科学技術総合

犬のリンパ腫に対する新規抗体医薬開発 山口大など

山口大学共同獣医学部の水野拓也教授らの研究グループは、東北大学未来科学技術共同研究センターの加藤幸成教授、日本全薬工業と共同で、犬のB細胞性リンパ腫に対して抗腫瘍細胞活性が非常に高い抗犬CD20抗体の開発に成功した。

通常薬の効果に限界 寿命延伸に集まる期待

犬の悪性リンパ腫は、比較的頻度が高い犬の悪性腫瘍。その発生部位、病理組織学的分類などにより様々なタイプに分類される。特に、犬のB細胞性リンパ腫は、最も頻度が高く、通常実施する複数の抗ガン剤を用いた治療を行っても2年生存率は20%であり、新しい治療法が切望されている。

水野教授によると「犬において比較的多く認められるリンパ腫ですが、通常用いる抗ガン剤治療の効果には限界があり、ここ20年以上、予後の改善は認められていません。そのため画期的な新規治療法が必要であり、人のリンパ腫治療を参考に今回の薬剤を開発しました」という。

開発した抗体の特徴としては、犬のCD20分子に特異的であり、犬の正常なB細胞だけでなく、犬B細胞性リンパ腫由来の腫瘍細胞にも特異的に反応することが確認された。それらを犬に対して投与できるように、モノクローナル抗体のCD20分子認識部位をコードする遺伝子をもとにキメラ化し、抗犬CD20キメラ抗体（4E1－7－B）を作製した。

このキメラ抗体は、ｉｎ ｖｉｔｒｏにおいて、犬B細胞性リンパ腫細胞株CLBL－1に対して、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、直接の細胞傷害活性を示し、これまでに他の研究グループが報告している1E4－B抗体よりも著しく強い細胞傷害活性があることが証明された。また、抗体のADCC活性をより増強するため、新たにキメラ抗体4E1－7－Bfを利用可能にし、その機能を確認するために、CLBL－1細胞を移植した免疫不全マウスの腫瘍に対して投与したところ、著しい腫瘍の増大抑制が認められた。

さらに、4E1－7－Bf抗体について安全性および機能確認のため、健常ビーグル犬に5ミリグラム/キログラムで1回静脈内投与したところ、末梢血中のCD20陽性B細胞は、投与翌日にはほぼゼロになり、それが2週間以上続くとともに、リンパ腫のB細胞領域も著しく萎縮することが明らかとなった。

水野教授の話「この薬剤をもとにリンパ腫の犬の寿命が延びるかなどの検討を臨床試験として実施していきますが、最終的には製薬会社とともに製剤として承認をとり、日本だけではなく他の国においてもリンパ腫の犬の治療薬として使用され、一頭でも多くの犬の命が救われることにつながることを期待しています」

■CD20分子　白血球の一種であるリンパ球のうちBリンパ球の系列の細胞表面に存在する分子のこと。犬の正常なBリンパ球にも存在しているが、犬のB細胞系のリンパ腫細胞や一部のT細胞系のリンパ腫細胞にも存在していることが知られている。

ニッケル使う新概念提示 高性能アンモニア合成触媒

東工大・細野教授ら開発

東京工業大学元素戦略研究センターの細野秀雄栄誉教授、叶天南特任助教、北野政明准教授らは、単独では活性を示さないニッケルと窒化ランタンを組み合わせることで、ルテニウムなどの希少金属触媒に匹敵する能力を持った新しいアンモニア合成触媒を開発した。ニッケルが水素分子を水素原子に、窒化ランタン表面上の空孔が窒素分子の分解をするという、それぞれが別の役割を果たす、従来とは異なるメカニズムでアンモニア合成を行う。細野教授は「エレクトライドの概念を進めていくと自然の流れとしてニッケルの空孔を使うということになった。毎日実験をしているからこそ出てくるアイデア」と話す。Ｎａｔｕｒｅでオンライン公開された。

