



## STEMを知らば薬がわかる



し日本での臨床開発は進んでいない。

### 「interferon」: インターフェロン類

インターフェロン(interferon, IFN)はウイルス感染などの刺激を受けた細胞が産生、分泌する分子量約20,000の一群の生理活性糖タンパク質で、サイトカインの1種である。ウイルス増殖抑制作用のほかに細胞増殖抑制作用、抗腫瘍作用、免疫調節作用等の生物活性を持つ。主な分子種として産生細胞や構造の異なるIFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ の3種類がある。

医薬品としてのインターフェロン類にはSTEMはなく、学術用語と同じ「interferon」がINNとしても用いられている。Interferon(インターフェロン)がINNになったのは非常に古く1962年のことで、「動物細胞とウイルスの相互作用により産生される(糖)タンパク質で、動物細胞にウイルス感染に対する抵抗力を持つようにする物質」と定義された。1980年代になり、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ やこれらのバリエーション(アミノ酸変異体)が遺伝子組換えで製造されるようになり、名称や定義の変更が検討された。INN委員会は「Alfaferon」、「Betaferon」、「Gammaferon」等の名称を検討したが、これらはすでに製品名として登録されており変更はできなかった。そこでINNでは、

Interferon Alfa(インターフェロン アルファ)

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)

Interferon Gamma(インターフェロン ガンマ)

と $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ のアルファベット綴りを略さずに記載し、2語式で表す方法が採用された。前にも説明したように、INNには糖タンパク質の糖鎖の異なるものに対して名称の後にアルファ、ベータとつけて2語式に表して区別するというルールがある。しかし、インターフェロンでは、アミノ酸配列の異なるインターフェロンの分類を示すために生化学名に使われているアルファ、ベータ、ガンマをINNでもそのまま例外的に使用している。さらに必要に応じて数字やアルファベットを付加したり、混合物の場合にはコードを付加することにより、遺伝子の違いやアミノ酸の違いを区別するというルールが採用されている。

### (1)「Interferon Alfa」: インターフェロン アルファ類

ヒトIFN- $\alpha$ は、白血球インターフェロンとして知られていたもので、ウイルス感染した白血球で産生分泌される糖タンパク質ファミリーである。塩基配列の異なる14種類以上のIFN- $\alpha$ 遺伝子群から発現されるサブタイプが存在する。アミノ酸残基165-172個からなり、N-結合型糖鎖を持つものが多い。

INNではヒトIFN- $\alpha$ 遺伝子のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、Interferon Alfa-2(インターフェロン アルファ-2)のように表す。Interferon Alfa-2には23番目と34番目のアミノ酸残基の異なるバリエーションがあり、これらは数字の後にアルファベットをつけて区別する(Alfa-2a, Alfa-2b, Alfa-2c)(図3)。また、混合物の場合はInterferon Alfa-n1, Interferon Alfa-n2などと表す。

現在、日本では以下の7品目が承認されている。

Interferon Alfa(NAMALWA)(インターフェロン アルファ(NAMALWA))

Interferon Alfa(BALL-1)(インターフェロン アルファ(BALL-1))

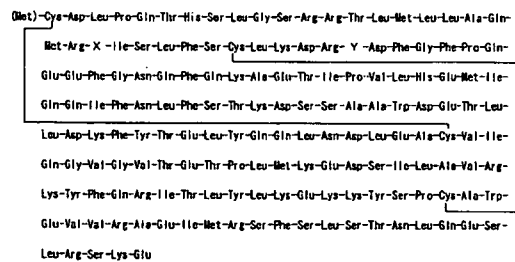
Interferon Alfa-2a(Genetical Recombination)(インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え))

Interferon Alfa-2b(Genetical Recombination)(インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え))

Interferon Alfacon-1(Genetical Recombination)(インターフェロン アルファコン-1(遺伝子組換え))

Peginterferon Alfa-2a(Genetical Recombination)(ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え))

Peginterferon Alfa-2b(Genetical Recombination)(ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え))



	各位置のアミノ酸残基	
	23(X)	34(Y)
Alfa-2a	Lys	His
Alfa-2b	Arg	His
Alfa-2c	Arg	Arg

図3 Interferon Alfa-2(インターフェロン アルファ-2)のアミノ酸配列

これらの医薬品のうち、Interferon Alfa(インターフェロン アルファ)は、INNでは1種類であるが、細胞培養技術を用いて製造したIFN- $\alpha$ は用いる細胞によりサブタイプの組成が異なるため、JANでは、INNの後に用いた細胞の名称を括弧書きで記載して区別しているため2品目となる。これらの医薬品は慢性C型肝炎の治療薬として用いられているほか、慢性B型肝炎、腎がん、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫の治療薬としても用いられる。

Interferon Alfa(NAMALWA)(インターフェロン アルファ(NAMALWA))は、ヒトリンパ芽球NAMALWA細胞をセンダイウイルスで誘発することにより産生される分子量17,000~30,000の糖タンパク質で、サブタイプの混合物であり、日局収載候補品目となっている。

Interferon Alfa(BALL-1)(インターフェロン アルファ(BALL-1))は、ヒトリンパ芽球BALL-1細胞をセンダイウイルスで誘発することにより産生される分子量13,000~21,000の糖タンパク質で、IFN- $\alpha_2$ 、 $\alpha_7$ および $\alpha_8$ のサブタイプから構成される。

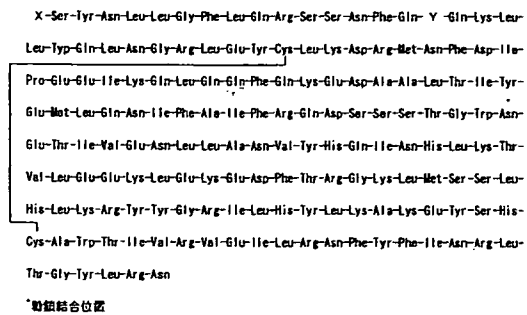
Interferon Alfa-2a(インターフェロン アルファ-2a)、Interferon Alfa-2b(インターフェロン アルファ-2b)は、それぞれ対応する遺伝子を導入した組換え体で産生される165個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Interferon Alfacon-1(インターフェロン アルファコン-1)は、ヒトIFN- $\alpha$ の12種類のサブタイプのアミノ酸配列において、各位置の出現頻度が最も高いアミノ酸残基をコードするように人工的に設計した遺伝子の発現により組換え体で産生される、一部N末端にメチオニン残基が付加している166個のアミノ酸残基からなるタンパク質で、インターフェロン アルファよりも高い生物活性を示す。

Peginterferon Alfa-2a(ペグインターフェロン アルファ-2a)、Peginterferon Alfa-2b(ペグインターフェロン アルファ-2b)は、それぞれInterferon Alfa-2a(インターフェロン アルファ-2a)、Interferon Alfa-2b(インターフェロン アルファ-2b)をPEG化したもので、血中半減期が延長され、投与回数を減らすことが可能な医薬品である。

## (2)「Interferon Beta」：インターフェロン ベータ類

ヒトIFN- $\beta$ は、繊維芽細胞インターフェロンとして知られていたもので、ウイルスや2本鎖RNAの刺激に



	各位置のアミノ酸残基		糖鎖結合
	1(X)	17(Y)	
Beta-1a	Met	Cys	Asn80
Beta-1b	-	Ser	-

図4 Interferon Beta(インターフェロン ベータ)のアミノ酸配列

より繊維芽細胞で産生される166個のアミノ酸残基からなるN-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質である。IFN- $\beta$ 遺伝子はIFN- $\alpha$ と異なり1種類である。

INNではIFN- $\beta$ のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、Interferon Beta-1(インターフェロン ベータ-1)と表す。Interferon Beta-1では、1番目と17番目のアミノ酸残基および糖鎖結合の有無が異なるものがあり、これらは数字の後のアルファベットで区別する(Beta-1a、Beta-1b)(図4)。また、混合物の場合はInterferon Beta-n1、Interferon Beta-n2などと表す。

現在、日本で承認されているのは以下の3品目である。

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)

Interferon Beta-1a(Genetical Recombination)(インターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え))

Interferon Beta-1b(Genetical Recombination)(インターフェロン ベータ-1b(遺伝子組換え))

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)は、ヒト繊維芽細胞に誘発剤を作用させて産生した166個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質であり、悪性黒色腫、膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、慢性B型肝炎、慢性C型肝炎などの治療薬として使われている。

Interferon Beta-1a(インターフェロン ベータ-1a)は、CHO細胞を用いて遺伝子組換えにより製造した166個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、天然型IFN- $\beta$ と同じアミノ酸配列でN-結合型糖鎖を持つ。一方、Interferon Beta-1b(インターフェロン ベータ-1b)は、17番目のシステインをセリンに置換し、分子内ジスルフィド結合が正しく架橋されるようにしたもので、大腸菌

ステムを知らば薬がわかる

① 糖鎖

で製造した165個のアミノ酸からなるタンパク質である。これらはともに、多発性硬化症の治療薬として使用されている。

(3)「Interferon Gamma」：インターフェロンガンマ類

ヒトIFN- $\gamma$ は、免疫インターフェロンとして知られていたもので、マイトジェンや特異抗原刺激によりT細胞で産生される、146個のアミノ酸残基からなるN-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質で、IFN- $\gamma$ 遺伝子は1種類である。IFN- $\alpha$ とIFN- $\beta$ は構造上の類似性が高く受容体も共通しているが、IFN- $\gamma$ とIFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ に類似性はなく、 $\alpha$ と $\beta$ はI型、 $\gamma$ はII型インターフェロンに分類される。

