

医薬品産業政策の推進に係る懇談会への意見発表

東京大学先端科学技術研究センター
教授 児玉 龍彦

資料 1 - 3
15. 7. 10

医薬品産業アクションプラン策定の画期的意義

- 日米欧とも90年代後半から経済成長の牽引車となる技術革新が見られず、長期停滞にある。ゲノム創薬は知識集約、高付加価値型の経済成長をもたらす画期的な技術革新である。
- 急速な高齢化はわが国のみでなく、中国を先頭に世界の多くの国、地域で急速に進展が予測されている。ゲノム創薬と高齢化対応の技術はわが国の内需主導の市場形成のみならず、世界的にも多くの価値をもつ。
- 2000年のヒトゲノムドラフトから世界で一斉にスタートしたゲノム創薬競争はプロファイリング中心の第一期が集束し、創薬標的蛋白を解析する第二期にはいろいろとしている。この第二期にみあう産業政策が必須である。

ヒトゲノム計画

- ヒトゲノム 30億塩基対
- ヒト遺伝子 3万3千遺伝子

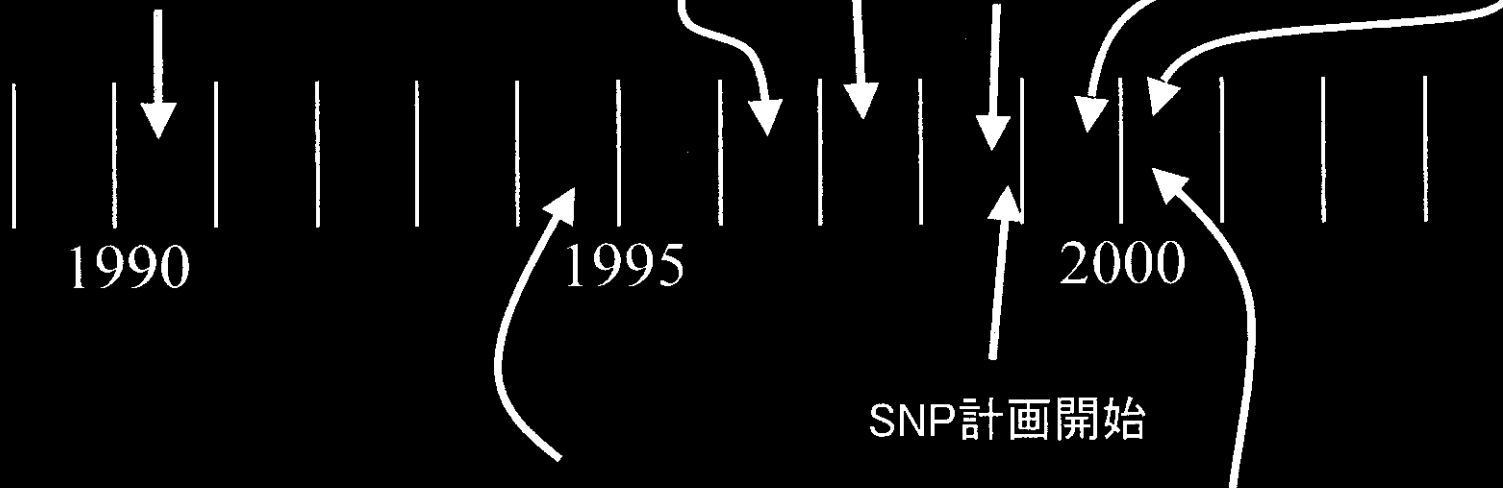
米国ヒト
ゲノム計画開始

ヒトゲノム
物理的地図

22番染色体
配列決定

遺伝子マップ
(30,181遺伝子)

