東北大学
TOHOKU UNIVERSITY

Press Release

2026 年 11 月 18 日

報道機関　各位

国立大学法人東北大学

難治性の膵がんを攻撃する新たな抗体薬物複合体を開発
—がん特異的抗ポドカリキシン抗体を用い、膵がんマウスモデルで腫瘍増殖の抑制を確認—

【発表のポイント】

- がん細胞にのみ結合するがん特異的モノクローナル抗体（CasMab）(注 1) の作製技術を用い、膵がんの悪性化に関わるポドカリキシン（PODXL）(注 2) を標的とする新規抗体薬物複合体（ADC）(注 3) を開発しました。
- 抗 PODXL CasMab を用いた ADC は、従来の抗 PODXL 抗体が反応する正常なリンパ管内皮細胞には結合せずヒト膵がん細胞株に特異的に結合・細胞内へ取り込まれ、強力な細胞障害活性を示しました。ヒト膵がん細胞を移植したマウスでは、投与 14 日後の腫瘍重量が対照群より 56%少なくなりました。
- 抗 PODXL CasMab を用いた ADC がヒトの膵がん細胞を移植したマウスモデルで抗腫瘍効果を示した世界初の報告であり、難治性である膵がんに対する新たな分子標的治療薬の臨床開発につながることが期待されます。

【概要】

膵がん（特に膵管腺がん：PDAC）は 5 年生存率が約 10～12%の難治性がんであり、新たな治療法の開発が急務となっています。細胞膜タンパク質である PODXL は膵がんの浸潤や転移に関与する有望な治療標的ですが、正常な血管・リンパ管内皮細胞や腎臓の足細胞にも発現しているため、従来の抗体医薬では正常組織への攻撃による副作用が課題でした。

東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野の加藤幸成教授、金子美華特命教授、鈴木裕之准教授らの研究グループは、膵がん細胞に発現する PODXL を標的とした ADC を開発し、膵がんマウスモデルにおいて高い抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしました。本研究では、研究グループが独自に開発した CasMab に、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカン誘導体（DXd）(注 4) を結合させた ADC（humPcMab-60-DXd）を作製しました。実験の結果、humPcMab-60-DXd は正常なリンパ管内皮細胞には結合せず、膵がん細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれました。さらに、膵がん移植マウスモデル (注 5) において、明らかな体重減少を引き起こすことなく、用量依存的に腫瘍を縮小させ、腫瘍内部の構造を崩壊させることに成功しました。

本研究結果は、2026 年 11 月 17 日、科学誌 International Journal of Molecular Sciences に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

膵がんの大部分を占める膵管腺がん（PDAC）は早期発見が難しく、既存の化学療法や分子標的薬に対する治療抵抗性が高いため、極めて予後不良な難治性がんです。

細胞表面の糖タンパク質であるポドカリキシン（PODXL）は、がん細胞が浸潤・転移能を獲得する上皮間葉転換（EMT）の過程で強く発現が誘導され、膵がんをはじめとする多くのがんで予後不良と深く関連しています。そのため、PODXL は創薬標的に適していますが、正常な血管・リンパ管内皮細胞や腎臓の糸球体足細胞にも発現しており、一般的な抗 PODXL 抗体では正常組織を傷つける副作用が懸念されていました。研究グループはこれまでに、がん細胞特有の異常な糖鎖修飾や立体構造の変化を見分け、正常細胞には反応しないがん特異的モノクローナル抗体（CasMab）の作製技術を確立し、抗 PODXL 抗体（PcMab-60）およびそのヒト化抗体（humPcMab-60）を開発してきました（文献 1）。

