



東京大学大学院理学系研究科
生物科学専攻 教授
反町 典子

【略歴】

- 1965年 長野県生まれ
- 1989年 東京大学大学院医学系研究科修了
- 1989年 (財)東京都臨床医学総合研究所・
常勤研究員
- 2000年 東京医科歯科大学・講師
- 2003年 国立国際医療センター・室長
- 2010年 国立研究開発法人国立国際医療
研究センター・プロジェクト長
- 2022年 東京大学医科学研究所・客員教授
- 2022年 日本医療研究開発機構
・プログラムオフィサー
- 2025年 東京大学大学院理学系研究科
生物科学専攻・教授
現在に至る

まさか私が創薬なんて！不可能を可能にする Tips

これまで免疫研究に従事するなかで、常に M.D. (Physician scientist) と Ph.D. の視点・問題の捉え方の違いを感じながら試行錯誤を重ねてきました。ベッドサイドからアンメットニーズを抽出し、疾患病態と臨床現場の課題に基づいて研究テーマを設定する M.D. の先生方の美しいアプローチに対して、Ph.D. である自分はどのような強みが出せるだろうか、と考える中で、多くの先生方や諸先輩のご指導・ご助言をいただきながら紆余曲折を経てライフワークとして選んだのは、「免疫細胞のエンドリソソームシステム」でした。その研究が図らずもアカデミア創薬として成功するという展開に至り、タイトルにある通り本人が一番驚いている状況にあります。本稿ではそうした経験から私が学んだことを若い皆さんにお伝えさせていただきたいと思います。

エンドリソソームは一昔前までは細胞の分解機能を担うオルガネラと考えられていましたが、この細胞内小胞は物質分解だけでなく多彩な機能を有し、幅広い細胞応答を媒介しています。特に免疫細胞では、この小胞が分泌やシグナル伝達に利用されており、後者では病原体を認識して炎症を惹起する Toll 様受容体をはじめとする様々な病原体センサーがエンドリソソームで炎症シグナルを伝達することはよく知られています。同時にこの小胞膜には栄養とエネルギー代謝のマスター制御因子である mTORC1 と AMPK が局在し、炎症シグナルは栄養代謝シグナルと統合的に制御されることで適切な炎症応答を惹起し、終息へと連動してい

きます。炎症が正しい時間軸で終息せずに反復を繰り返すことで引き起こされる慢性炎症は、ほぼすべての疾患の病態を形成していると言っても過言ではなく、慢性炎症をコントロールすることで病態の改善が認められることから、慢性炎症の理解は極めて重要な課題です。

炎症応答におけるエンドリソソームシステムの重要性は、ヒドロキシクロロキンの誘導体であるプラケニルという薬剤の効果から理解できます。COVID-19 パンデミックの初期に米国で使用が推奨されたプラケニルは、確かに強い抗炎症効果をもたらすものの同時に強い副作用が生じ、程なく使用が禁止されました。慢性炎症の場合でも複数の炎症シグナルはエンドリソソームに依存しているため、私はエンドリソソーム機能を免疫細胞で選択的に阻害できれば、副作用を最小限にしながら慢性炎症を制御する治療戦略のひとつにできるかもしれないと考えて、免疫細胞にユニークなエンドリソソーム制御機構を研究対象としてきました。幸運なことに免疫細胞のエンドリソソームに優先して発現するアミノ酸トランスポーター SLC15A3 と SLC15A4 が炎症制御に重要であること、さらにこれらのトランスポーターはエンドリソソームで媒介される炎症シグナルや栄養・代謝シグナルに必須であることを見だし、これらのトランスポーターが炎症性疾患の治療標的として高いポテンシャルを持つことを明らかにすることができました。論文になっているので詳細は記載しませんが、特に SLC15A4 が自己免疫疾患の治療標的となることを報告して以来、国内外の複数の製薬企業がこの分子を標的とした創薬に取り組んでいます。

基礎研究者として論文を発表し、次の研究費に繋げることにしか目を向けていなかった私たちでしたが、いわゆる“目利き”と呼ばれる知財担当者が私たちの研究の価値を見いだしてくださったことをきっかけに、それまで全く経験がなかったアカデミア創薬に取り組むこととなりました。全くの素人である私たちが、12回膜を貫通するトランスポーターの阻害剤探索に取り組むことは、当時の製薬企業 OBの方々には、オリンピック出場を目指して筋トレからスタートするようなもの、と例えられましたが、それだけ標的が難しかったということになります。そして標題にある通り「まさか私が創薬なんて。。。！」と迷走する心理状態の中、AMEDのBINDS事業のサポートを受けて東京大学創薬機構が誇る創薬プラットフォームの研究者の先生方のきめ細やかなサポートによりリード化合物を取得するに至り、グローバルメガファーマに導出成功するという貴重な経験をさせていただきました。

