

**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	: 膜型分子 SIRP $\alpha$ を標的とした新規がん治療薬の開発
プロジェクトリーダー	: 協和発酵キリン(株)
所属機関	: 協和発酵キリン(株)
研究責任者	: 的崎尚(神戸大学)

## 1. 研究開発の目的

近年、がんに対する治療法として、分子標的薬、とりわけ抗体医薬の有用性が確立しつつあるが、依然としてがんは死因の第一位であり、より良い治療薬の開発が喫緊の課題である。研究責任者は、最近、膜型分子である SIRP  $\alpha$  のモノクローナル抗体が、SIRP  $\alpha$  を発現する腫瘍に対し強力な抗腫瘍活性を有することを見出した。さらに、その作用機序が、腫瘍に対する細胞傷害活性などの直接効果と貪食細胞による腫瘍排除能増強という「2重効果」であることを明らかにしつつある。そこで、本課題では、抗 SIRP  $\alpha$  抗体の抗がん剤としての有効性や作用機序をより詳細に解析し、画期的な作用機序を有する抗体医薬として臨床導入するための研究開発を行うことを目的とした。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

本研究開発では、がん細胞を移植した腫瘍モデルマウスに対して、抗 SIRP  $\alpha$  抗体の抗がん剤としての薬効、及びその副作用につき解析を行うと共に、抗 SIRP  $\alpha$  抗体の抗腫瘍効果の作用機序を特に *in vitro* にて解析を進め、最終的に抗 SIRP  $\alpha$  抗体の抗がん剤としての用途特許の出願を目指した。本研究開発期間内に、特許出願までには至らなかったが、*in vitro* の解析から抗 SIRP  $\alpha$  抗体が、がん細胞に対して細胞障害活性を有すると共に、一部の腫瘍モデルマウスにおいて抗腫瘍効果を有することが確認できた。また、マウスにおいては、抗 SIRP  $\alpha$  抗体投与による顕著な副作用は認められないことが明らかとなった。以上より、抗 SIRP  $\alpha$  抗体の、抗がん剤としての潜在的な価値を示すことができた。

研究開発目標	達成度
① 抗 SIRP $\alpha$ 抗体の抗がん剤としての新たな用途特許を出願する	① 本研究開発期間内に、改変抗 SIRP $\alpha$ 抗体が <i>in vitro</i> において 2 重効果を発揮し、また、 <i>in vivo</i> において抗腫瘍効果を有する可能性を強く示すことができ、抗 SIRP $\alpha$ 抗体の新たな用途特許の出願に近づいた。(70%)
② 腫瘍モデルマウスにおける抗 SIRP $\alpha$ 抗体の抗腫瘍効果の確立と安全性(副作用)を検証する	② 抗 SIRP $\alpha$ 抗体および改変抗 SIRP $\alpha$ 抗体が一部の腫瘍モデルマウスにおいて有効性を示すことを明らかにし、副作用においても非常に軽微なものであり、高い安全性を持つことが期待できることを示した(80%)
③ 抗体医薬としての抗 SIRP $\alpha$ 抗体の作用機序を解明する	③ 本研究開発期間内に抗 SIRP $\alpha$ 抗体およびその改変抗体が持つ <i>in vitro</i> における抗腫瘍効果の作用機序を示した(100%)

## ②今後の展開

本研究開発により、抗 SIRP  $\alpha$  抗体が抗がん剤としての潜在的な価値を有することを示すことが出来たが、今後、想定作用機構に基づいた適切な評価系で、抗 SIRP  $\alpha$  抗体と既存薬との比較試験による差別化の検証、加えて作用機構のより詳細な解析や副作用の懸念を払拭できるデータを積み重ねることにより、抗 SIRP  $\alpha$  抗体の有用性をさらに強固に示し、物質特許取得に向けた資源投入の決断を後押しすることで、事業化への展望が開けるものと考えている。

## 3. 総合所見

SIRP  $\alpha$  分子は抗体医薬の標的分子として興味深く、本シーズは、新しい作用機序に基づいた治療薬になる可能性があり注目に値する。しかし残念ながら、SIRP  $\alpha$  抗体は、メラノーマにおいて市販のメラノーマ抗体試薬が示す抗腫瘍効果に比べると低い傾向であった。一方、新たに作成した改変抗 SIRP  $\alpha$  抗体は、SIRP  $\alpha$  を高度に発現する腫瘍において、in vivo での抗腫瘍効果を示唆する結果が得られ、さらに、「(1)ADCC 活性の誘導による殺細胞作用あるいは細胞運動抑制などの腫瘍に対する直接作用」と、「(2)貪食細胞とがん細胞間で形成される CD47-SIRP  $\alpha$  の結合による貪食抑制作用を解除し、抗 SIRP  $\alpha$  抗体自体による細胞傷害活性を増強する」という2重の効果を強く示唆する in vitro の結果が得られた。これにより、目標とした抗 SIRP  $\alpha$  抗体の新たな用途特許の出願に近づいた。immuno-oncology 領域で競争力を持った製剤になるにはハードルが高いと思われるが、今後の展開に期待したい。