21番染色体
配列決定

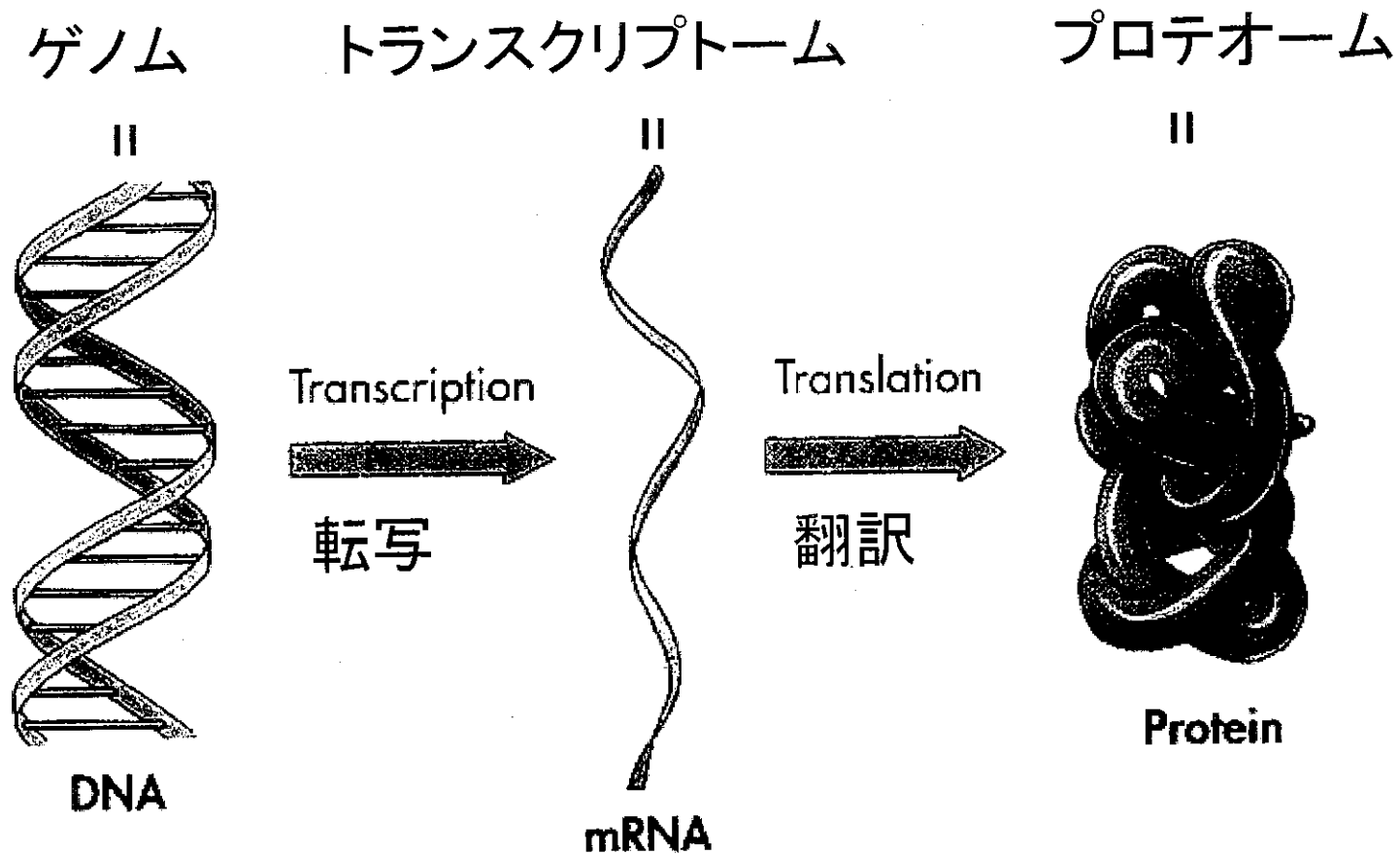


ヒト遺伝地図

SNP計画開始

ショウジョウバエ配列決定
ヒトゲノム 'Rough draft'

生物情報の包括的解析が進むと情報量は膨大化の一途をたどる。3万個の遺伝子の相互作用、60兆個の細胞。我々が主体的に取り組むには選択と集中が必須である。



創薬標的蛋白

- 従来の医薬品の標的となっている蛋白は約400個であった。ゲノム解読とトランスクリプトーム解析により、それが約5000個に増大した。
- 主要なものは
 - 癌関連蛋白 1000遺伝子
 - 化学物質受容体 2000遺伝子
 - 酵素、チャンネル、輸送体 1000遺伝子
- 世界の医薬品売り上げ上位10種全てはこの範疇。