前置きが長くなりましたが、ここからが若い研究者の皆さんにお伝えしたい本題になります。お伝えしたいことは、私にとって不可能と思われたアカデミア創薬を可能にした Tips はなにかということ。それは異分野のプロフェッショナルが有機的に連携・協力することです。当たり前のことのように聞こえますが、これがなかなか難しい。創薬の素人だった私たちは、当初薬理学研究者や創薬化学者の言葉が理解できず、また彼らは biology の言語の理解を得意とせず、双方が意図するところが“科学的に腑に落ちる”という状況に至るまで、多くの時間と丁寧なコミュニケーションが必要でした。生物学の常識が創薬では通用しない、そんな状況が多々あり、この段階でとん挫するプロジェクトも少なくありません。もう一つ、とても重要なことが、こうした研究者間の連携だけでなく、知財担当者との早い段階からの密な連携が導出を成功させるうえで不可欠だということです。ですがここでも言葉の壁があり、丁寧なコミュニケーションで相互理解を進めること、そして知財担当者とともに企業目線を早い段階から自分のプロジェクトに取り入れていくことが何より重要であることを学び

ました。どれだけ活性が高い化合物を取得しようとも、その化合物の物性が薬として適していなければ導出は不可能ですし、また既存薬に対して自分の標的にどれだけ優位性があるか、開発競合品に対して勝ち目はあるか、といった、私たち基礎の生命科学研究者とは異なる視点でプロジェクトに目配りをしていただけるチーム構築が創薬研究には必須で、創薬化学者、薬理学者、知財専門家といった尊敬すべき異分野プロフェッショナルとともにアカデミア創薬に取り組むことができた経験は、私にとって何よりの財産となりました。

これは創薬に限ったことではなく、研究者同士が繋がって得意とする技術や知識を惜しむことなく周りに提供することで予期せぬ化学反応が起こり、抱えていた難問が一気に解決してプロジェクトが加速する、といったことは珍しいことではありません。何より頭打ちの研究費と減少していくマンパワーを如何に有効に活用して世界に負けないスピードで成果を出していくか、という深刻な問題に直面している日本の科学研究の現状を鑑みると、研究者が繋がることで1+1を3や4や5の成果にしていくというやり方は効率的で、勝ち目がある数少ない戦略です。そうしたことを考えたとき、加藤記念財団はもちろんのこと、様々な助成金をいただく場で、この助成金がなければおそらく一生接点がなかったかもしれない若い研究者が、お互いの研究を知って交流ができること、これは将来にわたって大きな財産となることを忘れないで、大切にしていきたいと強く願います。

研究者が申請書を書いて研究費を取得し、論文成果を残すことだけで認められてきた研究者の古き良き時代は終わり、現実問題として厳しい財政状況と国民の目線のもとで、時代に即した責任の果たし方を模索しなくてはならない時代を迎えています。その責任の果たし方の一つは、やはり研究成果の社会実装を加速し、国民の健康長寿や経済活性化に貢献するところだと考えます。教育と科学研究に国が十分投資できない状況が長く続くことで、取り返しがつかない科学力の衰退を招くことを多くの研究者が危惧している中で、状況を打開するためにどうしたらよいのか、そこにおいても研究者が繋がるということが解決の糸口になるのかもしれません。その中で私たち研究者が信頼できる仲間と共に、見るからに楽し気に、生き活きと自分の好きな仕事に邁進していく、その姿そのものが次の世代に伝えていくべき大切な無形財産なのかもしれません。AMED BINDSのように、研究者同士を繋ぎながら研究の発展をサポートする充実したプラットフォームもありますので、若い研究者の皆さんには是非互いに尊敬できる仲間を増やし、大いに楽しみながら日本の生命科学研究を盛り上げていていただきたいと願います。私自身も仲間から尊敬される研究者でいられるよう心して、若い研究者の皆さんの無限の可能性を秘めた力をお借りしながら自身の研究とネットワークをさらに広げていきたいと考えています。

最後に女性研究者のみなさんへ。ライフスタイルにおいて様々な選択肢がありますが、どのような選択肢を選ぶにしても研究が好きで正しい方向性をもって継続していれば、サポートの手は必ず差し伸べられます。残念ながら“ガラスの天井”はまだ一部の組織では実在し、完全に打破するまでには時間がかかりそうですが、様々な施策も増えています。女性優遇に甘えることなく、でも有難く利用しながら、窮屈になることなくしなやかにしぶとく研究もライフイベントも楽しんでいただきたいと思います。研究の道を志した私の娘にもそうあってほしいと強く願っています。私の場合、色々な苦境にあっても、支えて助けてくれたのはやはり性別を問わず研究でつながってきた仲間や諸先輩方、そして家族です。「人間万事塞

翁が馬」、そう腹をくくって開き直って、皆さんに助けをいただきながら踏ん張っていると意外と良い方向に展開することが多かったので、私の好きな言葉です。そして「おもしろきこともなき世におもしろくすみなすものは心なりけり」上の句は高杉晋作の辞世の句とされていますが、まだ解決すべき多くの課題がある行政や組織の中においても、自分の研究と置かれた環境をおもしろくしていくのは自分自身です。面白がる感性を研ぎ澄まし、興味をエネルギーへと変換しながら、仕事もプライベートも欲張って日々を充実させていきましょう。