

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：82606

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21619

研究課題名(和文)自己免疫疾患に対する新しいDDS・免疫ターゲティング法の創出

研究課題名(英文)Development of immune targeting as a new DDS concept for autoimmune diseases

研究代表者

安永 正浩 (Yasunaga, Masahiro)

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長

研究者番号：80450576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：自己反応性免疫細胞で高発現しているIL-7Rを標的にして、同細胞で活性が亢進した細胞内シグナル(JAKなど)を制御可能なAntibody-drug conjugate(ADC)を開発した。EPR(Enhanced permeability and retention)効果で病巣を主標的にした従来のDDS(Drug delivery system)とは異なり、病巣以外にも体循環・免疫系組織で広く病的免疫細胞の標的が可能な新しいDDS・免疫ターゲティング法を創出した。自己免疫疾患の中でもアンメットメディカルニーズの代表である1型糖尿病に対して、有効性を確認してコンセプト証明を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫ターゲティング法という新しいDDSコンセプトの実証を行った。臨床応用が進んでいる分子標的のオフターゲット克服に有効な方法がADCテクノロジーの応用である。悪性疾患を対象にしたADCの場合には、強い細胞傷害活性(total cell kill)が必要であるが、自己免疫疾患を対象にした場合には活動性を抑制できれば強い細胞傷害活性は必ずしも必要がない。本研究はADC創薬のコペルニクスの転回にも繋げることが出来る。ADC創薬の炎症・自己免疫疾患への拡大・発展は、アンメットメディカルニーズを満たすということ以外にも、ステロイド代替薬の開発促進という面からも、その社会的メリットは大きいと言える。

研究成果の概要(英文)：IL-7R is highly expressed and strongly associated with lymphocyte growth and survival activity, steroid resistance, and homing activity in autoimmune diseases. Here, we have exploited an anti-IL-7R-antibody-drug conjugate (A7R-ADC) for the regulation of enhanced intracellular signaling pathways, e.g. JAK-STAT in type 1 diabetes (T1DM) with unmet medical need. We have also demonstrated immune targeting as a novel DDS (drug delivery system) concept. A7R-ADC can accumulate in pathologic lesions without extravasation into normal tissues, consistent with the conventional DDS concept via EPR (enhanced permeability and retention) effect. Furthermore, A7R-ADC can bind to immune cells in both the blood circulation and immune organs such as the thymus or spleen by passing through the sinusoid barrier.

研究分野：抗体創薬、DDS、分子イメージング

キーワード：免疫ターゲティング DDS ADC IL-7R 自己免疫疾患 1型糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1型糖尿病(T1DM)の場合、自己免疫による膵細胞障害のためインスリン治療が必要となる。最近では、グルコシダーゼ阻害薬とSGLT2阻害薬がT1DMに使用できるようになった。しかしながら、いずれも糖の吸収阻害或いは排出促進であり、自己免疫に伴う膵細胞障害の進行を抑えることはできていない。他方、膵細胞の機能再生を目的に膵島移植が行われているが、ドナー不足により頻度は限定的である。ES細胞・iPS細胞や組織幹細胞からインスリン産生細胞を作り出して、膵島移植に利用する再生医療が期待されているが、先行するPEC-01の治験結果では、インスリン投与量減少も離脱は困難であった(Cell Stem Cell 2021)。他方、最近では免疫チェックポイント(ICP)阻害剤の免疫関連有害事象(irAE)として劇症型T1DMの発症が問題視されるようになった。さらに、他の免疫反応とは異なり、ステロイドや免疫抑制剤は無効とされている。そのため、T1DMに対して新しい機序の免疫調節剤の開発が強く望まれている。抗CD3抗体療法が行われ、T1DMの発症を2年遅らせることができた(N Engl J Med. 2019)。T1DMに抗体医薬が有効であることが臨床的に実証されたことになる。さらに、STAT1のgain of function変異をもつT1DM患者にJAK阻害剤が著効して2年間のインスリン離脱に成功している(N Engl J Med 2020)。T1DMの自己免疫反応へのJAK-STATシグナの関与とその抑制で、T1DMの自己免疫反応を制御できる可能性が示されたことになる。一方で、JAK阻害剤の場合、低分子化合物であるため、全身の臓器・組織にデリバリーされ様々な有害事象を生じること多い。中枢性・末梢性の神経障害、腎障害或いは全身的な免疫抑制による感染症・悪性腫瘍の併発が懸念されている。また、T1DMの自己免疫性T細胞に高発現するIL-7Rを標的にした抗IL-7R抗体の臨床応用が期待され、治験が行われたが、安全性は示されたものの薬効不足のため開発は中断している(JCI Insight 2019)。

