

抗体医薬の現状と課題

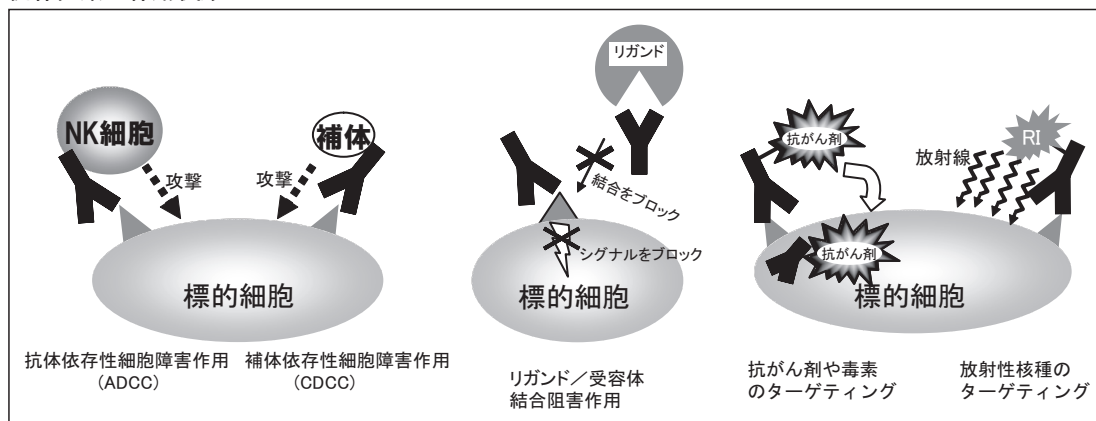
生活習慣病などではかなり満足度の高い薬を使用できるようになったが、がん、関節リウマチなどの自己免疫疾患、感染症、アルツハイマー病や骨粗鬆症などでは、依然としてなかなか満足のできる治療効果が得られていない。これらの疾患の治療薬として近年注目を集めているのが抗体医薬である。

抗体医薬は、抗体という生体の免疫機能を担う分子を用いる医薬である。抗体は、非常に高い特異性をもって標的分子を認識し結合する。そのため抗体医薬は目的分子のみを攻撃するので副作用が少ないという特徴を持つ。また生体内安定性が高いため、週に1度から数カ月に1度程度の投与で効果を表すものが多い。

2008年度の世界の医薬売り上げの上位15位以内には5つの抗体医薬が入っており、いずれも前年比2桁の伸びである。低分子医薬専門の大手製薬企業も、提携や買収を通じて抗体医薬分野への参入に積極的になっている。今後改善すべき抗体医薬の大きな課題は、極めて高額な薬剤費の低減と、新しい標的分子（抗原）を探索して確実に抗体を作製する技術の開発である。

抗体医薬に限らず医薬の研究開発は、全般として医学・生物学の基礎研究と密接な関係にある。抗体医薬の研究開発は主に製薬企業等の民間主体で進められてきたが、最近になって販売開始された日本発の抗体医薬第1号の標的分子は、大学における基礎研究からもたらされた。世界的に見れば大学や公的研究機関等の基礎研究から抗体医薬のターゲット分子や抗体工学的技術が得られた例も少なくない。今後も治療法のない、または治療満足度の低い疾患で有効な治療ができる新たな治療薬として、抗体医薬への期待は大きい。大学等で行われる公的な研究には、幅広い基礎研究の推進と、新しい発想による技術開発の先導的役割が求められる。

抗体医薬の作用機序



科学技術動向研究センターにて作成

抗体医薬の現状と課題

関根 進

ライフサイエンスユニット

1 はじめに

従来、医薬品は有機合成により作製される、比較的低分子量の合成化合物で、飲んで効く薬が中心であった。その研究開発には長い歴史があり、ブロックバスターと呼ばれる1000億円を超える売り上げを示す大型薬剤も複数存在する。このような低分子の薬剤により高い治療効果が得られる疾患領域がある一方、なかなか満足できる治療効果の得られない領域が残されているのも事実である。このような未充足な医療ニーズをアンメット・メディカル・ニーズと呼び、今日まで製薬業界に限らず大学や公的研究機関の医学生物学研究者も、このアンメット・メディカル・ニーズに応えるべく多大な努力を払ってきた。そのような中で、低分子医薬にとどまらず、様々な範

疇の医薬候補が提案され、有効性や安全性等の検証が行われた。その代表的な成功例は、1980年代の遺伝子組換え技術の進展を背景とした一連のタンパク医薬である。タンパク医薬とは、本来、生体が持っており、重要な生体機能を担っているタンパク質分子を、人工的に大量生産したものである。タンパク医薬は分子量が大きいため、経口投与はできず、通常は注射や点滴により投与される。代表的なのは糖尿病治療薬のインスリン、貧血治療薬のエリスロポエチン、ウイルス性肝炎の治療薬のインターフェロン類などであり、今日に至るまでそれぞれの疾患で中心的な治療薬として使用されている。1990年代になると、ヒトの免疫機能を利用した抗体医薬の抗がん剤

リツキシマブ(リツキサン[®])、トラスツズマブ(ハーセプチン[®])が販売され、その高い薬効と安全性のため、瞬く間に多くの患者に利用されるようになった。

抗体医薬は1980年代に一度は注目され研究開発ブームになったが、後述する抗原性の問題等により、ほとんどが失敗に終わり、離れていった企業も多い。その後の抗体工学等の技術開発により、有用な医薬にまで発展させることが可能になったといえる。抗体医薬もタンパク質であるため通常は注射や点滴により投与される。

本レポートでは抗体と抗体医薬について概観するとともに、現在の課題と解決に向けた取り組み等について述べたい。

2 抗体医薬とは

抗体医薬とはひと言で言えば、抗体が抗原を認識する特異性を利用して治療に用いる医薬品である。ここでは抗体という物質に関する

簡略な説明と、今日非常に注目されるに至った理由でもある抗体医薬の特徴について述べる。

2-1

抗体とは

抗体は生体に細菌やウイルスなどの異物が侵入した場合に、これを攻撃し排除するために体内で生産される糖タンパク質であり、生体防御のための免疫系の一部を構成する。化学物質としては免疫グロブリン(immunoglobulin)と呼ばれ、Igと略称される。免疫細胞であるリンパ球のうちのB細胞が生産する。それぞれの抗体分子は特異的な物質(抗原)と結合し、免疫担当細胞が除去するための「目印」になったり、抗原分子の生体内での活性を阻害(中和)したりする。

その分子構造を図表1の模式図に示した。基本構造は、2本の重鎖(heavy chain)と2本の軽鎖(light chain)が結合した形をしており、通常「Y字型」で表される。

Y字の縦の部分をFc領域(Fragment, crystallizable)と呼び、免疫担当細胞に認識される部分である。抗体が結合した細胞などをFc領域を介して免疫担当細胞が攻撃する機構(抗体依存性細胞傷害作用:

ADCC)などが知られており、がんに対する抗体医薬の作用機構として重要なものである(後述)。

一方、Y字の上半分の両側部分をFab領域(Fragment, antigen binding)と呼び、この先端部分で抗原と結合する。Fab領域の先端側は多様な抗原と結合するため、アミノ酸配列が極めて多様であることから、この部分を可変領域と呼ぶ。これ以外の部分は比較的アミノ酸配列が保たれているために定常領域と呼ばれる。