INNではIFN- $\gamma$ のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、Interferon Gamma-1(インターフェロンガンマ-1)と表す。Interferon Gamma-1ではN末端、C末端のアミノ酸配列の異なるものを数字の後のアルファベットで区別し、Gamma-1a, Gamma-1b, Gamma-1cが定義されている(図5)。また、混合物の場合はInterferon Gamma-n1, Interferon Gamma-n2などと表す。

現在、日本では以下の2品目が承認されており、腎がん、菌状息肉症、慢性肉芽腫、成人T細胞白血病の治療薬として用いられている。

Interferon Gamma-1a(Genetical Recombination)  
(インターフェロンガンマ-1a(遺伝子組換え))

Interferon Gamma-n1(インターフェロンガンマ-n1)

Interferon Gamma-1a(インターフェロンガンマ-1a)

X-Gln-Asp-Pro-Tyr-Val-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Leu-Lys-Lys-Tyr-Phe-Asn-Ala-Gly-His-Ser-Asp-Val-Ala-Asp-Asn-Gly-Thr-Leu-Phe-Leu-Gly-Ile-Leu-Lys-Asn-Trp-Lys-Glu-Glu-Ser-Asp-Arg-Lys-Ile-Met-Gln-Ser-Gln-Ile-Val-Ser-Phe-Thr-Phe-Lys-Leu-Phe-Lys-Asn-Phe-Lys-Asp-Asp-Gln-Ser-Ile-Gln-Lys-Ser-Val-Glu-Thr-Ile-Lys-Glu-Asp-Met-Asn-Val-Lys-Phe-Phe-Asn-Ser-Asn-Lys-Lys-Lys-Arg-Asp-Asp-Phe-Glu-Lys-Leu-Thr-Asn-Tyr-Ser-Val-Thr-Asp-Leu-Asn-Val-Gln-Arg-Lys-Ala-Ile-His-Glu-Leu-Ile-Gln-Val-Met-Ala-Glu-Leu-Ser-Pro-Ala-Ala-Lys-Thr-Gly-Lys-Arg-Lys-Arg-Ser-Gln-Met-Leu-Phe-Arg-Gly-Arg-Y

	末端アミノ酸配列		糖鎖結合
	X	Y	
Gamma-1a	Cys-Tyr-Cys	Arg-Ala-Ser-Gln	-
Gamma-1b	Met	-	-
Gamma-1c	Met	Arg-Ala-Ser-Gln	-

図5 Interferon Gamma(インターフェロンガンマ)のアミノ酸配列

は、対応する遺伝子を導入した組換え体で産生されるアミノ酸146個からなるタンパク質である。また、Interferon Gamma-n1(インターフェロンガンマ-n1)は、ヒトミエロノサイト細胞株HBL-38をリポポリサッカライドで刺激して産生される、126, 127, 128, 129および138個のアミノ酸残基からなる分子量約15,000~26,000の糖タンパク質の混合物である。

「-poetin」：エリスロポエチン類

「-poetin」は、エリスロポエチン(erythropoetin, EPO)型の血液因子に共通のステムである。EPOは、赤血球前駆細胞に作用して赤血球への分化と増殖を促す造血因子で、主として腎臓から分泌される。天然のヒトEPOは、165個のアミノ酸残基からなる分子量約30,000の糖タンパク質で、Asn24, 38, および83にN-結合型糖鎖、またSer126にO-結合型糖鎖が結合している。糖鎖の非還元末端に結合しているシアル酸数が多いものほど血中半減期が長く、高い生物活性を示す。

ステム「-poetin」を持ち、現在、日本で承認されている医薬品には以下の2品目がある(図6)。

Epoetin Alfa(Genetical Recombination)(エポエチンアルファ(遺伝子組換え))

Epoetin Beta(Genetical Recombination)(エポエチンベータ(遺伝子組換え))

これらの医薬品は主に透析施行中の腎性貧血治療薬として用いられているほか、未熟児貧血にも用いられる。今後、日局への収載が予定されている医薬品である。

Epoetin Alfa(エポエチンアルファ)は、ヒトEPOをコードするゲノムDNAを導入したCHO細胞で産生され

Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Ala-Glu-His-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Pro-Trp-Glu-Pro-Leu-Gln-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-Cys-Arg-Thr-Gly-Asp

Epoetin(Genetical Recombination)  
エポエチン(遺伝子組換え)

図6 Epoetin(エポエチン)のアミノ酸配列  
\*N-結合型糖鎖結合位置, \*\*O-結合型糖鎖結合位置

る165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム $\alpha$ からなる。一方、Epoetin Beta(エポエチン ベータ)は、ヒトEPOをコードするcDNAを導入したCHO細胞で産生される165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム $\beta$ からなる。すなわち、この2つの医薬品のアミノ酸配列は同一であるが、結合している糖鎖の分布は異なっている。なお、グリコフォームとは、タンパク質部分の一次構造が同一で、糖鎖部分のみが異なるサブユニットのことである。

その他、ステム「-poetin」を持ちJANに登録されている医薬品として以下のものがある。

Epoetin Epsilon(Genetical Recombination)(エポエチン イプシロン(遺伝子組換え))

Darbepoetin Alfa(Genetical Recombination)(ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え))

Epoetin Epsilon(エポエチン イプシロン)は、ヒトEPOをコードする遺伝子を導入したBHK細胞で産生される165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム $\epsilon$ からなる。Darbepoetin Alfa(ダルベポエチン アルファ)は、ヒトEPOの5カ所のアミノ酸残基を置換することによって新たに2本のN-結合型糖鎖を導入し、分子あたりのシアル酸数を最大14から22へと増加させた改変型糖タンパク質で(図7)、ヒトEPOよりも血中半減期が長い。欧米ではすでに貧血治療薬として承認されている。図7には天然型と異なるアミノ酸残基を赤字で示した。

その他、INNにはステム「-poetin」を持つ以下のものが登録されている。いずれもヒトEPOと同じアミノ酸配列を有し、異なるグリコフォームからなる糖タンパク質である。

Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Asn-Glu-Thr-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Ala-Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Val-Asn-Glu-Thr-Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-Cys-Arg-Thr-Gly-Asp

Darbepoetin(Genetical Recombination)  
ダルベポエチン(遺伝子組換え)

図7 Darbepoetin(ダルベポエチン)のアミノ酸配列  
\*N-結合型糖鎖結合位置、\*\*O-結合型糖鎖結合位置

- Epoetin Gamma
- Epoetin Delta
- Epoetin Zeta
- Epoetin Theta
- Epoetin Iota
- Epoetin Omega

## おわりに

今回は、生物薬品のステムとして、サイトカイン類に属するコロニー刺激因子類のステム「-stim」、インターロイキン類のステム「-kin」、インターフェロン類「interferon」、およびエリスロポエチン類のステム「-poetin」を紹介した。次回以降も順次、生物薬品のステムを紹介していきたい。

### 筆者紹介:

#### 内田恵理子:

厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第一室長。医薬品の名称に関して、医薬品医療機器総合機構のJAN専門委員およびJP名称委員を務める。

#### 川崎ナナ:

厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第一室長。医薬品の名称に関して、医薬品医療機器総合機構のJAN専門委員およびJP名称委員を務める。

#### 宮田直樹:

本連載第1回(本誌2006年8月号)を参照。

### 参考文献

- 1) INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES(INN) FOR BIOLOGICAL AND BIOTECHNOLOGICAL SUBSTANCES(A REVIEW), INN Working Document 05.179, 15/06/2006  
<http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRevforweb.pdf>
- 2) pINNおよびrINNのリスト<http://www.who.int/druginformation/general/innlists.shtml>
- 3) 日本医薬品一般名称データベース<http://molddb.nih.go.jp/jan/Default.htm>
- 4) 医療用医薬品の添付文書情報(医薬品医療機器総合機構)  
[http://www.info.pmda.go.jp/info/pi\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html)
- 5) 医薬品一般名称辞典 JAN1996, (財)日本公定書協会(1996)
- 6) FDA Drug information-Product approval information-  
<http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm>
- 7) 生化学辞典, 第2版, 東京化学同人(1991)
- 8) 免疫学辞典, 第1版, 大沢利昭・小山次郎・奥田研爾・矢田純一【編】, 東京化学同人(1993)
- 9) 分子細胞生物学辞典, 第1版, 村松正實編集代表, 東京化学同人(1997)
- 10) 日経バイオ年鑑2006, バイオセンター編集, 日経バイオテク・日経バイオビジネス(2006)
- 11) 薬学用語解説, 日本薬学会<http://www.pharm.or.jp/dictionary/>
- 12) 宮田直樹, 中野達也, 川崎ナナ, 内田恵理子, 瀧明子, 長谷川式子, 山本美智子:平成15年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告-日本薬局方収載医薬品などの名称, 構造式, 化学名の国際調和に関する研究(第3報)-, 医薬品研究, 35(12), 627-637(2004)



# 薬の名前

## ステムを知れば薬がわかる

Stems used in drug names : For the better understanding of pharmacological actions of drugs

