

図7 アレイのクラスター解析による miR-31 と有意な相関を認める miRNA の一群

た検討により、miR-31高発現群では低発現群と比較して無増悪生存期間の短縮が認められたことから、その効果予測としての新規バイオマーカーとしても有望である可能性も明らかとなった。さらにわれわれは大腸癌細胞株を用いた検討で miR-31阻害剤が増殖能や浸潤能を抑制することも報告している。よって RAS や BRAF の変異により RAS-RAF-MEK-ERK 経路が活性化している大腸癌症例でも miR-31阻害剤を併用することで、その治療効果が期待できる可能性がある。われわれは現在、大腸癌の分子標的薬における miR-31阻害剤の上乗せ効果について検討を行っており、その研究成果が待たれるところである。

また miR-31は大腸前癌病変、とくに SSA/P や TSA でその高発現が認められた。とくに SSA/P は右側結腸に好発で腫瘍径も小さく、扁平隆起の病変が多いことから便潜血反応検査で陽性となることは非常に少ない。よって SSA/P を見逃さないための新たな検査方法として糞便や腸管洗浄廃液から回収した DNA、RNA による分子診断も将来的に期待されることから、miR-31はそのような超早期診断の有望な分子の一つであると考えられる。

〈終わりに〉

わが国において男女ともに増加している大腸癌は発生部位によって分子異常のパターンが異なり、その異常に生活様式や体質も関与しているものと思われる。よってこれらの研究を進め、大腸癌の分子異常とその

リスクとなる後天的な因子との関連を明らかにすることはわれわれの大腸癌に対する考えを改善させ、本質的に推奨される食事や生活様式を患者や健常者に与えてくれるものと思われる。また今回の検討から miR-31は大腸癌の分子診断や標的治療において有望な新規バイオマーカーであることが明らかとなった。今後、さらなる検討を重ねることにより、その臨床応用に向けて取り組んでいきたい。

〈文献〉

- 1) Yamamoto H, Adachi Y, Taniguchi H, Kunimoto H, Noshio K, et al. Interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2745-55.
- 2) Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;143:1442-60 e1441.
- 3) Niinuma T, Suzuki H, Nojima M, Noshio K, Yamamoto H, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2012;72:1126-36.
- 4) Noshio K, Igarashi H, Nojima M, Ito M, Maruyama R, et al. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. *Carcinogenesis.* 2014;35:776-83.
- 5) Noshio K, Kure S, Irahara N, Shima K, Baba Y, et al. A Prospective Cohort Study Shows Unique Epigenetic, Genetic, and Prognostic Features of Synchronous Colorectal Cancers. *Gastroenterology.* 2009;137:1609-20 e1-3.
- 6) Ito M, Mitsuhashi K, Igarashi H, Noshio K, Naito T, et al. MicroRNA-31 expression in relation to BRAF mutation, CpG island methylation and colorectal continuum in serrated lesions. *Int J Cancer.* in press
- 7) Aoki H, Noshio K, Igarashi H, Ito M, Mitsuhashi K, et al. MicroRNA-31 expression in serrated pathway progression. *World J Gastroenterol.* in press.
- 8) Naito T, Noshio K, Ito M, Igarashi H, Mitsuhashi K, Yoshii S, et al. IGF2 DMR hypomethylation in relation to pathological and molecular features of serrated lesions. *World J Gastroenterol.* in press.
- 9) Sun D, Yu F, Ma Y, Zhao R, Chen X, et al. MicroRNA-31 activates the RAS pathway and functions as an oncogenic MicroRNA in human colorectal cancer by repressing RAS p21 GTPase activating protein 1 (RASA1). *J Biol Chem* 2013;288:9508-18.

# 分子リウマチ治療

別刷

---

発行：株式会社 先端医学社  
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 KDX 浜町ビル

# 私とリウマチ学



今井浩三

● IMAI Kohzoh

東京大学特任教授  
札幌医科大学名誉教授

## IgG4 関連疾患の発見

疾患の発見には、多くの偶然が重なる必要があるが、発見者の先駆性ととも、時代性や教室の勢いすらも関係する。私は、1994年に札幌医科大学医学部内科学第一講座（第一内科）の教授に就任した。IgG4関連疾患（ミクリッツ病：現在はIgG4関連疾患の涙腺・唾液腺病変と位置づけられている）の発見から今までの経緯について、説明させていただき、今後の研究の進展・疾患発見のよすがとなれば幸いである。

山本元久医師、高橋裕樹医師、われわれにとって、はじめてのIgG4関連疾患（ミクリッツ病）の患者との出会いは、1997年に訪れた。山本医師が第一内科に籍をおいた年で、研修医として医師人生ではじめて担当した患者と振り返る。この患者の詳細については、後に日本臨床免疫学会誌に症例報告として掲載された<sup>1)</sup>。ちなみに私も医師人生ではじめて診た患者を今でも覚えている。感受性が鋭い時期なのであろう。

当時の「ミクリッツ病」の位置づけとしては、1950年代に発表されたMorganらの論文にもとづき、「ミクリッツ病はシェーグレン症候群と同等の疾患である」という認識で、英文では「ミクリッツ病」の疾患名は使用されず、わが国においてもかろうじて「シェーグレン症候群のミクリッツ型」という表現がされていた。

この最初の患者は、涙腺・唾液腺の持続性腫脹と軽度の乾燥症状を有し、シェーグレン症候群を疑われ、当科に紹介されたが、シェーグレン症候群に特徴的な抗SS-A抗体は陰性で、かつ著明な高IgG血症（約9,000 mg/dl）を呈していた。この点に高橋医師は着目し、山本医師に、患者のIgGサブクラスを測定するよう指示した。その結果、著明な高IgG4血症を呈していることを見出した。実は、高橋医師は1993年の症例報告（福島県立医科大学より鈴木修三先生が報告された、高IgG4血症を呈したシェーグレン症候群）を念頭におき、指示したのである。

山本医師は、大学から離れ、函館五稜郭病院で研鑽を積んでいたが、その後も高橋医師は毎年1名前後の「ミクリッツ病」症例を経験した。山本医師が大学院進学のため、再度大学にもどった2001年には5例の症例が集積され、全例で高IgG4血症を呈することを把握されていた。

私は山本医師に、大学院の研究テーマとして、「ミクリッツ病症例の臨床的解析」を指示した。ちょうどそのころ、2001年に信州大学から、*NEJM*に自己免疫性睪炎で高IgG4血症を呈することを、翌2002年に自己免疫性睪炎の睪組織を抗IgG4抗体で免疫染色すると著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を認めることが発表（*Lancet*）された。われわれも当科

の5例の生検組織を抗IgG4抗体染色し、同様の所見を得ることを見出し、2004年と2005年に報告をした<sup>23)</sup>。

当時、シェーグレン症候群に自己免疫性膵炎を合併することがあるといわれていた。しかしわれわれはそれを「シェーグレン症候群」ではなく、「ミクリッツ病」であろうと考えていた。2005年にわれわれは自己免疫性膵炎を合併したミクリッツ病の症例を直接経験し、詳細な検討を加え、症例報告した<sup>4)</sup>。

その後、関連施設および当院耳鼻咽喉科の水見教授らのご協力を得て、さらに症例を集積し、ミクリッツ病には、多様な合併症を認めることが判明した<sup>5)</sup>。

このことから、「ミクリッツ病」は、従来包括されていた「シェーグレン症候群」とは明らかに異なり、IgG4をキーワードとした全身疾患の一部であることがわかり、2006年に「ミクリッツ病」の疾患独立性を提唱した<sup>6)</sup>。

その後、わが国から、これらの全身性病態に対し、さまざまな疾患名が提唱された。われわれもSIPS (Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome) という病名を提唱した。2009年に組織された厚生労働省の研究班において協議のうえ、2010年に「IgG4関連疾患 (IgG4-related disease)」という疾患名に統一され、2011年には厚生労働省のもと、包括診断基準が作成された。国際的にも徐々に認知されるようになり、とくに国際シェーグレン症候群シンポジウムでは2009年の第10回<sup>7)</sup>以降、3回連続で当科の高橋医師 (准教授) が紹介の機会を得ており、2014年の米国リウマチ学会 (ボストン) においても口演を予定している。

