

放射線による生体障害を軽減する 高安定化細胞増殖因子の開発

— 放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発 —

今村 亨

高線量の放射線被ばくによって生体を受ける障害を軽減・治療するための生物学的機構を介する放射線防護剤の有望な候補として、既存の医薬品を凌ぐ活性を有する新規シグナル分子（細胞機能を調節する生理活性タンパク質）「FGFC」（fibroblast growth factor chimeric protein）を開発した。今後、放射線関連機関に備蓄する放射線防護剤として採用される可能性のある、このタンパク質を医薬品開発するための環境整備を、基礎研究機関において可能な限り高いレベルで進めることを目指している。

キーワード：放射線防護、放射線障害、FGF、安定化細胞増殖因子、クリプト、生存

Development of a stable growth factor suitable for radioprotection

– Drug development-aimed R&D at a basic research institute –

Toru IMAMURA

We have developed a stable growth factor protein that is a promising candidate for a radioprotective drug suitable for treating biological damage caused by high-dose radiation. This stable growth factor, designated FGFC (fibroblast growth factor chimeric protein), demonstrates several advantages over existing drugs. Once approved, it can be stockpiled for radioprotection. We aim to develop this protein into a drug at the highest possible level achievable at a basic research institute.

Keywords: Radioprotection, radiation-induced damage, fibroblast growth factor, FGF, stable, crypt, survival

1 はじめに：シンセシオロジー誌におけるこの論文の位置付け

この研究では、基礎研究としては研究フェーズの進んだ新規タンパク質を医薬品製品とすることをアウトカムと位置づけ、その間に存在するいわゆる「死の谷」の研究開発フェーズを突破することを意図している。アウトカムである医薬品製品を実現するには、品質管理された製品製造と臨床試験を行い、医薬承認を受ける必要があり、さらに10年以上の歳月と最低でも数十億円の研究開発資金の投入が必要とされる。したがって、基礎研究機関が単独で死の谷を突破することは困難であり、この論文執筆の段階では医薬品としての製品化には至っていない。また、医薬品の製品化は基礎研究機関の開発対象にはならないと考える人もいる。しかし、著者は研究開発の方向性とステージを最適化

することにより、基礎研究機関でも製品化への段階に貢献できると考えている。タンパク質医薬の重要性は急速に拡大しており、2012年の全世界の医薬品売上高においては、首位を含む上位10品目中6品目がタンパク質医薬となっている。このことは、タンパク質創薬のプロセスを無視して今後の創薬基礎研究を語ることはできないことを意味している。そこで、タンパク質創薬の研究シナリオを踏まえた研究を基礎研究機関で行っているこの研究について、シンセシオロジー誌で紹介することは意義深いものと考え、著者が行っている、放射線防護剤候補としてのシグナル分子タンパク質（FGFC）の開発過程について本稿にて論じる。

2 放射線被ばくによる生体障害と障害からの防護

生体が放射線を被ばくすると、アルファ線、ベータ線、

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 〒305-8566 つくば市東1-1-1 中央第6
Biomedical Research Institute, AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba 305-8566, Japan E-mail: imamura-toru@aist.go.jp

Original manuscript received January 9, 2013, Revisions received March 13, 2014, Accepted March 14, 2014

ガンマ線、X線、中性子線等放射線の種類や生体に吸収されるエネルギーにより、質や程度に差はあれ、水が励起されて生成する活性酸素やフリーラジカルによる生体物質の変性、遺伝子核酸の切断等さまざまな影響が現れる。このような影響の多くは正常な生命活動にとって好ましくない。しかし、生命は元来、宇宙線や地球自体の発する放射線、食物として取り込んだ物質に由来する放射線等、自然環境中の放射線に適応し進化してきたため、それらの影響を克服する分子メカニズムを内包している。したがって、自然環境中に存在する程度の放射線による影響の大部分は個体レベルでの問題には至らない。しかし、非常に高線量の放射線を一度に被ばくすると必ず短期間で障害が発生し（これを確定的影響：急性障害という）、生体の自然治癒力を越えて最悪の場合には個体死に至る。また、より少ない被ばくによっても、ある確率で長期間が経過してから障害が生じることがある（これを確率的影響：晩発性障害という）（図1）。

そこで、事故や医療行為等で発生する高線量の放射線に対する対策の第一は、線源からの距離を取る、また放射性物質や放射能を帯びた粒子を体内に取り込まないようマスクをするなど、物理的な方法によって生体を放射線から遮蔽することである。しかし、物理的に遮蔽できない場合に備えて、放射線が生体に与える影響を軽減するための第二の対策として主に化学物質を用いた防護方法が開発された。例として、放射線により発生するフリーラジカルを化合物により無毒化することによって遺伝子核酸など障害を受けやすい生体物質を守る、また体内に入ってしまった放射性物質をキレートして体外への排出を促進するなどの方策が開発されてきた。しかし、これらはいわば受け身の対策であるといえる。

これに対し、攻めの対策とも表現できる第三の対策が近年開発されてきた。すなわち、生体の構成単位である細胞に直接働きかける分子を用いる生物学的機構を介する放射線防護方法である。その事例として、生体の構成単位である細胞の生存を維持したり増殖を促進したりする活性を有する細胞増殖因子やサイトカインなどと呼ばれるシグナル分子群が、細胞の放射線障害を予防したり減弱する活性を示すことが確認されたのである。そこで、これらシグナル分子群を利用した生物学的防護方法を、放射線からの電磁氣的遮蔽や放射性物質からの物理的遮蔽や化学物質を用いた防護と組み合わせれば、総体としての放射線障害を最大限防護できると期待される。よって、生物医学の最新知識やシグナル分子に関する知見を総動員して、防護効果のより高いシグナル分子を開発することに大きな研究開発の余地があると我々は考えている（図1）。

我々は、シグナル分子の多機能性に注目し、その新規生理機能と分子機構の解明を通じてさまざまな応用につなげるという研究のパラダイムを掲げている。この論文では、放射線防護剤という応用の実現へ向けたシグナル分子の研究という観点から、これまで行ってきた研究を総括し、今後の展開について述べる。この研究の過程で我々は、一般の医薬品と放射線防護剤とは、製品として社会に出していくためのシナリオが異なることを知った。すなわち一般の医薬品の開発のような対象疾病患者群に適用する臨床試験によって有効性を検証するというシナリオは、全身性の高線量放射線障害の防護剤開発には用いることはできない。そのため、放射線防護剤の開発は一般の医薬品開発よりも困難が多い。この論文では、放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発のシナリオについて述べる。

3 実用的な防護剤というアウトカムにつなげるためのシナリオと実現のための構成的方法

我々は、開発したシグナル分子タンパク質（FGFC）を基盤とした放射線防護剤開発を行っている。FGFCの詳細については後段（項目7）で述べる。

放射線防護剤候補分子としてのFGFCを防護剤医薬品というアウトカムにつなげるためのシナリオとして、我々は当初は直線的な開発を想定していた。直線的な開発とは通常の医薬品の開発でたどる過程であり、1) 医薬候補物質の安全性試験、2) 対象疾病（この研究では高線量放射線被ばくによる生体障害）を持つ患者の治療における医薬候補物質の有効性試験、3) 承認申請、4) 必要に応じて追加試験実施と再申請、5) 承認の過程を意味する。しかし、このシナリオでの開発の実現可能性について国内外の放射線防護関係の医師や研究者、薬務当局関係者や世界保健機構（WHO）関係者等と議論を行い、そのような開発は困難であるという認識に至った。その主な理由は、統計的に有意な解析が可能な数の放射線被ばく患者集団は普段は存在しないこと、仮に存在しても、対照群としての

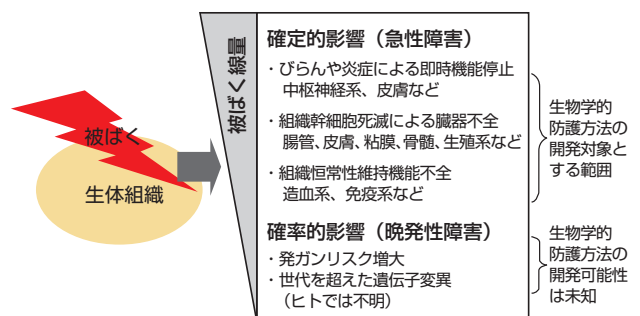


図1 放射線被ばくによる生体障害と生物学的防護法開発の余地

偽薬投与患者群を設定することは倫理的に許容されないことである。

そこで、FGFCを防護剤として開発するためのシナリオを再検討した。現在、緊急被ばく事故等で医療現場での使用が報告されている放射線防護剤の多くは、別の疾患の治療薬として開発された医薬品の中で全身性の放射線防護剤としての有用性も確認されたものである。先行例として、癌の治療に伴う副作用の治療薬として米国で承認されたKGF（角化細胞増殖因子：後述）やGM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）がある。そこでこの研究ではこれらの先例を予定構図と位置づけ、2段階で防護剤開発を目指すというシナリオの再構成に至った（図2）。すなわち、第一段階では、確実に存在する患者群に対する治療薬としての医薬承認を実現し、その次の第二段階として放射線防護剤としての使用を実現するというものである。先行例に倣い、FGFCについてもまず癌治療の副作用を低減する副作用軽減剤としての承認医薬として開発することを第一段階と位置づけることとした。その後の第二段階として、この承認医薬を全身性の放射線防護剤として開発することとしている（図2）。

