

免疫学の100年

－血清療法から抗体医薬へ－

大阪大学大学院生命機能研究科教授 岸本 忠三



先ほど谷口先生が非常に詳しく免疫の仕組みの話がされました。免疫とは読んで字のごとく疫、伝染病、感染症から体を守る働きです。しかしながら免疫の働きが狂うことにより、あるいは正常に働くことによっても病気を引き起こすことがあります。私は今日は、先ほど話のありました北里柴三郎の抗毒素、抗体の発見から始まった100年の免疫の流れ、その中で私のライフワークであるIL-6（インターロイキン6）の研究がどのように生まれ、そしてどのようにして病気を治す抗体医薬につながってきているかといったような話をさせていただきたいと思います。

私のスライドはほとんど英語で、先ほどから見ていると谷口先生は非常にわかりやすい日本語のスライドにされています。最初のスライドで驚いたことは、「うさぎ」と平仮名で書いてありました。これでは幼稚園の子供でもわかるのではないかと思いました。申し訳ありませんが、私の場合は英語ですが、英語の字は何も見えていただかなくても、私の話、大阪弁がわかっていたいただければ、図だけ見ていただいでいただいとわかんと思いますので、そういうお話をします。

これは5歳の子供です。若年性特発性関節症という病気を患っています。毎日高い熱が出ます。全身の関節が腫れます。そして皮膚に発疹が出ます。それから脾臓も肝臓も腫れます。心内膜に水もたまります。原因はまったくわかりません。そして発症したら、その時点で成長が止まります。身長が伸びなくなります。したがって問題は早く治療をしない

と、そういう病気の炎症、燃えているのが治まっても大人になってきたときに非常に小さな身長のままになります。

この子供にIL-6という分子を受け付ける受容体、レセプターに対する抗体が与えられました。それから18カ月後のこの子供です。ハワイの海で水泳を楽しんでいます。すべての症状が消失しました。そしてこの18カ月の間に身長が18cm増加し急速に成長しました。IL-6とは何か。どうしてその受容体を抗体でブロックすることがこのようなドラマティックな効果を生むのか。それが最初のイントロダクションであり、最後の結論のところへとつながっていきます。

先ほどから話がありましたが、谷口先生は中世ヨーロッパのペストの図を出されました。私はそれよりずっと前の、4000年前のエジプトのピラミッドの図を出します（図1）。この中央の女性は尖足状態になっています。麻痺から回復した足の図です。たぶん小児麻痺から回復した女性を描いているのであろうと言われています。この4000年の昔から、ヒトはこういう病気に対して非常な恐れをいできてきました。それがこういう図になって残っているのだらうと思います。しかしその原因はまったくわかりませんでした。何千年も人はこういう病気との闘いの中で生きてきました。

しかし20世紀の科学の進歩は、その病気がどうして起こるかということをはっきりとしました。電子顕微鏡の発見はこの小児麻痺を引き起こすウイルスを発見しました。そして



図 1

1950年にハーバード大学のエンダースは、このウイルスを試験管の中で培養することに成功しました。細菌は自分で自分が増えることができます。したがって培養液の中に入れておけば増えます。しかしウイルスは自分で自分を増やす仕組みを持っていませんから、試験管の中で増やすことができません。しかしヒトの細胞にうまく感染させ、その中で増やす方法を使うことによって、エンダースは大量のウイルスを試験管の中で増やすことに成功しました。

ウイルスをたくさんつくることのできるということは、ウイルスを不活化したり、弱毒化して予防注射のワクチンをつくることのできることにつながりました。われわれが子供のころには、小児麻痺は日本で非常に広く流行がありました。1960年に非常な流行がありました。そこで国は生ワクチンを導入し、それを投与することを始めました。翌年から小児麻痺は激減しました。そして現在日本から小児麻痺は消えました。2000年、西太平洋地域から小児麻痺は消滅したとWHOは報告しました。しかしまだアフリカとか中東の戦乱の地では、生ワクチンを与えられない場

所では小児麻痺は少しずつ発生しますが、大部分の小児麻痺はなくなりました。

4000年の昔エジプトのピラミッドの壁画に描かれた病気は、一つのウイルスを見つけること、そしてそのウイルスを試験管の中で大量に培養する方法に成功するという一つの発見が、世界中から小児麻痺を未来永劫なくすことに成功しました。これは一つの医学の研究がいかにか大きなインパクトを与えるかということの一つの例です。そういうことでわれわれの平均寿命は、この100年の間に2倍に増加しました。40歳代から80歳代になりました。その最も大きな要素は、感染症をコントロールしたということです。

平均寿命を伸ばした一番大きな原因は、子供の感染症による死亡を防いだということ、それから高齢者の肺炎による死亡を防いだことです。細菌感染症に対して抗生物質、そしてウイルス感染症に対してワクチンということが、寿命を2倍に増やすことに成功しました。寿命が伸びすぎてきたがために認知症とかいろいろなほかの病気が起こるようになり、また問題になっていますが、根本は感染症をコントロールしたことが寿命を非常に大きく伸ばすことに貢献しました。

近代医学のスタートは19世紀末のベルリンとパリで起こりました。一つはロベルト・コッホによる、病気を起こす細菌の発見です。結核を起こす結核菌を始めとして、破傷風を起こす破傷風菌であるとか、コレラを起こすコレラ菌であるとか、炭疽病を起こす炭疽菌であるとか、彼らのグループは病気を引き起こす細菌を次々と発見していきました。

一方、独仏競争の只中であつたフランスのパリでは、パスツールが、いかに致死的な菌であっても、それを弱毒化して投与することによって病気を防ぐことができる予防注射という概念を確立します。彼はそれに対してワクチンという名前をつけます。それよりまた100年前にジェンナーが種痘を成功させています。ウシの天然痘のウイルスはワクチニアウイルスと呼ばれますから、それに敬意を表し

て、パスツールはすべての予防注射をワクチンと呼ぶことを提唱し、予防注射という概念を確立しました。そこへ留学したのが先ほどの話にありました北里柴三郎です。

北里柴三郎は破傷風の毒素を、最初はどのような理屈かわからなかったけれども、毒でも少しずつ与えれば体は慣れるであろうということで、ウマに破傷風の毒素を少しずつ与えていきました。そうするとウマが痙攣を起こして死ぬような量の破傷風の毒素を与えてもウマは死ななくなりました。なぜ死ななくなったか。彼は大量の破傷風の毒素を与えたウマの血清中に破傷風の毒素を中和する抗毒素というものができていることを発見しました。

その当時一緒に研究に加わってきたエミル・フォン・ベーリングは、ジフテリアの毒素でも同じようなことをしました。そしてジフテリアの毒素を中和するような抗毒素は、破傷風の毒素は中和しない。破傷風の毒素を中和するような抗毒素は、ジフテリアの毒素は中和しない。それぞれは非常な特異性を持って相手を見分け、そしてその毒素を中和するようなものが血清中にできてくる。抗毒素ができてくる。それは1890年の“Nature”のペーパーになりました。

1901年に設定された第1回のノーベル賞は抗毒素の発見に対して与えられました。先ほどの話にありましたが、それは北里柴三郎に対してではなく、エミル・フォン・ベーリングに対してでありました。それはなぜなのか、いろいろな理由がありますが、エミル・フォン・ベーリングは主にジフテリアの抗毒素の研究をしました。彼はそのあとウマをジフテリアの毒素で免疫し、毒素を中和するようになったウマの血清を、ジフテリアにかかった子供に与えて子供の命を救いました。当時のヨーロッパの子供の死亡の原因の最も大きなものはジフテリアに感染することでした。ジフテリアの毒素は心臓の筋肉を麻痺させます。それで心臓麻痺を起こして、ジフテリアに感染した子供が死にます。抗生物質のない時代です。彼はジフテリアの毒素を中和する

