

神戸大学医学部附属病院 バイオリソースセンターの利活用

～製薬企業の創薬研究における患者検体の活用～

小野薬品工業株式会社

トランスレーショナル研究部

北島 貴司

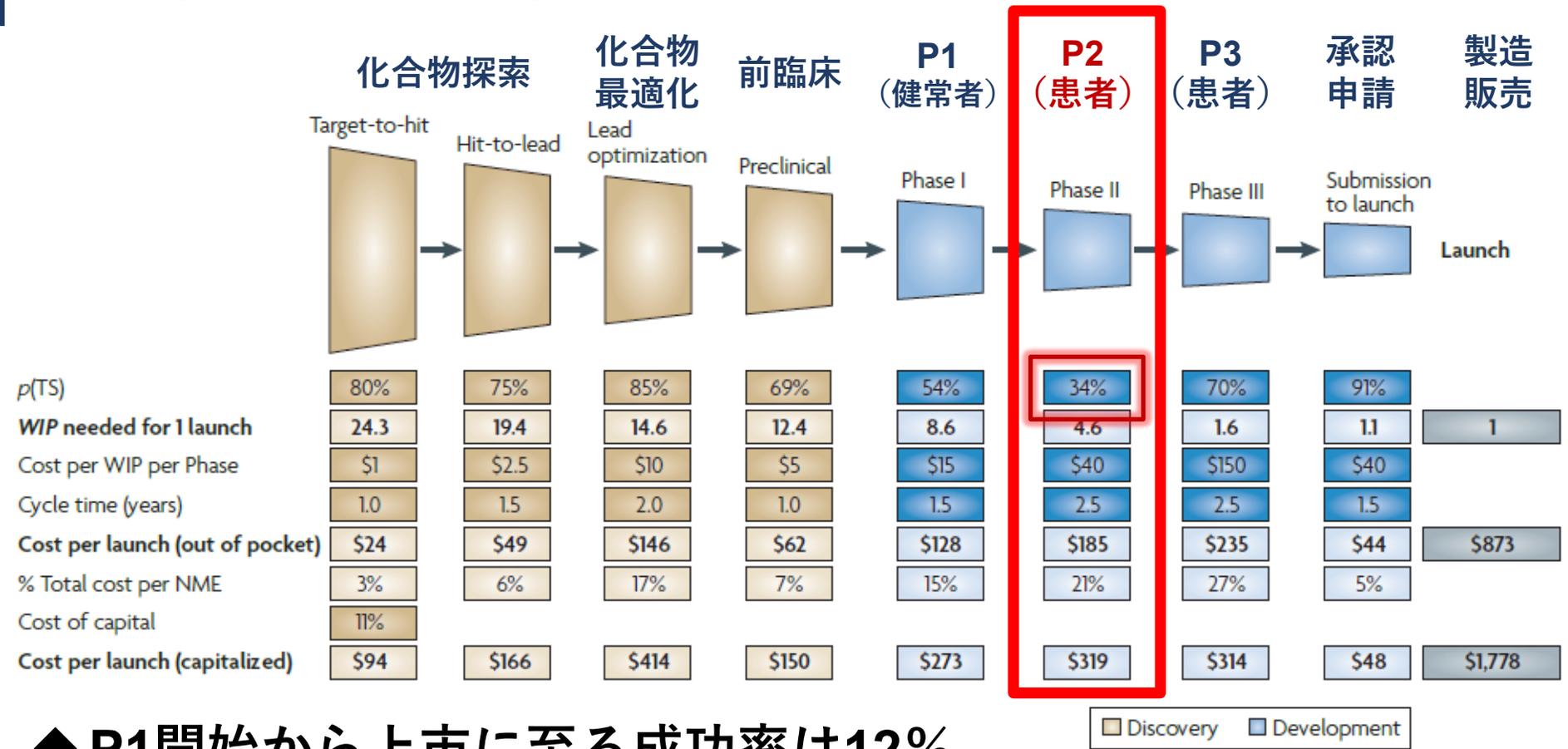
ヒト（患者）を重視した創薬研究 ～トランスレーショナル研究（TR）～



患者情報（バイオリソース）が必要な背景

⇒創薬の成功確率の低下

Nature Review Drug Discovery. 9; 203 (2010)



