

News Release



令和7年11月20日

各報道機関文教担当記者 様

二重特異性抗体の抗腫瘍効果発揮のメカニズムを解明！

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学／ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）の矢野聖二教授、附属病院検査部の佐藤成樹特任助教、がん進展制御研究所ゲノム生物学研究分野／ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）の酒井克也准教授らの共同研究グループは、肺がんになんてに認可された二重特異性抗体（※1）アミバンタマブ（※2）が、肝細胞増殖因子受容体 MET（※3）への結合を介して上皮成長因子受容体 EGFR（※4）に強く結合し、強力に抗体依存性細胞障害反応（ADCC）（※5）を惹起して肺がん細胞を死滅させることを初めて明らかにしました。

アミバンタマブは EGFR と MET の両方に結合する二重特異性抗体で、これまでの EGFR に対する抗体（抗 EGFR 抗体）を凌駕する臨床効果を発揮し、2024 年 11 月に肺がんになんて認可されました。しかし、「なぜ抗 EGFR 抗体を上回る抗腫瘍効果を発揮するのか？」そのメカニズムは不明でした。

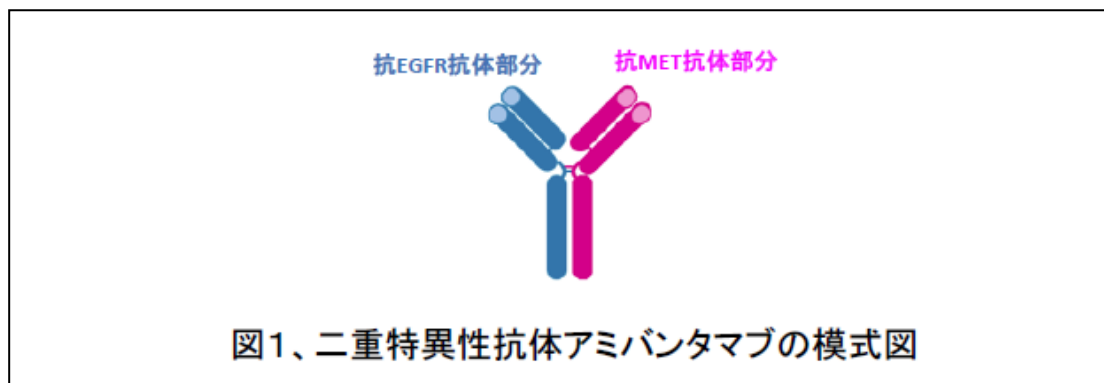
本研究グループは、ナノ生命科学研究所が開発している高速原子間力顕微鏡（※6）による観察などで、アミバンタマブが MET 存在下において、より強力に EGFR に結合することを発見しました。また、この作用によりアミバンタマブが肺がん細胞表面の EGFR と MET に強力に結合し、効率よく免疫細胞をがん細胞に近づけることで、強い ADCC を惹起して肺がん細胞を死滅させることを見出しました。

本研究成果は、アミバンタマブの抗腫瘍効果発揮に MET への結合が重要な役割を果たしていることを明らかにした初めての報告であり、今後の新たな二重特異性抗体開発の起爆剤になることが期待されます。

本研究成果は、2025 年 11 月 9 日に日本癌学会機関誌『Cancer Science』にオンライン掲載されました。

【研究の背景】

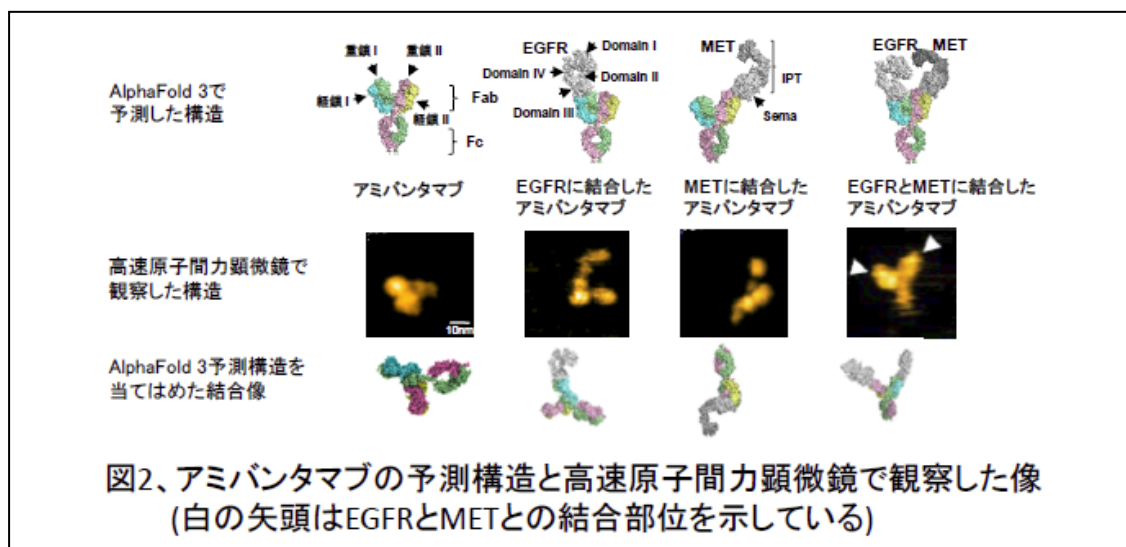
肺がんは、日本で年間約 7.5 万人が亡くなる、がん死亡原因第一位の疾患です。日本人の肺がんの約 20%は、上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）という遺伝子の変異が原因の肺がん（EGFR 変異肺がん）であり、その頻度は欧米人（10%以下）よりも高いのが特徴です。進行期の EGFR 変異肺がんの生存期間は、分子標的薬オシメルチニブによりおよそ 3 年半に改善



