

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
事後評価報告書

研究開発課題名	新規癌抗原G l y p i c a n-1に対する抗体医薬品の奏功性を予測するコンパニオン診断薬の開発
代表機関名	医薬基盤・健康・栄養研究所
研究開発代表者名	仲 哲治
全研究開発期間	平成26年5月16日 ～ 平成29年3月31日

1. 研究開発成果

研究開発代表者の仲哲治招へいプロジェクトリーダー、土岐祐一郎教授(大阪大学大学院医学系研究科)、高橋剛助教(大阪大学大学院医学系研究科)、世良田聡特任准教授(高知大学医学部附属病院)らのグループは難治性の悪性腫瘍である食道癌の新規癌抗原を探索した結果、食道癌にGlypican-1が高発現することと、Glypican-1の高発現が食道癌の予後不良因子となることを明らかにした(Hara et al, 2016 BrJC)。抗Glypican-1モノクローナル抗体を独自に開発し、抗Glypican-1モノクローナル抗体がGlypican-1陽性細胞に対して特異的に抗腫瘍効果を発揮することもゼノグラフトモデルや、本研究で独自に開発したGlypican-1陽性の食道癌PDXモデルを用いて証明した(特願2015-554576)。抗Glypican-1モノクローナル抗体の薬効にはADCC活性やCDC活性など抗体のエフェクター作用以外に、血管新生阻害作用を有することも明らかにした(Harada et al, 2017 Oncotarget)。また、抗Glypican-1モノクローナル抗体がマウスGlypican-1にも交叉反応を示すため、マウスを用いた安全性試験を実施した結果、抗Glypican-1モノクローナル抗体には毒性が認められないことも明らかにしており、Glypican-1を標的とした抗体医薬を製薬企業と共同開発中である。

Glypican-1を標的とした抗体医薬を実用化するためには、その治療奏功性を予測するコンパニオン診断薬を抗体医薬品と同時開発する必要がある。一般的に腫瘍組織に抗原が高発現していることは免疫組織化学染色法で評価されるが、腫瘍組織の採取は侵襲度が高いため、患者への負担が問題となる。腫瘍組織と比較して血液検体の採取は低侵襲であるため、血液検体で抗Glypican-1モノクローナル抗体の治療奏功性を評価できると、患者への負担が低いコンパニオン診断薬となり得る。そこで、血液中に存在する可溶型Glypican-1に着目し、手術組織でのGlypican-1の発現量と血液中の可溶型Glypican-1の発現量の相関を検討することとした。血液中の可溶型Glypican-1を定量するために、独自に開発した複数の抗Glypican-1モノクローナル抗体の複数のクローンを用いてサンドイッチELISAのシステム構築を試みた。仲、藤尾慈教授(大阪大学大学院薬学研究科)、世良田らのグループは複数の抗Glypican-1モノクローナル抗体のクローンについてBiacore解析による抗原親和性、各種クローンのエピトープ解析を行い、サンドイッチELISAに用いる候補クローンを選定した。さらに、仲、荒井紀光課長(エーディア株式会社臨床開発部)、世良田らのグループはサンドイッチELISAのシステムとして抗体の組み合わせ、お

よび測定条件を最適化することにより、定量系の高感度化を試みた。

土岐、高橋らのグループは食道癌患者手術組織(ホルマリン固定・パラフィン包埋腫瘍組織)と血清検体および臨床情報を収集した。そして、手術組織における Glypican-1 の発現量を免疫組織化学染色で評価した。同一患者の血清検体については、仲、世良田らのグループで可溶型 Glypican-1 濃度の測定を試みた。その結果、腫瘍組織で Glypican-1 の発現量が強いほど、血液中の可溶型 Glypican-1 の濃度が高いことが判明した。現在、Glypican-1 に対する抗体医薬品を開発中であるが、抗 Glypican-1 抗体の臨床試験にコンパニオン診断薬の臨床性能試験を同時に実施することで本抗体医薬品の治療奏功性を予測するコンパニオン診断薬として実用可能なカットオフ値を決定する。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

- ・ Glypican-1 の ELISA 系を確立し、食道がんにおける発現程度と血中濃度に相関性が認められたこと、また抗体療法がすい臓がんで一定の効果をあげていることは評価できる。
- ・ 食道がん治療薬としての抗 Glypican-1 抗体の第 I, II 相試験にあわせて Glypican-1 のコンパニオン診断薬としての定量システムの開発・検証を行うことが望まれる。

以上