ウマでつくらせた抗血清を与え、子供を死から救った、病気を治したということが、抗血清、抗毒素、抗体の発見に対して第1回のノーベル賞が与えられた理由になりました。

その後、蛇に噛まれたときとか、いろいろなことで抗血清療法が使われるようになりました。しかし問題は、ウマの血清は異種の蛋白質です。人間に与えれば、それに対して人間の体は反応し、それを排斥し、あるいはそれに対してアレルギーを起こすということでも何回も与えることができない。血清療法は何回も与えることができないということになります。しかしそれから100年の医学の進歩は、これからお話しするように抗体を与えることによって病気を治療しようということに進んできました。抗体医薬は、いまや何兆円の市場になってきました。たぶんこれからの10年、20年、21世紀の前半は抗体医薬が中心になるだろうと言われています。

あとでお話ししますが、がんの細胞を特異的に見分けて、それだけを殺していくということは、特異性というのは抗体にしかないものです。したがって抗体医薬は大きな進歩をするだろうと思われます。100年前の近代医学が病気の治療に応用された一番最初がジフテリアに対する血清療法でした。そして100年を経て免疫学の進歩は、次に害にならないかたちで抗体を使うことに進んできました。今日はその血清療法から抗体医薬へとという100年の歴史をお話したいと思います。

1960年代に免疫学の進歩は抗体の構造を微に入り細にわたって明らかにしました(図2)。

北里、ベーリングが破傷風やジフテリアの毒素に対して抗毒素を見つけてノーベル賞をもらったころに、フランスのモナコの海洋研究所にリシェという人がいました。モナコは海洋観光国で、秋口になってくると地中海で海水浴をしている人がクラゲに噛まれて足が腫れる。何とかそれを治す方法はないかと、モナコの王様はリシェに命令します。リシェが考えたことは、それは簡単なことだ。10年ぐらい前に北里とベーリングはウマにジフテ

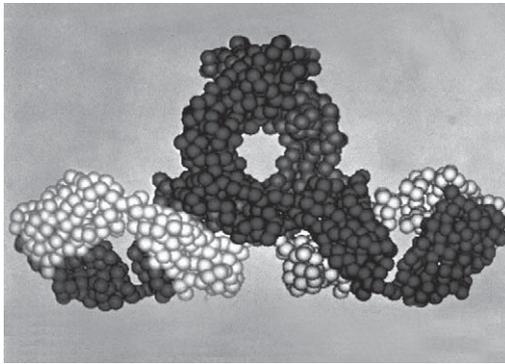


図2 抗体の構造

リアの毒素や破傷風の毒素を注射し、抗血清をつくり、それで治療をした。同じことで、クラゲやイソギンチャクの毒素を注射して抗血清をつくり、それを噛まれたところに打てば足は腫れない。しかしモナコの海洋研究所はウマを飼うような大きな場所はなかった。ウマでもイヌでも同じことです。それは当然そうです。ですからイヌでやろう。

イヌにクラゲの毒素を注射しました。まず少量の毒素を注射して免疫しておいたイヌに、2回目にたくさんの毒素を注射してもたぶん体は腫れないであろう。それで1カ月ぐらいして注射をしました。そうすると何が起こったか。前もって少しの毒素を注射しておいた犬は、すべてショックを起こして死にました。何もしていない犬はちょっとぐらい大量のクラゲの毒素を注射しても体が腫れるぐらいで、別にショックを起こして死ぬこともありませんでした。

そこで彼が気づいたことは、免疫とは両刃の剣である。ジフテリアや破傷風の毒素を中和して病気を治すこともあれば、逆にショックを起こして殺してしまうこともある。守りに働く免疫が、逆にショックを起こさせる働きになった。prophylaxisに対する逆の言葉でanaphylaxis、アナフィラキシーショックという概念を確立します。免疫は両刃の剣である。アナフィラキシーショックの発見は1913年の第13回のノーベル賞になります。それはモナコの海洋研究所が小さくてウマを

飼う場所がなかったということが、第13回のノーベル賞につながるようになりました。

それではなぜ同じように毒素を注射したのに、一方は抗血清療法につながる抗毒素ができ、一方ではアナフィラキシーショックになったか。それはそれから50年近くを経て石坂公成、照子夫妻（当時デンバーの小児喘息研究所）によって、それはできてくる抗体の種類が違うことによって防御に働くこともあれば、アナフィラキシーを、アレルギーを起こすこともある。アレルギーの原因となるIgEと言われる抗体を発見します。

細菌やウイルスを殺し、毒素を中和して体を守る働きをするIgGの抗体と、病気を引き起こすIgEの抗体とは何が違うかということ、尻尾の部分が違う。たとえば同じ毒素を認識する抗体であっても、これは破傷風の毒素であるとか、ジフテリアの毒素であるとか、あるいはインフルエンザのウイルスであるとかいうことを認識するのはこの場所（Fab）で認識する（図3）。先ほど抗体の遺伝子が再構成とか何とか言われましたが、それはこ

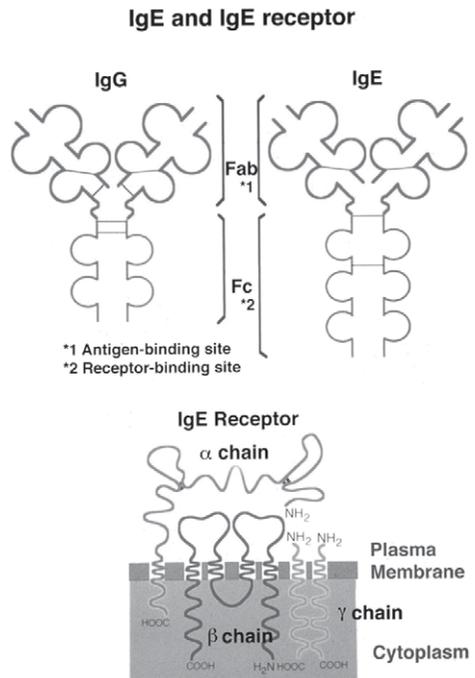


図3 IgGとIgE

マスト細胞(肥満細胞)

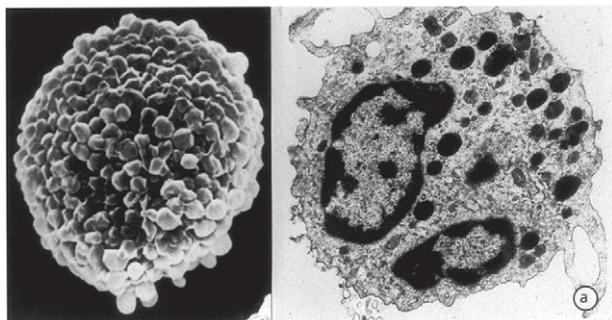


図4 肥満細胞

この部分 (Fab) で起こります。そのあと抗体が生物学的活性を發揮してウイルスを殺したり、毒素を中和したり、あるいはアレルギー反応を起こしたりするのはこの部分 (Fc) の違いにかかわってくる。この部分 (Fc) が違うことがいい働きをしたり、悪い働きをしたりする。この部分 (Fc) がひつつく受容体がどの細胞の上にあるかということによって決まります。

これはヒスタミンを大量に持っている肥満細胞と呼ばれる皮膚だとか肺とか消化管とか、あるいは鼻だとかに大量にあるヒスタミンを大量に持つ細胞です (図4)。この細胞の表面にはIgEと呼ばれる抗体をくっつける受容体があります。たとえば花粉が入ってきたときに、その花粉に対してIgEの抗体ができたなら、あるいは先ほどのはクラゲの毒素をイヌに免疫したときに、そのイヌではその毒素に対してIgEの抗体ができた。IgEの抗体はこの細胞の上にひつつく受容体ですから、この上にひつついてくる。もう一度毒素が入ってきたら、この上で抗原抗体反応が起こる。そうすると大量のヒスタミンが、それが引き金になって出てくる。体中でそれが起こったら、血管から全部水が出ていき、そしてショックを起こして死んでしまう。それが鼻や目で起こったら、止めどもなくくしゃみが出て、鼻水が出て、あるいは目が真っ赤になるといういわゆる花粉症になる。皮膚で起これば蕁麻疹

