

## メカニズムの解明から治療法の開発へ

下村 和宏<sup>✉</sup>

Northwestern University, RMD Sciences Inc.

現在、私はアメリカの大学の医学部でアルツハイマー治療薬の研究開発を行っている。幸いにも私が開発した炭水化物骨格の治療薬の種を大学が特許申請してくれ、その技術をもとにさらなる技術開発のためのベンチャー企業(RMD Sciences Inc)を創業した。大学の教員、ベンチャー企業の創業者。自分の中では“副業”ではなく“複業”と思っている。通常、薬を商品として売るためには大規模な臨床試験、認可、製造、販路が必要だ。そのためにはノウハウと十分な経済的体力を持った製薬会社またはバイオテックに興味を持ってもらわねばならない。私たちの会社の最終目標はこの技術を彼らにライセンスすることである。今回の研究室リポートではこの会社設立の経緯を紹介したい。

私はサーカディアンリズムに興味をもち渡米した。今から約 30 年前の話だ。その後、サーカディアンリズムの遺伝学に魅せられた。自然界に存在する遺伝子の多型が行動に及ぼすメカニズムを解明した。この仕事は時間を要したが自分の中では満足のいく完成度の高い仕事だった。しかし、そのメカニズムを解明して気づいた。

“コレがわかっても薬の開発には繋がらない”

その仕事に区切りがついた 2009 年に大学での研究に別れを告げ、全く新しい環境を求めて民間企業に研究の場を移した。野球のピッチャーに例えるなら新しい変化球の習得のためとも言おうか。2016 年に大学に戻るまでに、2つの会社で働いた。この7年間で私の科学者としての考え方は作り替えられた。

最初の会社は食品用酵素の会社だった。酵素がいかに世の中に使われているかに驚いた。その中でも一番驚いたのは、カニカマは魚のすり身を酵素で繋ぎ合わせているということだった。その架橋酵素を私が勤めていた会社は作っていた。また社内には炭水化物を修飾する酵素が数十種類あった。入社して1年くらい経って、アメリカの大手デンプン企業へのプレゼンのために炭水化物、酵

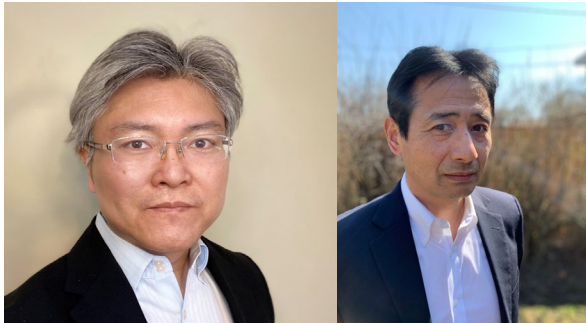
素の勉強をする機会が与えられた。グルコース、フルクトース、トレハロース、マルトース、スクロース。これまで耳にしたことはあったが、その詳しい科学構造は全く理解していなかった。これらの糖は酵素により様々な形に変えられる。そしてその挙動は温度、pH に大きく依存している。私は、徐々に糖に魅せられて行き、その 2 年後に糖を扱う会社に転職した。

2つ目の会社は食物繊維(多糖類)を扱う会社だった。その会社の食物繊維の製造に前職の会社の酵素が使われていた。食物繊維はいわゆる健康食品。世間では“カラダにいい”、と言われているがその詳しいメカニズムはあまり知られていなかった。私はテキサス大学の Jake Chen, Sally Yoo 夫妻と共同でそのメカニズムの研究を始め、腸内細菌の変化が原因であることを、腸内細菌移植実験で証明した。アイディアは私がアメリカで一番最初にお世話になった Menaker 研究室で行われていた SCN の移植実験から得たものだった。その当時腸内細菌の移植は無菌動物を使っていたが、そのような施設を持っているところは限られていた。そこで抗生物質を飲ませ腸内細菌を極度に減らした状態で新しい腸内細菌を移植してみた。この考えも Menaker の SCN 移植実験からきている。結果は非常にクリアーだった。食物繊維を食べた動物の腸内細菌を移植すると、食物繊維を食べなくても、糖代謝は食物繊維を食べた動物のように改善される。今では抗生物質を用いた腸内細菌の移植は頻繁に行われている。

