

分子標的薬の作用機序と副作用

東京大学医科学研究所教授

東 條 有 伸

(聞き手 山内俊一)

悪性リンパ腫等のCD20抗体、リツキサン等の分子標的薬の作用機序および副作用等についてご教示ください（最近多くの分子標的薬が発売されているので、その作用について説明していただければありがたいです）。

<大阪府開業医>

山内 東條先生、分子標的薬という言葉も随分耳にするようになっていますが、いわゆる抗体薬と考えてよろしいのでしょうか。

東條 そうですね。今、この分野では花形となっている治療薬だと思います。

山内 大ざっぱにどういう概念のものなのでしょう。

東條 モノクローナル抗体を使う治療というのは、基本的にはそれが何を認識するかということになるのですけれども、今は大別して2つの種類があると考えてよろしいと思います。

1つは、細胞の表面にある抗原を認識する抗体では、ご質問のリツキサンが該当します。CD20というのは、正常・悪性を問わず、B細胞の表面に出

ている抗原です。

もう一つは可溶性の（血液中に存在するような）分子を認識する抗体で、例えば慢性関節リウマチに使われているTNF α に対するモノクローナル抗体とか、大腸癌で使われている血管新生を促進するサイトカインのVEGFに対するモノクローナル抗体が該当しますが、それぞれ役割が違います。

遊離している抗原を認識する抗体の場合、それを中和することが主たる作用ですけれども、細胞表面にある抗原を認識する抗体は、その細胞を殺すことが主な役割になります。

山内 そのあたりの作用機序で薬剤の分類といいますか、違いといったものが出てくるわけでしょうか。

東條 ここでは、質問にありました

細胞表面にある抗原を認識する抗体に絞りますが、作用機序は大別して3つあると考えられています。

まず1つめの機序はADCC（抗体依存性の細胞傷害反応：antibody dependent cell cytotoxicity）です。抗原に抗体が結合すると、抗体中の定常領域（Fc領域）に対するレセプターを持っている免疫細胞、NK細胞やマクロファージ抗体を介して抗原を出している標的細胞に接触します。すると、NK細胞やマクロファージは細胞傷害活性を持っていますので、標的細胞を殺してしまう。これがADCCです。

次がCDCです。これは補体依存性の細胞融解作用も、標的抗原に結合した抗体の定常領域に補体が結合することを契機として、補体の活性化反応が連鎖的に起こり、最終的に形成された複合体が細胞膜を溶かすという作用です。したがって、細胞が融解してしまう。以上、2つは抗体の作用機序としてよく知られているものです。

残る1つは、まだ直接的な証明はされていませんが、抗体が認識する抗原に結合した際、生理的なりガンドと同じような作用を発揮して、細胞が死ぬシグナル、つまりアポトーシスを誘導するようなシグナルを直接入れる可能性が、一部の抗体について指摘されています。

ただ、主たる作用機序は最初の2つ、ADCCとCDCといわれています。

山内 特にリツキサンに関して作用機序を少し詳しくお聞かせ願いたいのですが。

東條 リツキサンが認識する抗原はB細胞の表面にあるCD20という分子で、非常にたくさん発現しています。リツキサンはCD20分子に結合して、先ほどのADCC作用やCDC作用を発揮します。その後の研究から、特にADCC作用が最も効いているのではないかとわれています。

その根拠として、抗体の定常領域に対するレセプターの一つ、FcγレセプターⅢaには遺伝的な多型性があり、これと治療効果の間に関係のあることが判明したことが挙げられます。

もともとモノクローナル抗体はヒト抗原をマウスに免疫してつくったものです。ただ、マウスのモノクローナル抗体をヒトに使用すると、異物に対する免疫反応が起こり、抗体ができたりして排除されてしまう。したがって、これをヒトに使うためには、ヒトの免疫グロブリンに置きかえていく必要があります。そこで、蛋白質工学を駆使して、いろいろ改変を加えていったわけです。

リツキサンはもともとマウスに免疫したモノクローナル抗体に由来するのですけれども、抗原に結合する部分（可変部位の一部）のごく一部だけを残して、残りをヒトの配列に変えてしまったヒト化抗体です。

最近ではさらに進歩して、ファージライブラリーを使ったり、ヒトの免疫グロブリン遺伝子を持つマウスに免疫して、ヒトの抗体をつくることもできています。リツキサンの場合はヒト化抗体ですので、一部マウスの配列も残っている。ごくまれに、そういうマウスの配列に対する抗体があります。

山内 そういった加工することでのメリットというものも出てくるわけですか。

東條 一番のメリットは、マウスでつくった抗体で抗原に対する親和性が最も高いものを使います。すると、マウスの配列でも、一番ポイントとなる配列だけをマウスのまま残して、残りをヒトに変えることによって、抗原に対する親和性はそのまま、異物に対する免疫反応が起こらないように、残りの部分はヒト由来にしてしまうわけです。

山内 今度は逆に、問題点といえますか、副作用といったものですが、これも少しおうかがいしたいのですが。

東條 モノクローナル抗体は蛋白質製剤ですので、分子量が非常に大きいのです。十数万。したがって、まず一つは、リツキサンに限らず、高分子の製剤を投与したときに起こりやすい副次的な反応、例えば発熱ですとか悪寒、頭痛、悪心、嘔吐、一般的に起こりうる副作用です。リツキサンの場合も、投与後に発熱や頭痛は比較的経験する

副作用です。ただし、最初の投与のときは比較的起こりやすいのですが、2回目以降使うときには、ほとんど出てこなくなります。

また、認識する抗原が何であるかによって、抗体固有の副作用が出てくることもあります。リツキサンが認識するCD20は悪性リンパ腫だけではなく、正常のBリンパ球にも発現しています。したがって、この抗体を投与しますと、正常のBリンパ球も少なくなってしまう。その結果、正常のBリンパ球がつくる免疫グロブリンも減ってしまいます。

ただし、正常のBリンパ球は、骨髄中の幹細胞から補充されますので、一時的にBリンパ球が減っても、また時間がたちますと、戻ってきます。したがって、これは何とか回避できる副作用だと思えます。

山内 最後に、従来の抗癌剤と比較しての利点とか、あるいは併用上の利点とかについてご紹介願えますか。

東條 従来の抗癌剤というのは、正常、異常の区別なく、組織に障害を与えてしまいますので、副作用が非常に強いわけです。それは、心臓であれ、肝臓であれ、腎臓であれ、障害されます。抗体医薬はピンポイントの治療薬ですので、脱毛とか、消化器症状とか、非特異的な副作用はほとんど起こりません。先述のように、認識する抗原が何かによっては、抗体独自の副作用が

出てきます。

リツキサンの場合、単剤としての効果もありますが、その治療効果には限界があります。また、同じB細胞リンパ腫でも、単剤でもかなり有効なものと、これだけでは治療に限界があるものがあります。今、悪性リンパ腫、特

にB細胞性リンパ腫の標準治療は、従来の抗癌剤の組み合わせにリツキサンを上乗せしたRCHOP療法で、この組み合わせが非常に効果をあげているのが現状です。

山内 どうもありがとうございました。