

ては被験薬の薬理作用を過大あるいは過小に評価してしまう可能性があることに留意すべきである。抗体医薬品の *in vitro* の ADCC 活性測定系においては、ヒト血清の添加により ADCC 活性が減弱することが知られている¹⁷⁾。これは血清中に存在するヒト IgG によって抗体医薬品の Fc γ 受容体への結合に競合阻害が生じたためであると考えられ、より生体内の環境を反映したアッセイ系であるといえよう。また TGN1412 による末梢血単核球からのサイトカイン放出を測定する実験系では、液相に抗体のみを添加した場合に比べて、抗体のプレートへの固相化や血管内皮細胞との共培養により強いサイトカイン放出が起こることが報告されている^{18,19)}。抗体医薬品のアゴニスト活性の発揮においては生体内環境における一種の「足場」の関与が示唆されており、これらのアッセイ系はそのような環境を模倣したものであるといえる。今後開発が進展するであろう新規バイオ医薬品の多くは作用の種特異性や作用機序の面で動物モデルを用いた薬理評価が困難なケースが想定され、ヒト細胞等を用いた *in vitro* 薬理試験に基づいたヒト初回投与量設定が有用であると考えられる。

おわりに

ヒト初回投与試験の実施においては被験者の安全性確保が最優先であり、その上で十分な科学的根拠に基づいた投与量の設定が重要であることはいうまでもない。本稿で述べたようにバイオ医薬品はその特性故に、非臨床試験からヒトでの安全性の予測が難しいケースが多々あり、ヒト初回投与量設定においては、これまでに化学薬品で汎用されてきた NOAEL を根拠とした方法に加え、TGN1412 事故を教訓に提唱された MABEL を根拠とした方法を考慮することは極めて有効であるといえよう。MABEL の算出においては被験薬の特性を十分に理解した上で実施された非臨床薬理試験結果を利用することが求められ、ヒトでの作用を予測しうるヒト細胞あるいは組織を用いた試験系の開発が今後益々重要となると考えられる。有用な新薬が安全かつ速やかに患者のもとに届けられるためにも、非臨床試験結果のヒトへの外挿性とその限界を見極めた上で、安全性に最大限の配慮をした医薬品開発の推進が期待される。

参 考 文 献

- 1) ファルマ・フューチャー、2012年6月号、セジテム・ストラテジックデータ(株)。
- 2) William R. Strohl, "Therapeutic Monoclonal Antibodies: Past, Present, and Future", Edited by Zhiqiang An, "Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic," John Wiley & Sons, Inc., 2009, pp.3-50.
- 3) "GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN

- CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS”, http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf
- 4) 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」, http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120412_3.pdf
 - 5) Nicholas S. Wilson et al., “An Fc γ receptor-dependent mechanism drives antibody-mediated target-receptor signaling in cancer cells”, *Cancer Cell*, vol.19, 2011, pp.101-113.
 - 6) Fubin Li et al., “Inhibitory Fc γ Receptor Engagement Drives Adjuvant and Anti-Tumor Activities of Agonistic CD40 Antibodies”, *Science*, vol.333, 2011, pp.1030-1034.
 - 7) Fubin Li et al., “Apoptotic and antitumor activity of death receptor antibodies require inhibitory Fc γ receptor engagement”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol.109, 2012, pp.10966-10971.
 - 8) 伊藤旭ほか, 「ヒト免疫担当細胞移入NOD/Shi-scid, IL-2R γ^{null} (NOG) マウスを用いた抗体療法評価システムの確立」, *Nagoya Med. J.*, vol.52, 2012, pp.153-157.
 - 9) 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」, http://www.pmda.go.jp/ich/s/s6r1_12_3_23.pdf
 - 10) 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス」, http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf
 - 11) “Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers”, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078932.pdf>
 - 12) “Investigator’s Brochure : TGN1412 ; Humanized Agonistic Anti-CD28 Monoclonal Antibody” , <http://www.circare.org/foia5/tgn1412investigatorbrochure.pdf>
 - 13) Balaji M. Agoram, “Use of pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling for starting dose selection in first-in-human trials of high-risk biologics”, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol.67, 2008, pp.153-160.
 - 14) P.Y. Muller et al., “Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies”, *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol.85, 2009, pp.247-258.
 - 15) P.Y. Muller et al., “The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first human dose in clinical trials with monoclonal antibodies”, *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol.20, 2009, pp.722-729.
 - 16) 「第11章 薬力学」, 林正弘, 谷川原祐介 編, 『生物薬剤学 改訂第2版』, 南江堂, 2007, pp.243-252.
 - 17) S. Iida, et al., “Two mechanisms of the enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) efficacy of non-fucosylated therapeutic antibodies in human blood”, *BMC Cancer*, vol.9, 2009.
 - 18) L. Findlay et al., “Improved in vitro methods to predict the in vivo toxicity in man of therapeutic monoclonal antibodies including TGN1412”, *J. Immunol. Methods*, vol.352, 2010, pp.1-12.
 - 19) L. Findlay et al., “Endothelial cells co-stimulate peripheral blood mononuclear cell responses to monoclonal antibody TGN1412 in culture”, *Cytokine*, vol.55, 2011, pp.141-151.

3 FcRn 結合性を利用した次世代抗体医薬品の体内動態制御

石井明子^{*1}, 鈴木琢雄^{*2}, 多田 稔^{*3}

3.1 はじめに

FcRn (neonatal Fc receptor) は、血管内皮細胞等に発現する Fc 受容体で、IgG の細胞内輸送を司る。細胞内に取り込まれた IgG は、エンドソーム内で FcRn と結合することにより、タンパク質分解に関わるリソソームへの輸送を免れ、細胞外にリサイクルされる。これにより、約 20 日と極めて長い生体内 IgG の血中半減期が実現している。IgG 骨格を持つ抗体医薬品は、生体内 IgG と同じく FcRn との結合性を有するため、数日～数週間と、他のタンパク質医薬品と比較して長い血中半減期を持つ。一方、Fc 領域を持たない低分子抗体医薬品は、FcRn との結合性を欠き、半減期が数時間程度と短いため、有効血中濃度の維持が実用化のためのハードルの一つとなっている。

近年の創薬研究では、血中半減期の延長による投与量や投与頻度の低減等を目指し、FcRn 結合親和性を改変した IgG 型次世代抗体医薬品の開発が進んでいる。また、FcRn のリガンドである IgG 由来 Fc 領域やアルブミンとの融合、あるいは、IgG やアルブミンに結合するペプチドとの融合により、低分子抗体医薬品に直接あるいは間接的に FcRn 結合性を付与し、血中半減期の延長を図る試みがなされている。本稿では、抗体医薬品の体内動態と FcRn による IgG リサイクル機構の概略、ならびに、FcRn 結合親和性を利用して血中半減期の延長を図った次世代抗体医薬品の開発の現状とその開発・評価における課題について概説する。