日本人は何で死ぬか

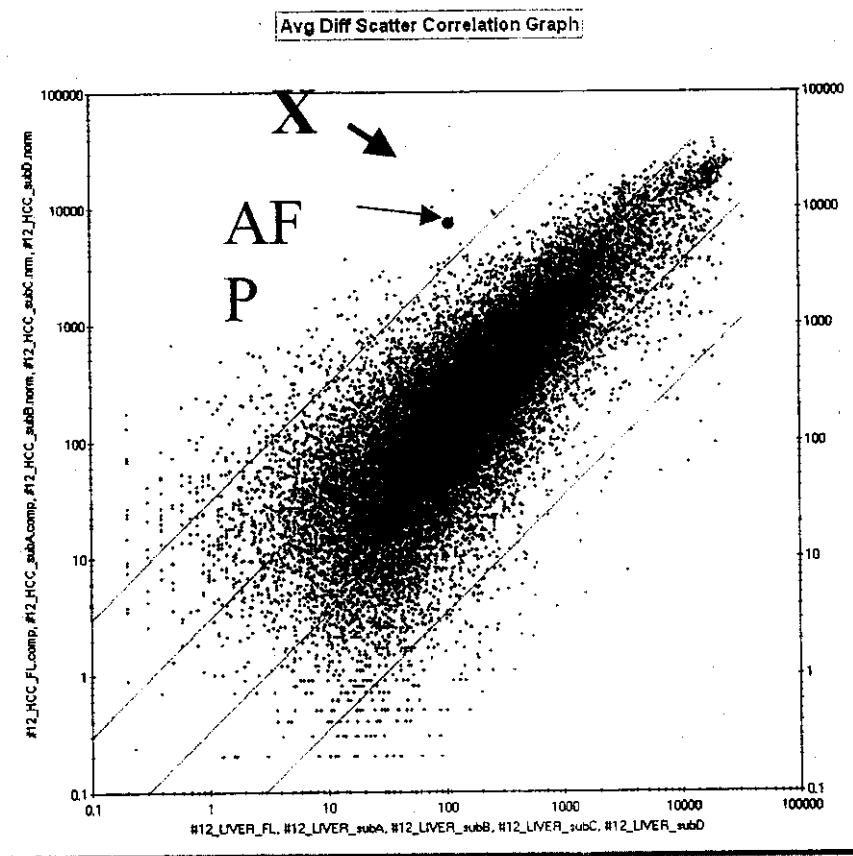
	癌	心臓病	脳血管障害
1935年 116万人	50,080	39,902	144,554
1975年 70万人	136,383	99,226	174,367
1997年 91万人	275,413	140,174	138,697

