

パネル・ディスカッション イノベーションを生む研究体制：日本の創薬の発展に向けて

【座長】	西村 暉	筑波大学先端学際領域研究センター客員教授 元萬有製薬（株）つくば研究所長
【パネリスト】	竹中登一	アステラス製薬（株）代表取締役会長
	西村 紀	大阪大学蛋白質研究所 特任教授 島津製作所ライフサイエンス研究所
	後藤勝年	筑波大学 特任教授、JST サテライト茨城 館長

<意見発表①>

プロテオミクスと創薬

このシンポジウムの趣旨は「産学がタイアップしてイノベティブな創薬をどう実現していくか」がテーマです。討論の前に企業で活躍されている方にお話をうかがい、それを基にイノベティブな創薬について話し合います。西村紀先生は武田薬品のつくば研究所でお仕事をされていました。今回はプロテオミクスが創薬において果たす重要な役割に焦点を当てた話題を提供いただきます。（西村暉）

●創薬開発に不可欠となったプロテオーム解析●

ゲノム情報の蓄積に従い、生命現象研究は個々の遺伝子からタンパク質へと展開しつつあります。ゲノムが生命の設計図であるとするなら、タンパク質は生命の実体そのものです。特に個々のタンパク質の構造と機能の解明は、生命科学、創薬研究の重要課題となっています。私は武田薬品工業の基礎研究所でゲノム創薬に長く従事し、5年前からは島津製作所でプロテオーム解析研究に従事しています。それらの経験を踏まえて創薬研究の現状と展望について私の考えをお話したいと思います。

ゲノム創薬研究の効率的な推進にはゲノム情報だけでは充分ではありません。研究の過程で、ゲノムレベルの研究だけでは越えられない壁に数多く遭遇してきました。この隘路を突破する方策は生命そのものを担うタンパク質の研究であると、私は考えています。創薬関係のターゲットになるのは大部分が受容体、酵素、抗体、ホルモン等のタンパク質です。「個々の遺伝子がどんなタンパク質をつくり、生体のどの部分でいつ、どのような機能を営むか」を知ることの重要性が高まり、タンパク質のダイナミックな変動を知らせるプロテオーム解析が不可欠な手法となっています。

タンパク質を意味する英語のプロテイン（protein）はギリシャ語のプロテ



西村 紀

大阪大学蛋白質研究所

特任教授

島津製作所

ライフサイエンス研究所

技術顧問



イオス (proteios = チャンピオン、第一のもの) が語源で、ゲノムと対比した形でのタンパク質の総体をプロテオーム (proteome)、この分野の研究をプロテオミクスと称しています。

プロテオーム解析の鍵となる質量分析装置は、メタボローム、グライコームを含むポストゲノム研究に必須の機器です。弊社の田中耕一フェローが「ソフトレーザー脱離イオン化法」の開発者の一人として2002年にノーベル化学賞を受賞したことは大変に意義深く、ポストゲノム時代における質量分析装置の重要性を象徴していると思います。しかしながら残念なことに、現在のプロテオーム解析技術は十分な実用化レベルに達しておらず、試行錯誤が続いています。今後、ハード面では質量分析装置のさらなる改良（高精度化、高感度化、超微量化）や周辺機器整備、ソフト面では使い勝手がよい技術を開発し、新しいコンセプトのプロテオーム解析システムを早急に構築しなければならないと考えています。

私は武田で前立腺がん薬「リュープリン」などペプチド系の創薬研究に10年、遺伝子組み換え系ではインターフェロン、インターロイキン-2の研究開発に携わりました。医薬品の世界売上ランキングTOP40の中に、日本の製薬会社発の製品が8つ、キリンビール開発のエポジェンを加えると9つあります。日本の製薬企業の開発力はそう捨てたものではないと思います。リュープリンも37番目に入っています。

ゲノム創薬は第1世代（インターフェロン等）、第2世代（抗エイズ薬等）、第3世代（オーファン受容体・リカンドからの創薬）、第4世代（疾患特異的変動遺伝子をベースにした創薬）と発展を遂げてきました。第4世代の遺伝子ベースのトランスクリプトーム解析などを見るうちに、「遺伝子だけでは限界がある。タンパク質の動きをもっときちんと見る必要があるのではないか」という思いを強くしていました。

