

## 自己免疫疾患の治療薬開発—病態の多様性を見据えて

山村 隆,<sup>\*,a</sup> 千葉 健治<sup>b</sup>**Development of the Therapeutics for Autoimmune Disorders Showing  
Clinical and Pathological Variance**Takashi YAMAMURA<sup>\*,a</sup> and Kenji CHIBA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8502, Japan, and <sup>b</sup>Pharmacology Laboratory, Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 1000 Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama 227-0033, Japan

疾病構造は時代環境、地域、文化、人種などの複雑な因子によって規定される。現代社会においては、低栄養や感染を原因とする疾病が減少する一方で、代謝疾患や免疫・アレルギー疾患の増加傾向が著しく、生活習慣や後天的因子の疾病に対する影響が誰の目にも明らかになっている。自己免疫疾患は免疫系による自己攻撃の結果、様々な症候を呈する疾患の総称である。有効な治療法がないとされた悲惨な時代、ステロイド剤や免疫抑制剤の導入された黎明期を経て、良好な予後が期待できる新しい時代が到来しつつある。本シンポジウムでは、自己免疫疾患（多発性硬化症、関節リウマチ、SLE）の治療薬開発の現況を理解するために、治療標的探索の方法論、NKT細胞を標的とする創薬、S1P受容体調節薬、抗体医薬（抗IL-6、抗CD20）など、治療の現状から将来の治療までをカバーした。

自己免疫疾患の治療薬開発に向けた近年の進歩は著しい。10年前には想像もできなかったことであるが、今日では多発性硬化症におけるインターフェロン療法、関節リウマチにおけるTNFアルファ阻害療法のような、疾患の臨床経過や活動性を劇的に変化させるような治療薬が臨床現場で広く使用されている。それらの効果は、動物実験では予想できなかったほど顕著なものであり、自己免疫疾患の本質を考えさせる上で多くの示唆を与える。このような

成果を受けて、近未来を見据えた研究として、特定の分子や細胞を標的とする抗体医薬や低分子治療薬の開発が盛んである。しかし、多くの疾病がそうであるように、自己免疫疾患の重症度、症状の発現、臨床経過、治療反応性には個人差が大きい。現在認可されている薬剤は、すべての患者の治療をもたらすものでなく、新しい薬剤を希求する患者の要望に応える努力を継続しなければならない。利用できる薬剤の数が揃ってくれば、患者個々の病態に即した治療を適用する医療（テイラー・メイド医療）の実現に向けて一歩前進することになる。「テイラー・メイド医療」はかならずしも「患者の遺伝因子を考慮した医療」と言う狭義の捉え方をされるべきではなく、古くからある「薬の匙加減」あるいは「名医の処方」を、科学的に洗練させたものも含まれるべきであろう。

自己免疫疾患の治療薬開発において、病態の正確な理解が重要であることは言うまでもない。古くは自己反応性T細胞が胸腺で除去されるものと信じられていたが、現在では胸腺におけるnegative selectionは不完全であることは常識になった。健常者ではnegative selectionを回避した自己反応性T細胞の活動を抑止する仕組みがうまく機能しているが、なんらかの原因で変調を来すと自己免疫疾患を発病する。自己免疫疾患を抑止する仕組みとしては、制御性T細胞の重要性が認識されているが、そのほかにもNKT細胞のように重要な役割を果たす細胞がある。<sup>1)</sup>また、サイトカインやケモカインを介した免疫ネットワークの関与が重要であることは言うまでもない。マウス自己免疫病モデルでは、

<sup>a</sup>国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部（〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1）、<sup>b</sup>田辺三菱製薬㈱研究本部薬理研究所（〒227-0033 横浜市青葉区鴨志田町1000）

\*e-mail: yamamura@ncnp.go.jp

日本薬学会第128年会シンポジウムS30序文

IL-6の阻害は病原性T細胞(Th17細胞)の誘導を抑制するだけでなく、制御性T細胞の誘導を促進する。<sup>2)</sup>

自己免疫制御の仕組みを理解すれば新たな薬剤が開発できるという信念に基づき、動物モデルを用いた基礎研究が継続されている。しかし、マウスで得られた実験結果が、どの程度ヒトに外挿できるか不明な点は多く、例えば、現在注目されているTh17細胞の性状についても、マウスとヒトの相違点が議論されているところである。<sup>3)</sup> また、基礎免疫の基本コンセプトも、時代を経るに従って見直しや、大改訂が行われる。一世を風靡したTh1/Th2パラダイムが見直されていることは周知の通りである。<sup>4)</sup> 薬剤開発に当たっては、マウス基礎免疫学のドグマに盲目的になるのではなく、ある程度の批判的な精神を維持するべきであろう。

10年前からDNAマイクロアレイやプロテオーム解析技術などが向上し、少量の患者検体を使って、かなり高度な解析ができるようになった。マウスから出発するのではなく、ヒトの臨床材料(血液など)の研究から、新たな治療法の開発につながる成果を上げようと言う機運も高まっている。<sup>5)</sup> ヒト免疫系の研究は、時間とコストがかかるために遠ざ

けられてきた嫌いがあるが、これからは多くの果実をもたらす重要な研究領域として認知されるようになるだろう。なお、自己免疫疾患の新しい治療薬開発や用途拡大において、実際に患者を診ている臨床医の役割は十分に評価されるべきであり、薬学と臨床医学のブリッジングは極めて重要である。以上、簡単ではあるが、シンポジウムの目的と筆者の考える要点について述べた。本シンポジウムが、国内の治療薬開発の現況を知る手掛かりになれば幸いである。

#### REFERENCES

- 1) Miyake S., Yamamura T., *Int. Rev. Immunol.*, **26**, 73–94 (2007).
- 2) Bettelli E., Korn T., Oukka M., Kuchroo V. K., *Nature*, **453**, 1051–1057 (2008).
- 3) Yang L., Anderson D. E., Baecher-Allan C., Hastings W. D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K., Hafler D. A., *Nature*, **454**, 350–352 (2008).
- 4) Steinman L., *Nat. Med.*, **13**, 139–145 (2007).
- 5) Doi Y., Oki S., Ozawa T., Hohjoh H., Miyake S., Yamamura T., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **105**, 8381–8386 (2008).