

平成 19年 2月

倉井 淳 学位論文審査要旨

主 査 井 藤 久 雄
副主査 寺 川 直 樹
同 清 水 英 治

主論文

Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines

(肺癌細胞株におけるセツキシマブを介した抗体依存的細胞傷害活性の検討)

(著者：倉井 淳、千酌浩樹、橋本 潔、山口耕介、山崎 章、迫 隆紀、唐下泰一、牧野晴彦、高田美也子、宮田昌典、中本成紀、鰐岡直人、清水英治)

平成19年 Clinical Cancer Research 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines

(肺癌細胞株におけるセツキシマブを介した抗体依存的細胞傷害活性の検討)

上皮成長因子受容体 (EGFR : Epidermal growth factor receptor) は肺癌で過剰発現していることが報告されている。セツキシマブはEGFRを標的としたキメラ化モノクローナル抗体であるが、その抗腫瘍効果において免疫学的作用機序の面からはほとんど検討されていない。本研究では、肺癌細胞株におけるセツキシマブを介した抗体依存的細胞障害活性 (ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) について検討することを目的とした。

方 法

肺癌細胞8株におけるEGFR発現量とセツキシマブを介したADCC活性の関係、インターロイキン2や化学療法がADCC活性に与える影響について患者検体を用いて検討した。EGFR発現量は、フローサイトメトリーと免疫組織学的方法を用いて定量し、ADCC活性については、健常人10例と肺癌患者12例から分離抽出した末梢血単核球、並びに磁気細胞分離法にて分離したT細胞、NK細胞、単球を使用したクロミウム遊離試験で測定した。

結 果

健常人末梢血単核球によるセツキシマブを介したADCC活性は、セツキシマブ濃度が0.25 ug/mlという非常に低濃度から確認された。またEGFR発現量とADCC活性の間には対数関係が認められ、免疫組織学的検討でわずかに検出される程度の極めて少ないEGFRが細胞株に発現していれば、発現量に関係なくほぼ最大値に相当するADCC活性が誘導され、それ以上の発現量はADCC活性に影響を与えないことが確認された。

低濃度のインターロイキン2で末梢血単核球を培養処理することで、ADCC活性が増強することが確認された。さらに末梢血単核球からT細胞、NK細胞、単球を分離して同様の処理を行った結果、その増強は末梢血単核球中の主にNK細胞の活性化によることが明らかとなった。

肺癌患者に対する化学療法施行によりNK活性は、約29.26%低下したのに対してADCC活性

は約12.17%低下しただけで、化学療法の影響をADCC活性はNK活性よりも受けにくいことが確認された。さらに化学療法施行により低下した肺癌患者のADCC活性をインターロイキン2処理により回復させることも可能であることが確認された。

考 察

HER2に対する抗体であるトラスツズマブや、CD20に対する抗体であるリツキシマブについては、これまでADCC活性を含めその抗腫瘍効果の機序が明らかにされてきた。一方でセツキシマブについてその作用機序について不明な点が多く、本研究では免疫学的作用機序の面から、その抗腫瘍効果を検討した。

セツキシマブは海外では転移性大腸癌に対して臨床効果が確認され臨床応用されているが、その際、EGFR発現量と臨床効果に明らかな相関関係はないことが明らかにされている。本研究では、EGFR発現量とADCC活性の間には対数関係が認められ、免疫組織学的に証明される程度のEGFRが細胞株に発現していれば、発現量に関係なくほぼ最大値に相当するADCC活性が誘導されることが確認された。この結果は、セツキシマブの臨床効果とEGFR発現量に相関関係を認めなかった要因である可能性がある。

また、トラスツズマブやリツキシマブなどの分子標的治療薬では、インターロイキン2との併用をおこなった臨床試験が施行され、その有効性が報告されている。今回の研究でインターロイキン2による末梢血単核球処理、NK細胞処理で、ADCC活性の増強が確認され、セツキシマブについても、インターロイキン2との併用療法が臨床効果を高める可能性が示唆された。

結 論

本研究では、肺癌細胞株に対するセツキシマブのADCC活性を確認し、免疫組織染色で検出される程度の極めて少ないEGFRが細胞株に発現していれば十分なADCC活性が誘導され、このADCC活性はインターロイキン2処理により増強されることを示した。セツキシマブに誘導されるADCC活性は、肺癌患者において、抗癌剤あるいはインターロイキン2とセツキシマブの併用療法などを考える上で、期待される作用機序の一つと考えられる。