さらに、われわれは集積した症例をデータベース化し、さまざまな臨床的事項を検討した<sup>8)</sup>。

①さまざまなリウマチ性疾患における血清IgG4濃度を検討し、高IgG4血症は血管炎、キャッスルマン病などでも高値を示し鑑別を要する<sup>9)</sup>。

②IgG4関連疾患には悪性腫瘍の合併が多い可能性がある<sup>10)</sup>。

③IgG4関連疾患が再燃を呈する場合、半数は初診時とは異なる臓器病変で再燃する<sup>11)</sup>。

④IgG4関連疾患における早期治療介入の必要性を指摘<sup>12)</sup>。

⑤治療開始前における再燃予測因子を同定<sup>13)</sup>。

われわれは検討してきたIgG4関連疾患における臨床的知見、またわが国が進めてきた病態の解析結果を、*Nature Reviews Rheumatology*にて概説している<sup>14)</sup>。

この疾患には、まだまだ不明な点が多く、研究を必要とする。多くの読者諸氏にこの点の解明を期待したい。

## 謝 辞

われわれのIgG4関連疾患の発見に関連する軌跡はこのような形になる。このあいだに、金沢医科大学血液免疫内科学元教授の菅井進先生 (日本シェーグレン症候群研究会の元代表世話人)、筑波大学内科教授の住田孝之先生 (日本シェーグレン症候群学会理事長)、北海道大学第二内科前教授の小池隆夫先生 (日本リウマチ学会元理事長)、同現教授の渥美達也先生、京都大学内科教授の千葉勉先生をはじめ、多くの先生方のご支援・ご協力をいただいた。この場をお借りして、厚く御礼申し上げたい。

## 文 献

- 1) 山本元久ほか：リンパ腫様の全身リンパ節と涙腺・唾液腺腫脹を呈し、ステロイドが奏効した男性シェーグレン症候群の1例。日本臨床免疫学会誌 23：22-29, 2000
- 2) Yamamoto M *et al*: Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 33: 432-433, 2004
- 3) Yamamoto M *et al*: Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 44: 227-234, 2005 (山本医師の学位論文)
- 4) 山本元久ほか：ステロイド療法により耐糖能障害の改善を認めた自己免疫性膵炎合併 Mikulicz 病の1例。日本臨床免疫学会

会誌 28 : 349-356, 2005

- 5) Yamamoto M *et al* : A case of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic disease) complicated by autoimmune hypophysitis. *Scand J Rheumatol* 35 : 410-411, 2006 (ミクリッツ病に下垂体炎を合併したはじめての症例報告)
- 6) Yamamoto M *et al* : A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 16 : 335-340, 2006
- 7) Takahashi H *et al* : The birthday of a new syndrome : IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 9 : 591-594, 2010
- 8) Yamamoto M *et al* : Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis : results from the SMART database. *Mod Rheumatol*, 2014 [Epub ahead of print]
- 9) Yamamoto M *et al* : Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol* 22 : 419-425, 2012
- 10) Yamamoto M *et al* : Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 22 : 414-418, 2012
- 11) Yamamoto M *et al* : Relapse patterns in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 71 : 1755, 2012
- 12) Shimizu Y *et al* : Necessity of early intervention for IgG4-related disease--delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatology (Oxford)* 52 : 679-683, 2013
- 13) Yamamoto M *et al* : Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2014 [Epub ahead of print]
- 14) Yamamoto M *et al* : Mechanisms and assessment of IgG4-related disease : lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 10 : 148-159, 2014

# 実験医学

www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/

2014 Vol.32 No.19

12

特集

## 原因か？ 結果か？ がんのエピゲノム異常

### 環境因子による発がんメカニズムの 理解からエピゲノム創薬へ

▶企画/鈴木 拓, 今井浩三

■概論—がんエピゲノム異常を理解し、応用し、そして制御するために ▶鈴木 拓, 今井浩三 ■国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHCC) の展開 ▶金井弥栄, 新井恵史 ■がんエピゲノムに対する分子病理疫学的アプローチ ▶須河恭敬, 荻野周史 ■がんエピゲノムと non-coding RNA の接点 ▶丸山玲緒 ■エピゲノム診断が可能にするがんの個別化医療 ▶牛島俊和, 岸野貴賢 ■エピゲノム異常を標的としたがん治療 ▶市村典久, 近藤 豊 ■リプログラミング技術を用いたがんエピゲノム研究 ▶蟬 克憲, 山田泰広

連載

Update Review  
明らかになってきたCALHMチャンネルの構造と機能  
私のメンター  
Mark E. Ewen—若きPIの苦悩

生理学・医学賞  
脳内の空間表象を司る神経細胞の発見

化学賞  
超解像蛍光顕微鏡法の開発

羊土社



概論

# がんエピゲノム異常を理解し、 応用し、そして制御するために

鈴木 拓, 今井浩三

発がんは、ゲノムおよびエピゲノム情報に異常が蓄積することで、段階的に進むと考えられている。近年のテクノロジーの進歩により、ヒトゲノムに続いてヒトエピゲノムの全体像も明らかにされようとしており、疾患エピゲノム研究は新たなステージに突入しつつある。エピゲノム異常の解明を通して、新たながんの予防・診断・治療戦略につなげる研究がますます重要になる。また究極的には、エピゲノムを制御し修復する技術が開発されることを期待したい。本特集では、がんエピゲノムの理解と、その応用や制御を目指した研究の最先端を紹介したい。

## はじめに

がんは遺伝子異常の蓄積が原因で起こるとされる。これまでRasやSrcなどの多くのがん遺伝子が同定され、次いでRB、APC、p53などががん抑制遺伝子の変異が発見され、2ヒット説<sup>1)</sup>や多段階発がん説<sup>2)</sup>の正しさが、臨床がんおよびモデル動物の解析からほぼ証明されている。しかし一方で、ゲノムDNAの塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現に影響を与えるエピジェネティックな異常もまた、発がんにとって重要であることがわかってきた。当初、DNAメチル化異常の発見からはじまったがんエピジェネティクス研究も、近年ではヒストン、クロマチン、そしてnon-coding RNAとその対象範囲が広がっている。さらに近年のゲノム解析技術の進歩に伴って、がんエピゲノムの全体像を理解し、それを応用・制御するための研究が世界中で行われている。

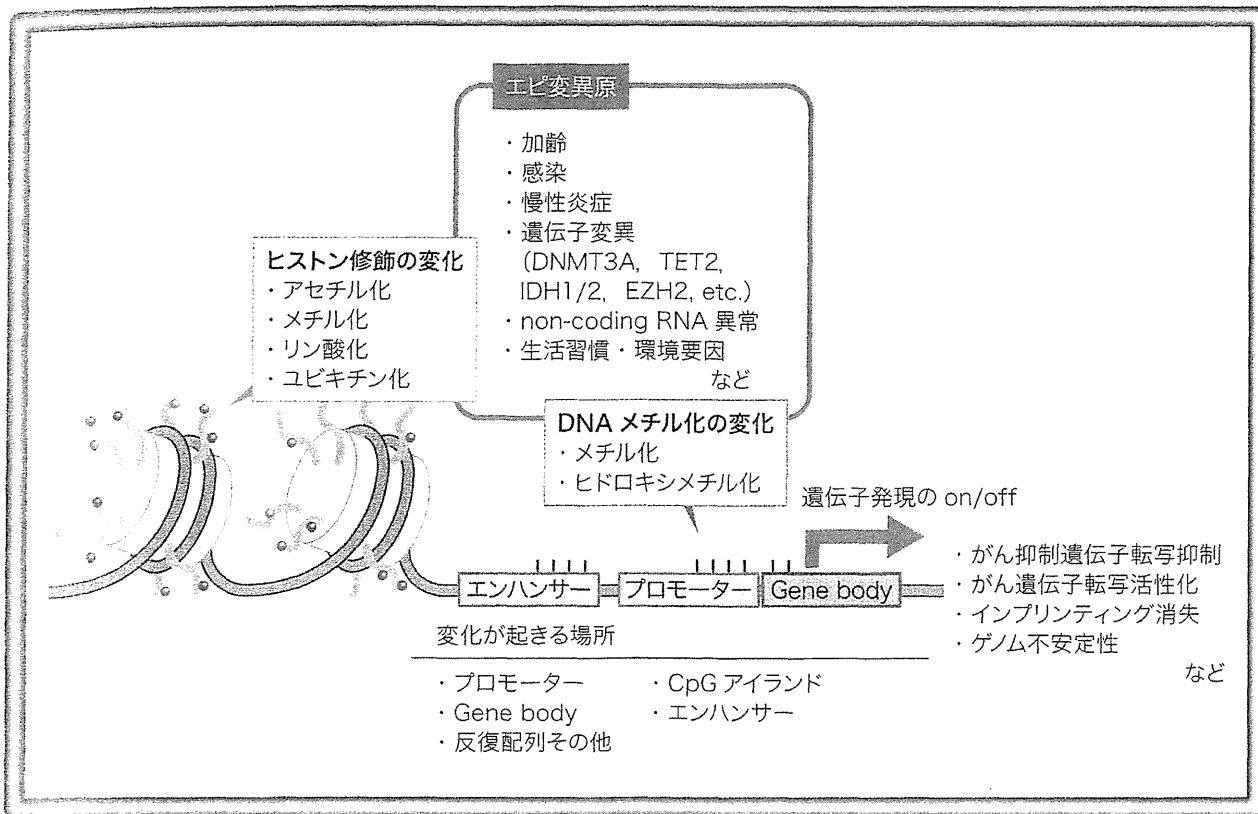
## 1 がんエピゲノム異常の概観 (概念図1)