2. 研究の目的

自己反応性免疫細胞で高発現しているIL-7Rを標的にして、同細胞で活性が亢進した細胞内シグナル(JAKなど)を制御可能なAntibody-drug conjugate(ADC)を開発する。EPR(Enhanced permeability and retention)効果で病巣を主標的にした従来のDDS(Drug delivery system)とは異なり、病巣以外にも体循環・免疫系組織で広く病的免疫細胞の標的が可能な新しいDDS・免疫ターゲティング法を創出する。自己免疫疾患の中でもアンメットメディカルニーズの代表である1型糖尿病に対して、有効性を確認してコンセプト証明を行う。

(1) 抗IL-7R抗体のADC作製

治療実験用に抗IL-7R抗体を大量に産生・精製する。Val-CitリンカーでJAK阻害剤を付加したADC(A7R-ADC)を作製する。

(2) IL-7R・ADCによる1型糖尿病の治療実験・ハイリスク患者を想定した発症予防

NODマウスは16週齢から血糖上昇がみられ20~30週齢までには1型糖尿病を発症する。そこで、12週齢ぐらいから20週齢までA7R-ADCの投与を行い、発症予防ができることを確認する。

(3) IL-7R-ADCによる1型糖尿病の治療実験・発症後の治療効果

NODマウス16~20週齢において、糖尿病基準値の血糖250mg/dlを示した発症後状態で、A7R-ADCの投与を行い、血糖正常化を確認する。さらに、薬剤投与中止後の長期寛解作用の有無も調べる。

(4) A7R-ADCの薬理薬効評価

A7R-ADCについて、in vitroでの標的分子の抑制効果やin vivoでの免疫系組織へのデリバリー効果などMOA(Mechanism of action)の検証作業を行う。

3. 研究の方法

(1) 抗IL-7R抗体のADC作製

抗マウスIL-7R抗体(クローンA7R34)ハイブリドーマ細胞の培養或いはヌードマウス腹腔内投与による大量産生後に、カラムで抗体精製を行う。抗体を還元して、SH基を露出させ、マレイミド・Val-Citリンカー・JAK阻害剤を反応させて、ADCを作製する。

(2) A7R-ADCによる1型糖尿病の治療実験・ハイリスク患者を想定した発症予防

1型糖尿病を自然発症するNODマウス対象にして、生食投与群、抗IL-7R抗投与群、A7R-ADC-MMAE(抗IL-7R抗体にMMAEを付加したADC)、A7R-ADC-JAKi(抗IL-7R抗体にJAK阻害剤を付加したADC)投与群で発症予防効果を比較検討する。

(3) A7R-ADCによる1型糖尿病の治療実験・発症後の治療効果

1型糖尿病を自然発症するNODマウス対象にして、血糖の上昇(BS250mg/dl以上)を確認した発症後状態において、生食投与群、抗IL-7R抗投与群、A7R-ADC-MMAE(抗IL-7R抗体にMMAEを付加したADC)、A7R-ADC-JAKi(抗IL-7R抗体にJAK阻害剤を付加したADC)投与群で治療効果を比較検討する。さらに、血糖正常化が確認された場合には、薬剤投与を中止した後も、血糖正常化が長期持続する寛解作用の有無も調べる。

