

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）平成22年度フォローアップに係るヒアリング
（がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化）

1. 日時 平成23年9月28日（水）14：30～15：00

2. 場所 中央合同庁舎4号館12階 共用1202会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

本庶 佑 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

青木 玲子 総合科学技術会議議員

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究
支援プログラム担当）

4. 説明者

児玉 龍彦 東京大学先端科学技術研究センター教授（中心研究者）

二木 鋭雄 分子動力学抗体創薬技術研究組合理事長（研究支援統括者）

浜窪 隆雄 東京大学先端科学技術研究センター教授・サブテーマリーダー

5. 議事

【川本参事官】

よろしいですか。それでは、これより研究課題「がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化」の平成22年度フォローアップに係るヒアリングを開始させていただきたいと思えます。

本日の総合科学技術会議側の出席者はお手元の座席表のとおりです。

このヒアリングにつきましては非公開で行います。関係者がフォローアップを通じて知り得た情報につきましては、フォローアップの目的のみに使用をさせていただきます。ただし、後日、今後の研究発表あるいは知的財産権等に支障が生じないことを確認させていただいた上で、

議事については概要を公開させていただきたいと思います。なお、中心研究者からの要請に基づき、出席者におかれては秘密保持に係る書類への署名をお願いをしたいと思います。また、先ほどお配りしました資料につきましては回収をさせていただきたいと思います。

時間配分につきましては、研究課題側からのご説明を10分、その後、質疑応答を20分、合計30分ということで、時間厳守ということでお願いをしたいと思います。説明に当たりましては、終了3分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。時間が来ましたら、質疑応答を優先するというので説明が途中であっても、そこで一たん中断をお願いしたいと思います。質疑応答に当たりましては終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。

それでは説明をよろしくお願いたします。

【説明者】

本日、お配りしました非公開資料というものでご説明させていただきます。

この課題はスーパーコンピュータを用いた分子動力学をもとに、抗体の改変設計を行うということを中心としております。

まず、今回の最先端研究支援では、私どもは研究支援機関として技術研究組合をつくりまして、そこが全ての備品、消耗品を発注する形をとりました。実はプロジェクト開始が遅れた間にスーパーコンピュータの仕様等を技術研究組合で事前に検討しておりまして、発注に際して政府調達でないために発注手続きが大幅に簡略化され、プロジェクトが始まりまして5カ月で38テラフロップスというスーパーコンピュータが稼働する事が出来、今まで言われていた国のプロジェクトにおけるいろんなタイムラグを克服することができました。この様な仕組みを認めて頂きましたことに御礼を申し上げます。

それで、この中で計算いたしました最初の標的は、隣にいらっしゃる浜窪先生が中心に行いました最初に肝臓がんが発現が高いとわかりましたROB01という抗原であります。私どもが初年度にやりましたのは、コンピュータによる抗体の設計とそれから抗原抗体の結晶作成を行い、抗原抗体反応のコンピューターによる予測と実測を並行して行うということで、3月採択以降、一斉にスタートしました。

まず、予測のためにはRosetta Antibodyアルゴリズムという最適予測ソフトを選びました。そして、そのソフトを使用して既知の抗原と抗ROB01抗体を、今、お示ししていますように分子動力学で計算いたしました。そうしますと、だんだん抗体の反応する側鎖と抗原の反応する

側鎖がどこで反応しているかということが詳細に予測されてまいりました。それで、300ナノセカンドぐらいにいきますと、実際の安定した抗原抗体の複合体というのが得られてまいります。並行して実際に発現しました抗原と抗体を用いて抗原抗体複合体の結晶を作成しました。この結晶は非常にきれいな結晶で解像度が2.4オングストロームの抗原抗体の結晶である事が明らかになりました。

実際に予測と計算と実測を比較しますと、どこのアミノ酸が反応に関与しているかということが非常によく一致していますが、一定の角度のずれが見えるということを浜窪先生たちが解明されました。それで、どこがずれているかというのを見ますと、このずれは大体1オングストロームに相当し、ライトチェーンは非常によく主鎖や何かのところは一致しています。それから、ヘビーチェーンも大体よく一致しているんですが、ここに1カ所、違うようなところが出てまいります。

それをよく見てまいりますと、一番ずれが生じたところのアミノ酸の側鎖などを見ますと、恐らくホールディングの過程で疎水的な環境の中に入っているものが計算では十分うまくいっていなかったのではないかというふうに推測されます。そうしますと、分子動力学で計算予測をする場合に、本当に正確にするには1回は結晶構造をとって実際と比較していくということで、さらに計算精度を上げることが可能になるという事が分かりました。

