

Wntシグナル関連分子GREB1を標的とした新規医薬品の創出

プロジェクト 責任者

1. 大阪大学 感染症総合教育研究拠点
2. 徳島大学大学院 医歯薬学研究部

特任教授 菊池 章¹、教授 松本 真司²

プロジェクト概要

GREB1(growth regulation by estrogen in breast cancer 1)は、エストロゲン受容体の補因子として同定され、乳がんや前立腺がん等の性ホルモン感受性がんが高発現することが知られていた。私共の研究により、小児がんの肝芽腫でもGREB1が高発現して、治療標的になることが明らかになった。本成果の学術上の重要な点は、①GREB1の新たな機能が明らかになり(図1)、②小児がんは成人がん比べて遺伝子変異が少なく発症するメカニズムが解明され(図2)、③GREB1がホルモン非感受性がんにも関与する可能性が示唆されたことである。事実、最近の私共の研究により、肝芽腫以外の肝細胞がんや悪性黒色腫等の性ホルモン非感受性がんにおいてもGREB1が発現することが明らかになった。さらに、GREB1を標的とする抗がん剤として修飾型アンチセンス核酸(ASO)を合成した。本修飾型ASOはこれまでの核酸医薬品の欠点とされていた血中安定性や腫瘍到達性が向上し、ドラッグデリバリーシステムがなくても皮下投与により、*in vivo*での腫瘍増殖を抑制した(図3)。本研究では、性ホルモン非感受性がんに対する新規の抗がん剤としてGREB1 ASOの開発を目指す。

