

創薬のパラダイムシフト—見方を変えれば世界が変わる—

原 英彰

岐阜薬科大学 薬効解析学

ある日の昼過ぎ、大阪で地下鉄に乗って座席に座っていると、ある駅で中年の女性が乗ってきて私の前に座った。その日車内は空いていたので、ちょうど前に座っている人が立っている人に遮られることなく見えた。それとなく周りを見ていると、その女性は私ばかりジューと見ている。まさに凝視しているようであった。知り合いかなと考えながら、私もちらちら見ても、その女性はまだ私を見ていた。見られていることに少し気分が悪くなり、イライラが増して来た。私もジューと見てもその女性は、気にもしないかのように私を見ているのではない。だんだんと腹が立ってしまい、気持ちは収まらないが無視するようにした。そのうち駅に着くアナウンスがあり、その女性は白い杖を持って立ち上がった。その女性は眼にハンディキャップがある方だった。一瞬にして、私の不快な気持ちが申し訳ない気持ちに変わった。

研究においても、ある疾患の発症機序について研究していると、先行研究やその時に注目されていることをまずは基本に考えてしまいがちになる。その研究が何年たっても一向に進展しない場合は、それはその病態の機序の本質ではないかもしれない。しかし、長年研究していると、そこからは脱却できないことが多い。これは、これまでの周りの環境や自分の経験からくるものであり、そうなるはずだと、そうなってほしいと決めてしまっている、まさに思い込みである。そして、これは1つの個人的な狭義の「パラダイム」とも言える。パラダイムとは、正確にはある時代の支配的な物の考え方・認識の枠組みや価値観をさす。

「パラダイムシフト」とは、最近よく耳にする言葉であるが、もともとは科学用語として使われていたもので「科学革命」と解釈されていた。最近ではその時代や分野において当然のことと考えられていたモデル、理論、概念、価値観などが劇的に変化することを言う。すなわち、古い考え方から想像もしなかった新しい考え方に変わることである。創薬においても、今まさにパラダイムシフトが起きている。これまでの創薬のスタイルは、経験、観察力、運、勘をベースとしたものであり、セレンディピティー（偶然の発見をする能力）に立脚したものであった。こうして生まれた代表的な薬としては、ペニシリン、アスピリン、コルチゾン（ステロイド）、インスリンなどがある。これらの薬が我々人類に与えた恩恵は計り知れない。21世紀の創薬は、より科学的であり、かつ理論的な手法で行われており、ゲノム創薬、抗体医薬、分子標的薬、ワクチンなどがある。

これらパラダイムシフトによって、製薬会社の創薬に対する戦略にも変化が見えてきた。昨年、外資大手の製薬企業のパートナーシップ会議に参加した。その狙いは、創薬のネタを自社内だけに求めるのではなく、広く社外（大学や業界）に求めていこうとするものである。外資大手製薬企業のこれまでの研究開発の中心は低分子化合物であったが、今やその主役は抗体医薬やワクチン製剤などに方向性が大きく変わってきている。また国内大手製薬会社も大学などの公的機関にテーマを広く公募することに研究費を投資して、それによって得られる成果を新薬に結びつける動きが盛んになってきた。企業内で新しいネタが見出しにくいことから、産官学と積極的に連携する（外に求める）方向に変化している。まさに「オープン・イノベーション」時代の到来である。昨今、新薬になるシーズが少なくなってきたことや開発が難しい疾患しか残っていないが、現状はアンメットメディカルニーズ（まだ満たされていない未充足の医療ニーズ）に基づいた疾患の研究開発が積極的に進められている。

アゴラAgoraは、古代ギリシャの都市国家にあった公共の広場（英 market place, public square）を指します。本欄は、薬理学の広場に集まる多くの会員の皆様に、現在第一線で活躍中の会員の方より各種の提言をしていただくことを目的としています。特に若い会員の皆様に有意義な提言を掲載できれば、と編集委員一同期待しております。

