



Title	抗TR0P-2抗体Pr1E11の生化学的特性解析と抗腫瘍活性の評価に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	池田, 昌弘
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第13241号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70105
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiro_Ikeda_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 池田 昌弘

審査担当者	主査	教授	大利 徹
	副査	教授	高木 睦
	副査	教授	坂口 和靖
	副査	教授	渡慶次 学

学 位 論 文 題 名

抗 TROP-2 抗体 Pr1E11 の生化学的特性解析と抗腫瘍活性の評価に関する研究

抗体は優れた結合特性と多様な生物活性を有していることに加え、血中半減期も長いことから、医薬品のフォーマットとして魅力的な性質を有している。近年、多数の抗体医薬品が承認されているが、固形癌を対象とした抗体医薬品は依然ニーズが高く、新たな抗体医薬品の開発が求められている。

本学位論文は、様々な癌種での発現が報告されている I 型膜貫通タンパク質 TROP-2 に対する新規抗体 Pr1E11 の生化学的特性および抗腫瘍活性を評価し、Pr1E11 の抗癌抗体医薬品としての可能性を検証することを目的とした。まず第 1 章では本研究の背景と目的を述べており、特に抗体医薬品の歴史、TROP-2 および既知の抗 TROP-2 抗体に関する知見、Pr1E11 の樹立に関して詳しく述べた。

第 2 章では Pr1E11 の生化学的特性の解析結果について述べた。著者は初めに Pr1E11 の細胞結合性を評価し、Pr1E11 が多様な癌種に強く結合することを確認した。また、正常組織に対する結合についても評価し、Pr1E11 が複数の組織に対しても結合することを確認した。次に結合親和性を解析し、Pr1E11 の解離定数が比較した既知のクローンよりも数倍低い値を示すことを明らかにした。最後に Pr1E11 のエピトープを解析し、注目すべき事実として、Pr1E11 が既知のクローンとは異なるユニークな部位に結合することを明らかにした。

第 3 章では Pr1E11 の抗腫瘍活性メカニズムを解明することを目的に、ヒト IgG1 型キメラ抗体の *in vitro* の Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) 活性、Complement-dependent cytotoxicity (CDC) 活性および細胞増殖阻害活性を評価した。初めに ADCC 活性を評価した結果、Pr1E11 は *in vivo* 抗腫瘍活性を発揮することが知られているクローン AR47A6.4.2 と同等の ADCC 活性を発揮し、そのエフィカシーおよびポテンシーは Fuc(-) 型抗体を用いることで向上することを確認した。CDC 活性および増殖阻害活性については、明確な活性は認められなかった。以上の結果から著者は、Pr1E11 は ADCC 活性を有しているクローンであり、その抗腫瘍活性を最大限に発揮させるためには Fuc(-) 型抗体が最適なフォーマットであると結論付けた。

第 4 章では Pr1E11 の癌治療抗体としてのポテンシャルを明らかにすることを目的に、Fuc(-) 型キメラ抗体の *in vivo* 抗腫瘍活性を評価した。また、*in vivo* 抗腫瘍メカニズムを解明することを目的に、ADCC 活性や CDC 活性が低いマウス IgG1 型抗体の *in vivo* 抗腫瘍活性および *in vitro* における抗体の内在化活性も評価した。まず Fuc(-) 型キメラ抗体の *in vivo* 抗腫瘍活性を評価した結果、Pr1E11 は AR47A6.4.2 よりも優れた抗腫瘍活性を示すことを明らかにした。次に著者は、Fuc(-) 型キメラ抗体に認められた抗腫瘍活性が ADCC 活性に因るものかを明らかにするため、マウス IgG1 型抗体の *in vivo* 抗腫瘍活性を評価した。その結果、マウス IgG1 型抗体に抗腫瘍活性は認められず、本結果および第 3 章の結果から、著者は Pr1E11 および AR47A6.4.2 の *in vivo* 抗腫瘍活性は ADCC 活性に大きく依存していると結論付けた。続いて、Pr1E11 および AR47A6.4.2 の内在化活性を評価することを目的に両クローンの細胞表面結合持続性を解析した結果、Pr1E11 の該活性は AR47A6.4.2 よりも高いことが確認され、Pr1E11 の内在化活性は AR47A6.4.2 よりも低いと考えられた。一連の評価結果から、著者は Pr1E11 の高い *in vivo* 抗腫瘍活性は低い内在化活性に起因していると結論付けた。

第 5 章では本研究の総括を述べている。

これを要するに著者は、新規の抗 TROP-2 抗体 Pr1E11 は、既知の抗 TROP-2 抗体クローンとは異なる生化学的特性を有しており、これまでに報告されている抗 TROP-2 抗体の中では最も高い *in vivo* 抗腫瘍活性を有していることを明らかにした。また、一連の検討結果から、Pr1E11 の優れた *in vivo* 抗腫瘍活性は低い内在化活性によりもたらされている可能性が考えられた。これらの成果は、工学的・理学的双方のアプローチを含むものであり、また、医学分野に対しても貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。