

既存医薬の新たな薬効効果の発見に関する研究

研究者： 加藤 彩香（薬学部・薬学科 5年）

指導教員：

荒井 國三（金沢大学医薬保健研究域薬学系・臨床薬物情報学 教授）

郡山 恵樹（金沢大学医薬保健研究域医学系・脳情報分子学 助教）

1. 背景

かつてコンピューター業界においてグレゴリオ暦 2000 年になるとコンピューターが誤作動を起こす可能性があると考えられた、いわゆる「2000 年問題」が大きな社会的問題となった。一方近年、製薬業界で大きな問題となっているのは「2010 年問題」である。1990 年前後に、多額の研究開発費投入と技術の革新・進歩にともない従来の治療体系を覆すような新しい薬効を持つ「大型医薬品（ブロックバスター・ドラッグ）」の開発が相次いだ。「2010 年問題とは」これらの多くのヒット新薬が次々と特許切れを迎え後発医薬品（ジェネリック医薬品）として販売されると各メーカーの収益に重大な影響をもたらすと懸念されている問題のことである。

医薬には 2 種類ある。「新薬」は新しく発売される医薬であり、およそ 20 年間は特許により開発メーカーが製造・販売する独占権利を保有する。新薬がひとつ誕生し製品化されるまでには 8-15 年という長い歳月と数百億円にのぼる開発経費が必要とされるため、国が定める医療用医薬品の公定価格（薬価）は高く設定されるのが通常である。もうひとつの医薬は「ジェネリック医薬」である。ジェネリック医薬とは新薬と用量・用法、有効成分が同一で新薬と同等の効能・効果を有する医薬をいう。ジェネリック医薬は新薬の有効性・安全性に基づいて開発・製造されるので開発費用が大幅に削減できるため薬価が低く設定することが可能である。

我が国において高齢人口の増加にともない医療費も急激な増加を見せている。さらに、少子高齢化による老年者への医療費負担は今後ますます増えることが危惧されている。そこで国民医療費を節減するために薬剤費が安価なジェネリック医薬の普及が推進されている。これは、国民 1 人当たりの医療費が大幅に軽減されて大きなメリットとなるが、一方では開発費の削減を強いられた製薬メーカーは新薬開発が困難となり、日本において対象患者数が 5 万人未満の疾患に用いる希少疾病用医薬品（オーファン・ドラッグ）の開発のみならず多くの疾患のための新薬開発力が衰え、新薬を待ち焦がれる人々の救いに対し、製薬企業が対応困難となることを意味する。

つまり、「2010 年問題」は単なる製薬会社の経営に関する問題ではなく、我々国民すべてが新薬の恩恵を受けることができず、現在から未来の健康を大きく左右しうる重大な問題だといえる。これからの新薬開発にはこれまで副作用とされていた「リスク」に工夫を加えることで全く新しい「クスリ」とするなどといった合理的でコストパフォーマンスの良い新薬開発が要求されている。

2. 研究目的

近年、抗てんかん薬ゾニサミドの新たな薬効が見つかり抗パーキンソン病薬として承認された。そのほかにも血管拡張薬が勃起不全治療薬（バイアグラ）として、抗腫瘍薬がリウマチ治療薬（メトトレキサート）として承認されたように既存医薬品から新たな効能効果が発見され、新薬として再開発されるケースは多い。この既存薬による新薬への再開発は多くの基礎データや副作用情報が参照でき、ゼロからの新薬開発に比べ早く新薬として実現化できる利点があると考えられる。

既存薬アムノレイクは強力な細胞分化誘導作用をもつため急性前骨髄球性白血病治療薬としてわが国で開発された合成レチノイドである。一方、レチノイドは神経細胞を取りまく神経膠細胞の炎症を抑えるため神経保護作用をもつと考えられている。これらの作用は中枢神経脱落疾患に対し、非常に効果的な作用を示すことが予想できる。特に、損傷後のほ乳類中枢神経系の治療は難しく、脳、脊髄などに一度損傷を受けると麻痺といった重篤な障害を引き起こす。アムノレイクは神経細胞分化誘導作用と神経細胞に対する抗炎症作用をもつため、損傷中枢神経修復薬としての新たな治療薬となる可能性を探るべく中枢神経系に分類される視神経の細胞本体であるラット網膜神経節細胞の株化細胞である RGC-5 (文献 1) を用いて実験を行った。

2. 研究方法

・実験材料

アムノレイク (図. 1) は乙卯研究所の首藤絃一博士より譲渡された。

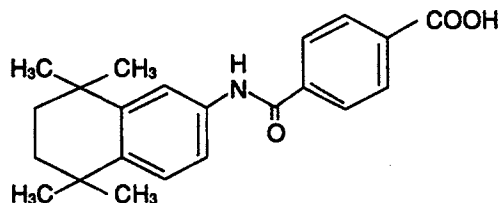


図1. アムノレイクの構造

・RGC-5 の培養

RGC-5 は 35 mm ディッシュを用いて、10% の牛胎児血清を含んだダルベッコ改変イーグル培地で 37°C インキュベーターの中で静地培養を行った。

・軸索伸長の評価

RGC-5 は様々な濃度のアムノレイクにより 12 時間処理し、グルタルアルデヒドによって細胞の固定を行った。伸長された軸索の長さを画像解析ソフトにより評価した。軸索は細胞体の 2 倍以上の長さの突起をもつ細胞の顕微鏡視野をランダムに選び撮影し、1 顕微鏡視野の細胞中で最も長い軸索の長さを測定してコンピューターによる画像解析を行った。