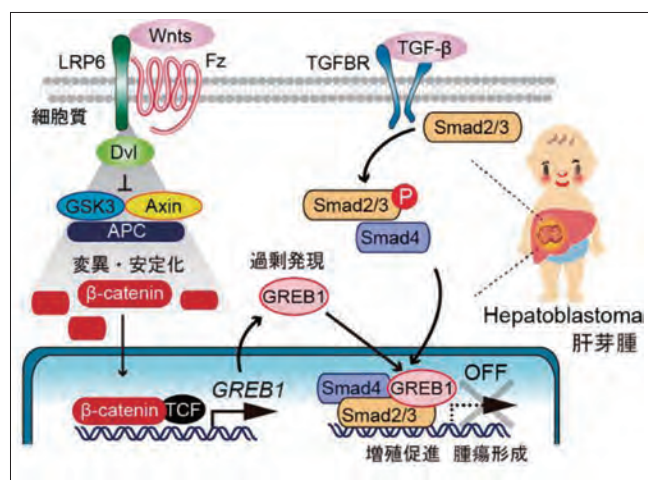


図1. 肝芽腫における
GREB1の腫瘍増殖機構

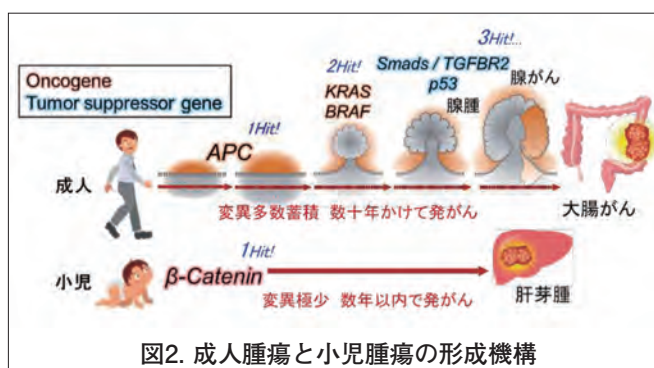


図2. 成人腫瘍と小児腫瘍の形成機構

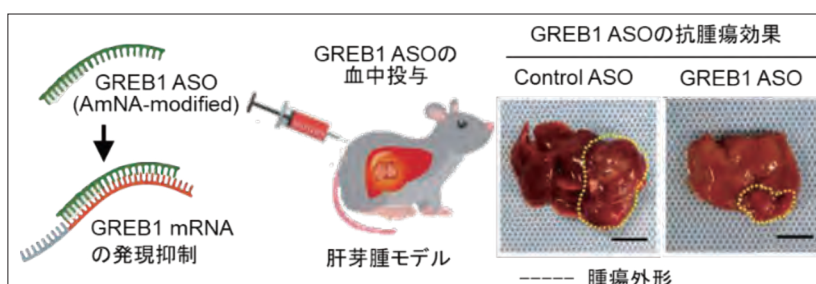


図3. GREB1 ASOを用いた抗がん剤開発

対象疾患：GREB1高発現性ホルモン非感受性がん（具体的内容は要連絡）

特許情報：PCT出願

技術の特徴、市場性：核酸医薬品を用いた小児がんから成人がんまで幅広い悪性腫瘍が対象であり、市場性は広い。COVID-19に対するRNAワクチンの有効性が証明されたことにより、核酸医薬品を用いたがん治療薬への期待が高まる

開発における課題：核酸医薬品合成の高コスト

希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）、企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報：

共同研究開発の後に、ライセンスアウト

がん幹細胞とがん免疫をデュアルに標的化するエピゲノム創薬の知財整備と開発研究

プロジェクト 責任者	大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学
	特任教授（常勤） 石井 秀始

プロジェクト概要

■対象疾患：難治性消化器がん（膵がん、転移性大腸がん）

■コンセプト：

「がん幹細胞」と「周囲の免疫細胞」を同時に標的化します。

「がん幹細胞」は、腫瘍の中に埋もれていますが、標準的な抗がん剤や放射線療法に抵抗性を示して、難治性の根元になっています。

「周囲の免疫細胞」は腫瘍免疫環境を演出していて、いくつかのがんでは、すでに免疫チェックポイント阻害薬によって、がん医療で有効性が示されています。

本シーズは、大阪大学が中心となって開発したアカデミア発のシーズで、特許化されています。

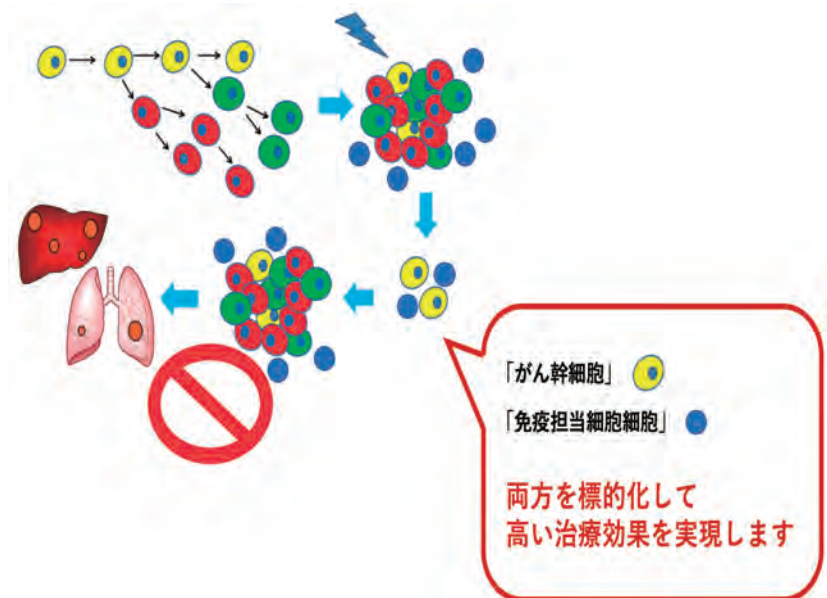
■市場とその動向：

がん医療全体で2020年グローバル市場規模予想は5000億ドル規模（50兆円）です。難治がんのようなプレシジョン医療が求められる領域では、「個別化戦略」が医薬品開発におけるKSF(Key Success Factor)です。

■現在の状況：

大阪大学では、難治がんの克服を目指して、新しいシーズ開発を目指してきました。

本技術はすでに特許化を進め、前臨床試験の迅速化、医師主導治験の推進で、製薬系やベンチャー系企業との協働が必要なフェーズにあります。



基本特許は申請済み。

契約に基づく情報共有で、開発を共同で進めていきます。

PMDAコンサルトを経て前臨床試験、医師主導治験に進めます。

画期的な核酸医薬品の臨床応用に向けてコンジュゲート修飾による対費用効果の最大化

プロジェクト 責任者	大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学
	特任教授（常勤） 石井 秀始

