

「第33回創薬セミナー」が、2017年7月12日(水)～14日(金)の3日間、八ヶ岳ロイヤルホテルにて開催された。

日本薬学会が主催する本セミナーは、第1回から一貫して「革新的医薬品の創出と日本の製薬産業の国際競争力の強化、ならびに将来を担う創薬人育成に貢献する」を理念に掲げて開催されている。産官学の第一線でご活躍されている先生方による魅力ある講演、合宿形式の和やかな雰囲気での食事会、談話会、自由討論会などの企画を通して、参加者同士がインタラクティブな交流を深めることができる貴重な機会となっている。今年も159名の一般参加者を含む約200名の創薬に係わる高い志を抱いた創薬人が八ヶ岳の麓に集結し、3日間の会期中、「聞いて、話して、学んで、創薬」という趣旨の下、創薬についておおいに語り合った。

初日、大島吉輝創薬セミナー委員長の「エピジェネティクス」を例えとした、「参加者の皆さんの潜在化している創薬の遺伝子を本セミナーの環境下で発現させて将来の創薬研究の糧を見出す3日間を過ごしていただきたい！」との開会挨拶の後、金井 求東京大学大学院薬学研究科教授の「生体分子を標的とする触媒反応の開発と応用」と題する講演で幕を開けた。金井先生は、①化学反応の活性・選択性の面から開発した触媒による複雑な構造の分子や医薬を短工程・クリーンに合成する手法に加え、②生体内の酵素機能を代替する人工触媒を開発し、生体の化学反応の秩序に介入させることで疾病を治療する「触媒医療」の概念を提唱されている。水溶性有機分子に対してAβ親和性ペプチドを連結し、光で活性化後にタンパク質の酸化機能を発揮するアルツハイマー病治療を志向した触媒など、「人工触媒によるエピジェネティクス制御を可能とする研究アプローチ」が参加者に強く印象づけられた。

続いて、近藤裕郷医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター長が「世界の潮流から見える日本の創薬研究の課題と展望！」というタイトルで講演された。創薬変遷のリマインドに始まり、創薬手法の進化、低分子創薬から新規モダリティへの創薬のパラダイムシフト、バイオ医薬と産官学連携による日本のアカデミア創薬の出遅れをいかに解消するか、トランスレーショナルリサーチ（クリニカルパスイニシアチブ、バイオマーカー、分子イメージング）による臨床と前臨床のギャップを埋めるアプローチなど、広範で示唆に富んだ内容であった。また、創薬デザイン研究センターの「創薬支援ネットワーク」の技術支援ハブとしての機能が紹介された。講演のいたる箇所、近藤先生から「日本の創薬を進化」させる強いメッセージが発信され、これからの創薬を担う若き参加者に強く響いた講演であった。

次に、五島直樹産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 研究チーム長が「創薬におけるヒト・インビトロプロテオームの活用」と題して講演された。創薬を支援するための定量プロテオミクスの技術基盤研究として、「ヒトタンパク質発現リソース：HuPEX（ヒト遺伝子の約80%をカバー）」、「HTPタンパク質合成技術・解析：インビトロ・プロ

テオーム（2万種/週）」、および「発現リソースデータベースHGPD」が紹介された。活用例である、「細胞システム制御因子・創薬標的の探索」、「低分子-タンパク質相互作用の解析」、疾患マーカーやがんワクチン評価へ応用が期待される「血清中の自己抗体プロファイリング」について、わかりやすく解説していただいた。高感度な定量プロテオミクスと解析ITシステムが機能しており、化合物標的の探索と薬理メカニズム解明におおいに役立つことが期待される。

初日最後のイベントとして、ミキサーと談話会が開催された。第1回～第3回の本セミナー委員長である廣部雅昭東京大学名誉教授の乾杯の挨拶では、「創薬」は33年前の本セミナー開催企画時の造語が発祥であること、最先端の創薬に係わる情報交換と人脈形成の場として始まった経緯が紹介された。恒例の名刺交換やさまざまな意見交換が夜遅くまで続いていた。