2-2

モノクローナル抗体

通常、あるタンパク質分子に対する抗体を作製する場合、マウス等の動物にそのタンパク質分子を投与し、その血清から抗体を回収する。1個のB細胞は1種類の抗体しか産生しないが、1つのタン

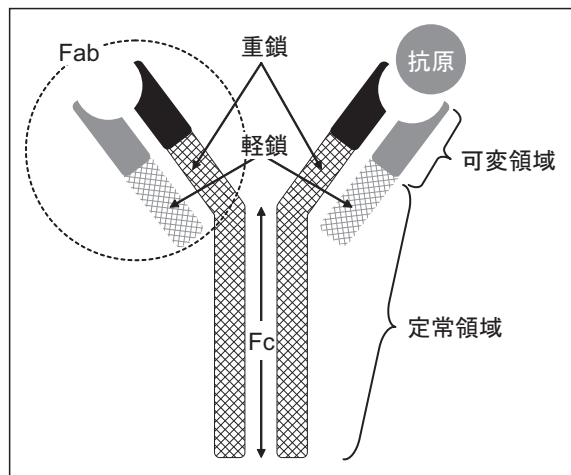
パク質分子に対して複数のB細胞がそれぞれ異なる抗体を作るため、血清中には特異性の異なる抗体分子が含まれる(ポリクローナル抗体)。1975年にケラーとミルスタインは、個々の抗体産生細胞を骨髄腫細胞と細胞融合させ、自律増殖能をもつ抗体産生細胞(ハイブリドーマ)を作製する方法を発明した。これにより得られ

る単一の細胞集団により生産される単一の抗体をモノクローナル抗体という。単一の特異性を持つ抗体を大量に得ることが可能となり、彼らは以後の医薬開発のみならず、基礎生物学の研究ツールとしても多大な貢献をした。(1984年ノーベル生理学・医学賞受賞)

1980年代、モノクローナル抗体に対する期待は大きくなり、毒素や抗がん剤を結合させてがん細胞などの標的に到達させる、いわゆるミサイル療法等が試みられた。しかし、その全てが失敗に終わった。これは研究に用いられたのがマウスの抗体であったことが主な原因とされている。マウスの抗体はヒトにとっては異物であるため、抗体が誘導されて、不活化され、除去されてしまうためである。

その後、抗体分子の可変領域のみがマウス由来であり、定常領域はヒト抗体由来というキメラ抗体や、抗原と直接結合するCDR(complementarity-determining region: 相補性決定領域)のみマウス由来で残りはヒト由来というヒト化抗体、さらには全てがヒト由来という完全ヒト抗体を作製する抗体工学技術が開発された(図表2)。さらに、初期にはマウス個体で生産していたモノクローナル抗体の遺伝子を取り出し、CHO(チャイニーズハムスター卵巣細胞)などの動物培養細胞に導入して生産させる細胞培養工学的手法が確立することにより、本格的な医薬としての基盤が整い、抗体医薬の実用化に繋がった。

図表1 抗体構造の模式図

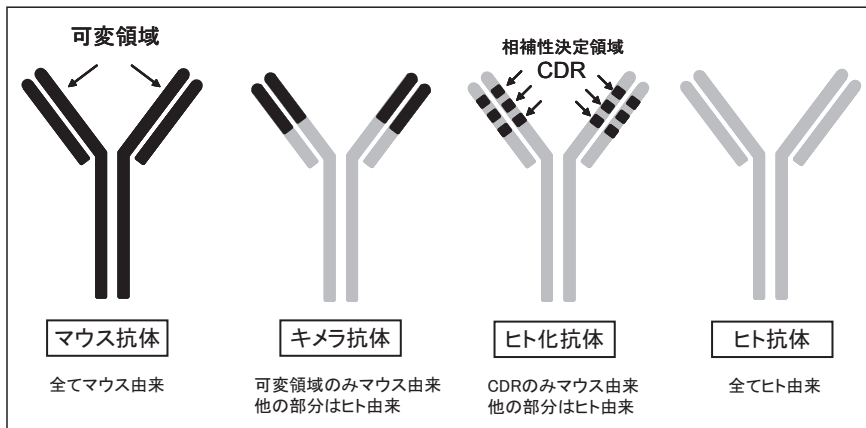


科学技術動向研究センターにて作成

抗体の多様性

生体は、膨大な数が存在する抗原に対して、結合する抗体を作ることができる。限られた数の遺伝子で、どのようにこの多種多様な抗体分子を作ることができるのかは、免疫学の長年にわたる謎であった。この問題を見事に解決したのが、後にノーベル賞受賞につながる利根川進氏の研究成果である。重鎖遺伝子で言えば、V、D、Jという領域それぞれに複数存在する抗体遺伝子の断片がランダムに選択され、結合されて可変領域の遺伝子が形成されると共に、その組み合わせにより多様性が生ずるというものである¹⁾。また一方で、抗体遺伝子の成熟には定常領域の配列が変わるクラススイッチという現象と、可変領域のさらなる多様性を生み出す体細胞超変異という現象が知られている。これらの現象の解明に大きく貢献したのが本庶佑氏の研究成果である²⁾。このように抗体の基礎研究分野での日本人研究者の貢献は極めて大きい。

図表2 マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体



「抗体医薬の開発と展望」中外製薬(株) 土屋政幸
<http://www.chugai-pharm.co.jp/html/meeting/pdf/060922.pdf>
 を基にして、科学技術動向研究センターにて改変

2-3

一般的な薬効メカニズム

抗体は、2-1でも述べたように、生体内での様々な作用を有する。抗体医薬としての中心的なメカニズムとしては、結合阻害と抗体依存性細胞障害作用(ADCC)が重要である。

(1) 結合阻害

結合阻害とは、受容体と、受容体に結合して作用を及ぼす物質(リガンド)との結合を阻害する作用を言う。受容体に結合してリガンドの結合を阻害するタイプと、リガンドに結合して受容体への結合を

阻害するタイプがある。このような結合阻害により、細胞内への情報伝達が遮断されることで薬効が発揮される。例えば、がん細胞に対する増殖因子の結合阻害や免疫調節物質の活性阻害を主メカニズムとする抗体医薬が臨床現場で使われている。受容体/リガンドという関係ではないが、細菌やウイルスに対する抗体も、これら病原体の細胞への結合・侵入を阻害するものは、同様の範疇に含まれる。

(2) 抗体依存性細胞障害作用と補体依存性細胞障害作用

ナチュラルキラー(NK)細胞や単球は、がん細胞やウイルス感染細胞を攻撃、除去する中心的な細胞である。これらの細胞は抗体のFc

領域を認識するFc受容体を持ち、抗体が結合した細胞や病原体を殺傷する。これを抗体依存性細胞障害作用(ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxicity)という。一方で、補体依存性細胞障害作用(CDCC: Complement-dependent cellular cytotoxicity)は補体分子による同様な細胞障害作用である。既に治療に使用されている抗がん抗体医薬のいくつかは、ADCCとCDCCが主要な薬効メカニズムとなっている。

(3) その他

抗体に抗がん剤や放射性核種を結合させ、標的細胞にターゲティングして、抗がん剤や放射線の作用により標的細胞を殺傷することもできる。免疫系による攻撃よりもさらに強力な作用を発揮することが期待され、この作用による薬剤にもすでに販売されているものがある。

