



OncoTherapy  
Science, Inc.

オンコセラピー・サイエンス株式会社  
研究開発説明会

平成29年6月20日



## 1. 低分子医薬研究開発状況

- 1) 低分子創薬の流れ
- 2) MELK阻害剤
- 3) TOPK阻害剤

## 2. 抗体医薬開発状況

- 1) OTSA101

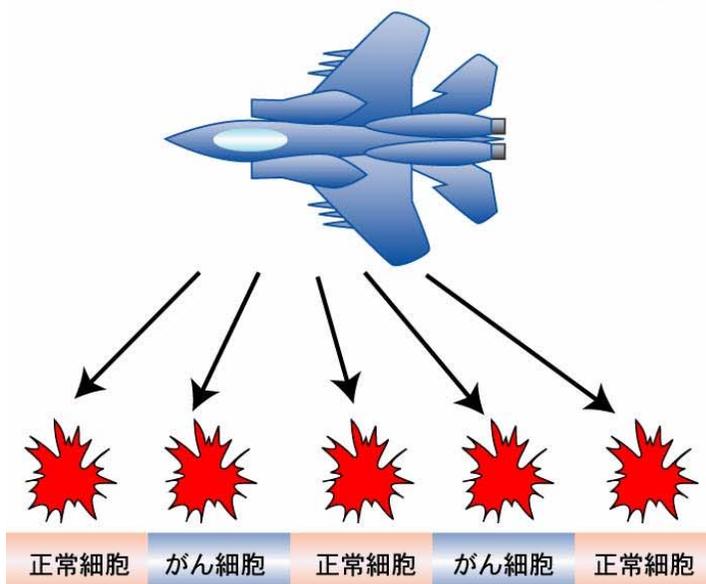
## 3. T細胞受容体・B細胞受容体解析

## 4. 免疫療法

# がん特異的タンパク質を標的とする低分子化合物の取得

既存の抗がん剤(細胞毒)

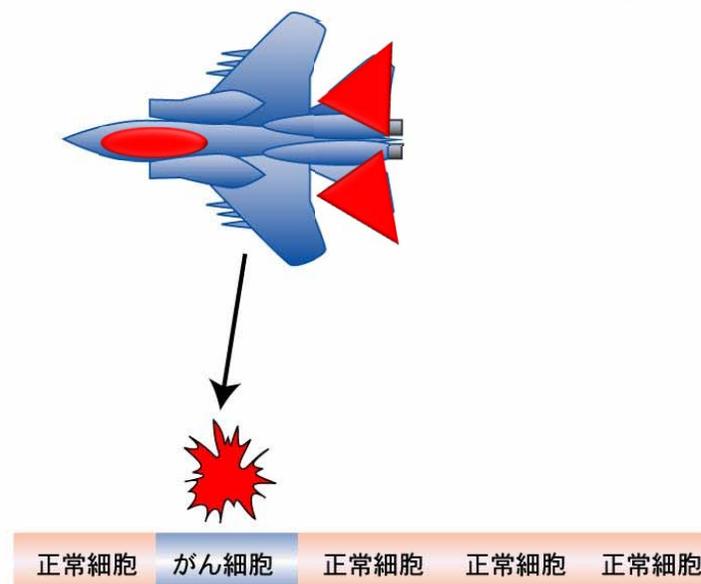
絨毯爆弾的治療



がん細胞を殺すが  
正常細胞への損傷も大きい

がん特異的な新規標的に  
選択的に作用する化合物

ピンポイント攻撃的治療



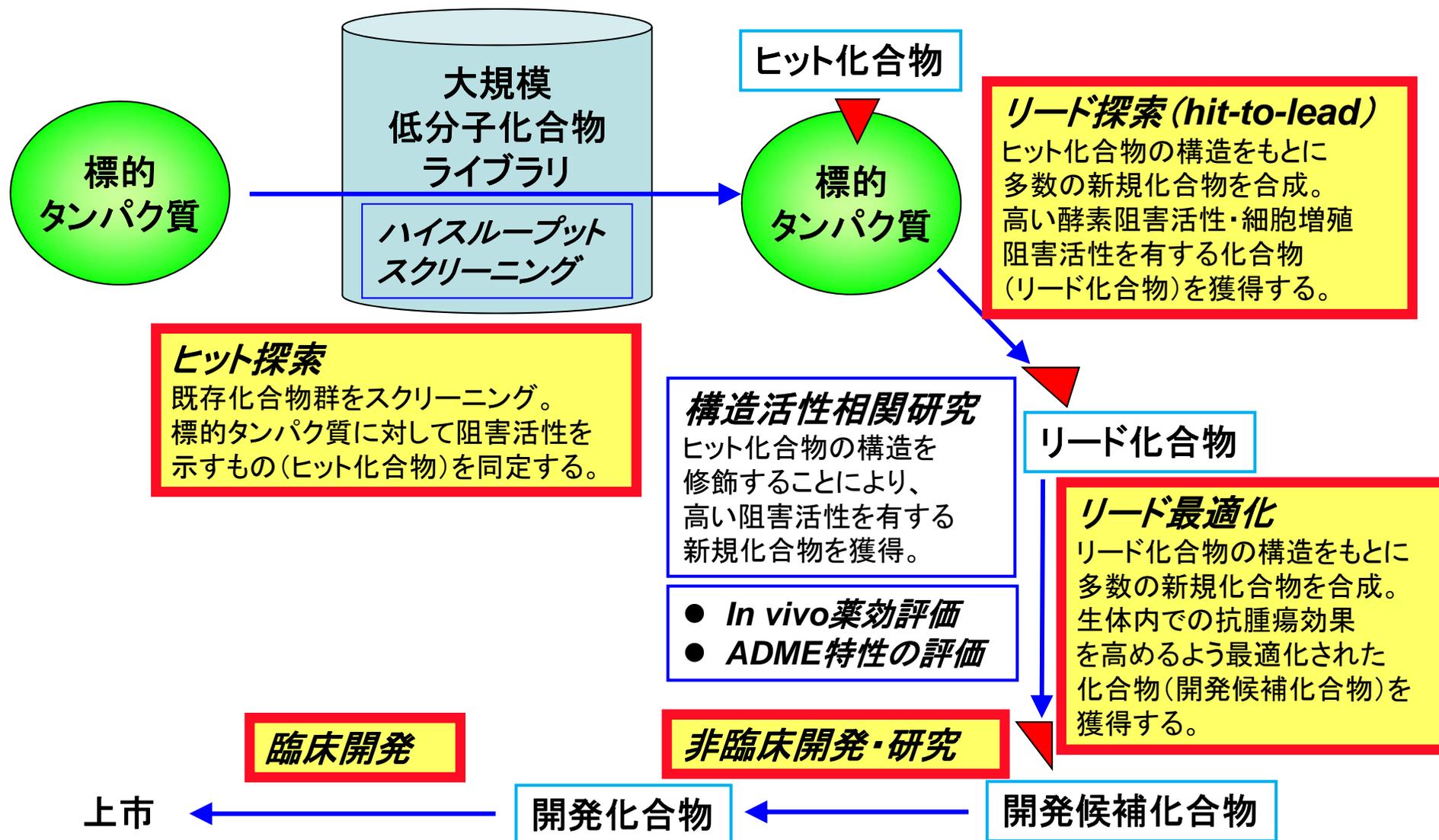
がん細胞だけを  
狙い撃ちする  
(副作用を回避する)

# OTSにおける低分子創薬標的の条件



- 様々ながん種で発現が亢進している
- 正常組織ではほとんど発現が認められない
- その発現あるいは活性を阻害することにより、がん細胞の増殖が抑制される
- 新規標的である
  - その阻害により、新しい作用機序での抗腫瘍効果をもたらす

