

がん治療薬のオプジーボは免疫細胞に関する抗体に着目した新たながん治療法

水田 オプジーボが、がん細胞を除去する仕組みを説明します。

そもそも私たちの体に備わっている免疫系は体にとって異物を除去する機能を持っています。がん細胞も異物で発生すると、除去するためにT細胞という免疫細胞がメインとなってがん細胞を攻撃します。

ところが、がん細胞は「自分は異物ではない」とT細胞をだまします。それは、がん細胞が表面上にPD-L1という分子を出すことで起こります。これがT細胞が出しているPD-1という分子と結合すると、T細胞はがん細胞を異物でないと誤認して攻撃をやめてしまいます。

このPD-1とPD-L1との結合を外すと、T細胞が再びがん細胞を攻撃できるようになります。どうやって結合させないようにしたのかというと、PD-1に対する「抗体」を作成したのです。その抗体とPD-1が結合すると、PD-L1とは結合できず、T細胞はがん細胞を攻撃してくれます。その抗体がオプジーボで、これがメカニズムです。

そもそも、PD-1が発見された当時の本庶研究室のメインテーマは「抗体の多様性のメカニズム解明」でした。

私たちの体の中に抗体が出来なければ感染を免れないわけですが、では抗体とは何か?を説明します。

まず、抗体はB細胞(Bリンパ球とも呼びます)という免疫細胞が作り出します。ちなみに先ほどがん細胞を

らっしゃり、お話されたことは「これからは遺伝子の時代、未来の医療を語るうえで遺伝子の知識は必須だ」という非常に夢のあるお話でした。私はそれまで、大学卒業後は臨床医になるつもりでしたが、その先生のお話にとっても感銘を受けて方向転換し、京都大学の本庶先生の研究室の門を叩いて、研究者の道をスタートさせたのです。

本庶先生のノーベル生理学・医学賞の対象となった研究について教えていただけますでしょうか。

水田 ノーベル生理学・医学賞をどのような功績で受賞されたかという、新しいがん治療法を生み出したことです。それは「抗PD-1抗体による免疫抑制解除」によるがん免疫療法ということなのですが、がん治療薬の「オプジーボ」を生み出した研究と言った方がわかりやすいでしょう。受賞は、本庶先生と米テキサス大学のジェームス・アリソン氏、2人での受賞です。

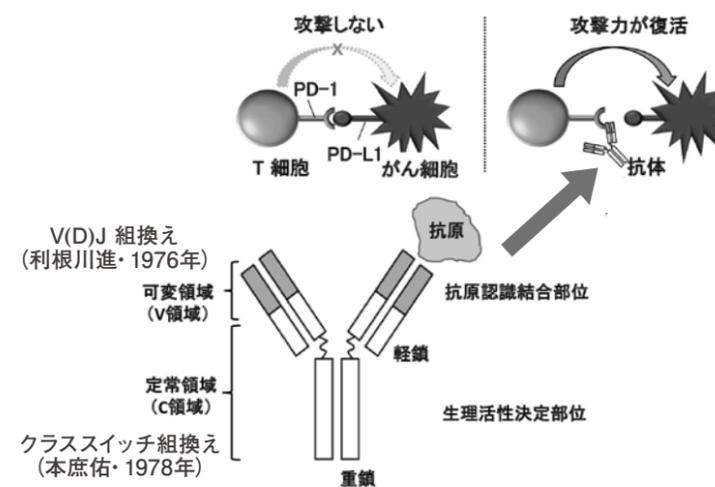
ノーベル生理学・医学賞の本庶先生のもとで研究をスタート

水田先生は、がん治療などにも大きく関わるDNAの構造解明などに取り組まれています。研究当初は、画期的ながん治療薬「オプジーボ」につながる研究でノーベル生理学・医学賞を受賞された本庶先生の実験室に所属されていたそうですが、本庶先生の受賞にはどのような思いを抱かれたのでしょうか。

