

論文審査の結果の要旨

氏名 金子 悦士

本論文では、新たに作製した抗 HM1.24 抗体を用いた癌治療の可能性を検証することを目的として行われた研究が記述されている。

序論においては、抗体の機能とその増強技術、及び標的抗原である HM1.24 の特徴と、これまでに実施されてきた抗 HM1.24 抗体臨床開発の経緯が述べられている。過去の抗 HM1.24 ヒト化抗体 AHM の臨床開発が成功しなかった一因として、抗体の速やかな細胞内への内在化により抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) 活性が十分に発揮されなかったことが予想されたため、内在化が抑制された抗体を新たに樹立することに加え、ADCC 活性を増強することにより、抗腫瘍活性の高い抗体の創製を目指す、という研究戦略が述べられている。

まず、筆者は可溶性 HM1.24 抗原を免疫原として動物に免疫し、HM1.24 特異的抗体を産生するハイブリドーマを複数樹立し、これらをもとに、cKM3590 をはじめとするデフコース型キメラ抗体群を作製した。これらのキメラ抗体及び AHM を用いて、ヒト MM 細胞株に対する内在化の活性評価を実施したところ、cKM3590 については内在化が抑えられていることを見出した。これらの抗体の MM 細胞株に対する ADCC 活性を評価したところ、各デフコース型抗体は一様に ADCC 活性を発揮し、中でも内在化活性の低い cKM3590 が最も高い ADCC 活性を有することが明らかとなった。他に樹立した抗体及び AHM との比較から、ADCC 活性には内在化活性だけでなく、結合活性も重要な因子として寄与することが示唆された。

加えて、筆者は HM1.24 抗体の特徴について解析及び考察を述べている。cKM3590 については、フコースを含有する通常型抗体も作製し、デフコース型抗体と ADCC 活性を比較したところ、通常型抗体では ADCC 活性がほぼ認められないことが明らかになった。HM1.24 抗原のように内在化傾向を抗原に結合する抗体では、ADCC 活性が非常に発揮されにくく、ADCC 活性を発揮するにはデフコース化などの ADCC 活性増強が必要になる可能性が強く示唆された。また、高い内在化活性を示す抗体についてはアポトーシス誘導活性が観察されたのに対し、内在化が抑制されていた抗体ではアポトーシス誘導活性がないことが明らかとなり、この二つの現象の間に関連性があることが推測された。

次に、HM1.24 は固形癌における発現が示唆されつつあることから、ヒト大腸癌、肺癌、膵癌細胞株における発現解析を行ったところ、全ての癌腫において、複数の癌細胞株での HM1.24 の発現を確認した。特に大腸癌細胞株では高い頻度で発現が認められたため、大腸癌組織を対象とした免疫組織染色を行ったところ、大腸癌組織において特異的にかつ高率に発現していることが確認され、抗 HM1.24 抗体が大腸癌治療薬としても有用である可能性が示唆された。また、抗 HM1.24 抗体の固形癌細胞株に対する反応性を評価したところ、cKM3590 は、MM 細胞株や HM1.24 強制発現細胞株を用いた際には認めなかった、AHM よりも高い結合活性を示すことを見出した。このことから、cKM3590 は固形癌細胞株上に発現した HM1.24 に対して選択的に高い親和性を示し、AHM とは異なる特徴的なエピトープを認識することが示唆された。また HM1.24 が陽性であった各種固形癌細胞株に対する ADCC 活性を測定したところ、デフコース型 cKM3590 はデフコース型 AHM よりも有意に高い ADCC 活性を示し、cKM3590 の高い癌細胞反応性と低い内在化活性の両者を反映していると考えられた。

最後に、cKM3590 の大腸癌治療薬としての能力を評価するため、HT-29 ゼノグラフトモデルを用いた抗腫瘍試験を実施した。デフコース型 cKM3590 は Saline 投与群に比較し、有意に腫瘍増殖を抑制し、この腫瘍増殖抑制効果はデフコース型 AHM よりも高い傾向を示し、cKM3590 を大腸癌治療薬としての応用できる可能性が示唆された。

以上のように、筆者は、内在化を抑制し ADCC 活性を増強した抗 HM1.24 抗体 cKM3590 の創製に成功し、当該抗体の MM 治療及び固形癌治療において有用であることを示した。また、一連の解析を進めることにより、抗 HM1.24 抗体の内在化とアポトーシス誘導活性の関連性や、速やかな内在化を示す抗体の ADCC 活性発揮のためにはデフコース化などの ADCC 活性増強が必要であることを示すことに成功した。以上の知見から、cKM3590 をはじめとした抗 HM1.24 抗体の臨床応用に大きく貢献するものと考えられる。

従ってこの研究を行った金子悦士は博士(医科学)の学位を得るにふさわしいと判断した。

以上 1992 字