# 低分子創薬の一般的な流れ



注) ADME: absorption, distribution, metabolism, and excretion (薬物の吸収、分布、代謝、排泄)

# MELKは様々ながん種で特異的に過剰発現

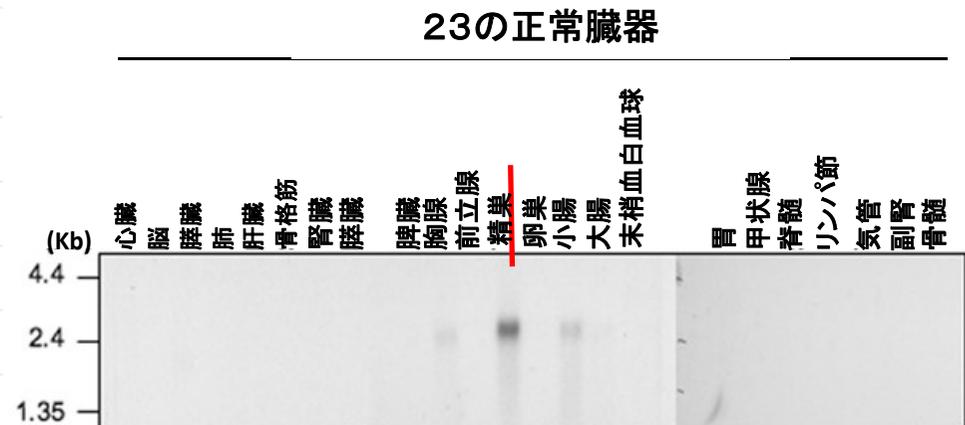
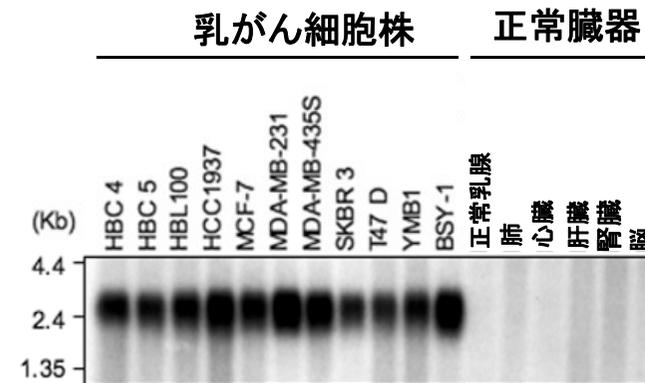


- MELK は様々ながん種で高率に特異的に過剰発現している
- 精巣をのぞき正常臓器での発現はゼロまたは低い

MELK の発現 (cDNA マイクロアレイ)

腫瘍のタイプ	Positive rate 陽性率 (%)
非小細胞肺がん	100
小細胞肺がん	100
膀胱がん	100
胆管細胞がん	100
子宮頸がん	93
リンパ腫	93
乳がん	91
前立腺がん	86
大腸がん	80
骨肉種	78
慢性骨髄性白血病	77

陽性率 : % がん細胞で2倍以上の発現  
出典 : collaborator (U Tokyo)



