

つくば賞その後-21

「難治疾患の克服を目指した免疫受容体の研究」

筑波大学医学医療系 革新的創薬開発研究センター 特任教授・センター長

TNAX Biopharma 株式会社 CSO 澁谷 彰



1. 受賞研究について

免疫は、生物学的自己と自己以外の全てのもの（すなわち非自己）を識別し、侵入した非自己を排除する生体防御システムである。非自己の代表的なものにウイルスや細菌などの病原体、アレルギー抗原、がん細胞、移植臓器片などがある。免疫学の研究は、生物学的にはそのシステムの成り立ちを、医学的にはそれが密接に関与しているさまざまな疾患の発症における役割を明らかにすることである。免疫反応は全身のいたるところに存在するリンパ球や骨髄球系細胞などの免疫細胞（いわゆる白血球に相当する）によって担われていることから、研究の直接的な対象はこれらの免疫細胞となる。

筆者は、中でも免疫受容体と呼ばれる分子群を研究対象としてきた。これは、多種多様な免疫細胞の細胞膜上に数多く存在し、細胞外からの情報を細胞内に伝達し、免疫細胞の活性化を誘導する。とりわけ、免疫反応に重要な役割を担う新しい複数の免疫受容体を世界に先駆けて発見し、DNAM-1 (CD226), MAIR-I (CD300a), MAIR-II (CD300c), Fcα/μR (CD351), Allergin-1などと命名した。これらの多くがヒト白血球分化抗原に関する数回にわたる国際ワークショップにて、新しいCluster of Differentiation (CD)として認定された。これらの免疫受容体の免疫反応における機能を解明し、さらに疾患モデル動物などを用いて、これらががん、炎症、アレルギーなどの難治疾患の発症に重要な働きを担っていることを明らかにしてきた。2015年のつくば賞は、以上の研究成果に対して頂いたものであった。

2. その後の研究の進展

1) 開発研究に向けて

つくば賞の受賞タイトルに示すように、研究の最終目標は有効な治療法がない「難治疾患の克服」であり、その意味では当時の研究はまだ道半ばであった。そこで、それまでの研究成果をもとに、新しく発見した免疫受容体に特異的に結合し、その機能を制御し、疾患の治療が可能な抗体医薬の開発を行ってきた。抗体医薬は、一般的な薬剤である低分子化合物と異なり、ヒトの体内にも元々存在する抗体と同じ構造をとり、また標的となる分子のみに特異的に結合することから体

内での安定性と安全性が高い。また標的分子とする免疫受容体は細胞内にあるのではなく細胞膜上のいわば「突起物」であることから薬剤が到達しやすく、抗体がその機能を制御することが明らかとなっていれば、高い有効性が期待できる。

しかし、医薬品開発には長い時間と莫大な費用が必要である。一般に基礎研究から動物での非臨床試験、さらに健常人や患者を対象とした臨床試験にはおよそ10年以上の期間と数百億円～数千億円の開発費がかかる（図1）。そのため、製薬企業へ特許許諾をし、共同開発または開発委託をすることが不可欠である。そこで筆者は、2018年に筑波大学発創業ベンチャー「TNAX Biopharma株式会社」を起業し、大学の支援やベンチャーキャピタルからの資金を得て医薬品の開発を進めてきた。また、主に製薬企業との共同研究の促進を目指して、2019年に「筑波大学革新的創薬開発研究センター」を発足させた。

しかし、一般に、開発に進んだ医薬シーズの中で臨床試験を経て薬剤として承認される成功率は極めて低い。そのような中で製薬企業は新薬の開発費を賄い、かつ経営を維持するための収益を図らなければならない。そこで、実際の開発にあたっては、1) アンメットメディカルニーズ（良い治療法がなく必要性が高い）、2) 既存薬に対する優位性（既に使われている薬剤に比較したメリットの大きさ）、3) 各製薬企業の開発戦略（興味のある対象疾患、臨床試験の容易性、開発コストおよび利益の見込み）が大きく影響する。そのような状況の中、筆者らが企業と共同で進めている開発研究の具体的なプロジェクトの例を以下に示す。

2) 難治性炎症性疾患に対する抗体医薬の開発

生体に対するすべての外因性、内因性のストレスは、急性あるいは慢性炎症を誘発する。急性炎症の代表例は細菌、ウイルスなどの病原体の感染であり、慢性炎症の代表例は免疫異常による様々な自己免疫病である。自己免疫病は本来、「自己」を攻撃しない免疫細胞が異常に活性化して、組織障害や臓器の機能不全をきたす疾患である。腎臓、肺、心臓、脳を含め、事実上いかなる臓器も侵される可能性がある。たとえば、関節リウマチ、前進行エリトマトーデス (SLE)、シェーグレン症候群、バセドウ病、多発性筋炎、強皮症、1型糖尿病、糸球体腎炎など、いわゆる難病指定の多くの疾患がこれにあたる。炎症の本態は免疫細胞の活性

