



岡山大学

がんを標的する抗体医薬の 耐性因子を解明

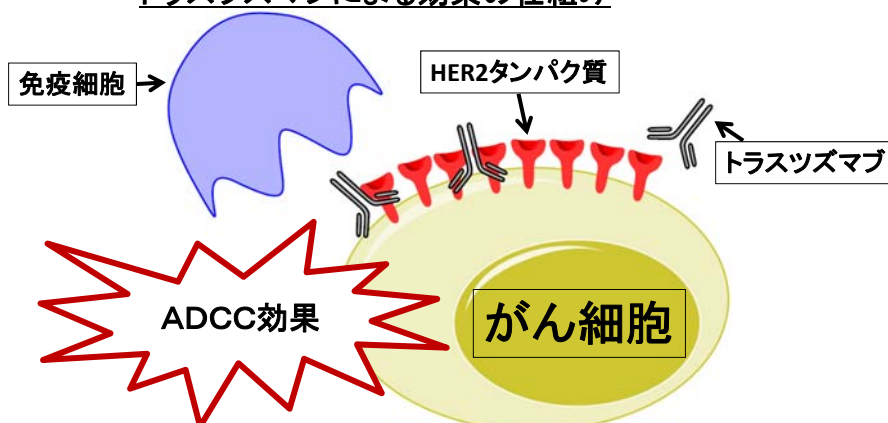
自然科学研究科 化学生命工学専攻
ナノバイオシステム分子設計学
笠井 智成、妹尾 昌治