3.2 FcRn による抗体医薬品の体内動態制御機構

3.2.1 抗体医薬品の体内動態の特徴および FcRn によるリサイクリングの機構

抗体医薬品は、通例、静脈内、皮下、あるいは筋肉内に投与され、皮下、筋肉内に投与された場合は、リンパ液から全身循環に入る。皮下投与後のバイオアベイラビリティは、多くの場合 50～70% 程度であり、投与数日後に最高血中濃度に達する¹⁾。生体内での抗体医薬品の分布容積は、血漿容量に近いケースが多く、一般に、組織への分布は多くない¹⁾。抗体医薬品の消失の主な経路は、抗体医薬品が細胞内に取り込まれた後のタンパク質異化作用 (catabolism)、すなわち、アミノ酸への分解であるとされている^{2,3)}。

抗体医薬品の細胞内への取り込みは、細胞外の液性成分が非特異的に取り込まれる飲作用 (fluid-phase pinocytosis)、または、受容体介在エンドサイトーシスにより起こる。飲作用により細胞内に取り込まれた抗体医薬品は、酸性エンドソーム内で FcRn に結合すると、細胞外に輸送され、細胞表面の中性 pH で FcRn から解離して放出される結果、消失を免れ、リサイクルさ

* 1 Akiko Ishii-Watabe 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第2室 室長

* 2 Takuo Suzuki 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第2室 主任研究官

* 3 Minoru Tada 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第2室 主任研究官

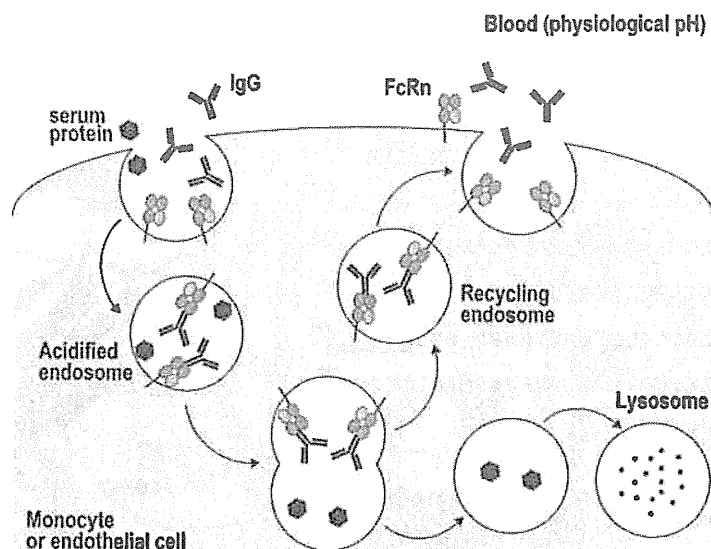


図1 FcRnによるIgGのリサイクリング

れる(図1)^{4,5)}。可溶性抗原に対する抗体医薬品の投与後に、抗体に結合した抗原の血中濃度が上昇する例が報告されており^{6,7)}、抗体単独の場合と同様に、抗原抗体複合体もFcRnによりリサイクルされる場合があると考えられる。一方、FcRnと結合しなかった抗体医薬品やその他のタンパク質は、エンドソームからリソソームに輸送され、タンパク質分解酵素により分解される(図1)。

受容体介在エンドサイトーシスによる細胞内への抗体医薬品の取り込みは、細胞表面抗原に抗体医薬品が結合した場合、あるいは、抗原と抗体医薬品の複合体や抗薬物抗体と抗体医薬品の複合体がFc γ 受容体に結合した場合等に生じる。これらは一般に、抗体医薬品の消失に寄与する経路であると考えられているが、酸性条件下で抗原から解離するように設計された次世代型抗体医薬品に関する最近の知見から⁸⁾、細胞表面抗原に結合して取り込まれた抗体医薬品も、エンドソーム内で抗原から解離することで、FcRnに結合してリサイクリングされる可能性が考えられる。

3.2.2 FcRnの構造および発現部位

ヒトFcRnはMHCクラスI分子に類似した構造を持ち、342アミノ酸残基からなる α 鎖と99アミノ酸残基からなる β 鎖($\beta 2m$)により構成される(図2)⁹⁾。 α 鎖は、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ の3つのドメインからなり、IgG結合に関与するヒトFcRn上のアミノ酸残基は、 $\alpha 2$ ドメインのGlu115、Glu116、Asp130、Trp131、Leu135とされている¹⁰⁾。FcRnにはIgGの他にアルブミンもpH依存的に結合し、IgGと同様に約20日と長いアルブミンの血中半減期にも関与している^{5,11)}。FcRnにおけるアルブミン結合部位はHis166であり、IgG結合部位とは異なっているため、IgGとアルブミンは拮抗することなくFcRnに結合する¹¹⁾。

FcRnは、neonatalという名の通り、げっ歯類の新生児小腸に高発現し、乳汁中のIgG吸収に

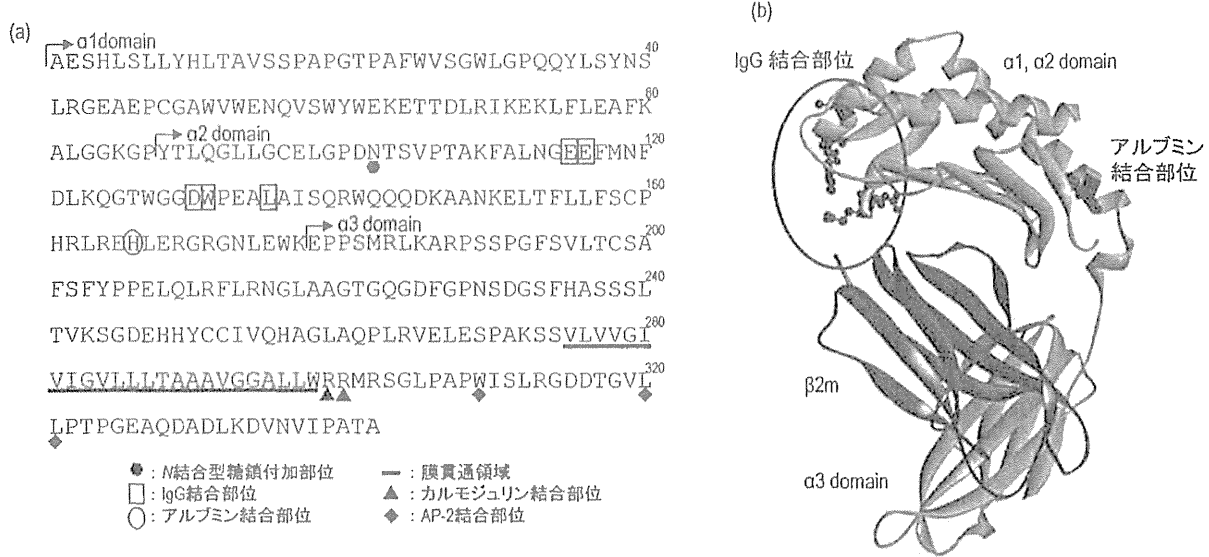


図2 ヒトFcRn (α鎖) のアミノ酸配列 (a) および細胞外領域の立体構造 (b)
(文献9より一部改変)

関わる受容体として同定されたタンパク質である。その後の研究により成体においても種々の組織に発現し¹²⁾、小腸での抗原抗体複合体の輸送、腎糸球体基底膜からのIgG除去、IgGの胎盤通過等、生体局所におけるIgGの輸送に関わっていることが明らかにされている⁵⁾。IgGの血中濃度維持には、血管内皮細胞及び血球系細胞に発現しているFcRnが関与していることが、組織特異的ノックアウトマウスを用いた実験等により示されている^{13,14)}。