動脈硬化が基本的な重要分野

(1) 癌治療標的の遺伝子発見と抗体治療薬の創出

癌特異的な遺伝子の発見: 肝細胞癌

癌部分での発見



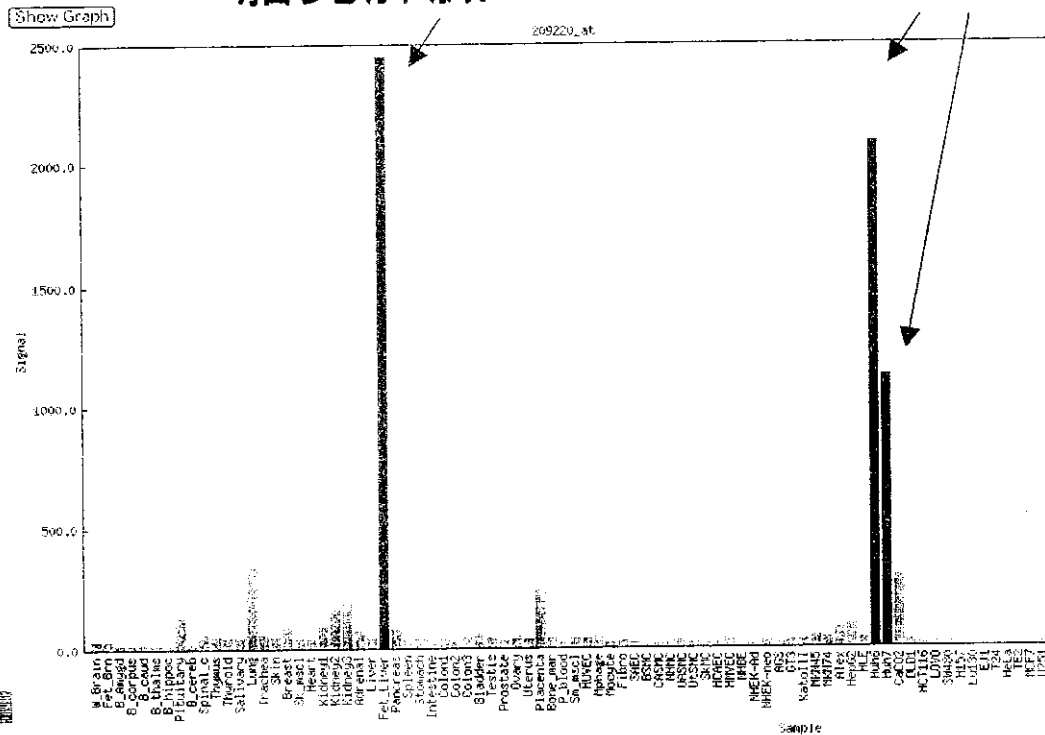
非癌部の肝臓での発見

世界最大級の遺伝子発現データベースを作成、web上で開示している。

遺伝子発現は数百以上のフィードバックで制御されスラスタを形成。

胎児肝臓

肝臓癌細胞



SBM DB

HINT DB Human Normal Tissue DB Search Tissue Source

Search term:

Search Results

Page#: 1/1 1-1 of 1

Probe Set	Signal	Tissue Source
209220_at	~2500	Fet_Liver
209220_at	~2100	HepG2
...

Page# = 1/1

グリピカン3: 知的所有権の競争

1994 癌でのRNAの上昇(論文化、台湾)特許はなし

2000 先端研で肝癌でのマイクロアレイで最重要遺伝子

ただちに抗体作成開始

2001 治療用抗体特許出願

=====

2002 診断薬抗体特許出願

2002 トロント大学特許出願

これからどこに特許権がいくかわかってくる

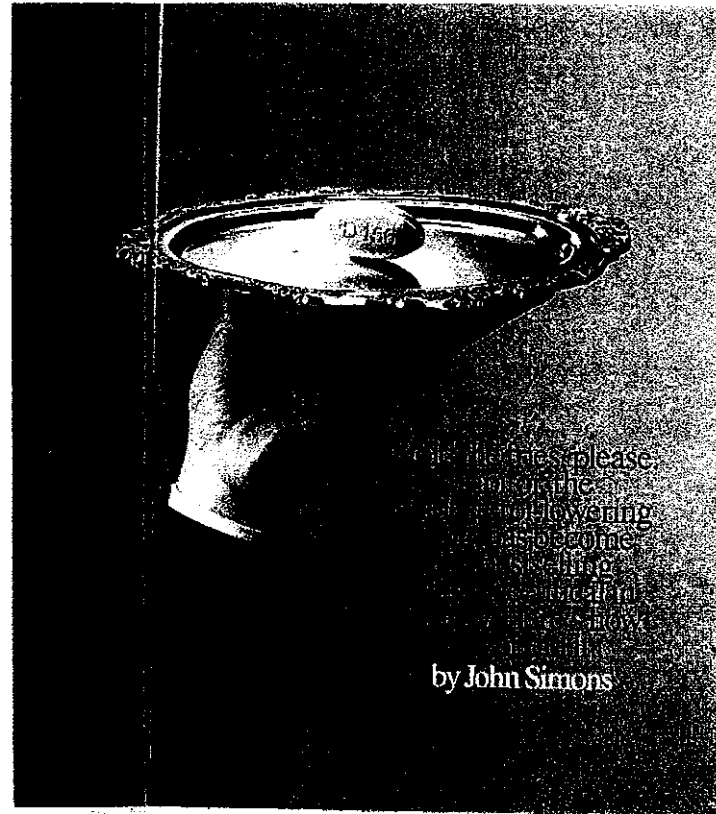
ゲノム創薬の第一期は終わりつつある 2000—03年

- ゲノム配列からの創薬標的の化学物質受容体や酵素遺伝子の同定が進んだ。
- DNAマイクロアレーやプロテオミクスで全遺伝子、全蛋白を直接見ることにより、疾患の診断、治療法などが発見される。特に癌での発現遺伝子、蛋白情報は価値が大きい。
- 2000年からこれらの方法で多数の特許を取得してきたが、2003年になりバッティングするようになってきた。

(2) 現在、世界で最も売り上げの大きい薬物 に匹敵する新薬の開発の実例

THE \$10 BILLION PILL

THE \$10 BILLION PILL is the story of the development of a new drug that has become the most widely used in the world. It is a story of the triumph of science over adversity, and of the power of a single idea to change the world. The story begins with a simple observation: that a certain chemical could be used to treat a wide range of ailments. From there, the journey is a long and arduous one, filled with setbacks and failures. But through the perseverance of a few determined individuals, the dream of a new, effective drug is realized. The result is a medicine that has saved millions of lives and changed the course of human history.



