

CKAP4を標的とする新規抗がん剤開発

プロジェクト
責任者

大阪大学 感染症総合教育研究拠点

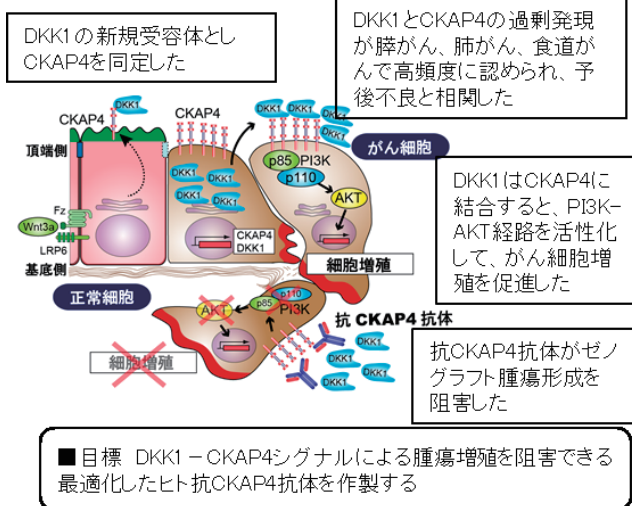
特任教授 菊池 章

プロジェクト概要

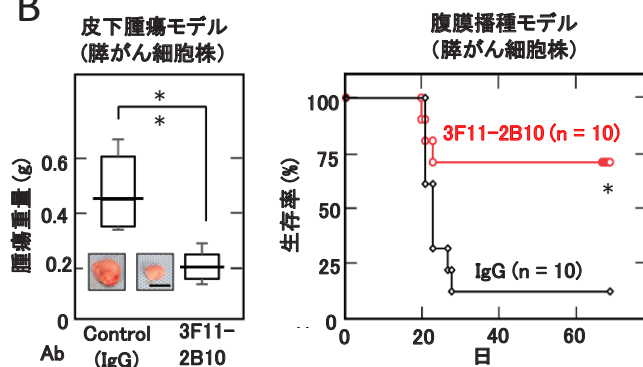
高齢化が進むわが国では、今後がんの罹患者数、死亡者数が増加すると予想されている。効果的ながん治療法の開発は国民全体の喫緊の課題であり、とりわけ、難治がんに対するがん細胞特異的な分子標的治療薬の開発が待ち望まれている。Wntシグナルに関連する分泌タンパク質Dickkopf1 (DKK1) は発がんに関与することが示唆されていたが、DKK1がどのような受容体と結合し、がんに関連するのは長年にわたって不明であった。私共は、2016年にDKK1の新規受容体としてCytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4)を同定して、新規DKK1-CKAP4がんシグナルが、ホスファチジルイノシトール3リン酸キナーゼ(PI3K)-AKT経路を活性化することにより、膵がんや肺がん、食道がん等の難治がんの悪性化に関与することを明らかにした。さらに、2019年にマウス抗ヒトCKAP4モノクローナル抗体が、がん細胞株を移植したゼノグラフト皮下腫瘍形成モデルに対して、抗腫瘍活性を有することを見出した。本プロジェクトは、CKAP4を標的とするヒト化（またはヒト）抗体を開発し、その薬効と安全性の評価を目的とする非臨床試験である。

A

Dickkopf1 (DKK1)はWntシグナルを阻害するタンパク質で、がん抑制作用を有するとされていた。一方、がん促進作用があることも示されたが、その作用機構は不明であった。



B



A. DKK1-CKAP4癌シグナル軸の概要

B. 抗CKAP4抗体(3F11-2B10)の抗腫瘍効果 左、ヒト膵がんS2-CP8細胞をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が100 mm³に達した時点で、対照又は抗CKAP4抗体を腹腔内に投与し、腫瘍増殖能に対する薬効を解析した。抗CKAP4抗体は、腫瘍増殖を抑制した。右、S2-CP8細胞をヌードマウスの腹腔内に注入した後に、対照又は抗CKAP4抗体を腹腔内に投与し、生存率に対する薬効を解析した。抗CKAP4抗体は、生存率を改善した。

対象疾患：難治がん（特に膵がん）。

特許情報：日本、アメリカ、ヨーロッパ、カナダで特許登録済み。

技術の特徴：CKAP4は新規標的分子である。

市場性、開発における課題：難治がんに対する需要は高い。間質の多い膵がんに対する抗体の腫瘍移行性。

希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）：ヒト化（またはヒト）抗CKAP4抗体開発とライセンスアウト。

Development of anti-cancer drug targetting CKAP4

Principal Investigator

Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University

Specially Appointed Professor Akira KIKUCHI

Project Outline

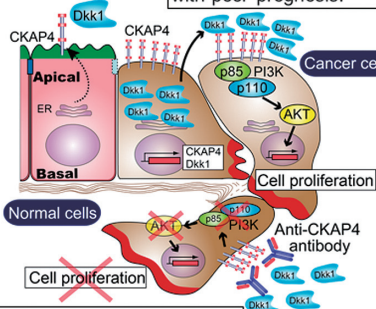
Since elder populations are increasing in Japan, numbers of cancer patients and cancer deaths are predicted to increase more in future. Therefore, novel anti-cancer drugs are required for curing various types of cancers, especially for intractable cancers, such as pancreatic, lung, and esophageal cancers. A secretory protein DKK1 functions as a Wnt antagonist and is essential for embryonic morphogenesis. DKK1 is little expressed in the adult normal tissues, whereas DKK1 has been reported to be expressed in the tumor lesions and to show oncogenic actions. However, the mechanism by which DKK1 is involved in tumorigenesis has been remained to be clarified for a long time. In 2016 we identified CKAP4 as a novel DKK1 receptor and showed that the binding of DKK1 to CKAP4 activates the PI3K-AKT pathway, followed by cancer cell proliferation and that DKK1 and CKAP4 are highly expressed in the tumor lesions of pancreatic, lung, and esophageal cancers, and their simultaneous expression is correlated with poor prognosis. In 2019 we succeeded in generating mouse anti-human CKAP4 monoclonal antibody and confirmed that the antibody suppresses xenograft tumor formation induced by human cancer cells expressing DKK1 and CKAP4. In this project we will develop humanized or human anti-CKAP4 antibody and test its pharmacological effects and safety as the non-clinical trials.

A

Dickkopf1 (DKK1) was originally identified as an antagonist of Wnt signaling, thus recognized to have anti-tumor actions. In contrast, evidence has been accumulated that DKK1 also shows an oncogenic action, but its molecular mechanism remained to be clarified.

CKAP4 was identified as a receptor of DKK1.

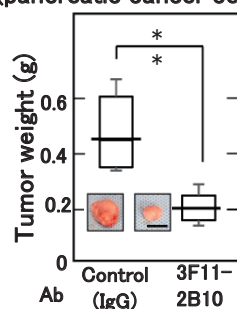
Overexpression of both DKK1 and CKAP4 was frequently detected in pancreatic, lung, and esophageal cancers, and their simultaneous expression was associated with poor prognosis.



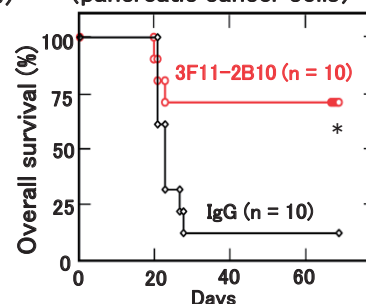
The binding of DKK1 to CKAP4 activated the PI3K-AKT pathway, resulting in promoting the proliferation of cancer cells.

Anti-CKAP4 antibody suppressed xenograft tumor formation induced by human cancer cells.

B Subcutaneous xenograft tumor model (pancreatic cancer cells)



Peritoneal dissemination model (pancreatic cancer cells)



A. Outline of DKK1-CKAP4 cancer signal axis

B. Anti-tumor effects of anti-CKAP4 antibody (3F11-2B10). Left, human pancreatic cancer cells S2-CP8 were subcutaneously implanted into nude mice. When tumor was proliferated to 100 mm³, control Ig or anti-CKAP4 antibody was injected into the intraperitoneal cavity. Anti-CKAP4 antibody inhibited xenograft tumor formation. Right, S2-CP8 cells were injected intraperitoneally into nude mice and control Ig or anti-CKAP4 antibody was injected into the intraperitoneal cavity. Anti-CKAP4 antibody improved survival of the mice.

Target Diseases : Intractable cancer, especially pancreatic cancer.

Patent Information : Patent registration in Japan, Us. Europe, and Canada.

Technical Features & Marketability : CKAP4 is a novel molecular target for cancer.

Issues in Development : transferability of anti-CKAP4 antibody in pancreatic cancer cells surrounded by thick mesenchymal tissues.

Possible Cooperate Collaboration : Joint development of humanized or human anti-CKAP4 antibody and licensing business.