長崎大学で行われている研究の一端を、研究者が自らの言葉で語るコーナー。今後につながる研究の"芽"をご紹介します。

長崎の海から新薬を創り出す

創薬研究に革新をもたらす 底生サメ由来のナノボディ抗体を開発

Text by Yoshimasa TANAKA

人類は古来よりさまざまな病気に苦しんできました。今から百年ほど前まで、死亡原因のかなりの割合を占めていたのが感染症です。当時、病気は悪魔や邪気などに取りつかれた結果生じると信じられており、それらを体から追い払うために、祈祷の他、吐しゃ剤やしゃ下剤が多く用いられていました。

しかし、一八〇〇年代中後半から病原性微生物が次々と発見され、感染症の原因が明らかになってきました。そして、それら病原性微生物に対して殺菌作用や静菌作用を示す抗生物質などの低分子医薬の開発や、ワクチンの開発が進み、感染症は次第に制御可能な病気になりました。特に日本では、第二次世界大戦以降に抗生物質の開発が進み、栄養状態や公衆衛生の改善と相まって、感染症による死亡リスクが一気に低下しました。現在では、感染症に代わり、がんや認知症などが年々増加傾向にあり、健康と福祉に対する大きな脅威となっています。

しかし、がんや認知症などにおいては、タンパク質間や細胞間の各相互作用が病態の進行を規定するため、一般に、低分子医薬の開発は困難となります。低分子化合物では、タンパク質間や細胞間といった面積の広い相互作用を効率的に阻害することができないためです。そこで登場してきたのが、抗体などの高分子バイオ医薬です。抗体というのは、体に侵入してきた病原性微生物や、体の中の正常細胞が悪性化したがん細胞などを特異的に認識し、排除する機能を有する免疫系のタンパク質です。分子量は約十五～十六万ダルトンあり、百八十から五百ダルトンの低分子医薬と比較して五百倍程度大きなものです。

現在、世界の医薬品売上の上位二十品目のうち半分以上がバイオ医薬となっています。バイオ医薬はほとんどの場合、抗体の遺伝子を導入した動物培養細胞を用いて製造します。その際、高価な培地や大規模な製造施設を使用することや、品質管理が複雑なことから、製造原価が高くなり、一回の治療に要する費用も数十万円以上となります。年間では数千万円になることもあります。日本では、医療保険制度が充実しているため、患者負担はそこまで大きくなりませんが、このペースで高額なバイオ医薬の市販が続くと、医療経済の破綻を招くことは避けられません。

底生サメを活用した抗体開発の現状

低分子医薬の開発が困難で、バイオ医薬しか有効性を期待できない中、何とかその薬価を下げられないかとさまざまな試みがなされています。そのような中、現在、長崎大学先端創薬イノベーションセンターでは、薬学部の武田弘資教授、石原淳教授、谷村進准教授などと連携して、従来のヒト抗体と同等以上の機能を有し、低価格で安定的な底生サメ由来のナノボディ抗体の開発に取り組んでいます。ネコザメ、ナヌカザメ、ナガサキトラザメなどの深海に生息する底生サメはおとなしく、飼育や取り扱いが比較的容易です。底生サメの飼育や養殖を行うための技術や環境が整った、長崎大学環東シナ海環境資源研究センターの征矢野清センター長を中心とした研究グループとも、連携を図っているところです。

底生サメに創薬標的となるタンパク質を免疫すると、それに特異的な抗体ができます。底生サメの抗体は、重鎖というタンパク質の鎖二本から成り、重鎖抗体と呼ばれています。この重鎖抗体の一部が創薬標的となるタンパク質を認識して結合し、それを取り出したものが、ナノボディ抗体と呼ばれるものです。分子量はヒトの抗体と比較すると十分の一程度です。この大きさのタンパク質は、動物培養細胞だけでなく、大腸菌を用いて製造することもできます。具体的には、底生サメ由来のナノボディ抗体の遺伝子を抽出し、大腸菌発現用ベクターに組み込み、このベクターで大腸菌を形質転換します。この大腸菌を大量培養して、ナノボディ抗体を精製します。このようにすると、動物培養細胞で生産するときと比較して、十分の一以下の原価で製造が可能となります。

底生サメの一種であるネコザメから採血をする様子。

国内初のがん免疫治療薬を開発

私は、長崎大学に赴任する前に、京都大学で免疫チェックポイント阻害剤という、がん治療に用いるモノクローナル抗体の開発を行っていました。一九九八年ごろからは、京都大学の本庶佑教授の研究室と共同で、PD-1免疫チェックポイントと自己免疫疾患との関係について研究。一九九九年に、PD-1分子と結合する分子としてPD-L1が発見され、その分子に対するモノクローナル抗体（抗PD-L1抗体）を二〇〇〇年初頭に作成しました。この抗PD-L1抗体は、PD-1分子とPD-L1分子との相互作用を特異的に阻害するブロッキング抗体であることが明らかになり、この抗体を用いたがん免疫療法の開発を開始しました。二〇〇〇年から二〇〇二年にかけて、マウスの動物モデルにおいて、抗PD-L1抗体を用いることにより、がん治療が可能であることが分かりました。その後、PD-1に対する抗体（抗PD-1抗体）と抗PD-L1抗体の両者が、ヒトにおいてもがんに対して効果があることが分かり、二〇一四年に国内初のがん免疫治療薬として市販されました。

PD-1免疫チェックポイント阻害剤は、それまでの化学療法より奏効率が高く、副作用も少ないため、大きな市場シェアを獲得しました。しかし、奏効率が高いといっても二〇～三〇パーセント程度であり、適応症例も限られています。そこで現在、奏効率を上げ、適応症例を拡大するために、併用療法の開発を進めています。また、その併用療法の薬価を下げるために、従来のヒト抗体を底生サメ由来のナノボディ抗体に置き換える試みを行っています。

今後、長崎の海に生息する底生サメ由来のナノボディ抗体の開発が進むことにより、がんや認知症などに高い効果を示し、薬価の低い医薬品が市販されることが期待されています。

ノーベル生理学・医学賞を受賞した本庶佑教授と中国浙江省を訪れた際の一枚。

田中義正 教授

長崎大学先端創薬イノベーションセンター長・教授。静岡県下田市生まれ。北海道大学大学院農学研究科で博士号取得。大学院博士課程交換留学生および博士研究員として、米国ニューヨーク市のアルバート・アインシュタイン医科大学で免疫学を学ぶ。その後、京都大学大学院医学研究科助教・特定准教授、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科准教授、兵庫医科大学医学部特命教授などを経て二〇一九年より現職。専門はがん免疫療法の開発を中心とする創薬医学。