

生物技术产业

主要栏目 2007年1月出版

新闻动态

世界新闻报道

简明新闻

产业动态

技术

风险企业及前沿技术

技术讲座

经营

人物访谈

企业战略

产业趋势

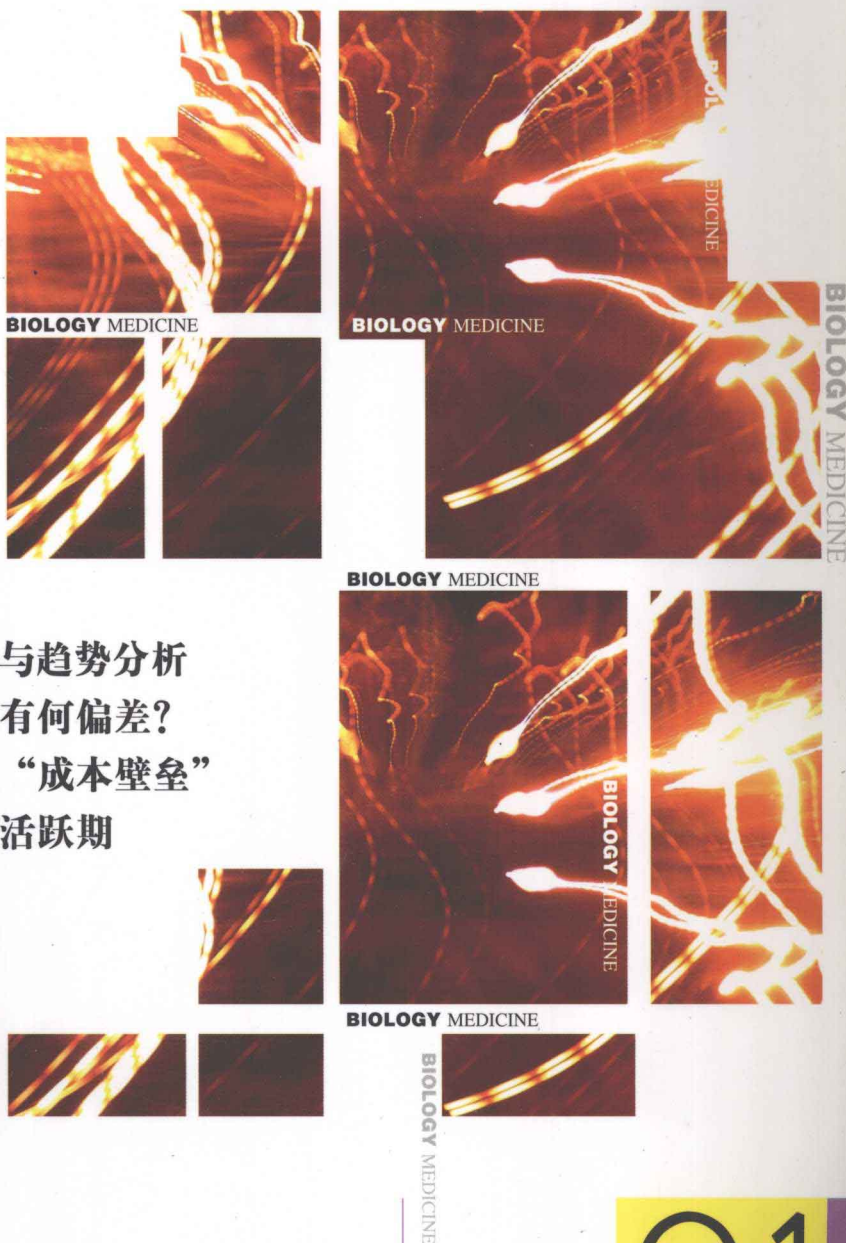
案例分析

产业园区

专栏

专题报道

生物制药产业发展现状与趋势分析
中国制药行业创新思维有何偏差？
用技术攻破抗体医药的“成本壁垒”
非专利生物药开始进入活跃期



化学工业出版社

2007 .

01



Be the 1

新领域，新发现

Q81-1
SMJ/2007



种群遗传学，致病遗传学，药物基因组学 昂飞公司为您提供更强有力的研究工具和技术支持！



500,000 SNPs ■ **新GeneChip 500K定位芯片系列** 开始你已等待多年的全基因组关联研究—就在此时。使用精确的方法全面了解疾病和药物反应的遗传基础。

1,000,000外显子 ■ **新GeneChip人类外显子1.0ST芯片** 通过在一张芯片上观察基因组范围的另型剪接增加新的研究方向。深度挖掘，在外显子水平发现新的机制和生物标记。

45,000,000探针 ■ **新GeneChip全景扫描芯片** 独一无二的全基因组覆盖率保证了对新转录发现和蛋白/DNA相互作用，包括染色质免疫沉淀，更精确的理解。你现在可以研究启动因子区域或者整个基因组来回答极复杂的问题。

300,000双链碱基对测序可在48小时内完成 ■ **新GeneChip客户定制重测序芯片** 更加有效的大规模重测序方法，同时提供50kb，100kb或300kb几种灵活的芯片形式，显著地降低每一碱基对的费用并缩短检测时间。

每一张芯片上含有1,500 to 50,000 SNPs的定向基因分型芯片 提供处于行业领先的从数据库SNP到有效检测方法的转换率以及在客户定制和特定应用的基因分型新片中高价值的SNP，可用于目标方法和其他农业应用方面成功的关联研究。

一个平台 只有昂飞芯片能使你在多个层次上进行全基因组发现，对你的复杂生物为题提供更好的答案，带给你对全基因组更全面地发现。无论你在学术界或产业界，你都可以引导科学走向对生命更好的理解。

AFFYMETRIX®

美国昂飞公司

The Way Ahead™



©2005 All rights reserved. Affymetrix, Inc. Affymetrix, the Affymetrix logo, and GeneChip are registered trademarks, and The Way Ahead is a trademark, of Affymetrix, Inc.

www.affymetrix.com • 1-888-DNA-CHIP (362-2447)
Europe: +44 (0) 1628 552550 • Japan: +81-(0)3-5730-8200

美国昂飞公司上海代表处
上海浦东新区陆家嘴环路1233号汇亚大厦1508室 邮编:200120
电话:021-68881980
传真:021-68881981

■ 反馈服务编码 G1062

邮件: saleschina@affymetrix.com/supportchina@affymetrix.com



《生物技术产业》

聚焦生物产业 关注技术进步

主办单位：化学工业出版社
中国生物工程学会

地址/北京市东城区青年湖南街13号(100011)
电话/86-10-64519292, 64519268, 64519336, 64519339
电子邮箱/biobusiness@cip.com.cn, biobusiness@126.com

■ 反馈服务编码 G1063



实现我国医药行业 大跨越

中国医药企业管理协会常务副会长 于明德

随着全球经济的发展、世界人口总量的增长、社会老龄化程度的日益提高以及人们保健意识的不断增强,全球医药市场将持续快速扩大。而随着经济全球化的发展,越来越多的跨国医药集团在集成国内外优势资源理念的支配下,对企业的发展进行了重新定位。一方面,为了节省药品研发支出、降低风险,跨国制药企业开始逐渐将研发网络扩大到临床资源丰富、科研基础较好的发展中国家,研发外包(CRO)比重不断提高。2005年全球制药业CRO市场达到了163亿美元,2010年预计将达到360亿美元,年均增长率为16.3%。另一方面,由于发达国家环保费用高,传统的原料药已无生产优势,因此跨国制药企业逐步退出一些成熟的原料药领域,将生产转移到环保要求较低的发展中国家,一些企业将生产制造的业务外包出去。此外,发达国家为了降低增长过快的医疗支出,纷纷鼓励和增加非专利药的使用,随着全球一批年销售额在10亿美元以上的“重磅炸弹”药品专利的相继到期,非专利药领域呈现出明显的快速增长趋势。这些对我

