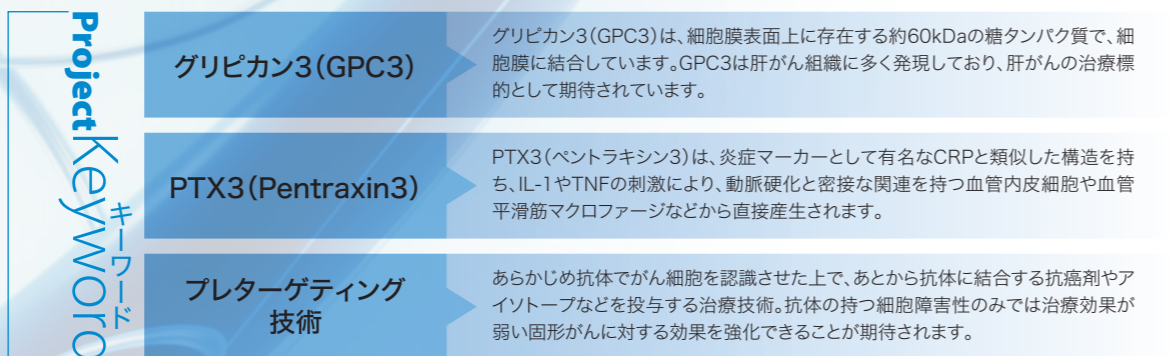


# ゲノム抗体創薬によるガンと生活習慣病の統合的診断・治療法の開発

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)



## ゲノム抗体創薬による診断治療薬実現へ前進



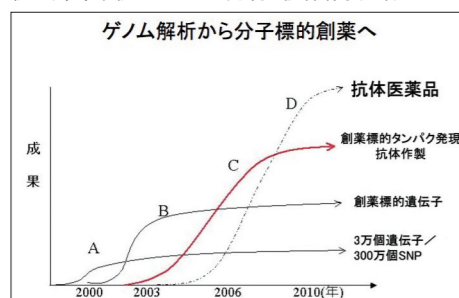
### 1 研究の背景・意義

#### ガンと生活習慣病の統合的診断・治療法開発

現在わが国では少子高齢化が急速に進行しており、50年後には日本の人口構成比率は高齢者が圧倒的に多くなるといわれています。この来るべき高齢化社会における死因の多くは、がんや脳梗塞・心筋梗塞などの大血管障害です。そして、この大血管障害の原因は高血圧や糖尿病などの生活習慣病です。このような社会状況において、がんや生活習慣病を効果的かつ経済的に診断・治療する医療技術の開発は極めて重要といえます。

ゲノム抗体創薬はゲノム情報から抽出された分子標的タンパクを系統的に発現して抗体を作製し、それを用いて新たな診断薬・治療法を開発する技術体系です。

世界では、2000年のヒトゲノム解読宣言を起点にゲノム抗体創薬への研究が一斉にスタートしました。東大先端研では、他機関と比べても比較的早期の1998年から遺伝子発現の系統的解析からの標的遺伝子の抽出を進め、2002年には振興調整費によりゲノム創薬拠点、LSBMを発足させました。我々は、タンパク発現の困難さと治療薬開発の複雑さを考慮し、(A)ゲノム情報からの標的遺伝子の抽出、(B)トランスクリプトーム解析からの治療標的抽出、に引き続き、(C)系統的タンパク発現と抗体作製を行ってきました。本研究

