

2026 年 7 月 10 日

報道機関 各位

学校法人岩手医科大学
 国立大学法人東京大学
 国立大学法人東北大学
 国立大学法人千葉大学
 学校法人星薬科大学
 株式会社 CompleCure

抗体ミメティクス結合薬(AMDC)と ATR 阻害剤の併用により 100 日以上完全腫瘍制御を達成

発表のポイント

- 独自に開発した抗体ミメティクス結合薬(AMDC)と ATR 阻害剤を組み合わせることで、HER2 陽性乳がんモデルにおいて 100 日以上完全腫瘍退縮を達成しました。
- ATR 阻害剤との併用により、がん細胞の DNA 修復機能を抑え、がん細胞を効率よく死滅させる新たな作用機序を明らかにしました。
- 本研究は、AMDC と DNA 損傷応答(DDR)阻害剤を組み合わせた新しい分子標的治療法の有効性を示す初めての非臨床的な実証(Proof of Concept)であり、今後、他のがんを対象とした AMDC 治療への展開も期待されます。

Duo-HER2
デュオカルマイシン搭載 AMDC

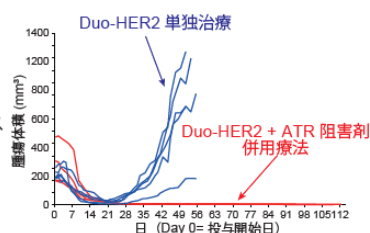
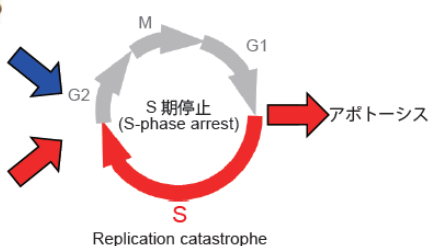
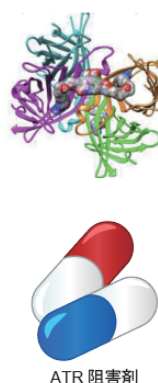


図1 Duo-HER2 と ATR 阻害剤の併用による合成致死誘導作用

複製ストレスを誘発するデュオカルマイシン搭載抗体ミメティクス薬物複合体(AMDC)と、複製ストレス応答を阻害する ATR 阻害剤との併用は、がん細胞において Replication catastrophe を介した合成致死的抗腫瘍効果を誘導することによって、腫瘍を退縮することが示唆された。

概要

岩手医科大学医歯薬総合研究所、東京大学、東北大学、千葉大学、星薬科大学、株式会社 CompleCure からなる共同研究グループは、HER2 標的抗体ミメティクス結合薬(AMDC)と ATR 阻害剤を組み合わせた新しい分子標的治療戦略を開発し、HER2 陽性乳がんマウスモデルにおいて 100 日以上にわたる完全腫瘍退縮を達成しました。

本研究では、HER2 標的 AMDC に DNA アルキル化剤デュオカルマイシンを搭載し(Duo-HER2)、ATR 阻害剤を併用することで、DNA 複製ストレスを増強し、Replication catastrophe を介した強力な抗腫瘍効果が誘導されることを示しました。

また、3 種類の臨床開発中 ATR 阻害剤すべてで AMDC との相乗効果が確認され、細胞周期解析では S 期停止が認められました。さらに、アポトーシス解析の結果と併せて、Replication catastrophe を介した細胞死が誘導されることが示唆されました。これらの結果は、AMDC と ATR 阻害剤との組み合わせが合成致死的に作用することを支持しています。

本成果は、HER2 標的 AMDC と ATR 阻害剤を組み合わせた DNA 損傷応答(DDR)標的治療の有効性を示す非臨床 Proof of Concept であり、本研究グループでは現在、この治療コンセプトを他の分子標的 AMDC へ展開する研究を進めています。

本研究成果は、2026 年 7 月 6 日に国際学術誌 Cancer Medicine にオンライン掲載されました。

発表内容

抗体薬物複合体(ADC)は、抗体に抗がん剤を結合させることで、がん細胞へ選択的に薬剤を送達する治療法として発展してきました。しかし、既存 ADC では正常組織への副作用や薬剤耐性の獲得が大きな課題となっています。特に、DNA 損傷を引き起こすペイロードを搭載した ADC では、DNA 損傷応答(DNA Damage Response:DDR)(注1)の活性化が治療抵抗性の一因と考えられています。