国医药产业的发展来说,既是挑战,也是良好的机遇。

从国内情况看,中国加入WTO以来,国内医药市场更加开放,跨国药企在我国进行贸易活动、投资设厂的同时,又开始瞄准研发领域,一批知名的大型跨国制药企业不仅在中国设立研发中心,而且还与全球同步在中国申请新产品专利注册和上市注册。由于国外企业在新药研发过程中积累了丰富的成果,国内企业将面临更大的竞争压力。与此相对应的是,国内企业进入国际市场的难度依然很大。中国入世后,我国政府大幅下调了药品的进口关税及部分医药产品的出口退税率,虽然我国化学原料药出口额较大,但是通过国际市场注册和认证的产品并不多,而随着能源、原材料的涨价及人民币升值,我国原料药的传统优势正在丧失。与此同时,我国中药出口面临着一系列非关税贸易壁垒等障碍,尤其是技术壁垒,导致进入国际市场困难重重,而入世后关税的降低更有利于国外产品的进口,对国内中药市场形成一定的冲击。

面对我国医药产业总体水平处于

全球中下游的形势,我们应该坚持“有所为、有所不为”的方针,坚持发扬优势,实现特色发展。比如原料药、中间体是我们的优势,我们不仅自给有余,还能够供应许多国家,我国的原料药出口额占全世界贸易额的1/4,而且物美价廉。我国的低端制剂产品自给有余,产能过剩,但我国的高端产品主要依赖进口,目前进口药品品种中有近200种国内还不能生产。这也就是全球化中我们与欧美市场互补性的一面。根据对这些情况的分析,当前医药业有三大任务:一是大力发展非专利药,这是我们的战略定位;二是加快推进中药现代化,因为中药是我们的优势;三是加快医药流通体制改革步伐。

我们不但要着眼国内市场,还应该着眼国际市场。“十一五”期间,我国医药行业的国际化进程将发生很大的变化,以前我们出口的主要是原料药的中低端品种,“十一五”期间将在制剂出口方面取得新的突破,从而引领我国医药行业发生质的变化。随着企业自主创新能力的逐步提高,我国医药行业将会实现一次大的跨越。

2007.01

图书在版编目(CIP)数据

生物技术产业. 2007.1/《生物技术产业》编辑部编. 北京: 化学工业出版社, 2007.01
ISBN 978-7-5025-9896-9

I.生... II.生... III.生物技术—高技术产业—经济发展—研究报告—2007 IV.F426.7

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第005012号

主办单位

化学工业出版社
中国生物工程学会

协办单位

吉林农业大学生物工程技术研究院
温州医学院生物与天然药物研究院
西安交大保赛生物技术股份有限公司

编辑委员会

主 任/曹竹安
副主任/吴梧桐 张启先 李校堃

委 员 (按姓氏的汉语拼音顺序)

曹竹安 陈国强 陈 坚 程 池 俸培宗
高 福 郭立安 何兴川 李校堃 刘德华
姜 竞 罗云波 马清钧 马延和 欧阳平凯
彭朝晖 任志武 苏志国 谭天伟 吴梧桐
邢新会 杨 敏 杨胜利 赵贵英 郑 林
张启先 张树庸 张嗣良 Jun Suzuki

特约编审/王德成

编辑部主任/周伟斌

编辑部副主任/高伟

编 辑/陈茁, 陈小滔, 陈曦

地 址/北京市东城区青年湖南街13号(100011)

电 话/86-10-64519292/64519268/64519336

/64519339

电子邮箱/biobusiness@cip.com.cn

biobusiness@126.com

设计制作: 3A设计艺术工作室

印刷装订: 北京科信印刷厂

国内定价: 26元/期(含邮资)

国外定价: 18美元/期(含邮资)

京化广临字2007-010号

化学工业出版社在中国境内拥有日经BP社(Nikkei Business Publications, Inc.)出版的《日经生物技术产业》(《Nikkei Biotechnology & Business》)简体中文专有翻译权。中文翻译版译自《日经生物技术产业》, 版权为化学工业出版社拥有。未经同意, 不得以任何方式全部或部分翻印或转载。

专题报道

16 生物制药产业发展现状与趋势分析

胡显文 马清钧

生物技术药物已经成为利用现代生物技术生产的最重要的产品, 并成为衡量一个国家现代生物技术发展水平的重要标志。生物制药已成为制药业中发展最快、活力最强和技术含量最高的领域。

32 中国制药行业创新思维有何偏差?

——狂热后的冷静思考 石晟怡

36 用技术攻破抗体医药的“成本壁垒”

随着抗体医药市场的不断扩大, 抗体医药的高成本问题逐渐被人们所关注。实现抗体医药低成本化的方法有许多种, 如改进生产体系、延长药物在血液中的半衰期、提高抗体活性、“激动剂”抗体的探索……
如果低成本化的目标得以实现, 抗体医药将步入新的成长阶段。

机会! 还是危机?

50 非专利生物药开始进入活跃期

生物医药迎来了专利保护期截止的高峰, 瞄准非专利生物药开发的企业的动向已经比较明确。
非专利药的面世无疑会缩小已有生物医药的市场规模, 但另一方面, 也会带来新的商机。本文将探讨企业和行政当局围绕非专利药的动向。

特别报道

63 Schering 公司研究所 开展干细胞研究

新闻动态

世界新闻报道

04 基因治疗药“tg AAC 94” I/II期临床试验数据公布

简明新闻

- 05 鉴别高志水晶稻的试剂盒上市销售
- 05 DNA 甲基化、基因表达的定量分析制品上市销售
- 06 利用转基因技术高效生产尼龙原料尸胺
- 07 成纤维细胞自动培养装置有望实用化
- 07 利用立体阵列同位素标记法 进行大型蛋白质的结构分析
- 08 帕金森病治疗药物 Istradefylline 完成 III 期临床试验
- 08 通过 RNAi 和干细胞来进行筛选 打破基因组新药开发的僵局
- 09 Genitope 公司开始 CLL 的个性化治疗
- 10 GTC 公司取得转基因动物制备治疗用蛋白质生产法的专利
- 10 美国启动大规模探索癌细胞基因组变化的研究

产业动态

- 11 应用 RNAi 治疗高脂血症 目标是研发全身给药的药物
- 13 阻止精子的成熟 开发新型男性避孕药

经营

■ 人物访谈

- 65 | 研究体制完善的分子成像技术
日本分子成像学会首任会长 藤林靖久

■ 企业战略

- 70 | 核酸萃取应用摄影技术 下一步应用于基因诊断系统

■ 产业趋势

- 73 | 研究室专用CPC得到最优化 装置型CPC也已登场

■ 案例分析

- 75 | 降脂通络软胶囊高技术产业化示范工程
神威药业有限公司

■ 产业园区

- 78 | 建设医药园区共享平台 促进中药企业国际合作
湖南浏阳生物医药园



技术

■ 风险企业及前沿技术

- 82 | 运用树脂加工技术 推动生物业务的发展
85 | 螺旋酶(helicase)是癌的死穴 通过RNAi开发新的抗癌药物

■ 技术讲座

- 87 | 质谱仪 (mass spectrometer)
91 | 限制性核酸内切酶 (restriction endonuclease)