そんなときに島津製作所からプロテオーム解析のお誘いを受けました。外国製の質量分析装置を使う限り、出てくるデータが二番煎じになる可能性は免れません。その点島津製作所は自前の質量分析装置を持っていましたし、そのプロトタイプ（試作機）を使えることは世界初のデータが取れるということでもあり大変魅力的でした。それで島津製作所にうつることにしたのです。

田中フェローがノーベル賞を受賞したのは島津に移って1年目です。彼が開発した質量分析装置は、ポストゲノムのライフサイエンスの新しい世界を拓きました。タンパク質はレーザーを当てると分解してしましますが、タンパク質にグリセリン、UFMP（コバルトのナノサイズ粒子）を混ぜてレーザーを当て、タンパク質をイオン化させる手法で、分子量の大きなタンパク質のピークを見ることが可能になったのです。その後、さらなる改良を加えて機能を向上させた質量分析装置をいくつか開発しています。

●遺伝子を含まない血液など解析に威力●

日本の機器メーカーには優秀な人材が集まっていますが、ユーザーの使い勝手をあまり考慮せずに機器開発をする傾向があると感じていました。

にしむら・おさむ

1967年京都大学薬学部修士課程修了後、武田薬品工業入社。1975年京都大学で薬学博士号を取得。1980年米国NIH (FDA) 留学。1997年武田薬品工業バイオ技術研究所所長、1998年大阪大学理学部連携大学院教授を兼務。1999年武田薬品工業医薬開拓研究本部本部長。2001年島津製作所入社。2002年ライフサイエンス研究所長／プロテオーム解析センター長。2003年大阪大学・蛋白質研究所客員教授を兼務、島津製作所分析計測事業部副事業部長を務める。2006年より大阪大学・蛋白質研究所「疾患プロテオミクス (Shimadzu)」寄附研究部門特任教授を兼務。

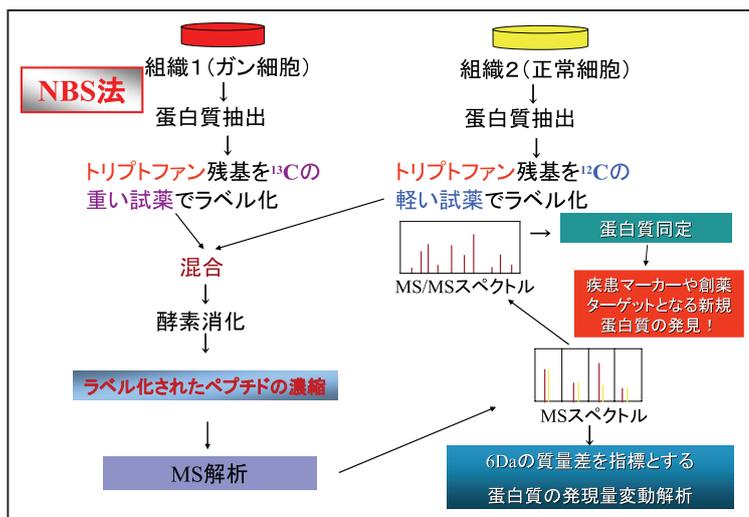
そこで私は島津では開発の初期段階からユーザー側の意見をきっちり取り入れ、優秀な技術陣の総力を駆使して新製品を開発するように心がけています。欧米のメーカーは開発の初期段階からノーベル賞級の学者が加わり、先生方ユーザーの使い勝手にも充分に配慮しています。特に基礎研究の先生方に私たちの質量分析装置を使っていただき、ノーベル賞級の新しい発見につなげていただきたいと思います。その研究過程で新しい機器開発の芽が必ず出てきますから、企業やエンジニアの側へのフィードバックもぜひお願いしたいと思います。また、官の方々にはこのサイクルがうまく回るような政策的な配慮をお願いしたいと思います。

