

Claudin-2 抗体を用いた創薬基盤技術

薬学研究科 附属創薬センター

教授 近藤 昌夫



▶ 特徴・独自性

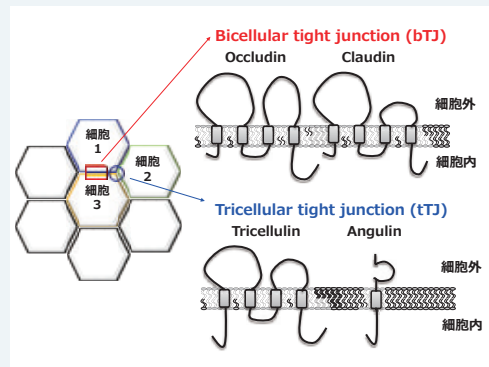
近年、Bicellular tight junction 構成蛋白質 (occludin, claudin)、Tricellular tight junction 構成蛋白質 (angulin, tricellulin) を標的とした創薬イノベーションを示唆する知見が集積されている。近藤研究室では tight junction (TJ) 創薬基盤技術の開発を進め、これまでに 200 種類以上の TJ binder/TJ modulator を創製し、これらの TJ binder/modulator を用い、TJ を標的とした経皮吸収促進、脳内薬物送達、腸管・経鼻・経肺吸収促進、癌診断・治療、粘膜ワクチン、炎症性腸疾患治療等の POC を確立してきた。

claudin-2 (CLDN-2) は炎症性腸疾患の腸管において悪性度と発現量に正の相関があること、食道癌・大腸癌・肝癌・肺癌・腎癌において高発現していることから、炎症性腸疾患および抗癌剤の標的として注目されている。しかしながら、CLDN-2 の細胞外領域は小さいうえに種間のホモロジーが高いことに加え、リコンビナントタンパク質作製が難しいため抗体を含めた結合分子の開発は難しく、創薬研究のみならず proof of concept の確立すら立ち遅れているのが現状である。

同研究室では CLDN-2 抗体の作製にはじめて成功し、ヒトとマウスに交叉性を示すこと、癌・炎症性腸疾患モデルマウスで治療効果を有していることを確認した。本技術は、CLDN-2 を標的とした創薬のボトルネック解消に資すると期待される。

▶ 社会実装と実用化への可能性

CLDN-2 は炎症性腸疾患やある種の癌細胞で高発現しており、本抗体を用いることで炎症部位や癌細胞特異的に薬物などを送達するためのドラッグデリバリーシステム (抗体薬物複合体 (ADC) を含む) への応用も期待される。



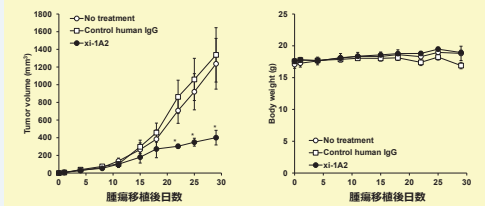
tight junction の分子基盤

実験方法



HT1080/hCLDN-2皮下移植した日をDay 0
Day 1~ 各種抗体投与 (1 mg/kg)
2回/週 i.v. (計8回投与)
体重・腫瘍体積測定

抗腫瘍活性



腫瘍増殖を抑制

Anti-CLDN-2 抗体 (xi-1A2) の抗腫瘍活性解析

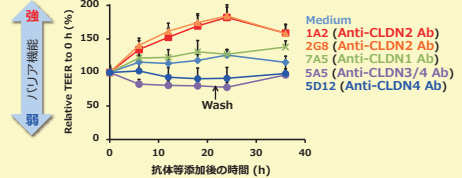
実験方法



※TEER: 上皮電気抵抗値
Anti-CLDN1抗体 (7A5)
Anti-CLDN2 抗体 (1A2, 2G8)
Anti-CLDN4 抗体 (5D12)
Anti-CLDN3/4 抗体 (5A5)
をBasal側に添加 (10 µg/mL)

膜電気抵抗値が一定となった段階で抗体等を添加

膜電気抵抗値の変化



Claudin-2を標的とした粘膜バリア強化のproof of concept

粘膜バリア制御活性の claudin 特異性

特許

特開 2018-123074 他、複数出願済

論文

Takigawa, M.; Iida, M.; Nagase, S.; Suzuki, H.; Watari, A.; Tada, M.; Okada, Y.; Doi, T.; Fukasawa, M.; Yagi, K.; Kunisawa, J.; Kondoh, M. Creation of a claudin-2 binder and its tight-junction-modulating activity in a human intestinal model. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 363, 444-451.
Hashimoto, Y.; Hata, T.; Tada, M.; Iida, M.; Watari, A.; Okada, Y.; Doi, T.; Kuniyasu, H.; Yagi, K.; Kondoh, M. Safety evaluation of a human chimeric monoclonal antibody that recognizes the extracellular loop domain of claudin-2. *Eur J Pharmacol Sci*, 2018, 117, 161-167.

参考 URL

<https://masuo0.wixsite.com/rsphsosauniv>

キーワード

Claudin-2, antibody, cancer, inflammatory bowel diseases