ヒト薬物動態（HuPK）：抗体医薬品薬物動態評価のためのヒト化プラットフォーム

フィールドガイド

The Jackson Laboratory

概要

1. 緒言

2. ヒト薬物動態（HuPK）のおもな応用

A. 最も安定したリード候補を同定するための比較

I. 特定の標的に対する異なる抗体の比較

II. 同じコンストラクトをもつバリアントの比較

III. 内因性タンパク質による競合が存在する状態における、同じコンストラクトをもつバリアントの試験

B. 抗体ベース治療薬の臨床半減期の予測

C. アロメトリックスケーリング

緒言

IgGとアルブミンのリサイクルを担うタンパク質である新生仔Fc受容体（FcRn）は、進化の過程において変化してきた。そのため、ヒトにおける抗体医薬品候補の薬物動態（PK）を予測するために野生型（WT）マウスを利用することはできない。これは、マウスにおいては、ヒトIgGのリソソームによる分解が速く行われるためである。ジャクソン研究所（JAX）で開発されてきたヒトFcRnのみを発現する一連のトランスジェニックマウス系統は、ヒト薬物動態（HuPK）予測プラットフォームの基盤となっている。これらのモデルは、抗体医薬品や抗体Fc領域をベースとした生物製剤、およびアルブミン結合分子のPKの予測を可能にする。抗体やアルブミンベースの薬物の特定のPK特性を調べるために、さらなる変異や導入遺伝子を有する複数のヒトPKモデルを利用することができる。

詳細については、こちらをスキャンするか、
または次のURLを閲覧してください：https://qrco.de/fcrn-ae

本ガイドは、JAXのヒト薬物動態（HuPK）プラットフォームの最も一般的な応用において、利用可能なモデル、試験デザインのテンプレート、予測される結果、およびトラブルシューティングのヒントの概要を提供する。これは、JAXにおいて、数年間にわたって顧客のために何千もの抗体評価をおこなってきた経験にもとづいている。

JAXのモデルやサービスに関する質問がある場合は、
こちらをスキャンするか、または次のURLを閲覧して、
お問い合わせください：https://www.jax.or.jp/support

おもな応用

A. リード候補のなかで最も長い半減期をもつ候補を同定するための比較

抗体薬発見の計画を立てた後、または治療の特性にあわせてリード候補の性状を最適化させた後、薬剤開発には複数の分子の薬物動態特性を比較する必要がある。これらの 2 つの状況においては、当該分子の性質や修飾に応じて、わずかに異なるアプローチが必要になる。

I. 特定の標的に対する異なる抗体の比較

薬剤開発者は、治療標的に対してはたらく機能的なヒト抗体またはヒト化抗体を特定するために、いくつかの異なるアプローチをとることができる。使用する技術にかかわりなく、抗体発見チームは、通常、適切な抗原親和性およびエフェクター機能をもつ複数の分子を同定する。*in vitro* 試験はヒト FcRn に対して適切な親和性を有する抗体を同定するためにはすぐれた方法であるものの、これを用いてヒト患者における PK パフォーマンスを予測することはできない。

モデルの選択

異なる抗体の初期評価のためには、Tg32 導入遺伝子を発現するマウスを使用することを強く推奨する。抗体ベースの薬剤は、通常、FcRn 親和性やその他の要因によって、8 日間から 15 日間の半減期を有する。Fc 領域を含むコンストラクト（たとえば、Fc 領域融合タンパク質、二重特異性抗体、その他のコンストラクト）ならびにアルブミンベースの分子は、通常、2 日間から 8 日間の半減期を示す。

ときおり、野生型 Fc 領域をもつヒト抗体、そしてより頻繁に、高度に改変された分子は、抗薬剤抗体（ADA）応答をひき起こす（Greg Christianson and Dan Villareal、未発表データ）。このような場合は、Tg32 SCID モデルがヒトの HuPK を予測するための選択肢になる。

試験のデザイン

試験群のサイズ

この試験の目的は、異なる分子の安定性を比較することであり、ヒトにおけるその半減期を高精度に予測することではないので、実験群のサイズは、4 匹のマウスに制限することができる。