研究グループはこれまでに、従来の IgG 抗体に代えて小型の抗体ミメティクスを用いた抗体ミメティクス結合薬(Antibody-Mimetic Drug Conjugate:AMDC)(注2)を開発してきました。AMDC は、腫瘍への浸透性に優れ、血中から速やかに消失することから、正常組織への曝露低減が期待される新しい薬物送達技術です。本研究では、HER2(注3)を標的とする AMDC(Duo-HER2)に DNA アルキル化剤デュオカルマイシン(注4)を搭載し、DNA 損傷応答の中心分子である ATR(注5)を阻害することで、より強力な抗腫瘍効果が得られるかを検証しました。

まず、HER2 陽性乳がん KPL-4 xenograft モデルを用いた動物実験では、Duo-HER2 と ATR 阻害剤(ceralasertib)の併用により、100 日以上にわたり完全腫瘍退縮が維持されました(図2B)。一方、Duo-HER2 単独では一旦縮小した腫瘍が再増殖したことから、

ATR 阻害剤との併用によって長期間の腫瘍制御が可能となることが明らかになりました。また、病理学的解析では、腫瘍が消失した部位に生存腫瘍細胞は認められず、完全退縮を裏付ける結果が得られました(図2D)。

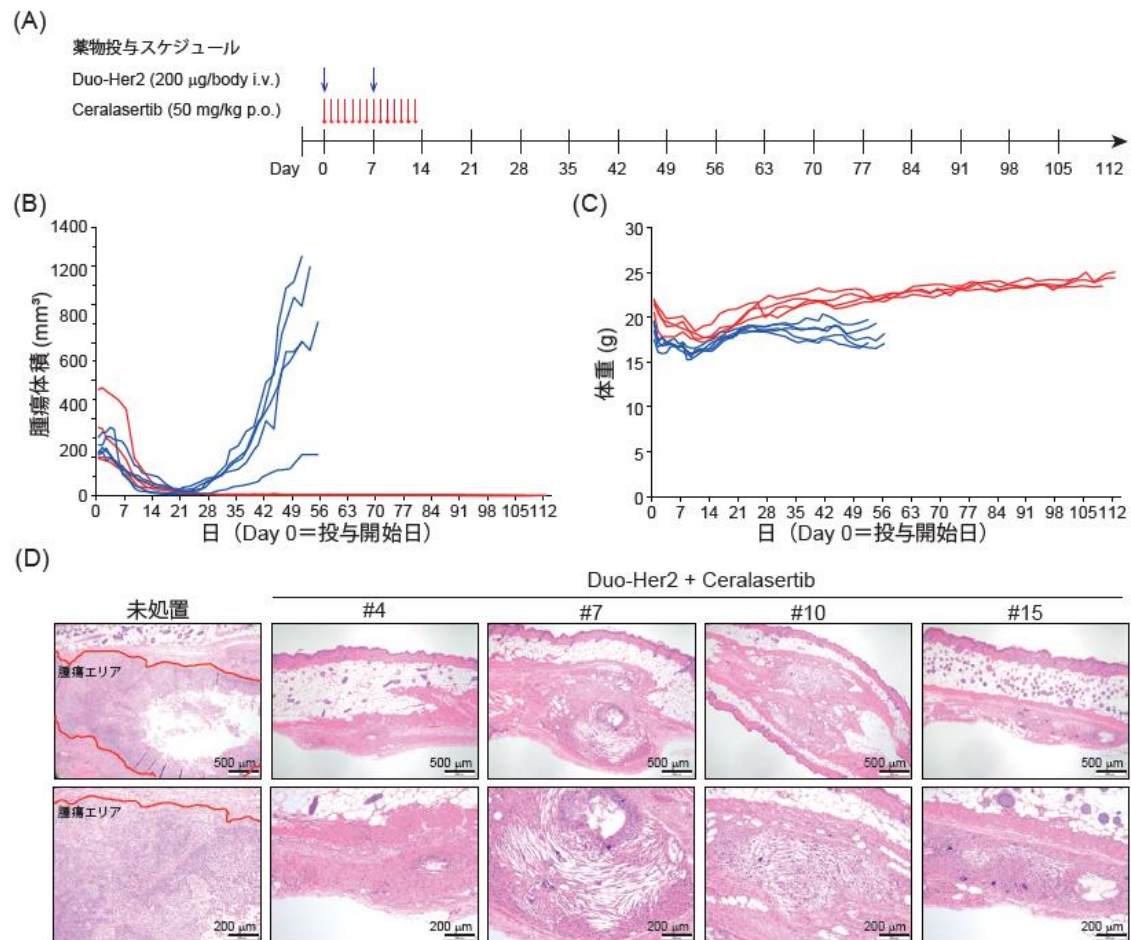


図2 Duo-HER2 と ATR 阻害剤の併用による合成致死誘導作用

複製ストレスを誘発するデュオカルマイシン搭載抗体薬物複合体(AMDC)と、複製ストレス応答を阻害する ATR 阻害剤との併用は、がん細胞において Replication catastrophe を介した合成致死的抗腫瘍効果が誘導することによって、腫瘍を退縮することが示唆された。

次に、細胞実験では、臨床開発中の 3 種類の ATR 阻害剤(tuvusertib、ceralasertib、berzosertib)のいずれにおいても、Duo-HER2 との明確な相乗効果が認められました。SynergyFinder 解析(注6)では、すべての組み合わせで相乗作用を示す ZIP スコア(>10) が得られ、単剤では十分な効果を示さない低濃度条件でも高い細胞増殖抑制効果が発揮されることが確認されました。