化にあることから、炎症を制御するためには、免疫細胞の活性化をコントロールする必要がある。

筆者らが同定したDNAM-1 (CD226) は、種々のリンパ球を活性化する働きを持つ。自己免疫病を始めとする慢性炎症性疾患を誘導したDNAM-1の遺伝子欠損マウスでは、これらの疾患の症状が軽減した。さらに、マウスのDNAM-1の機能を阻害するモノクローナル抗体を樹立し、これを投与したマウスでは、遺伝子欠損マウスと同様にこれらの疾患の症状が軽快した。ヒトの炎症性疾患に応用するために、ヒトのDNAM-1に結合し、ヒトに投与できるヒト化抗ヒトDNAM-1抗体を開発した。米国の製薬企業と共同で非臨床試験を終了し、現在、米国で臨床試験を行っている。

3) 急性虚血性疾患に対する抗体医薬の開発

我が国の脳血管疾患による死亡は全死因の中で、心疾患に次いで3番目であり、このうち主要な疾患である脳梗塞の発症者は年間およそ16万人で、死亡者は5.7万人を数える(厚労省令和5年度)。また、その医療費の合計は年間1兆452億円に昇るとされ(同令和3年度)、その経済的損失も計り知れない。一方、米国では2019年におよそ61万人が新たに発症し、そのうち14.2万人が死亡した(2022年CDC統計)。また、これに掛かる医療費は566億ドルであった。さらに、生存者であっても、寝たきりになるなどその後遺症である神経障害による肉体的、精神的、社会的な質(QOL)の低下は著しい。医学的、経済的、社会的なあらゆる面で、脳梗塞に対する革新的な治療法の開発が求められている。

脳梗塞などの虚血によって死細胞が生じると、死細胞からダメージ関連分子パターンと呼ばれる物質が放出され、これによりさらなる炎症が誘導され、組織障害が進展、拡大する。したがって、死細胞を早期に除去できれば、炎症による組織障害が軽減でき、脳梗塞患者の予後は格段に改善されることが期待される。筆者らが同定したMAIR-I (CD300a) は、死細胞の細胞膜上に表出するフォスファチジルセリンと呼ばれるリン脂質との結合により、マクロファージによる死細胞の貪食および除去を抑制する。そのため、MAIR-I遺伝子を欠損させると死細胞の貪食が亢進した。MAIR-Iの機能を阻害するモノクローナル抗体を樹立し、これを投与したマウスは脳梗塞の神経症状を著明に改善し、脳の組織障害も軽減することが確認された。これをヒトに応用するために、ヒトにも投与できるヒト化抗ヒトMAIR-I抗体を開発し、臨床試験に向けて準備を進めている。現在、脳梗塞の治療法としては、血栓溶解薬を投与したり、カテーテルで血栓を除去したりする方法があるが、これらの治療は脳

卒中センターなどの設備の整った病院でなければ受けられず、また発症からの時間的制限もあることから、患者全体の約2割しか受けられていない。残りの患者は有効な治療法がほとんどない。この抗体医薬は、脳梗塞発症後に1回の静脈注射で効果が期待でき、どここのクリニックでも使用できうる。これが実用化されれば、死亡数を減少させることはもとより、寝たきりや介護を必要とする方を減らすことができ、健康長寿社会の実現に大きく寄与できると考えている。さらに、この抗体医薬は脳梗塞だけでなく、心筋梗塞、脊髄損傷、急性腎障害、敗血症など、様々な病気にも有効であることがわかっており、将来広範囲の疾患への応用が期待できる革新的な薬剤となることが期待される。

以上の基礎研究から臨床応用の試みに対して、科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(2020年)、野口英世記念医学賞(2024年)をはじめとした幾つかの賞を受賞した。

3. 今後の展望

つくば賞を頂いてからちょうど10年が経過したが、有効な治療法がない「難治疾患の克服」に向けた道りは未だ遠い。しかし、一つ目のゴールは視野の中に入ってきたと言える。多くの人との協業により、倦まず弛まず、一步一步前進し、基礎研究の成果が人類の健康と福祉に貢献できる日が来ることを夢見ている。

略歴

1981年	北海道大学 医学部 医学科卒業
1981年	三井記念病院、筑波大学附属病院、東京都立墨東病院・内科医員
1989年	筑波大学臨床医学系血液内科・講師
1993年	DNAX分子細胞生物学研究所・研究員
1996年	岡山大学医学部寄生虫学講座・講師
1998年	筑波大学基礎医学系・助教授
2000年-2003年	日本科学技術振興財団さきがけ研究者兼務
2001年-2004年	理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・チームディレクター兼務
2003年-2024年	筑波大学・教授
2018年-現在	TNAX Biopharma 株式会社創業・CSO
2019年-現在	筑波大学革新的創薬開発研究センター・センター長
2025年-現在	筑波大学・特任教授

図1 免疫受容体の探索研究から抗体医薬の開発研究へ

