

2024 年 8 月 6 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の作用メカニズムを解明 ～上市抗体医薬品よりも高い補体依存性細胞傷害活性を発揮～

【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)の抗腫瘍効果のメカニズムを検討しました。
- HER2-CasMab は、上市抗体医薬のトラスツズマブ(ハーセプチン[®])^(注4)よりも高い補体依存性細胞傷害(CDC)^(注5)活性を示しました。
- HER2-CasMab は HER2 陽性細胞に対しトラスツズマブより高い抗腫瘍効果を示したことから、乳がんや胃がんなどの HER2 陽性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。

【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。その一方で、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おり、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抗体創薬学分野の加藤幸成教授の研究グループは、がん細胞を特異的に攻撃する抗体医薬(CasMab)の開発を行っており、近年、HER2 を標的とする HER2-CasMab の開発に成功しました。本研究では、HER2-CasMab の抗腫瘍効果のメカニズムの解明を行い、HER2-CasMab が上市抗体医薬品のトラスツズマブよりも有意に高い CDC 活性を持つことがわかりました。また、HER2 高発現腫瘍に対し、トラスツズマブよりも高い抗腫瘍効果を示したことから、乳がんや胃がんなどの HER2 陽性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、令和 6 年 8 月 1 日、欧州の科学誌 International Journal of Molecular Sciences に掲載されました。概要は YouTube の抗体創薬学分野チャンネルでもご覧いただけます (<https://www.youtube.com/watch?v=Tv9NnatGH98>)。

【詳細な説明】

研究の背景

東北大学大学院医学系研究科抗体創薬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。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、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。一方、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たところ、今年、本研究グループは、HER2-CasMab の作製に成功しました (2024 年 2 月 9 日プレスリリース <https://www.med.tohoku.ac.jp/5589/>; 抗体創薬学分野 YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=b5sOCuf1yt8>)。トラスツズマブと異なり、HER2-CasMab は正常の上皮細胞には全く反応しませんでした。さらに、トラスツズマブと同様に高い抗腫瘍効果を示すことがわかっていましたが、そのメカニズムは不明でした。

今回の取り組み

本研究で研究グループは新たに、HER2-CasMab の抗腫瘍効果のメカニズムの解明を行いました。HER2-CasMab は上市抗体のトラスツズマブよりも有意に高い CDC 活性を持つことがわかりました (図1; **P<0.01)。

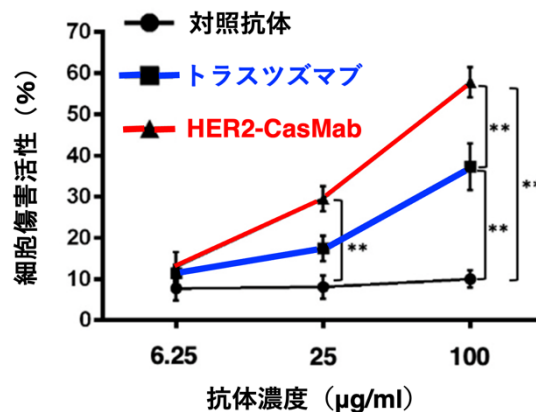


図1. HER2-CasMab はトラスツズマブよりも高い補体依存性細胞傷害活性を持つ

また HER2-CasMab は HER2 高発現腫瘍に対し、トラスツズマブよりも高い抗腫瘍効果を示しました (図 2; **P<0.01)。

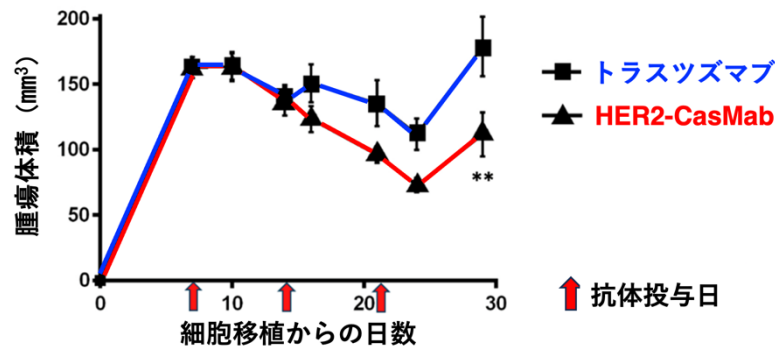


図 2. HER2-CasMab はトラスツズマブよりも高い抗腫瘍効果を示す

今後の展開

本成果により HER2-CasMab の抗腫瘍効果が示されたことから、乳がんや胃がんなどの HER2 陽性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。さらに、HER2-CasMab を抗体薬物複合体(ADC)^(注6)やキメラ抗原受容体(CAR)T 細胞^(注7)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、2024 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/>)。

【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(キャスマブ):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言われていたが、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. 補体依存性細胞傷害(Complement Dependent Cytotoxicity: CDC)活性:抗体が標的細胞(がん細胞やウィルスなど)の抗原に結合すると、複数の補体が次々と反応して活性化する。細胞の表面で一連の反応が起こり、標的細胞を溶解する。

注 6. 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 7. 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。

【論文情報】

Anti-HER2 Cancer-Specific mAb, H₂Mab-250-hG₁, Possesses Higher Complement-Dependent Cytotoxicity than Trastuzumab

Hiroyuki Suzuki, Tomokazu Ohishi, Tomohiro Tanaka, Mika K. Kaneko, and Yukinari Kato*

*責任著者:東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬学分野 教授 加藤 幸成

掲載誌:International Journal of Molecular Sciences

DOI:10.3390/ijms25158386

URL:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/15/8386>

【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抗体創薬学分野
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

TEL: 022-717-8032

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