

第7回日本医療研究開発大賞（令和7年1月17日）
内閣総理大臣賞を受賞して
義江 修

略歴

1949年12月19日神奈川県逗子市にて誕生
1968年3月神奈川県立湘南高等学校卒業
1974年3月東北大学医学部卒業
1978年3月東北大学大学院医学研究科内科学系専攻修了（医学博士 805 号）
1978年4月東北大学医学部附属病院中央検査部医員
1980年4月米国イェール大学生物物理生化学研究所博士研究員
1983年6月東北大学医学部細菌学教室助手
1988年9月東北大学医学部細菌学教室助教授
1989年4月塩野義製薬（株）シオノギ医科学研究所主任研究員
（後、主席研究員、部長研究員、副所長、理事待遇）
1998年4月近畿大学医学部細菌学教室主任教授
2016年3月定年退職
2016年4月近畿大学名誉教授（称号第200号）
2016年5月～2016年9月仙台太白病院副院長
2016年10月～2017年12月仙台太白病院院長
2017年12月～2020年3月葵会仙台病院院長
2020年4月～現在、介護老人保健施設「葵の園・仙台泉」施設長

研究業績概要

研究業績に関しては、英文での原著論文および総説 284 報、その他、国内外での学会報告多数。特に複数のリンパ球特異的ケモカインとそのレセプターの発見により国内外で高く評価されている。さらにそのうちのひとつである TARC/CCL17 の血液中での値がアトピー性皮膚炎の病勢や治療効果とよく相関することを発見、またそのレセプターである CCR4 の成人 T 細胞白血病（ATL）での高レベル発現を発見、前者の発見からはアトピー性皮膚炎の病勢や治療効果をモニターする血液検査キット「アラポート TARC」が塩野義製薬により開発されて 2008 年保険収載、また後者の発見からは抗 CCR4 抗体「モガムリズマブ」が ATL 治療薬として協和キリンにより開発され 2012 年に保険収載、いずれも患者の治療や予後の改善に大きく貢献している。

近畿大学での学内役職

1998 年 10 月～2010 年 9 月 医学部分析機器共同研究室長
2000 年 10 月～2013 年 9 月 本部大学院委員会委員
2005 年 10 月～2006 年 9 月 大学院医学研究科長
2006 年 10 月～2008 年 9 月 医学部図書館長
2007 年 4 月～2015 年 3 月 本部遺伝子組換え実験安全委員会委員
2009 年 10 月～2010 年 9 月 医学部学術・運営部長
2010 年 10 月～2012 年 9 月 医学部図書館長
2010 年 10 月～2014 年 9 月 医学部教学部長
2010 年 10 月～2015 年 9 月 医学部共同研究施設長
2014 年 4 月～2015 年 3 月 医学部基礎医学部門研究室長

受賞歴

- (1) 持田記念医学薬学振興財団研究助成金 (1983 年)
「担癌宿主における血清中 IAP の増量と抑制マクロファージ出現との相関」
- (2) 第 2 回日本がん学会 JCA-CHAAO 賞 (現、JCA-永山賞) (2012 年)
「成人 T 細胞性白血病・リンパ腫に対する抗 CCR4 抗体療法のトランスレーショナル・リサーチ」
- (3) 第 7 回日本医療研究開発大賞 内閣総理大臣賞 (2025 年)
「ケモカイン発見に基づく T 細胞リンパ腫治療薬の開発」

JCA-CHAAO 賞および日本医療研究開発大賞内閣総理大臣賞の受賞理由

従来、ケモカインとはおもに好中球や単球を遊走して炎症に関与するものと理解されていましたが (いわゆる「炎症性ケモカイン」)、私たちは世界に先駆けてリンパ球を特異的に遊走するケモカイン TARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) を発見しました (1996 年)。そして TARC のレセプター CCR4 を同定し (1997 年)、さらに他のグループが報告した同じくリンパ球遊走性ケモカイン MDC (Macrophage-Derived Chemokine) のレセプターも CCR4 であることを報告しました (1998 年)。さらに私たちは熊本大学の野見山尚之先生との共同研究により次々と新規のケモカインの発見とそれらのレセプターの同定に成功しましたが、これらも多くがリンパ球特異的ケモカインでありました (1997～1999 年)。このようにして従来の「炎症性ケモカイン」に対してリンパ球を遊走して免疫に関与する「免疫系ケモカイン」の存在を明らかにしたのです。また私たちの CCR4 発見に注目した東京大学の松島綱治先生が当時の協和発酵株式会社 (現、協和キリン株式会