になる、消化管で起これば強烈な下痢をしたり、腹痛を起こしたりする消化管のアレルギーが起こってることになります。

したがって抗体の種類に違いがある。抗体の尻尾の部分の違いを見分ける受容体がどの細胞の上にあるかということが、守る働きになったり、病気を起す働きになったり、免疫の二面性を決めることになるということが1960年代から70年代にかけて明らかになりました。しかしなかなか難しいことは、40年前にすでに花粉

症の、喘息の、蕁麻疹の原因はIgEであるということはわかっています。そしてどうして病気が起こるかということもわかっています。しかしながらいまだにたくさんの人が花粉症に悩みます。去年は一番花粉がたくさん飛んだ。「どないしたらいいんや、早いこと何とかせい。理研のアレルギー研究所があるやないか。そこにようけ金かけとるやないか。そこを何とかせい」ということになりました。

それで私が言ったことは、40年前に、どうして起こるかがわかっているんです。40年前にわかっているもいまだにそれをうまくコントロールすることができない。体というのはそれほど複雑なものです。来年やれとかいうのはできないのです。40年かかっても、理屈はちゃんとわかっているもなかなかできない生命というのは、病気というのはそれほど難しいことです。

いずれにしてもそういうふうにして抗体の構造、そして違った種類の抗体がある。そして守るほうと病気を起すような抗体があるということは分かった。そうするとその次は、そういう抗体はどうしてできてくるのか。なぜイヌではIgEの抗体ができやすく、ウマでは毒素を中和するような抗体ができたのか。花粉が体の中に入ってきたらIgEの抗体がなぜできやすいのか。同じようにスギの花粉が飛んでいてもアレルギーになる人とならない人がなぜあるのか。そういう問いかけが出て

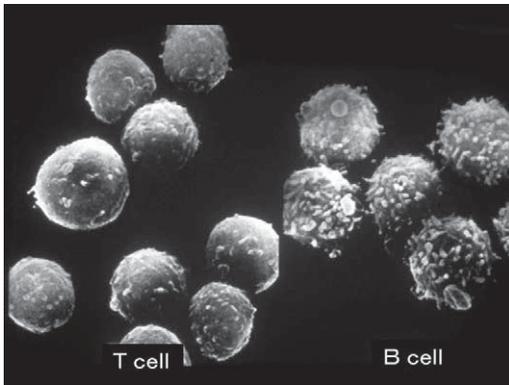


図5 Tリンパ球とBリンパ球

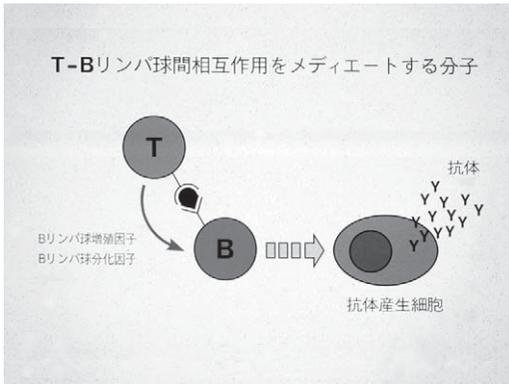


図6

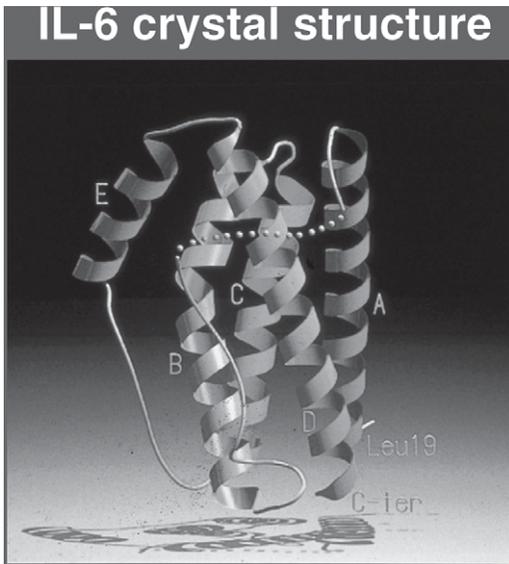


図7 IL-6の構造
(出典：William Somerset et al, The EMBO Journal, 16, 1997)

くるはずですが。そうすると抗体はどうしてつくられるのかということがその次のターゲットになってきました。

そして1968年にリンパ球には2種類ある。Bリンパ球とTリンパ球がある(図5)。Bリンパ球は抗体をつくる。しかしBリンパ球が抗体を作るためにはTリンパ球が存在しなければならない。ということは、Tリンパ球は何か物質を出して、そしてBリンパ球に抗体をつくれと指令しているに違いないということになります。そこでわれわれが考えたことは、Tリンパ球から何か分子が出て、それがBリンパ球に働いて抗体をつくらせる。抗体というものになかったら人間は1日として生きていくことができない。あるいは病気を起すこともあります。ウイルス感染、細菌感染、毒素から体を守るわけです。それは生命にとって必須のことです。その必須の現象にかかわる分子を見つけることは、たぶん非常にいい仕事になるだろう。

そこで1972年にわれわれは、Tリンパ球は何か分子を出している。そしてBリンパ球に抗体をつくれと指令している(図6)。その分子は何かということが、それからのわれわれの研究のターゲットになりました。そして1986年に、Bリンパ球に働いて抗体をつくらせる分子の一つが明らかになりました。その遺伝子が単離され、その構造が決定されました(図7)。そういうふうにして非常に微量な物質、100万個のTリンパ球が1ngと言われるぐらいのこの分子をつくります。1ngは、1gの1000分の1のmgの1000分の1のμgの1000分の1ですから非常に微量なものです。

しかしその遺伝子が採られ、分子生物学の方法を使って大量の分子を試験管の中のでつくりことができるようになるといういろいろなことが明らかになってきました。まず何が明らかになってきたか。この分子は長い間いろいろな研究室で世界のいろいろな場所でいろいろな違った名前をつけて研究されてきた分子であることが明らかになってきました。いろいろ

な名前をつけて研究されてきたけれども、本体はみんなこの分子であったことが明らかになった。

たとえば plasmacytoma growth factor とは どのようなことかという、1960年代にわれわれが免疫学の研究を始めたときの免疫学の中心課題は抗体の構造を明らかにすることでした。北里、ベーリングは抗毒素を発見し、抗体がわかり、IgGとIgEの抗体があることがわかり、抗体はどのような構造をしているかというのが1950年、60年代の免疫学の中心課題でした。抗体の構造を研究する材料はというと、抗体をつくる細胞、リンパ球ががんになって増え、そして非常に単一な抗体分子を大量につくっている多発性骨髄腫という患者の血清でした。そこには大量のIgGとか、抗体産生細胞ががんになっているから大量の抗体をつくります。その血清から抗体を分離し、その構造を研究するのが当時の免疫学の研究でした。

そうすると多発性骨髄腫というがんになった患者を待つことになります。これはだいたいの年のいった人に起こってきますが、どこかに多発性骨髄腫、ミエローマになっている人がいないか。骨髄腫の患者があそこの病院にいるとなると飛んで行って血をもらってくる。血を抜くというのは、γグロブリンが非常に増えますから、血液の粘度が上がって詰まりやすくなりますから、抜いて入れ換えるのは治療法です。しかし何か人の不幸を待っているような感じがあります。

