

研究成果最適展開支援プログラム (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) 免疫生物研究所

研究責任者 : 東京理科大学 深井 文雄

研究開発課題名 : テネイシン-C を分子標的とした抗悪性腫瘍治療抗体医薬の開発

1. 研究開発の目的

テネイシン(TN)-Cは腫瘍や炎症組織で特異的に高発現する細胞外マトリクスタンパク質で、がんをはじめとする病態発症との関連が注目されている。我々はTN-C分子内にβ1インテグリンを活性化して細胞接着を誘導/増強する機能部位を見いだした。この機能部位を含むペプチド TNIIIA2 によってβ1インテグリン活性化を長時間維持すると、正常線維芽細胞に対しては脱着依存性アポトーシス抵抗性を付与すると共に、増殖の接触停止機能の異常を引き起こして focus 形成を誘導すること、更にごん細胞に対しては増殖や浸潤を促進するなど、TN-CがTNIIIA2部位を介して腫瘍形成とその悪性化に関与している可能性が示された。本研究では、悪性腫瘍に高発現するテネイシンCは、その分子内のTNIIIA2機能部位のインテグリン活性化作用に基づいて腫瘍形成と悪性化に関与するとの仮定に立ち、TNIIIA2活性を阻害するTNIIIA2中和抗体の抗腫瘍薬としての開発を目指す。

2. 研究開発の概要

①成果

炎症およびがんに関与するTN-C分子内に存在する機能部位TNIIIA2部位を標的にした抗体阻害による治療薬開発を目標に、その概念証明と、シーズとなる標的部位特異的中和抗体の開発を目指した。治療標的腫瘍の選択において、検討可能な標的腫瘍として乳がんや神経膠芽腫に絞り込んだ。乳がん研究により、TNIIIA2作用機序はインテグリン活性化に基づく細胞浸潤誘導であることが明らかになった。また、神経膠芽腫細胞の増殖、移動に関する研究では、TNIIIA2は、増殖に関わるPDGF依存性増殖を、足場に拘束されることなく過度に亢進する作用を有することを明らかとし、PDGF依存性の移動能がTNIIIA2によって顕著に増強されるという結果を得た。さらにTNIIIA2中和ポリクローナル抗体を用いたin vivoにおける抗腫瘍効果の評価において、移植したがん細胞株に基づく腫瘍増殖を観察する実験系ではその抑制効果は確認できなかったが、肺転移抑制効果が観察された。腫瘍増殖に対するTNIIIA2中和抗体の抑制効果を確認するためには、今回実施した、既にごん化した細胞株の移植実験系ではなく、前癌病変から腫瘍形成へと進展する過程を反映したin vivoモデル、あるいはテネイシンCと共にPDGF受容体も高発現している腫瘍細胞によるin vivo実験系で見直す必要があるが、TNIIIA2は腫瘍形成とその悪性化に深く関与していることを確信した。一方、新規モノクローナル抗体の開発は、中和抗体を4種類まで選択を完了した。サブクラスは、比較的良く用いられているIgG1が3種であり、残り1つはIgG2aであった。この4種を、今後最も治療に適した中和抗体創製に向けた最終的候補とする。

②今後の展開

今後の展開として、以下の3つの課題を進展させる。①TNIIIA2機能阻害モノクローナル抗体の調製の完了、②TNIIIA2中和抗体の抗転移薬としての開発、③発がんプロモーション作用ブロックに基づく抗腫瘍薬の開発、④TNIIIA2中和抗体の神経膠芽腫治療効果の検討。以上の更なるモデル実験系を用いた開発・検討により、TNIIIA2中和抗体の抗腫瘍効果を解析し、医薬品としての利用につなげるPOCを得ていく。また本研究には新たに公的な研究開発支援制度などを活用して、製品化に向けた研究開発を継続する。

3. 総合所見

目標通りの成果が概ね得られ、イノベーションの創出が期待される。

TNIIIA2が発癌、癌の増殖、転移などに関与していること、中和抗体がin vivoで乳がん細胞の肺転移を強く抑制することを見出しており、独創性の高い研究と評価できる。既にモノクローナル抗体も得られつつあり、将来の発展が期待される。今後は、さらに多くのヒト癌細胞に対する抗腫瘍効果を検討し、本抗体の抗腫瘍剤としてのポテンシャルを確実に評価することが望まれる。