2日目は、奥野恭史京都大学大学院医学研究科教授による「スーパーコンピュータ・人工知能が拓く創薬と医療の未来」の講演から始まった。奥野先生は、「創薬・臨床開発・医療」の各分野でビッグデータやAI活用の第一線で活躍されている。今回、創薬分野でのAI活用事例として、薬効・安全性を総合的に加味した薬剤設計を実現するための多種多様な医薬関連ビッグデータを用いた解析手法（Deep Learning）が紹介された。標的タンパク質の機能を抑える化合物の探索として、タンパク質と化合物の結合データをAIに学習させ、結合パターンをルール化することで、未知のタンパク質と化合物の結合を予測する新薬候補の探索手法などが参加者の興味を引いていた。スーパーコンピュータ「京」の利用により、創薬分野における計算科学・情報科学が著しく発展している。今後のAI創薬の成果に期待したい。

続いて、本田 雄第一三共株式会社 研究統括部 シニアリサーチアドバイザーが「Topoisomerase 1 阻害剤を搭載したHER2-ADC（DS-8201a）の創薬研究」と題して、第1相臨床試験の好成績も交えて講演された。ADCは「選択的かつ効果的にがん細胞を死滅させることで、既存の化学療法剤と比較して強力かつ広い治療域が期待される次世代抗体医薬品」として期待され、30余の薬剤が臨床段階にある。第一三共では、新規ADC技術の開発に特化した組織横断的研究チームを組織し、がん化学療法剤やDDS研究での過去の失敗経験を埋没させることなく研究に活用することで、先行品の課題を克服した独自のADC技術を短期間で開発し、DS-8201aを創出した。本田先生からの「ADC創薬では、抗体薬のみならず、低分子薬の研究および生産の専門性・経験が重要である！」というメッセージは、新規モダリティ創薬に携わる参加者に強く響いたと思われる。

3演題目は、瀬尾 亨ファイザー株式会社 ワールドワイドR&D External R&D Innovation ジャパン統括部長が「革新的なライフサイエンスのエコシステムの構築に向けて、私達は何をすべきか？」というタイトルで、グローバルな研究開発の潮流のなかで日本が抱えている課題とその解決策は、「オープンイノベーション（OI）戦略」にあると提言された。瀬尾先生は、

アグレッシブに「戦略的パートナーシップの重要性」、「アカデミアとの協業やベンチャー支援の必要性」など、新たなビジネススキームを提唱された。OIの推進により、多様化する斬新な技術やサイエンスを推進し、創薬成功をより確実にすることが期待される。瀬尾先生は、講演の端々で、「これからの創薬に何が必要なのか？」を自ら考え、その具現化へ向けて、自ら機会を創出してチャレンジする「entrepreneurship」をもつべきと熱く唱えていた。

2日目の昼食後、エクスカージョンと自由討論会が開催された。今年のエクスカージョンは、八ヶ岳の西に広がるカゴメ富士見工場トマトジュース生産ラインの見学と信州葛木道の駅の散策であった。朝からの雨模様が改善して晴れ間がのぞくなか、初夏の八ヶ岳高原を満喫できたと思われる。一方、本セミナーの好評企画である自由討論会は、各グループの参加者とファシリテーターの先生が昼食を共にすることから始まった。7～8名の13グループに分かれて自由闊達な討論が行われ、終了後も夜遅くまで参加者による情報交換の輪が広がっていた。1つでも持ち帰るのがあったと期待している。

2日目最後、本セミナーのメインである社長講演は、協和発酵キリン株式会社の花井陳雄代表取締役社長をお迎えし、「独自の製品と技術でグローバルに挑む」という題でご講演いただいた。花井社長は、バイオロジクス関連の研究者でもあり、著名な高ADCC活性抗体作製技術（POTELLIGENT®）を確立された。さらに、見出された技術・特許の事業化を目的にバイオベンチャーBioWa社を2003年アメリカに設立したビジネスキャリアもおもちである。その技術の最初の応用例が抗CCR4抗体mogamulizumabであり、2012年に成人T細胞白血病治療薬として上市に至るまでの経緯が紹介された。講演の後半、花井社長は、協和発酵キリンの2016年度からの中期経営計画を紹介された。呼吸器疾患治療薬benralizumab（抗IL-5受容体抗体）と遺伝性低リン血症治療薬burosumab（抗FGF23抗体）の研究開発経緯、新規モダリティやデリバリー技術の開発、特徴ある低分子創薬、バイオシミラーへの取り組み、積極的M&Aなど、「グローバル・スペシャリティー・ファーマへの飛躍」を目指した各事業戦略に関する紹介に、聴衆一同興味深く聞き入っていた。自らがイノベーションを創出するには「やるなら覚悟がいる、やるなら徹底的にやる！」という花井社長からの強いメッセージに対して、参加者はおおいに感銘を受けたと思われる。講演後、花井社長には、多くの参加者との名刺交換、意見交換に貴重な時間を設けていただき、若き参加者にとって貴重な経験となった。