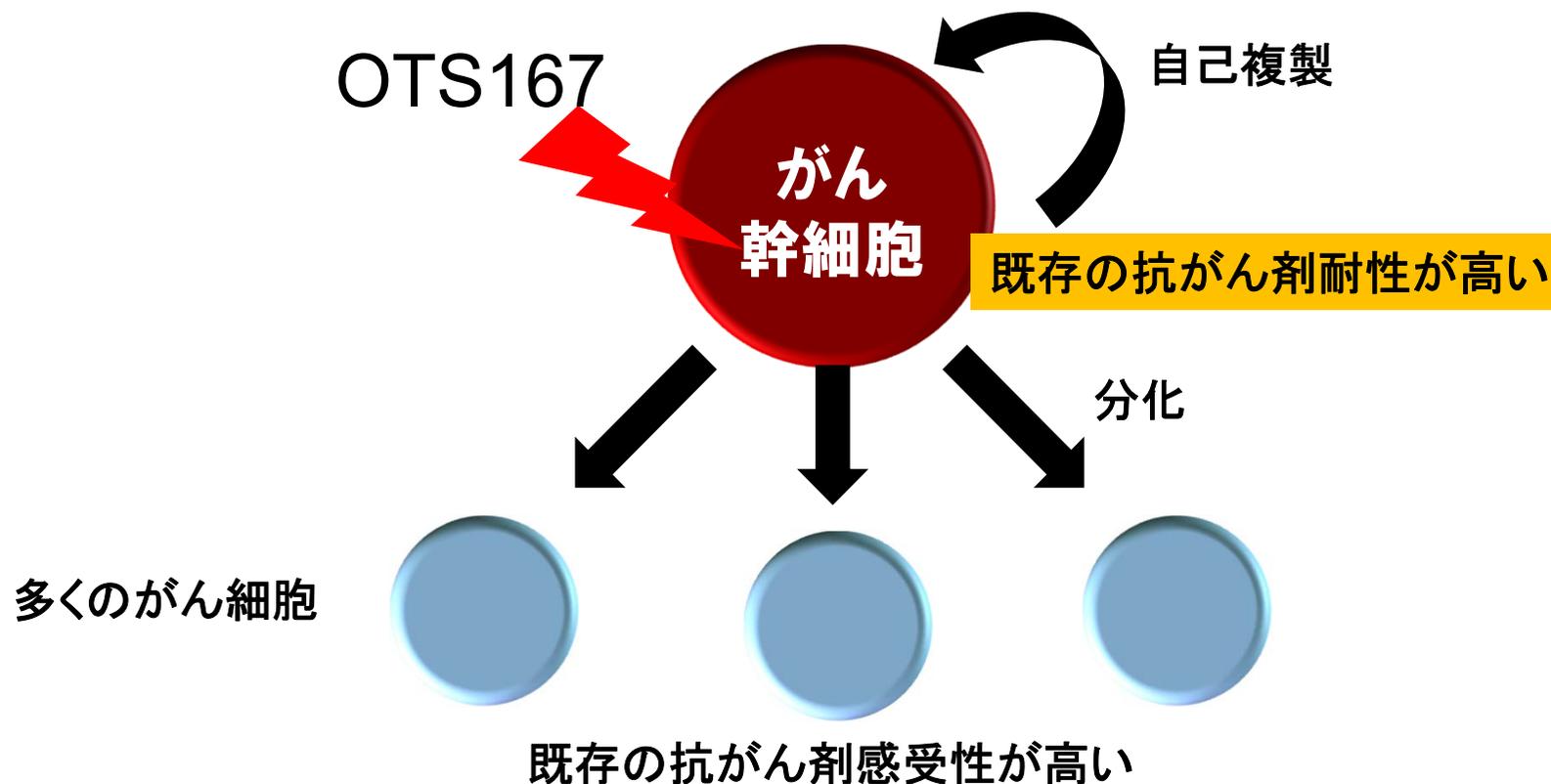
精巣でのみ発現

ノザンブロット解析

出典 : Lin, et al., BCR (2007),9(1)R17

# MELKは新規の抗がん剤標的キナーゼ

がん幹細胞の維持に高発現したMELKが寄与している



## MELKの特徴

- 新規抗がん剤標的キナーゼである。
- 抗がん剤治療後の再発の原因の一つが、がん幹細胞といわれOTS167はがん幹細胞に効果が期待される。

# OTS167 - MELK阻害活性 -

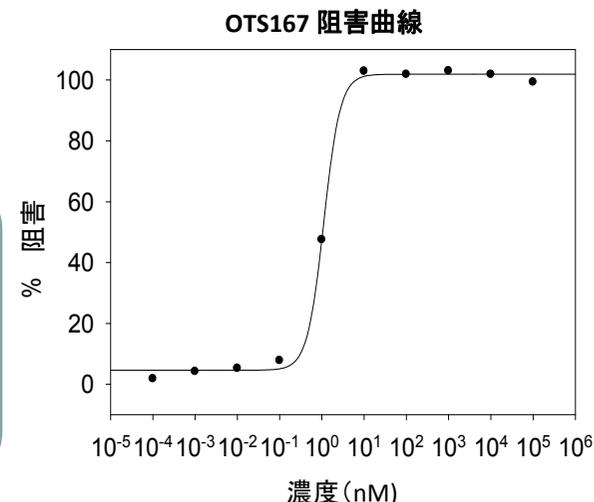


## ● MELKに対して高い阻害活性

- $IC_{50}^* = 1.1 \text{ nM}$

### 既に承認されているキナーゼ阻害薬の $IC_{50}$

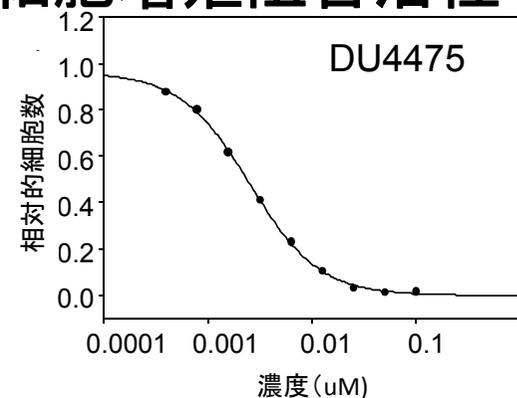
エルロチニブ; タルセバ(中外)	2 nM (EGFR)
ソラフェニブ; ネクサバル(バイエル)	6 nM (c-Raf)
スニチニブ; スーテント(ファイザー)	9 nM (VEGFR-2)
イマチニブ; グリベック(ノバルティス)	25 nM (Bcr-Abl)



\* $IC_{50}$ ; 半数阻害濃度。低い値を示す程阻害剤としての効果が高いとされる。

## ● MELK発現がん細胞に対して選択的に有意な細胞増殖阻害活性

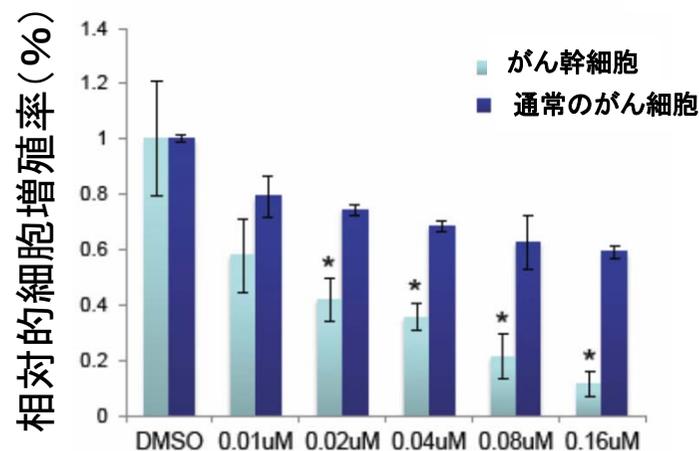
A549	$IC_{50} = 8.9 \text{ nM}$	(肺がん細胞)
T47D	$IC_{50} = 5.3 \text{ nM}$	(乳がん細胞)
DU4475	$IC_{50} = 3.3 \text{ nM}$	(トリプルネガティブ乳がん細胞)
22Rv1	$IC_{50} = 5.2 \text{ nM}$	(前立腺がん細胞)
HT1197	$IC_{50} = 120.0 \text{ nM}$	(膀胱がん細胞; MELK非発現)



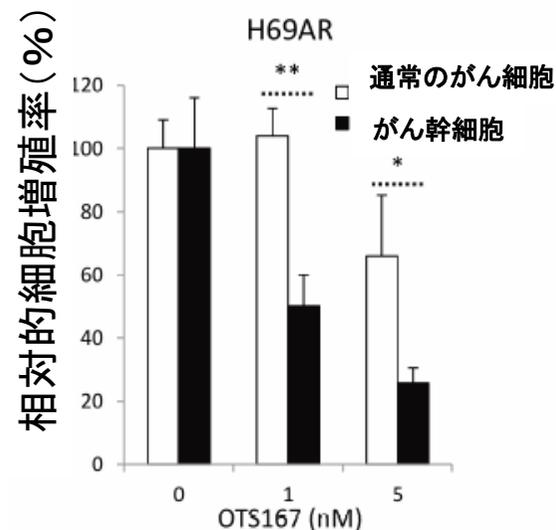
# OTS167 - がん幹細胞への影響 -

- OTS167はがん幹細胞に対してより強い増殖抑制効果を示す
- OTS167はがん幹細胞マーカーの発現を抑え、細胞間接着分子の発現量を増加させる

乳がん細胞株 (MCF7)



肺がん細胞株

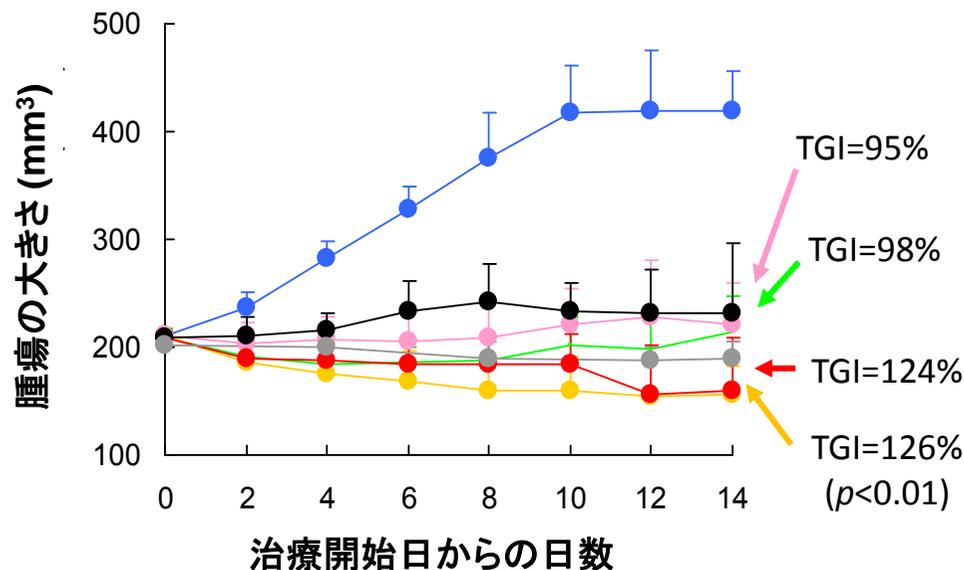


# OTS167の抗腫瘍効果(経口投与)

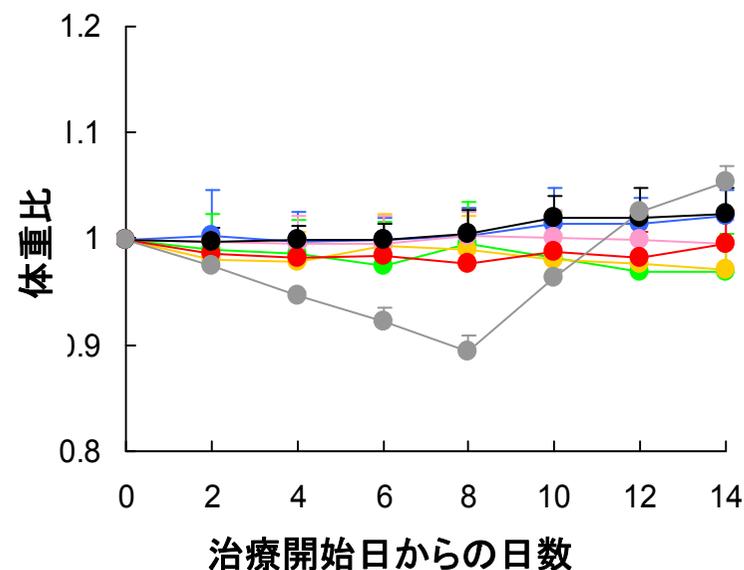
OTS167は経口投与でも、既存の抗がん剤と同等以上の抗腫瘍効果を示す。体重が減少していないことから、副作用の懸念は少ない。

