

解禁日時:2021年2月22日(月)午後2時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021年2月19日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「単球の源細胞除去による新規がん治療法の開発」 — 抗体-薬剤複合体による副作用の少ないがん治療へ福音 —

【ポイント】

- 単球の増加を特徴とする慢性骨髄単球性白血病(CMML)は現在でも予後が悪く、効果的な治療薬が待ち望まれています。
- 研究グループは、単球の源となる細胞を選択的に除去できる、副作用の少ない抗体-薬剤複合体(antibody-drug conjugate, ADC)^{*1}を作製しました。
- CMML患者の骨髄細胞を移植して作製したCMMLモデルマウスに当該ADCを投与すると、白血病細胞が劇的に減少しました。また、ヒト固形癌モデルマウスに当該ADCを投与すると、固形癌の増殖が抑制されました。
- 本研究成果は、単球が関与するさまざまな疾患への応用が期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・生体防御学の橋本俊聡(おおてき としあき)教授らの研究グループは、協和キリン株式会社、東京医科歯科大学 血液内科学分野、横須賀共済病院 血液内科との共同研究により、単球の源細胞を効果的に除去できる抗体-薬剤複合体(antibody-drug conjugate, ADC)を作製し、単球性白血病や固形癌の増殖を抑制する、副作用の少ない新規がん治療法を開発しました。この研究成果は、日本医療研究開発機構の支援のもとで行われたもので、Frontiers in Immunology の2021年2月22日午前6時(中央ヨーロッパ時間)オンライン速報版で公開されます。

【研究の背景】

慢性骨髄単球性白血病(CMML)は、白血球の一種である単球が体内で異常に増加し、血液の正常な産生や機能が妨げられる、予後不良な血液のがんです。CMMLの完治が見込める治療法として造血幹細胞移植^{*2}が知られていますが、移植前に行う放射線照射や強力な化学療法、さらには移植された造血幹細胞が患者の体を攻撃する免疫反応(graft-versus-host disease, GVHD^{*3})が患者の大きな身体的負担となります。加えて、CMMLは高齢者での発症が多く、移植前治療やGVHDに耐えられないため、造血幹細胞移植の適用とされないケースが多く存在します。このようなケースでは、白血病細胞を減らし、病気の進行を遅らせる治療が行われ

ています。しかしながら、既存の治療薬が効かない患者がいることや、副作用によって白血病細胞だけでなく、正常な血液細胞もダメージを受けてしまうことが深刻な問題となっています。

単球は血液中から腫瘍内に浸潤して腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophage, TAM)※4 へ分化します (図1)。

TAM は、がん細胞の増殖や浸潤を促し、免疫細胞の機能を抑制するため、TAM を標的としたがん治療法の開発が世界中で行われています。しかしながら、TAM の多様性と優れた薬剤分解能のため、TAM を確実に除去することが困難な問題点が指摘されています。

これまでに研究グループは、ヒト単球の源となる共通単球前駆細胞 (common monocyte progenitor, cMoP)※5 の同定に成功してきました (Immunity 2017)。cMoP は多数の単球を産み出すことができますが、単球以外の血液細胞へは分化しません (図1)。そのため、cMoP を選択的に除去することができれば、他の血液細胞に副作用を与えることなく、CMML や固形癌の新規治療法に繋がるのではないかと考えました。

