

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: がん細胞接着阻害を利用した難治性白血病治療抗体の開発
プロジェクトリーダー	: (株)ペルセウスプロテオミクス
所属機関	
研究責任者	: 森下和広(宮崎大学)

1. 研究開発の目的

本研究者らは、これまでに、ITGA6 が、EVI1 高発現急性骨髄性白血病(EVI1+AML)で定義される難治性白血病で高発現しており、骨髄ニッチへの接着性を高めることにより抗がん剤耐性を付与している可能性を見出している。さらに、ITGA6/B4 に対する抗体が、抗がん剤の効果を増強するという基礎的な結果を得ることに成功している。本研究の目的は、この ITGA6/B4 に対する抗体の薬効、物性等を評価・解析することにより、抗体医薬として開発していく可能性の有無を見極めることにある。

本研究開発の最終目的は、この ITGA6/B4 に対する抗体を用い「追出し治療」による、新規抗体治療薬を開発し、難治性白血病患者に有効な治療方法を提供することにある。これにより日本発の新規メカニズムをもつ抗体医薬を開発することにより患者に福音をもたらすとともに、日本の医療経済に貢献することにある。

2. 研究開発の概要

①成果

目標:

①評価用完全ヒト抗 ITGA/6B4 の大量供給と最適抗体の選択。

薬効評価実験に必要なヒト抗 ITGA6/B4 の安定供給系を確立し、抗体(目標 精製抗体量 50mg、純度 90%以上、エンドトキシン 20EU/mg 以下)を安定供給する。

また、物性・薬効の総合的な評価結果より最適な抗体を選択する。

②抗 ITGA6/B4 抗体の難治性白血病細胞株に対する薬効を確認するとともに、その薬効機序を解明する。

③他のがん種(固形がん・血液がん)への適応可能性株を明確にする。

実施内容:

ヒト抗 ITGA6/B4 抗体パネルを作成し、in vitro 薬効評価(接着阻害、抗癌剤薬効増強)、物性評価により、候補抗体のスクリーニングを行った。3種の候補抗体について、in vivo 薬効試験を行い、抗体/抗癌剤の併用効果を調べた。

研究開発目標	達成度
①評価用完全ヒト抗 ITGA/6B4 の大量供給と最適抗体の選択。 薬効評価実験に必要なヒト抗 ITGA6/B4 の安定供給系を確立し、抗体(目標 精製抗体量 50mg、純度 90%以上、エンドトキシン 20EU/mg 以下)を安定供給する。	①目標を達成できた項目 ・小規模、多品種の抗 ITGA6/B4 抗体発現系を確立、スクリーニング用抗体の供給を完遂した。 ・抗体発現系を改良すると共に、1L スケールでの培養スケールアップに成功、抗体の試験用大量供給系を確立した。

<p>また、物性・薬効の総合的な評価結果より最適な抗体を選択する。</p> <p>②抗 ITGA6/B4 抗体の難治性白血病細胞株に対する薬効を確認するとともに、その薬効機序を解明する。</p> <p>③他のがん種(固形がん・血液がん)への適応可能性株を明確にする。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・候補抗体3種を生産(100mg 以上)し、in vitro/in vivo 評価用に供給した。 ・候補抗体3種の物性(安定性/特性)を評価、抗体医薬候補として問題がないことを確認した。 HPLC による、純度 98%以上、FACS による Kd も 10⁻⁸ 以上、保存性試験(40℃/4W、4℃/11 W)で大きな懸念がないことを、確認した。 ・薬効データも含めて、最適抗体と考えられる3抗体を選択した。 目標で達成できなかった項目:なし ②目標を達成できた項目 <ul style="list-style-type: none"> in vitro 試験により次の項目が達成できた ・本開発抗体が in vitro で白血病細胞のラミニンへの接着を阻害し、さらに抗癌剤の細胞増殖抑制効果を増強することを明らかにした。 ・本開発抗体が、細胞周期を休止期から活性化状態に移行する事を証明した。これにより、薬効機序の一つが実証できた。細胞周期変調等の作用もあることを見出した。 in vivo 試験により次の項目が達成できた ・本開発抗体が、白血病細胞の骨髄への接着を阻害していることを明らかにした。 ・本開発抗体が、白血病に対する抗癌剤の効果を増強することを実証した。 ・抗体/抗癌剤併用により、顕著な癌細胞増殖抑制効果がみられまた生存曲線も改善されることを証明し、「追出し治療」のコンセプトを確認した。 目標を達成できなかった項目:なし ③目標を達成できた項目 <ul style="list-style-type: none"> 固形癌に関する成果 ・ITGA6/B4 の固形癌細胞株における発現状況を mRNA/FACS により評価(調査)、薬効評価用候補株5株 (COLO201、SW620、HCC1937、SW480、HT29)を選択した。 ・固形癌株の Xenograft 試験では、強い薬効が見られないことがわかった。 血液癌に関する成果 ・骨髄性白血病細胞株(HL60、K562、U937)、単球性白血病細胞株(THP1)、急性リンパ芽球性白血病株(Jurkat)、巨核芽球性白血病株(MEG-J)
---	--

	<p>で、in vitro、in vivo の薬効試験を行ったが、顕著な効果は得られなかった。これらの細胞株は、ITGA6/B4 の発現レベルが低いことより、本抗体が ITGA6/B4 を介して薬効を示していることが再確認できた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(調査した範囲では)難治性白血病細胞株のすべてで、ITGA6/B4 が発現していることが明らかになった。 <p>目標を達成できなかった項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・固形癌/血液癌ともに本開発抗体が顕著な薬効を示す適応可能性株を明確にできなかった。
--	---

②今後の展開

本開発研究課題では、抗 ITGA6/B4 抗体が難治性白血病細胞の骨髄ニッチへの接着を阻害し、抗がん剤耐性株に対する、抗がん剤の効果を著しく増強する事をモデル実験により実証(追出し治療)しさらに、この追出し治療に適したヒト ITGA6/B4 抗体の候補も選択した。今後は、「追出し治療」を創薬の観点で実現化していく。具体的には、創薬の観点での抗体の最適化、治療形態の最適化、安全性の確認と固形癌への適応の実証を行い、次に GMP 製造、GLP 試験、臨床試験を行うことにより創薬をめざしていく。

3. 総合所見

がんニッチに接着している白血病(幹)細胞を追い出すことにより、細胞周期を回転させ、化学療法剤に対する感受性を高めることのできるヒト抗 ITGA6/B4 抗体を大量作製し、in vitro でその作用を明らかにした。さらに、in vivo で化学療法剤との併用効果を確認し、概ね目標通りの成果を得た。今後、化学療法剤との併用における薬剤選択、投与量、投与スケジュールなどの検討は必要であるが、斬新な作用機序に基づく新規難治性白血病治療薬創出の可能性を示し、社会的インパクトは強いと評価できる。