ヒト肺がん(A549)移植マウスでの効果(OTS167経口投与:1日1回または2回)

**腫瘍の大きさ** (n = 6)



**体重**



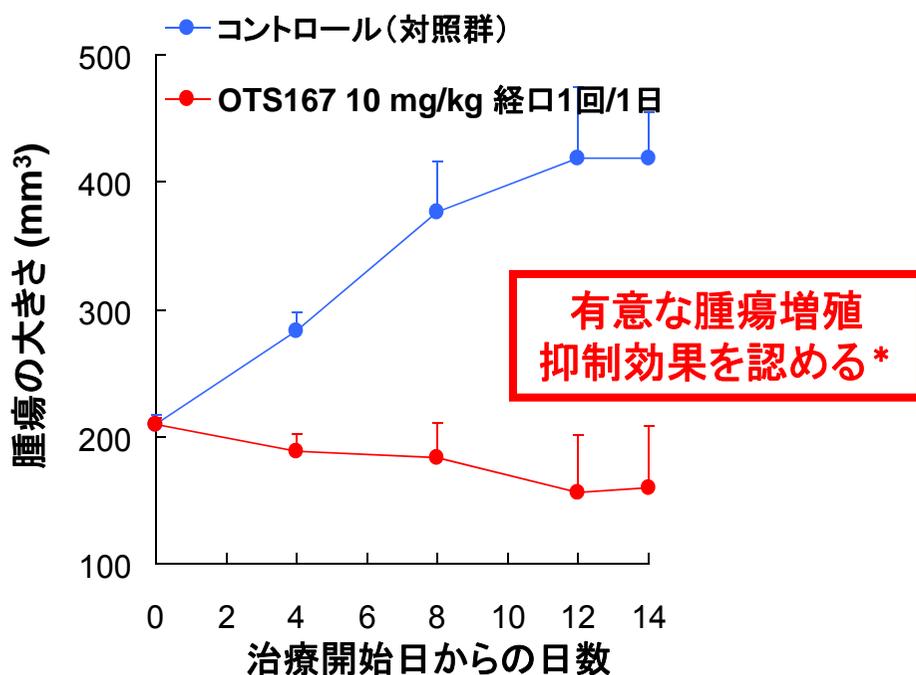
TGI:腫瘍増殖抑制:  
%が高いほど抑制効果あり

- コントロール
- OTS167 2.5 mg/kg 経口2回/1日
- OTS167 5 mg/kg 経口2回/1日
- OTS167 5 mg/kg 経口1回/1日
- OTS167 10 mg/kg 経口1回/1日
- Paclitaxel 24 mg/kg 静脈 Day 0, 3, 7, 10
- Paclitaxel 24 mg/kg 静脈 Day 0, 1, 2, 3, 4

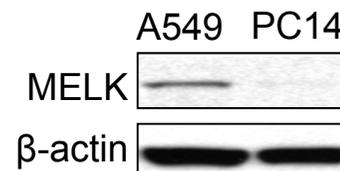
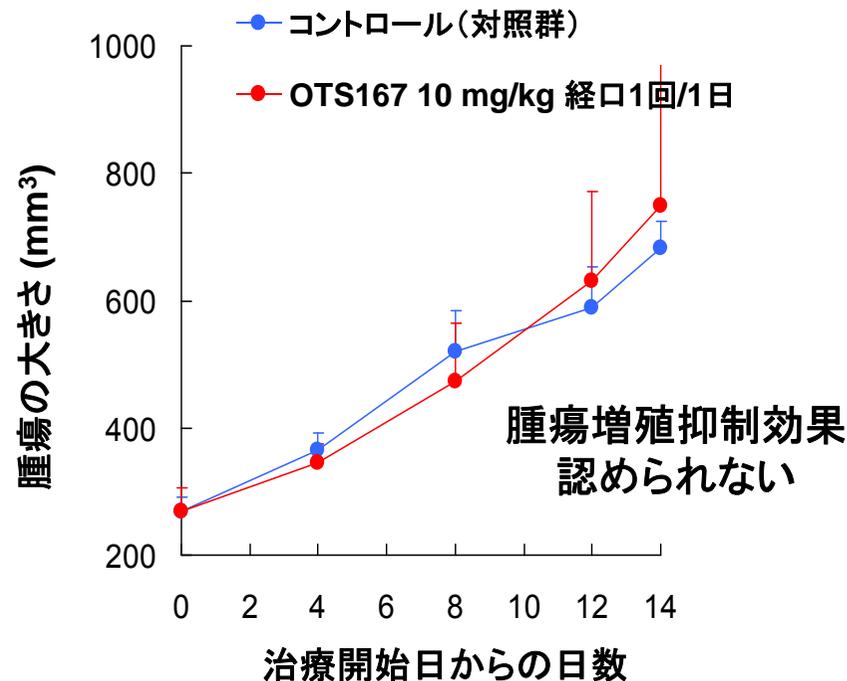
# OTS167の抗腫瘍効果(MELK特異的)

## OTS167は生体内でもMELK特異的な抗腫瘍効果

A549 ヒト肺がん細胞移植マウス  
(MELK 発現)



PC14 ヒト肺がん細胞移植マウス  
(MELK 非発現)



\* 腫瘍増殖抑制効果 Tumor growth inhibition (TGI): 124 %

出典: Oncotarget, Chung et al, 2012

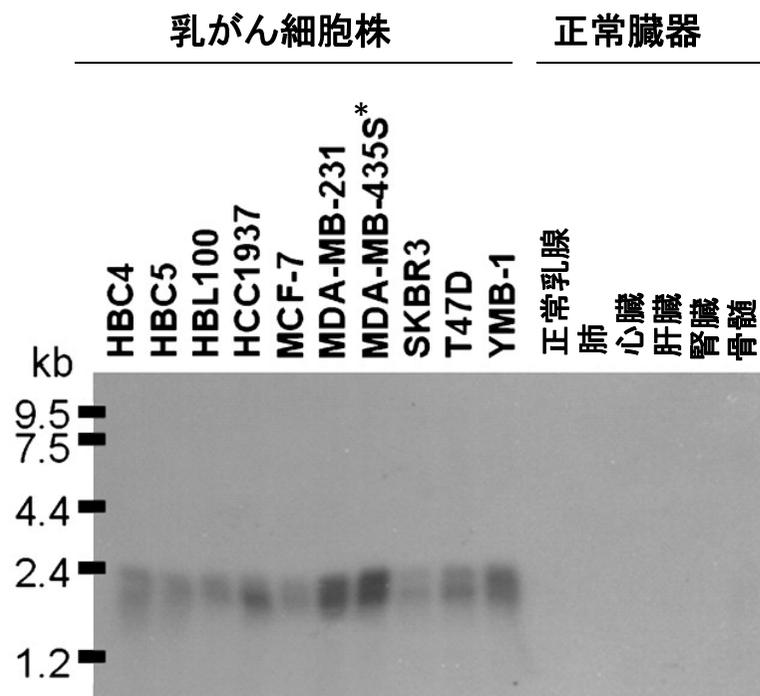
# TOPKは高頻度で様々ながん種に発現

- TOPK は高頻度で、肺がんや乳がんを含む様々ながん種に発現している
- TOPK は生存に不可欠な正常臓器では発現していない

## TOPKの発現率 (cDNA マイクロアレイ)

腫瘍のタイプ	Positive rate 陽性率(%)
膀胱がん	100%
胆管細胞がん	100%
肺がん	100%
子宮頸がん	93%
リンパ腫	93%
乳がん	91%
前立腺がん	86%
大腸がん	80%
骨肉種	78%
慢性骨髄性白血病	77%