推奨されるコントロール

抗体医薬品候補同士を直接比較するためにデザインされた PK 試験においては、被験分子が相互に比較されるため、広範囲なコントロールは必要ではない。しかし、患者において既知の PK をもつ同じクラスの臨床用抗体を追加することは、治療薬候補のパフォーマンスを判断するための参照群として利用することができる。また、試験に使用されるすべての分子が初めて解析される場合には、対照抗体について考慮するべきである。この場合においては、対照抗体が過去のデータと一致する PK データを示したならば、被験抗体が予期せぬ PK の結果をもたらしたときにも、対照抗体は PK 試験が正しく実施されたことになる。

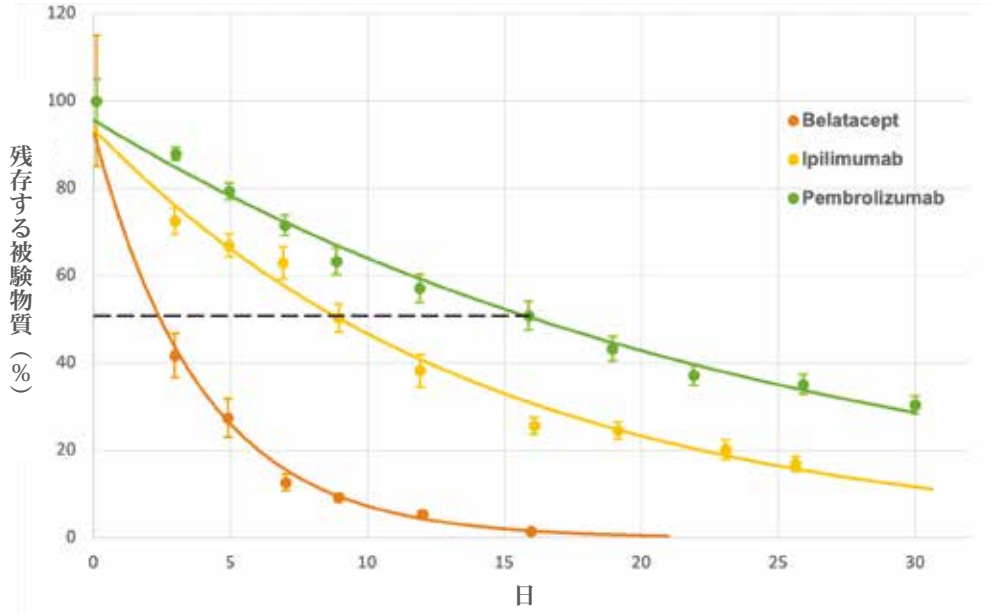
試験のタイムライン

IgG 分子に関しては、 典型的な試験は 28 日間にわたって実施される。 この試験の期間は、 Tg32 モデルにおける「典型的な」ヒト IgG 分子の半減期の約 3 倍に相当すると見積もられている。 この期間中には、 最大 11 回の採血が予定されており、 とくに最初の週には、 静脈内（IV）投与後最も早い時点での最高血中濃度（Cmax）をとらえるために、より高い頻度で採血がおこなわれる。 また、分布相を調べるために、投与後 24 時間が経過する前に、いくつかの追加の時点において測定する可能性がある。 その後は、 被験分子の排泄相を調べるために、 頻度はより少なく、 均等に間隔を空けた時点で測定がおこなわれる。

試験の結果

予測される結果

抗原結合ドメインの配列は、 同じ Fc 領域をもつ抗体の PK に影響を与える可能性がある。 そのため、 異なる抗体において Tg32 マウスを用いた直接的な比較をおこなうと、 しばしば測定可能な差を示すことがある。



Tg32 マウスにおける 3 つの臨床用抗体の血中濃度を時間経過とともに示す。初期濃度（投与後 5 分）と比較した割合（%）として示している。分子間でみられる PK の有意な差は、臨床で実際に見られる事象と相関している。Pembrolizumab が最も安定した抗体であり、Belatacept が最も不安定である。算出された半減期：Belatacept 2.8 日 ; Ipilimumab 9 日 ; Pembrolizumab 17 日。SE を示した。Belatacept と Ipilimumab は IgG1 サブクラスのタンパク質であり、Pembrolizumab は IgG4 サブクラスである。