专栏

- 95 | 开发中的候选新药 (第3讲 过敏性大肠综合征治疗药)
99 | 引发DNA芯片产业剧震的专利登陆日本

■ 投稿

- 103 | 充分发挥生物医药行业协会的功能
是政府职能转变和推动产业发展的一个重要手段
于宁妮



信息之窗

■ 会议会展

- 106 | 第十四届美国生物技术大会暨展览会 (BIO2007) 等
110 | 广告索引

■ 新书介绍

- 111 | 《生物制药学》(原著第二版) 等



基因治疗药“tgAAC94” I / II 期临床试验数据公布



美国 Targeted Genetics 公司，在 2006 年 6 月召开的美国基因治疗学会 (ASGT) 的年会上公布了以炎症性关节炎患者为对象的“tgAAC94”的 I / II 期临床试验的中期数据。由 Targeted Genetics 公司负责新药开发的副总裁 Pervin Ank-lesaria 博士发表已完成的 I 期临床试验数据，并对 I / II 期临床试验的最初数据进行公布。

tgAAC94 是 Targeted Genetics 公司开发中的基因治疗药。使用腺病毒 (adeno-associated virus, AAV) 载体把编码可溶性 TNF- α 受体 (TNFR: Fc) 的基因直接送到患部。TNFR: Fc 蛋白是炎症的主要传递物质 TNF- α 的抑制剂。

约 120 个成人的炎症性关节炎患者参加了 I / II 期临床试验。根据给药量，将患者分为 3 组，随机地接受 1 次 tgAAC94 或安慰剂在关节内的给药。其后从 12~30 周后再次接受 tgAAC94 的给药。第 2 次给药的时机，是为了接受再次给药，患部的状况与评价准则 (criteria) 一致的时候。开始评价基准跟 I 期临床试验相同，拮抗剂 (antagonist) 的使用在 I / II 期临床试验时被认可。迄今为止，40 个

患者接受了第 1 次给药。

根据最初的临床试验数据显示，tgAAC94 的剂量 DRP/mL 为 5×10^{12} 以下是安全的，具有耐性。剂量达到 1×10^{11} DRP/mL 的患者组的数据跟安慰剂相比，接受治疗的关节的疼痛、肿胀得到改善。并且，与安慰剂组相比，给药 tgAAC94 的患者组 12 周后需要再次接受用药的患者数量明显减少。虽然病例数少，接受 TNF- α 的拮抗剂的治疗的患者组比没有接受的组对 tgAAC94 的应答要好。

担任这次临床试验主要研究官的 Philip Mease 博士 (Seattle Rheumatology Associates 的代表，Swedish Hospital Medical Center 的风湿病临床研究部部长) 说：“tgAAC94 作为炎症性关节炎疾患的新治疗药大有希望。迄今为止的 I / II 期临床试验的数据给了我们力量。对最初的两个用量安全性和副作用进行了验证，获得了良好的结果。通过用药，对疼痛以及肿胀进行充分的检测，显示出 tgAAC94 持续的效果。有许多患者尽管接受了拮抗剂的治疗，但症状仍没有得到改善。我们相信，tgAAC94 能够提高炎症性关节炎患

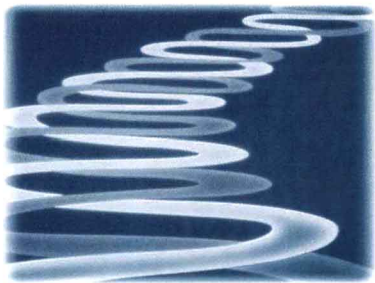
者的长期管理质量。”

Targeted Genetics 公司的总裁兼最高执行官 H.Stewart Parker 先生说：“我相信，Targeted Genetics 公司独创的方法将为炎症性关节炎患者提供长期管理的新的选择。通过这些数据，关于这个新候选药能够提供的商机有了更深的理解。特别是我们正在摸索和我们所拥有治疗炎症性关节炎的方案互补的产品开发机会。通过战略性的调整，我们为 AAV 的制造及其规模扩大进行了投资并寻找更进一步的推动手段。”

tgAAC94 在全身性的蛋白质疗法中没有效果，以一处以上关节有炎症的患者为对象，作为抗 TNF- α 蛋白质疗法的补充剂 (supplement) 在开发。利用 Targeted Genetics 公司开发的转基因 AAV 载体技术把编码 TNFR: Fc 的基因送到患部，可溶性 TNFR 抑制 TNF- α 的免疫亢进活性。通过对患部的直接用药在关节的细胞内产生可溶性 TNFR，抑制关节内的 TNF- α 的活性。其结果，炎症的症状得到缓解，避免关节的损伤。

(森洋子)

《日经生物技术产业》©2006 · 日经 BP 社



《生物技术产业》编辑部迁址公告

因业务拓展和发展需要，《生物技术产业》编辑部于 2006 年 12 月迁入新址办公，原有联系方式改变，通讯地址和联系方式变更如下。

新址：北京市东城区青年湖南街 13 号 A 座三层
邮编：100011
电话：010-64519292 / 64519268 / 64519336 / 64519339
传真：010-64519292



鉴别高志水晶稻的 试剂盒上市销售

从事植物基因组解析的生物技术创业企业日本植物基因组中心于2006年3月向市场推出水稻DNA鉴定试剂盒“水稻奉行”产品系列第1号产品“高志水晶稻鉴别试剂盒”。该试剂盒是与Applied Biosystems Japan (ABJ) 公司合作开发的,利用了该公司的PCR酶。

这个试剂盒利用水稻品种间的SNP(单核苷酸多态性),来鉴别未知的水稻样本(高志水晶稻或其他85个品种的水稻)。尽管利用了SNP,但不需要昂贵的SNP解析仪器,只需要使用PCR(聚合酶链反应)仪和电泳装置就可以得出结果。鉴别所需时间也只有4个小时,比以往其他公司的产品相比缩短了。另外,如果是水稻,肯定会包含扩增的条带(band),所以还可以区分是PCR的扩增失误,还是原

本就没有扩增。因此,即使不熟悉分析操作的人也可以使用。

试剂盒由ABJ公司的PCR酶、AmpliTaQ Gold DNA聚合酶等9种引物(primer)以及试剂组成。100个反应应用量的价格定为5万日元(约合3800元人民币)。

植物基因组中心还将继续推出该产品系列的第2号产品“品种鉴定试剂盒”,当样本被鉴别为不是高志水晶稻时,可以从大约90个品种当中鉴别出其属于什么品种。

植物基因组中心估计第1号产品“高志水晶稻鉴别试剂盒”和第2号产品“品种鉴定试剂盒”加起来,第一年的销售额可以达到3000万日元(约合230万元人民币)。作为销售对象,那些具有DNA检测设施,拥有DNA鉴定基础知识的事业单位将成为首

选,还将根据他们的要求来举办有关鉴定的宣讲会。

近年来水稻的品种鉴别的需求随着大米品种的假冒事件增多而急剧增长。2005年2月精米机最大的生产企业Satake以及2005年9月从事食品分析、检查的Visionbio开始销售水稻品种鉴别装置。

另外,为该试剂盒提供PCR酶的ABJ公司为了使美国开发的技术能够在日本做出贡献,于2005年9月成立了“日本科学中心”。目的是加强与其他企业的合作关系,同时加强在日本国内的开发支援工作。此次与植物基因组中心的合作可以说是ABJ公司的首个合作模式。 (中野荣子)