そこで、結晶構造をもとに分子動力学で結合エネルギーを計算できるアルゴリズムというのをつくりまして、それで各抗原抗体に関しまして結合アルゴリズムで一つずつを計算して行って、どの結合自由エネルギーが一番高いものになるか、低いものになるかということ計算することが可能になります。そうしますと、実際にこれを熱力学的な計測と合わせて見ていくことにより、抗原抗体反応の実際の設計がかなりの精度で行えるようになってきております。

それから、続きまして、そうしたら、そういう抗体をどういうふうなロードマップで実際の医薬品として開発しているかというご質問がありました。今回の我々のプロジェクトでは、抗体薬を第一世代、第二世代、第三世代に分けて、第一世代はネイティブAntibodyで既に過去の国家プロジェクトでできたものが、最先端研究支援では現在アメリカでフェーズII、日本でフェーズIに入っている肝臓がんの治療抗体、それから第二世代の抗体薬は2つのものが肝臓がん、肺がんで実際に動物実験で効果が証明されて、特許化されて臨床開発に入っている。この一つは先ほど示しました抗ROB01抗体薬ですが、これは抗ROB01抗体にCu-64を標識しましてPETによるイメージングを行います。PETイメージで申しますと、こちらが従来のFDGをゼノ

グラフトマウスに投与したPETイメージですが、それと比べてCu-64標識抗体がはるかにいい集積率を示します。Cu-64の代わりにY-90を標識した抗ROB01抗体薬をゼノグラフトマウスに投与しますと、コントロールと比べて非常によく肺がんの細胞を殺しております。

Y-90は正常組織にもダメージを生じますが、Y-90によって実際にどの程度正常組織の障害が起こっているかというのを見ますと、血小板数の一過性の減少、これはもちろん骨髄抑制が起こっているということを示すわけですが、それ以外のところでは主たる大きな問題はなく、体重減少も余り見られない格好での薬の開発というのが進んでおります。

さらに、今回のプロジェクトで一番重点的に研究しておりますのは、第三世代の抗体薬というものであります。これはVHVL scFvにストレプトアビジンを結合したものをまず投与し、次いでラジオアイソトープ標識したビオチンを次いで投与する、いわゆるプレターゲットング法というものです。このまず第一番目の課題はストレプトアビジンをいわゆるヒト型化するなり、低免疫原化して人体内で使えるストレプトアビジンをつくるということでありまして。ストレプトアビジンは今まで人間に使われた場合には大体3分の1の人で非常に強い抗体価、3分の1にはやや弱い抗体価が上がり、3分の1では反応しないということが知られておりますが、同一人に2回以上投与すると問題があります。

そこで、これも計算機予測に従いまして、6種類のアミノ酸の改変を行いましたところ、これは外国の専門メーカーで実施したのですが、50数人の異なるHLAで見まして免疫原性というか、低リンパ球の増殖または増殖抑制効果がいずれも下がっているものを得ることができました。

さらに、もう一つの課題として、低い濃度ですが人体内にはビオチンがあります。ビオチンとストレプトアビジンの反応性というのは非常に高いものですから投与されたストレプトアビジン化抗体が人体内のビオチンと反応するのを避けるための研究を行っています。

それで、最後にこのプロジェクトが国際比較でどのような位置になるかということをお聞かせしております。それで、一番大きい競争相手はアメリカの3兆円という大富豪のDavid E. Shawという人の個人資産500億円によるDESRESという研究所で、現在、500マイクロ秒までの計算が可能なANTONというICチップが512個入ったスーパーコンピューターの開発に成功しております。この研究内容がSCIENCEとか、今年のNATUREに掲載されているという強力な競争相手がいます。

さらにマイクロソフトのビルゲーツ、この人がD. E. Shawなんです、D. E. Shawとビルゲ

ーツとビルゲーツ財団、それから幾つかのメガファーマが集まって分子動力学創薬に関する連合体をつくっているということで、国際的には非常に強い競争を強いられている。それで、我々のところの強みというのは、一方で世界の非D. E. Shawの人たちが一緒に集まってきて連携しています。その一つはスウェーデンのストックホルム大のGROMACSという国際標準になっているソフトを基にした当該プロジェクトのサブテマリーダーである藤谷先生のFUJI Force Fieldというものを移植して、さらにこの計算環境をペタコンの京に移して、京の一つの主要なコンテンツとして使われるようなものになっている。

