



## DNW-17025 の概要

課題番号 : DNW-17025

課題名 : 免疫チェックポイント阻害薬抵抗性がんに対する新規治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

西山 成 (国立大学法人香川大学医学部)

課題番号 DNW-17025 では、免疫チェックポイント阻害薬抵抗性がんに対する新規治療薬の創製に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

様々ながん組織において活性化している Wnt/ $\beta$  カテニン経路は、免疫チェックポイント阻害薬が奏効しない原因として報告されているが、Wnt/ $\beta$  カテニン経路は細胞の分化に必須であることから、直接阻害する薬剤はすべて強い副作用を生じ、実用化に至っていない。そこで、Wnt/ $\beta$  カテニン経路を直接阻害する薬剤ではなく、タンパク質 X を介した異常な活性化のみを抑制する治療薬の創製を試みる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

免疫チェックポイント阻害薬が奏効しないがんに対して、単独投与又は免疫チェックポイント阻害薬との併用において有効性を示すタンパク質 X に対する抗体薬

- 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) 膵がん、脳腫瘍、大腸がん患者では、Wnt/ $\beta$  カテニン経路の活性化に関与していると報告されているタンパク質 X が腫瘍内に強く発現している場合、生命予後が悪いことを発見した。
- 2) 培養ヒト膵がん・脳腫瘍・大腸がん細胞を使用した実験において、タンパク質 X が Wnt/ $\beta$  カテニン経路を異常に活性化させて、細胞増殖作用を生じていることを明らかにした。
- 3) 培養ヒト膵がん・大腸がん細胞をヌードマウスに皮下移植した担がんモデルにおい

て、タンパク質 X の発現を遺伝子操作によって減少させると、 $\beta$  カテニン活性が低下して腫瘍増生が顕著に抑制されることを確認した。

4) 同様に、培養ヒト膵がんをヌードマウスに皮下移植した担がんモデルにおいて、タンパク質 X の特異的部位に対する抗血清を局所又は全身投与すると、いずれも  $\beta$  カテニン活性を低下させて、腫瘍増生を有意に抑制することを確認した。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

1)  $Wnt/\beta$  カテニン経路が活性化しているマウス大腸がん細胞及びメラノーマ細胞を用いたマウス担がんモデルにおいて、免疫チェックポイント阻害薬と新規タンパク質 X 阻害抗体の併用投与により、細胞増殖抑制作用が認められた。

2) マウスを用いた予備的な毒性試験の結果、上記の併用で腎機能、肝機能、骨強度などに副作用は認められなかった。

3) タンパク質 X の一部のフラグメントは「可溶性タンパク質 X」として血中に放出されるが、その血漿中濃度は上記の併用によって有意に減少した。

- 創薬に向けたアプローチ：

1) マウスがん組織を用いた検討により、 $\beta$  カテニン活性が本治療法の適応及び治療判定のバイオマーカーとなる可能性について検討する。

2) 他剤との薬効比較及びタンパク質 X 阻害抗体の特徴を明らかにするための検討を行う。

3) タンパク質 X 阻害抗体の  $Wnt/\beta$  カテニン経路における作用部位や分子機序の検討を行う。

- 最終目標：

免疫チェックポイント阻害薬が奏効せず、タンパク質 X に対する抗体薬の併用によって著効するがん種の抽出並びにその抗体の創薬コンセプトの証明及び副作用の検証。

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。