《日经生物技术产业》©2006·日经BP社

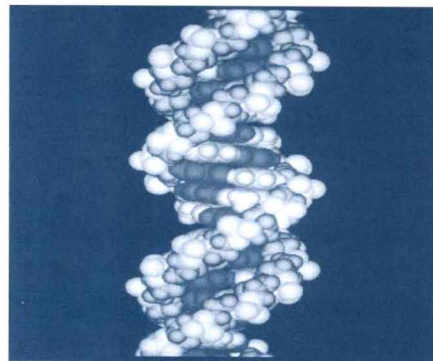
■ 反馈服务编码 W2193

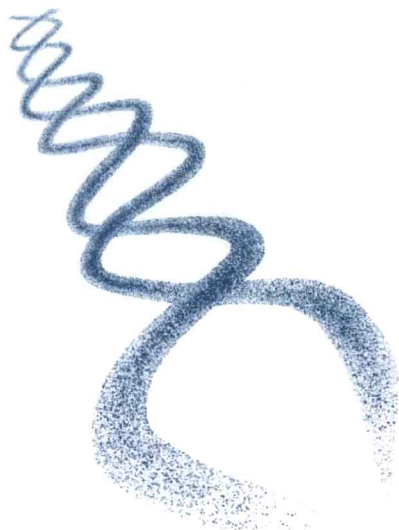
DNA甲基化、基因表达的 定量分析制品上市销售

美国Sequenom公司于2006年3月宣布将向市场推出该公司在基因分析系统“MassARRAY”上搭载了2种生物标记的分析制品。新产品是DNA甲基化和基因表达定量分析制品,可以增强“MassARRAY”平台的基因分析的功能。

Sequenom公司的新产品是面向继基因表达分析市场之后,急速增长的DNA甲基化分析领域的产品。这些新产品于2006年4月在美国华盛顿DC召开的美国肿瘤研究学会年度总会上进行了展示。

新产品之一是“EpiTYPER”分析制作,是与基因表达活性相关的生物标记、DNA甲基化的分析工具,可以进行确定目标基因区域的甲基化率的定量分析。在CpG岛等的基因区域内高度甲基化的胞嘧啶(cytosine)往往与基因表达的降低以及抑制有关。另外,DNA甲基化形态被认为对早期癌症的





检查及预后的诊断起到重要的作用。

美国国立癌症研究所指定的39处综合性肿瘤中心设施当中的1处、纽约的Roswell Park 癌症研究所的Norma J.Nowak 博士说：“与以往进行基因组个别位点的甲基化分析方法不同，‘EpiTYPER’试剂可以对多个样本的多个CpG位点同时进行甲基化率的定量分析，既扩大了分析的适用范围又提高了处理性能。”

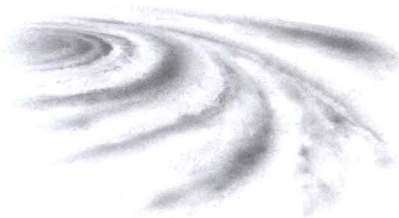
另外一个新产品“QGE iPLEX”多重分析是用来进行基因表达的定量分析的产品。以往的方法1次可以对1~4种基因进行分析。相比之下，Sequenom公司的多重分析法可以对20种以上的基因同时进行定量分析。并且，“QGE iPLEX”多重分析可以削减每份数据所必要的试剂的成本，最高可以削减70%的成本。而且，比起以往的方法，单位时间所获得的数据量也增加了。

基因表达的定量分析通过基因转录量的正确测定不仅对基因活性水平的研究起到重要的作用，而且在疾病的预后判断以及诊断、患者对治疗方法反应的评估等临床应用方面也可以获得有用的信息。 (时村聪代)

《日经生物技术产业》©2006·日经BP社

■ 反馈服务编码 W2194

利用转基因技术 高效生产尼龙原料尸胺



日本东丽尖端融合研究所使用转基因技术开发出高效率生产不依赖石油的尼龙原料尸胺的技术，同时确认获得的尸胺精炼后和己二酸(adipic acid)共聚合可以成为具有实用性的尼龙56。

尼龙目前是以石油中提炼出的己二胺(hexamethylenediamine)这种6碳的化合物为主要原料。相比之下，尸胺是5碳的己二酸化合物。通过化学合成法可以用赖氨酸(lysine)来合成，但合成率很低。由于副产物的影响，存在尼龙聚合度不高等问题。东丽尖端融合研究所此次应用了可以把

赖氨酸变成尸胺的赖氨酸脱羧酶，获得了可以聚合、具有良好加工性的尼龙的尸胺。

首先，确立了用高效表达大肠杆菌来源的赖氨酸脱羧酶的大肠杆菌菌体固定化反应器高效率生产尸胺的技术。把获得的尸胺加以精制，在实验室水平上使其与己二酸聚合，合成尼龙56。通过对其物理特性的检测发现，其特性达到了和以6碳化合物为原料的尼龙66同等以上的水平。

其次，赖氨酸是尸胺的前体物质，通过对赖氨酸工业生产上所用的谷氨酸棒杆菌(*Corynebacterium*

glutamicum)进行转基因操作，又开发了从葡萄糖发酵生产尸胺的技术。虽然不是发酵生产赖氨酸，但却可以用高丝氨酸脱氢酶(homoserine dehydrogenase)基因被破坏的、用来发酵生产赖氨酸的谷氨酸棒杆菌ATCC13032菌株为宿主，把来源于大肠杆菌的赖氨酸脱羧酶基因的表达单元插入高丝氨酸脱氢酶基因座。通过玻璃发酵罐的发酵试验发现，培养15h大约可以产出2.5g/L尸胺。

(河田孝雄)

《日经生物技术产业》©2006·日经BP社

成纤维细胞自动培养装置 | 有望实用化 |

日本名古屋大学医学系研究科上田实教授的研究小组开发了符合药品生产质量管理规范 (GMP) 的成纤维细胞自动培养装置。2006 年 3 月在日本冈山市召开的日本再生医疗学会总会上以墙报的形式宣布了上述消息。自动培养装置开发的目的是培养成纤维细胞用于治疗皮肤以及牙齿等疾病。把采集到的组织切片放置在装置上, 成纤维细胞就在事先装入的培养基上增殖。培养所需要的培养液等可以通过电脑操作由装置内设的专用管子适当流加。当成纤维细胞增殖到一定程度, 加进胰蛋白酶 (trypsin) 把细胞分散后又重新分布在培养基上,

这样的操作也可以由电脑自动进行。

研究小组从 26 岁的男性和 22 岁的女性身上采集 3~4mm 的牙龈组织。经过预处理后, 把牙龈组织培养 32d, 细胞经胰蛋白酶分散后再培养 7d。

结果, 男女各组的细胞数都增殖到几千万。同时, 尽管跟原来的组织不同, 但细胞数量能够增加到治疗所需的水平。

自动培养装置尺寸高、宽、深不到 900mm, 质量约为 80kg。培养皿和试管为一次性使用。以前也有过成纤维细胞等的培养装置, 但符合 GMP 的装置都没有达到实用化的要求。目前, 有几个企业正在开发符合 GMP 的

装置。该研究小组是与医疗装置的生产商共同来开发这个装置的, 但实用化的时期等消息没有透露出来。

无论如何, 如果符合 GMP 的这些装置实现了实用化, 将成为再生医疗行业新的商业模式。在医院里建立小型的细胞加工中心 (CPC), 在其中设置这样的装置, 在治疗过程当中, 医生通过电脑来检查细胞培养的状况, 等到培养充分时转到注射器中进行移植。这样的治疗方法也将逐渐地成为现实。 (久保田文)

《日经生物技术产业》©2006 · 日经 BP 社

■ 反馈服务编码 W2196

日本东京首都大学的甲斐庄正恒名誉教授、理化学研究所的 Peter Gunter 研究员等人的团队开发了使用核磁共振 (NMR) 法进行大分子量蛋白质结构分析的技术。

采用一般的 NMR 法的蛋白质结构分析被认为不适用于分子质量超过 25kDa 的蛋白质。横向弛豫最优化分光 (transverse relaxation optimized spectroscopy, TROSY) 法以及极低温探针、超高磁场 NMR 等即使作一些技术上的改进, 可能分析的蛋白质大小也限定在 30kDa 左右。但是这次首都大学东京和理研的研究团队采用了新的手法, 开发了立体阵列同位素标记 (stereo-array isotope-labeling, SAIL) 法, 成功地对分子质量为 41kDa 的麦芽糖糊精 (maltodextrin) 结合蛋白质进行了结构分析。