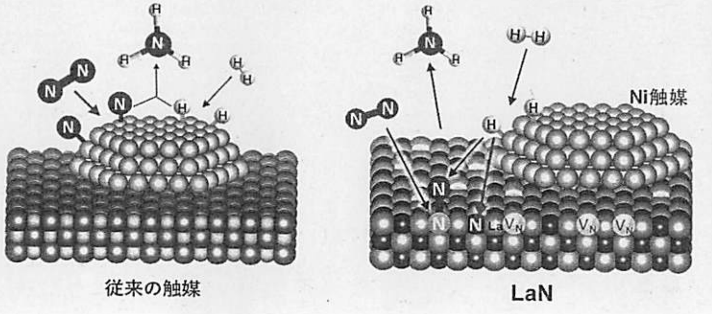
これまでのアンモニア合成触媒は、高温・高圧下での合成には鉄が、温和な条件ではルテニウムが使われている。いずれの金属も窒素と強く結合するため、金属上で反応が起きていた。一方、窒素との結合が極めて弱いニッケルは、窒素分子を活性化できないことから、これまで使用されてこなかった。

研究グループは、温和な条件で働く、貴金属を使わない触媒として窒化ランタン上にニッケルナノ粒子を固定化した触媒を考案した。触媒上での反応を同位体ガスを使った実験とシミュレーションで実証したところ、ユニークな反応メカニズムを持つことが明らかになった。

この触媒では、水素分子を乖離する能力が高いニッケル上で水素原子が生成され、その水素原子が窒化ランタン表面の窒素種と反応することで、アンモニアが合成される。反応を詳しく見ると、まず窒化ランタン表面に窒素空孔が形成され、この空孔に窒素分子が取り込まれることで窒素分子が活性化され、そこにニッケル上で生成した水素原子が反応する。これにより、強固な窒素－窒素結合が切断され、窒素と水素の結合が形成されることで、最終的にアンモニアが生成される。このプロセスでは、窒化ランタン表面の窒素は、気相の窒素が空孔に入ることで再生されるため、反応が持続して進行する。

従来のルテニウムなどの触媒上では、窒素と水素が、活性金属種であるルテニウム表面上でのみ活性化され、強固な三重結合を持つ窒素分子の乖離が律速段階であることが知られてい

従来の触媒（左）と今回開発した触媒（右）のメカニズムの違い



脳内の「アストロサイト」 低酸素濃度感知、呼吸促す 京大

睡眠時無呼吸症候群解明に道

頸動脈に備わる頸動脈小体が、体内の酸素レベル感知に中心的役割を果たすことが分かっているが、脳の局所でどのように酸素濃度の感知がなされるのかはよくわかっていなかった。

京都大学大学院工学研究科の森泰生教授、中尾章人助教、村山医療センター臨床研究センターの岡田泰昌室長（研究当時）らの研究グループは、今まで知られていなかったメカニズムで脳の呼吸中枢のアストロサイトが比較的穏やかな脳内の低酸素環境を感知し、呼吸を亢進することを明らかにした。睡眠時無呼吸症候群などの疾患の発症の理解にもつながる成果だ。Current Biologyにオンライン掲載された。

低酸素に対する急性の酸素センシングには、1938年にノーベル生理学・医学賞を受賞したコルネイユ・ハイマンスによる頸動脈小体の発見以降、頸動脈小体による血中酸素濃度感知が圧倒的に重要であると考えられてきた。しかし近年、頸動脈小体以外にも脳の中枢神経、知覚神経や血管などの役割も報告されている。特に脳では、酸素感知を担うのは神経細胞とグリア細胞の両説があり、メカニズムに関しても直接酸素でなく二酸化炭素やそれが溶けることによる酸性化が重要であるとの説もあり、脳内の局所でどのように酸素感知が行われているかは分かっていなかった。