陽性率 : % がん細胞で2倍以上の発現  
出典 : collaborator (U Tokyo)



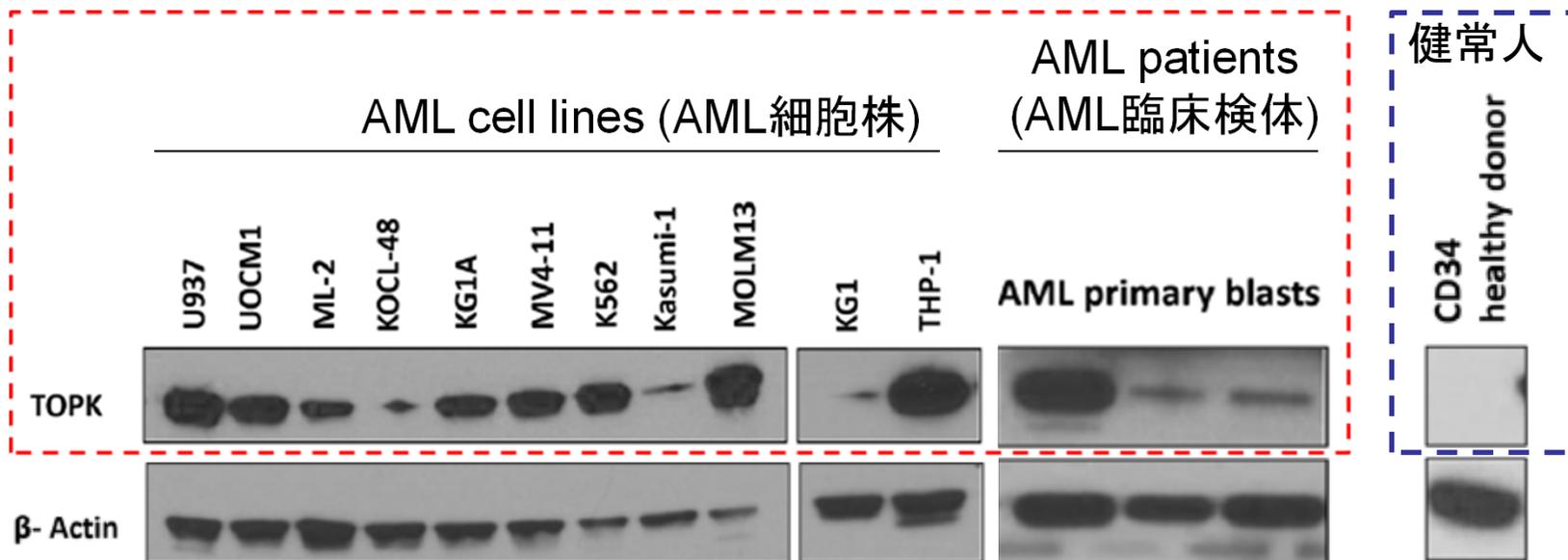
\*MDA-MB-435Sはのちに悪性黒色腫であることが判明

ノザンブロット解析

出典 : Park, et al., Can Res (2006),66(18)Sep15,2006

# TOPKは急性骨髄性白血病でも発現している

急性骨髄性白血病(AML)の細胞株や患者検体ではTOPKは幅広く発現している



健康人検体ではTOPKは発現していない

# OTS964 - TOPK阻害活性 -

- TOPKに対して高い阻害活性

- OTS964 IC<sub>50</sub> = 28 nM

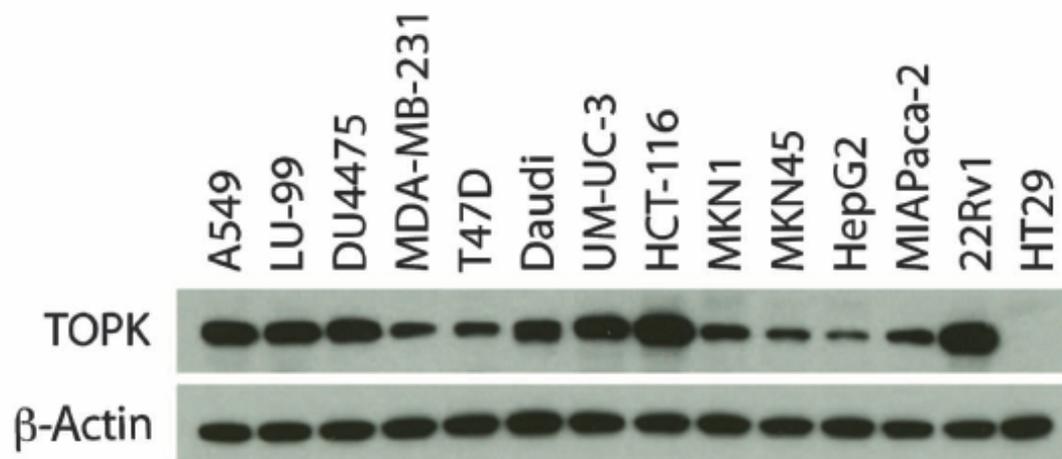
\*IC<sub>50</sub>; 半数阻害濃度。低い値を示す程阻害剤としての効果が高いとされる。

- TOPK発現がん細胞に対して選択的に有意な細胞増殖阻害活性

### OTS964

LU-99	IC50 =	7.6	nM (肺がん細胞)
MDA-MB-231	IC50 =	73	nM (トリプルネガティブ乳がん細胞)
HT29	IC50 =	290	nM (大腸がん細胞; TOPK非発現)

