

## 「新薬アクテムラの誕生 –国産初の抗体医薬品(岩波科学ライブラリー205)」参考文献リスト

掲載ページ	本文	著者	題名	雑誌名	出版年	巻	号	ページ
7	“~一九七五年の『ランセット』誌上にレバミゾールという駆虫薬が~”	Schuemans, Y.	Levamisole in rheumatoid arthritis	Lancet	1975	305	7898	111
18	“この結果は、一九七九年『Journal of Immunology』に掲載された。”	Ohsugi, Y; Gershwin, ME	Studies of congenitally immunological mutant new-zealand mice .III. Growth of lymphocyte-B clones in congenitally athymic (nude) and hereditarily asplenic (dh-+) NZB mice – Primary B-cell defect	Journal of immunology	1979	123	3	1260-1265
20	“これは世界で初めての実験的証拠であり、問題なく『Journal of Immunology』に掲載された。”	Gershwin, ME; Ohsugi, Y; Ahmed, A; Castles, JJ; Scibienksi, R; Ikeda, RM	Studies of congenitally immunologically mutant new-zealand mice .IV. Development of autoimmunity in congenitally athymic (nude) new-zealand black x white F1-hybrid mice	Journal of immunology	1980	125	3	1189-1195
20	“果たして結果は期待通りであった。これまでの論文と同じく、『Journal of Immunology』に掲載された。”	Ohsugi, Y; Gershwin, ME; Ahmed, A; Skelly, RR; Milich, DR	Studies of congenitally immunological mutant new zealand mice .VI. Spontaneous and induced autoantibodies to red-cells and DNA occur in new-zealand x-linked immunodeficient (xid) mice without phenotypic alterations of the xid gene or generalized polyclonal B-cell activation	Journal of immunology	1982	128	5	2220-2227
26	“ポリミアン系の化合物がある程度の阻害活性を有していることが判り、論文投稿した(小森利彦ら、一九九一年)。”	Komori, T; Ohsugi, Y	Norspermidine inhibits LPS-induced immunoglobulin production in an FCS-independent mechanism different from spermidine and spermine	International journal of immunopharmacology	1991	72	4	460-470
26	“この研究は、国際開発部から著者の研究室に派遣された藤原英城が担当し、論文発表した(一九八八年)。”	Fujiwara, H; Nakano, T; Ohsugi, Y	Effect of various antirheumatic drugs on polyclonal B-cell activation induced by lipopolysaccharide in Balb/c mice	International journal of immunotherapy	1988	4	2	79-89
27	“そしてMRL/lprマウス由来のTリンパ球には特定の糖鎖が検出されるという結果を見出して論文を発表した。”	Katagiri, T; Nakano, T; Ueno, K; Ohsugi, Y; Fujiwara, M	Activities of a soluble extract from lymphoid-cells of MRL-mice – Effect on B-cell differentiation in vitro	International archives of allergy and applied immunology	1985	78	3	233-236
28	“それが、B細胞を刺激し自己抗体産生を誘導する因子の発見につながり、一九八五年に論文発表した。”	Prud'Homme, GJ; Park, CL; Fieser, TM; Kofler, R; Dixon, FJ; Theofilopoulos AN	Identification of a B cell differentiation factor(s) spontaneously produced by proliferating T cells in murine lupus strains of the lpr/lpr genotype.	The journal of Experimental Medicine	1983	157	2	730-742
30	“そして、一九八六年、インターロイキン6の遺伝子構造が明らかにされ、『ネイチャードイツ版』一九八六年一月六日号に掲載された。”	Hirano, T; Yasukawa, K; Harada, H; Taga, T; Watanabe, Y; Matsuda, T; Kashiwamura, S; Nakajima, K; Koyama, K; Iwamatsu, A; Tsunawawa, S; Sakiyama, F; Matsui, H; Takahara, Y; Taniguchi, T; Kishimoto, T	Complementary-DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces lymphocytes-B to produce immunoglobulin	Nature	1986	324	6092	73-76
30	“同年九月には海外の別の研究者によって26kDaタンパク、一〇月にはインターフェロンβ2として	Haegeman, G; Content, J; Volckaert, G; Deryck, R; Tavernier, J; Fiers, W	Structural-analysis of the sequence coding for an inducible 26-kda protein in human-fibroblasts	European journal of biochemistry	1986	159	3	625-632
30	『European Journal of Biochemistry』と『EMBO Journal』にそれぞれ発表されるが~”	Zilberstein, A; Ruggieri, R; Korn, JH; Revel, M	Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines	EMBO journal	1986	5	10	2529-2537
50	“インターロイキン6受容体に対するマウスのモノクローナル抗体(一九八九年、平田らにより報告されてPM1と呼ばれていた)を開発の候補品にしようと思いついた。”	Hirata Y, Taga T, Hibi M, Nakano N, Hirano T, Kishimoto T.	Characterization of IL-6 receptor expression by monoclonal and polyclonal antibodies.	Journal of Immunology	1989	143	9	2900-2906