われわれもそうやって血を抜いてやっていたのですが、そうすると研究者の願いは、何とか自由自在にネズミに、実験動物に抗体産生細胞のがんをつくることができないか。当然それは考えられることです。それに成功したのがアメリカ癌研究所のマイケル・ポッターという人でした。彼がやったことは非常に単純なことで、白いネズミのお腹にパラフィンオイルをうつことにした。油をネズミのお腹にうつしていると、半年から1年たつと非常に高率に抗体産生細胞のがんがお腹からで

きてきました。なぜネズミのお腹に油をうつたら抗体産生細胞のがんができるのかというのが、彼の一つの研究の対象になりました。そういうことがわかることは、抗体産生細胞のがんはどうしてできるのか、ミエローマはどうしてできるのかということにつながります。

ネズミのお腹の中に油をうつわけですから、ものすごく強い炎症が起こります。そして肉芽腫ができます。その肉芽腫の中から抗体産生細胞のがんができてきます。それを調べてみるとその肉芽腫、炎症の場所からは非常に大量の抗体産生細胞を増殖させる plasmacytoma growth factor という分子が出ていることが明らかになりました。その分子は何なのかというのが、それから延々と追いつめられました。そしてその構造が明らかになりました。それはわれわれが抗体をつくらせる分子として採ってきたIL-6の遺伝子の構造がわかってから1年後でした。それはネズミのIL-6であるということでした。ということは、お腹に油をうつ、炎症を起こさせる。そうするとそこで大量のIL-6がたぶんつくられる。それがミエローマ、プラズマサイトーマを起こしてくるのだらうということになります。事実人間の多発性骨髄腫の患者の骨髄では非常に大量のIL-6がつくられるということがわかりました。

hepatocyte stimulating factor という名前でも研究されていました。われわれが病気になるって医者に行くと、医者が最初に測るのは血沈やCRPです。血沈が非常に早いとか、CRPの値が高いということになると何かある。どこかに何か炎症があるか、がんがあるか。何かいいことでないことがどこかで起こっているということでわれわれは詳しく調べることになります。

昔、私は大学を卒業してすぐに医者になり、日曜日とかにどこかの診療所でアルバイトするときに、しんどいから注射してくださいとか点滴してくださいとか、たくさん患者が来るけれど、何でもないとしていたら重要な病

気を見落とす危険がある。そのときに血沈を測ってみて非常に早かったら、これはちゃんとフォローしなければいけないという一つの証拠になります。

血沈が早くなる、CRPが高くなるということは炎症のある場所、あるいはがんの場所から何か分子が出て、それが肝臓の細胞に働く。肝臓の細胞は常にアルブミンをつくっていますが、アルブミンをつくるのをやめて急性期蛋白と呼ばれる一連の蛋白をつくれという指令を出します。それらはCRPであったり、血沈を早くさせるフィブリノーゲンであったり、アミロイド蛋白であったり、ハプトグロビン、ヘモペクシンといったような一群の蛋白質を肝臓はつくり始めます。アルブミンをつくるのをやめてそういうものをつくります。

したがって炎症が長引く、がんができてくると、別にアルブミンが失われるわけではないのに低アルブミン血症で栄養状態が悪くなります。そういうことを引き起こしている分子、炎症の場所あるいはがんの場所から出て肝臓に働き、そういうことを引き起こしている分子は何かというのが、その当時、70年代から80年代の研究の一つの対象でした。それに対してhepatocyte stimulating factor、肝臓細胞の刺激因子という名前をつけて研究されていました。それが非常に重要なことだと

いうのは、ヒポクラテスは、「病気とは血の濁りである」と記載しています。血の濁りというのは血液中に急性期蛋白が増えることです。CRPが増える、フィブリノーゲンが増える、アミロイド蛋白が増える。そういう急性期蛋白が増えることを、彼は血の濁りと表しました。病気とは血の濁りである。

したがってそれを引き起こすhepatocyte stimulating factorは非常に重要なものだということになります。それはいろいろ研究が続けられました。そしてそれもやはりIL-6がわかったときに、それを研究していた人は、どうも同じようなものらしいということで、抗体をくれとか、IL-6をくれということで、hepatocyte stimulating factorはIL-6であることが明らかになりました。ということは、IL-6はそういう急性期反応を引き起こす分子である。医者がCRPや血沈を測り、何か悪い部分があると考えていたのは、IL-6を測っていたことであることが明らかになりました。

ということは、IL-6は抗体をつくらせる分子として見つかったけれど、これは病気と非常に深い関連があるということになりました。事実IL-6の遺伝子を受精卵に入れたネズミをつくり、IL-6が非常に大量に出るようになると、このように脾臓が腫れ、リンパ節が腫れ、そして抗体産生細胞が大量に増えてくるネズミができます(図8)。

E μ -IL-6 transgenic mouse (Fo 33)

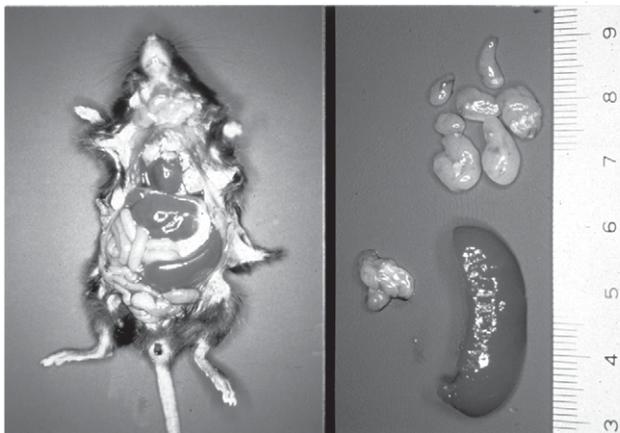


図8 IL-6トランスゲニックマウス

脾臓が腫れ、そして抗体産生細胞が大量に増えてくるネズミができます(図8)。白い種類のネズミの遺伝的背景に入れ換えますと、典型的な抗体産生細胞のがんができてくることになります。それは昔マイケル・ポッターがお腹に油を打って抗体産生細胞のがんができたことは、IL-6を増やしていたんだということの証明になりました。現在ではIL-6の遺伝子を放り込んである種の遺伝的背景のネズミに、自由自在に抗体産生細胞のがんをつくる、どんどんがんをつくってくるネズミをつく

ることができるようになりました。それが使われています。

ヒトの抗体産生細胞のがん、多発性骨髄腫という病気は抗体産生細胞のがんであるにもかかわらず、抗体産生細胞がたくさんある扁桃腺とかリンパ節からできてこない。それは骨髄の中からできてきて、そして骨を溶かします。そこはIL-6が非常に大量にある場所、血液をどんどんつくってくる場所です。血液をつくることにもIL-6は非常に重要な分子です。したがって抗体産生細胞のがんはIL-6が非常に大量にある骨髄の中からできてきます。そして骨を溶かします。IL-6は骨を溶かす分子です。それはあとからリウマチ病のところで話をしますが、多発性骨髄腫は抗体産生細胞がたくさんあるリンパ節や扁桃腺からなぜできなくて、骨髄からできてきて骨を溶かす病気なのかということの説明もつきます。

それでIL-6の遺伝子を放り込み、抗体産生細胞のがんができるネズミをつくります。そのネズミを詳細に解析してみると、骨髄に非常にたくさん、多核な細胞が増えてくる。これは何かというと、血小板をつくる細胞です。その当時1980年代の後半、もうすでに赤血球をつくらせるためにはエリスロポエチン、白血球をつくらせるためにはG-CSFというサイトカインが必要であることがわかっていました。しかし血小板をつくらせる分子は明らかになっていませんでした。血小板も非常に大事で、がんの化学療法をやると白血球も減るけれど、血小板も減ります。血小板はだいたい二、三十万の値をわれわれはみんなもっていますが、それが数万とか1万を切る状態に落ちてくると必ずどこから大きな出血が起こります。それが脳で起こると致命的になります。したがって白血病の化学療法とかをやる場合には血小板輸液を常にしなければならぬ。