創薬標的に選択性をもって作用する医薬品の開発例

HMG-CoA



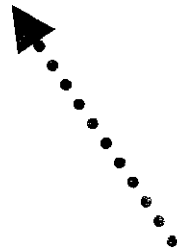
statin

**HMG-CoA
Reductase ↑**

Cholesterol ↓

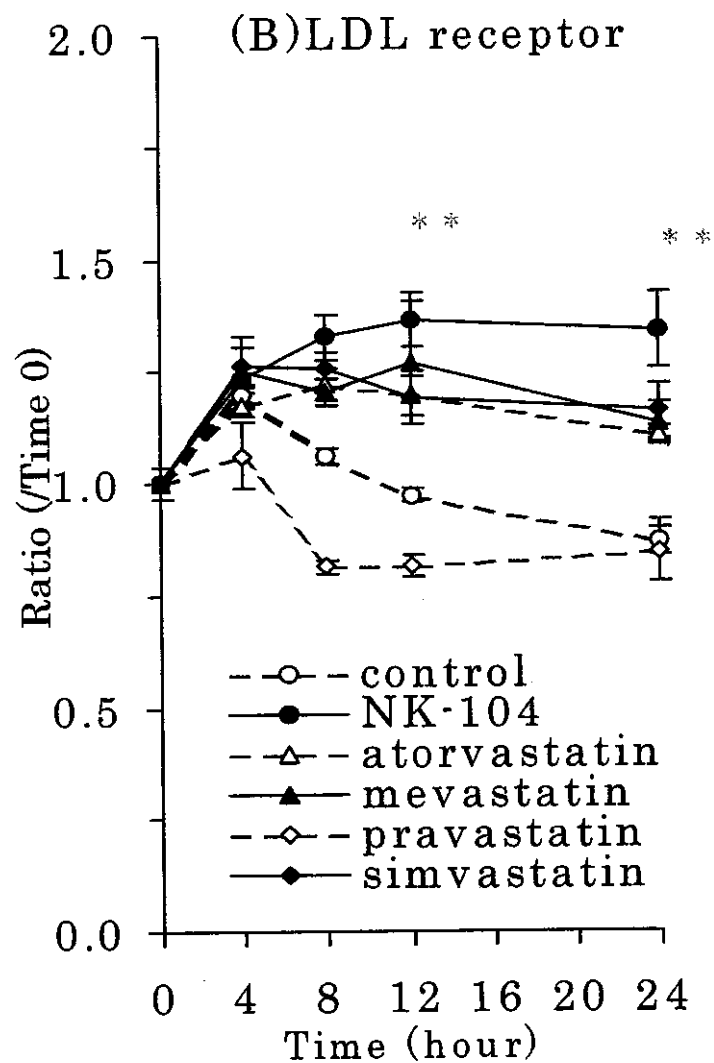
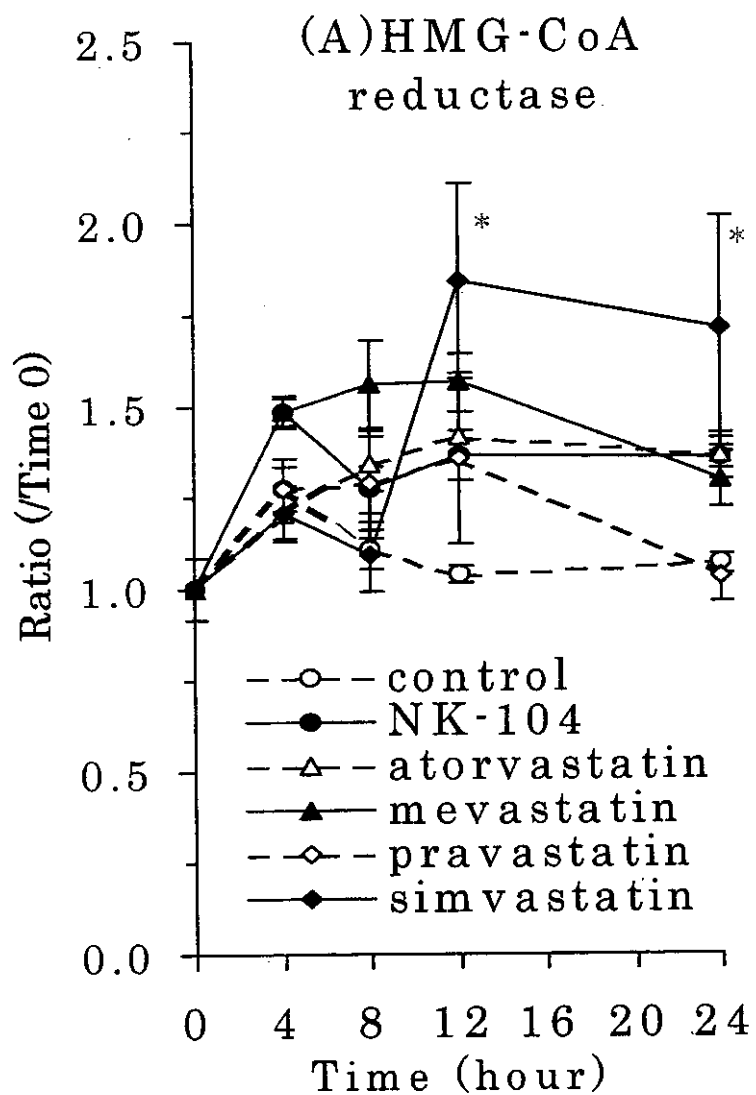
Plasma LDL cholesterol ↓

