

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「がん幹細胞を標的とした根治療法の開発」（がん幹細胞を標的とした新規抗体療法の開発）
2. 研究開発代表者：保仙 直毅
(国立大学法人大阪大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座)
3. 研究開発の成果

がん治療法開発のための国内外のこれまでの精力的な取り組みにもかかわらず、未だ治療に難渋するがん種が存在する。また、治療が奏功しても、再発やその後の治療抵抗性などが問題となる場合があり、さらに革新的がん治療法の開発を進める必要がある。そのため、がん幹細胞特異的分子あるいはその特性を規定する分子の同定を進めるとともに、これらを標的とした薬剤候補の探索・創出により、新規がん根治療法の開発を目指した。

大阪大学では、難治性血液がんである多発性骨髄腫及び急性骨髄性白血病を対象として高い抗腫瘍効果を示す新規抗体の同定を目指し、本研究課題で得られた二つの有望な新規のシーズを実用化への step に載せることを目標として研究を進めた。まず、本課題で同定した新規多発性骨髄腫細胞特異的抗体である抗 MMSC2 抗体の骨髄腫細胞に対する効果を *in vivo* 異種移植モデルで検討し、その抗腫瘍効果を証明した。本抗体は正常造血細胞への結合は見られないため、正常造血への影響はない。また、抗 MMSC2 抗体の結合エピトープを明らかにし、それが有する骨髄腫特異性のメカニズムを明らかにした。さらに、本研究課題で同定したもう一つの新規多発性骨髄腫細胞特異的抗体である抗 MMSC4 抗体およびその抗原認識部位配列を用いて作製したキメラ抗原受容体 T (CAR-T) 細胞の骨髄腫細胞に対する効果を *in vivo* 異種移植モデルで検討し、その抗腫瘍効果を証明した。さらに、抗 MMSC4 抗体の結合エピトープを明らかにし、それが有する骨髄腫特異性のメカニズムを明らかにした。抗 MMSC4 抗体由来 CAR-T 細胞については、トランスレーショナルリサーチを行うためのチームの編成を行い、H28AMED 革新的がん医療実用化事業に応募した。また、関西医科大学では、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、あるいは慢性骨髄性白血病における CD34 抗原陰性細胞分画に存在する新規白血病幹細胞の同定を目指して研究を進め、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病のいずれにおいても高い頻度で、従来の説とは異なる細胞分画に白血病幹細胞が存在することを示唆する結果が得られた。