血小板を増やすものはないか。そうするとIL-6の遺伝子を放り込んだネズミは血小板がものすごく増えてくる。IL-6が血小板を

増やす本体かということになりました。しかしながらそうでもないということがわかってきた。赤血球が減るような状態になると腎臓でエリスロポエチンがたくさんつくられ、そして赤血球を増やすようにします。ところが血小板が減るような病気、血小板に対する抗体ができて、血小板が壊れていくような病気、そして出血が起こってくる病気がありますが、そのときにはIL-6は別に増えない。ということは、IL-6は血小板を増やす生理的な分子ではないということがわかりました。そのあと血小板は肝臓でつくられるトロンボポエチンという分子で増えることが明らかになりました。肝硬変とか肝臓が悪くなると血小板が減ってくるというのは、そういうことによります。

IL-6の遺伝子のないネズミをつくりますと、ウイルスを感染させても抗体の産生が非常に悪くなる。ウイルスに対する抗体の産生が悪くなる。あるいはテルペン油を筋注して強烈な炎症を起こさせても急性期反応があまり起こらなくなることがわかりました。IL-6はたしかに抗体を作らせる分子であるとともに、急性期反応を起こさせる分子でもあるし、抗体産生細胞をがんにする分子でもあるということが明らかになってきました。

そうするとその次は、どういうふうにしてそういういろいろな作用を発揮するのか。そのためにはまずIL-6を受け付ける細胞の表面上の受容体はどういう構造をしているのかがわからなければなりません。1988年にいろいろなサイトカインの先頭を切ってIL-6の受容体の構造を明らかにしました。そのあとIL-6の受容体を取りましたという論文を“Nature”に出したら、そのときには別に何もユニークなことはないと切られてしまいました。しかし“Science”はそれを受け付けました。

ところがおもしろいことが89年、90年に見つかってきます。ほとんどすべてのサイトカイン、先ほど言ったエリスロポエチンもインターフェロンもIL-2といわれる分子も、

そういう分子の受容体の構造が同じ方法を使って次々と明らかになります。そうすると、それらは全部非常によく似た構造をしている。サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、それと造血因子、そういうものの受容体は非常によく似た構造をして一つのファミリーをつくっていることが明らかになりました。これはアメリカのジェネンテックのグループが、成長ホルモンの受容体の構造を明らかにした“Science”の表紙の図です(図9)。

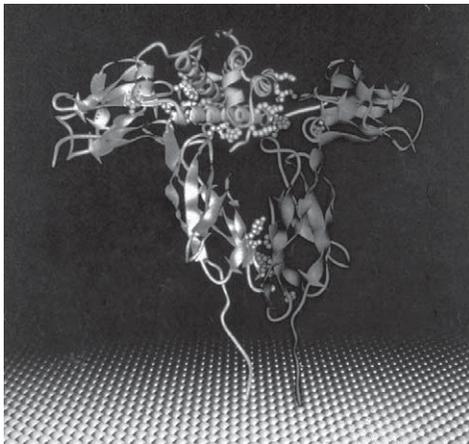


図9 成長ホルモンの受容体構造 (出典: Science)

ここで一番最初の写真を思い出してほしいのです。IL-6の受容体に対する抗体を与えたら、身長がまったく伸びなくなっていた子供は急速に身長が増えるようになりました。IL-6の信号をブロックしたら身長が急速に増えました。このあとでお話ししますが、どうしてIL-6の信号は細胞内へ伝わるか、あるいはIL-6の信号が過剰に伝わったら、それは自分を抑える分子もつくる。そういうことが次々と明らかになりました。そこで信号を抑える分子、たとえばIL-6の信号が非常に過剰に伝わったら、そうすると自分自身を抑える、自分の信号を抑える分子ができてくる(図10)。

この分子は共通であって、先ほどの成長ホルモンの受容体の構造と、IL-6の受容体の構造とはファミリーでよく似ています。中の

信号も非常に共通でよく似ています。IL-6の信号が過剰に伝わることによって抑える分子がたくさんできてくる。そうするとそれは成長ホルモンの信号も抑えてしまうということがたぶんあるのだろう。だからIL-6が過剰に出てあの病気が起こってくるわけですが、そうすると成長ホルモンの信号まで抑えてしまう。だから成長が止まってしまう。ところがIL-6の信号が過剰に伝わらないように抗体で抑えてやったら、成長ホルモンの信号が伝わるようになって身長も伸びてくるということが解釈できるのではないだろうかと考えています。

赤血球を増やすエリスロポエチンも受容体はよく似た構造をしています。同じような信号系を使います。細胞の中へシグナルを伝える。そして抑える仕組みがあります。それで同じ抑える仕組みを使います。そうするとIL-6が過剰に入ったら、エリスロポエチンの赤血球を増やす信号も伝わらなくなります。それが慢性炎症とか、たとえばリウマチで、あるいはがんで貧血が非常に強くなってくることの一つの説明になるのではないか。リウマチ様関節炎の人は貧血になります。ところがIL-6の受容体をブロックする抗体をやりますと、貧血は急速に改善します。そういうシグナルがレセプター(受容体)からどう伝わるか。そのシグナルがどういうふう抑えられて適正なシグナルになるようにされているか。体の仕組みから明らかになってきました。

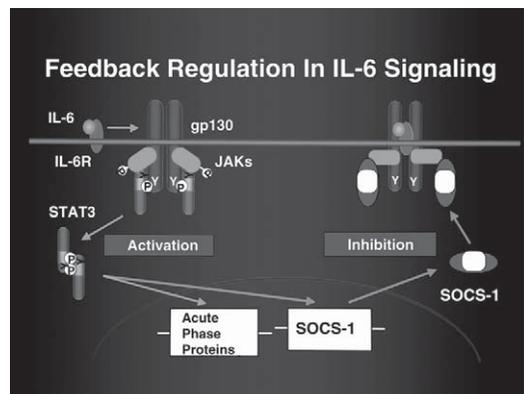


図10 サイトカインの信号を抑える仕組み

そういうふうを抑える仕組みがあっても非常に大量にこういう分子が出続けますと病気になります。これは80年代にわれわれが最初に見つけた病気です。カルディアックミクソーマ（心房内粘液腫）という病気です（図11）。心臓の心房の中に良性の腫瘍ができます。粘液腫です。したがってこれは粘液の部分で、これが細胞ですが、これは細胞をIL-6に対する抗体で染めているわけで、強く黒く染まっているというのは、この細胞が大量のIL-6をつくっているということを見つけたわけです。

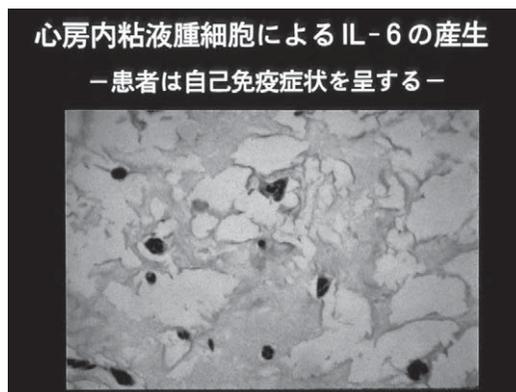


図11 心房内粘液腫

心房内粘液腫という病気は内科の教科書に書いてありますが、心臓の心房内に粘液腫ができる。急速に大きくなる場合もある。そうすると血流を障害する。したがって手術で取り去らなければならない。しかしながら興味あることは、心房内粘液、心臓の中に良性の腫瘍ができるのに、患者は非常に強い炎症症状を呈する。関節が腫れて痛くなる人もある。熱も出る、貧血にもなる。CRPや血沈が早くなる。なぜかわからない。しかし手術でこの粘液腫を取り去ってしまったらすべての症状は消失する。原因はわからないというのが、その当時の内科の教科書の記載でした。

