

# 地域特性を生かした創薬

——長崎発の新たな薬を目指して

Takeda 武田  
Kohsuke 弘資  
Takouda 竹生田  
Jun 淳  
Tanimura 谷村  
Susumu 進

Keyword

天然物 (natural product), 海洋微生物 (marine microbe), 底生ザメ (benthic shark), 重鎖抗体 (heavy-chain antibody), ナノボディ (nanobody)

日本で最も島嶼地域に恵まれ、海洋県として知られる長崎県は、本土側にも複雑な海岸線が数多くあり、その総延長は北海道に次いで全国第2位を誇っている(図1)。これは海洋生物の多様性が高いことを物語っている。長崎大学先端創薬イノベーションセンターではこの特性に着目し、多様な海洋資源を創薬に生かす活動を進めている<sup>1)</sup>。

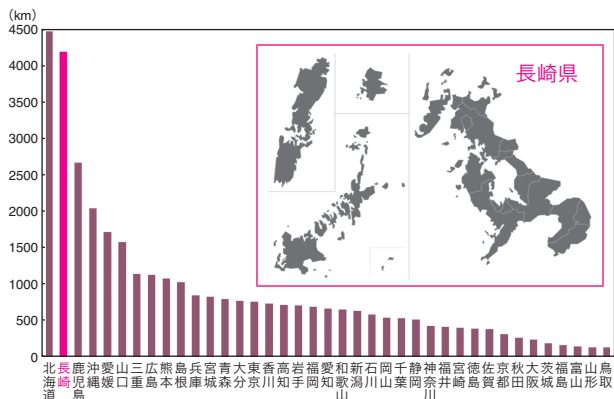


図1 都道府県別の海岸線延長

長崎県は長く複雑な海岸線をもつ。出典：環境省環境統計集，2016年3月31日現在。

## 海洋微生物の活用

かつて薬の多くは天然物に由来するものだったが、化合物の合成技術の進歩により、近年では人工的に合成した低分子化合物が薬の候補物質の主役となっている。また最近では、抗体製剤が新薬開発の中心に躍りてきた。しかし、当然ながらどちらも万能ではなく、新たな薬の候補物質の探索が今も続けられている。そのなかで再び注目されているのが天然化合物である。天然には人類のアイデアや技術によって合成できない化合物がまだ多く存在している。また、たとえば低分子化合物では阻害しにくいタンパク質間相互作用などを阻害できる「中分子」と呼ばれる比較的大きな分子が最近とくに脚光を浴びているが、天然にはそのような分子も豊富に存在している。

天然物の分離源としては、陸生生物に限らず海洋生物にも古くから関心が寄せられてきた<sup>2,3)</sup>。長崎大学では、水産学部や薬学部が中心となって過去2度にわたる大規模な海洋微生物の収集が行われ、18,000株を超える微生物株が今も保存されている。そこで、その保存株を活用するとともにフィールドワー

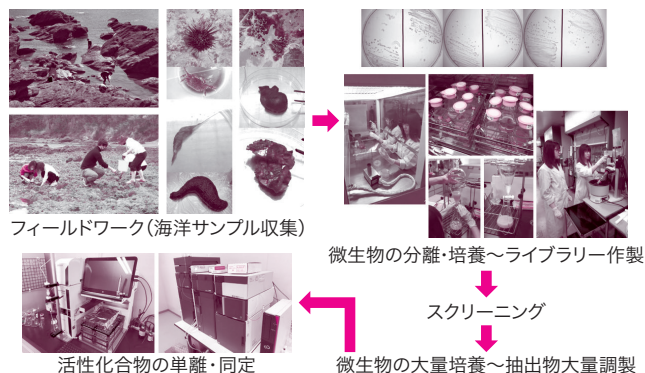


図2 NU-MME ライブラリーの構築と活用

クによる新規株の収集も開始し、培養した微生物から調製した抽出物(エキス)から長崎大学海洋微生物抽出物ライブラリー〔Nagasaki University Marine Microbial Extract (NU-MME) Library〕を構築し、それを創薬に生かす活動を開始した(図2)。