50	“そこで助けられたのは、広島大学原爆放射能医学(現・放射線医学)研究所の河野道生(後に、山口大学教授)が発見した、「インターロイキン6が多発性骨髓腫の増殖因子である」という事実であった。”	Kawano, M; Hirano, T; Matsuda, T; Taga, T; Horii, Y; Iwato, K; Asaoku, H; Tang, B; Tanabe, O; Tanaka, H; Kuramoto, A; Kishimoto, T	Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas	Nature	1988	332	6159	83-85
53	“本技術は、我が国では一九八七年末に特許公開されており(特許2912618号)、当時は先端の技術であった。”	Winter, G.P. (Affiliation: Medical Research Council)	Recombinant antibodies and methods for their production	EP0239400	Filed Date: 1987/3/26 Published Date: 1994/8/3			
56	“~マウス抗体の活性を100パーセント保持したままのヒト化抗体は世界で初めての快挙であった(佐藤功、土屋政幸らにより、一九九三年に論文発表)。”	Sato, K; Tsuchiya, M; Saldanha, J; Koishihara, Y; Ohsugi, Y; Kishimoto, T; Bendig, MM	Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor-cell growth	Cancer research	1993	53	4	851-856
58	“一九八九年、岸本研の末松佐知子博士は、ヒトのインターロイキン6遺伝子を導入したマウスの作製に成功したと報告した。”	Suematsu S, Matsuda T, Aozasa K, Akira S, Nakano N, Ohno S, Miyazaki J, Yamamura K, Hirano T, Kishimoto T.	IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice.	Proceedings of the National Academy of Sciences	1989	86	19	7547-7551
59	“この技術を利用してインターロイキン6遺伝子を人工的に欠損させてマウス(ノックアウトマウス)が一九九四年に論文発表された。”	Kopf, M; Baumann, H; Freer, G; Freudenberg, M; Lamers, M; Kishimoto, T; Zinkernagel, R; Bluethmann, H; Köhler, G	Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice	Nature	1994	368	24 March	339-342
61	“研究成果は、二〇〇二年、勝目朝夫らによって論文発表された。”	Katsume, A; Saito, H; Yamada, Y; Yorozu, K; Ueda, O; Akamatsu, K; Nishimoto, N; Kishimoto, T; Yoshizaki, K; Ohsugi, Y	Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice	Cytokine	2002	20	6	304-311
63	“これらの結果は、一九九八年に筆者の共同研究者である高木信宏・三原昌彦らによって論文発表された。”	Takagi, N; Mihara, M; Moriya, Y; Nishimoto, N; Yoshizaki, K; Kishimoto, T; Takeda, Y; Ohsugi, Y	Blockage of interleukin-6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis	Arthritis and rheumatism	1998	41	12	2117-2121
63	“この結果は筆者の共同研究者である三原らにより論文に発表された(一九九八年)。”	M. Mihara, N. Takagi, Y. Takeda and Y. Ohsugi	IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/WF1 mice	Clinical & Experimental Immunology	1998	112	3	397-402
64	“このことは今関郁夫と新倉博文らによって一九九八年に論文発表されている。”	Imazeki, I; Saito, H; Hasegawa, M; Shinkura, H; Kishimoto, T; Ohsugi Y	IL-6 functions in cynomolgus monkeys blocked by a humanized antibody to human IL-6 receptor	International Journal of Immunopharmacology	1998	20	7	345-357
64		H. Shinkura, I. Imazeki, N. Fukushima, N. Chiba, F. Takahashi, H. Aikawa, H. Kitamura, T. Furuchi, N. Horiba and Y. Ohsugi.	Safety and kinetic properties of a humanized antibody to human interleukin-6 receptor in healthy non-human primates.	Toxicology	1997	122	3	163-170
73	“~マウスコラーゲン関節炎モデルで抗 TNF $\alpha/\beta$ 抗体(ハムスターで作製された抗体で TNF $\alpha$ と TNF $\beta$ の両方に反応する)が関節炎の発症予防・治療効果を示すことを見出し、一九九二年に論文発表した。”	Williams, RO; Feldmann, M; Maini, RN	Antitumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis	Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america	1992	89	20	9784-9788
73	“一九九四年には二重盲検試験での成績、一九九九年には第三相試験の結果がいずれも『ランセット』誌に掲載されている。”	Elliott, MJ; Maini, RN; Feldmann, M; Kalden, JR; Antoni, C; Smolen, JS; Leeb, B; Breedveld, FC; Macfarlane, JD; Bijl, H; Woody, JN	Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor-necrosis-factor-alpha (CA2) versus placebo in rheumatoid arthritis	Lancet	1994	344	8930	1105-1110
73		Maini, R; St Clair, EW; Breedveld, F; Furst, D; Kalden, J; Weisman, M; Smolen, J; Emery, P; Harriman, G; Feldmann, M; Lipsky, P	Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial	Lancet	1999	354	9194	1932-1939

