

2024年2月9日

国立大学法人東北大学

乳がんに対するがん特異的抗体開発に世界で初めて成功 ～副作用のない抗体医薬品開発に期待～

【発表のポイント】

- ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2)^(注1)を標的とする抗体医薬^(注2) HER2-CasMab^(注3)を作製しました。
- HER2-CasMab は、がん細胞だけに反応し、正常の上皮細胞には全く反応しませんでした。
- HER2-CasMab は乳がんに対し、広く使用されているトラスツズマブと同等の抗腫瘍効果を示したことから、乳がんに対する副作用のない治療法の開発につながると期待されます。

【概要】

細胞の増殖に関与するとされるタンパク HER2 に対する抗体医薬であるトラスツズマブ(ハーセプチン®)^(注4)は世界中で使用されており、乳がんや胃がんの患者で高い効果を示しています。ただし、正常細胞に対しても高い反応性を示すため、特に心臓に対する副作用が報告されています。そのため、HER2 に対するがん細胞を特異的に攻撃する抗体医薬の開発が臨床現場で求められていました。

東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野の加藤幸成教授らの研究グループは、がん細胞を特異的に攻撃する抗体医薬(CasMab)の開発を行ってきました。本研究では新たに、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2(HER2)を標的とする HER2-CasMab を作製しました。今回開発した HER2-CasMab は、がん細胞だけに反応し、正常の上皮細胞には全く反応しませんでした。さらに、HER2-CasMab は乳がんに対し、トラスツズマブと同等の抗腫瘍効果を示したことから、乳がんに対する副作用のない治療法の開発が期待されます。

本研究結果は、2024年2月5日、科学誌 International Journal of Molecular Sciences に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野の加藤幸成教授の研究グループは、2014年に初めて、がん細胞を特異的に攻撃する抗体医薬(CasMab)の開発に成功しました(参考文献1)。これまで、複数の膜タンパク質に対するCasMabの報告を行い、企業導出にも成功しています。現在、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2(HER2)に対する抗体医薬として、トラスツズマブ(ハーセプチン®)が世界中で使われており、乳がんや胃がんの患者で高い効果を示しています。ただし、トラスツズマブは正常細胞に対して高い反応性を示すため、特に心臓に対する副作用が報告されてきました。そこで、HER2に対するCasMabの開発が臨床現場で求められていました。

今回の取り組みと今後の展開

本研究では新たに、(HER2)を標的とするHER2-CasMab(H₂Mab-250/H₂CasMab-2)を作製しました。今回開発したHER2-CasMabは、がん細胞に対して高い反応が見られるだけでなく、正常の上皮細胞には全く反応しませんでした(図1、図2)。一方、これまでの報告の通り、トラスツズマブは正常の上皮細胞に高い反応性を示しました(図2)。さらに、HER2-CasMabは乳がんに対し、トラスツズマブと同等の抗腫瘍効果を示しました(図3)。これらの結果から、HER2-CasMabを抗体薬物複合体(ADC)^(注5)やキメラ抗原受容体(CAR)T細胞^(注6)に応用することにより、副作用のない画期的な治療法の開発に繋がる可能性が期待されます。

なお、Fate Therapeutics社(米国カリフォルニア州サンディエゴ)は、令和6年1月8日に、HER2-CasMabの遺伝子を導入した多重遺伝子編集キメラ抗原受容体(CAR)T細胞製品候補であるFT825/ONO-8250の第I相臨床試験において、患者登録を開始したことを発表しています(<https://www.med.tohoku.ac.jp/5561/>)。



図1. HER2-CasMabは正常細胞には全く反応しない(免疫組織染色)

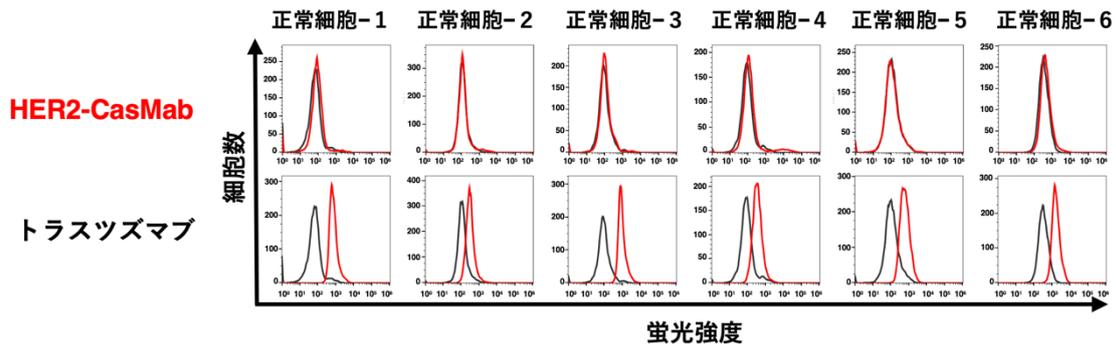


図 2. HER2-CasMab は正常細胞に全く反応しないが、トラスツズマブは正常細胞に高い反応性を示す(フローサイトメトリー)