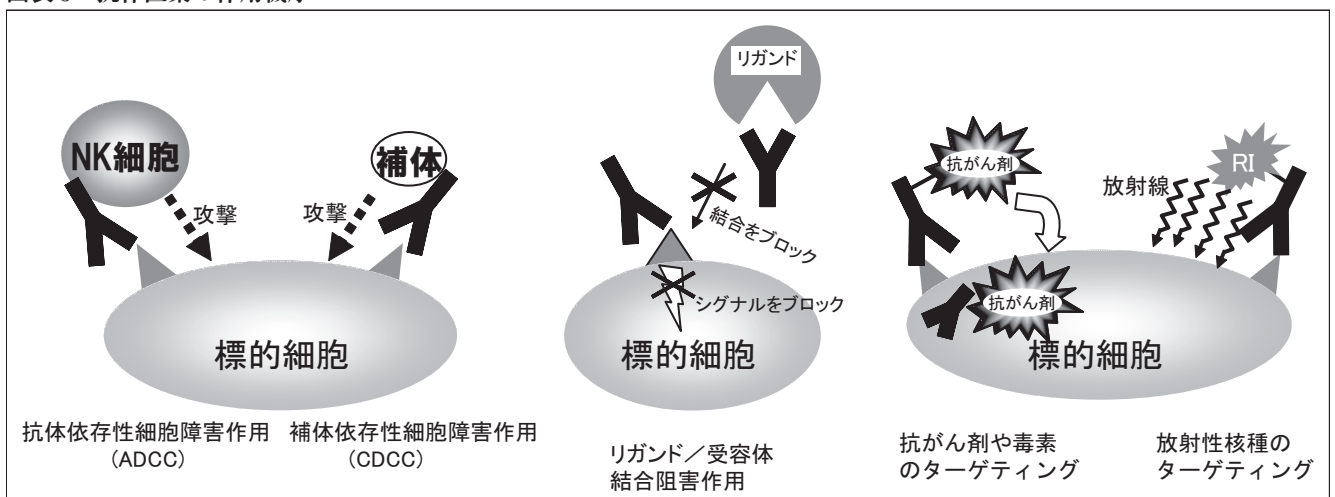
2-4

抗体医薬の特長

① 特異性が高いこと

抗体は標的である抗原にだけ結合し、それ以外には結合しない。すなわち抗体医薬は特異性が非常

図表3 抗体医薬の作用機序



科学技術動向研究センターにて作成

に高いため、目的とする薬効が得やすく、予想外の副作用が生じにくい。この特異性の高さは医薬のみならず、診断薬の世界でも幅広く利用されている。また、医学生物学の研究でも、標的分子やそれを発現する細胞の検出や同定に、非常に幅広く使用される重要なツールとなっている。

②生体内安定性が高いこと

抗体はもともと血液中に安定に存在する分子である。抗体医薬も投与後血中で長時間安定に存在することができ、薬効を発揮する。通常の血中半減期は数日程度であ

り、週1回から数週に1回程度の投与が標準的である。

③毒性が低いこと

もともと生体内に存在する物質であるため、生体に毒性を示す可能性は低い。

④最適な抗体を得ることが比較的容易であること

抗体は、特異性および結合活性の優れたものが一度得られれば、低分子化合物の場合のように多様な修飾を行って、最適な構造を得るという作業がほとんど不要である。

⑤生産や精製法の共通性が高いこと

どのような抗体でも基本的な構造はほとんど同一であり、物理化学的性質も似通っている。従って、1つの抗体で生産法や精製法を確立してしまえば、ほかの抗体でもほとんど同じプロセスを利用することができる。現在、世界的に標準となっているのはCHO細胞を宿主とする生産系である。従って、この生産システムを利用する限り、複数の抗体を生産することも、委託製造を行うことも比較的容易である。

3 抗体医薬の現状

ここでは販売中の抗体医薬の売上と、開発中も含めた主要な抗体について説明する。

3-1

抗体医薬の売上

図表4に2008年の世界の医薬売上30位までを示す。高脂血症薬や降圧剤のような低分子の慢性疾患薬に並んで、15位以内に抗体医薬が5つ入っている。4位のリツキサン[®]と6位のレミケード[®]は世界の年間の売上が60億ドルを超え、10位のアバスチン[®]、11位のハーセプチン[®]、15位のヒュミラ[®]は40億ドルを超えて、超大型薬と言える規模になっている。抗体医薬はいずれも前年比2桁の伸びである。発売後10年程度経過したものでも前年比10%以上の伸びを示すものがある。近年販売されたものの伸び率は非常に大きく、15位のヒュミラ[®]は伸び率48%となっている。これら上位の抗体医薬が治療対象としているのは、関節リウマチとある種のがんである。高

価であるにもかかわらず幅広く使用されているということは、抗体医薬がこれらの疾患に対して従来の低分子医薬を大きく上回る治療効果を示し、かつ副作用は少ないためであると考えられる。

3-2

抗体医薬の主な疾患領域と薬効メカニズム

図表5に、販売中および開発中(臨床試験第3相以降)の主な抗体を疾患領域別に示した。以下、代表的な抗体と注目される抗体について紹介する。

(1)関節リウマチ治療用抗体³⁾

炎症性サイトカインであるTNF- α を標的とし、その作用を阻害する抗体医薬が中心となっており、巨大な市場を形成している。従来の標準療法に比べ、大幅に有効性が高いとされる。また、TNF- α は炎症反応で中心的な役割を持つため、このカテゴリーの抗体はクローン病などの炎症性疾患への適

応も持つことが多い。

TNF- α を標的とする抗体医薬としては、キメラ型抗体のインフリキシマブ(レミケード[®])、完全ヒト抗体のアダリムマブ(ヒュミラ[®])が代表的で、これに抗体医薬の範疇には含まれないが、TNF- α 受容体の細胞外領域(TNF- α 結合領域)を抗体のFc部分と融合させたエンブレル[®](エタネルセプト)と合わせると、これら3剤の合計売上は年間170億ドルを超える。エンブレル[®]はTNF- α 受容体部分でTNF- α を結合して除去するという機序である。また、セルトリズマブペゴル(シムジア[®])は、抗原との結合部分(Fab)と合成高分子ポリエチレングリコール(PEG)を結合させたもので、PEGにより血中安定性を高めるとともに、免疫原性を抑制し、Fab部分でTNF- α を中和するという機構である⁵⁾。ただし、TNF- α は免疫系では重要な分子であるため、これを抑制することによる感染症の発生には注意が必要である。