(4) A7R-ADCの薬理薬効・安全性評価

A7R-ADC-JAKiについて、in vitroで胸腺細胞と脾臓細胞に投与して、JAK-STATシグナルの抑制を測定する。さらに、NODマウスに投与して、胸腺と脾臓でのT細胞におけるJAK-STATシグナルの抑制を観察する。毒性試験として、A7R-ADC-JAKiを健常マウスに投与して、安全性を評価する。JAK阻害剤以外のペイロード候補としてのNF- κ B阻害剤の有効性についても検討を行う。

4. 研究成果

(1) 抗IL-7R抗体のADC作製

IL-7R抗体を還元して、SH基を露出させ、合成したマレイミド・Val-Citリンカー・JAK阻害剤を反応させて、ADCを作製した。電気泳動やフロサイトメトリーで特性評価を行い、抗体活性とADC物性に問題ないことを確認した。治療実験に十分な量を確保した。

(2) IL-7R・ADCによる1型糖尿病の治療実験・ハイリスク患者を想定した発症予防

1型糖尿病を自然発症するNODマウスに対して発症前の11週齢目から無治療、抗IL-7R抗体、IL-7R-ADC-JAKi(抗IL-7R抗体とJAK阻害剤のADC)、IL-7R-ADC-MMAE(抗IL-7R抗体と抗がん剤MMAEのADC)の4群で治療実験を行った。IL-7R-ADC-JAKi投与群では、発症を予防することができた。さらに、再現性を得るために、発症前の11週齢目から、無治療、抗IL-7R抗体、A7R-ADC-JAKi、A7R-ADC-MMAE、CTR-ADC-JAKi(非特異抗体とJAK阻害剤のADC)、JAKi(JAK阻害剤単体=抗体なし)の6群で治療実験を行った。いずれも、A7R-ADC-JAKiが1型糖尿病の発症を完全に抑制した。A7R-ADC-MMAEと抗IL-7R抗体よりも強い発症予防効果を示した。

(3) IL-7R・ADCによる1型糖尿病の治療実験・発症後の治療効果

1型糖尿病を自然発症するNODマウスにおいて、血糖の上昇(250mg/dl以上)を確認した発症後状態において、A7R-ADC-JAKiを投与して治療効果を確認した。血液グルコース濃度の改善で判定を行った。生食投与群、抗IL-7R抗体投与群、IL-7R-ADC-JAKi投与群の3群で比較した。生食群では、発症後も血糖は上昇し続け、多尿もひどくなり、人道的エンドポイント(安楽

死)処置を行った。抗 IL-7R 抗体投与群では、1 匹は、生食群同様に血糖が上昇し続けた。また、1 匹は死亡しており、1 型糖尿病の劇症化によるものと思われた。一方、IL-7R-ADC-JAKi 投与群は、全例が血糖値の正常化を示していた。さらに、ランゲルハンス島炎症スコアで、0-3 の 3 段階で炎症の重症度をスコア化した場合、IL-7R-ADC-JAKi が著名な抗炎症効果を示すことが判明した。

(4) A7R-ADCの薬理薬効・安全性評価

A7R-ADC-JAKiについて、in vitroで胸腺細胞と脾臓細胞に投与して、JAK-STATシグナルの抑制を観察した。さらに、NODマウスに投与して、胸腺と脾臓でのT細胞におけるJAK-STATシグナルの抑制も観察した。共に、胸腺細胞、脾臓細胞の順で、JAK-STATシグナルが抑制されていることを確認した。続いて、40週齢で無発症のNODマウスについて、生食投与群、抗IL-7R抗体投与群、IL-7R-ADC-JAKi投与群の3群で、脾臓でのPD-1陽性CD4+T細胞とTregCD4+細胞の変動を観察したところ、後者では変化を認めなかったが、前者は抗IL-7R抗体投与群、IL-7R-ADC-JAKiの順にPD-1陽性細胞が増加していた。長期寛解誘導にPD-1陽性細胞の増加が関与しているものと思われた。