研究グループは、分子生物学的手法、生化学的手法、電気生理学的手法、蛍光イメージング等様々な手法を組み合わせた統合的アプローチにより、延髄呼吸中枢における一部のアストロサイトが、低酸素条件におけるTRPA1チャネルの表面膜への集積により酸素センサーとして働き、ATPを放出することで呼吸の深さの神経による制御に関わることを明らかにした。

通常の酸素環境下では、アストロサイトのTRPA1チャネルは細胞内に存在しているが、低酸素下でのみ表面膜に集積して細胞内にカルシウムイオンを流入させることを見いだした。また、その基盤となるメカニズムとして、正常酸素濃度下ではTRPA1チャネルのプロリン残基がプロリン水酸化酵素PHDによってヒドロキシ化され、さらにユビキチンリガーゼNEDD4－1によってユビキチン化されることで形質膜への発現が抑制されるという、膜タンパク質の酸素依存的な形質膜発現の新規制御機構も発見した。

急性の酸素センシングに関しては、形質膜上に存在するイオンチャネルが直接化学修飾を受けることで行われると考えられてきたが、TRPA1チャネルタンパク質が低酸素によって細胞内から表面膜へと移行して低酸素へのアストロサイトの応答を惹起するという、タンパク質の酸素依存的代謝が関係する全く新しい急性の酸素感知メカニズムを明らかにした。

睡眠時無呼吸症候群は生活の質を著しく低下させるが、いまだに疾患としての理解が進んでいない。今回の結果から、TRPA1チャネルタンパク質の代謝制御の異常が疾患のメカニズムの一つとして考えられ、新しい薬の開発につながる可能性がある。

量子スピン液体状

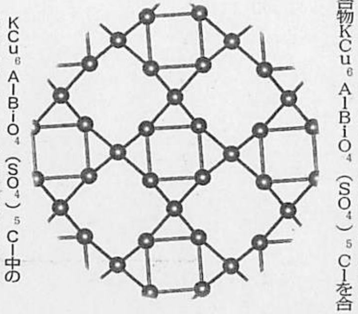
手裏剣型格子の磁性体で

東京理科大学理学部第一部物理学科の藤原理賀講師、満田節生教授、同学部応用物理学科の森田克洋ポストドクトラル研究員（研究当時）、遠山貴巳教授の研究グループは、量子スピン液体（QSL）状態を、手裏剣型の格子（正方カゴメ格子）において、初めて実験的に実証することに成功した。

磁性イオンがある幾何学的特徴を持つ格子を形成する場合、量子スピン液体と呼ばれる量子力学的なスピン状態が実現する。この状態が持つ特性は、スピントロニクスや量子コンピューターの発展に役立つ可能性を秘めているが、多くの場合、理想的な格子を形成する物質はほとんど存在せず、物質探索に難航する場合がほとんどである。

今回研究グループは、探究が進められてきた格子系とは異なる正方カゴメ格子を形成する初の化合物$KCu_6AlBiO_4(SO_4)_5Cl$を合

成し、量子スピン液体
た。藤原講師によると
Cu^{2+}が手裏剣型の格
です。合成に処方箋は
以上試行錯誤を繰り返
まず、同化合物の磁
調査したところ、1・8
スピンの長距離秩序が
た。また、μSR測定に
Kまで、長距離磁気秩
凍結を示さないことが
乱実験の結果、ギャップ
続体励起（スピノン励
これらの実験結果によ
おける量子スピン液体状
た。
藤原講師は「このよう
は発見されていなかった
野の物質探索が盛んにな
ば、予想外の発見も期待



$KCu_6AlBiO_4(SO_4)_5Cl$中の磁性イオン（Cu^{2+}）だけを抜き出し、隣接するもの同士をつなげた図。手裏剣型の格子（正方カゴメ格子）を形成している。

■μSR（ミュオンスピン回転・緩和・共鳴）　スピンがある特定の方向に偏ったミュオン（ミュー分子）と呼ばれる素粒子を物質に注入し、そのふるまいから物質の様々な性質を調べる方法。