

分野：生命科学・医学系

キーワード：がん治療、抗体医薬、構造生物学

## がん細胞を狙い撃て！ がん特異的抗体の取得とその仕組みの解明に成功 —がん治療の標的分子探索における新たな戦略へ—

### 【研究成果のポイント】

- ◆ 正常細胞上の HER2 タンパク質には結合せず、がん細胞上の HER2 タンパク質だけに結合する抗体の取得に成功
- ◆ がん細胞上の HER2 タンパク質では部分的に立体構造が乱れており、それががん細胞のみに結合する抗体の“目印”になることを発見
- ◆ がん細胞のみを攻撃する抗体医薬品の開発への応用に期待

### ❖ 概要

大阪大学蛋白質研究所の有森貴夫准教授の研究グループは、東北大学大学院医学系研究科の加藤幸成教授の研究グループと共同で、がん細胞だけに結合して正常細胞には全く反応しない抗体の取得に成功し、さらにその細胞選択性の理由を結晶構造解析などにより明らかにしました。

HER2(human epidermal growth factor receptor 2)<sup>\*1</sup> はがんの治療における標的タンパク質として古くから注目され、HER2 に結合する抗体は、HER2 陽性乳がん<sup>\*2</sup> や胃がんに対する治療薬として利用されています。しかし、HER2 は正常細胞上にも存在するため、従来の抗体医薬品では正常細胞まで攻撃してしまうリスクがありました。

今回、有森准教授らは、がん細胞上の HER2 だけに結合できる抗体を取得し、その結晶構造解析や細胞を用いた結合解析等により、がん細胞上の HER2 は部分的に立体構造が乱れており、それががん細胞を特徴づける“目印”となることを世界で初めて明らかにしました。これらの成果は副作用のない抗体医薬品の開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Structure」に、3月9日(土)午前1時(日本時間)に公開されます。

### ❖ 研究の背景

抗体は、標的分子に対して高い特異性で結合するため、がんをはじめとする様々な疾患の治療薬として用いられています。がん治療においては、抗体医薬をがん細胞に優先的に結合させるため、がん細胞の“目印”となる分子を標的にします。その“目印”としてよく利用されているのは、がん細胞において異常に生産され、正常細胞と比べてがん細胞の表面に圧倒的に多く存在しているタンパク質です。しかし、そのようなタンパク質は既に調べ尽くされ、新たな標的分子を探すのは困難になっています。さらに、相対的に量が少ないとは言え、正常細胞上にも存在するタンパク質を標的にすると、抗体医薬が正常細胞まで攻撃してしまい副作用を引き起こす可能性があります。乳がん治療における代表的な標的タンパク質である HER2 も、やはり正常細胞上にも存在します。HER2 に結合する抗体は 20 年以上前から研究され、ト

ラスズマブ(ハーセプチン®)をはじめとするいくつかの抗体医薬品が実際に臨床応用されていますが、がん細胞上の HER2 だけに結合する抗体医薬品はこれまで開発されていません。

#### ❖ 研究の内容

本研究グループでは、数百種にも及ぶ数の HER2 に対する抗体を作り出し、各抗体について様々な細胞への反応性を調べることで、がん細胞にはよく結合し、正常細胞には全く反応しない抗体(H<sub>2</sub>Mab-214)を取得することに成功しました(図 1)。

その後の解析で、H<sub>2</sub>Mab-214 が HER2 分子内のたった 7 残基のアミノ酸配列を認識することを特定しました。その配列を含むペプチドと H<sub>2</sub>Mab-214 の複合体の結晶構造解析を行ったところ、抗体に結合したペプチドの形が、既報の HER2 の立体構造中に見られる対応する領域の形とは全く異なっていることが分かりました(図 2)。既報の構造では、この領域はβシートという比較的安定な構造を形成していることから、H<sub>2</sub>Mab-214 はこの構造が壊れないと HER2 に結合できないことが示唆されました。そこで、正常細胞上の HER2 の立体構造を人工的に破壊してみたところ、H<sub>2</sub>Mab-214 が結合できるようになることが確認されました。

これらのことから、がん細胞では HER2 の立体構造の一部が正しく折りたたまれておらず、H<sub>2</sub>Mab-214 はそこを認識するため、がん細胞のみに特異的に結合できることが明らかになりました。さらに、マウスを用いた実験では、この H<sub>2</sub>Mab-214 が高い抗腫瘍活性を持つことも示されました。

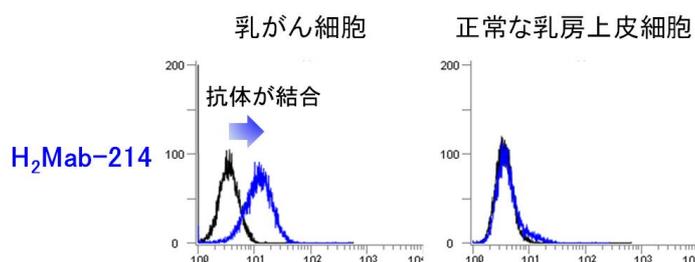


図 1 乳がん細胞と正常な乳房上皮細胞に対する H<sub>2</sub>Mab-214 の結合性の評価(フローサイトメトリー)