プロジェクト概要

- 標準的な治療法では治せない難治性消化器がんを対象とします。
- 大阪大学がもつ先進的なシーズとして、核酸医薬品を応用します。
- 核酸医薬は、精密な制御が可能な医薬品として、注目を集めています。
- 本シーズは核酸医薬品として、「がん幹細胞」とその微小環境を標的にします。
- すでに基本的な非臨床試験が進捗して、特許化されています。
- 製薬系企業の協働による開発の加速化が期待されます。

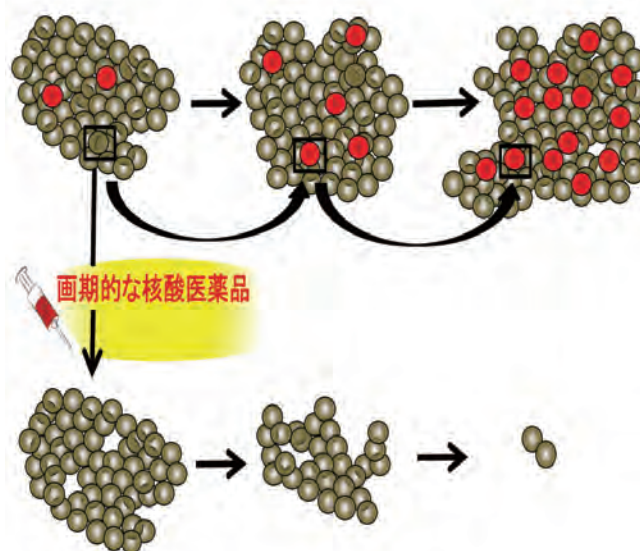
■戦略：

2020年グローバル市場規模予想が5000億ドル規模(50兆円)とされるがんの医薬品業界で、成功の鍵を握ることは、「差別化」です。

私たちの本シーズは、世界初のコンセプトです。

さらに、臨床応用を効率化するために、特殊な手法を用いています。

基本シーズは特許化し、さらに周辺を固めています。



世界初のがんに対するコンジュゲート修飾核酸医薬品の実現

腫瘍の微小環境にマッチさせる戦略で、既存法を超えるピンポイントの攻撃

基本的な前臨床試験は完了しています

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

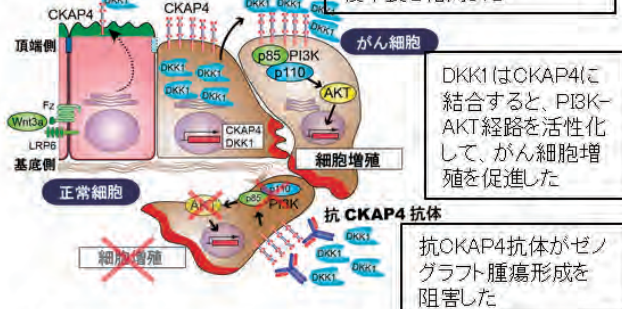
高齢化が進むわが国では、今後がんの罹患者数、死亡者数が増加すると予想されている。効果的ながん治療法の開発は国民全体の喫緊の課題であり、とりわけ、難治がんに対するがん細胞特異的な分子標的治療薬の開発が待ち望まれている。Wntシグナルに関連する分泌タンパク質Dickkopf1 (DKK1) は発がんに関与することが示唆されていたが、DKK1がどのような受容体と結合し、がんに関連するのは長年にわたって不明であった。私共は、2016年にDKK1の新規受容体としてCytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4) を同定して、新規DKK1-CKAP4がんシグナルが、ホスフ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。

DKK1の新規受容体として、CKAP4を同定した

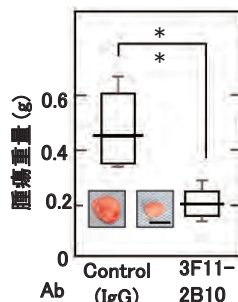
DKK1とCKAP4の過剰発現が膵がん、肺がん、食道がんで高頻度に認められ、予後不良と関連した



