

ロンドンの惨事と「スーパー抗体」

Can super-antibody drugs be tamed?

Nature Vol.440(855-856)/13 April 2006

ロンドンの病院で今年3月、臨床試験に協力した6人の健康な男性が多臓器不全で集中治療室に運ばれ、2人が危篤、4人が重症となる事件があった。この惨事の原因は、投与された薬そのものにあったことが明らかになった。いったい何が問題だったのか、この「スーパーアゴニスト」抗体による治療に将来はあるのか。Michael Hopkinが取材した。

動物実験では問題ないはずだった。しかし今年3月、抗体薬「TGN1412」の臨床試験に参加していたイギリス人男性6人が集中治療室にかつぎ込まれるという事件が起きた。調査の結果、臨床試験の実施方法や、試験申請の許認可手続きに問題はなかったことがわかった。これらに関与した人たちにとってはやや胸をなでおろす結果となったが、この分野の研究者たちにとっては手痛い一撃となった。免疫学者たちは今、なぜ臨床試験がこれほどまでにひどい結果となったのか、「スーパーアゴニスト」抗体治療が秘める恐ろしい力は、そこに寄せられる期待をはねのけてしまうようなものなのかを調べている。[訳注：アゴニスト（作動薬）は、ある生体物質の受容体に結合し、その物質のもつ作用と同じか似た作用を現す物質である。スーパーアゴニストは、元の作用物質よりもさらに強い作用を示す物質をいう。]

ロンドンのノースウィックパーク病院で臨床試験に参加した6人のボランティア被験者は、おそらく「サイトカインストーム」とよばれる大規模な免疫応答に襲われたものとみられる。これは、ヘルパーT細胞という細胞が放出する炎症性の分子が体に充満する症状で、数時間のうちに患者の臓器

の働きを止めてしまう（*Nature* **440**, 338-339; 2006 参照）。この臨床試験を認可した英国医薬品庁（MHRA）は4月上旬、薬に雑菌や汚染物質の混入は見つからなかったと発表した。つまり、圧倒的な作用はほぼ間違いなくTGN1412そのものによって引き起こされたことを意味する。

この薬剤を開発者は「スーパーアゴニスト」抗体と名づけている。今さらいっても遅いが、この薬剤が免疫系の中で暴れ狂ったのは、意外なことではなかったのかもしれない。現在、約20種の抗体治療が認可済み、あるいは近く認可される予定だが、それらのほとんどは、特定のウイルスやがん細胞のタイプに対して、人体で自然に生み出される抗体を真似たものだ。しかし、TGN1412は異なる。TGN1412は、T細胞が活動しすぎることを防ぐために通常働く、「チェックアンドバランス」（抑制と均衡）のしくみをすり抜けることを意図して設計された。

T細胞は通常、免疫系が認識した特定の敵、つまり抗原に反応する。抗原に遭遇すると、抗原提示細胞が抗原をT細胞の表面に提示し、T細胞表面の2か所でそれらがT細胞と結合する。この2か所というのが、T細胞受容体（TCR）とCD28受容体である。TCRとの結合は

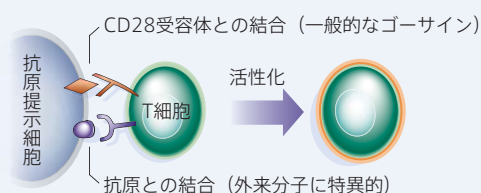
抗原に特異的に起こり、CD28受容体との結合は、T細胞に対してゴーサインを出すような働きをする。T細胞の活性化には普通、この両方が必要だ（右ページの図を参照）。しかし、TGN1412の開発者は、TCRとの結合なしにCD28受容体にゴーサインを与え、T細胞をひとくりに活性化する方法を見つけた。

T細胞は大きく3つのグループに分けられる。特定の標的細胞を破壊するキラーT細胞、免疫系のほかの部分の働きを強め、サイトカインストームの源である可能性が最も高いとされるヘルパーT細胞、そして免疫系のほかの要素を抑制する制御性T細胞である。キラーT細胞のほぼ半分、また、ほぼすべてのヘルパーT細胞と制御性T細胞がCD28受容体を発現している。

ビュルツブルグ大学（ドイツ）の免疫学者Thomas Hünigと、TGN1412を開発するために彼が共同設立したスピンオフ企業TeGenero社の研究者たちは、動物でTGN1412の試験を始め、TGN1412が制御性T細胞だけを活性化するという見いだした（Beyersdorf, N. *et al. J. Exp. Med.* **202**, 445-455; 2005）。このため、TGN1412はリウマチ性関節炎や1型糖尿病などの自己免疫疾患の治療薬となる可能性があると考えられた。

