

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 新規癌抗原 Glypican-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
2. 研究開発代表者： 仲哲治（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 免疫シグナルプロジェクト シニアプロジェクトリーダー）
3. 研究開発の成果

研究開発代表者等の研究グループは定量的プロテオミクス手法により食道癌の新規癌抗原として **Glypican-1** を同定し、独自に開発した **Glypican-1** に対するモノクローナル抗体が担癌マウスにおいて優れた抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした(論文投稿中、国際出願 PCT/JP2014/006455)。本研究の目的は、新規食道癌抗原である **Glypican-1** に対するモノクローナル抗体を抗体医薬品として実用化するにあたり、治療効果を予測するコンパニオン診断薬を同時開発し、同時期の薬事承認申請及び実用化を目指す。抗 **Glypican-1** モノクローナル抗体のコンパニオン診断薬として、低侵襲かつ簡便、迅速に検査が可能な検査手法として血液中の **Glypican-1** の定量系として研究開発代表者等が独自に開発した抗 **Glypican-1** モノクローナル抗体 18 種類について、エピトープおよび抗体の抗原との親和性を考慮して 2 種類ずつの抗体を組み合わることでサンドイッチ **ELISA** システムの構築を試みた。現在、独自に開発したサンドイッチ **ELISA** システムは血清検体に対しては定量精度が十分でなく、抗体を含め **ELISA** 条件の改善を試みている。**ELISA** システムを改善すると同時並行で、大阪大学医学部附属病院にて収集した癌患者血液中の **Glypican-1** を市販の **ELISA** システムによりパイロット的に定量し、コンパニオン診断薬としての可能性を検討した。免疫組織化学染色法を実施し、腫瘍組織中の **Glypican-1** の発現強度を定量化し、同一患者における血液中の **Glypican-1** 濃度と癌組織中の **Glypican-1** の発現強度との相関を解析したところ、食道癌組織での **Glypican-1** の発現と相関することが明らかになった。独自に開発中の **Glypican-1** に対するサンドイッチ **ELISA** システムを最適化後に、再度、血清 **Glypican-1** を定量し、血中 **Glypican-1** 濃度と食道癌組織中での **Glypican-1** 発現との相関を再度検証する。興味深いことに食道癌組織中に **Glypican-1** が高発現すると予後不良となることと、その原因の一つとして癌細胞の **Cisplatin** に対する耐性を示すことを見いだした(論文投稿中)。このことは、血清中の **Glypican-1** を定量することが食道癌に対する **Cisplatin** による治療方針の選択基準にも使える事が示唆された。

抗 **Glypican-1** モノクローナル抗体のコンパニオン診断薬開発と同時に、抗体医薬の薬効の解析も進めた。平成 27 年度においては大阪大学医学部附属病院にて収集された食道癌患者組織を免疫不全マウスに移植した **patient derived tumor xenograft (PDX)** モデルマウスを 5 系統樹立することに成功し、食道癌治療薬として開発中の抗 **Glypican-1** モノクローナル抗体の薬効も証明することに成功した。また、抗 **Glypican-1** モノクローナル抗体の薬効を高めるための抗体の改良も進行中である。