

氏名(生年月日)	須 藤 俊 美
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 390 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	OK432-activated natural killer cells enhanced trastuzumab (Herceptin)-mediated antigen-dependent cellular cytotoxicity in patients with advanced cancer (進行癌患者において OK432 で刺激した NK 細胞は Herceptin による抗体依存性細胞傷害活性を増強する)
主論文公表誌	Anticancer Research
論文審査委員	(主査) 教授 高崎 健 (副査) 教授 内山 竹彦, 泉二登志子

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

Trastuzumab (Herceptin) は抗 HER2 ヒトモノクローナル抗体であり, HER2 陽性腫瘍細胞に対して, NK 細胞や単球による FcγR III (CD16) を介した抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) を惹起する. 今回, HER2 発現の異なる細胞に対する様々な effector 細胞 (健常人 LAK, 進行癌患者 LAK, 進行癌患者 OK432-activated NK) の ADCC を解析し, Herceptin 併用細胞療法の有効性を検討した.

〔対象および方法〕

①HER2 発現量の異なる細胞株で, Herceptin 単独による細胞増殖抑制効果を解析した. ②末梢血単核球から健常人 LAK, 進行癌患者 LAK, 進行癌患者 OK432-activated NK を誘導し, phenotype を flowcytometry で解析した. ③HER2 発現量の異なる細胞株に対する各々の effector 細胞の ADCC を $4\text{H}^{51}\text{Cr}$ release assay で解析し, $\text{INF}\gamma$ 産生能を ELISA 法で測定した.

〔結果〕

①HER2 強陽性株では Herceptin 単独で細胞増殖抑制効果を認めたが, 陰性株および弱陽性株では認めなかった. ②患者の末梢血単核球中の $\text{CD}3(-)\text{56}(+)\text{NK}$ 細胞の割合 (%) は, 健常人と比べ有意に低下していた. 培養後の患者 LAK の $\text{CD}3(-)\text{56}(+)\text{NK}$ 細胞数および割合 (%) は, 健常人 LAK と比べ有意に低下していたが, 患者 OK432-activated NK では健常人 LAK との差を認めなかった. ③HER2 強陽性株に対する ADCC は, 健常人 LAK (対照: Herceptin 処理 effector 細胞 = $37.53 \pm 3.46\% : 57.32 \pm 2.97\%$, $p = 0.0004$), 患者 LAK ($14.72 \pm 3.43\% : 32.10 \pm 4.60\%$, $p = 0.0105$), 患者 OK432-activated NK ($30.77 \pm 4.03\% : 45.71 \pm 3.66\%$, $p = 0.0177$) であり, いずれの effector 細胞においても Herceptin による ADCC の増強を認めた. Herceptin 処理した強陽性株に対する ADCC は患者 LAK に比べ患者 OK432-activated NK で高値を示した. HER2 弱陽性株に対しては, 健常人 LAK でのみ ADCC を認めた. また, HER2 強陽性株と患者 OK432-activated NK の共培養で, 高い $\text{INF}\gamma$ 産生能 ($\text{INF}\gamma = 1161.1 \pm 507.6\text{pg/ml}$) を認め, 強い抗腫瘍免疫応答が示唆された.

〔考察〕

Herceptin 処理した HER2 強陽性株に対する ADCC が, 患者 LAK より患者 OK432-activated NK で高かった理由として, $\text{CD}3(-)\text{56}(+)\text{NK}$ 細胞の数の差異があげられる. HER2 強陽性株に対して認めた患者 LAK, 患者 OK432-activated NK による ADCC を弱陽性株では認めなかった理由としては, 腫瘍細胞の HER2 発現量が少ないため, 抗体と effector 細胞との binding 量も少なく ADCC を惹起し難いことが考えられる. また, HER2

弱陽性株に対して健常人 LAK では認められた ADCC を，患者 LAK，患者 OK432-activated NK では認めなかったのは，NK 細胞の phenotype の差異，Fcγ receptor のシグナル伝達分子 CD16ζ の発現の低下等が考えられる。

〔結論〕

進行癌患者において OK432 で刺激した NK は HER2 強陽性株において Herceptin による抗体依存性細胞傷害活性を増強させ，HER2 陽性腫瘍に対する抗体併用細胞療法の可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 要 旨

癌に対する種々免疫療法を検討しているグループでの一連の研究の一端である。抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体である Herceptin による細胞療法の効果増強作用についての検討である。

多方面からの基礎的検討を行っている。結論としては HER2 陽性腫瘍に対し OK432 で刺激し，Herceptin による抗体依存性細胞傷害活性の増強により抗体併用細胞療法は可能性があるとの結論である。

免疫療法の効果増強処置としての一部であるが，さらに多くの要素での検討の組み合わせが望まれる。