

「新薬」マブに、マドわされない

人の体は免疫を働かせて、虚血や感染症でできた傷・癌細胞など、体外・体内の異物を排除している。自己免疫疾患や腫瘍は、過剰に発現した刺激や免疫監視の不調により発症し悪化する。刺激や不調の元になる分子に結合する抗体を使えば、その刺激を和らげたり、免疫監視の不調を整えたりできるという発想で生まれたのが、「マブ」や「ニブ」である。

今号で取り上げた新薬は、一般名のすべてにマブがついている。曰く、ニボルマブ、ベバシズマブ、ラニビズマブ。英語の **monoclonal antibody** の頭文字をとって mab とし、一般名からモノクローナル抗体であることが判るようになってきている。mono は単一を意味する。全く等しい遺伝子を持つ細胞や個体をクローンという。モノクローナル抗体は、ある抗体を作る性質を備えた単一の遺伝子を持つ B リンパ球だけを増殖させて作らせた抗体のことである。

一方、「ニブ (nib)」とりわけ「チニブ (tinib)」が一般名の語尾に付く薬剤も多い。これは、体内でタンパク質を活性化させる酵素キナーゼの作用を阻害する物質を指す。「-tinib」全体で tyrosine kinase inhibitor (チロシンキナーゼ阻害剤) を意味する。2002 年、日本で最初に承認された「ニブ剤」が、上皮成長因子受容体 (EGFR) の抗肺癌剤ゲフィチニブ (商品名イレッサ) である。

2016 年 6 月現在、マブ剤 35、ニブ剤 28、合計 63 剤が販売されているが、このうち、マブ、ニブ各 16 剤、計 32 剤の販売開始は 2013 年以降という急激な増加ぶりである。

マブ剤は、日本では 2001 年に販売が開始さ

れたリツキシマブを皮切りに、抗癌剤、抗リウマチ剤などとして臨床応用されている。重症の関節リウマチでは、過剰な腫瘍壊死因子 (TNF- α) やインターロイキン-6 などサイトカインによる炎症をモノクローナル抗体が和らげる。しかし、異物監視機能としてのサイトカインの働きをも弱めてしまうために、結核や敗血症など感染症が悪化するとともに、癌も増える。

2015 年に非小細胞肺癌への使用が承認されたニボルマブは、癌細胞を攻撃する T リンパ球 (キラー T 細胞) の重要なタンパク (PD-1) のモノクローナル抗体である。これが PD-1 に結合することで、その働きを保護し、癌細胞を攻撃する力を失ったキラー T 細胞の癌細胞攻撃能力を取り戻す、とされる。この働きだけなら、なるほど、夢の新薬となりえよう。

機序に関するメーカーの動画は、こうした説明に終始している。そして、「世界初の新しい免疫療法」「命を助ける待望の新薬」「がん患者の生存期間を延長させる」等々、人々に誤解を与え、戸惑わせる文言がインターネットやメディアでは飛び交う。医療者自身も同様に、患者へ説明している。

しかし、PD-1 に結合してキラー T 細胞の活動を抑制する PD-L1 は、抗原提示細胞 (APC) など免疫細胞にも発現する。癌の抑制よりも、正常の免疫細胞の機能を抑制し、癌を逆に進行させ、感染症悪化、自己免疫疾患発症につながりうるものが、毒性・臨床試験、市販後の害反応報告で明らかである。

マブ剤も、ニブ剤も、決して、夢の新薬ではない。寿命短縮の危険因子はすでにかなり判明している。本質的な利点と欠点、利益と害を正確にとらえる必要がある (79 頁からの本文参照)。