通常のT細胞活性化

T細胞の活性化には、2つのシグナルが必要だ。一般的な活性化トリガーと、外来と認識された分子に特異的な抗原である。



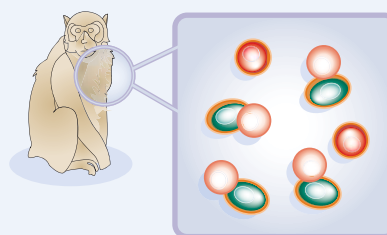
スーパー抗体によるT細胞活性化

この方法は両方のシグナルに優先されるもので、特定の抗原に特異的なT細胞だけでなく、CD28受容体をもつすべてのT細胞を活性化する可能性がある。



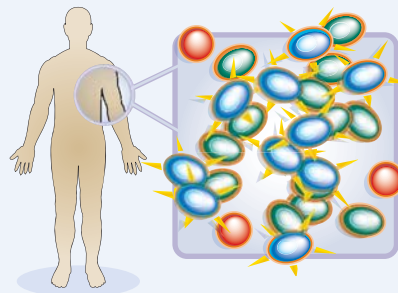
動物実験で起こったこと

サルでは、TGN1412は免疫応答におけるほかの要素を抑制する制御性T細胞だけを活性化した。このため、TGN1412は患者自身の組織を攻撃する炎症細胞（赤色）を抑え、自己免疫疾患の治療に役立つだろうと研究者たちは期待した。



ロンドンでの臨床試験で起こったとみられること

TGN1412は制御性T細胞を活性化するだけでなく、ヘルパーT細胞（青色）をも活性化した。ヘルパーT細胞は免疫応答におけるほかの要素の働きを強めるサイトカインという化学物質を作る。こうしたT細胞の大規模な活性化により、炎症性の分子が患者の体中に洪水のように急速に広がる「サイトカインストーム」が起こったものと思われる。



TGN1412を投与すれば、残りの免疫系を通常通りに機能させながら、免疫抑制力のある細胞が、過度の炎症が起きている場所の炎症を和らげてくれるかもしれないと研究者たちは期待した。

TGN1412は、動物では制御性T細胞だけに作用したが、人間の臨床試験ではまず間違いなく、そうはならなかった。その理由はまだ明らかではないが、どうやら人間では、スーパー抗体はすべてのヘルパーT細胞をも活性化し、サイトカインストームの引き金を引いたらしい。

「人間で起きた内容を知って、私たちは驚き、衝撃を受けた」とHünigはネ

イチャーの取材に答えて語った。「前臨床試験では、人間の被験者に投与された量の500倍をサルに投与した。しかもサルのCD28受容体は人間のCD28受容体と同一だ」とHünigは話す。つまり、サルに対する作用と人間に対する作用はほぼ同じはずだった。

動物実験と人間での臨床試験の結果が違った原因は何か。考えられる可能性の1つに、抗体分子のCD28受容体結合場所の逆にある「尾」の部分が、人間とサルとで同じではないかもしれないことが挙げられる。抗体は、その尾が関与する架橋というしくみで多く

の免疫細胞や抗体を巻き込み、免疫反応を増幅する場合がある。治療用の抗体は、人間の一般的な抗体と同じ全体構造をもつように修整されている。しかし、このために、TGN1412のすべての活性が動物実験では現れなかったのかもしれない。Hünigはこの可能性を認めている。

英国・ケンブリッジにある免疫研究企業ImmunoBiology社のCamilo Colacoは、この領域について以前行われた研究結果をHünigたちが熟知しているべきだったと話す。同じような研究が、過去にCD3受容体について行われ

ているというのだ。CD3 受容体は T 細胞受容体と一体となって働く構成要素で、T 細胞の活性化には不可欠である。CD3 受容体を目標としたスーパーアゴニスト抗体は、T 細胞全般の活性を増加させ、免疫抑制剤を投与された移植患者が免疫系を回復させるのに役立つかもしれない、と研究者たちは期待していた。

危険な賭け

しかし、マウスを使ってこのスーパーアゴニスト抗体のテストを行ったところ、制御されないサイトカインの放出が起きるとい問題があることがわかった。ただし、マウスはすでに免疫を弱められていたため、サイトカインの放出は大規模なものではなかった (L. Chatenoud *et al. Transplantation* **49**, 697-702; 1990)。そこで、架橋を防ぐために抗体の尾の修整を行うと、同じ問題を起こさない抗体ができ、臨床試験に入ることができた (P. A. Carpenter *et al. Biol. Blood Marrow Transplant.* **11**, 465-471; 2005)。この薬は今、visilizumab の名で認可されている。しかし、「健全な免疫系をもつ健康なボランティアで修整されていないスーパーアゴニストを使うことは、軽率に危険を冒すことにほかならない。そんなことをしたら、とんでもないことが起きてしまう」と Colaco は話す。

