

神経膠芽腫幹細胞に有効な抗体薬物複合体の作製に成功

～副作用の少ない、神経膠芽腫の新規治療法の創出に期待～

ポイント

- ・膠芽腫幹細胞（GIC）に発現している膜タンパク質 EVA1 に対する高親和性抗 B2E5 の作製に成功。
- ・GIC を脳に移植した脳腫瘍モデルマウスに対する、MMAE を結合させた B2E5 の強い抗腫瘍効果を確認。
- ・B2E5-ADC は低副作用で、いくつかの難治がんに対して有効な治療法となることが期待。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の近藤 亨教授らと理化学研究所の白水美香子チームリーダーらの研究グループは、GIC^{*1} に発現している膜タンパク質 EVA1^{*2} に対する高親和性抗体 B2E5 を作製し、GIC を脳に移植した脳腫瘍モデルマウスを用いて、細胞傷害性因子モノメチルアウリスチン E（MMAE）^{*3} を結合させた B2E5（B2E5 薬物複合体、以下、B2E5-ADC）が強力な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしました（図 1）。

膠芽腫（GBM）^{*4} は、脳組織内の神経膠細胞から発生する、最も悪性度の高い神経膠腫（グリオーマ）です。脳という、外科的手術が困難な部位にあることから、取り残した GBM 細胞、特に GBM の親玉細胞（GBM 幹細胞、以下、GIC）が再発の原因となってしまう、難治性脳腫瘍として知られています。加えて、GIC は様々な抗がん剤や放射線療法に対して抵抗性を示し、再発の原因細胞として考えられています。過去 20 年以上、有効な治療法が確立されていない主な原因の一つは、GIC を標的とした治療法が開発されていなかったことであり、GIC の性状解析や特異的因子の同定は新規治療法につながると考えられていました。

そこで研究グループは、EVA1 に対する高親和性抗体 B2E5 を作製し、GIC を脳に移植した脳腫瘍モデルマウスに投与することで、B2E5-ADC が、がん細胞を死滅させる効果があることを証明しました。

EVA1 は、膠芽腫を含む様々なグリオーマに加えて、急性骨髄性白血病、乳がん、肺がん、膵がんなどで発現が検出され、その予後と相関していることが分かっています。このため、B2E5-ADC はこれら難治がんの治療にも利用可能と考えられます。また、生体内の EVA1 発現は一部の脂肪組織や造血系細胞に限られることから、B2E5-ADC の副作用は限定的であると考えられます。

今後は、ヒト化 B2E5 抗体の作製とその臨床応用が期待されます。

なお、本研究成果は、2024 年 11 月 24 日（日）、Neuro-Oncology 誌にオンライン公開されました。

【背景】

膠芽腫（GBM）は、脳組織内の神経膠細胞から発生する、最も悪性度の高い神経膠腫（グリオーマ）です。テモゾロミド等の抗がん剤や放射線療法に強い治療抵抗性を有し、高頻度で再発することが知られています。その発生臓器の重要性から広範囲の外科的切除は困難であり、取り残した GBM 細胞（特に GIC）が再発の原因となる難治性脳腫瘍です。GBM 診断後の生存期間中央値^{*5}は約 15 ヶ月であり、過去 20 年以上、有効な治療法が確立されていません。GIC は抗がん剤・放射線療法に耐性を有することが証明されており、GBM に対する真の治療標的として考えられています。

GIC の性状解析や特異的因子の同定は、GBM の新規治療法を開発する上で極めて重要です。研究グループは過去の研究で、新規 GIC 特異的因子として EVA1 を同定し、その機能を明らかにしていました。

このため今回は、EVA1 に対する高親和性抗体の作製を行い、GIC を脳に移植した脳腫瘍モデルマウスにどのような影響を与えるかを研究することとしました。

【研究手法】

ヒト EVA1 に対する抗体群を作製し、EVA1 に対する親和性と EVA1 発現細胞に対する抗体依存的な細胞傷害活性（抗体依存性細胞傷害活性及び補体依存性細胞傷害活性）を検討しました。最有力抗体として選定した B2E5 に MMAE を結合させた B2E5-ADC を作製し、GIC に対する細胞傷害活性と GIC 脳腫瘍モデルマウスに対する抗腫瘍効果を検討しました。

【研究成果】

B2E5-ADC は、試験管内で GIC に細胞死を誘導しました。これは、B2E5-ADC が体内の腫瘍に対しても抗腫瘍効果を発揮して、がん細胞を死滅させる効果があることを意味します。さらに、GIC を脳に移植した脳腫瘍モデルマウスに B2E5-ADC を脳内に投与すると、B2E5-ADC は GIC 脳腫瘍に細胞死を誘導し、腫瘍形成を抑制する優れた治療効果を発揮しました（図 2）。

EVA1 を標的とした抗体医薬（B2E5-ADC）の可能性を検討するために、マウスの代表的な組織（脳、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、筋肉）を、抗 EVA1 抗体を用いて免疫染色した結果、検討した各組織での陽性細胞は極めて（0~2%未満）少ないことが判明しました。

【今後への期待】

EVA1 は、膠芽腫を含む様々なグリオーマに加えて、急性骨髄性白血病、乳がん、肺がん、膵がんなどで発現が検出され、その予後と相関しています。このため、B2E5 の抗腫瘍能力を保持したヒト（化）抗体を作製することで、GBM を含めた EVA1 発現難治性腫瘍（乳がんや膵がんなど）に対する新たな治療方法が生み出されることが期待されます。

また、生体内の EVA1 発現は一部の脂肪組織や造血系細胞に限られることから、B2E5-ADC の副作用は限定的であると考えられます。今後は、ヒト化 B2E5 抗体の作製とその臨床応用が期待されます。

【謝辞】

本研究は、理化学研究所創薬・医療技術基盤プログラム、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）等の支援の下で実施されました。

論文情報

論文名 EVA1-Antibody Drug Conjugate is a new therapeutic strategy for eliminating glioblastoma-initiating cells (EVA1 抗体薬物複合体は膠芽腫幹細胞を殺傷する新しい治療戦略である)

著者名 候 佳慧¹、上島珠美²、田中美穂³、孫 ユリ¹、花田和晴^{2,4}、新野睦子^{2,4}、山口 秀⁵、橋本 茂¹、横山茂之⁶、竹森利忠³、斉藤 隆³、白水美香子^{2,4}、近藤 亨¹ (¹北海道大学遺伝子病制御研究所幹細胞生物学分野、²理化学研究所生命機能科学研究センタータンパク質・構造研究チーム、³理化学研究所生命機能科学研究センター創薬抗体基盤ユニット、⁴理化学研究所生命機能科学研究センター創薬タンパク質解析基盤ユニット、⁵北海道大学大学院医学研究院脳神経外科、⁶理化学研究所創薬・医療技術基盤プログラム結晶創薬プラットフォームユニット)

雑誌名 Neuro-Oncology (脳腫瘍学の専門誌)

D O I 10.1093/neuonc/noae226

公表日 2024 年 11 月 24 日 (日) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 近藤 亨 (こんどうとおる)

T E L 011-706-6082 F A X 011-706-7870 メール tkondo@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.igm.hokudai.ac.jp/stemcell/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

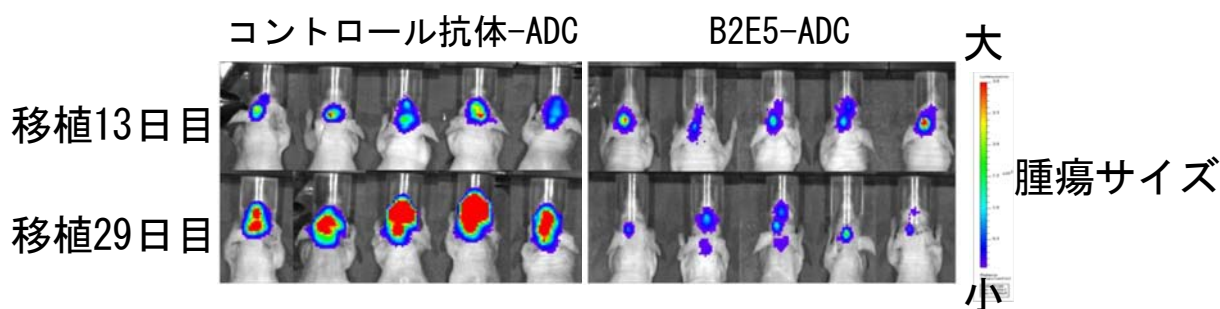


図 1. GIC をマウス脳に移植した 15 日目から 4 回コントロール抗体-ADC 又は B2E5-ADC を頭蓋内投与して腫瘍の大きさ (青: 腫瘍サイズ小、赤: 腫瘍サイズ大) を調べた結果、B2E5-ADC 投与群では腫瘍増大の阻害と退縮を確認した。この結果は、B2E5-ADC が優れた GBM 治療薬候補であることを示唆している。