### 第7回

国立医薬品食品衛生研究所

川崎ナナ, 内田恵理子

NANA KAWASAKI, ERIKO UCHIDA

National Institute of Health Sciences

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

### はじめに

本連載第6回(本誌2007年1月号)では、化学薬品類のステムの中で、中枢神経系に作用する薬のステム、

「-ampanel」：アミノヒドロキシメチルイソキサゾールプロピオン酸(AMPA)受容体拮抗薬

「-fylline(-phylline)」：N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬

「-racetam」：ピラセタム系脳機能改善薬

「-piprazole」：フェニルピペラジン系向精神薬

「-azepam」：ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬

「-azenil, -carnil, -quinil」：ベンゾジアゼピン受容体作用薬

「-bamate」：プロバンジオールおよびペンタンジオール系精神安定薬

「-perone」：4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン系精神安定薬

「-peridol」：ハロペリドール系抗精神病薬

「-peridone」：リスペリドン系抗精神病薬

「-pidem」：ゾルピデム系催眠鎮静薬

「-pride」：スルピリド系抗不安薬・鎮静薬

「-spirone」：Buspirone系抗不安薬

「-zafone」：Alozafone系抗不安薬

を紹介した。

今回は、生物薬品類のステムの第2回目として、免疫機能を調節する薬のステム、

「-mab」：モノクローナル抗体

「-cept」：受容体分子

を紹介する。

### 「-mab」：モノクローナル抗体

「-mab」は、モノクローナル抗体(monoclonal antibody)を表すステムである。モノクローナル抗体とは、一種類の抗原決定基とだけ反応する免疫グロブリンで、一次構造が均一である。免疫グロブリンは作用と構造から、IgG, IgM, IgA, IgD, およびIgEの5つのクラスに分類される。ヒトのIgGはさらにIgG1, IgG2, IgG3, およびIgG4の4つのサブクラスに分けられる。モノクローナル抗体を本質とする医薬品は抗体医薬品と呼ばれ、その多くはIgG1である。

ステムを知れば薬がわかる

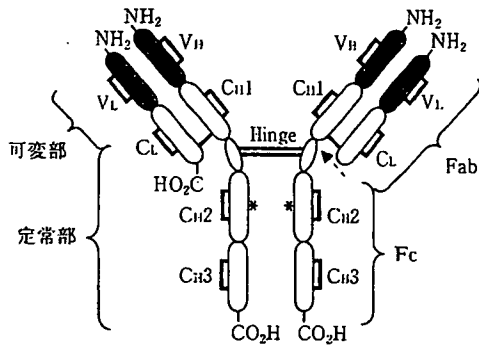


図1 IgG1の構造

5つのクラスの基本構造は共通である。図1にIgG1の基本構造を示す。IgG1は2本のH鎖(Heavy chain)と2本のL鎖(Light chain)の計4本のポリペプチド鎖から構成される。H鎖とL鎖の分子量はそれぞれ約50,000と約25,000で、抗体1分子には合計16本のジスルフィド結合が存在する。H鎖とL鎖ともにN末端から約110番目までのアミノ酸残基部分(図1のV<sub>L</sub>およびV<sub>H</sub>部分)は、抗原特異性を決定する部分で、可変部と呼ばれる。可変部の中でも一次構造に特に著しい多様性が見られ、抗原分子と相補的な立体構造を形成して抗体の特性を決める部分は、相補性決定部(complementarity-determining region, CDR)と呼ばれる。CDRの立体構造保持に働く枠組み領域はフレームワーク部と呼ばれ、両者はモザイク状に配置している。H鎖とL鎖の残りの部分(図1のCL, CH1, CH2, およびCH3部分)は抗原特異性とは無関係に一定しているため、定常部と呼ばれる。IgG1にパパインを作用させると、H鎖のほぼ中央にあたる225と226番目のアミノ酸残基の間が切断される。L鎖とH鎖の可変部を含むN末端半分をFab、また、H鎖の定常部からなるC末端半分をFcと呼ぶ。

モノクローナル抗体は、従来は主にマウスなどの異種動物を用いて、免疫グロブリンを産生するB細胞と増殖能力を持つ腫瘍細胞の細胞融合技術によって製造されていた。しかし、現在医薬品として用いられるモノクローナル抗体は、遺伝子組換え技術によってCHO細胞などを用いて製造されている。特に最近、異種で作製した

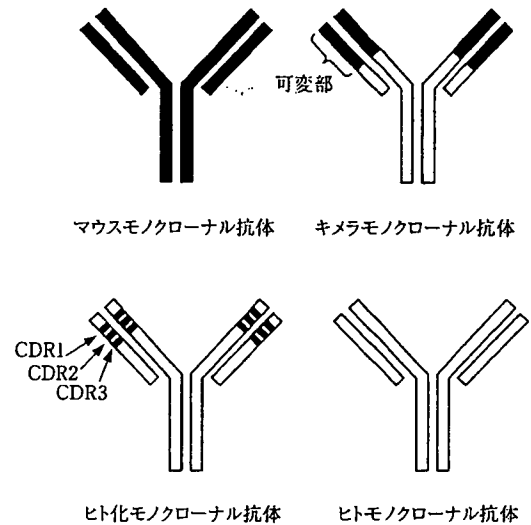


図2 モノクローナル抗体の構造

モノクローナル抗体の免疫原性を低減し、よりヒト抗体に近づけるため、ヒト抗体と異種抗体を融合したモノクローナル抗体の開発が活発である。モノクローナル抗体は種によって、異種モノクローナル抗体(主にマウスモノクローナル抗体)、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、およびヒトモノクローナル抗体の4つの型に分類される(図2)。キメラモノクローナル抗体は異種モノクローナル抗体の可変部とヒト抗体の定常部を融合した分子である。ヒト化モノクローナル抗体はヒト抗体のCDRのみを異種モノクローナル抗体のCDRと置き換えたモノクローナル抗体である。しかし、これらは異種抗体断片を含むため、HACA(human anti-chimeric antibody)やHAHA(human anti-human antibody)反応が引き起こされる。そこで、すべての領域がヒト型から構成される完全ヒトモノクローナル抗体の開発も進められている。ヒトモノクローナル抗体は、ファージディスプレイ法やトランスジェニック法によって製造されている。

抗体医薬品は、抗原との結合による抗原の直接的な機能阻害作用だけでなく、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性や補体依存性細胞傷害(CDC)活性を持つ。現在、抗がん剤、感染症治療薬、抗血栓剤などの循環器用薬、免疫抑制剤、自己免疫疾患治療薬(クローン病)、慢性関節リウマチ治療薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤、血管形成異常に対する治療薬として上市あるいは開発されている。抗体医薬品の売り上げは年間1,000億円ともいわれ、今

表1 構造遺伝子の種によって分類されるサブシステム

	ヒト
	マウス
	ラット
	ハムスター
	霊長類
	キメラ
	ヒト化
	ラット・マウスハイブリッド

表2 対象疾患および標的的部位によって分類されるサブシステム

	バクテリア
	骨
	心血管
	炎症性病変
	免疫調節
	ウイルス

\* 暫定サブシステム

表3 腫瘍の種類によって分類されるサブシステム

	大腸がん
	精巣がん
	卵巣がん
	乳がん
	黒色腫
	前立腺がん
	その他腫瘍全体

後その数は増大すると予想されている。

モノクローナル抗体のステム「-mab」は、構造遺伝子の由来(種)によってサブシステムに分類される(表1)。さらに、対象疾患や標的的部位、または対象とする腫瘍の種類によってもサブシステムがつけられる(表2、表3)。

放射性ラベル化合物や合成化合物が共有結合したモノクローナル抗体には、抗体名の後にその化合物の名前をつける。モノクローナル抗体を放射性同位体のキャリアとして用いる場合は、放射性同位体のINNを抗体名の前につける(例、Technetium (<sup>99m</sup>Tc) Pintumomab)。また、毒素(toxin)を共有結合したモノクローナル抗体には、「-toxa-」をつける。

### (1) 「-omab」：マウスモノクローナル抗体

「-omab」は、マウスモノクローナル抗体(mouse monoclonal antibody)を示す。JANにはIbiritumomab Tiuxetan(イブリツモマブ チウキセタン)が収載されている(図3)。イブリツモマブはB細胞性の悪性リンパ腫に多く発現しているCD20を認識するIgG1で、腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu(m)-」を持つ。金属キレート剤であるチウキセタンが共有結合したイブリツモマブ チウキセタンは、放射性同位元素と組み合わせることによって、CD20を認識し、B細胞を死滅させる。イブリツモマブ チウキセタンはCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫治療薬として2002年に米国で承認されている。日本では希少疾病用医薬品等指定品目の1つとなっている。

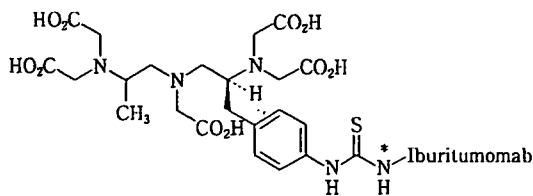


図3 Ibiritumomab Tiuxetan(イブリツモマブ チウキセタン)の構造(日本承認申請中)

他に「-omab」をサブシステムに持つ品目として41種類の抗体がINNに収載されている。

### (2) 「-ximab」：キメラモノクローナル抗体

「-ximab」は、キメラモノクローナル抗体(chimeric monoclonal antibody)を示す。現在、日本で承認されている医薬品には、以下の3品目がある。

Basiliximab(Genetical Recombination)(バシリキシマブ(遺伝子組換え))

Infliximab(Genetical Recombination)(インフリキシマブ(遺伝子組換え))

Rituximab(Genetical Recombination)(リツキシマブ(遺伝子組換え))

