

家畜生產多價抗體走出陰影

在幾十年單株抗體獨佔的陰影下，最近治療用的多價抗體彷彿重新獲得新生。第一個進入臨床測試的重組人類多價抗體，正成為新一代抗體治療的先鋒。新世代的抗體使用最新的技術，可以獲得比單株抗體更好的治療效果。但發展此類抗體，必須在進入臨床前能克服生產以及法規的重重障礙。

在1970年及1980年分別發現了單株抗體以及如何重組及放大DNA的技術後，單株抗體治療就佔有絕對的優勢。但單株抗體無法對於在作用處產生之突變有反應，或有些作用處的反應需要多點結合等弱點，而使得原有的市場逐漸讓給多價抗體。

身體對抗原的自然反應本來就是多價的，對多價抗體能否發揮作用的疑慮毋庸置疑，關鍵在於如何以標準及大量的方法，來生產多價抗體。大約在一世紀以前，傳統取得多價抗體的方法，即所謂的免疫球蛋白治療，是用免疫人類或動物回收血清作為治療之用。因其來源有限，而此種來源的抗體又可能與嚴重的毒性(血清病)，以及感染病原的風險有關，故難以商業化大量生產。

生物技術用兩種方法解決上述問題。第一種方法是最先進的：先將經免疫後的人之免疫球蛋白分泌細胞，即漿細胞自血液中取出，並分離其免疫球蛋白基因中的可變區；VL—VH基因。再以噬菌體表現此一片段DNA，並與對應的抗原作用，再將篩選到的DNA送入免疫球蛋白固定區哺乳動物載體內，以趨動產生有作用的免疫球蛋白抗體。上述技術的關鍵，必須維持每一批次產品成份的衡定。人類免疫球蛋白抗體的基因，必須放在基因體原始的排列上，再以倉鼠卵巢細胞生產。利用此一方法甚至可以挑選好的；有作用的免疫球蛋白抗體，並排除有缺陷的抗體，此一技術也使第一個治療用重組人類多價抗體因而誕生。

第二個創新的人類多價抗體生產方法，是對準目標基因/核移置(複製動物)技術，以人類免疫球蛋白抗體的基因，取代動物部份或全部免疫球蛋白基因，有許多研發單位(表1)正努力朝此目標前進。然而，大型動物則面臨一些技術上的挑戰，牛、豬、及兔子等依然只能生產含有部份人、部份動物的人類免疫球蛋白抗體。科學家認為，若是剔除更多動物的基因或是剔除主要的基因，動物可以生產更高比例的全人類化免疫球蛋白抗體。

但第二種方法依然有一些潛在的問題，亦即動物的血清中有潛在會感染人類的病原。因而在製程中需要導入昂貴的純化步驟，一旦這些問題能獲得解決，真正的工作即可展開，因為此一策略所瞄準的，是一個跡象以及臨床的策略。

表 1、用動物生產人類的多價抗體

動物	目標基因
牛	攜帶人類免疫球蛋白基因的人造染色體，轉置入牛已經先不活化內源免疫球蛋白基因的纖維母細胞
小鼠	不活化小鼠免疫球蛋白基因，並以人類免疫球蛋白基因取代
豬	剔除體細胞的免疫球蛋白基因，再以人類的免疫球蛋白基因取代，以核移置生產複製豬
兔	植入人類免疫球蛋白基因的主要序列

(陳啟銘譯/鄭益謙審 Nature Biotechnology, 24:1181, 2006)