

医療・健康

新規の作用機序による悪性リンパ腫治療抗体の樹立

～がん細胞に大きな穴をあけて破壊する～

概要

順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座の松岡周二助教と理化学研究所統合生命医科学研究センターの石井保之(ワクチンデザイン研究チームリーダー)らの研究グループは、悪性リンパ腫細胞や成人T細胞白血病(ATL)*1細胞を今まで知られている仕組みとは異なった機序で死滅させる抗体(4713モノクローナル抗体:mAb4713)を樹立しました。これにより、今までの抗がん剤や分子標的薬で治療できなかった患者さんや再発した患者さんに対し、効果的な治療薬の開発が見込まれます。本研究成果は米科学雑誌プロスワン「PLOS ONE」に(日本時間:2016年3月31日)公開されました。

本研究成果のポイント

- ・ 免疫細胞や補体を必要とせず直接がん細胞を破壊する抗体を樹立
- ・ 本抗体は耐性株が出現し治療抵抗性を得た再発がんにも高い効果
- ・ 再発悪性リンパ腫や成人T細胞白血病の患者さんに対する新規治療薬開発の可能性

背景

悪性リンパ腫は血液腫瘍のなかで最も頻度の高い疾患で日本では年間1万人以上が発症します。非ホジキンリンパ腫の一種であるB細胞リンパ腫や成人T細胞白血病において有意な治療効果を示す抗体医薬が開発されていますが、一部の効果がみられない患者さんや、一度寛解しても、標的分子を欠失した耐性株が出現し、再発する患者さんも多いのが現状です。そのため、多くの種類の悪性リンパ腫に対して傷害活性を有し、かつ悪性リンパ腫や白血病細胞に選択的に有効で、耐性株の出現しにくい分子標的治療薬の開発が望まれています。

内容

私たちの研究グループは、多くの悪性リンパ腫を傷害する抗体を樹立することを目的に実験を行いました。まず、通常行われているように標的分子のペプチドを免疫したり、1種の悪性リンパ腫で免疫するのではなく、複数の悪性リンパ腫で免疫したマウスの抗体産生細胞を用いて融合細胞を作製し、悪性リンパ腫細胞への細胞傷害活性を指標にスクリーニングしました。その結果、複数の分子(HLAクラスII分子群*2のDP、DQ、DR*3)に結合し、多くの悪性リンパ腫に傷害活性を有する抗体を得ました。

この抗体はごく短時間で巨大な穴を血液がん細胞に直接あけるという特徴的な作用をもち、かつ、補体非依存性に傷害活性を示しました(図1.図2)。また、本抗体(mAb4713)を注射することにより、悪性リンパ腫細胞を移植したマウスの生存を有意に延長しました(図3)。さらに正常な細胞に対しては傷害活性が無いことも確認しました。したがって、この抗体は血液のがん細胞だけを攻撃することが判りました。

今後の展開

今までの分子標的薬治療では一度寛解しても、標的分子を欠失した抗がん剤耐性がん細胞が出現、増殖することによって再発することがあります。しかし本抗体はHLAクラスII分子群のDP、DQ、DR のいずれにも反応することから、がん細胞に生じた一つの遺伝子変異では、がん細胞はこの抗体の攻撃から回避することが出来ません。したがって本抗体存在下では、従来の分子標的薬に比べ、耐性がん細胞の出現を抑えることができます。また、この抗体は補体やADCC(抗体依存性細胞傷害)活性*4に頼らず、腫瘍細胞に直接巨大な穴を開けて破壊する(アナポコーシス)新たな作用機序をもつため(図2)、再発例も含めた悪性リンパ腫や白血病の患者さんに対して効果的な治療効果を発揮できると考えられます。したがって大変有望な抗体医薬候補となります。

cell line	cell type	細胞傷害活性 (%/2時間)
L428	Hodgkin lymphoma	92
Daudi	Burkitt lymphoma	56
C1R	B cell lymphoma	65
HT	B lymphoblast	68
ATL-55T	ATL	52
ATL-2	ATL	73
ED-40810	ATL	69
正常人末梢血		0

図1: 各種リンパ腫由来の細胞に抗体(mAb4713)を添加した細胞障害活性計測の結果

ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫の代表的な細胞株や悪性度の高い成人T細胞白血病(ATL)の細胞株に抗体(mAb4713)を添加して2時間以内に何%の細胞が死ぬかを示している。いずれの悪性リンパ腫細胞や成人T細胞白血病細胞にも高い細胞障害活性を示した。

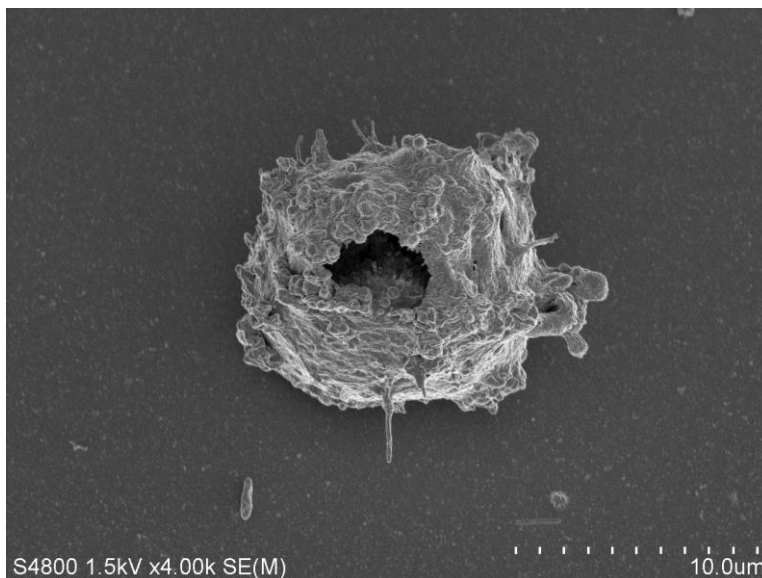


図2: 抗体(mAb4713)はがん細胞に大きな穴をあけて破壊する

ホジキンリンパ腫細胞への抗体(mAb4713)投与後に撮影した電子顕微鏡像では、細胞中央に巨大な穴が形成されている。僅か30分で従来の補体を利用した細胞死やパーフォリンがあける穴の200倍の直径の穴が形成されることから、速く強い細胞傷害活性が認められる。

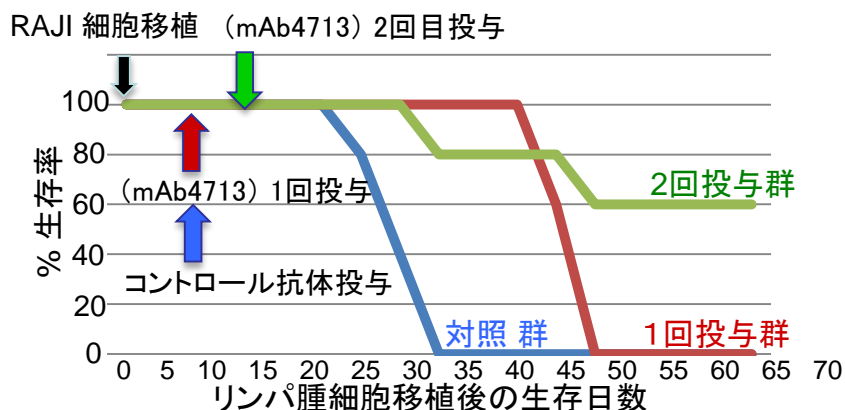


図3: マウスにヒトバーキットリンパ腫細胞を移植した系での生存曲線

免疫不全マウスにバーキットリンパ腫の細胞株(RAJI 細胞)を生着させ、1回または2回抗体(mAb4713)を静脈注射したところ、コントロール抗体を投与した群に比べ有意に生存を延長させた。

