

研究報告書
令和3年度：A課題

2023年 5月12日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 大阪大学大学院医学系研究科
臨床遺伝子治療学講座

住所 大阪府吹田市山田丘 2-2

研究者氏名 眞田 文博

(研究課題)

治療抵抗性トリプルネガティブ乳がんに対する抗体分子標的薬の開発

令和4年3月10日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

【研究背景・目的】

トリプルネガティブ乳癌は、40歳以下の若年者に多く発症し治療標的が無いいため、早期に治療抵抗性となる予後不良な乳癌である。免疫チェックポイント阻害剤等の出現により予後は改善しているものの、一旦転移・再発を認めた多くの症例は根治が難しくなる。

現在我々は、トリプルネガティブ乳癌を含む治療抵抗性 HER2 陰性乳癌患者に対して、細胞外マトリックス蛋白であるペリオスチンをターゲットにした新規抗体医薬品を開発中である。本抗体は抗癌剤抵抗性を改善する効果を期待するものであるが、開発抗体による効果が得られる患者識別が個別化医療のために必要となる。そのため、ターゲット蛋白を発現する乳癌患者を見分けるための診断薬開発が必須となる。本システムにより開発抗体が適応となる乳癌患者を選択でき、治療効果を高めるだけでなく、適応疾患パイプラインの拡充が実現化するものと考ええる。

【方法および結果】

本助成金を用いて、令和4年度中に以下の検討を実施した。

①血中ペリオスチン測定システムの構築

血中ペリオスチンを測定する ELISA システムを構築した。本システムを用いて患者検体を測定し血中ペリオスチン濃度の測定を行った。得られた結果は、本 ELISA システムが病勢バイオマーカーとして、またコンパニオン診断薬として開発可能であることを示唆していた。現在本システムの性能検討（希釈直線性、回収率等）を実施中である。

②In situ hybridization 法による組織ペリオスチン発現解析システムの構築

組織中のペリオスチン発現強度、発現細胞を観察するため、ペリオスチンをターゲットにした In situ hybridization 法を確立し、ペリオスチン発現部位、発現細胞の確認を行った。乳癌を含む多くの固形癌において、癌細胞周辺の癌関連線維芽細胞において強いペリオスチン発現を認め、これまでに我々が提唱している、癌関連線維芽細胞由来ペリオスチンによる癌微小環境形成作用（治療抵抗性作用）が示唆された。またペリオスチン発現を可視化できる periostin-lineage tracing mouse を用いて xenograft model を作成し、がん細胞周辺のペリオスチン陽性癌関連線維芽細胞においてペリオスチン ISH 陽性シグナルを確認した。

【考察ならびに今後の予定】

本研究により、血中ペリオスチン測定システムと In situ hybridization 法による組織ペリオスチン発現解析システムの構築を行った。性能検討は実施中であるが、これらのシステムにより、開発抗体の恩恵を受ける患者の選別および適応疾患の検討が可能と考えられる。今後は血中ペリオスチン濃度と組織ペリオスチン濃度の相関解析ならびに非臨床動物試験における血中組織中ペリオスチン発現強度と治療効果検討が課題となる。

【参考文献】

1. Fujikawa T, Sanada F, Taniyama Y, et al. Periostin Exon-21 Antibody Neutralization of Triple-Negative Breast Cancer Cell-Derived Periostin Regulates Tumor-Associated Macrophage Polarization and Angiogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 11;13(20):5072.
2. Nakazawa Y, Taniyama Y, Sanada F, et al. Periostin blockade overcomes chemoresistance via restricting the expansion of mesenchymal tumor subpopulations in breast cancer. *Sci Rep*. 2018 Mar 5;8(1):4013.

【謝辞】

本研究に多大なご支援を賜り、公営財団法人がん研究振興財団に深謝申し上げます。