### ① DNAメチル化異常

がんのエピゲノム異常として最も広く知られているのがDNAメチル化異常であるが、最初に発見されたのががん細胞ゲノムにおける5-メチルシトシン量の低下、すなわちDNAの低メチル化(Hypomethylation)であった<sup>1)</sup>。次いで1989年、プロモーター領域の高メチル化(Hypermethylation)によるがん抑制遺伝子の転写抑制がはじめて報告されたが、それは奇し

Unraveling the cancer epigenome for its clinical application and targeted therapy

Hiroumi Suzuki<sup>1)</sup>/Kohzoh Imai<sup>2)</sup> : Department of Molecular Biology, Sapporo Medical University School of Medicine<sup>1)</sup>/Center for Medical Innovation, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo<sup>2)</sup> (札幌医科大学医学部分子生物学講座<sup>1)</sup>/東京大学医科学研究所医療イノベーション推進室<sup>2)</sup>)



概念図1 がん細胞におけるエピゲノム異常

エピゲノム異常発生には多くの要因が関与すると考えられており、それがDNAメチル化やヒストン修飾などに多様な変化をひき起こす。それが遺伝子発現制御の異常のみならず、ゲノム不安定性にもつながる。

くも最初に同定されたがん抑制遺伝子RBの網膜芽細胞腫におけるメチル化であった。以後、p16、E-cadherin、MLH1など、がん抑制遺伝子のプロモーター領域におけるCpGアイランド高メチル化が次々と発見され、2ヒット説におけるがん抑制遺伝子不活性化のメカニズムの一つとして広く知られるようになった。その後の網羅的なDNAメチル解析法の発達に伴い、がん細胞では数百あるいはそれ以上のCpGアイランドが高メチル化されることが明らかにされた。現在がんのDNAメチル化異常には、ゲノムワイドな低メチル化と、CpGアイランド領域の局所的な高メチル化の二面性があることがわかっている。低メチル化はインプリンティング遺伝子や組織特異的遺伝子、レトロトランスポゾンなど、本来メチル化によって発現抑制されるべき領域の転写を活性化することで、がん遺伝子の活性化や染色体不安定性を誘発すると考えられている。CpGアイランドの高メチル化も、ほぼあらゆる臓器の腫瘍に

※1 2ヒット説

発がんには、がん抑制遺伝子の対立遺伝子の両方が変異あるいは欠失などにより機能を失う必要があるとする説。Knudsonにより提唱され、網膜芽細胞腫の原因遺伝子RBの発見によって証明された。

※2 多段階発がん説

発がんは、複数の遺伝子が順次異常を起こすことで段階的に発生するとする説。よく知られている大腸がんのモデルでは、APC変異、KRAS変異、p53変異と遺伝子異常が蓄積することで、腺腫、早期がん、進行がんと段階的に進むとされる。



みられる現象であるが、特に CpG アイランドメチル化を多発する一群がさまざまながん種で確認され、CpG island methylator phenotype (CIMP) とよばれている。

DNA メチル化異常の発生要因として、加齢および慢性炎症が多くの研究者により指摘されており、例えばヘリコバクターピロリ胃炎や B 型・C 型肝炎など、前がん状態となりうる慢性炎症では DNA メチル化異常がしばしばみられる。また近年、TET ファミリーがメチル化シトシンをヒドロキシメチル化シトシンに変換することで DNA 脱メチル化酵素として機能することが明らかになり、さらに骨髄系腫瘍における TET2 遺伝子変異が相次いで報告されたことから大きく注目を集めた<sup>2</sup>。またグリオーマでは、変異型の IDH (NADP 依存性イソクエン酸脱水素酵素) により産生される 2-ヒドロキシグルタル酸が TET ファミリーを阻害することで、CIMP 獲得につながることを示された<sup>3</sup>。他のがん種における TET およびヒドロキシメチル化の役割についても多くの研究者が注目しており、精力的に研究が進められている。また、DNA メチル基転移酵素 3A 型 (DNMT3A) が血液腫瘍において高頻度に変異することが知られており、最近では DNMT3A 変異が低メチル化の原因となりうるという実験結果が報告されている<sup>4</sup>。

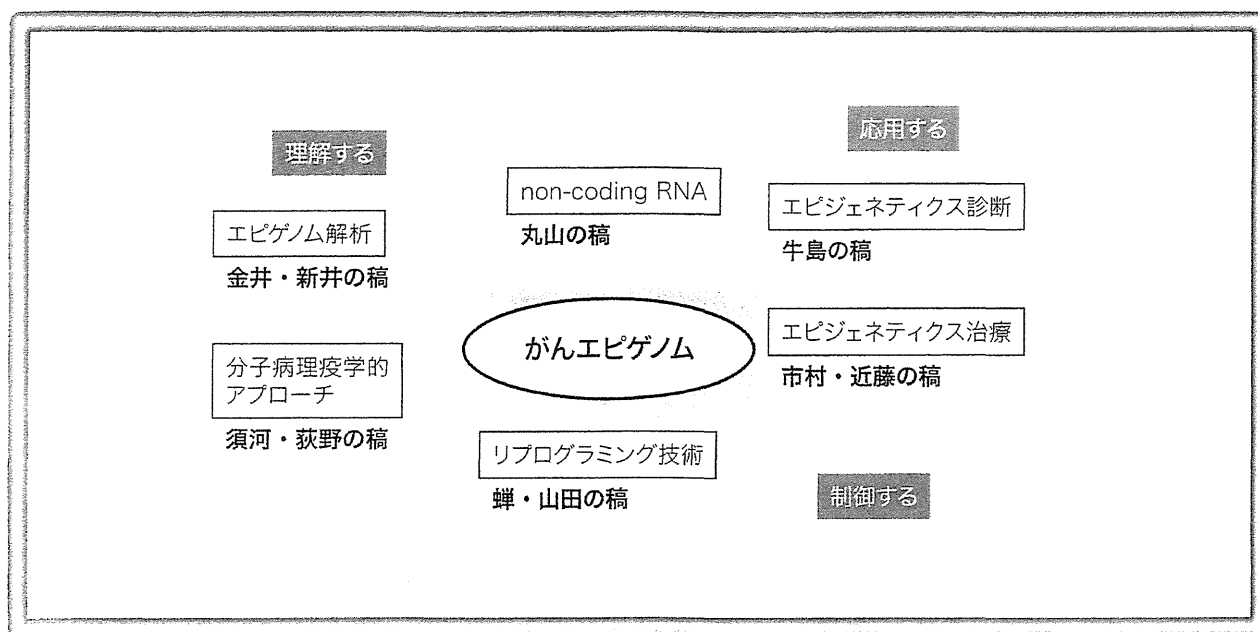
## ② ヒストン修飾異常

アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化など多彩な修飾を受けるヒストンもまた、がんエピゲノム異常における重要なファクターである<sup>5</sup>。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤の抗腫瘍作用はよく知られており、またメチル化した CpG アイランドではヒストンが脱アセチル化されてヘテロクロマチン状態となること、そして DNMT 阻害剤と HDAC 阻害剤が相乗的に CpG アイランドメチル化による遺伝子サイレンシングを解除することが知られている。さらに近年では、ヒストンの特定の化学修飾が遺伝子転写制御のマークとして機能するというヒストンコード説が提唱され、がんヒストンコード異常とのかかわりが大きくクローズアップされた。例えば転写抑制のマークであるヒストン H3 リジン 9 (H3K9) や H3K27 のメチル化はがん関連遺伝子のサイレンシングに重要であり、CpG アイランドメチル化ともかかわることが明らかにされている。H3K27 メチル化酵素である EZH2 はさまざまながんにおいて過剰発現しており、後述のように重要な治療標的候補である。また近年、ヒストンバリエーションが遺伝子発現制御に重要な役割を担うというヒストンバーコード説が提唱されており、最近では小児グリオーマにおいて、ヒストン H3.3 の遺伝子変異がゲノム全体の H3K27 メチル化を大きく低下させるという知見も報告されている<sup>6</sup>。