さらに理研の泰地先生たちが開発中のシュミレーション専用のスーパーコンピュータMDGRAPE-4というのがあります。現在のところ、D. E. Shawのマシンのパフォーマンスがこの程度なのに対して、MDADDは従来型のCPUを使っておりますから、この位置付けになります。京になりますとCPUの数は非常にふえますので一つの計算機速度を情報の出し入れの問題がどうしてもありこの位置づけになります。将来にはこのMDGRAPE-4と連携して、計算機スピードでも他を凌駕してやっていくということが必須になってくると思っています。

現在の状況は以上です。

【川本参事官】

どうもありがとうございました。

それでは、これより質疑応答に移りたいと思います。進行については、本席先生、よろしくをお願いします。

【本席議員】

どうも児玉先生、先日も産学連携でお伺いしたところでありますので、まず、このプロジェクトの具体的な出口は抗体薬をつくるということで、それに際してはコンピュータデザインしたシングルチェーンですか、シングルチェーンの抗体をおつくりになると、そういうことが出口目標ですね。それで、今、お聞きしたところ、具体的なターゲットとしては、つまり、抗体の相手側のほうはどういうことをお考えになっているのかというところ……。

【説明者】

私どもは今までの国家プロジェクトで、12種類の標的に対する抗体の特許を有しております。

その中で順次、今、scFv計算に入っております、きょう、お示したのはROB01ですが、それからCCA1、それからCALDINAですから、肝臓がん、大腸がん、すい臓がん、肺がんに対する抗体を現在、scFvにしていくことを進めております。それらはいずれも特許としては成立しております、世界的にも物すごく強いものです。

【本席議員】

その特許は抗体特許ですね。

【説明者】

いや、標的抗原の特許も含んでいる。

【本席議員】

抗原特許という。例えばCALDINAというのが特許ですか。

【説明者】

CALDINAの場合は違います。CCA1とそれからROB01は、抗原自体の特許も東大で。

【本席議員】

抗原自体。それは日本で成立していますか。

【説明者】

はい。日本でも世界でも成立しております。

【本席議員】

わかりました。それで、それを今後、順次、やっていくと。

【説明者】

ですから、従来の国家プロジェクトの成果を今度はscFvとか、それからストレプトアビジン、ビオチンにつけていくという格好でのもの、それからPETでのイメージングをCu-64でやる。

【本席議員】

わかりました。そうすると、問題はなぜ普通の抗体よりこっちのほうがいいのかと。そのところがよくわからない。つまり、プロテインケミストリーとして計算はできると。これは大変結構ですけれども、実用面からいくとスクリーニングしていい抗体ができれば、それでいいじゃないかと。その点についてはどうなんですか。

【説明者】

現在の抗体薬品には3つの問題があります。第1番目に有効率というんですかね、実際に抗体を打ってみて効く人が3分の1ぐらいとか、もっと少ない数しかない。それから2番目に、すみません、奏功率が1番目です。2番目は有効性で効いたといっても本当にレミッションになるんじゃないし、生存曲線がちょっと移るに過ぎない。3番目にコストがものすごく高い点にあります。それで私どもが考えましたのは、診断と治療を統合的に行えないかということです。それでscFvにストレプトアビジンをつけて、要するにこのアイデアがどこからきたかということ、PETイメージングが抗体で非常によく行えたというところからきております。

それでCu-64で、今、PETイメージングを行っていますが、それをビオチンのY-90に変えると治療薬にできます。それでADCC CBCでやるだけでは奏功率はやっぱ限界があります。例えばリツキサンがゼバリンになりますと、有効性が非常に高くなるということがありますので、リツキサンで耐性になった人でも同じ抗CD20抗体でもY-90がくっついていきますと、再度、寛解に持ち込めるという例が多数、報告されております。そうすると、何らかのミサイル療法につながる仕組みをもう一方でつくっておくということが今回のアイデアの一つであります。

もう一つは、我々が今までやってきまして抗体をネズミでとります。ところがヒト型化設計をやるときに抗体をいじればいじるほど、親和性が悪くなってしまっていて生体内での効きが悪くなるという問題を多数、経験しております。それでヒト型か、その他の改変をするときに、これを有効性の高いように設計できるかどうか、要するに親和性予測ができるかどうかということが、今の一つの抗体工学の世界との競争に勝っていく上でかぎとなっていると思います。

ですから、親和性を高めつつ、奏功率、有効性を上げるということで、奏功率を高めるためには患者の適用を決める。だから、先にイメージングをやって、疾患部位への集積率の高い人に限定してやればよいということになる。それから有効性を上げるためには単なる抗体がくっ

つくというだけではなしに、必ず殺すというふうになるということが必要だと思っています。

【本席議員】

具体的にシングルチェーンで設計されて、アフィニティはどのくらいですかね、ターゲットとのアフィニティのところは。

【説明者】

今のところは、今、一番新しいデータでは5倍ぐらい上がっているところです。

【本席議員】

5倍というのは10の何乗ぐらいですか。

【説明者】 5掛ける10のマイナス8乗、これは実測値です。計算値では、今、カロリーで計算でやっていますので、ポテンシャルで1,000カロリーぐらい下がっているということです。また、自由エネルギー計算のほうは、今はMPカフェという方法が一番最適であると思うんですけども、これはかなり計算容量を食います。

【本席議員】

ごめんなさい。そのもとのより計算でやったほうが1,000倍いいということ……。

【説明者】

1,000倍というか、カロリーのポテンシャルエネルギーでそのぐらいくるので、多分、アフィニティにすれば10倍から数十倍だろうと予想されます。

【本席議員】

その比べるもとがいわゆる普通の4チェーンの抗体なのか、スターティングのシングルチェーンに比べて10倍なのか、それはどっちなんですか。

【説明者】

スターティングのシングルチェーンです。

【本席議員】

シングルチェーンですね。だから、対抗する、要するにコンベンショナルな4チェーンの高いものと比べて、十分、対抗できるぐらいのアフィニティかということをお聞きしている。

【説明者】

それを目指しています。コンピュータ的には候補抗体が出てきますけれども、今、それで設計したものを実際にカロリメーター（ITC）でカロリーを、測定中です。

【本席議員】

それを今から確認されると、こういうことですね。

【説明者】

そうです。

【説明者】

もう一つはPETや何かで体内動態を見るということを今、考えてやっています。

【本席議員】

わかりました。どうぞ。

【相澤議員】

全体のアプローチは理解できたんですが、今、ちょうどそのスライドが出ているので、スパコンがこれだけの成果に結びつくというところで、もう少し説明をしていただきたいところがあるんですが、今、出てきたスパコンから電子ダイナミクスをやって、抗原抗体の結合の自由エネルギーとして計算を出しているんですよね。それと先ほどのアフィニティとを単純にエネルギー計算だけでアフィニティに置きかえられるものかどうか。その相関性が別途ないという感じするんですが、まず、そのところはいかがですか。

【説明者】

基本的にはジャルジンスキーの非平衡統計熱力学を私たちは基本としていきまして、それで ΔG と KD が $\log K$ で伝えられているというふうに考えて……。

【相澤議員】

ということですね。ただ、だから、ここでせっかくあれだけのダイナミクスが出てきている。

【説明者】

これは低分子のほうなんですけど、実測値ともかなり従来の、これがアンバーでの実測値なんですけど、これはフェロモンとフェロモンの結合たんぱくの例ですけど、非常に正確に予測したものの。

【相澤議員】

そうですか。だから、そういう相関性が示されるといい。

【説明者】

それを抗原抗体でやっている人は世界にいませんので、今、我々がこれをやりたいというところなんです。低分子でもできる。

【相澤議員】

だから、先ほどの自由エネルギーでも、これでいいんだというふうに聞こえていたので。

【説明者】

すみません。そうではないです。普通、一般的な自由エネルギーは多分、だめなので、本当は非平衡にいきたいんですけども、ただ、コンピュータの今、能力はちょっとそこまでいかないので、MPカフエ法で簡便法で、今、やっていますけれども、アンブレラサンプリングでやらないと、この期間に成果を出すというところにはいきませんので、ただ、そこで、今、言いましたような10倍ぐらいのscFvが出てきたら、それに関してはMPカフエ法で ΔG 計算をしてITC

のデータと比べます。

【説明者】

もう一つは計算機パワーが現在のMDADDで最初、我々が提案したときにはこれよりずっと速いものを提案したんですが、現実には4分の1にカットされました。それで、1マイクロ秒の動きを見るのに、1CPUで32年かかってしまいます。ですから、CPU数がふえていくということが一つはいいんですが、一応、今、クーロンとファンデルワールスを計算する格好でやっています。ANTONチップはオンチップでクーロンとファンデルワールスをやっています、今、それはMDGRAPE-4で一生懸命やられていると思います。ぜひ、MDGRAPE-4が早く出てくれると世界とのこの計算はやっぱりそういう領域がどうしても必要だと思います。

それから、もう一つは京での運用ができますと、CPU数が圧倒的に多いですから、先ほど挙げていたような多数の変異体の導入予測を、例えばあれはファンデルワールスを主に強くすることを考えてやっている変異体なんですが、あの辺のものを一挙に計算することは京に移ればかなりたくさんできるということで、京自体の進捗というのも非常に楽しみにしております。