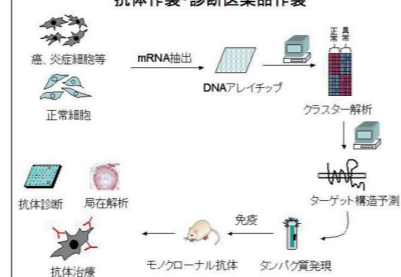


▲ゲノム・遺伝子発現情報から創薬の対象となる遺伝子を解明し、それらのタンパクに対する抗体を作製し、抗体医薬品を作ります。

### 2 研究プロジェクトの目標

#### 診断と治療を統合した抗体医薬品の開発

ゲノム抗体創薬は、ゲノム情報から抽出された標的タンパク分子を系統的に発現し、抗体を作製し、それを用いて新たな診断・治療法を開発する技術体系です。本研究では、ミレニアム計画、Focus21計画などを中心とする東大先端研および駒場オープンラボにおける産官学連携研究で作製している分子標的850種への抗体群を用いて、がん、生活習慣病、炎症性疾患など各種疾患への新規の診断、治療法を系統的に開発し、10種の診断治療薬リードと22種の診断系のリードを同定しています。これらにつき抗体の新規標識法、血液診断、体外イメージングでの画期的な高感度診断法の技術開発を進め、可能なものから臨床での実用化を進めています。特に細胞表面の膜タンパクへの機能性抗体の技術開発を進め、肝臓がん、膵臓がん、大腸がん、肺がん、乳がんなどに対するがん治療抗体の系統的技術開発を進めています。白血病やリンパ腫などと比較して腫瘍縮小効果が得にくい固形腫瘍への抗体医薬品の治療効果を高めるために、あらかじめ腫瘍に結合させた抗体に対してアイソトープや抗がん剤などをあとから体内で結合させて治療するプレターゲティング技術の開発を進めています。

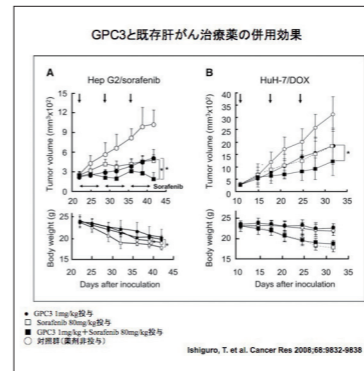


▲疾患標的に対して作製された抗体の中から最適なものを選び、改良し、疾患の診断・治療に応用可能なものを開発します。

### 3 研究プロジェクトの成果

#### 肝がん治療抗体開発が臨床フェーズへ

GPC3は肝臓がんの特異的に多く発現していますが、これに対するモノクローナル抗体は、肝臓がん細胞に対して補体依存性、抗体依存性細胞障害活性を有すること、マウスに異種移植したヒト肝臓がん細胞に対する抗腫瘍効果を有し治療抗体として有用であることが示されました。また、ヒト肝臓がんにおいて既に治療効果が認められているVEGFキナーゼ阻害薬との併用効果も認められ、臨床現場で行われている肝臓がんに対する多剤併用にも有効である可能性が示されました。現在GPC3抗体はヒト型化され、提携企業により米国でヒトを対象とした肝臓がん治療薬としての臨床試験が行われています。

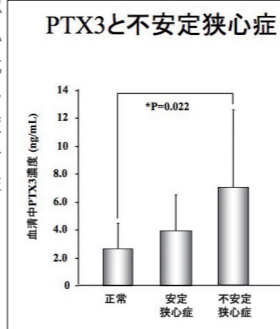


併用効果も認められ、臨床現場で行われている肝臓がんに対する多剤併用にも有効である可能性が示されました。現在GPC3抗体はヒト型化され、提携企業により米国でヒトを対象とした肝臓がん治療薬としての臨床試験が行われています。

▲GPC3抗体と既存の抗がん剤を併用することで、がんに対する治療効果が高まることが明らかになりました。

#### 急性冠症候群診断で期待されるPTX3

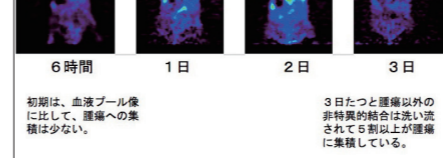
血液サンプル中のPTX3濃度を高感度高精度に測定する為のELISA測定系を確立。これを用いて各種臨床検査値や臨床情報との相関解析を行った結果、PTX3は心血管疾患の新たな独立した危険因子であることが判明しました。また急性冠症候群の患者群ではPTX3の有意な増加がみられる一方、CRPには有意な相関が認められませんでした。また不安定狭心症の患者群のPTX3値は健常群と比較して有意に高いという結果が得られました。このようにPTX3は不安定狭心症を判定することで心筋梗塞発症の予測マーカーとして活用できる可能性が示されました。



▶血中PTX3濃度は不安定狭心症患者群で有意に高く、PTX3は急性冠症候群の優れた診断マーカーになる可能性が示されました。

#### イメージングによるがんの診断と治療の統合

抗体医薬品による固形がん治療のために必要なプレターゲティング関連の技術開発を行いました。アイソトープラベルした抗体とPETを用いて体内の腫瘍画像で得るために、高純度の<sup>64</sup>Cuの作製を可能にするとともに、この<sup>64</sup>Cuを異なる抗体に結合させるためのDOTA化と呼ばれる技術の標準化を確立し、様々な抗体で安定して腫瘍のPETイメージングが可能になりました。肝臓がんによく発現しているROBO1に対する抗体を用いて、生体内への抗体およびアイソトープの投与方法の検討を行い、治療用抗体とアイソトープを腫瘍特異的に集積させることに成功しました。



