

脂質代謝制御による卵巣癌に対する革新的抗体療法の開発 (卵巣癌に対する抗LSR抗体を用いた新規抗体療法の非臨床POCの取得)

プロジェクト
責任者

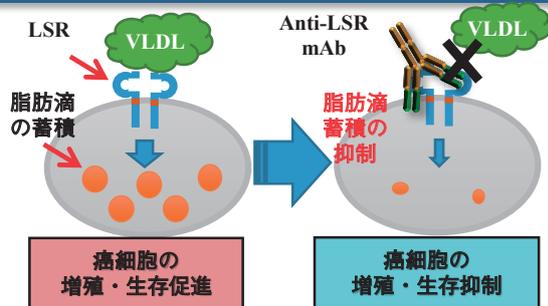
岩手医科大学医歯薬総合研究所 創薬・医療機器開発部門

教授 仲 哲治

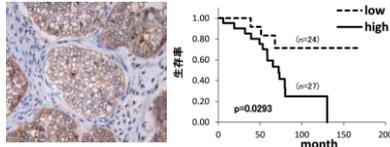
プロジェクト概要

卵巣癌は60%が進行癌として診断され、その5年生存率は20-30%と予後不良である。卵巣癌に対する化学療法の効果は限定的で、新たな作用機序を有する抗癌剤の開発が求められている。我々は、卵巣癌の新規標的抗原としてLipolysis stimulated lipoprotein receptor(LSR)を同定した。これまでに、ニワトリ・マウスキメラ抗LSR抗体が卵巣癌細胞株や動物モデルにおいて優れた抗腫瘍効果を示すことを明らかとした。本プロジェクトでは、ニワトリ・マウスキメラ抗LSR抗体のヒト化抗体を作成し、その薬効と安全性の評価を目的とする非臨床試験を行う。

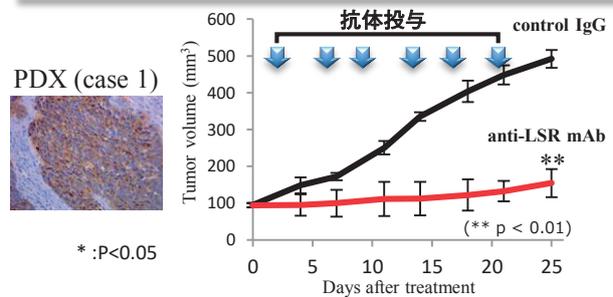
抗LSR抗体の作用機序のイメージ



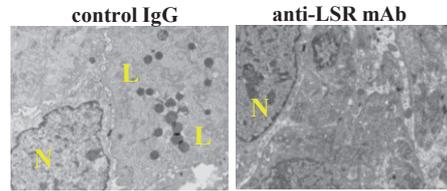
- 脂質代謝は癌の増殖、腹膜播種、転移において重要なエネルギー源となるため、脂質代謝制御は新規治療の良い対象と考える。
- LSRはVLDLなどのリポタンパク質の細胞内への取り込みに関連している。
- LSRの発現量は卵巣癌の予後と関連している。
- 抗LSR抗体によりリポタンパク質の取り込みを阻害することで細胞内の脂質を減少させ、癌細胞の増殖、生存を抑制することができる。



抗LSR抗体の卵巣癌に対する腫瘍増殖抑制効果

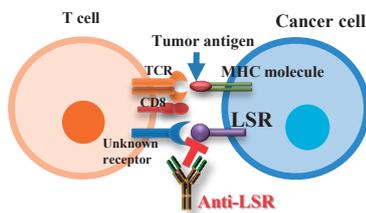


抗LSR抗体は、LSR陽性ヒト卵巣癌組織を免疫不全マウスに移植したPatient derived xenograft (PDX)マウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制する。