装置だけではなく、試薬、解析手法、周辺機器も重要で、細かい技術開発や改良も常に行っています。たとえば、NBS法（安定同位体を用いる定量的プロテオーム解析）により、がん細胞と正常細胞のタンパクの動きを見ることができるようになりました。トリプトファンはタンパク質を構成するアミノ酸で、数は少ないのですが、分布は広いのが特徴です。側鎖のインドール環は化学的に活性で、試薬を酸性で反応させると定量的に入ります。そのときに¹³C（炭素13）の安定同位体を入れたものを別につくっておきます（質量は6つ重くなります）。がん細胞と正常な細胞のそれぞれから抽出したタンパク質のトリプトファン残基に重い試薬、軽い試薬をそれぞれ反応させ、混合→酵素消化→濃縮を行って質量分析をします。有意なピークを拾い上げ、MS/MS解析を行うと、タンパク質の一次構造が同定されるので、疾患マーカーや創薬のターゲットになる新しいタンパクの発見につながるものと期待しています。

ほかにも3H4BA法（新規マトリックス）、各種の前処理装置、解析ソフト、無細胞タンパク合成試薬などが開発済みで、ある程度のシステムはできあがってきました。NBS法を組み込んだ新規プロテオーム解析システムのほとんどのプロセスは我々が独自に開発した方法で、血液、臓器抽出物、細胞抽出物、脳脊髄液、尿などの解析を進めているところです。

共同研究は「臨床バイオインフォマティクス」（筑波大・産総研・三井情報）、「糖鎖解析」（産総研）、「SNPs解析」（理研・凸版印刷）を行っています。また「大腸がん、肝臓がんのマーカー探索」（大阪大学蛋白質研究所）、「腎がんのバイオマーカー探索」（神戸大医学部）では、がん細胞にだけ見られるタンパク質の機能解析を進めています。

我々はまたPETも持っているので、将来的には分子プローブによる分子イメージングの研究も進めたいと思っています。よりよい分子プローブが見出されれば、より繊細な診断が可能になり、またがん細胞の表面に特異的な受容体様のものがあれば、創薬への展開も可能になるでしょう。今後、プロテオーム解析をさらに発展させ、新薬開発への貢献、バイオインフォ





マテックス統合データベースの構築などを通し、国民の皆さんの健康と健全な暮らしのお役に立てればと思っております。

●質疑応答

西村（暹） 大学とのコラボレーションが非常にうまくいっているようですが、やはり島津には「いい機器がある」というのがキーファクターですか？

西村（紀） 私たちは機器メーカーですから、ウェットな部分はあまり強くありません。社内だけでは力不足ですから、外部の皆さんといっしょに、というのが基本的なスタンスです。

<意見発表②>

アンメット メディカルニーズと 創薬イノベーション

つくばと関係が深く、山之内製薬のつくばの研究所に関わっていらっしゃった竹中先生。「イノベティブなドラッグは何か」というテーマでお話いただきます。また企業戦略で健康には何の役にも立たないことに膨大な資金をつぎ込むということについても企業の立場からご提言をいただきます。

（西村暹）

● 20世紀型の「経験・勘・運」からゲノム創薬へ●

1960～80年を私は創薬の黄金時代と呼んでいます。この時期に受容体、イオンチャネル、酵素の機能が明らかになり、 β 遮断薬（ブロッカー）はじめ非常に多くのブロックバスター（年間売上1000億円以上の大型医薬）が誕生しました。その後、バイオテクノロジーの技術でヒト型インシュリンなどが開発され、90年代にはゲノム創薬が出てきました。私は70年代に前立腺肥大の治療薬「ハルナール」を手がけましたが、これも年間売上が約1300億円のブロックバスターです。

55歳以上の男性の5人に1人が前立腺肥大症です。男性ホルモンによって前立腺が肥大し、排尿困難、夜間頻尿、尿失禁、尿閉などを伴います。私が研究を始めたときは前立腺を縮小させる治療（手術による除去、抗男性ホルモン服用）が行われていましたが、これでは一番厄介な排尿困難な



竹中 登一

アステラス製薬（株）
代表取締役会長



どの症状は改善しません。私は泌尿器科医の友人から、肥大を治すより、排尿困難を治す薬がほしいという声を聞き、いろいろ考えてみました。

前立腺が肥大すると、物理的に尿道を圧迫して排尿困難を起こします。私たちは興奮すると、交感神経が活性化してノルアドレナリンが放出され、排尿できなくなることがありますが、おそらく前立腺や尿道にも交感神経の働きが関係しているだろうと仮説を立てました。別の高血圧の研究プロジェクトをのぞいてみると、降圧剤の α 遮断薬を大量に飲ませた高血圧のネズミが尿失禁を起こしていました。 α 遮断薬で前立腺肥大症患者の排尿困難が改善したという海外の臨床報告も見つけ、血圧には作用せず、前立腺に作用する α 遮断薬の開発プロジェクトを立ち上げました。 α 受容体は私自身が学生時代に実験していたという幸運も重なりました。