これをIL-6に対する抗体で染めてみると、この腫瘍は非常に大量のIL-6をつくっているということがわかる。そうするとIL-6のいろいろな作用から、IL-6が非常に大量に

出たことがこういう炎症症状を起こしていることがわかりました。IL-6が異常に出ることによっていろいろ病気が起こってくるということがわかりました。そうするとIL-6の信号をブロックしてやればこういう病気の治療になるのではないかとわれわれは考えました。IL-6の受容体に対する抗体をつくる（図12）。そしてそれで治療をする。それは100年前の抗血清療法からつながってくる考え方です。しかし10年前、15年前、1990年ぐらいの日本の薬をつくるころ、あるいは医者の方からしてみたら15万（分子量）の蛋白を薬として与えるということは理解されませんでした。薬というのは低分子の化合物だ。そんな抗体みたいなものを与えて治療するとはどういうことか。1990年代の初めではまだそういう感じでした。

しかしわれわれはそれに対する抗体をつくりました。まず抗体そのまま、もしヒトのIL-6の受容体に対する抗体をつくれれば、それはほかの動物でつくるわけですから、たとえばネズミでつくれれば、それは異種の蛋白になりますから、ウマのジフテリアの抗血清療法と同じことになります。しかしこの10年、20年の進歩はそれをそういうことではなしに、ヒトのかたちに変えることができるという方法ができました。

北里の血清療法からモノクローナル抗体をつくるという技術ができた。そしてその抗体をヒト型化するという抗体工学技術ができた

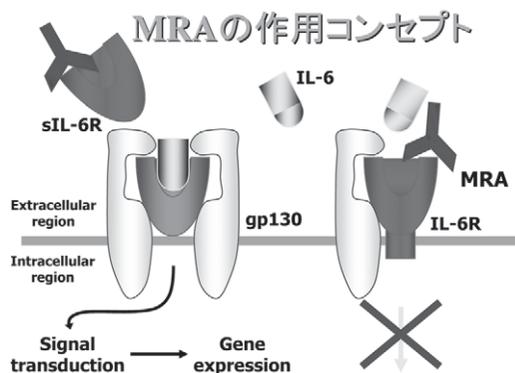


図12 IL-6受容体抗体による治療コンセプト

抗体医薬の歴史

- 1900年始め、血清療法—へび毒、ジフテリア、破傷風（北里博士）
- 1977年、マウスモノクローナル抗体作成技術—
（ミルシュタイン博士、ケラー博士：ノーベル賞）
夢の医薬・癌治療に魔法の弾丸（ミサイル療法）
- 1986年、抗体工学技術の確立（G. Winter博士：英国MRC）
- 2001年、世界初のヒト化抗体医薬品の発売。
- 現在、18の抗体医薬品が認可（米国）、100以上が臨床試験段階。

図13

した。そして2000年初めから世界初のヒト型抗体医薬品が発売されるようになりました（図13）。

さらに進んでその先を考えてみると、1950年代後半、60年代からペニシリンがつくられ、ストレプトマイシンがつくられ、そしてたくさんの抗生物質がつくられ、細菌感染症は克服されたと考えられました。しかしながら抗生物質に耐性の菌が次々と出てくるようになりました。MRSAを始めとして緑膿菌も、ほとんど抗生物質の効かない菌がたくさん出てくるようになりました。抗生物質を新しく変えていっても、またそれに抵抗性の菌ができてきます。やはり一番特異的で、しかも効果を発揮するのは抗体です。そうするとそういう細菌に対する抗体をつくり、それを与えるというのがたぶん21世紀の感染症に対する抗生物質に替わる治療法になってくるだろう。

細菌やウイルスに対する抗体は一つの抗原決定基に対する抗体だけではなしに、いろいろな抗体が混じっているほうが有利です。大量の抗体をつくるためにどうするか。ウシの抗体をつくらせる遺伝子、染色体全部をヒトの染色体と入れ換えたウシがつくられました。それでBSEが心配とか何とか言っているプリオンの遺伝子は消してしまう。そして抗体の遺伝子の載っている染色体は全部ヒトに替える。そういうウシがつくられてきました。このウシをたとえば緑膿菌で免疫すれば、肺炎球菌で免疫すれば、インフルエンザのウイルス

で免疫すれば、これはヒトの抗体をつくれます。そして牛乳の中に大量の抗体ができてきます。それを精製してヒトに与えればいい。たぶん21世紀の抗生物質はこういう抗体に変わっていくだろうと考えられています。

がんに対して、あるいはこれからお話しするリウマチとか、そういう炎症性疾患に対して抗体医薬が次々とつくられるようになってきました。たとえばCD20という分子に対する抗体は、Bリンパ球の上にある分子です。それに対する抗体はBリンパ球の白血病あるいはリンパ肉腫で、これはアメリカの高齢者に非常に多い病気ですが、それに対する抗体医薬はブロッバスター（大型医薬品）になりました。それからたぶんご存じかと思いますが、乳がんの細胞の表面にある抗原に対して働くハーセプチンという抗体がつくられました。

それからアバスタチンは血管を増生させる、血管をどんどんつくっていくことを起こさせる分子に対する抗体です。がんはどんどん増えていきますから血液を大量に要求します。したがってがんの周囲にはたくさんの血管ができてきます。肝臓のエコーで見て何か異常なものがある。それはがんかどうか。それは周辺にたくさんの血管がどんどん集まってきているかどうかで、がんかどうかはだいたい見当がつかます。そうすると血管を増生させる、増やすことを防げば、がんの治療になるはずです。そういうふうにしてつくられたアバスタチンという抗体は、がんに対する有効な

MRA: Humanized anti-human interleukin 6 receptor monoclonal antibody

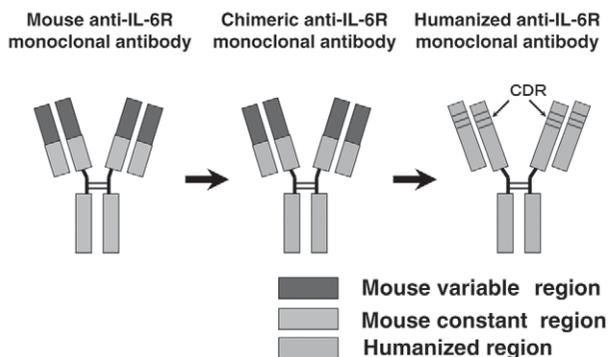


図14 ヒト型化IL-6受容体抗体

治療薬になるだろうと思われています。

それからリウマチに最初に使われたのはレミケードという炎症を起こさせるTNFという分子に対する抗体です。これも世界中でどれだけたくさん売られているかということは、どれだけ効果を発揮しているか。病気に貢献しているかということですが、年間数千億円の売上になっています。このTNFの抗体をつくったニューヨーク大学のビルチェックという教授は私の友達ですが、彼は最近その特許料の一部ということで120ミليونをニューヨーク大学に寄付して研究所を一つつくりました。どれだけ多く売れているか、役立っているかということの証拠です。

そういうふうにして抗体医薬は次々とつくられています。それぞれのがんにそれぞれ特有な分子に対する抗体をつくれれば、そのがん細胞だけを基本的にやっつけるはずですが、そうするとほかの体のほかのことに影響を及ぼさずのがんを殺すことができます。それは100年前の抗血清療法が新しいモノクローナル抗体をつくる、それをヒト型化する抗体工学の進歩を経て、いま抗体医薬として薬の大きな部分を占めるようになってきました。たぶんこれからもがんに対して最もよく使われるだろうということです。

これはわれわれのIL-6の受容体に対する抗体の模式図ですが(図14)、最初につくっ

たヒトの受容体に対するネズミの抗体のこの部分だけを残す。そしてあとをヒトのIgGに替える。さらにもっと進めて、ほんのわずかのアミノ酸だけをネズミのものを残し、あとを全部ヒトに替える。そうするとこれはヒトの抗体と同じことで、しかもヒトの受容体に結合していきますから効果を発揮することになります。これは遺伝子の上で作り、そして培養細胞の中で増やす。こういうふうにして順番にスケールアップして現在1

