

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」  
(転移関連分子 Epn/Eph family を標的とした新規バイオ医薬の開発)
2. 研究開発代表者： 角田 慎一  
(国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 バイオ創薬プロジェクト)
3. 研究開発の成果

## (研究の目的)

研究代表者らのグループでは、プロテオミクスと抗体工学を駆使した独自の疾患関連タンパク質探索技術により、がんの創薬標的タンパク質の探索を推進してきた。一連の研究により、がん組織血管新生などへの関与が注目されている ephrin (Epn) / ephrin receptor (Eph) ファミリーのサブタイプの一つ Ephrin receptor A10 (EphA10) が、リンパ節好転移性の乳がんを高頻度に発現していること、治療薬に乏しいトリプルネガティブ乳がん (TNBC) にも 60%程度発現していることを見出した。EphA10 は他の Epn/Eph ファミリー分子と同様に、各リガンド/レセプター、あるいはサブタイプ間で相互作用しながら、がんの脈管形成等に関わることが示唆され、がんの増殖・転移を制御可能とする新規医薬品の標的として有望である。そこで本研究では、がん関連膜タンパク質 EphA10 に関する先行研究を基に、Epn/Eph ファミリーのがんにおける機能を解明し、創薬標的としての有用性を明らかにするとともに、EphA10 を標的とした革新的な抗がん抗体医薬シーズを創製することを目指し、プロテオミクスによる解析技術やバイオ創薬関連の基盤技術を有する医薬基盤・健康・栄養研究所と、安全性評価に長けた大阪大学のグループが連携して研究を推進した。

## (研究の成果)

本研究で得られた主要な成果は下記の通りである。

## ① 標的分子の創薬標的としての有用性の確立について

EphA10 について、以下の知見を得ることができた。

- ・EphA10 は、ヒト臨床乳がん検体の約 50%、TNBC の約 70%に発現する。
- ・ヒト正常組織では精巣以外ではほとんど発現が認められない。
- ・EphA10 は乳がんの細胞増殖促進に関与する。
- ・EphA10 トランスフェクタントのゼノグラフトは、親株よりも腫瘍増殖が促進傾向を示す。
- ・EphA10 はヒト臨床前立腺がん検体の約 30%に発現する。
- ・EphA10 は精子の分化に関与する。

## ② バイオ医薬シーズの開発について

- ・EphA10 細胞外ドメインを認識するマウス型モノクローナル抗体 (抗 EphA10ex 抗体) を作製した。
- ・in vitro でリガンド (EpnA5 等) 刺激した乳がん細胞の増殖を抑制した。
- ・EphA10 発現乳がん細胞のゼノグラフトマウスで、腫瘍組織に集積すること (in vivo imaging)、腫瘍増殖を顕著に抑制することを明らかとした。
- ・抗 EphA10ex 抗体を投与したマウスにおいて、目立った副作用は観察されなかった。
- ・抗 EphA10ex 抗体は、前立腺がんのゼノグラフトマウスで抗腫瘍効果を発揮した。
- ・EphA10 と CD3 を同時に認識する二重特異性抗体を創製し、高い抗腫瘍効果を発揮することを確認した。

上記のように、EphA10 という分子が乳がんや前立腺がんを発現し、がんの増殖等に関与していることなど、創薬標的としての有用性を明らかにした。また、治療用抗体医薬のシーズとしての抗 EphA10ex 抗体や EphA10/CD3 二重特異性抗体の創製に成功した。今後、本格的な抗体医薬の開発に向けて、さらに研究を進める予定である。