

# 膵がん表面糖鎖をレクチン-薬剤複合体(LDC)で狙い撃ち

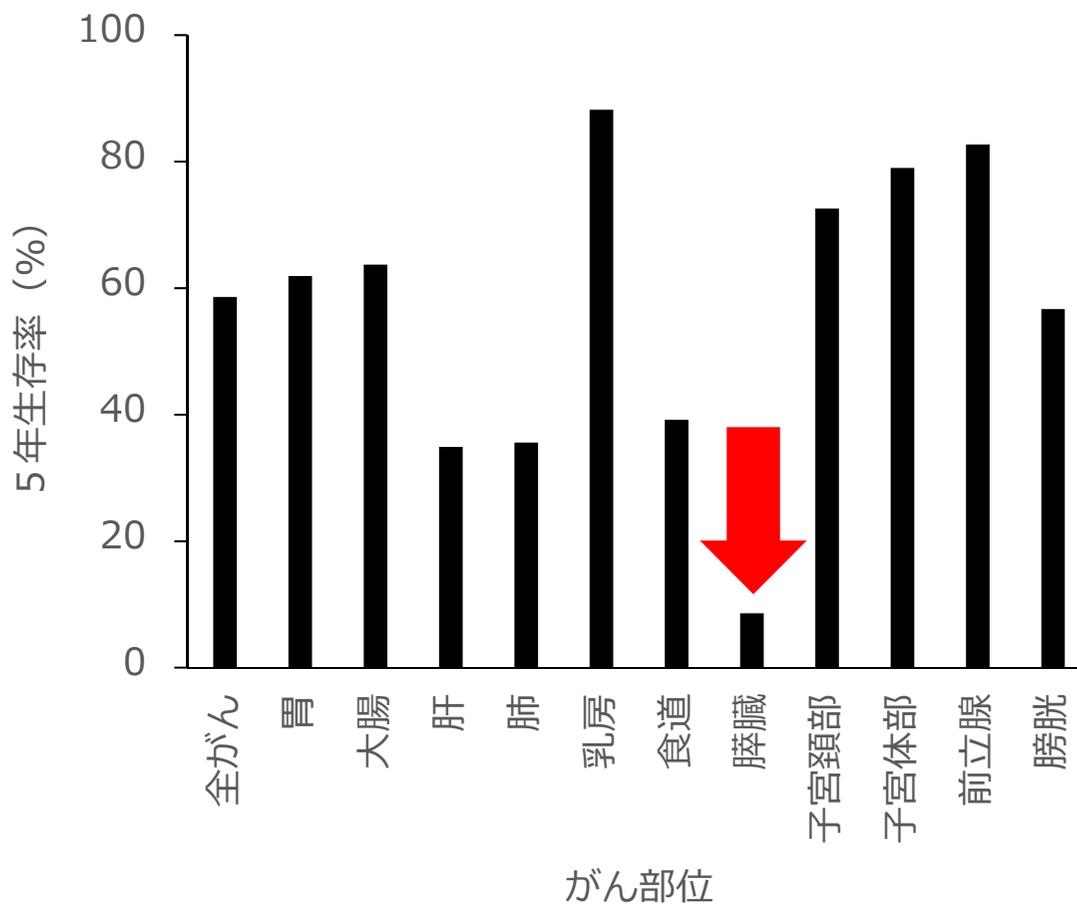
産業技術総合研究所  
上級主任研究員 舘野 浩章

2019年10月1日

# 膵がん

- ・膵管にできる癌
- ・5年生存率は10%未満
- ・国内患者数約3万人
- ・世界患者数約100万人

2009-2010年のがん5年生存率（実測）



# 多くの膵がんは外科的手術が不可能

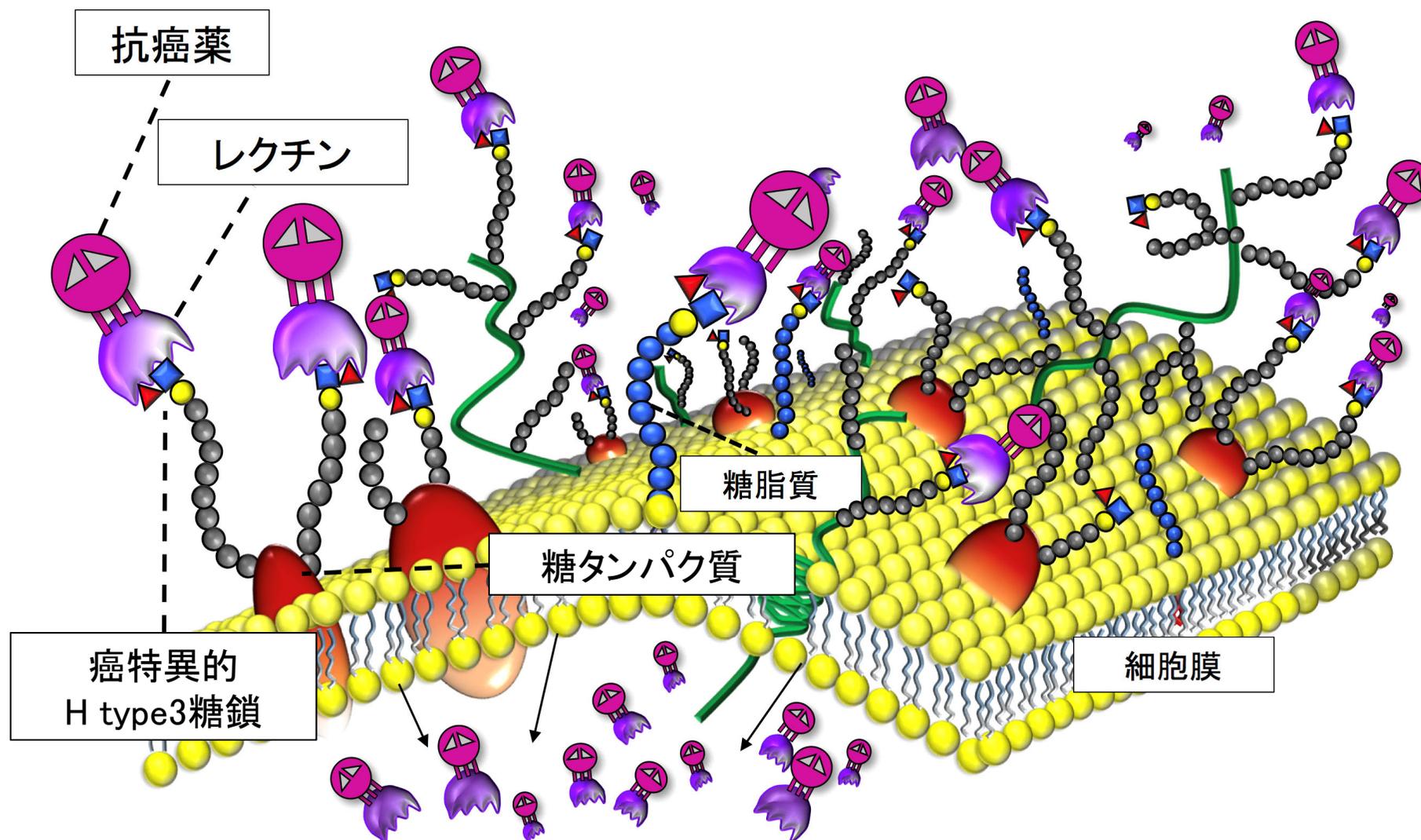
ステージ	臨床病期	5年実測生存率
I	大きさが2cm以下で、すい臓の内部に留まっておりリンパ節転移なし	39.0
II	大きさが2cm以下ですい臓の内部に留まっているが、第1群(近く)のリンパ節に転移。または、大きさが2cm以上ですい臓の内部に留まっており、リンパ節転移を認めない。	16.8
III	すい臓の内部に留まっているが、第2群(遠く)のリンパ節に転移。または、がんはすい臓の外へ少し出ているが、リンパ節転移は第1群までにとどまっている。	5.5
IV	すい臓周囲の主要な血管や臓器を巻き込んでいる。第3群(最も遠い)リンパ節や遠くの臓器に転移。	1.2
不明		35.9
		8.6