社)と共同でマウスの抗ヒト CCR4 単クローン抗体の作製に成功しました。そこで私たちは共同研究により松島先生から提供された抗 CCR4 抗体を用いて CCR4 がメモリーT細胞の一部、すなわちアレルギーに関与する Th2 細胞に選択的に発現していることを明らかにしました(1999年)。この発見から CCR4 のリガンドである TARC や MDC はアレルギー性疾患に関与する可能性がでてきました。そして私たちは国立三重病院の藤澤隆夫先生や神戸大学医学部皮膚科の堀川達哉先生との共同研究により血液中の TARC と MDC の値はアトピー性皮膚炎の患者で著明に上昇していること、そして病勢や治療効果と極めてよく相関することを明らかにしました(2002年)。これらの結果に基づきアトピー性皮膚炎の血液検査キット「アラポート TARC」が2008年に承認・保険収載されました。さらに私たちは長崎大学の山田恭暉先生との共同研究で成人T細胞白血病(ATL)での CCR4 の強発現を発見しました(2002年)。その後、名古屋市立大学医学部の上田龍三先生も ATL での CCR4 発現を確認し(2003年)、CCR4 を治療標的とする ATL 治療薬の開発が開始されました。そして松島綱治先生の作製したマウスの抗ヒト CCR4 抗体から協和キリンが同社のポテリジオ技術を応用した完全ヒト化脱フコシル化抗 CCR4 抗体「モガムリズマブ」を創製し、上田龍三先生が中心となって治験が精力的に進められ、その顕著な治療効果に基づき「モガムリズマブ」は ATL 治療薬として2012年に承認・保険収載されました。その後、モガリズマブは CCR4 を発現する他の難治性T細胞リンパ腫の治療にも適応が拡大され、現在世界の60カ国で患者の治療に使われています。

わが研究人生の思い出

「EB ウイルスからケモカインへ、そして ATL へ」

この度、第7回日本医療研究開発大賞にて栄えある内閣総理大臣賞を受賞いたしました。そこで受賞に至るまでの私の研究人生を振り返ってみたいと思います。まずはエプシュタイン・バー(EB)ウイルスです。このウイルスはヘルペスウイルスの一種で、またほとんどの成人に潜伏感染している人類に普遍的に存在するウイルスです。しかし場合によってはヒトの様々な腫瘍の発生にも関係する腫瘍ウイルスの一種でもあります。私の EB ウイルスとの出会いは東北大学医学部卒業後、内科系専攻の大学院時代に石田名香雄先生の主宰する細菌学教室に研究留学させてもらったことからです。直接の上司となった小野魁先生は EB ウイルスによるヒト B 細胞の形質転換(不死化)を使って B 細胞による特異抗体産生のメカニズムを探ろうとしていました。これは後に利根川進先生が抗体遺伝子の再構成を明らかにして1987年ノーベル賞を受賞した研究テーマでもあります。しかし当時の教室には分子生物学の手法があるわけでもなく、ただ不死化した B 細胞がいろいろな抗原に対する特異抗体を産生することを調べていただけです。そして私は単一の B 細胞から特異

抗体を産生する細胞株を作ることにも成功していました（1980 年）。今から考えればヒトの単クローン抗体の作製の第一例です。ただ後に Milstein らが 1984 年にノーベル賞をもらったマウスのハイブリドーマ法に比べて EB ウイルスによる形質転換法では細胞増殖が不安定で抗体産生量も少ないため実用的ではありませんでした。この EB ウイルスを初めて日本にもたらし、また小野先生にウイルス産生細胞株 B95-8 を提供したのが日沼頼夫先生です。日沼先生の講義は学生の時（当時、東北大学歯学部教授）や大学院の時（当時、熊本大学医学部教授）に聴いており、白血病の原因のひとつとしてのウイルス仮説を話されていたと思います。日沼先生は長らく EB ウイルスの研究者でありましたが、1981 年 56 歳の時（当時、京都大学教授）におもに南西日本に多発する成人 T 細胞白血病（ATL）の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）を発見されています。そしてその功績により 2009 年には文化勲章を受章されています。そして先生が ATL の原因ウイルスを発見するのに用いた手法はまさに長年 EB ウイルスの研究で培ったものでありました。

