



Augmentation of Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity with defucosylated mAbs in patients with GI-tract cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中島, 隆宏 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000207

論文内容要旨

しめい 氏名	なかじま たかひろ 中島 隆宏
学位論文題名	Augmentation of Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity with defucosylated monoclonal antibodies in patients with GI-tract cancer (消化管癌患者症例における脱フコシル化抗体を用いた ADCC の検討)

【背景】

Cetuximab や Trastuzumab といった抗体製剤の重要な作用機序として、抗体依存性細胞障害(ADCC)がある。ADCC は、標的細胞(target cell)である癌細胞の膜表面抗原に結合した抗体の Fc 部位が、NK 細胞などの免疫担当細胞(effector cell)の Fc 受容体と結合することで、抗体依存的に誘導される細胞障害活性であり、獲得免疫後の細胞性免疫機構の 1 つとして知られている。ADCC を介する抗体製剤の開発がすすみ、有効な治療効果を認めるようになってきたものの、無効例、耐性例の出現もあり ADCC のさらなる増強のための工夫が急務である。近年、抗体糖鎖のフコース含量と ADCC 活性に負の相関があることが報告され、フコースを除去した脱フコシル化抗体が開発され注目を浴びている。

【目的】

EGFR 陽性、HER2 陽性胃癌細胞株を対象とし、健常者ならびに消化管癌患者から採取した末梢血単核球(PBMC)を用いて、通常型抗体および脱フコシル化抗体を介した ADCC 活性の解析を行い、脱フコシル化抗体の有効性を示す。

【方法】

研究参加者(健常者 10 例、食道癌患者 4 例、胃癌患者 9 例、大腸癌患者 7 例)より採血を行い、全血から末梢血単核球(PBMC)を分離した。ヒト胃癌細胞株である MKN28(EGFR 陽性株)と MKN7(HER2 陽性株)をターゲット細胞として、PBMC と 96well マルチプレート(U 底)を用いて抗体投与、非投与下に ADCC Assay を実施した。ヒト慢性骨髄性白血病細胞株 K562 を PBMC 活性のコントロールとして用いた。抗体は抗 EGFR 抗体(Cetuximab)通常型および脱フコシル型、抗 HER2 ヒト化抗体(Trastuzumab)通常型および脱フコシル型をそれぞれ投与した。細胞障害は LDH 法を用いて細胞障害活性(%)を算出し比較した。さらに、MAPK 阻害剤を併用し NK 細胞活性を障害させた条件下で ADCC 活性を評価した。

【結果】

健常者 PBMC において、抗 EGFR 抗体、抗 HER2 抗体ともに、脱フコシル化抗体投与下での細胞障害活性は、通常型抗体と比較し有意な ADCC 増強効果を認めた。Effector:Target 比 40:1 での細胞障

害活性においては、抗 EGFR 抗体は約 25%、抗 HER2 抗体は約 40%の上昇を認めた。癌患者 PBMC を用いても、同様に著明な細胞障害の増強を認めた。

また、UICC-TNM 分類に基づき、患者症例を早期群と進行群にわけ、それぞれの ADCC を評価した。抗 EGFR 抗体、抗 HER2 抗体ともに進行群において、通常型抗体投与下での細胞障害は早期群に比し有意差をもって抑制されていた。しかしながら、脱フコシル化抗体投与下では、いずれの抗体においても早期群と同等の細胞障害を認めた。

さらに、target 細胞に MAPK 阻害剤を前処置すると、通常型抗体投与下での細胞障害は優位に抑制された。しかし、脱フコシル化抗体を用いると MAPK 阻害剤を添加しても細胞障害の抑制はみられなかった。

【結語】

脱フコシル化抗体は既存の通常型抗体と比較し有意に細胞障害の増強を認め、さらに、進行癌症例での抑制された ADCC 活性をも改善した。脱フコシル化抗体の ADCC 増強作用は明らかであり、臨床応用が期待される。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 29 年 1 月 31 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 中島 隆宏

学位論文題名

Augmentation of Antibody -Dependent Cellular Cytotoxicity with defucosylated monoclonal antibodies in patients with GI-tract cancer
(消化管癌患者症例における脱フコシル化抗体を用いた ADCC の検討)

消化器がん領域における抗体治療は、大腸癌や胃癌の臨床応用において有効性を示す報告も多い。抗体医薬の薬効発現には複数のメカニズムが知られているが、抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) 活性は最も重要なものの1つと考えられている。ADCC とは、標的細胞に結合した抗体が NK 細胞やマクロファージなどのエフェクター細胞上の Fc 受容体と結合することで抗体依存的に誘導される標的細胞傷害活性であり、ADCC 活性を増強させる事が抗体治療の発展に大きく繋がる。IgG 型抗体の Fc 領域に結合している糖鎖を構成している糖の中で、ガラクトース、バイセクティング N -アセチルグルコサミンおよびフコースが ADCC 活性に影響を及ぼすと報告されている。Fc 領域に結合する N -グリコシド結合複合型糖鎖還元末端の N -アセチルグルコサミンへのフコースの付加修飾こそが抗体の ADCC 活性に最も大きな影響を与えることが明らかとなった。種々の消化管癌に対する脱フコシル化抗体の投与は通常抗体に比して有意に ADCC 活性が増強される事が確認されている。特に癌患者のステージ別に各々の末梢単核球を用いて検討したところ、通常抗体を用いると進行癌患者の末梢単核球を用いた群での細胞障害性は早期癌群に比して有意に低下していたが脱フコシル化を用いることで進行癌患者の末梢単核球であっても早期癌患者の末梢単核球と同等の細胞障害活性が見られた事も示している。

しかしながら審査の段階で本論文における幾つかの limitation が問題となった。1) 今回の対象患者が食道・胃・大腸といった広い範囲での消化管癌であるが、臓器が違ふことで患者の ADCC 活性に差がないか、2) 臓器が違ふ癌を一纏めにしてそれらを早期癌と進行癌に分けて ADCC 活性を検討している、3) 今回対象

とした健常者の平均年齢と対象癌患者の平均年齢に差がある、などである。これらの指摘に申請者は revised manuscript の中で上記 limitation についても Discussion の項でしっかりとした考えを論じた。今回の審査を経て本論文は福島県立医科大学学位論文に値するものと判断した。

(要旨末尾)	論文審査委員	主査	入澤	篤志
		副査	引地	拓人
		副査	富川	直樹
		(押印不要)		