を知っていることで、練ることのできるアイデアは飛躍的に広がり、画期的新医療の創製に向けた実現可能性の高い共同研究をスタートさせることができるはずである。臨床系研究者の方々には、本誌にちりばめられた化学技術の宝箱をじっくりと味わっていただき、ご専門領域の今後の臨床技術の発展に活用していただければ幸いである。

❖ おわりに～ for 基礎科学研究者

日本の医療の未来は基礎科学研究者、中でも特に化学者にかかっていると筆者は感じている。このためには、化学がもっているデザインナビリティー、フレキシビリティーを最大限に発揮して、アンメット・メディカル・ニーズに応える新医療技術の構築をめざすことがきわめて重要である。化学者が勇気をもって、従来の単純な希薄溶液環境で機能する分子の開発から、ドロドロとした臨床環境で機能する分子設計へと大きく踏み出し、臨床医学者と密接に協同しながら全く新たな発想に基づく医療技術を創出していく、これが筆者の考える今後の化学の出口の1つであり、国民に対する貢献の仕方である。本誌を通じて、筆者らとともに、新しい医療創製に目覚める若手研究者が一人でも増えることを、心の底から願ってやまない。