

・招待講演(1)

進行がんの系統的なプレターゲティングによる治療システムの開発

Development of therapeutic system by systematic pre-targeting for advanced cancer

児玉龍彦

Tatsuhiko KODAMA

東京大学先端科学技術研究センター システム生物医学

〒153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1

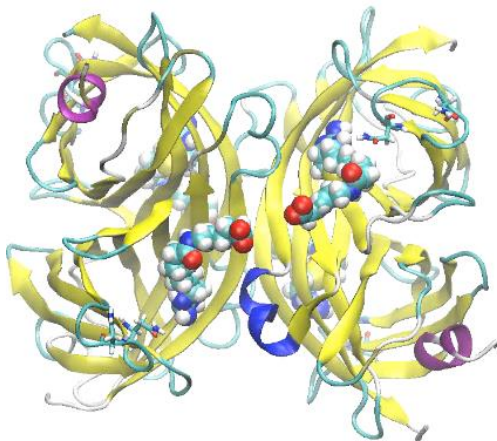
TEL:03-5452-5230

E-mail:kodama@lsbm.org

概要

再発、転移をともなう進行がんの治療は、多数の病巣に対する抗体医薬品を中心とする分子標的薬が基本となる。抗体医薬品は、2015年では世界で16兆168億円、前年比で 20.8%増となっている。しかし、進行がんでの治療は、投与患者中効果を示す患者の限られていること(奏効率の低さ)、効果が限定的で数か月の延命効果しかない(有効性の限界)問題がしられる。これに対して Antibody Drug Conjugate (ADC: 抗体結合医薬品)が開発されているが、副作用がまず場合が多く、本来の副作用の少ない長所が消えてしまう。

我々は、抗体による分子標的のマーキングを行うstreptavidin改変体 Cupid と、それに対してエフェクター(診断薬、治療薬)を選んでデリバリーするbiocon改変体 Psyche という、プレターゲティングの診断、治療システムを開発している。自然界でも最も高い親和性を用いて、ゼノグラフトマウスで、%ID で30%を超えて薬を集積でき、診断用 PET で腫瘍を描出できる。



左図 説明 Cupid と Psyche

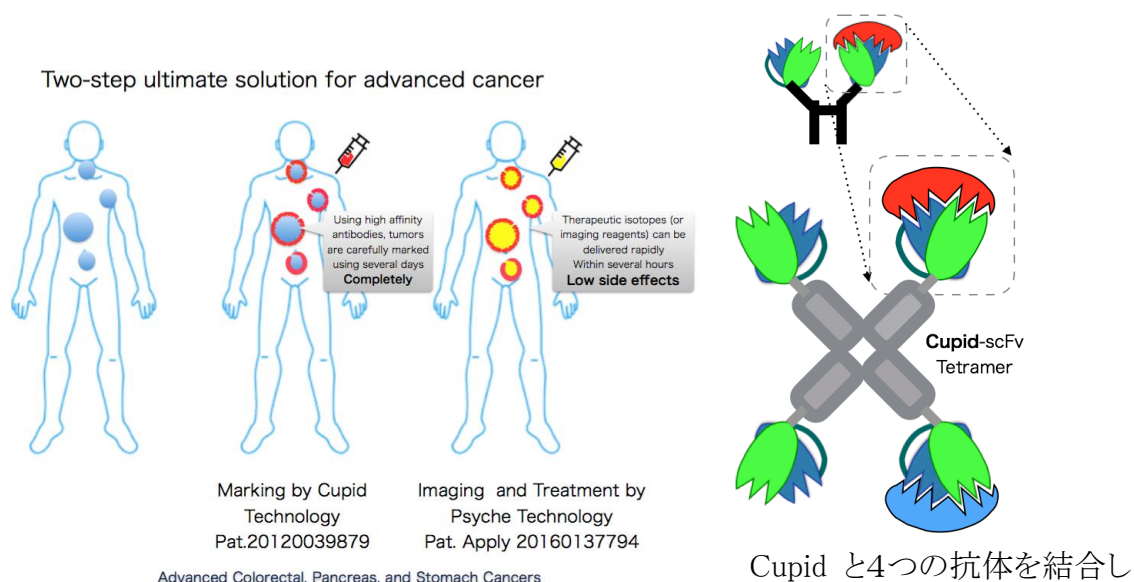
streptavidinを人体内で異物とみられないよう免疫原性を低下させた Cupid と、体内の野生型bioconで干渉されないよう変異させた Psyche はスパコンの分子動力学設計を駆使して高い親和性を達成した。