3.3 FcRn との結合性を利用した次世代抗体医薬品の開発動向

3.3.1 Fc領域アミノ酸改変によるIgG型抗体の血中半減期延長

IgG型の抗体医薬品では、他のタンパク質医薬品と比較して血中半減期が長いものの、血中半減期をさらに延長することにより、投与量や投与頻度の低減、投与量低減による皮下投与製剤の開発が可能になると考えられるため、Fc領域のアミノ酸配列を置換したFcRn結合親和性改変体の開発が試みられている。IgG型の抗体医薬品の中には、血中半減期が2～5日程度と、生体内IgGと比較して短いものもあり¹⁵⁾、そのような抗体医薬品では、血中半減期の延長が特に有用と考えられる。

ヒトIgG1において、FcRnとの結合に関与するアミノ酸残基は、Ile253, His310, His433, His435, Tyr436とされており、これらはIgGの高次構造上、CH2領域とCH3領域の間に位置する^{5,16)}(図3)。IgGのリサイクリングには、結合のpH依存性が重要であり、IgGとFcRnは酸性条件下(pH6.0～6.5)で結合し、中性条件下(pH7.4)では解離する¹⁶⁾。Hisの等電点が中性付近であるため、FcRnとの結合部位に位置するHis残基が酸性条件下では正電荷を持ち、中性では電荷を持たないことが、pH依存性の結合に寄与していると考えられている¹⁶⁾。

IgGにおいて、FcRnとの結合に必須な部位の近傍のアミノ酸残基を置換することにより、

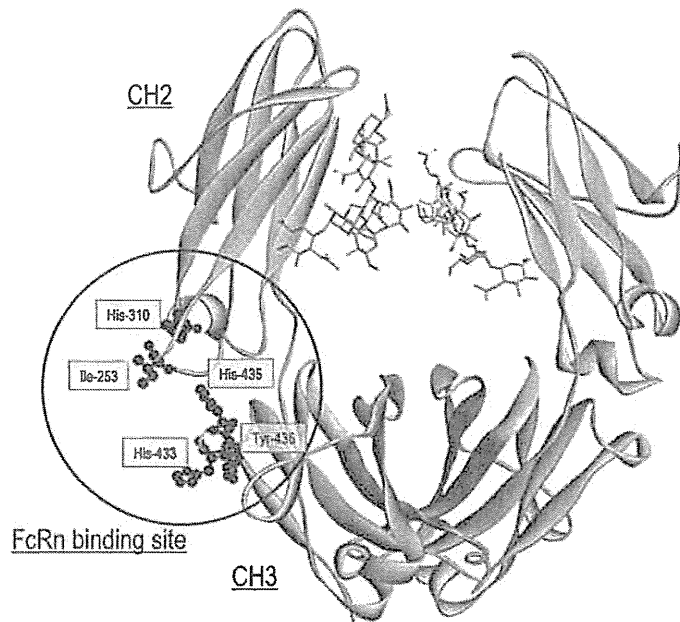


図3 IgG1 Fc領域におけるFcRn結合部位

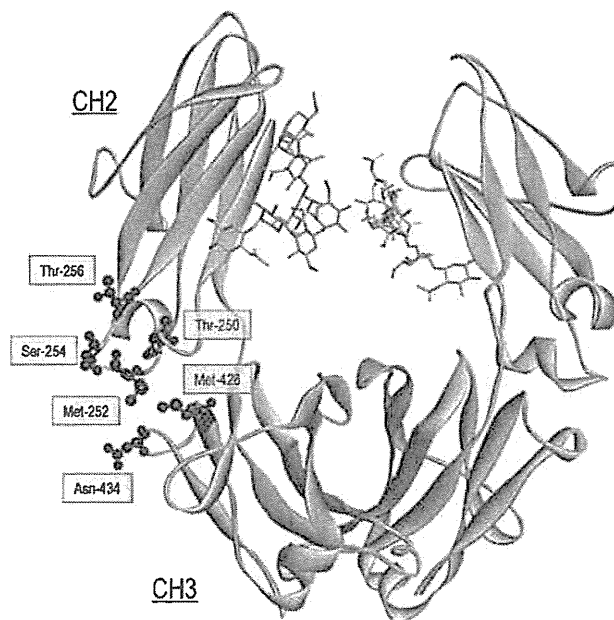


図4 FcRn結合親和性向上のために改変されるFc領域の主要なアミノ酸残基

FcRn結合親和性が変わることが知られており、代表的なアミノ酸残基として、Thr250, Met252, Ser254, Thr256, Pro257, Gln311, Asp376, Met428, Asn434がある¹²⁾(図4)。Fc領域のアミノ酸置換によりFcRn結合親和性を改変した抗体として、現在までに、表1のような改変抗体が報告されている。臨床試験に至っている例は限られているが、抗VEGF抗体、あるいは、抗EGFR抗体にM428L/N434S変異を導入したLS改変体のように、動物実験では、血中半

表1 これまでに報告されている FcRn 結合親和性改変抗体

mutations	abbreviation	antigen	IgG subclass	species used in the experiments	fold increase in binding to FcRn at pH6.0	fold increase in serum half-life	reference
M252Y S254T T256E	YTE	RSV	IgG1	human	10	-	Dall'Acqua WF <i>et al. JBC</i> 281, 23514, 2006
				cynomolgus	10	3~4	
		VEGF	IgG1	human	11.2	-	Dall'Acqua WF <i>et al. J Immunol</i> 169, 5171, 2002
				mouse	9.9	no difference	
		hFcRn-Tg mouse	7.2	-	Zalevsky J <i>et al. Nat Biotech</i> 28, 157, 2010		
human	-	2.5	3.7~3.9	MEDI-557 臨床試験実施	Cingoz O. mAb 1, 439, 2009		
M428L N434S	LS (Xtend®)	VEGF	IgG1	human	11.3	-	Zalevsky J <i>et al. Nat Biotech</i> 28, 157, 2010
				cynomolgus	-	3.2	
		hFcRn-Tg mouse	-	4.1~4.3			
EGFR	IgG1	cynomolgus	3.1	-	Zalevsky J <i>et al. Nat Biotech</i> 28, 157, 2010		
		hFcRn-Tg mouse	4.8	-			
T250Q M428L	QL	HBV	IgG1	human	29 (*)	-	Hinton PR <i>et al. J Immunol</i> 176, 346, 2006
				rhesus	37 (*)	2.5	
		HBV	IgG2	human	28 (*)	-	Hinton PR <i>et al. J. Biol. Chem.</i> 279, 6213, 2004
				rhesus	27 (*)	1.9	
TNF α	IgG1	cynomolgus	40	0.9	Datta-Mannan A <i>et al. JBC</i> 282, 1709, 2007		
		mouse	513	-			
M428L	HBV	IgG2	human	7 (*)	-	Hinton PR <i>et al. J. Biol. Chem.</i> 279, 6213, 2004	
			rhesus	8 (*)	1.8		
N434H	TNF α	IgG1	human	16.9	-	Deng R. <i>et al. Drug Metab Dispos</i> 38, 600, 2010	
			cynomolgus	23.1	AUC 1.4 倍		
		mouse	1.8	0.6	Yeung YA <i>et al. Cancer Res</i> 70, 3269, 2010		
		cynomolgus	5.3	1.6			
CD4	IgG1	human	-	MTRX1011A 臨床試験実施	Zheng Y <i>et al. Clin Pharmacol Therapeutics</i> 89, 283, 2011		
N434A	HER2	IgG1	human	1.6 (*)	-	Petkova SB <i>et al. Int Immunol</i> 18, 1759, 2006	
			hFcRn-Tg mouse	-	1.6-2.2		
	BSR	IgG1	human	4	-	Yeung YA <i>et al. J Immunol</i> 182, 7663, 2009	
			cynomolgus	4	1.6-2.3		
TNF α	IgG1	human	4	-	Deng R. <i>et al. Drug Metab Dispos</i> 38, 600, 2010		
		cynomolgus	7.7	AUC 1.27 倍			
mouse	1.3	1.03					