水田 感無量のものがありました。受賞発表があった2018年10月1日、私はライブのネット配信映像を見ていました。予測していたとはいえ、発表された時は「本当に獲れるとは…」と驚き、興奮したのが本音です。

私が研究者の道に進んだのは、富山医科薬科大学の学部生の時に、本庶先生の話聞いたからにほかなりません。先生が講義にい

抗PD-1抗体による免疫抑制解除



科学の峰々 104

東京理科大学 生命医科学研究所 分子生物学部門 教授

みずた りゅうしん

水田 龍信 先生 に聞く

免疫とDNAの解明で進化するがん治療薬「オプジーボ」とDNA切断酵素が開く未来 上

聞き手：柴田 眞利 日本科学機器協会 広報委員長

富山 裕明 〃 広報委員

梅垣 喜通 〃 専務理事

(取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)

取材日：2020年3月27日
東京科学機器協会会議室

水田 龍信 先生のプロフィール

1979年 東京大学工学部卒業

1986年 富山医科薬科大学(現富山大学)医学部卒業

1990年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
京都大学病院臨床検査部医員

1992年 京都大学遺伝子実験施設 助手
ハーバード大学医学部博士研究員

1997年 東京理科大学生命科学研究所 講師

2008年 東京理科大学生命医科学研究所 准教授

2019年 東京理科大学生命医科学研究所 教授

[研究履歴]

京都大学医学部(博士課程)：

IL-5遺伝子のクローニング

クラススイッチ組換えにおけるgermline transcripts

IGHMBP2のクローニング

ハーバード大学医学部(PD)：

VDJ組換え関連遺伝子の解析

RAD51結合タンパクのクローニング

東京理科大学生命医科学研究所：

Ig-S-region RNAの構造と機能

DNaseyの機能解析

Histone H1とクロマチンの構造



多様と言っているその数がどのくらいになるかという、V領域を成す遺伝子領域は100種類、D領域では20種類、J領域では6種類ほどと推定されていますのでV・D・Jの組換えパターンだけでも100×20×6で12,000パターンの可変領域が違う抗体を生み出しえます。

ここまで理解をスムーズにするために触れないでいましたが、抗体を作っているタンパク質は、重鎖タンパク質と軽鎖タンパク質の2種類があり、それぞれ2本ずつでY字型構造を成しています。12,000という数を出したのは重鎖タンパク質の場合で、軽鎖タンパク質でも、またパターンが違う組換えが起こります。重鎖、軽鎖、両方の組み合わせだけで、生み出せる抗体の種類は数百万のパターンになります。

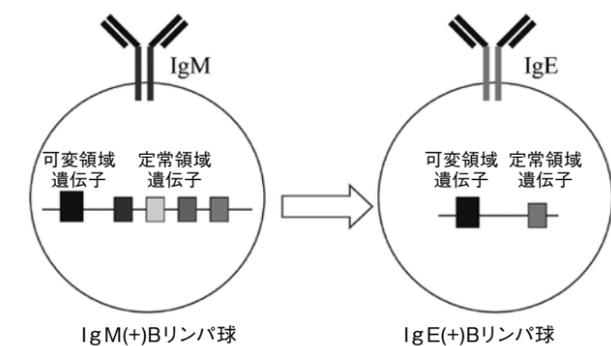
そしてさらに、V領域・D領域・J領域のいったん切断されたDNAが再結合する時には、微量な塩基の決失や付加もあり、それによってまたパターンが違う抗体が生み出されます。そうすると抗体の多様性は、もう無限大になるわけです。こういうDNA組換えの仕組みがあるので、私たちの体は膨大に多様性を持つ抗体を作れるのです。

なぜそういう名前かという、先ほど色で例えた抗体は、遺伝子的にいうと、V領域、D領域、J領域、C領域で表わされます。そのうちV、D、Jの領域が、手の部分の可変領域の遺伝情報なのです。C領域は、クラススイッチで証明された足の部分の定常領域に関する遺伝情報になるからです。