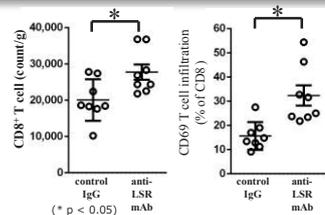
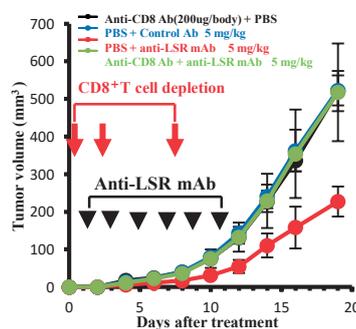


抗LSR抗体は、卵巣癌PDXモデルの腫瘍組織で細胞内の脂質を減少させる。

抗LSR抗体が発揮する抗腫瘍効果の作用機序には免疫チェックポイント阻害活性も有する



LSRはB7ファミリーに保存されるIg super familyのドメインを有するため、免疫チェックポイント分子として機能する可能性がある



抗LSR抗体は4T1シジエニックマウスに対してCD8T陽性T細胞を介した抗腫瘍効果も発揮する。抗LSR抗体投与により腫瘍内浸潤CD8陽性T細胞数の浸潤と、活性化CD8陽性T細胞の割合が増加する。

参考文献)

Hiramatsu K, Naka T et al., LSR Antibody Therapy Inhibits Ovarian Epithelial Tumor Growth by Inhibiting Lipid Uptake. *Cancer Research* 2018; 78:516-727
Funachi M, Naka T et al., Tumor cell-expressed lipolysis-stimulated lipoprotein receptor negatively regulates T-cell function. *Int J Cancer* 2023 In Press

対象疾患: 卵巣癌

特許情報: 特願2015-554577、特願2022-179712

技術の特徴: 脂質代謝を制御することで抗腫瘍効果を発揮する新たな分子標的薬。

市場性、開発における課題: 抗LSR抗体の有効性を予測するコンビナオン診断薬を同時開発することで、抗LSR抗体の治療奏効性を高めることが可能と考えられる

希望する企業連携の内容: 第I相医師主導治験実施後のライセンスアウト

現在の企業連携: ONSSI株式会社(研究開発代表者らが立ち上げたベンチャー企業)

Development of innovative antibody therapy against ovarian cancer by controlling lipid metabolism (Acquisition of non-clinical POC for novel antibody therapy using anti-LSR antibody for ovarian cancer)

Principal Investigator

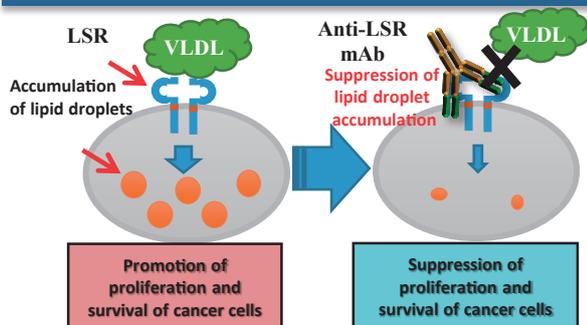
Institute for Biomedical Sciences, Division of Drug Discovery and Medical Device Development, Iwate Medical University

Professor Tetsuji NAKA

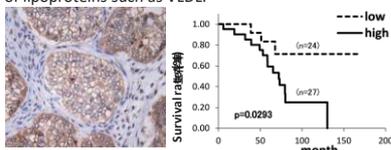
Project Outline

Sixty percent of ovarian cancers are diagnosed as advanced cancer, and the 5-year survival rate is 20-30%, which is a poor prognosis. The effect of chemotherapy on ovarian cancer is limited, and the development of anticancer agents with new mechanisms of action is required. We identified the lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) as a novel target antigen for ovarian cancer. So far, we have clarified that a chicken-mouse chimeric anti-LSR antibody exhibits excellent antitumor effects in ovarian cancer cell lines and animal models. In this project, we will create a humanized chicken/mouse chimeric anti-LSR antibody and conduct non-clinical trials to evaluate its efficacy and safety.