一方で、トシリズマブ(アクテムラ[®])は中外製薬(株)と大阪大学の共同研究による、初の、そして現

図表4 2008年世界の医薬売上高ランキング

順	製品名	一般名	薬効等	メーカー	百万ドル		
					2008年	前期比 2007年	
1	リビトール	アトルバスタチン	高脂血症/スタチン	ファイザー/アステラス	13,476	-2%	13,682
2	プラビックス	クロピドグレル	抗血小板薬	サノフィ・A/BMS	9,291	12%	8,325
3	アドベア/セレタイド	サルメテロール+フルチカゾン	抗喘息薬	グラクソ・スミスクライン/アルミラル	7,737	9%	7,082
4	リツキシマブ/マブセラ	リツキシマブ	非ホジキンリンパ腫	バイオジェン・アイデック/ロシュ	6,739	16%	5,826
5	エンブレル	エタネルセプト	関節リウマチ/乾癬他	アムジェン/ワイズ/武田	6,447	18%	5,442
6	レミケード	インフリキシマブ	関節リウマチ/クローン病	J&J(セントコア)/SP/田辺三菱	6,230	19%	5,230
7	ディオパン(合剤含む)	バルサルタン	降圧剤/ARB	ノバルティス/イプセン	6,227	22%	5,091
8	ネクシウム	エソメプラゾール	抗潰瘍剤/PPI	アストラゼネカ	5,200	-2%	5,216
9	エボジェン/エスポー/プロクリット	エポエチン α	腎性貧血	アムジェン/J&J/キリン	5,116	-11%	5,746
10	アバステン	ベバシズマブ	抗がん剤/結腸・乳がん	ジェネンテック/ロシュ	4,933	37%	3,648
11	ハーセプチン	トラスツズマブ	抗がん剤/HER2乳がん	ジェネンテック/ロシュ/中外	4,824	12%	4,311
12	ジブレキサ	オランザピン	統合失調症薬	イーライリリー	4,696	-1%	4,761
13	セロクセル	フマル酸クエチアピン	統合失調症薬	アストラゼネカ/アステラス	4,656	11%	4,198
14	シングレア/キプレス	モンテルカスト	抗喘息/気管支喘息	メルク/キョーリン	4,582	3%	4,436
15	ヒュミラ	アダリムマブ	関節リウマチ/乾癬他	アボット/エーザイ	4,539	48%	3,064
16	クレストール	ロスバスタチン	高脂血症/スタチン	塩野義/アストラゼネカ	4,103	30%	3,154
17	アクトス	塩酸ピオグリタゾン	2型糖尿病	武田薬品/リリー	4,063	4%	3,901
18	エフェクサーXR	ベンラファキシン	抗うつ剤/SNRI	ワイズ/アルミラル	3,994	3%	3,868
19	ロベノックス	エノキサパリン注	抗血栓薬	サノフィ・アベンティス	3,860	11%	3,847
20	レキサプロ/シプラレックス	エシタロプラム	抗うつ剤/SSRI	ルンドベック/フォレスト/レコルダチ	3,845	4%	3,698
21	プロプレス/アタカンド	カンデサルタン	降圧剤/ARB	武田薬品/AZ/アルミラル	3,769	13%	3,327
22	シンバルタ	デュロキセチン	抗うつ剤/SNRI	リリー/ペーリンガーI	3,737	68%	2,231
23	グリベック	メシル酸イマチニブ	抗がん剤/骨髄性白血病	ノバルティス	3,670	15%	3,050
24	コザール/ニューロタン	ロサルタンカリウム	降圧剤/ARB	メルク	3,558	6%	3,350
25	ランタス	インスリングルアルギン	インスリンアナログ製剤	サノフィ・アベンティス	3,454	21%	2,991
26	アリセプト	塩酸ドネペジル	アルツハイマー病	エーザイ/ファイザー	3,438	15%	2,994
27	リスパダール(全)	リスペリドン	統合失調症薬	J&J	3,435	-24%	4,697
28	アラネスブ/ネスブ	ダルベポエチン α	腎性貧血	アムジェン/協和発酵キリン	3,362	-12%	3,614
29	ニューラスタ	ペグフィグラスチム	好中球減少症G-CSF	アムジェン	3,318	11%	3,000
30	エビリファイ	アリピプラゾール	統合失調症	大塚製薬/BMS	3,312	30%	2,554

※四角の囲みが抗体医薬を示す

ユート・ブレン株式会社 ニュースリリース 大型医薬品売上高ランキング 2008
<http://www.utobrain.co.jp/news-release/2009/0730/index.shtml>
 を基に科学技術動向研究センターにて改変

在唯一の国産抗体医薬である。同じく炎症性サイトカインである IL-6 の受容体を標的とし、IL-6 との結合を阻害することにより、効果を発揮する⁶⁾。

(2) 血液がん治療用抗体

図表4に示したとおり、血液がん治療用抗体には CD20 を標的とした抗体が多数含まれる。これらの多くは代表的な血液がんである悪性リンパ腫である非ホジキンリンパ腫などの治療薬である。CD20 は B 細胞の分化抗原であるが、その機能については不明な部分が多い。

リツキシマブ(リツキシマ[®])⁷⁾はヒト CD20 を標的とするキメラ抗体であり、抗体依存性細胞障害作用と補体依存性細胞障害作用を主な作用機序とする。単独または従来の化学療法との併用で使用され

る。従来の治療法を大きく変えてしまったと言われる有効な薬剤である。しかし一方で、無効例や再発例があるのも事実である。さらに有効な薬剤として開発されたのが、イブリツモマブチウキセタン(ゼヴァリン[®])とトシツモマブ(ベクサーール[®])という放射性核種で標識された抗体である。いずれもリツキシマブと同一の CD20 を認識し、放射線によってがん細胞を傷害する。イブリツモマブチウキセタンは 2008 年に日本でも販売が開始されたが、併用する薬剤も含めると治療費用が約 500 万円にもなり、高価な抗体医薬のなかでも特に高価な医薬品である⁸⁾。米国の臨床試験ではイブリツモマブチウキセタンは 80% の症例で有効で、リツキシマブの 56% を凌ぎ、かつ、リツキシマブに抵抗性の症例でも

74% で有効であった⁹⁾。

(3) 乳がん治療用抗体

トラスツズマブ(ハーセプチン[®])は乳がん(HER2 を過剰発現する転移性乳がん)の治療薬である。EGF(上皮性増殖因子)の受容体ファミリーのひとつでがん遺伝子産物でもある HER2 (erbB2, neu) に結合することにより、増殖シグナルを遮断するという作用のほか、抗体依存性細胞障害活性によりがん細胞を殺すことが主な作用機序となっている。海外の臨床試験の結果では、従来の抗がん剤とトラスツズマブの併用により、約 70% の患者でがん細胞が完全に消滅したとの報告がある。パートズマブ(オムニターグ[®])も HER2 に結合する抗体であるが、トラスツズマブとは異なる部分に結合する。EGF 受容体ファミ

