

骨転移性予後不良前立腺がんを高発現するGPCRXに対する抗体療法の創出

プロジェクト
責任者

愛媛大学プロテオサイエンスセンター

教授 今井 祐記

プロジェクト概要

前立腺がんは、我が国を含めた先進諸国で患者数が増加の一途を辿っており、男性におけるがん患者数の第一位となっている。一般的に治療が奏功しやすく、生命予後が良いことが特徴である。ところが、一部に治療抵抗性や骨転移を伴う予後不良な前立腺がんが存在し、これらの予後不良前立腺がんに対する治療法の開発が求められている。我々は、遺伝子発現に関するビッグデータ解析と臨床サンプルの解析から、予後不良前立腺がんを高発現する細胞膜受容体GPCRXを同定した。このGPCRXの機能を抑制すると、前立腺がん細胞の増殖や転移が著明に抑制された。またGPCRX発現の高い前立腺がんでは、患者生命予後が悪く（図1）、疾患の悪性度も高かった（IntJ Cancer 2020）。

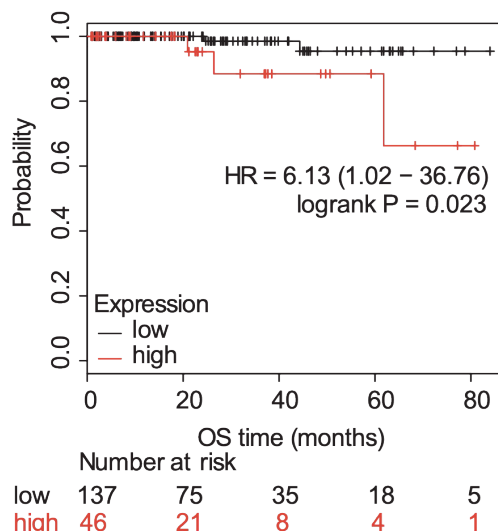


図1：GPCRX発現と生命予後の相関

このことから、GPCRXの機能を抑制する薬剤、中でも抗体作製が、予後不良前立腺がんの新たな治療法になりうると考えた。しかしながら、GPCRXの細胞外ドメインに対する抗体の作成は一般的に困難である。そこで本研究では、愛媛大学独自の技術であるコムギ無細胞膜タンパク質合成技術を応用し（図2）、GPCRX抗原大量生産・マウス/サメを用いたGPCRX抗体作製・抗体の薬理効果検証・取得抗体の最適化によって、予後不良前立腺がんに対する治療抗体作製を実施している。完成後は、in vitroおよびin vivoにおける効果検証を実施する。

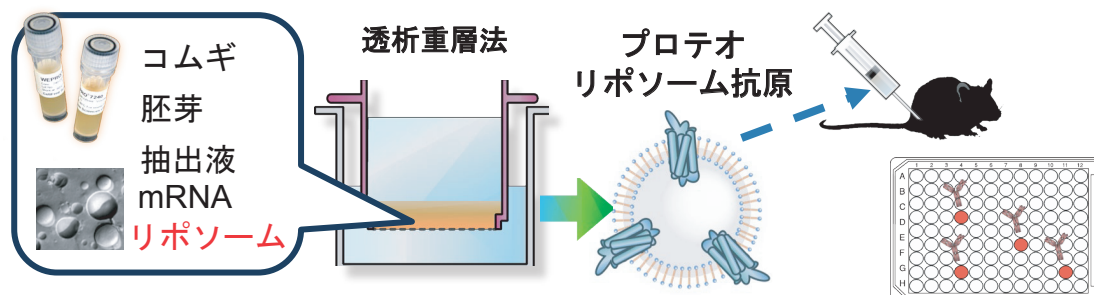


図2：コムギ無細胞膜タンパク質合成系を応用した抗膜タンパク質抗体作製技術

本シーズは予後不良前立腺がんを対象疾患としている。加えて、近年の報告や独自の解析から、当該GPCRXが膵臓癌などの他の悪性腫瘍の治療標的となる可能性も示唆されている。このため、抗体治療の対象疾患の拡大も期待できる。抗体医薬を得意とする企業との協業を希望している。

