

2024 年 8 月 30 日

国立大学法人東北大学

食道がんに対する新たな抗体医薬品の開発へ ～高い補体依存性細胞傷害活性を発揮～

【発表のポイント】

- 食道がんを高頻度で発現する CD44^(注1)を標的とする抗体医薬^(注2)の抗腫瘍効果のメカニズムを検討しました。
- 本研究室で過去に樹立した 2 種類の抗 CD44 抗体を治療用抗体に改変し、抗腫瘍効果のメカニズムの解析を行いました。
- 抗 CD44 抗体を治療用抗体に改変すると、高い補体依存性細胞傷害(CDC)^(注3)活性を示しました。
- 抗 CD44 抗体は CD44 陽性細胞に対し高い抗腫瘍効果を示したことから、食道がんに対する新たな抗体医薬品の開発が期待されます。

【概要】

膜タンパク質のひとつである CD44 は、食道がんを含む多くの腫瘍で高頻度に発現し、腫瘍の悪性化に関与していることから、患者の予後不良因子としても知られています。CD44 に対し、これまで多くの抗体が世界中で開発され、臨床治験も行われてきましたが、どの腫瘍に対しても有効な治療法にはなっていません。

東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野の加藤幸成教授の研究グループは、多くの膜タンパク質に対する抗体医薬の開発を行っており、CD44 に対する抗体開発も行ってきました。本研究では、2 種類の抗 CD44 抗体を治療用抗体に改変し、抗腫瘍効果のメカニズムの解析を行いました。がん細胞に対する傷害活性として、抗体依存性細胞傷害(ADCC)^(注4)活性と CDC 活性の 2 つがよく知られていますが、今回の解析により、抗 CD44 抗体については、CDC 活性が重要であることを明らかにしました。

本研究結果は、2024 年 8 月 29 日、欧州の科学誌 Oncology Reports に掲載されました。概要は YouTube の抗体創薬学分野チャンネルでもご覧いただけます(<https://www.youtube.com/watch?v=OMbuoF4n6-Y>)。

【詳細な説明】

研究の背景

東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野の加藤幸成教授の研究グループは、多くの膜タンパク質に対する抗体医薬の開発を行っています。これまでに開発した抗体は、東北大学・加藤研究室の抗体バンク (http://www.med-tohoku-antibody.com/topics/001_paper_antibody_PDIS.htm) に掲載し、AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS) において、全国の研究者の支援に活用されています。

膜タンパク質のひとつである CD44 は、細胞間相互作用、細胞接着および遊走に関わる細胞表面糖タンパク質です。CD44 はヒアルロン酸のレセプターであり、リンパ球の活性化、再循環／ホーミング、造血および腫瘍転移を含むさまざまな細胞機能に関与しています。CD44 は、食道がんを含む多くの腫瘍で高頻度に発現し、腫瘍の悪性化に関与していることから、患者の予後不良因子としても知られています。CD44 に対し、これまで多くの抗体が世界中で開発され、臨床治験も行われてきましたが、どの腫瘍に対しても有効な治療法にはなっていません。

今回の取り組み

今回、研究グループは、新たに 2 種類の抗 CD44 抗体を治療用抗体に改変し、抗腫瘍効果のメカニズムの解析を行いました。がん細胞に対する傷害活性として、ADCC 活性と CDC 活性の 2 つがよく知られていますが、今回の解析により、治療用の抗 CD44 抗体については、CDC 活性が重要であることを明らかにしました (図 1; $**P<0.01$)。