図表5 主な疾患領域と販売または開発されている抗体医薬および標的分子（販売中／開発中の主な抗体医薬）

	一般名	商品名	標的分子	
自己免疫疾患	関節リウマチ	インフリキシマブ	レミケード	TNF- α
		アダリムマブ	ヒュミラ	TNF- α
		トシリズマブ	アクテムラ	IL-6受容体
		セルトリズマブペゴル	シムジア	TNF- α
		[ゴリムマブ]	シンボニ	TNF- α
		[オフアツムマブ]	アルゼラ	CD20
		[オクレリツマブ]		CD20
	多発性硬化症	ナタリズマブ	タイサブリ	α 4-インテグリン
		[アレムツズマブ]	キャンパス	CD52
	全身性エリテマトーデス	[エプラツズマブ]	リンフォサイド	CD22
		[ベリムマブ]	リンフォスタット-B	BLyS
がん と 関連 疾患	血液がん	リツキシマブ	リツキサン	CD20
		ゲムツズマブ	マイロターゲット	CD33
		アレムツズマブ	キャンパス	CD52
		イブリツモマブ	ゼヴァリン	CD20
		チウキセタン		
		トシツモマブ	ベクサール	CD20
		[ベバシズマブ]	アバスチン	VEGF
		[ガリキシマブ]		CD80
		[ザノリムマブ]	HuMax-CD4	CD4
		[オフアツムマブ]	アルゼラ	CD20
		トラスツズマブ	ハーセプチン	HER2
		ベバシズマブ	アバスチン	VEGF
		[パーツズマブ]	オムニターゲット	HER2
		ベバシズマブ	アバスチン	VEGF
		セツキシマブ	アービタックス	EGF受容体
	パニツムマブ	ベクティビックス	EGF受容体	
	頭頸部がん	セツキシマブ	アービタックス	EGF受容体
		[パニツムマブ]	ベクティビックス	EGF受容体
	その他	[セツキシマブ]	アービタックス	EGF受容体
		[デノスマブ]	プロリア	RANKL
		[トラスツズマブ]	ハーセプチン	HER2
		[イピリムマブ]	MDX-010	CTLA-4
心血管系疾患	心筋梗塞	アブシキシマブ	レオプロ	IIb/IIIa
感染症	RSV感染症	パリビズマブ	シナジス	RSV F タンパク質
		[モタビズマブ]	ニューマックス	RSV F タンパク質
神経疾患	アルツハイマー病	[バピネウズマブ]		A β
		[ソラネズマブ]		A β
その他	黄斑変性症	ラニビズマブ	ルセンティス	VEGF
	喘息	オマリズマブ	ゾレア	IgE
	骨粗鬆症	[デノスマブ]	プロリア	RANKL

太字は日本でも販売されているもの。括弧は開発中（臨床試験第3相以降）のもの。
参考文献⁴⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

リーは2量体化することによりシグナルを伝えるが、パーツズマブはこの2量体化を阻害するという異なる作用機序を持つ。トラスツズマブに

抵抗性になった乳がん、パーツズマブを併用することにより、感受性が増強される¹⁰⁾。

(4)大腸がん治療用抗体

ベバシズマブ(アバスチン[®])は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に結合して阻害するヒト化抗体である。

VEGFは血管新生に関与する因子であり、これを阻害してがん組織への血管の形成を妨げることにより、栄養素等の供給を断ってがん細胞を殺傷するという機構である。通常は、既存の化学療法剤との併用で用いられる。この作用機序は多くの種類のがんに有効であるという期待が持たれており、米国では非小細胞肺癌やHER2陰性の乳がんへの適応も承認されている。また、卵巣がん、前立腺がん、腎がん等々、非常に多種類のがんについても臨床試験が行われている。

パニツムマブ(ベクティビックス[®])とセツキシマブ(アービタックス[®])はEGF(上皮性増殖因子)の受容体を標的とする。EGFによる増殖シグナルを遮断してがんの増殖を抑えるという機構である。パニツムマブは完全ヒト抗体で、日本では現在申請中である。一方、セツキシマブはキメラ抗体で、既

に販売されている。

(5)RS ウイルス感染予防薬¹¹⁾

RSウイルス(呼吸器多核体ウイルス)は乳幼児の呼吸器に感染して気管支炎を起こすウイルスで、通常は1~2週間で回復するが、循環器や呼吸器に先天性の疾患を持つ乳幼児が感染すると重症化しやすい。今のところ特に有効な薬はない。パリビズマブ(シナジス[®])はRSウイルスのFタンパク質に結合するヒト化抗体であり、上記の疾患を持つ乳幼児に予防薬として投与される。モタビズマブ(ニューマックス[®])も同様にRSウイルスに結合するヒト抗体であり、現在開発中である。

(6)アルツハイマー病治療抗体

バピネズマブおよびソラネズマブ¹²⁾は、アルツハイマー病の原因物質のひとつとされるβアミロ

イド(Aβ)に結合するヒト化抗体である。メカニズム的には不明の部分もあるが、アルツハイマー病の進行を遅らせる薬はまだ販売されていないため、大変に期待が大きい。現在は、臨床試験第III相にある。

(7)骨粗鬆症治療抗体

デノスマブ(プロリアTM)¹³⁾はRANKLという破骨細胞分化に必須の分子に結合する完全ヒト抗体である。RANKLの機能を阻害することにより破骨細胞の活性を低下させ、骨量の減少を抑制する効果が期待できる。骨粗鬆症は閉経後の女性に多い疾患であるが、前立腺がんや乳がんでホルモン療法を受けている患者でも骨量の減少が見られるため、その予防と治療も適応として承認申請中である。

4 抗体医薬の課題と解決のための試み

(1)高額な薬剤費の低減

抗体医薬はほかの医薬と比べて非常に高価であることが、治療上で問題である。一例として、乳がんの手術後再発予防の治療費の大まかな比較では、従来の化学療法剤による治療では50~60万円程度のところ、トラスツズマブ(ハーセプチン[®])は300万円を超える¹⁴⁾。これら薬剤を併用するケースも多いので、その場合はさらに高額となる。

低分子医薬は有機合成で作製され、その原材料も比較的安価であり、製造プロセスも複雑ではないので、コスト的には低く抑えることが可能である。これに対し、抗体医薬は動物培養細胞で生産されるため、高価な培地や培養設備が必要である。また、抗体は高分子量で複雑な構造であるうえに、糖

鎖が付加しているため、精製や規格分析等も複雑である。

生産コストを削減するためのひとつの方策として、現状の培養細胞以外の低コストな宿主を用いた生産が考えられる。そこで、大腸菌、酵母、昆虫、植物、ニワトリ等々、種々の生物での生産が検討されている。このうち大腸菌は、ほかのタンパク医薬の実生産にも利用されている実績があり、非常に低コストなシステムであるが、哺乳動物とは遠く離れた生物であるため様々な違いがある。比較的分子量が小さく、単純な構造をしているタンパク質であれば可能であるが、ヒト抗体のように4量体で分子量が15万程度である複雑な分子の発現は難しい。またほかの生物を用いても共通に生じる困難は、抗体分子にはヒト特有の糖鎖が付加し

ている点にある。糖鎖は主に血中での安定性や免疫細胞による認識に寄与すると考えられるが、糖鎖が無かったり、あっても構造が違っていると抗体の特徴である安定で長期持続する薬効や免疫系を介した薬効が期待できない。糖鎖の付加は複雑な多段階の反応であり、これをほかの生物種で再構築するのはなかなか容易ではない。しかし我が国は糖鎖工学に関する研究では多くの実績を有するため、期待が持たれるところである。

なお、以上はがん治療用などの完全な構造の抗体医薬を前提にしたが、中和抗体であれば、必ずしも全構造がなくても機能を発揮できる場合もある。3-2の(1)で述べたセルトリズマブペゴル(シムジア[®])は抗原結合部分であるFabに合成高分子のPEG(ポリエチレン

グリコール)を付加したものである。Fabのみであれば比較的low分子であるため、大腸菌で生産することができ、コストが削減できているとのことである⁵⁾。

一方で、抗体医薬は従来のタンパク医薬に比べ投与量をはるかに多いことも治療費用が高額な理由のひとつである。そこで薬効を高めることにより、投与量を減らし、薬剤費を軽減するという方向性も打ち出されている。この手法は単にコスト低減にとどまらず、医薬の効果向上に密接に関わるため、注目される技術(5-2)で後述する。