がん細胞株

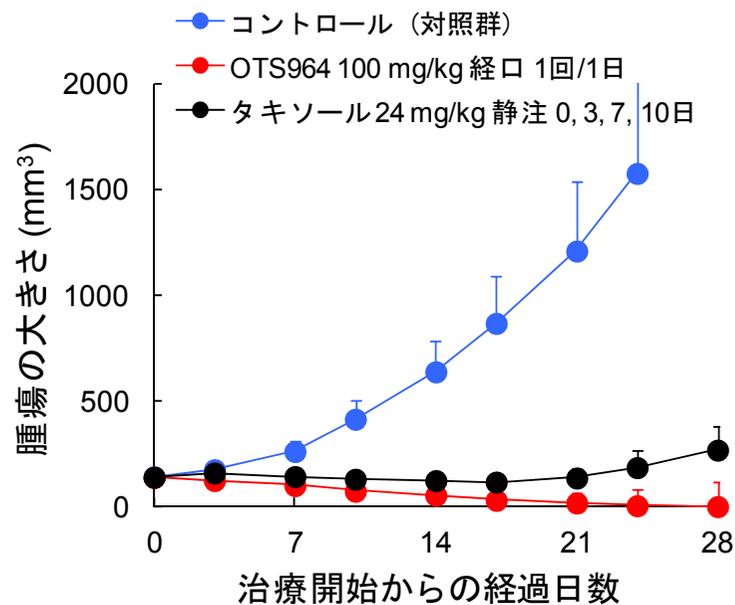


# OTS964 (経口投与) の抗腫瘍効果

## OTS964は経口投与でマウス6匹すべてのがんを消失 (有意な抗腫瘍効果)

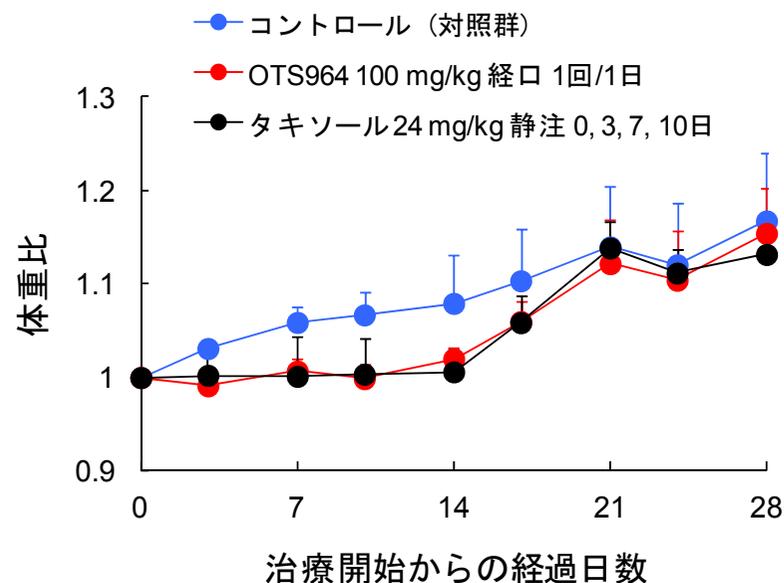
- ✓ LU99 (ヒト肺がん細胞) を移植したマウス (6匹)
- ✓ 毎日1回、計14回、OTS964 100mg/kg 経口投与

### 腫瘍の大きさ



**6匹中6匹で腫瘍消失**

### 体重



**副作用 (体重減少) 兆候なし**



## 1. 低分子医薬研究開発状況

- 1) 低分子創薬の流れ
- 2) MELK阻害剤
- 3) TOPK阻害剤

## 2. 抗体医薬開発状況

- 1) OTSA101

## 3. T細胞受容体・B細胞受容体解析

## 4. 免疫療法

# OTSA101は滑膜肉腫に対する抗体医薬



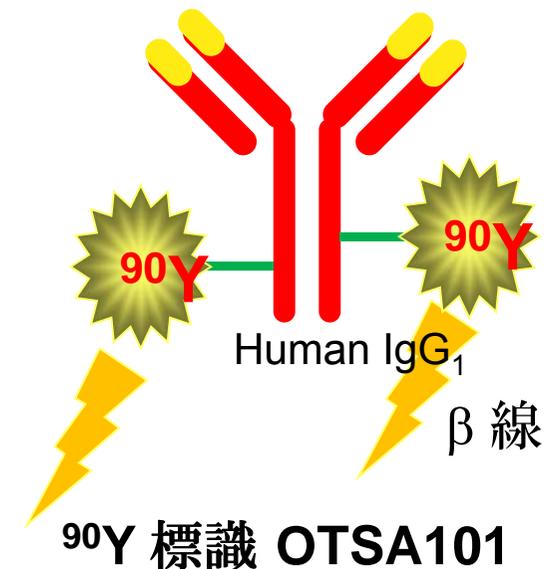
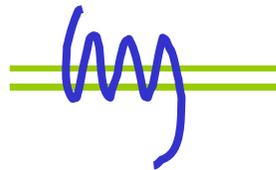
## 選定基準：

- ◆ 滑膜肉腫に高頻度に高発現している
- ◆ 正常組織には発現していない (胎盤だけ)
- ◆ 滑膜肉腫の細胞増殖に関与している

## 標的と構造：

Frizzled Homologue 10 (FZD10)

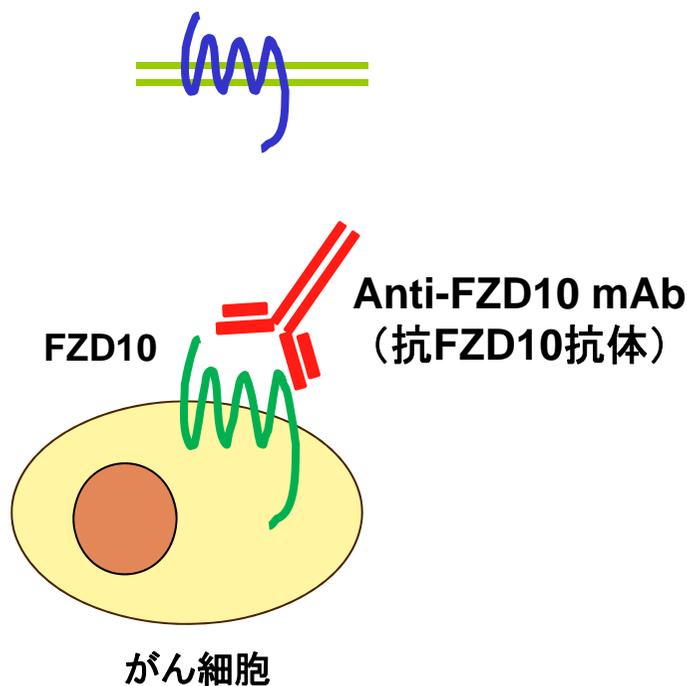
7回膜貫通型レセプター



# 抗FZD10 抗体 の腫瘍集積性

FZD10をターゲットとした抗体(抗FZD10抗体)が、  
マウス実験においてFZD10 陽性滑膜肉腫へ特異的に集積

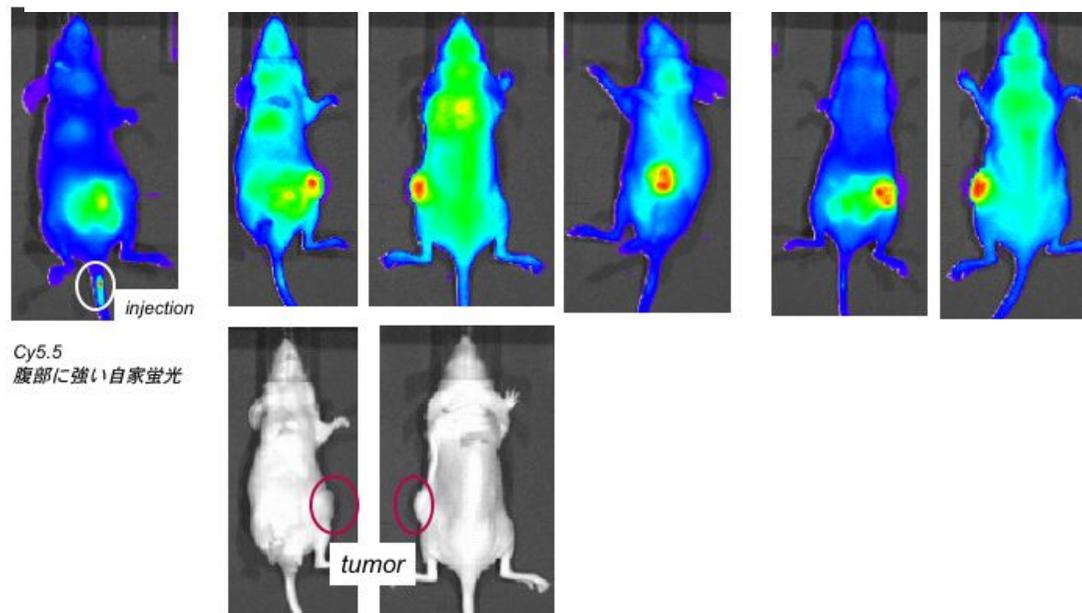
FZD10: 7回膜貫通型レセプター



直前

1日後

2日後

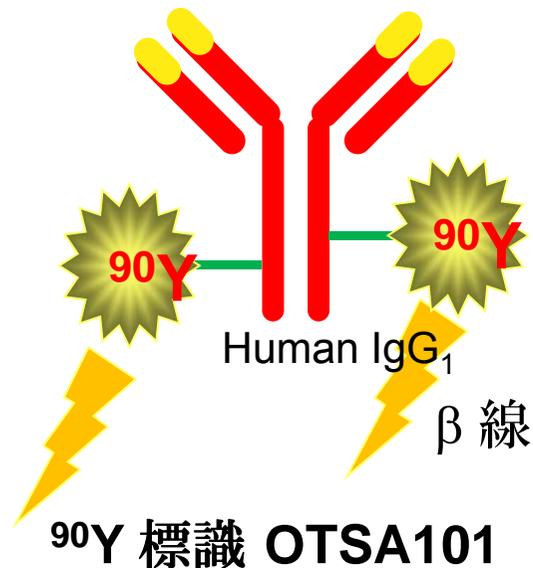


# OTSA101は滑膜肉腫に対する抗体医薬



- 抗体医薬品の特徴

非常に高い特異性を持ち、標的分子のみを認識する  
がん細胞に特異的に発現している膜タンパク質を標的にすることで、  
治療効果が高く、副作用の少ない治療薬の開発が期待できる



