

リンパ性白血病ホーミング関連マーカーを標的にした抗体医薬の開発

研究対象：本研究が許可された日から2025年3月31日までの期間で、研究期間内に、白血病・悪性リンパ種などの血液性悪性疾患、肺がん、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん・胃がん・大腸がん、膵臓がんの患者さんで、手術あるいは薬物療法などの治療のために国立がん研究センター中央病院または東病院を受診し、診療期間中の血液検査及び組織採取・切除が行われた患者さんが対象である。血液は7ml採取、組織は病理検査が行われた余剰分のパラフィン切片を用います。

また、本研究参加について当センター常勤で健康人本人から文書にて同意が得られている方々から血液を提供していただきます。

研究の概要：急性リンパ性白血病(ALL)に高発現している分子群をDNAマイクロアレイ解析とバイオインフォマティクスを用いて明らかにしました。その中には、ALL治療抵抗性の原因分子として注目されているものも存在しました。その機能解析から、この分子がリンパ球の増殖・生存と共にホーミング機能にも関与していることが示されました。さらに近年、この分子はALL以外に悪性リンパ種などの血液性悪性疾患に加え、肺がん・乳がんなどの固形腫瘍のリンパ節転移にも関係していることが強く推察されています。したがって、この分子に対する抗体医薬は、白血病・悪性リンパ種などの血液性悪性疾患と共に転移性の固形腫瘍に対する新しい治療薬になる可能性があります。そこで、この分子に対する抗体を作製して、臨床検体を用いた評価を進め、がん治療薬としての有用性を明らかにしていこうというものです。また、抗体の薬効性（どのように、がん細胞に作用して、効果を示すことができるのか）も明らかにしていきます。さらに、この分子以外のリンパ性白血病ホーミング関連マーカー（LLHAマーカー）についても、新しいがん治療法に繋がる可能性がありますので、その機能解析と抗体医薬の開発を進めていく予定であります。

研究の意義と目的：リンパ性白血病細胞の表面には多くの蛋白質が存在します。その中には、リンパ球ホーミングに関連した蛋白質も複数存在します。リンパ球のホーミングとは、リンパ球がリンパ節を出て、全身の血液やリンパ管の中をグルグル回った後に、また、同じ或いは別のリンパ節に戻ってくる現象です。健康な方にとっては、体の中に進入したウイルスや細菌を効率よく攻撃するために必要な機能です。しかしながら、リンパ性白血病では、この機能を悪用して、白血病細胞が全身の組織に広がっていく原因になっている可能性があります。この研究では、当センターで作製された抗体が、白血病細胞のホーミングに関わる蛋白質だけに結合して、本当に治療薬として使えるかどうかを調べるものです。研究が順調に進めば、新しいリンパ性白血病の治療薬が誕生することになります。また、リンパ性白血病のホーミングに関わる蛋白質は、リンパ性白血病以外にも悪性リンパ種や転移性の固形がん（肺がんや乳がんなど）にも存在します。この研究で開発される抗体は、悪性リンパ

種や転移性がんに対する新しい治療薬になる可能性もあります。今回の研究では、これらの点も明らかにすることが出来ます。また、これらの分子の悪性疾患における病態生理を明らかにすることで、抗体ががん細胞に作用するメカニズムも判明します。

方法：白血病・悪性リンパ種の方を対象に血液 7ml を提供していただき、当研究室で作製した抗リンパ性白血病ホーミング関連(LLHA)マーカーに対する抗体を用いて、フローサイトメーターで測定を行います。やはり、ボランティアにより血液を提供いただいた健康人の方との比較を行うことにより評価を行います。また、細胞ソーティングを行いマーカー陽性細胞のみを集めて、DNA マイクロアレイや次世代シーケンサーによりがん細胞の増殖・生存・転移と関連する遺伝子の発現パターンを調べる検査を行い、LLHA マーカーの機能解析に用います。肺がん、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん・胃がん・大腸がん、膵臓がんの方に関しては、通常診療における診断治療のため生検・手術で採取・切除された腫瘍組織について、病理検査後の余剰分のパラフィン切片を対象にして、抗 IL-7R 抗体或いは抗 LLHA マーカー抗体による免疫染色で解析を行います。

個人情報保護に関する配慮：外部機関へ患者情報を出すことはありません。各診療科の患者さんの診療録および電子カルテを用いて年齢、性別、診断病期、病理診断所見、血液・生化学検査データ、臨床経過および予後データを収集いたしますが、患者さんが特定されないように、本研究専用で別途割り振られた研究番号を使ってコンピュータ(PC)で管理します。さらにそのPCはインターネットに接続していないもので、パスワードをかけることとします。疑問点など、いつでも次の連絡先まで申し出てください。

研究責任者

国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野
ユニット長 安永正浩

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

安永正浩 国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野
住所：千葉県柏市柏の葉 6-5-1
電話：04-7133-1111 (PHS91028) 04-7134-6866 (直通)
Fax:04-7134-6866 E-mail : mayasuna@east.ncc.go.jp