

導入事例

東京大学 先端科学技術研究センター

副作用の少ない抗がん剤の開発を目指す
IT創薬の最前線

東京大学先端科学技術研究センターは、がんの再発・転移治療薬の開発に活用するスーパーコンピュータシステムを構築し、2010年8月1日より稼働を開始させた。スーパーコンピュータによるシミュレーションを活用し、抗体医薬品の基本構造の設計を行い、将来、日本で発生率の高いがんや、再発・転移した進行性がんに対しても副作用の少ない“第三世代”の抗体医薬品による治療を目指すという。東京大学先端科学技術研究センターのシステム生物学ラボラトリー特任教授、藤谷秀章氏にお話を伺った。



東京大学 先端科学技術研究センター
システム生物学ラボラトリー 特任教授

藤谷 秀章 氏

副作用の少ない抗がん剤
第三世代の抗体医薬とは

はじめに、同センターが取り組む第三世代の抗体医薬の特徴について伺った。

抗体医薬品は、副作用の少ない画期的な分子標的薬として、世界で4兆円産業に急成長している。抗体医薬を開発する段階ではマウスが多用されている。人間のがん細胞をマウスに埋めると、マウスの健全な機能として異物のがん細胞を退治しようと抗体を何百種類もつくり出す。がん細胞表面に現れている種々の抗原タンパク質に結合する抗体が作られるが、この中からがん細胞に特異的に発現している膜タンパク質に強く結合する抗体を選別してモノクローナル抗体にする。

1990年頃から開発された第一世代の抗体抗がん剤は、がん細胞を殺すのに免疫学的なメカニズムを用いる。抗体ががん細胞を認識して結合すると、キラーT細胞ががん細胞を殺す。この方法は、がん細胞の標的分子がたくさんあり、抗体がたくさん結合することが必須である。副作用は少ないが、効かない患者さんも多い。そこで抗体にアイソトープを付けて、がん細胞を殺す能力を高めた第二世代の抗体薬が作られた。しかし抗体ががん細胞に結合するまで3日程かかるので、がん細胞以外への作用も多くなり、貧血、白血球減少、血小板減少など放射線の副作用は、がん患者には大きな負担になっている。

このような第一、第二世代の抗体抗がん剤の欠点を克服して効果は大きく、副作用は少なく、経済負担が軽い第三世代の抗体医薬の開発を進めている。具体的にはがん細胞の認識にかかわるドメインと、治療にかかわるドメインを分離して、それぞれの構造を最適化して高機能な抗体医薬を作る。抗体のタンパク質構造を最適化するには、スーパーコンピュータを駆使したシミュレーションが不可欠である。

抗原に結合する抗体のV領域(Fv)を繋いで一本鎖(scFv)にしてストレプトアビジン(SA)を付けると、モノクローナル抗体より遥かに分子量が少ないscFv-SAができる。これをがん患者に投与してscFv-SAががん細胞膜に十分結合して余剰なものが血中から洗浄されるのを待ってから治療を行う。scFv-SAは第二世代の抗体抗がん剤よりも遥かに分子が小さいので体内での循環も速い。さらに治療用アイソトープを低分子のビオチンに付けて後から投与すると、アビジンとビオチンの強い結合力でscFv-SAに結合し、結合しなかったアイソトープを持ったビオチンは速やかに腎臓から排泄される。アイソトープの放射線飛距離は2mmほどなので、scFv-SAの回りのがん細胞を殺してくれる。このプレターゲティング法によりがん細胞以外での放射線被曝

抗原に結合する抗体のV領域(Fv)を繋いで一本鎖(scFv)にしてストレプトアビジン(SA)を付けると、モノクローナル抗体より遥かに分子量が少ないscFv-SAができる。これをがん患者に投与してscFv-SAががん細胞膜に十分結合して余剰なものが血中から洗浄されるのを待ってから治療を行う。scFv-SAは第二世代の抗体抗がん剤よりも遥かに分子が小さいので体内での循環も速い。さらに治療用アイソトープを低分子のビオチンに付けて後から投与すると、アビジンとビオチンの強い結合力でscFv-SAに結合し、結合しなかったアイソトープを持ったビオチンは速やかに腎臓から排泄される。アイソトープの放射線飛距離は2mmほどなので、scFv-SAの回りのがん細胞を殺してくれる。このプレターゲティング法によりがん細胞以外での放射線被曝

