

目前で苦しむ患者さんの姿を見て思う。
早く治療薬を作って助けてあげたい
薬がなければ今できる何かで救いたい



薬学博士 甲斐 広文 教授

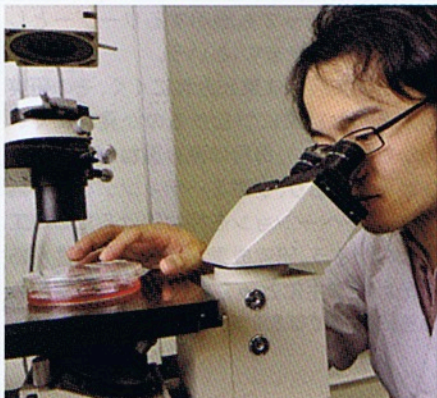
熊本大学薬学部 大学院薬学教育部

研究室紹介

遺伝子機能応用学分野

***** 囊胞性線維症を研究する 国内唯一の研究室 *****

「大学で行う研究には限界があります。製薬メーカーと同じことをやってもかかないません。一方で大学だからできる研究があります。患者が少ない遺伝病などの疾患です。私たちは、プロテインフォールディング異常症である「囊胞性線維症」と「家族性アミロイドポリニューロパチー」を研究対象にしています。「囊胞性線維症」は、白人種に多い病気で30歳が寿命といわれます。医師や薬剤師、看護師、栄養士が集まる国際学会があるのですが、日本から参加するのは私たちだけです。「家族性アミロイドポリニューロパチー」は、日本全国で800人前後の患者さんしかいない遺伝性の病気で、熊本のある地域にこの病気をもちご家庭があります。医師に基礎研究で共同研究してほしいと依頼され10年ほど続けています。医師に同行して患者さんと直接お話をする機会も多くあり、何とか役に立ちたいと思いを強くしています。この病気の治療薬は薬理学的に見ても難しいのですが、何とか治療薬につなぎたいですね」と甲斐教授。診断ができて治療薬がない。遺伝性のため家族にこの病気を持っているという社会的差別を受ける場合があるという。しかし、治療法や治療薬ができれば、囊胞性線維症や「家族性アミロイドポリニューロパチー」で苦しむ患者とその家族を救うことができる。そう信じて甲斐教授は研究を続けているのである。



***** 囊胞性線維症の治療法は 確立できるのか *****

囊胞性線維症の治療薬はできるのだろうか。甲斐教授は「囊胞性線維症は、細胞膜に発現するCFTR(クロライドチャンネル)の遺伝子変異より発症します。1個のアミノ酸変異が、全体で1480個のアミノ酸からなるCFTRの全体構造に異常を起し、不良たんぱく質とみなされ分解処理されてしまいます。タンパク質が細胞内で分解され、本来のタンパク質の機能が消失してしまうために起こる病気で、この病気の発症には、細胞内でタンパク質のフォールディング状態をチェックする品質管理機構が深く関与しています。正しくフォールディングされないタンパク質は、プロテアソームに送られ分解処理されます。治療薬を作るには、機能が残っているタンパク質が品質管理機構により分解へと導かれないように妨害することと考えます。そのうえで私たちは、CFTRの分解に関わる因子を同定し、その機能や発現を抑制することが治療標的になると考えています」という。

これらの研究により、以下の成果を得ている。

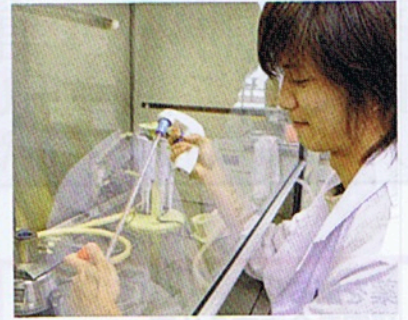
○CFTRの分解に関わる因子として、分子シャペロンの一つカルレチキュリンを同定し、その発現をウコンの主成分であるクルクミンが抑制することを見出した。