2013年7月25日 14:00～
岡山大学本部棟 6階第一会議室

トラスツズマブ: HER2(ErbB2)に結合する抗体薬

適応: HER2を過剰発現している乳がん、胃がん

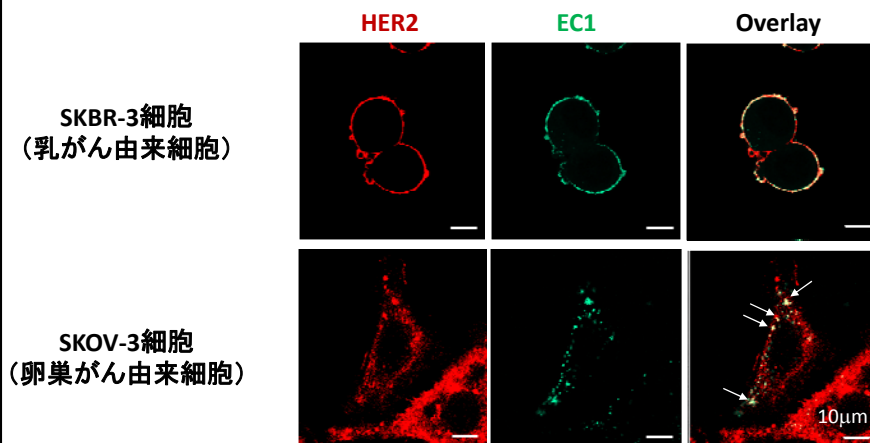
トラスツズマブによる効果の仕組み



しかし、
トラスツズマブが治療効果を発揮できない患者は多い

これまでの知見①

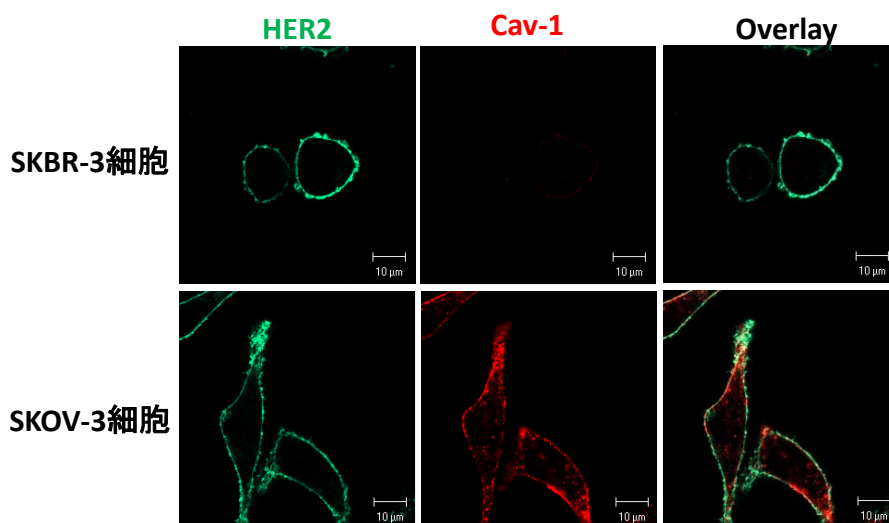
EC1刺激により
HER2が細胞内へ移行する細胞としない細胞がある



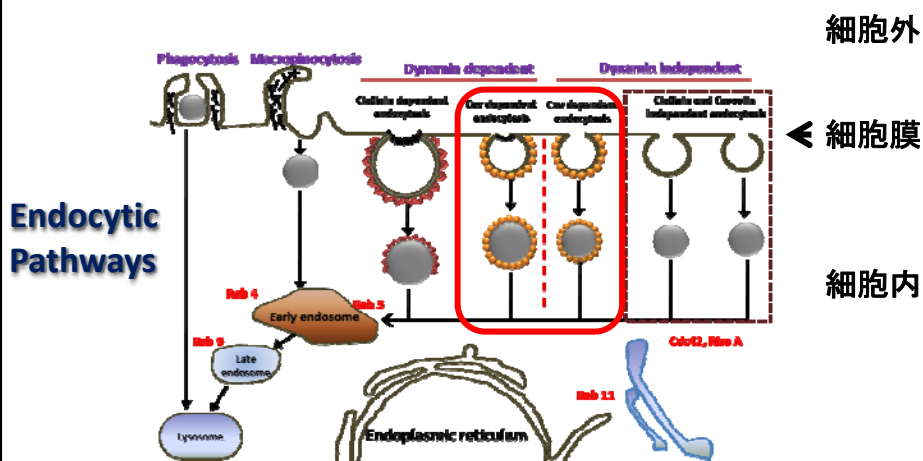
HER2が細胞内へ移行するとADCCは期待できない

これまでの知見②

遺伝子の発現解析から、SKOV-3はCav-1を発現しているが、
SKBR-3には発現が無いことが分かった

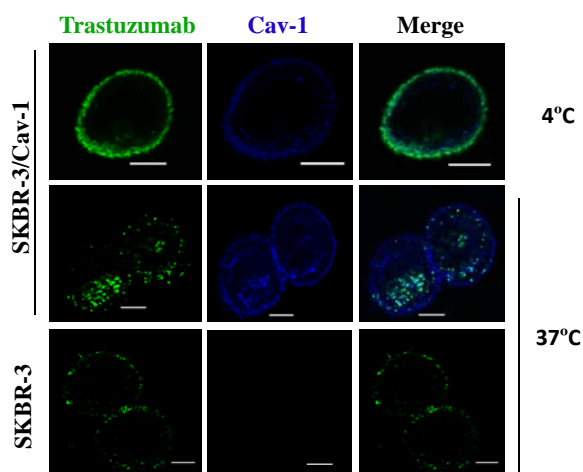


Cav-1は細胞膜の陥入と内部移行に関わる



Cav-1はHER2の細胞内移行に必要である可能性が示唆された。

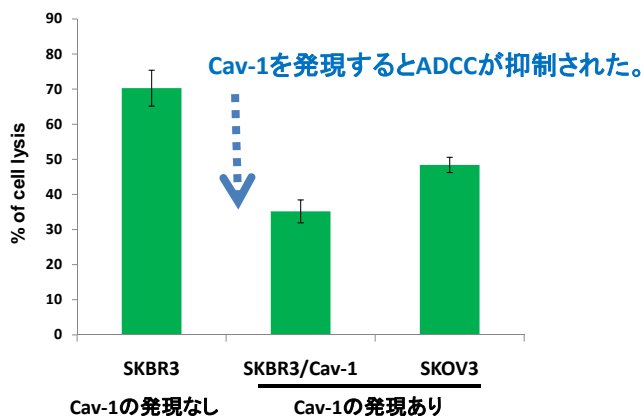
Cav-1遺伝子を導入したSKBR-3細胞は HER2が内部移行する



Cav-1に依存して細胞外から加えたトラスツズマブが内部に移行した。

ヒト血液中の免疫細胞によるADCC

各細胞にトラスツズマブを曝露して、免疫細胞(ヒト末梢血単核球; PBMC)を加えた。細胞が傷害を受けて放出される酵素量(L-乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)量)を測定した。



Cav-1を発現する細胞ではトラスツズマブがHer2に結合すると細胞内に取り込まれるためにADCCが期待できない。すなわち、トラスツズマブが効かない。

見込まれる成果と今後の展開

- ・現在、トラスツズマブを治療に用いる場合は、HER2の発現量を病理検査によって診断しているが、Cav-1の発現量を判断材料に加えることで、トラスツズマブの治療効果や治療予後の予測に役立つと考えられる。
- ・標的分子の細胞内移行の有無を考慮したドラッグデザイン、薬剤スクリーニングへの応用も期待できる。
- ・抗体は標的に対する特異性が高く、副作用(副反応)が少ないので今後の開発にも期待が大きく、抗体を利用した標的医療薬の開発も進んでいる。当研究グループはCav-1の発現量に影響を受けない分子標的薬の開発にも成功している。

アメリカ癌学会 2012年4月 シカゴ
2013年4月 ワシントンD.C.