

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	: 骨転移性悪性腫瘍に対する新規治療薬の開発
プロジェクトリーダー	: 株式会社ファーマフーズ
所属機関	: 株式会社ファーマフーズ
研究責任者	: 工藤千恵 (慶應義塾大学)

1. 研究開発の目的

高齢化社会に伴い癌患者は増加傾向にある。癌患者では、多癌種で高頻度に骨転移が生じ、激しい骨痛などで QOL を著しく低下させて死に至る。これら患者では免疫力が極端に低下しており治療が奏功しないケースが多い。つまり、骨転移と免疫抑制を制圧できれば、癌患者の救済に大きく貢献できる。申請者らは、癌細胞分泌分子の中から、癌細胞の骨転移性と免疫反応を抑制する間葉系幹細胞の誘導を同時に促進する特定分子を同定し、既に本分子の機能を阻害し得る抗体を数種取得した。本課題では *in vitro* や *in vivo* において網羅的な活性評価を行い、より有効性の高い抗体を創出することで、新たな骨転移性悪性腫瘍治療薬の実用化を目指す。

2. 研究開発の概要

①成果

骨転移性悪性腫瘍に対する新規治療薬の開発を目指して、申請者らが見出した癌細胞分泌分子に対して作出した抗体の網羅的な活性評価解析を行い、有効性の高い抗体を選抜することを目標として本研究開発を実施した。具体的には、スクリーニング法を変更し、新規に抗体取得を行い、取得抗体の親和性測定やエピトープ同定などの解析を行い候補抗体の母数を増やした。これら取得抗体に対して、*in vitro* 試験および *in vivo* 試験による薬効評価を行い、有望抗体の選別を行った。さらに、現在臨床治療に使用されている免疫抑制解除薬の薬効と比較するとともに併用効果も評価し、当該候補抗体の優位性ならびに両者併用による相乗効果を確認した。

研究開発目標	達成度
①新規抗体クローンの取得 目標: マウス交差性抗体を 3 種類以上取得	①達成度 100%: マウス交差性抗体を持つ抗体を、新規に 4 種取得に成功。
② <i>in vitro</i> 抗体性状評価 ((1)結合活性、(2)エピトープの同定) 目標: (1)親和性が $K_D = 10^{-9}$ M レベル以上、(2)異なるエピトープを持つクローンを 3 種以上取得	②達成度 90%: (1) K_D 値がほぼ 10^{-9} M レベルを到達。ヒト化による親和性向上により 10^{-9} M レベルの抗体取得の目処を得た。(2)エピトープの同定に成功し、異なるエピトープを持つクローンを 4 種以上取得に成功。
③ <i>in vitro</i> 薬効評価 ((1)癌の骨転移マーカーの評価 (2)MSC 誘導の抑制効果の評価) 目標: ネガティブコントロール抗体添加群と比較して、30%以上の抑制効果を有する抗体を選抜	③達成度 100%: (1)腫瘍細胞における骨転移関連分子発現の阻害効果及び(2)間葉系幹細胞(MSC)誘導に対する阻害効果を解析し、対照抗体と比較して 30%以上の抑制活性を示す 4 クローンを新たに樹立した。
④ <i>in vivo</i> 薬効評価 ((1)骨転移抑制効果の評価)	④達成度 100%: 骨転移モデルマウスを用いた評価

<p>(2)免疫抑制解除効果の評価)</p> <p>目標:ネガティブコントロール抗体群と比較して有意に腫瘍の骨転移と増殖を抑制する抗体の選抜</p>	<p>の結果、対照抗体投与群と比較して、骨転移や皮下腫瘍の増殖、骨髄中の MSC 増加、全身性の免疫抑制などに対して統計学的有意に抑制効果を確認した。</p>
--	---

②今後の展開

本研究事業で得られた成果を元にして、次世代型の免疫チェックポイント阻害剤として開発を進める。具体的には、ヒト化抗体の作製、ヒト化抗体の薬効評価および安全性評価を行い、GLP 非臨床試験に入るにあたって必要なデータの取得を試みる。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

計画時の目標に定量性が示され、実施にあたって目標によく到達している。特にヒトとマウスの両者に反応する共通の抗体を複数得ていることは、今後の実験に有利に働く。より自然状態での抗腫瘍効果の実証が望まれる。