○変異CFTRに直接結合し、タンパク質の安定性を高める化合物「CFTRコレクター」を確認。

○小胞体内の異常分泌タンパク質の運命を決定するメカニズムを解明。

CFTRの患者は呼吸器感染症が原因でなくなることが多いため、研究室では「Toll様受容体による創薬研究」も平行して進めている。





**民間療法にヒントを得た
 薬を使わない治療法の開発**

甲斐教授は、薬物治療をサポートするバイオエレクトリクス(Bio-electrics)を提唱しておられる。現在、熊本大学にはバイオエレクトリクス研究センターが設置されており、兼任スタッフである。「いま、病気で苦しんでおられる患者さんがいます。しかし治療に有効な薬がない。新薬の登場も期待できない。そこで薬の補助として使えるものはないかと考えたとき民間療法に辿り着きました。日本人は温泉やお風呂の習慣があり、古くは湯治で持病の改善をはかってきました。また電気療法も古くから伝わる治療法です。平賀源内が電気治療器・エレキテルを製作したことは有名です。これらを現代の医療技術に生かせないかと考えました」という。

研究室が開発を進めているのは温熱療法と電気療法をミックスしたバイオメトロノーム Bio Metronome(甲斐教授が命名)。メタボリックシンドロームについては高い治療成果が認められて臨床試験を終了した。2型糖尿病についても熊本大学医学部付属病院での臨床試験が進んでいる。

「42度の温熱と特定条件の微弱電流で効果が得られることが確認でき、装置は地元の会社と共同開発しています。神経や筋肉に刺激を感じさせない程度の微弱電流。低刺激であることが細胞に影響を与えます。とくに内臓脂肪の減少が顕著に認められており、メタボリックシンドロームへの応用が期待されます。糖代謝でもインシュリン分泌の改善が確認されています。副作用がなく、正常細胞には影響を与えません。糖代謝異常のマウスでの実験では、明らかな改善が認められました。臨床でも人間ドックに来たメタボリックシンド

ロームの40名の患者さんでクロスオーバーの臨床試験を実施しています」と甲斐教授。

いま腎臓については臨床試験が進んでいない。

「遺伝性腎不全マウスや犬に対する前臨床試験では腎機能の改善が見られました。知合いに蛋白尿が出ているという人がいて、機械を貸し出したことがありました。しばらくすると蛋白尿の値が下がり、腎臓の活動が活発になったというのです。足の浮腫もなくなったと喜んでいました。ぜひ腎臓の臨床試験も進めたいですね。このバイオメトロノームは、薬による化学的治療と温熱と電気の物理的刺激的の組合せで、相乗的な効果が得られると思います。主に慢性疾患には効果的です。急性疾患には向かないという結論も出ています。伝統的な治療法を現代の科学技術で検証し、そして、最適化する。助けられる命があり、助けられる方法があるのなら、とにかく臨床で使ってみてほしいと思います」と甲斐教授は話す。



**朝7時半からのミーティングは
 研究室の伝統**

透析に移行していく慢性腎臓病には治療薬がないだけにバイオメトロノームをできるだけ早く患者のもとに届けたい。

甲斐教授は「海外で活躍したい人、難病に対する薬を創りたいという使命感をもつ人、やる気のある人は是非研究室にきてください」という。甲斐教授は米大学の研究室とのパイプを持っており、毎年、希望する博士後期課程の学生をポスドク待遇として送りだしている。給料を得ながらアメリカの研究の第一線が体験できるわけだ。学生に対する評価は高く、外資系製薬企業に本社採用される者もいるという。

甲斐教授は「私が若い頃やりたかったことを学生に提供し、後輩を育てたいと思っています。その代わりに研究室の朝は早いですよ。7時半にはディスカッションやプレゼンテーションを始めます。16年間続けている研究室の伝統です。脳が疲れていないときにセミナーを行えば理解度が増します。そして大学院を卒業する頃にはプレゼンテーション能力が付き、質疑応答力がつきます」という。考え方、行動ともユニークな先生だ。

