

論文審査の結果の要旨

氏名 津村 遼

本論文は全三章からなり、第一章では序論として本論文の背景と大目的について、第二章では抗組織因子（TF; Tissue factor）抗体の膵臓がん診断応用への有用性について、第三章では抗 TF 抗体の膵臓がん治療応用への有用性について、それぞれ述べている。

第一章では、まず、膵臓がんに対する有望な新規診断薬及び治療薬開発の必要性について述べ、そのためには Drug delivery system（DDS）が重要な戦略になることを提言している。さらに、固形腫瘍に対する DDS ツールとして、passive targeting と active targeting の両方が期待される抗体分子が有望であるとし、事実、近年がん領域において、多種多様な抗体製剤が盛んに研究開発されていることを紹介している。

次に、当該研究室のユニークな点として、血液凝固とがんとの関連性に着目し、「腫瘍組織内は持続的な血液凝固亢進状態にある」という理論のもと、外因系血液凝固の開始因子として知られる TF が、腫瘍組織のターゲット抗原として有望であるという仮説を立てている。同時に、TF の生理学的・生物学的特性に関して述べ、膵臓がんと TF との関連性について報告した多数の研究を紹介し、この仮説の妥当性について述べている。

最後に、本研究の大目的を、膵臓がんに対する抗 TF 抗体を用いた新規診断及び治療薬の開発と定めた旨を述べている。

第二章では、抗 TF 抗体の画像診断への応用として、抗 TF Fab の有用性を *in vitro* 及び *in vivo* において評価することを目的としている。そのために、まず、抗 TF Fab の作製を行い、*in vitro* における性状解析の結果から、抗 TF Fab が高い純度で精製・分離できたこと、さらに TF 抗原に対して高い結合活性を保持していることを示した。

次に、TF 高発現ヒト膵臓がん細胞株（BxPC3）皮下移植モデルマウスを用いて、蛍光 *in vivo* imaging を行った。その結果、抗 TF whole IgG は高い腫瘍集積性と血中滞留性を示す一方で、抗 TF Fab は迅速に腫瘍部に集積した後に、速やかに体外に排出されることを明らかにした。また、抗 TF whole IgG と比較して、抗 TF Fab は投与後、より短い時間で腫瘍部と非腫瘍部の蛍光強度比が高くなることを示した。

これらの結果から、抗 TF Fab は抗 TF whole IgG よりも、画像診断薬の DDS ツールとして適しており、膵臓がんの画像診断に有用である可能性を見いだした。

第三章では、抗 TF 抗体の治療への応用として、抗 TF 抗体を用いた抗体抗がん剤複合体 (ADCs; Antibody-drug conjugates) の有用性について述べている。既に 3 報の抗 TF ADC に関する研究が報告されているが、抗 TF ADC の有用性をより活かすためには、優れた性状を持つ抗体の選択が必要であると言及している。そのため、本章では、抗 TF 抗体の性状と抗 TF ADC の抗腫瘍効果との関連性について明らかにすることを目的としている。

まず、コントロール抗体を含む 4 クローン抗 TF 抗体を用いて、抗 TF ADCs の作製を行い、*in vitro* において性状解析を行った結果、コントロール ADC 以外の 3 クローンは、ほぼ同等の結合活性、殺細胞効果及び *internalization* 効率を示した。次に BxPC3 皮下移植モデルマウスにおいて、抗腫瘍効果検討を行った結果、腫瘍サイズ 600 mm³ 時点で治療を開始した検討において、ADCs 投与群間での抗腫瘍効果に有意差が生じた。その原因には、抗体が持つ解離速度定数が寄与するという仮説を立て、その証明として、投与した ADC の腫瘍組織内分布が異なることを、組織免疫染色によって明らかにした。この結果から、抗体の解離速度定数が、ADCs をデザインする上で、重要な要素になる可能性が示唆された。

今後の展望として、宿主抗原に交差する抗体を用いた検討の必要性を述べたが、総じて、本研究は、抗 TF 抗体を用いた新規診断及び治療薬を臨床開発する上で、礎となる重要な知見をもたらした優れた成果であると考えられる。

なお、本論文の第二章と第三章における研究成果は、国立がん研究センター先端医療開発センターの安永正浩博士、古賀宣勝博士、古屋文昭研究員、理化学研究所の眞鍋史乃博士、筑波大学の山本祥之博士、当専攻修了及び在学生の佐藤隆太博士、藤原悠起君との共同研究であるが、Linker 化合物の合成 (眞鍋史乃博士に依頼) 以外においては、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士 (生命科学) の学位を授与できると認める。