



## がん細胞攻撃と同時に免疫機能向上 夢の抗体開発

未来先端研究機構 准教授

**横堀 武彦** よこぼり たけひこ

がんに関する2つの挑戦的なテーマに取り組んでいる。一つは、がん細胞を攻撃すると同時に免疫機能も高める、夢のような抗体の開発。もうひとつはさまざまながんの存在や進行を検出できる「がんマーカー」の創出だ。

外科医である。大学院の終盤からがんマーカーの研究を始めたものの、修了後は臨床現場へ。治せる時期に診断できればもっと多くのがん患者を助けることができるのだが――。次第にこんな思いが募り、2015年ごろから研究に重点を移した。がんで苦しむ患者さんに自らの研究成果を届けるべく精力的に研究に取り組んでいる。

―― がん細胞攻撃と免疫機能向上を同時に実現する抗体の意義は？

研究は免疫チェックポイント阻害剤に関するものです。この種類のがん治療薬は、「オプジーボ」(一般名ニボルマブ)という薬が出て広く知られるようになりました。

免疫は、病原体やウイルスなどの異物が体内に入り込むと、それを見つけ出し体から取り除く仕組みです。免疫を担当する細胞がT細胞で、その表面には「攻撃するな」という命令を受け取るアンテナがあります。がん細胞も生き残ろうと必死です。T細胞のアンテナにがん細胞のアンテナが結合すると、免疫機能にブレーキがかかり、がん細胞が排除されなくなります。免疫チェックポイント



阻害剤はこのアンテナ同士の結合を防ぐ薬です。

しかし同阻害剤が効くのはがん患者の20%~30%。世界中の研究者が、同阻害剤を投与しても効果を示さないメカニズムの解明と、同阻害剤の効果を高める添加薬剤(増感剤)開発に力を入れています。

―― 先行研究は。

がん組織内に存在する多様な間質細胞や免疫系細胞から分泌されるタンパク質の1つであるTGF- $\beta$ シグナルを標的とした薬剤が、免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めることが知られています。また、TGF- $\beta$ シグナルは同時にかん転移や浸潤(がん細胞が周囲の組織へ

広がること)を促進するという機能も報告されています。現時点で増感剤は臨床で使われていません。

### ◆ 標的タンパク質TGFBIとだけ結合

— どのように免疫反応を増強するのですか？

私が着目するのはTGF-βの下流遺伝子の1つであるTGFBIというタンパク質です。下流遺伝子とは、マスター遺伝子(ある細胞が特定の細胞へ分化するための指令スイッチ)によって制御される多数の遺伝子群のこと。

なぜTGFBIなのか。TGFBIが蓄積したがん組織では①免疫チェックポイント阻害剤を投与しても免疫が働きにくい、②がんの悪性度や治療抵抗性を高める——からです。われわれの研究グループが発見しました。つまり、TGFBIの活動を妨げることができれば①と②の両方を解決できます。

そこで登場するのが「抗体医薬」。標的タンパク質だけを阻害する抗体を体外で合成し、その抗体を分子標的治療として患者に投与する、という仕組みです(図1)。

目標は、標的タンパク質のTGFBIとだけ結合し、その働きを阻害する抗体医薬。私の研究は、新規に開発したTGFBI阻害抗体が、がん細胞と免疫細胞の両者を標的とした新規治療ツールになりうるのか、という作業仮説を世界に先駆けて検証するものです。

### ◆ どんながんにも使えるマーカー開発

— もう一つの主要研究テーマは？

がんの存在や予後、治療効果を予測する血液中の糖鎖関連がんマーカー研究です。企業と共同で進めています。

がんマーカーは、がん細胞がつくり出す物質(タンパク質、糖鎖など)が利用されています。現在、臨床の血清診断で使われているがんマーカーの多くは糖タンパク質—糖鎖が結合(修飾)したタンパク質—です。糖鎖とは糖が鎖のように連なったもので、核酸、タンパク質に続く第三の生命鎖とも呼ばれており、多様な細胞機能に関与しています。

患者の血液や尿に含まれるマーカー値を測定し、数値が高ければがんの疑いがあると考えられます。

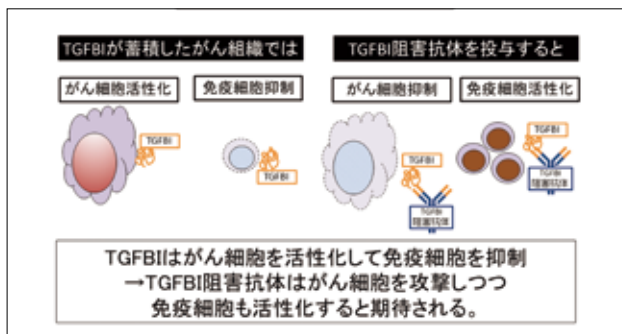


図1 TGFBI 抗体の可能性

一般的に、がんの発生する臓器ごとにマーカーは異なります。ほとんどのマーカーは、各がん細胞から特異的に分泌される因子だからです(幾つかのがんで共通に認められるマーカーもあります)。

ですから、どんながんにもでも利用できるがんマーカーの開発が求められています。

### ◆ 肝臓由来の糖タンパク質「fAGP」

— 標的は何ですか？

私たちのチームが注目するのは、肝臓で産生される血中α1-酸性糖タンパク質(AGP)のうち、フコースと呼ばれる糖が結合したAGP。すなわち「fAGP」です。単にfAGPの量を測定するのではなく、AGP 1マイクログラム当たりフコースが結合している比率、言い換えると、AGPのうちfAGPの血液中割合を見ます。

がん細胞ではなく肝臓由来のfAGPに着目したのは、臓器ごとに異なる従来のがんマーカーと違い、さまざまながんにおいて血中fAGPレベルが上昇するからです(図2)。また、fAGPは、抗がん剤の治療感受性(治療効果)を鋭敏に反映することから感受性予測がんマーカーとしても期待できます。われわれは血中fAGPが、肺がん患者のニボルマブ(製品名:オプジーボ)治療感受性を予測する有望なマーカーとなりうることを報告しています(Yokobori T, Yazawa S, et al., Sci Rep.2019. 9(1):14503)。

— fAGP 測定の臨床応用を目指しているのですね。

fAGP簡易測定法を開発しました。血液中fAGPを測定する場合、従来の方法ではコストが高く、時間もかかります。簡易測定キットはそれらの課題を解決します。現在、連携企業でfAGPの受託解析システムも構築中です。

このキットを利用すれば効率的ながんスクリーニングが可能で、これを普及させ、見逃されているがんの早期発見につながることを期待しています。

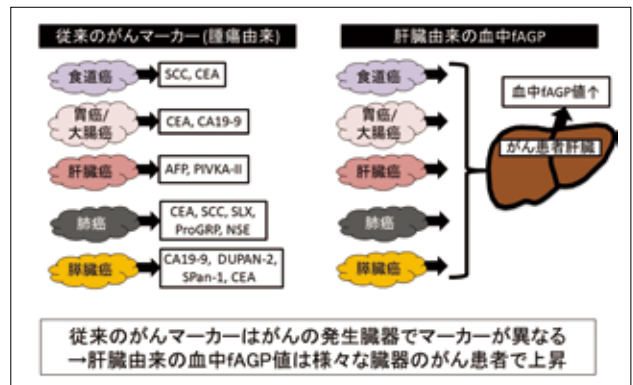


図2 今までのがんマーカーとfAGPの違い