



DNW-16002 の概要

課題番号 : DNW-16002

課題名 : 細胞膜タンパク質を標的とする新規メカニズムがん治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

麓 勝己 (国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科)

課題番号 DNW-16002 では、Dkk1 (Dickkopf1) の新規受容体として見出された CKAP4 (Cytoskeleton-associated protein 4) を標的分子として、新たながん治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

Dkk1 は Wnt 受容体 LRP6 に結合し、胎生期に Wnt シグナルを抑制することで形態形成を適正化する細胞増殖制御因子として見出された。一方、Dkk1 は、膵がん、肺がんなどにおいて細胞膜に発現している CKAP4 を受容体として、PI3K-AKT 経路を介して細胞増殖を促進することから、Dkk1-CKAP4 シグナルの阻害剤は、がんの増殖を抑制する新たな抗がん剤となり得る。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

既存抗がん剤や分子標的薬が十分奏功しない Dkk1 高発現および CKAP4 が細胞膜に発現する難治性がんに対して、Dkk1-CKAP4 シグナルを阻害することにより、単独または既存抗がん剤との併用により抗腫瘍効果を示す抗 CKAP4 モノクローナル抗体。

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) 極性化した正常腎尿細管上皮細胞 (MDCK) において LRP6 は側底部に発現しているものの、Dkk1 は頂端部に分泌されて増殖を促進することから、未知の Dkk1 受容体が頂端部に存在すると考え細胞膜上での Dkk1 結合タンパク質を探索した結果、新たに CKAP4 を見出した。

- 2) Dkk1 は CKAP4 の細胞外ドメインと直接結合すること、抗 CKAP4 ポリクローナル抗体により Dkk1 と CKAP4 の結合が阻害されること、MDCK 細胞において CKAP4

の発現抑制により Dkk1 依存的な細胞増殖及び AKT のリン酸化が抑制されることを明らかにした。

3) Dkk1 高発現及び CKAP4 細胞膜発現である肺がん細胞株 A549、膵がん細胞株 S2-CP8 に対して、CKAP4 のノックダウンによる発現抑制及び抗 CKAP4 ポリクローナル抗体による CKAP4 の機能阻害が、*in vitro* 及び *in vivo* においてこれら細胞株の増殖能を阻害することを明らかにした。

4)膵がん及び肺がん患者由来組織サンプルの免疫組織染色による Dkk1 及び CKAP4 の発現の程度と全生存率あるいは無再発生存率が負の相関を示すことを見出した。

- 創薬に向けたアプローチ：

1) ヒトCKAP4のリコンビナントタンパク質を抗原としてマウスモノクローナル抗体の作製を行い、がん細胞の細胞膜CKAP4染色、ウェスタンブロットによる内在性CKAP4の認識、*in vitro*でのがん細胞増殖抑制によりスクリーニングした結果、複数のクローンを得た。

2) 上記抗CKAP4モノクローナル抗体は、Dkk1高発現及びCKAP4細胞膜発現の細胞株によるゼノグラフトモデルにおいて増殖抑制効果を示した。

3) 種々のがん細胞株を用いて、Dkk1の発現、CKAP4細胞膜上における発現について解析した結果、複数種のがん細胞株がDkk1高発現かつCKAP4細胞膜発現であった。一方、正常細胞やある種のがん細胞ではCKAP4は細胞膜に発現していなかった。今後さらに膵がん、肺がん由来細胞株などについてDkk1及びCKAP4の発現に関する解析を行い、これらの発現の程度とCKAP4の発現抑制による*in vitro*の細胞増殖抑制との関係についても検証を行う。

4) CKAP4が細胞膜に高発現しているがんを検出できるバイオマーカーの検討を行っている。

- 知財対応：

「CKAP4 を標的分子とした抗腫瘍剤」 PCT/JP2016/52485

- 最終目標：

Dkk1 との結合を阻害することでがん細胞における CKAP4 の機能を阻害できる抗ヒト CKAP4 マウスモノクローナル抗体の取得及びその抗体を用いた創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。