(つづく)

(つづき)

mutations	abbreviation	antigen	IgG subclass	species used in the experiments	fold increase in binding to FcRn at pH6.0	fold increase in serum half-life	reference
N434W		BSR	IgG1	human cynomolgus	80 80	— 1.6	Yeung YA <i>et al. J Immunol</i> 182, 7663, 2009
N434S		VEGF	IgG1	human cynomolgus	2.9	— 2.8	Zalevsky J <i>et al. Nat Biotech</i> 28, 157, 2010
T307Q N434A	QA	VEGF	IgG1	cynomolgus	10	2.2	Yeung YA <i>et al. Cancer Res</i> 70, 3269, 2010
T307Q N434S	QS	VEGF	IgG1	cynomolgus	12.3	2	Yeung YA <i>et al. Cancer Res</i> 70, 3269, 2010
T307Q E380A N434A	QAA	VEGF	IgG1	cynomolgus	15.7	1.9	Yeung YA <i>et al. Cancer Res</i> 70, 3269, 2010
V308P N434A	PA	VEGF	IgG1	cynomolgus	36	1.8	Yeung YA <i>et al. Cancer Res</i> 70, 3269, 2010
T307A E380A N434A	AAA	HER2	IgG1	human hFcRn-Tg mouse	3.3 (*)	— 1.5-2.5	Petkova SB <i>et al. Int Immunol</i> 18, 1759, 2006
V259I V308F	IF	VEGF	IgG1	human cynomolgus hFcRn-Tg mouse	5.8	— 1.7 2.6~3.3	Zalevsky J <i>et al. Nat Biotech</i> 28, 157, 2010
V259I V308F M428L	IFL	VEGF	IgG1	human cynomolgus hFcRn-Tg mouse	20	— 2.6 3.8~4.8	Zalevsky J <i>et al. Nat Biotech</i> 28, 157, 2010
I253A		HER2	IgG1	human hFcRn-Tg mouse	no binding	— 0.2~0.6	Petkova SB <i>et al. Int Immunol</i> 18, 1759, 2006
P257I N434H	IH	TNF α	IgG1	human cynomolgus mouse	16 52 197	— 0.7 0.03	Datta-Mannan A <i>et al. Drug Metab Dispos</i> 35, 86, 2007
D376V N434H	VH	TNF α	IgG1	human cynomolgus mouse	15 52 17	— 0.8 0.1	Datta-Mannan A <i>et al. Drug Metab Dispos</i> 35, 86, 2007
P257I Q311I	II	TNF α	IgG1	human cynomolgus mouse	19 80 25	— — 0.1	Datta-Mannan A <i>et al. Drug Metab Dispos</i> 35, 86, 2007

(*) フローサイトメトリーによる結合量測定

減期を延長した改変体での治療効果の向上が示されている例もある¹⁷⁾。

これまでの報告から、抗体医薬品の血中半減期と FcRn 結合親和性には相関があるが¹⁸⁾、FcRn 結合親和性の改変により抗体の血中半減期を延長するには、結合の pH 依存性が維持されていることが重要と考えられる。表 1 の改変体のうち、IH (P257I/N434H) 改変体、VH (D376V/N434H) 改変体、II (P257I/Q311I) 改変体等では、pH6.0 での FcRn 結合親和性が野生型に比べて大幅に上昇しているが、pH7.4 での結合親和性も上昇しており、*in vivo* での血中半減期は野生型より短くなっている¹⁹⁾。中性条件下で IgG が FcRn 結合能を有すると、細胞表面に輸送された後に FcRn から解離することができず、放出されないためと考えられる。

IgG と FcRn の結合性には、種差があることが知られており、同じ改変体でも、ヒトの FcRn と動物の FcRn に対しては、結合親和性やその pH 依存性が異なる。評価対象となる改変体について、*in vivo* 実験に用いる種の FcRn との結合親和性および pH 依存性を調べておくことが、動物実験の結果のヒトへの外挿性を考える上で重要と言える。以下に、代表的な 3 種類の改変体の特徴を述べる。

(1) YTE (M252Y/S254T/T256E) 改変体

Dall'Acqua らは、IgG が FcRn と接触する領域にランダムに変異を導入し、YTE 改変体が、FcRn との親和性を上昇させることを見出した²⁰⁾。ヒト化抗 RS ウイルス抗体に YTE 変異を導入した場合、抗原に対する結合性は変わらず、pH6.0 においてヒト FcRn、およびカニクイザル FcRn に対する結合親和性が約 10 倍上昇した。また、この改変体をカニクイザルに 30 mg/kg で静脈内投与したところ、血中半減期は野生型抗体の 4 倍程度に延長され、21.2 日であった²¹⁾。一方、YTE 改変体は、マウス FcRn に対しては中性でも親和性が高くなっており、マウスに投与した場合は、血中半減期の延長が認められなかった。結晶構造解析結果から、YTE 改変体の高次構造は、野生型と類似しており、FcRn との間で水素結合を形成しやすくなるために親和性が上昇したことが示唆されている²²⁾。

YTE 改変体では、Fc γ RI に対する親和性は変わらないものの、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIa に対する親和性がそれぞれ 1/3、1/2、1/3 に低下し、ADCC 活性が 1/100 以下に低下することが報告されている²¹⁾。ただし、YTE 改変体に ADCC 活性を上昇させることが知られている S239D/A330L/I332E 変異を追加導入することで、FcRn との親和性を上昇させたまま、野生型の 10 倍以上に ADCC 活性を上昇させることができる²¹⁾。

(2) LS (M428L/N434S) 改変体

LS 改変体は、Zalevsky らにより報告され、XtendTM と名付けられている。結腸直腸癌、肺癌、乳癌などの治療に用いられているヒト化抗 VEGF 抗体ベバシズマブに M428L/N434S 変異を導入した XtendTM-VEGF は、pH6.0 においてヒト FcRn に対する親和性が 11 倍になり、カニクイザル FcRn に対する親和性も同様に上昇した。XtendTM-VEGF を 4 mg/kg でカニクイザルに静脈内投与したところ、血中半減期は 31.1 日であり、ベバシズマブの血中半減期 9.7 日の 3.2 倍に延長された¹⁷⁾。