LDL receptor ↑



**Changes in genes expression
level of cholesterol synthesis
and LDL receptor**

LDL受容体遺伝子を長時間、効果的に誘導する薬物の同定



新しいスタチンNK104

- 同じ程度のコレステロール合成阻害で、高い肝臓のLDL受容体誘導効果を示す。
- 世界の治験で高い有効性。世界最大の売り上げ(九千億／年)の医薬品と相対する効果。
- 遺伝子発現で、標的とする遺伝子に高い選択性を示す

国際的に優位性をもつ医薬品とは

- 医薬品の主要なターゲットは蛋白である。
- 医薬品は短期的には、蛋白の機能を制御するが、長期的には遺伝子発現を変化させる。
- 国際的競争力のある医薬品とは高い「選択性」をもつ。これは目的の遺伝子を変化させるが、目的外の遺伝子を変化させない。

創薬標的蛋白にどう迫るか

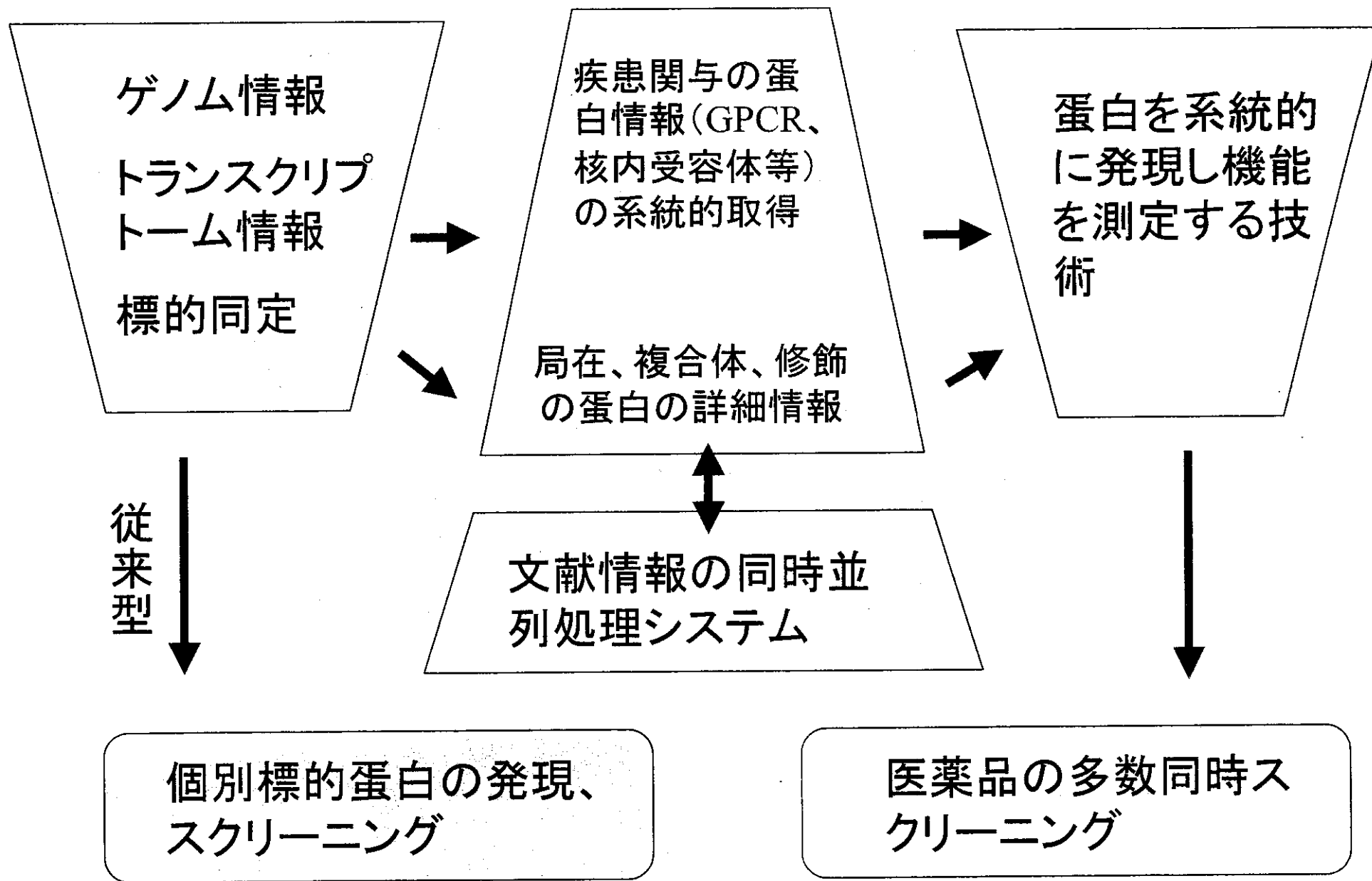
蛋白複合体の系統的解析

医薬品の選択性を決めているのは蛋白複合体である。グラクソの核内受容体プロジェクト、武田のG蛋白質共役型受容体プロジェクトなど成功しているプロジェクトは化学物質受容体蛋白の質の高い発現とスクリーニングに成功している。

医薬品の遺伝子発現への作用の系統的解析

我々は、癌と動脈硬化について遺伝子発現解析の応用で医薬品同定に画期的に早いスピードで成功している。

