

## 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」（低酸素誘導転写因子活性を有する腫瘍内細胞の根絶を目指す環境センシング機能タンパク製剤の開発）
2. 研究開発代表者： 近藤 科江（国立大学法人東京工業大学）
3. 研究開発の成果

低酸素誘導転写因子（HIF）は、がんの悪性化に深く関与し、様々ながんの臨床検体の 70%以上で高い活性があることが報告されている。HIF 活性は、がんの悪性化や治療抵抗性に関与する腫瘍内低酸素環境と相関があり、がん細胞だけでなく、低酸素環境にある間質細胞でも活性化して、がんの悪性化を支持していることも報告されている。したがって、腫瘍内で HIF 活性が高い細胞を死滅させることができれば、がんの悪性化を抑制し、がんを根治させる治療法開発への貢献が期待される。本事業で臨床応用をめざした融合タンパク製剤 TOP3 は、腫瘍内の HIF 活性が高い細胞内に集積し、腫瘍内環境により活性化されて細胞死を誘導するプロドラッグ型タンパク質製剤である。実験室で調製された TOP3 を担がんマウスに投与し、HIF 活性を有する腫瘍の増殖抑制効果、放射線治療との併用による腫瘍の縮小効果、膵臓がんにおける転移・浸潤抑制効果などを報告してきた。人工的な融合タンパク質製剤は、これまで臨床応用された例が無く、本事業での取り組みは、製剤化のための規格の決定、実用化を実現するためのタンパク製剤の製造方法の開発と、薬物動態に基づく有効性の情報収集であった。事業最終年度には、純度がほぼ 100%の TOP3 を用いて抗腫瘍効果の検証を行った。TOP3 を投与後 8 時間で、腫瘍内の壊死領域近傍に、アポトーシス誘導を示す Cleaved Caspase-3 陽性細胞が確認されたことから、腫瘍内では TOP3 の投与から短時間で細胞死の誘導が始まり、HIF 活性陽性細胞の細胞死が進むことが確認された。これまで得られた結果と合わせて、TOP3 の抗腫瘍作用過程がほぼ解明された。全身投与された TOP3 は、投与後 8~12 時間で、腫瘍組織内で HIF 活性が高いがん細胞や間質細胞に選択的に蓄積し、活性化して細胞死を誘導する。その結果として、投与後 24~48 時間には腫瘍内 HIF 活性細胞が減少し、それに伴い血管新生が抑制され、腫瘍増殖や転移・浸潤の抑制に至ることが示唆された。本事業で進められた人工的な融合タンパク質の製剤化への取り組みは、今後開発が期待される機能性タンパク製剤の開発に道を開くものと期待される。