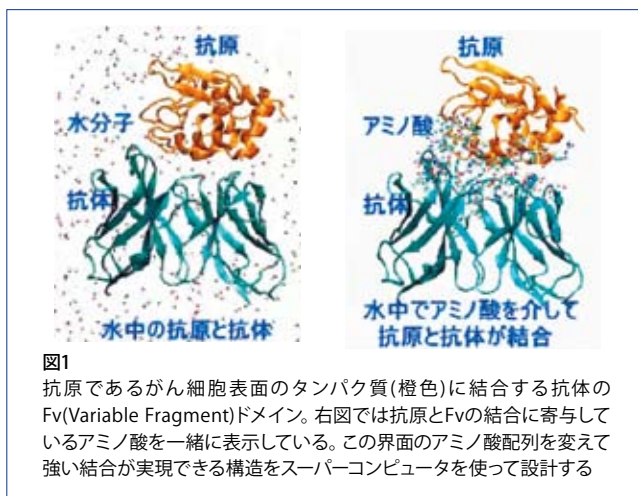


図1

抗原であるがん細胞表面のタンパク質(橙色)に結合する抗体のFv(Variable Fragment)ドメイン。右図では抗原とFvの結合に寄与しているアミノ酸を一緒に表示している。この界面のアミノ酸配列を変えて強い結合が実現できる構造をスーパーコンピュータを使って設計する

※1 モノクローナル抗体: 1つのクローン細胞群がつくる1種類の抗体。体内や細胞に微量に存在する物質の検定や精製・局在性を調べるのに有効

※2 キラーT細胞: 細胞傷害性T細胞 (CTL) の別名。ウイルスに感染した細胞を破壊するリンパ球T細胞のうちの1つ

※3 アイソトープ: 同位体。同じ化学元素に属しながら、質量数の異なる原子を、互いにアイソトープであるという

※4 ストレプトアビジン: 研究・検査用に利用されているタンパク質の1種。アビジンと同様に、ビオチンを非常に強く結合する特性がある

アビジンと比べ変性に強く糖鎖(各種糖の結合による一群の化合物)がある

※5 ビオチン: ビタミンB群に分類される水溶性ビタミンの1種。ビオチンとアビジンの親和力は非常に高い

※6 アビジン: 生卵白中に存在する低分子の塩基性糖タンパク質。糖鎖がなく、水溶性が低い

量を抑えることができるので、放射線の副作用を少なくできる。scFvがより良くがん細胞に結合してくれるように、最適なアミノ酸配列を計算から求めるのであるが、このような計算は最新のスーパーコンピュータを占有して初めて計算できるようになった。

プロジェクトは順調に進み 2011年上期には研究成果が出る

東京大学先端科学技術研究センターが2010年8月に導入したスーパーコンピュータの仕様は表1の通りだ。

前述のシミュレーションには、このスーパーコンピュータを利用しても1カ月程度かかると藤谷氏は語る。ただし、その間ずっとジョブを実行し続けるというわけではなく、計算自体は最初の1週間くらいで止めて、中身を検証する。そのままそのジョブを続けたほうがよい場合もあるし、他の条件に変更したほうがよい場合もある。そうして計算と検証を繰り返しながら、欲しい情報が得られるのに1カ月程度かかる。

アプリケーションはヨーロッパで開発された分子動力学のフリーソフトウェアGROMACS (Groningen Machine for Chemical Simulations) を利用している。

プロジェクト自体は非常に順調に進んでおり、2010年3月から具体化した同プロジェクトは、8月にスーパーコンピュータが実稼働し、10月末には実験段階ではあるが結晶構造のデータも確認できたという。このまま2011年春まで続ければ、薬のコア部分の設計については、結果が出せるものと見込んでいる。同プロジェクトの初めのターゲットは肝臓がんであり、次のターゲットは、実験が進行中の大腸がんである。こちらは2012年度に完了する予定だ。もちろん、コンピュータによるシミュレーションの結果がすべてではないが、他のさまざまな実験を行っている研究者の意見と徐々に一致始めている。