注意すべき点とトラブルシューティング

- すべての被験物質は長い半減期をもち、 それらの PK パラメーターには明らかな違いはみられない。 PK 試験の理想的な期間は、 被験物質の半減期の少なくとも 3 倍の長さである。 そうすれば、 利用する ELISA の統計学的変動を超えて、 血中濃度の差を明確に検出することができるようになる。 Tg32 マウスで試験をする抗体が 15 日以上の半減期をもつときは、 その PK 曲線は、 半減期を正確に推定するには平坦すぎる可能性がある。 結果として、 その動態が重なってしまい、 リード候補間の区別がつかない可能性がある。 15 日を超える半減期が予想される分子の場合は、 より正確に違いを測定する手段として、 Tg276 マウスを使用することを強く推奨する。

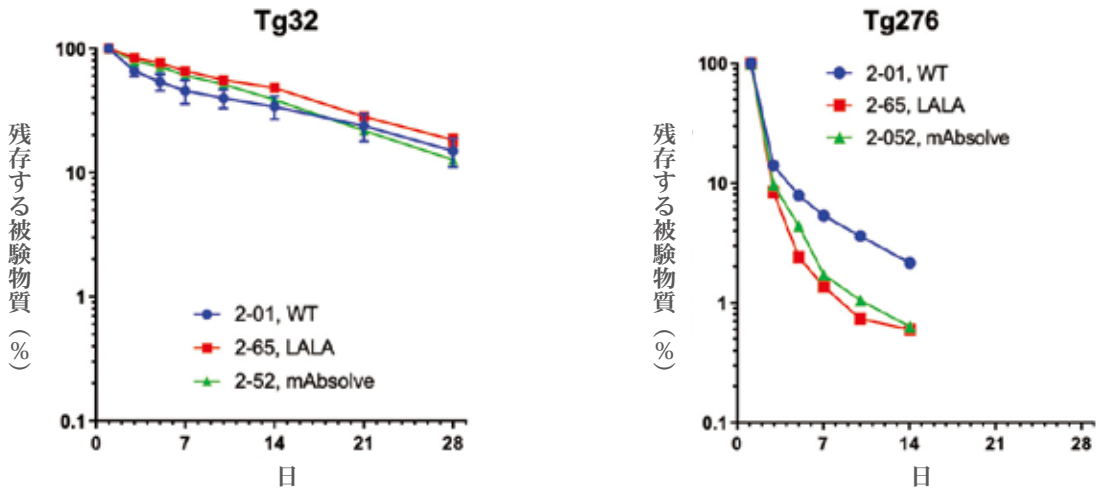
- *被験物質は、 強い抗薬剤抗体（ADA）応答を示す。* Tg32 モデルは、 ヒト IgG 抗体およびその他の FcRn 結合治療薬の PK パラメーターを調べるために汎用および論文発表されてきたが、 このマウスモデルは免疫能を有しているので、 抗薬物抗体（ADA）反応をひき起こすことがある。 ADA は、 投与される治療薬が異物であるために起こる。 Fc 配列をもたないように改変されたヒト IgG 抗体は、 ADA 反応をひき起こす可能性が低い。 Fc 融合タンパク質のような、 工学的により改変されたコンストラクトは、 より頻繁に ADA 反応をひき起こす傾向がある。 それでも、 どのような被験物質が ADA をひき起こすかを予測することは不可能である。
- *PK 試験を実施する際に ADA 反応を避ける簡単な解決策は、 Tg32 scid マウス（ストック番号 018441）を使用*することである。 このマウスは、 Prkdc 遺伝子に scid 変異をもっているので、 T 細胞および B 細胞を欠損しており、 ADA 反応を起こすことができない。 われわれの検証データでは、 Tg32 および Tg32 scid マウスから得られるヒト抗体の PK には、 有意な差がないことが示されている。

II. 同じコンストラクトをもつバリアントの比較

ほとんどの抗体ベースの治療薬は、 抗体自身のもつ免疫学的機能のサイレンシング、 もしくは血中半減期の延長、 またはその両方を目的とした Fc 領域に変異をもっている。 抗体バリアントの変異体の半減期を前臨床評価することは、 類似した特性をもつ分子プールのなかから最もすぐれた臨床薬候補を選択するために不可欠である。 そのため、 リード候補薬の分子プロファイルにもとづいて、 PK パラメーターを高精度で評価し、 最適なヒト FcRn トランスジェニックモデルを選択することが必要になる。