(2) 新規な標的分子の探索

抗体は、認識する抗原で抗体分子を規定する。従って標的として適当な分子をいかに見出すかが極めて大きな研究課題となる。これはどのような医薬研究でも共通の研究課題である。医学・生物学分野で、疾患の原因分子や生体機能の調節分子等々の探索や機能解析といった領域の研究が精力的に行われている。

抗がん作用を期待する抗体の場合、必ずしも生体内で重要な機能を持たない分子でも、がん細胞に特異的に存在するような分子であれば標的として用いることができる可能性がある。このような分

子は細胞マーカーや分化抗原のようなものであり、抗体が結合しても細胞の機能に影響は少なく、2-3の(2)で述べた抗体依存性細胞障害作用によりその細胞を殺傷する効果が期待できる。このような発現の特異性や量で探索できる分子は、DNAチップなどを用いて比較的簡便に研究が可能であるため、これまで数多くの研究が行われ、候補も得られたと思われる。しかしながら現在までに開発されている抗体の中には、単なるマーカー分子を認識するものはほとんど見当たらない。例外として、リツキシマブ(リツキサン[®])の標的分子CD20がある。CD20はB細胞にのみ発現する抗原で、明確な生体機能は明らかになっていない。

(3) 抗体のできにくい分子に対する抗体の作製

抗体医薬は細胞外の分子を標的とするため、調節因子などの分泌タンパク質や受容体等でも細胞外に出ている部分が標的となる。特に受容体やトランスポーターなどで、細胞膜を何度も貫通するタイプ(多数回膜貫通型)の分子の細胞外領域に対する抗体は、通常のマウス等の動物への免疫法では作製しにくいことが知られている。例えば、このような分子は精製が難

しく、不完全なもので免疫をしても抗体は得にくいといった事や、発現細胞を用いて免疫しても、発現量が少ない、細胞外領域が小さい、アミノ酸配列がヒトと似ている等々の理由で抗体ができにくいと考えられている。従って、これまではこのような分子に対する抗体は少数しか作製されていない。

多回膜貫通型の分子には、受容体やチャネルといった従来の薬剤の標的としても重要なものが多く含まれる。例えば、7回膜貫通型受容体(GPCR)はその代表である。そのためこのような分子に作用する抗体は薬理的に有用な活性を持つ可能性がある。また、その機能が不明、またはさほど重要でなくても、がん細胞に特異的に発現しているような分子であれば抗体の標的になる可能性がある。従って、これまではあまり手が付けられなかったこのような分子に対する抗体を効率よく作製できるようになれば、治療用のターゲットの種類が新たに広がることが期待される。このような課題に対しては、免疫する抗原の発現手法に関する検討や、動物を介さないで抗体を作る手法が検討されており、これも注目される技術(5-2)で後述する。

5 最近の抗体関連技術の研究開発

抗体医薬に限らないが、医薬の研究開発は医学・生物学の基礎研究と密接に結びついている。基礎研究の成果として、疾患の原因分子や病態に影響を与える分子が発見されたり、病態に関してより深い理解を得られることは少なくない。多くの場合、このように発見された分子は、医薬の標的となる可能性を有しており、また病態に関する知見は医薬の研究開発の方

向性を定めるうえでも極めて貴重な情報となる。逆に、医薬やその基となる化合物や抗体は、医学・生物学の研究上の有用なツールとなる。抗体医薬のターゲット分子や抗体工学的な技術が大学や公的研究機関等の基礎研究から得られた例も少なくない。幅広い基礎研究の推進と、新しい発想による技術開発の先導が、特に公的な資金で行われる研究には求められる。

以下に、日本の公的プロジェクトや注目される研究を紹介する。

5-1

主な公的プロジェクト

抗体医薬の研究開発は基本的には製薬企業等の民間が主体に進められている。大学等での継続的な

基礎研究の重要さは上記の通りであるが、ここでは時代に即した個別の課題に対して集中的に資金投入された主な公的プロジェクトを挙げる。

5-1-1 新規標的分子の探索

以下のようないくつもの有用遺伝子探索と機能解析に関するプロジェクトが遂行されてきた。必ずしも抗原の探索ではなくても、創薬ターゲットの探索や、疾患遺伝子の解明等新規標的に関わる成果は、そのまま抗体の標的に直結する可能性がある。ここでは比較的大規模なプロジェクトに絞り紹介する。

①完全長ヒト cDNA プロジェクト (FL プロジェクト)¹⁵⁾

期間：1996年～2001年

支援：経済産業省

東京大学医科学研究所、ヘリックス研究所、かずさDNA研究所および民間の十数社による官民共同プロジェクトで、ヒト新規完全長 cDNA の収集と配列情報のデータベース化が行われた。得られた cDNA 情報については H-インビテーショナルという国際共同研究プロジェクトによりアノテーション(注釈付け)が行われ、国際的に利用されている。得られた約3万もの完全長 cDNA は研究材料として貴重なものであり、以下のミレニアム・ゲノム・プロジェクトでも研究対象となっている。

②ジェノックス創薬研究所(官民共同)¹⁶⁾

期間：1996年～2002年

支援：厚生労働省

厚生労働省所管の医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(当時)と民間企業8社の共同出資による研究プロジェクトであり、国立小児病院(当時)との共同研究を通して、アトピーやアレルギー疾患を対象とした疾患特異的遺伝子の単離と機能解析が行われた。

③ミレニアム・ゲノム・プロジェ

クト¹⁷⁾

期間：2000年～2004年

支援：文部科学省、厚生労働省、経済産業省、農林水産省(イネゲノム)

疾患遺伝子の解明に基づき、疾患対策、テーラーメイド医療の実現、画期的新薬の開発に資することを目標とした。ヒト完全長 cDNA の構造や機能解析、SNP s 解析、重要疾患遺伝子の解析等が行われた。

④ゲノムネットワークプロジェクト¹⁸⁾

期間：2004年～2008年

支援：文部科学省

遺伝子の発現調節機能や生体分子間の相互作用の系統的な解析を通して、生命現象に関与するネットワークを明らかにし、得られる情報から疾患の新たな治療法の開発や創薬につながる成果を上げることを目指して実施された。

5-1-2 抗体生産技術と抗体作製技術に関する研究開発

高価な抗体医薬において、生産性を上げてコストを下げ、また種々の分子に対して効率よく抗体を作製することを旨とするプロジェクトとしては以下のようなものがある。

①バイオプロセス実用化開発¹⁹⁾

期間：2004年～2006年度

支援：経済産業省

抗体に限定したものではないが、カイコ、ニワトリ、動物細胞、酵母等、種々の宿主でのタンパク質やほかの化学物質の生産システムの研究開発に対する助成で、企業対象であった。

②新機能抗体創製技術開発²⁰⁾

期間：2006年～2010年

支援：経済産業省

特異性の高い抗体を系統的に創製するための抗原産生技術と抗原提示増強や免疫寛容回避等の基盤技術の開発および抗体の分離・精製を効率化するための技術を開発

することを目的として、行われている。

5-2

特に注目される技術

(1)バキュロウイルスを用いた膜タンパク質の発現と抗体作製への利用²¹⁾

4の(3)で述べたとおり、多数回膜貫通型の膜タンパク質に対する抗体は作製しにくいものが多い。これを可能にするひとつの方向性として、まず正しい立体構造を保持した抗原となる膜タンパク質を大量に合成する手法の開発がある。そこで目的膜タンパク質をウイルス粒子上に高発現させ、これを抗原とする手法が開発されてきた。