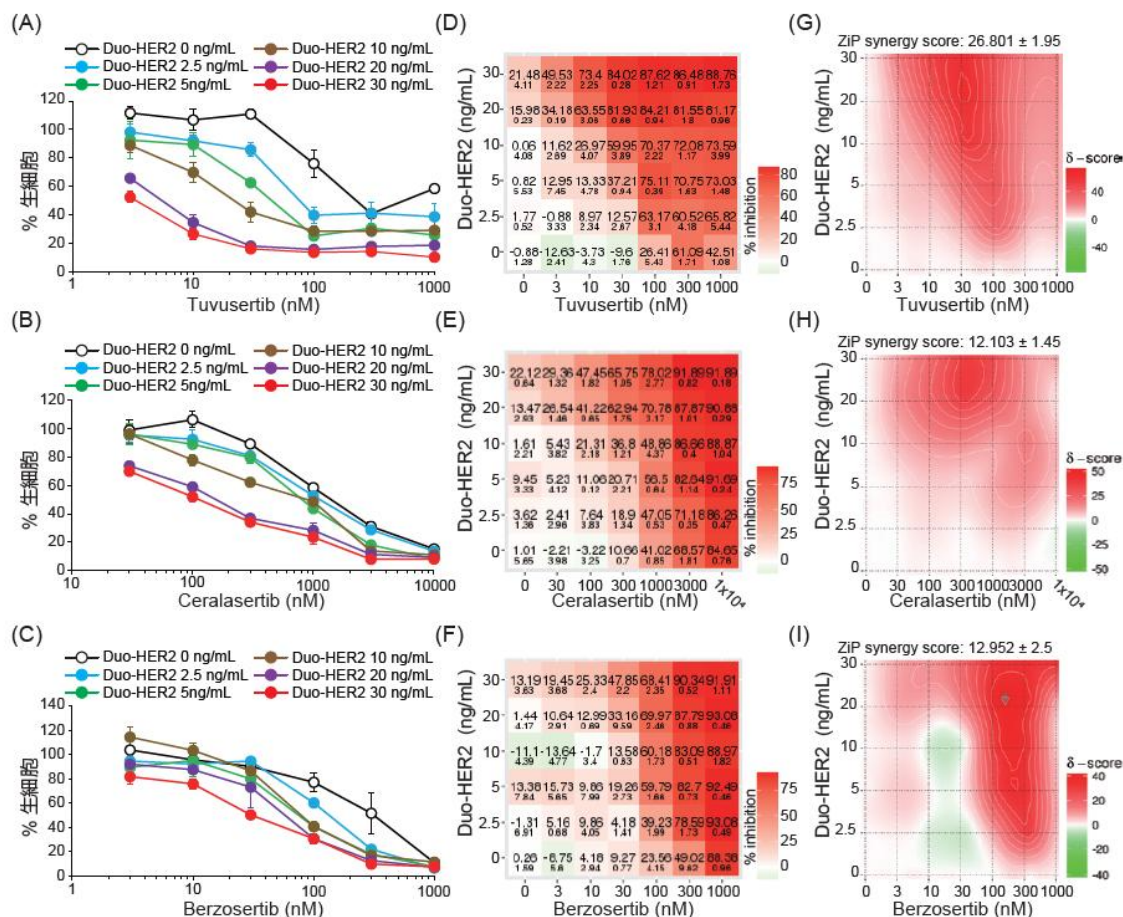


図3 HER2 標的 AMDC(Duo-HER2)と ATR 阻害剤の相乗的な抗腫瘍効果
(A-C) HER2 陽性乳がん細胞(KPL-4)における Duo-HER2 と 3 種類の ATR 阻害剤 (A:tuvusertib、B:ceralasertib、C:berzosertib)の併用効果を細胞生存率試験により評価した。いずれの ATR 阻害剤においても、Duo-HER2 との併用により単剤を上回る細胞増殖抑制効果が認められた。(D-F) Duo-HER2 と各 ATR 阻害剤の濃度の組み合わせごとの細胞増殖抑制効果を示す。(G-I) SynergyFinder を用いた薬剤相互作用解析。ZIP スコア解析では、3 種類すべての ATR 阻害剤で Duo-HER2 との相乗効果 (ZIP スコア > 10)が認められ、AMDC と ATR 阻害剤の併用が相加効果を超える強い抗腫瘍作用を示すことが明らかとなった。

さらに作用機序を解析したところ、Duo-HER2 と ATR 阻害剤の併用により、細胞周期の S 期停止が顕著に誘導され(図4)、Annexin V/PI 陽性細胞および sub-G1 細胞集団も時間依存的に増加しました。これらの結果は、DNA 複製ストレスの蓄積と DNA 損傷応答の阻害によって、Replication catastrophe(注7)を伴う合成致死(注8)的な細胞死が誘導されることを支持しています。

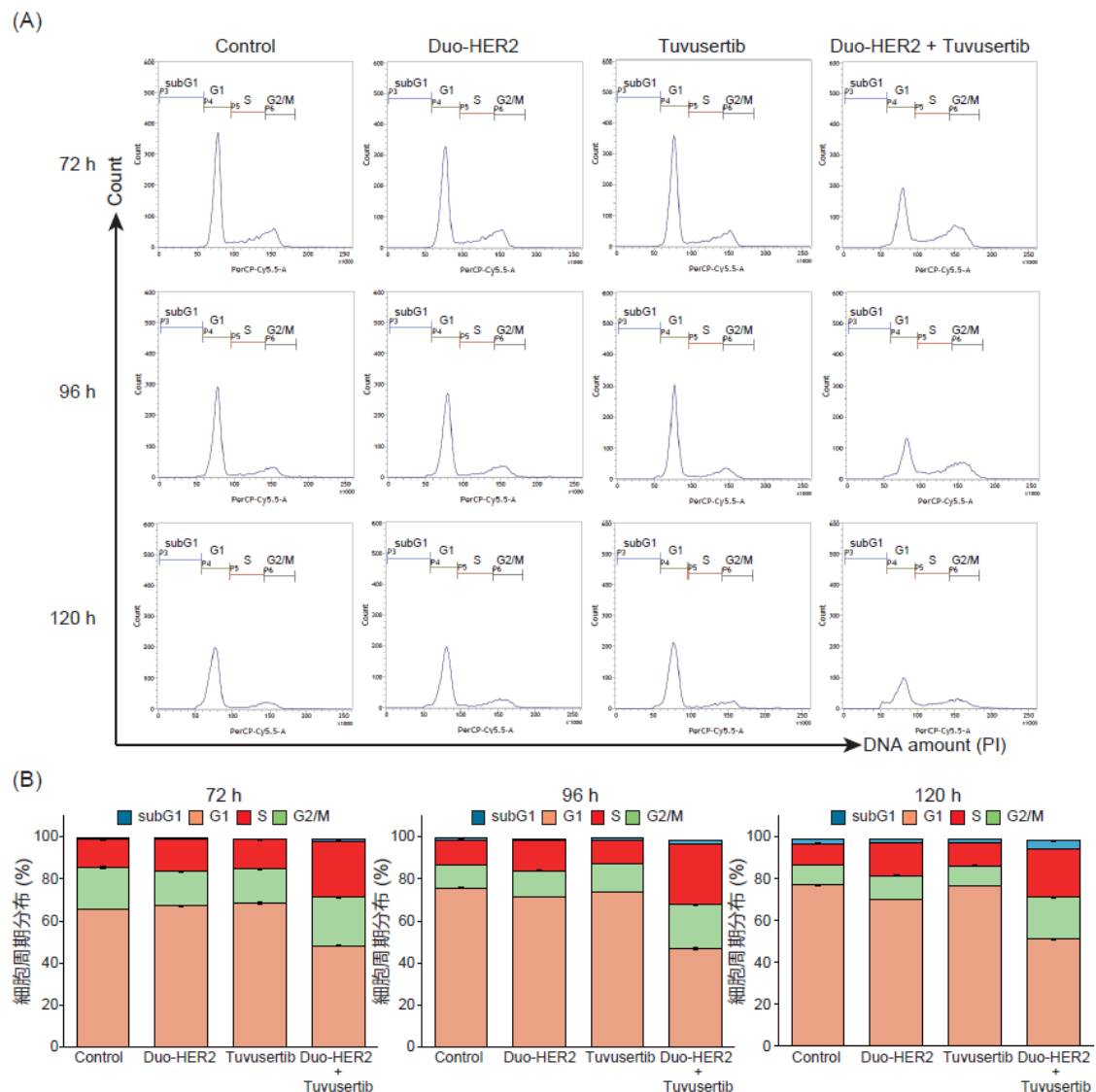


図4 Duo-HER2 と tuvusertib の併用による S 期停止の誘導

HER2 陽性乳がん細胞 KPL-4 に対し、Duo-HER2、ATR 阻害剤 tuvusertib、またはその併用処理を行い、細胞周期の変化を解析した。(A)併用処理後 72、96、120 時間における代表的な細胞周期ヒストグラム。併用群では S 期細胞の蓄積が認められた。(B)各処理条件における細胞周期分布の定量結果。Duo-HER2 と tuvusertib の併用により S 期細胞が増加し、sub-G1 細胞集団も軽度増加した。これらの結果は、併用処理が DNA 複製ストレスを増強し、細胞周期停止と細胞死誘導につながる可能性を示している。

以上の結果から、本研究は、HER2 標的 AMDC と ATR 阻害剤を組み合わせた DNA 損傷応答(DDR)標的治療の有効性を示す非臨床 Proof of Concept を提供するものであり、AMDC を基盤とする新たな分子標的治療戦略の可能性を示しました。現在、研究グループでは、本成果を基盤として TROP2 など他の分子標的 AMDC への展開を進めています。

発表者・研究者等情報

岩手医科大学 医歯薬総合研究所

田中十志也 (教授) <兼: 東京大学先端科学技術研究センター・特任教授>

東京大学

先端科学技術研究センター・ニュートリオミクス・腫瘍学分野

前田啓介 (特任研究員(研究当時))

石井正純 (教育研究支援員(研究当時))

三浦麻衣 (特任研究員(研究当時)) <現所属: 星薬科大学・医療薬学研究室>

神谷若菜 (特任研究員(研究当時))

大澤毅 (准教授)

児玉龍彦 (名誉教授、がん・代謝プロジェクトリーダー)

大学院医学系研究科・衛生学分野

石川俊平 (教授)

加藤洋人 (准教授(研究当時)) <現所属: 国立がん研究センター・臨床腫瘍病理分野
ユニット長>

大学院薬学系研究科・有機合成化学

金井求 (教授)

アイソトープ総合センター

川村猛 (准教授)

巽俊文 (特任助教) <兼: 大学院薬学系研究科・有機合成化学教室・薬学部研究員>

東北大学

大学院薬学研究科・医薬製造化学分野

坂田樹理 (助教)

稲垣優也 (薬学部学生(研究当時))

徳山英利 (教授)

千葉大学

大学院薬学研究院・薬品合成化学研究室

倉谷真由 (薬学部学生)

中野泰基 (薬学部学生)

山次健三 (教授)

星薬科大学

薬学部・薬品物理化学研究室

山下雄史 (准教授)
薬学部・医療薬学研究室
杉山暁 (講師)

株式会社 CompleCure
白鳥祐子
北野谷寿人
土屋政幸

論文情報

雑誌名: Cancer Medicine

題名: Duocarmycin-Bearing Antibody-Mimetic Drug Conjugate Combined With an ATR Inhibitor Results in Complete Tumor Regression in a KPL-4 Xenograft Model

著者名: Toshiya Tanaka[†], Akira Sugiyama^{†,*}, Juri Sakata[†], Toshifumi Tatsumi[†], Hiroto Katoh[†], Keisuke Maeda, Yuya Inagaki, Takefumi Yamashita, Takeshi Kawamura, Mayu Kuratani, Taiki Nakano, Masazumi Ishii, Mai Miura, Wakana Kamiya, Yuko Shiratori, Hisato Kitanoya, Michael Chansler, Naoki Harada, Masayuki Tsuchiya, Tsuyoshi Osawa, Shumpei Ishikawa, Tatsuhiko Kodama, Kenzo Yamatsugu, Hidetoshi Tokuyama & Motomu Kanai ([†]共同筆頭著者、*責任著者)

DOI: 10.1002/cam4.72071

研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)スマートバイオ創薬等研究支援事業「デュオカルマイシンを用いた抗体ミメティクス結合薬(課題番号: JP24am0521003h0001)」、創薬等先端技術支援プラットフォーム(BINDS)「特異な構造を有する新規ケミカルスペースの開拓と創薬展開(課題番号: JP23ama121040j0002)」、日本学術振興会(JSPS)科研費基盤研究(B)「標的アルファ線治療におけるプレターゲットリング法の最適化と複数がん種への適応(課題番号: 20H03627)」、基盤研究(B)「進行がんの次世代 Antibody Drug Conjugate 治療薬の創成(課題番号: 21H02779)」、学術変革領域研究(B)「もつれ光子対放出原子核と分子プローブの創成による生体内化学環境の医療診断(課題番号: 22H05024)」、基盤研究(A)「Late-Stage Functionalization 戦略に立脚した複雑天然物の自在な網羅的合成(課題番号: 24H00591)」、基盤研究(C)「硫黄含有複雑天然物の化学合成に立脚して展開する創薬研究(課題番号: 24K09704)」、持田記念医学薬学振興財団「研究助成」、小林がん学術振

興会「研究助成」、武田科学振興財団「医学系研究助成」などの支援により実施されました。

用語解説

(注1)DNA 損傷応答(DNA Damage Response:DDR)

細胞内で DNA が損傷した際に、その修復や細胞周期の停止を制御する生体防御機構。がん細胞では薬剤耐性の原因となることがある。

(注2)抗体ミメティクス結合薬(Antibody-Mimetic Drug Conjugate:AMDC)

本研究グループが開発した新しい薬物送達技術。ビオチンとストレプトアビジンを変更した Cupid-Psyche システムを利用して抗体ミメティクスに薬剤を結合させることで、従来の抗体薬物複合体(ADC)より小型で腫瘍浸透性に優れた分子標的治療薬を実現する。

(注3)HER2

乳がんなどで高発現する細胞表面タンパク質。HER2 を標的とした分子標的薬や ADC が臨床で広く用いられている。

(注4)デュオカルマイシン

DNA を不可逆的に傷つける極めて強力な DNA アルキル化剤。単独では毒性が強いが、ADC や AMDC のペイロードとして利用されている。

(注5)ATR

DNA 複製ストレスや DNA 損傷を感知し、DNA 修復を制御する酵素(キナーゼ)。ATR を阻害すると、がん細胞の DNA 修復が妨げられる。

(注6)SynergyFinder 解析

2 種類の薬剤を組み合わせた際に、相乗効果(単独投与以上の効果)があるかを定量的に評価する解析手法。

(注7)Replication catastrophe

DNA 複製時のストレスが限界を超え、DNA 複製が破綻することで細胞死に至る現象。ATR 阻害剤による抗がん作用の重要な機序の一つである。

(注8)合成致死

それぞれ単独では細胞が生存できる二つの異常や治療を組み合わせることで、がん細胞のみを選択的に死滅させる治療戦略。

問合せ先

<研究に関すること>

岩手医科大学 医歯薬総合研究所

東京大学先端科学技術研究センター

教授 田中 十志也(たなか としや)

TEL:019-651-5111

Mail:tanaktos@iwate-med.ac.jp

<報道に関すること>

岩手医科大学 総務部総務課広報係

TEL:019-651-5111

Mail:kouhou@j.iwate-med.ac.jp

東京大学先端科学技術研究センター 広報広聴・情報支援室

TEL:03-5452-5424

Mail:press@rcast.u-tokyo.ac.jp

東北大学大学院 薬学研究科総務係

TEL:022-795-6801

Mail:ph-som@grp.tohoku.ac.jp

千葉大学広報室

TEL:043-290-2018

Mail:koho-press@chiba-u.jp

星薬科大学 総務部

TEL:03-3786-1011

Mail:somu@hoshi.ac.jp

株式会社 CompleCure 取締役 中井 正矩

Mail:info”AT”complecure.com（左記アドレス“AT”の部分を@に変換してメールをご送信ください）