## 2 がんエピゲノムを理解する (概念図 2)

### ① エピゲノムマッピング

疾患エピゲノム研究では標準エピゲノム情報の整備が必要不可欠であるが、エピゲノムがカバーする範囲は DNA メチル化やさまざまなヒストン修飾など多岐にわたり、しかも臓器や細胞系列ごとに多様であるため、その全容を明らかにするには膨大な労力を要する。現在、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHEC) により標準ヒトエピゲノムマッピングの作業が進められており、これによりがんエピゲノム研究は新たな段階に入るであろう。ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトームなどの多層オミクス解析による研究の加速が期待される (金井・新井の稿)。



概念図2 がんエピゲノム研究の展開

## ② 分子病理疫学的アプローチ

がんにおいてエピゲノム異常を来たす遺伝子はきわめて多種多様であり、たとえば CpG アイランドメチル化を受ける遺伝子は一つのがん細胞あたり数百以上に及ぶ。それらエピゲノム異常の臨床病理学的な意味を明らかにすることが臨床応用にとって重要である。例えば、大腸がんは大きく分けて染色体不安定性を示す群と、マイクロサテライト不安定性 (MSI) を示す群に分けられ、CIMP 陽性がんは MSI 陽性群と大きくオーバーラップする。また CIMP 陽性でかつ MSI 陽性の大腸がんは、BRAF 変異を高率に示すことが知られている。一般に、MSI 陽性がんは大腸がんのなかでも比較的予後良好とされる一方で、BRAF 変異は大腸がんの予後不良因子として知られる。では CIMP 陽性がんの予後はというと、研究者によってしばしば異なる結果が報告されている。分子メカニズムの解明が最も進んでいるとされる大腸がんでは、臨床病理学的因子との相関はクリアカットではないことが多く、大規模な分子病理疫学的 (MPE) アプローチによる研究が重要となる (須河・荻野の稿)。

## ③ non-coding RNA とがんエピゲノム

近年、タンパク質をコードしない RNA (non-coding RNA) が、生理的および病的に重要な役割を担っていることが明らかにされつつある。特に研究が進んでいるのが microRNA (miRNA) である。がん細胞では miRNA 発現プロファイルが大きく変化しており、がん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子的に機能する miRNA が多数存在することがわかっている。がんエピゲノム異常にかかわる miRNA も報告されており、例えば EZH2 を標的とする miR-101 をコードする遺伝子は前立腺がんにおいて高頻度に欠失しており、EZH2 過剰発現の原因となる<sup>7)</sup>。また近年では、長鎖非コード RNA (long non-coding RNA : lncRNA) とエピジェネティクスのリンクがクローズアップされてきた。クロマチン制御因子や転写因子と結合することで、標的遺伝子をエピジェネティックに制御する lncRNA が複数発見されており、がんエピゲノム異常メカニズムの解明や新たな治療戦略につながることを期待される分野である (丸山の稿)。

## ③ がんエピゲノムを応用し、制御する (概念図2)

### ① エピゲノム情報に基づくがん診断

エピゲノム異常、特にDNAメチル化は、バイオマーカーとしていくつもの利点がある。まず、変異と比べて影響を受ける遺伝子が多種多様であり、前述のように数百あるいはそれ以上の遺伝子がDNAメチル化異常を受けうる。そのため、発がんリスク予測、早期発見、予後予測、治療感受性予測など、それぞれに適した遺伝子を用いることで幅広い応用が期待される。またDNAメチル化異常は遺伝子発現と比べて変動が少なく、かつ化学的に安定していることから、再現性が高いと考えられる。しかしmethylation-specific PCR (MSP) やバイサルファイトシーケンス法など、現在広く行われている解析法には、バイサルファイト(重亜硫酸ナトリウム)による化学処理が必要であるなど、技術面やコスト面において解決しなくてはならない課題も残されている。DNAメチル化の診断応用を目指した研究報告は盛んに行われており、検査キットとして実用化されたものもある。今後のさらなる発展や改良が期待される(牛島・岸野の稿)。

### ② エピゲノムを標的としたがん治療

ゲノム異常とエピゲノム異常の最も大きな違いの一つはエピゲノムの可塑性であり、DNMT阻害剤やHDAC阻害剤の血液腫瘍などへの有用性が確認されている。また新たなエピジェネティック薬剤も世界中で開発が進められている。例えばEZH2は前立腺がんや乳がんなど多くのがんで発現亢進がみられ、最近ではびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫において活性型の変異が発見されたことから、世界中でEZH2を標的とする治療薬の開発が進められている。またヒストンコード説に基づく転写制御では、コードを書き込むwriter(ヒストンアセチル化酵素やメチル化酵素など)、コードを消去するeraser(ヒストン脱アセチル化酵素や脱メチル化酵素など)の他に、コードを認識するreaderの三者が重要である。近年、アセチル化ヒストンのreaderであるBET(bromodomain and extra C-terminal domain)ファミリータンパク質に対する特異的阻害剤が、新たなエピゲノム治療薬として注目されている(市村・近藤の稿)。

### ③ がんエピゲノムと幹細胞エピゲノム

がん細胞のエピゲノムと、幹細胞のエピゲノムには興味深いつながりがあることが知られている。胚性幹細胞(ES細胞)では、分化に重要な遺伝子のプロモーターは転写活性型のヒストン修飾であるH3K4トリメチル化と、転写抑制型の修飾であるH3K27トリメチル化が同時にみられる、いわゆるバイバレントな状態にある。ES細胞においてH3K27トリメチル化を受ける遺伝子、なかでもバイバレントな遺伝子は、がん細胞においてCpGアイランドメチル化を受けやすいことから、ES細胞のヒストン修飾が、がん化過程におけるDNAメチル化異常の目印となっている可能性が示されている<sup>8)</sup>。また近年では、iPS細胞で培われたリプログラミング技術ががん細胞に応用する試みや、リプログラミング技術を応用した発がんモデルの研究から興味深い結果が報告されている。これらの研究が発展すれば、エピゲノムのリプログラミングによるがん予防や治療が可能になるかもしれない(蟬・山田の稿)。

## ■ おわりに

がん抑制遺伝子の CpG アイランドメチル化が発見され、CIMP が提唱された 1990 年代後半、メチル化異常がなぜ起こるのかという問いにわれわれはほとんど答えを持ち合わせていなかった。しかし今、がんのオミクス研究の進展に伴い、エピゲノム異常のメカニズムを分子レベルで語るができる時代に突入したといえる。がん細胞においてゲノムとエピゲノムは合わせ鏡のようであり、お互いに密接な関係にある。遺伝子変異がしばしばエピゲノム異常の引き金となり、また逆にエピゲノム異常がゲノム不安定性を促すことが明らかにされてきた。翻って、エピゲノムの診断・治療への応用はまだはじまったばかりであり、実用化に向けてさらなる基礎研究およびトランスレーショナル研究が必要である。本特集では、これらの課題に第一線で取り組む研究者に寄稿をいただくことができた。また究極の目標であるエピゲノム制御についても、non-coding RNA やリプログラミング研究から新たな展開が期待されるところである。