バシリキシマブは活性化T細胞表面のインターロイキン(IL)-2受容体 $\alpha$ 鎖(CD25)を標的とするIgG1で、IL-2によって誘導されるリンパ球の分化・増殖を抑制する。腎移植後の急性拒絶反応抑制薬として2002年に承認された。免疫機能調節薬を示すサブシステム「-li-」を持つ。

インフリキシマブは腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ , 本稿で紹介するステム48(1)「TNF- $\alpha$ 阻害薬」を参照)を標的とするIgG1で、クローン病治療薬として利用されている(2002年承認)。また、現在、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けている。免疫機能調節薬を示すサブシステム「-li-」を持つ。

リツキシマブはCD20を標的分子とするIgG1で、2001年にCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として承認された。腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu-」がつけられている。

これ以外にJANに収載されている医薬品として以下の品目がある。

Abciximab(Genetical Recombination)(アブキシマブ(遺伝子組換え))

Cetuximab(Genetical Recombination)(セツキシマブ)

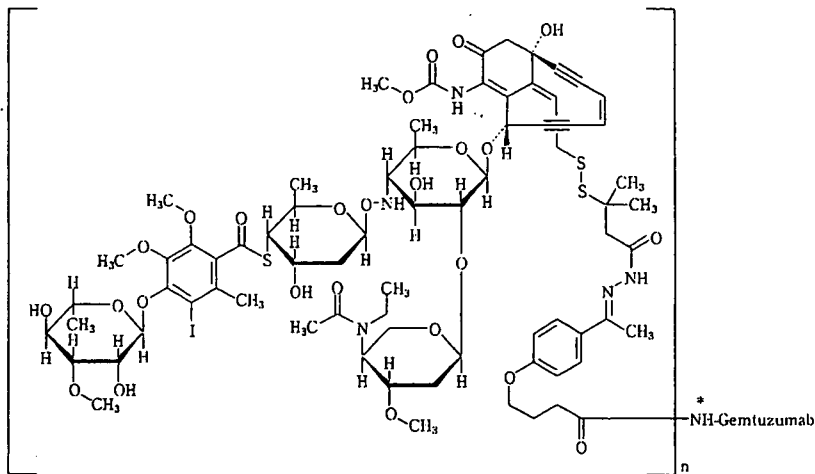


図4 Gemtuzumab Ozogamicin(ゲムツズマブ オゾガマイシン)の構造(2005年日本承認)

(遺伝子組換え)

アブシキシマブは血小板膜に発現するインテグリン  $\alpha 2 \beta 3$  を認識するIgG1で、Fab部分のみからなる。米国では1994年に経皮的冠動脈形成術後の再狭窄治療薬として承認されている。サブシステム「-ci-」は心臓血管を標的とすることを意味する。

セツキシマブはEGF受容体を認識するIgG1で、米国では大腸がん治療薬として2004年に承認された。腫瘍を標的とするサブシステム「-tu-」を持つ。

2006年6月現在、INNにはこれらの品目を含む15品目が収載されている。

### (3) 「-zumab」：ヒト化モノクローナル抗体

「-zumab」は、ヒト化モノクローナル抗体(humanized monoclonal antibody)を示す。現在、日本で承認されている医薬品には、以下の4品目がある。

Gemtuzumab Ozogamicin(Genetical Recombination)  
(ゲムツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え))

Palivizumab(Genetical Recombination)(パリーブズマブ(遺伝子組換え))

Tocilizumab(Genetical Recombination)(トシリズマブ(遺伝子組換え))

Trastuzumab(Genetical Recombination)(トラスツズマブ(遺伝子組換え))

ゲムツズマブは急性骨髄性白血病細胞の細胞表面抗原CD33を認識するIgG4で、腫瘍を標的とする抗体を示すサブシステム「-tu-」を持つ。図4にゲムツズマブのリジン残基にオゾガマイシンがアミド結合したゲムツズマブ

オゾガマイシンの構造を示す。この医薬品は、白血病細胞のCD33に結合して細胞内に取り込まれると、リソソーム内で分解されてオゾガマイシンを遊離し、細胞を傷害する。ゲムツズマブ オゾガマイシンは再発または難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病治療薬として2005年に承認された。

パリーブズマブはRSウイルス(respiratory syncytial virus)Fタンパク質を認識するIgG1で、小児RSウイルス感染治療薬として2002年に承認された。サブシステム「-vi-」はウイルスを標的としていることを示す。

トシリズマブはIL-6受容体を認識するIgG1で、2005年、わが国において世界に先駆けてキャッスルマン病治療薬として承認された。キャッスルマン病は腫瘍リンパ節から大量のIL-6が産生されるリンパ増殖性疾患で、症状および病態にIL-6が関わっている。トシリズマブはIL-6とその受容体の結合を競合的に阻害する。免疫機能調節作用を示すサブシステム「-li-」を持つ。関節リウマチ治療薬としての承認申請に向けて、臨床第Ⅲ相試験が実施されている。

トラスツズマブは乳がんにも過剰発現するHER2を認識するIgG1で、HER2陽性転移性乳がん治療薬として2001年に承認された。HER2に結合してシグナルが細胞内に伝わるのを阻害するとともに、免疫細胞を呼び寄せがん細胞を破壊する。腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu-」を持つ。

「-zumab」を持つ他の品目としてJANには以下の2品目が収載されている。

Omalizumab(Genetical Recombination)(オマリズマブ)



ブ(遺伝子組換え))

Bevacizumab(Genetical Recombination)(ベバシズマブ(遺伝子組換え))

オマリズマブはヒトIgEモノクローナル抗体を認識するIgG1で、米国では2003年にぜんそく治療薬として承認されている。免疫機能調節作用を示すサブシステム「-li-」を持つ。本邦では承認申請中である。

ベバシズマブはVEGFを認識するIgG1で、米国では大腸がん治療薬として2004年に承認されている。作用部位が心臓血管系であることを示すサブシステム「-ci-」を持つ。日本では承認申請中である。

2006年6月現在、INNにはこれらの品目を含む47品目が収載されている。この数は今後さらに増大することが予想される。

#### (4)「-umab」：ヒトモノクローナル抗体

「-umab」は、ヒトモノクローナル抗体(human monoclonal antibody)を示す。JANには以下の2品目が収載されている。

Adalimumab(Genetical Recombination)(アダリムマブ(遺伝子組換え))

Regavirumab(レガビルマブ)

アダリムマブはTNF- $\alpha$ を認識するIgG1で、免疫機能調節作用を示す「-li(m)-」を持つ。クローン病および慢性リウマチ治療薬として2003年に米国で承認されている。わが国ではインフリキシマブおよびエタネルセプト(後述)に続く第3のTNF- $\alpha$ 阻害薬として承認申請中である。

レガビルマブはヒトヘルペスウイルスを認識するIgG1で、ウイルスに作用することを示す「-vi(r)-」を持つ。免疫低下時におけるサイトメガロウイルス感染症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群等を対象とした希少疾病用医薬品等指定品目であったが、現在では取り消されている。

他に「-umab」をサブシステムに持つ品目として29種類の抗体がINNに収載されている。



#### 「-cept」：受容体分子

「-cept」は、受容体分子(receptor molecule)に共通のステムである。受容体のターゲット分子を示す文字を「-cept」の前に挿入する。

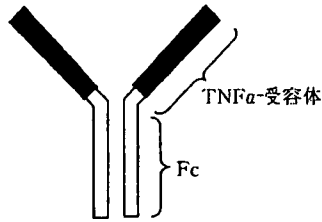


図5 Etanercept(エタネルセプト)の構造(2005年日本承認)

(1) 「-nercept」：TNF-α阻害薬

「-nercept」は、TNF-α阻害薬(Tumor necrosis factor antagonist)に共通のステムである。

TNF-αは、活性化マクロファージなどが産生するサイトカインの一種で、当初は腫瘍部位に出血性の壊死を誘導する因子として発見されたが、現在では、炎症を通じた生体防御制御に関わる因子と考えられている。体内にはTNF-αの受容体として、細胞表面のTNF-α受容体(単量体)と可溶性TNF-α受容体(単量体)が存在する。細胞表面の受容体にTNF-αが結合すると炎症反応が惹起される。関節リウマチ患者の関節内では、TNF-αが異常に増加し、可溶性TNF-α受容体が不足しているため、炎症反応が増大されて関節軟骨や骨の破壊が進行するといわれている。

TNF-α阻害薬は可溶性TNF-α受容体よりも強い力でTNF-αと結合し、TNF-αが細胞表面のTNF-α受容体に結合するのを阻止する作用を持つ。TNF-α阻害薬として日本で承認されているものにEtanercept(エタネルセプト)がある。なお、TNF-α阻害薬として他にインフリキシマブがあるが、インフリキシマブには前述したように、キメラモノクローナル抗体のステム「-ximab」が与えられている(ステム47(2)参照)。

エタネルセプトは、TNF-α受容体とIgG1のFc領域から構成されるサブユニットがホモダイマーを形成した遺伝子組換え型融合糖タンパク質である(図5)。可溶性受容体より強くTNF-αと結合し、炎症を抑制する。日本ではリウマチ疾患治療薬として2005年に承認された。