外科手術  
不可能

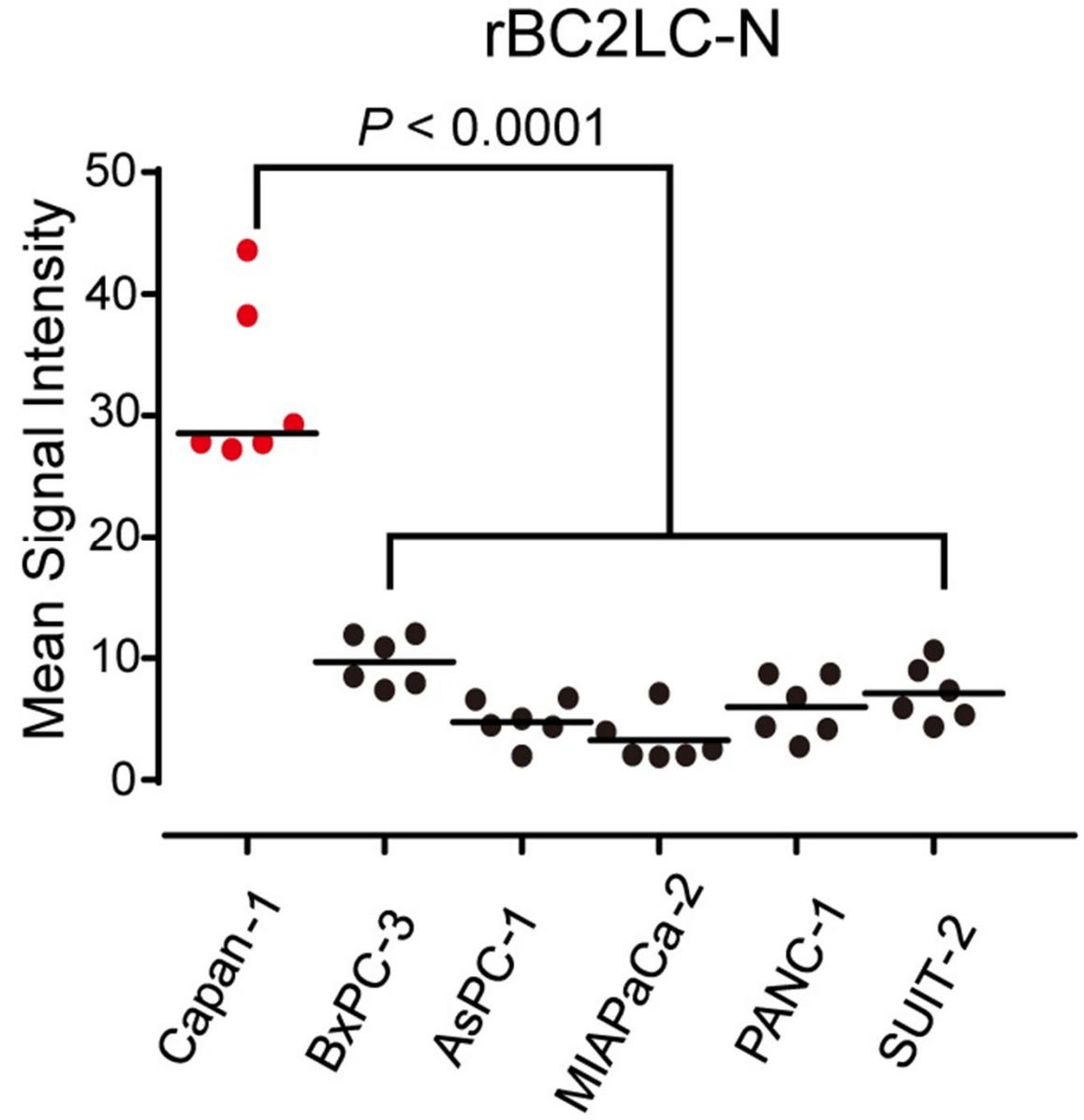
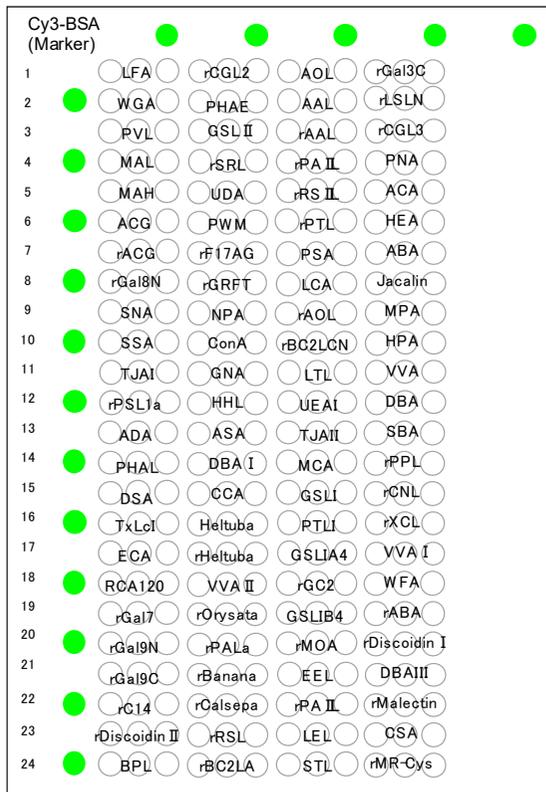
# 従来技術とその問題点

