

研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) リブテック
研究責任者 : 東京大学 宮島 篤
研究開発課題名 : 新規疾患モデル動物を用いた癌転移抑制剤の開発

1. 研究開発の目的

癌転移は外科的処置による根治を困難とし、癌の予後を悪化させる重要な因子であり、転移を抑制できる抗癌剤は、需要の大きな分野である。しかし、未だに臨床上十分な効果が期待できる治療薬はなく、新規の癌転移抑制剤の開発は、大きな社会的要請である。従来から癌転移とヒアルロン酸との関係については様々な報告があるが、申請者は血清ヒアルロン酸濃度を制御するタンパク質を特定し、その発現抑制または阻害抗体の投与により血中ヒアルロン酸濃度をコントロールすることによる癌転移抑制作用を見出した。そこで、この知見を元にヒアルロン酸と癌転移抑制機構との関わりを解析するとともに、癌転移抑制剤としての開発ステージへの移行を目指した機能阻害抗体作成を目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

本フィージビリティ研究においては、標的分子機能阻害による癌転移抑制効果の普遍性、分子機序解明、ならびに機能阻害抗体の解析に主眼を置き、開発ニーズや競合調査を実施しながら開発ステージへの移行を見据えた研究開発を実施した。遺伝子ノックアウトマウスでの転移抑制効果に加え、機能阻害抗体を投与した免疫不全マウスにおいてもヒト癌細胞の転移抑制効果が確認できた。マウス機能阻害抗体についてはエピトープの解析を行い、ヒト機能阻害抗体作製に応用可能な知見を得た。

②今後の展開

本研究においては、in vivo モデルにおける癌転移の抑制効果確認、抗マウス抗体の結合エピトープの特定が出来たことは大きな成果であるが、標的分子機能阻害と、癌転移抑制メカニズムの関連を示す分子機序については解明には至っていない。転移抑制剤に対する市場ニーズや転移メカニズム研究は高まりを見せているが、治療薬として開発段階に進めるためには、臨床上の有効性を示唆できる抗体作用機序の解明が不可欠である。今後、大学における癌転移メカニズム、ならびに標的分子の機能解析を基礎研究レベルでさらに継続し、研究癌転移メカニズムにおける標的分子の役割の明確化によって、開発ステージへの迅速な移行が可能であると考える。

3. 総合所見

当初の目標に対して、期待したほどの成果は得られなかった。

in vivo 実験にて標的分子 (Stab2) ノックアウトモデル及び抗 Stab2 抗体投与での癌転移抑制しうる可能性を確認したこと、抗マウス Stab2 抗体の結合エピトープ部位の特定が出来たことは次に繋がる成果である。しかし、実用化に向けては必須項目である標的分子機能と癌転移抑制メカニズムの関係解明には至らなかった。研究対象は非常に興味深く、今後の基礎研究によるメカニズム解明により、着実に実用化ステージに進むことを期待したい。