3.1 放射線を用いた癌治療の副作用を低減する薬品の開発

3.1.1 開発の道筋

この開発方針の構成は、米国で医薬承認され癌治療の副作用低減剤として臨床で使用されているFGF7（別名

KGF）の開発経路を踏襲している。

癌の放射線化学療法を受ける患者は高線量の放射線を被ばくする。当然、癌組織以外の正常組織への障害が最小限となるよう照射に当たっての工夫はなされるが、現実にはかなりの副作用が発生する。特に、頭頸部癌に放射線を当てる場合には正常な口腔粘膜が激しいびらんを起こすため、患者は強い苦痛を訴え、食事や水が摂れなくなることが治療上の問題になっていた。FGF7は、このような治療を受ける患者に予防的および術後に投与されることで、この副作用を大幅に低減して患者のQOL（quality of life）を高めると共に、結果的に癌の治療効果も高める効果も発揮した。このように、癌治療の副作用を低減する医薬品ならば薬効を確認するための患者群が存在し、臨床試験を行うことが可能である。そこでFGFCについても、癌患者の正常組織が放射線治療の際に受ける副作用を軽減する活性を評価することで有効性を解析することを計画している。

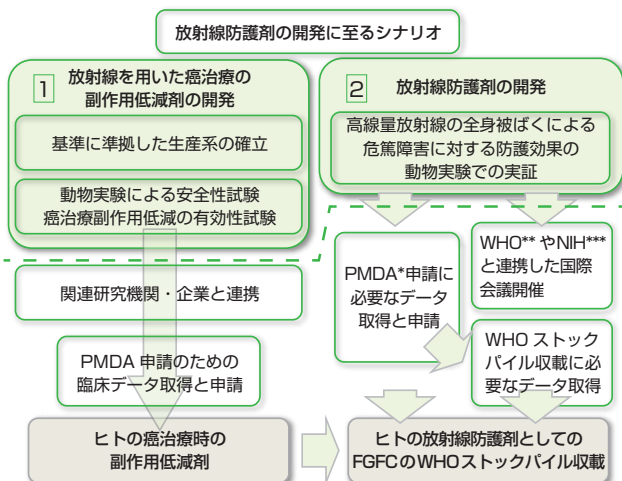
3.1.2 承認を目指した生産系の確立

癌治療の副作用の低減剤であっても、全身性の高線量被ばくの際の放射線防護剤であっても共通な重要課題は、医薬品として要求される品質を有する物質の生産と承認である。そこで、安定して品質の高いFGFCを、GMP（good manufacturing practice）基準に準拠した方法で大量に生産する系を確立する必要がある。そして、確立した生産系で得たタンパク質を用いて安全性の試験、有効性の試験を行い、医薬承認の申請に至ることが必要である。

3.1.3 医薬承認のための段階 - 安全性試験、有効性試験と医薬承認

ヒトに使用する医薬品は安全でなくてはならない。そこで、医薬品の開発に当たって、最初に健康に対する重大な問題がないかどうかを動物実験によって確認する。この目的のため、動物で行う安全性試験においてもヒトにおける投与経路と同じ投与経路を採用することが求められる。FGFCのようなタンパク質製剤は消化酵素による分解や失活を受けやすく、また消化管における吸収と血中への移行の効率が極めて低いため経口投与は適さないと考えられている。そこで全身性に作用させたいタンパク質製剤は、ヒトでは一般的に静脈投与や皮下投与、筋肉内投与等が選択される。

動物への安全性が確認されれば、次に、健康な成人のボランティアに対する第一相臨床試験によってヒトへの安全性が確認される。そして、安全性が確認できれば、癌治療の副作用の低減剤としての有効性を臨床試験によって示すことになる。安全性試験と有効性試験において医薬品として相応しい結果が得られた段階で薬務当局に申請を行



*PMDA: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：日本国内で薬事法に基づく医薬品や医療機器等の承認審査を所轄する機関。
 **WHO: 世界保健機関：すべての人々の健康を推進し保護するため、国際連合憲章に沿った専門機関として設立された機関。
 ***NIH: 米国国立衛生研究所：米国の生命医学研究の拠点機関で、複数の専門分野の研究と支援組織により構成される。研究費の配分機関でもある。

図2 FGFCを実用的な放射線防護剤として開発するためのシナリオ
 第1段階と第2段階からなる。破線より上の薄緑色の部分は、基礎研究機関が遂行可能な部分。

う。そして、承認が得られれば、放射線癌治療の副作用低減剤が実現することになる。しかし、これらヒトにおける試験には多大な資金と時間が必要であり、基礎研究機関単独で実施できる範囲を超えてしまう。そこで、創薬企業やNPO等の外部機関とアライアンスを組むことが必須である。このような外部との共同開発体として、基準に準拠した生産法の至適化、安全性試験、有効性試験等を組織的に進めていく。

3.2 全身の高線量被ばくに対する放射線防護剤の開発

3.2.1 ヒトでの有効性試験の困難さ

全身の高線量被ばくに対する放射線防護剤としての有効性を示すことが必須である。しかし、高線量の放射線を全身性に被ばくした患者群という集団が通常は存在しない上、候補薬とプラシーボ（偽薬）を投与した2群の間で症状の改善等を比較するといった一般的な医薬品開発における方法によってヒトでの有効性を検証することが困難である。そこで、主に動物実験によって、高線量放射線の全身被ばくによる重篤障害に対する防護効果について有効性を実証することが重要である。

その後のヒトでの有効性の検証や医薬承認までの道筋は、前述のような一般的医薬品の場合と大きく異なることになる。

3.2.2 世界保健機構の推奨する備蓄品目への収載

放射線防護剤は一般的な疾病の治療薬ではなく、特殊な用途で用いられる。さらに、有効性を確認することのできる患者集団やその発生は極めて限定的である。したがって、市場規模も把握しにくい。そのため、私企業や研究機関が単独で医薬として開発するための前提条件となる有効性を客観的に示すことも、製品として採算にのせる成算を示すことも難しいという考え方があられる。このような背景もあり、放射線事故等の際に使用が有効な放射線防護剤については、WHOが「緊急被ばく備蓄薬リスト (stockpile list for radiation emergency)」として効果的な品目を選択して定め、数年に一度見直している（以後、WHOストックパイルと表す）。現在最新のWHOストックパイルリストは2007年に作成されたもので、このリストに沿った薬品の備蓄が全世界の放射線関連機関に推奨されている。これら収載品目についてWHOでは「200人を10-12日間治療できる量」を各施設に備蓄することを推奨している。これらの数字から算定される世界全体での必要備蓄量はかなり多いと考えられる。また、タンパク質製剤としてのバイオ医薬品は一般にその有効期間が比較的短いことから、備蓄品の定期的な更新が必要になる。これらのことから、放射線防護剤の備蓄品目の製造・販売は実は私企業の採算にも合し、産業への貢献も十分に高いのではないかと考える人

も多く、著者もそのように考えている。

2007年以降これまでに、科学上の進歩や承認新薬の登場等があるが、放射線防護剤をめぐる環境も変化してきている。このためWHOではストックパイルリストの見直しをする時期に来ていることを担当者から学んだ。そこで我々は、ヒトの放射線防護剤としてFGFCをWHOのストックパイルリストに収載してもらうことを目標として設定した。その実現に向けて、国際会議等の場で放射線対策に関わる専門家のコミュニティにFGFCの有効性をアピールしていくことも今後の重要な課題といえる。

4 研究の目的とアウトカム 放射線防護剤開発のシナリオと戦略 –シグナル分子の利用

・研究の目的：高線量放射線被ばくによる生体障害を可能な限りの予防および生じてしまった障害を可能な限り治療して健康な生体を取り戻すためのシグナル分子を利用した放射線防護剤の開発とそれを使用するプロトコルを提供する。

4.1 内部被ばくに特有の防護剤開発のシナリオ

放射性物質が体内に取り込まれてしまって（内部被ばく）放射線防護剤が必要とされる状況を想定すると、防護剤開発のシナリオは比較的簡単に設定できる。すなわち、

- a. 生体に入った放射性物質は生体外に出す。
- b. 生体に入ってしまった放射性物質が、標的器官に取り込まれて害をなすことを防ぐ。

といった対策を取ることが必要となる。

現在、放射線防護剤の備蓄品目と指定されている防護剤の中ではaの対策としては、プルシャンブルーおよびジエチレントリアミンペンタアセテート（DTPA）が、bの対策としてはヨウ化カリウムが、それぞれ代表的な防護剤として使われている。

aのプルシャンブルーおよびDTPAは放射線セシウムやプルトニウムと結合する性質があるため、これらの放射性物質を摂取してしまった人がこれらの防護剤を経口摂取すると、消化管の中で結合体が生成されて便として体外に排出される。このようにして、これらの放射性物質が体内に存在する時間を短くすることによって、細胞への障害を軽減する効果がある。一方、bのヨウ化カリウムは摂取した人の体内での化学形が放射性ヨウ素と同じであることを利用している。

