

- 12) van Vliet P., Westendorp R.G., Eikelenboom P., Comijs H.C., Frolich M., Bakker E., van der Flier W., van Exel E.: Parental history of Alzheimer disease associated with lower plasma apolipoprotein E levels. *Neurology*, 73, 681-687 (2009).
- 13) Deane R., Sagare A., Hamm K., Parisi M., Lane S., Finn M.B., Holtzman D.M., Zlokovic B.V.: apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. *J Clin Invest*, 118, 4002-4013 (2008).
- 14) Donahue J.E., Johanson C.E.: Apolipoprotein E, amyloid-beta, and blood-brain barrier permeability in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 67, 261-270 (2008).
- 15) Nishitsuji K., Hosono T., Nakamura T., Bu G., Michikawa M.: Apolipoprotein E regulates the integrity of tight junctions in an isoform-dependent manner in an *in vitro* blood-brain barrier model. *J Biol Chem*, 286, 17536-17542 (2011a).
- 16) Bell R.D., Winkler E.A., Singh I., Sagare A.P., Deane R., Wu Z., Holtzman D.M., Betsholtz C., Armulik A., Sallstrom J., Berk B.C., Zlokovic B.V.: Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature*, 485, 512-516 (2012).
- 17) Nakamura T., Watanabe A., Fujino T., Hosono T., Michikawa M.: Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Mol Neurodegener*, 4, 35 (2009).
- 18) Yu W., Gong J.S., Ko M., Garver W.S., Yanagisawa K., Michikawa M.: Altered cholesterol metabolism in Niemann-Pick type C1 mouse brains affects mitochondrial function. *J Biol Chem*, 280, 11731-11739 (2005a).
- 19) Yu W., Ko M., Yanagisawa K., Michikawa M.: Neurodegeneration in heterozygous Niemann-Pick type C1 (NPC1) mouse: implication of heterozygous NPC1 mutations being a risk for tauopathy. *J Biol Chem*, 280, 27296-27302 (2005b).

## バイオ医薬品の免疫原性予測方法\*2

新見 伸吾\*1

### Immunogenicity Prediction Methods of Biopharmaceuticals\*2

Shingo NIIMI\*1

#### はじめに

これまでに多くのバイオ医薬品が医療の現場に提供され、患者が恩恵を受けているが、有効性及び安全性の観点から最も問題となっているのが免疫原性である。一般的に、抗原が抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質を免疫原性と呼ぶ。本稿において免疫原性とは、バイオ医薬品に対して抗体が産生されることを指す。

製薬企業にとって免疫原性の低い、あるいは無いバイオ医薬品を開発することは、患者に恩恵を与えると共に、特に開発後期における開発の中止に伴う莫大なコストの損失を避ける上において重要な課題となっている。それを支援するための、様々な免疫原性予測法が開発及び改良されている。免疫原性予測方法は最近のトピックでもあり、免疫原性に関するほとんどの国際コンファレンスでこの話題に対する講演が行われている。

そこで、本稿においては免疫原性の予測方法の現状と課題について概説する。著者による総説も合わせて参考にされたい<sup>1,2)</sup>。

#### 1. T細胞依存的な抗体産生機構

免疫原性の予測法を理解する上で、抗体産生の機構を理

解しておくことは重要である。T細胞依存的な抗体産生機構を示す (Fig. 1)。

最初のステップは、樹状細胞のような抗原提示細胞へのバイオ医薬品の取り込みである。抗原提示細胞はバイオ医薬品をペプチドに分解して、細胞表面の主要組織適合抗原複合体クラスII分子 (MHC クラスII分子) 上に提示し、ペプチドを介してT細胞受容体に結合する。なお、本稿では特に記載しない限り、T細胞とはヘルパーT細胞を指す。抗原提示細胞から、CD80及びCD86を含む様々な共刺激分子からのシグナルがT細胞に伝達され、T細胞が活性化される。活性化されたT細胞は増殖し、多くの種類のサイトカインを多量に産生する。一方、未感作B細胞の活性化は、B細胞表面受容体と抗原の相互作用により開始される。T細胞受容体が、B細胞表面のT細胞エピトープ/MHCクラスII分子を認識すると、T細胞とB細胞の相互作用が開始され、T細胞はB細胞に対してサイトカインを供給し、B細胞の増殖を刺激する。

なお、一般的には樹状細胞のような抗原提示細胞とB細胞では、MHCクラスII分子に提示するT細胞エピトープの種類は異なる。T細胞のCD40リガンドとB細胞のCD40との相互作用により、更にB細胞にシグナルが伝わる。その結果、B細胞は増殖すると共に、抗体分泌プラズマ細胞及びメモリー細胞へ分化する。メモリー細胞は抗原

\*1 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

National Institute of Health Sciences, Division of Biological Chemistry and Biologicals, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, JAPAN

\*2 薬事エキスパート研修会品質/科学技術特別研修の第4回「バイオ医薬品の免疫原性に関する最近の話題—免疫原性のリスク因子、予測方法、評価方法、臨床における有効性・安全性に及ぼす影響—」並びに第6回「バイオ医薬品の免疫原性のリスク因子の予測・評価方法、有効性及び安全性に及ぼす影響、リスクを低下させるための実践的開発・市販後戦略を探る」での講演内容に加筆をした内容である。