各領域をさらに詳しく見ると、それぞれまたいくつかの細分化された遺伝子領域が連なっています。

「V(D)J組換え」とは、それぞれの細分化された領域でDNA切断が起こり、「V領域のある一部分」、「D領域のある一部分」、「J領域のある一部分」のみが集まって再結合する、という組換えを起こす現象です。こうして遺伝子の並びが組換わることで、多様な可変領域(Y字型構造の手の部分)を持つ抗体が生まれているということです。

免疫グロブリン・クラススイッチ組換え



DNA組換えの仕組みは、クラススイッチ組換えとV(D)J組換えの2パターン

水田 ものすごく簡単にイメージしていただくために、現実には違いますが遺伝子を“色”に例えて、DNAの組換えによって種類が違う抗体が出来ることを説明します。

抗体遺伝子の構造は上流から可変領域遺伝子（緑色）、定常領域遺伝子（紫、黄色、オレンジ、赤などで色分け）という順番で並んでいます。未刺激のB細胞は細胞表面にIgMを出していますが、この場合、Y字型の手の部分である可変領域が、B細胞の中にある“緑色の遺伝子”から作られて緑色の手になる、足の部分である定常領域は、“紫色の遺伝子”から作られて紫色の足になります。

それがB細胞に抗原刺激が加わることで、抗体のY字型の手の部分の緑色はそのまま、しかし足の部分である定常領域は、紫、黄色、オレンジの遺伝子は抜け落ちてしまっって“赤色の遺伝子からだけ”で作られるようになるのです。結果、赤色の足にすげかわるという現象が起きます。それが組換え前とは違う抗体のIgEである、というようなイメージです。

つまりIgMとIgEでY字型構造の手の色は同じだけど足の色が変わる、それはB細胞の中で遺伝子が組換わるからである、これが、本庶先生が証明した「クラススイッチ」と呼ばれる現象です。言い換えると、抗体遺伝子の中の定常領域（Y字の構造の足の部分）のD

攻撃する免疫細胞としてT細胞に触れましたが、B細胞も一緒に攻撃に参加しています。

B細胞は、膨大な数があるウイルスや菌などの抗原に対し、その時々で違う抗体を作り出しています。抗原はものすごい数の種類がありますが、そうしたあらゆる抗原に結合する抗体を作ることができるほど、多様性を備えていることになります。

しかし、それほどの多様性をなぜB細胞が生み出せるのかは、長らく分かっていませんでした。抗体の多様性は数百万以上もあると予想されていますが、ヒト遺伝子の数は2万数千ほどで、遺伝子の数だけでは説明できなかったのです。

その謎を明らかにしたのが2人の日本人ノーベル賞受賞者で、1人が利根川進先生、そしてもう1人が本庶佑先生です。

実は本庶先生は、この度の受賞以前にも、この抗体の多様性を解明したことでノーベル賞の候補だったのです。私は1986年に大学院生として研究室に入りましたが、当時は今あげた2人が候補でした。専門家の間では、この度のPD-1の発見やがん免疫療法の開発よりも、抗体の多様性のメカニズム解明の方を評価する方も多かったです。

2人の日本人が解明した抗体の多様性を生み出すメカニズムとは、どのようなものだったのでしょうか。

水田 抗体はどうやって多様性を持つのか、それは「DNAの組換えで起こる」ということを、利根川先生と本庶先生はそれぞれ別々のアプローチで証明したのです。

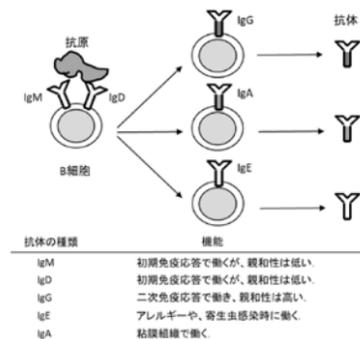
抗体はアルファベットのY字型の構造をしています。2人は折しも、Yの字の「上側」と「下側」、場所を分ける形で証明されました。

