

「ポスト抗体」ペプチドの可能性

日本の製薬会社は「見る目がない」、汚名返上なるか

昨年、日本中が沸いた本庶佑・京都大学特別教授のノーベル医学・生理学賞受賞も、年が明けると「歴史の1頁」と化した。

一時はあらゆるメディアが本庶氏の生い立ちから受賞理由である「PD1」の発見、小野薬品の抗PD1抗体「オプジーボ」の開発などについて一斉に報じた。

そのお祭りムードのなかで、予期せぬ冷や水を浴びせられたのは、製薬業界だった。当分忘れられないだろう。受賞が決まった当日夜、急ぎよ京大で開かれた会見の席で、本庶氏は日本の製薬会社に対して、「まったく見る目がない」と言い放った。パートナーであるはずの小野薬品を「研究自身にまったく貢献していません」と切り捨て、さらには「日本のアカデミアにはいいシーズがあるのに、外国の研究所にお金をたくさん出している」とまで言い切った。

いくら何でもこの場で言うか、とツッコミを入れてしまった方々もいただろう。その反面、あえてこの晴れの舞台で言わなければならぬほど同氏が危機感を覚えているとも解釈できる。

見る目がないといえば、ノーベル化学賞の扱いもそうだ。受賞したフランシス・アーノルド氏、ジョージ・スミス氏、グレゴリー・ウィンター氏の3氏については、非日本人のためメディアの詳細はなく、恐らく製薬業界の面々もどういった功績を残したのか知らないのではない。スミス氏とウィンター氏の働きによって編み出された「ファージディスプレイ法」は、抗体医薬の発展の礎となった技術である。現在、世界で売れ筋の製品の多くを抗体医薬が占めている。件のオプジーボも抗体医薬のひとつだ。両氏の実績は、製薬業界にとってなくてはならず、本庶氏の

受賞にも引けをとらない。

国内では、最近だとがん領域に注力すると表明した第一三共が、抗体に薬剤を取り付けて、狙った患部へ届ける「抗体薬物複合体」(ADC)に多額の資金を投じている。開発パイプラインに目を転じると、「DS8201」(抗HER2抗体薬物複合体)が「転移性乳がん」で第Ⅲ相中であり、今年中にも米国食品医薬品局(FDA)に申請できると踏んでいる。

しかし、上市間近だから、その技術が最先端というのは早合点だ。実はすでに巷間では抗体の次世代を担う「ペプチド」の研究が胎動している。

「マイクロ抗体」の可能性

「ADCに代わる『PDC』の時代が来ると思っている」

こう話すのは大阪府立大学大学

アージディスプレイ法を活用し、標的タンパク質に結合できるペプチドをつくり上げる。

当然ながらそのペプチドには藤井氏の技術が詰まっている。例えば、通常だとペプチドは分子量が小さいゆえに不安定で、そのままだと血中で酵素分解されてしまう。ここで藤井氏の知見が活きる。かつてロックフェラー大でペプチド工学を学び、人工的にペプチドで2次元、3次元構造をつくる研究に取り組んでいた。その経験のもと、研究を重ねた結果、辿り着いたのが独自の「ヘリックス・ループ・ヘリックス構造」だった(図)。

この構造を施すことで、抗体の特性を維持しつつ、血中でも安定なペプチドを実現したのだ。抗体を小型化したこのペプチドだが、これがさまざまなメリットを生み出す。

まずは製造コストの大幅な削減だ。抗体を生産するには、大量のタンパク質を培養し、精製するための設備が必要となる。当然、多額の資金を投じなければならず、それなりの規模を持つ会社でなければ

院理学系研究科の藤井郁雄教授・ケミカルバイオロジー研究所所長だ。PDCの「P」はペプチドを指し、ADCでいう抗体(Antibody)の部分にペプチドに置き換わった「ペプチド薬物複合体」を指す。