日沼先生は京都大学を 1988 年に定年退職され、塩野義製薬とともに新しい研究所「シオノギ医科学研究所」を創設されました。当時、私は米国のイエール大学での留学を経て東北大学医学部細菌学教室に所属しており、我々の体を作る天然の抗ウイルス物質であるインターフェロンの研究などを行っていました。そこで早速この新しい研究所の研究員に採用して頂きました。この研究所での日沼先生の目標は抗ウイルス薬の開発、特にエイズウイルス（HIV-1）に対する治療薬の開発でした。そこで研究所のプロジェクト名を「プロジェクト AZ」と称されていました。つまり A から Z まで、A はエイズ、Z はインフルエンザです。当初、私に与えられた役割はエイズウイルスのスクリーニング系の立ち上げでした。そしてスクリーニングもルーチン化し、ぼちぼちヒットもできるようになったころ、先生は私に何でも好きな研究をしてよいと言われました。そこで私はヒトのリンパ球の膜抗原に対する単クローン抗体の作製と作製した単クローン抗体が認識する膜抗原の cDNA の発現クローニングを EB ウイルスベクターを用いて開始しました。EB ウイルスはウイルス由来の EBNA-1 というタンパクが存在すれば細胞内で安定に存在することができます。そこで標的細胞の cDNA ライブラリーを EB ウイルスベクターに組み込み、EBNA-1 発現細胞に導入します。そして作製した単クローン抗体と反応する細胞を分離増殖して EB ウイルスベクターを回収すればその単クローン抗体が認識する膜抗原の cDNA を得ることができるというわけです。この手法で新しい膜抗原を幾つか同定することに成功しました。

そのころ京都大学の本庶佑先生の研究室でシグナル配列トラップ法という新しい網羅的なサイトカインや膜抗原のクローニング法が開発されたということを知りました。それまでサイトカインのクローニングと言えば、まず新たな生物活性によってその存在を発見し、さらにその生物活性を指標に cDNA を同定するという長くて労力のかかる仕事でした。また膜抗原に関してもまずそれを認識する単クローン抗体を作製しなければなりません。ところで細胞膜表面の膜タンパクやサイトカインのような分泌タンパクは細胞外に出る際に切断されるシグナル配列という 23 個程度の疎水性ペプチドが N 末端に存在します。そこ

で標的細胞の cDNA ライブラリーをあらかじめシグナル配列を除去したマーカー膜タンパク遺伝子上流に組み込むと挿入された cDNA にシグナル配列がある場合のみその cDNA のコードするタンパクとマーカー膜タンパクの融合タンパクが細胞表面に発現してきます。そこでマーカー膜タンパクに対する単クローン抗体と反応する細胞を分離すればシグナル配列を持つ膜タンパクや分泌タンパクの cDNA を網羅的にクローニングすることができるという方法です。そこで我々はすでに用いていた EB ウイルス発現ベクターを元に独自のシグナル配列トラップ法を開発しました。そしてマイトジェンで刺激したヒト末梢血単核細胞由来の cDNA ライブラリーを用いてシグナル配列トラップ法を行ったのです。その結果、最初に分離した 100 個ほどの cDNA の中に新規のケモカインを 2 種見つけたのです。なぜケモカインと分かるのかというとケモカインは N 末端側に特有の CC あるいは CXC のシステインモチーフがあるためです。ちなみに本庶研で同定された新規の分泌タンパクも CXC ケモカインであり、Stromal cell-derived factor (SDF)-1 と名付けられたこのケモカインは後に造血や発生過程できわめて重要な役割を担うことが明らかにされています。