されましたが、同様の分子標的薬（ラゼルチニブ）に二重特異性抗体アミバンタマブ（図1）を併用することで、4年半以上にさらに改善されることが臨床試験で示されました。アミバンタマブは、EGFR と MET に結合する特徴を持っている一方、従来の抗 EGFR 抗体ではこのような優れた臨床効果は示されておらず、「なぜ抗 EGFR 抗体を上回る抗腫瘍効果を発揮するのか？」は不明でした。

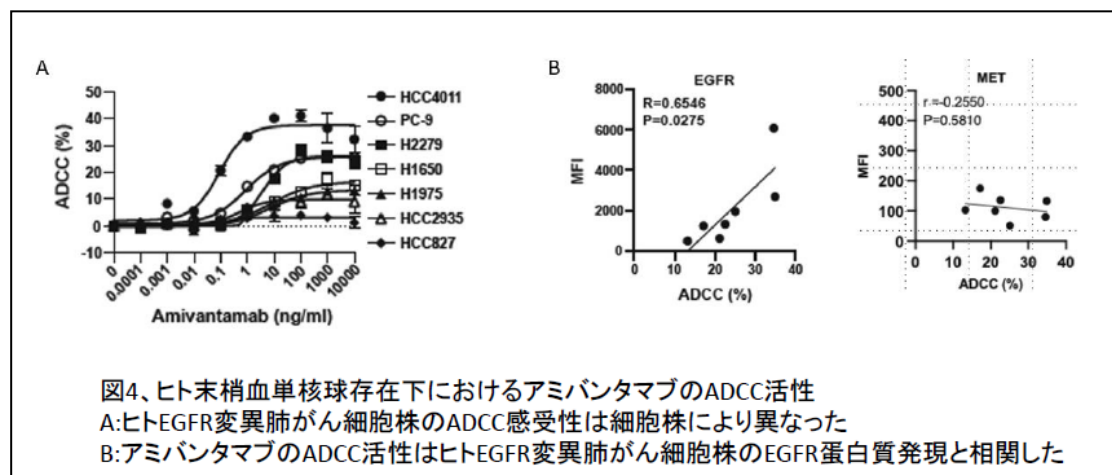
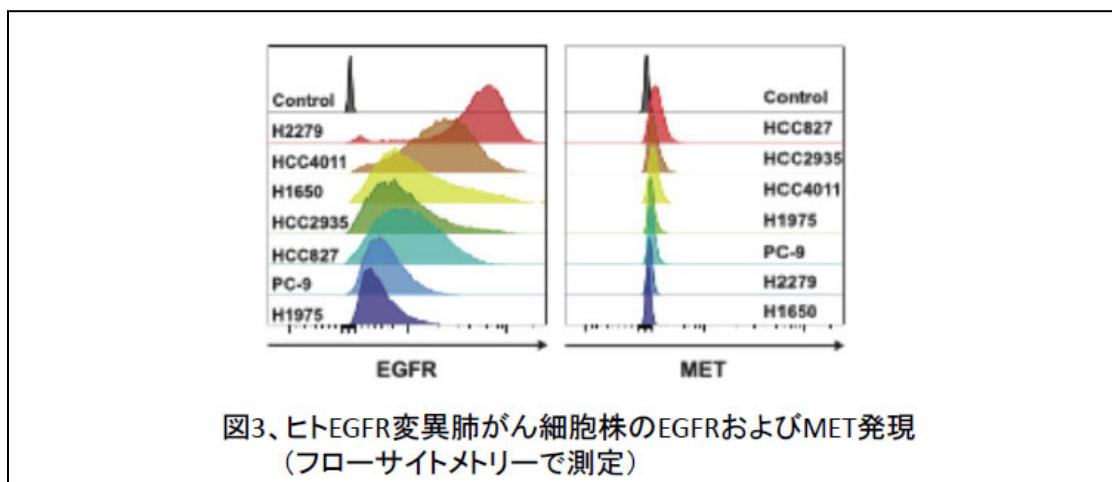
【研究成果の概要】