東京大学先端科学技術研究センター教授の浜窪隆雄氏らのチームでは、昆虫に感染するウイルスであるバキュロウイルスの膜上に目的タンパク質を発現させ、このウイルス粒子を用いて動物を免疫する手法を開発している。バキュロウイルスの gp64 という膜タンパク質は抗原性が強いいため、ウイルスをそのまま免疫すると、gp64 に対する抗体ばかりが取れる。そこで、gp64 を発現するトランスジェニックマウスを作製し、gp64 に対する免疫寛容を誘導しておくことにより、目的の膜タンパク質に対する抗体を得ることができた。逆に特定の GPCR (7回膜貫通型受容体) の遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作製し、これにこの GPCR を高発現させたウイルス粒子を免疫することにより、抗体を作製できたという。これはヒトとマウスで抗原分子の構造が非常に似ている場合、抗体ができないことが多いが、マウスの抗原分子を遺伝的になくしてしまえば類似するヒトの抗原に対する抗体もマウスで作ることができたということ

である。5-1-2②新機能抗体創製技術開発の成果である。

(2) ヒト抗体生産マウスの作出

通常、抗体は最初にマウスで作製されるが、2-2で述べたようにマウスの抗体はヒトにとっては異物であり、免疫系により排除される。そのためキメラ化、ヒト化といった技術が開発されてきたが、それでもマウス由来の部分が完全に除かれてはならず、複数回の投与によりヒト抗体が誘導されて効果の減少や副作用につながる危険性もある。キリンビール(株)のチーム(現協和発酵キリン(株))は、人工染色体の技術を用いて、ヒト抗体遺伝子を含む染色体断片を安定に保持するマウスを作製した。さらに、ヒト抗体遺伝子の別の一部を保持する米国メダレックス社のマウスと掛け合わせることで、全てのタイプのヒト抗体を作製できるマウスの作出に成功した²²⁾。このように作られる抗体は「完全ヒト抗体」または単に「ヒト抗体」と呼ばれ、そのまま抗体医薬の開発に用いることができるため、多くの開発中の抗体に、世界的に利用されている。我が国発の技術で、かつ国際的に優位性を持つ研究成果として注目される。

(3) 動物を用いない抗体作製法

マウスに免疫する手法では抗体が得られにくい分子を標的とする場合には、動物を使用せず、より人工的な方法で抗体を作製しようという試みが種々行われてきた。動物を使用しない場合、手間や時間、費用の削減につながるケースが多い。試験管内で実用可能な抗体を作製するには、いかに抗体遺伝子としての数と多様性を確保するか、いかに高い結合活性と特異性を持つ抗体をスクリーニングするか、いかに抗原性を回避した抗体を作れるか、がポイントである。最近では実用化に至った技術もみ

られ、注目されている。

① ファージディスプレイ法

細菌に感染するウイルスであるファージの膜上に目的タンパク質を発現させる技術がファージディスプレイ法である。種々のスクリーニング手法により、最も適当な目的タンパク質を発現するファージを濃縮、単離する方法である。このタンパク質の設計図である遺伝子はファージ粒子内にあるため、ファージが回収できれば遺伝子配列が得られ、自由に加工することができる。抗体の場合、可変領域の配列を多数用意してこの操作を行う。適当な担体に保持した抗原に作製したファージを結合させることにより、結合活性の強いファージを回収、増幅する操作を繰り返し、最も適切な分子を発現するファージを選択する。

英国 Cambridge Antibody Technology 社(現 MedImmune 社)の手法²³⁾は、重鎖、軽鎖の遺伝子をヒト B 細胞から調製し、一本鎖抗体としてファージの膜タンパク質と融合させたものを膜上に発現させるというものである。その多様性は 10^{11} 以上である。得られた可変部の遺伝子は定常領域の遺伝子に連結することにより、完全なヒト抗体が生成される。前述の抗 TNF- α 抗体アダリムマブ(ヒュミラ[®])は、本技術を利用して作製された完全ヒト抗体である。

また、ドイツ・MorphoSys 社の技術²⁴⁾は CDR (相補性決定領域: 2-2)とその周辺領域(フレームワーク)の遺伝子配列を全て人工合成し、Fab の形でファージの膜上に発現させる手法である。これらの配列はヒト抗体の遺伝子情報から適切なものを多数作製し、組み合わせることにより、その多様性が 150 億通りにもなる。複数の有力製薬企業にライセンスされている。

② ニワトリ B 細胞株を用いる方法²⁵⁾

ニワトリの B 細胞株である

DT40 細胞をヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチン A で処理することにより、人為的に B 細胞の抗体遺伝子を多様化させることができる。産生される抗体分子は細胞膜上に発現されるため、特定の抗原に結合する抗体を発現する細胞を回収することができる。作製期間を短縮できることと、ニワトリという進化的に離れた生物種を用いることから、マウスとは特異性の異なる抗体が得られる期待がある。これを医薬として使用するために、ヒト化の検討が進められている。(独)理化学研究所での発明を、理研発ベンチャーである株式会社カイオム・バイオサイエンスが事業化している。

③ ヒト B 細胞を用いる方法

ヒトの B 細胞で抗体が作製できれば、最初から完全ヒト抗体であるため、余計な改変なども不要であり、極めて合理的である。米国 Morphotek 社²⁶⁾は、提供者から T 細胞、B 細胞、末梢単核球画分を調製し、目的抗原と共培養することにより、B 細胞にその抗原に対する抗体を生産させる手法、ならびに、特定の疾患の患者の血清中から、その疾患に関連する抗原に対する抗体を産生する B 細胞を得る手法を開発している。さらにこのような B 細胞に遺伝子変異を蓄積する手法により抗体遺伝子の多様性を獲得させ、最適な抗体を選択する技術も開発している。既にこの技術を適用した複数の抗体が臨床試験入りしている。このベンチャーは 2007 年にエーザイ(株)により買収された。我が国では、北海道大学の技術を基に、(株)イーベック²⁷⁾がヒト B 細胞を EBV (エプスタイン・バール・ウイルス)により不死化させ、多様なヒト抗体を作製する技術を事業化している。

(4) 高 ADCC 抗体作製技術²⁸⁾

抗体の Fc 領域には糖鎖が付加しており、ナチュラルキラー (NK)

細胞など細胞障害性の免疫細胞はこの糖鎖を含む部分を認識して、抗体が結合したがん細胞などを攻撃する(ADCC:2-3(2))。この糖鎖は複雑な構造をしているが、その根元部分にフコースという糖が付加するかどうかで、ADCC活性が大幅に違ってくることが明らかになっている。フコースが付加しない場合には、付加した場合に比

べADCC活性が100倍以上強くなる。そこで、抗体生産細胞として一般的なCHO細胞のフコースを付加する酵素の遺伝子(α 1,6-Fucosyltransferase)を欠損させた細胞株を造成したところ、全くフコースが付加しない抗体を産生するCHO細胞を得ることに成功した。この細胞が生産する抗体は予想通り強力なADCC活性を示すこ