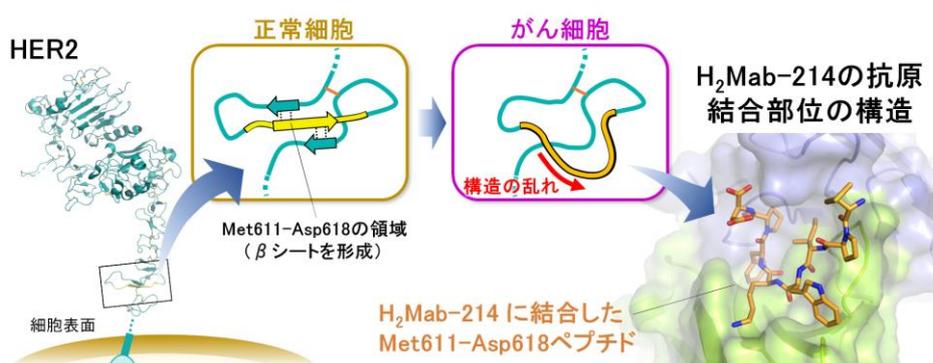


図 2 正常細胞上とがん細胞上の HER2 の立体構造の違いを見分けるがん特異的抗体 H<sub>2</sub>Mab-214

#### ❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

近年のがん治療においては、抗体をそのままの形で利用するだけでなく、抗体に抗がん剤を付加させた「抗体薬物複合体<sup>※3</sup>」や、抗体の一部を組み込んだ特殊なタンパク質を免疫細胞(T 細胞)上に作らせてがん細胞を攻撃する「CAR-T 細胞療法<sup>※4</sup>」など、抗体を利用して抗がん剤や免疫細胞をがん細胞に連れて来るような治療法の開発が盛んに行われています。このような殺細胞能力の高い治療法においては、抗

体のがん細胞選択性が益々重要になります。通常、膜タンパク質は正しく折りたたまれたものだけが細胞表面に現れるように細胞内の品質管理機構によって制御されていますが、がん細胞においては品質管理機構に異常が生じることが知られており、様々な分子が構造の乱れを持ったまま細胞表面に現れている可能性があります。そのような「立体構造の乱れ」に着目することで、新たながん特異的抗体の開発が可能になることが期待されます。

#### ❖ 特記事項

本研究成果は、2024年3月9日(土)午前1時(日本時間)に米国科学誌「Structure」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: “Locally misfolded HER2 expressed on cancer cells is a promising target for development of cancer-specific antibodies”

著者名: Takao Arimori<sup>#</sup>, Emiko Mihara, Hiroyuki Suzuki, Tomokazu Ohishi, Tomohiro Tanaka, Mika K. Kaneko, Junichi Takagi, Yukinari Kato<sup>#</sup> (<sup>#</sup>責任著者)

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.str.2024.02.007>

なお、本研究は、科学研究費補助金、AMED 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業、AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)等の支援を受けて実施されました。

#### ❖ 用語解説

##### ※1 HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2。細胞の増殖に関与するとされるタンパク質のひとつ。正常な細胞にも存在し、細胞の増殖調節能を担っていると考えられるが、過剰に発現したり、活性化したりすることで細胞の増殖制御ができなくなりがん化する。HER2 陽性率が高い腫瘍としては、乳がんや胃がんなどがある。

##### ※2 HER2 陽性乳がん

約 20%の乳がん患者ではがん細胞上に HER2 がたくさん作られており、このようなタイプの乳がんを HER2 陽性乳がんという。HER2 陽性乳がんは増殖が速く、悪性度が高いことが知られている。HER2 陽性乳がんにおいては、HER2 に結合する抗体医薬品であるトラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)の出現により、治療成績が大きく改善された。さらにその後も、他の抗 HER2 抗体であるペルツズマブ(パージェタ<sup>®</sup>)や、トラスツズマブを応用した医薬品などが開発されている。

##### ※3 抗体薬物複合体

抗体に抗がん剤などの薬(ペイロード)を付加したもの。抗体が特定の分子に結合する性質を利用して、薬をがん細胞まで運び、そこで薬を放出することで、抗腫瘍効果を発揮する。

##### ※4 CAR-T 細胞療法

遺伝子工学の技術を用いてキメラ抗原受容体(CAR)と呼ばれるタンパク質を作り出すことができるように T 細胞を改変したもの。CAR は、がん細胞などの表面に発現する特定の分子を認識するように設計され、CAR を作り出すことができるようになった T 細胞を CAR-T 細胞と呼ぶ。

## 【有森准教授のコメント】

がん治療の標的分子として古くから良く研究されている HER2 でも、がん細胞特有の立体構造の乱れがあることはこれまで知られていませんでした。HER2 以外の分子においてもがん細胞では部分的な構造異常が生じていることは十分に考えられます。本成果が、まだ有効な治療法が確立されていないがんにおける治療標的分子の発見や、安全性の高い抗体医薬品の開発に繋がることを期待しています。

## ❖ SDGs目標



## ❖ 参考 URL

大阪大学蛋白質研究所 分子創製学研究室

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/synthesis>

東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬学分野

<http://www.med-tohoku-antibody.com>

## ❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 蛋白質研究所 准教授 有森 貴夫(ありもり たかお)

TEL: 06-6879-8608 FAX: 06-6879-8609

E-mail: arimori[at]protein.osaka-u.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科 教授 加藤 幸成(かとう ゆきなり)

TEL: 022-717-8207

E-mail: yukinari.kato.e6[at]tohoku.ac.jp

大阪大学 蛋白質研究所 研究戦略推進室

TEL: 06-8679-8592 E-mail: uraoffice[at]protein.osaka-u.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL: 022-717-8032 E-mail: press[at]pr.med.tohoku.ac.jp

([at]を@に置き換えてください。)