また、結腸直腸癌などの治療に用いられているキメラ型抗EGFR抗体セツキシマブを元にした改変体においても、同様の効果が得られている。抗EGFR抗体であるセツキシマブをヒト化し、M428L/N434Sの変異を入れたXtendTM-EGFRでは、EGFRに対する親和性は変化せずに、FcRnに対する親和性が上昇した。XtendTM-EGFRをカニクイザルに7.5 mg/kgで静脈内投与したところ、血中半減期は4.7日であり、セツキシマブの血中半減期1.5日の3.1倍に延長された¹⁷⁾。抗EGFR抗体は、抗原依存性の消失経路の寄与により血中半減期が短いと考えられるが、そのような場合もXtendTM技術が有用であることが示されている。

ヒトFcRnトランスジェニックマウス(mFcRn^{-/-}, hFcRn⁺)においても、LS改変体の血中半減期は野生型と比較して延長しており、ベバシズマブの血中半減期が3日であるのに対して、XtendTM-VEGFの血中半減期は12日であった。また、セツキシマブの血中半減期が2.9日、セツキシマブをヒト化した抗体では2日であるのに対して、XtendTM-EGFRの血中半減期は13.9日であった。ヒトFcRnトランスジェニックマウスにヒト腫瘍細胞を移植したモデル実験において、XtendTM-VEGFおよびXtendTM-EGFRの抗腫瘍効果は、それぞれ野生型より優れていることも示されている¹⁷⁾。

(3) QL (T250Q/M428L) 改変体

Hintonらは、IgG上でFcRnとの接触面に位置し、結合のpH依存性に影響しないと考えられたThr250, Leu314, Met428のアミノ酸置換を行い、T250QとM428Lの置換がFcRnとFcの親和性を上昇させることを見出した²³⁾。T250とM428はIgG1~4の全てのサブクラスに共通するアミノ酸であり、IgG2タイプの抗HBV抗体にQL変異を導入すると、pH6.0においてヒトFcRnとアカゲザルFcRnに対する親和性がそれぞれ28倍と27倍に上昇することを示した。また、この改変体をアカゲザルに1 mg/kgで静脈内投与したところ血中半減期は27.1日であり、野生型の1.9倍に延長されたことが報告されている²³⁾。IgG1タイプの抗HBV抗体にQL変異を導入した場合も同様であり、pH6.0におけるヒトFcRnとアカゲザルFcRnに対する親和性はそれぞれ29倍と37倍に上昇し、アカゲザルに1 mg/kgで静脈内投与すると血中半減期は34.9日となり、非改変体の約2.5倍に延長された²⁴⁾。

一方で、QL変異を導入した抗TNFの抗体では、カニクイザルFcRnに対する親和性がpH6.0で40倍程度上昇したにもかかわらず、カニクイザルに0.75 mg/kgで静脈内投与した場合に血中半減期の延長が認められていないことから¹⁹⁾、QL変異により血中半減期の延長が可能な抗体の種類は、限られている可能性がある。血中半減期延長のためには、抗体とFcRnの親和性だけでなく、抗体とFcRnの結合速度や解離速度、抗体の体内動態に関わるその他の因子の関与等についても考慮する必要があるだろう。

3.3.2 FcRn結合性の付与による低分子抗体の血中半減期延長

IgG型の抗体医薬品とは対照的に、Fc領域を持たない低分子抗体の血中半減期は数時間程度と短い²⁵⁾。FcRnとの結合性を欠くことに加え、分子量が28,000程度と小さいsingle chain Fv (scFv) などでは、糸球体ろ過を受ける大きさであることも半減期が短いことに寄与していると

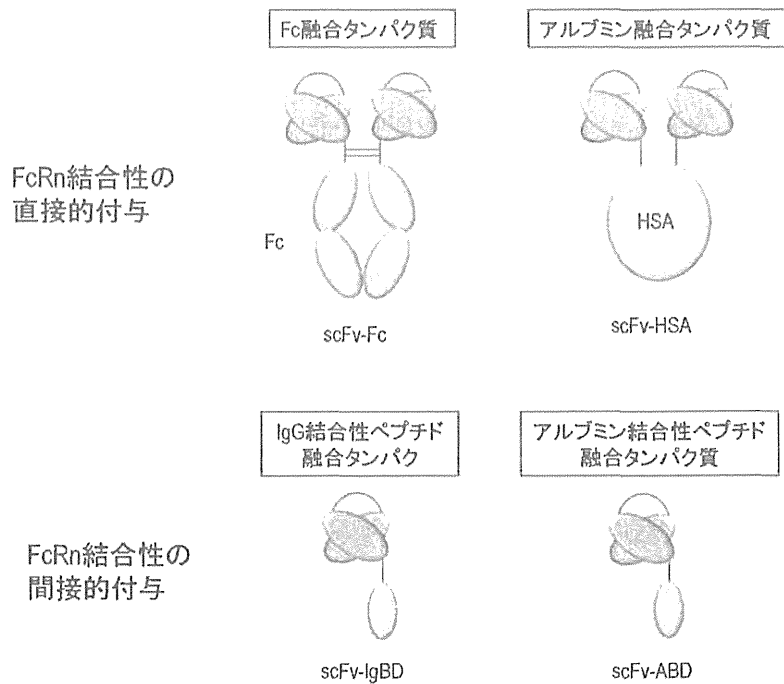


図5 FcRn結合性を利用して血中半減期延長を図った低分子抗体の例

考えられる²⁵⁾。

FcRnとの結合性を付与することにより抗体医薬品の血中半減期延長を図る方法として、低分子抗体をIgG由来Fcやアルブミンとの融合タンパク質とする方法や、低分子抗体にIgGやアルブミンとの結合性を持つペプチドとの融合タンパク質とする方法が開発されている。前者は直接、後者は間接的に、低分子抗体にFcRn結合性を付与するものである(図5)。

(1) 直接的FcRn結合性付与

IgG由来Fc領域、あるいは、アルブミンがFcRnに結合する性質を利用し、遺伝子組換えにより、低分子抗体をこれらのタンパク質との融合タンパク質とする方法が開発されており、血中半減期延長に成功した例が報告されている。

① 低分子抗体-Fc融合タンパク質

遺伝子組換えにより、低分子抗体をIgG由来Fc領域との融合タンパク質とすることで、FcRn結合性を付与し、血中半減期の延長を図った例として、抗carcinoembryonic antigen(CEA)抗体scFvとFc領域の融合タンパク質²⁶⁾、抗HER2抗体scFvとFc領域の融合タンパク質²⁶⁾、抗EGFR抗体scFvと抗CD3抗体scFvおよびFc領域からなるバイスペシフィックFc融合タンパク質²⁷⁾等が報告されている。HER2発現腫瘍移植マウスに、抗HER2抗体scFvあるいはscFv-Fcを投与した実験では、scFvの半減期が3.5時間であったのに対して、scFv-Fcの半減期は95時間であったことが示されており、Fcとの融合タンパク質とすることで、低分子抗体の血中半減期延長が可能であると考えられる²⁸⁾。