膵がんを完治するための新たな治療薬  
の開発が求められている

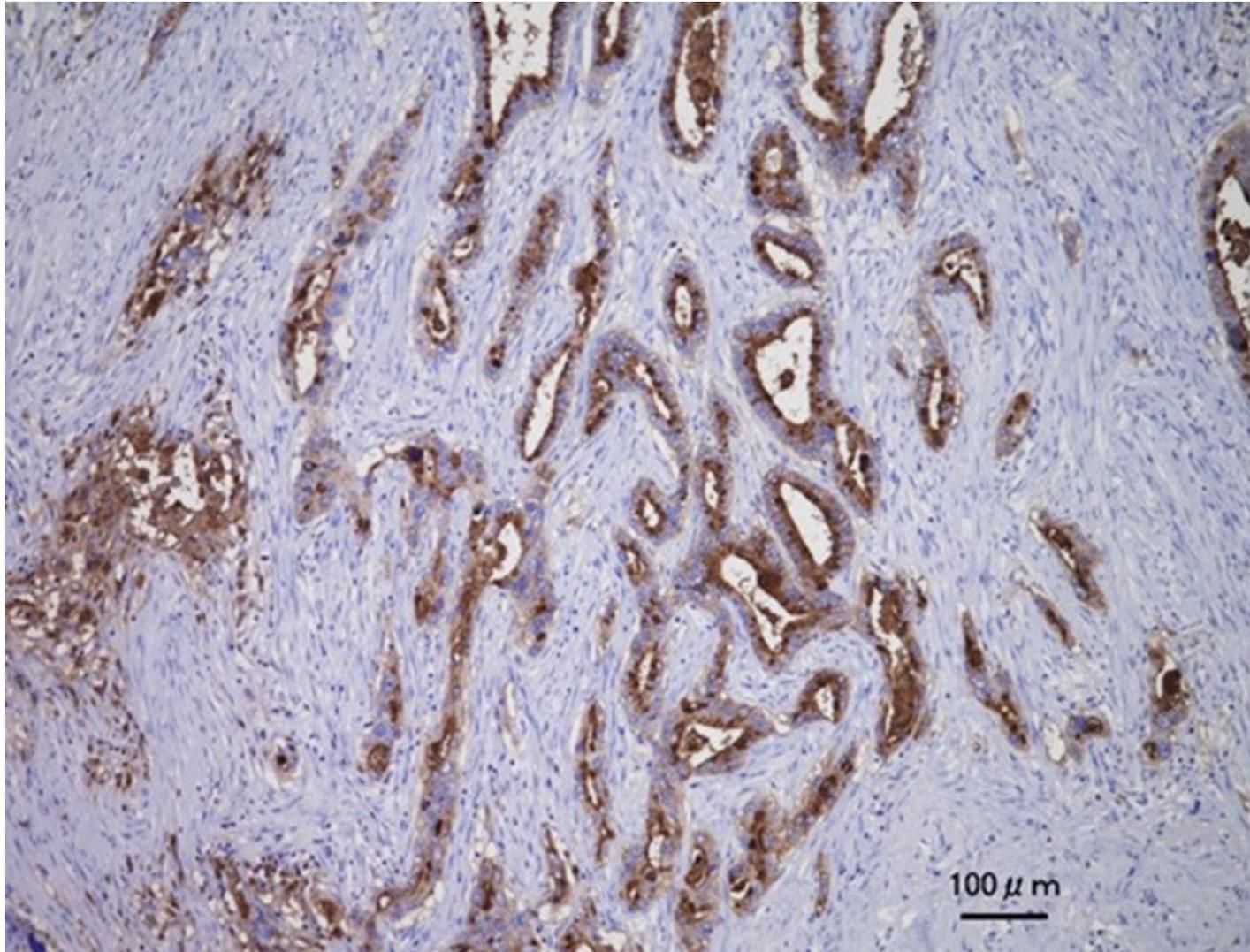
# 細胞表層の糖鎖リガンドを標的とした 新規膜がん治療技術の開発



# レクチンマイクロアレイで膵がんに関連するレクチンを発見



# rBC2LCNレクチンは69例の膵がん患者組織全例の がん部を強く染色

