

第1章 抗体・薬物複合体の基礎

眞鍋史乃*

1 はじめに

抗体・薬物複合体（ADCs）は、抗体と細胞毒性薬物をリンカーを介して結合させた複合体であり、がん治療における標的療法の一つとして注目されている。抗体の抗原に対する特異性を利用することで、標的細胞に薬物を効果的に届け、正常な組織への影響を最小限に抑えることができる。本総説では、ADCの基本概念、開発の歴史、設計および最適化、利点と課題、そして将来の展望について詳述する^{1~4)}。

2 基本概念

ADCは、抗体、毒性の高い薬物、それらをつなぐリンカーの3つの構成要素からなる（図1）。抗体としてはIgGが用いられ、高い特異性と結合力を持つ抗原-抗体反応により、搭載薬物

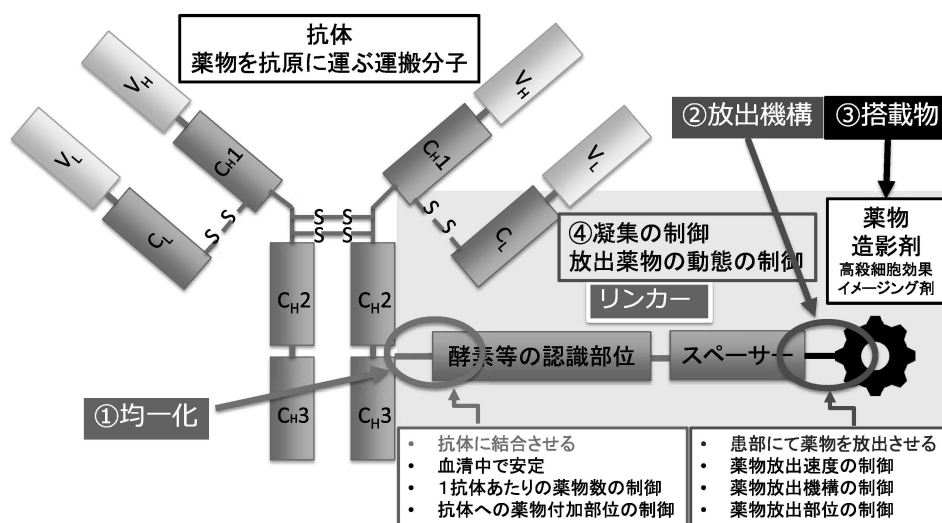


図1 ADCの構造

* Shino MANABE 星薬科大学 薬学部 機能分子創成化学研究室 教授；
東北大学 大学院薬学研究科 医薬品開発研究センター 教授

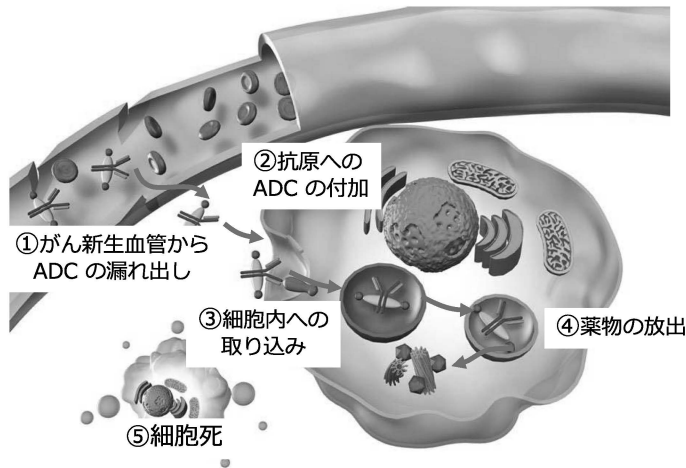


図2 ADCの作用機序

を標的細胞に送達する。標的とする抗原は標的細胞の表面に多く発現しており、正常細胞ではその発現が低い。ADCが細胞表面に到達すると、ADC-抗原複合体はエンドサイトーシスにより細胞内に侵入する。リソソームに達したADCは、代謝酵素によりリンカーが切断され、薬物が放出される。搭載薬物はその毒性の高さと正常細胞への分布のため、単独では投与できない。ADCは搭載薬物と抗体を結合し、ADCが標的細胞に到達するまで安定である必要があるが、一方で、標的細胞内ではプロテアーゼやpHの変化などにより適切な速度で薬物を放出しなければならない（図2）。上記のADCの作用機序により、薬物の選択的送達と徐放を可能にし、搭載化合物の治療域（therapeutic window）を拡大した。

3 開発の歴史

ADCの概念は、1900年初頭にPaul Ehrlichによりすでに提唱されていた⁵⁾。その45年後、メトトレキサートが白血病細胞に対するマウス抗体に結合したADCがされた。しかし、マウス抗体の欠点は、強い免疫反応を示し、治療の効果が低下することであった。その後、遺伝子工学技術の進歩により、マウス抗体からキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体の作製技術が開発され、ADCにも使用されることとなった。2000年に最初のADCであるゲムツズマブ・オゾガマイシンが認可され、その10年後にブレンツキシマブ・ベドチンが認可された。現在は、10を超えるADCが認可されており（表1）、パイプラインにも80種以上のADCが存在する。表1に現在臨床応用されているADCを示す。