万リットル、10トンタンクで培養して、IL-6の受容体に対する抗体がつくられています。これは中外ロシュでやられていますが、宇都宮工場にはこの10トンタンクが8基つくられました(図15)。

この抗体は共通名がトシリズマブ、商品名はアクテムラという名前で出ています。キャッスルマン病というまれな病気に対しては、その病気にだけ限るということで、昨年からマーケットで治療に使われています。リウマチ様関節炎と、先ほど述べた若年性特発性関節症に対しては、日本ではフェーズⅢのトライアルが去年終わり、現在厚労省に申請審査されています。世界ではロシュによって41カ国で、いま4000人の人を対象にした最後のフェーズⅢがたぶん今年中に終わることにな



図15 IL-6受容体抗体の製造タンク

っています。

キャッスルマン病は累累とリンパ節が腫れます。そして高い熱を出し、栄養状態が悪くなり、 γ グロブリンが増え、血沈やCRPは天を突くほど高くなり、毎日高い熱を出す。累累とリンパ節が腫れていますからどこをとっても具合が悪い。治療法としては大量のステロイドホルモンをやるしかないという病気です。なぜそれが起こるか。リンパ節を見てみるとたくさんの抗体産生細胞がぎっしりと浸潤しています。そのリンパ節をとって染めてみると胚中心と呼ばれるところがIL-6に対する抗体で非常に強く染まる。侵されているリンパ節は大量のIL-6をつくっている。患者の血清でもIL-6の値が非常に高い。そういうことを真ん中に置いたら、いま言ったような貧血になる。熱が出る。血沈が高い。CRPが高くなる。痩せてくる。 γ グロブリン血症を呈するというような症状は全部説明がつかず。

なぜそういう病気になるか。わかってきたことは、ヒトヘルペスウイルス8型が関わることです。エイズの患者ではカボジ肉腫という特殊な血管のがんができます。カボジ肉腫からは新しいヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス8型が見つかりました。ヘルペスウイルスとは、熱の花といわれるのは単純ヘルペスウイルス、ヘルペスウイルス1型です。それから帯状疱疹を起こすヘルペスウイルス、それからエプスタイン・バーウイルスと、順番にヒトのヘルペスウイルスは7型まで見つかっています。新しい8型がエイズのカボジ肉腫の患者の場所から見つかりました。

このヘルペスウイルス8型はヒトのIL-6とよく似たウイルスのIL-6の遺伝子を持ちます。ウイルスのIL-6をつくります。それは血管を増殖しますし、そういうことからエイズの患者のカボジ肉腫はヒトヘルペスウイルス8型がそういうものをつくらせることによって起こります。キャッスルマン

病も調べてみたら同じようにヒトヘルペスウイルス8型が活性化している。ヒトヘルペスウイルス8型がウイルスのIL-6をつくる。ウイルスのIL-6はヒトのIL-6の受容体には結合しないけれど、その信号を伝える分子に結合し、ヒトのIL-6を大量につくらせる。そういうことがわかってきました。

そこでヒト型化したIL-6受容体抗体が10年前に最初のこの患者に与えられました。20代の男性です。毎日高い熱を出していました。解熱剤でしか熱は下がらない。CRPや血沈が天を突くほど高くなり、貧血になります。それでこの抗体が大阪大学の倫理委員会を通して審査を経て与えられました。そうするとまったく熱が出なくなりました。血沈やCRPはゼロに落ちました。貧血は改善しました。腫れていたリンパ節は消失しました。

これは非常にまれな病気ですから、30例のこの病気に対して治療実験が行われました(図16)。CRP(C反応性蛋白)はゼロに落ちました。アミロイド蛋白もゼロになりました。アミロイド沈着症があったのも消えました。貧血が改善しました。アルブミンも、栄養状態も改善しました。IgGは正常状態に落ちました。すべての患者でよくなりました。現在この抗体はこの病気に限って使われています。

それでリウマチ様関節炎です。1986年にIL-6の遺伝子が単離されたときに、すでにわれわれはリウマチの関節の滑膜からは大量

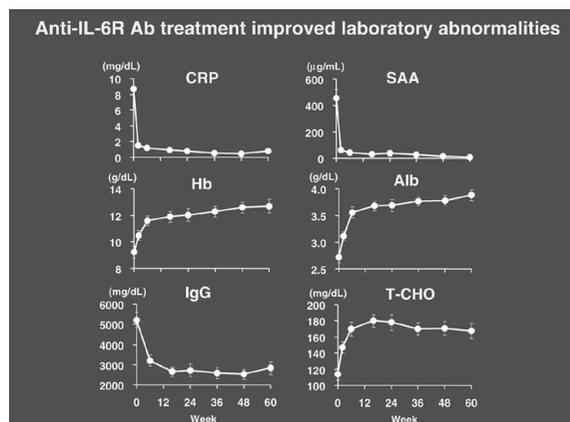


図16 キャッスルマン病の治療実験結果

のIL-6がつくられていることを見出していました。そしてIL-6の生理的、病理的作用を考えに入れば、リウマチの症状もみんな説明がつきます。だからといってリウマチにこの因子がかかっているかどうかは、それだけではわかりません。これは動物でリウマチによく似た炎症、関節炎を起こさせたものです(図17)。これは(C)正常の関節で、赤いのは軟骨で、関節腔が保たれて正常な関節です。この関節炎を起こさせると(A)炎症細胞が浸潤し、軟骨は全部破壊され、関節腔がなくなるという強烈な関節炎を起こして

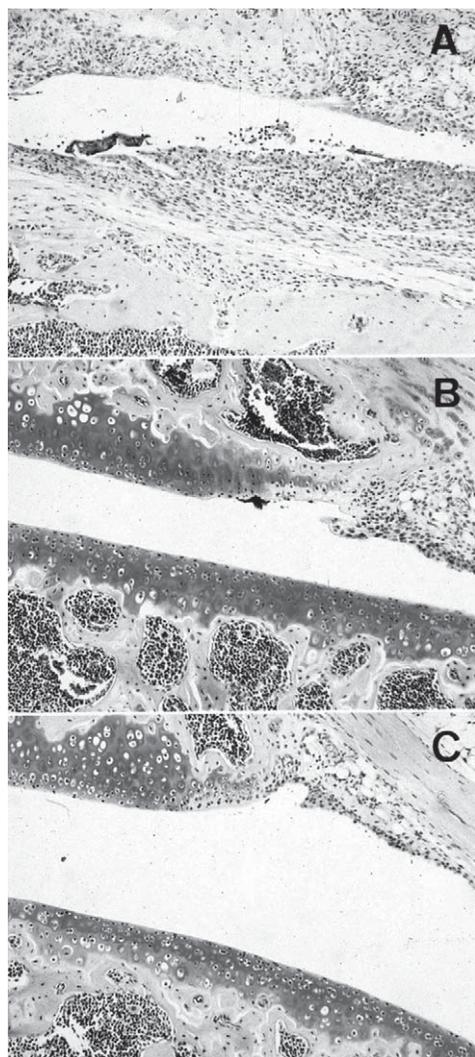


図17 ネズミの実験的関節炎

います。

これは(B)同じような関節炎を起こさせる実験操作をしているわけです。遺伝的なバックグラウンドも同じです。しかしまったく関節炎は起こっていません。このネズミ(A)とこのネズミ(B)は何が違うか。このネズミ(B)はIL-6の遺伝子をなくしたネズミです。こういう関節炎をこの実験の操作で起こしてくるというのは、最終的にIL-6が働いているからであるということが証明されます。

