

CKAP4を標的とする新規抗がん剤開発

プロジェクト
責任者

大阪大学 感染症総合教育研究拠点

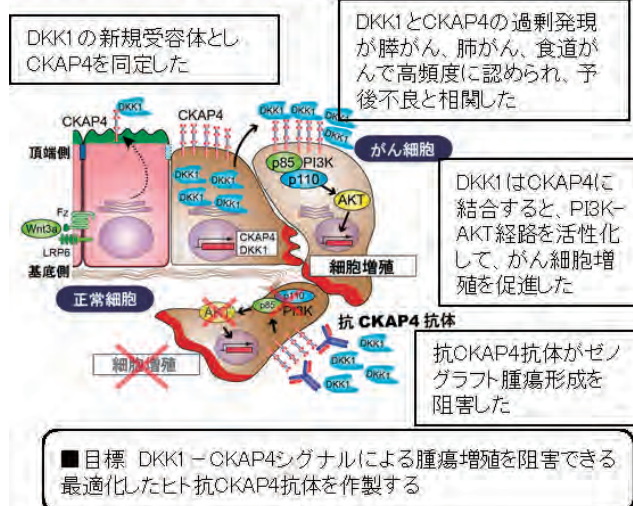
特任教授 菊池 章

プロジェクト概要

高齢化が進むわが国では、今後もがんの罹患者数、死亡者数が増加すると予想されている。効果的ながん治療法の開発は国民全体の喫緊の課題であり、とりわけ、難治がんに対するがん細胞特異的な分子標的治療薬の開発が待ち望まれている。Wntシグナルに関連する分泌タンパク質Dickkopf1 (DKK1) は発がんに関与することが示唆されていたが、DKK1がどのような受容体と結合し、がんに関連するのは長年にわたって不明であった。私共は、2016年にDKK1の新規受容体としてCytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4) を同定して、新規DKK1-CKAP4がんシグナルが、ホスファチジルイノシトール3リン酸キナーゼ (PI3K) -AKT経路を活性化することにより、膵がんや肺がん、食道がん等の難治がんの悪性化に関与することを明らかにした。さらに、2019年にマウス抗ヒトCKAP4モノクローナル抗体が、がん細胞株を移植したゼノグラフト皮下腫瘍形成モデルに対して、抗腫瘍活性を有することを見出した。また、2024年には、CKAP4を標的とするヒト化抗体を開発し、その薬効と安全性を評価した。

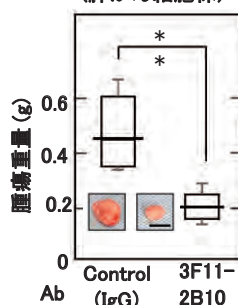
A

Dickkopf1 (DKK1) はWntシグナルを阻害するタンパク質で、がん抑制作用を有するとされていた。一方、がん促進作用があることも示されたが、その作用機構は不明であった。

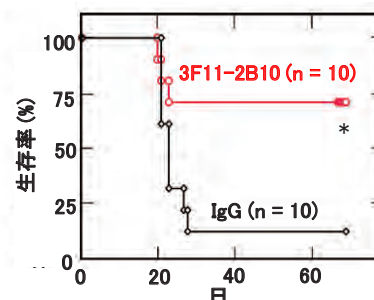


B

皮下腫瘍モデル
(膵がん細胞株)



腹膜播種モデル
(膵がん細胞株)



A. DKK1-CKAP4癌シグナル軸の概要

B. 抗CKAP4抗体 (3F11-2B10) の抗腫瘍効果 左、ヒト膵がんS2-CP8細胞をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が100 mm³に達した時点で、対照又は抗CKAP4抗体を腹腔内に投与し、腫瘍増殖能に対する薬効を解析した。抗CKAP4抗体は、腫瘍増殖を抑制した。右、S2-CP8細胞をヌードマウスの腹腔内に注入した後に、対照又は抗CKAP4抗体を腹腔内に投与し、生存率に対する薬効を解析した。抗CKAP4抗体は、生存率を改善した。

対象疾患：難治がん（特に膵がん）。

特許情報：日本、アメリカ、ヨーロッパ、カナダで特許登録済み。

技術の特徴：CKAP4は新規標的分子である。

市場性、開発における課題：難治がんに対する需要は高い。間質の多い膵がんに対する抗体の腫瘍移行性。

希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）：ヒト化（またはヒト）抗CKAP4抗体に関する基礎研究とライセンスアウト。