・ RGC-5 の生存率評価

MTT アッセイは、細胞の MTT 還元活性を細胞生存率の指標として用いられる測定法である。MTT は還元されると赤紫色の不溶性のホルマザンを生成する。その生成したホルマザンをイソプロパノールで溶解させ、550 nm における吸光度を生存率として表した。48 ウェルプレートに撒いた細胞の培地を無血清培地に交換しアムノレイクの有無で 24 時間後の生存率を測定した。

3、結果と考察

ラット RGC-5 におけるアムノレイク (0, 0.01, 1 μ M) 12 時間処理における神経軸索伸長効果を測定した (図. 2)。RGC-5 はアムノレイクの濃度依存的に軸索伸長促進効果が認められた。画像解析により軸索の伸長効果を解析した結果 1 μ M アムノレイクはコントロールに対し 1.4 倍の有意な軸索伸長効果を示した。また、アムノレイクの濃度依存的な成長円錐の発現が観察された。成長円錐は神経系の発生再生過程において、神経細胞の神経突起の先端に観察される扇状の構造であり軸索の伸長・方向性決定などに関係するといわれている。アムノレイク処理により濃度依存的な成長円錐の構造変化をともなった軸索伸長・誘導機構が観察された。

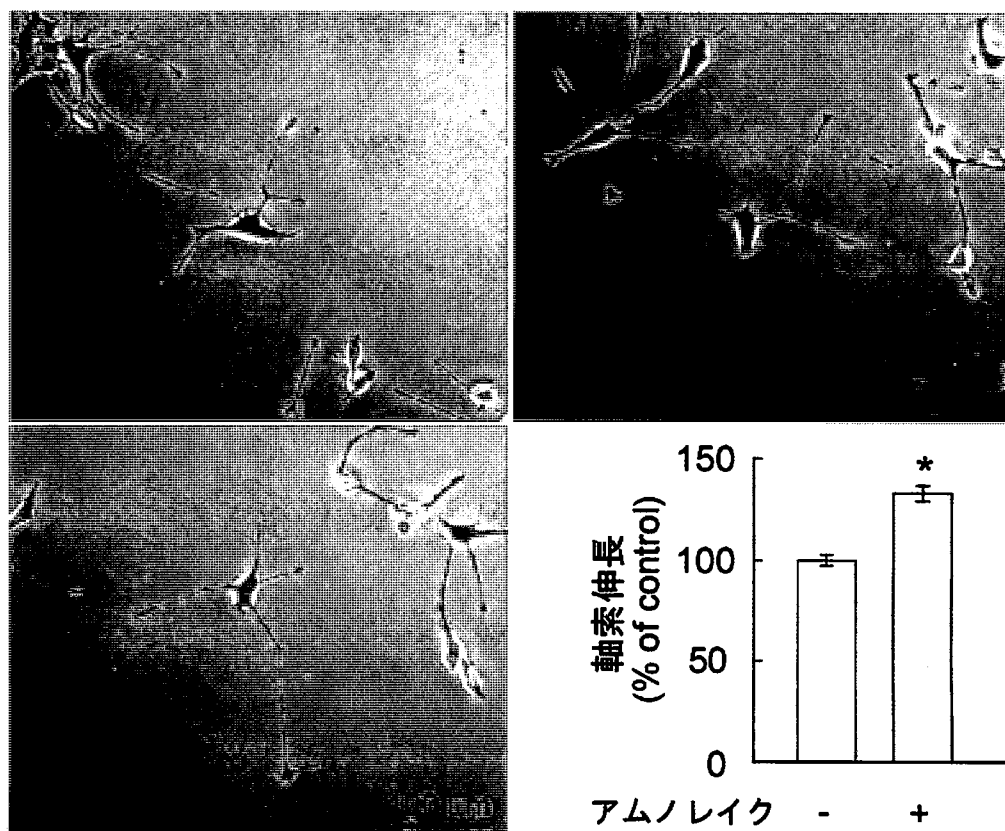


図2. アムノレイクによる RGC-5 の軸索伸長効果

また、RGC-5では無血清培養条件下によりアポトーシスが誘導されることが知られている。アムノレイク (0.001-1 μM) 単独ではコントロールに比べ細胞の生存率には影響を与えない(図. 3)。しかし、無血清による RGC-5 のアポトーシスに対し、0.1 μM および 1 μM のアムノレイクは有意に細胞死を回避させた。