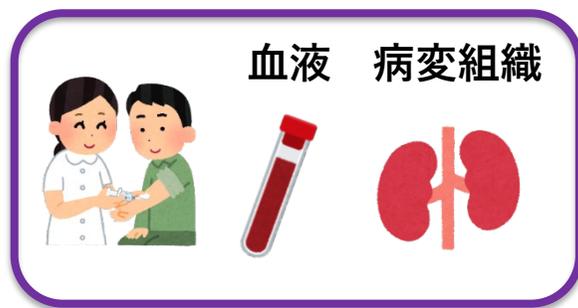
◆ P1開始から上市に至る成功率は12%

◆ 研究開発の全過程で最も失敗するのがPhase 2試験（患者試験）

創薬の成功確率を上げるためには、患者情報を活用することは必須

バイオリソースを利用した創薬活用法①

～新しい創薬標的・バイオマーカーの探索～



医療機関

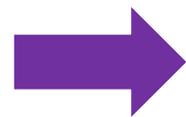


早期診断・鑑別

製薬企業



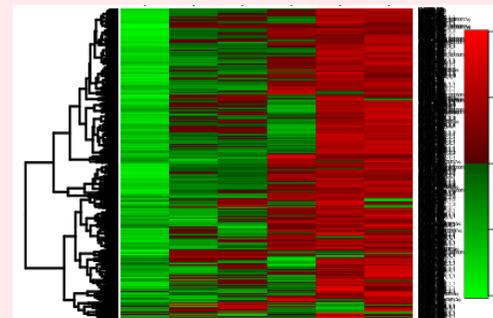
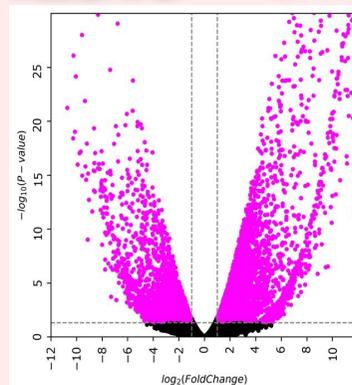
創薬活動



バイオ
マーカー

創薬
標的

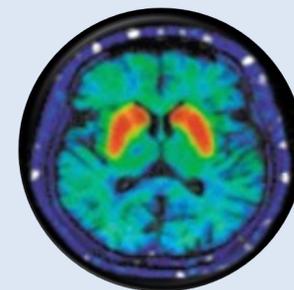
遺伝子・タンパク発現網羅解析



臨床情報

投薬情報

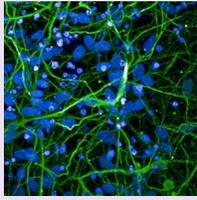
検査画像情報



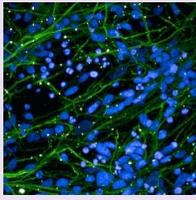
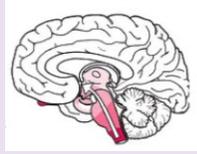
バイオリソースを利用した創薬活用法②