SAIL 法以稳定同位素标记的氨

利用立体阵列同位素标记法 进行大型蛋白质的结构分析

基酸为原料, 以无细胞蛋白质合成系统合成用于立体结构分析的对象蛋白质, 以此来获得 NMR 数据。通过稳定同位素的标记, 可正确地把握构成蛋白质分子的原子的位置信息。一方面决定蛋白质的主链和侧链的归属所必需的原子间化学键的信息要保留下来, 同时把立体特异的归属信息进行舍弃就可以简化配对分析。另外, 因为可以消除旋转扩散, 从而可以提高从测定中获得的质子间距离的精确度。

研究团队通过稳定同位素标记氨基酸和使用大肠杆菌萃取物的无细胞

蛋白质合成系统, 合成了分子质量为 17kDa 的钙调蛋白 (calmodulin) 和分子质量为 41kDa 的麦芽糖糊精 (maltodextrin) 结合蛋白质并做了结构分析, 与使用 ^{13}C 和 ^{15}N 标记的均一同位素标记法的分析结果作了比较, 结果良好。NMR 信号的重叠得到缓和, 结构分析的精确度也提高了。

甲斐庄正恒名誉教授等人作为科学技术振兴事业团的战略基础研究推进事业开发了 SAIL 法。根据这个成果, 2004 年 10 月成立了风险企业 SAIL 技术成果公司。 (增田智子)

《日经生物技术产业》©2006 · 日经 BP 社

■ 反馈服务编码 W2197



帕金森病治疗药物 Istradefylline 完成Ⅲ期临床试验

协和发酵工业公司于2006年3月宣布,帕金森病治疗药候选药物、开发号为KW-6002(普通名:Istradefylline)的Ⅲ期临床试验结束,预计2008年上市。

KW-6002是特异性抑制存在于神经细胞里的核酸构成成分、腺苷(adenosine)受体之一的腺苷A2a受体的药物,具有与现有药物不同的作用机理。

协和发酵工业公司在北美进行了2次Ⅲ期临床试验,在欧洲14个国家进行了1次。这些试验都是以补充多巴胺(dopamine)的L-DOPA制剂或者L-DOPA制剂与其他帕金森病治疗药并用进行治疗的患者当中,出现药剂疗效减退(wearing off)现象的人为对象的。

12~16周的时间内,给患者投与KW-6002或者安慰剂,比较在起床以后的时间里off现象的减少效果(所谓off现象是指药效处于不稳定状态的现象)。

在北美进行的Ⅲ期临床试验中的一次试验结果,确认了KW-6002有显著的改善效果。但是,在北美的另外一次以及欧洲等14国进行的Ⅲ期临床试验里没有发现off现象的减少效果。

另外,KW-6002以前在大鼠的长期试验里发现有矿物质的粘附,曾经终止过临床试验,但是这一次的试验证明了安全性。

协和发酵工业公司今后将对发现显著差异的临床试验数据进行分析,2006年下半年向FDA申报批准。如果快的话,预计2008年可以上市销售。在世界上的销售额估计为500亿日元(约合38.5亿元人民币)。

当初,协和发酵工业公司把KW-6002定位于进军海外市场的主打候选新药,准备在美国由自己的公司销售,但是现在不再坚持由自己公司销售,已经在与其他的公司进行交涉,在美国与其他公司进行联合销售的可能性很大。

这一次在欧洲等地的临床试验没有发现显著的off现象的减少效果,所以,在欧洲的申报会有什么样的结果还不得而知。

(久保田文)

《日经生物技术产业》©2006·日经BP社

■ 反馈服务编码 W2198

通过 RNAi 和干细胞来进行筛选 打破基因组新药开发的僵局

进行基因组新药的研发不一定就能发明新药。美国大型企业和国立卫生研究院(NIH)的生物技术相关预算一方面在迅速上升;另一方面美国食品与药物管理局批准的新药数量却在减少。解决上述问题的秘诀就在于RNAi和干细胞组合起来的高通量筛选(high throughput screening, HTS)技术。



日本 Schering 公司研究中心的樱田一洋主任指出以往的基因组新药的研发存在诸多问题。首先第1个问题是“my gene paradigm”的意识。尽管并没有通过大规模的基因分析来选择目的基因,却在主观上把自己发现的疾病关联基因认定是最重要的而进行筛选,结果走进死胡同,有这样的一种倾向。

第2个问题是疾病关联基因评估方法的局限性。通过转基因或基因敲除这样的评估，由于会出现胚胎发育的偏差，所以无法作出正确的评估。同时，实际上也往往产生不了个体。作为能够突破这个僵局可以期待的就是siRNA。通过siRNA不经过胚胎发育的这个过程，就可以在目的细胞上进行疾病关联基因的评估。不过，樱田主任又指出，“还存在另外一个问题”。那就是对siRNA进行评估的细胞有细胞株的局限。经过克隆等处理的细胞是人造的细胞，不是真正意义上的目的细胞。最理想的应该是将从人体分离的初代

培养细胞用于评估。但是，从伦理上来讲，用人类的初代培养细胞来进行医药的筛选是行不通的。

为了解决这个问题，樱田主任充分地利用了人类胚胎干细胞经过诱导分化得到的细胞。因为可以无限制地提供保证质量的人类细胞，所以HTS技术就成为可能。实际上，向细胞内高效率地注入siRNA的药物传输系统(DDS)还有待于进一步改进，但对基因组整个领域的人类的2万个以上的基因，利用siRNA的HTS已经可以实施了。微量滴定板(microtiter plate)和机器人、成像装置组合起来的系统，“1周的时间就可以做完基因组全

领域的siRNA的筛选”(樱田主任)。

多种由人类胚胎干细胞分化而来的细胞以及全基因组siRNA文库的组合，如果能够进行大规模分析的话，那就将与迄今为止着眼于单个基因的基因组新药研制的做法完全不同，可以在把握疾病全貌的基础之上，对创新药物的靶标物质作出综合评估。

剩下的问题是，怎样从全基因组区域药物靶标评价产生的庞大的数据中有效地对新药开发有用的知识进行数据挖掘(data mining)，即信息学的问题。■ (宫田满)

《日经生物技术产业》©2006·日经BP社

■ 反馈服务编码 W2199

Genitope 公司 开始 CLL 的个性化治疗

美国 Genitope 公司 2006 年 2 月开始了慢性淋巴细胞白血病(CLL)的个性化治疗“MyVax”法的临床试验。“MyVax”法是基于患者自身肿瘤特异的基因构型量身定制的免疫疗法，具有使免疫系统活化的作用。

Genitope 公司的首席执行官(CEO) Dan W.Denney, Jr 博士说：“被称作肿瘤疫苗的能动免疫疗法已经证实对非霍奇金白血病有效。为了找到 CLL 的有效治疗法，一直在进行针对非霍奇金白血病的‘MyVax’法的临床开发。这次临床试验的开始是一个重要的成果。”

加利福尼亚大学 Moores 肿瘤中心的所长、血液恶性肿瘤项目代表、医学部教授 Tom Kipps 担任这次临床研究的团队负责人。该教授表示，“对 B 细胞性恶性肿瘤能动免疫法是有用的。与许多癌症不同，B 细胞性白血病及淋巴

瘤具有识别其他细胞的独特的蛋白质。‘MyVax’法就是以这种独自の蛋白质为靶标的个性化免疫疗法，不会伤害健康的细胞。这次的 I 期临床试验、II 期临床试验将验证‘MyVax’作为 CLL 治疗法是否能够诱发阻止白血病进展的抗癌反应。其次还要验证药剂的耐量”。