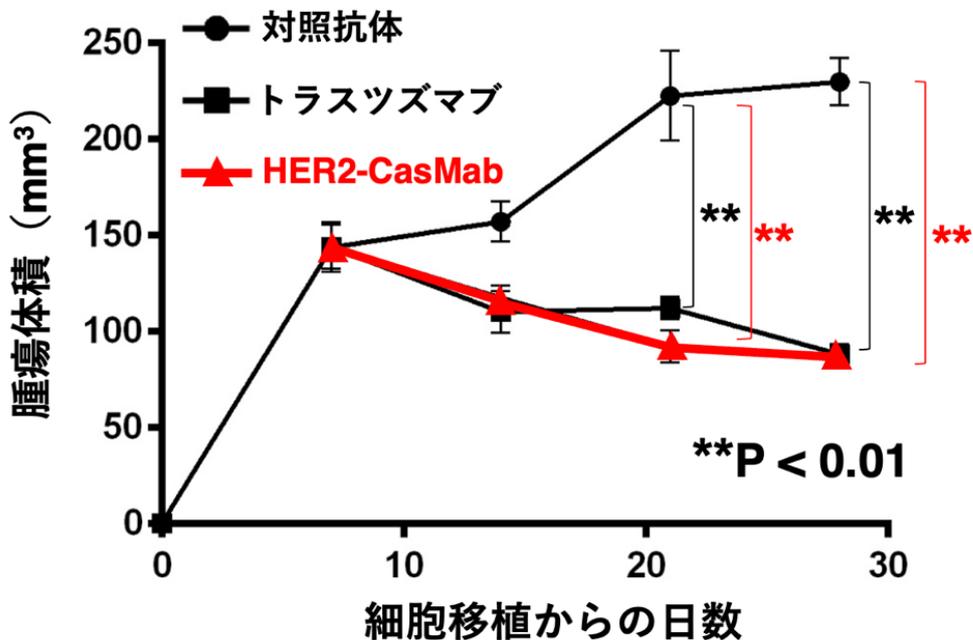


図 3. HER2-CasMab は乳がんに対しトラスツズマブと同等の抗腫瘍効果を示す

【謝辞】

本研究は、AMED 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業および AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)により支援されています。

【用語説明】

注 1. ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2; ハーツー): 細胞の増殖に関与するとされるタンパク質のひとつ。正常な細胞にも存在し、細胞の増殖調節能を担っていると考えられるが、過剰に発現したり、活性化したりすることで細胞の増殖制御ができなくなりがん化する。HER2 陽性率が高い腫瘍としては、乳がんや胃が

んなどがある。

- 注 2. 抗体医薬: 抗体とは、リンパ球のうち、B 細胞が産生するタンパク質で、特定の分子(抗原)を認識して結合する。血液中や体液中に存在し、細菌やウイルスなどの微生物に結合すると、白血球による貪食が起こる。がん細胞に結合しがん細胞を殺す働きもあり、多くの抗体医薬品が臨床で使用されている。
- 注 3. CasMab(キヤスマブ): Cancer-specific monoclonal antibody(がん特異的抗体)の略で、2014 年に東北大学の本研究室が世界で初めて発表した(商標: 第 5690178 号)。がん細胞と正常細胞に発現する膜タンパク質のアミノ酸配列が 100%同一であっても、がん細胞に特徴的な構造の違いを認識する。
- 注 4. トラスツズマブ(ハーセプチン®): HER2 に対する抗体医薬のひとつ。HER2 陽性の乳がんは、以前は難治性の乳がんとされていたが、トラスツズマブが導入され、治療成績は大幅に改善された。
- 注 5. 抗体薬物複合体(ADC): 抗体に抗がん剤などの薬(ペイロード)を付加したもの。抗体が特定の分子に結合する性質を利用して、薬をがん細胞まで運び、そこで薬を放出することで、抗腫瘍効果を発揮する。
- 注 6. キメラ抗原受容体(CAR)T 細胞: 遺伝子工学の技術を用いてキメラ抗原受容体(CAR)と呼ばれるタンパク質を作り出すことができるように T 細胞を改変したもの。CAR は、がん細胞などの表面に発現する特定の分子を認識するように設計され、CAR を作り出すことができるようになった T 細胞を CAR-T 細胞と呼ぶ。

【参考文献】

1. 2014 年 8 月 1 日付東北大学プレスリリース
『がん細胞だけを攻撃する抗体作製技術の開発～副作用のない抗体医薬品の開発が可能に～』
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2014/08/press20140729-01.html>

【論文情報】

論文タイトル: A Cancer-specific Monoclonal Antibody against HER2 Exerts Antitumor Activities in Human Breast Cancer Xenograft Models

著者: Mika K. Kaneko, Hiroyuki Suzuki, Tomokazu Ohishi, Takuro Nakamura, Tomohiro Tanaka, and Yukinari Kato*

*責任著者: 東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野 教授 加藤 幸成

掲載誌: International Journal of Molecular Sciences

DOI: 10.3390/ijms25031941

URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/3/1941>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野

教授 加藤 幸成(かとう ゆきなり)

TEL 022-717-8207

Email: yukinari.kato.e6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

TEL: 022-717-8032

Email: press@pr.med.tohoku.ac.jp