- 放射免疫療法としてのOTSA101-<sup>90</sup>Y  
OTSA101はFZD10発現依存的に腫瘍内に  
集積する

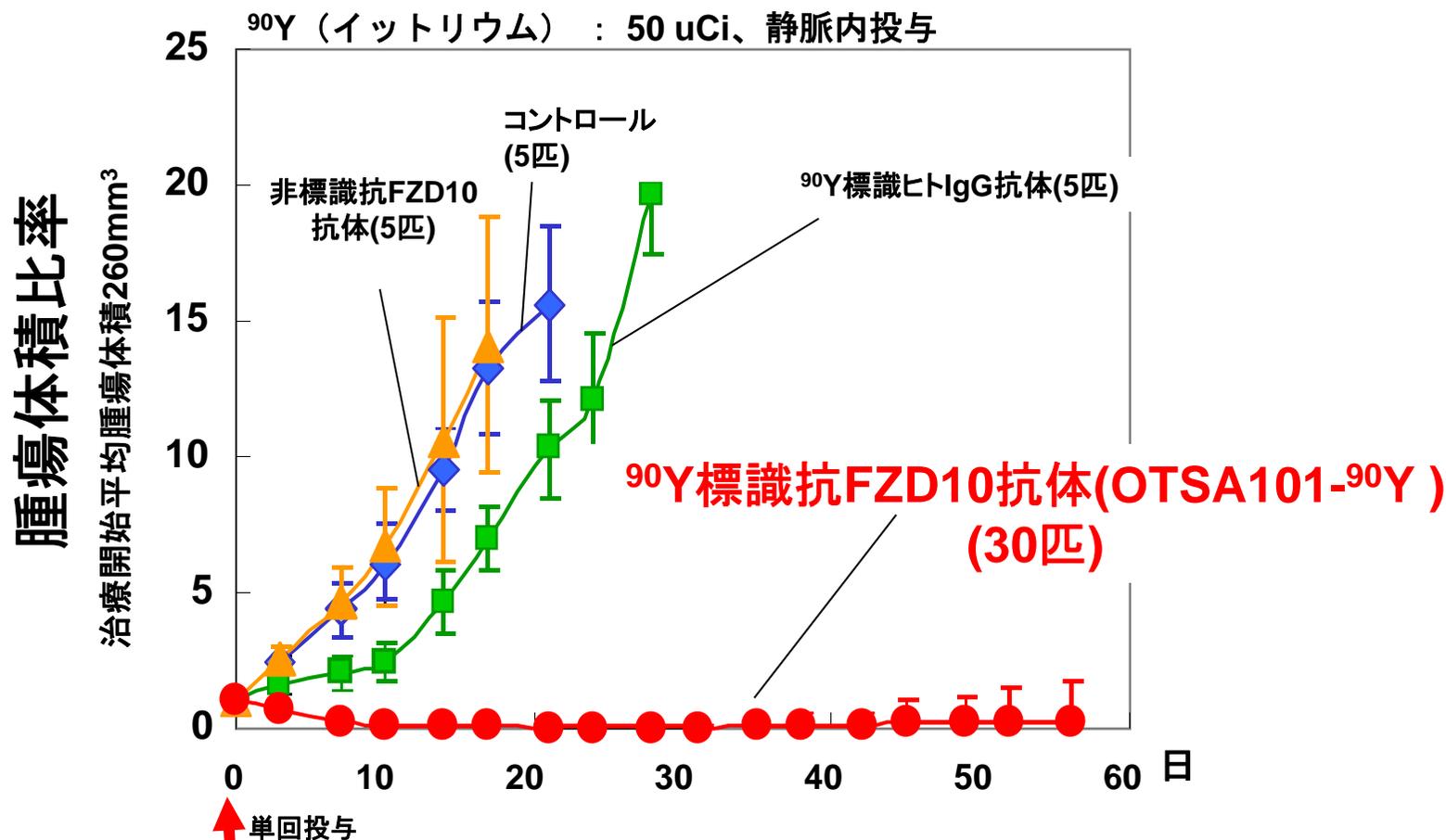
FZD10を発現するがん細胞に結合し、放射線  
(イットリウム90)でがん細胞を死滅させる

# OTSA101-<sup>90</sup>Yの抗腫瘍効果



1回の投与で多くのマウスで腫瘍が消失(有意な効果)