另外，美国 Well Medical Cornell University 的 CLL 以

及巨球蛋白血症(waldenström macroglobulinemia) 研究项目代表 Richard Furman 医学博士说：“斯坦福大学医学中心的临床试验显示，个别的能动免疫疗法有可能提高长期的缓解以及白血病患者的生存率，所以我们坚信这个疗法对其他的 B 细胞性恶性肿瘤也有效果。”■

(时村聪代)

《日经生物技术产业》©2006·日经BP社



■ 反馈服务编码 W2200

GTC 公司取得

转基因动物制备治疗用蛋白质生产法的专利

美国 GTC Biotherapeutics 公司宣布, 2006年1月收到了美国专利商标局有关覆盖从转基因动物的乳汁中分泌、精制治疗用蛋白质生产法的专利申请(07/938332)的审查通知。新的专利覆盖所有哺乳类的转基因系统生产的所有蛋白质。专利期限预定到2021年。

根据此项专利, 美国GTC公司在该技术的开发以及应用领域里的地位将进一步巩固。该公司的董事长兼最高运营官 Geoffrey F.Cox 说: “我们公司就有关从乳汁中分泌治疗用蛋白质

技术方面拥有广泛的知识产权的资产组合。我们将进一步向公司的合作伙伴推荐采用转基因制造技术。新取得的大范围的专利在美国将长期保护包括 ‘ATryn’ 在内的本公司的产品。”

商业化在即的该公司的 “ATryn” 是重组人抗凝血酶制剂。抗凝血酶是存在于人血浆中的蛋白质, 具有抗凝固作用以及抗炎症作用。该公司从转基因山羊的乳汁中分泌并精制这种抗凝血酶, 并一直在努力争取 “ATryn” 获得上市批准。适用于手术及产妇等处于高危状

况的遗传性抗凝血酶缺损症患者, “ATryn” 以血栓栓塞症的预防为目的进行给药。在美国以相同的患者为对象的关键的III期临床试验也在进行。该公司计划用试验得到的数据向美国食品与药物管理局 (FDA) 提出生物制剂的批准。该公司除了 “ATryn” 之外, 还利用专利技术开发重组人 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、重组人白蛋白、CD137 抗体、疟疾疫苗等。

(大西淳子)

《日经生物技术产业》©2006 · 日经 BP 社

■ 反馈服务编码 W2201

美国启动大规模探索 癌细胞基因组变化的研究

美国国立卫生研究院 (NIH) 旗下的国立癌症研究所 (NCI) 和国立人类基因组研究所 (NHGRI) 于2005年12月宣布, 他们启动了一项应用基因组分析技术、特别是大规模基因组测序技术、旨在加速对癌细胞在分子水平上理解的综合性的研究计划。

名为 “The Cancer Genome Atlas (TCGA)” 的行动从为期3年、耗资1亿美元规模的试验计划开始了。该计划的目的是评价与人类所有已知癌症有关的基因组的全部变化的大规模研究计划的可行性。

NIH 的 Elias A.Zerhouni 院长说, “多亏了人类基因组计划的实施过程中开发出来的工具、技术以及使癌症的诊断与治疗水平提高的基因信息使用技术的进步, 使得我们可以制定系统的计划来绘制有关所有已知癌症的人类基因组的变化图。基因组变化图一旦绘制完成, 就可以获得有关癌症这种疾病的生物学方面的新的知识。这些将关系到可以更早期地发现癌症的新型诊断检查、可以攻击癌细胞最脆弱部分的新型治疗药以及最终做到预防癌症的新战略的开发”。

NCI 和 NHGRI 各自进行为期3年、耗资5000万美元的TCGA试验计划。该计划以被认为对大规模计划可行性评价起作用的几种癌症为对象, 开发和评价对其基因变异、

其他基因组变化等进行系统鉴定、分析的必要技术基础。

该计划预定由今后选出的 Human Cancer Biospecimen Core Resource 机构负责收集以及处理癌症和正常组织的标本, 提供给癌基因组特性研究中心以及癌基因组测序中心。所有的机构都将从美国选出数家。测序采用人类基因组计划中采用过的高效率的技术。同时癌基因组特性研究中心计划在DNA序列的变异之外, 来研究与癌症发病和发展有关的大规模基因组的变化, 例如拷贝数增加、染色体的转座等的鉴定。

得到的数据将登录在 NIC 的 Cancer Biomedical Informatics Grid (caBIG) 以及美国国立图书馆的 National Center for Biotechnology Information (NCBI) 支持的官方数据库里。据说与人类基因组计划一样, 全世界的研究人员都可以利用该数据。

TCGA 还支持新技术的开发。其对象除了把焦点放在目前的基因组分析技术改良上以外, 还包括有关外因遗传学 (Epigenetics) 等新领域的研究。

该计划的每一个项目都有各自明确的目标。只有当这些目标达成时, 完整规模的计划才可能推进。

(大西淳子)

《日经生物技术产业》©2006 · 日经 BP 社

■ 反馈服务编码 W2202

Alnylam Pharmaceuticals 公司

应用 RNAi 治疗高脂血症 目标是研发全身给药的药物

医药

以 RNAi 应用于医药品为目标，Alnylam 公司因拥有大量的专利而出众。利用 siRNA 成功地降低了小鼠的胆固醇，于是把目标确定为开发每月给药一次的高脂血症治疗药物。

译自《日经生物技术产业》



Alnylam 公司的 Nagesh Mahanthappa 事业开发主管高级主任。神经细胞研究员出身。Alnylam 公司在 2003 年 9 月与 2004 年 6 月同美国 Merck 公司、2004 年 3 月同美国 Isis Pharmaceuticals 公司合作。在这些合同签订时起草了共同研究的合同

利用 RNA 干扰作用 (RNAi) 的医药品开发开始呈现新的局面。2004 年 11 月，以利用 RNAi 的医药品开发为目标的风险企业美国 Alnylam Pharmaceuticals 公司在模型动物上取得了高脂血症治疗的成功。在全身给药的 RNAi 医药品的开发方面领先了一步。RNAi 医药品作为针对眼晴疾病及中枢神经疾病的治疗药物，在一些大学及企业都有研究。但像高脂血症那样的慢性疾病应用 RNAi 进行治疗尚无先例。

反义核酸、适配子以及低分子干扰 RNA (siRNA) 等是通过设计核苷酸序列，用于人的核酸生物医药。核酸生物医药是治疗高脂血症、糖尿病并且还处于临床试验阶段的药物，作为全身给药的药物还没有获得批准的先例。作为核酸生物医药的 RNAi 药物能否突破障碍应用于慢性疾病，吸引了全世界关注的目光。

目标指向 ApoB

问题是安全性、效果和稳定性

“每月给药一次就可以降低血液中胆固醇

醇水平的 RNAi 药物在技术上得到充分的开发” 2004 年 12 月以来同日本的制药企业商谈合作事宜的 Alnylam 公司的 Nagesh Mahanthappa 事业开发主管高级主任表现得相当自信。Mahanthappa 先生说：“论文一经发表就引起了制药企业的高度关注。特别是生物体内的试验有了结果显得尤为重要。”

Alnylam 公司在《Nature》杂志 (2004 年 11 月) 上发表的文章称使用 siRNA 成功地降低了模型小白鼠血液中的胆固醇值。该公司投与小白鼠的是用胆固醇修饰具有抑制脱脂蛋白 B (ApoB) ① 产生作用的核

① 脱脂蛋白 B (ApoB)