Fc融合タンパク質とすることにより、Protein Aアフィニティークロマトグラフィーを用い

た精製が可能になることや、抗原結合部位が複数になり、抗原との多価結合、および Fc γ 受容体との結合が必要な ADCC 活性を誘導できる可能性がある、といった利点もあると考えられる。

② 低分子抗体-アルブミン融合タンパク質

上記と同様に、遺伝子組換えにより、低分子抗体をアルブミンとの融合タンパク質とすることにより、FcRn 結合性を付与し、血中半減期の延長を図った例として、抗 CEA 抗体と抗 CD3 抗体およびアルブミンの融合タンパク質²⁹⁾、抗 CEA 抗体 diabody アルブミンドメイン III 融合タンパク質³⁰⁾等が報告されている。

抗 CEA 抗体-抗 CD3 抗体-アルブミン融合タンパク質に関しては、scFv, single chain diabody (scDb), tandem scFv (taFv) について検討されており、scFv では、アルブミンとの融合によりマウスでの血中半減期が4時間から47時間に、scDb では16時間から43時間に、taFv は26時間から40時間に、それぞれ延長されている。また、抗 CEA 抗体 diabody では、アルブミンドメイン III との融合により、マウスでの血中半減期が2.9時間から56.7時間に延長されており³⁰⁾、アルブミンやアルブミンの一部のドメインとの融合タンパク質とすることも、低分子抗体の血中半減期延長に有用であると考えられる。

(2) 間接的 FcRn 結合性付与

FcRn のリガンドである IgG あるいはアルブミンとの結合性を持つペプチド配列を付与することにより、低分子抗体の構造を大きく変えることなく血中半減期を延長する方法も開発され、血中半減期延長に成功した例が報告されている。これらの場合、Fc 領域やアルブミンとの融合タンパク質とする場合と比べ、分子量が大きくならないため、大腸菌や酵母といった、一般的に製造コストが低い生産宿主を用いて、組換えタンパク質を製造できる可能性が高くなると考えられる。

① 低分子抗体-IgG 結合性ペプチド融合タンパク質

IgG 結合配列として、IgG 結合性を持つタンパク質である Protein A, Protein G, Protein L 由来のペプチド配列を低分子抗体に付与する方法が開発されている^{31, 32)}。

抗 CEA 抗体/抗 CD3 抗体 scDb と IgG 結合性ペプチドの融合タンパク質では、マウスを用いた実験により、血中半減期 (β 相) が scDb では1.3時間であるのに対して、scDb と IgG 結合性ペプチドの融合タンパク質では、ペプチドの配列に応じて、2.4~23.3時間に延長されたことが示されている³¹⁾。また、抗 CEA 抗体 scFv と IgG 結合性ペプチドの融合タンパク質では、マウスを用いた実験により、血中半減期が scFv では0.6時間であるのに対して、scFv と IgG 結合性ペプチドの融合タンパク質では、ペプチドの配列に応じて、1.1~20.8時間となっている³¹⁾。

IgG 上の Protein A 及び Protein G 結合部位は、FcRn 結合部位に近いことが知られている。IgG 結合性ペプチドとして、Protein A や Protein G の由来のペプチドを用いる場合、ペプチド配列の IgG への結合が、IgG の FcRn への結合を阻害しないことが重要であり、検討された各種のペプチドの中では、Protein G に由来し、Fab 領域に結合するペプチド配列 (SpG-C3) で、

最も長い血中半減期が得られることが報告されている³¹⁾。

② 低分子抗体-アルブミン結合性ペプチド融合タンパク質

アルブミン結合性のペプチド (ABD: albumin binding domain) を低分子抗体に付与することにより、血中半減期を因する方法も開発されている。ABDとして、Protein Gのアルブミン結合部位をもとにしたライブラリースクリーニング³³⁻³⁶⁾により得られたもの、ナイーブペプチドライブラリーからスクリーニング^{37,38)}したもの等が報告されている。

抗CEA抗体/抗CD3抗体 scDbとProtein G由来ABDからなる融合タンパク質をマウスに投与した実験では、scDbの血中半減期 (β 相) が5.6時間であるのに対して、scDb-ABDでは27.6時間、scDb-albuminでは25.0時間であり、ABDによりアルブミン融合タンパク質と同程度にまで、血中半減期が延長されたことが示されている³³⁾。

FcRnを介したりサイクリング機構を利用するためのABDの条件として、①アルブミンのABDおよびFcRn結合性が共存できるよう、アルブミン上のABD結合サイトとFcRn結合サイトが重なっていないこと、②ABDとの結合によりアルブミンがFcRn結合性を失わないこと、③アルブミンとFcRnの結合のpH依存性が保たれること、が必要である³⁶⁾。

3.4 FcRn 結合親和性改変：血中半減期延長以外の有用性

3.4.1 FcRn 結合親和性改変による皮下投与後バイオアベイラビリティーの向上

FcRn 親和性改変の皮下投与後バイオアベイラビリティーへの影響については、これまで明らかにされていなかったが、2012年にDengらにより、以下のように報告されている³⁹⁾。野生型Fcを持つ抗体では、皮下投与後のバイオアベイラビリティーが76.3%であったのに対して、FcRn結合性が検出限界以下であるI253A/H435A改変体では41.8%に低下しており、FcRnとの結合が皮下投与後のバイオアベイラビリティーにも影響することが示された。また、pH6.0でのFcRn親和性が野生型より高く、pH7.4での親和性が野生型と同等に維持されたN434H改変体では、バイオアベイラビリティーが94.7%と高くなっており、FcRn結合親和性の改変により、皮下投与後のバイオアベイラビリティーを改善できる可能性が示されている。皮下投与後の吸収過程におけるFcRnの役割としては、皮下での異化作用からの保護であろうと考察されている。

近年は、患者の負担軽減のため、静脈投与製剤よりも皮下投与製剤が好まれる傾向がある。皮下では投与できる液量に限りがあるため、高濃度製剤の製造技術や投与量の低減の検討が重要となっているが、FcRn結合特性の改善は、血中半減期の延長に加えて、皮下投与後のバイオアベイラビリティー改善による投与量低減に貢献できる可能性が考えられる。

3.4.2 FcRn 結合親和性改変の腫瘍局所での利用効率への影響

QA (T307Q/N434A) 改変体では、ヒトFcRnおよびサルFcRnへの結合親和性が向上し、サルでは血中半減期延長が野生型の約2倍に延長するが、マウスでの血中半減期は野生型と同程度である。しかし、ヒトFcRn発現腫瘍移植マウスを用いた実験で、抗VEGF抗体の野生型とQA改変体の抗腫瘍効果を比較したところ、QA改変体の方が抗腫瘍効果が高いことが示された⁴⁰⁾。

この機構に関して詳細は明らかではないが、ヒト FcRn を発現している腫瘍局所での抗体の集積や利用効率に関連している可能性が考察されている⁴⁰⁾。

3.4.3 血中半減期短縮によるイメージング用抗体の作製

標的分子特異性の高い抗体は、バイオイメージングのツールとしても有用であるが、放射性同位元素を用いたイメージングの場合、血中半減期が長いことは、被爆の観点から好ましくない。また、血中半減期が長いと、標的への特異的集積画像を得るまでに時間がかかり、画像も不鮮明になる。既承認の放射性標識抗体イブリツモマブチウキセタンは、マウス抗体であるが、マウス IgG がヒト FcRn に結合しない性質を利用し、短半減期の抗体として用いられている。一般的な治療用抗体とは対照的に、イメージングに用いられる抗体では、FcRn 結合親和性の改変による短半減期化が検討され、その有用性が示されている^{30,41)}。

