HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ASKP1240, a Fully Human Anti-CD40 Monoclonal Antibody, Prolongs Pancreatic Islet Allograft Survival in Nonhuman Primates [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	渡辺, 正明
Description	配架番号：2059
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11066号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53796
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masaaki_Watanabe_review.pdf, 「審査の要旨」

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　渡辺 正明

審査担当者　主査　教授　平野　聡
副査　教授　寶金 清博
副査　教授　武冨 紹信

学 位 論 文 題 名

ASKP1240, a Fully Human Anti-CD40 Monoclonal Antibody,

Prolongs Pancreatic Islet Allograft Survival in Nonhuman Primates

（カニクイザル膵島移植モデルにおける完全ヒト抗 CD40 抗体

ASKP1240 のアロ膵島生着期間延長効果）

学位申請者 渡辺正明は新規完全ヒトモノクローナル抗 CD40 抗体(ASKP1240)の膵島移植における効果をサル膵島移植モデルを用いて評価した。カニクイザルに膵臓全摘出術を施行し、糖尿病を誘導した後にABO血液型一致ドナーの膵島を経門脈的に肝臓内に移植した。導入療法群(n=5)にはASKP1240 (10 mg/kg)を移植当日、4、7、11、14 日目に、維持療法群(n=4)にはさらにASKP1240 (5 mg/kg)を週 1 回、6 か月目まで投与した。無治療のコントロール群では 9 日以内に拒絶された(n=3)。一方、ASKP1240 投与群のグラフト生着期間は導入療法群では 210 日、250 日、>15 日、>23、>608 日、維持療法群では 523 日、>96 日、>115 日、>607 日と著明に延長した。免疫学的解析において ASKP1240 投与両群で ASKP1240 投与期間中、抗ドナー細胞性免疫反応(IFN-γ ELISpot)、及び抗ドナー抗体(抗ドナーIgG 抗体)産生は強く抑制された。特に長期生着した 2 頭においては全観察期間に渡って、それら両免疫反応は完全に抑制され、膵島への細胞浸潤(CD3、CD4 及び CD8 陽性細胞)は認められなかった。ASKP1240 には血栓症を含む有害事象は確認されなかったことを含め、臨床膵島移植おいて有用な免疫抑制剤になり得ると結論した。これらの結果をまとめた論文はアメリカ移植学会で高く評価され、2010 年米国フィラデルフィアで開催されたアメリカ移植学会で若手研究者優秀演題に選出され、詳細は American Journal of Transplantation に掲載予定であるなど、今後の臨床応用が期待される。

公開発表では本研究における意義及び免疫学的考察、さらに臨床応用に向けた課題について質疑応答がなされた。まず、副査 寶金教授から抗 CD154 抗体の薬剤開発の進捗、及び ASKP1240 の臨床応用に関して質問があり、抗 CD154 抗体の臨床応用は血栓症の合併のため困難となり開発は進んでいない事、ASKP1240 は phase I study が終了しているが、cytokine storm 等の副作用は認められず、今後も引き継ぎ機臨床応用に向けた試験が進んで行くと回答した。次にカニクイザルを用いた理由に関する質疑の後、将来の具体的な投与方法について質問があり、いわゆる炎症反応による early graft loss を制御する strategy との combination が有望であると回答した。続いて、副査 武冨教授から先月発表された ASKP1240 の最新の PK/PD のデータに関する質疑の後、抗 CD40 抗体で血栓症が発症しない理由について質問された。それに対し申請者は、生体内に投与された抗体はターゲットとする細胞の表面に結合しても antagonist としてのシグナルを誘発する場合も、agonist として作用する場合もあり、どのような生体反応を引き起こすのかは抗体の構造の微細な差等によって生じるため、必ずしも同じ生体反応を引き起こすとは限らないと回答した。次に、

臓器移植と膵島移植の成績の差についての質疑がなされ、単離精製された膵島の持つ生物学・免疫学的特徴が結果に違いを生じる原因の一つと考えられると回答した。最後に主査 平野教授から投与方法としてinduction群とmaintenance群を採用した理由について、また、induction 群と maintenance 群での長期生着の機序に関して質問された。後者に対しては免疫学的解析を含む各種解析でもこれらの個体間に違いはなく、末梢血中の制御性 T 細胞も差が見られず、機序は不明であったと回答された。

研究発表の内容及びその後の質疑応答を通して、申請者は当該領域に関する深い見識と研究遂行能力を有すると判断し、審査員一同はこれらを総合的に評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有すると判定した。