藤井氏は九州大学大学院薬学研究所を修了後、米ロックフェラー大学、米スクリプス研究所で研究に従事したタンパク質工学の専門家だ。かつてスクリプス研究所時代には、ノーベル化学賞を受賞した先述のウィンター氏と研究チーム間で競合していたという。その藤井氏が抗体にとって代わるペプチドの研究に注力している。

そもそもペプチドとは何か。定義からすると2個以上のアミノ酸からなるものだ。これに対してタンパク質は50以上のアミノ酸から構成され、抗体はそのタンパク質の集合体にあたる。抗体の大きさを示す分子量は「15万」にのぼる。今さら言うまでもないが、抗体は、標的となるタンパク質に結合する働きを持つ。

藤井氏の言うPDCのペプチド

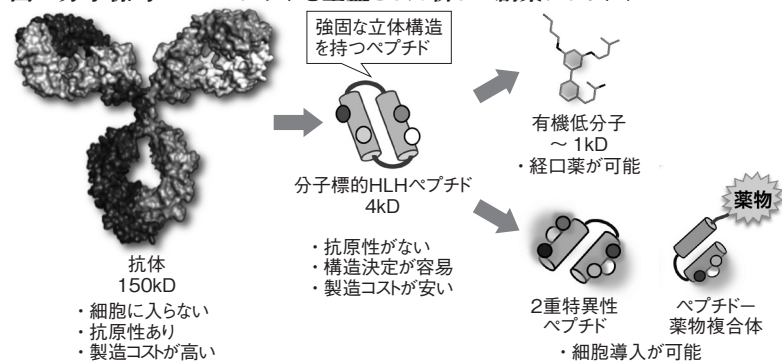
は細胞内にあると考えられている。このため、世界の製薬会社はこぞって抗体を作製したところ、たちまち標的となり得る細胞表面上のタンパク質すべての抗体をつくり切ってしまったという。

言い換えれば、残り80%は細胞の中にあり、「宝の山」でもあるが、アタックするのは並大抵ではない。まさに競争の真つ只中にあるなかで、藤井氏は自身が手がけるペプチドについて、「低分子ほどは入らないが、いくらかは入るので、将来的には細胞内も狙えるのではないか」とみている。

同じ轍は踏まないか

ペプチドといえば、製薬業界では最も勢いのある「ペプチドリーム」(神奈川県川崎市)を思い浮かべる。同社は、東京大学の菅裕明教授の技術をもとに、東大発ベンチャーとして発足。基盤技術の「PDPS」をもとに、各社の求めに応じた「環状ペプチド」を提供するビジネスが受けて、国内外の製薬会社と次々と契約に漕ぎ着け、

図 分子標的HLHペプチドを基盤とした新しい創薬プラットフォーム



まず製造コストの大幅な削減だ。抗体を生産するには、大量のタンパク質を培養し、精製するための設備が必要となる。当然、多額の資金を投じなければならず、それなりの規模を持つ会社でなければ

ば手を出せない。国内で後発品メーカーが容易にバイオ後続品を上市できないのも、このためだ。製造法をめぐってさまざまな特許が絡むのも影響している。これに対してペプチドは、化学合成で製造可能で、既存の低分子医薬品の製造工程とさほど変わらないため、製造コストは抗体の「10分の1」で済むというのだ。「抗体はバイオ医薬なのでスペシヤルな培養槽や高い製造設備がいるが、ペプチドなら大阪の町工場や原体をつくっているような工場でもできる」(藤井氏)

さらに、抗体よりはるかに小さいことのメリットは、細胞内のタンパク質が標的となり得ることだ。抗体はそれぞれの標的タンパク質に結合するが、いずれも細胞表面上に存在しているものばかりだ。「PD1」もT細胞の表面上にある。これは、抗体がその大きさゆえに細胞内に入ることができず、細胞表面上のタンパク質にしか作用できないからだ。実は研究者間では、薬となり得るタンパク質は細胞外や細胞表面上に20%、残りの80%

