

## 糖蛋白質とBS製品

### 1) 糖蛋白質とは

簡単に言えば**糖が結合した蛋白質**になります。通常は糖がいくつか連なった**糖鎖**の形で結合しています。医薬品でいえば**エリスロポエチン製剤、インターフェロン製剤、IgG抗体製剤などの蛋白質でできた医薬品**が相当します。糖の種類や長さ、蛋白質のどこの位置に糖が付くかによって、細胞機能に与える効果はかなり違ってくると言われています。

糖鎖の違いはエリスロポエチンであれば赤血球増殖活性の増減、IgG抗体であれば抗体依存性細胞傷害活性の差などとして現れます。生体の中で作られる蛋白質の実に50%以上は糖鎖を持つ糖蛋白質とも言われています。ちなみに**インスリンには糖鎖がありません**。

### 2) 蛋白質の合成はどこで行われ、糖鎖はどこで結合するのか

遺伝子の中心となる**DNA**は**蛋白質の基になる情報**が組み込まれています。それはチミン(T)、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)という四つの塩基の組合せの中に隠されており、**三つの塩基の組合せが一つのアミノ酸**を現わしています。

DNAの一部に核の外から来たステロイドのような転写を促進する物質が付着するとDNAの特定領域の塩基の並びが**RNA**として写しとられ、**TにはA、Aにはウラシル(U)、GにはC、CにはG**という対応で並びます。これが**プレmRNA**と呼ばれるもので、さらに余分な部分が切り取られて正式に**mRNA**となります。

mRNAは核内から細胞質に出て行き**小胞体**という構造物の**表面**にある**リボソーム**という場所に到着します。するとRNAの塩基の配列に対応する**アミノ酸が次々と結合**していき**蛋白質**になっていきます。できた蛋白質は小胞体という構造体の**内部**に入っていきます。

**小胞体の膜**に何種類かの**糖鎖が埋め込まれて**おり、その糖鎖が蛋白質の**セリン**や**スレオニン**というアミノ酸の水酸基部分や**アスパラギン**のアミノ基部分と結合して**第一次の糖蛋白質**になります。

### 3) 小胞体内部での糖蛋白質の変化

蛋白質は一本の長いアミノ酸のつながりのまま体内を浮遊することはなく**折りたたまれた構造**をしており、その決まった**立体的な構造**によって**酵素活性**や**生理活性**などが発揮されます。

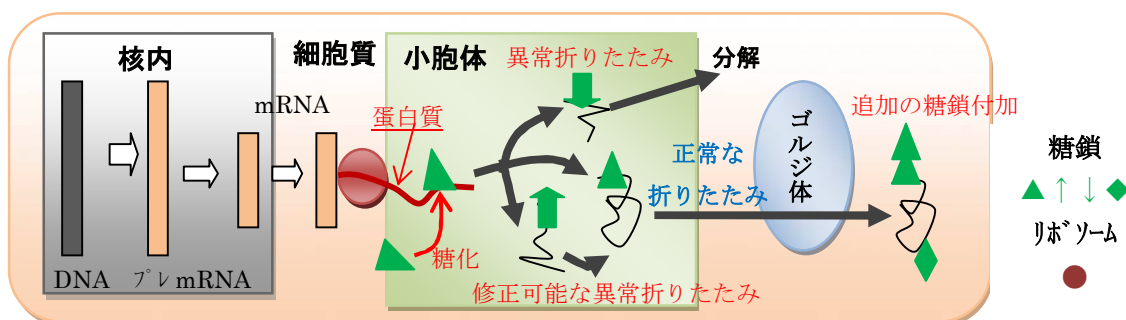
小胞体の内部では第一次の糖蛋白質の**糖鎖部分の一部が分解**され蛋白質自体の**折りたたみ**が行われます。この時**正しく折りたたみ**が行われていれば**ゴルジ体**と呼ばれる構造体の中に入り**更に糖鎖が付加**されてから酵素などとして活躍していくことになります。

しかし糖蛋白質が**誤った折りたたみ構造**になっているとセンサーが働き別の糖が付加されて**修復過程**へ回されたり、その糖の付き具合によっては**出来そこないの蛋白質**として**分解**されてしまう過程に回されるそうです。糖蛋白質の出発時点での糖鎖には**出来そこないの糖蛋白質**が外に出て行かないように**監視する役割**があると言えます。

