

生体機能の制御を目指した基盤技術の開発と次世代型創薬への展開

野村鉄也,^{*,a,b} 萱室裕之,^{a,b} 角田慎一^{a,b}**Development of a Technology Platform for Novel Drug Discovery Aimed at Regulating Biological Function**Tetsuya NOMURA,^{*,a,b} Hiroyuki KAYAMURO,^{a,b} and Shin-ichi TSUNODA^{a,b}^aLaboratory of Pharmaceutical Proteomics, National Institute of Biomedical Innovation, 7-6-8 Saito-Asagi, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan, and ^bGraduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

生体は核酸、タンパク質、さらには糖や脂質といった高分子物質の有する機能を巧みに利用し、その有機的連関を見事に統制することによって恒常性を維持している。しかし、これら生体高分子の質的・量的バランスが崩れると生体機能に異常をきたし、種々の疾患発症につながることになる。医薬品は、これら生体機能を人為的に制御することによって疾患状態を回復させようとするものであり、近年では、核酸やタンパク質を始めとする生体高分子の機能を医薬品として利用する試みが急速に進展しているところである。

高分子医薬品の中でも、タンパク質医薬の開発は最も進んでおり、インターフェロン等のサイトカイン、抗 HER2 抗体や抗 TNF 抗体などが臨床応用され、従来の低分子医薬品では困難であった画期的な治療効果を発揮しているのは周知の通りである。一方で昨今、これらタンパク質医薬品が抱える問題点もクローズアップされてきた。その一つに、サイトカイン等の作用スペクトルが広いタンパク質医薬の場合には、治療目的以外のほかの因子にも作用を及ぼすことで、往々にして副作用を生じることがある。治療ターゲットとなる疾患関連分子は、それ自身が疾患に係わる作用のみに働くことは少なく、生体機能の調節に多様な役割を担っているため、これらタンパク質医薬の投与により、生体に好ましくない影響をもたらすことになる。第二に、タンパク質

医薬は一般に体内安定性に乏しく、全身あるいは局所に存在するタンパク分解酵素によって分解を受けるなどして速やかに消失してしまうことが挙げられる。したがって、安全かつ効果的な次世代のタンパク質医薬を創出するためには、疾患状態に応じて異なる生体機能を十分に理解し、疾患関連分子の働きを時空間的に、巧みに制御できる技術/方法論 (drug delivery system: DDS) の確立が期待される。

タンパク質医薬等の各種医薬品が新しく開発されてきているものの、いまだ治療困難な疾患も多く、例えば、発症原因や有効な治療法が確立されていない約 130 種類の疾患が難病指定されている。これらに対して、ゲノミクスやプロテオミクスを始めとする研究により、疾患病態に係わる分子が探索され、新しい創薬ターゲットあるいは医薬品シーズタンパク質が見い出されてくるものと考えられる。恐らく今後は、細胞内に発現する分子の働きを調節するタンパク質、例えば転写因子などの遺伝子発現調節分子も、タンパク質医薬として臨床応用されることが期待される。また、ワクチン療法も、病原体等のタンパク質を抗原としていることから、広義の意味でタンパク質医薬による治療法と位置づけることができよう。今後、新しいターゲットに対する医薬品、さらに有効性と安全性を向上させた機能性タンパク質医薬品、あるいはタンパク質機能制御を可能とする新たな治療法が開発されるものと考えられる。

以上の観点から、本誌上シンポジウムでは、日本薬学会 129 年会で企画された大学院生シンポジウム GS3 「生体機能の制御を目指した基盤技術の開発と次世代型創薬への展開」でご講演頂いた先生方に、次世代医薬品開発に向けた独自のアプローチについ

^a独立行政法人医薬基盤研究所創薬プロテオミクスプロジェクト (〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8),
^b大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6)

*e-mail: t-nomura@phs.osaka-u.ac.jp

日本薬学会第 129 年会シンポジウム GS3 序文

て執筆頂いた。森崎達也氏には、標的遺伝子発現の特異性を向上させるアプローチとして、マルチ亜鉛フィンガー型転写因子の開発についてご紹介を頂き、長島弘明氏には、モノクローナル抗体のエフェクター活性増強を目的とした高機能化タンデム Fc 抗体の開発についてまとめて頂いた。また萱室裕之からは、サイトカインの体内安定性及び生物活性がともに向上した高機能化サイトカインの創出とその粘膜ワクチンへの応用に関する研究を紹介させて頂

く。そして野村鉄也からは、安全性と有効性の向上を目指して受容体選択性を付与したタンパク性アンタゴニストの開発と、自己免疫疾患治療薬への応用について、執筆させて頂いた。本誌上シンポジウムにて紹介する生体内機能制御技術の開発をきっかけとして、安全性と有効性を併せ持つ画期的治療薬の開発とその実用化が、さらに進展を遂げることを期待している。