

論 文 内 容 要 旨

題目 Combination with a defucosylated anti-HM1.24 monoclonal antibody plus lenalidomide induces marked ADCC against myeloma cells and their progenitors

(低フコース化抗 HM1.24 抗体とレナリドミドの併用は骨髄腫細胞および骨髄腫細胞幹細胞に著明な ADCC 活性を示す)

著者 Takeshi Harada, Shuji Ozaki, Asuka Oda, Daisuke Tsuji, Akishige Ikegame, Masami Iwasa, Kengo Udaka, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Kumiko Kagawa, Yoshiaki Kuroda, Shigeto Kawai, Kohji Itoh, Hisafumi Yamada-Okabe, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe

平成 26 年発行 PLoS ONE に掲載予定

内容要旨

多発性骨髄腫はプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬といった新規薬剤の導入により奏効率の改善を認めている一方で、現在の治療法では依然として治療の困難な難治性疾患である。その難治性を克服するためにも免疫療法などの新たな機序の治療法の開発が求められている。

これまでに我々は HM1.24 抗原 (CD317) が骨髄腫細胞に高発現しており、ヒト化抗 HM1.24 モノクローナル抗体 (AHM) は骨髄腫細胞を特異的に認識 (傷害) することを報告してきた。また、AHM を低フコース化することで、抗体とエフェクター細胞の Fc γ 受容体との結合能を高めた抗体 YB-AHM を作成した。一方、がん治療における抗体療法は腫瘍特異的であるものの、担癌患者は免疫抑制状態であり、抗体療法の効果が不十分であることが懸念されている。免疫調節薬であるレナリドミド (lenalidomide: Len) は直接の抗骨髄腫効果を示す一方で、T 細胞や NK 細胞に作用し、Th1 サイトカインの産生やエフェクター細胞の活性を増強させることが示されている。そこで、我々は骨髄腫に対する新たな治療戦略の開発を目的に YB-AHM と Len の骨髄腫細胞に対する併用効果について検討を行った。

AHM と YB-AHM は濃度依存的、エフェクター細胞依存的に骨髄腫細胞株に対する抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性を発揮したが、YB-AHM による ADCC 活性は

様式(8)

AHMと比較すると有意に増強されていた。また、Lenで前処理した健常人由来の末梢血単核細胞(PBMC)を用いるとYB-AHMのADCC活性は無刺激のPBMCに比べ有意な増強を示した。骨髄腫患者由来のPBMCsを用いた場合においても、YB-AHMとLenによる同様の併用効果を認めた。次に、骨髄腫細胞を含む患者由来の骨髄検体を用いて検討したところ、YB-AHMとLenの併用により骨髄腫細胞に対する選択的な細胞死が強力に誘導された。一方、骨髄腫細胞表面のHM1.24発現量を検討したところ、Lenは単独では変化がなかったものの、PBMCの存在下においてHM1.24の発現増強が認められた。

薬剤排出能に関連するABCトランスポーター(ABCG2)を高発現しているside population(SP)は骨髄腫腫瘍幹細胞を含む治療抵抗性の分画と考えられているため、SP分画に対するYB-AHMとLenの効果を検討した。HM1.24抗原はSP分画とmain population(MP)分画のそれぞれに同程度で構成的に高発現していた。YB-AHMはエフェクター細胞の存在下でSP分画に対してもADCC活性を発揮し、RPMI 8226細胞ではLenの併用により、さらに著明なSP分画の減少を認めた。次に、骨髄腫細胞の自己複製能に対するYB-AHMとLenの効果について検討したところ、併用療法により骨髄腫細胞株RPMI8226、U266やOPM-2のコロニー形成能は有意に抑制された。

以上の結果から、YB-AHMはAHMと比較し有意に優れたADCC活性を発揮し、Lenの併用によりさらにそのADCC活性が増強されること、また治療抵抗性のSP分画や自己複製能を有する骨髄腫前駆細胞に対してもADCC活性を発揮することが示され、YB-AHMとLenの併用療法は多発性骨髄腫に対する有望な新規治療戦略となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1188 号	氏名	原田 武志
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 佐々木 卓也 副査 安友 康二		

題目 Combination with a defucosylated anti-HM1.24 monoclonal antibody plus lenalidomide induces marked ADCC against myeloma cells and their progenitors

(低フコース化抗 HM1.24 抗体とレナリドミドの併用は骨髄腫細胞および骨髄腫細胞幹細胞に著明な ADCC 活性を示す)

著者 Takeshi Harada, Shuji Ozaki, Asuka Oda, Daisuke Tsuji, Akishige Ikegame, Masami Iwasa, Kengo Udaka, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Kumiko Kagawa, Yoshiaki Kuroda, Shigeto Kawai, Kohji Itoh, Hisafumi Yamada-Okabe, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe

平成 25 年 12 月 26 日発行 PLoS ONE 第 8 巻第 12 号 e83905 に
発表済

(主任教授 松本俊夫)

要旨 多発性骨髄腫は現在の治療では治癒の困難な難治性腫瘍であり、その難治性の原因の一つとして薬剤抵抗性を示す腫瘍幹細胞の存在が提唱されている。そのため、腫瘍幹細胞を標的としうる新たな治療法の開発のため、骨髄腫細胞に高発現している HM1.24 (CD317) に対するヒト化モノクローナル抗体 (AHM) を低フコース化した YB-AHM と免疫調節薬レナリドミド (Len) の併用による抗腫瘍効果について検討した。得られた結果は以下に要約される。

1. YB-AHM は末梢血単核細胞 (PBMC) 存在下で骨髄腫細胞株

RPMI8226, U266 や OPM-2 に対し, AHM よりも有意に強い抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を発揮した。

2. Len で前処理した PBMC の存在下では, YB-AHM の ADCC 活性がさらに増強された。また, 骨髄腫細胞を含む患者由来の骨髄単核細胞に対し, YB-AHM と Len を併用処理すると, 骨髄腫細胞の選択的な細胞死が誘導された。
3. Len は PBMC の存在下において骨髄腫細胞表面の HM1.24 の発現を増強させた。
4. HM1.24 抗原は, 治療抵抗性分画である side population (SP) にも main population と同程度に高発現しており, YB-AHM は PBMC の存在下で SP 分画に対して強い ADCC 活性を発揮した。
5. YB-AHM と Len の併用療法は骨髄腫細胞株のコロニー形成能を著明に抑制した。

以上より, YB-AHM は AHM より強力な ADCC 活性を発揮し, Len の併用によりさらにその ADCC 活性が増強されること, および, YB-AHM と Len の併用は治療抵抗性の SP 分画や自己複製能を有する骨髄腫前駆細胞に対しても傷害活性を発揮することが示された。これらの成果は, YB-AHM と Len の併用療法が多発性骨髄腫に対する有望な新規治療戦略となる可能性を示唆するもので, 学位授与に値するものと判定した。