放射性ヨウ素は揮発性が高いために気体となって大気に拡散し、呼吸により速やかに血中に入ってしまう。その後は、ヨウ素を重要な材料としてホルモンを作っている器官である甲状腺に取り込まれやすい。この効果によって小児の甲状腺がんの発症が高まるのではないかと考えられて

いる。そこで、被ばく者が非放射性的のヨウ化カリウム剤を服用すれば、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを大幅に減らすことができる。

このように、aとbでは個体レベルと組織レベルの違いはあるが、いずれも放射性物質を生体から遠ざけて被ばくを減らすことにより、生体の受ける障害を低減することを原理とする防護剤であると言える。

4.2 被ばくの態様に依存しない生物学的防護剤としてのシグナル分子開発のシナリオ

外部・内部被ばくのどちらであっても、高線量の被ばくが不可避な状況に際しては有効な防護策を講じる必要がある。体内に取り込まれてしまった放射性物質による被ばくの障害は、線源と標的である生体組織の距離が短いという点を除けば、外部被ばくによる障害と同質である。これらに対抗するための放射線防護剤の作用機構としては、

- 放射線によるDNA損傷など細胞成分の変性や細胞死が起こることを防ぐ
- 放射線により損傷を受けたDNAなど変性した細胞成分を修復して、細胞の死に向かわないようにする。
- 放射線により死滅した細胞を補うべく、残存した健全な細胞を増殖分化させる。

といった機構が考えられる。

このうちaの作用機構を持つ化学物質の防護剤として、フリーラジカルスカベンジャー「エダラボン」などが例示できる。同様に、細胞内の抗酸化酵素であるSuperoxide dismutase (SOD)などの産生を高めたり活性化したりする物質が同様にフリーラジカルを打ち消すことに働くと考えられる。放射線による生体分子の変性は放射線によるフリーラジカルの生成を介して間接的に引き起こされることが多いと考えられており、その働きを打ち消すスカベンジャーは広く有効であると考えられている。

一方、bとcの作用機構は、主に生物学的放射線防護剤の担当する機構である。現段階で実用化されている生物学的放射線防護剤としては、血球系や免疫系の細胞に働くシグナル分子（生体内で細胞が作り出し細胞に働きかける生理活性タンパク質）がある。まず、G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) がこれに当たる。G-CSFは血球系細胞、すなわち赤血球、リンパ球、マクロファージ等血液やリンパ液の中で働く遊離細胞の増殖分化にのみ働くシグナル分子である。特に顆粒球という細胞の増殖を促すことが知られている。これは血液系の再生不良を改善する作用を持っている。さらに、血球系・免疫系細胞を標的とするシグナル分子であるThrombopoietin (TPO) receptor agonist、Erythropoietin (EPO)、Interleukin (IL) -3、IL-7、IL-11が放射線防護剤としての開発候補

として考えられている。

しかし、特に高線量放射線により重篤な障害を受けて急性で個体の生命を脅かす臓器を構成する主要な細胞である腸管粘膜上皮細胞、血管内皮細胞、肝臓細胞、繊維芽細胞などの体細胞は細胞の出自や機能が血球系とは大きく異なるため、上記のシグナル分子は作用しない。これらの細胞を放射線障害から防護できる分子が利用可能でないことは大きな問題であり、そのような活性をもつシグナル分子の開発が急務である。もちろん、これら両者の組み合わせによる放射線防護効果の最大化というシナリオもできる。

5 シナリオの深化 -シグナル分子FGFの選択- FGF1の選択と不安定性の克服という課題

上述のような状況にあって、近年、癌の放射線化学治療に伴う副作用としての口腔内膜炎の治療用に米国の薬事当局により認可された医薬品「パリフェルミン」が、放射線防護効果を持つことが報告された。

実はこの医薬品は、我々が長年に渡って基礎研究を積み重ねてきた細胞増殖因子：Fibroblast Growth Factor (FGF) ファミリーの一員だった。FGF7 (KGF) という分子である。FGFファミリーはFGF1からFGF23まで、22種類の遺伝子/タンパク質から構成されるファミリーであり、それぞれの分子は構造的にも生物活性の面でも類似点と相違点を有する。そこで我々は、FGFファミリーには放射線防護剤としての高いポテンシャルがあると考えた。そして、FGFの活性を利用して、生体の放射線障害を予防・治療するための有効性が高い放射線防護剤を開発することを目的とする研究計画を立案し、文部科学省の原子力試験研究制度に採択されてこれを実施した。

はじめに、FGFファミリーとして天然に存在する22種

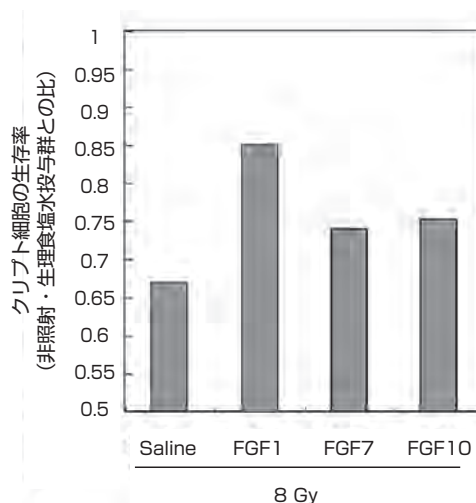


図3 各種FGFを放射線被ばく前に投与したときの、被ばく2.5日後の腸管クリプト細胞生存率の比較。

類の分子の中から放射線防護活性を期待できる因子について、それらの活性を実験動物マウスを用いて比較した。放射線障害の解析項目として生命を脅かす重篤な障害である小腸クリプトの細胞障害を選択し、これを指標として放射線防護活性を比較したところ、FGF7やFGF7に活性が類似しているFGF10に比べて、FGF1がより強い放射線防護効果を示すことが明らかとなった（図3）¹¹。

しかし、FGF1にはそれを医薬品として使用するにあたり弱点があった。それは天然型のFGF1は物理化学的にも生物活性上も不安定であることである。そこで安定化FGF（FGF1）を開発することが克服すべき技術課題として浮かび上がった。

6 安定化FGF開発のシナリオ その1—PG-FGF1の開発と先進性ゆへの課題

我々は、さまざまな生物活性の面からFGF1の医薬応用を指向してきたが、応用上の大きな課題はその低安定性にあるという認識に至っていた。そこで我々はさまざまなアプローチによってFGF1の安定化を図った。その第一の成果としての分子群が科学的知見に基づいて構想し作製したPG-FGF1である。

PG-FGF1の分子の構造を説明するためには、まずFGFの活性発揮のメカニズムを説明しなくてはならない。FGFは標的細胞の表面に露出しているFGF受容体の細胞外ドメインに結合し、受容体の構造変化を引き起こしてFGF受容体の細胞内ドメインに存在するチロシンキナーゼという酵素を活性化する。その際に、FGF分子群受容体との強固な結合と最大の活性化を得るために、細胞表面で糖鎖の力を得る必要が有る（図4）。

この糖鎖は、硫酸化グリコサミノグリカンという糖鎖分

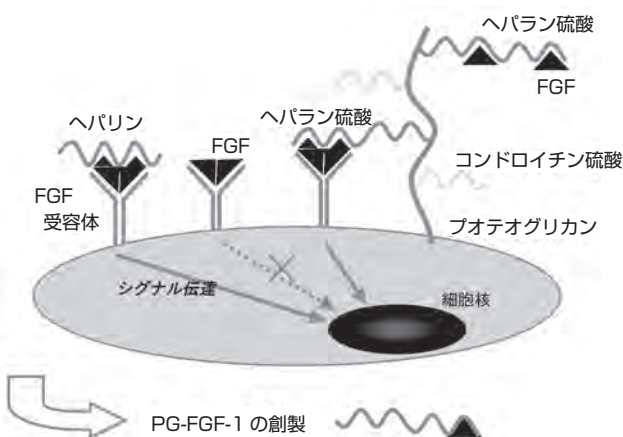


図4 増殖因子FGFの活性発揮にはヘパラン硫酸などグリコサミノグリカン糖鎖の共存が必須である。PG-FGF1はFGF1とヘパラン硫酸を一体化した分子である。

類に属し、その中でも主にヘパラン硫酸という分子群に属する。ここで分子群と表現するのは、糖鎖骨格は類似でも硫酸化などミクロな構造においては多様な分子を包含した呼称だからである。ヘパラン硫酸等の糖鎖を共有結合した生体タンパク質をプロテオグリカン（PG）と呼ぶ。ヘパラン硫酸糖鎖がFGFと結合することによりFGFの構造と活性の安定化が起きることが、この糖鎖の生物学的重要性の一つであると理解される。そこで我々は、FGF1タンパク質の構造と活性化を安定化するために、細胞表面の分子の力を借りることなく、タンパク質とヘパラン硫酸を共有結合で一体化させようと考えた。そして、我々はプロテオグリカンとFGF1を一つの分子として作り出すことに世界で初めて成功し、これをPG-FGF1と命名した。PG-FGF1は、安定な物性の他に、炎症性の環境でより活性が高まるなど、医薬として理想的な性質を持つことが示された（図5）^{12,10}。放射線防護剤としてもこの分子の性質は理想的であると考えられる。