第1章 抗体・薬物複合体の基礎

表1 臨床応用されている ADC

名前	商品名	抗原	搭載薬物	適用疾患
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33	calicheamicin	急性骨髄性白血病
Brentuxumab vedotin	Adcetris	CD30	MMAE	ホジキンリンパ腫, 大細胞リンパ腫
Trastuzumab emtansine	Kadcyla	HER2	DM1	HER2 陽性乳がん
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	CD22	calicheamicin	急性リンパ性白血病
Polatuzumab vedotin	Polivy	CD79b	MMAE	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
Enfortumab vedotin	Padcev	Nectin-4	MMAE	進行性または転移性の尿路上皮がん
Trastuzumab deruxtecan	ENHERTU	HER2	Dxd	転移性乳がん
Sacituzumab govitecan	Trodelyv	Trop-2	SN-38	トリプルネガティブ乳がん
Belantamab mafodotin	Blenrep	BCMA	MMAF	再発または難治性の多発性骨髄腫
Cetuximab saratolacan	Akalux	EGFR	IRDye700DX	頭頸部がん
Loncastuximab tesirine-lpyl	Zynlonta	CD19	SG3199	大細胞型 B 細胞リンパ腫
Disitamab vedotin	Aidixi	HER2	MMAE	HER2 陽性胃がん
Tisotumab vedotin-tftv	Tivdak	Tissue factor	MMAE	子宮頸がん
Mirvetuximab soravtainsine-gyxn	ELAHERE	Fra	DM4	卵巣がん

4 リンカー

ADC は目的場所以外での細胞傷害性化合物の放出を避けるために血液中を循環する間は安定である必要がある。リンカーは搭載薬物が抗体に結合している間、複合体を不活性で非毒性の状態に維持する必要がある。同時に、リンカーは ADC が細胞内部に移行した時に細胞傷害性化合物を放出する特性をもつ必要がある。リンカーには、非切断型リンカーと切断型リンカーの2種類に大別されることがある (図3)。

非切断性リンカーの作用機序は、ADC 複合体の内在化に続くリソソームでの ADC そのものの分解に基づいている。トラスツズマブ・エムタンシンでは非切断型リンカーが用いられている。非切断型リンカーは、タンパク質分解に抵抗する安定した結合で構成されており、切断型リンカーよりも高い安定性をもつ。

一方、ADC で汎用されるのは、切断型リンカーである。切断型リンカーは、細胞外および細胞内の環境に応じて、pH などの環境や特定の酵素によって薬物を放出する。

以下、切断型リンカーを薬物放出機序別に分類する。

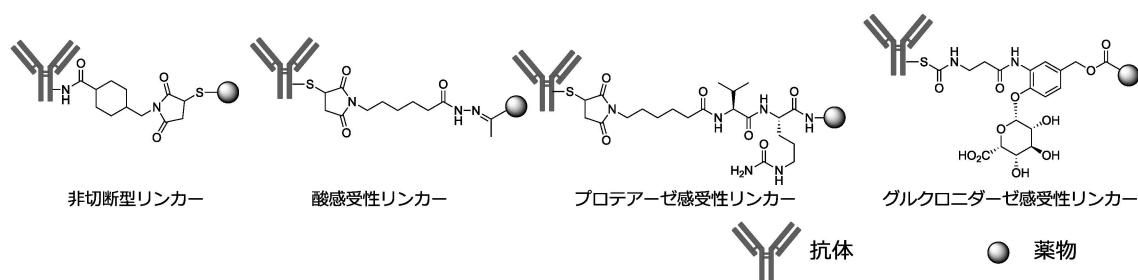


図3 リンカーの種類と構造

4. 1 放出機構によるリンカーの分類

4. 1. 1 酸により切断されるリンカー

酸不安定リンカーの酸感受性ヒドラゾン基は、リソソーム（pH 4.8）およびエンドソーム（pH 5～6）の酸性腫瘍微小環境で加水分解される。酸感受性リンカーは、血清中でも徐々に分解されるため、副作用が懸念される。

4. 1. 2 プロテアーゼ感受性リンカー

腫瘍細胞は正常細胞と比較してカテプシン B などのリソソームプロテアーゼの発現が高いため、カテプシン B 感受性ペプチドリンカーが開発された⁶⁾。プロテアーゼ感受性リンカーは pH の変動やさまざまな血清プロテアーゼに対しては安定であるため、プロテアーゼ感受性リンカーは全身循環で安定し、標的細胞でのみ薬剤を放出する。バリニン-シトルリン（Val-Cit; VC）は、臨床研究で最も一般的に使用されているペプチドリンカーである。本来カテプシン B は、基質のフェニルアラニン-リシン（Phe-Lys）を認識する。しかし、Phe-Lys では *in vitro* で半減期が 8 分と短く、ADC に求められる徐放性が期待できない。様々なジペプチドの検討の結果、Lys の側鎖アミノ基をウレア型に変換した Cit、Phe をかさ高くした Val を導入することで、半減期を 630 分にのばすことができた⁷⁾。

一方、CRISPER-Cas9 でカテプシン B をノックダウンした系でも VC リンカーから薬物が放出されることから、実際には放出機構はそれほど簡単に説明できないことも示唆される⁸⁾。

4. 1. 3 β -グルクロニドリンカー

β -グルクロニドリンカーは、 β -グルクロニダーゼによって認識され加水分解されて薬剤を放出する。リソソームと腫瘍壊死領域には、生理学的 pH では不活性でリソソーム pH で活性な β -グルクロニダーゼが豊富に存在する。さらに、ペプチド型リンカーと比較して、グルクロン酸ベースのリンカーは親水性が高いため、ADC 全体の疎水性が低下する利点がある⁹⁾。グルクロン酸は多数のヒドロキシ基とカルボン酸があるため、親水性である。