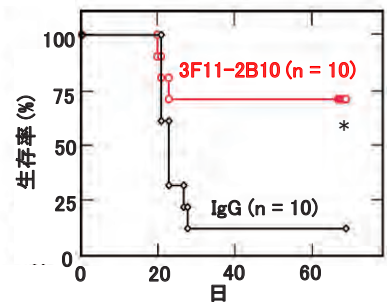
■ 目標 DKK1-CKAP4シグナルによる腫瘍増殖を阻害できる最適化されたヒト抗CKAP4抗体を作製する

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。

難治性消化器がん幹細胞を標的とした特異的阻害薬の迅速な臨床応用

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学

特任教授（常勤） 石井 秀始

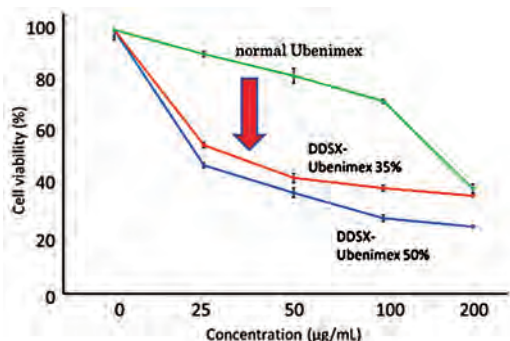
プロジェクト概要

難治性消化器がんを標的とするCD13阻害剤の新規薬物送達システム

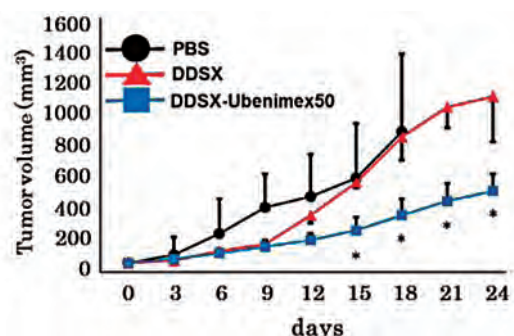
背景

- ・ これまでに肝がんにおけるがん幹細胞のマーカーとしてCD13を報告した。
(*J Clin Invest* 2010)
- ・ CD13阻害剤ウベニメクスは国内で成人急性非リンパ性白血病（ANLL）に使われてきた。
- ・ 予備検討から、肝がんに対してウベニメクスで効果的な治療を行うためには、ANLLに対する用量よりかなり高用量が必要であることが示唆された。

CD13阻害剤ウベニメクスの効果を高める
新規薬物送達システム(DDS)を開発した。



新規DDSによってウベニメクスの効果が増強された。



DDSX-ウベニメクスは腫瘍増大を抑制した。

公開情報

- ・ 特許
 - 国内：2018-013678
 - 国外：出願中
- ・ 投稿論文
 - *J Clin Invest* 2010;120(9):3326-3339.
 - *Oncogene* 2019;38(2):244-260.

希望する連携内容

- ・ 共同研究
 - 非臨床安全性試験（サルなど）
 - 製造（GLP, GMP grade）
 - 臨床試験
- ・ 成果物の価値に対する投資

連絡先 TEL：06-6210-8406 / FAX：06-6210-8407 E-mail：hishii@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

対象疾患、特許情報、技術の特徴、市場性、開発における課題、希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）、企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報等をすすめている。