しかし、PG-FGF1を放射線防護剤として使用するためには解決すべき課題があった。それらは大別して品質管理を含めた医薬承認上の課題と生産上の技術的課題である。これらの課題は複合糖質（いわゆる糖鎖医薬の大半）の生産に伴う普遍的な技術的課題であり、その根本的解決にはまだ長い期間が必要である。そこでこの研究では、シナリオ2として、生産に伴う未解決課題がより少ないFGFCを選ぶこととした。その経緯の詳細については別の機会に記述することとして、この論文からは省略する。

我々は思い切って開発シナリオを転換し、大腸菌で生産できる単純タンパク質であるために防護剤としての開発がより短期間で実現できると期待される高安定化FGF（FGFC：以下に記述）を基盤として、放射線防護剤を開発することとした。次項以降はこのFGFCについて述べる。なお我々は、PG-FGF1とFGFCはいずれも現存のFGF医薬を放射線防護剤として利用した場合よりも優れていると考えている。仮に両者が実現した場合には、その原理的な優秀性からPG-FGF1がより有用性が高いと期待している。このような考えに沿って、現存のFGF医薬を用いた放射線防護剤を第1世代としたとき、FGFCを第2世代、PG-FGF1を第3世代と位置づけている（図6）。

7 安定化FGF開発のシナリオ その2—FGFCの開発とその特性

7.1 FGFCの発想

5章に述べたようにPG-FGF1は科学的知見に基づいて高機能化FGFの作製自体を目的として論理的アプローチで作製されたのに対し、FGFCはどちらかといえば幸運の

産物として得られた高機能化分子である。FGFCとは、FGF chimeraとして複数のFGFをカセット単位でキメラ化し、大腸菌を利用して生産した人工的なタンパク質である。キメラ化には多数の組み合わせがあるため、ここではまずFGFCという呼称を多数の分子群の総称として用いる。

FGFCの基本構想の誕生は1988年に遡る。このころはFGFの医薬としての利用価値の評価は定まっておらず、放射線防護剤としての利用はまったく考慮されていなかった。

私はFGFを発見した米国のMaciag博士の研究室で客員研究員として分子生物学的研究を開始することになった。その当時、FGFはFGF1とFGF2の1次構造が明らかにされたばかりだった。私は日本国内で行っていた研究でFGF1とFGF2の性質に類似性と差異があることを見つけていたので、米国ではFGF1とFGF2の性質の基盤となる分子構造を明らかにする研究に取り組んだ。そして私は、合成オリゴヌクレオチドとカセットシャッフリング

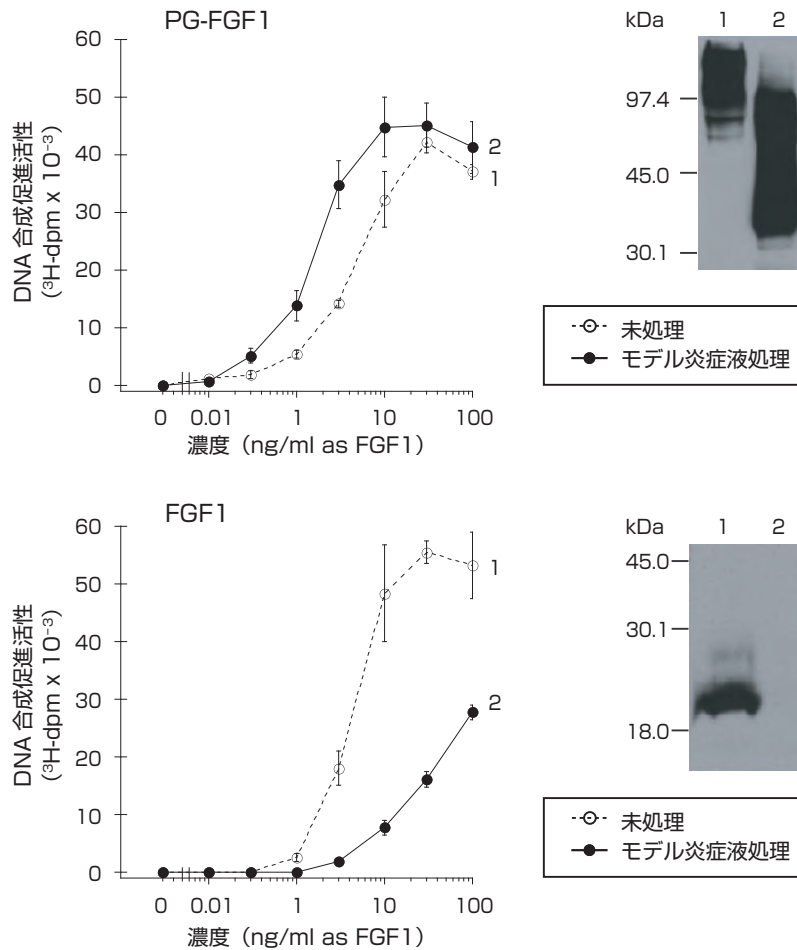


図5 PG-FGF1は炎症性環境で活性が増強する(上左)。これは糖鎖が部分分解してFGF1活性化に働くためと考えられる(上右)。天然型のFGF1は炎症液中の酵素で分解し(下右)、活性を失ってしまう(下左)。(Yoneda *et al.* Nature Biotechnology (2000) のデータを一部抜粋)

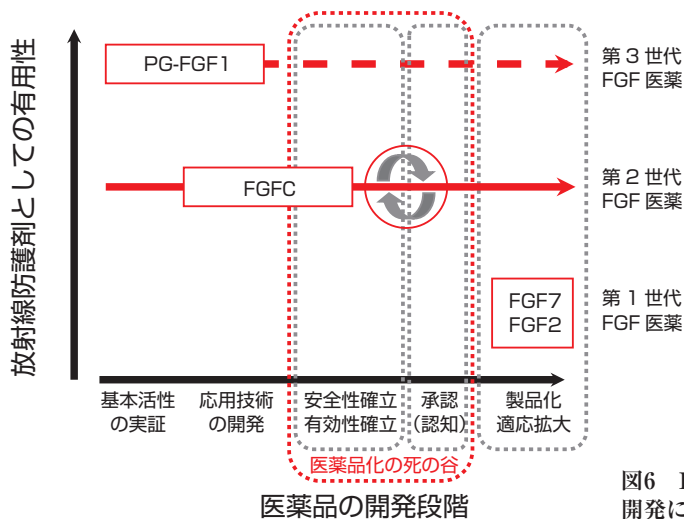


図6 FGF活性を利用した放射線防護剤としての開発における、PG-FGF1とFGFCの位置づけ。

法により多種のFGFCの人工遺伝子(cDNA)を構築し、タンパク質として翻訳してそのタンパク質の生物活性解析を行った。研究の途上では当時の実験手法上の制約や核酸合成機の低信頼性等多くの問題と直面したが、ようやく計画通りに全種のFGFCの遺伝子の構築を完成した。

7.2 FGFCの大量生産系の確立

FGFCが、その実用的な使用ということに関して現段階でPG-FGF1よりも有利な理由は、これが単純タンパク質であって大腸菌を利用して容易に大量生産できることである。詳細は省くが、現在は研究室におけるFGFCタンパク質の生産には、pET-3cというプラスミドベクターとT7バクテリオファージの仕掛けを施した大腸菌を用いている。このタンパク質発現系はいわば「大腸菌乗っ取り系」ともいうべき系で、現在では世界的に普及しているが、私はこの系を開発した研究者本人から極めて初期に材料と情報の

提供を受けて使わせてもらえたことが幸運であった。これによって、それまでの組み換えタンパク質発現方法と比べて数十倍～数百倍もの大量の組み換えタンパク質を実験室で調製することが早い段階から可能になった。このため、多種のFGFCを大量に生産し、それぞれの活性や物性に関するさまざまな解析をすることが可能となった^{[11][12]}。

7.3 受容体結合特異性から見たFGFCの有用性の再発見

さまざまな培養細胞種を用いて多種のFGFCに対する応答性を解析することで、特徴的な性質や生物活性を示す数種類を選択することができた。その中でも、いくつかの分子については、ヘパリンに依存せずに高い活性を持つことを見出した。これらの分子の構造が今日FGFCと呼ぶ特定の構造を持った安定化FGFの基本型となっている。