モデルの選択

一般的に、 Fc γ受容体との相互作用を阻害する変異は、 抗体の安定性に悪影響を及ぼす。 野生型分子の半減期にもとづいて、 Tg32 マウス（半減期 <15 日）または Tg276 マウス（半減期 >15 日）を用いて候補薬の試験をおこなうことが適切かもしれない。 経験的に、 IgG ベースの薬剤は、 Tg276 モデルで試験をすべきであり、 変異抗体などの人工的なコンストラクトは、 免疫不全の Tg32 scid マウスモデルにおいて最も効果的に機能する可能性が高い。 次の図において、 rituximab の Fc バリアントの解析結果を示す。 Tg32 マウスでは、 バリアント間における排泄速度の差はみられなかったものの、 Tg276 マウスでは、 バリアント間における半減期の差を容易に区別することができた。



試験のデザイン

試験群のサイズ

PK 試験が Fc バリアントの広範なパネルをスクリーニングし、さらなる特性評価のためのリード候補薬リストを絞り込むことを目的とする場合は、治療群ごとに 4 匹のマウスがあれば、得られる半減期のばらつきのなかで統計的な差を充分に提供することができる。この匹数を治療群ごとに 3 匹に減らすことは可能であるが、リスクをともなう。なんらかの理由で、試験から動物が除外された場合、影響を受けた治療群に対して統計的な差は得られない。少数の（4 つ以下の）リード候補薬を比較する場合、とりわけ PK の結果を論文に発表したり治験薬（IND）申請をしたりする場合においては、PK パラメーターの最善の前臨床推定値を得るために、治療群ごとに 5 ～ 8 匹のマウスを使用することを検討することが必要である。

推奨されるコントロール

PK 試験が異なる Fc バリアントを比較することを目的としている場合は、対照抗体（参照抗体）を含める必要はないかもしれない。しかし、エフェクター機能を減少させたり、半減期を延長させたりすることが予想される変異をもつ Fc バリアント（たとえば、LALA や YTE）を比較する場合は、その抗体の野生型（WT）バージョンや FDA が承認している類似の治療薬を含めるとよいであろう。また FcRn ヒト化マウスにおいて、Fc バリアントを初めて試験するときにも、当該変異が予想外に短い半減期をもたらすことがあるため、対照抗体（参照抗体）を含めることが必要である。

試験のタイムライン

Tg32 マウスを用いた典型的な PK 試験においては、被験物質の定量が 28 日間おこなわれ、最初の週に 4 回の採血、残りの 3 週のあいだに、さらに 6 回の採血がおこなわれる。排泄速度が速い Tg276 マウスを用いる PK 試験の場合は、試験期間を 14 日または 21 日に短縮することができる。最初の週に最大 6 回の採血をおこなうことによって、被験物質が ELISA の定量下限（LLOQ）以下に低下する前に、血中濃度 - 時間曲線の精度を高めることができる。

試験の結果

予測される結果

リード候補薬を同定するための PK データを得るためには、利用するヒト FcRn プラットフォームモデルの選択が重要である。半減期の 3 倍の期間にわたって被験物質の血中濃度を取得することが、統計学的に信頼性のある前臨床 PK 評価を得るために最適である。

注意すべき点とトラブルシューティング

- *Tg276 マウスで評価される被験物質は時に排泄が速すぎて、正確な定量ができないことがある。* Tg276 マウスに投与された分子が 2 日未満の半減期を示す場合は、標準的な試験デザインでは、しっかりとした半減期の推定値を得るために、充分な時点における血中濃度を取得することができない可能性がある。そのような場合には、排泄速度の遅い Tg32 マウスを使用することによって、結果を改善することができる。すなわち、被験物質濃が LLOQ 以上にある状態で採血数を増やし、よりしっかりとした半減期データを得ることができる。
- *強い抗薬剤抗体（ADA）応答を示す被験物質。Tg276 マウスを使用する場合は、ADA 反応が起こることがある。* ADA に関連する問題を解消するために、Tg276 scid マウス（ストック番号 021146）を利用することができる。被験物質がアルブミンベースの治療薬であり、かつ ADA 反応が起こった場合は、Tg276 scid マウスの代わりに、Tg32 Alb KO scid マウス（ストレイン番号：031644）を使用することが可能である。