抗がん作用を有する核酸脂質ナノ粒子製剤の開発

プロジェクト 責任者

1) 大阪大学 微生物病研究所、2) 長崎大学 医歯薬総合研究科

招へい教授¹⁾、教授²⁾ 青枝 大貴

プロジェクト概要

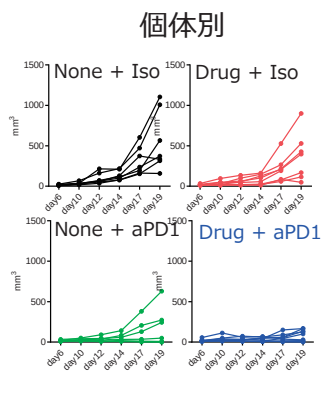
がんに対する免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫治療が実現し大きな注目を集めている。しかしながら、その奏功率は概ね2割程度に留まり、その恩恵を受けることのできる患者は限られている。我々はこの問題に自然免疫の観点からアプローチすることを試み、免疫を活性化するアクセルとして機能し、かつ安全性に優れた免疫賦活化CpG核酸であるD35を陽性電荷脂質でナノ粒子 (Lipid Nano Particle) 化したD35LNPを開発した。D35LNPはマウス腫瘍モデルにおいて腫瘍排除に有効な1型自然免疫反応を惹起し、抗PD-1抗体との併用によって、D35LNPや抗PD-1抗体の単剤治療と比べて有意な抗腫瘍効果を誘導した。他にもCpG核酸をがん免疫に適応する試みは複数存在しているが、それらは効果を発揮するには腫瘍内投与が必須である一方で、D35LNPは静脈内による全身投与でも抗腫瘍効果を発揮でき、他のCpG核酸製剤にくらべて、より幅広い適応 (年齢やがん腫) が考えられる。

「自然免疫」は最初の「きっかけ」

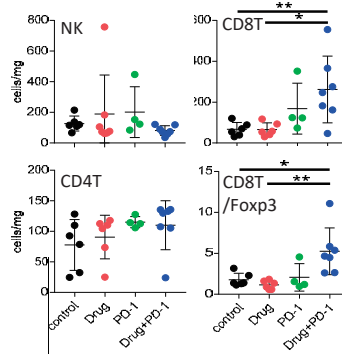


1型の自然免疫応答を惹起する
免疫賦活化薬剤で腫瘍排除に
向かうきっかけを誘導する

核酸脂質製剤の静脈内投与+抗PD-1抗体による併用治療効果

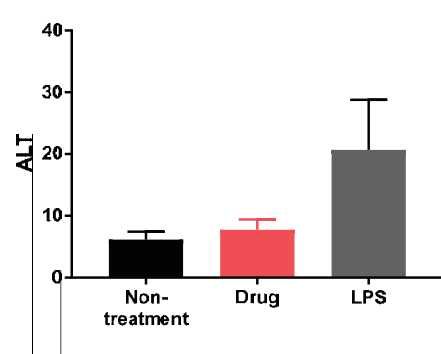


TIL細胞変化



静脈内投与後の肝障害性評価

治療に伴う低い生体負荷



論文: Lipid nanoparticles of Type-A CpGD35 suppress tumor growth by changing tumor immune-microenvironment and activate CD8 T cells in mice. Munakata L, Tanimoto Y, OsaA, Meng J, Haseda Y, Naito Y, Machiyama H, Kumanogoh A, Omata D, Maruyama K, Yoshioka Y, Okada Y, Koyama S, Suzuki R, Aoshi T. J Control Release. 2019 Nov 10;313:106-119. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.09.011.10.1016/j.jconrel.2019.09.011. Epub2019 Oct 16. PMID: 31629036

特許: PTC/JP2019/028269: AタイプCpGオリゴデオキシヌクレオチド含有脂質粒子

前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的とした難治性前立腺癌に対する革新的α線治療

プロジェクト
責任者

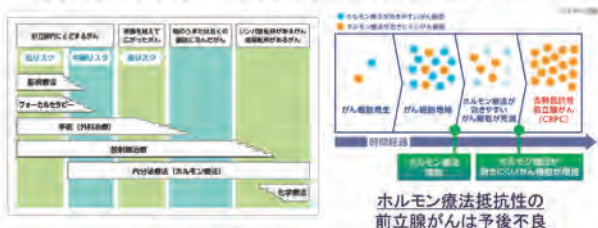
大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学

講師 渡部 直史

プロジェクト概要

前立腺がんにおけるunmet needs

- 患者データ(2018年、国内)
 - 新規患者数: 92,021人/年(男性1位)
 - 死亡患者数: 12,544人/年
- 去勢抵抗性(ホルモン療法抵抗性)前立腺がん
 - 5年生存率: 42% (low risk), 24% (intermediate risk), 5% (high risk)

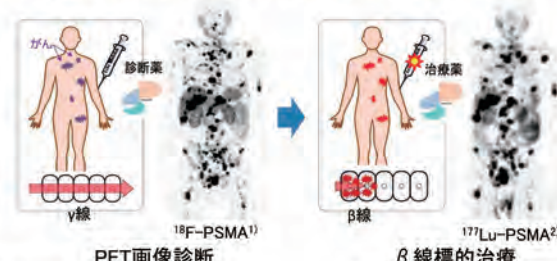


(国立がん研究センターがん情報サービス, <https://better.bayer.jp/>, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020)