FGFを細胞が表面で認識する際には、チロシンキナーゼ型受容体という細胞膜貫通タンパク質が関与し、受容体

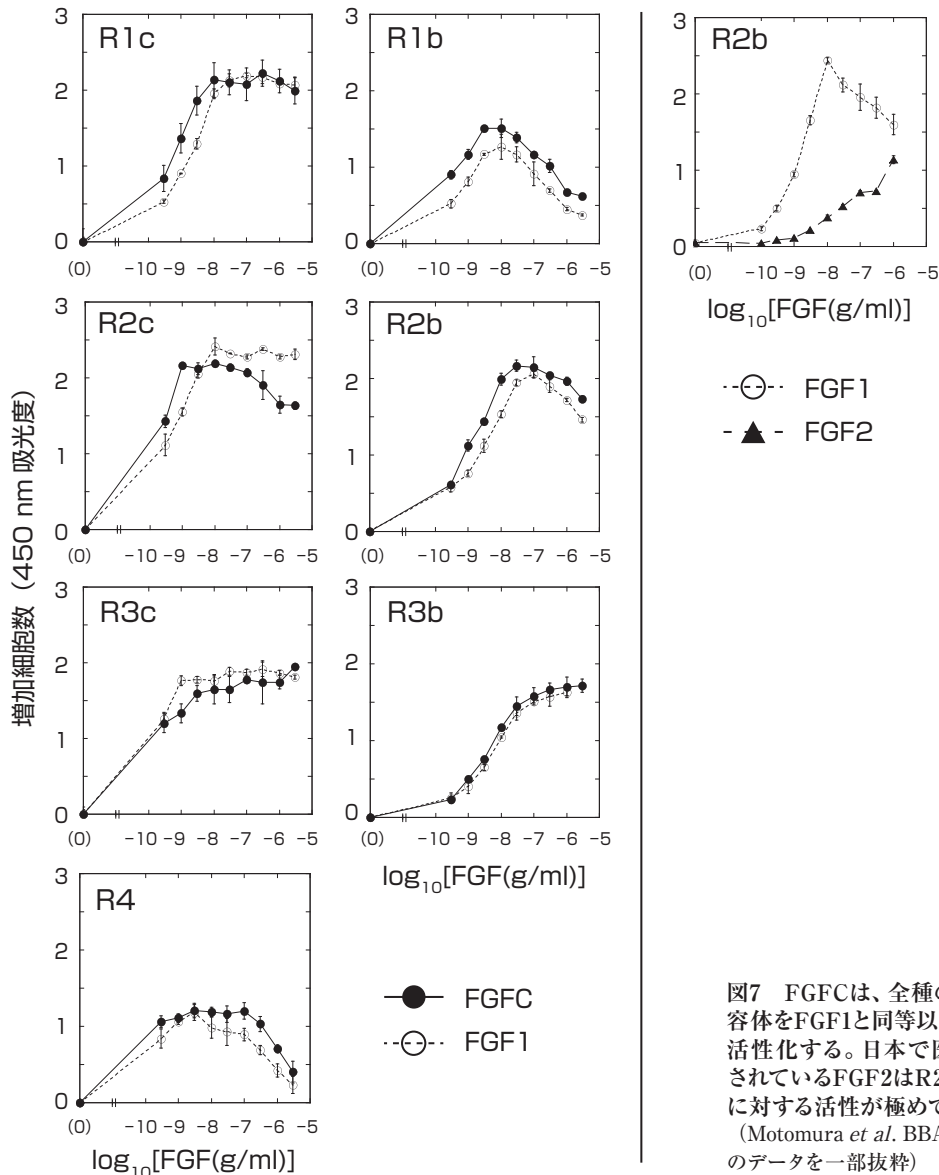


図7 FGFCは、全種のFGF受容体をFGF1と同等以上に強く活性化する。日本で医薬承認されているFGF2はR2b受容体に対する活性が極めて低い。
(Motomura *et al.* BBA (2008) のデータを一部抜粋)

の細胞外部分が FGF 分子を特異的に認識・結合する。すると、受容体の細胞内部分に内包されるチロシキナーゼという酵素が活性化する。このようにして、チロシキナーゼ型 FGF 受容体は細胞外の FGF の存在を細胞内のシグナルとして伝達する。そこで、FGF の活性を分子レベルで精密に記述するためには、これら受容体を自在に操作することが必要である。チロシキナーゼ型 FGF 受容体遺伝子として 4 種類の遺伝子が存在し、これらの遺伝子は計 7 種の主要な FGF 受容体タンパク質をコードする。そこで、各々の受容体によるシグナル伝達を解析するための細胞ベースのスクリーニング系を構築した。その実験系を用いて受容体特異性を解析した結果、驚くべきことに、基本型 FGFC は、FGF1 と同様にまたはやや強く 7 種すべての FGF 受容体タンパク質を活性化しうる性質を有していることが分かった。これは、他の天然型 FGF には無い性質である (図 7) ^[13]。

一方、基本型 FGFC の生物活性は、ヘパリン糖鎖の共存によって大きく左右されることがないという性質において FGF2 と類似であった。次に、FGF の活性を發揮するために必要なタンパク質の三次元構造の安定性を融点によって調べた。すると、調べた条件下で、基本型 FGFC の融点は、FGF1 に比べて 5 度ほど高いことが判明した。これらの結果から、基本型 FGFC が FGF1 よりも安定性が高く、医薬品として優れた特性を持っていることが強く示唆された。

7.4 医薬用途を見据えた FGFC の構造の至適化

基本型 FGFC が特異性の広い生物活性を持つ上に安定であることがわかり、医薬用途に有望な分子であることが明らかになった。そこで、分子形のさらなる至適化を試みた。すなわち、最初に作製した FGFC 分子群では当時の技術的制約のために追求できなかったヒトへの抗原性を最小化することと、タンパク質分解酵素耐性を最大化することの二つを目標として、詳細構造の至適化を図った。当初の分子形は、キメラ化の際のつなぎ目を確保するために

遺伝子に制限酵素の認識配列を導入しており、一部のアミノ酸の置換が不可避となっていたためヒトへの抗原性の懸念を持っていた。しかし、現在の分子工学技術ではより自在にアミノ酸配列を設計できる。そこで、プロトタイプの FGFC の一次構造をベースとして、FGF1 または FGF2 以外のアミノ酸配列が一切含まれないようにするなど、複数種の分子を作製した。この中で、タンパク質分解酵素による分解に対して、最も耐性が高い分子を選択した。これが現在の FGFC である。このようにして、医薬用途を見据えて分子構造を至適化した FGFC を確定した (図 8) ^{[13][15]}。この論文では以降この分子を FGFC と呼ぶ。

尚、この FGFC の配列内部には、元来ヒトに存在する 2 種類のタンパク質をキメラ化するために人工的に導入したアミノ酸は無い。そのため、ヒトに投与した場合の抗原性は最小限であることを期待できるが、実際の抗原性試験はまだ行われていない。この試験は安全性試験の一項目として行うこととなる。

8 放射線防護剤候補としての FGFC の大きな可能性

8.1 腸管障害の防護 (事前投与による予防)

高線量の放射線による生命の危機の主要な原因として、腸管粘膜上皮細胞の幹細胞叢 (クリプト) の死滅に伴う腸管機能の喪失があげられる。なぜならば、この細胞が絶え間なく新生して細胞の新陳代謝を支えることで腸管はその構造と機能を保っているからである。前述のように、天然型 FGF の中で最も放射線防護効果の高いものは FGF1 であった。そこで、FGF1 と FGFC の防護活性を比較した。実験動物マウスにいずれかの FGF を腹腔内投与し、24 時間後に 10 Gy のガンマ線照射を行い、3.5 日後にクリプトの生細胞数を計測した。その結果、FGFC 投与群では FGF1 投与群よりも有意に多い細胞数を示した。当然、何も投与しなかった対照群よりもはるかに多かった。したがって、放射線腸管障害の防護活性において、FGFC は

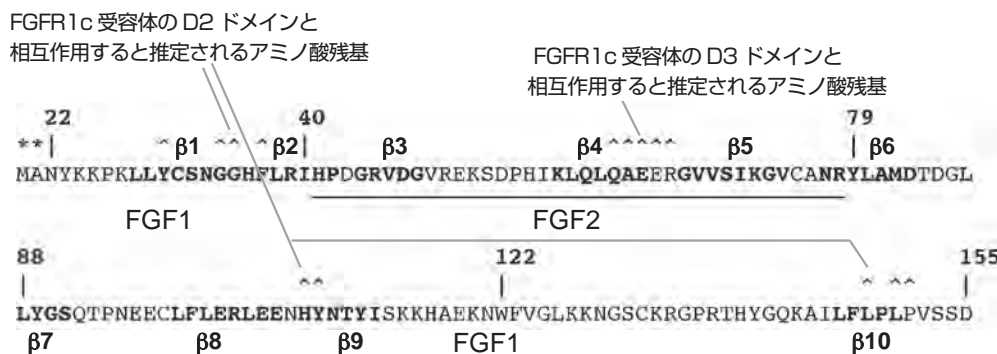


図8 FGFCの一次構造
FGF1に由来する配列とFGF2に由来する配列からなる。

FGF1よりも優れていることが示された（図9左）^[15]。

それだけではない。FGF1の生物活性にはヘパリンの存在を必須とすることおよびFGF1の分子構造がヘパリンの存在下で安定化することから、普段はFGF1とヘパリンを同時に投与するというプロトコルを採用していた。しかし、放射線障害で腸管が著しく傷害されて出血しやすい状態になっている場合には、血液凝固を阻害してしまうヘパリンの共投与は好ましくない。そこで、ヘパリンを併用しない条件において放射線障害を評価した。その結果、FGFCはヘパリンの非存在下でも強い放射線防護活性を発揮することが示された（図9右）^[15]。