これと並行して肥満患者を対象に食物繊維を1年間摂取してもらった臨床試験を行なった。その際に多くの被験者から“よく眠れるようになり、活動的になった”というコメントが得られた。そこで私は思った。腸内細菌の影響は単に代謝にとどまらず、中枢神経系にも及ぶのではないかと(Gut-Brain Axis)。私の興味は会社の興味から大きく乖離していき、睡眠に対する影響を研究するために大学に戻ることにした。

2016 年 Phyllis Zee, Fred Turek, Joseph Bass,

✉ kazuhiko.shimomura@northwestern.edu



#### 我々のチーム

CEO: William Q Sargent, PhD (左上),

CCO (Chief Commercial Officer): Joerg Hermans (中央上)

Chief Medical Officer: Frank J. Steinberg, DO, FAAP (右上),

Co-founder and CFO: Aki Taira, Executive MBA (左下)

Co-founder and Principal Scientific Consultant: Kazuhiro Shimomura, DVM, PhD (右下、筆者)

Martha Vitaterna の後ろ盾と Joseph Takahashi、岡村均先生のお口添えでなんとか大学に戻ることに成功した。一旦民間企業に出て行った人間が大学に戻るのはかなり稀なケース。前職で扱っていた食物繊維を臨床試験に使うことを模索し始めた。しかしそこで大きな壁にぶつかった。

臨床で使うには、動物で効果が証明されていて、メカニズムがわかっている必要がある。そうでないと公的なグラントを取ることができない。またこの食物繊維はすでに市販されているので仮に効果があっても特許性はなく、論文を書くだけの研究になる。そこで市販の食物繊維の改良に着手し、それをマウスで試しメカニズムを解明することにした。その際に NIH のグラント担当の知り合い(睡眠の研究者)に相談した。彼の一言は衝撃的だった。

『睡眠は様々なことに影響を及ぼしていることは事実だが、睡眠を改善すれば病気が治るのか？癌が治るのか？ここがクリアーにならないと誰も興味を持ってくれない。言い換えればここが睡眠のグラントの弱点だ』と。

この問題を解決するために、モデル動物としてアルツハイマーマウスを選んだ。睡眠は代謝系のみならず神経変性疾患にも大きく影響している。改良型食物繊維がいかに記憶、睡眠に影響を及ぼすかの研究が始まった。結果は非常に良好で空間記憶の改善とその定着に関係している脳波のある特定の周波数帯を改善することがわかった。大学が特許を申請し今その結果を待っているところだ。

私たちの会社は、この改良型食物繊維の特許を大学

から移転してもらい商品化することが目標だ。製薬会社で薬品開発に携わった複数の人たちとともにこの目標に向かって進んでいる(写真)。我々が今直面している大きな課題は、様々な糖の集まりである食物繊維の中で原因となっている糖を同定することだ。私が以前所属していた Joseph Takahashi の研究室での *Clock* ミュータントの原因遺伝子の同定を彷彿とさせられる。Joe は *Clock* 遺伝子を見つけるまで予算が全く取れなかった。しかし遺伝子を見つけて予算が取れるようになった。私の会社も今その局面にいると信じている。

民間企業で働いた7年間で、自分の描く科学者としての最後の姿を考えるきっかけになった。研究者の多くは「病気になったら、どう変わるのか』について研究している。癌になったら細胞はどう変化するのか？アルツハイマーになったら脳はどう変化するのか？という具合に。だが、人間の体は自動車などの機械とは異なり、故障や不具合の原因が見つかったとしても、その箇所を交換するわけにはいかない。そこからさらに踏み込んだ研究が必要となる。治療法の開発である。私の科学に対する考え方は“メカニズムの解明”から“治療法の開発”へと大きくシフトしている。

身の回りの物を見回渡しても、自分で作ったものは何一つない。でも当然の事ながら、それを開発した人は世界中のどこかにいる。私は今、ありがたいことに「新しいモノを作り出す」機会に恵まれている。そして、ついに自分もそんな人たちの仲間に入ろうとしている。大変光栄なことだ。