III. 内因性タンパク質の競合が存在する状態で、同じコンストラクトをもつバリアントを試験する

抗体治療薬およびアルブミン融合タンパク質の Fc 領域結合ドメインにおける変異は、結合速度定数（kon）もしくは解離速度定数（koff）またはその両方を変化させることによって、FcRn との平衡解離定数に影響を与えることがある。当該変異が両方の速度定数を低下させた場合は、競合分子がないときは、リード治療薬の半減期は変わらないようにみえるかもしれない。しかし、競合分子が存在する場合は、被験分子は FcRn に効率的に結合することができず、半減期が短くなる結果となる。

モデルの選択

明らかにしたい治療薬によって、Tg32 マウスまたは Tg32 Alb KO マウスが適切なモデルになるだろう。あらかじめ、マウスにヒト IgG（IVIG）またはヒトアルブミンを静脈内投与することによって、FcRn との結合に競合し、リソソームによる分解から保護される。競合分子を投与する利点は、特定のパラメーター（たとえば、競合する被験分子の濃度や投与のタイミング）を変更することができることである。その結果、研究者は、柔軟性をもって試験デザインを設計することができるようになる。他方、競合分子は時間とともに排泄されるので、一定の濃度を維持することはない。この試験デザインの改良点は、複数回にわたって競合分子を投与することであるが、これにより競合する分子の血中濃度の変動がひき起こされる。反復注射によってひき起こされる抗薬剤抗体（ADA）応答を避けるために、Tg32 scid マウスまたは Tg32 Alb KO scid を使用することを強く推奨する。その他の選択肢としては、マウス IgG1 の代わりにヒト IgG1 を約 300 μg/mL で発現する Tg32-hFc マウス（ストック番号 029686）またはマウスアルブミンの代わりにヒトアルブミンを約 30 mg/mL で発現する Tg32 hAlb マウス（ストック番号未決定）が挙げられる。Tg32-hFc マウスはすでに入手可能であり、Tg32 hAlb マウスは、2023 年の第 3 四半期までに入手可能になる予定である。

試験のデザイン

試験群のサイズ

競合分子を投与することが必要なモデルについては、より大きなコホート、つまり 5 ～ 8 匹のマウスを使用することを推奨する。これらの試験においては、多くのパラメーターを処理することができるので、治療群ごとにより多くのマウスを使用することによって、結果が改善される。

推奨されるコントロール

すべての試験において、競合分子を投与しないコントロール群も含めるべきである。すなわち、このコントロール群には、溶媒のみが投与される。評価する被験物質の数に応じて、異なる濃度で競合分子を投与することは、用量依存的な競合を確認するためのよい方法である。

試験のタイムライン

競合分子が存在すると、そのレベルに依存して、抗体およびアルブミン融合タンパク質の半減期が減少する。これは FcRn の機能が飽和するからである。したがって、これらの試験は、通常、Tg32 マウスを使用した典型的な PK 試験より短いものになる。競合分子を追加することによって、被験物質の排泄が増加するので、最初の週に集中して 6 回の採血、つづく 2 週の試験のあいだに 4 回の採血をおこなうことが必要になる。

試験の結果

期待される結果

FcRn 結合部位における競合は、通常、被験物質の半減期を短縮させる。ただし、被験分子が FcRn 親和性の増大した Fc バリアントをもつ場合（たとえば、YTE）は、そのかぎりではない。

注意すべき点とトラブルシューティング

- *競合分子の存在下において評価される被験物質の定量。* PK 試験に競合分子が追加されるときは、 競合分子と交差反応せずに被験物質を特異的に定量することができる ELISA が必要である。 最も簡明な方法は、 被験抗体を単離し、 次に HRP を標識した抗ヒト IgG Fc または抗ヒトアルブミン抗体を用いて血中濃度を定量することである。
- *被験物質または競合分子が強い抗薬剤抗体（ADA）応答を示す場合。* 被験物質または競合分子が抗原性をもつ場合は、 Fc ベースの治療薬には Tg32 scid マウス（Myzitras et al.）、 アルブミンベースの治療薬には Tg32 Alb KO scid マウス（ストレイン番号：031644）を使用することができる。

B. 抗体ベース治療薬の臨床半減期の予測

臨床薬開発者が直面する主要な課題のひとつは、 最初のヒト臨床試験のための初期投与量を選択することである。 用量の選択は、 生体内における効果、 毒性、 PK データなど、 いくつかの前臨床パラメーターにもとづいてなされる（Muller et al.）。 治療用抗体の半減期を予測することは、単一用量の血中濃度を算出するためだけではなく、正確な投与スケジュールを決定するうえでもきわめて重要である。 臨床開発のための候補としてリード化合物が選ばれた後は、 ヒトにおいて、 高い精度をもって、 その安定性を予測することが不可欠である。

