

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ シーズ育成タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: トリプルネガティブ乳癌治療用抗体医薬の開発
プロジェクトリーダー	: リンク・ジェノミクス株式会社
所属機関	: リンク・ジェノミクス株式会社
研究責任者	: 佐谷 秀行(慶應義塾大学)

1. 研究開発の目的

本開発は、癌特異的に高頻度に発現亢進している膜蛋白質のスプライシング・バリエントを標的とする高活性の抗体医薬を開発する事より、現在有効な治療薬が無く、予後不良の難治性乳癌である「トリプルネガティブ乳癌(TN 乳癌)」、ならびに癌の再発・転移に関与し根治治療に係わる「癌幹細胞(CSC)」に対する治療技術を確立することを目的としている。

2. 研究開発の概要

①成果

「TN 乳癌」および「癌幹細胞」において特異的に発現亢進している膜蛋白質のスプライシング・バリエントを標的とする抗体医薬を開発し、その有効性を評価する事を目標とする。このため、細胞免疫法を用いて複数の高活性抗体を取得、これら抗体が既存の抗体医薬より高い ADCC 活性を保有する事、内在化(internalization)活性を保有し、現在、抗体医薬開発の中心的な形態となっているコンジュゲート抗体(抗癌剤等の Toxin を結合した抗体)への適応の可能性を明らかにした。これらの解析の結果、当初の目標であった TN 乳癌への抗腫瘍効果、ならびに癌幹細胞に対する特異的な抑制効果を確認できる評価結果を取得し、当初の目標を達成した。また、膜上の癌特異的なスプライシング・バリエントの存在意義の解明という新たな知見も得られた。

(1)研究開発目標

- ① TN 乳癌で高頻度に発現亢進している標的抗原に対する特異的高結合活性抗体を取得する。
- ② TN 乳癌治療用抗体の開発
現在有効な治療薬のない TN 乳癌に対して治療効果を評価する。
- ③ 癌幹細胞治療用抗体の開発

標的抗原が癌幹細胞において高発現しているというエビデンスを基に、癌幹細胞に対する抗体の有効性を実証する。

(2)達成度

- ① 細胞免疫法・DNA 免疫法を用いて、標的抗原に対する高結合活性抗体を複数取得し、FACS 法、WB 法、ELISA 法、ICC 法等により高い結合活性ならびに抗原特異性を確認した。
- ② TN 乳癌細胞株を用い、抗腫瘍効果として、既存の抗体医薬を超える高い ADCC 活性を確認した。また、Internalization 作用を確認し、コンジュゲート抗体としての開発の可能性を示した。
- ③ 癌幹細胞への作用評価として、Sphere 形成阻害能(in vitro)、癌細胞の転移巣形成抑制能 (in vivo) の評価を実施し、開発抗体の癌幹細胞に対する顕著な阻害効果を確認した。

②今後の展開

開発成果を基に「TN 乳癌治療抗体医薬」ならびに「GSC 治療薬」の製品化をめざした開発を継続する。

今後、CDR 配列を同定した抗体の特許出願をおこなうと共に、各種臓器に対する抗腫瘍効果の評価およびコンジュゲート抗体としての機能評価を早急に実施する予定である。事業化に向け今後実施が見込まれるヒト型化、GMP 製造、臨床試験、当局への申請・認可取得についてはライセンス先の製薬企業との連携により実施する事を計画している。

3. 総合所見

産学の連携が効果的になされ、細胞免疫法・DNA 免疫法を用いて、現在有効な治療薬が無く、予後不良の難治性乳癌である「トリプルネガティブ乳癌(TN 乳癌)」の細胞表面抗原特異的で高結合活性のあるモノクローナル抗体の取得に成功した。また、この抗体が癌幹細胞に対する特異的な抑制効果を持つことを明らかにした。

特色のある抗体が得られ、当初の目標は達成したと評価できる。

現状の開発体制としては可能な限り実施したと思われるが、本領域の抗体医薬の開発はハードルが高いことから、今後の製品化に際しては、開発力のある大手製薬企業と連携するなど万全の体制で事業化へ向けた開発が望まれる。