ヒト滑膜肉腫細胞(SYO-1)を移植したマウス





## 1. 低分子医薬研究開発状況

- 1) 低分子創薬の流れ
- 2) MELK阻害剤
- 3) TOPK阻害剤

## 2. 抗体医薬開発状況

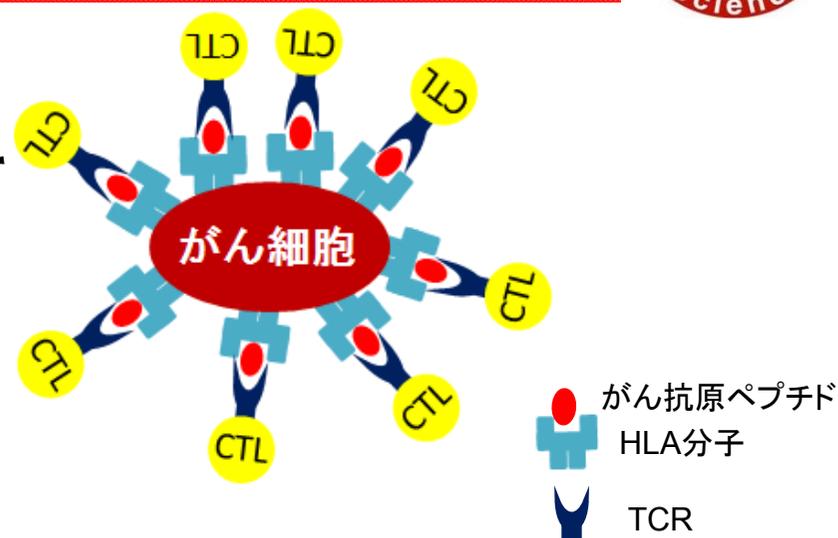
- 1) OTSA101

## 3. T細胞受容体・B細胞受容体解析

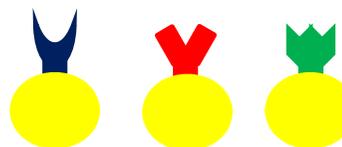
## 4. 免疫療法

# がん個別化医療への取組み ～TCR解析～

- 細胞傷害性T細胞(リンパ球)の表面のT細胞受容体(TCR)によって目印(抗原)を認識し、がん細胞を殺傷



- 1つのT細胞は1種類の抗原を認識するTCRを持つ



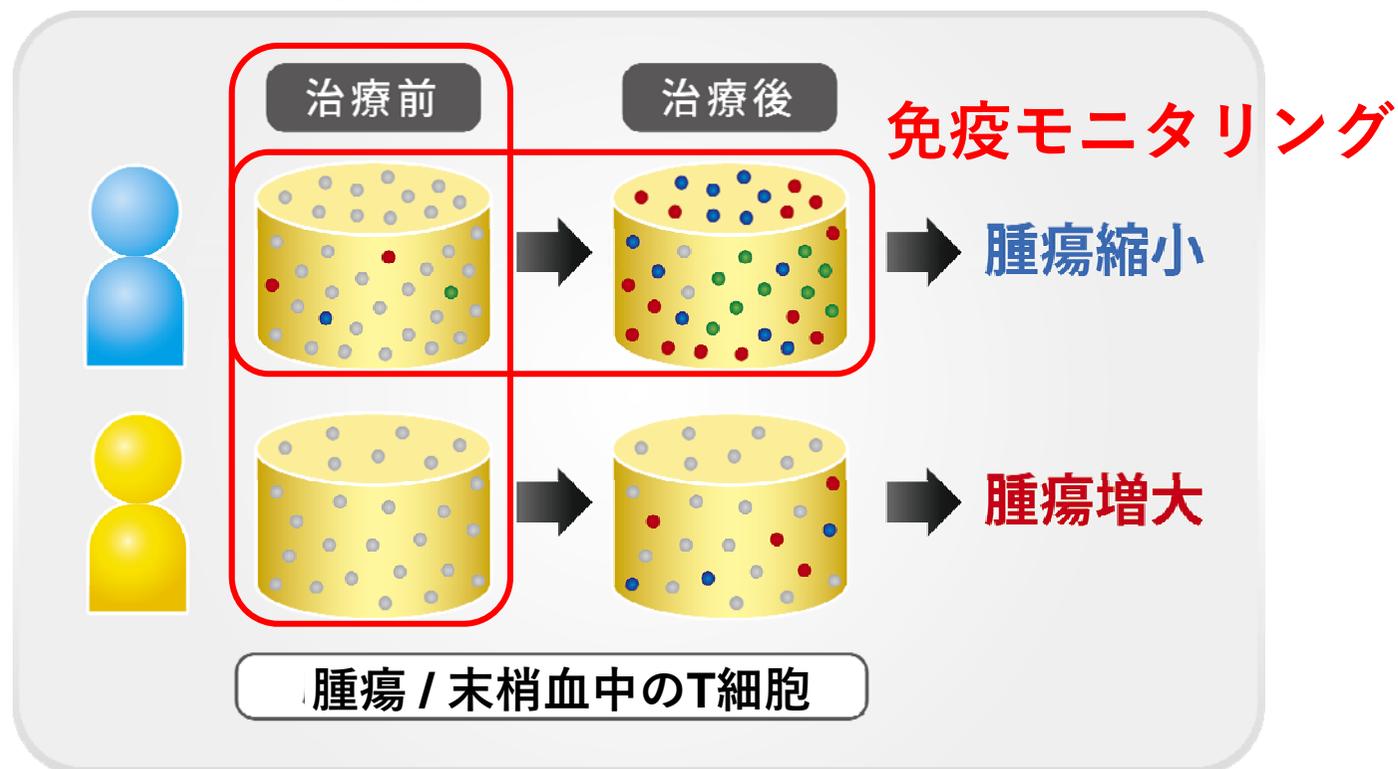
- TCR遺伝子を解析することで、生体内のT細胞の情報を知ることができる

TCRの多様性は  
10の18乗



# がん個別化医療への取組み ～TCR解析～

## レスポンドーの事前予測

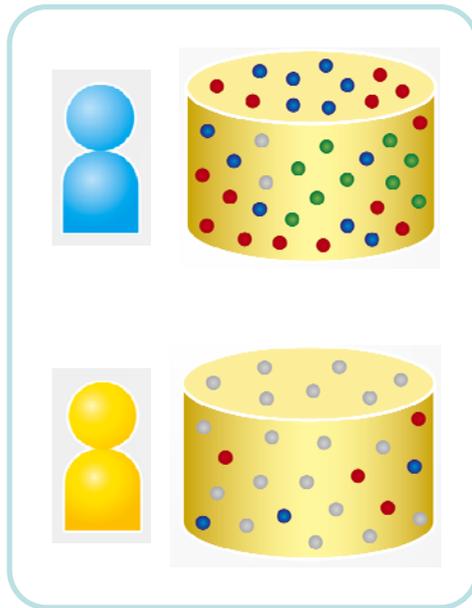


生体内の免疫状態を迅速かつ定量的に評価

# 次世代シーケンサーによるTCR/BCR解析



組織や末梢血中のリンパ球

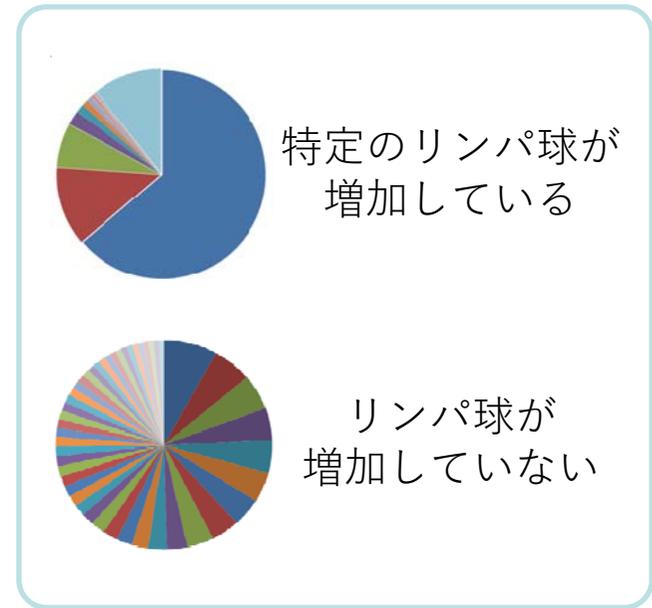


TCR/BCR遺伝子配列の取得



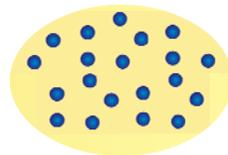
次世代シーケンサー

T/B細胞クローンの種類と頻度



TCR遺伝子導入  
T細胞療法

移入



TCR遺伝子情報から  
T細胞を人工的に作製・増殖

- ✓ 免疫モニタリング・患者選択
- ✓ 疾患に関与するリンパ球の特定

# 次世代シーケンサーを用いたTCR/BCR解析技術



## OTSの解析技術

	gDNAベース	cDNAベース	
TCR遺伝子増幅方法	マルチプレックス法 V/J領域 特異的プライマー	マルチプレックス法 V/JまたはC領域 特異的プライマー	5'プライミング法 Adaptor/C領域 特異的プライマー
PCRバイアス	あり	あり	なし
腫瘍浸潤リンパ球の検出	ノイズ高い	ノイズ高い	ノイズ低い
新規エクソン	検出できない	検出できない	検出できる
クローン頻度	反映する	反映しない	反映しない
T細胞の機能	反映しない	反映する	反映する

腫瘍組織に存在する活性化したリンパ球の情報をより正確に取得することができる

# 次世代シーケンサーを用いたTCR/BCR解析技術





本資料は、投資者に対する情報提供を目的として記載したものであり、投資勧誘を目的としたものではありません。本資料発表日現在の将来に関する前提、見通し、計画に基づく予測が含まれております。これらは現時点で入手可能な情報から得られた当社の判断に基づくものであり、今後の経済情勢、市場の変動等に関わるリスクや不確定要因により、実際の業績は予測と大きく異なる可能性があります。

当社の事業計画に対する評価及び投資に関する決定は投資者ご自身の判断において行われるようお願いいたします。