

ヒト疾患および正常ヒト組織 PDX (Patient-Derived Xenograft) 樹立・保存・覚醒・基盤技術・教育支援による保健と創薬の治療研究推進

① 計画の概要

がんは2人に1人が罹患する疾患であり、保健医療を圧迫しているが、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、がんの10倍の医療費を要しており(米国)、国民の保健医療を破壊しかねない。また、高齢男性の半数以上が罹患しQOLを下げる前立腺肥大症 (BPH) もあり、対策が急がれている。適切なヒト疾患モデルがなかったことも一因である。国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所は、革新的な医薬品の開発に資する事業を実施するわが国唯一の公的機関であり、本研究所コンソーシアム(代表・野村)は、文科省等の大きな支援を受け、正常ヒト組織をスーパーSCID マウスに継代維持、生きたまま特定のプログラムで凍結保存、利用時にスーパーSCID マウスに移植し覚醒させる基盤技術に世界に先んじて成功している。新たな生きたヒト疾患と正常ヒト組織 PDX の樹立は、あらゆる臨床医学領域で、疾患の原因、病態、新薬の安全性・有効性試験(非臨床試験)に利用できる。

1-3年度は、本研究所が、連携大学院協定を結ぶ大阪大学と関連病院等と機関レベルで合意し開始している。上記2疾患に間質性肺炎、長寿社会において、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、肝硬変、心筋症等慢性の経過をとり、QOLを下げる疾患を対象としてPDXを樹立し、世界最高水準の医療の提供と革新的な医薬品等の開発に資する。

4-5年度は、本PDXシステムを必要とする臨床領域、生命科学領域の研究者にも広く門戸を開き、本研究所と機関レベルで合意の上、共同利用研究者として受け入れ、年30PDXの樹立を行い、研究・技術教育支援・人材育成等を行う。

終了後は、概算要求等の他自立体制を整える。

② 学術的な意義

30年前、SCIDマウスを近交化し、悪性腫瘍が全て増殖、良性腫瘍、前がん病変も増殖することを初めて報告、米国NCI、NIHにて講演し、臨床がんPDXの利活用が米国において花開いた。わが国においては、10年前より、製薬企業等の強い要望で再開し、米国を凌ぐ成果が得られている。

本研究所コンソーシアムが長年にわたり力を注いできたヒト疾患および正常ヒト組織PDX樹立は、国民の保健の崩壊が危惧され、未だに、新しい治療法の見つからないCOPD、BPH、潰瘍性大腸炎、クローン氏病、肝硬変、心筋症等に対し、ヒト疾患組織および正常ヒト組織をスーパーSCIDマウスに移植し、特定のプログラムで液体窒素に保存、利用時にスーパーSCIDマウスに移植し覚醒させる基盤技術を有する機関は内外に無い単なる凍結(DNA、RNAは保存できるが、細胞・組織は破壊)ではなく生きたヒト疾患および正常ヒト組織PDX樹立の基盤技術は、臨床医学領域では、不可避のものである。従って、学術的重要性はもとより、生きたままのヒト組織を用いた研究は大きなブレークスルーが期待され、放射線医療を含む臨床医学のみならず、環境科学、ヒト細胞・組織を用いる生命科学領域に大きなインパクトを与え、波及効果は高い。

革新的な医薬品等の開発研究と創薬支援に取り組む本研究所が、ヒト疾患および正常ヒト組織PDX基盤技術を介して、腎移植等、手術的治療は完成されているが、最大の生命リスクである拒絶反応を防護する免疫抑制剤の開発等を含め、臨床医学と基礎医学の知の結集を促す意義は高く、また、国の保健医療を破壊しかねないCOPDやBPHなどの治療に結びつく意義は高い。

③ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

現在、がんPDXを用いた創薬研究が主であり、がんの10倍もの保健医療費を費やすCOPDやBPH等を創薬、治療研究に用いることのできるPDXは、基盤技術の困難さもあり、国内外でまだ使用できる機関は無い。しかし、2015年、Floridaでの国際会議で、前立腺がんとBPHに関するKeynote Addressを行ったところ、毎日2回の割合で、国際学会の招待講演と論文執筆の依頼があった。BPH-PDXは世界唯一のヒトモデルとして高く評価され、英国最大製薬企業から、非臨床試験の依頼があり、現在新薬として販売されている。ヒト疾患および正常ヒト組織PDXの新薬開発への寄与は火を見るより明らかであり、臨床各科と共同して、革新的医療を目指すことが、時宜にかなうものと判断し、本研究課題「臨床医学と基礎医学の知の結集」に応募する。地と時と知の利がある。本技術は、放射線影響学、環境科学分野では、すでに実証済みであり、今後、医療・生命科学領域にも有用性が及ぶことは確実である。

④ 実施機関と実施体制

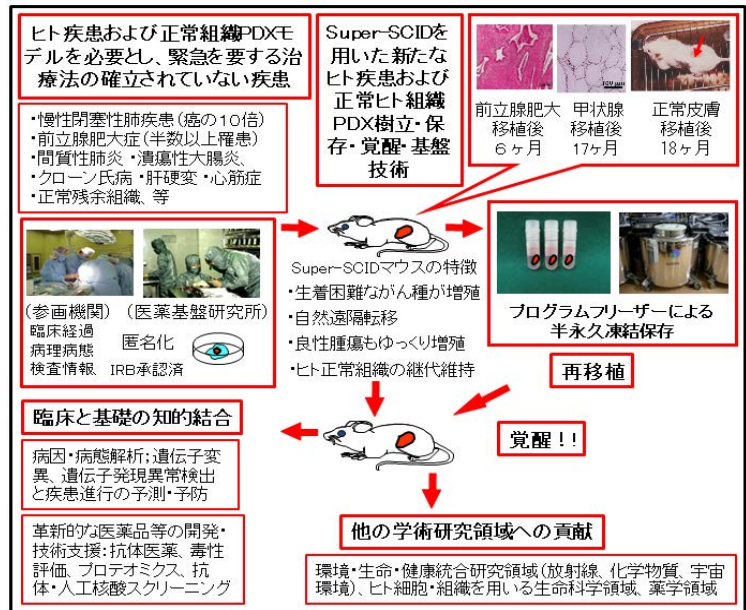


図 ヒト疾患および正常ヒト組織PDX (Patient-Derived Xenograft) 樹立・保存・覚醒・基盤技術・教育支援による保健と創薬の治療研究推進

実施機関：本研究所はわが国唯一の医薬品開発基盤的技術の研究および創薬等支援を行う公的機関であり、機関レベルで正式な合意の上、世界最高水準の医療の提供と革新的な医薬品等の開発に資するため、生きたヒト疾患と正常ヒト組織 PDX の樹立の基盤研究と創薬支援を担当する。

参画機関：実施機関と連携大学院協定を結んでいる大阪大学と関連病院で開始した。実施機関と参画機関 1、3、5 とは機関レベルで合意済みであり、以下の内容で実施する。

1-3年度：

1. 国立病院機構刀根山病院：機関レベルで正式に合意。慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎。全国旧結核療養所への呼びかけ。
2. 大阪はびきの医療センター呼吸器内科・外科：部局レベルで合意。慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎。
3. 大阪大学医学部附属病院：機関レベルで正式な合意済であるが、部局レベルの承認も得ている。
泌尿器科（前立腺センター）；前立腺肥大症。全国の前立腺センターへの呼びかけ、消化器内科・外科；出血性大腸炎、クローン氏病、肝硬変、泌尿器科（移植外科）；腎移植に伴う、新規免疫抑制剤等の開発。
4. 癌研究所プレジジョンセンター：部局レベルの合意。新規免疫抑制剤の開発に向けた支援。
5. 大阪警察病院：機関レベルで正式に合意。部局レベルで承認を得ている。
泌尿器科；新技術による前立腺肥大症組織の摘出、肝胆同外科；肝硬変、消化器内科；クローン氏病、循環器内科；心筋症。

4-5年度：

全国的に参画を呼びかけ、参画機関と本研究所理事長の間で、機関レベルの合意の上、共同利用研究員として受け入れる。人材育成のため基盤技術の教育支援を行う。

⑤ 所要経費

設備費(16千万円)；全自動 760L 大型液体窒素タンク 800 万円 5 台=4 千万円、フロア型オートクレーブ 5 千万円 2 台=10 千万円、ZEISS Axio Scan. Z1 2 千万円 1 台=2 千万円