### 文献

- 1) Feinberg AP & Tycko B : Nat Rev Cancer. 4 : 143-153, 2004
- 2) Shih AH, et al : Nat Rev Cancer. 12 : 599-612, 2012
- 3) Turcan S, et al : Nature. 483 : 479-483, 2012
- 4) Russler-Germain DA, et al : Cancer Cell. 25 : 442-454, 2014
- 5) Dawson MA & Kouzarides T : Cell. 150 : 12-27, 2012
- 6) Lewis PW, et al : Science. 340 : 857-861, 2013
- 7) Varambally S, et al : Science. 322 : 1695-1699, 2008
- 8) Ohm JE, et al : Nat Genet. 39 : 237-242, 2007

### 参考図書

- 「エピゲノムの本質はヒストンバリエーションにあった！」(胡桃坂仁志/企画), 実験医学 Vol.32 No.11, 2014  
 「個別化医療を拓くがんゲノム研究」(柴田龍弘/編集), 実験医学増刊号 Vol.32 No.12, 2014

## Profile

### 著者プロフィール

鈴木 拓 : 1995年、札幌医科大学卒業。2000年、博士(医学)。その後 Johns Hopkins 大学 Sydney Kimmel Comprehensive Cancer Center (Stephen Baylin 教授) に留学。'04年より札幌医科大学医学部公衆衛生学講座助手、同内科学第一講座助教、同分子生物学講座助教を経て、'11年より同教授。がんエピジェネティクスを通して基礎と臨床をつなぐ研究を目指している。

今井浩三 : 1976年、札幌医科大学大学院修了。米国 NIH、英国ケンブリッジ大留学を経て、'94年に同第一内科教授。2004年、札幌医科大学学長。'07年より同学長・理事長。'10年、東京大学医科学研究所病院長。'14年より現職(東京大学医科学研究所医療イノベーション推進室室長)。一貫してがん免疫およびがん分子異常について研究、新しい診断・治療を追究している。

PHARM TECH  
JAPAN

Vol.31 No.2 2015 臨時増刊号

# DDS 研究 30 年

日本 DDS 学会編

温  
故  
知  
新

日本 DDS 学会創立 30 周年記念出版

30TH ANNIVERSARY EDITION OF  
THE JAPAN SOCIETY OF  
DRUG DELIVERY SYSTEM

# 序にかえて

## Introduction

### DDS 研究 30 年：新しい歩みが始まる

#### 30 Years Research on DDS in Japan

東京大学  
日本 DDS 学会理事長

今井浩三

KOHZO IMAI, MD

*The University of Tokyo*

*President, The Japan Society of Drug Delivery System*

日本 DDS 学会の前身である「DDS 研究会」は、臨床医学、薬学、薬理学をはじめ幅広い領域の DDS に関する研究を発表する場として水島 裕先生、瀬崎 仁先生らによって 1984 年に設立された。Drug Delivery System (DDS) とは、必要な薬物を必要な時間に必要な部位で作用させるための薬物送達システム (工夫や技術) であり、現在では薬物療法のみならず、再生医療、免疫治療、遺伝子治療などにとって益々その重要性を増している。

その後、DDS 研究の重要性が広く認識され、分野を超えて情報交換をすることができる共通の専門誌として 1986 年に機関誌「DDS」が創刊され、1988 年には日本 DDS 学会として組織を改め、広い分野の基礎研究者 (薬学、工学、医学、農学等) と臨床医療関係者あるいはレギュラトリーサイエンス関係者が交流するユニークな学会となり発展してきた。

2005 年には、橋田 充理事長 (現顧問) のもと、20 周年記念シンポジウムが盛大に開催され記念誌「DDS 研究の現状と将来展望」も発行され、ここを契機に本学会が新たな地平を切り拓いてきた。

本年は、30 周年にあたるが、この間に、世界の医薬品の需要は大きく変化した (表 1)。最も大きく変わった点は、バイオ医薬 (表中ではだいたい色の表示)、特に抗体医薬の台頭・席卷である。抗体は低分子化合物に比較して副作用が少なく、先進国を中心に広く使用されている<sup>1)</sup>。最近では、この抗体に放射性同位元素や抗がん剤等を結合させて、さらに高い効果が得られている。また、最新の情報では、近赤外光線と抗体を組み合わせた近赤外光線

免疫療法 (NCI の小林ら) が、2015 年に Cetuximab の IR700 (Phthalocyanine の誘導体) 結合体として、欧米で臨床治験の予定とされている<sup>2,3)</sup>。

一方で、残念なことに、この分野への日本からの貢献度は低く、国も製薬企業も「高度成長期からバブル経済時代」の、先見性の無さを思い知らされている。他方、DDS 分野にも欧米のみならず、アジアの研究者の台頭が著しく、日本は他の分野と同様、厳しい競争環境にさらされている。

このような厳しい状況の中で本学会は 30 周年を迎えている。この機会に本学会の活動を振り返り、この分野の進歩と課題を確認し、さらなる飛躍につなげるシンポジウムを開催するため、関係者一同プログラム委員会を組織して準備してきた。

プログラムを振り返ると、確かな新しい動きが胎動してきている。新しい抗体・薬物結合物 (Antibody-drug Conjugate, ADC)、再生医療、遺伝子治療に加えて、革新的なバイオイメージング技術、新たなレギュラトリーサイエンス、異分野への展開、医工薬連携から臨床開発など、まさに最先端のアイデアを駆使したクリエイティブな講演が目白押しで、活発な討論が実施された。国も PMDA をはじめ、重い腰をあげつつあることが実感される。

この記念シンポジウムを契機に、今後世界を驚かす多くの研究が、日本からはじまり、患者に届くよう展開されることを念じつつ、本誌が機関誌「DDS」の編集委員長高倉喜信先生のお世話により発刊される運びになったことを大変誇りに感じている。

## 第4章 | がん治療とDDS

# 1

## 抗体医薬

Monoclonal antibodies for cancer therapy

東京大学医科学研究所 附属病院抗体・ワクチンセンター<sup>1)</sup>、東京大学医科学研究所 医療イノベーション推進室<sup>2)</sup>

安井 寛<sup>1)</sup>、今井浩三<sup>1,2)</sup>

HIROSHI YASUI<sup>1)</sup>、KOHZO IMAI<sup>1,2)</sup>

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

### はじめに

生命科学の進歩に伴い、近年、がん診療の現場には、大きな変革をもたらされている。そのひとつが、がんの特徴的な分子を標的とする「分子標的治療」である。とくに抗体医薬は、疾患における特定細胞の標的分子に対し、特異的な分子認識機能を有し、その特異性と親和性の高さ、安全性の高さに加え、抗原そのものがバイオマーカー候補であり個別化医療に適していること、遺伝子工学による改変・改良が可能なことから、分子標的治療のツールとして適しており、臨床応用が進んでいる<sup>1)</sup>。実際に、医薬品全体における抗体医薬のインパクトは次第に大きくなり、2013年の世界の医薬品売上高において、上位10位のうち6品目をがんや自己免疫疾患に対する抗体あるいは抗体類似薬が占めるに至った。

がん治療のための抗体医薬は、抗がん細胞抗体として、モノクローナル抗体単独のみならず、細胞障害性化合物や放射性同位元素の担体としても活用されている。

一方、がん抗体医薬は、がん微小環境を標的とすることで、間接的に抗腫瘍効果を誘導する治療ツールとしても使用されている<sup>2)</sup>。血管新生を標的とする抗VEGF抗体や、免疫抑制機構を標的とする免疫チェックポイント阻害抗体がそれである。特に後者は、2011年に抗CTLA-4抗体が米国で、2014年に抗PD-1抗体が日本と米国で認可され、腫瘍免疫学の基礎研究成果が実用化された例としてのみならず、がん免疫療法が標準療法となりえることを初めて提案し、がん診療全体に大きな変革