本研究では、受容体である EGFR と MET の細胞外部分（細胞外ドメイン）をそれぞれ精製し、高速原子間力顕微鏡を使ってアミバンタマブが EGFR や MET とどのように結合するのかをリアルタイムに観察しました。その結果、EGFR や

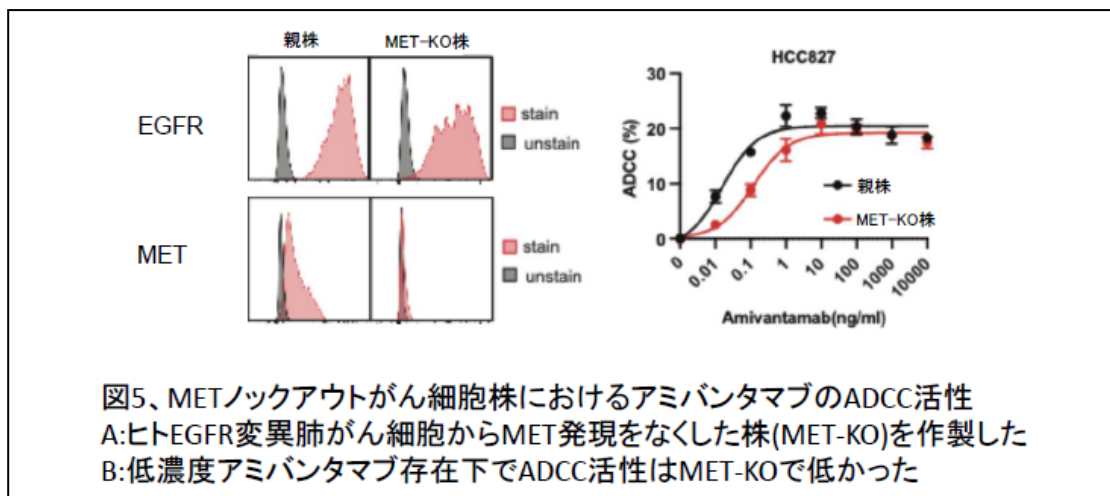


MET が単独で存在する場合、アミバンタマブは EGFR や MET と結合しましたが観察時間の 10% 余りの時間は離れていました。しかし、EGFR と MET の両者が存在する場合、アミバンタマブは EGFR および MET と効率よく結合し、ほとんど離れなくなることが観察されました (図 2)。これらの結果より、MET はアミバンタマブと EGFR の結合を促進していることが明らかになりました。

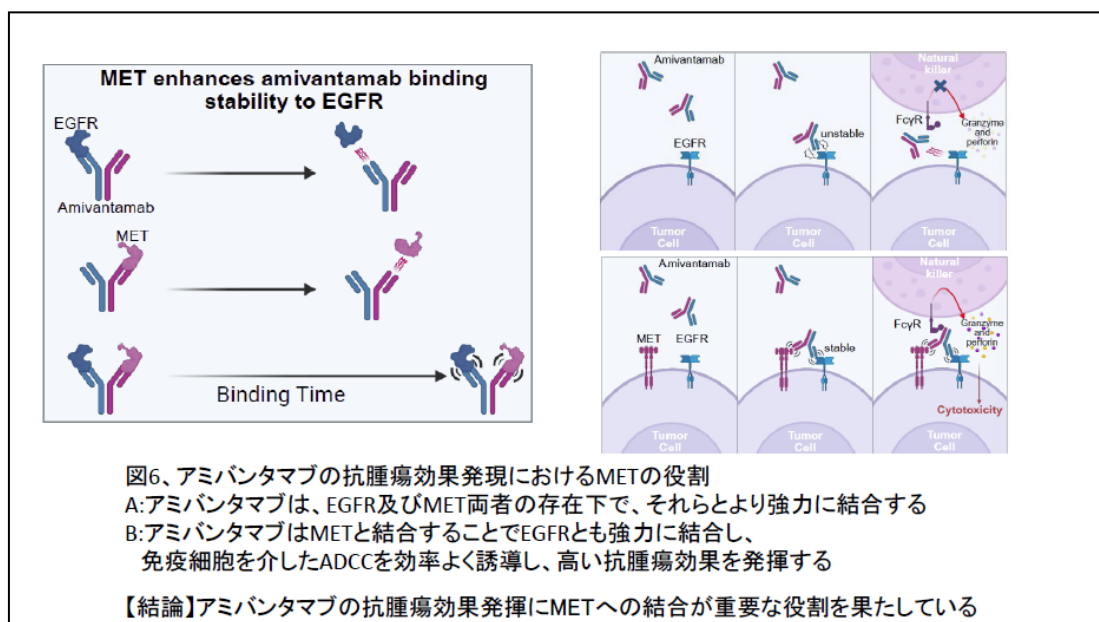
次に 7 種類のヒト EGFR 変異肺がん細胞株を用い (図 3)、アミバンタマブがヒト末梢血単核球存在下に誘導する ADCC は、肺がん細胞の EGFR 蛋白質発現レベルと相関することを見出しました (図 4)。