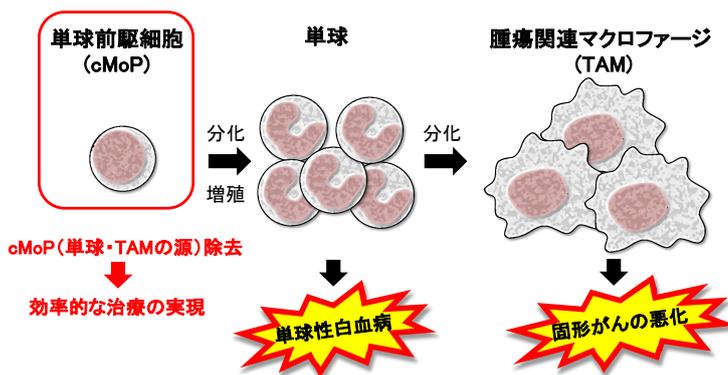


図1 単球前駆細胞を標的とした新たながん治療戦略

【研究成果の概要】

研究グループは、ヒト cMoP に発現する 300 種類以上の細胞表面分子のスクリーニングを行い、CD64 分子が cMoP や単球系列細胞に特異的に発現していることを見い出しました。そこで、CD64 を発現する増殖性の細胞を選択的に攻撃するように設計した ADC (以下 CD64-ADC) を協和キリン株式会社と共同で作製しました (図2)。実際に、ヒト化マウス※6 に CD64-ADC を投与したところ、cMoP を含む単球系列の細胞を劇的に減少させま

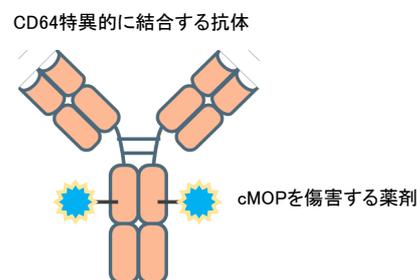


図2 CD64-ADCの構造

ましたが、他の造血・血球細胞の数は殆ど影響されませんでした。これは、この薬剤の単球系列細胞への優れた作用と、単球系列以外の造血・血球細胞への極めて低い副作用を示唆しています。

次に、CMML 患者から得られた骨髄白血病細胞を移植して作製した CMML モデルマウスに CD64-ADC を投与したところ、白血病単球が劇的に減少しました。その一方で、全ての血液細胞の源である造血幹細胞の数は維持されており、副作用の少ない CMML 治療法に繋がる可能性が示唆されました。

さらに、ヒトの固形癌細胞株をヒト化マウスに移植して作製したヒト固形癌モデルマウスを用いて、CD64-ADC の効果を検討しました。CD64-ADC 投与後、TAM がほぼ完全に除去され、その結果、固形癌の増殖が有意に抑制されました。TAM 自体ではなく、TAM や単球の供給源である cMoP を標的とすることで、TAM の薬剤分解能や多様性に影響されることなく、TAM を除去する治療法に繋がることが期待されます (図1)。

【研究成果の意義】

これまで特定の成熟血液細胞を標的とした疾患治療法の研究は多く存在しますが、特定の血液細胞を生み出す造血前駆細胞を標的とした治療法はほとんど研究されていませんでした。1つの造血前駆細胞からは多種類かつ多数の血球細胞が供給されるため、造血前駆細胞を治療標的とすることは効率的な血液細胞の除去に繋がりますが、一方で、大きな副作用を招く恐れがあります(図3)。本研究では、研究グループが過去に報告した、単球のみに分化するcMoPを標的にしたCD64-ADCを開発することで、単球系列細胞の選択的な除去を実現するとともに、他の血球系列細胞へ副作用をほとんど示さない方法を確立しました(図3)。そして、CD64-ADCが、CMMLや固形癌の有望な治療薬となることを実験的に証明しました。単球や単球由来マクロファージは、炎症性腸疾患や関節リウマチ等の炎症性疾患、骨髄や肺の線維化等にも関与することから、本研究で確立した治療戦略は、広い疾患適応と高い発展性を有しています。