今回の原因に関して、さらなる議論をよぶような仮説がもう 1 つある。人間では、CD28 受容体は T 細胞以外の免疫系にも見つかる。ベイラー医科大学 (テキサス州ヒューストン) の免疫学者 Dorothy Lewis は、人体で最も多い白血球細胞であり、ある程度の細胞殺傷能力をもつ顆粒白血球に CD28 受容体が存在するのかもしれない、とみている。あるいは、キラー T 細胞が刺激を受け、グランザイム B という細胞破壊分子を放出したのかもしれないという。こうしたプロセスは、理論的には TGN1412 の臨床試験でみら

れたような作用を起こす可能性がある」と Lewis は話す。臨床試験に参加し、TGN1412 の投与を受けた 6 人は、全員が投与から数分以内に深刻な作用を受け、12 時間以内に衰弱した。これに対してサイトカインストームの起こり方はゆっくりしているのに、被験者にみられた急速な反応を説明できないと彼女はいう。そして、「T 細胞を刺激してもフルに能力を発揮するまでにはいくらか時間がかかる。しかし、顆粒白血球なら反応はすばやい」と説明する。

しかし、Hünig は Lewis の仮説を受け入れてはいない。臨床試験の失敗を受け、Hünig は、CD28 受容体が、彼が考えていたよりもありふれた受容体なのかを確かめようと文献を調べた。しかし、ある 1 つの研究グループが顆粒白血球に CD28 受容体を見つかったと主張しているだけだったという (K. Venuprasad *et al. Eur. J. Immunol.* **31**, 1536-1543; 2001)。彼は、Lewis の考えはありえないことだと確信しているという。Hünig は、ヘルパー T 細胞を活性化しすぎることの原因があるという考えには納得している。「サイトカインが原因にしては進行が速すぎることはない」と彼は話す。

未来はあるか

エディンバラ大学 (英国) の免疫学者である Steve Anderton ら一部の研究者は、CD28 受容体の構造の推定 (E. J. Evans *et al. Nature Immunol.* **6**, 271-279; 2005) からわずか 1 年後に、早くも人間で TGN1412 が試されたことに懸念を抱いている。Anderton は免疫系をすり抜けるがんを抗体で治療する方法を研究している。「この方法が人間で試されたことに仰天している。TGN1412 は、免疫応答のあらゆるルールからかけ離れたものだ」と彼は話す。CD28 の経路を研究しているペンシルベニア大学 (同州フィラデルフィア) の Jim Riley も同じように感じている。

「ニュースを聞いて最初に思ったのは、『彼らはどうやって規制当局の許可を得たのか』だった」と Riley は話す。

現在の大きな問題は、この研究分野が今後どう歩みを進めていくのかということだ。スーパー抗体でさらなる研究を進めるとい危険をおかす代わりに、ほかの方法に支持が集まりつつある。1 つの選択肢は、患者の制御性 T 細胞を実験室で培養し、それを血流中に注入することだ。また別の方法は、阻止抗体を使い、抗原提示細胞と T 細胞との結合などのプロセスを標的とすることだ。この方法を使えば、制御性 T 細胞を活性化することなしに自己免疫疾患を治療することが可能で、すでに多発性硬化症のマウスモデルで試されている (H. D. Lum *et al. Leukocyte Biol.*; in the press)。

しかし、スーパー抗体治療には将来性があると感じている研究者もいる。CD3 スーパー抗体である visilizumab は、安全なスーパー抗体というものがありうることを示唆している。そして、主には制御性 T 細胞や、また一度活性化されたほかの T 細胞が発現している CD25 受容体は、CD28 受容体よりも安全な標的であるかもしれない、と Anderton は話す。

TeGenero 社の将来は不明確だ。職員はわずか 15 人で TGN1412 が唯一の製品である。この技術を手なずけることができるのなら、同社の将来は有望にも思える。「スーパーアゴニスト抗体の今後の開発の進め方に最終的な答えを出すには早すぎる。安全面および薬学上の特徴を極めて注意深く評価することにより、危険性を減らすことは可能かもしれない」と TeGenero 社はネイチャーへ寄せたコメントの中で述べている。

しかし、スーパー抗体で CD28 受容体を活性化するというアイデアは、ほぼ間違いなく葬られてしまった。「今のままの形では、私はこの治療法とは関わりたくない」と Riley は話す。 ■