8.2 腸管障害の防護（事後投与による治療）

高線量の放射線に対する防護剤の使用にあたっては、被ばくが起きてしまった後に防護剤を投与（事後投与）する場合も多いと考えられる。しかし、そのような使い方

効果を発揮する生物学的放射線防護剤はほとんど無いのが現状である。

我々は、FGFCの事後投与の効果を腸管障害の防護効果の面から解析した。10 Gyという強烈的な放射線に被ばく後24時間経過後にFGFCを投与し、腸管クリプト細胞の増殖性を調べたところ、多くの細胞が増殖反応を示すことが示された。このことは、放射線によって障害を受けた腸管幹細胞のうち、生き残ったわずかな細胞に対してその増殖をFGFCが促進することを示唆している（図10）^[15]。

8.3 個体死の防護（事前投与および事後投与）

高線量放射線の被ばくは最悪の場合には個体の死をもたらす。そこで、最も意義深い放射線防護活性の評価基準は個体死の抑制であるとも考えられる。我々は、被ばく前にFGFCを単独投与した際に、個体死に至るまでの生存期間が有意に延長されるという結果を得た（図11）。

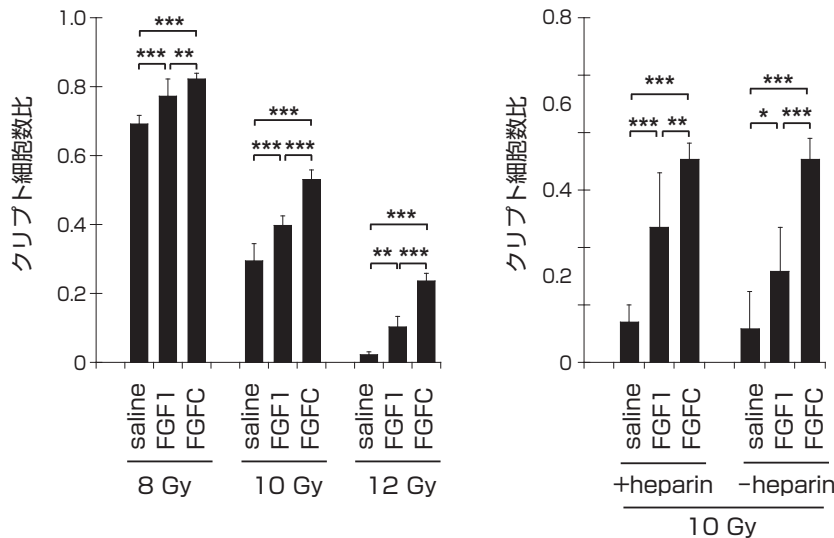


図9 FGFCを被ばく前に投与すると腸管の放射線障害が軽減する。この活性は広い線量範囲でFGF1よりも強く、その差はヘパリンを共投与しない場合に、より顕著になる。(Nakayama *et al.* IJORBP (2010) のデータを一部抜粋)

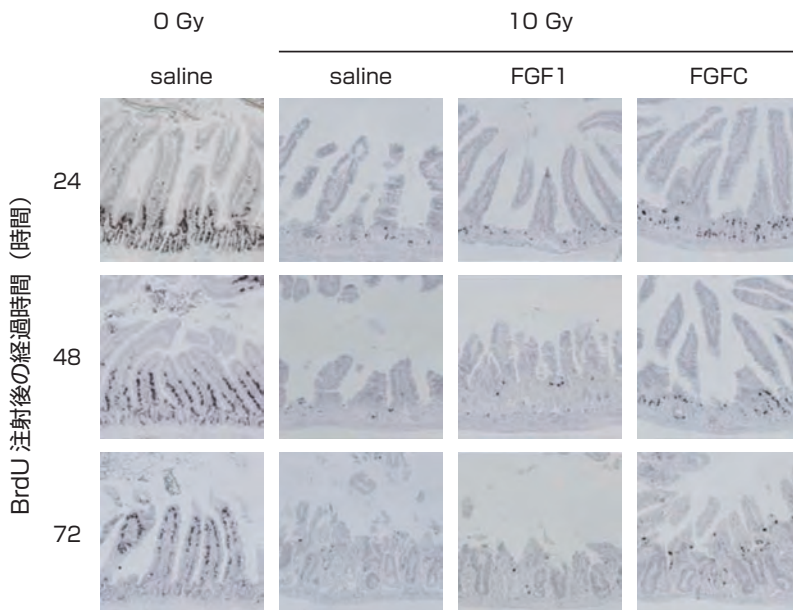


図10 被ばくの24時間後にFGFCを投与すると腸管上皮幹細胞叢の残存生細胞が増殖反応を示す。腸管上皮細胞が構成する絨毛の切断面を示しており、絨毛と絨毛の間の基底部に上皮幹細胞が存在する。この実験では、増殖細胞が暗褐色に染色される処理を行っているため、強く染まっている細胞は増殖していることを示す。(Nakayama *et al.* IJORBP (2010) のデータを一部抜粋)

さらに、被ばく後に FGFC を単独投与した際にも、生存期間の延長効果があることが示唆された。実際には、高線量被ばくの起きた際の緊急措置としては、単独の放射線防護剤の使用ではなく、複数の対策を組み合わせる。したがって、FGFC による上記の延命効果は、FGFC 以外の防護剤や幹細胞 / 骨髄移植等との組み合わせによりさらに大きくなると期待できる。したがって、それらの組み合わせの方法や有効性の評価等は今後の研究開発課題である。

8.4 放射線障害防護のメカニズム(事前投与)

それでは、FGFC の放射線防護効果は、どのようなメカニズムで発揮されるのだろうか。一般に、生物学的放射線防護剤の作用の分子メカニズムは十分には解明されていない。我々はまず FGFC を放射線被ばく前に投与した場合に放射線被ばく後のクリプト細胞のアポトーシス（プログラ

ム細胞死)がどのような影響を受けるかについて解析した。その結果、アポトーシスの過程を示す二つの指標を調べたところ、FGFC の事前投与群でアポトーシスが抑制されていることを見出した (図 12) ^[15]。

8.5 放射線障害防護のメカニズム(事後投与)

それでは、放射線被ばく後に FGFC を投与した場合の防護効果は、どのように発揮されるのだろうか。無防備に被ばくすれば細胞死は起こってしまい、その損傷は回復不可能なはずである。そこで、24 時間後の FGFC の事後投与で有効性が確認された動物において、腸管上皮細胞の増殖と分化を調べた。その結果、上述 2) のように、クリプト細胞の増殖反応が確認された。さらに、クリプトの細胞が増殖・分化して生じる腸管絨毛としての機能を有する上皮細胞について、その増殖マーカーや分化マーカーの発現が FGFC の投与によって増加していることが示された