「-nercept」をステムに持ち、INNに収載されているその他の品目にLenenercept, Onercept, および Pegsunerceptがある。

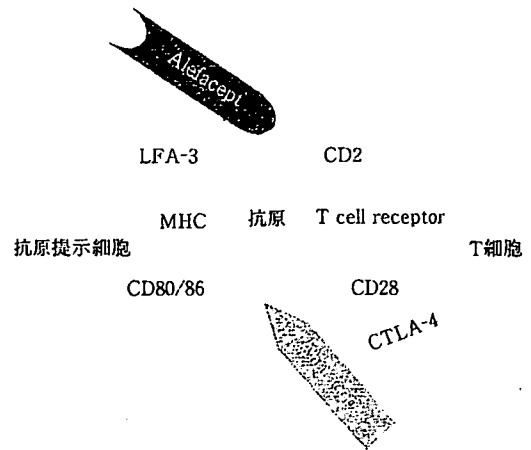


図6 抗原提示細胞およびT細胞の結合、ならびにAlefaceptおよびAbataceptの作用機構

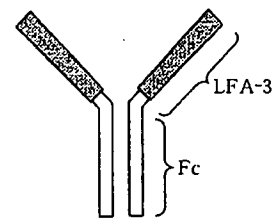


図7 Alefaceptの構造(日本未承認)

(2) 「-lefacept」：リンパ球機能関連抗原3(LFA-3)

「-lefacept」はリンパ球機能関連抗原3(Leukocyte function antigen-3, LFA-3)を示すステムである。

体内へ侵入した外来異物は、断片化され、抗原提示細胞表面の主要組織適合抗原(MHC)に捕捉されて細胞表面に提示される。T細胞は、このMHC複合体を異物と認識して活性化する。乾癬は、異物が無いのにT細胞が活性化し、IL-1やTNF-αなどのサイトカインが放出され、皮膚などに炎症反応が惹起されている疾患である。LFA-3は抗原提示細胞表面に発現し、T細胞表面のCD2と結合するタンパク質で、抗原提示細胞とT細胞の結合に不可欠な分子の1つである(図6)。

INNにはステム「-lefacept」を持つ医薬品として Alefaceptが収載されている。Alefaceptは、図7に示すように、LFA-3のCD2結合部位とIgG1のFc部分を融合した2量体タンパク質で、T細胞表面のCD2に結合し、T細胞が抗原提示細胞に結合して活性化することを抑制

する(図6)。また、IgG部分を利用してナチュラルキラー細胞やマクロファージを呼び寄せT細胞を破壊する。2003年、Alefaceptは米国で中程度から重症の成人尋常性乾癬治療薬として承認された。

### (3) 「-cocept」：補体受容体

補体受容体(complement receptor)には「-co-」をつける。INNにはMirococeptが収載されている。Mirococeptは脂溶性のペプチドモチーフを結合した可溶性補体受容体1の断片である。臨床試験は休止されている。

### (4) 「-farcept」：インターフェロン受容体

インターフェロン受容体(interferon receptor)には「-far-」をつける。INNにはBifarceptが登録されている。BifarceptはI型インターフェロン(インターフェロン $\alpha/\beta$ )受容体断片である。

### (5) 「-vircept」：抗ウイルス受容体

抗ウイルス受容体(anti-viral receptor)には「-vir-」をつける。INNにはAlvircept Sudotoxが収載されている。Alvircept SudotoxはT細胞上に発現するCD4で、I型ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)のエンベロープ糖タンパクgp120の受容体である。

### (6) 「-bercept」：血管内皮成長因子受容体

血管内皮成長因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor)には「-ber-」をつける。現在INN収載品目はない。

### (7) その他

その他の受容体分子としてINNにはAbatacept, Belatacept, Ataciceptが収載されている。

Abataceptは、ヒトT細胞上の調節タンパク質の1つであるCTLA-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4)の細胞外ドメインとIgG1のFc領域を融合したタンパク質である(図8)。前述したように、T細胞の活性化には、T細胞が抗原提示細胞上の抗原ペプチドを認識し、T細胞にシグナルが伝わるのが第一条件であるが、T細胞表面のCD28が、抗原提示細胞のCD80あるいはCD86分子と結合し、第二のシグナルを伝達することが重要であることが明らかになってきた(図6)。さらに、CD80やCD86と結合して活性化したT細胞にはCTLA-4

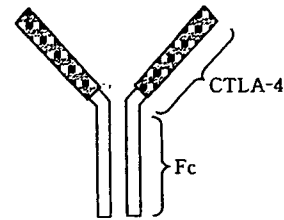


図8 Abataceptの構造(日本未承認)

が発見し、CD28と強く結合してT細胞の活性化を抑制することがわかってきた。CTLA-4断片を持つAbataceptは、抗原提示細胞のCD80/86分子とT細胞のCD28が結合することを阻害することによって、T細胞の活性化を抑制する。Abataceptは、2005年メトトレキサートやTNF- $\alpha$ 阻害薬で効果不十分な関節リウマチ治療薬として米国で承認された。本邦では第I相試験中である。

## おわりに

今回は、免疫機能に関わるタンパク質性医薬品を取り上げ、それらの名前の由来と作用機構を紹介した。例えば、炎症性サイトカインTNF- $\alpha$ の作用をブロックする医薬品として紹介したインフリキシマブおよびアダグリマブは、抗TNF- $\alpha$ 抗体としてTNF- $\alpha$ が細胞表面受容体に結合することを阻害する。また、エタネルセプトはTNF- $\alpha$ 受容体様分子としてTNF- $\alpha$ とその受容体の結合を阻害する。一方、他の受容体様分子AlefaceptはLFA-3様分子(CD2受容体)として、またAbataceptはCTLA-4様分子(CD80/86受容体)としてT細胞や抗原提示細胞に結合し、TNF- $\alpha$ の放出を抑制する。これらの医薬品の構造遺伝子の由来と作用機構はまったく異なるが、ステムからそれらを容易に推測することができる。

以上、生物薬品のステムの2回目として、モノクローナル抗体のステム「-mab」および受容体分子のステム「-cept」について紹介した。

### ■参考文献

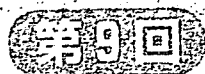
本稿作成に使用した参考文献は、本連載第5回(本誌2006年12月号)に記載した。また、新見伸吾, 原島 瑞, 川西 徹, 早川 勉夫: 抗体医薬の現状と展望, 医薬品研究, 36, 163-193(2005)も参考にした。



# 薬の名前

## ステムを知れば薬がわかる

Stems used in drug names : For the better understanding of pharmacological actions of drugs



国立医薬品食品衛生研究所  
川崎ナナ, 内田恵理子  
NANA KAWASAKI, ERIKO UCHIDA  
National Institute of Health Sciences

名古屋市立大学大学院薬学研究科  
宮田直樹  
NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

### はじめに

本連載第8回(本誌2007年3月号)では, 中枢神経系に作用する薬を示すステムとして,

- [-oxetine] : フルオキセチン系抗うつ薬
- [-giline] : モノアミンオキシダーゼB阻害薬
- [-moxin] : ヒドラジン系モノアミンオキシダーゼ阻害薬
- [-pin(e)] : 三環系抗うつ薬
- [-pramine] : イミプラミン系抗うつ薬
- [-triptyline] : ジベンゾ[a, d]シクロヘプタンあるいはシクロヘプテン系抗うつ薬
- [-anserin] : セロトニン受容体拮抗薬
- [-setron] : 5-HT<sub>2</sub>選択的セロトニン受容体拮抗薬
- [-erg-] : 麦角アルカロイド誘導体

を紹介した。

今回は, 生物薬品のステムの第3回目として, 下垂体・視床下部に関連するホルモン性医薬品のステムを紹介する。

下垂体は, 脳の直下で脳に接して存在する内分泌器官

で, 多くのホルモンを分泌する。下垂体は前下方部分の腺性下垂体と後上方の神経性下垂体(後葉)の2つに分かれており, 視床下部とは血管と神経でそれぞれつながっている。腺性下垂体はさらに前葉と中葉に分かれ, 前葉からは成長ホルモン(GH), 卵胞刺激ホルモン(FSH), 黄体形成ホルモン(LH), 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH), 甲状腺刺激ホルモン(TSH), プロラクチンが分泌される。中葉からは, メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)が分泌される。後葉からはオキシトシンとバソプレシンが分泌される。

視床下部は, 間脳の一部で, 視床の腹側に位置する自律神経系の中核である。視床下部と下垂体は形態的にも機能的にも密接に関連しており, 下垂体前葉の各ホルモンの分泌は視床下部で産生・分泌されるペプチドホルモンによって制御される。下垂体ホルモンを制御する視床下部ホルモンには成長ホルモン放出ホルモン(GHRH), ソマトスタチン, 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH), 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH), 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)がある。下垂体・視床下部ホルモンの種類と主な作用を表1にまとめた。

STEMを知られば薬がわかる



表1 下垂体・視床下部ホルモン

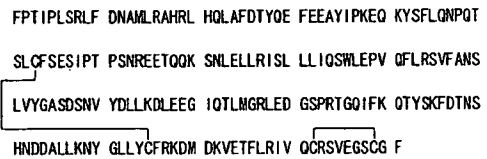
成長ホルモン(GH)	身体成長の促進
卵胞刺激ホルモン(FSH)	女性：卵胞成長刺激 男性：精子形成刺激
黄体形成ホルモン(LH)	女性：排卵誘起, 卵胞黄体化促進 男性：テストステロン分泌促進
副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)	副腎皮質のホルモン分泌と成長促進
甲状腺刺激ホルモン(TSH)	甲状腺のホルモン分泌と成長促進
プロラクチン	乳汁分泌促進
メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)	メラニン顆粒分散
オキシトシン	子宮筋収縮
バソプレシン	水分再吸収
成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)	GHの分泌促進
ソマトスタチン	GHの分泌抑制
黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)	LHとFSHの分泌促進
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)	TSHとプロラクチンの分泌促進
副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)	ACTHの分泌促進