最終日は、佐々木博文大塚製薬株式会社 医薬品事業部 創薬化学研究所副所長による「古くて新しい感染症“結核”への挑戦 —多剤耐性肺結核治療薬 Delamanid の創製—」の講演で始まった。世界最大の感染症である結核の治療では、多剤耐性結核菌や既存抗結核薬のほとんどに耐性を示す超多剤耐性菌の拡大が問題となっているが、リファンピシンが開発されて以来、40年間、新規化学構造とMOAを有する抗結核薬は開発されなかった。佐々木先生は、さまざまな誘導体展開のなかから新規ニトロイミダゾオキサゾール骨格が抗結核作用を示すことを見出し、その2位側鎖部分の最適化から、変異原性を示さず、強力な抗結核活性を示すDelamanidを創出された。プロセス改良や2014年に承認取得に至る間の苦労話など、その壮大な創業物語は、参加者のセミナー3日目の朝という交流疲れを一掃する内容であった。

続いて、大塚 昇大正製薬株式会社 シニアスペシャリスト室 兼 海外事業本部参加が「新規NSAIDs 貼付剤ロコアテープの開発～21年の時をかけて～」と題し、経皮吸収型鎮痛消炎剤エスフルルビプロフェン（SFP）製剤ロコアテープの研究開発経緯について講演された。変形性関節症の鎮痛・消炎に対して、従来のNSAIDs外用製剤は経口製剤の消化管障害を回避できるが、経皮吸収性と標的部位である深部組織への移行性が不十分であった。トクホンでは、強いCOX阻害作用と優れた皮膚透過性を併せもつ有効成分としてフルルビプロフェンの活性本体SFPを選択し、新規基材技術を有するロコアテープが創出され、2006年から大正製薬との共同開発が始まった。臨床試験により優れた薬効とPKを確認すると共に、さまざまな課題を克服して2016年に上市に至った。多くの関係者の苦勞、行動力が垣間見える内容であった。

最後講演は、寺崎哲也 東北大学大学院 薬学研究科 薬物送達

学分野教授による「タンパク質定量に基づく創薬科学の新展開：薬物送達から診断治療への応用」であった。自ら開発された質量分析装置を用いたタンパク質を高感度で同時に絶対定量する方法、*in silico*での定量対象ペプチド選択法を駆使され、従来のプロテオミクス解析と異なり、高い信頼性で微量に発現する膜タンパク質の同定と定量を可能とした。ヒト脳毛細血管内皮細胞に発現する輸送担体タンパク質の絶対発現量定量への応用など、タンパク質の絶対発現量情報とその機能情報を統合した新しい創薬科学への応用が期待される。講演の最後に、「良きアイデアは頭の中に眠っており、それは多くの人々とのコミュニケーションにより浮かびあがってくる。おおいに妄想して革新的創薬を実現しなさい！」というメッセージを参加者に送られた。まさしく、本セミナーの主旨に合致した提言であろう。

今年のセミナーも、各講演後の質疑では若き研究者から途切

れることなく質問がなされ、創薬に関する議論が深まった3日間であった。大島委員長による「革新的創薬には科学的思考の積み重ねだけでなく、思考の飛躍が必要。その思考の飛躍は既存の知の新たな組み合わせから生まれる。魅力的な講演と新たな人的交流の場を提供する本セミナーは、思考を飛躍させるまたとない機会であり、日本発革新的医薬品創出の実現のために、これからますます重要性を増していくと確信している。」との閉会の挨拶で今年のセミナーが幕を閉じた。

次回、第34回創薬セミナーは、2018年7月11日(水)～13日(金)の日程にて開催予定である。明日の創薬を担う読者の積極的な参加を期待したい。

高橋 寿

(第一三共株式会社 研究開発本部 研究統括部)