今回の取り組み

東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野の加藤幸成（かとう　ゆきなり）教授、金子美華（かねこ　みか）特命教授、鈴木裕之（すずき　ひろゆき）准教授らの研究グループは、humPcMab-60 の治療効果をさらに高めるため、抗体に抗がん剤（ペイロード）を結合させた抗体薬物複合体（ADC）の開発を行いました。トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）(注 6) などでも実績のある切断可能なリンカー（maleimide-GGFG）(注 7) を介し、トポイソメラーゼⅠ阻害剤（エキサテカン誘導体：DXd）を抗体 1 分子あたり平均 7.8 個結合させた humPcMab-60-DXd を作製しました（図 1）。

まず、フローサイトメトリー解析（注 8）により反応性を調べたところ、humPcMab-60-DXd はヒト膵がん細胞株に対して元の抗体と同様に強く結合する一方、非 CasMab 抗体が反応してしまう正常なヒトリンパ管内皮細胞には反応せず、がん特異性を維持していることを確認しました。

また、細胞内取り込み試験では、humPcMab-60-DXd が PODXL 依存的に MIA PaCa-2 細胞内へ速やかに取り込まれることを実証しました。さらに、7 日間の細胞生存率試験において、humPcMab-60-DXd はヒト膵がん細胞株に対して濃度依存的な強い細胞障害活性（IC_{50} = 0.68 μg/mL）を示しました。

次に、ヒト膵がん細胞株を皮下移植した免疫不全マウス（BALB/c ヌードマウス）に humPcMab-60-DXd を投与し、生体内での抗腫瘍効果を検証しました。100 μg の投与実験（投与 14 日後）では、対照群（コントロール IgG_1-DXd）と

比較して腫瘍重量を 56%有意に減少させ、抗がん剤を結合していない humPcMab-60 単独投与群と比較しても有意に高い腫瘍縮小効果を示しました。

用量依存性試験（100, 200, 300 μg を投与）では、投与量の増加に伴い、より強い腫瘍縮小効果が認められました（図 2）。組織学的解析（H&E 染色および免疫染色）の結果、200 μg および 300 μg 投与群では腫瘍内部の構造が著しく崩壊し、腫瘍内の PODXL 発現も顕著に減少していることが確認されました。

いずれの投与群においても、マウスの体重減少などの目立った毒性所見は観察されませんでした。

今後の展開

本研究は、がん特異的抗 PODXL 抗体を用いた ADC が生体内で高い抗腫瘍効果を発揮することを世界で初めて実証したものです。DXd は細胞膜透過性が高く、標的細胞だけでなく隣接するがん細胞も死滅させるバイスタンダー効果を持つため、不均一性が高い膵がんの微小環境においても有効に機能する可能性があります。また、近年臨床開発が進む KRAS 阻害剤との併用療法など、治療抵抗性を有する膵がんに対する新たな治療戦略への応用も期待されます。今後は、より多様な PODXL 陽性のがん細胞株や不均一性腫瘍モデルでの有効性の検証、ならびにヒト正常細胞に対する詳細な安全性評価を進め、臨床開発へとつなげていく予定です。