利根川先生は、Yの手を広げたような部分、ここを抗体の“可変領域”と言います。そして本庶先生はYの足の部分、ここを抗体の“定常領域”と言います。2人はそれらの領域がDNAの組換えによって多様性を持つことを明らかにしました。

利根川先生が発見した可変領域のDNA組み換えは「V(D)J組換え」と言い、本庶先生が発見した定常領域のDNA組換えは「クラススイッチ組換え」と言います。

利根川先生は、まさにこの「V(D)J組換え」で1987年にノーベル生理学・医学賞を受賞されました。

この研究の偉大さは、それ以前までDNAや遺伝子が組換えを起こすことはあまり想定されていませ



んでしたが、B細胞では抗体遺伝子が組換わるということ、またそれにより抗体の多様性が獲得されていることを、世界で初めて証明したことにあります。

そのメカニズムを門外漢でも理解できるように、わかりやすく教えていただけますでしょうか。

水田 まず抗体が作られる基本の原理ですが、B細胞DNAの中の抗体の遺伝情報は、RNAというものに写しとられ、そこからタンパク質が作られ、先ほど話したY字型の構造となってB細胞の外側に出てきて、抗体として働きます。抗体は免疫グロブリンという名で呼ばれることもあります。

抗体は大きく分けて5種類、IgM、IgD、IgG、IgE、IgAというものがあり、これらはうまく使い分けられています。IgMとIgDは初期に働き、IgGは二次免疫応答で働き、そしてIgEはアレルギーや寄生虫感染時に働きます。IgAは粘膜組織で働くといった具合で、ここまでが基本原理です。

では初期の免疫反応で出来るIgM、アレルギーで出来るIgEを例に、同じB細胞がどうやって違うものを生み出すのかを説明します。ここからDNA組換えが関係します。



本庶研同窓会 左より水田先生、田代啓先生(京都府立医大)、本庶佑先生、清水章先生(京大)、縣保年先生(滋賀医大) 2018年1月

産学官との連携

られている」点です。先ほどのデータだけだと、とても効くように思われますが、実は固形ガンの場合、10%~20%くらいの患者にしか効き目が現れていません。完治する患者は非常にまれで、大半は「寿命が延びる」という効果になります。

3つ目は高額な治療費です。最初に日本で販売された時は、年間3,500万円以上もかかりました。現在でも1,000万円程かかります。一応健康保険が適用されていますが、むやみに投与されると日本の財政に大きな負担となるわけです。

4つ目は投与期間が不明であることです。効き目が現れない場合、どこで投薬を止めるかのラインは今のところ定まっていません。目下、様々な検証・研究が色んなところで進められている最中と言えます。



次号「科学の峰々」では、引き続き東京理科大学 生命医学研究所 分子生物部門 水田 龍信先生にお話を伺います。

肺がん、腎臓がんで有効性が確認されていきました。注目を浴びたデータの1つが2015年に発表されたメラノーマ患者におけるものです。オブジーボで治療をするグループ、従来からあった薬で治療をするグループ、約200人ずつの2グループの生存率を比較したものです。従来の治療薬のグループは10.8ヶ月ほどで、生存率は50%を割り込みました。一方でオブジーボを使ったグループは、17ヶ月たっても約70%は生存し、しかもそこで生存率の下降は高止まりしているようなグラフとなったのです。これは類をみないほどがんに有効だと、センセーショナルに報告されました。