Antibody drug discovery against GPCR highly expressing in progressive and bone metastatic prostate cancer

Principal Investigator

Proteo-Science Center, Ehime University

Professor Yuuki IMAI

Project Outline

The number of prostate cancer patients has been increasing in the developed countries including Japan. In general, the prognosis of prostate cancer is better than other cancers except progressive and bone metastatic prostate cancer. We found that one G-protein coupled receptor (GPCR) is highly expressed in progressive prostate cancer and inhibition of this GPCR can decrease cancers' aggressiveness. In addition, The expression levels of this GPCR is significantly associated with prognosis (Figure 1), malignancy and the presence of bone metastasis (Int J Cancer 2020).

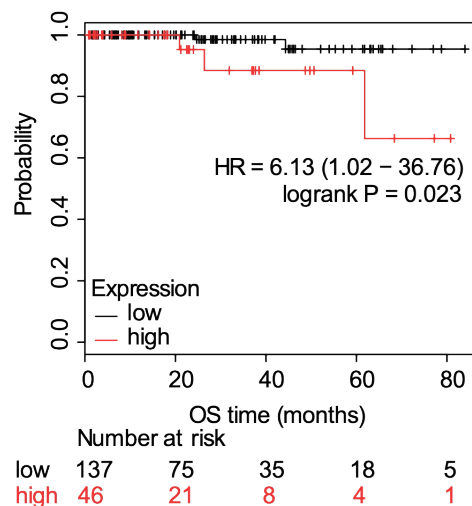


Figure 1: Prognosis of prostate cancer patients with GPCR expression

Therefore, in this research, we are planning to investigate antibody drug against this GPCR to inhibit its function. Generally, it is difficult to generate antibody against extracellular domain of GPCR because of the difficulty in antigen synthesis. Whereas Ehime University has original technology using wheat-germ cell-free membrane protein synthesis (Figure 2). Using this technology, we develop druggable antibody against the GPCR to treat progressive and bone metastatic prostate cancer.

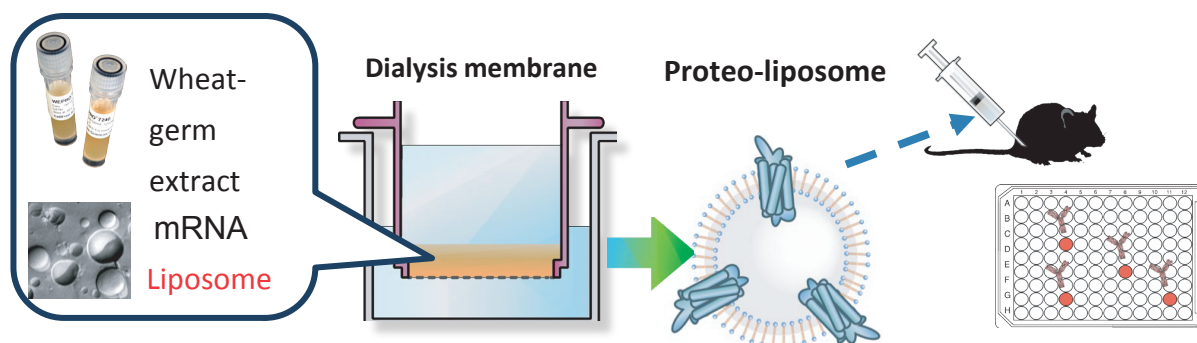


Figure 2 : antibody generation strategy using wheat-germ cell-free membrane protein synthesis

In this research, we are targeting on treatment for progressive and bone metastatic prostate cancer. Meanwhile, it has been exploring that the expression levels of GPCR could be related to other types of cancers including pancreatic cancer. Therefore, this drug discovery has more potential to treat wide range of cancers with unmet needs.