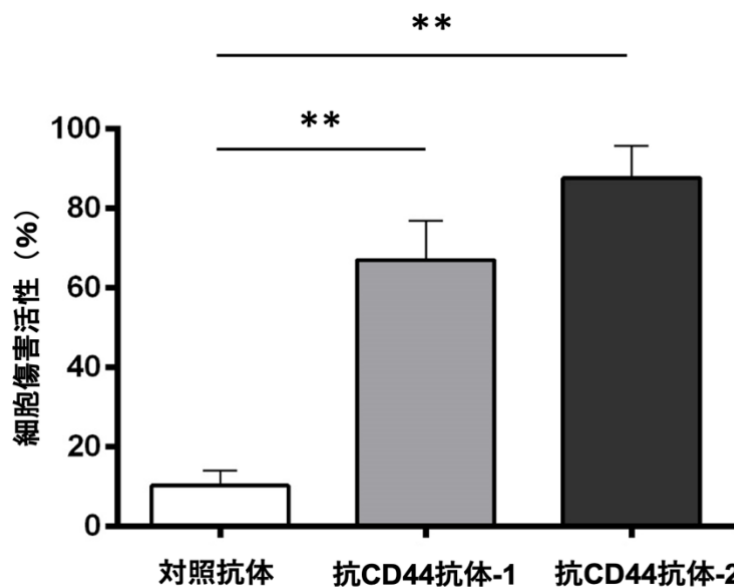


図1. 抗 CD44 抗体は高い補体依存性細胞傷害活性を持つ

また治療用の抗 CD44 抗体は CD44 高発現腫瘍に対し高い抗腫瘍効果を示しました(図 2;*P<0.05、**P<0.01)。

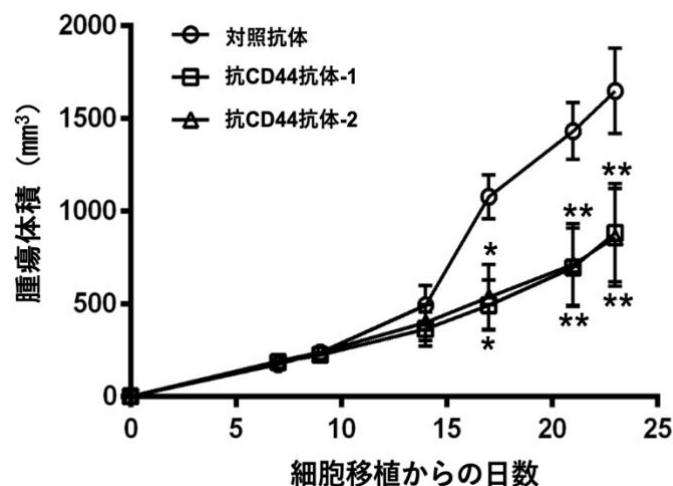


図 2. 抗 CD44 抗体は CD44 高発現の腫瘍に対し、高い抗腫瘍効果を示す

今後の展開

抗 CD44 抗体は CD44 陽性細胞に対し高い抗腫瘍効果を示したことから、食道がんに対する新たな抗体医薬品の開発が期待されます。さらに、治療用の抗 CD44 抗体を抗体薬物複合体(ADC)^(注 5)やキメラ抗原受容体(CAR)T 細胞^(注 6)に応用することにより、副作用のない画期的な治療法の開発に繋がる可能性があります。

【謝辞】

本研究は、AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)により支援されています。

【用語説明】

- 注 1. CD44:細胞間相互作用、細胞接着および遊走に関わる細胞表面糖タンパク質。ヒアルロン酸(HA:hyaluronic acid)のレセプターであり、オステオポンチン(osteopontin)、コラーゲン、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP:matrix metalloproteinase)などの他のリガンドとも相互作用することができる。CD44 は、リンパ球の活性化、再循環／ホーミング、造血および腫瘍転移を含むさまざまな細胞機能に関与する。
- 注 2. 抗体医薬:抗体とは、リンパ球のうち、B 細胞が産生するタンパク質で、特定の分子(抗原)を認識して結合する。血液中や体液中に存在し、細菌やウイルスなどの微生物に結合すると、白血球による貪食が起こる。がん細胞に結合しがん細胞を殺す働きもあり、多くの抗体医薬品が臨床で使用されている。

- 注 3. 補体依存性細胞傷害 (Complement Dependent Cytotoxicity: CDC) 活性: 抗体が標的細胞 (がん細胞やウイルスなど) の抗原に結合すると、複数の補体が次々と反応して活性化する。細胞の表面で一連の反応が起こり、標的細胞を溶解する。
- 注 4. 抗体依存性細胞傷害 (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity: ADCC) 活性: 抗体に結合した細胞や病原体が、抗体を介してマクロファージや NK 細胞などの免疫細胞によって傷害される。
- 注 5. 抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate: ADC): 抗体に抗がん剤などの薬 (ペイロード) を付加したもの。抗体が特定の分子に結合する性質を利用して、薬をがん細胞まで運び、そこで薬を放出することで、抗腫瘍効果を発揮する。
- 注 6. キメラ抗原受容体 (Chimeric Antigen Receptor: CAR)-T 細胞: 遺伝子工学の技術を用いてキメラ抗原受容体 (CAR) と呼ばれるタンパク質を作り出すことができるように T 細胞を改変したもの。CAR は、がん細胞などの表面に発現する特定の分子を認識するように設計され、CAR を作り出すことができるようになった T 細胞を CAR-T 細胞と呼ぶ。

【論文情報】

Antitumor activities of anti-CD44 monoclonal antibodies in mouse xenograft models of esophageal cancer

Ishikawa K, Suzuki H, Ohishi T, Nakamura T, Yanaka M, Li G, Tanaka T, Kawada M, Kaneko MK, Ohkoshi A, Katori Y, Kato Y. *

*責任著者: 東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬学分野 教授 加藤 幸成

掲載誌: Oncology reports

DOI: 10.3892/or.2024.8806

URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2024.8806>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野
教授 加藤 幸成 (かとう ゆきなり)

TEL: 022-717-8207

Email: yukinari.kato.e6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL: 022-717-8032

Email: press@pr.med.tohoku.ac.jp