肝臓がんが発現しているROBO1に対する抗体をマウスに投与後、時間経過とともに腫瘍に集積していくことがわかります。

#### 参考文献

Ishiguro T, Sugimoto M, Kinoshita Y, Miyazaki Y, Nakano K, Tsunoda H, Sugo I, Ohizumi I, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M, Yamada-Okabe H. Anti-glypican 3 antibody as a potential antitumor agent for human liver cancer. Cancer Res. 68(23),9832-8

Kenji Inoue, Akira Sugiyama, Patrick C. Reid, Yukio Ito, Katsumi Miyauchi, Sei Mukai, Mina Sagara, Kyoko Miyamoto, Hirokazu Satoh, Isao Kohno, Takeshi Kurata, Hiroshi Ota, Alberto Mantovani, Takao Hamakubo, Hiroyuki Daida, Tatsuhiko Kodama. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 27(1),161-7

### 4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

#### プレターゲティング技術の向上を目指して

本研究では肝臓がん治療抗体GPC3、および急性冠症候群診断薬PTX3という、新たな治療薬と診断薬の実用化へ向け、大きく前進することができました。

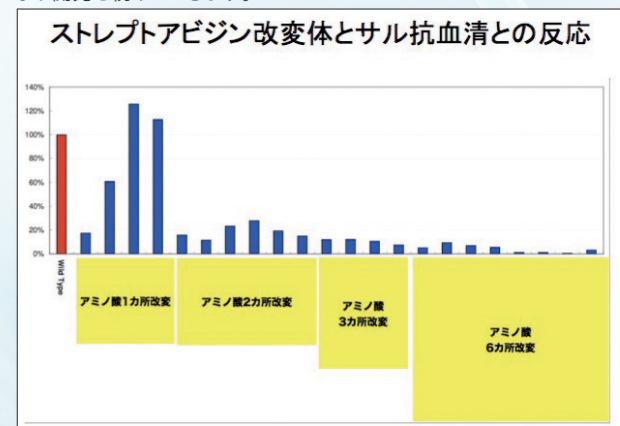
これらの成果に引き続き、現在、抗体医薬品による固形がんの診断・治療の統合を目指した開発を行っています。抗体医薬品を固形がんの治療に用いる場合の解決すべき問題として、白血病やリンパ腫などの血液がんと比較して、腫瘍縮小効果が限定的である点が上げられます。実際に世界的に見ても固形がんに対する抗体医薬品の実用化は困難に直面しており、実用化される抗体医薬品は限られています。

本研究では、これらの課題に対して、がんを特異的に認識する抗体の同定・改良を行うとともに、抗がん剤やアイソトープなどの治療効果を発揮する薬剤を後から投与して、がん細胞を認識している抗体に特異的に結合させる技術、いわゆるプレターゲティングの実用化技術の開発を目指しています。

そのための方法として、私たちはビオチン-ストレプトアビジンの系の応用を進めています。抗体遺伝子を改良し、ストレプトアビジンを結合させた融合タンパクを大腸菌で作製・投与し、これに引き続きアイソトープを結合させたビオチンDOTAを投与することで、マウス個体でのがんのPETイメージングに成功しました。

この治療法を人に応用する際に問題となるのは、異物であるストレプトアビジンの免疫原性です。この問題を解決しなければ、ストレプトアビジンに対する拒絶反応により治療を繰り返し行うことができません。私たちはストレプトアビジンの中で人に対して免疫原性を示す可能性のあるアミノ酸をコンピュータによる解析で特定し、人に対して免疫原性を示しにくい構造を予想してアミノ酸を変化させたストレプトアビジンを作製し、実際に免疫原性が低下していることを確認しました。この改良ストレプトアビジン、および体内動態やがん抗原に対する親和性の改善を目的とした抗体改良を改良しながら、臨床応用可能な治療用抗体とプレターゲティング技術の実用化を目指していきます。

また、新たな標的がん抗原に対する抗体作製も順調に進行しており、平成20年度には広範な種類の扁平上皮がん細胞に発現するGタンパク共役型受容体タンパクに対するモノクローナル抗体が完成し、この抗体が腫瘍細胞に対する傷害作用を持つことも明らかにできました。この抗体も、先行する抗体とともに、人のがん治療への適応が可能となるよう開発を続けていきます。



▲2カ所以上のアミノ酸を改変したストレプトアビジン(SA)の抗原性が低下していることがサルを用いた実験で証明されました。