

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 夏目 暁人

モノクローナル抗体は、その優れた結合活性や結合の特異性などから、医薬として広く用いられている。近年、抗体そのものが生体内の免疫系を活性化し癌細胞などを攻撃する、いわゆるエフェクター活性が抗体医薬の薬効に重要であることが臨床からの報告により明らかとなっている。エフェクター活性としては、ナチュラルキラー（NK）細胞など免疫系の細胞を介した ADCC 活性や補体蛋白質を介した CDC 活性などが特に重要であるため、薬効の向上を目指し、これらエフェクター活性を増強する抗体改変研究が広く行われている。しかしながら一方で、抗体薬効に対する耐性を獲得した細胞の存在やそのメカニズムが臨床からの報告により明らかになりつつあり、個々のエフェクター活性増強に関しても限界に近づきつつあるため、抗体エフェクター活性のさらなる増強には新たなアプローチが必要である。本論文は、ADCC 活性増強と CDC 活性増強を組み合わせることにより、耐性による薬効不足を相補的に補完する、抗体活性の複合的な増強を目指したものである。既存の CDC 活性増強技術は一般的に ADCC 活性を損ない、組み合わせに向かないため、ADCC 活性増強技術と組み合わせ可能な新規 CDC 活性増強技術を創出し、これらを組み合わせることにより薬効増強を達成している。本論文は以下の 5 章から構成されている。

第 1 章は序論であり、本研究の背景と目的を述べ、本論文の構成を示している。

第 2 章では、既存の ADCC 活性増強技術について組み合わせ可能性を検討している。ADCC 活性は、標的細胞に結合した抗体の定常領域（Fc）に、NK 細胞が Fc 受容体（FcγRIIIa）を介して結合することにより惹起される。抗体 Fc には糖鎖が付加しており、この Fc 糖鎖中のフコース修飾を欠失させることにより抗体 ADCC 活性が最大化されることが知られている。フコース修飾を欠失した抗体は、 α 1,6-fucosyltransferase（FUT8）をノックアウトした動物細胞を発現宿主とすることにより得ることができる。この ADCC 活性増強手法の有効性は、これまでヒト IgG1 抗体でのみ検証されていたが、本章では、IgG1 以外のヒト IgG サブクラス抗体および Fc 融合蛋白質での有効性検証を行い、その汎用性を評価している。結果として、いずれにおいても、Fc 糖鎖中のフコースを欠失することにより、FcγRIIIa 結合活性が上昇し ADCC 活性が増強されることを見出している。また、IgG1 抗体と IgG3 抗体はエフェクター活性に優れているが、IgG1 は ADCC 活性、IgG3 は CDC 活性に特に優れており、ADCC 活性を増強した場合にも各サブクラス抗体の CDC 活性には影響がないことを報告している。

第3章では、前章の結果に基づき、ヒトの IgG1 抗体および IgG3 抗体を用いて、上記の ADCC 活性増強の手法と組み合わせることが可能な新規 CDC 活性増強技術の創出を試みている。IgG3 抗体の高い CDC 活性は、IgG3 サブクラスの重鎖定常領域のアミノ酸配列が、CDC 活性のトリガーである補体 C1 との結合に適していることが原因と考えられるため、ADCC 活性に優れた IgG1 抗体の重鎖定常領域と IgG3 抗体の重鎖定常領域を部分的に組み合わせることによって、IgG1 の高い ADCC 活性を維持しつつ、CDC 活性を増強することが可能であるか検討を行っている。重鎖定常領域を構成する、CH1、ヒンジ、Fc に関する網羅的なサブクラス組み合わせを検討した結果、CH1 とヒンジ部分が IgG1、Fc 部分が IgG3 となる組み合わせにおいて、IgG1 と同等の高い ADCC 活性を維持しながらも、元となった IgG1 および IgG3 を上回る CDC 活性を示す重鎖定常領域の組み合わせを見出している。また、網羅的な組み合わせの検討結果より、全ての領域が CDC 活性に寄与し、CH1 とヒンジ部分については IgG1 が、Fc 部分については IgG3 が好適であるため、これらの組み合わせによって、元となった両サブクラス抗体の CDC 活性を上回る結果が得られたと考察している。また、この CDC 活性増強の手法が、特定の抗体に限らず広く応用可能であること、耐性細胞に対しても有効であることを報告している。

第4章では、上記の ADCC 活性増強手法と CDC 活性増強手法を組み合わせた抗体の薬効評価を行っている。結果として、重鎖定常領域を IgG1/3 組み合わせのものとし、FUT8KO 細胞を発現宿主とすることにより、ADCC 活性および CDC 活性が、それぞれ単独で活性増強した場合と比較して相加的に増強されることを見出している。また、主に血液癌などの治療に用いられる抗 CD20 抗体について、これらの手法を組み合わせると ADCC 活性と CDC 活性を増強することにより、ヒトおよびサル血液における薬効が増強されることを見出している。

第5章は研究の総括である。

以上、本研究では抗体医薬の ADCC 活性と CDC 活性を同時に増強することに成功し、また、これらエフェクター活性を同時に増強することによる薬効的なメリットを示している。抗体医薬を用いた癌治療においては、耐性メカニズムや患者ごとの反応性の違いが薬効不足の原因としてあげられるが、複数のエフェクター活性を同時に増強することによりこのような課題を克服し得るため、本 ADCC/CDC 活性同時増強の手法は抗体医薬の新たなプラットフォームとして期待される。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格であると認められる。