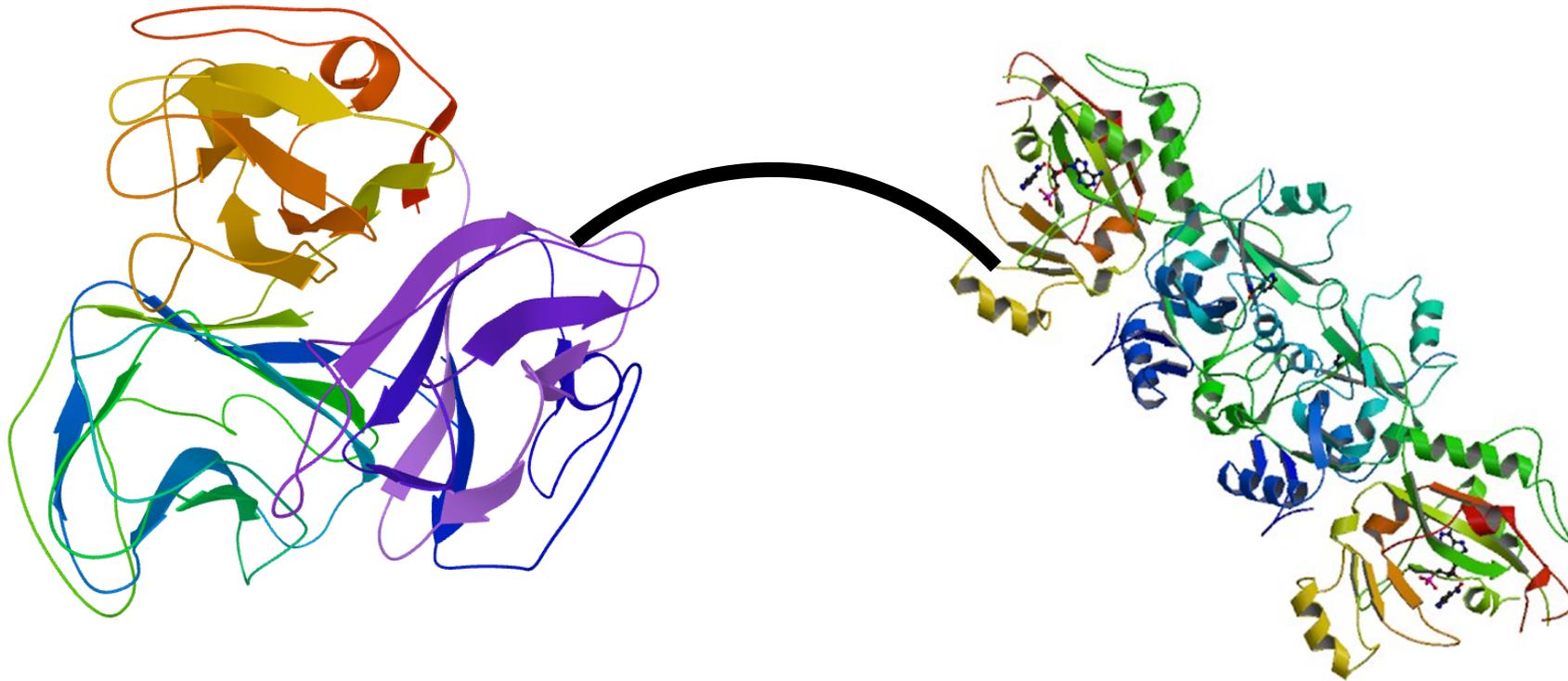


7

# レクチン-薬剤複合体 (LDC) の開発

rBC2LCNレクチン

緑膿菌外毒素  
(PE38)

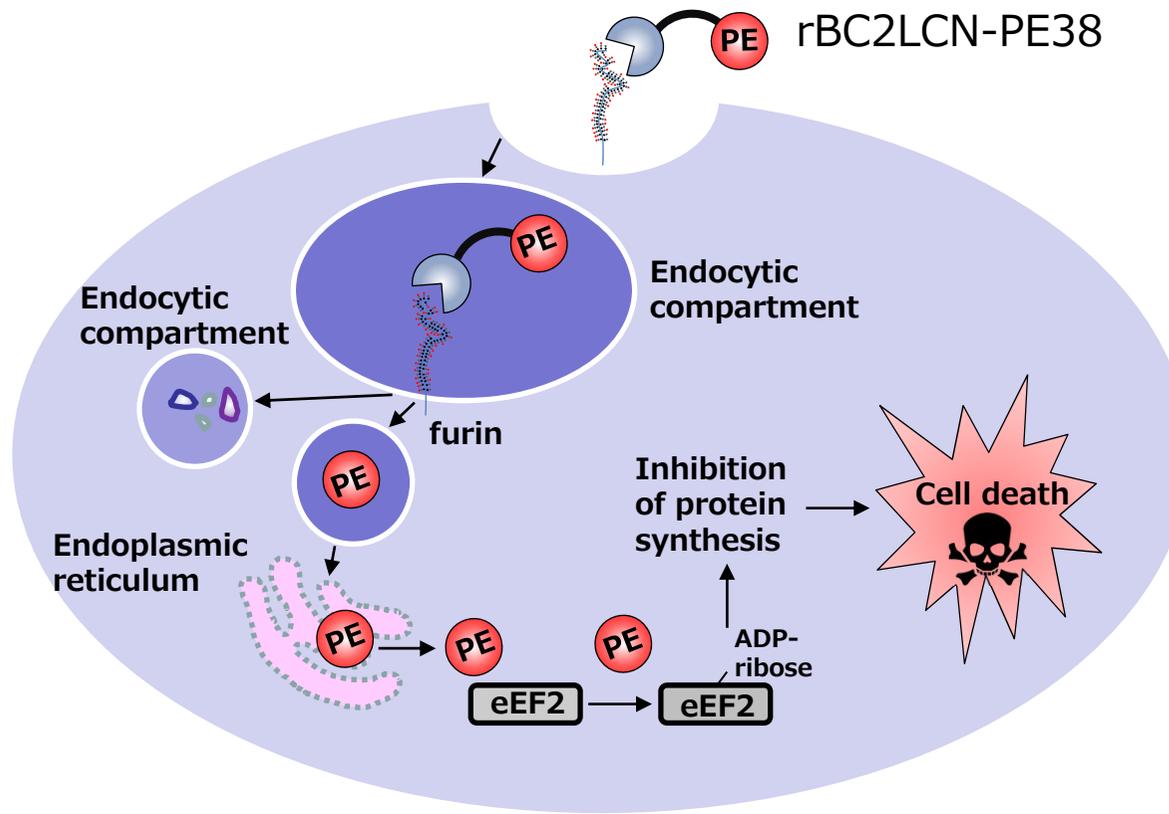
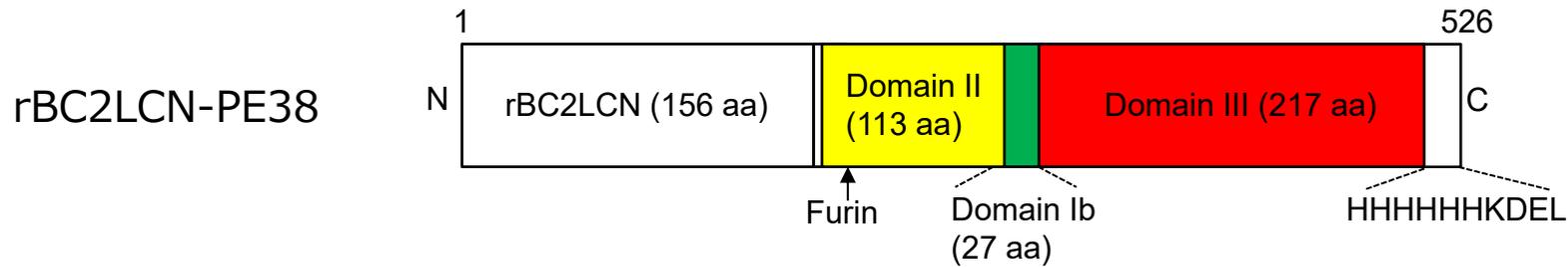