「som-」:成長ホルモン類

「som-」は成長ホルモン(growth hormone, GH)およびGHに関連する医薬品に共通のステムである。GHは下垂体前葉で産生・分泌されるホルモンで、ソマトトロピン(somatotropin)とも呼ばれる。GHは組織への直接作用および肝臓でのインスリン様成長因子-1の産生を介して身体の成長促進作用(軟骨形成促進, タンパク質同化促進等)や体組成改善作用を示す。ヒトGHは191個のアミノ酸残基からなる分子量約22,000のタンパク質である。なお、GHは種特異性が強く、患者の治療用にはヒトGHが使用されるが、動物用医薬品となるGHについて、INNではステム「som-」の他に種を示す接尾語(ウシ:「-bove」、ブタ:「-por」、サケ:「-salm」)を付加して命名することでヒトGHと区別している。

GHの分泌は、視床下部ホルモンの成長ホルモン放出ホルモン(growth hormone-releasing hormone, GHRH)により促進され、ソマトスタチンにより抑制される。これらGHの分泌調節に関与する医薬品もステム「som-」を用いて命名されている。

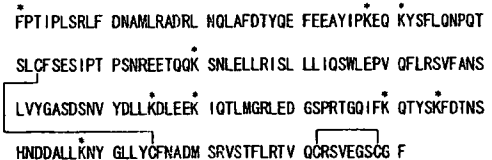
ステム「som-」を持つ医薬品として、日本ではSomatropin(ソマトロピン)、Somatrem(ソマトレム)、Somatostatin(ソマトレリン)が承認されている(図1)。なお、ソマトロピン、ソマトレムは、遺伝子組換え技術を用いて製造されており、JANの命名ルールに従い、名前の後に、日本名ではかっこ書きで(遺伝子組換え)、英名では(Genetical Recombination)を記載する(本誌連載第5回, Vol.22, No.13, 92(2484)参照)。



Somatropin(ソマトロピン)



Somatostatin(ソマトレリン)



\* PEG結合部位(このうち5カ所に結合)  
 赤文字はソマトロピンと異なるアミノ酸残基を示す

Pegvisomant(ペグビソマント)(日本未承認)

図1 成長ホルモン類を示すステム「som-」を持つ医薬品

ソマトロピンは、遺伝子組換えヒトGHで、天然型と同じ191個のアミノ酸残基からなる(図1)。主に下垂体性小人症やターナー症候群などによる低身長患者の治療薬として用いられているほか、成人の重症成長ホルモン分泌不全症の治療薬として、2006年に適応拡大が承認された。今後、日局への収載が予定されている。ソマトレムは、遺伝子組換えヒトGHの初期の品目で、N末端に

メチオニン残基が付加した192個のアミノ酸残基からなる。現在は販売されていない。

ソマトレリンは、天然型のGHRHに対応する44個のアミノ酸残基からなるペプチドである(図1)。ソマトレリンの酢酸塩が下垂体成長ホルモン分泌機能検査薬として承認されている。なお、ソマトレリンの命名に用いられている「-relin」は下垂体ホルモン放出促進ペプチド類に共通のステムである(ステム65を参照)。

その他、INNにはSomatostatinが収載されている。Somatostatinはソマトスタチンに対応する14個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

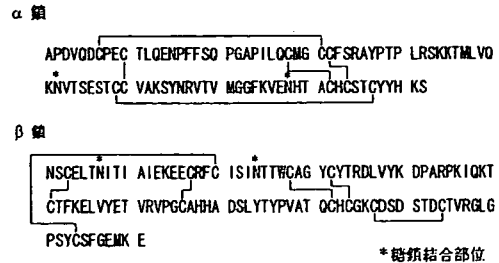
また、成長ホルモン拮抗薬(growth hormone antagonist)にも「-som-」が使用されており、Pegvisomant(ペグビソマント)がJAN品目である。ペグビソマントは、ヒトGHのアミノ酸残基9カ所を置換することにより、受容体への親和性は高いが細胞内応答を失わせた改変型タンパク質で、1分子に平均約5個のポリエチレングリコール(PEG)が結合し、血中消失時間の延長が図られている(図1)。GHの過剰産生が原因となる先端巨大症の治療薬として、欧州で2002年、米国で2003年に承認されている。日本でも承認申請中である。

## 「(-)folllitropin」: 卵胞刺激ホルモン類

「(-)folllitropin」は卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone, FSH)類のステムである。FSHは下垂体前葉から分泌される性腺刺激ホルモンで、女性では、卵巣に作用して卵胞成長、排卵、およびエストロゲン合成を促進させる。男性では、精巣セルトリ細胞に作用して精子形成を促す。ヒトFSHは92個のアミノ酸残基からなる $\alpha$ 鎖1分子、および111個のアミノ酸残基からなる $\beta$ 鎖1分子から構成される糖タンパク質である。 $\alpha$ 鎖は黄体形成ホルモン(ステム60参照)、絨毛性性腺刺激ホルモン(ステム61参照)、および甲状腺刺激ホルモンに共通である。

日本では、遺伝子組換え技術を用いて製造されたFollitropin Alfa(ホリトロピン アルファ)およびFollitropin Beta(フォリトロピン ベータ)が承認されている(図2)。

ホリトロピン(フォリトロピン)はCHO細胞で産生される糖タンパク質で、アミノ酸配列はヒトFSHと同じである。 $\alpha$ 鎖および $\beta$ 鎖にそれぞれ2本のN結合型糖鎖が



Follitropin Alfa(ホリトロピン アルファ)  
Follitropin Beta(フォリトロピン ベータ)

図2 FSH類を示すステム「(-)folllitropin」を持つ医薬品

結合しており、糖鎖は生物活性に影響する。ホリトロピン アルファとフォリトロピン ベータはグリコフォーム分布が異なる。ホリトロピン アルファは、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとの併用で、視床下部または下垂体前葉の機能および器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とした精子形成誘導薬として2006年に承認された。2005年に承認されたフォリトロピン ベータは、体外受精などの生殖補助技術を受ける患者を対象とした複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に適應されている。

その他「(-)folllitropin」を有する品目では、Urofollitropinが米国で卵胞成熟薬に適應されている。また、FSH $\beta$ 鎖の112~139番目のアミノ酸残基をhCG $\beta$ 鎖の118~145番目のアミノ酸残基に置き換え、O結合型糖鎖を4分子追加することによって血中半減期を長くした融合タンパク質Corifollitropin AlfaがINNに収載されている。

## 「(-)lutropin」: 黄体形成ホルモン類

「(-)lutropin」は黄体形成ホルモン(luteinizing hormone, LH)類のステムである。LHは下垂体前葉から分泌される性腺刺激ホルモンで、女性では、卵巣に作用して卵母細胞の成熟、卵胞のエストロゲンおよびプロゲステロン合成を促進させる。また、男性では、精巣間質のLeydig細胞を刺激してtestosterone合成を促す。ヒトLHは92個のアミノ酸残基からなる $\alpha$ 鎖1分子、および121個のアミノ酸残基からなる $\beta$ 鎖1分子から構成される糖タンパク質である。

ステムを知れば薬がわかる



α鎖

APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP LRSKKTMLVQ  
KNVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT ACHCSTCYHH KS

β鎖

SKEPLRPWCR PINATLAVEK EGCPVCITVN TTICAGYCPT MNRVLQAVLP  
PLPOVVCYTR DVRFESIRLP GCPRGVDPVV SFPVALSQRG GPCRRSTSDC  
GGPKDHPLTC DHPQLSGLLF L

糖鎖結合部位

Lutropin Alfa (日本未承認)

図3 LH類を示すステム「(-)lutropin」を持つ医薬品

米国では2004年、遺伝子組換え型のLutropin Alfaが、Follitropin Alfaとの併用で、LH不足を伴う不妊性低ゴナドトロピン性機能低下症の卵胞形成促進薬として承認された(図3)。

「-gonadotropin」:  
性腺刺激ホルモン

「-gonadotropin」は、性腺刺激ホルモン(gonadotrophic hormone)のステムである。性腺刺激ホルモンは、性腺に作用して性ホルモンの分泌を促すホルモンで、下垂体から分泌される下垂体性性腺刺激ホルモン(FSHおよびLH)と、胎盤などの絨毛組織から分泌される絨毛性性腺刺激ホルモン(chorionic gonadotropin, CG)に分けられる。

日本では、下垂体性性腺刺激ホルモン(Human Menopausal Gonadotropin)、絨毛性性腺刺激ホルモン(Human Chorionic Gonadotropin)(図4)、血清性性腺刺激ホルモン(Serum Gonadotropin)が承認されている。

下垂体性性腺刺激ホルモン(HMG)は更年期婦人尿抽出物で、FSHとLHを含む。FSHとLHの混合の割合は製剤によって異なる。HMGを投与すると、まずFSHが卵巣に作用して原始卵胞から発育卵胞を形成し、次いでLHと協力して卵胞を成熟させ、卵胞ホルモンを分泌させて排卵を誘発する。HMGは、間脳性(視床下部性)無月経、下垂体性無月経の排卵誘発薬として承認されている。日局には第15局から収載されている。