をもたらしている<sup>3)</sup>。

本稿では、基盤的技術である抗体医薬の開発経緯、がん治療のための抗体医薬の開発と現状、新しい抗体創出のための抗体工学技術の現状と、展望を概説する。

### 1 がん抗体医薬の開発

抗体医薬の歴史は、1890年、北里柴三郎、Emil Adolf von Behringによる破傷風およびジフテリアに対する「抗毒素」の発見と血清療法としての治療応用により始まった。1975年には、ノーベル賞受賞者のCésar Milstein、Georges J.F. Köhlerらによりハイブリドーマ法が開発され、モノクローナル抗体の作製が可能となった。当初はマウス抗体のため、免疫原性が問題となり、治療応用は進まなかった。1990年代に入り、遺伝子工学による組換え人工抗体の作製技術が進歩し、マウス抗体の可変領域以外をヒト由来の配列に組替えた「キメラ抗体」、相補性決定領域以外をヒト由来の配列に組替えた「ヒト化抗体」が開発された。免疫原性が低く、かつ効果が十分に期待できる抗体医薬が作製できるようになった。さらに、抗体遺伝子発現ファージディスプレイ法やヒト抗体遺伝子導入マウスが開発され、すべてヒト由来の配列である「ヒト型抗体」の作製が実現した<sup>1)</sup>。

1997年、キメラ型抗CD20抗体 rituximab がCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として米国当局に承認され、Paul Ehrlichが19世紀に提唱した「魔法の弾丸 (magic bullets)」の概念は、がん抗体医薬として実

用化に至った。それから17年後、2014年10月現在では、日米欧のいずれかでのがん治療薬として認可されている抗体医薬は20種類にもおよび、がん診療に幅広く使用されるに至った(表1、表2)。年次推移で承認医薬品数をみると、図1に示すように、最近、日米欧における承認医薬品数の差が縮小してきていることがわかる。2006年、日本で承認された抗体医薬品は3品目であり、米国の9品目と比べて3分の1に過ぎず、承認格差(ドラッグ・ラグ)が社会的な問題となった。以降、治験実施体制、アカデミアの創薬体制、承認審査体制の整備と、国際共同治験の推進に産官学が取り組んできた。2014年現在、日本におけるがん抗体医薬品の承認数は14品目であり、16品目の米国に近づいてきている。とくに、この3年間の変化は大きく、2012年に成人T細胞白血病リンパ腫に対するヒト化抗CCR4抗体mogamulizumab、2013年に慢性リンパ性白血病に対するヒト型抗CD20抗体ofatumumab、HER陽性乳がんに対するヒト化抗HER2抗体pertuzumabとエムタンシン修飾ヒト化抗HER2抗体trastuzumab emtansine、2014年にはCD30陽性ホジキンリンパ腫・未分化大細胞リンパ腫に対するMMAE修飾キメラ型抗CD30抗体brentuximab vedotin、悪性黒色腫に対するヒト型抗PD-1抗体nivolumab、慢性リンパ性白血病の

ヒト化抗CD52抗体alemtuzumab抗体の7品目が相次いで認可された。このうち、抗体である抗CCR4抗体mogamulizumabと抗PD-1抗体nivolumabは、本邦のアカデミアによる発見が抗体医薬として展開し、世界に先駆けて本邦で認可されたファースト・イン・クラスの抗体医薬である<sup>3)</sup>。このように、がん抗体医薬における日米欧の承認格差は、以前よりも縮小してきていると言える。次に、抗体医薬とその作用機序を述べる。

## 2 がん抗体医薬とその作用機序

抗体医薬は、分子標的療法としての特異性の高さや安全性の高さ、免疫細胞動員という従来の抗がん剤や低分子化合物にはない新しい機序を有する。その機序により、がん抗体医薬は、図2のように3つに大別される<sup>5,6)</sup>。

1つ目は、がん細胞の表面に発現する標的分子に結合することで、Fc領域(Fragment, crystallizable)が有するエフェクター活性によりがん細胞を排除する抗体であり、抗体依存性細胞介在性細胞障害作用(antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC)、補体依存性細胞障害作用(complement dependent cytotoxicity: CDC)、抗体依存性細胞貪食作用(antibody-dependent

表1 日本で認可されているがん抗体医薬(2014年10月現在)

エムタンシン修飾ヒト化抗HER2抗体類	一般名	承認	主な適応疾患
ヒト化抗HER2抗体	Trastuzumab	2001	HER2過剰発現 乳がん・胃癌
キメラ型抗CD20抗体	Rituximab	2001	CD20陽性 B細胞性非ホジキンリンパ腫
カリケアマイシン結合ヒト化抗CD33抗体	Gemtuzumab ozogamicin	2005	CD33陽性 急性骨髄性白血病
ヒト化抗VEGF抗体	Bevacizumab	2007	結腸直腸がん・非小細胞肺癌・乳がん・卵巣がん・悪性神経膠腫
キメラ型抗EGFR抗体	Cetuximab	2008	EGFR陽性 結腸直腸がん・頭頸部がん
90Y標識マウス抗CD20抗体	<sup>90</sup> Y-Ibritumomab tiuxetan	2008	CD20陽性 B細胞性非ホジキンリンパ腫
ヒト型抗EGFR抗体	Panitumumab	2010	KRAS野生型 結腸直腸がん
ヒト化抗CCR4抗体	Mogamulizumab	2012	CCR4陽性 成人T細胞白血病リンパ腫・末梢性T細胞リンパ腫・皮膚T細胞性リンパ腫
ヒト型抗CD20抗体	Ofatumumab	2013	CD20陽性 慢性リンパ性白血病
ヒト化抗HER2抗体	Pertuzumab	2013	HER2陽性 乳がん
エムタンシン修飾ヒト化抗HER2抗体	Trastuzumab Emtansine	2013	HER2陽性 乳がん
MMAE修飾キメラ型抗CD30抗体	Brentuximab vedotin	2014	CD30陽性 ホジキンリンパ腫・未分化大細胞リンパ腫
ヒト型抗PD-1抗体	Nivolumab	2014	悪性黒色腫
ヒト化抗CD52抗体	Alemtuzumab	2014	慢性リンパ性白血病



表2 欧米で承認されているが日本では未承認のがん抗体医薬 (2014年10月現在)

分類	一般名	主な適応疾患	承認年 ステータス		
			米国	欧州	日本
<sup>125</sup> I 標識マウス抗CD20抗体	<sup>131</sup> I Tositumomab	非ホジキンリンパ腫	2003	未承認	未承認
IgG型二重特異性抗体 (マウス抗EpCAM×ラット抗CD3)	Catumaxomab	癌性腹水	未承認	2009	未承認
ヒト型抗CTLA-4抗体	ipilimumab	悪性黒色腫	2011	2011	申請中
ヒト化抗CD20抗体	obinutuzumab	慢性リンパ性白血病	2013	2014	未承認
ヒト化抗PD-1抗体*	pembrolizumab	悪性黒色腫	2014	申請中	未承認
ヒト型抗VEGFR2抗体	ramucirumab	胃がん	2014	申請中	申請中

\*ヒト型抗PD-1抗体nivolumabは、2014年7月に日本で承認されている。

cellular phagocytosis : ADCP)。Fc依存性アポトーシス作用がある。がん抗体医薬の多くは、これらのエフェクター効果による細胞障害活性が重要な役割を演じている。CD20抗原を標的とするrituximabは、ADCC・CDCのみならず、がん細胞にアポトーシスを誘導することが報告されている<sup>7)</sup>。

2つ目は、がん細胞や免疫担当細胞の表面に発現する標的分子に結合するが、Fc領域が有するエフェクター活性は弱いため、主要な作用機序とはならない抗体である。標的分子に結合してその機能を阻害する抗体や、薬剤・放射性同位元素の担体として機能する抗体がある。前者の例として、後述する抗PD-1抗体nivolumabおよびpembrolizumabがあり、それらのIgGのサブクラスはエフェクター作用の乏しいIgG4である。

3つ目は、可溶性抗原に結合してそれらの機能を阻害するものである。サイトカインや成長因子に結合してそ

れらの受容体結合を阻害するものとして、腫瘍組織での血管新生を促進するVEGFに対する抗VEGF抗体がある。

### 3 免疫担当細胞を標的としたがん抗体治療

#### (1) 免疫監視機構とがん免疫療法

がん免疫療法は、腫瘍免疫学を基盤とする。半世紀以上前、Burnetらは、がん細胞が生体内で産生されると、免疫応答によって排除されるという免疫監視機構の仮説を提唱した。実際に、がん細胞は発がんと進展の過程において、遺伝子異常により抗原変異して抗原性をもち、免疫系により排除されうる。

