

先端医療研究拠点

ものづくりによる医療健康技術革新研究拠点(旧称:ものづくり科学技術で興す医療・健康イノベーション拠点)

Group Theme 医療バイオイノベーション研究(創薬開発支援研究、組織モデル研究)

新薬開発に貢献する高効率・高精度な生体評価システム

新薬開発の時間と費用の削減に貢献する高効率・高精度の候補薬の評価システムの開発を目指しています。

バイオテクノロジーの著しい進展によって、特に2000年以降、医薬品開発はドラスティックな変化を遂げました。それまでの低分子化合物の化学合成による創薬に加え、抗体や細胞といった生体由来の物質をそのまま薬として利用することが可能になり、抗体医薬や細胞製剤が登場してきました。こうした新しい概念の医薬品を効果的に活用するためには、患部に直接薬剤を届けるドラッグデリバリーのシステムやデバイスが必要です。いまや最先端の医療を臨床に応用するためには、医薬工の連携が不可欠なのです。

本プロジェクトでは、MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) と呼ばれるマイクロマシンやバイオチップなどのナノデバイスの開発を手がける「ものづくり科学技術研究チーム」と一体となり、医薬品の迅速な開発に役立つ「生体評価システムデバイス」の実現を目指しています。

膨大な時間と数千億円ともいわれる費用がかげられる新薬開発において、開発期間の短縮とコスト削減は重大な課題です。創薬の初期段階では30万を超える化合物がスクリーニングにかけられますが、体内への吸収性や薬効、毒性などが評価された結果、そのほとんどが何らかの不具合によって開発中止に追い込まれます。新薬として上市されるのは、そのうちのわずかに年間50余り。確率は0.017%にすぎません。そのため、一刻も早い創薬プロセスの効率化が待たれています。

本プロジェクトは、新薬候補物質の有効性を迅速かつ高い精度で予測・評価するシステムの開発を通じて、新薬開発のスピードアップに貢献したいと考えています。臨床試験以前に創薬の障壁となる薬物動態や薬理効果、吸収性や分解速度、副作用の有無などを迅速、かつ定量的に予測することができれば、臨床試験の成功率を高めることにもつながり、開発コストを大幅に削減することが可能になります。

システムに適した細胞・組織を培養し試作品の開発が進んでいます。

まず「ものづくり科学技術研究グループ」との共同で取り組んでいるのが、ヒトの組織を模した生体評価系の開発です。1cm四方のチップ上に、細胞・組織レベルの肝臓、がん、腎臓、さらに血管内皮や消化管を配置し、人の体内を細胞・組織レベルで再現した模擬生体を作成します。これを評価系として用い、様々な化合物を投与して、薬効はもちろん、吸収性や副作用の有無、肝臓での代謝などを評価するという仕組みです。ヒトの生体反応に則して薬物動態を追うことで、従来は別々に行われる薬効や吸収性、副作用、分解などに対する評価を一度に行うことができるだけでなく、予測・評価の精度も高いものになります。

私たちは、iPS細胞を用いてこのデバイスの条件に適した細胞・組織を培養しようとしています。腸管などの消化管や、血管の細胞、肝臓や腎臓の

細胞、筋細胞などの組織分化誘導を試みています。

現在、培養した腸管細胞、血管細胞をデバイスに組み込んだ試作品の作製が進んでいます。実際に評価系として使えるかを検討しつつ、改良を加えているところです。

薬物消化管の吸収性を予測するシステムの構築にも取り組んでいます。

デバイス開発の一方で、薬効などの評価方法の開発も進めており、ヒトにおける薬物消化管吸収性を予測するシステムの構築に取り組んでいます。その一環として、消化管上皮細胞に発現するトランスポーターが薬物吸収性にどのような影響を及ぼすかを評価しています。

トランスポーターは生体膜に存在する膜タンパク質の一種で、生理活性物質を細胞内外に輸送する役割を果たしています。近年このトランスポーターが、体内に入ってきた薬剤を生理活性物質と誤認し、細胞内外へ吸収したり、排出してしまうことがわかってきました。小腸上皮細胞膜にもトランスポーターが発現し、選択的な吸収などに影響を及ぼすことがわかっています。こうしたトランスポーターが、消化管での薬剤の吸収性を低下させるなどの不具合を引き起こすことがあります。薬物動態に関連するタンパク質と薬剤の関わりを測定できれば、臨床試験段階になるまでの候補物質の選定効率を高めることが可能になります。

