

そ こ が 知 り た い

医 薬 情 報

ラクダ科動物の重鎖抗体由来「ナノボディ®」と抗体医薬品

抗体は病気の原因となる細菌やウイルスが体内に侵入したとき、それを異物として攻撃したり、体外へ排除する役割を担うタンパク質(免疫グロブリン)である。抗体の構造は一般的に「Y字」形をしており、H鎖(重鎖: Heavy Chain)とL鎖(軽鎖: Light Chain)の2つずつから構成されている(図1)。Y字の先端部分が異物である抗原と結合する可変領域で、アミノ酸配列の違いにより様々な抗原に対応できるという特徴がある。この特徴を利用した抗体医薬品が現在、がんやアレルギー・免疫領域の様々な疾患の治療に使用されている。

ところで一般的にはH鎖とL鎖からなる抗体だが、1990年代、ヒトコブラクダはH鎖のみでできた抗体、重鎖抗体を持っていることが報告された。このH鎖のみの重鎖抗体は、ヒトコブラクダ以外のラクダ科の動物(ラマやアルパカなど)に共通して見られ、軟骨魚類(サメなど)にも類似した重鎖抗体が存在していることがわかっている。

ラクダ科動物の重鎖抗体のうち、1つの可変領域ドメインはVHH(Variable domain of Heavy chain of Heavy chain antibody)と呼ばれ、単体で抗原と結合できる特徴がある。一般的な抗体IgGの約10分の1程度の大きさであることからナノボディ®(Ablynx社の登録商標)ともいわれる(図2)。ナノボディ®の構造は通常120アミノ酸残基のポリペプチドで、基本的には通常の免疫グロブリンの可変領域の配列と類似しているが、親水性のアミノ酸残基が多いことや構造的にコンパクトなため通常の免疫グロブリンが入りこめない抗原結合部位を認識できる可能性があることなどに違いがある。

このナノボディ®を利用した医薬品が、2022年9月に薬事承認されたカプラシズマブ(遺伝子組換え)(カブリビ®注射用10mg)と、オゾラリズマブ(遺伝子組換え)(ナノゾラ®皮下注30mg シリンジ)である。

カプラシズマブは、ラマH鎖抗体に由来するヒト化抗ヒトフォン・ヴィレブランド因子(vWF)抗体可変領域のナノボディ®が2つ、トリアラニンリンカーによって結合した遺伝子組換え一本鎖2価モノクローナル抗体で、ナノボディ®部分のアミノ酸