～創薬標的の検証～

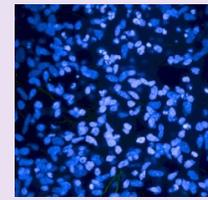
創薬標的の発現確認



アルツハイマー型
認知症



レビー小体型
認知症



パーキンソン病

- ヒト（患者）でも創薬標的は発現しているか？
- どの疾患で、どの病態ステージで大きく発現が変動しているか？

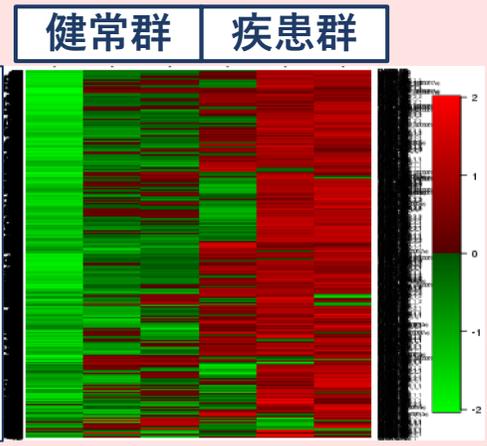
標的シグナルの変動確認



病変組織



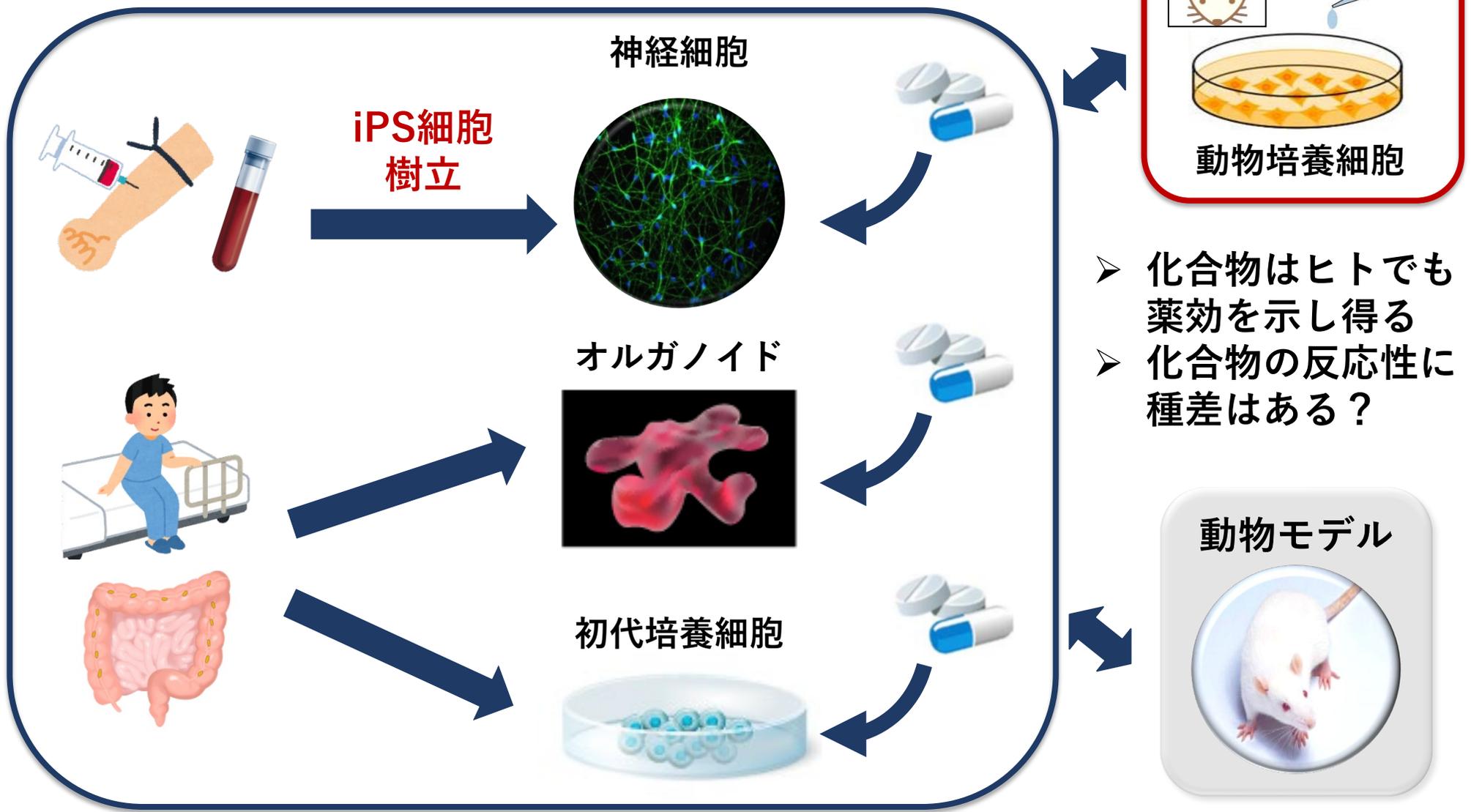
標的
で変動する
遺伝子セット



- 創薬標的の想定する作用機序が患者でも変動しているか？

バイオリソースを利用した創薬活用法③

～新薬候補化合物の作用確認～



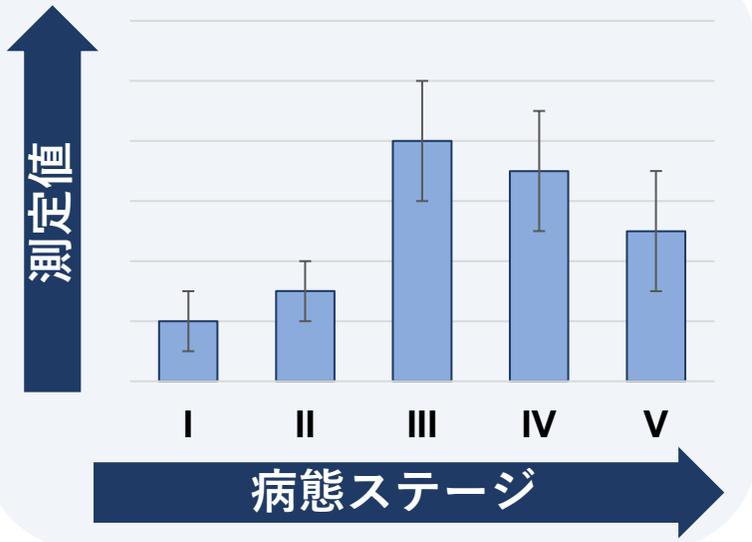
創薬に活用する患者検体・患者情報の入手法

| 入手先 | Pros | Cons |
|---|---|---|
| 商用 バイオバンク  | <ul style="list-style-type: none">➤ リストを参照にして検体入手が可能➤ Fee for Service➤ 健常者検体が豊富 | <ul style="list-style-type: none">➤ 品質の保証はない➤ 病歴、臨床情報はほとんど入手できない➤ 希少疾患、病変組織検体の入手は困難 |
| 公的 バイオバンク  | <ul style="list-style-type: none">➤ リストを参照にして検体入手が可能➤ 希少疾患検体入手できることがある | <ul style="list-style-type: none">➤ 臨床情報の入手は限定的➤ 利用手続きが煩雑 |
| 共同研究  | <ul style="list-style-type: none">➤ 研究目的に合った検体入手➤ 前向き採取を検討できる➤ 臨床情報が付随される➤ 担当医師の助言をいただきながら研究を進められる | <ul style="list-style-type: none">➤ 契約整備に時間がかかる (データの帰属、知財の取り扱いなど)➤ 企業利用のための同意書整備や倫理審査手続きが煩雑 |

