

論文審査の要旨

| | | | |
|------|-----------|--------|------------|
| 報告番号 | 総研第 576 号 | 学位申請者 | 横田 璃里 |
| 審査委員 | 主査 | 久保田 龍二 | 学位 博士 (医学) |
| | 副査 | 池田 正徳 | 副査 草野 秀一 |
| | 副査 | 橋口 照人 | 副査 濱田 季之 |

Novel Anti-CD70 Antibody Drug Conjugate for the Treatment of Adult T-Cell Leukemia (ATL)

(成人 T 細胞白血病 (ATL) の治療に向けた
新規抗 CD70 抗体薬物複合体の開発)

成人 T 細胞白血病 (ATL) はきわめて予後不良な造血器悪性腫瘍の 1 つである。治療法としては従来の多剤併用化学療法に加え、最近では分子標的治療薬である抗 CCR4 抗体が開発されたが、副作用や治療効果の点からそれらの薬剤は十分とは言えず、引き続き新しい治療法の開発が求められている。そこで本研究では、CCAP 法という抗体修飾法を用いて抗 ATL 効果を有する抗体薬物複合体 (ADC) の作製を試みた。CCAP 法は、ヒト IgG 抗体の Fc 領域に対し特異的に結合するペプチドを用い、これに抗がん剤などの低分子をコンジュゲートさせる手法であり、従来の抗体修飾法と比較すると、部位特異的な修飾が出来ることや抗体を改変する必要がないなどの利点を有している。一方、われわれの研究室では、ATL 細胞や HTLV-1 感染細胞において、特異的な CD70 分子の発現が見られることを以前に報告している。そこで本研究では、CD70 を標的とした新規 ADC を作製し、その ATL 細胞特異的な殺傷効果について調べることを目的とした。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- HTLV-1 感染細胞表面に高発現する CD70 に対する scFv-Fc を作製し、その標的特異性を確認することを目的として Jurkat 細胞と SIT 細胞に反応させフローサイトメーターで確認した。その結果、作製した scFv-Fc は HTLV-1 が感染し CD70 を発現している SIT 細胞に対してのみ結合を確認した。
- CCAP 法を用いて作製した抗 CD70 scFv-Fc に、抗がん剤である DM1 をコンジュゲートさせ ADC を作製し、その抗 ATL 効果を評価した。その結果、今回作製した ADC は CD70 を発現している細胞株に対して特異的な増殖抑制効果を持ち、コントロールの細胞における IC₅₀ 値が 50nM 以上であるのに対し、標的細胞における IC₅₀ 値は 1.0~10.7 nM であった。
- FITC もしくは Alexa Fluor 488 で蛍光ラベルを付加した抗 CD70 scFv-Fc を作製し、Jurkat 細胞と SIT 細胞に反応させて CD70 を発現している細胞内部に取り込まれることを、蛍光顕微鏡とフローサイトメーターで確認した。その結果、CD70 に結合した抗体は SIT 細胞においてのみ、その内部に取り込まれることがわかった。
- 健常者と ATL 患者の PBMC を用いた実験において、今回作製した ADC の標的特異性を確認した。その結果、DM1 単剤を反応させた場合では患者 PBMC より健常者の PBMC の方が薬剤への感受性が高く 76% の死細胞が確認できたのに対し、その抗がん剤を ADC にすることにより健常者 PBMC の死細胞率は 49% まで低減した。一方で、患者の PBMC は DM1 のみでは 55% の死細胞率であったが、ADC に変換しても死細胞率は 56% とキープされていた。

以上の結果より、本研究で CCAP 法を用いて作製した ADC は標的特異的に作用し、従来の抗がん剤などの低分子医薬を用いた治療における副作用を低減できる可能性があると考えられる。このような ADC の開発においてはリンカーや薬剤の選択や、ADC 自身の安定性などが重要になるため、それらを追及することにより、より選択性の高い治療薬になる可能性がある。

本研究では、ATL の治療法を目的として新規の抗体修飾法である CCAP 法を用いて CD70 に対する ADC を作製し、その評価を検討したものである。その結果、今回作製した ADC は高い標的特異性をもち、従来の薬剤治療における副作用の低減に繋がること示唆される。また、本研究の結果は、ADC が将来的に ATL の治療に有効な選択肢の 1 つになる可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。