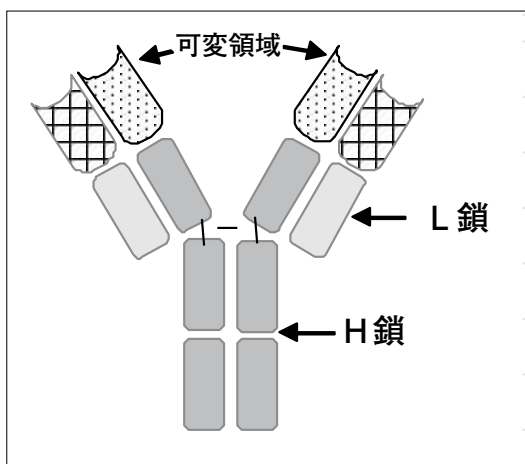


図1 一般的な抗体

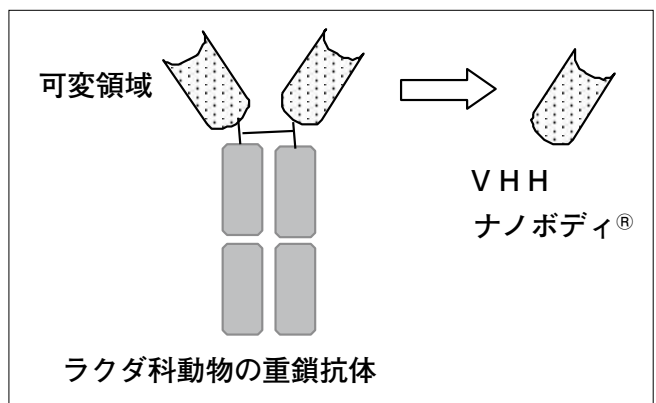


図2 重鎖抗体とナノボディ

残基1～128番目と132～259番目は同じアミノ酸配列である(図3)。カプラシズマブの作用機序は、カプラシズマブがvWFのA1ドメイン(血小板と結合する部分)に結合し、vWFを介した血小板の接着および凝集を迅速かつ直接的に阻害することにより、後天性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)患者における微小血栓形成を予防する。TTPは全身の微小血管に血小板血栓が形成され臓器障害を発症する重篤な疾患で、「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド2020」によれば、後天性TTPで科学的根拠が示されている治療法は血漿交換のみとされ、血漿交換と併せてステロイドやリツキシマブ投与が推奨されている。カプラシズマブの登場により、今後後天性TTPの標準治療は変わっていくと思われる。

一方、オゾラリズマブは2つの抗ヒトTNF α ナノボディ®と1つの抗ヒト血清アルブミン(HSA) ナノボディ®を持つ三量体構造のヒト化融合タンパク質である(図4)。分泌型ヒトTNF α に対する阻害活性と、膜結合型ヒトTNF α およびHSAに対

する特異的な結合能を有し、関節リウマチにおける炎症性サイトカインであるTNF α を阻害することにより関節リウマチの様々な症状を抑制するとされる。動物実験では抗HSAナノボディ®を持つ三量体は、それを持たない二量体に比べて血中濃度半減期が延長し、抗HSAナノボディ®を持つことにより炎症組織への集積が向上したことが報告されている。

ナノボディ®は、その構造的な特徴から次世代の抗体医薬品として注目の存在ではないだろうか。

《参考資料》

- ・脳科学事典：ナノボディ (<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E3%83%8A%E3%83%8E%E3%83%9C%E3%83%87%E3%82%A3>：令和5年6月15日アクセス)
- ・「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド2020」厚生労働省研究費補助金「血液凝固異常症に関する研究」班TTPグループ
- ・「カプリビ®注射用10mg インタビューフォーム」2022年12月(第3版)
- ・「ナノゾラ®皮下注30mg シリンジ インタビューフォーム」2023年4月(第4版)

(東京都立北療育医療センター 大村由紀子)

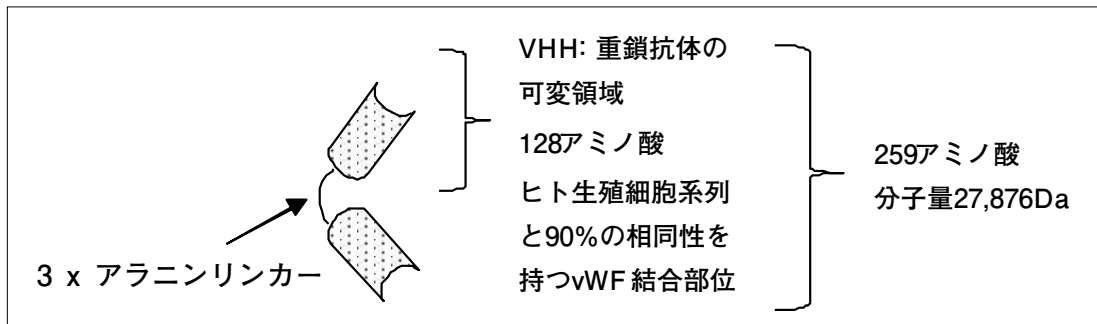


図3 カプラシズマブの模式図

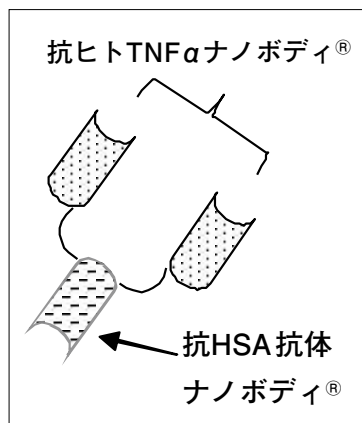


図4 オゾラリズマブの模式図