この結果は、アミバンタマブは、抗 EGFR アームを介して ADCC を誘導するという過去の論文報告の結果からも支持されました。さらに、MET 発現をなくした (ノックアウトした) EGFR 変異肺がん細胞株では、低濃度のアミバンタマブの ADCC が低下した (図 5) ことより、低濃度アミバンタマブ存在下では、がん細胞に発現している MET が ADCC を増強していることが明らかになりました。



本研究成果により、アミバンタマブはMETと結合することでEGFRとも強力に結合し、免疫細胞を介したADCCを効率よく誘導し、高い抗腫瘍効果を発揮することが明らかになりました（図6）。



【今後の展開】

本研究成果は、アミバンタマブの抗腫瘍効果発揮にMETへの結合が重要な役割を果たしていることを初めて明らかにしました。これにより、アミバンタマブの抗腫瘍効果をさらに増強する戦略の開発につながることを期待されます。また、今後の新たな分子を標的とした新規二重特異性抗体開発の起爆剤になることが期待されます。

【掲載論文】

雑誌名：*Cancer Science*

論文名：MET enhances amivantamab binding to EGFR and antibody-dependent cellular toxicity.
(MET はアミバンタマブの EGFR 結合を高め抗体依存性細胞障害反応を増強する)

著者名：Sato S, Yilmaz N, Arai S, Sakai K, Sato H, Murase Y, Ueda T, Koba H, Nanjo S, Tambo Y, Kotani H, Fukuda K, Taniguchi H, Amyot R, Flechsig H, Isozaki H, Matsumoto K, **Yano S.**

(佐藤成樹、Yilmaz Neval、新井祥子、酒井克也、佐藤、村瀬裕哉、上田 宰、木場隼人、南條成輝、丹保裕一、小谷 浩、福田康二、谷口博昭、Amyot R、Flechsig H、磯崎英子、松本邦夫、矢野聖二)

掲載日時：2025 年 11 月 9 日 20 時（日本時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1111/cas.70228

【用語説明】

※1 二重特異性抗体

従来のモノクローナル抗体とは異なり、一つの抗体分子が二種類の抗原と結合する。

※2 アミバンタマブ

EGFR（上皮成長因子受容体）および MET（肝細胞増殖因子受容体）を標的とした完全ヒト型二重特異性モノクローナル抗体。

※3 MET

肝細胞増殖因子（HGF：hepatocyte growth factor）の受容体で肺がんをはじめとする多くのがんで高発現するため、治療標的のひとつと考えられている。

※4 EGFR

上皮成長因子受容体。肺がんでは、エクソン 19 欠失やエクソン 21 の L858R 変異やエクソン 20 挿入変異によりがん化することが知られている。これら EGFR 変異陽性の肺がんの治療薬として EGFR チロシンキナーゼ阻害薬やアミバンタマブが承認されている。

※5 抗体依存性細胞障害反応（ADCC：antibody-dependent cellular cytotoxicity）

抗体が腫瘍抗原を認識して結合し、ナチュラルキラー（NK）細胞を含む免疫細胞による腫瘍細胞の殺傷が増強される免疫反応。

※6 高速原子間力顕微鏡（HS-AFM：High speed atomic force microscope）

ナノスケールのサンプルを大気中でも溶液中でも「動画」で可視化できる顕微鏡。従来型 AFM には、静止画でしか撮れないという重大な欠点があった。従来型 AFM の「走査速度の遅さ」を克服し、リアルタイム動画測定を実現した。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

矢野 聖二（やの せいじ）

TEL：076-265-2757

E-mail：syano@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈（やまだ りな）

TEL：076-265-2109

E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp