

受領No.1451

KRAS 遺伝子変異を有する大腸がん個別化医療に向けた抗体医薬開発



代表研究者 大石 智一 公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所
沼津支所 主任研究員
共同研究者 加藤 幸成 東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬研究分野 教授

Development of antibody drugs for the personalized medicine of colorectal cancer patients with KRAS mutations

Representative Tomokazu Ohishi, Institute of Microbial Chemistry (BIKAKEN), Numazu, Microbial Chemistry Research Foundation, Senior Researcher
Collaborator Yukinari Kato, Department of Antibody Drug Development, Tohoku University Graduate School of Medicine, Professor

研究概要

上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor; EGFR) は、大腸がんの約 80% に高発現が認められる。EGFR にリガンドが結合すると、下流の KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) シグナル伝達経路を活性化して、細胞増殖が亢進する。本邦で承認されている 2 種類の EGFR を標的とした抗体医薬は、EGFR によるシグナルを阻害することで抗腫瘍効果を示すと考えられているが、大腸がんの KRAS の変異は EGFR とは無関係にシグナル経路を活性化させるため、現在の大腸がん治療ガイドラインでは KRAS 変異型での使用が推奨されていない。

大腸がんの KRAS 変異は 30-40% で検出され、エクソン 2 のコドン 12, 13 に異常の 90% が集中している。申請者らは、新規 EGFR 抗体を創製し複数の KRAS 変異型ヒト大腸がんには制がん効果ならびに抗転移効果を示すことを明らかにした。そこで本申請課題は、我々が創製した新規 EGFR 抗体の KRAS 変異型ヒト大腸がんへの作用機序の詳細を明らかにするとともに、同抗体の殺細胞効果を増強するポテリジェント化、抗原特異性・親和性・結合力を損なわずに、ヒトタンパク質との類似性を増すキメラ化を行い、新規抗 EGFR 抗体としての開発を進めることを目的とする。これにより、未だ治療法が確立していない KRAS 変異型の大腸がんに対する治療応用を目指す。