3.5 FcRn 結合性を利用した次世代抗体医薬品の開発・評価における課題

FcRn 結合性を利用した種々の改変が、血中半減期の延長など、抗体の特性の改良に有用であることについては、本稿で紹介したような知見が蓄積している。FcRn は、IgG のリサイクリングのみならず、生体局所での IgG 輸送も担っているため、生体内分布等、FcRn 結合親和性の改変の血中半減期以外の体内動態への影響については、今後、さらに検討が必要と思われる。

また、IgG 型の抗体医薬品においては、YTE 改変体のように、アミノ酸置換により、FcRn 結合性以外にも影響が生じるケースも少なくないと想定される。改変型抗体の評価においては、ヒト FcRn との結合親和性や結合の pH 依存性といった目的の特性を持つことを確認すると共に、抗原、Fc γ 受容体、補体との結合性等について、野生型と比較しながら、各種の生物活性を明らかにすることが、その後の非臨床・臨床試験を進める上で有用と考えられる。アミノ酸置換により、翻訳後修飾やタンパク質の安定性も影響を受けられるので、構造や物理的・化学的性質を含めた特性解析と安定性評価も重要であり、改変体の選択の際には、血中半減期のみならず、タンパク質の特性も十分に評価しながら、開発を進めることが必要と考えられる。

低分子抗体では、大腸菌や酵母を用いた組換えタンパク質発現が可能と考えられ、低コスト生産ができると期待される。しかし、動物細胞での発現系とプロテイン A アフィニティークロマトグラフィーによる精製というプラットフォーム化された方法を用いることのできる IgG 型抗体医薬品と比較して、組換えタンパク質発現、高次構造の再構築、精製方法を個別に確立する必要があるという点は、開発過程における大きな課題であると思われる。有効性・安全性が確保されることが最優先であることは言うまでもないが、タンパク質精製のためのタグを付加した低分子抗体が開発されている例もあり、製造工程への適合性を含めて、構造をデザインしていくことが有用と思われる。

3.6 おわりに

FcRn 親和性の改変については、血中半減期の延長に留まらず、皮下投与後のバイオアベイラ

ピリティー改善や、局所での利用率改善による治療効果向上につながる可能性が示唆されている。これらは、抗体医薬品の投与量や投与頻度の削減、皮下投与製剤の開発を可能性とし、薬剤費の負担軽減や、患者の利便性向上にもつながるものと期待できる。高機能化された革新的な次世代抗体医薬品が、早期に我が国から創出されることが望まれる。

文 献

- 1) R. J. Keizer *et al.*, *Clin. Pharmacokinet*, **49**, 493-507 (2010)
- 2) C. R. Gibson *et al.*, Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Therapeutic monoclonal antibodies: From bench to clinic: John Wiley & Sons, Inc., 439-60 (2009)
- 3) W. Wang *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**, 548-58 (2008)
- 4) W. I. Lencer *et al.*, *Trends in Cell Biology*, **15**, 5-9 (2005)
- 5) D. C. Roopenian *et al.*, *Nat. reviews*, **7**, 715-25 (2007)
- 6) R. G. Hamilton *et al.*, *J. Immunol. Methods*, **303**, 81-91 (2005)
- 7) Z. Y. Lu *et al.*, *Blood*, **86**, 3123-31 (1995)
- 8) T. Igawa *et al.*, *Nat. Biotech.*, **28**, 1203-7 (2010)
- 9) A. Ishii-Watabe *et al.*, *Nihon Yakurigaku Zasshi*, **136**, 280-4 (2010)
- 10) J. T. Andersen *et al.*, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **24**, 318-32 (2009)
- 11) C. L. Anderson *et al.*, *Trends in Immunol.*, **27**, 343-8 (2006)
- 12) T. T. Kuo *et al.*, *MAbs*, **3**, 422-30 (2011)
- 13) S. Akilesh *et al.*, *J. Immunol.*, **179**, 4580-8 (2007)
- 14) H. P. Montoyo *et al.*, *Proc. Natl. Acad. of Sci. USA*, **106**, 2788-93 (2009)
- 15) E. D. Lobo *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 2645-68 (2004)
- 16) E. S. Ward *et al.*, *Adva. in Immunol.*, **103**, 77-115 (2009)
- 17) J. Zalevsky *et al.*, *Nat. Biotech.*, **28**, 157-9 (2010)
- 18) T. Suzuki *et al.*, *J. Immunol.*, **184**, 1968-76 (2010)
- 19) A. Datta-Mannan *et al.*, *Drug Metab. Dispos*, **35**, 86-94 (2007)
- 20) W. F. Dall'Acqua *et al.*, *J. Immunol.*, **169**, 5171-80 (2002)
- 21) W. F. Dall'Acqua *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **281**, 23514-24 (2006)
- 22) V. Oganessian *et al.*, *Mol. Immunol.*, **46**, 1750-5 (2009)
- 23) P. R. Hinton *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **279**, 6213-6 (2004)
- 24) P. R. Hinton *et al.*, *J. Immunol.*, **176**, 346-56 (2006)
- 25) P. Holliger *et al.*, *Nat. Biotech.*, **23**, 1126-36 (2005)
- 26) J. T. Andersen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **287**, 22927-37 (2012)
- 27) R. Asano *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **282**, 27659-65 (2007)
- 28) D. B. Powers *et al.*, *J. Immunol. Methods*, **251**, 123-35 (2001)

- 29) D. Muller *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **282**, 12650-60 (2007)
- 30) V. E. Kenanova *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.*, **23**, 789-98 (2010)
- 31) M. Hutt *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **287**, 4462-9 (2012)
- 32) F. Unverdorben *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.*, **25**, 81-8 (2012)
- 33) R. Stork *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.*, **20**, 569-76 (2007)
- 34) R. Stork *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **284**, 25612-9 (2009)
- 35) J. Hopp *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.*, **23**, 827-34 (2010)
- 36) J. T. Andersen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **286**, 5234-41 (2011)
- 37) M. S. Dennis *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **277**, 35035-43 (2002)
- 38) A. Nguyen *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.*, **19**, 291-7 (2006)
- 39) R. Deng *et al.*, *MAbs*, **4**, 101-9 (2012)
- 40) Y. A. Yeung *et al.*, *Cancer Res.*, **70**, 3269-77 (2010)
- 41) M. D. Girgis *et al.*, *EJNMMI Res.*, **1**, 24 (2011)