Image of mechanism of action of anti-LSR antibody

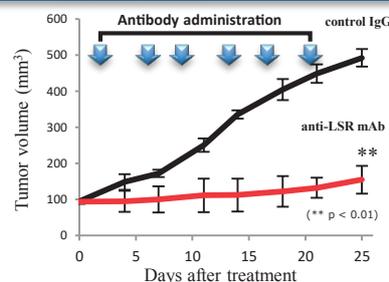
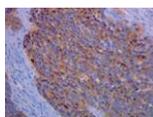


- Since lipid metabolism is an important energy source for cancer proliferation, peritoneal dissemination, and metastasis, lipid metabolism control is considered to be a good target for new therapies.
- LSR is involved in the cellular uptake of lipoproteins such as VLDL.
- LSR expression levels are associated with prognosis in ovarian cancer.
- Inhibition of lipoprotein uptake by anti-LSR antibodies reduces intracellular lipids and suppresses the growth and survival of cancer cells.

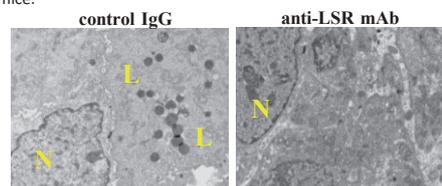


Tumor growth inhibitory effect of anti-LSR antibody on ovarian cancer

PDX (case 1)

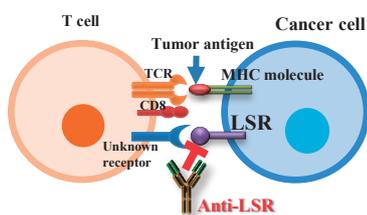


Anti-LSR antibody suppresses tumor growth in a patient derived xenograft (PDX) mouse model in which LSR-positive human ovarian cancer tissue is transplanted into immunodeficient mice.

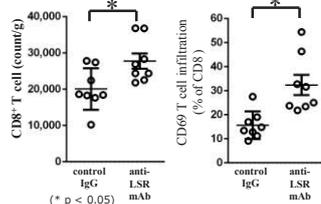
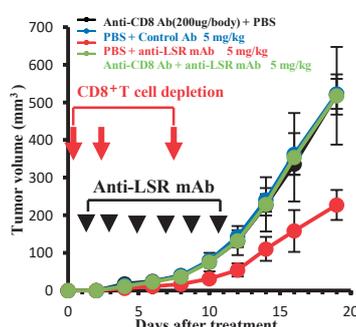


Anti-LSR antibody reduces intracellular lipids in tumor tissue of ovarian cancer PDX model.

The antitumor effect exerted by anti-LSR antibodies also has immune checkpoint inhibitory activity



LSR has an Ig super family domain that is conserved in the B7 family, so it may function as an immune checkpoint molecule.



Anti-LSR antibodies also exert antitumor effects on 4T1 syngeneic mice through CD8⁺ T cells. Administration of anti-LSR antibody increases the number of CD8⁺ T cells infiltrating into the tumor and the percentage of activated CD8 T cells.

References)

Hiramatsu K, Naka T et al., LSR Antibody Therapy Inhibits Ovarian Epithelial Tumor Growth by Inhibiting Lipid Uptake. *Cancer Research*. 2018;78:516-727
Funauchi M, Naka T et al., Tumor cell-expressed lipolysis-stimulated lipoprotein receptor negatively regulates T-cell function. *Int J Cancer* 2023 In Press

Target disease: Ovarian cancer

Patent information: Patent application 2015-554577, 2022-179712

Technology features: A new molecular-targeted drug that exerts an antitumor effect by regulating lipid metabolism.

Marketability and development issues: Simultaneous development of a companion diagnostic that predicts the efficacy of anti-LSR antibodies may increase the therapeutic efficacy of anti-LSR antibodies.

Details of desired corporate collaboration: Licensing-out after phase I investigator-initiated clinical trials

Current corporate collaboration: ONSSI Co., Ltd. (venture company launched by R&D representatives)