前立腺特異的膜抗原(PSMA)について

(Prostate specific membrane antigen)

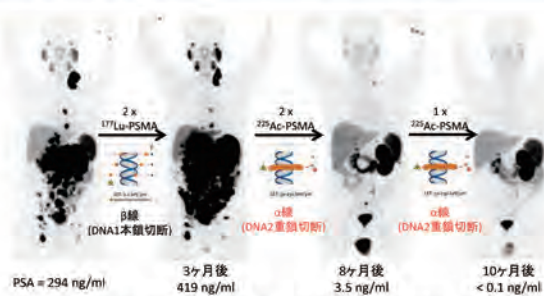
- 前立腺がん細胞の膜表面に高発現しているType II 内在性膜タンパク質
- 去勢抵抗性前立腺がんを含む前立腺がんの9割以上で発現している



(F. Giesel et al. EJNMMI 2016)

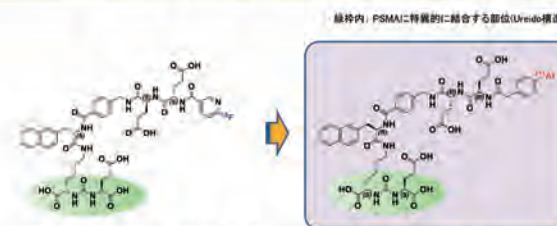
1) 2021年5月FDA承認, 2) 2022年3月FDA承認

アクチニウム(^{225}Ac)標識PSMAによるα線治療



(C. Kratochwil et al. J Nucl Med 2016)

本シーズ(^{211}At -PSMA5)について



(大阪大学にて臨床研究実施中)

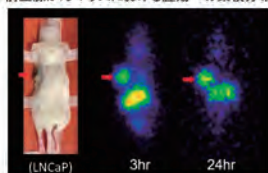
(特許出願済み)

大阪大学では、放射性核種を ^{211}At に置き換えた新規化合物を創製した(^{211}At -PSMA5)。 ^{211}At は加速器で製造可能なα線放出核種であり、外来治療が可能、国内で一貫製造可能など、先行するβ線治療薬の ^{177}Lu -PSMA617よりも優れた性質がある。

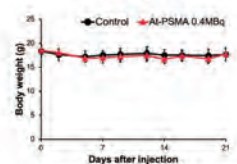
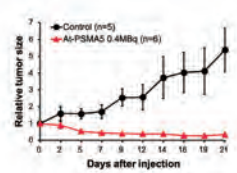
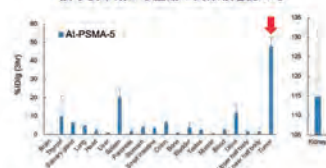
(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

^{211}At -PSMA5: 新しい標的α線治療薬

前立腺がんマウスにおける腫瘍への集積分布



投与後早期から腫瘍に高集積を認める



(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

競合との比較による優位性

	^{177}Lu -PSMA (ルテチウム)	^{225}Ac -PSMA (アクチニウム)	^{211}At -PSMA5 (アスタチン)
放射線の種類	β線	α線	α線
半減期	7日	10日間	7.2時間
治療効果	△~○	◎	◎
周囲への被ばく	比較的多い	極めて少ない	極めて少ない
専用病室への入院	必須	必要なし	必要なし
外来治療	×	○	○
国内製造	× (原子炉)	△	◎
サイクロトロンでの製造	×	△	◎
体内分布	○	×	○
イメージング			
承認状況	FDA承認あり	未	未

対象疾患: 前立腺がん

技術の特徴: α線を放出する抗がん剤(放射性医薬品)であり、多発転移を伴う進行癌でも治療可能

2024年度より去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第1相医師主導治験(first in human)を開始

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240527_1

AMED橋渡し研究(シーズF)採択課題(2022-2026年度) 特許情報: 物質特許を出願済み(出願番号: 特願2021-125774)

難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線治療

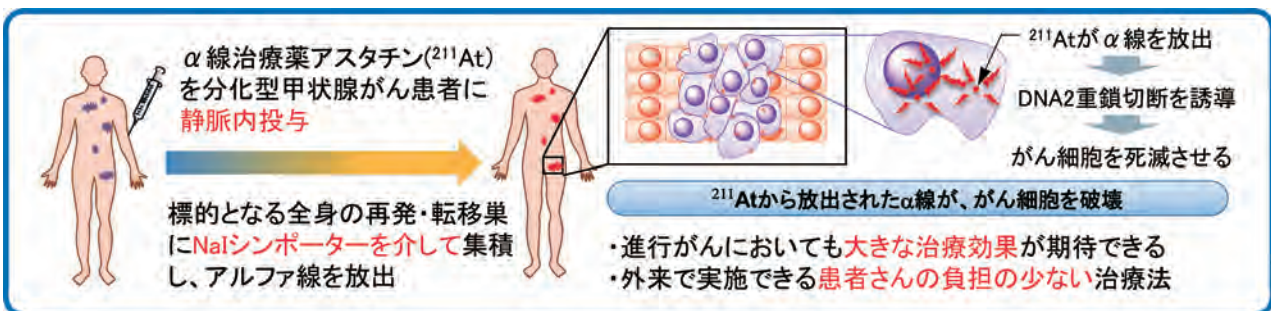
プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学

講師 渡部 直史

プロジェクト概要

近年、アルファ線を用いたがん治療が注目を集めており、従来のベータ線では増悪傾向であった進行がんの治療において、良好な治療効果が報告されている。分化型甲状腺がんの治療においては、放射性ヨウ素(^{131}I)を用いたベータ線治療が行われているが、治療効果が十分でないことがあり、また専用病室への隔離的入院が必要となっている。一方、アルファ線は短い飛程で大きなエネルギーを放出し、周囲への放射線の影響がほとんどないことから、外来通院での治療が可能である。アスタチン(^{211}At)はヨウ素によく似た性質を示すアルファ線放出核種であり、ヨウ素と同じ機序で甲状腺がん細胞に取り込まれる。これまでの非臨床試験において、アスタチン化ナトリウム(^{211}At NaAt)注射液の有効性と安全性を十分に検証し、大阪大学医学部附属病院において、治験薬としての安定製造(院内製造)を行っている。現在、治験審査委員会等の承認を得て、アルファ線核種のアスタチン(^{211}At)を用いた医師主導治験を実施しており、患者さん・医療機関の両者にとって負担の少ない治療薬としての実用化を目指している。



特許情報

- ①出願特許: 特願2017-255109 (PCT/JP2018/048442)
発明の名称: アスタチン溶液およびその製造方法
出願日: 2017年12月29日 (PCT出願日: 2018年12月28日)
- ②出願特許: 特願2017-235141 (PCT/JP2018/045068)
発明の名称: アスタチンの製造方法
出願日: 2017年12月09日 (PCT出願日: 2018年12月07日)
- ③出願特許: 特願2018-048560 (PCT/JP2019/008043)
発明の名称: 放射性核種製造システム、放射性核種製造プログラム、放射性核種製造方法、及び端末装置
出願日: 2018年03月15日 (PCT出願日: 2019年03月14日)

既存薬との比較

	^{131}I (ヨウ素)	^{211}At (アスタチン)
放射線の種類	ベータ線	アルファ線
生物学的効果比	1	5
治療効果	△～○	◎
飛程	短い	極めて短い
γ線の放出	多い	少ない
投与量(MBq)	多い	少ない
周囲への被ばく	比較的多い	極めて少ない
半減期	約8日	7.2時間
副作用	軽度	軽度
専用病室への入院	必要	なし
外来治療	×	○

「医師主導治験(Alpha-T1試験: Phase I)」(2021年11月～2025年3月)

対象: 標準的治療にて治療効果が得られない、あるいは標準的治療の実施・継続が困難である分化型甲状腺がん(乳頭がん、濾胞がん)の患者(予定症例数: 最大32例)

目的: アスタチン化ナトリウム注射液(^{211}At NaAt)を静脈内単回投与し、安全性、薬物動態、吸収線量、有効性を評価し、Phase II 試験以降における推奨用量を決定する。

化学療法抵抗性のトリプルネガティブ乳癌への新規治療法の開発

プロジェクト
責任者

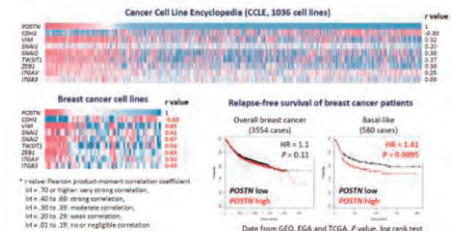
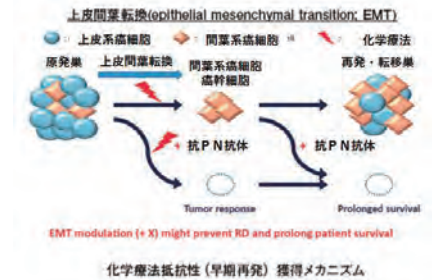
大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学

特任教授 谷山 義明

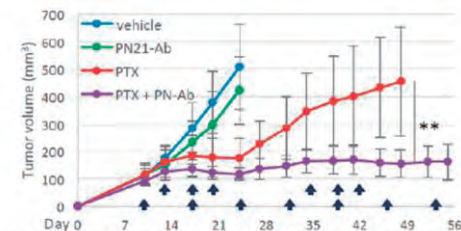
プロジェクト概要

現在、化学療法抵抗性の原因として上皮間葉転換が有力な機序と考えられている。抗がん剤抵抗性の間葉系癌細胞が後に間葉上皮転換を起こし蔵相すると考えられている（右図）。次に、具体的な標的を探索するため、米国UCSD校との共同研究から1000人以上の悪性腫瘍の症例の組織検体を用いて8つの間葉系マーカー最も強い相関のある因子を網羅的に探索した。その結果、ペリオスチン遺伝子を見出した。特に、乳癌においてはペリオスチン遺伝子の発現と上皮間葉転換の関係がより鮮明な関係を持っていた。さらには、Basal type（主にトリプルネガティブ乳癌：TNBC）においてはその予後とも強い相関があることが判明した。ペリオスチン遺伝子にはエクソンの脱落するスプライシングバリエーションがあるため化学療法抵抗性モデルでどのエクソンの発現が強く変化するか精査したところ、ペリオスチン・エクソン21であることが判明した（右図）。そこで、エクソン21を抗原とする病的ペリオスチン中和抗体を用いてTNBCを用いた化学療法抵抗性モデルに投与したとこと、再発を著明に抑制することを確認している。（特許獲得済み）さらには、血中病的ペリオスチンを測定する診断薬も開発（特許申請済み）し、コンパニオン診断薬としての可能性を検討する予定である。

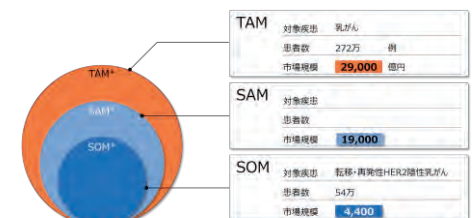
一方、TNBCだけでなくHER2陰性乳癌は転移・再発によってTNBC化される症例も多く同様に予後不良である。そこで、2025年2月には転移再発HER2陰性乳癌を対象として、大阪大学乳腺内分泌外科（島津研三教授）を中心に4施設で医師主導臨床試験Ph1/2aを予定している。その市場規模は右図に示す通り大きな市場を持っている。



抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん（間葉系転換した癌）ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



抗がん剤投与後再発はペリオスチンエクソン21中和抗体併用で著明に抑制され、同時にEMTの抑制を伴う。



*TAM: Total Addressable Market, SAM: Serviceable Available Market, SOM: Serviceable Obtainable Market

対象疾患：HER2陰性乳癌

特許情報：PCT出願済み

技術の特徴：既存の化学療法抵抗性を解除して、安全に有効な結果を誘導する

市場性、開発における課題：十分な市場があるが、FIHのためPhaseI/IIaの開発が求められている

希望する企業連携の内容：ライセンスアウトする企業連携を求めている。