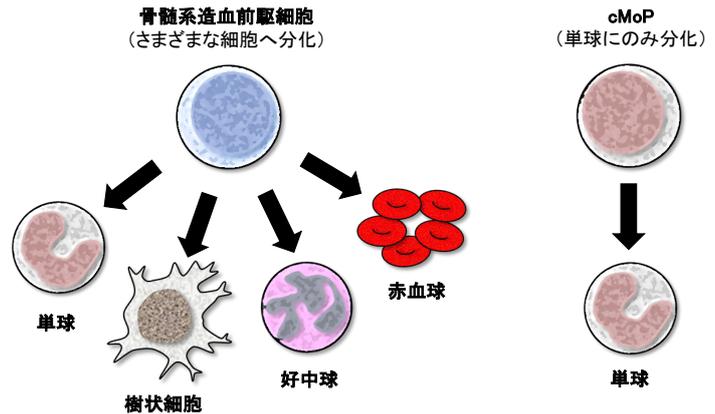


図3 骨髓系造血前駆細胞とcMoPの分化能の違い

本研究では、研究グループが過去に報告した、単球のみに分化するcMoPを標的にしたCD64-ADCを開発することで、単球系列細胞の選択的な除去を実現するとともに、他の血球系列細胞へ副作用をほとんど示さない方法を確立しました(図3)。そして、CD64-ADCが、CMMLや固形癌の有望な治療薬となることを実験的に証明しました。単球や単球由来マクロファージは、炎症性腸疾患や関節リウマチ等の炎症性疾患、骨髄や肺の線維化等にも関与することから、本研究で確立した治療戦略は、広い疾患適応と高い発展性を有しています。

【用語解説】

※1 抗体-薬剤複合体: 薬剤を標的細胞へ特異的に作用させるために、特定の分子へ高い特異性を有する抗体と、主に殺細胞活性を持つ薬剤を結合させた医薬品。

※2 造血幹細胞移植: 患者の造血幹細胞(全ての血液細胞の源となる細胞)とともに、体内の白血病細胞を強力な放射線照射と抗がん剤で排除した後に、正常な造血幹細胞を移植する治療法。

※3 GVHD: Graft-versus-host disease(移植片対宿主病)の略。造血幹細胞移植によって生着した他者の白血球が、移植を受けた患者の体を攻撃することで引き起こされる病気。

※4 腫瘍関連マクロファージ(Tumor-associated macrophage, TAM): 腫瘍組織中で見られるマクロファージの一種。抗がん剤の作用や免疫細胞の機能を弱め、がんにとって有利な環境を作り出すことが知られており、多くのがん種で予後不良因子として報告されている。

※5 共通単球前駆細胞(common monocyte progenitor, cMoP): 単球のみへ分化する造血前駆細胞。

※6 ヒト化マウス: 免疫不全マウスにヒトの造血幹細胞を移植することで作製される、ヒトの血液細胞を持つマウス。正常なヒトの血液や白血病患者の血液を再現できるため、医薬品開発の過程で重要な、個体レベルでの薬効評価に用いられる。

【論文情報】(英文で記載)

掲載誌: Frontiers in Immunology

論文タイトル: An Antibody-Drug Conjugate That Selectively Targets Human Monocyte Progenitors for Anti-Cancer Therapy

【研究者プロフィール】

檮木 俊聡(おおてき としあき) Ohteki Toshiaki

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 教授

・研究領域:免疫学、組織幹細胞学



泉 湧太(いずみ ゆうた) Izumi Yuta

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 博士課程2年

・研究領域:免疫学、血液学

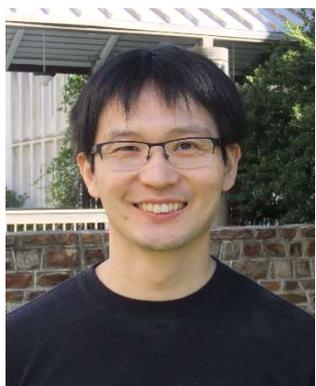


金山 剛士(かなやま まさし) Kanayama Masashi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 助教

・研究領域:免疫学、血液学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 先端分子医学研究部門

生体防御学分野 檮木 俊聡(おおてき としあき)

金山 剛士(かなやま まさし)

TEL 03-5803-4746/4762

E-mail: ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp kanayama,bre@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5011 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp