

論文の内容の要旨

論文題目 抗体依存性細胞傷害活性を増強した抗体の抗腫瘍効果の検討

丹羽 倫平

抗体依存性細胞傷害活性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity、以下ADCC活性) は、標的細胞表面の抗原分子に結合した抗体分子が、免疫細胞であるnatural killer細胞 (以下NK細胞)、単球、マクロファージの表面に発現するFcγ受容体IIIa (以下FcγRIIIa) に結合することによってこれらの細胞を活性化し、標的細胞を傷害する免疫系の防御システムの一つであり (図1)、抗体医薬の持つ重要な治療メカニズムの一つでもあることが知られる。IgG型の抗体分子は、H鎖のAsn²⁹⁷にN-結合型糖鎖を有するが (図2)、本研究に先立ち筆者の所属する協和発酵工業 (株) の研究グループを含む複数のグループは、ヒトIgG1型抗体分子のN-結合型糖鎖のフコースを除去することにより、Fcγ受容体IIIa (以下FcγRIIIa) への親和性の増加を介して、ADCC活性が顕著に増強されることを見出した。フコースの除去は、ラットミエローマYB2/0細胞など、フコース転移酵素の発現量が極めて低い動物細胞を宿主として組換え抗体を生産することにより可能となる。本研究は、フコース除去によるADCC活性増強技術を、抗癌剤として抗体医薬に応用した場合にいかなる有用性を示すかを、様々な腫瘍モデルで実証することを目的としており、以下の三章より構成される。

第一章：新たにT細胞白血病・リンパ腫抗原として見出されたCCケモカイン受容体4 (以下CCR4) に対する、フコースを除去したヒト型キメラ抗体KM2760を作製した。KM2760はCCR4を発現する白血病細胞に対し、エフェクター細胞であるヒト末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells、以下PBMC) の存在下で、フコースが付加した従来型糖鎖を有するキメラ抗体KM3060よりも数百倍～数千倍高いin vitroのADCC活性を示した。またヒトPBMCをエフェクター細胞として移入したマウス白血病モデルにおいて、KM2760はKM3060よりも有意に高い延

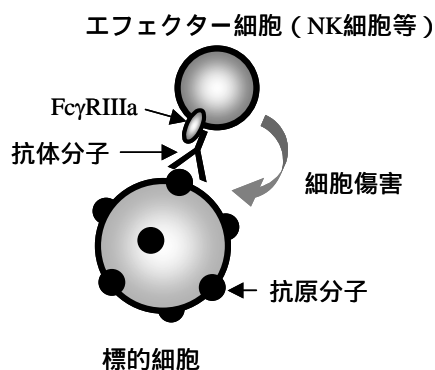


図1 抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC活性)

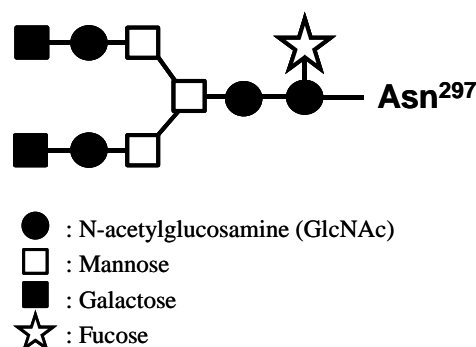


図2 IgG型抗体のN-結合型糖鎖の構造

命効果を示し、in vitro の ADCC 活性が in vivo でも維持されることが示された。また作用メカニズムの詳細は不明瞭なものの、ヒト PBMC を移入しない“通常の”マウス腫瘍モデルでも KM2760 の優位性が認められた。以上より、フコース除去による ADCC 活性増強技術は抗腫瘍抗体に応用された場合に優れた治療効果を示す可能性が示された。

第二章：抗 CD20 キメラ抗体 rituximab（抗リンパ腫市販抗体医薬）の治療効果は、ADCC 活性の個人差を規定する要因である FcγRIIIa の 158 番目のアミノ酸の遺伝子多型（F/F、V/F、V/V）と相関することが報告されており、従来の抗体療法では、多数を占める ADCC 活性の低い遺伝子型（F/F 型）の患者は十分な治療効果を受けない問題点を示している。本章ではまず rituximab、およびフコース除去型 rituximab である KM3065 の ADCC 活性は共に NK 細胞上の FcγRIIIa によることを示し、さらに統計処理可能な複数の PBMC ドナーを用い、FcγRIIIa の 158 番目のアミノ酸の多型と、フコース除去による rituximab および KM3065 の ADCC 活性増強効果との関係を解析した。解析の結果、ADCC 活性は FcγRIIIa 遺伝子型、および血中 NK 細胞数の個人差の双方に依存し、フコース除去による ADCC 活性の増強効果はいずれの FcγRIIIa 遺伝子型に対しても有効であることが示された。特に「ADCC 活性が弱い F/F 型の、KM3065 による ADCC 活性」は「ADCC 活性が強い V/F 型および V/V 型の、rituximab による ADCC 活性」よりも有意に高いことが判明し、フコース除去抗体は全ての患者に従来抗体よりも高い薬効を示す可能性が示された。

第三章：抗原発現量の低い癌種、あるいは患者体内における抗原発現量の低い残存癌細胞の存在は、抗体医薬の薬効を制限する大きな問題点である。本章では癌細胞上の抗原発現量とフコース除去による ADCC 活性増強効果との関係を解析した。その結果、フコース除去型抗体は従来型抗体と比較して低い抗原発現量で ADCC 活性を示すこと、またそのメカニズムは FcγRIIIa との強い親和性による多数の NK 細胞の活性化であることを明らかにした。しかし抗原と抗体が結合しない条件ではフコース除去型抗体は NK 細胞を全く活性化せず、将来医薬として用いられた場合の非特異的な免疫系の活性化による副作用の可能性が低いことも示唆された。

以上本研究の結果より、フコース除去型抗体は従来の抗体療法が抱える様々な問題点を解決し得る、次世代の抗体医薬の候補として有望であることが示された。