

2012 年 11 月 17 日（土） 13 時 00 分 - 13 時 50 分 理学部 3 号館 11 番教室

演者：武井恒知博士：岩手医科大学医学部小児科学講座、
元東京田辺製薬㈱（現在、田辺三菱製薬㈱）

題目：呼吸困難な未熟新生児を救命する肺サーファクタント製剤の創薬研究

未熟な低体重出生児の多くは、肺サーファクタント（S F：肺表面活性物質）の産生が不十分で、重篤な呼吸障害（新生児呼吸窮迫症候群：I R D S）に罹りやすく、死に至るケースが 50-20% と非常に高かった。1980 年当時、I R D S 患者は 5000-6000 人であった。しかも救命しても重篤な障害が残った。S F は、約 90% の脂質、約 10% のタンパク質で構成されている。S F は肺胞Ⅱ型細胞で産生され、肺胞表面を覆い、肺胞の表面張力を低下させて、肺胞の虚脱を防ぎ、正常な呼吸の維持に重要な役割を果たしている。1980 年ごろまでは、肺から調製の S F は成分の複雑さ、精製の困難さ、活性測定の特異性などから容易には解明が進まない状況で、臨床に使用できる製剤はなかった。

1977 年、藤原哲郎教授（現岩手医科大名誉教授）から旧東京田辺㈱研究所に S F 調製の依頼があった。S F は、ウシ肺内を生食洗浄抽出し、得られた洗浄液を超遠心操作して取得する。そして、抗原性の懸念からタンパク質をゼロにとの要望であった。

そこで、演者（旧東京田辺）は S F の研究を 1978 年 1 月に開始した。ウシ肺洗浄法は屠畜条例が障害となり、無傷の肺が入手できず、工業的には採用できないことが分かった。しかしミンスした肺を生食注抽出することで可能になった。また、タンパク質については、除タンパク質として有機溶媒処理を繰り返したが、標品中に 0.2-0.5% とわずかに残存し、ゼロにすることはできなかった。後にこの脂溶性タンパク質が肺サーファクタント活性発現に必須成分であることが判明した。

藤原先生らはその標品に S F として重要な 2 種のリン脂質を添加し成分調整した人工 S F (Surfactant-TA) が I R D S モデル動物試験で改善効果を示すことを当年 6 月に確認した。次いで、9 月末に重篤な I R D S 患者への本剤の投与を行い、患者の呼吸機能を劇的に改善し、救命したことを世界で初めて成功した。

その後、演者ら研究チーム（旧東京田辺）は、実験室レベルから企業化に向けて、多くの難問難題を解決し、人工 S F の品質改良や調製方法の改良、さらに製剤化研究など医薬品としての改良を行い、成分的にも活性的にも安定した製造方法を確立した。また、人工 S F の帰属や工程管理のため、成分分析法の確立や *in vitro* の表面活性やモデル動物を用いた肺圧量改善効果などの S F 活性の評価系の確立も行った。

本開発研究は決して順風満帆という状況ではなかった。開始当初から、社内の多くの人たちは、未熟新生児が対象で、患者数が非常に少ないことや会社の体力不足などから、開発には理解を示さず、後ろ向きであった。S F 補充療法は、I R D S 患者の呼吸機能を劇的に改善し、救命しうることが確認され、新生児医療に重要な位置づけとなりつつあったが、研究半ば 5 年経過時に中止となった。演者

を含む担当者らは他の研究テーマをこなしながら、「未熟新生児を救命したいという熱意」や「研究者として医薬品開発に対する基本理念」を持ち、S F 研究を細々と続けた。その後、アメリカの大手製薬メーカーから人工 S F の導出依頼話があり、付加価値を高めるためにも S F の開発研究が再開となった。

開発研究プロジェクトが結成され、他部門の開発研究チームが参画し、開発コード P S F として前臨床試験を、また先生方の絶大なる協力を得て、臨床研究会も結成され、臨床試験 I 相、II 相前期、後期、III 相試験を終え、I R D S 患者への人工 S F 補充療法の有効性・安全性が証明された。演者ら研究チームは試験用の人工 S F を製造しながら要求される開発業務を進める一方、工場への生産技術の移管を行い、生産部門とともに生産体制を確立した。

厚生省へ製造申請後承認を得て、1987 年 11 月に人工 S F はサーファクテン® (S T) として、「後遺症なき、インタクトサバイバル」「小さい命のために」というキャッチフレーズで世界に先駆けて上市された。研究開始から約 10 年弱の異例の早さであった。本剤は戦後日本発オリジナルな画期的な新薬の一つとして上げられた。

S T の登場がきっかけとなり、欧米でウシ由来のサバンタ®、アルベオファクト®、インファサーフ®などやブタ由来のキュロサーフ®などが発売され、治療に使用されている。演者らは S T がそれらの製剤に比べ S F 活性が優れていることを確認した。岩手医科大の千田勝一教授らからも同様な結果が報告されている。

S T は 20 数年以上使用されているが、有用率 96%、副作用報告が 2 例と非常に有用で安全であることが証明され、I R D S 治療の第一選択肢となり、新生児死亡率低下に寄与し、新生児医療に大きく貢献している。本剤の効果は国内だけでなく世界各国でも高く評価されている。

もし、人工 S F の開発研究の再開がなかったら、世界の S F 製剤の出現が 5, 6 年遅れ、新生児医療の進歩にも大打撃となったであろうと思われる。

本開発研究の過程で、演者は S F 活性を示す最小単位成分は飽和型ホスファチジルコリン (例えば DPPC)、酸性リン脂質 (例えば PG)、脂肪酸 (パルミチン酸)、S F タンパク質の 4 成分で、特定の比率が重要であること、それらの成分と表面活性との関わりについても解明した。さらに「S F タンパク質の構造と機能および脂質との相互作用に関する研究」(演者：埼玉大学、学位論文 1997 年 3 月)を進め、次世代 S F 製剤としてのペプチド合成 S F の創製にも成功した。しかし、その後の開発リストには載らなかった。

S F の応用分野として種々検討したが、S F を基盤としたインフルエンザ粘膜ワクチンの研究が興味深い。

また、S F の分子進化「生物進化の過程で S F 分子 (特に S F タンパク質部分)」をいかに獲得してきたか」なども興味ある研究テーマである。

物質創製研究を進める上で大切なことは、物を創る能力と評価 (スクリーニング) 系を持つ事、車の両輪で、チームを組むのも一つの手段だが、自分自身で両者を持つ事である。そのことにより、研究の展開が自由になり、楽しさを格段に増すことができると思う。さらに、逆境にめげない努力も必

要で、予想に反した結果の場合はそこに新発見がある（？）と喜び、ベクトルを持ち、観点を変え、そしてトライしてみることに思う。

演者はS F研究に 30 数年間携わってきた。S Fを理解し、扱える研究者は少なく、絶滅危惧種 I A的存在である。この分野の研究に参入する余地は十分にあると思う。先に述べたような研究に参画する者が現れ、さらなる発展を願ってやまない。

★肺サーファクタント研究の教科書として、

1. 肺表面活性物質の現代 1990 年 7 月 真興交易医書出版部
(特に 6-B 人工肺サーファクタントの基礎 pp. 195-209 (田中))
2. 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌 2009 年 40 巻
特集 「肺サーファクタント研究の変遷と現在」
(特に 13. SP-B と SP-C の構造および機能 pp. 75-81 (武井ら))
3. サーファクテンの概要：
田辺三菱(株)の「サーファクテンの医薬品インタビューホーム」