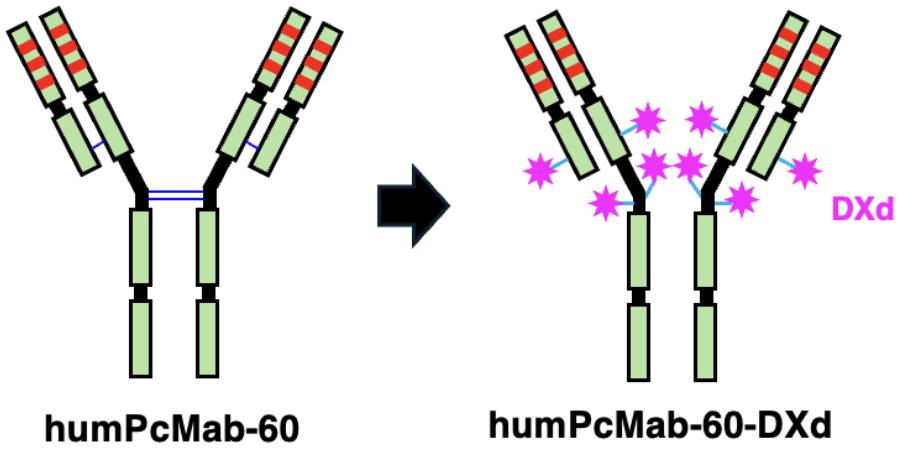


図 1. PODXL を標的とした抗体薬物複合体（humPcMab-60-DXd）の作製

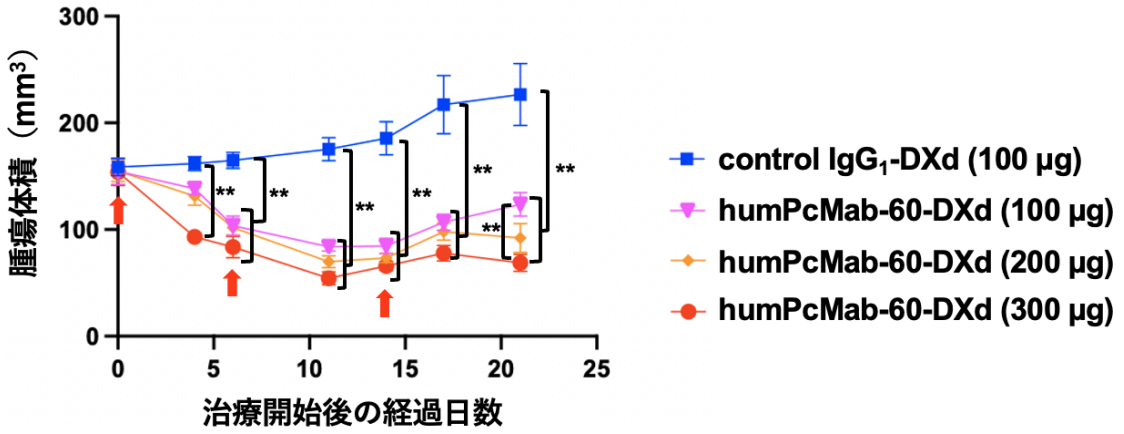


図 2. 膵がん（MIA PaCa-2）移植マウスモデルにおける humPcMab-60-DXd の用量依存的な抗腫瘍効果
ヒト膵臓がん細胞株（MIA PaCa-2）を免疫不全マウス（BALB/c ヌードマウス）の皮下に移植し、1 週間後から対照抗体薬物複合体（control IgG1-DXd：100 μg、各群 8 匹）または humPcMab-60-DXd（100, 200, 300 μg、各群 8 匹）を投与開始日（0 日目）、6 日目、14 日目（赤矢印）に腹腔内投与しました。その結果、humPcMab-60-DXd 投与群では対照群と比較して有意に腫瘍の増大が抑えられ、投与量が多いほど強い抗腫瘍効果を示しました。

【謝辞】
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（研究開発課題名「CasMab 法を基盤としたがん特異的抗体の臨床開発」）の支援を受けて行われました。
本論文は『東北大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access となっています。

【用語説明】
注1. がん特異的モノクローナル抗体（CasMab：キャスマブ）：東北大学の加藤幸成教授らの研究グループが独自に開発した抗体作製技術によって得られる抗体。一般的な抗体医薬品は、がん細胞だけでなく同じタンパク質を持つ正常細胞にも結合してしまうため、副作用の原因となる。CasMab は、がん細胞特有の糖鎖の付き方や立体構造の違いを見分けることで、正常細胞には反応せず、がん細胞にのみ特異的に結合する性質を持つ。
注2. ポドカリキシン（PODXL）：細胞の表面に存在する糖タンパク質の一種。正常な体の中では血管やリンパ管の内皮細胞、腎臓の細胞（足細胞）などに存在し、生体の機能維持に重要な役割を果たしている。一方で、膵がん

