The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	新規抗体薬物複合体（ADC）技術の確立と次世代抗HER2 ADC薬DS-8201aの創出
Author(s)	扇谷, 祐輔
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61694
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　扇　谷　祐　輔　）	
論文題名	新規抗体薬物複合体（ADC）技術の確立と次世代抗HER2 ADC薬DS-8201aの創出

論文内容の要旨

癌細胞に結合する抗体に細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体薬物複合体（Antibody-Drug Conjugate；ADC）は、選択的かつ効果的に癌細胞を死滅させるとともに、全身毒性の軽減も期待できる次世代抗体医薬品である。その作用メカニズムとしては、まず癌細胞上に発現する標的抗原にADCが結合後、細胞内に内在化する。その後細胞内にて結合薬物が放出され抗癌作用を発揮するというものである。現在微小管重合阻害剤を結合させた2品目(SGN-35:抗CD30 ADC、T-DM1：抗HER2 ADC）が上市され、臨床段階には30を超える品目が並んでいる。このようにADCは将来的にも適応拡大が期待される次世代抗体の1カテゴリーとして注目度が高まっている。しかしながら、ADC技術開発には有効性、安全性、物性面等、未だ改良の余地が多く残されており、より安全で、かつより強力な治療効果を示すADC、そして複数の抗体に適用可能なADC技術の創製が期待されている状況である。本研究では現状の課題を克服可能な新規ADC技術、すなわち、チューブリン重合阻害剤以外の作用機作の薬物を搭載し、血中で安定であり、高DAR化が可能で、薬物分布が均一なADC技術の確立を目指し研究を行った。

我々は抗HER2抗体 trastuzumabを用いて新規ADC技術の構築を行った。複数の候補化合物の中からDNA toposiomaserase I阻害剤エキサテカンを薬物部分として採用し、低凝集性かつ高い細胞障害活性を有するADCのスクリーニングを行った。その結果、1抗体あたりの薬物結合数（drug-to-antibody ratio；DAR）を8近くまで高くしても低凝集性で、HER2陽性細胞に対して高い細胞障害活性を有するADC、DS-8201aを取得した。DS-8201aは抗体中のほぼ全ての鎖間システイン残基への薬物リンカーが導入され、DAR8の画分がメインである非常に均一性の高いADCであり、HER2発現依存的なin vitro細胞障害活性及び腫瘍の退縮を伴う強いin vivo抗腫瘍活性を示した。この有効性メカニズムとしてHER2を介したAktリン酸化阻害活性及び抗体依存性細胞傷害活性、並びに結合薬物に起因するDNA損傷及びそれに伴うアポトーシス誘導が確認され、抗体部分及び薬物部分の薬理活性を併せ持つADCであることが明らかとなった。またカニクイサルを用いて薬物動態を評価したところ、総抗体と遜色ない血中ADC濃度推移を示し、非常に高い血中安定性が示唆された。それに伴い血中遊離薬物濃度は非常に低く、カニクイサルに対する安全性プロファイルは良好であった。これら有効性及び安全性評価の結果から、DS-8201aは広い治療域を有するADCであることが示唆された。

次にHER2陽性（IHC3+, IHC2+/FISH+）の転移性乳癌治療薬として用いられる既存抗HER2 ADCであるT-DM1との抗腫瘍活性を比較した。30種以上の担癌マウスモデルを用いて評価した結果、DS-8201aは幅広いHER2発現レベル及び幅広い癌腫モデル（全体の8割以上）に対し腫瘍退縮を誘導したのに対して、T-DM1は全体の2割程度のモデルに対してのみ腫瘍を退縮させた。この差の原因について検証を進め、我々は次に挙げる差別化ポイントを見出した。1)T-DM1とは異なる作用機作の薬物を結合することによるT-DM1非感受性腫瘍に対する有効性、2)T-DM1よりも高いDARに起因するHER2低発現腫瘍に対する有効性の2点である。また、3点目の差別化ポイントとして、DS-8201aのbystander効果について検討した。Bystander効果とは周囲の細胞に対する効果のことを意味し、DS-8201aから遊離する薬物であるDXd(1)はT-DM1の遊離薬物Lys-SMCC-DM1よりも細胞膜透過性が高いことからその効果が期待される。HER2陽性細胞と陰性細胞をin vitro共培養またはマウスに共移植しHER2発現が不均一な条件で評価を実施したところ、DS-8201aはHER2陽性細胞のみならずHER2陰性細胞に対しても有効性を示した。一方でT-DM1及び低膜透過性topoisomerase I阻害剤を遊離するADCではHER2陽性細胞に対してのみ有効性が認められ、遊離薬物の膜透過性に起因するDS-8201aの高いbystander効果が示された。これら3つの差別化点から、DS-8201aは臨床においてT-DM1と差別化可能な新たな抗HER2治療薬になる可能性が示唆された。

また本ADC技術の抗HER2抗体以外への汎用性についても検討を行った。既存ADC技術の適用が報告されている抗CD30抗

体、抗CD33抗体及び抗CD70抗体、そして新規ADC標的として期待するB7-H3に対する抗体に対して本ADC技術を適用したところ、全てのADCは標的発現に依存した細胞障害活性を示し、抗B7-H3 ADCではin vivo抗腫瘍活性も確認された。

以上より、我々は本研究を通じて、topoisomearse I 阻害剤を用いて現状の課題を全て克服する新規ADC技術を樹立した。またその技術は複数抗体に適用可能な高い汎用性を有することも示唆された。本技術を用いて創出されたDS-8201aは既存薬T-DM1と比較して多くの差別化点を有するADCであり、抗HER2治療の未充足ニーズを満たす治療薬となることが期待される。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　扇谷　祐輔　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	辻川　和丈
副 査	教授	八木　清仁
副 査	教授	土井　健史

論文審査の結果の要旨

Antibody-Drug Conjugate (ADC)は、選択的かつ効果的に癌細胞を死滅させることで、既存の化学療法剤と比較して広い治療域が期待される次世代抗体医薬である。しかし、限定的な結合薬物の種類、不安定なリンカー、薬物結合数の制限、および不均一な結合薬物分布などのADC領域にはいくつもの解決すべき課題があった。本研究は、これら現状の課題を克服可能な新規ADC技術の確立を行い、その新規ADC技術を活用した画期的かつ既存薬と差別化可能な抗がん剤の創出を目指した。その結果、DNA topoisomerase I阻害剤を用い

１．物性が良好で、血中で安定
２．薬物分布が均一で高い薬物結合数
３．既存技術より安全で高活性な広い治療域
４．複数抗体に適用可能な高い汎用性

といった特徴を有する現状の新規ADC技術を樹立し、既存薬との明確な差別化点を有する画期的な抗HER2-ADC薬「DS-8201a」の創出に成功した。

既存のADC技術には未だ改良の余地が多く残されており、より安全で、かつより強力な治療効果を示すADC、そして複数の抗体に適用可能なADC技術の創製が期待されている状況であったが、本研究により確立された技術を創薬に応用することで、ADC領域さらにはがん治療の更なる進展が期待できるようになったことに本研究の重要な意義がある。また、本研究にて創出されたDS-8201aは既存のHER2治療に無効、または適用外のがん患者に対し高い有効性が期待され、HER2治療の概念を変える新規のHER2治療薬となる可能性もある。

以上、本論文は新規抗体薬物複合体（ADC）技術の確立とその応用により有望な乳がん治療薬の創製に繋げたことより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。