

新規抗体のFIHをめざして: 柏から世界へ

国立がん研究センター先端医療開発センター

新薬開発分野

(株式会社凜研究所)

松村保広

第7回がん新薬開発合同シンポジウム

平成29年10月6日

当研究室で開発された主な抗体シーズ				
抗体シーズ	目的	ターゲット	現状	特許
1. 抗TMEM180抗体クローン699 新規抗原、 競合抗体無し	治療 体内診断 体外診断	大腸がん など	・ヒト化抗体樹立成功 ・体外診断、自動診断器開発中 ・リサーチセルバンク樹立開始	・特願2014-260727 ・ PCT/JP2015/ 075425
2. 同上クローン1361 新規抗原、 競合抗体無し	治療 体内診断 体外診断	大腸がん 脳腫瘍 膵臓がん など	・ヒトキメラ化抗体成功	・特願2014-260727 ・ PCT/JP2015/ 075425
3. 抗体B 新規抗原、 競合抗体無し	治療 体外診断	大腸がん など	・抗体樹立	・特願2016-159342
4. 抗不溶性フィブリン抗体 新規抗原、 競合抗体無し	治療 体内診断	悪性度の高いが ん(脳腫瘍、膵 がん、胃がん)	・ヒトキメラ化クローン (AMED創薬支援推進事業)	・特許5593488 (2014/8/15)
			・新規クローン樹立・ヒト成功	・特願2013-39625 ・ PCT/JP2014/ 54925 ・特願2015-82032
5. 抗Tissue factor抗体 競合欧米企業	治療 体内診断	膵がん 脳腫瘍 前立腺がん	・抗体付加ミセル作製 (ナノキャリア株式会社へ導出)	・特願2014-18586 ・ PCT/JP2015/ 052918
			・抗体抗がん剤複合体作製 ・抗体RI複合体	・別クローンで出願 準備中
6. 抗IL-7R抗体 競合欧米企業	治療	白血病 自己免疫疾患 (潰瘍性大腸炎、 関節リウマチなど)	・基礎POC取得 ・抗体抗がん剤(薬剤)複合体 作製	・出願準備中

がん治療におけるDDSの必要性

- ヒトと蚊は区別できる → 殺虫剤
- ヒトと細菌は区別できる → 抗生物質
- ヒトの正常細胞とヒトのがん細胞は区別で
→ 抗がん剤？分子標的剤？
- いまだ、人類は正常とがんを区別し、
がんだけを抹殺する術を持ち合わせていない
- 故に、がんのところにだけ薬を届ける工夫DDS (Drug Delivery System) が必要



EPR効果のメカニズム



健康な血管からはサイズの大きな高分子タンパクが漏れないようになっている。がんの血管の壁にはすき間があり、このすき間を通して高分子物質が漏れやすくなっている。

一方で、がんのところでは漏れ出したものを回収する働きが発達していないため、漏れ出した高分子タンパクは長くがんに残る

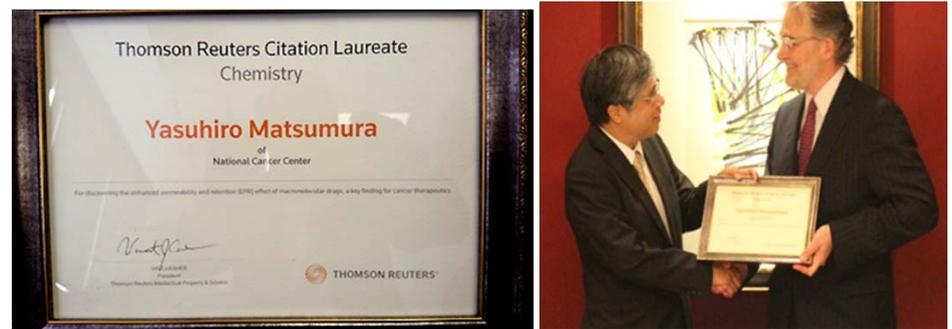
EPR(Enhanced Permeability and Retention)効果 2016年度 トムソンロイター引用栄誉賞受賞

Cancer Res. 1986, 46, 6387
引用回数 4722 回(google scholar) 3158回(Web of science) 4月24日現在

EPR効果の歴史

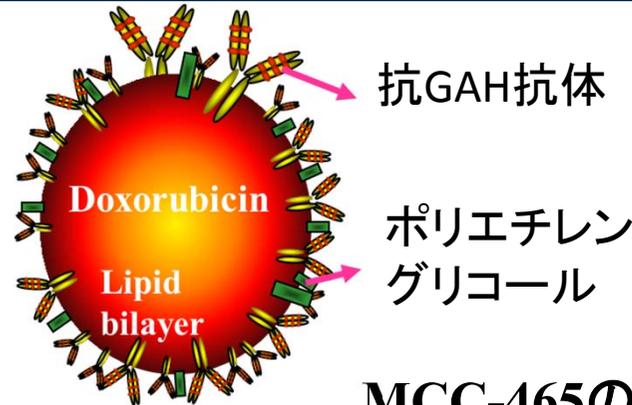
1986年、EPR効果の提唱。

引用件数が多いだけでなく、リポソーム、ミセルなどのマテリアル工学の発展に寄与し、抗がん剤・遺伝子デリバリーなど薬学、医学、有機化学分野での新たなサイエンスを生み出し、臨床まで導いた (TR分析官Pendlebury氏2016年10月19日)