や大腸がん、乳がんなど多くのがん細胞では過剰に作られており、がん細胞の移動や浸潤・転移を促進し、悪性度を高める原因となることが知られている。

注3.　抗体薬物複合体（ADC：Antibody-Drug Conjugate）：がん細胞を狙い撃ちする抗体に、強い殺細胞効果を持つ抗がん剤（ペイロード）を、特定の環境で切り離されるリンカーで結合させた次世代の医薬品。抗体ががん細胞に結合して細胞内に取り込まれると、細胞内の酵素によってリンカーが切断されて抗がん剤が放出される。これにより、正常細胞へのダメージを抑えつつ、がん細胞に効率よく抗がん剤を届けることができる。

注4.　DXd（デルクステカン）：抗がん剤（トポイソメラーゼⅠ阻害剤であるエキサテカンの誘導体）の一種で、細胞の DNA 複製を阻害してがん細胞を死滅させる働きを持つ。細胞膜を通り抜けやすい性質（高い膜透過性）があるため、ADC としてがん細胞内に運ばれて放出された後、隣接する周囲のがん細胞にも浸透して攻撃するバイスタンダー効果を発揮することが特徴である。

注5.　膵がん移植マウスモデル：ヒトのがん細胞やがん組織を、拒絶反応を起こさないようにした免疫不全マウスに移植した実験動物モデル。異種移植（ゼノグラフト）モデルの一種で、生体内における薬の有効性（腫瘍が縮小するかどうか）や安全性（体重減少などの副作用が出ないか）を、実際の臨床試験に近い環境で評価するために広く用いられる。

注6.　トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）：がん細胞の目印（HER2 タンパク質）を狙い撃ちする抗体に、がん細胞を攻撃する抗がん剤を結合させた ADC。正常な細胞への影響を抑えつつ、がん細胞に直接薬を届けて高い治療効果を発揮する。

注7.　リンカー（maleimide-GGFG）：抗体と抗がん剤をつなぎ合わせる鎖の役割を果たす部分。血液中では安定して薬を離さず、がん細胞の内部に到達したときだけ特定の酵素によって切り離される。正常な細胞への影響を抑えるのに役立つ。

注8.　フローサイトメトリー解析：細胞を 1 個ずつ一列に流しながらレーザー光を当て、その反射や発光の具合から細胞の種類や特徴、数などを高速で調べる解析手法。数万～数百万個という大量の細胞を短時間で正確に分析できるため、医療や生命科学の研究で広く使われている。

（文献 1） Suzuki H, Ohishi T, Nakamura T, Yanaka M, Handa S, Tanaka T, Kaneko MK, Kato Y. A cancer-specific anti-podocalyxin monoclonal antibody (humPcMab-60) demonstrated antitumor efficacy against human cancer

xenografts. antibodies, 14(3), 67; https://doi.org/10.3390/antib14030067, 2025

【論文情報】
タイトル：A Cancer-Specific Anti-Podocalyxin Monoclonal Antibody-Drug Conjugate Exerted Antitumor Activity in a Pancreatic Cancer Xenograft Model
（日本語訳：がん特異的抗ポドカリキシンモノクローナル抗体薬物複合体は膵がん異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を発揮）
著者：Takuro Nakamura, Tomokazu Ohishi, Mika K. Kaneko, Hiroyuki Suzuki*, Yukinari Kato*
*責任著者：東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬学分野
教授　加藤 幸成
掲載誌：International Journal of Molecular Sciences
DOI：10.3390/ijms272210317
URL：https://www.mdpi.com/1422-0067/27/22/10317

【問い合わせ先】
（研究に関すること）
東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬学分野
教授　加藤 幸成（かとう ゆきなり）
TEL: 022-717-8207
Email: yukinari.kato.e6@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）
東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
TEL: 022-717-8032
Email: press.med@grp.tohoku.ac.jp