【本庶議員】

もう一ついいですか。それで、設計されたシングルチェーンに抗原性がないということはどうやって確認するんですか。

【説明者】

一応、今、コンピュータの予測の上では、我々がやっているのは人間の全部のたんぱく、プロテオームをコンピュータの中に入れておきまして、それで5アミノ酸ペプチドごとに予測するアルゴリズムというのを1個使っております。それで問題となる点を修正していくというやり方でやっていますが、実際にはやっぱり実測しないとだめということで、先ほども2つ、お示しをしましたが、一つはうまくいっているんですが、もう一つは逆にこの資料の後ろの方に、海外の専門メーカーでやったストレプトアビジンの314と414という改変体がありますが、414は実際にはヒトの配列に基づく改変をやったんですけれども、全体の構造としては上がってしまったものが得られたということが出ております。ですから、どうしても多数のヒトの細胞で最後は確認するという作業が必要で、予測だけではまだ抗原性予測というのはできないと

思っています。我々がやっているのは、人間のたんぱくとして使われている配列になるべく収束させたいというふうにする格好で、構造を保ちつつ、それをやるということを今やっています。

【本席議員】

そうすると、結局、トレードオフでアフィニティの問題と抗原性との問題でバランスのところを……。

【説明者】

いや、そうではなくて両方を兼ねたところが使えるということ、アフィニティを高めつつ、抗原性を減らすというような。

【本席議員】

それはベストのケースだそうですねけれども、それがトレードオフになる場合もあると。

【説明者】

いや、一般的にはむしろ、この場合、例えば見ていただければいいのは、我々も全く予想しなかったんですが、ビオチンとストレプトアビジンに関してはトレードオフにならないケースも出てきています。

【本席議員】

ビオチンとストレプトアビジンのところはちょっと特殊ケースなので、抗原との認識のところとやはりちょっと一元的にはいかないんじゃないかと僕は思っているんです。

【説明者】

おっしゃるとおりだと。

【本席議員】

奥村先生。

【奥村議員】

全然違う切り口でお尋ねしたいんですが、ここは技術研究組合をおつくりになったというお話が冒頭にあったんですけども、その実態というんですか、どういう機関が入ってつくられている中身、支援機関にもなっていますよね、研究支援機関に。どういう組織なんですか。どういう人でというか、機関で構成されている。

【説明者】

東大と阪大と日本バイオインダストリー協会と中外製薬と富士フイルムが入っています。

【奥村議員】

そこで先生の研究の支援をする事務的なことをされていらっしゃる。

【説明者】

はい。ですから、各代表の方が集まってステアリングコミッティみたいなのを持っていて、実際の運営体を持っていてベンチャー企業みたいなものです。ですから、そこが例えば発注をするとか、そういうのを全部やると。

【奥村議員】

先生の支出されているお金のさらに支出先を拝見しますと、この技術研究組合が一番多いんですね。ここはスパコンを持っているんですかね。

【説明者】

そうです。それでスパコンも持っていますし、研究管理も全部やっております。

【奥村議員】

ですから、単に支援機関ではないんですね。

【説明者】

はい。将来は、ですから、このプロジェクトが終わったら一個の企業ができるような格好になっています。

【奥村議員】

そういうことも想定して、スパコンもここに配属させている。

【説明者】

はい、そうです。それでないと本当の薬開発はできません。薬開発は要するに知的所有権をいろんなフラグメントを、ですから、ある意味でいうと、一業種一社でいろんな特性を持っているところを集めて、本当の薬をつくるというミッションでやっています。そのために先ほど申し上げたようないろんな特許も各社が持ち寄ってできますから、フラグメント化しないわけですね、特許の。それで主要な特許は技術研究組合が持っています。そういうことによって知的所有権の分散を回避しようとしています。

【奥村議員】

独占的にこの研究に関するものは全部、この組合に持たせ、出願は独占的にやると。

【説明者】

それによって、結局、薬づくりの場合の一番の問題は、研究のコンタミネーションの可能性がありますと、全く情報が出てこなくなります。それで、それを避けて、しかもいろいろなソリューション技術をつくるというところに一番留意を払っておりまして、これが我々がミレニアム計画から、私自身がつくった薬が500億円ぐらい売れていますけれども、成功してきた秘訣だと思っています。

【奥村議員】

ありがとうございました。

【川本参事官】

よろしいですか。

それでは、これでヒアリングを終了させていただきます。どうもありがとうございました。
資料については回収をさせていただきます。

【説明者】

あと、本庶先生、一つだけ言い忘れたのですが、ダイヤボディの設計もやっております。
どうもありがとうございました。

—了—