時価総額では中堅製薬会社と肩を並べるほどだ。

そのペプチドリームも1月にPDCの開発に乗り出している。かねて提携する塩野義製薬と、脳への異物侵入を防ぐ血液脳関門（BBB）を通過しやすいペプチドを検索し、そのペプチドに塩野義の医薬品候補化合物を結合したPDCの創製をめざす。

藤井氏、ペプチドリームともに、ペプチドを扱っているが、異なるのはペプチドを安定させる手法だ。藤井氏が立体構造で安定化させるのに対して、ペプチドリームは酵素分解を回避するために特殊アミノ酸を使用している。簡単に言えば、両者とも依頼主が希望するペ

プチドをつくれるが、そのつくり方が異なる、というところだ。

ただ、東大の全面的なバックアップのもと船出したペプチドリームはすでに多くの製薬会社と提携し、提供したペプチドの試験も進み、一夕の長があると言える。最近では、塩野義だけでなく、日本メジフィジックスとペプチドに放射性医薬品（RI）を結合させた製剤の研究にも取り組む契約を交わしている。標的とする疾患部分にペプチドを介してRIで攻撃する。これもある意味、PDCだ。

一方、藤井氏は、会社を発足させていないこともあり、歩みは遅いが、こちらも数社の製薬会社とは共同研究を進めている。

藤井氏としては、今後ペプチドは創薬という視点だけでなく、在宅医療にも適していると見込んでいる。ペプチドの体内での滞留時間が「1〜2日」と短期間なところだ。多くの抗体医薬が注射で体内に入れているが、ペプチドであれば在宅でも手軽に経鼻で投与可能という。

抗体医薬の場合は、「1ヵ月に1

回」「2週間に1回」といった間隔で投与され、通院が少なくなり、一見メリットであるかのようにだが、実は体内の滞留時間が長いことの裏返しでもある。言い換えれば、1度体内に入れば、なかなか「抜けない」のだ。そうすると、副作用があった場合、重大な局面を迎えかねない。ましてやADCに付けた薬が体に合わなかった場合でも、体内に滞留し続けるのである。

「普通の薬は解毒できるが、抗体は抜けない。抜けないものに『毒』をつけているから、リスクが高い薬になる」（藤井氏）

しかし、新薬としてペプチドが登場するのは、まだ当分先となる。これまでも新しい概念の治療法が出てきた折にはさまざまな議論が勃発し、規制側も審査するうえで対応を迫られてきた。再生医療、細胞医療しかりだ。

さらに、重要なことは製薬業界がペプチドの概念をどれだけ理解し、採用するかだ。かつて90年代に国内製薬会社は一部を除き、抗体医薬をあきらめ、外資の後塵を拝することになった。その頃、藤井

氏は最先端のタンパク質工学を携えて帰国し、当時通商産業省が70%を、製薬業界が30%を出資する「蛋白工学研究所」に職を得た。しかし、抗体に関心を示す会社は、後に「ポテリジェント技術」で大成した旧協和発酵以外になかった。

当時「二重特異性抗体」で世界をリードしていた国内トップ企業もきっぱり研究をやめてしまったほどだ。藤井氏は製薬会社に対して抗体医薬の必要性を説いたが、理解は得られなかった。それからしばらく経ち、00年頃から国内製薬会社が重い腰を上げて抗体医薬に取り組みだした頃には時すでに遅し。現行の抗体医薬の市場に如実に表れている。

「10年先のことを言っても社会がついてこない。研究者人生でつくづく感じた」（藤井氏）

以前は国内製薬会社に抗体医薬の重要性を訴えた藤井氏は、今ではペプチドの有用性を語っている。今後、各社がどう動くかはそれぞれの判断だが、また時機を逸すれば、「まったく見る目がない」と再び非難されることになる。



取材に応える藤井教授