人件費(47 千万円)；プロジェクト研究員 800 万円 4 名 5 年=16 千万円、特任研究員 600 万円 3 名 5 年=9 千万円、技術補助員 400 万円 9 名 5 年=18 千万円、人材育成支援等 4-5 年度；200 万円 10 名 2 年=4 千万円

動物経費(18 千万円)；スーパー-SCID マウス維持・安全管理・増産 3 千万円 5 年=15 千万円飼育室、利用費 3 室 600 万円 5 年=3 千万円

PDX 経費 ヒト疾患組織運搬、遺伝子変異・発現、組織解析、ヒト・マウス解析、ウイルス検査等一式 150 万 30 件 2 回 5 年=45 千万円

創薬経費 (69 千万円)；創薬ネットワーク；抗体：140 万 30 抗体 5 年=21 千万円、アンチセンス：400 万 12 検体 5 年=24 千万円、データ集積 40 万円 30 検体 2 回 5 年=12 千万円、医薬品開発共同研究支援 300 万円 8 件 5 年=12 千万円

消耗品・試薬・器具・液体窒素等 1 千万円 5 年=5 千万円

計 20 億円

⑥ 年次計画

初年度：1) COPD、間質性肺炎：併発した非がん余剰組織より世界初の PDX を樹立。2) BPH；世界初の BPH-PDX 1 例をすでに樹立、新薬の非臨床試験も報告済である。PDX を 5 例樹立する。3) 潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患や肝硬変、心筋症等：5 疾患組織 PDX の樹立を開始している。4) 全自動大型液体窒素タンク(760L) 5 台と ZEISS Axio Scan. Z1 を購入。

2 年度：1) 10 PDX を樹立。2) 15 PDX を樹立。3) 各 5 PDX を樹立。4) 新規免疫抑制剤等の開発：有効性、安全性検証のため、ヒト正常腎組織 PDX 10 例を樹立する。医薬品開発では大きく期待されている分野である。

3 年度：本研究所が樹立した各疾患組織および正常ヒト組織 PDX を、プログラム凍結保存し、使用時にスーパー-SCID マウスで覚醒する。画期的新薬作成のため全国の臨床各部門に対し、機関レベルで合意の下、本研究所客員研究員として PDX 樹立、樹立支援を行う。

4-5 年度：臨床部門のみならず、環境・生命科学領域にも門戸を開き、年 30 例の PDX を樹立と研究者・技術教育支援等を行う。最終年度は、スーパー-SCID マウス専用の動物飼育区域拡張のため、大型オートクレーブ 2 台を申請する。

終了後：施設機能の維持、雇用、人材育成機能維持のため、概算要求等の申請を行うと共に、がんを含む国内外にない PDX を用い、自立できる体制を整える。

⑦ 社会的価値

がんは、国民の 2 分の 1 が罹患し、保健医療を圧迫、その 10 倍を凌ぐ医療費を費やしている(米国) COPD や間質性肺炎は、国民の保健医療を破壊しかねず、BPH も高齢男性の半数以上が罹患し、QOL を下げることから、その対策が急務である。

本研究所では、ヒト疾患と正常ヒト組織 PDX を文科省の支援を得て樹立、ヒト組織を半永久保存・スーパー-SCID マウスに移植し覚醒させた。生きた臓器・組織の利用は、環境科学、生命科学領域、臨床医学領域等に及ぼす知的価値は計り知れない。特に、本研究所が国家戦略として実施している画期的新薬の開発は、経済的・産業的価値は非常に高く、上記疾患の治療法の開発の社会的価値は計り知れない。SDGs については、持続可能な環境社会(文科省)を、ヒト正常組織 PDX を用い求め、ダイオキシンのリスクの見直し、太陽紫外線が、日光ケラトシス、皮膚がんを誘発することを世界で初めて報告し、世界中での過剰な日光浴運動の中止と日焼け運動の禁止に貢献した。

⑧ 本計画に関する連絡先

野村 大成(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)