

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

| | |
|-----------------------|--|
| プロジェクトリーダー (企業責任者) | ジーンフロンティア株式会社 最高執行責任者 海老原 隆 |
| 研究責任者 | 慶應義塾大学医学部 病理学 専任講師 下田 将之 |
| 参加機関 | ジーンフロンティア株式会社 学校法人慶應義塾 学校法人順天堂 順天堂大学 |
| 研究開発課題 | ADAM28 を標的とした肺がん分子標的医薬の開発 |

1. 研究開発の目的

本課題は、非小細胞肺がんに対する画期的な分子標的医薬の開発を目的としている。非小細胞肺がん患者で高発現する ADAM28 タンパク質を標的とし、ADAM28 の活性を阻害することで薬効を発揮する完全ヒト抗体をシーズとし、その薬効優位性、安全性、既存のバイオマーカーや治療法との関連性を明らかにすることで、製薬企業へのライセンスアウトを通じて実用化を目指すものである。

2. 研究開発の概要

非小細胞肺がんを標的として、新規分子標的治療薬の開発に向けて、製薬企業との協議のポイントとなる以下の点を中心に研究開発を実施する。

- 1) 既存の医薬品に対する優位性を示すこと：
モデルマウスを用い、非小細胞肺がんの既存医薬品に対して、抗体単独および既存薬との併用で、顕著な腫瘍増殖抑制効果・転移抑制効果を示す
- 2) 毒性がないこと：
マウスおよびサルを用い、薬効が確認できる投与量に対し、過剰量を投与しても重篤な副作用が見られないことを示す
- 3) 既存の医薬品との住み分けを明確にすること：
ADAM28 の発現と、非小細胞肺がんの遺伝子変異等の既存バイオマーカーとの関係性を明らかにし、診断・治療アルゴリズムを示し、完全ヒト型抗 ADAM28 抗体が適用となる非小細胞肺がん患者群を明確にする

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) 肺がん転移モデルマウスでの評価【慶應義塾大学】

今年度は、ヒト型抗 ADAM28 抗体について、慶應大で最適化した多発性肺転移モデルマウスを用い、既存の抗体医薬品との薬効比較評価を行った。その結果、Bevacizumab (抗 VEGF 抗体) 投与群に比較して、抗 ADAM28 抗体である GFC201 抗体投与群が、統計的有意差をもって生存率の延長を示すことを明らかにした。また、既存の低分子抗がん剤との併用による薬効評価のため、低

分子薬ドセタキセルを用い、上記と同様の多発性肺転移モデルマウスにおいて、GFC201 抗体とドセタキセル併用群では、顕著な生存率延長を示すことができた。

(2) 皮下組織担がん Nude マウスモデルでの評価【慶應義塾大学】

Nude マウス皮下組織に肺腺がん細胞を移植し、GFC201 抗体の皮下腫瘍局所投与および抗体の腹腔内投与試験を実施した。その結果、GFC201 抗体は局所投与(2 mg/kg)および腹腔内投与(20 mg/kg)で有意な腫瘍増殖抑制効果を確認することができた。

(3) 動物を用いた毒性評価試験【慶應義塾大学、順天堂大学】

マウス ADAM28 に結合する ADAM28 中和抗体 (GFC202 抗体) を用い、マウスでの毒性評価試験を実施した。転移モデルマウスにおいて薬効を示す量 (2 mg/kg、週 1 回を 5 週投与) の条件に基づいて、その 10 倍量投与 (20 mg/kg、週 1 回を腹腔内 5 週投与) により毒性試験を実施したところ、投与実施 6 週までで、正常マウス IgG 投与 (20 mg/kg、週 1 回を 5 週投与) の対照群と比較して食餌摂取量、体重、行動、血清生化学検査および血液一般検査においてコントロールと比較して有意な差はみられなかった。また、病理組織学的検査においても、重篤な副作用を示唆する有害事象は見られず、安全性が確認された。

(4) ADAM28 のヒト正常組織における発現と機能解析【順天堂大学】

ヒト正常組織での ADAM28 の発現解析を実施した結果、ADAM28 は精巣上体、気管支、胃粘膜などの上皮細胞に免疫組織学的に発現し、ELISA による検討でその発現レベルは肺がん組織に比べ極めて低いことが証明された。また、正常気管支上皮細胞を用いた実験で、ADAM28 は C1q 誘導性細胞傷害を回避する作用を有することが証明された。正常組織においては、上皮細胞や血管は基底膜で囲まれていることから、高分子量の抗体を投与しても上記の上皮細胞へ到達することは難しく、正常組織で細胞傷害は生じにくいと推定された。

(5) 抗体調製【ジーンフロンティア株式会社】

肺がん転移モデルマウスおよび Nude マウスでの評価に使用することを目的として、ヒト型抗 ADAM28 抗体 (GFC201) の生産を実施し、約 30 mg の抗体を得た。また、サル等での毒性評価試験実施に向けた抗体の大量調製のため、抗体の高生産細胞株を開発中である。