1970年前後に β 遮断薬の研究が進んで、インプロテルノールという β 受容体のアゴニスト（作動剤）の構造を少し変えると、拮抗薬に変化することがわかり、狭心症や高血圧の薬に使われていました。当時、 α 遮断薬は強い副作用を持つベンゾジオキサンのような化合物が多かったので、我々は α アゴニストのフェニレフリンの構造を変換してみました。300ほど合成した中から、インビトロ（ガラス容器内実験）や動物実験で尿道内圧を調べる純薬理的方法でスクリーニングし、 10^{-9} molで効き、血圧にもほとんど作用しないタムスロシンという化合物にたどり着きました。

臨床試験を経て、次に治療上も非常に重要となる分子メカニズムを調べてみました。 α 受容体サブタイプのクローニングサンプルを入手して調べると、タムスロシンは前立腺に多い α_{1A} 受容体に親和性が高く、血管の α_{1B} 受容体にはほとんど親和性を示しません。こうして α_{1A} 受容体、即ち、前立腺にセレクトィブで、副作用がない「ハルナール」が誕生したのです。

ハルナールの開発手法は、薬理学からアプローチする古典的手法です。尿道や前立腺の機能を薬理的に見て、効果のある化合物を見つけてから、そのメカニズムを知るために遺伝子クローニングを行使しました。仮に当時、私にクローニング技術があれば、前立腺や尿道の α 受容体の正体をクローニングし、インビトロで大量の化合物をスクリーニングして、もっと適した化合物を発見したかもしれません。薬理学的手法とは逆のこの手法はリバース・ファーマコロジーと呼ばれましたが、今はゲノム創薬と呼ばれています。私が経験してきた「経験、勘、運（セレンディピティ）」の20世紀型創薬はその後、システム化が進み、創薬の標的分子の同定→リード化合物の発見→化合物の最適化（または前臨床試験による特定）→臨床試験→製造という流れになっています。臨床試験開発費の高騰、成功確率の極端な低さなどの問題も、徐々に改善されていくのではないかと思います。

●産官学連携の成功の鍵は“若手”にあり●

1990年代の医薬品業界は「激変」でした。今後の10年は「混沌」がキーワードになると思います。米国の製薬業界はM&Aの結果、研究開発型グローバル・ファーマシューティカル（pharmaceutical）が5、6社に集約され、欧州も各国に1、2社しかありません。

たけなか・とういち

1941年愛知県生まれ。1964年岐阜大学農学部獣医学科卒業、同年4月山之内製薬株式会社 中央研究所に入社。1993年取締役 創薬研究本部長、1997年常務取締役 創薬研究本部長兼臨床開発本部長、1999年専務取締役、2000年代表取締役 社長を務める。2005年4月藤沢薬品と合併、アステラス製薬が誕生し、代表取締役 社長に就任。1980年に東邦大学医学部で博士号を取得、2006年には岐阜大学で名誉博士号を取得。1995年薬学会技術賞、1997年発明協会 内閣総理大臣表彰、1999年科学技術庁 科学技術長官表彰、2000年紫綬褒章など、受章多数。



10年前、海外の製薬企業の売上高は日本企業の3倍でしたが、現在は5.3倍に開いています。しかも日本の製薬会社の売上高はこの10年、ほとんど伸びていません。製薬会社は通常、売上高の約15%を研究開発に投資するので、研究開発費の開きも10年前の3倍から5倍に広がっています。新製品の個数や現在治験中の開発候補数も研究開発費の額に比例していますが、これは一定以上の企業規模がないと新製品が出ないことを意味します。