がん免疫療法は、この免疫監視機構を応用してがんを排除しようとする治療であり、受動免疫療法と能動免疫療法に大別される。前者は、がん細胞に対する直接効果を有する免疫分子や免疫細胞を投与する治療戦略であり、がん細胞抗体や養子免疫細胞療法が相当する。後者は免疫細胞や免疫分子により宿主の免疫反応を刺激し、間接的にがん細胞を攻撃する治療戦略であり、IL-2などの宿主介在性のサイトカイン、がんワクチン、樹状細胞ワクチンなどが相当する。

しかし、近年までのがん免疫療法は、その効果が限定的であった。この原因として、がん細胞をとりまく免疫抑制機構の存在があげられる。近年、この免疫抑制機構を標的として、がん微小環境における腫瘍免疫を増強し抗腫瘍効果を示す治療が開発されている。がん組織が免疫担当細胞へと抑制性共シグナルを伝達する免疫チェックポイント分子を阻害する抗体医薬であり、抗CTLA-4抗体Ipilimumab、抗PD-1抗体nivolumabおよびpembrolizumabが開発され、進行期悪性黒色腫の治療薬として、臨床

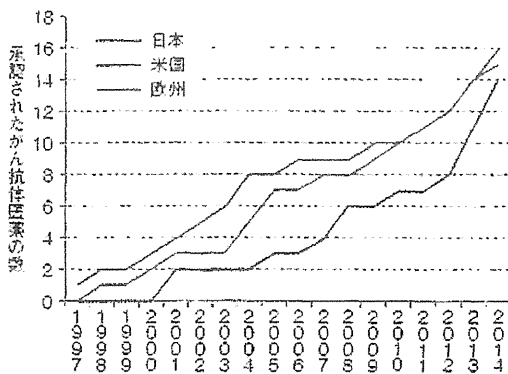
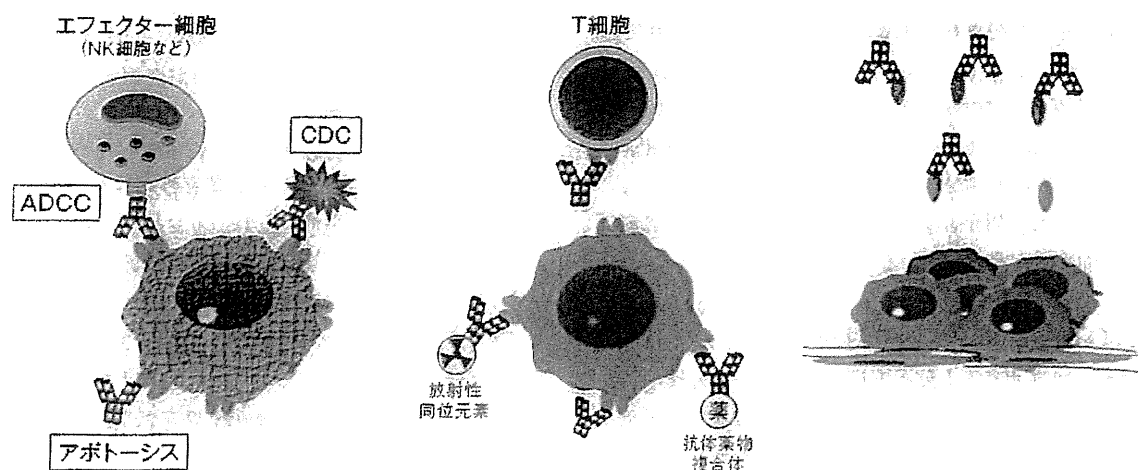


図1 日米欧で承認されたがん抗体医薬の推移 (2014年10月現在)



抗体医薬を作用機序で3つに大別すると、1)がん細胞表面の標的分子に結合することで、Fc領域が有するエフェクター活性により標的分子を発現している細胞を排除するもの、2)がん細胞や免疫細胞の表面上に発現する標的分子に結合するが、Fc領域が有するエフェクター活性は弱く、主要な作用機序とはならないもの、3)可溶性抗原に結合してそれらの機能を阻害するものに分けられる。

図2 抗体医薬の作用機序

用されるに至った。これらの成果により、免疫担当細胞上に発現する分子を標的として機能制御する抗体医薬が、がん免疫治療のツールとしてがん治療に有用であることが判明した。

## (2) 抗CTLA-4抗体

抗CTLA-4抗体ipilimumabは、免疫担当細胞を標的とした初めての抗体医薬である。Ipilimumabは、活性化T細胞上に発現しその活性化を制御する抑制性受容体CTLA-4に対するアンタゴニスト抗体であり、T細胞活性化抑制作用を阻害することでT細胞媒介性の腫瘍免疫を増強する。治療歴のある進行期悪性黒色腫を対象とした第3相試験において、生存期間の有意な改善が確認されたことから、2011年に米国当局に認可された<sup>9)</sup>。初発症例においても、標準化学療法であるdacarbazineに対して、ipilimumabの上乗せ効果を検討した第3相試験において、生存期間を有意に延長した<sup>9)</sup>。複数の臨床試験を統合した報告によると、最長10年までの追跡結果に基づく3年生存率は22%で、それ以降、生存率はほぼ一定となることが示されており、奏功例では長期生存も期待される<sup>10)</sup>。2014年10月現在、本邦でも承認申請中である。

## (3) 抗PD-1抗体

活性化T細胞が発現する抑制性受容体PD-1は、標的細胞上に発現するリガンド(PD-L1もしくはPD-L2)との結合によりT細胞活性化を抑制し、末梢性免疫寛容を誘導する<sup>9)</sup>。がん細胞は細胞表面にリガンドを発現することで、がん微小環境における免疫寛容の状態を維持しようとする。抗PD-1抗体は、アンタゴニスト抗体としてPD-1に結合することにより、がん細胞上のリガンドがもたらす抑制シグナルを拮抗阻害し、活性化T細胞の抑制を解除し、腫瘍免疫を増強する。

ヒト型抗PD-1モノクローナル抗体nivolumabであり、進行期悪性黒色腫、非小細胞肺癌、前立腺がん、腎細胞がんまたは大腸がんの症例を対象に第1相試験が行われ、約1/4～1/5の症例で奏効が得られた<sup>11)</sup>。2014年、未治療のBRAF野生型の進行期悪性黒色腫を対象としたnivolumabとdacarbazineとを比較した第3相試験にて、nivolumab群が生存予後、安全性において有意に優れており、1年生存率は前者が73%に対して後者は42%であった<sup>12)</sup>。もう1つの抗PD-1抗体pembrolizumabは、進行期悪性黒色腫に対する用量比較第1相試験の結果が報告されている<sup>13)</sup>。抗PD-1抗体は、2014年7月にnivolumabが日本で、同年9月にpembrolizumabが米国にて、進行性悪性黒色腫の治療薬として、当局の承認を得ている。

両抗体ともに、非小細胞肺癌を含めた幅広いがん腫にて抗腫瘍効果が期待され、現在、臨床開発が進められている。

一方、リガンドに対するアンタゴニスト抗体の開発も進んでいる。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体BMS-936559は、非小細胞肺癌、腎細胞がん、卵巣がん、大腸がん、膀胱がん、胃がんまたは乳がんにおいて、一部症例に客観的奏効が得られている<sup>14)</sup>。

#### (4) 抗CTLA-4抗体の反応性予測

免疫チェックポイント分子を標的としたがん免疫治療の反応性を予測するために、抗CTLA-4抗体の抗腫瘍効果と腫瘍組織の遺伝的背景との関連を調べた研究が報告された<sup>15)</sup>。抗CTLA-4抗体の治療を行った悪性黒色腫症例の腫瘍組織の全エクソン配列を次世代シーケンサーで解析した結果、体細胞突然変異が多いほど、抗CTLA-4抗体の抗腫瘍効果が高い傾向を認めた。さらに、T細胞応答の標的となる変異抗原へとつながる体細胞突然変異をバイオインフォマティクスで特定したところ、そのような変異があるほうが抗CTLA-4抗体の効果が高く、長期生存が期待できるという結果が得られた<sup>15)</sup>。一方、肺癌特異的変異抗原は、抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体により活性化されたT細胞応答でのリガンド形成に関わっていることも報告されており<sup>16)</sup>、肺癌の遺伝的背景に基づいて、がん免疫療法の個別化が進むことも期待される。