87	“この成績は『Annals of the rheumatic diseases』誌に掲載された(西本ら、二〇〇七年)。”	Nishimoto, N; Hashimoto, J; Miyasaka, N; Yamamoto, K; Kawai, S; Takeuchi, T ; Murata, N; van der Heijde, D; Kishimoto, T	Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab	Annals of the rheumatic diseases	2007	66	9	1162-1167
87	“もう一つの第三相試験は『サトリ試験』と命名された二重盲検試験で~”	Nishimoto, N; Miyasaka, N; Yamamoto, K; Kawai, S; Takeuchi, T; Azuma, J; Kishimoto, T	Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI)	Modern Rheumatology	2009	19	1	12-19
94	“～MR16-1による関節炎抑制作用は Th17 細胞の分化抑制を介して発揮されることが報告されている(藤本種ら、2008年・松本功ら、2008年)”	Iwanami, K; Matsumoto, I; Tanaka-Watanabe, Y; Inoue, A; Mihara, M; Ohsugi, Y; Mamura, M; Goto, D; Ito, S; Tsutsumi, A; Kishimoto, T; Sumida, T	Crucial role of the interleukin-6/interleukin-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase.	Arthritis & Rheumatism	2008	58	3	754-763
94	“MR16-1 による破骨細胞の形成阻害作用は、一九九三年に初めて報告された(田村達也ら)。”	Fujimoto, M; Serada, S; Mihara, M; Uchiyama, Y; Yoshida, H; Koike, N; Ohsugi, Y; Nishikawa, T; Ripley, B; Kimura, A; Kishimoto, T; Naka, T	Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses.	Arthritis & Rheumatism	2008	58	12	3710-3719
95	“～アクテムラによる骨破壊予防の作用機序が明らかにされた(桜映画社製作「抗体医薬が拓く免疫難病克服への道 IL-6 と関節リウマチ」、二〇〇八年、橋詰美里ら、二〇〇八年)。”	Tamura, T; Udagawa, N; Takahashi, N; Miyaura, C; Tanaka, S; Yamada, Y; Koishihara, Y; Ohsugi, Y; Kumaki, K; Taga, T; Kishimoto, T; Suda, T	Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin-6	Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america	1993	90	24	11924-11928
95	“～アクテムラによる骨破壊予防の作用機序が明らかにされた(桜映画社製作「抗体医薬が拓く免疫難病克服への道 IL-6 と関節リウマチ」、二〇〇八年、橋詰美里ら、二〇〇八年)。”	Hashizume, M; Hayakawa, N; Mihara, M	IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17.	Rheumatology	2008	47	11	1635-1640
108	“その後、一九七五年、セーサル・ミルスタンヒュルジュー・J・F・ケーラーによってモノクローナル抗体の作成技術が開発されて~”	Köhler, G; Milstein, C.	Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity	Nature	1975	256	07 August	495-497

#### <参考資料>

- 1) 大杉義征 (2009), 「分子標的薬 開発への新たなる挑戦」, 岡野栄之他, 羊土社, 実験医学(増刊号), 27, 87-96
- 2) 大杉義征 (2007), Medchem News, No.4 (November 2007), 23-31
- 3) 大杉義征 (2009), ジャピックジャーナル(JAPIC-J), No13 (2009年5月号), 15-25
- 4) 大杉義征 (2010), 治療学, 44, 242-244
- 5) Ohsugi Y. and Kishimoto T. (2008), Expert Opin. Biol. Ther., 8, 669-681
- 6) Ohsugi Y. and Kishimoto T. (2009), Clinical Medicine: Therapeutics, 1, 1677-1691
- 7) 大杉義征 (2010), 「【今月の R&D 最前線】ブレークスルーを生むオープンイノベーション創出の仕組みとその成功事例。～産学連携の成功事例～アクテムラの事例～」, 研究開発リーダー Vol.7, No.8 , 37
- 8) 大杉義征 (2009), 「研究開発テーマの発掘法」, 技術情報協会編, 35-37