

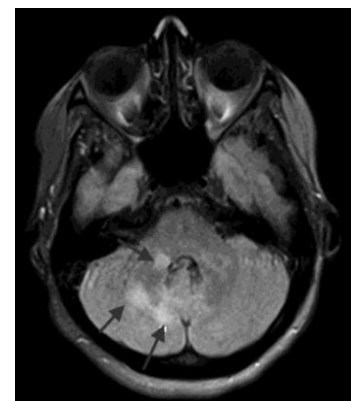
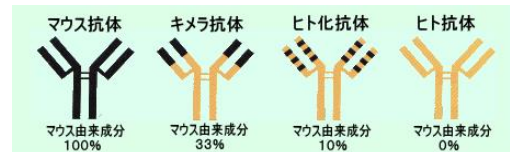
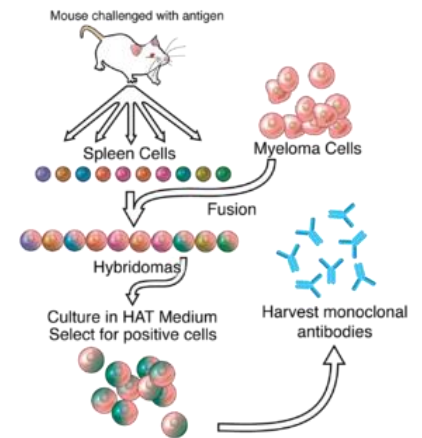


【低分子医薬品】癌、自己免疫病、臓器移植などで特有の、あるいは過剰に発現している分子レベルの標的を狙い撃ちする分子標的薬。1980年代に慢性骨髄性白血病（CML）で**フィラデルフィア染色体（Ph染色体）**^{*1}上にコードされたBcr-Abチロシンキナーゼ阻害薬が初めて実用化。ヒトのCMLに特異的にみられるPh染色体は9染色体上のc-ablと22染色体上のbcr遺伝子の組み換えによる相互転座が原因。この異常が生成する蛋白（BCR-ABL）はチロシンキナーゼ活性が亢進、この蛋白に特異的に結合してチロシンキナーゼを阻害する物質が**メシル酸イマチニブ**^{*2}（**グリベック**）でCML（一部AMLにも）に劇的な治療効果をもたらし、分子標的薬の嚆矢となった。

【抗体医薬品】ベーリングと北里柴三郎は1890年破傷風毒素を中和する物質が馬血清中に存在することに気づき抗毒素として治療に使用（1900年ノーベル賞、エールリッヒが**抗体**と命名）。1975年、ケーラーとミルスタイン（1984年ノーベル賞）は抗体を産生するラットの脾臓の細胞と骨髓腫細胞の**融合細胞（ハイブリドーマ）**を作成、**モノクローナル抗体の量産**に成功した。最近ではファージを使ってモノクローナル抗体を作成する技術が完成、国内では（株）ジーンフロンティアが抗体作成を請け負っている（1抗体2億円）。この方法はヒト血漿由来のポリクローナル抗体に比べて量産に向く。1970年代に開発されたモノクローナル抗体（**monoclonal anti-body, -mab**の語尾をもつ）医薬品はマウス使用のためヒト生体内で抗原として認識されて排除され臨床応用がうまくいかなかった。90年代にプラスミドを介してヒトの免疫グロブリン遺伝子をCHO細胞^{*3}に直接形質転換する方法が開発され、ハイブリドーマは使われなくなりクローンライブラリーが作成された。ヒトの**ホジキンリンパ腫**は悪性リンパ腫の一種でB細胞性リンパ腫に特徴的なCD20

細胞表面抗原（糖蛋白）を発現する。CD20（**Cluster of Differentiation 20**）は正常成熟B細胞にも見られる。抗CD20 IgGモノクローナル抗体である**リツキシマブ**は**B細胞性NHL（B-cell non-Hodgkin's lymphoma）**に対する単剤での有効性と化学療法の強化が認められ、現在の**NHL**治療の有力な武器となった（**リツキサン** 0.5g/21万円）。副作用は正常成熟B細胞も破壊するための免疫抑制。【**モノクローナル抗体による致命的な副作用**】最近SLEの治療にリツキシマブなどモノクローナル抗体を使用した患者に**進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy）**が発生し問題となっている。これは免疫抑制の結果**JCウイルス**（ポリオーマウイルス）の再活性化によると考えられる。右図は**PML**発症時のT2強調FLAIR

（fluid-attenuated inversion recovery）MRIで右小脳脚のパッチ状の脱髄が見られる。また発作性夜間血色素尿症（NPH）の患者が妊娠。血栓対策として**ソリリス（エクリズマブ）** 0.6g/120万円の投与を血液内科で受け産科で8/1出産後8/22発熱、産科では乳腺炎を疑ったが容体が悪化して京大に搬送、翌8/23髄膜炎菌敗血症で死亡。海外の死亡例で「**非常に速く進行する髄膜炎菌性髄膜炎**を誘発する」という記載があり抗菌剤投与がなされていなかったため訴訟となっている。



*1 **Philadelphia chromosome** は1960年ペンシルバニア大とフォックス・チェイス癌センター（いずれもフィラデルフィア）で発見された。bcr (breakpoint cluster region)。abl 遺伝子はマウスのAbelson 白血病 (leukemia) ウイルスで発見された癌遺伝子。*2 **~tinib** 「~チニブ」は tyrosine kinase inhibitor、「~イブ」は inhibitor の略。

*3 **Chinese-Hamster Ovary** 細胞（チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞）、浮遊細胞もありタンク培養可。