異なる製薬会社の複数のグループが、 Tg32 マウスを用いて、 自社の抗体および二重特異性抗体を広範囲に評価し、このモデルが患者における半減期を高い信頼性をもって予測することを示した。またこのことは、治験薬（IND）申請にこのモデルを使用する道が開けることも示している（たとえば、Avery et al.; Sakshi et al.）。 このトランスジェニックマウスモデルを使用して、 臨床用リード候補の PK パラメーターを探求することによって、 合理的なコストと短いタイムラインで、 試験デザインに比類のない柔軟性を提供する。

試験のデザイン

試験群のサイズ

治験薬（IND）申請のためには半減期の正確な評価が重要であるので、 比較的大きな試験群のサイズ（8 匹の動物）が推奨される。 この匹数の動物を使用することによって、 被験物質の投与および定量値のばらつきが PK パラメーターに及ぼす影響を最小にすることができる。

モデルの選択

抗体ベースの治療薬の臨床半減期を予測するために最もよく特性のわかっているトランスジェニック系統は、 疑いなく、Tg32 マウスモデルである。 とくに、Pfizer、Johnson and Johnson、Sanofi、Eli Lilly などの研究者たちは、ヒト抗体の半減期について、 Tg32 マウスとヒトとのあいだにおける強い相関を示す多くの論文を発表している。

推奨されるコントロール

半減期が短い（<7 日）分子の評価に関しては、 Tg32 マウスにおいて発現されるヒト FcRn によってもたらされる半減期への効果を充分に理解するために、 FcRn KO マウスから成る群を追加することが強く推奨される。 この試験結果は、 短い半減期をもち改変された分子の治験薬（IND）申請において、 Fc 領域をコンストラクトに加える利点を証明するために重要であろう。 もうひとつの重要なコントロールは、リード候補と同じクラスの臨床関連分子（たとえば、 IgG、 二重特異性抗体など）の半減期を並行して測定することである。 理想的には、 合成プロセスによる違いを避けるために、 被験物質と同じ手順で化合物を合成するべきである。

試験のタイムライン

試験の全体的なタイムラインは、 被験物質の性質によって異なる。 IgG 分子およびその誘導体は、 通常、半減期が 14 日以上であり、 4 ～ 6 週間、 またはそれ以上の期間の試験をおこなうとよいだろう。 10 日以下の短い半減期をもつ分子については、 3 週間の期間の試験が適切である。

試験の結果

予想される結果

大規模な動物コホートを使用することにより、 高密度（訳注：測定値が多いこと）のデータが得られ、 その結果、 被験物質の半減期を正確に推定することができるようになる。 すべてのマウスは遺伝的に同一であるので、 測定値のばらつきは最小限になる。

注意すべき点とトラブルシューティング

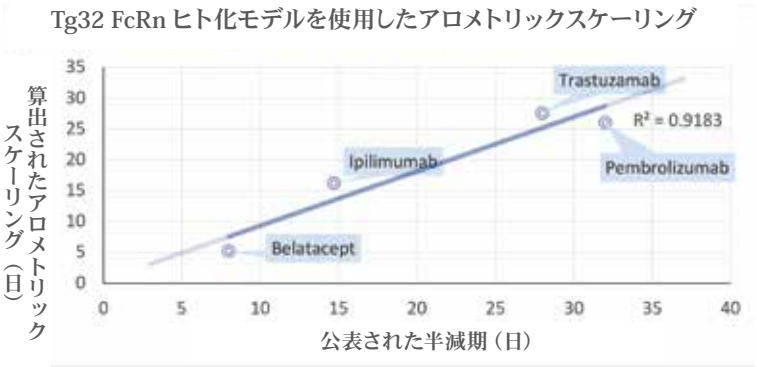
- *リード候補物質が長い半減期をもっており、 排泄曲線は「平坦」になる。* 半減期を延長された IgG のなかには、 50 日以上の半減期をもつものがある。 このような長い半減期をもつ分子は、 Tg276 モデルを使用して評価すべきである。 われわれは、 現在、 アロメトリックスケーリングに関して、 このトランスジェニック系統を使用することの妥当性を確認しているが、 現時点では Tg276 マウスから得られた PK データを使用して、 ヒトでの半減期を予測することはできない。 したがって、 その解決策は、 Tg32 マウスでの試験のタイムラインを少なくとも 60 日間に延長することである。
- *試験物質が強い抗薬剤抗体（ADA）応答を示す。* リード化合物が抗原性をもっている場合は、 Tg32 scid マウス（Myzitras et al.）を使用することが可能である。