オブジーボは「夢のがん治療薬」という言葉で報道されますが、万能薬になりうるのでしょうか。

水田 万能薬ではありません。オブジーボは薬の名前ですが、そのメカニズムで行うがん治療法を「免疫チェックポイント療法」と言いますが、問題点は大きく4つあります。

1つ目は副作用の問題です。免疫系が活性化するので自己免疫疾患を誘発する可能性があります。2つ目は「著効を示す患者が限

庶研究室に必ず優秀な研究員を1人派遣して、当時、柴山史朗氏が在籍していました。柴山氏は、完全ヒト型抗 PD-1 抗体の研究開発の総責任者として、1990年代中盤以来、すべてのステップを統括・指導したという点で、その功績は極めて大きいということを強調しておきたいと思います。

本庶先生がノーベル賞を受賞される直前、2018年の1月に久々の同窓会があり、その時に「有志竟成」という本庶先生の直筆が表紙となった、本庶先生の業績集をいただきました。「志有るものは事竟に成る」と読み、「志を曲げることなく堅持していれば、必ず成し遂げられる」という意味です。まさにこれを貫徹され、ノーベル賞受賞という栄誉を勝ち取られたことには敬服するばかりです。

画期的なデータには当然マイナス面も

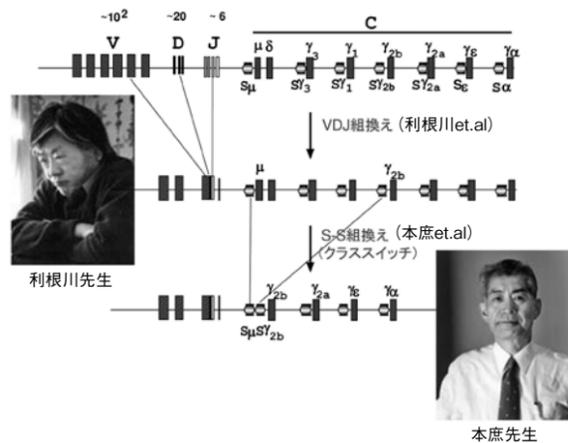
オブジーボが、がんの効果があると注目されたのは、いつ頃からでしょうか。

水田 2012年頃からメラノーマ（非常に悪性な皮膚がんの一種）、



オブジーボは、がん治療を大きく進歩させました。DNA切断酵素のDNaseγ、DNaseIも難病治療の大きな飛躍に活用できます。

産学官との連携



利根川先生

本庶先生

が変化する分子としてPD-1を見つけたのです。PDという名称はこの時の名残で「Programed Cell Death」に由来します。

ただこのPD-1は、石田氏が細胞死について求めようとしていた特性は見いだせませんでした。私はPD-1の発見時は本庶研究室にいたものの、その後ハーバード大学医学部に留学しました。すると翌年1993年に石田氏も同じくハーバードに来て、PD-1の研究は本人としては止めていました。

ですが日本の本庶研究室では、何かあるかもしれないということでPD-1の研究を続けていたのです。そしてPD-1分子の遺伝子欠損マウスを作成し、調べていたところ、どうやら免疫系の活性化が起こっているということ突き止めて、オブジーボへとつながっていくのです。

「何が起るかわからないけどやってみる」という、基礎研究の重要性を物語るお話ですね。

水田 基礎研究が無駄になることはほとんどないです。とはいえ、マウスを用いた基礎研究から、人に応用できるようになるまでには非常に長い道のりがあります。

さらに言うと、基礎研究から臨床試験に移り、そこで例えば良い結果が出たとしても、実際に薬として応用するまでは、非常に遠い道のりなのです。本庶先生はそこを突破されたわけです。

2002年に抗PD-1抗体の特許を小野薬品と共同で特許出願となりましたが、小野薬品は昔から本

私は本庶研究室で、最もメインに行っていたのはこのクラススイッチのメカニズムの研究でした。

予想もしていなかった基礎研究の産物として「有志竟成」

クラススイッチの研究では、本庶先生はノーベル賞候補ながら受賞に至らなかったとのことでした。時を経て受賞となったPD-1の発見は、この抗体の多様性の研究の延長にあったわけでしょうか。

