

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： がん会合性マクロファージ制御フロント阻害薬の臨床開発研究
2. 研究開発代表者： 松島 綱治（東京大学大学院医学系研究科 教授）
3. 研究開発の成果

近年の抗体医薬開発はがん治療戦略を変革したが、未だがんの完治には壁があり、がんの増悪化に働くマクロファージ浸潤の制御は残された戦略として期待されている。研究代表者らが見出した細胞内分子フロントは、ケモカイン受容体に会合し、マクロファージ浸潤を制御する分子である。これまでにフロント欠損マウスはがん増生および転移に抵抗性を示し、さらに肺がん患者臨床検体の遡及的解析により肺がん組織におけるフロント発現が高いと予後が不良であることを見出しており、フロントはがん治療のための新しい創薬標的分子として期待できる。このフロントに対する阻害薬剤を13万種以上の低分子化合物ライブラリーから探索するなかで、既存の汎用薬剤がフロントタンパク質に直接結合することを見出した。この既存汎用薬剤はフロントの機能を阻害し、マウス腫瘍モデルにおいてマクロファージ浸潤を低下させ抗腫瘍効果を発揮した。本研究では独自のがん増悪化分子フロントを標的としたマクロファージ制御という新しい創薬コンセプトのもとで、フロント阻害剤である既存汎用薬剤の肺がんを対象とした治験実施のための非臨床研究を実施する。

本年度は、新たに肺がん患者由来のがん組織31人分を解析することで、フロント発現が高い患者の術後予後が有意に不良であることを再度確認できた。さらに我々が作出した複数のフロントポリクローナル抗体から最適なフロント抗体を絞り込み、肺がん患者由来のがん組織の免疫染色解析を実施し、がん部位近傍のCD68陽性マクロファージにフロントタンパク質が高発現していることを見出した。フロント阻害剤はフロント発現量が高い患者において効果が高いことが期待されるため、患者選択のためのバイオマーカーの同定に向けて肺がん患者由来組織検体の網羅的遺伝子解析に着手し、フロント発現に連動する遺伝子を複数同定した。また、当該治験薬の国内製造販売元企業と治験薬入手に向けた協議を行い、既存適応におけるこれまでの副作用等の情報を収集した。また当該治験薬の既存服用量および用法のマウス概算換算量において、腫瘍モデルマウス個体での毒性、副作用は示さず、肺がんの増生および転移の抑制作用を示すことを見出した。治験プロトコルの作成に向けて、治験薬のさらに効果的な服用条件を検討するために、治験薬およびその代謝物の安定性評価系を立ち上げ、有効なフロント阻害活性が確保できる服用法を検討した。また治験薬と既存抗体医薬との併用試験により相乗的な抗がん作用が得られることを見出し、本成果を追加するかたちでPCT出願を行った。本年度、他グループから当該治験薬のがん患者に対する有効性に関して初の報告がなされた。この報告では当該治験薬と化学療法剤との併用を実施していたのに対して、本研究で目指す抗体医薬との併用に関しては未だ報告はない。今後、永年使用されてきた既存薬をフロント分子標的治療抗がん剤として提供するための検討をさらに進める。

4. その他

班会議および個別の打ち合わせを通じて代表機関・分担機関の進捗状況を共有し、プログラムオフィサーの助言のもと今後の治験の早期実施に向けた研究実施計画について確認・調整を行いながら進めている。知財戦略についてはAMEDがん研究課、知的財産部、東大TLOおよび産学連携本部と連携して進めている。