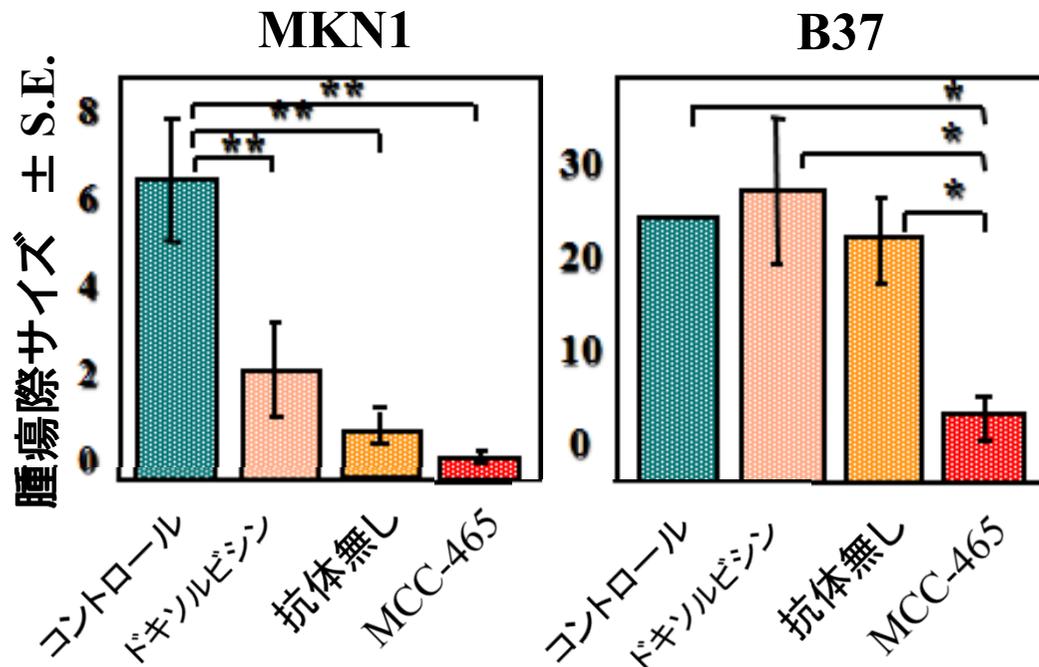


EPR効果: 動物実験レベルでは世界的に証明された

胃がん特異抗GAH抗体付加ドキシソルビン内包リポソーム MCC-465は実験動物では効果を示すが、ヒトでは効果がない



MCC-465のヒト胃がんヌードマウス
皮下移植腫瘍に対する抗腫瘍効果



Hosokawa S et al. Brit J Cancer 2003

MCC-465の胃がん患者における
抗腫瘍効果 (phase 1)

投与量 (mg/m ²)	患者数	NE	PD	SD
1	7	3	3	1
2	3		1	2
3	3		1	2
4	3		1	2
5	7	2	2	3

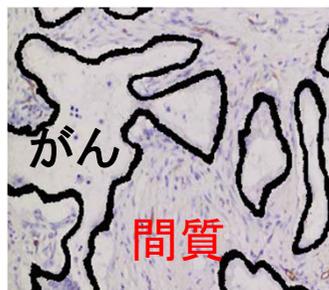
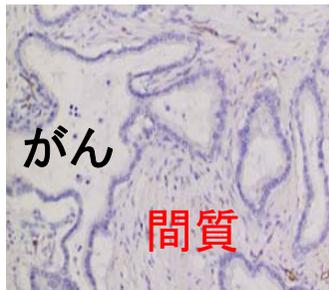
NE 評価不能、PD 増悪、SD 不変