用語解説

*1. 成人T細胞白血病(ATL, Adult T-cell leukemia、成人T細胞白血病/リンパ腫, leukemia/lymphoma) :

腫瘍ウイルスであるHTLV-1感染を原因とする白血病、もしくは悪性リンパ腫である。日本におけるATLによる年間死亡者数は約1,000人であり、平成10年以降の10年間に減少傾向はみられていない。

*2. HLAクラスII分子:

HLA (human leukocytes Antigen=ヒト白血球抗原)は遺伝子の第6染色体短腕部に存在する主要組織適合遺伝子複合体(MHC)の産物。クラスI分子群は赤血球を除くほぼ全ての細胞と体液に分布し、クラスII分子はマクロファージや樹状細胞、リンパ球のB細胞、活性化T細胞など限られた細胞にのみ発現している移植や免疫反応で重要な分子。

*3. DP,DQ,DR :

HLAクラスII分子にはHLA-DP,HLA-DQ,HLA-DRの3種類があり、それぞれの遺伝子座にコードされている。 α 鎖と β 鎖の2つの重合体からなり、免疫反応ではヘルパーT細胞に抗原を提示する役割を担う。

*4. ADCC(抗体依存性細胞傷害)(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) :

標的細胞の表面抗原に結合した抗体のFc部位がナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球などの細胞の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傷害活性。

本研究は、米科学雑誌プロスワン (PLOS ONE: <http://journals.plos.org/plosone/>) に
(日本時間 3月31日) 公表されました。

doi: 10.1371/journal.pone.0150496.

英文タイトル: Establishment of a therapeutic anti-pan HLA-class II monoclonal antibody that directly induces lymphoma cell death via large pore formation

日本語訳: 悪性リンパ腫細胞に大きな穴をあけて殺す抗汎HLAクラスII抗体の樹立

著者: Shuji Matsuoka, Yasuyuki Ishii, Atsuhito Nakao, Masaaki Abe, Naomi Ohtsuji, Shuji Momose, Hui Jin, Hisashi Arase, Koichi Sugimoto, Yuske Nakauchi, Hiroshi Masutani, Michiyuki Maeda, Hideo Yagita, Norio Komatsu Okio Hino

研究助成先: 本研究は、文部科学省学術研究助成基金助成 基盤研究(C) 課題番号15K06880

研究課題名: 「新規抗悪性リンパ腫治療抗体の樹立方法の確立と治療応用への研究」の支援を受け、
理化学研究所、創薬基盤ユニットとの共同研究で実施しました。

抗体(mAb4713)の特許情報

(米国公開特許): Publication number: US2013/0236470 (特許公報発行予定: US9,303,083)

Title of Invention: THERAPEUTIC AGENT FOR MALIGNANT TUMORS EXPRESSING MHC CLASS II

Inventors: Shuji Matsuoka, Yasuyuki Ishi

Assignees: Juntendo Educational Foundation, Riken

(日本特許): 特許第5884139号 MHCクラスIIを発現する悪性腫瘍の治療薬

発明者: 松岡周二、石井保之

特許権者: 学校法人順天堂、国立研究開発法人理化学研究所

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学医学部

病理・腫瘍学講座

助教 松岡 周二 (まつおか しゅうじ)

TEL: 03-5802-1039

FAX: 03-5684-1646

E-mail: matsuoka@juntendo.ac.jp

本成果の知財に関するお問い合わせ先

順天堂大学 研究推進センター

宇張前 有希子 (うちょうまえ ゆきこ)

TEL: 03-5802-1590

FAX: 03-5802-1715

E-mail: kenkyusuisin@juntendo.ac.jp

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

植村 剛士 (うえむら つよし)

TEL: 03-5802-1006

FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>