我々の同定した 2 種のケモカインは CC ケモカインと後に C ケモカインと名付けられることになる新たな分子種でした。特にこの新規の CC ケモカインは胸腺で強く発現し、また末梢血単核細胞を刺激すると強く誘導されてくることから Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC) と名付けました。当時、ケモカインと言えばおもに好中球や単球を遊走して炎症に関与するものであり（そのため「炎症性ケモカイン」と総称される）、リンパ球を特異的に遊走するケモカインの存在はまだ知られていませんでした。ところが TARC は T 細胞にのみ結合し、T 細胞を遊走する初めてのリンパ球特異的ケモカインだったのです（1996 年）。そこで我々は TARC の受容体の同定を開始しました。ケモカイン受容体は 3 量体 G タンパク共役型レセプター（GPCR）の仲間であることから、すでに知られているケモカインレセプターや系統樹からケモカインレセプターの可能性がある GPCR を発現させて結合をみたところ、何と TARC は CCR4 に特異的に結合したのです。CCR4 はすでにグラクソ株式会社の研究グループが単球を遊走する 3 種の CC ケモカインのレセプターとして報告していたものですが、我々の解析からこの報告は誤りで、我々は CCR4 が TARC とその後に ICOS グループが報告した Macrophage-Derived Chemokine (MDC) の特異的レセプターであることを証明したのです（1997 年、1998 年）。また我々が TARC を報告したことをきっかけに熊本大学の野見山尚之先生からの共同研究の提案があり、我々は野見山先生から提供された遺伝子情報に基づき次々と新規のケモカインとそれらのレセプターを同定して発表することができました（1997~1999 年）。そして驚くべきことに、これらもほぼ共通してリンパ球を遊走するケモカインでした。このようにして我々是一群の「免疫系ケモカイン」を発見し、ケモカインの世界にパラダイムシフトを起こすことができたのです。また東京大学の松島綱治先生は我々から提供された CCR4 cDNA を用いて当時の協和発酵株式会社と共同でマウスの抗ヒト CCR4 抗体の作製に成功しました。そこで我々は早速それを提供してもらい、CCR4 が T 細胞サブセットのうちアレルギーに

関与する Th2 細胞に選択的に発現していることを明らかにしたのです(1999 年)。その後、CCR4 はさらに免疫を抑制する制御性 T 細胞 (Treg) や慢性炎症に関与する Th17 細胞でも発現することが明らかにされています。

さてシオノギ医科学研究所も設立から 10 年が過ぎ、日沼先生は研究所を離れて本社の副社長になりました。また私は縁あって近畿大学医学部細菌学教室の主任教授に採用されました(1998 年)。さて、CCR4 が Th2 細胞に選択的に発現することからそのリガンドである TARC や MDC はアレルギー性疾患に関与している可能性があります。そこで私が近畿大学医学部に移ってまず行ったのはこの仮説を証明することでした。そして国立三重病院の藤澤隆夫先生や神戸大学医学部皮膚科の堀川達哉先生との共同研究により「TARC と MDC はアトピー性皮膚炎患者の血液中で著明に上昇しており、それらの値は病勢や治療効果とよく相関する」ということを明らかにしました(2002 年)。これらの結果に基づき血液中の TARC を測定することによりアトピー性皮膚炎の病勢や治療効果をモニターする血液検査キット「アラポート TARC」が 2008 年に承認・保険収載されました。また次に行ったのは CCR4 の T 細胞白血病での発現解析です。その結果、何と日沼先生がその病因を解明された成人 T 細胞白血病(ATL)での CCR4 の強発現を発見したのです(2002 年)。これは共同研究者の長崎大学の山田恭暉先生から貴重な ATL 患者末梢血検体が提供されたおかげでした。その後、名古屋市立大学医学部の上田龍三先生も ATL 患者由来の皮膚病理組織標本を用いて ATL での CCR4 発現を確認し(2003 年)、CCR4 を ATL の治療標的とする動きが始まりました。そして松島綱治先生と共同で作製したマウスの抗ヒト CCR4 抗体から協和キリンが独自のポテリジオ技術を応用した完全ヒト化脱フコシル化抗 CCR4 抗体「モガムリズマブ」を創製し、上田龍三先生が中心となってその治験が開始されました。そしてその顕著な治療効果が確認され、モガムリズマブは 2012 年に ATL の治療薬として承認・保険収載されたのです。その後、モガムリズマブは CCR4 を発現する他の T 細胞リンパ腫に対しても適応が拡大され、世界の 60 カ国で治療に使われています。

このように「EB ウイルスから始まり、ケモカインを経て、ATL に至った」私の研究人生は、いろいろな意味で恩師である日沼頼夫先生のお陰を被っています。そして私たちの研究が最終的に日沼先生によりその病因が解明された ATL の治療薬開発につながったことに深い感慨を覚えます。そこで今回の受賞を 2015 年に逝去された日沼頼夫先生の御霊(享年 90 歳)にささげたいと思います。またプロジェクト AZ のその後ですが、海外にライセンスアウトされたエイズ治療薬 2 種と国内でも使用されているインフルエンザ治療薬 1 種「ゾフルーザ」に結実しています。また最近の塩野義製薬でのコロナウイルス治療薬「ゾコーバ」の開発もその成果と言えます。