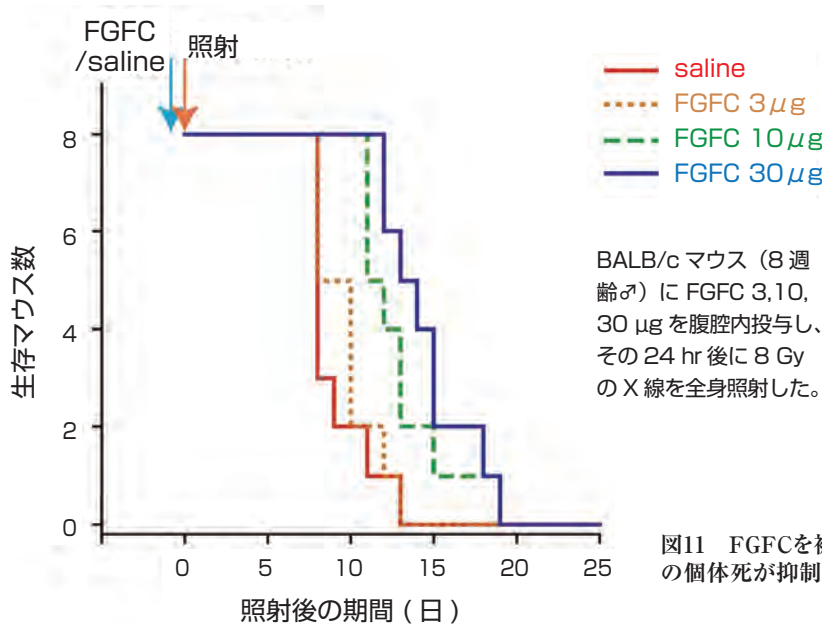


図11 FGFCを被ばく前に投与すると被ばく後の個体死が抑制され、生存期間が延長する。

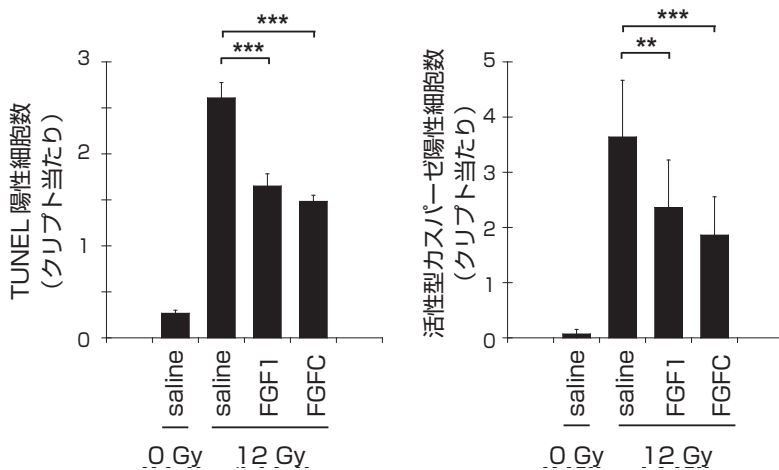


図12 プログラム細胞死を示す指標A(左: TUNEL)、指標B(右: activated Caspase 3)のいずれによっても、FGFCを被ばく前に投与すると細胞死が抑制されることが示される。(Nakayama et al. IJORBP (2010) のデータを一部抜粋)

(図13)^[15]。したがって、被ばく後のFGFCの投与によっては、生残した幹細胞の増殖促進、幹細胞から生じる分化細胞の増殖と分化の両者をFGFCが促進しているものと考えられる。

謝辞

この論文では、多くの基礎研究やプロジェクト研究の成果が組み合わさることで、放射線防護剤として結実しつつある現状をまとめた。これらは多くの研究者の努力によって得られた成果である。この論文記載の成果に直接貢献された方々を以下に掲げる（項目は記述順、項目内は順不同）。また、より多くの方々によって支えられた周辺領域の研究によって、この研究が可能になった。それらのすべての方々に深く感謝したい。

（敬称略、所属は実施当時、所属無記載は、当時の所属が工業技術院または産業技術総合研究所）

・PG-FGF1

米田敦子、浅田真弘、織田裕子、大田恵子

・FGFC

Thomas Maciag (故人, American Red Cross)、John Anthony Thompson (Alabama University)、時田義人、本村香織、本田絵美、棚橋紀悟

・タンパク質発現系

Alan Rosenberg (Brookhaven National Laboratory)

・細胞解析系

鈴木 理、浅田真弘、本田絵美、隠岐潤子、倉持明子、上原ゆり子、植木美穂、辻野希、米田敦子、David Ornitz (Washington University)

・センダイウイルスベクター

中西真人、瀬川宏知

・放射線防護効果解析

浅田真弘、隠岐潤子、後藤恵美、萩原亜紀子、中山文明

（放射線医学総合研究所、産業技術総合研究所協力研究員）、明石真言（放射線医学総合研究所、産業技術総合研究所協力研究員）、蜂谷みさを（放射線医学総合研究所）、梅田禎子（放射線医学総合研究所）、今井高志（放射線医学総合研究所、産業技術総合研究所協力研究員）

研究プロジェクト

1991～2000 (10年間)

次世代産業基盤技術開発

「複合糖質生産利用技術開発：動物細胞を用いた複合糖質生産」

2005～2009 (5年間)

文部科学省原子力試験研究

「放射線被ばくによる生体障害の予防・治療のための細胞増殖因子とその利用技術に関する研究」

2005～2008 (2年10ヶ月)

シグナル分子研究ラボ 挑戦的課題研究

「シグナル分子の基盤的研究」

2011～2012 (1年間)

戦略研究

「放射線防護剤の開発」

2013～2015

戦略研究

「放射線による癌治療の副作用低減技術の開発」

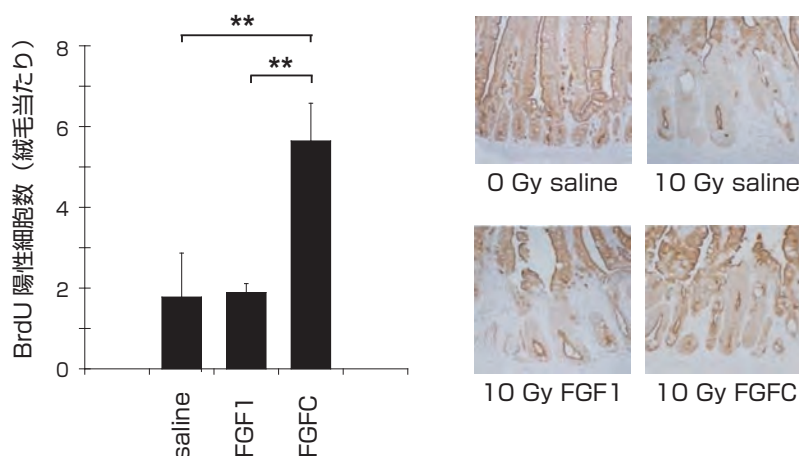


図13 被ばくの24時間後にFGFCを投与すると、腸管絨毛細胞の増殖（左：絨毛あたりのBrdU+細胞の数として評価）と分化（右：絨毛分化マーカーによる褐色の染色）が促進されることが分かる。（Nakayama *et al.* IJORBP (2010) のデータを一部抜粋）

参考文献

[1] A. Hagiwara, F. Nakayama, K. Motomura, M. Asada, M. Suzuki, T. Imamura and M. Akashi: Comparison of expression profiles of several fibroblast growth factor receptors in the mouse jejunum: Suggestive evidence for a differential radioprotective effect among major FGF family members and the potency of FGF1, *Radiat. Res.*, 172 (1), 58-65 (2009).

[2] A. Yoneda, M. Asada, Y. Oda, M. Suzuki and T. Imamura: Engineering of an FGF-proteoglycan fusion protein with heparin-independent, mitogenic activity, *Nature Biotech.*, 18 (6), 641-644 (2000).

[3] 米田敦子, 浅田眞弘, 今村 亨: シンデカンとの融合によるヘパリン結合性増殖因子FGF-1の活性改変, *細胞工学*, 19 (9), 1338-1340 (2000).

[4] M. Asada, A. Yoneda and T. Imamura: Engineering of a heparin-binding growth factor with heparan sulfate sugar chains, *Trends Glycosci. Glycotech.*, 13 (72), 385-394 (2001).

[5] 今村 亨, 浅田眞弘, 岡 修一, 鈴木 理, 松田知栄, 米田敦子, 大田恵子, 織田裕子, 宮川和子, 折笠訓子, 小嶋哲人: 特許第3318602号「糖鎖付加型ヘパリン結合性タンパク質、その製造方法およびそれを含有する医薬組成物」, 平成9年11月10日出願, 平成14年6月21日登録

[6] 今村 亨, 浅田眞弘, 岡 修一, 鈴木 理, 松田知栄, 米田敦子, 大田恵子, 織田裕子, 宮川和子, 折笠訓子, 小嶋哲人: 米の特許第7005415号「糖鎖付加型ヘパリン結合性タンパク質、その製造方法およびそれを含有する医薬組成物」, 平成10年7月22日出願, 平成18年2月28日登録

[7] 今村 亨, 浅田眞弘, 岡 修一, 鈴木 理, 松田知栄, 米田敦子, 大田恵子, 織田裕子, 宮川和子, 折笠訓子, 小嶋哲人: 米の特許第7282481号「糖鎖付加型ヘパリン結合性タンパク質、その製造方法およびそれを含有する医薬組成物」, 平成17年11月23日出願, 平成19年10月16日登録

[8] 今村 亨, 浅田眞弘, 鈴木 理: 英国特許第2427863号「ヘパラン硫酸糖鎖を付加したヘパリン結合性タンパク質、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物」, 平成17年3月31日出願, 平成20年12月17日登録

[9] 今村 亨, 浅田眞弘, 鈴木 理: 特許第4505631号「ヘパラン硫酸糖鎖を付加したヘパリン結合性タンパク質、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物」, 平成16年3月31日出願, 平成22年5月14日登録

[10] 今村 亨, 浅田眞弘, 鈴木 理: 米の特許第7741078号「ヘパラン硫酸糖鎖を付加したヘパリン結合性タンパク質、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物」, 平成17年3月31日出願, 平成22年6月22日登録

[11] T. Imamura, S. A. Friedman, S. Gamble, Y. Tokita, S. R. Opalenik, J. A. Thompson and T. Maciag: Identification of the domain within fibroblast growth factor-1 responsible for heparin-dependence, *Biochim. Biophys. Acta*, 1266 (2), 124-130 (1995).