#### (5) 抗CCR4抗体

抗CCR4抗体は、がん治療の分野で国内初の抗体医薬品であり、約90%にCCR4が発現している成人T細胞白血病リンパ腫に対する抗がん細胞抗体として開発され、2012年に認可された<sup>1)</sup>。2014年には、CCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫および皮膚T細胞性リンパ腫にも適応追加されている<sup>17)</sup>。抑制性T細胞にもCCR4が発現していることから免疫調節性抗体としての効果も期待され、現在、臨床試験で評価中である。

### 4 抗体医薬の薬効増強を目指した試み

抗体医薬の抗腫瘍効果を増強し、薬剤耐性の獲得を克服するために、他の低分子抗がん剤や免疫系を増強させる治療法との併用療法、薬物や放射性同位元素とのコンジュゲートなどの方策、同一抗原の異なるエピトープへ

の結合、分子改変によるエフェクター作用の増強などが図られており、以降に概説する。

#### (1) 抗体薬物複合体

抗体薬物複合体の作用機序は、抗体ががん細胞表面の標的抗原に結合したのち、受容体依存性のエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、リソソーム内で低分子化合物が遊離され細胞障害を示すものである。抗体薬物複合体を作製するには、抗原結合能の高い抗体作製、薬物の細胞障害活性、抗体と薬物とを結合するリンカーが重要とされる。興味深いことに、複合体とすることで抗がん剤単体の投与に比べ、薬剤トランスポーターによる細胞外排出を受けにくいとの報告があり、選択性のみならず薬剤耐性を克服する上でも、有用と考えられる<sup>18)</sup>。現在、3種類の抗体薬物複合体が認可されており、以下に概説する。

1つ目は、ヒト化抗HER2抗体trastuzumabの抗体薬物複合体である。Trastuzumabは、1998年に米国で認可されて以降、HER2陽性乳がんの予後を劇的に改善してきたが、軽度から中等度のHER2発現例には効果が乏しく、単剤での抗腫瘍効果も十分とは言えなかった。腫瘍に結合する抗体量が抗腫瘍効果を得るには十分でないことが推測されることから、trastuzumabに抗腫瘍性物質maytansine誘導体DM1を融合させた抗体薬物複合体trastuzumab emtansine (T-DM1)が開発された。T-DM1単剤と、EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤lapatinibとフッ化ピリミジン系抗がん剤capecitabineの併用療法との第3相比較試験が、trastuzumabおよびタキサン系抗がん剤既治療のHER2陽性転移性乳がんを対象に行われ、T-DM1が全生存期間を有意に延長することが報告され、2013年2月に米国、同年9月に本邦でT-DM1が認可されるに至った<sup>19)</sup>。

2つ目のBrentuximab-vedotinは、キメラ型抗CD30抗体に化学合成抗腫瘍剤Monomethyl auristatin Eを融合した抗体薬物複合体である<sup>20)</sup>。2011年、米国当局により、CD30陽性のホジキンリンパ腫と未分化大細胞リンパ腫の再発例を対象に迅速承認された。2つのシングルアーム試験で得られた単剤投与の全奏効率に基づく承認であり、今後、販売後臨床試験での評価が必要とされる<sup>21)</sup>。2014年、本邦でも承認された。

3つ目のgemtuzumab ozogamicinは、CD33陽性の急性骨髄性白血病に対するヒト化抗CD33抗体と抗腫瘍性

抗生物質 calicheamicin とを融合した抗体薬物複合体である<sup>23)</sup>。米国では、2000年に再発例に対して迅速承認された。しかし、販売後臨床試験で、未治療例を対象にした標準療法に対する gemtuzumab ozogamicin の上乘せ効果をみた比較試験では生存率の改善を認めず、静脈閉塞性肝疾患などの重篤な有害事象が増加したため、2010年、製薬企業により自主的に承認が取り下げられた。一方、本邦では、2005年に再発難治例を対象に認可され、静脈閉塞性肝疾患などの副作用発現に注意することで、現在も使用が認められている。

## (2) 放射性同位元素標識抗体

放射性同位元素を抗体に結合させることにより、抗体が結合した標的細胞のみならず、結合していない近傍の細胞にも放射線による細胞障害活性の発現が期待される。現在臨床応用されている<sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan と<sup>111</sup>In-tositumomab は、ともにCD20抗原に対する放射性同位元素標識抗体である。従来の抗CD20抗体 rituximab は、化学療法との併用などによりB細胞性リンパ腫全般に対し予後改善をもたらしたが、抗体単独ではその効果には限界がある。Rituximab抵抗性の機序には、腫瘍細胞への不十分な抗体供給、エフェクター細胞の数や機能の低下などの要因が考えられており、このような耐性克服のため、放射性同位元素標識抗体が開発された。

<sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan は、本邦で唯一承認された放射性同位元素標識抗体の治療薬であり、マウスIgG1の抗CD20モノクローナル抗体 ibritumomab にキレート剤 tiuxetan を共有結合させた修飾抗体に、放射性同位元素イットリウム90 (<sup>90</sup>Y) を結合したものである。抗体のもつエフェクター活性によるADCC、CDCに加え、<sup>90</sup>Yから放出されるβ線が標的細胞のみならずその周囲の腫瘍細胞に対しても細胞障害活性を有し、その抗腫瘍効果を発揮する。<sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan は、再発難治性のCD20陽性低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する rituximab との比較試験において rituximab を上回る抗腫瘍効果を示すとともに、rituximab 抵抗例にも効果を示しており、再発難治例を対象に米国・欧州・日本などで認可されている<sup>24)</sup>。事前に体内動態を確認するため、体外から検出可能なγ線を放出するインジウム111 (<sup>111</sup>In) 結合 Ibritumomab tiuxetan を投与し、シンチグラムを撮影して、生体内分布を確認する。これは、抗体を用いた標的分子のイメージングともいえる。

## (3) 同一抗原の異なるエピトープに結合する抗体

異なるエピトープに結合することで、従来の抗体では認めなかった作用を示す抗体医薬が登場している。ヒト化抗HER2抗体 pertuzumab は、既存の抗HER2抗体 trastuzumab とは異なるエピトープに結合することでHER2受容体とEGFR/HER1またはHER3もしくはHER4とのヘテロ二量体化を阻害し、trastuzumab との併用で相乗効果を期待する治療法である。この2種類の抗体医薬に docetaxel を加えた3剤併用療法の第3相試験の結果が良好であったことから、2012年に米国当局、2013年に本邦で認可されるに至った<sup>25)</sup>。シグナル伝達系の詳細が明らかになることにより、治療抵抗性の機序を勘案した治療法の開発が可能となってきていることを示す例である。

ヒト型抗CD20抗体 ofatumumab は、既存の抗CD20抗体 rituximab とは異なるエピトープに結合し、慢性リンパ性白血病のうち、rituximab 既治療例や抵抗例にも抗腫瘍効果を有する<sup>26)</sup>。

## (4) 他の薬剤との併用療法

抗体医薬は、比較的安全性が高いことから、従来の化学療法の作用増強を期待して、併用で使用されることが多い。近年、2つの抗体医薬の併用療法が注目されており、前述した2つの免疫チェック機能阻害抗体 ipilimumab と nivolumab との併用、抗HER2抗体と二量体阻害抗HER2抗体の併用療法にて、有望な臨床試験の結果が報告されている<sup>26)</sup>。

免疫調整薬として知られるサリドマイド誘導体 lenalidomide は、ADCC活性を増強することが明らかにされており、抗体医薬との併用効果が注目される<sup>27)</sup>。多発性骨髄腫における抗CS-1抗体 elotuzumab との併用療法、マンデル細胞リンパ腫における rituximab との併用療法が臨床試験で評価され、有望な結果が報告されている<sup>6, 28, 29)</sup>。

一方、著者らは、インターフェロンと抗体医薬との併用効果を検討している。肝がん細胞において、FGFR1がインターフェロン投与により約10倍に増加することを見出し、これに対するモノクローナル抗体を複製、これを肝がん症例に投与する準備ができつつある<sup>30)</sup>。