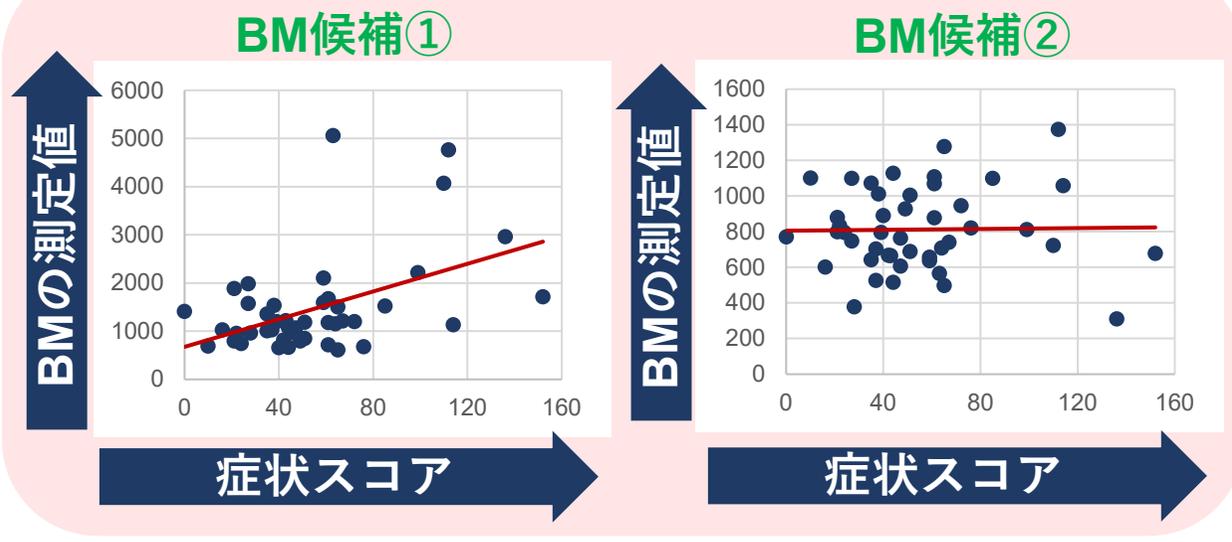
創薬に活用するためには、患者情報と検体の質がポイント

患者情報が付随している検体であれば

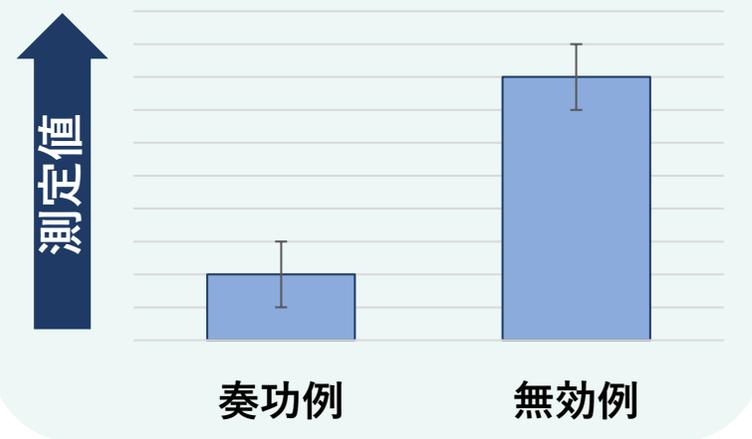
創薬標的と病勢との関わりは？



症状スコアと相関するバイオマーカーは？



既存薬の効果との関連は？



- ◆ 創薬標的が、どのような病態や症状を有する患者さんに関わっているか理解できる！
- ◆ どのような患者さんに役立つ新薬になるかイメージできる！
- ◆ 動物実験では分からない情報ばかり！

検体測定のための質の担保

| 測定対象 | 測定手法 | 検体採取・調製法 |
|--------|-----------------------|--|
| 遺伝子 | RNA-seqなど | <ul style="list-style-type: none">➤ 瞬間凍結 or 溶液処理➤ 保管条件（温度、期間） |
| タンパク | ELISA プロテオミクスなど | <ul style="list-style-type: none">➤ 遠心条件➤ 凍結融解回数 |
| 生理活性脂質 | 質量分析 | <ul style="list-style-type: none">➤ 採取～調製の温度管理➤ 凍結融解不可 |
| 免疫細胞集団 | フローサイトメトリー CyTOFなど | <ul style="list-style-type: none">➤ 血球調製➤ 採取～測定までの時間や温度管理 |



正確な測定結果を得るためには、検体採取～測定までの管理が重要

神戸大学病院バイオリソースセンターとの研究



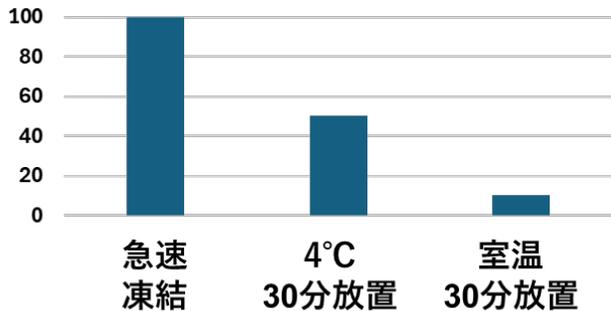
〇〇阻害薬の動物モデルの結果は有望だけど、どのステージの患者さんに効くのだろうか？

△△病の急性期と寛解期の検体を分析したいのですが。。



寛解期は定期診療で採取できるけど、急性期は診療科と救急も巻き込まないといけないね。

測定対象の物質は温度安定性が悪いのですが。。



採血後の手順を分かりやすく整理して、試験に臨みましょう！



1. 検体の収集・保管

- 採血直後に検体を受け取る (EDTA-2Na 5mL×2本)
受領時刻を記録する: **TIME1**
- 受領直後に800×g 10分、4°Cで遠心分離を行う
この間にSepMate-50の仕切り下部にFicoll 15mLを注入する
- 血漿を血球層上部0.5cmを残してFCR 1.0mLチューブに1.0mLずつ手分注し、ディーフリーザー(-80°C)に保管する
保管時刻を記録する: **TIME2**
- 採取した血漿と等量のPBSを加える
- 50mLチューブに移し、等量のPBSで希釈する

最後に

- ◆ 創薬の成功確率向上のためにヒト検体を上手に活用するためには、臨床情報が付随した検体、質の担保された検体がないと真に創薬に役立つ情報は得られません。
- ◆ このような検体を創薬に活用し、画期的な新薬として患者さんに還元するためには、臨床現場の医療従事者のご尽力は必要不可欠です。

今後ご相談させていただくかもしれませんが、
ご協力の程、お願いいたします

 **小野薬品工業株式会社**

Dedicated to the Fight against Disease and Pain