絨毛性性腺刺激ホルモンは、妊娠初期に特に多量に分泌されて胎盤形成に寄与する。胎盤形成後は胎盤などの絨毛組織から分泌されて黄体に作用し、黄体のプロゲス

α鎖

APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP LRSKKTMLVQ  
KNVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT ACHCSTCYHH KS

β鎖

SKEPLRPWCR PINATLAVEK EGCPVCITVN TTICAGYCPT MNRVLQAVLP  
ALPOVVCYTR DVRFESIRLP GCPRGVDPVV SFPVALSQRG ALCRRSTSDC  
GGPKDHPLTC DHPRFQDSSS SKAPPSLPS PSRLPGPSOT PILPO

糖鎖結合部位

絨毛性性腺刺激ホルモン(Human Chorionic Gonadotropin)

図4 性腺刺激ホルモンを示すステム「-gonadotropin」を持つ医薬品

テロン分泌を促進する。ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)は92個のアミノ酸残基からなるα鎖1分子、および145個のアミノ酸残基からなるβ鎖1分子から構成される糖タンパク質である。ヒトLHβ鎖とhCGβ鎖間には85%の相同性があり、両者は同一受容体に結合して同様な生物活性を示す。妊婦尿から抽出されたhCGは、無排卵症(無月経、無排卵周期症、不妊症)、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留嚢丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症(類宦官症)、思春期遅発症、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、嚢丸・卵巣の機能検査に利用されている。絨毛性性腺刺激ホルモンは日局収載品目で、第14局までは、胎盤性性腺刺激ホルモンとして収載されていたが、第15局から、絨毛性性腺刺激ホルモンに名称が変更された。

血清性性腺刺激ホルモンは、妊馬由来性腺刺激ホルモンで、FSHおよびLH様作用を有する。日局収載品目であるが、ヒト用血清性性腺刺激ホルモンの販売は中止されており、現在は、動物の卵胞発育障害、多排卵誘起、分娩後の発情誘起、精巣機能減退治療に利用されている。

その他「-gonadotropin」を有する品目としては、CHO細胞で産生されたhCGと同一アミノ酸配列を持つChoriogonadotropin Alfaが2000年に米国で承認されている。

「-actide」:副腎皮質刺激  
ホルモン様合成ペプチド

「-actide」は副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)様作用を有する合成ペプチドに共通のステムである。ACTHは脳下垂体前葉から分

YSYMEHFRWG KPVGKKRRPV KVYPNGAEDE SAEAFPLEF

ヒト副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)のアミノ酸配列

YSYMEHFRWG KPVGKKRRPV KVYP

Tetracosactide(テトラコサクチド)

YSYMEHFRWG KPVGKKRRPV KVYPDAGEDQ SAEAFPLEF

Seractide(日本未承認)

図5 ヒト副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)のアミノ酸配列, および, ACTHを示すステム「-actide」を持つ医薬品

泌されるホルモンで, 副腎皮質に作用して, 糖質コルチコイドを含むすべての副腎皮質ホルモンの分泌を促す。ヒトACTHは, 39個のアミノ酸残基からなるペプチドである(図5)。

ステム「-actide」を持ち, 現在, 日本で承認されているオキシトシン誘導体はTetracosactide(テトラコサクチド)の酢酸塩である(図5)。

テトラコサクチドは, ヒトACTHの1~24番目のアミノ酸配列と同一の配列を持つ合成ペプチドである。内因性副腎皮質ホルモンを分泌させる作用を有し, 點頭てんかん, 気管支喘息, 慢性関節リウマチ, ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモンを除く他剤が無効で, 副腎皮質ホルモン療法が不適当な場合に限る)に適応されている。

米国では, ACTHの25, 26, 27, および30番目のアミノ酸残基がAsp, Ala, Gly, およびGlnにそれぞれ置換されたSeractideacetateが承認されている(図5)。

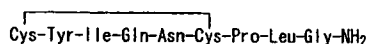
その他「-actide」を有する品目として, Giractide(ギラクチド)がJANに収載されている。また, INNにはAlsactide, Codactide, Norleusactide, Tosactide, Tricosactideが収載されている。

### 「-tocin」:オキシトシン誘導体

「-tocin」は, オキシトシン誘導体(oxytocin derivative)のステムである。オキシトシンは, 下垂体後葉から分泌されるホルモンで, 子宮収縮促進作用を持つ。ヒトオキシトシンは9個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

ステム「-tocin」を持ち, 日本で承認されているオキ





Oxitocin(オキシトシン)

図6 オキシトシン誘導体を示すステム「-tocin」を持つ医薬品

シトシン誘導体はOxitocin(オキシトシン)である(図6)。

オキシトシンは、子宮収縮の誘発、促進ならびに子宮出血の治療の目的で、分娩誘発、微弱陣痛、弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、帝王切開術、流産、人工妊娠中絶に使用されている。日局には、オキシトシンおよびオキシトシン注射液が収載されている。

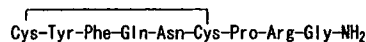
その他、JANにはCys1, Cys6, およびPro7が置換されたCargutocin(カルグトシン)が収載されている。また、INNには、脂肪酸が結合したAspartocin, 8番目のLeuがArgに置換されたArgiprestocin, Cys1が修飾されたDemoxytocin, ならびにCys1, Tyr2およびCys6が修飾されたCarbetocinおよびNacartocinが収載されている。

### 「-pressin」:血管収縮薬, バソプレシン誘導体

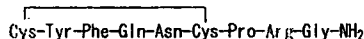
「-pressin」は、血管収縮薬(vasoconstrictor)およびバソプレシン誘導体(vasopressin derivative)を示すステムである。バソプレシンは下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモンで、腎臓に作用して水再吸収を促進し、血圧を上昇させる作用を持つ。ヒトを含む大部分の哺乳類のバソプレシンは、アミノ酸9残基からなるペプチドである。ブタとカバのバソプレシンは8番目のArgがLysに置換されている。ヒト型をアルギニンバソプレシン(INNではargipressin)、またブタ型をリジンバソプレシン(INNではlypressin)として区別している。

現在、日本では、Vasopressin(バソプレシン)の注射液、Desmopressin(デスマプレシン)の酢酸塩、および、Felypressin(フェリプレシン)とPropitocaine(プロピトカイン)との配合剤であるPropitocaine Hydrochloride-Felypressin(プロピトカイン塩酸塩・フェリプレシン)が承認されている(図7)。

バソプレシンは、ヒトバソプレシンと同一アミノ酸配列を持つ合成ペプチドである。日局に収載されているバ

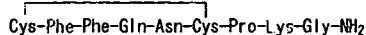


Vasopressin(バソプレシン)



Cys 1, deamino Cysteine; Arg 8, D-Arginine

Desmopressin(デスマプレシン)



Felypressin(フェリプレシン)

図7 バソプレシン誘導体を示すステム「-pressin」を持つ医薬品

ソプレシン注射液は、下垂体性尿崩症、下垂体性または腎崩症の鑑別診断、腸内ガスの除去(鼓腸、胆のう撮影の前処理、腎盂撮影の前処理)食道静脈瘤出血の緊急処理に用いられる。

デスマプレシンは、合成バソプレシン誘導体(1-deamino-8-D-Arginine vasopressin)であり、酢酸塩が点鼻薬と注射液として承認されている。デスマプレシン点鼻薬は、腎臓での尿中水分の吸収を促進させ尿量を減らす作用を持ち、抗利尿ホルモンの不足による中枢性尿崩症や、夜尿症の治療に用いられている。デスマプレシン注射液は、生体内または血管内皮細胞等にブールされている血液凝固第Ⅷ因子およびvon Willebrand因子を放出させる作用を有し、自己由来の凝固因子による止血を促す作用を持つ。中等症血友病A(第Ⅷ因子凝固活性が2%以上の患者)およびType I・Type II Aのvon Willebrand病の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理に用いられる。

フェリプレシンは2および8番目のアミノ酸残基をPheおよびLysにそれぞれ置換した合成バソプレシン誘導体で、血管収縮作用を有する。毛細血管系の静脈側に作用するので、組織酸素圧の低下を来さず、エピネフリンよりも局所障害が少ない。局所麻酔薬のプロピトカイン塩酸塩に配合すると、従来のエピネフリン配合の局所麻酔剤と同等の麻酔作用を示す。プロピトカイン塩酸塩・フェリプレシン注射剤は、歯科・口腔外科領域の手術・処理における浸潤・伝達麻酔に利用されている。

その他「-pressin」を有する品目として、INNには8番目のArgがオルニチンに置換されたOrnipressin, およびN末端にGly-Gly-Glyが結合したリジンバソプレシンであるTerlipressinが収載されている。

## 「-relin」:下垂体ホルモン放出促進ペプチド類

「-relin」は下垂体ホルモン放出促進ペプチド類に共通するステムである。放出促進の対象となるホルモンによって以下のサブステムに分類される。

### (1)「-relin」:黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体

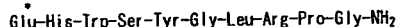
黄体形成ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) とその誘導体ペプチドにはステム「-relin」が用いられている。LHRHは視床下部で合成・分泌されるアミノ酸10残基からなるペプチドで、配列は哺乳類間で共通である。性腺刺激ホルモン放出ホルモンとも呼ばれる。下垂体前葉を刺激して、FSHとLHの分泌を促進する。