C. アロメトリックスケーリング

Tg32 モデルとヒトとのあいだにおいて、抗体ベース治療薬の排泄に線形相関があるので、単純な公式を使って、 アロメトリックスケーリングを取得することが可能になる：

$$YHUM = YTg32 * (\text{体重 HUM} / \text{体重 Tg32})^{\alpha}$$

Y は調べようとしている PK パラメーター（たとえば、 CL - クリアランスまたは VSS - 定常状態における分布容積）であり、 α は相関係数である。 相関係数は、 使用するモデルによって異なる可能性があることに注意することが重要である。 Tg32 ホモ接合体モデルに関しては、 公表された文献によると、 CL のアロメトリックスケーリング指数が 0.90（Betts et al.）から 0.93（Avery LB et al.）のあいだであると報告されているが、 VSS のアロメトリックスケーリング指数は 1 である。



興味深いことに、 Valente et al. の最新の報告によると、 Fc 変異抗体と野生型（WT）とのあいだにおいて、 アロメトリックスケーリング指数が変化することがある。 具体的には、 CL のアロメトリックスケーリング指数は野生型（WT）Fcs の 0.97 から変異型 Fc の 0.91 まで、 また VSS のアロメトリックスケーリング指数はそれぞれ 0.96（野生型）から 0.93（変異型）までの範囲であった（この論文においては、 Tg32 マウスからヒト以外の霊長類（NHP）までの指数のみが報告されている）。

結語

リード分子を最適化し、薬剤候補の臨床半減期を予測するために、ヒト薬物動態（HuPK）モデルを使用する際には、JAX前臨床サービス（JAX Preclinical Services）を利用することができる。JAXの経験豊富な科学者たちは、最適なモデルおよび試験デザインの選択をサポートし、*in vivo*の試験をおこない、データを作成することができる。あるいは、JAXから直接モデルを購入し、自身の施設で使用することも可能である。

文献

Avery LB et al. Utility of a human FcRn transgenic mouse model in drug discovery for early assessment and prediction of human pharmacokinetics of monoclonal antibodies. mAbs Volume 8, 2016 - Issue 6. https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1193660

Muller PY, Milton M, Lloyd P, Sims J, Brennan FR. The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first in human dose in clinical trials with monoclonal antibodies. Curr Opin Biotechnol. 2009 Dec;20(6):722-9. doi: 10.1016/j.copbio.2009.10.013.

Sakshi G et al. A Single Multipurpose FSH–Blocking Therapeutic for Osteoporosis and Obesity. BioRxiv Posted March 02, 2022. doi: https://doi.org/10.1101/2022.02.28.482279

Myzitras M et al. Utility of immunodeficient mouse models for characterizing the preclinical pharmacokinetics of immunogenic antibody therapeutics. mAbs Volume 8, 2016 - Issue 8. Doi: https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1229721

Betts A et al. Linear pharmacokinetic parameters for monoclonal antibodies are similar within a species and across different pharmacological targets: A comparison between human, cynomolgus monkey and hFcRn Tg32 transgenic mouse using a population-modeling approach. mAbs Volume 10, 2018 - Issue 5 doi: https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1462429

Germovsek E, Cheng M, and Giragossian C. Allometric scaling of therapeutic monoclonal antibodies in preclinical and clinical settings mAbs, 13:1, 1964935, DOI:10.1080/19420862.2021.1964935

Valente Delphine, et al. "Pharmacokinetics of novel Fc-engineered monoclonal and multispecific antibodies in cynomolgus monkeys and humanized FcRn transgenic mouse models." MAbs. Volume 12, 2020-issue 1. https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1829337.

Learn More

JAX.OR.JP

micetech@jax.or.jp

JAX® Mice, Clinical & Research Services

The Jackson Laboratory
Maine | Connecticut | California | China | Japan

jax.or.jp

FGJ23-01A

The Jackson Laboratory
Leading the search for tomorrow's cures