Tateno et al. Stem Cell Rep 2015  
Tateno et al. Molecules 2017

**MW: 54 kDa**  
**大腸菌で安価に製造可能**

# 緑膿菌由来外毒素 PE38

PE38：緑膿菌由来外毒素の38 kDaドメインのことを示し、細胞質でタンパク質合成に必須な因子であるeEF2をADPリボシル化して、細胞死を誘導する毒素

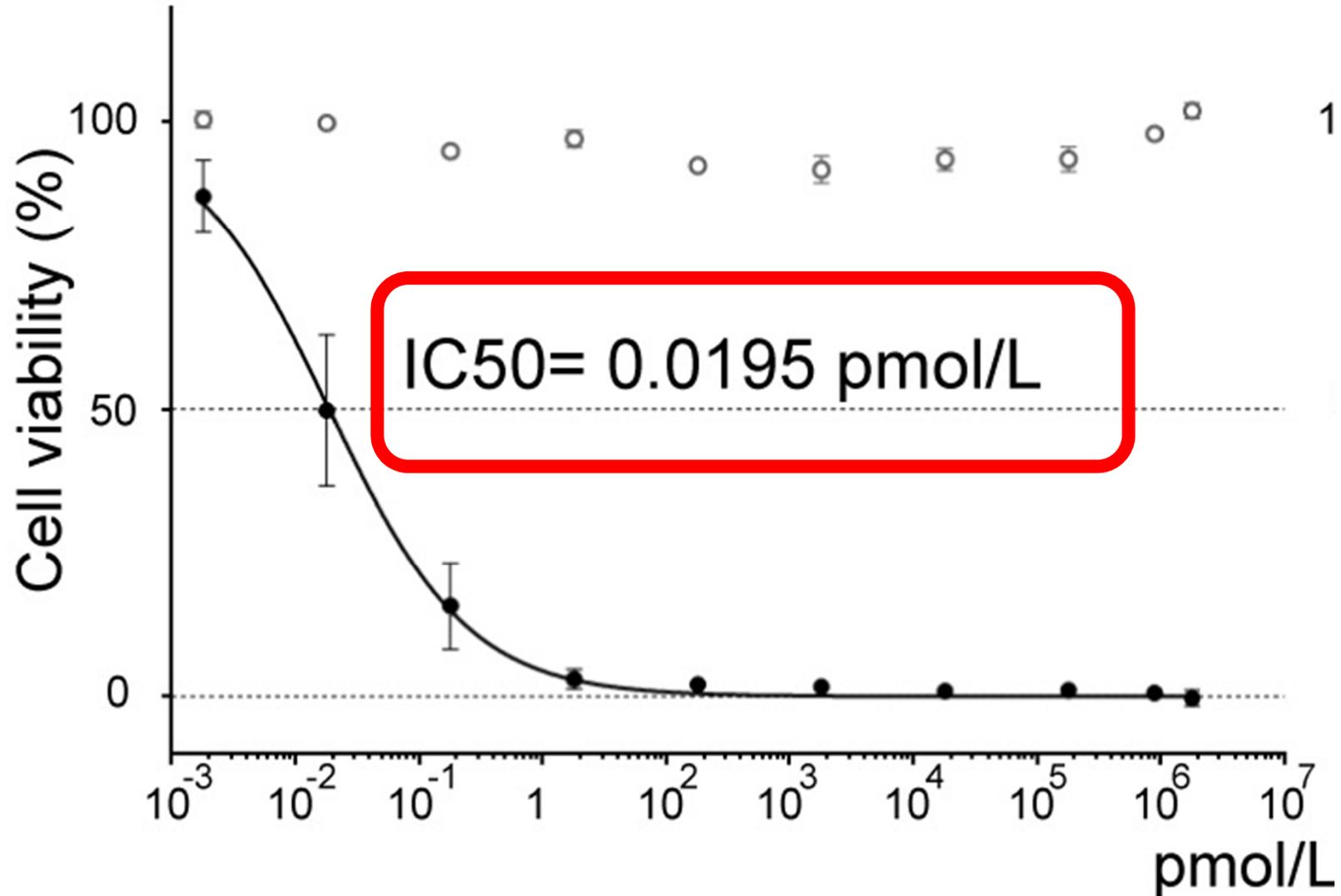


Tateno et al. TIGG 2019

# In vitroでの殺傷効果

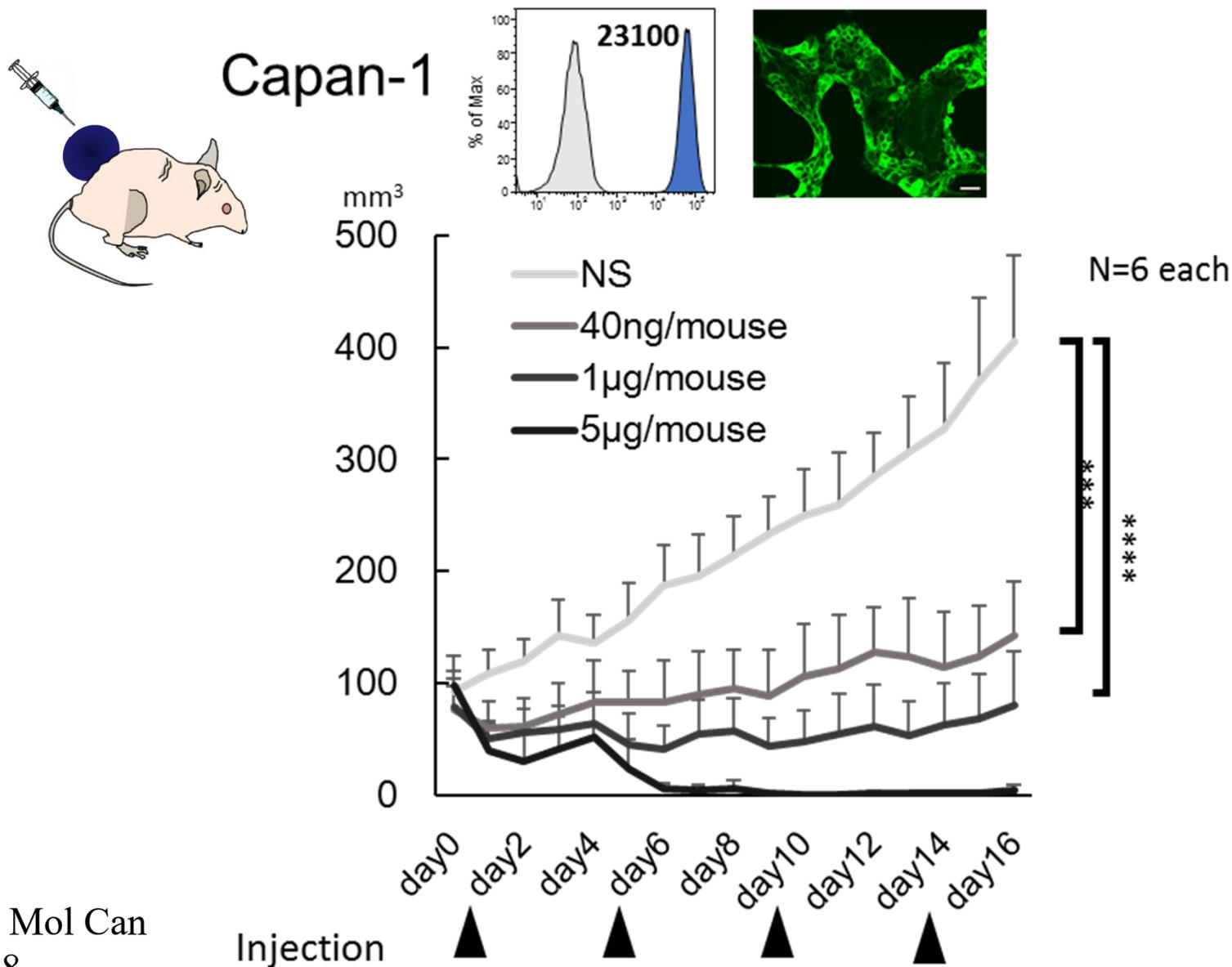