大腸ガンの分子標的をモデルに、(1)ゲノム解析からの系統的な標的探索、(2)結晶構造でのバイオ医薬品と低分子有機合成医薬品の平行開発、(3)スパコンでの分子動力学設計、(4)最強力の  $\alpha$  線アイソトープの結合実験、(5)多剤耐性に有効なデュオカルマイシンを用いたがん細胞内切断リンカーの開発で行われている。今回の講演では、診断と治療へのマルチプレックス開発へ、Collective Technology Development というプラットフォームを提唱したい。

### 進行がんの多数標的へのプレターゲティングシステム

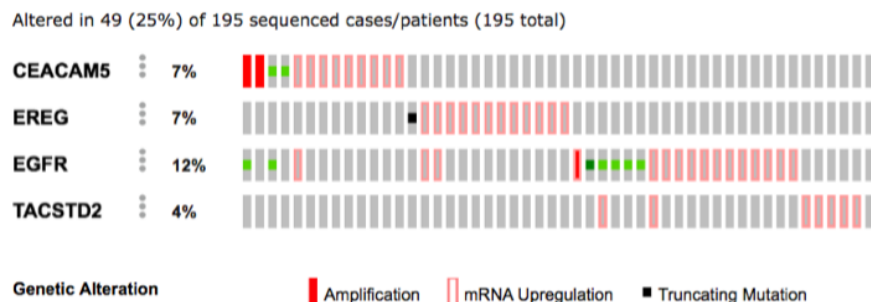
今日、300 種類以上の抗体医薬品が開発途上にある。しかし、それでは、がん細胞を殺す効果が弱く、血液系以外の固形がんでは効果が限定的であり、上梓されている医薬品はその1割以下である。そこで、制がん剤や、アイソトープを抗体に結合して全身にちらばったがん細胞を治療する antibody drug conjugate が注目されている。しかし、ADC の問題点として安定的な抗体に結合した制がん剤が数日間血液中を循環するため、副作用が強くなってしまう。

プレターゲティングは、抗体によるがん細胞のマーキングと、エフェクターを分離する治療システムである。このため自然界における最強の親和性をもつストレプトアビジンとビオチンを人体内で使用可能に改変した Cupid と Psyche を用いる。



Cupid と4つの抗体を結合したバイオ医薬品の人工抗体を作成する技術を確立した。Cupid のラインアップが進み、遺伝子変異が個人ごとに異なっており(下図)、一つの分子標的への治療だけではエ