多量データへ対応するシステム生物医学の創薬



プランの科学技術政策としての問題点

- 創薬標的蛋白5000個、特に癌発現蛋白と化学物質受容体の蛋白の系統的解析に選択と集中すべきである。
- 日本の経済力と科学技術力を冷静に評価すると全方位の網羅的計画ではアメリカ追随(全世界の10%式)の結果しか生まれない。結果責任というフィードバックのないプロジェクトは非生産的である。
- 創薬標的蛋白複合体の解析、医薬品による遺伝子調節作用につきパブリックのリソースを作り上げる必要がある。

プランの産業政策としての問題点

- 審査は最大の産業政策である。厚生省としては審査センターの力量を民間出身者、学識経験者を登用し画期的（5倍）に強める必要がある。審査をルール化し、何を提出すれば認可されるかはっきりさせる必要がある。医薬品開発の経験者を登用し、当事者能力をもたせるべきである。
- 医薬品開発はハードル超えの競争であり、長期に渡る様々な専門家のコミットメントを必要とする。そのため、産官学のそれぞれのミッションを明確にし、専門家を登用し、結果責任、フィードバックのある仕組みが大事である。

緊急の提案

創薬標的蛋白への取り組みを最優先させる

- 創薬標的にかかわるデータを集中的に集める
- 創薬標的蛋白の複合体の発現、抗体作成、機能解析を集中的に進める。
- 選択性をもった医薬品の開発のためのファーマコインフォーマティクスへの実験科学者と情報科学者の集中的取り組みを進める。