

審査の結果の要旨

氏名 岸田 将人

本研究は新たな抗癌剤として注目される ADC (Antibody-drug conjugate)/immunotoxin に注目し、臨床的な有用性を臨床試験の成功確率で分析した。また同技術の実証のため、オレキシン 2 受容体の癌における特異的な発現を解析し、新たな ADC/immunotoxin の作製を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. あらたな分子標的薬として注目される ADC/immunotoxin の臨床的有用性を確認するため、臨床試験の成功確率に着眼した。データベースの解析によって、第二世代 (2001 年以降に臨床試験開始) の ADC/immunotoxin は Phase2 の成功確率で第一世代 (2000 年以前に臨床試験開始) と統計的な有意差があることを示した。
2. 同成功確率を、他の抗癌剤のサブクラス、例えば従来の抗癌剤や革新的作用機序の抗癌剤と比較し、有効性の証明である Phase2 の確率で上回ることを見出した。また、抗体医薬品と比較して安全性の向上が期待されることなども示した。
3. ADC/immunotoxin の手法が応用できる抗腫瘍ターゲットとしてオレキシン 2 受容体に注目し、その発現解析を培養細胞を用いて行った。抗オレキシン 2 受容体としては、解析に最適なポリクローナル抗体を作製して、実験に用いた。mRNA およびタンパク質の発現解析によって頭頸部扁平上皮癌 (YCUM862)、多型性神経膠芽腫 (SF295)、胆嚢癌 (TGBC2) の 3 株で発現を確認した。
4. 同発現解析を、臨床検体でもおこなった。221 癌患者の検体の解析の結果、70 サンプル (31.7%) で特異的な発現を観察した。癌腫別では胃、唾液腺、喉頭等での発現頻度が高かった。正常組織では、11.1%(n=9) と低発現を示した。
5. オレキシン 2 受容体をターゲットとした immunotoxin の検証を行うため、Orexin-Saporin の殺細胞作用を検討し、腫瘍特異的な作用はないことを見出した。しかしながら、リガンドの変更やリンカー技術の改良による新たな抗オレキシン 2 受容体 immunotoxin 作製の方向性を示唆した。

以上、本論文は新たな抗癌剤として注目される ADC/immunotoxin、とりわけ第二世代のものが臨床的な有用性を持つことを初めて定量的に示した。また、同理論を適応

する抗腫瘍ターゲットとしてオレキシン 2 の癌における発現を細胞株や臨床検体によって明らかにし、ADC/immunotoxin のターゲットとする場合の研究の方向性を示した。本研究は、今後の抗癌剤の研究開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。