こうした結果を受け、動物実験などのプロセスを経て、臨床試験に向けた量産フェーズへと進むが、東京大学はその段階までをトータルに行えるだけの施設を持つ稀有な存在だ。治験に至るまでには早くても6～7年はかかるが、それでも今まで10年かかると言われた創薬が、8年程度に短縮されたことになる。実際に薬として世の中に出回るまでには、まだ、やらなければならないことがたくさんある。そのため、薬のコア部分を設計する側は、先行していくつもの研究を進めておく必要があるという。

同センターで行っている研究は創薬のような応用分野だけではない。もっと広く人間の遺伝情報からどういうふうにタンパク質ができていくか、あるいはタンパク質ができていく過程でどういう間違いがあって病気になるのかといった、基礎医学的な研究がバックグラウンドにある。それを活かして薬をつくったらどうかという研究がテーマであり、創薬だけが目的のリサーチを行っているわけではない。病気が発生するメカニズムや、根本的な原因などを解き明かしていくことも研究テーマの1つだ。今後はそうした基礎研究分野へのスーパーコンピュータの利用も期待される。

2010年8月から稼働しているスーパーコンピュータ



表1: システム構成

コンピュータ	富士通PRIMERGY BX922 S2 (Intel XeonプロセッサX5650×2) 採用、ノード数300個 (計600CPU) 演算性能: 38.3TFLOPS
ストレージ	富士通ETERNUS DX80×5台、RAID6時の実効容量 1PBytes

IT 創薬における日本の課題と 今後の展望

創薬にスーパーコンピュータを利用するという自体は新しいことではなく、海外では当たり前のことであり、すでに1995年頃から世界はそういう方向に動いていた。それに対する日本国内の大学や研究機関の動きは遅かった。しかし、今日、国内の製薬会社はこうした課題に気づき、IT創薬に関する産学連携などすでにいろいろ手を打ち始めている。

また、藤谷氏によれば、病気で苦しむ人を一刻も早く救うために、そして国際的な新薬開発競争を勝ち抜くために、まずはベースとなる研究自体を発展させなくてはならないという。同時に、スーパーコンピュータの性能向上はもとより、計算結果を実証するための実験や、薬として完成させるための他のステップも行える体制を国内にしっかりと構築するべきであると説く。

米国のスーパーコンピュータセンターの稼働状況を見ても、物理・化学分野よりバイオ関連分野の計算時間のほうが増えており、欧米では、スーパーコンピュータはバイオや創薬抜きでは語れない。今後も、この分野の研究をさらに加速させていくものと見られる。実際に、米国では分子動力学用途向けの専用チップから開発されたスーパーコンピュータが稼働し始めている。汎用のアプリケーションは動作しないが、専用のアプリケーションでは汎用のスーパーコンピュータの100倍の速度で計算することもできるといい、すでにこうした計算機を活用した論文も登場している。

一方、日本の創薬分野の研究も一段と加速し始めている。東京大学先端科学技術研究センターでは、今後、次世代スーパーコンピュータ「京」を利用することも決定しており、大きな成果が期待されている。

◆組織概要

東京大学 先端科学技術研究センター
所在地 / 〒153-8904 東京都目黒区駒場4-6-1
駒場リサーチキャンパス 4号館 3F
URL / <http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/>

研究内容 / 東京大学の附置研究所として「エネルギー・環境」「バリアフリー」「生命・医学」「情報ネットワーク」の4分野に注力し、学際分野を横断する新たな学問領域の創成に挑み科学技術の発展に貢献している。

※7 プレターゲティング法: 前もって投与して腫瘍に集積した抗体に対してアビジン-ビオチン反応を用いて放射性アイソトープを集積させ、腫瘍をイメージングまたは治療する方法
全身のがん細胞を正確にイメージングすることにより、さまざまな局所治療法を選択でき、最も苦痛が少なく、効果の大きい治療法を選ぶことができる