

遺伝子治療 全身投与型開発に手応え

遺伝子治療の最終的な形として求められているのは、通常の内服薬のように服用することで効果が得られることだ。現状では、多くが局所への導入による効果を検証しているところだが、大阪大学の金田安史遺伝子治療学教授は将来的に、全身投与型のDDS製剤開発の実用化に向けての手応えを得ている。7月初旬に都内で開かれた第25回日本DDS学会で発表された。

第25回日本DDS学会（7月、東京）

金田教授らは本格的な遺伝子治療の前段階として、メラノーマ、前立腺癌を焦点に、HVJ（Hemagglutinating virus of Japan：Sendai virus）エンベロープ・ベクター（HVJ-E）単剤による癌治療臨床試験を近く開始し、2011年以降には、これをDDSとして活用した癌治療の計画が具体化しつつあることを示した。

既にHVJ-EのGLP薬効試験、GLP毒性試験、GMP製剤化試験を昨年を終え、ヒトへの投与回数など決めた臨床研究のプロトコールについて、大学の倫理委員会で承認を得て、ゴーサインが出ている。

そこで今年から、金田教授らはHVJ-E単剤でメラノーマを対象としたフェーズI、IIスタディを行い、「安全性と抗腫瘍効果が見られたら、DDSとして活用し、さらには全身投与型のHVJ-Eによる癌治療を行いたい」と、より汎用性の高い遺伝子治療への応用を目指していることを強調した。

HVJは、もともと強い細胞膜融合能が知られ、細胞膜に直接融合し、細胞質に直接薬物を誘導することができる特徴を持つ。金田氏は、これまでHVJを不活化し、これを担体（ベクター）として、遺伝子やsiRNAなどの封入・導入試験を進める中で、ベクター単独でも癌を抑制することを見出している。

マウスの実験で、HVJ-Eを結腸癌に直接、3回投与し、5匹中3匹で腫瘍が消失した。その後、寛解したマウスに同じ腫瘍細胞を入れても全例拒絶した。

一方、HVJ-Eは腫瘍免疫を活性化するだけでなく、腫瘍細胞で「直接細胞死を誘導することができる」ことも見出している。

ヒトの正常な前立腺上皮と細胞癌を比較し



た結果、正常細胞等ではHVJ-Eを投与してもアポトーシス（細胞死）は起こさないが、ホルモン抵抗性の前立腺癌では、容量依存的に細胞死が起こることを確認している。

金田氏らが検討を進めた結果、「ホルモン抵抗性の前立腺癌からは、HVJ-EによりIFN α や β が産生される」ことが分かり、HVJ-Eにより最終的にホルモン抵抗性前立腺癌細胞はアポトーシスに至るとの作用機序を推測している。

一方、従来HVJはニワトリの有精卵で作製していたが、医薬品製造過程を前提に、関連ベンチャー企業と連携し、無血清培地により、卵の3倍以上の効率で作製できるシステムを確立している。

学会・研究ニュースクリップ

重要な地域医療での連携と専門性

全国の調剤専門の薬局勤務者らが中心メンバーである日本薬局管理学会の第4回年会在が7月初旬、都内で開かれた。この中で、北関東を拠点に展開するピノキオ薬局の町田国俊氏は、患者状態の日内変動が大きなパーキンソン病の治療で医師と連携し、患者視点の病状日誌を作成、これを活用することで薬の服用時間を変更するなど、「疾患管理を向上させた」ことを報告した。薬物療法の支援という段階から疾患管理へと、地域医療で連携する薬剤師の業務レベルは高まりを見せている。



日本薬局管理学会（7月、東京）

パーキンソン病の評価スケールは各種あるが、多くは医療者側による評価に用いられ、患者の大きく変動する日常状態を評価するのは少ないのが現状。そこで町田氏は、国際的に普及しているスケールであるHoehn&Yahrの重症度分類などを応用した独自の症状日誌を作成した。患者自身が記入することを前提に、日誌のサイズを大きくするなど配慮されている。

町田氏は患者、医師との連携の中で、日誌の利用を進め、服薬コンプライアンスの改善、吸収遅延患者の抽出による「服用時間の変更」などへつなげる試みを行った。

対象はLドーパ製剤服用中の患者42例。患者自身に1カ月の中で1日、1時間ごとに『動きの状態』を自己評価し、記録してもらった。評価は「動いている。動きに支障はない」のよい状態から、「全く動けない。体が固まる」までの5段階とし、1日の中で動きづらい「オフ時間」を割り出し、吸収遅延の可能性を検討した。

回答は24例から得られた。このうち吸収遅延が16例に見られた。そこでLドーパ製剤を食後服用から食前に変更することを医師に提案した。吐き気などで服用継続が中止となった事例を除く13例で、服薬時間を変更したことで「動きの評価」が有意に上昇した。

一方、昭和薬科大学の申田一樹氏は、米国の薬剤師、特に病院薬剤師の業務がテクニシャンを活用することで、いわゆる現場の調剤業務から疾患管理へと、その役割の主軸を大きく移している状況を紹介した。

日本においても近年、「(病院の)勤務医の負担軽減」を目的に、チーム医療の中で一部の業務を他職種へ肩代わりさせようという「スキルミックス論議」が進み、看護師、病院薬剤師を中心に可能性が検討されている。

日常的な投与量の変更などは、医師によらず、看護師に任せるといった論議もされている。申田氏は「その同意を薬剤師に求める」という形で、薬剤師が薬物治療をコントロールする役割、位置づけを目指す必要性を指摘した。従来に比べ、患者管理という高みを目指した業務だが、いかに薬剤師の視点で患者状態を把握しているかが焦点となる。

メタボリックシンドロームは今後の治療薬開発の対象になりそうなのだが、その糸口になる研究成果が、7月下旬、東京大学医学系研究科の永井良三教授らの研究グループより発表された。CD8陽性T細胞が肥満時に蓄積される内臓脂肪に炎症を引き起こし、全身の代謝異常の原因になっていることを世界に先駆け発見したのだ。内臓脂肪の炎症を抑制することで、全身の代謝異常も改善することが動物実験等で確認されており、今後、肥満やメタボリックシンドロームなどの治療薬開発につながる研究として注目される。

治療薬開発へ貴重な糸口

同研究グループでは、これまでに肥満の際に内臓脂肪組織で活発な炎症が生じていることを報告しているが、その誘発因子などについては不明だった。本来、炎症は生体を傷や感染症などから守る仕組み。その一方、低レベルの炎症が長時間続く慢性炎症は、組織構造を変化させ、動脈硬化やメタボリックシンドローム、糖尿病などの原因になるという。

マウスを用いた実験では、肥満早期からマクロファージなどの免疫細胞が脂肪組織に集積し、脂肪細胞や血管と活発な相互作用を起こし、炎症状態となり、結果として全身の代謝やインスリン感受性が障害される。

そこで同研究グループは、高脂肪食を与えたマウスでの実験により、肥満過程で最初にCD8陽性T細胞が脂肪細胞に集まり、マクロファージを呼び寄せ、活発な炎症状態を引き起こすことを明らかにした。また炎症を起こした肥満マウスから、CD8陽性T細胞を取り除くと、炎症が抑えられ、全身の代謝異常も改善されることが見出された。同研究グループでは、CD8陽性T細胞を活性化している物質の同定を重要な課題としている。

東大グループ「メタボリック」で新知見