抗腫瘍効果は1例も確認できなかった

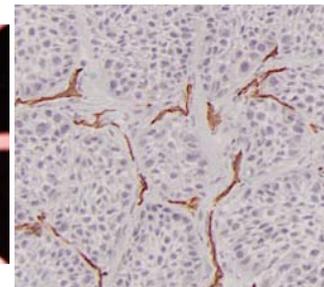
Matsumura Y et al Annals Oncol 2004

低分子抗がん剤療法と高分子DDS療法の問題点

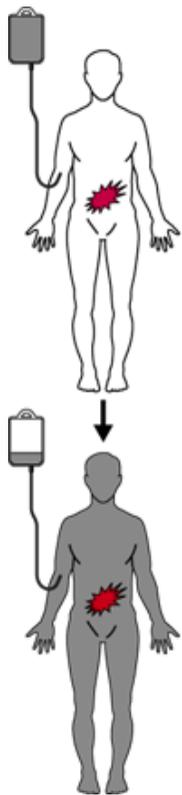
ヒト臨床の膵がん



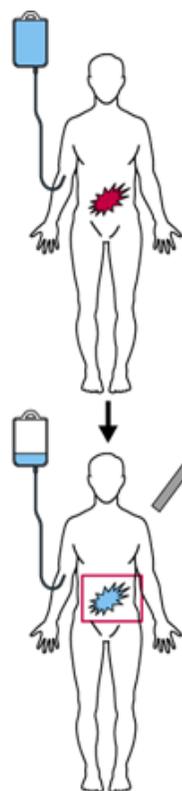
ヒト膵がん株マウス移植腫瘍



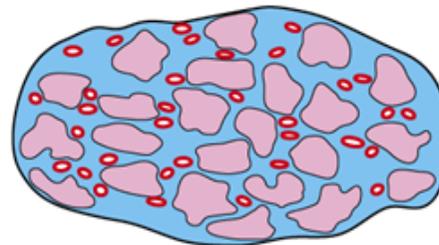
従来の化学療法



従来のDDS

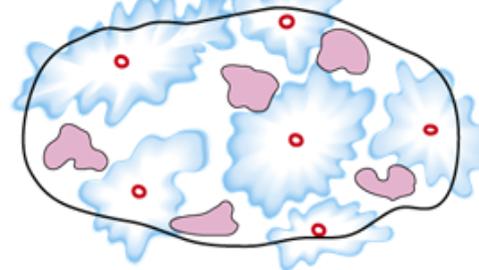


DDS療法の成功
(間質が少ないがん)



実験がん

DDS療法の不成功
(間質が多いがん)



Yasunaga M et al.
Bioconj Chem 2011

多くのヒト悪性腫瘍
(膵臓がんなど)