ゲノム創薬技術・遺伝子治療薬・核酸医薬の開発動向

内田恵理子
国立医薬品食品衛生研究所

(株)技術情報協会
『希少疾患/難病 の診断・治療と製品開発』 抜刷

第4章

ゲノム創薬技術・遺伝子治療薬・核酸医薬の開発動向

はじめに

遺伝子治療は、遺伝子を患者の体内に導入し、体内での遺伝子発現により疾病を治療する次世代医療である。世界で初めての遺伝子治療は1990年に希少疾患・難病であるアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症の患者を対象に実施され、その後、先天性疾患やがんをはじめ様々な難治性疾患を対象として世界で2000件近くの臨床試験が実施されている。全ヒトゲノムの完全解読により疾患原因遺伝子の解明が進み、遺伝子治療の対象疾患が拡大するとともに、ベクター技術も進歩し、最近では特に先天性疾患に対する遺伝子治療で有効性が確認される例が増加している。一方、遺伝子発現制御に関する知見やRNA interference (RNAi)、マイクロRNA (miRNA)などのnon coding RNAによるタンパク質発現制御機構の発見やその機能解析の進展により、遺伝子発現を制御する核酸医薬品の開発が急速に進展している。遺伝子治療薬や核酸医薬は従来の化学薬品やバイオ医薬品とは作用機構が全く異なるものであり、従来の医薬品では対象にできない遺伝子変異や特定の塩基配列などを標的にできることから、unmet medical needsに対応する医薬品としての開発が期待されている。本章では、遺伝子治療薬、核酸医薬の開発動向と希少疾患・難病に対する遺伝子治療薬、核酸医薬の臨床開発の具体例について紹介したい。

1. 遺伝子治療薬

1.1 遺伝子治療薬の種類

遺伝子治療に用いられる遺伝子治療薬は、目的遺伝子と目的遺伝子を宿主細胞に導入するためのベクターから構成されるもので、これまで様々な特徴を持つベクターが開発され、治療の方法や対象疾患に応じてベクターが選択される(表1, 図1)。レトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターは染色体組込み能があり、主に持続的な遺伝子発現が必要な遺伝子疾患やがんに対するex vivo遺伝子治療で造血幹細胞や末梢血T細胞への遺伝子導入に用いられるが、染色体にランダムに挿入されることによる発がんの可能性がある。最近では、非分裂細胞にも遺伝子導入可能なレンチウイルスベクターの利用が増加しているが(表2)、主に利用されているのはHIVに由来するベクターであり、安全性の問題が特に重要視されている。アデノウイルスベクターは遺伝子導入効率が高く、がん遺伝子治療でよく用いられるが、免疫原性が高く遺伝子発現が一過性である。アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターは非病原性ウイルスに由来する安全性の高いベクターで、非分裂細胞では持続的な遺伝子発現が可能なることから、in vivoで神経や肝臓、筋肉などの非分裂細胞に遺伝子導入を行うベクターとして、最近非常に活発に開発が進められている(表3)。プラスミドベクターは遺伝子導入効率が低いが、ウイルスを使用しない安全なベクターとして用いられている。

遺伝子治療薬では、1999年にアデノウイルスベクターの過剰投与による異常免疫反応が原因となる死亡事故¹⁾、2002年にはレトロウイルスベクターの挿入変異による白血病発症²⁾という重篤な副作用が明らかになり、遺伝子治療薬開発は一時ストップする事態となった。遺伝子治療薬による免疫応答や挿入変異による発癌リスクに対する安全性の確保が遺伝子治療薬開発の重要な課題であり、安全性や有効性を高めるためのベクターの改良や、新たなウイルスや細菌などを利用した新規ベクターの開発研究が進められている。

表1 主な遺伝子治療用ベクターとその特徴

ベクターの種類	染色体への組込み	分裂細胞への遺伝子導入	非分裂細胞への遺伝子導入	遺伝子発現期間	野生型の病原性	主な投与法	その他の特徴
レトロウイルスベクター	○	○	×	長期	あり	ex vivo	挿入変異の可能性
レンチウイルスベクター	○	○	○	長期	あり	ex vivo	挿入変異の可能性
アデノウイルスベクター	低頻度	○	○	短期	あり	in vivo	抗原性が強い
アデノ随伴ウイルスベクター	低頻度	○	○	長期 (非分裂細胞)	なし	in vivo	導入できる遺伝子サイズが小さい
プラスミドベクター	低頻度	△	△	短期	—	in vivo	ウイルスの使用による安全性上の懸念がない

表2 レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の例（がんを対象とするものを除く）

対象疾患	導入遺伝子	標的細胞	デリバリー法	臨床試験承認年	実施国
ムコ多糖症 VII 型	β -グルクロニダーゼ	造血幹細胞	Ex vivo	2006	米
β サラセミア	β -グロビン	造血幹細胞	Ex vivo	2006	米, 仏
副腎白質ジストロフィー (ALD)	ALD protein (ABCD1)	造血幹細胞	Ex vivo	2007	米, 仏
パーキンソン病	TH, GCH1, AADC	脳 線条体被殻	In vivo 頭蓋内投与	2008	米, 英
Wiscott Aldrich 症候群 (WAS)	WAS protein	造血幹細胞	Ex vivo	2008	米, 英, 仏
ファンconi 貧血 (FA)	FAC group A	造血幹細胞	Ex vivo	2008	米
X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID)	IL2 受容体 γ 鎖	造血幹細胞	Ex vivo	2009	米
アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症	ADA	造血幹細胞	Ex vivo	2009	米, 英
加齢黄斑変性	エンドスタチン, アンジオスタチン	網膜	In vivo 網膜下投与	2010	米
異染色性白質ジストロフィー	アリルスルファターゼ A	造血幹細胞	Ex vivo	2010	伊
スターガルト病	ABCR	網膜	In vivo 網膜下投与	2011	米, 仏
慢性肉芽腫症	gp91phox	造血幹細胞	Ex vivo	2011	英
血友病 A	第 VIII 因子	造血幹細胞	Ex vivo	2011	米

表3 AAV ベクターを用いた遺伝子治療の例

<ul style="list-style-type: none"> ● 筋肉への遺伝子導入 <ul style="list-style-type: none"> ・ 筋肉疾患の遺伝子治療 筋ジストロフィー ・ 全身組織への酵素補充 血友病, リンゾーム病 ● 肝臓への遺伝子導入 <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓疾患の遺伝子治療 肝代謝異常症 (OTC 欠損症, フェニルケトン尿症) ・ 全身組織への酵素補充 血友病, リンゾーム病 ● 神経組織への遺伝子導入 <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経疾患の遺伝子治療 パーキンソン病, 網膜色素変性症, 遺伝性神経変性疾患
--

1.2 遺伝子治療薬開発の現状

遺伝子治療薬は多くは早期臨床試験として実施されているが、開発段階が進んだ製品や承認された製品も出ている(図1)。遺伝子治療薬として承認されている品目は中国、フィリピン、ロシアにしかないが、最近、欧州でも遺伝子治療薬の承認報告が初めて出され、遺伝子治療薬も本格的な実用化が始まりつつある。開発後期の製品はがんや血管疾患を対象としたものが多い(表4)。

一方、最近では早期臨床試験で遺伝子治療の有効性が相次いで報告されているが、これらの多くは単一遺伝子疾患(遺伝子欠損症)である。特定の遺伝子の異常によって引き起こされる遺伝子疾患は、異常遺伝子を正常な遺伝子に置き換えることができれば最も理想的な根本的治療法となる。現在の遺伝子治療技術では外から導入した正常遺伝子を染色体