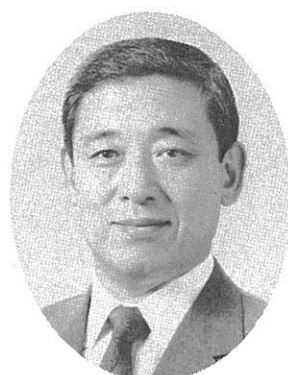


ヒト尿由来白血球増殖因子製剤

研究者 高久史磨 国立国際医療センター 総長
開発企業 大野 晃 森永乳業株式会社 代表取締役社長
(推薦者 中尾喜久 自治医科大学 学長)



高久史磨氏



大野 晃氏

1. 技術の背景

がん治療のために抗がん剤を用いると、副作用としてがん細胞だけでなく分裂増殖の速い骨髄細胞も障害を受け、造血機能が低下し、白血球が減少する。白血球は、生体内へ侵入した細菌等の感染防御に重要な役割を果たしているため、白血球の減少は感染症に侵される危険を増大する。このため抗がん剤の投与中に白血球数が著しく低下すると抗がん剤の投与を中止し、回復するまで待たざるを得ず、治療計画通りの投薬が出来ないという問題があった。

また、急性白血病や再生不良性貧血に対する治療として骨髄移植が普及して来たが、骨髄移植の際にも白血球の減少を伴うため、速やかな白血球数の増加を促進する医薬の開発が望まれていた。

2. 技術の概要

本技術は、ヒトの尿中から白血球の増殖を促進する作用を持つ物質（白血球増殖因子、またはコロニー刺激因子といわれる）を見出し、これを有効かつ安全な医薬とするための製造プロセスを確立したものである。有効成分は分子量 84000の糖たん白質であり、抗がん剤の投与により引き起こされる白血球減少症の治療並びに骨髄移植後の白血球数の回復に有効なものである。

作用機構に関する研究の結果、本物質は単球・マクロファージ系の前駆細胞に作用し、その分化増殖を促進する、また、単球・マクロファージに作用して顆粒球・コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の分泌を促進し、白血球を増加させることが判明した（図1参照）。

本技術による白血球増殖因子製剤の製造プロセスの概要は、①ヒト尿中のたん白質の抽出・濃縮、②イオン交換クロマトグラフィーによる夾雑物の除去、加熱滅菌、③高速液体クロマトグラフィーによる精製、④安定剤の添加、除菌ろ過、⑤小分・分注などからなる（図2参照、写真1参照）。

本技術は、以下の重要な課題を解決したことによって完成された。

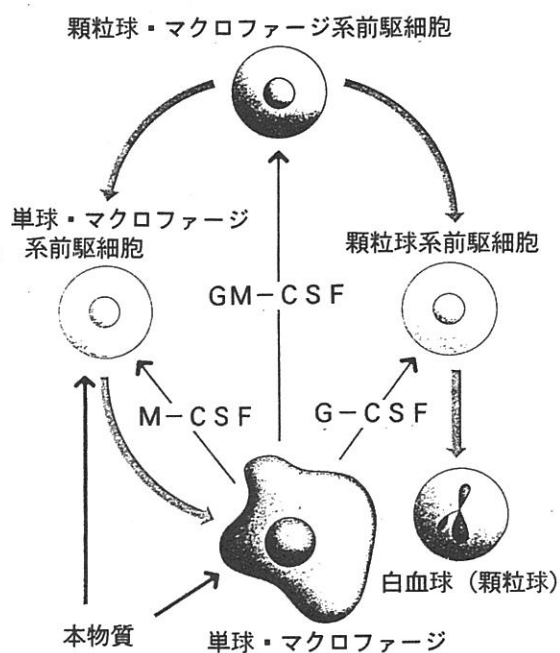


図1 本物質の作用機構

単球・マクロファージの分化増殖を促進することから

本物質はM-CSF(マクロファージコロニー刺激因子)に分類される。

- ① ヒト尿中から生体内で活性を有する白血球増殖因子を見出し、分子レベルでの構造及び作用機構の解明を行ったこと。
- ② 極微量存在する本物質の精製について高速液体クロマトグラフィーを用いること等により、実用可能な製造プロセスとして確立したこと。
- ③ 臨床試験段階において、白血球数の自己回復が見られる生体に、本製剤を外部から投与した場合の有効性を評価する方法を確立したこと。