NODマウスの11週齢目から、無治療、抗IL-7R抗体、IL-7R-ADC-MMAE、IL-7R-ADC-JAKiを投与して安全性を評価した。抗IL-7R抗体とIL-7R-ADC-JAKiでは体重減少を示さなかったが、IL-7R-ADC-MMAEでは、約20%の体重減少を一過性に認めた。作業仮設通り、分子標的剤JAKiが抗がん剤MMAEよりもADCのペイロードとして、安全性が高いことを実証できた。また、現行のJAK阻害剤のPhase1での中枢神経系毒性を示すふらつきや四肢協調運動障害などの所見も特に見られなかった。

In vitroにおいて、NF- κ B阻害剤がIL-7R陽性T細胞の増殖活性シグナルを抑制できることを確認した。JAK阻害剤以外のペイロードとして、NF- κ B阻害剤の有効性が示された。

(5) まとめ

A7R-ADC-JAKi を作製して、1 型糖尿病を自然発症する NOD マウスにおいて、発症前投与による発症予防効果と発症後投与による治療効果を共に認めた。さらに、治療中止後も長期寛解誘導可能であった。薬理薬効に関しては、広く免疫系組織における IL-7R 陽性 T 細胞の JAK-STAT シグナルを抑制できることが判明した。一方で体重減少などの毒性はなく、A7R-ADC による DDS・免疫ターゲティング法の有効性・コンセプトの正しさを証明することができた。加えて、A7R-ADC による免疫調節作用により、PD-1 陽性 CD4+T 細胞の増加を認め、長期寛解を維持できる新たな作用メカニズムの存在も明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Takashima Hiroki, Koga Yoshikatsu, Manabe Shino, Ohnuki Kazunobu, Tsumura Ryo, Anzai Takahiro, Iwata Nozomi, Wang Yang, Yokokita Takuya, Komori Yukiko, Mori Daiki, Usuda Sachiko, Haba Hiromitsu, Fujii Hirofumi, Matsumura Yasuhiro, Yasunaga Masahiro | 4. 巻 Online |
| 2. 論文標題 Radioimmunotherapy with an At labeled anti-tissue factor antibody protected by sodium ascorbate 211 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 Online |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14857 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tsumura Ryo, Anzai Takahiro, Manabe Shino, Takashima Hiroki, Koga Yoshikatsu, Yasunaga Masahiro, Matsumura Yasuhiro | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Antitumor effect of humanized anti-tissue factor antibody drug conjugate in a model of peritoneal disseminated pancreatic cancer | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Oncology Reports | 6. 最初と最後の頁 329 ~ 336 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2020.7850 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kamakura Daisuke, Asano Ryutaro, Kawai Hiroki, Yasunaga Masahiro | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Mechanism of action of a T cell-dependent bispecific antibody as a breakthrough immunotherapy against refractory colorectal cancer with an oncogenic mutation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy | 6. 最初と最後の頁 177 ~ 188 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-020-02667-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Takashima Hiroki, Koga Yoshikatsu, Tsumura Ryo, Yasunaga Masahiro, Tsuchiya Masami, Inoue Tadashi, Negishi Eriko, Harada Mitsunori, Yoshida Sei, Matsumura Yasuhiro | 4. 巻 323 |
| 2. 論文標題 Reinforcement of antitumor effect of micelles containing anticancer drugs by binding of an anti-tissue factor antibody without direct cytotoxic effects | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Controlled Release | 6. 最初と最後の頁 138 ~ 150 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2020.03.048 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Numasawa Koji, Hanaoka Kenjiro, Saito Naoko, Yamaguchi Yoshifumi, Ikeno Takayuki, Echizen Honami, Yasunaga Masahiro, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Miura Masayuki, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 A Fluorescent Probe for Rapid, High Contrast Visualization of Folate Receptor Expressing Tumors In Vivo | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition | 6. 最初と最後の頁 6015 ~ 6020 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201914826 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Yasunaga Masahiro | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Antibody therapeutics and immunoregulation in cancer and autoimmune disease | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Seminars in Cancer Biology | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcancer.2019.06.001 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Manabe Shino, Takashima Hiroki, Ohnuki Kazunobu, Koga Yoshikatsu, Tsumura Ryo, Iwata Nozomi, Wang Yang, Yokokita Takuya, Komori Yukiko, Usuda Sachiko, Mori Daiki, Haba Hiromitsu, Fujii Hirofumi, Yasunaga Masahiro, Matsumura Yasuhiro | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Stabilization of an ²¹¹ At-Labeled Antibody with Sodium Ascorbate | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 14887 ~ 14895 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c00684 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Kamakura Daisuke, Asano Ryutarō, Yasunaga Masahiro | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 T Cell Bispecific Antibodies: An Antibody-Based Delivery System for Inducing Antitumor Immunity | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceuticals | 6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1172 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14111172 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Anzai Takahiro, Saijou Shinji, Ohnuki Yoshitsugu, Kurosawa Hiroshi, Yasunaga Masahiro, Matsumura Yasuhiro | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 TMEM180 contributes to SW480 human colorectal cancer cell proliferation through intra-cellular metabolic pathways | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Translational Oncology | 6. 最初と最後の頁 101186 ~ 101186 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2021.101186 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Shiraishi Takuya, Ikeda Koji, Tsukada Yuichiro, Nishizawa Yuji, Sasaki Takeshi, Ito Masaaki, Kojima Motohiro, Ishii Genichiro, Tsumura Ryo, Saijou Sinji, Koga Yoshikatsu, Yasunaga Masahiro, Matsumura Yasuhiro | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 High expression of TMEM180, a novel tumour marker, is associated with poor survival in stage III colorectal cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 BMC Cancer | 6. 最初と最後の頁 302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08046-6 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kamakura D, Masahiro Yasunaga M, Ryutaro Asano R, Matsumura Y. |
| 2. 発表標題 Development of bispecific antibodies using molecular imaging. |
| 3. 学会等名 American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hirakawa T, Yasunaga M, Kawai T, Shimizu Y, Shitara K, Koganemaru S, Kuboki Y, Doi T, Matsumura Y. |
| 2. 発表標題 Discovery of novel biomarkers against refractory cancer using in situ level mass spectrometry informatics. |
| 3. 学会等名 American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takashima H, Koga Y, Onuki K, Manabe S, Tsumura R, Anzai T, Iwata N, Yasunaga M, Yang W, Yokokita T, Komori Y, Mori D, Haba H, Fujii H, Matsumura Y. |
| 2. 発表標題 Preclinical evaluation of astatine-211-conjugated anti-tissue factor antibody. |
| 3. 学会等名 American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shiqi Yang, 眞鍋史乃、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Immune targeting strategy using anti-IL-7R antibody-drug conjugate (A7R-ADC). |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 安永正浩、眞鍋史乃、鎌倉大輔、津村遼、西条信史、花岡慎悟、安西高廣、津村遼、淵上弥史、浅野竜太郎. |
| 2. 発表標題 Development of next generation antibody therapeutics utilizing DDS and molecular imaging. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鎌倉大輔、浅野竜太郎、安永正浩 |
| 2. 発表標題 T cell-dependent bispecific antibody-induced two distinct mechanism of actions against solid tumor. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高島大輝、古賀宣勝、津村遼、土屋方美、井上義、根岸永璃子、原田充訓、吉田聖、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Antitumor effect of nanomicelles conjugated to an anti-tissue factor antibody without a direct cytotoxic effect. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 平川環、川井隆之、清水義宏、設楽紘平、小金丸茂博、久保木恭利、土井俊彦、安永正浩. |
| 2. 発表標題 Discovery of new biomarkers against refractory cancer using in situ level mass spectrometry informatics. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岩田望、高島大輝、古賀宣勝、大貫和信、藤井博史、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Development of an anti-TMEM180 antibody conjugated with the alpha particle emitter actinium-225. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 津村遼、安西高廣、眞鍋史乃、高島大輝、古賀宣勝、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Antibody-drug conjugate targeting tissue factor for pancreatic cancer treatment. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 安西高廣、安永正浩、松村保広 |