そこでこれは8年前の、最初の60歳の女性に対して与えられた例です。この人は10年来リウマチ様関節炎を患っています。どの薬も効かない。ステロイドホルモンしか効かない。しかし骨粗鬆症を起こしていて、腰椎に圧迫骨折がある。それでは使えないということでこの患者に最初に与えられました。それでCRPがゼロに落ちました。フィブリノーゲンも減少しました。朝のこわばりも、関節の腫脹も痛みも軽減しました。それで8年経っていますが、いまはもう正常に自転車で購入物にスーパーマーケットへ行くとっています。

これはフェーズIIのトライアルのときの、先ほど150億円寄付したという抗TNF抗体と、その効果を比較したもので(図18)、ACR20とはアメリカリウマチ学会の改善度20%、50%、70%です。50%とはほとんど症状が消える。この抗体の効果は抗TNF抗体とほとんど変わらないか、よい効果を与える。これは去年終わった500人を対象にしたフェー

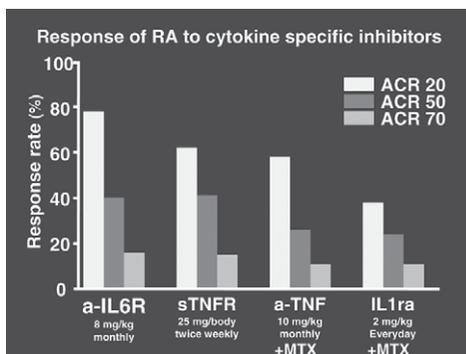


図18 抗IL-6受容体抗体のフェーズIIトライアル

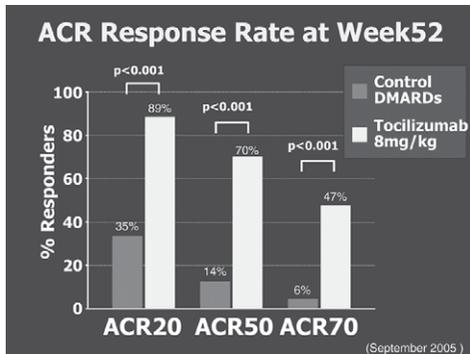


図19 抗体のフェーズⅢトライアルの結果

ズⅢのトライアルで（図19）、ACR20が約90%になっている。ACR50が70%です。いままでどの生物製剤も抗リウマチ薬も、ACR20改善度が90%に達する、あるいはACR50が70%に達するという薬はいままでになかったわけで、非常にドラマティックな効果を発揮します。骨の破壊の進行も止めます。

これはほかの抗リウマチ薬は何を使ってもよろしいという患者の1年後で、このようにどんどん関節の破壊が進んでいきます。これはこの抗体を使ったもので、骨の破壊は止まります。これも同じことでコントロールを見てもらったら骨の破壊が進んでいきます。ところがこの抗体を使ったほうはほとんど進みません。骨の関節の破壊を止めます。したがって発症してからすぐに、早く使えばまったく正常に治るだろうということが予測されます。関節の骨の破壊を止めた例は些少です。それを数値化したものがこれです。

興味あることは、これはIL-6そのものを中和する抗体ではなしに、IL-6の信号を伝える受容体を塞ぎ、信号をブロックしています。ところが患者の血清中に増えていたIL-6の量もどんどん減っていきます。ということはこういう病気になるときに何か免疫系が異常になっている。そしてIL-6が異常に出るようになっていく。IL-6の信号を抑えることによって、その異常を修復してきていることを表します。

これは先ほどの若年性リウマチ様関節炎で、横浜市立大学の小児科で最初に行われた15例の患者のフェーズⅠ/Ⅱですが、熱のエピソードが全部消えます。それからお医者さんのアセスメントが改善します。ゼロになります。CRPとか、血沈とか、貧血とか、血小板とか、アルブミンとか、全部正常になります。ここに英語で書いてあるのは、アメリカのニューヨークの10歳の子供です。3年前ですが、アメリカではその当時、FDAは子供に与えることを承認していませんでした。それでこの子供はロンドンで行われている臨床実験に参加するためにロンドンへ行きました。その父親の手紙ですが、ベッドからの上り下りもきつかったのが、この治療をしたロンドンではミュージアムやシアターを楽しんだと書いてあります。できるだけ早くアメリカでもできるように働きかけてほしいというのがこの手紙でした。

抗TNF抗体は大人のリウマチ様関節炎には効果があります。ところがこの病気にはまったく効きません。したがって、この抗体と抗TNF抗体は作用のメカニズムがまったく違うということです。何か根本的なところで修復している。リウマチの患者もIL-6の値が下がってくる。そこで何が違うか。どこにIL-6は働くのか。IL-6はどのような役割をしているのかが、今年になって話題になり始めました。

Tリンパ球のうちでTH17というリウマチとか、そういう自己免疫疾患を起こすことに関係するTリンパ球と、そういうことを抑えるTリンパ球がある。IL-6はこの病気を起こすTリンパ球をどんどん増やす。そして抑えるTリンパ球はなくなってしまうという可能性があることが明らかになりました。そうするとわれわれのIL-6の信号を伝えなくしたということは、病気を起こすTリンパ球をつくらなくし、そして病気を抑えるTリンパ球を増やすことにつながっているのではないかとということになります。そうするとどうしてこの抗体が効いたか。それともう一つ元へ戻

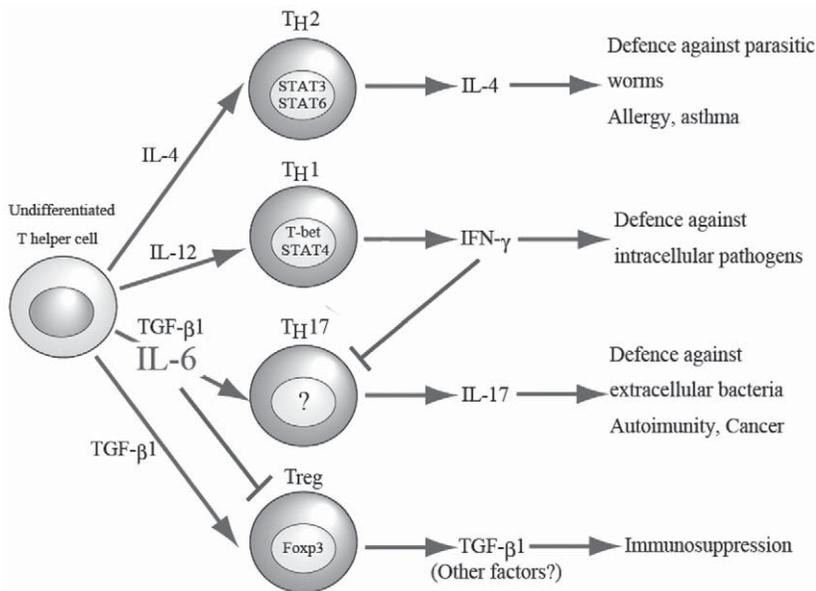


図20 TH17とIL-6

って、どうして病気になってくるのかということがわかることになります。

これは病気を抑えるTリンパ球です(図20)。それがIL-6を加えることによってほとんど消えてしまう。IL-6は病気を抑えるTリンパ球をなくしてしまっている。逆に抗体を与えることによって、そのTリンパ球が増えてくるということがわかってきました。これからわれわれがやっていくことは、どういう仕組みで調節しているTリンパ球の働きをIL-6は抑えてしまうのか。どうしてTH17という病気を起こすリンパ球を増やしてくるのか、病気の治療前と治療後でそれが変わるかということ明らかにしていくことになります。

時間になりましたので、これで終わりますが、このようにしてわれわれの抗体をつくらせる分子の研究は、35年を経て多くの人に使われる抗体医薬としての開発につながりました。さらにそれを通して今度はその抗体がどうして効くのかというメカニズムの研究は、どうしてそういう病気が起こるのかという問題の解決につながっていくことになるだろうと思います。