この結果、有効かつ安全な白血球増殖因子製剤の製造が可能となった。また、本製剤の臨床試験は、各種白血球増殖因子製剤の中では世界に先駆けて開始されたもので、G-C S F 等他の作用機構に基づくものを含め、白血球増殖因子の医薬品化の推進に重要な役割を果たしている。

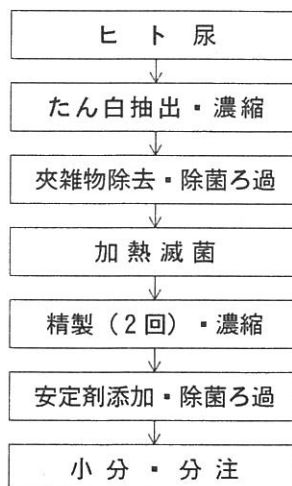


図2 本技術による製造工程の概要

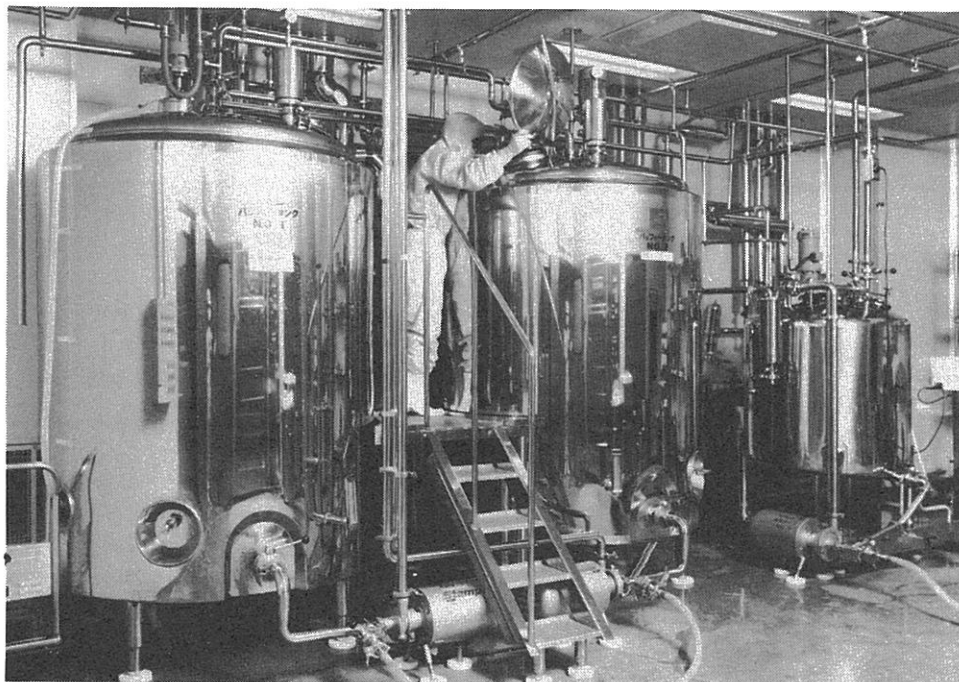


写真1 製造設備の一部

3. 効 果

本製剤は、「卵巣がん及び急性骨髄性白血病における抗がん剤投与に伴う白血球減少症」と「骨髄移植における白血球の増加促進」に有効な医薬品として平成3年6月製造承認を受け、医療現場で多くの使用実績を持つ（写真2参照）。①ヒト尿由来であって、ヒトに対する抗原性がないこと、②骨髄移植後の長期追跡調査により、本製剤の投与は生存率の向上に寄与すること、③抗がん剤の副作用である白血球減少症が治療できるようになり、治療計画通りの抗がん剤の投与が可能となり、がん治療の成績の向上が期待されること、などから患者の生活の質（クオリティー・オブ・ライフ）の向上が図れる。

また、本製剤はマクロファージの活性化を介して、血小板減少症、感染症、がん、高脂血症等に有効である可能性が示されており、今後の発展が期待される。



写真2 製品の外観