がん間質が高分子
製剤の移動を阻む

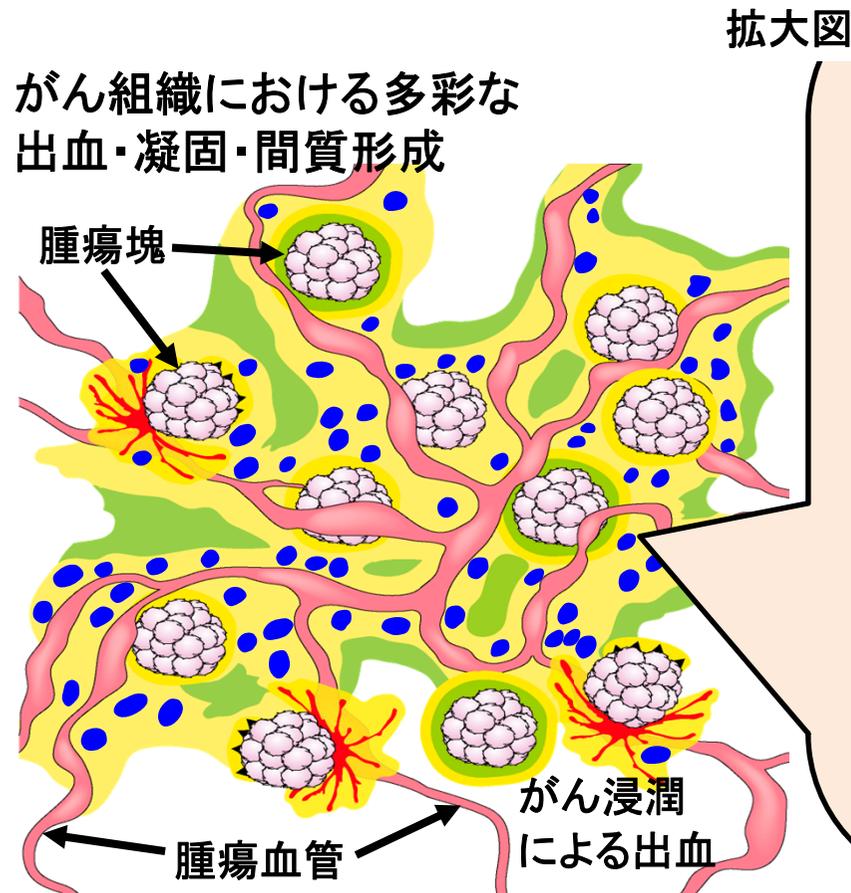
○ 血管

● がん細胞塊

● 高分子DDS

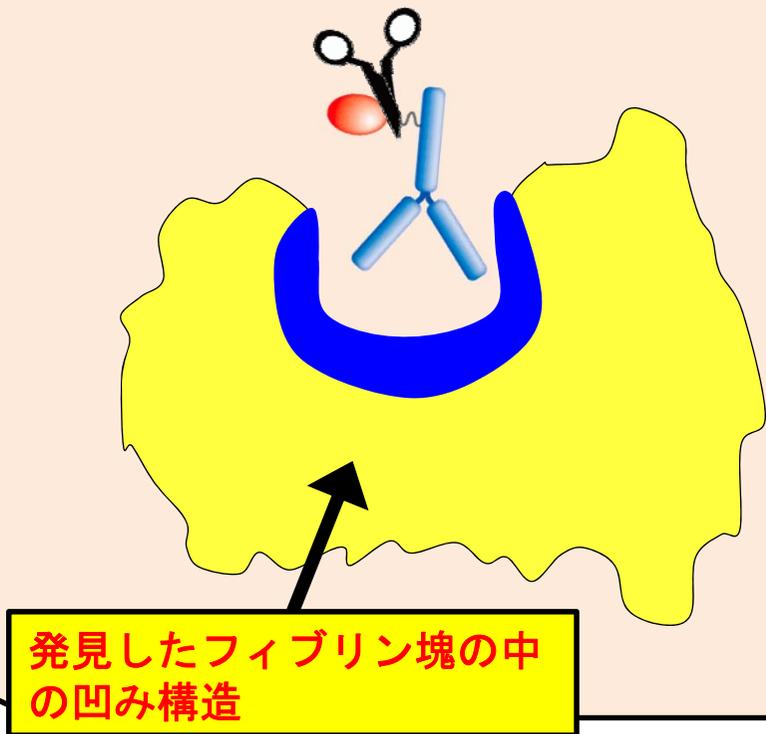
拡大

抗不溶性フィブリン抗体102-10・抗がん剤MMAE複合体の作用機序



拡大図

不溶性フィブリン上でのみ働くプロテアーゼでMMAEをリリースさせる



国際的な異分野融合による新たなサイエンス創出・治療法の開発

国際共同研究
(抗体を提供している外国人研究者)

研究者	施設	国	研究領域
Mackman N	ノースカロライナ大	アメリカ	がんと血液凝固
Angelillo-Scherrer A	ベルン大	スイス	血友病
Spetzler V	トロント大	カナダ	臓器移植
Blasi F	ハーバード大	アメリカ	分子イメージング
Klein C	カルガリ大	カナダ	獣医学
Dudley A.C.	ノースカロライナ大	アメリカ	血管新生
Barrera V	リバプール大	イギリス	マラリア網膜症
Volkmer J.P.	スタンフォード大	アメリカ	がんと血液凝固
Bouakaz A	National Inst. Health Res	フランス	血液凝固
Thal S	ヨハネスグーテンベルグ大	ドイツ	脳血管障害
Maly P	BIOCEV研究センター	チェコ	生化学検査
Guignot J	パリ大	フランス	感染症
Hajjar KA	コーネル大	アメリカ	血管新生

CAST療法の確立

がんによる血液凝固
亢進機構解明

本研究室の主目的

抗不溶性フィブリン抗体
同じ遺伝子からできる蛋白
・フィブリノゲン
・不溶性フィブリン
・可溶性フィブリン
のうち、**不溶性フィブリンのみ**
認識する世界唯一の抗体

