

Title	バイスペシフィック(BS)抗体の完成
Author(s)	新田, 泰三
Citation	癌と人. 1996, 23, p. 50-51
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23923
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

バイスペシフィック (BS) 抗体の完成

新 田 泰 三*

1) 臨床医のジレンマ—BS抗体のアイデア

私が脳外科専門医を取得し、学生時代よりの夢である腫瘍免疫の研究をするため順天堂大学免疫学、奥村 康教授の門を叩いたのは1986(昭和61年)の夏であった。当時、ガンに対する免疫療法として注目されていたのは米国国立ガン研究所のローゼンバーグ博士が開発したLAK療法である。LAK療法はガン患者の末梢リンパ球をT細胞増殖因子であるインターロイキン2 (IL-2) で刺激するとガン細胞に対して強いキラー活性を有してくる原理を利用した治療法である。このLAK細胞は都合のよいことに正常細胞には見向きもしないでガン細胞のみを殺す性質を有していた。それまでガンに対してはPSK, OK-432といった生体の免疫力を漠然と向上せしめたら、ガン細胞を退治できるのではないかという原始的な治療法しかなかったのである。さらにIL-2は遺伝子組み替え技術の進歩によって容易に入手できたことから、世界中のガン研究者が飛びついたのは言及するまでもない。数多くの立派な(?)基礎データに裏打ちされた有効な免疫療法として全世界で注目され、ありとあらゆるガンに対して試みられた。当時のガンに関する学会、研究会で発表される演題の半分以上がこのLAK細胞並びにLAK療法に関するものであった。しかし、やがて臨床データが発表されるにつれその臨床応用への期待が悲観的になった。確かに基礎データでは目をみはる結果が出るのに対して臨床的にははかばかしくないのである。これに追い打ちをかけるように、LAK療法の創始者であるローゼン

バーグ博士ですらLAKに見切りをつけてTIL(腫瘍浸潤リンパ球)に戦略を変えてきた。

LAK療法の欠点は2つ挙げられる。まず殺し屋であるLAK細胞を生体内に注入しても目的とするガン細胞に集まらないのである(標的特異性)。また試験管内ではガン細胞1個に対して50倍、100倍ものLAK細胞を混合すると30~50%のガン細胞が死ぬわけであるが、臨床上小指のさきほどのガンですら1億個以上のガン細胞があるわけだが、成人の血液中に存在するすべてのリンパ球数はそれを下回っている。つまり所詮“刀鐮の斧”なわけである。それゆえLAK細胞では1:1の一騎打ちどころか、衛兵の一部しか倒せないのである。換言すれば、1の兵で10、否100、1000の敵を倒す力がないと治療には使えないのである。そこでこのLAK療法の欠点を解決すべく、当時4.5, 6, 6畳のせまい3DKの奥村研で発案されたのがバイスペシフィック抗体である。

2) 雪ふりやまず—東大2.26事件

BS抗体は二つの抗原を同時に結合する二種類の免疫グロブリンがヘテロで結合したキメラ抗体である。つまり片手はリンパ球のCD3というキラー活性のトリガー分子に結合してパーフォリンという弾丸タンパク(奥村教授の教室で遺伝子クローニングされた)を増加させ、同時に他の片手はガン細胞と結合して効率よくガン細胞を殺すのである。これまで異種のタンパクを結合させるにはSPDPという架橋剤がよく用いられていた。しかしこのSPDPは1:1で

* 順天堂大学医学部脳神経外科, 平成6年度研究助成金交付者

結合しないで無数の分子を結合させてしまう性格がある。つまり多重体（ポリマー）になってしまうのである。しかしポリマーでは生体内で肺で殆どトラップされ、目標のガン細胞に到達できないのである。やはりガン治療を考えるうえではF(ab')₂モノマーのキメラ抗体にしたいわけであった。

そこで当時タンパク工学の世界的権威である名古屋市大の東隆親助教授（現：東京理科大学）の智恵を拝借した。先生はDTNBというチオール活性化物質を用いてFab-Fabヘテロ抗体を作るアイデアを考案してくださった。と書くと私の実験は順風満帆であったように聞こえるが、最初からつまずきの連続であった。まずリンパ球と反応する抗CD3抗体、また抗脳腫瘍抗体を大量に入手しなければならなかったからである。前者はなんとか手に入ったが、後者は難渋した。本来、癌細胞に特異的に反応する単クローン抗体は存在しないのである。メラノーマ、胃癌、食道ガンで作った抗体等で随分試みたが脳腫瘍細胞には反応しなかった。3カ月間足踏みするうちに焦りが出てきた。このままBS抗体作製に入る前に実験は頓挫するのではないかと思った。しかしある日、医学雑誌を読んでいると、肺の小細胞癌に対する抗体が脳腫瘍細胞と交叉反応する事実を発見した。急いで奥村教授に相談したところ、東大の内科の先生

が、肺癌細胞で単クローン抗体を作っていることを思い出され分けてもらえるかもしれないとのことであった。急いで電話をすると、OKの返事をもらった。それは東京に大雪のふった2月下旬の夕刻のことであった。東京の文京区に詳しい読者はご存知だと思うが、東大と順天堂大は同じ本郷に位置するも歩くには遠すぎるが、タクシーで行くには近すぎる。そこで奥村研と一緒に勉強していた、中村先生（東大第一内科）の原付きバイクを借りることにした。雪は容赦なく積もってきた。だが、どうしても今晩中に抗体を入手し、反応性をたしかめたかったため、雪の中バイクで出発した。しかし普段乗りなれていないためか、本郷通りで危うく雪でスリップして頭部外傷(?)で東大か順大病院にかつぎ込まれるところであった。東大の構内に入ってからも何度も転んで、手や膝を打って内科の研究室に着くころには全身傷だらけであった。

しかし女神はやっとここで微笑んだ。その抗体は脳腫瘍細胞と強く反応したのである。その後も何度も何度も実験につまずいたが、あの雪の夜を思い出して頑張ったおかげか、翌年の春には無事BS抗体は完成した。最近になってふとあのとき、タクシーに乗って抗体を貰いに行っていたらBS抗体はできなかったのではと思うことがある。