

医薬品と抗体薬物複合体（ADC）の相互作用に関する研究

慶應義塾大学病院薬剤部

清宮啓介

Keisuke Kiyomiya

はじめに

この度、名誉ある日本医療薬学会 Postdoctoral Award を受賞することができ、大変光栄に存じます。この場をお借りして、日本医療薬学会の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

社会人学生への道

私は研究とは程遠い生活を送ってきました。大学卒業後に現職場へ就職したものの、臨床業務に従事するのみであり、研究のノウハウは全く知りませんでした。研究に携わりたいとの思いから、カルテ調査研究を行う過程で、体系的に研究を学びたいと感じ、社会人博士課程の道を選択しました。2020年に入学しましたが、新型コロナウイルスの流行と重なり、思い描いた大学院生活とはなりません。一方で、Web授業やWebミーティングが一気に普及したことは社会人学生への身としては大変助かりました。有給休暇や土日を利用しての研究および仕事後の研究室ゼミ参加など家族の支えがあって乗り切ることが出来ました。

研究概要

学位研究テーマとなった、抗体薬物複合体（Antibody drug conjugate: ADC）は新規モダリティを活用した医薬品であり、その承認医薬品は年々増えています。ADCの構造は特異的にがん細胞の抗原へ結合するモノクローナル抗体、殺細胞性

の小分子化合物（ペイロード）およびそれらを繋ぎ合わせるリンカーから成り立っています。リンカーの働きは血中でのADCの安定性、細胞内でのペイロードの放出に関わっており、切断型リンカーおよび非切断型リンカーに大別されます。私が研究対象としたトラスツズマブ エムタンシン（T-DM1）は乳がんに対して使用される非切断型ADCです。近年、T-DM1の薬効や耐性に関わる網羅的な遺伝子探索が行われ、リソソーム膜トランスポーターをコードするSLC46A3が同定されました。したがって、SLC46A3トランスポーターに影響を及ぼす医薬品はT-DM1の効果にも影響を及ぼすと考えられます。私が所属していた東京薬科大学薬物動態制御学教室では、これまでにSLC46A3を活用した研究に取り組んでおり、T-DM1の活性代謝物がSLC46A3を介して輸送されることを示しました。当初、私は基礎研究と臨床研究を繋ぎたいという思いからwet研究をdry研究に発展させることを視野に入れていましたが、上手くいかず頓挫してしまいました。指導教授とも相談の上、wet研究に絞ることとしました。このことは実験系の確立はすでに成されていたことが私にとって大きな後押しとなりました。私はリソソーム指向性が高い医薬品を探索し、マクロライド・ケトライド系抗菌薬がT-DM1の薬効へ及ぼす影響を検討しました。次いでマクロライド・ケトライド系抗菌薬のSLC46A3トランスポーター

への影響を網羅的に評価することとしました。その結果、代表的なマクロライド・ケトライド系抗菌薬は T-DM1 の薬効を減弱することを示しました。特にアジスロマイシンは T-DM1 の殺細胞効果を顕著に減弱させました。しかし、アジスロマイシンは SLC46A3 阻害能が他のマクロライド・ケトライド系抗菌薬と比較して弱く、予想と反する結果となりました。そこで、アジスロマイシンのリソソーム内濃度を推定したところ、アジスロマイシンは SLC46A3 を顕著に阻害し得るレベルに到達していることが分かりました。さらに T-DM1 に対する免疫染色の結果、アジスロマイシンはリソソーム内での T-DM1 の分解を抑制している可能性が示されました。以上より、マクロライド・ケトライド系抗菌薬による T-DM1 の殺細胞効果の減弱は、SLC46A3 の輸送活性阻害に基づく T-DM1 活性代謝物の細胞質移行性の低下と、リソソーム機能の障害による T-DM1 活性代謝物の生成低下に寄与することが示唆されました。本研究で得ら

れた知見は、薬物-ADC 相互作用という新たな概念を確立するとともに、相互作用に関わる機構の分子基盤を与えるものであり、今後の最適な ADC 治療の実践に資するものであると期待しています。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究に対する基礎的な考え方からきめ細やかな御教授をいただき、終始ご懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師、東京薬科大学薬学部 薬物動態制御学教室 井上勝央教授に深なる敬意を表します。また、多大な御支援を賜りました同研究室 岸本久直講師、齊藤直希助手、東邦大学薬学部 薬物動態学教室 樋口慧准教授、北里大学薬学部 薬剤学教室 苫米地隆人助教に深謝いたします。大学院進学にあたり、臨床業務において多大なご支援を賜りました慶應義塾大学薬剤部部長 大谷壽一教授、健康福祉大学薬学部 青森 達教授、慶應義塾大学病院薬剤部の皆様に厚く御礼申し上げます。