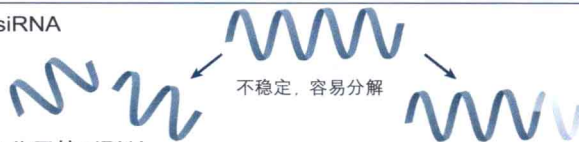
构成低密度脂蛋白质 (LDL, 所谓坏胆固醇) 一部分的蛋白质。同在 LDL 当中比较容易与疾病相结合的 small dense LDL 有关联，所以测定 ApoB 比测定血中胆固醇值在作为循环器官疾病的标记方面更具有优势。

ApoB 的基因敲除鼠的胆固醇值低，即使喂食会导致普通鼠得高脂血症的饵料也很难得高脂血症。如果能够抑制 ApoB 的话，就有望降低胆固醇值。

不过 ApoB 深藏于脂肪较多的地方。低分子药物较难送达，难以获得抑制效果。因此，在基因阶段进行抑制的核酸生物药物成为关注的焦点。比如美国 Isis Pharmaceuticals 公司在 2003 年进行了抑制 ApoB 的反义药物 “Isis301012” 的 I 期临床试验。

图 1 用化学修饰来制作抗分解的 siRNA

• 天然型 siRNA

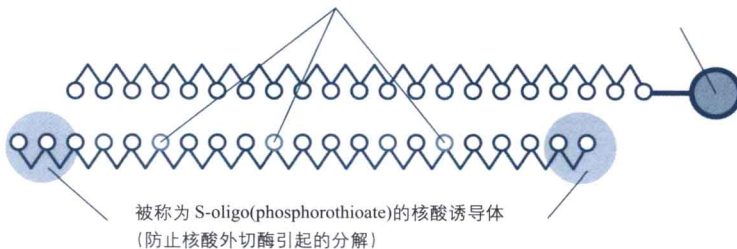


• Alnylam 公司的 siRNA

为了提高稳定性运用了化学修饰

2'-F 体, 2'-OMe 体等经化学修饰的核酸分子
(防止核酸内切酶引起的分解)

胆固醇
(稳定性的提高)



天然型的核酸序列容易被核酸内切酶以及核酸外切酶等生物体内的酶分解。Alnylam 公司则采取化学修饰来增强其稳定性

② 同生物体内分解酶的战斗

在生物体内存在着大量的分解 DNA 及 RNA 的酶。如果不采取某种措施的话,即使作为药物给药也会在该药物发挥功效之前被分解掉。但是要投用足够的量来保证合成的核酸片段能发挥效果,则在多数的临床试验里均出现副作用(毒性)。

③ 核酸分子自身的改良

构成 RNA 序列的 4 种碱基与经化学修饰的诱导体置换后,可以使其具有对分解酶的耐性。

苷酸序列后得到的诱导体。投与这种药物的小白鼠血清中 ApoB 的量减少了,总胆固醇值也大约降低了一半。

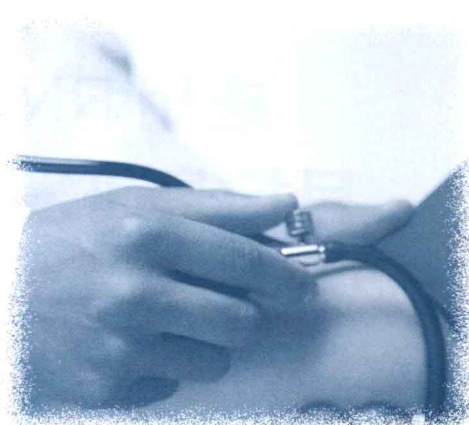
现在,作为高脂血症治疗药,低分子药物 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂应用得较广泛,价格也便宜。但由于副作用的关系不能用于所有的患者。因此,作为新型高脂血症治疗药,正在进行开发针对胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 等新的治疗靶标的药物。

Alnylam 公司所选择的 ApoB 也是高脂血症治疗药中前景看好的新型靶标之一。而且, ApoB 很难成为低分子药物的靶标。比起针对其他靶标的药物来,如果显示出良好的治疗效果, RNAi 药物就可能拥有竞争力。

siRNA 经化学修饰 增强稳定性减少给药量

由于 siRNA 在生物体内易被分解,因此难以应用于疾病治疗。本来核酸生物医药的开发就是一场同生物体内分解酶的战斗^②。RNAi 药物中重量级反义药物的开发者也是在提高稳定性上花费了大量的时间。

《Nature》杂志刊登出 Alnylam 公司发表的论文时,已经有批评说 RNAi 的给药



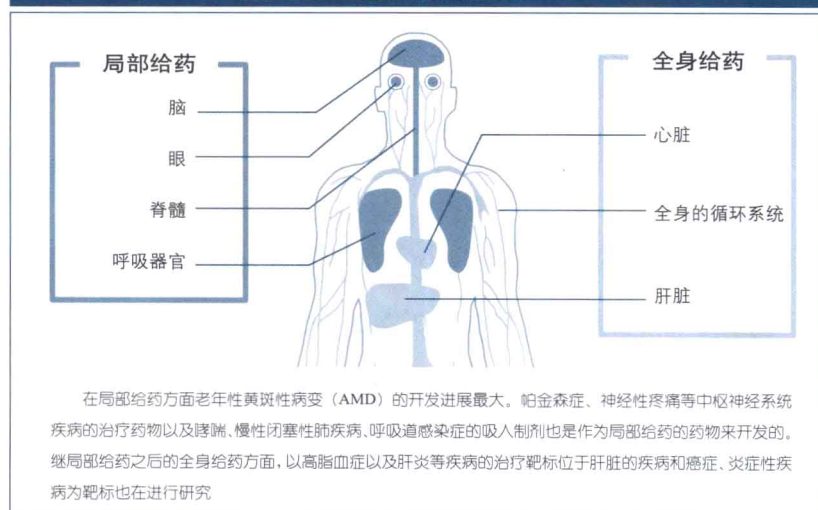
量多 (50mg/kg 体重)。如果能增加 RNAi 的稳定性就能减少作为医药品的给药量及给药次数,批评指出的问题也可以得到解决。Alnylam 公司为解决 RNAi 的稳定性所采取的策略是核酸序列末端用胆固醇修饰 (参见图 1)。通过修饰后增强其在血液中的稳定性从而使输送到组织中的效率提高成为可能。

此外,该公司还对构成 RNA 的核酸分子自身进行了改良^③。2004 年 3 月, Alnylam 公司从美国 Isis Pharmaceuticals 公司引进了各种有关寡聚核酸化学的专利 150 项左右。Isis Pharmaceuticals 公司是致力于反义药物开发的企业,在治疗艾滋病患者的巨细胞病毒性视网膜炎的反义药物 Vitravene 的实用化方面取得了成果。Alnylam 公司的考虑是利用反义核酸医药品生产企业的成果来加速自身 RNAi 药物实用化的进程。

只不过 Isis Pharmaceuticals 公司本身也尚未完成全身给药的反义药物的实用化。但旨在增强核酸序列对分解酶的耐性的技术跟比反义用量少且抑制表达效果强的 RNAi 的特点相结合,就有希望获得良好的效果。

RNAi 的胆固醇抑制效果尚停留在小白鼠实验阶段。人体上的实用化还有待今后的试验结果。 (增田智子)

图 2 Alnylam 公司的 siRNA 的靶标脏器



《日经生物技术产业》©2005 · 日经 BP 社

阻止精子的成熟 开发新型男性避孕药

开发男性避孕药在世界人口急增地区是常见的对策。
最近德国 Schering 公司等正在开发阻止精子成熟的药物。

医 药

译自《日经生物技术产业》

2004年11月初，日本厚生劳动省母子保健科在发表调查结果时评论说，这是“令人震惊的数字”。同是发达国家，与美国不同，日本被列入妊娠中断数多的国家行列。经过长期的争论后，1991年日本认可销售女性用口服避孕药，但是，日常使用的女性还很少（参见图2）。

