

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 丹羽倫平

---

20 世紀後半からヒトの平均寿命が著しく延びたことと関係し、死亡原因として癌の占める割合も急増した。このような状況にあって、癌の治療・克服は医療における最大関心事の一つであり、外科療法、化学療法、放射線療法など様々な医療技術の開発が行われ、相応の成果を挙げてきているが、未だ、目的を十分に達成しているとは言いがたい。一方、遺伝子工学技術の進歩を背景にキメラ抗体の生産が可能になり、近年、抗体を癌征圧に活用しようとする、いわゆる抗体医薬の開発が注目を集めている。

本論文は、標的細胞表面の抗原分子に結合した抗体分子が 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 Fc $\gamma$  受容体 IIIa（以下 Fc $\gamma$ RIIIa）に結合することによってこれらの細胞を活性化して標的細胞を傷害する抗体依存性細胞傷害活性（antibody-dependent cellular cytotoxicity、以下 ADCC 活性）が、ヒト IgG1 型抗体分子の N-結合型糖鎖のフコース除去により増強されることに着目し、フコース除去による活性増強技術の抗癌性抗体医薬としての有用性を様々な腫瘍モデルで実証することを目的として行われた研究について述べたもので、序論と 3 章から構成されている。

序論では、研究の背景と抗体医薬の開発の現状を紹介するとともに、本研究の意義と目的について述べている。

第一章では、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、*in vitro* およびマウスモデルでの抗腫瘍活性を検討した結果について述べている。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を示した。

第二章では、B 細胞リンパ腫の一種、non-Hodgkin's lymphoma の治療に広く用いられている抗 CD20 キメラ抗体 rituximab（抗リンパ腫市販抗体医薬）の治療効果には個人差が

あり、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に着目し、フコース除去による ADCC 活性の増強と個人差の原因とされる Fc $\gamma$ RIIIa 遺伝子多型との解析を行っている。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 細胞に依存することを示し、さらに統計処理可能な複数の PBMC ドナーを用い、Fc $\gamma$ RIIIa 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。その結果、ADCC 活性は Fc $\gamma$ RIIIa 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 Fc $\gamma$ RIIIa 遺伝子型に対しても有効であることを示した。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を明らかにし、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持つ可能性を示した。

第三章では、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ことを指摘し、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ている。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 Fc $\gamma$ RIIIa 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した。

以上要するに、本研究は、フコース除去型抗体が従来の抗体療法が抱える様々な問題点を解決し得る大きな可能性を持ち、次世代の抗体医薬の候補として有望であることを示したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認めた。