

モノクローナル抗体薬

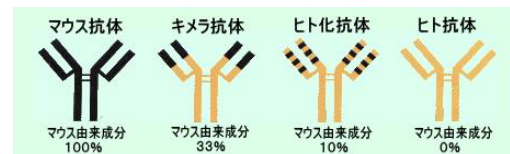
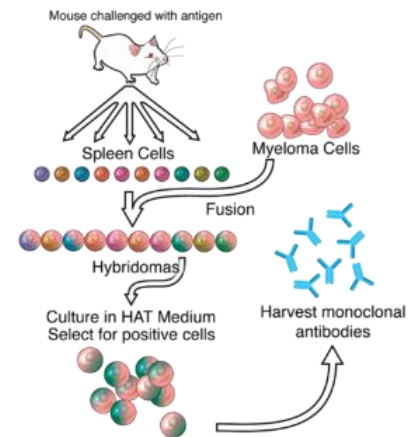
<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 10

【低分子医薬品】 癌、自己免疫疾患、臓器移植などで特有の、あるいは過剰に発言している分子レベルの標的を狙い撃ちする分子標的薬である。 1980 年代に慢性骨髄性白血病でフィラデルフィア染色体上の Bcr-Ab^{*1} チロシンキナーゼ阻害薬が実用化された。 ヒトの慢性骨髄性白血病 (CML) で特異的にみられるフィラデルフィア染色体 (Ph¹ 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であることが判明。この異常で生成される蛋白

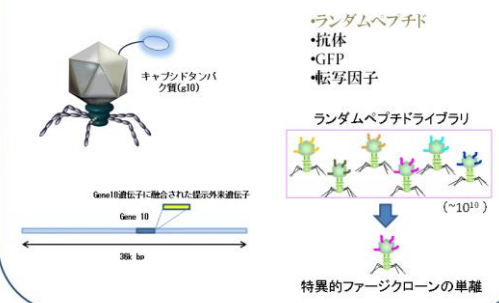
(BCR-ABL) はチロシンキナーゼ活性が亢進しており、この蛋白に特異的に結合してチロシンキナーゼを阻害する物質がメシル酸イマチニブ^{*2} (グリベック) で CML (一部 AML) に劇的な治療効果をもたらし、分子標的薬の嚆矢となった。【抗体医薬品】

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した (1900 年ノーベル賞、エールリッヒが抗体と命名)。 1975 年に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由来の融合細胞 (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。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 (2 億円)。ヒト血漿由来のポリクローナル抗体に比べて量産に向いている。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を使っていたため、ヒトの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。1990 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ている。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、特徴的な CD20 細胞表面抗原を発現している。これは正常では成熟 B 細胞に見られる。抗 CD20 IgG1 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ている。副作用は正常成熟 B 細胞も破壊するため免疫抑制作用がある。【ファージディスプレイ】



モノクローナル抗体による SLE の治療は免疫不全を引き起こし、JK ウイルスの再活性化による PML (進行性多巣性白質脳症)

T7ファージディスプレイ技術



*1 bcr(breakpoint cluster region)、abl 遺伝子、マウスの Abelson 白血病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。*3Chinese-Hamster Ovary 細胞 (チャイニーズ ハムスターの卵巣細胞)