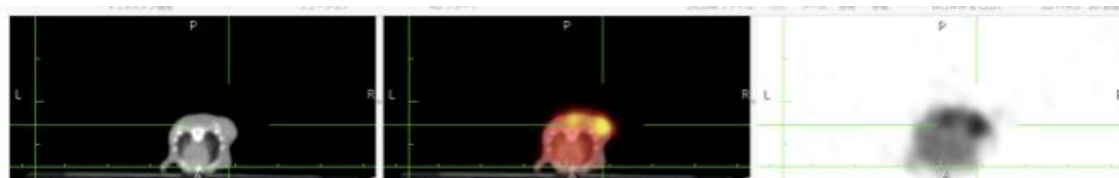
スケープしてしまう進行がんで複数標的を治療できることにより根治をめざしている。



## テラノスティック

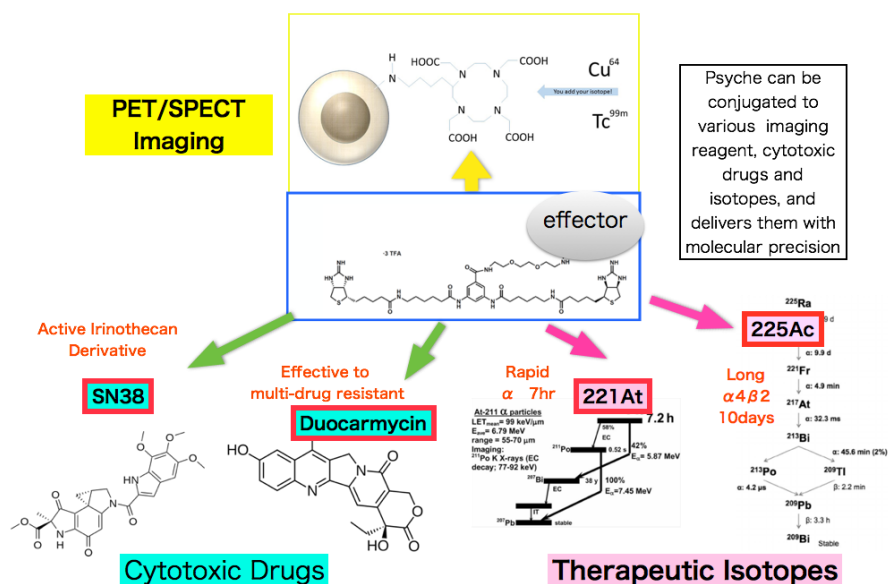
進行がんにおいては、多様な分子標的が変化しながら発現される。そこで「奏効率」と「有効性」を最大にするために治療時点での分子標的の発現を確認することが大事である。

抗体と Cupid を融合させた 4 量体でマーキングしたあと、DOTA 結合 Psyche で、診断用アイソトープと治療用アイソトープを順次使用することにより、診断と治療を統合したテラノスティック・システムを開発した。



図は、CEA 発現ヒト腫瘍を、免疫不全マウスにゼノグラフト抗 CEAscFvCupid でマーキングし、Cu64-DOTA-psy で PET イメージングしたものである。主要部が特異的に描出されている。Psyche は強力な  $\alpha$  線を放出する At221 や Ac225 での標識や、pM オーダーで作用し、多剤耐性がんにも有効なデュオカルマイシンを結合することもできる。

デュオカルマイシンの場合はがん細胞にエンドサイトーシスして切断されるリンカーも開発中であり、進行がんを確実に殺す強力な Psyche のラインアップが進んでいる。



## Collaborative Technology Development について

Cupid に多種類の抗体を結合させ、Psyche にさまざまな診断薬と治療薬を結合した進行がんの治療システムを開発するには、抗体などのバイオ医薬品企業、アイソトープとイメージング製品の企業、制がん剤とリンカーの有機合成を行う企業の参加が必要である。そこで Cupid と Psyche の特許を系統的にカバーし、知的財産のプラットフォームを提供するベンチャー企業サヴィッドセラピューティクス社が設立されている。

サヴィッド社は多数企業の参加する進行がんへの治療システムの POC をえて特許を樹立するための collaborative technology development という開発方式を提唱している。参加企業は公正な評価をうけて知的財産の一定部分の保有者となれ、一方、進行がん治療システムを販売する企業は個別のリエジェントを作成するリスクをおわずに臨床開発に専念できる。日本から世界にむけて進行がん診断・治療システム開発の新たなプラットフォームを提唱したい。

## 参考文献

- 1) Epregrulin Recognition Mechanisms by Anti-epiregrulin Antibody 9E5: STRUCTURAL, FUNCTIONAL, AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION ANALYSES.  
Kado Y, et al. J Biol Chem. 2016 Jan 29;291(5):2319–30.
- 2) Design and synthesis of biotin analogues reversibly binding with streptavidin.

Yamamoto T, Chem Asian J. 2015 Apr;10(4):1071–8.

3) Structure-based design of a streptavidin mutant specific for an artificial biotin analogue.

Kawato T, et al. J Biochem. 2015 Jun;157(6):467–75.

4) Structure-based design and synthesis of a bivalent iminobiotin analog showing strong affinity toward a low immunogenic streptavidin mutant. Kawato T, et al. Biosci Biotechnol Biochem. 2015;79(4):640–2.

5) Crystal structure of streptavidin mutant with low immunogenicity.

Kawato T, et al. J Biosci Bioeng. 2015 Jun;119(6):642–7.