Capan-1

Shimomura et al. Mol Can Therapeutics 2018



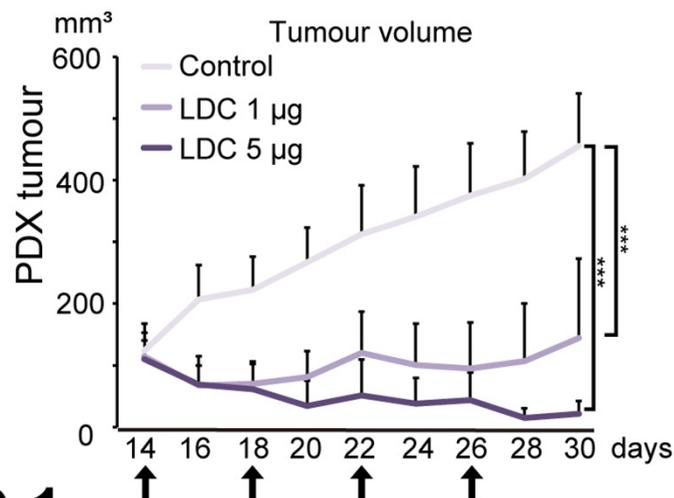
一般的な抗体医薬品の100倍以上の高い殺傷効果

# 膵がん細胞ゼノグラフトマウスモデルに対する抗腫瘍効果

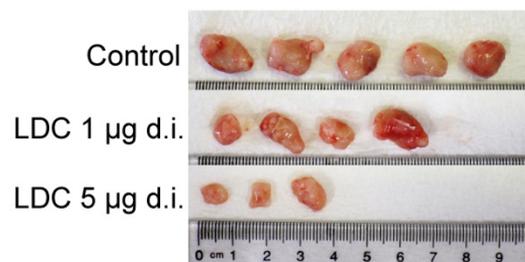


# 患者由来膵がんゼノグラフトマウスモデルへの抗腫瘍効果

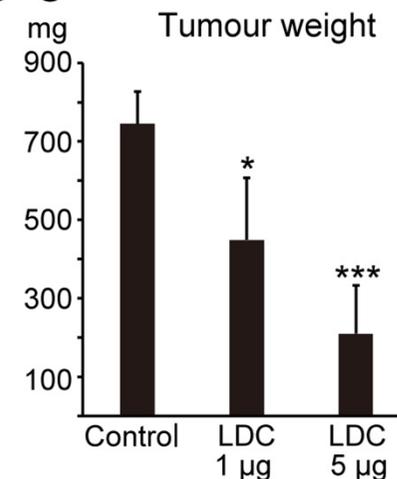
**C-1**



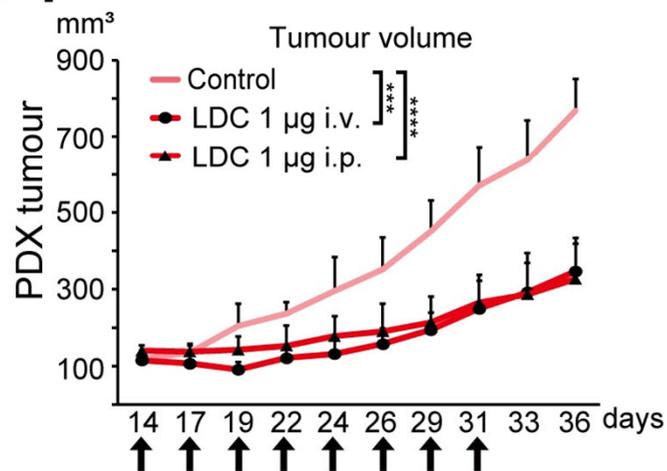