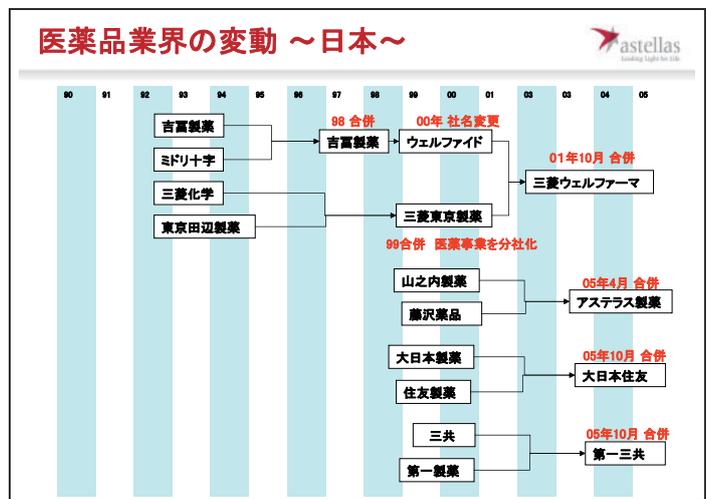
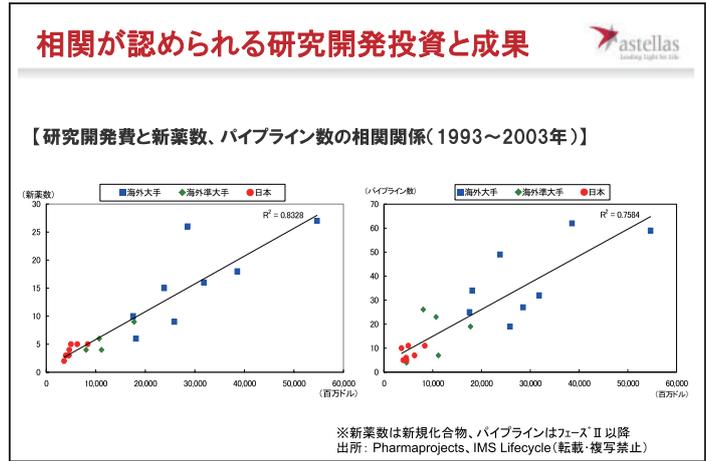
長きにわたり平穏だった日本の業界も近年は厳しい状況となり、企業の集約化も進んできました。イノベーション創薬に必要な研究開発費を確保し、世界中で製品を販売して開発費を回収するには一定以上の企業規模が求められるからです。

多数のブロックバスターが出現した1980年以降の20年間、世界の医薬品市場の年間平均成長率は10%を超えていました。しかし、日米欧の先進国は少子高齢化が進み、医療費抑制、特許切れ後発品（ジェネリック）の普及は世界的な傾向ですから、2005年以降の成長率は5%程度に留まるでしょう。地域別では欧米が4~5%、日本は横ばい。10%前後の成長が見込める中南米、アジアではジェネリックが40~50%を占め、新薬の売上はそれほど伸びないと予想されます。ジェネリック市場は米国で急成長していますが、一方で特許期間が満了したブランド医薬の売上は落ちています。医薬品の寿命は特許期間プラス5年の25年しかなく、研究開発に時間がかかれば4、5年というケースもあり得ます。これが製薬ビジネスなのです。

医療費抑制策が進み、市場成長率は鈍化、さらには薬価の安い国からの並行輸入なども進み、今後10年は混沌というより暗黒というべきかもしれません。この状況を打開する鍵は、アンメット・メディカルニーズ（未解決の医療ニーズ）を充たす医薬品開発にあると思います。

2005年の世界のブロックバスター・売上トップ10のうち、第1位のリピートール（推定売上1兆円以上）を含む6製品が高脂血症、高血圧症、消化器潰瘍と、患者数が非常に多い生活習慣病や成人病の薬です。高血圧症の治療薬は1960年代の高圧利尿剤以降、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、α遮断薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）が開発され、脳出血など高血圧性疾患による死亡率は劇的に低下しました。患者数を反映し、昨年はカルシウム拮抗剤「ノルバスク」が5000億円以上、ARB降圧剤「ディオバン」が4000億円弱の売上を計上しています。

こうした患者数が多い分野を研究すれば儲かると思われるかもしれませ





んが、患者の9割は既存の薬で副作用もなく、血圧がコントロールできていますし、一番新しいARBもそろそろ特許の切れる製品が出てきます。安いジェネリックで十分に満足度の高い治療ができるわけですから、私は当社のアンメットニーズがほぼ満たされている分野の研究にはストップをかけました。進めるべきは、がん、アルツハイマー病、糖尿病合併症、精神疾患のような優れた薬剤がない分野、あるいは薬の効果が限定的な分野の研究開発です。最近ブロックバスターの10位以内に、統合失調症やがん、リンパ腫の薬もランクインするようになり、うまく育てることも重要になってきています。