ステム「-relin」を持ち、日本で承認されている医薬品には、Gonadorelin(ゴナドレリン)、Buserelin(ブセレリン)、Goserelin(ゴセレリン)、Leuprorelin(リュープロレリン)、Nafarelin(ナファレリン)の5品目がある(図8)。

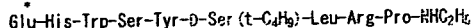
ゴナドレリンは、天然型のLHRHに対応する合成ペプチドで、ゴナドレリンの酢酸塩が日局に収載されている。下垂体LH分泌機能検査薬あるいは視床下部性腺機能低下症治療薬として承認されている。

ブセレリン、ゴセレリン、リュープロレリン、ナファレリンはアミノ酸9~10残基からなるLHRH誘導体で、いずれも酢酸塩が承認されている。これらのLHRH誘導体は、投与初期には下垂体のLHRH受容体に結合して性腺刺激ホルモン(LHとFSH)の分泌を亢進させるが、反復投与により受容体量の低下、反応性の低下が起こり、下垂体からの性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。その結果、卵巣および精巣の機能が低下し、卵巣でのエストラジオールの分泌、精巣でのテストステロンの分泌が抑制される。このような下垂体-性腺系機能抑制作用により、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫、子宮内腺症、中枢性思春期早発症に対する治療薬として承認されている。また、ゴセレリンおよびリュープロレリンは閉経前乳がんおよび前立腺がんの治療薬としても承認されている。

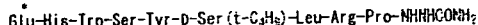
その他、「-relin」を有する品目としてINNにはAvorelin, Deslorelin, Histrelin(米国承認), Lutrelin, Peforelin, Tryptorelin, Fertirelinが収載されている。



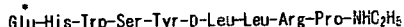
Gonadorelin(ゴナドレリン)



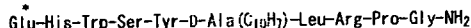
Buserelin(ブセレリン)



Goserelin(ゴセレリン)



Leuprorelin(リュープロレリン)



Nafarelin(ナファレリン)

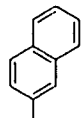
Glu:ピログルタミン酸

図8 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)誘導体を示すステム「-relin」を持つ医薬品

### (2)「-morelin」:成長ホルモン放出促進ペプチド類

「-morelin」は、成長ホルモン放出促進ペプチド類のステムである。成長ホルモン(GH)の分泌は、視床下部で分泌される成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)とソマトスタチンにより調節されると考えられていたが(ステム58参照)、それとは別に1999年に発見された胃で分泌されるペプチドホルモンのグレリンによっても制御されることが明らかとなった。グレリンを内因性リガンドとする受容体はGH分泌促進物質受容体と呼ばれるオープン受容体として先に研究開発が進められ、この受容体に作用する人工的に合成されたGH放出ペプチド(GHRP)が開発されている。ステム「-morelin」はGHRH誘導体とGHRPの両者に対して用いられている。なお、GHRHと同一配列のSomatostatin(ソマトレリン)は「-morelin」ではなく「-relin」を用いて命名されている(ステム58参照)。

ステム「-morelin」を持ち、日本で承認されている医



D-Ala-D-<sup>3</sup>Ala-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>

図9 Pralmorelin(プラルモレリン)の構造

薬品にはPralmorelin(プラルモレリン)がある。プラルモレリンはアミノ酸6残基からなる合成ペプチドである(図9)。GH分泌促進物質受容体に結合し、主に視床下部を介して内因性のGHRH分泌を促進するほか、下垂体前葉にも直接作用してGH分泌を促進させる作用がある。プラルモレリンの塩酸塩がGH分泌不全症診断薬として2004年に承認されている。

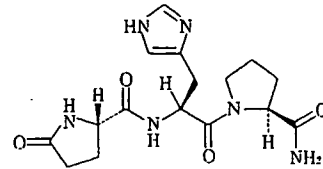
その他、ステム「-morelin」を有する品目としてINNにはGHRPのCapromorelin, Examorelin, Ipamorelin, TabimorelinおよびGHRH誘導体のDumorelin, Rismorelin, Sermorelinが収載されている。SermorelinはGHRHの1~29番目のアミノ酸残基に相当するペプチドで、米国では小児の突発性成長ホルモン欠損症治療薬および成長ホルモン産生能診断薬として承認されている。

### (3)「-tirelin」：甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体

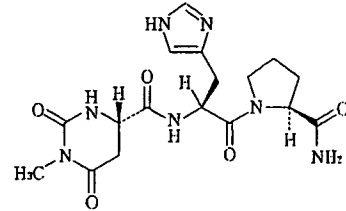
「-tirelin」は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin releasing hormone, TRH)とその誘導体のステムである。TRHは視床下部ホルモンのひとつで、ピログルタミン酸-ヒスタジン-プロリンアミドの3残基からなるペプチドである。下垂体前葉に作用し、TSHとプロラクチンの産生と分泌を促進する。さらに、中脳-辺縁系のドーパミンニューロンに作用して意欲、情動等を改善する中枢神経系の賦活化作用も認められている。

ステム「-tirelin」を持ち、日本で承認されている医薬品として、Protirelin(プロチレリン)、Taltirelin(タルチレリン)の2品目がある(図10)。

プロチレリンは、化学合成したTRHで、下垂体TSH分泌機能検査薬、下垂体プロラクチン分泌機能検査薬として承認されている。また、プロチレリンの酒石酸塩水和物は下垂体TSH分泌機能検査薬としてのほか、頭部外傷やくも膜下出血に伴う遷延性意識障害の治療や、脊髄小脳変性症における運動失調の改善に用いられる。プ



Protirelin(プロチレリン)



Taltirelin(タルチレリン)

図10 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類を示すステム「-tirelin」を持つ医薬品

ロチレリンとプロチレリンの酒石酸塩水和物はいずれも日局に収載されている。

タルチレリンは、体内での安定性を高め、ホルモン作用を軽減したTRHの誘導体である。タルチレリンの水和物は経口の脊髄小脳変性症治療剤として承認されている。

その他、「-tirelin」を有する品目としてJANにはMontirelin(モンチレリン)が、INNにはAzetirelin, Rotirelin, Posatirelinが収載されている。いずれもTRH誘導体である。

### (4)その他

「-relin」をステムとするその他の医薬品として、日本ではCortimorelin(Human)(コルチモレリン(ヒト))が承認されている。コルチモレリン(ヒト)はヒトの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)に対応する41個のアミノ酸残基からなるペプチドである(図11)。下垂体前葉からのACTHの放出を促進する作用を持つ。視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能検査薬として承認されている。なお、INNにはウシのCRHのアミノ酸配列に対応するCortimorelin(Ovine)も収載されている。



図11 Cortimorelin(Human)(コルチモレリン(ヒト))の構造

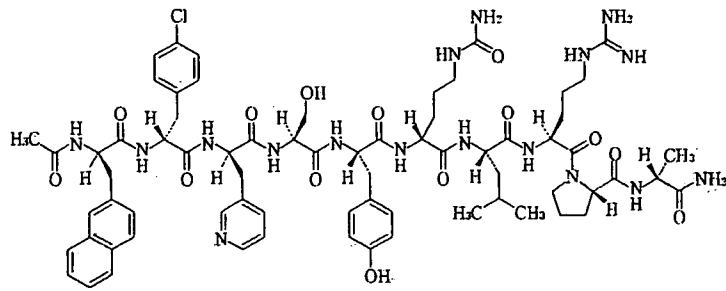


図12 Cetorelix(セトロレリクス)の構造

## 「-relix」:ホルモン放出抑制ペプチド類

「-relix」はホルモン放出抑制ペプチド類のシステムである。システム「-relix」を持ち、INNに登録されている医薬品はいずれも黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH:システム65参照)の拮抗薬となる合成デカペプチドで、下垂体にあるLHRH受容体において内因性のLHRHと競合して結合し、内因性のLHRHの作用を阻害して下垂体からのFSHとLHの分泌を抑制する作用を有する。

システム「-relix」を持つ医薬品として、日本で承認されている品目にはCetorelix(セトロレリクス)の酢酸塩がある(図12)。セトロレリクスは、不妊治療時の調節卵巣刺激下における早発排卵の防止薬として、2006年に承認された。

また、2005年にJAN品目となったGanirelix(ガニレリクス)の酢酸塩がある。ガニレリクスは、欧米でセトロレリクスと同様に調節卵巣刺激下における早発排卵の防止薬として承認されている。

その他、システム「-relix」を持つ品目として、INNにはAbarelix, Degarelix, Detirelix, Iturelix, Ozarelix, Prazarelix, Ramorelix, Teverelixが収載されている。Abarelixは米国で前立腺がんの治療薬として承認されている。

以上、今回は、視床下部および下垂体関連ホルモンを示すシステムとして「som-」、「(-)folllitropin」、「(-)lutropin」、「-gonadotropin」、「-actide」、「-tocin」、「-pressin」、「-relin」、「-relix」を紹介した。

### ■参考文献

本稿作成に使用した参考文献は、本連載第5回(2006年12月号)に記載した。また、A. J. Laphorn, D. C. Harris, A. Littlejohn, J. W. Lustbader, R. E. Canfield, K. J. Machin, F. J. Morgan & N. W. Isaacs, Crystal structure of human chorionic gonadotropin, *Nature*, 369, 455-461(1994)および、A. Amoresano, S. Orru, R. A. Siciliano, E. De Luca, R. Napoleoni, A. Sirna, P. Pucci, Assignment of the complete disulphide bridge pattern in the human recombinant follitropin beta-chain, *Biol. Chem.*, 382, 961-968(2001)も参考にした。