**C-2**



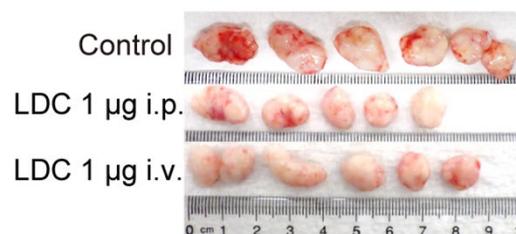
**C-3**



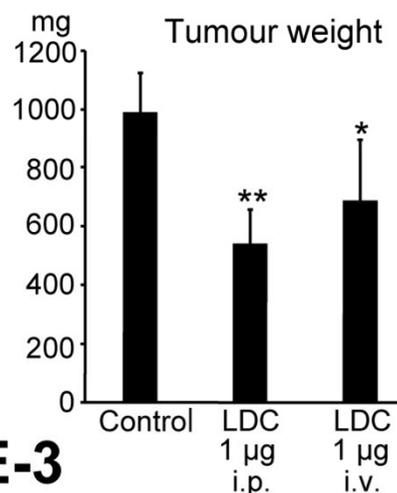
**D-1**



**D-2**



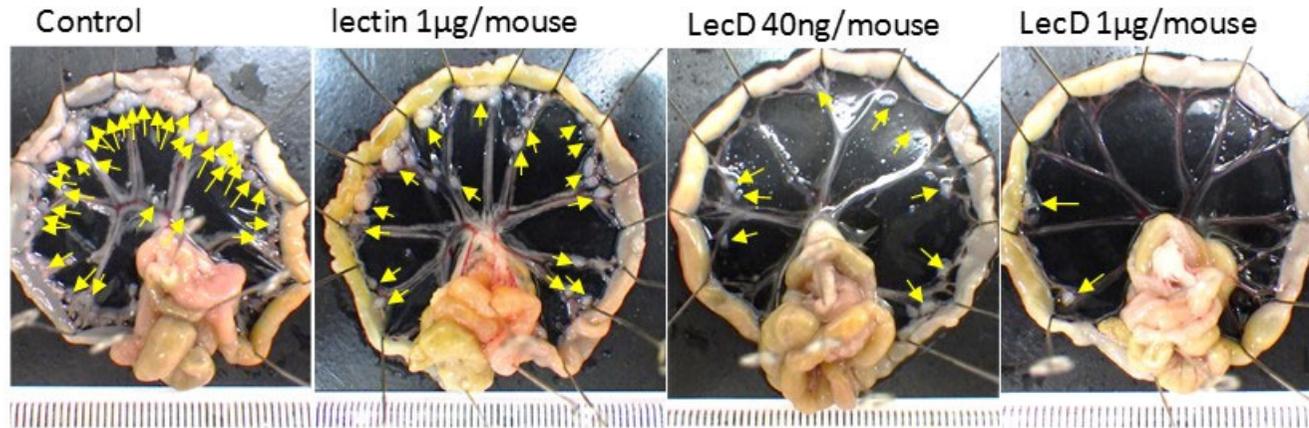
**D-3**



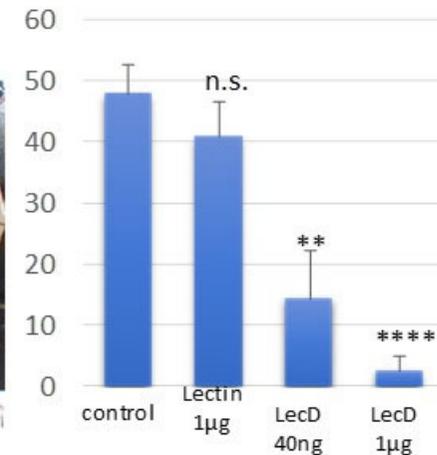
**E-3**

# 腹膜播種モデルへの抗腫瘍効果

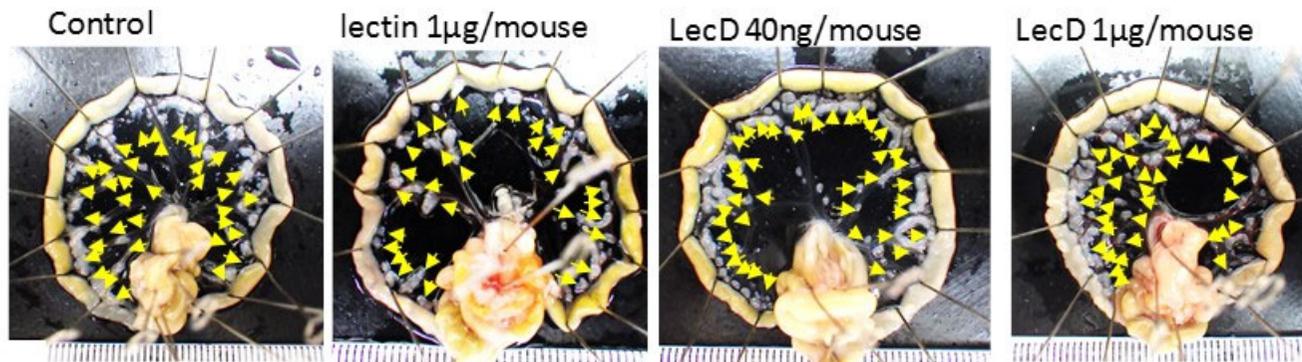
## Target Glycan *Positive* Cell Capan-1