生物由来の抽出物をライブラリー化して創薬に活用するアプローチは古くから行われているが、ヒットした抽出物から目的の活性をもつ化合物を単離し、同定するまでに多くの労力と時間がかかるため、一般的なアプローチとは見なされてこなかった。それに対して長崎大学では、2018年度に(国研)日本医療研究開発機構(AMED)の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業(通称 BINDS 事業)<sup>4)</sup>に採択されたことを機に、NU-MME ライブラリーを用いた創薬支援活動を本格的に開始した。これまでに学内外37の創薬課題にこのライブラリーを供し、そのうち25課題でヒット抽出物が得られ、先行している7課題では化合物の同定にまで至っている。一例として、マダニによって媒介され、致死率が高いものいまだ有効な治療薬が見つかっていない重症熱性血小板減少症候群を引き起こすウイルスがあり、これを阻害する化合物をこのライブラリーから見だし、論文として報告している<sup>5)</sup>。

NU-MME ライブラリーは、中分子を中心とした新規の天然化合物を見出すために有用だが、一つひとつのサンプルが多種多様な化合物を含んでいるため、スクリーニングに供するサンプル数自体は少なくとも結果的に多くの化合物を効率よくスクリーニングすることになり、比較的スループット性の低いアッセイ系でもヒットを得られる可能性があることも特徴であ

る。とりわけ、アカデミア創業に多い細胞をベースとしたアッセイ系などでも比較的気軽に創薬スクリーニングを行えるため、アカデミアにおける創薬研究の裾野を広げることもつながると期待される。

### 底生ザメからつくる新たな抗体製剤

先述のとおり、今や新薬開発の中心となっている抗体製剤だが、開発および製造にかかる費用は莫大であり、高い治療効果と引き替えに高い薬価が国の医療費を圧迫することになる。また、製剤分子自体が大きいと、タンパク質間相互作用の阻害などには有効だが細胞内への送達は難しく、細胞外に存在する分子しか標的にできない。

そこで最近注目されているのがナノボディと呼ばれる単量体(約 15 kDa)の抗原認識部位のみからなる抗体製剤である。私たちヒトの抗体は重鎖、軽鎖各 2 本のタンパク質からなる四量体で、抗原認識部位は  $V_H + V_L$  の二量体で働く(図 3)。それに対してラクダやアルパカなどのラクダ科の動物には、ヒトと同じタイプの四量体の抗体に加え、重鎖抗体と呼ばれる二量体で機能する抗体が存在し、そのような抗体では抗原認識部位( $V_HH$ )は単量体で機能する。その  $V_HH$  領域のみを遺伝子組換え技術を用いて製造したものがナノボディである。

単量体である最大のメリットは作製が容易なことである。通常の抗体は哺乳類由来の培養細胞で作製しなければならず、それが製造コストに大きく響く。それに対し、単量体であれば大腸菌での作製も可能となり、製造コストを大幅に抑えることができる。また、実際にはまだ技術的な障壁はあるものの、細胞内への送達も視野に入れることが可能である。最近では、COVID-19 の治療方策の一つとしても注目されている<sup>6)</sup>。ただし、ラクダやアルパカなどの大型の動物を飼育するには大きな施設が必要なこと、動物個体自体が高価であること、さらには