私たちは、こうしたトランスポーターが消化管での薬剤の吸収過程でどのように働いているかを探究するとともに、最終的に吸収への影響を予測できる評価系を樹立しようと試みています。薬物の吸収性の評価については、さまざまな方法が開発されてきましたが、どの評価方法が医薬品開発に最も有効かについては、現時点で統一見解は得られていません。私たちの研究が、その答えを提示できると考えています。

その他、低分子化合物を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーの遺伝子化学療法確立も、研究課題の一つです。筋ジストロフィーは、ジストロフィン遺伝子が変異し、本来必要な機能を持たない不完全なタンパク質がつくられることで起こる遺伝性・進行性の筋萎縮症で、現在まで回復につながる抜本的な治療法は見出されていません。現在主流なのは、遺伝子療法です。突然変異によってできた不完全なタンパク質を産生する遺伝子中途終止コドンを読み飛ばし、本来の終止コドンまで翻訳する性質を持った化合物を「リードスルー薬」といいますが、これを投与することで、完全な機能を持つタンパク質を発現させるというものです。こうしたリードスルー薬の実用化を可能にするには、当然薬物動態や吸収性の評価が必要になります。それらの評価にも、いずれ私たちの開発する生体評価モデルを活用したいと考えています。

さらには、脳などの中枢においても同様の評価系を活用することを目指しています。多様な評価に役立ち、創薬の効率とスピードの向上に貢献できるデバイスの開発に、今後さらなる力を注いでいくつもりです。



[写真 前列左]

立命館大学薬学部 教授

藤田 卓也

グループリーダー

[写真 前列右]

立命館大学薬学部5回生

西 貴弘

[写真 後列左]

立命館大学薬学部6回生

阿久津 誠

[写真 後列中央]

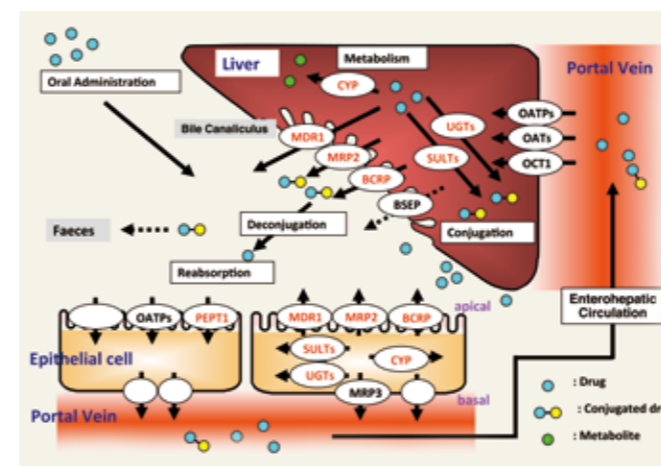
立命館大学薬学部5回生

樋口 恵

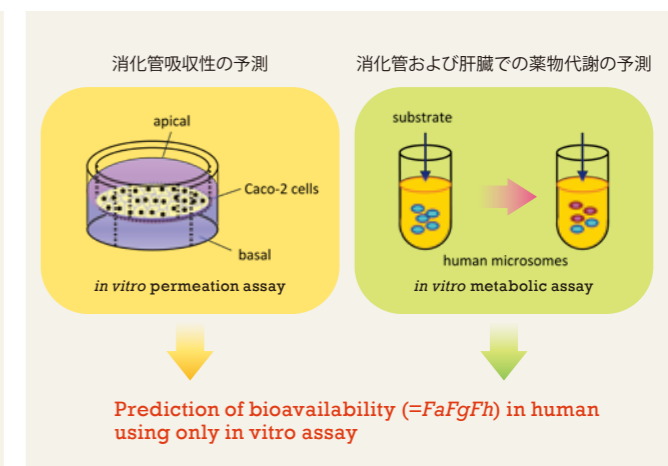
[写真 後列右]

立命館大学薬学部5回生

田澤 晃太郎



消化管・肝臓に発現するトランスポーターと代謝酵素の発現解析



In vitro での実験からヒトでの薬物吸収性を予測する

- 参考文献/1 Studies on the intestinal absorption characteristics of sulfasalazine, a breast cancer resistance protein (BCRP) substrate. Drug Metab Pharmacokinet. 28, 71-74 (2013). Epub 2012 Jul 3. 2 Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. Br. J. Pharmacol. 166, 1793-1803 (2012). 3 Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. PLoS One. 7, e30456 (2012).
- 連絡先/立命館大学びわこ・くさつキャンパス 藤田卓也研究室 電話: 077-561-5974 <http://www.ritsumei.ac.jp/pharmacy/fujita-t/home.html>