感染症

臓器移植

本研究室から派生する
国際共同研究領域

血液系
遺伝子病

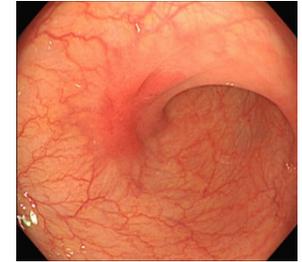
血液凝固

脳血管
障害

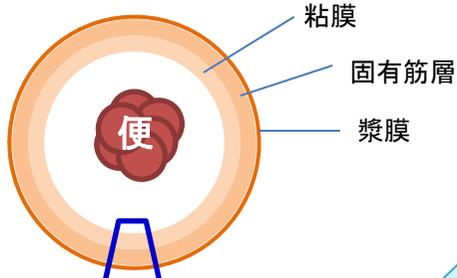
分子
イメージング

新規大腸がん特異抗体の開発

大腸がんと正常組織



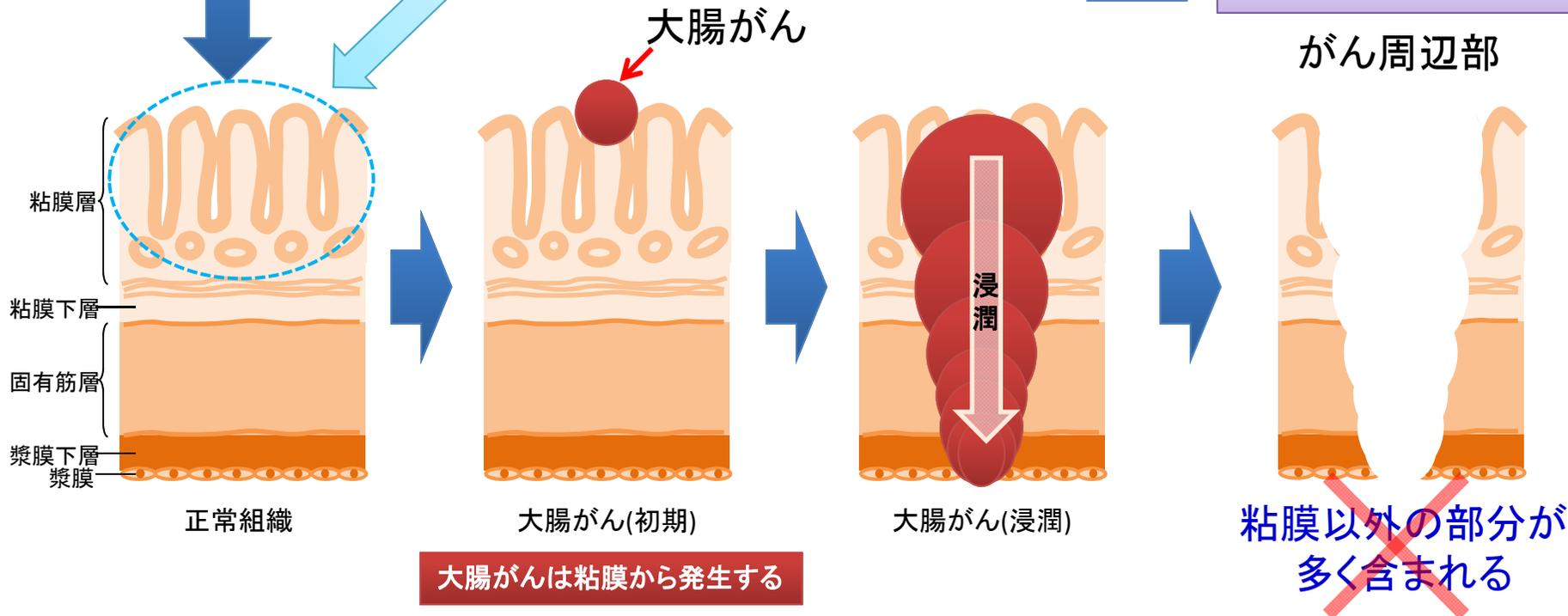
大腸の断面図



本研究では、粘膜層の細胞を採取して正常カウンターパートとして利用

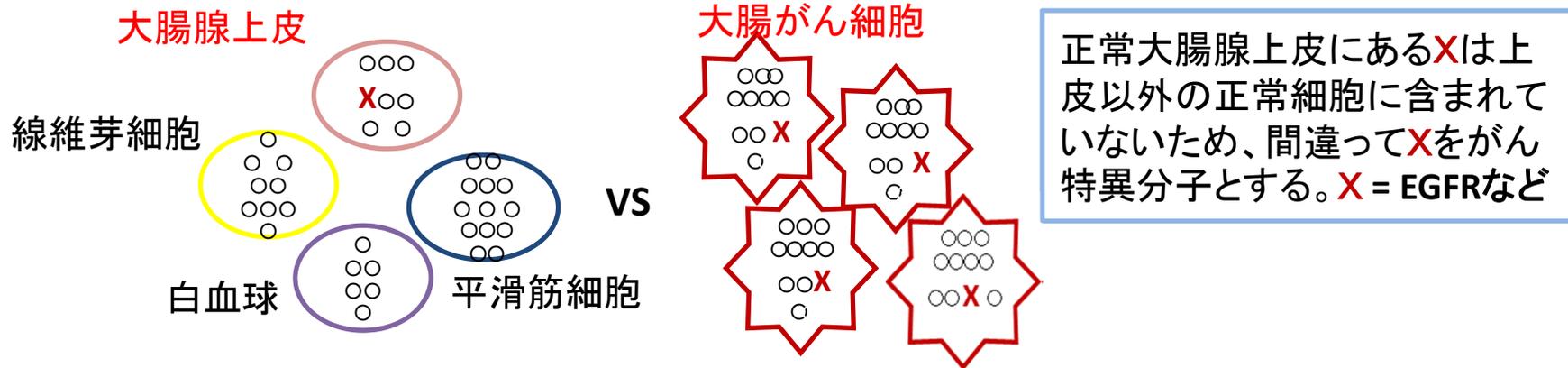
従来の正常組織

がん周辺部



大腸がん特異分子を同定する従来法の欠点と我々の方法の優位性

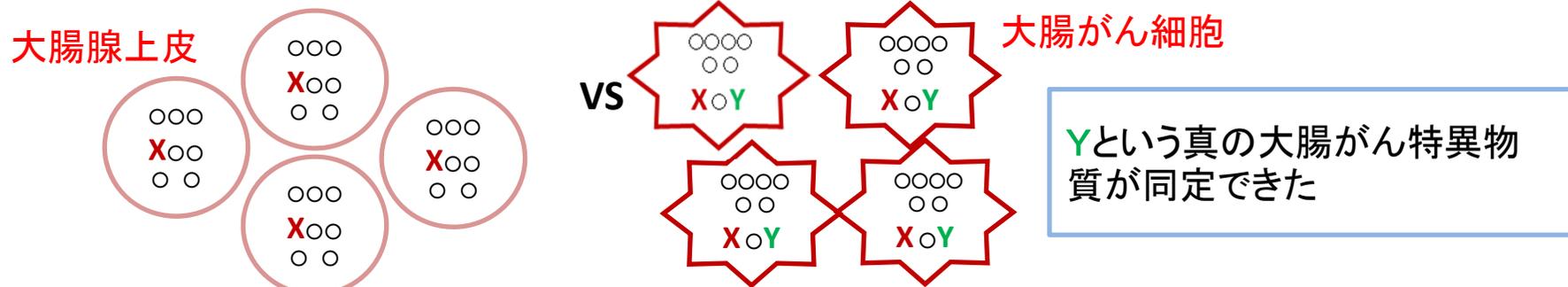
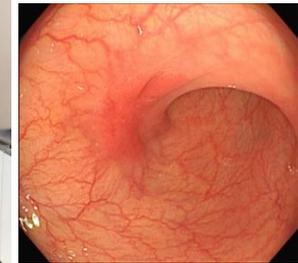
〔従来法の欠点〕 手術検体から正常大腸腺上皮をマイクロダイゼクションで回収したとしても多くの上皮以外の細胞成分が混じる。