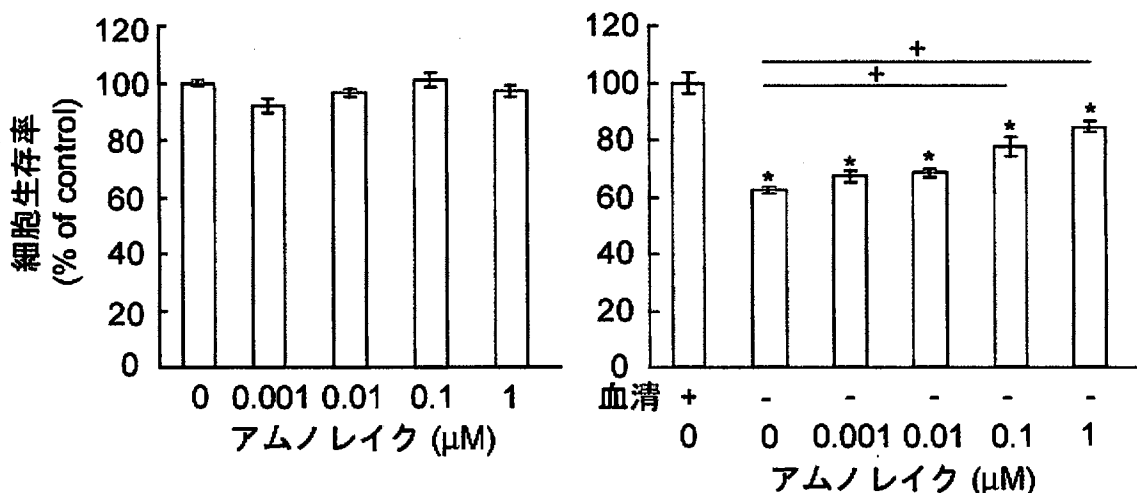


図3. 無血清培養条件下の神経細胞死に対するアムノレイクの保護作用

4、結論

これらをまとめると以下のような結果となった。

- ・アムノレイクは RGC-5 細胞において軸索伸長促進効果を持つ。
- ・アムノレイク単独では 1 μM の濃度においても RGC-5 の生存に影響を与えないが、無血清培養下におけるアポトーシスは 0.1 μM および 1 μM の濃度で保護することが分かった。

以上のような神経細胞の軸索伸長効果と生存効果の両作用をもつ分子は神経保護薬あるいは神経再生薬として臨床応用が期待できる(文献 2)。今後、アムノレイクにより発現誘導されるタンパク質の種類を特定し軸索伸長効果および神経生存効果のメカニズム解析を行いたい。

5、おわりに

近年、新たに発売される新薬の数が激減している。創薬力低下を回避するための製薬企業の工夫としては新規製造特許開発により特許期間の延長を図ることや既存医薬の複合薬開発による新規特許獲得、またコンピューターを用いた *in silico* 創薬などがあげられる。中でも世界的に最も盛んとなっているのがドラッグ・リプロファイリング(DR) 研究の概念である。既存薬から新規の薬効を見つけ出し実用化を目指す過程で、資源浪費の回避、人件費の削減、開発費・期間の省略といった創薬のためのエネルギーを節減する意味を含め「エコファーマ」と提唱されている(文献 3)。

アメリカでは既に DR 研究会が発足され盛んに研究がなされているがわが国ではそれらの概念がいまだに浸透していない(文献 4)。

既存医薬の新規薬効開発研究のメリットを以下の表にまとめた(図. 4)。これらからデメリットもいくつかあるものの、製薬企業、患者、国の医療費ともに十分なメリットが期待できる。膨大な安全性の基礎データや副作用情報を持つ承認済み医薬品をエコファーマの概念を最大限に活かし、急性前骨髄球性白血病治療薬アムノレイクの損傷中枢神経修復薬への応用を期待する。

既存医薬品の新規薬効開発のメリット			
	製薬企業	患者	国
メリット	投資の軽減 新薬となれば薬価増加 新たな特許取得	選択肢の増加 QOL の向上 早期使用が可能 保険適用により低価格化	患者の QOL 向上による 医療費軽減 開発経費削減・省資源 による医療費軽減
デメリット	本来の新薬開発力 枯渇 薬価が低いと コスト回収困難	新薬が得られない 新たな副作用の出現	薬価増加とともに 医療費増加

* QOL : Quality Of Life, 生活の質

図 4. 既存医薬の新規薬効開発のメリット

5. 参考文献

1. Koriyama Y, Tani H, Ohno M, Kimura T, Kato S., Neuroprotective effects of 5-S-GAD against oxidative stress-induced apoptosis in RGC-5 cell.. *Brain Res.*, **1296**, 187-195 (2010)
2. Homma K, Koriyama Y, Mawatari K, Higuchi Y, Kosaka J, Kato S. Early downregulation of IGF-I decides the fate of rat retinal ganglion cells after optic nerve injury. *Neurochem. Int.*, **50**, 749-756 (2007)
3. Inoue K, Relational study of pain: activated microglia and P2X4 in neuropathic pain signaling. *Pain Res.*, **22**, 163-169 (2007)
4. 水島 徹, DRUG-RE-PROFILING 研究の現状と課題. *日本薬学会第130年会要旨集*, **1**, 182 (2010)