

## 論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 2 0 4 号	氏 名	木宿 昌俊
学位論文題目	臨床応用を目的とした腫瘍免疫系を用いた抗腫瘍効果に関する検討		
<p>近年、注目されているがんの治療に免疫療法がある。中でも特に注目されているのが樹状細胞を用いた樹状細胞療法と、ヒト化モノクローナル抗体や完全ヒト型モノクローナル抗体を用いたがん抗体療法である。今回、我々はこの2つの治療法に着目し、臨床応用を目的とした免疫系を用いた抗腫瘍効果に関して検討した。</p> <p>第1部では単球から可溶性血管新生因子受容体-1(sVEGFR-1)が産生され抗腫瘍効果を示したとの報告から、単球由来樹状細胞を用いた、より有効ながん免疫療法の実現を目的として樹状細胞の sVEGFR-1 産生能と、それに伴う抗血管新生作用について検討した。最初に TNF-<math>\alpha</math>刺激成熟化ヒト単球由来成熟樹状細胞 (TNF-DC) が、単球に比べ高濃度の sVEGFR-1 を産生することを明らかにした。さらに、RT-PCR により成熟樹状細胞において sVEGFR-1 mRNA が検出できた。次に種々の刺激により成熟化された樹状細胞による sVEGFR-1 および VEGF 産生能を検討した結果、TNF-DC あるいは可溶性 CD40 リガンド (sCD40L) +IFN-<math>\gamma</math> 刺激成熟化樹状細胞 (IFN-DC) は、未熟樹状細胞に比較し sVEGFR-1 産生能が有意に増加していたが、VEGF 産生能は低かった。一方、LPS などの他の刺激により成熟化した樹状細胞は TNF-DC などとは反対の結果となった。また、HUVECs 管腔形成試験において TNF-DC および IFN-DC の培養上清が管腔形成阻害を、LPS で成熟化された樹状細胞の培養上清は管腔形成を促進することを明らかにした。最後に PC14 播種 SCID マウスモデルに TNF-DC を投与すると、PBS 群に比較して腫瘍増大が有意に抑制された。さらに、CD31 免疫組織化学染色により腫瘍組織における血管新生を評価した結果、TNF-DC 群は PBS 群に比較して腫瘍組織中の血管新生が少なかった。今回の研究により樹状細胞が sVEGFR-1 を高濃度に産生していることを初めて明らかにした。sVEGFR-1 を産生する成熟樹状細胞は、抗原提示に加えて血管新生抑制効果をあわせ持つと考えられる。今後 sVEGFR-1 を高産生する樹状細胞を用いることで、より効果的な抗腫瘍免疫療法の実現が可能になると考えられる。</p> <p>第2部では抗ポドプラン抗体 (NZ-1) が ADCC 活性を誘導するか否かについて検討を行った。I 型膜貫通糖蛋白質である podoplanin は悪性胸膜中皮腫における高発現が報告されているが、その特異的ラット抗体である NZ-1 が抗体医薬品の代表的な抗腫瘍メカニズムである補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性および抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を誘導するか否かについては不明である。そこで本研究では悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発を目的として、悪性胸膜中皮腫における podoplanin の発現解析を行うとともに、NZ-1 およびその改変型抗体の抗腫瘍効果について検討した。Flow cytometry または免疫組織学的解析により、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株および臨床組織の 80% 以上で podoplanin の発現が確認された。次に、NZ-1 の抗腫瘍効果を検討した結果、CDC 活性および Rat NK 細胞をエフェクターとした ADCC 活性が誘導された。そこで、NZ-1 をベースとした抗 podoplanin 抗体の臨床応用を目的として、NZ-1 の改変型抗体を用いて検討を行った。その結果、ラット・ヒト型キメラ抗体である NZ-8 により human MNC (単核球) をエフェクターとした ADCC 活性が誘導され、抗 podoplanin 抗体がヒトの免疫細胞を介して抗腫瘍効果を発現することが明らかになった。以上の検討より、podoplanin はヒト悪性胸膜中皮腫における発現頻度が高く、治療標的としての有用性が示唆された。また、抗 podoplanin 抗体はヒト悪性胸膜中皮腫に対して抗腫瘍効果を示したことから、医療ニーズに即した新規治療法の確立に寄与するものと考えられる。</p>			