便中にはmRNAがintactな正常上皮が多数含まれる
Yamao T, Matsumura Y Gastroenterology 1998

〔上記の欠点を克服した我々独自の方法〕

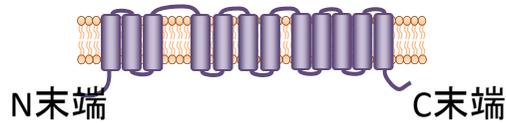
- 1) 大腸内視鏡で正常大腸を確認後に、生理食塩水500ccで全大腸粘膜を洗浄
- 2) 洗浄液中の生きた正常大腸腺上皮細胞と大腸がんとの間で発現解析を比較した



※ EGFRは我々の方法では大腸がん特異的に発現していないことが判明。

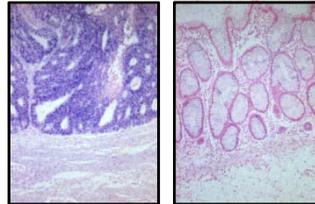
新しく発見した大腸がん特異分子

SLC6A6 (12回膜貫通型)

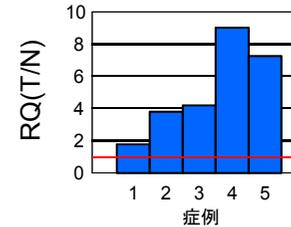


In situ hybridization

がん 正常

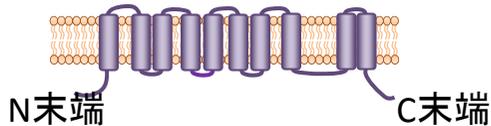


定量性 PCR

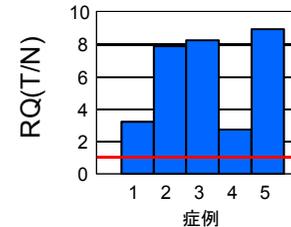
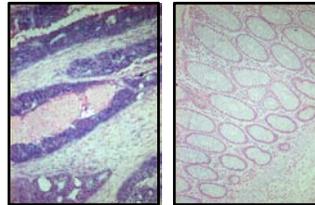


RQ(T/N)=がん患者/正常粘膜
1以上であればがん部で特異的に発現している

TMEM-180

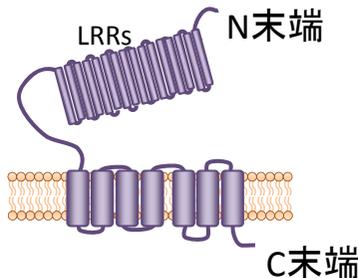


がん 正常

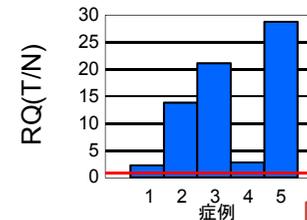
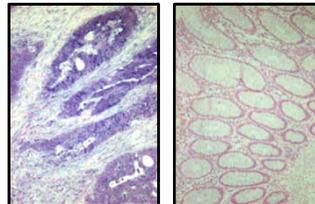


5症例全てで優位に発現している

分子Y

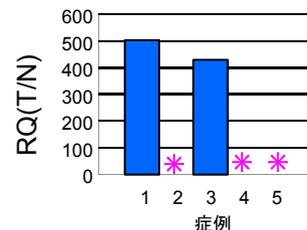
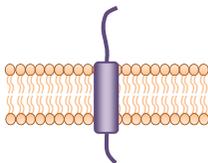