水田 実は、当初はダイレクトにそうではなかったのです。PD-1は私の1学年下の石田靖雅氏が発見した分子でした。しかし、本庶研究室のテーマだった抗体の多様性とは少し外れていました。もちろん後になって、がん免疫療法に関係する特質を持つとは想像もしえないものでした。

その経緯を説明します。石田氏は、生体の「細胞死」に興味を持っていて、細胞死を誘導した細胞と、そうでない細胞を比べて、発現する遺伝子の違いを調べていました。その時、細胞死誘導で最も発現

すごくドラマチックなお話ですね。

水田 せっかくなので、先ほど平易に色で例えた、本庶先生が証明したC領域でおきる「クラススイッチ組換え」を、少し専門的にもおさらいしておきます。

抗体のIgMを生み出す時のマウスC領域遺伝子の並びは、記号で示しますが、それは<Sμ、Cμ、Cδ> <Sγ3、Cγ3> <Sγ1、Cγ1> <Sγ2b、Cγ2b> <Sγ2a、Cγ2a> <Sε、Cε> <Sα、Cα>という並びです。ずらっと記号が並びましたが、いずれも最初にSがついています。このSはswitchに由来し、この領域でDNAの切断と再結合は行われます。

そのIgMからIgGに、正確に言うとIgG2bという抗体に変わる時に、先ほどの並びはどうかかわるかと言うと、1番目の<Sμ>の隣に、先ほどは4番目にあった<Sγ2b、Cγ2b>が来る順番で組換えられます。つまり先頭が<SμSγ2b、Cγ2b>から始まる並びになります。

こうした組換えがクラススイッチ組換えで、これが起きることでIgG2bという違う種類の抗体をB細胞は出すようになります。

感染と発症、生活予防策

SARS-CoV-2は咳やくしゃみと共に飛沫に交じって環境中に拡散することから、飛沫感染や接触感染が中心である。環境中のウイルス半減期は、空気中で1時間、ステンレスならびにプラスチック上で5~7時間と考えられている。したがってsocial distanceを十分にとり、いわゆる3密(密閉、密接、密集)回避を徹底するだけでなく、不特定多数の人が触れる

ドアノブや、タッチパネルなどには特に注意が必要である。体内に入ったSARS-CoV-2は上気道(鼻腔、咽頭、喉頭)や肺の細胞上の受容体に結合し、細胞内に入り込む。感染後発症までが平均5日、遅くとも2週間ではほぼ発症する。そのため隔離期間は2週間と設定されている。

臨床症状

無症候の感染者もかなりの割合で存在する。症状のある感染者でも、初期には一般的な風邪様症状と見分けがつかない。発熱は必発で、咳、倦怠感がある。特徴的なのは味覚・嗅覚障害を生じることがあり、それが唯一の自覚症状である場合もある。80%の患者は軽症で、季節性インフルエンザと同じで、本来は入院の必要はない。20%ほどの患者が

呼吸不全に進展し、2%程が予後不良となる。高齢者ほど重症化の頻度は高く、60歳以上では致死率6%以上となる。また糖尿病、心疾患、高血圧を合併する場合は重症化しやすい。呼吸器症状としては胸部CTで両側性の肺炎を認めることが多く、重要な所見となっている。

治療法

特効薬は無く、対処療法で、症状を抑えながら、体内で中和抗体が作られるのを待つというのが現状であろう。しかしながら、世界各国で薬剤開発が進められていて、富山化学が開発した抗インフルエンザ治療薬アビガンもその一つである。アビガンは核

酸アナログでRNAの複製を阻害することから、同じRNAウイルスであるSARS-CoV-2の増殖を抑制すると予想されている。催奇形性があることから、妊娠可能な世代に対する適応は慎重であるべきだが、期待は大きい。

