

脳腫瘍を標的とする抗体薬物複合体の開発

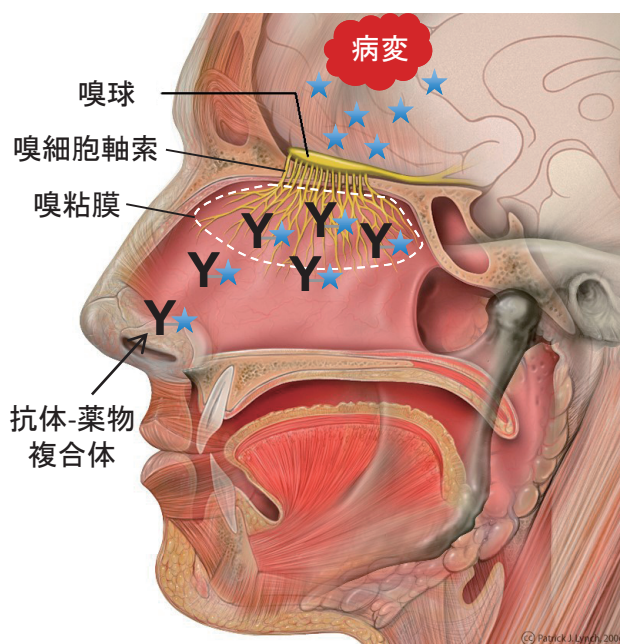
プロジェクト
責任者

近畿大学医学部 病理学教室

教授 伊藤 彰彦

プロジェクト概要

独自抗体を用いて頭蓋内に薬物を効率的に送達する方法を開発している。独自抗体は2つのユニークな性質を持っている。①点鼻すると嗅粘膜に集積し、長時間とどまる。②高効率に細胞内に取り込まれる。これらの性質から、本抗体は経鼻的な頭蓋内薬物送達系のベクターとして有用と発想した。実際、本抗体に薬剤MMAEを結合(抗体薬物複合体)させてマウスに点鼻すると、頭蓋内で遊離MMAEを検出することが出来た。複合体やMMAEが嗅細胞の軸索(図中の黄色線)内を嗅球方向へ輸送され、MMAEが拡散したと考えられる。搭載薬剤としては、低~中分子化合物(表左)の他、抗体医薬品(表右)も想定され、対象疾患は種々の悪性脳腫瘍の他にアルツハイマー病などの神経変性疾患も挙げられる。



搭載薬剤	標的脳腫瘍	搭載薬剤	標的脳腫瘍・脳病変
MMAE	原発性(膠芽腫・リンパ腫) 転移性(小細胞肺癌・乳癌等)	Nivolumab (PD-1 抗体)	原発性(膠芽腫・リンパ腫) 転移性(肺・胃・腎・原発不明癌)
Temozolomide Methotrexate	原発性(膠腫・膠芽腫・リンパ腫) 転移性(白血病等、全般)	Trastuzumab (HER2 抗体)	転移性(乳癌)
Tyrosine kinase inhibitor	転移性(非小細胞肺癌・白血病・ 頭頸部癌等)	Aducanumab Lecanemab (Amyloid β 抗体)	アルツハイマー病

対象疾患: 種々の悪性脳腫瘍、アルツハイマー病

特許情報: 基礎特許出願中

技術の特徴: ユニークな抗体の性質に依存

市場性、開発における課題: 市場性は大きい。頭蓋内薬物量/投与量比を上げるため点鼻方法に工夫が必要

企業連携の内容、企業の役割分担: 搭載薬剤の選定・提供、抗体-薬物複合体の作製、POC動物実験共同実施

Development of antibody-drug conjugates for the treatment of brain tumors

Principal Investigator

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kindai University

Professor Akihiko ITO

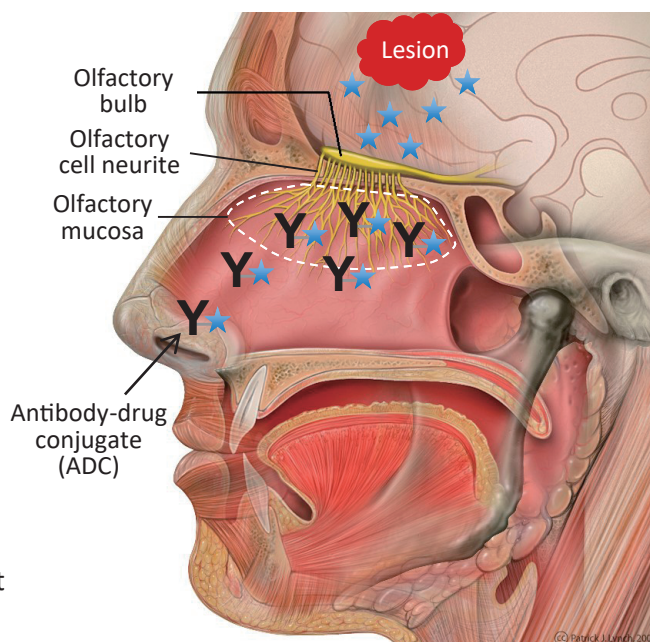
Project Outline

A new method for efficient drug delivery to the brain is currently under development using our original antibody. The antibody has two features.

- When it is administered nasally, it accumulates on the olfactory mucosa and remains for days.
- It enters into cells efficiently.

Based on these features, the antibody is suggested to be useful as a vector in the nose-to-brain drug delivery system. Actually, the antibody was conjugated with a cytotoxin MMAE, and was administered nasally to mice. Released MMAE was detected in the brain. The conjugate or MMAE appeared to be transported to the brain via the olfactory cell neurites (yellow lines in Figure) along with diffusion of released MMAE .

Various drug payloads are suggested, not limited to low to medium-molecular-weight chemicals (left Table) but including antibody drugs (right Table). Therefore, target diseases are not limited to malignant brain tumors but include Alzheimer's disease.



Drug payload	Target brain tumor	Drug payload	Target brain tumor / brain lesion
MMAE	Primary (glioblastoma, lymphoma) Metastatic (small cell lung • breast cancer)	Nivolumab (PD-1 Ab)	Primary (glioblastoma, lymphoma) Metastatic (lung • gastric • renal cancer, cancer of unknown origin)
Temozolomide Methotrexate	Primary (glioma, glioblastoma, breast cancer) Metastatic (leukemia etc)	Trastuzumab (HER2 Ab)	Metastatic (breast cancer)
Tyrosine kinase inhibitor	Metastatic (non-small cell lung • head & neck cancer, leukemia etc)	Aducanumab Lecanemab (Amyloid β Ab)	Alzheimer's disease

Target disease: malignant brain tumor, Alzheimer's disease

Patent: basic patent filed

Feature of technics: depends on unique features of our original antibody

Marketability and problems: marketability is big, but the intracranial/applied drug dose ratio is not fully analyzed.

Role of business partners: supply of drug payloads, ADC production, animal experiments for POC