とが明らかになり、抗体医薬の開発に利用されている。この一連の研究開発は、協和発酵工業(株)(現協和発酵キリン(株))により行われたものであり、現在では国内外の企業にライセンスされている。ほかにも、海外の企業により、Fc部分のアミノ酸配列の変換によるADCC活性の増強技術が開発されている。

6 今後の展開

抗体医薬の普及により、従来は治療法がなかったり、満足できる治療効果が得られていなかった疾患領域で患者が救えるようになったことは、大いに歓迎すべきことである。しかし、抗体医薬による治療は、非常に高価であり、医療経済的には、費用対効果からの評価は、今後、厳しさを増すものと思われる。そういう意味で、まずは限られた領域の中で、確実に治療の効果が示されることが重要である。

世界の抗体医薬開発企業は、ジェネンテック、アムジェンといったバイオベンチャーが中心である。これらの企業の多くは1980年代にタンパク医薬を開発した経験を持つ企業である。抗体医薬もタンパク医薬であるため、その当時の開発に関わるノウハウが大きく役立ったものと思われる。我が国でも、抗体医薬の研究開発に注力してきた製薬企業は3社あるが(現在は合併により2社)、いずれもかつてタンパク医薬の研究開発に成功した経験を有する。2005年には、中外製薬(株)のトシリズマブ(アクテムラ[®])が我が国発の抗体医薬としては、初めて販売に至っている。

一方、世界のほとんどの大手製薬企業は、従来は低分子医薬を中心とした企業である。抗体医薬開

発の初期には、抗体が医薬になるかどうか不透明であったため、そのようリスクを取るよりも、実績のある低分子医薬を研究開発の中心に据えるということは、大企業にとっては自然であったとも思える。しかしながら、従来の低分子医薬の開発がある種の困難さに直面し始めていたことも事実である。すなわち、低分子医薬の中心は降圧剤や高脂血症薬のような生活習慣病の治療薬であったが、その研究開発の歴史は長く、治療満足度の高い薬剤がすでに存在し、さらに優れた薬の開発は非常にハードルが高いものになっている。また逆に、アンメット・メディカル・ニーズ(未だ満たされない医療上のニーズ)を充足させる医薬の開発もまた非常に困難を伴うものであり、年々承認される新薬の数は低減する傾向にある。さらにいかに大きな売上げを誇る医薬であっても、特許期間が切れれば、瞬く間にジェネリック医薬に置き換わり、売上げが激減する運命にある。

抗体医薬の対象は比較的患者の少ない小さな領域であり、生活習慣病のように非常に多数の患者に日常的に投与されるものではない。従来は製薬企業はこのよう一見売上げの少ない薬剤の開発には

消極的であった。しかしながら、抗体医薬では薬価が高いこともあり、また狭い領域での薬効の高さもあり、実際には図表3に示したように売り上げ上位に5つが入り、かつ前年より2桁の伸びを示している。今のところ、ジェネリックに置き換わるのも低分子ほどには容易ではないと考えられている。このような状況から、世界の大手製薬企業も買収や提携等により抗体医薬を取り込むという戦略が盛んになってきている。

繰り返しになるが、医薬は医学・生物学の基礎研究と極めて密接な関係のある分野である。特に創薬の標的分子や、その機能と病態との関係などに関する情報は大部分が大学や公的研究機関の基礎研究からもたらされる。近年、世界的に製薬企業は基礎研究部門を縮小し、この部分の情報はベンチャー企業や、さらにそのもととなる大学等から得ようとする傾向が強まっている。抗体医薬の新たな標的となる抗原や抗体そのものも、また核酸医薬やがんワクチンのようなその次の世代の医薬も、基礎研究の充実の上に展開できるものであり、大学等で行われる公的な研究の重要性はますます増大するものと思われる。

参考文献

- 1) 免疫因子研究会
<http://www10.ocn.ne.jp/~hydor/factor/meneki/doctor-tonegawa.html>
- 2) JT 生命誌研究館 Scientist Library
http://www.brh.co.jp/s_library/j_site/scientistweb/no37/index.html
- 3) 財団法人日本リウマチ財団
<http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm400/rm440.html>
- 4) MEDICINES IN DEVELOPMENT Biotechnology 2008 : The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)
<http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>
- 5) 炎症性腸疾患の耳袋
<http://mimibukuro.org/certolizumab-pegol>
- 6) 中外製薬(株)ニュースリリース
http://www.chugai-pharm.co.jp/generalPortal/pages/detailTypeHeader.jsp;jsessionid=Y1ATDOR0VMZ4ACSSUIHCFEQ?documentId=doc_11609&lang=ja
- 7) がんサポート情報センター
http://www.gsic.jp/medicine/mc_01/rituxan_1/02.html
- 8) Zevalin.jp
<http://zevalin.jp/patient/execut5.html>
- 9) 放射線利用技術データベース
<http://www.rada.or.jp/database/home4/normal/ht-docs/member/synopsis/030283.html>
- 10) 海外癌医療情報リファレンス
http://www.cancerit.jp/xoops/modules/cancer_reference/index.php?page=article&storyid=235
- 11) 共同通信 PR ワイヤー
<http://prw.kyodonews.jp/open/release.do?r=200708241758>
- 12) Solanezumab : ClinicalTrials.gov
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00904683?term=solanezumab&rank=3>
- 13) がんナビ ニュース
http://cancernavi.nikkeibp.co.jp/news/post_1000.html
- 14) がん治療費 .com
<http://www.ganchiryohi.com/kouganzai/bust.html>
- 15) (独)産業技術総合研究所プレスリリース
http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2004/pr20040420/pr20040420.html
- 16) ジェノックス創薬研究所
<http://www.nch.go.jp/NCMRC/NP/1999/genox.htm>
- 17) ミレニアム・ゲノム・プロジェクト
<http://www.kantei.go.jp/jp/mille/genomu/index.html>
- 18) ゲノムネットワークプロジェクト
<http://genomenetwork.nig.ac.jp/mext-life/genome/project.html>
- 19) バイオプロセス実用化開発
<http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/pamphlets/bio/project0609/45-50.pdf>
- 20) 新機能抗体創製技術開発
<http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/pamphlets/bio/project0609/02.pdf>
- 21) 東京大学先端科学技術研究センター
<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/research/projects/2003/012/index.html>

- 22) 協和発酵キリン(株) HP
http://www.kyowa-kirin.co.jp/rd/antibody/human_ab/index.html
- 23) MedImmune HP
<http://dev2.medimmune.hodgsonconsult.net/pipeline/cambridge/technology.asp?t=Phage+Display>
- 24) MorphoSys HP
<http://www.morphosys.com/en/technologies/hucal-136.html>
- 25) (独)理化学研究所プレスリリース
<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2005/050530/index.html>
- 26) Morphotek HP
<http://www.morphotek.com/page2547.aspx>
- 27) (株)イーベック HP
<http://www.evec.jp/index.html>
- 28) 協和発酵キリン(株) HP
<http://www.kyowa-kirin.co.jp/rd/antibody/adcc/index.html>

執筆者プロフィール



関根 進

ライフサイエンスユニット
科学技術動向研究センター 特別研究員
<http://www.nistep.go.jp/index-j.html>

農学博士。専門は分子生物学、バイオテクノロジー全般。特に抗体などのタンパク医薬の研究や遺伝子の単離と機能解析の研究に国内外の研究機関や製薬企業にて長く携わる。