### 4) どのような糖鎖を誰が蛋白質に用意しているのか

蛋白質は遺伝子(DNA)によってつながり具合が**明確に規定**されますが、**糖鎖の並び**を支配する遺伝子は存在しません。**糖鎖を作り出すのは**遺伝子によって作り出されてきた**酵素**という蛋白質になります。酵素の連鎖反応などにより**糖鎖の並び方**が決まるとしても結構ランダムな糖鎖が出来

る可能性があります。しかし正しい機能を持った糖蛋白質は小胞体内部で厳しく選択されるようなので、**生物の種類やどこの臓器の細胞**で作られるかで**多少の糖鎖の違い**があっても**通常の機能を発揮できる糖蛋白質**が存在するのだと思われます。いずれは細胞の糖鎖の組成は〇〇のような機序で形づくられるのですという証明がされることでしょう。今は神のみぞ知る世界としておきましょう（最先端の研究では解明されており知らないのは私だけかもしれません）。



## 5) 遺伝子組み換え医薬品

**インスリン**が医薬品業界では**初の遺伝子組み換え医薬品**でした。蛋白質を工業的に大量生産するのは技術的に困難を伴います。ただ単にアミノ酸を**順序正しく結合**させるだけでなく**折りたたみも正確に反映**させないとはいけません。そのような技術はたとえ出来たとしてもコスト高で医薬品としては実用的ではなかったでしょう。そこで考え出されたのが**遺伝子組み換え法**になります。

人間に薬として**必要な蛋白質**（インスリン、エリスロポエチン、インターフェロン、免疫抗体など）の**DNAの塩基配列**を知り、どこにあるかを知ります。そして**その部分**を何らかの方法で**切り出して**きます。

**切り出したDNA**を細胞分裂の盛んな細胞のDNAの中に**組み込み**ます。**インスリン**では**大腸菌**のDNA、**エリスロポエチン**では**チャイニーズハムスターの卵巣細胞**のDNAです。チャイニーズハムスターの卵巣細胞は**正常な細胞**であるにもかかわらず培養しても分裂能が衰えず長期間生き続けるという特徴があります。その間に**人のエリスロポエチンを大量に生産**してくれるわけです。また人と同じ**哺乳動物のため糖鎖の構成や付き方も良く似ている**という特徴もあります。このように化学・工業的に合成が難しかった蛋白質性医薬品が大量に生産できるようになってきたわけです。

## 6) BS製品（後続医薬品）

最近になってようやく**バイオ医薬品（遺伝子組み換え医薬品）の後発医薬品**が出てくるようになりました。ただ後発医薬品とは呼ばずに**バイオシミラー（Biosimilar ; BS 製品。後続医薬品）**と呼んでいます。蛋白質のアミノ酸配列はアミノ酸分析によって成分としての同等性は証明できます。しかし高分子化合物であるがゆえの諸問題があります。

蛋白質である以上、一本の長いひも状態ではあり得ず、折りたたまれた**複雑な構造**をしています。この立体的な**構造のわずかな違い**よっては先発薬よりも**弱い薬理活性**を示すかもしれません。また同等の薬理活性を持ったとしても**抗原性**を持つようになり過敏症が出てくる可能性もあります。

さらに同じ種類の培養細胞を利用したとしても**細胞の系統の違い**などで**糖鎖の種類や長さ**が異なってくる可能性があります。

蛋白質としてのアミノ酸構成（一次構造）は同じでも高次構造が少しでも違っていれば従来のような**成分さえ同じであればよい**という後発医薬品の定義を当てはめにくくなります。

そこで**後続医薬品**という**後発医薬品とは一線を画した分類**が作られたと考えてよいでしょう。新たに比較試験に加えられた項目で大きなものは「**臨床試験の実施**」です。これまでの後発医薬品では特別な場合を除き臨床試験は免除されてきましたが**後続医薬品の場合は必須**となります。

後続医薬品を導入する際には、**臨床試験結果、抗原性を含めた安全性、薬物動態**などチェックする項目が多くなりそうです。（終わり）