| 2. 発表標題 TMEM180 is involved in proliferation of colorectal cancer cell line SW480 through metabolic pathways. |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鎌倉大輔、浅野竜太郎、安永正浩 |
| 2. 発表標題 2重特異性抗体の固形がんに対する臨床開発へ向けたPK/PD/MOA研究 |
| 3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 津村遼、眞鍋史乃、安西高廣、高島大輝、古賀宣勝、安永正浩、松村保広 |
| 2. 発表標題 組織因子(tissue factor)を標的とした抗体抗がん剤複合体の開発 |
| 3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 淵上弥史、安永正浩、松村保広 |
| 2. 発表標題 がん間質のフィブリン沈着を標的としたイメージングプローブの開発 |
| 3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岩田望、高島大輝、古賀宣勝、大貫和信、西條信史、藤井博史、安永正浩、松村保広 |
| 2. 発表標題 アルファ線放出核種アクチニウム-225結合抗TMEM180抗体の開発 |
| 3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yasunaga M |
| 2. 発表標題 Development of bispecific antibody using DDS and molecular imaging |
| 3. 学会等名 Immuno-Oncology Summit Boston (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shiqi Yang, 安永正浩、眞鍋史乃 |
| 2. 発表標題 Immunoregulation by IL-7R-targeting antibody-drug conjugate |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 淵上弥史、小金丸茂博、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Development of a method for the determination of antibody concentrations in tissues using LC-MS/MS |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高島大輝、古賀宣勝、眞鍋史乃、大貫和信、津村遼、安西高廣、王洋、殷小杰、 南部明弘、佐藤望、臼田祥子、羽場宏光、藤井博史、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Antitumor effect of astatine-211-labeled anti-tissue factor antibody stabilized with sodium ascorbate |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 安西高廣、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Analysis of the subcellular localization of TMEM180, which is highly expressed in colorectal cancer cells |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 津村遼、安西高廣、高島大輝、古賀宣勝、安永正浩 |
| 2. 発表標題 Antibody engineering for improving efficacy of antibody-drug conjugates |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高島大輝、眞鍋史乃、大貫和信、古賀宣勝、津村遼、安西高廣、王洋、殷小杰、南部明弘、佐藤望、臼田祥子、羽場宏光、藤井博史、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 アルファ線放出核種アスタチン-211結合抗組織因子抗体の前臨床試験 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 眞鍋史乃、高島大輝、大貫和信、古賀宣勝、津村遼、岩田望、羽場宏光、藤井博史、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 アスコルビン酸ナトリウム添加による ²¹¹ At付加抗体の安定化 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 淵上弥史、小金丸茂博、安永正浩 |
| 2. 発表標題 LC-MS/MSを用いた抗体医薬品の組織内濃度測定法の検討 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 安西高廣、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 抗体上の抗原認識部位であるパラトープ改変抗体の開発研究 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shiqi Yang, 安永正浩、眞鍋史乃 |
| 2. 発表標題 IL-7受容体を標的としたステロイド抵抗性リンパ性悪性疾患治療法の開発 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 津村遼、安西高廣、高島大輝、古賀宣勝、松村保広、安永正浩 |
| 2. 発表標題 組織因子を標的とした抗体抗がん剤複合体のpatient-derived xenograftモデルにおける治療効果 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鎌倉大輔、浅野竜太郎、安永正浩 |
| 2. 発表標題 がん細胞とT細胞を標的とした二重特異性抗体による効率的なT細胞誘導メカニズムに関する解析 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 安永正浩 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Drug Delivery System. 日本DDS学会発行 | 5. 総ページ数 11 |
| 3. 書名 がん、炎症・自己免疫疾患、感染症に対する抗体DDS療法 | |

| | |
|----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 安永正浩 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 DDS製剤としてのADCの研究開発 情報機構 | 5. 総ページ数 13 |
| 3. 書名 医薬品におけるDDS技術開発と製剤への応用 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/developmental_therapeutics/kashiwa/index.html
https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/developmental_therapeutics/kashiwa/research_summary/20170909133449.html
https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/developmental_therapeutics/kashiwa/members/020/index.html
https://www.ib.k.u-tokyo.ac.jp/faculty/cancer_biology/yasunaga_masahiro/
<https://www.youtube.com/watch?v=tAK-efuBbbo>

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|