[12] 今村 亨, 岡 修一: 特許第2733207号「繊維芽細胞成長因子キメラ蛋白質を含有する医薬組成物」, 平成7年5月18日出願, 平成9年12月26日登録

[13] K. Motomura, A. Hagiwara, A. Komi-Kuramochi, Y. Hanyu, M. Suzuki, M. Kimura, J. Oki, M. Asada, N. Sakaguchi, F. Nakayama, M. Akashi, E. Honda and T. Imamura: An FGF1:FGF2 chimeric growth factor exhibits universal FGF receptor specificity, enhanced stability and augmented activity useful for epithelial proliferation and radioprotection, *Biochim. Biophys. Acta*, 1780 (12), 1432-1440 (2008).

[14] 今村 亨, 本村香織, 倉持明子, 羽生義郎, 鈴木理, 浅田眞弘, 萩原亜紀子, 中山文明, 明石真言: 特許第5004250号「高機能化キメラ蛋白質を含有する医薬組成物」, 平成20年10月10日出願, 平成24年6月1日登録

[15] F. Nakayama, A. Hagiwara, S. Umeda, M. Asada, M. Goto, J. Oki, M. Suzuki, T. Imamura and M. Akashi: Post treatment with an FGF chimeric growth factor enhances epithelial cell proliferation to improve recovery from radiation-induced intestinal damage, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 78 (3), 860-867 (2010).

執筆者略歴

今村 亨 (いまむら とおる)

1984年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了(薬学博士)。1984年通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所入所。1996年工業技術院生命工学工業技術研究所生体情報部細胞機能研究室長、2001年産業技術総合研究所ジーンディスカバリー研究センター副センター長、年齢軸生命工学研究センター副センター長、2005年シグナル分子研究ラボ長、脳神経情報研究部門副部門長などを歴任して、2010年からバイオメディカル研究部門シグナル分子研究グループ長、現在に至る。この間、米国赤十字ホランド生医学研究所客員研究員、東京理科大学客員教授、株式会社アドバンジェン CTO、筑波大学教授などを併任した。1996年つくば奨励賞。2013年日本薬学会学術貢献賞。血管内皮細胞、肝臓細胞、受容体、複合糖質、脳神経系高次機能、筋肉分化、皮膚毛成長制御、放射線障害防護などに関して、一貫して細胞増殖因子 FGF を中心に据えた研究に従事。



査読者との議論

議論1 タイトルについて

コメント (松野 良穂: 前産業技術総合研究所評価部)

「放射線による生体障害を軽減する技術の開発」というタイトルの提案ですが、これは非常に魅力的なのですが、タイトルが示していることが広過ぎて、読者に過大な期待を持たせるのではないかと危惧します。

回答 (今村 亨)

ライフサイエンス分野外の読者にも入りやすくわかりやすい、簡潔なタイトル、という観点から元のタイトルとしていましたが、あまりに広いという指摘もいただいたので、以下のような主タイトルと、シナリオの特徴を示すサブタイトルとしました。

タイトル「放射線による生体障害を軽減する高安定化細胞増殖因子の開発」

サブタイトル「放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発」

議論2 シナリオの記述

コメント (赤松 幹之: 産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門)

FGFを放射線防護剤として社会に出して行くシナリオの論文であり、まだ達成はされていなくとも、そのシナリオとそれに沿った取り組みは読者の参考になると思います。一般の医薬品と放射線防護剤とでは社会に出して行くシナリオが異なっていますので、放射線防護剤ならではのシナリオをもっと強調した内容にされると読者の興味をもっと引くことができると思います。

また、PG-FGF1とFGFCとの関係が不明瞭という印象を持ちますが、複数のシナリオを並行的に進めているのであれば、それが分かるようなシナリオの図示などをご検討ください。

コメント (湯元 昇: 産業技術総合研究所)

この研究の目標は「既存の医薬品を凌ぐ活性を有する新規放射線

防護剤の開発」であり、特にFGFCについては、「ヘパリンに依存せず高い活性を持つこと」、「FGF1よりも安定性が高い」という医薬品として優れた特性をもつことの発見を軸に、「大量生産系の確立」、「医薬用途を見据えた分子構造の至適化」といった要素技術を統合するとともに、腸管障害や個体死の防護作用を動物実験により実証しています。しかし、PG-FGF1については、独創的な分子である反面、医薬品とするための「品質管理」や「大量生産系の確立」にはまだ課題が残っています。そこでこの論文では、FGFCの成果を中心とし、PG-FGF1については、触れるとしても極簡単に触れるに止めてはいかでしょうか。

回答（今村 亨）

研究の意義とシナリオに対してご理解いただき、ありがとうございます。ご提案を踏まえ、一般の医薬品と放射線防護剤とでは、製品として社会に出して行くためのシナリオが異なる点について述べるようにしました。

また、PG-FGF1とFGFCは並行的な開発過程の途中にあります。PG-FGF1は先進的すぎるが故に製品への道のりが遠く、現状で製品化への道筋がより具体的に見えるのはFGFCです。そこでこの論文ではFGFCについての記述を主としました。しかし仮に将来、両方の分子が製品化できると仮定すると、PG-FGF1の方がより優れた製品になると考えています。言い換えれば、現段階で製品として市場に出ているFGF医薬を第1世代と見なすなら、FGFCは第2世代、PG-FGF1は第3世代と言えると考えています。

議論3 医薬品の承認に至るプロセスについて

コメント（松野 良穂）

承認を目指した生産系の確立については、安全性試験や有効性試験もあまりに一般的な話で、具体的に誰がどうやって行くのが明確に記述されていません。

回答（今村 亨）

この研究は、産総研における創業指向研究が共通に有する困難な課題を持っています。この研究で創業開発を目指している物質は、産総研の知財の中でも出口に最も近いものの一つと見なされています。

医薬品を産総研単独で最終段階まで開発することは、資金的にも組織の体制からも不可能です。しかし、「創業の作法を無視した研究開発」を行っても、製品化研究への橋渡しをするための真の第二種基礎研究にはなりません。新たな効果を持つ物質が医薬承認を得るまでには、厳密な審査があり、その審査に耐えられる基盤を作り出すのが、産総研における創業分野での第二種基礎研究の役割だと思います。ここで「安全性試験や有効性試験はあまりに一般的」と見えるのかもしれませんが、実施する上で多くの開発要素と困難があるということをご理解ください。ご指摘を踏まえ、生産系の確立や安全性試験についての記述は大幅に削除し、簡単に記述するに留めました。

議論4 論文全体構成について

コメント（湯元 昇）

この論文の副題に「創業に向けた基礎研究機関における研究開発」とつけられているように、創業プロセスの中には、①産総研のような工学系基礎研究機関が主体的に行える部分、②医療機関や企業との連携で行える部分、③製薬企業が主体的に行う部分の3つの部分があります。この論文では、①②については成果が中心となり、③については8章の中で道筋が述べられていますが、シンセシオロジーの論文としては、成果中心の記述が相応しいと思います。創業プロセスに詳しくない読者も想定すると、シナリオを全体構成の最初の方で少し丁寧に説明いただき、この論文では①②の成果を記述していることを明確化した方が良いのではないのでしょうか。現在の記述では、放射線防護剤という多くの人の注目を集める成果を期待して読み進んできた読者が、最後の方でまだまだ実用化に遠いという印象を受けるものとなっています。最初の方で、基礎研究機関が主体的に行える部分を明確化することで、ここまでは達成できているというポジティブな印象になるのではないのでしょうか。

また、シナリオで、放射線防護剤として開発するか、がん治療の副作用を低減する薬剤として開発するかは大きなシナリオの変更だと思います。シンセシオロジーの論文としてはシナリオの記述が重要ですので、どのような観点でシナリオを変更したのかを記述して頂きたいと思います。

回答（今村 亨）

ご提案のとおり、創業プロセスに詳しくない読者も想定し、図2にてシナリオを最初の方で丁寧に説明する構成に変更しました。このために従来の項目順を並べ替え、1.「はじめに」でシンセシオロジー誌における本項の位置付けを述べ、次に2.で放射線防護剤のイントロダクションを述べた後、3.で「シナリオと構成的方法」について述べ、その中でがん治療の副作用を低減する薬剤としての開発に至った理由を解説するという構成としました。

議論5 内部被曝と外部被曝

コメント（松野 良穂）

本来、FGF系の医薬品は、高線量の放射線被ばく、すなわち「外部被ばく」を想定しているはずで、内部被ばくの説明が必要であるかが分かりません。一般に内部被ばくは「長時間の積分値」により影響が現れる可能性があることから、その原因物質を体外に排除するためのものです。現在開発しているFGF系の薬剤が、どのレベルの被ばくに効果が期待されるのかを明確に記述していただければと思います。

回答（今村 亨）

図1について、開発薬剤の対象範囲が分かるように説明を加えました。

内部被ばく、外部被ばくの記載順について、強力なガンマ線を出す放射性物質による内部被ばくの場合には、高線量の外部被ばくと同様の機序でも生物学的影響が現れますので、記述を残しました。内部被ばくによる障害のうち、アルファ線とベータ線による生体障害の異質性について、この論文で踏み込んだ解説を行うことは避けました。