特别是日本未成年女性人工流产多发。为了提高母子的健康水平，日本厚生劳动省母子保健科制定并实施旨在减少十几岁年龄段的女孩人工流产的10年计划，但是，据说成果并不显著。

母子保健科这一次发表的调查结果显示，2003年每50名19岁的女性就有1名人工流产，每64名18岁的女性就有1名人工流产。未成年女性人工流产总计40475件。未满15岁女性483件。仅从这一调查结果就可以看出妊娠的控制是社会的问题，责任不只是在单一女性方面。

从研究精子的成熟和 行动发现药物的标靶

作为男性避孕药开发了以男性激素睾酮^①为主要成分的产品，虽然部分国家在销售，但不属于一般用的品种。销售激素药丸的德国 Schering 公司正在开发不属于激素类型的避孕药，作为新一代口服避孕药的候补产品。特别值得注意的是，该公司董事会成员、公司研究开发负责人 Gunter Stock 先生强调：该公司开发方针定位在“把焦点聚集在阻止精子的成熟和行动上”。

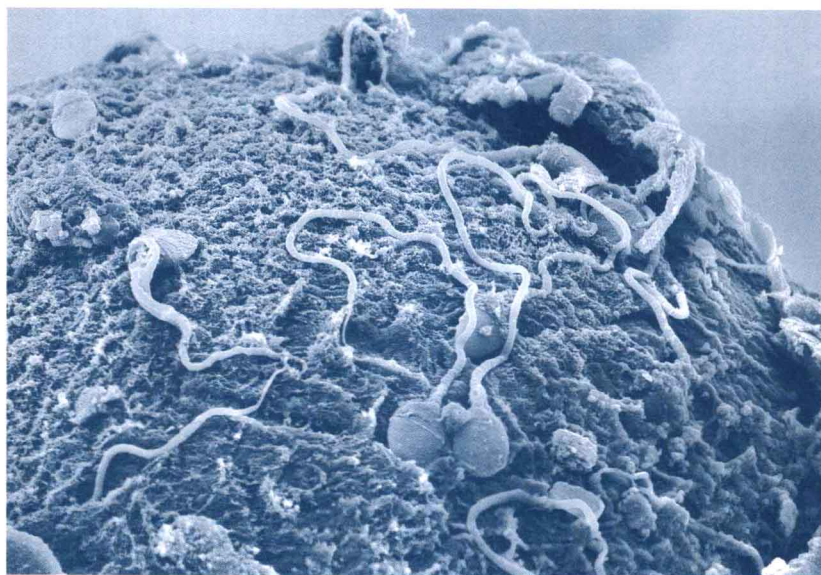
该公司研究的主攻方向之一是阻碍精子前进的道路。进入女性体内的精子沿着输卵管游向卵子，在此过程中，帮助精子导向的是卵子释放出的信息素，已经发现在人的精子表面有50余种类似人嗅觉受体的蛋白质。据说“信息素中的一种是名称为 dourgeonal 的醛类化合物，非常有趣的是它与有名的温柔香水的配方成分相同”。

Schering 公司目标之一是阻断信息素的作用，阻碍精子的到达。

另一个主攻方向是开发减少精子数量、阻止妊娠的药物。这个方向已经进入筛选化合物的阶段，陆续发现了很有希望的候选化合物。

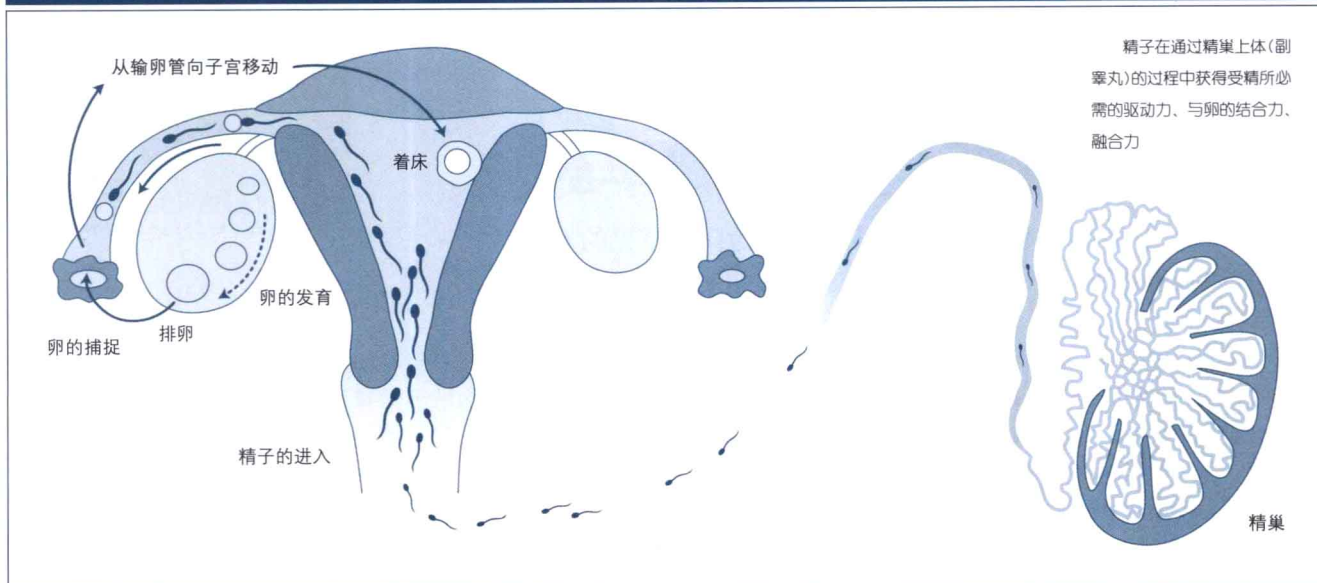
① 睾酮避孕药

男性精子的形成受脑下垂体分泌的性激素支配，当血液中分泌的睾酮数量不多时，精子的形成能力下降。



人的精子全长50nm。集团冲向卵子，大多数情况只有其中一个精子使卵子受精。受精需要精子浓度达到一定水平以上（照片：Schering 公司）

图1 从精子形成到受精、着床的过程



该公司已确认上述化合物的作用点是精巢上体（副辜丸）的HE6蛋白。虽然还不清楚它的生物活性，但其与精子的成熟密切相关，被敲除这种蛋白质基因的小鼠，产生精子的数量锐减到正常小鼠的20%。

此外，发现生成精子的50%形态异常，其余外观未见异常的精子也表现出“运动不灵活”等异常现象。不出所料，敲除这种蛋白质基因的小鼠呈现雄性不孕的

状态。说明HE6蛋白是保证精子成熟不可缺少的蛋白质。

有可能成为男性用避孕疫苗 精子的成熟出乎意料的深奥

美国北卡罗来那大学和印度 Indian Institute of Science 的研究小组也在研究抑制精巢上体蛋白质功能的男性用避孕药，用这种Eppin蛋白免疫的猴子，性欲没有发生变化，生殖能力却丧失，但是，经过3个月后，生殖能力又得以恢复。该研究小组称尚不清楚这种蛋白质真正的作用。

Schering公司虽然加速开发非激素类避孕药，但同时强调没有放弃激素类避孕药开发的意图，对此该公司的Stock先生表示“这两方面都需要”。

虽然尚不清楚精子成熟最后阶段的情况，但知道最后成熟过程是在进入卵细胞后进行的。如果没有卵子，精子肯定不会一直到最后都具有充分生殖能力。

（小崎丈太郎）

图2 使用口服避孕药与流产的关系