企業では十分に議論され、策定された研究テーマでも数ヵ月から半年単位でレビューを繰り返し、レールに乗った研究だけが生き残る。探索研究をじっくり、綿密に行う時間があまりない。計画通りに行う必要があり、常に競争（ノルマ）が求められているからである。企業は方向性が明らかになったテーマを推進していく力、製造承認申請に必要な試験を効率よく実施する力を有している。一方、大学などでは長期間にわたってじっくりとテーマを掘り下げることができる。もちろん無駄も多いが、その代わりに腰を据えて行うことで見えてくるものがあり、またその際に偶然に発見できたりするものである。セレンディピティーに繋がる昔の創業の考え方ではあるが、今でも大切な事だと考える。その意味では、大学などの公的研究機関の創業における役割は重要である。

世界で使われている日本発の薬[たとえば、抗高脂血症薬メバスタチン（商品名：コンパクチン[®]）、降圧薬ジルチアゼム（ヘルベッサ[®]）、免疫抑制薬タクロリムス（プログラフ[®]）、抗認知症薬ドネペジル（アリセプト[®]）など]はこれまで多く創製されてきたが、現時点でその頻度は以前より少なくなっている。中国の経済発展に伴ってアジアの創業、臨床試験などの医療に関する拠点が日本から中国に移った。10～20年前では考えられないことであり、まさに中国のパワーは驚異的である。日本発の創業は、今後も世界に通用するのだろうか？ グローバル化の中で生き残れるのだろうか？ このような世界（グローバル化）で日本が生き残るためには、日本もその世界に溶け込んでいくしかない。日本とか外国とかの区別があっては生き残れない。日本の製薬会社も生き残りをかけて海外進出を行っている。事実、国内大手製薬企業の中には、その売上の50%以上は海外からの会社もある。その中で日本の強さを極めていくには、日本企業の得意とする応用力、製品の安全性、品質の高さなどをさらに高めていくことが大切である。

薬には本当に必要な薬と他の薬で代用できる薬がある。ニーズの高い薬は多くあるが、製薬企業はニーズはあるものの薬になりにくいものや採算が取れない領域には手を出せない。従って、医療ニーズはあるが企業が手を出さない領域について研究するのは、大学などの研究機関の役割かもしれない。製薬企業と大学などの公的な研究機関にとっては、お互いが持っている強みを生かして、それを融合させて発展させて本当に必要な薬を協同して作ることが生き残る手段である。

今まさに起きている創業のパラダイムシフトの流れに沿って行くことは大切な事であるが、我々はそのもっと先にある、あるいは別のところにあることに目を向ける必要がある。今のパラダイムシフトの先にある、さらなるパラダイムシフトを目指して。たとえば、木の葉が枯れる病気があるとする。その時、葉がなぜ死ぬかについて葉ばかりに注力しては、本当の姿を見つけれない。その病気の原因は根にあるのかもしれない。あるいは、天気や環境も影響しているかもしれないし、害虫がいるかもしれない。予想していないことで葉は枯れるかもしれない。この様に物の見方を変えて、本質を見抜く力（何が求められているかを知る、病気を知る）が必要である。本質を見抜く力、物の見方を変える勇氣、変化を恐れない心が大切であり、それが大きな発見（パラダイムシフト）につながるのではないだろうか？ ではどうしたらよいのか？ その答えは研究者それぞれの心の中にあるのかもしれない。常に本質は何か、真実は何か、何が求められているかを自問自答しながら進んでいくことが大切である。

脳と眼の研究を行っている私が、眼にハンディキャップを持っている人を見抜けなかった。ましてや白い杖を持っておられることも眼に入らなかった。物事を表面からだけで見て思い込むのではなく、その裏にある真実を見抜く力、さらに何が求められているかを見抜く力を身につけたいと思っている。

(Hideaki Hara)