2000年以降、政策的な後押しで産官学連携が活発になってきました。企業側が最近、連携に熱心なのは画期的な新製品を創出して国際競争力をつけ、世界で売っていかないと生き残れない時代になっているからです。①創薬標的分子・疾患標的分子の探索、②アッセイ系の構築やリード化合物の同定、③化合物の最適化（開発候補化合物の特定）、④臨床開発一の各プロセスで連携を進めていきたいと思っています。

産官学連携の成功の鍵は“若手”です。当社の場合、若手同士のプロジェクトは成功率が高いのですが、企業幹部や教授クラスが進めて成功した例はありません。2001年10月の日経新聞に野依先生が書かれた「産学提携は大切だが、大学の本分は忘れてはならない。（中略）TLOだけに頼っては成功しない。米国では大学研究者も企業研究者もおたがいに尊敬しあっている」という言葉を大切にしていきたいと思っています。

会場質疑

江崎 日本はエレクトロニクス分野では世界に冠たる企業を数多く輩出しました。医学分野はどうでしょう。

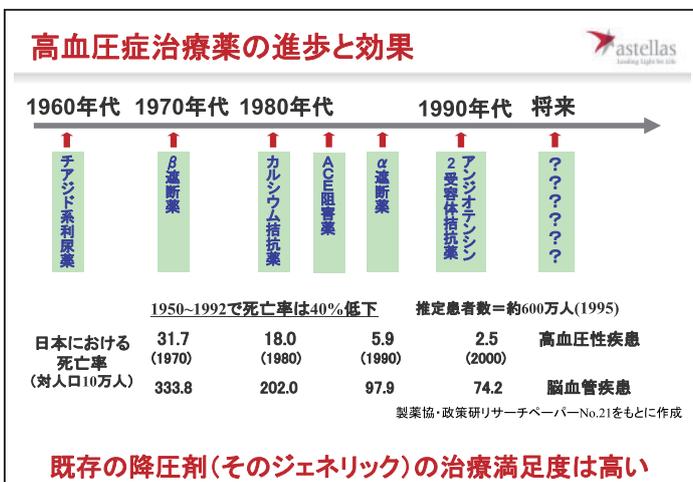
竹中 日本の製薬会社は国民皆保険制度の下、国内ビジネスで食べていける「鎖国」状態が長く続き、グローバルビジネスのスタートが大きく遅れてしまいました。臨床開発の力不足も要因です。

ブロックバスター 2005年度

デンドライトジャパン調べ「医薬品売上世界ランキング」 単位：百万ドル

1	リビトール	高脂血症（スタチン）	12,963
2	プラビックス	血小板凝集	6,223
3	エボジェン	腎性貧血（バイオ）	6,145
4	ノルバスク	高血圧症（Ca拮抗剤）	5,245
5	セレタイド	喘息（ステロイド）	5,168
6	ネクシウム	胃十二指腸潰瘍（PPI）	4,633
7	タケブロン	胃十二指腸潰瘍（PPI）	4,394
8	ゾコール	高脂血症（スタチン）	4,382
9	シプレキサ	統合失調症	4,202
10	リツキサン	がん、リンパ腫	3,867
11	ディオバン	降圧剤（ARB）	3,777

■ = 有効性・安全性が高く、満足度の高い医薬品 ■ = 専門医向医薬品





西村 (暹) 日本の臨床開発は「Me,too」なんです。ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）が機能していないので、欧米の承認薬の臨床開発をもう一度しないと厚生労働省の承認が受けられず、臨床の先生方は時間を取られてしまうんです。ドクターや厚労省が威張っている後進性も独創的な医薬開発を阻害していませんか。