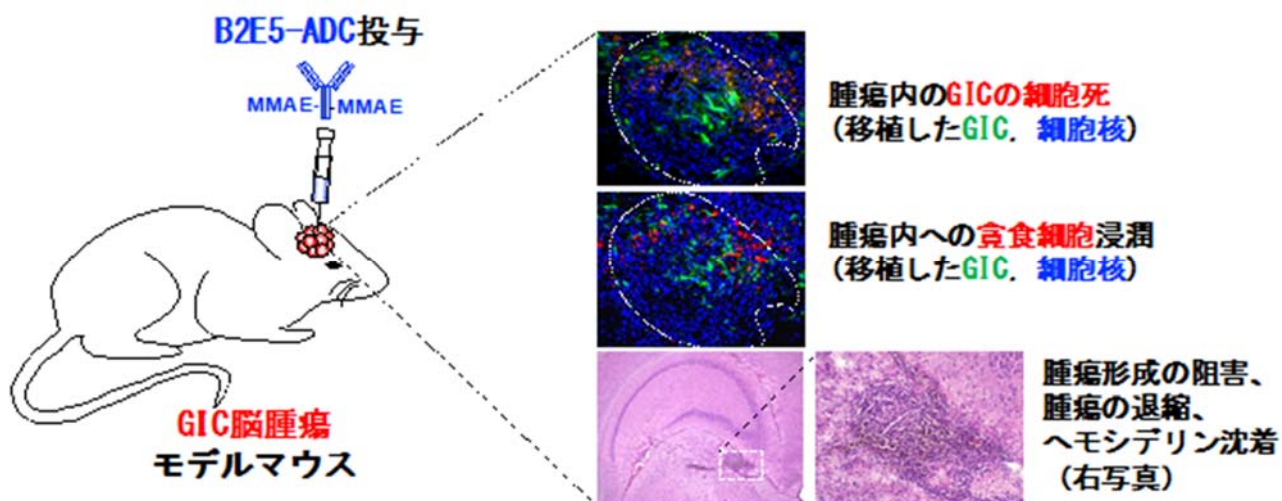


図 2. 本研究は、MMAE（モノメチルアウリスチン E）結合抗 EVA1 抗体 B2E5（B2E5-ADC）の頭蓋内投与が、GIC（写真上・中：緑）の細胞死（写真上：赤）を誘導することにより、脳内の GIC の腫瘍形成を阻止することを実証したものである（写真下、白破線囲み）。さらに、貪食細胞（写真中：赤）による死細胞貪食の指標であるヘモジデリン^{*6} の沈着を確認した（写真下、濃紫色部分）。これらの結果は、B2E5 が GBM に対する新たな治療法となりうることを示唆している。

【用語解説】

- *1 GBM 幹細胞（GIC） … 膠芽腫の増殖、浸潤、多様性、幹細胞性、腫瘍形成能、治療抵抗性を有する膠芽腫細胞。再発の原因細胞と考えられている。
- *2 EVA1（Epithelial V-like antigen 1） … 膠芽腫幹細胞で発現亢進している腫瘍形成を促進する膜タンパク質。NF- κ B 炎症性シグナル伝達系を活性化する。
- *3 モノメチルアウリスチン E（MMAE） … チューブリン重合を阻害することにより、細胞分裂を抑制する阻害薬。
- *4 膠芽腫（GBM） … 最も悪制度の高い脳腫瘍の一つ。診断後の生存期間中央値は約 15 ヶ月であり、有効な治療方法が待ち望まれている。
- *5 生存期間中央値 … その集団において、50%の患者が亡くなるまでの期間のこと。
- *6 ヘモジデリン … 出血により漏洩した赤血球の分解や鉄を取り込んだ腫瘍細胞の傷害により放出された鉄の沈着。