がん 正常



細胞外を認識するモノクローナル抗体が存在しない

EGFR (1回膜貫通型): セツキシマブとパニツムマブの標的

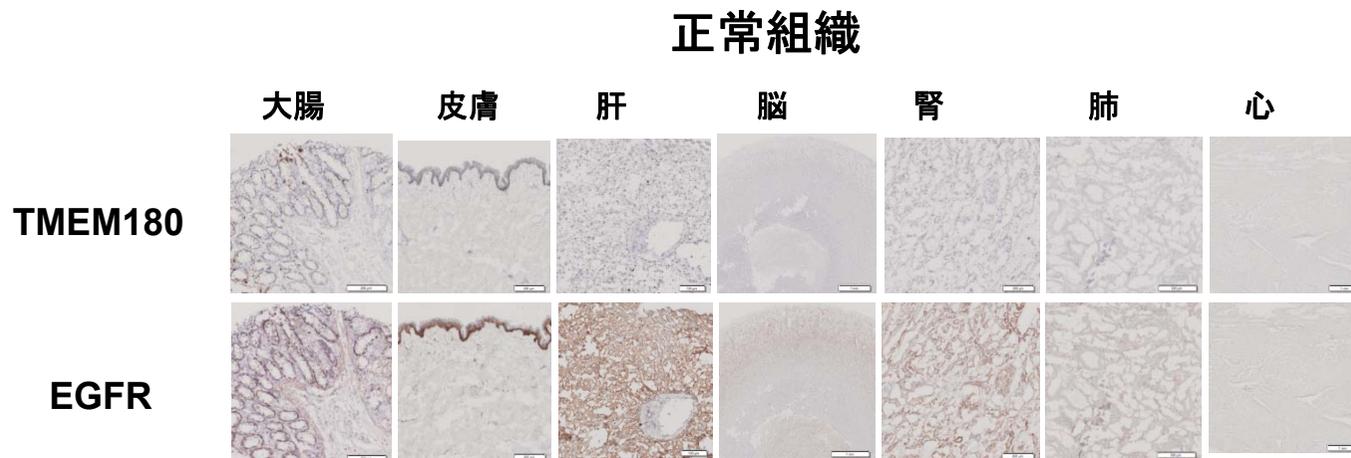
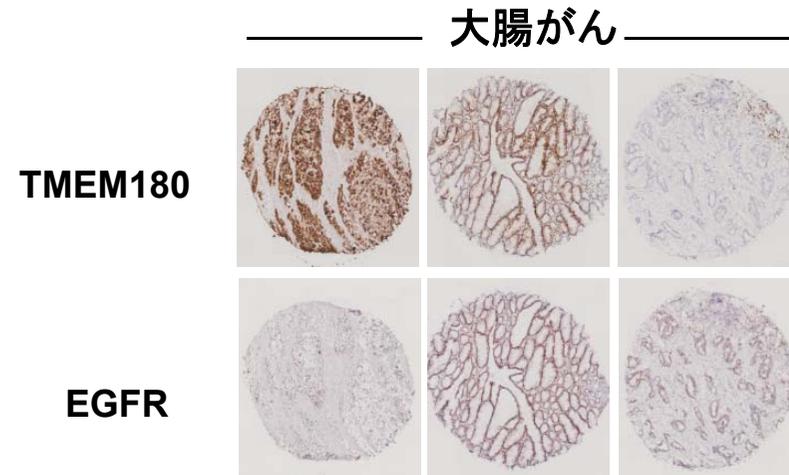
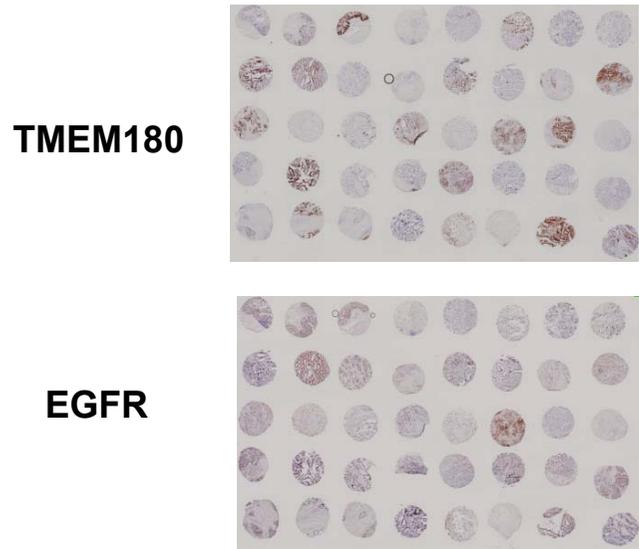


特異性が高い

*がん部より正常粘膜の方が発現が高い

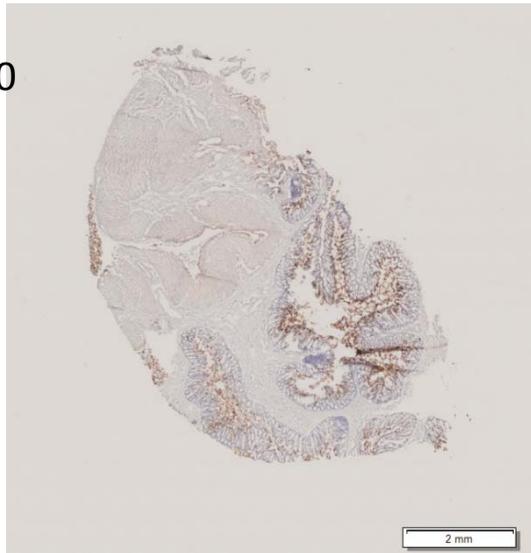
※SLC6A6は2014年Scientific Reportsにて報告済み

免疫組織染色 抗TMEM180 vs 抗EGFR mAb

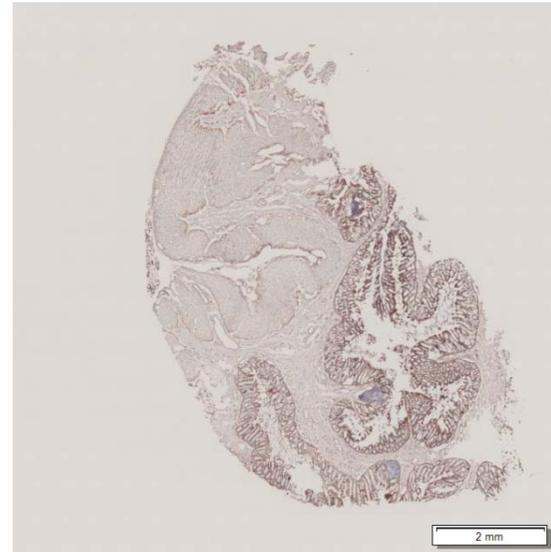


170922 大腸正常組織の免疫染色 (抗TMEM180 vs 抗EGFR)

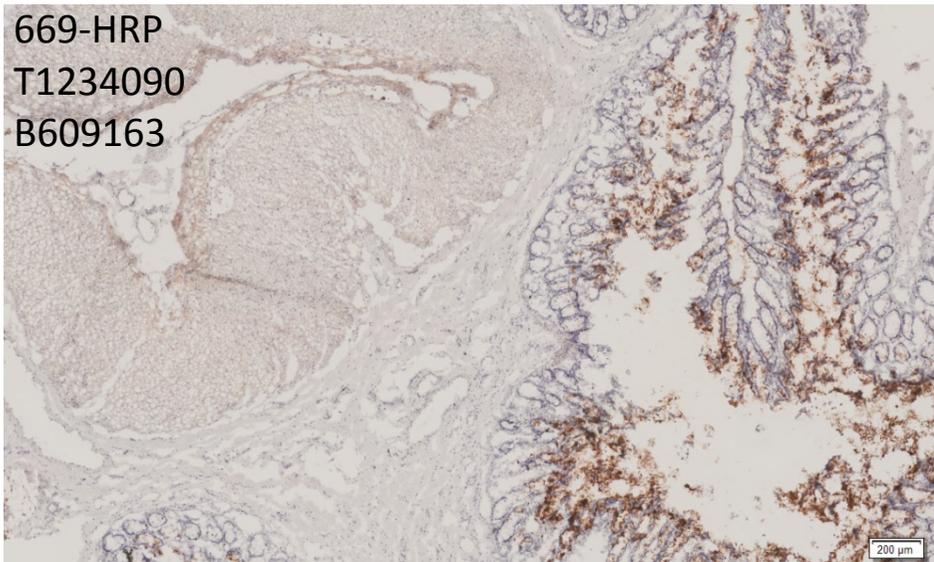
TMEM180



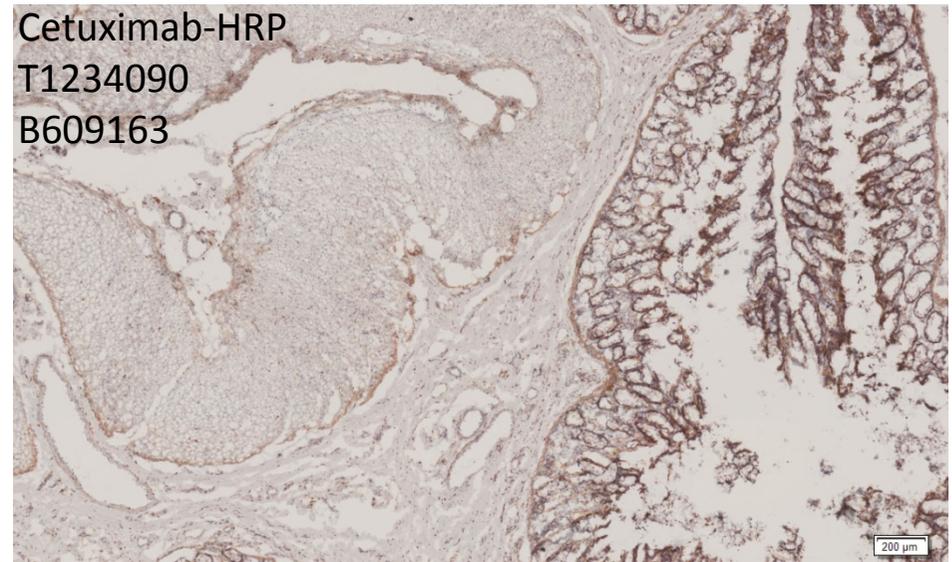
EGFR



669-HRP
T1234090
B609163



Cetuximab-HRP
T1234090
B609163



TMEM180 はBM付近は陰性。EGFR は同領域で陽性.

TMEM180抗体事業開発の根拠と方針

- 新規の大腸がん特異分子を6種類同定し、そのうちの 하나가 TMEM180である。データベースでは正常もがんもほとんど発現していないが、抗体取得後の解析で、正常組織での発現はないことと、大腸がんの50%で陽性である。
- 新規に発見した大腸がん分子TMEM-180の抗体はAMED知財戦略策定支援シーズに選ばれ、Medical Patent Researchの調査により、唯一無二であり、特許は2037年まで保護されている。
- リサーチセルバンクを2017年6月に樹立(2g/L)。マスターセルバンク樹立をスタートし、2GMP原薬が2018年夏完成、原薬でGLP毒性試験開始し、1年間で終了。GMP製剤が2019夏に完成
- 国立がん研究センター東病院2019年夏すぎにFirst In Human予定
- 本抗体療法は世界初の抗体による大腸がん幹細胞療法となる可能性を示唆する基礎データが得られている。乳がん、卵巣がん、その他でも30-40%陽性。コンパニオン診断が必須