終息への道

COVID-19の有効な治療法は現時点では無い。その際、終息に向けた戦略を考える上で重要なのが、致死率である。COVID-19の場合、致死率は約2%で、エボラ出血熱(致死率50%以上)などに比べれば高くない。この場合2つの選択肢が考えられ、1つは徹底的な物理的封じ込め、もう一つがウイルスと共存する道である。前者は多くの国々が採っている方法で、隔離の徹底である。現状で封じ込めに成功している国として台湾、中国、韓国があるが、いずれも隔離の強化が功を奏している。台湾の場合、いち早く中国からの渡航を遮断した。中国の場合は

都市封鎖と、強硬な外出制限を行った。韓国の場合、PCRによる感染者の洗い出しと隔離、ビッグデータを駆使しての接触者追跡が有効であった。一方、スウェーデンではコロナウイルスと共存することを選び、積極的な隔離を行わず、集団免疫の獲得を目指している。人口の70%以上が感染すると、感染はそれ以上広がらないと考えられる。集団免疫を獲得するまで感染は終息しないと思われるので、封じ込めに成功している国でも再度の流行があるかもしれない、現段階での評価は時期尚早だろう。

特別寄稿

この度、科学の峰々5月号でご登壇いただきました東京理科大学・生命医科学研究所の水田龍信先生から新型コロナウイルス感染症に関する情報をいただきましたので、ご紹介いたします。

免疫学から見る、 新型コロナウイルス

昨年末に中国武漢で発生した新型コロナウイルス肺炎(COVID-19)は、瞬く間に全世界に広がり5月18日の時点で感染者数468万、死亡者数31万人を数えるに至った。島国である日本はこれまで世界的な感染症の流行(パンデミック)の直撃を受けることは少なかったが、今回ばかりは免れることはできず、感染者数は16,285人を超え、死者数は744人となっている。未曾有の国家的危機に際し、それぞれの国が対策を講じているが、終息への道は遠い。

本稿では、今回5月号で感染症の歴史ならびにCOVID-19の科学的側面を概説し、次回6月号で現状と今後の課題について、免疫学者としての私見を述べさせていただきます。

画像提供 国立感染症研究所で分離された新型コロナウイルスの電子顕微鏡写真
粒状の粒子の上にコロナウイルス特有の冠状のスパイクタンパク質が観察できる。



感染症の歴史

パンデミックの例としては、古くはペスト、最近では1968年の香港かぜがあるが、なんといってもスペインかぜがその代表であろう。これはインフルエンザウイルス感染症の一つで、ちょうど100年前の1918~1920年、北米、ヨーロッパを中心として、全世界に広がり、4,000万人以上の死者を出した。日本でも2,350万人が罹患し38万人以上の死者が報告されている。当時の日本の人口が5,500万人であったことを考えると、人口の約半分の人々が罹患したことになる。3年間で3度の大きなピークに見舞われた

ことから、COVID-19も今後第2波、第3波に注意が必要である。なおCOVID-19を引き起こすウイルスはコロナウイルスであり、SARS-CoV-2と命名されている。今回の感染が、この20年間でSARS(Severe acute respiratory syndrome、2002年に中国で発生)、MERS(Middle East respiratory syndrome、2012年に中東で発生)に続く3度目のコロナウイルス感染の流行である。なおそれぞれの原因ウイルスはSARSの場合はSARS-CoV、MERSの場合はMERS-CoVと命名されている。

ウイルス

ウイルスは遺伝情報を担う核酸と、それを覆うタンパク質の殻(カプシド)からなる極微小な感染性の構造体である。核酸(DNAまたはRNA)の種類により2つに分類され、天然痘ウイルスやヘルペスウイルスはDNAウイルス、インフルエンザウイルスやコロナウイルスはRNAウイルスである。後者はまた、カプシドの外側に膜(エンベロープ)がある。エンベロープは

脂質が成分のためアルコール消毒や、石けんによる手洗いなどで容易に破壊することができる。ウイルスが増殖する際には核酸も複製されるが、RNAウイルスの場合変異が入りやすい。そのためウイルスの抗原性が変化し、既存のワクチンが効かなくなり、防疫が困難となる。