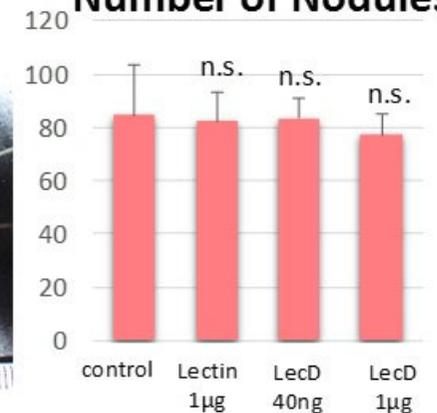
Number of Nodules



## Target Glycan *Negative* Cell Suit-2



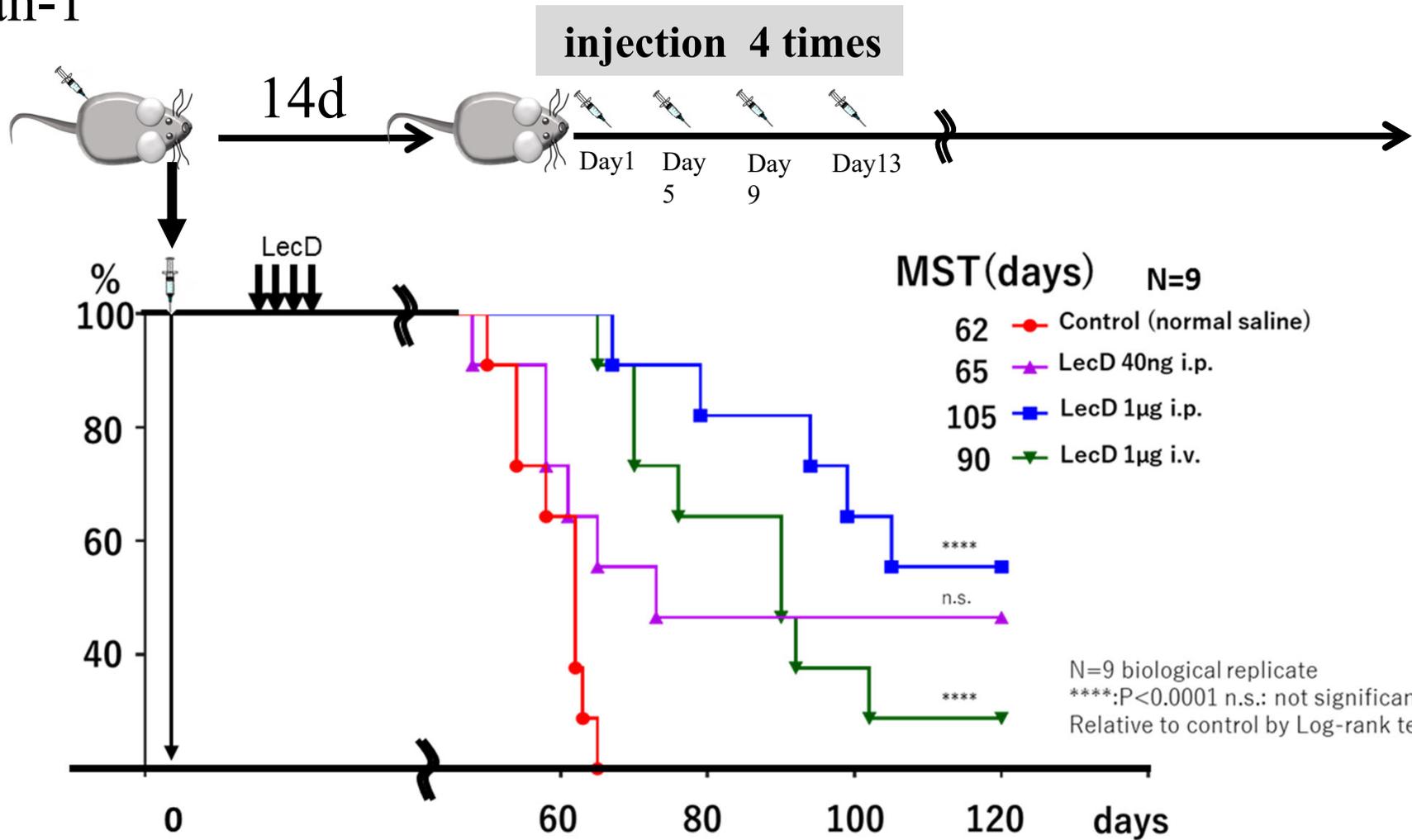
Number of Nodules



N=4 biological replicate \*\*: P<0.01, \*\*\*\*: P<0.0001  
n.s.: not significant Relative to control

# 延命効果

Capan-1  
2M  
I.P.



# Anti-CD22-PE38 ()が米国で承認

製品名 : LUMOXITI for injection

有効成分 : anti-CD22から設計したFabにPE38を結合

分子量 : 63 kDa

製造販売元 : アストラゼネカ

適応症 : 有毛細胞白血病の成人患者

用法・容量 : 40 ug/kgを30分で静脈内持続注入

免疫原性 : 抗体陽性87.58%、中和抗体陽性83.8%、

中和抗体陽性においてPE38に対する抗体は98.5%、CD22

抗体に対する抗体は53.7%

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 膵がん表層に抱負に発現する糖鎖リガンドを標的とすることで、抗がん剤を効率的に腫瘍に送達する技術を開発。
- 様々なマウスモデルにおいて抗腫瘍効果を確認。
- 抗がん剤耐性の膵がんに対する革新的な抗がん剤として期待。

## 想定される用途

- rBC2LCNレクチンは膵がんにも強く反応することから、強力な抗がん剤として期待される。
- 他の腺がんにも反応性を示すことから、広く様々ながんを標的とした医薬品の開発に展開することも可能と思われる。
- 緑膿菌由来毒素以外の低分子医薬品のデリバリーにも活用できる

## 実用化に向けた課題

- 現在、AMEDの支援を頂き、安全性試験を実施中であるが、GMPレベルでの原薬製造の点が未解決である。
- 実用化に向けて、安全性や抗腫瘍効果を向上できるように技術を改良する必要もある。

## 企業への期待

- rBC2LCNレクチンを基軸とした膵がんに対する新たな医薬品の開発に向けて共同で研究を進めて下さる企業を希望。
- 各種の低分子薬剤との連結やPEG化等の技術を持つ企業との共同研究を希望。
- 標的糖タンパク質を複数同定しているため、共同で抗体医薬品を開発して下さる企業を希望。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称:がん細胞の検出方法、がん細胞内に物質を導入するための試薬、及びがん治療用組成物
- 出願番号:特願2017-544518 (日本)、16853603.5 (EPO)、15/759288(米国)
- 出願人:国立研究開発法人産業技術総合研究所、筑波大学

# お問い合わせ先(必須)

**産業技術総合研究所 中部センター 包括協定事務局**

**TEL : 052-736-7370 FAX : 052-736-7403**

**Mail : chubu-houkatsu-ml@aist.go.jp**

**URL : <https://www.aist.go.jp/chubu/ja/contact/index.html>**