

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 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(A-STEP)  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer  
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through Target-driven R&D (A-STEP)

研究開発課題名： (日本語) ADAM28 を標的とした肺がん分子標的医薬の開発  
(英語) Development of molecular targeted drug against ADAM28 for lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 管理部 最高執行責任者 海老原 隆  
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Ebihara, COO, Administrative Department

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)  
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

我々は下田将之専任講師(慶應義塾大学医学部 病理学教室)、岡田保典客員教授(順天堂大学 大学院医学研究科 運動器・腫瘍性疾患病態学講座)らのグループとともに、非小細胞肺がんが発現が亢進する ADAM28 に対する分子標的医薬としての抗 ADAM28 抗体 (GFC201) の開発を進めている。

これまで肺がんモデルマウスを用いた薬効評価試験において、既存の抗体医薬 (抗 VEGF 抗体) に対して単剤での優位性を明らかにしているが、今年度は低分子医薬との併用により、さらに顕著な薬効を示すことを明らかにした。また、in vitro の細胞を用いた試験により、薬剤の作用機序に関する知見を得ることができた。一方で、肺がん患者の臨床サンプルを用いた発現解析から、ADAM28 の発現に関して、既知の EGFR 遺伝子変異との独立性を示唆することができ、ADAM28 の発現スクリーニングが肺がん患者の分類に有用である可能性を示すことができた。また一方で GFC201 の高生産株開発に成功し、大量調製に目途をつけることができ、次年度のカニクイザル等を用いた毒性試

験の実施が可能となった。

We are collaborating with Dr. Masayuki Shimoda(Department of Pathology, Keio University School of Medicine) and Prof. Yasunori Okada(Department of Pathophysiology for Locomotive and Neoplastic Diseases, Juntendo University Graduate School of Medicine) for the development of anti-ADAM28 antibody(GFC201) as a molecular targeted drug for non-small cell lung carcinoma in which ADAM28 shows high expression level.

We have already reported that GFC201 showed better efficacy in monotherapy comparing with existing therapeutic antibody (anti-VEGF antibody) in a mouse xenograft model for lung cancer. This year, we succeeded in showing much better efficacy in combination therapy with existing small molecule drug. In addition to that, we investigated mode of action of GFC201 with in vitro assay with lung cancer cell lines. On the other hand, we found independent expression of ADAM28 from EGFR mutation status, which suggests that ADAM28 expression screening will be useful for segmentation of the lung cancer patients. Meanwhile, we developed cell lines for further manufacturing of GFC201 for mass production, which will be used for preparation of a large amount of antibody for toxicology study with non-human primate planned next year.

### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
  1. Human anti-ADAM28 antibody inhibitors targeting non-small cell lung carcinomas, ポスター, Takashi Ebihara, Satsuki Mochizuki, Masayuki Shimoda, Akira Miyakoshi, Kanehisa Kojoh and Yasunori Okada, Antibody Engineering & Therapeutics, 2016/12/11-15, 国外
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
- (4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名：(日本語) 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(A-STEP)  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer  
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through Target-driven R&D (A-STEP)

研究開発課題名：(日本語) ADAM28 を標的とした肺がん分子標的医薬の開発  
(英語) Development of molecular targeted drug against ADAM28 for lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 病理学教室 専任講師 下田 将之  
所属 役職 氏名：(英語) Masayuki Shimoda, MD, Ph D, Department of Pathology, Keio University  
School of Medicine

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)  
開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名：(英語)

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：ジーンフロンティア株式会社 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Ota M., Mochizuki S., Shimoda M., Abe H., Miyamae Y., Ishii K., Kimura H. and Okada Y.: ADAM23 is down-regulated in side population and suppresses lung metastasis of lung carcinoma cells. *Cancer Sci*, 2016, 107:433-443.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ヒト型抗 ADAM28 抗体を用いた非小細胞肺癌分子標的治療に向けた非臨床試験, ポスター, 望

月早月、下田将之、岡田保典：第 25 回日本がん転移学会, 2016 年 7 月 21-22 日, 国内.

2. Human anti-ADAM28 antibody inhibitors targeting non-small cell lung carcinomas, ポスター, Takashi Ebihara, Satsuki Mochizuki, Masayuki Shimoda, Akira Miyakoshi, Kanehisa Kojoh and Yasunori Okada, Antibody Engineering & Therapeutics, 2016/12/11-15, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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(A-STEP)  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer  
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through Target-driven R&D (A-STEP)

研究開発課題名：(日本語) ADAM28 を標的とした肺がん分子標的医薬の開発  
(英語) Development of molecular targeted drug against ADAM28 for lung cancer

研究開発担当者 (日本語) 順天堂大学 大学院医学研究科 運動器・腫瘍性疾患病態学講座  
客員教授 岡田 保典

所属 役職 氏名：(英語) Yasunori Okada, MD, Ph D, Professor, Department of Pathophysiology  
for Locomotive and Neoplastic Diseases, Juntendo University  
Graduate School of Medicine

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：ジーンフロンティア株式会社 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Ota M., Mochizuki S., Shimoda M., Abe H., Miyamae Y., Ishii K., Kimura H. and Okada Y.: ADAM23 is down-regulated in side population and suppresses lung metastasis of lung carcinoma cells. *Cancer Sci*, 2016, 107:433-443.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ADAM28 (a disintegrin and metalloproteinase 28): Prospective roles in cancer cell proliferation and progression, angiogenesis and epithelial cell maintenance, 口頭, Satsuki Mochizuki and Yasunori Okada: Tissue Injury Defense Research Center International Symposium, May 17, 2016. 国外.
2. Selective inhibition of ADAM28 activity by human anti-ADAM28 antibody suppresses cancer cell proliferation and metastasis of non-small cell lung carcinoma cells, 口頭, Satsuki Mochizuki and Yasunori Okada: Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology (KSBMB): Annual International Conference, May 20, 2016. 国外.
3. ヒト型抗 ADAM28 抗体を用いた非小細胞肺癌分子標的治療に向けた非臨床試験, ポスター, 望月早月、下田将之、岡田保典: 第 25 回日本がん転移学会, 2016 年 7 月 21-22 日, 国内.
4. Human anti-ADAM28 antibody inhibitors targeting non-small cell lung carcinomas, 口頭, Yasunori Okada: Metalloproteinases and their inhibitors: Beginning, past and future. August 4-5, 2016. 国外.
5. Human anti-ADAM28 antibody inhibitors targeting non-small cell lung carcinomas, ポスター, Takashi Ebihara, Satsuki Mochizuki, Masayuki Shimoda, Akira Miyakoshi, Kanehisa Kojoh and Yasunori Okada, Antibody Engineering & Therapeutics, 2016/12/11-15, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願