竹 中 それはあまり感じません。最大の問題はぬるま湯の鎖国体質が抜けないことだと思います。治験などシステムの問題はこれから徐々に直っていくと思います。

西村 (紀) 特許期限があるから、企業は早く世に出したい。国の臨床試験のシステムを効率化して、外国に負けないスピードで審査する仕組みが必要です。

西村 (暹) 若い研究者同士の共同研究は成功するというお話でしたが、そのようなインタラクションをつくる方法について、ご提言いただけませんか。

会 場 理化学研究所の丸山です。野依先生のお話の「バトンゾーン」は理研が2年前から技術移転で使っている用語です。バトンの渡し手（官・学）と受け手（産）が同じ方向を向いていないと、技術移転はうまくいきません。理研には今、10 チームあります。いずれも企業が提案し、チームリーダーを企業、サブを理研から出して、3～5年計画で進めています。企業の人をリーダーにすると、企業が優秀な人を出してくるので、技術移転も円滑です。今年から創薬でもこの仕組みを展開していますが、創薬は時間がかかるし、企業秘密の守秘も厳格ですから、外部委員の評価は一切使いません。

会 場 私は製薬会社の入社4年目（29歳）の“若手”です。先生方はご自身が若手の頃、どのようなお考えの道筋を経て現在に至ったのか、お聞かせいただき、今後の糧にしたいのですが。



竹 中 毎日、高血圧の動物実験をしていましたが、好奇心だけは強かったと思います。本日は私と同年代の年配の方ばかりで、若い聴衆の方が少ない。私が参加している薬理学会等でも、若い研究者が学会に参加してわいわい議論しないのが寂しいという話が出ています。私が若い時は学会で何か発表して、大学の先生方とお話ができるのを楽しみにしていました。（ここで質問に立つのは）とてもいいことだと思います。

西村 (紀) ドクター論文を作成し、基礎固めをしていました。学会では自分の発表や論文をベースに先生方ともお話をしましたよ。

後 藤 東大の薬学部で助手をしていましたが、30歳で渡米し、4年後に帰国、筑波大医学部に助教授として赴任しました。筑波大は薬学部がありませんが、大先生から「5年後に必ず東京に呼び戻すから、医学部の立ち上げを手伝ってくれ」と言われ、仕方なく来たのです。当時つくばへ来るのは島流し同然で、医学部以外の出身者が医学部の助教授や教授になるのも過去にほとんど例がない時代でした。筑波大は最初からオープンな組織でしたが、非常に保守的であった他大学の医学部も最近はオープンになってきたので、医学との連携はやりやすくなると思います。

西村 (暹) 若い人同士の連携のほうがうまくいくのは、自分が見つけたことに思い入れがあって、諦めないから成功確率が高いのではないですか。成功する保証はありませんが、自分が見つけたことは大事にしてほしいと思います。最近は知的財産権の扱いが煩雑になっています。知的財産権は尊重しなければなりません、お互いの信頼関係で何とかならないものではないでしょうか。

会 場 理研の場合、大企業の本業の柱になるような技術移転については知的財産の管理もきっちりやりますが、それ以前のフェーズではあまり細かいことは言わないようにしています。

江 崎 基礎研究は個人のクリエイティビティを中心に動きますが、開



発の段階になってくると、グループのコラボレーションが重要になってきますね。

西村 (暹) 製薬企業はグループ研究が基本です。早くしないと負けるから、私が萬有製薬の研究所にいたときは、1プロジェクトに有機合成、生物系、薬理が20人ずつという大所帯で研究していました。これは大学の研究機関では無理です。基礎研究の段階で何かいいものが見つかったら温めていないで、すぐに共同研究を始めることが重要だと思います。

西村 (紀) 「これはものになる」と思えば、企業は総力をかけます。官と学の方には基礎研究をしっかりやっていただき、企業がやるような研究はしないほうがいいと思います。

竹 中 ボセンタンを開発した研究者はベンチャーを設立して、肺高血圧というオーファンな分野に打って出ましたが、100億円売上があれば充分ペイできます。小規模な企業やベンチャーでも活躍できる余地はあると思います。

会 場 政策研究大学院の斉藤です。創薬の社会的・経済的評価に関して、研究開発サイドから経済学への要望はありますか。

竹 中 少子高齢化が進み、若い人が税金を払って支えていくわけですが、それも限度があります。この国の医療や社会福祉の費用は産出する基準はどれが正しいのか、研究していただけるとうれしいですね。

西村 (暹) 本会をきっかけに、何かの共同研究が生まれることを期待しております。本日はご出席ありがとうございました。