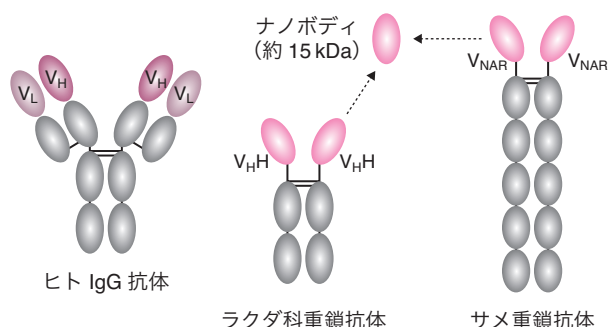


図 3 重鎖抗体からつくられるナノボディ

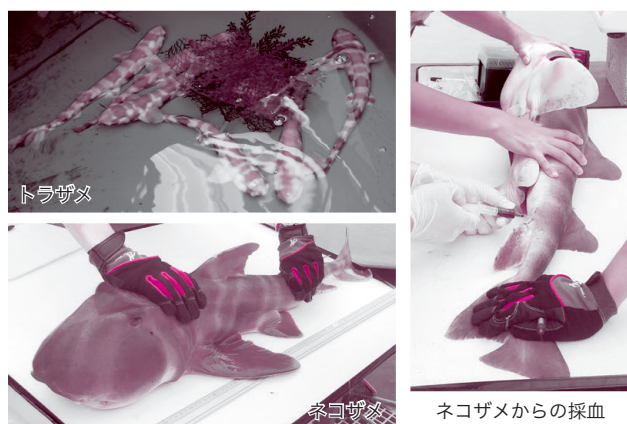


図 4 抗体作製に用いる底生ザメ

免疫した個体を最終的にどのように扱うかという倫理的な問題などが山積している。

そこで筆者らが着目したのがサメである。サメは進化的には獲得免疫系をもつ最古の動物であり、重鎖抗体をもつことが以前から知られていた<sup>7)</sup>。しかし、一般的に知られている大型のサメでは捕獲自体が難しく、ましてや抗原を投与して定期的に採血することなどは不可能である。そこで、長崎近海でも容易に捕獲できるトラザメやネコザメなどの底生ザメという比較的小型のサメを扱うことにした(図 4)。長崎漁港の近くには長崎大学環東シナ海環境資源研究センターがあり、長期にわたってサメの飼育ができることも好都合であった。

とはいえ、底生ザメに対する最適な抗原投与部位や投与期間、目的の重鎖抗体の産生に適した個体の性別や週齢、種による重鎖抗体発現量の違いなど、まだ不明な点も多い。そのため筆者らは、トラザメやネコザメの重鎖抗体遺伝子の塩基配列の解析から始め、各サメの重鎖抗体を認識する独自に作製した各種モノクローナル抗体を活用してそれらの解明を進めている。将来的には、底生ザメの養殖システムも含めた新たな抗体製剤の開発・生産のしくみをつくりたいと考えている。

以前は製薬企業を中心だった創薬は、生物学的製剤の隆盛とともにベンチャーやアカデミアへと一気に裾野が広がってきた。そのなかで「地域」の特性に着目した長崎大学独自の取組みから、アカデミア創業の新たな方向性が生まれることを期待している。

【長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、  
先端創薬イノベーションセンター】

1) Y. Tanaka, M. Nishikawa, K. Kamisaki, S. Hachiya, M. Nakamura, T. Kuwazuru, S. Tanimura, K. Soyano, K. Takeda, *Inflamm. Regener.*, **42**, 18 (2022). 2) T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **8**, 69 (2009). 3) W. H. Gerwick, A. M. Fenner, *Microb. Ecol.*, **65**, 800 (2013). 4) BINDS ホームページ (<https://www.binds.jp>). 5) S. Urata, J. Takouda, Y. Watanabe, M. Sakaguchi, Y. Sakurai, Y. Inahashi, M. Iwatsuki, J. Yasuda, Y. Tanaka, K. Takeda, *Front. Virol.*, in press (2023). 6) S. Ezzikouri, J. Nourilil, K. Tsukiyama-Kohara, M. Kohara, H. El Ossmani, M. P. Windisch, S. Benjelloun, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **40**, 3129 (2022). 7) A. S. Greenberg, D. Avila, M. Hughes, A. Hughes, E. C. McKinney, M. F. Flajnik, *Nature*, **374**, 168 (1995).