

成人 T 細胞白血病細胞を標的化するヒト抗体に関する研究

A study for human antibodies targeting adult T cell leukemia cells

村岡 賢

Satoshi MURAOKA

1. はじめに

ATL (adult T-cell leukemia) や HAM (HTLV-1-associated myelopathy) は、HTLV-1 (human T-lymphotropic virus type 1) の感染によって引き起こされる病気であるが、これらの病気に対する治療法は未だ確立されていない。そこで、本論文では、ATL に対する有効な治療薬抗体の開発を目的に、ATL 細胞に特異的に結合する抗体をヒト抗体ファージライブラリを用いて単離した。さらに得られた抗体についてガン細胞に対する結合、作用を中心に性状解析を行い、ATL の治療における低分子化抗体のフォーマットの開発を提唱した。

2. 解析・実験方法及び結果

ATL 由来の白血病クローン細胞 (S1T 細胞) に特異的なヒト抗体の単離は、フローサイトメータと単鎖 Fv 抗体ファージライブラリを組み合わせた方法を用いて行い、S1T 細胞に結合する単鎖 Fv 抗体クローンを得た。細胞溶解物の SDS-PAGE 後に分離された標的タンパク質のマスマスペクトル解析から、抗原を HLA-DR β 鎖と同定した。興味深いことに、得られた単鎖 Fv 抗体の一部は、2 量体 (Diabody) を形成しており、S1T 細胞に対して強いアポトーシス

を誘導することが Annexin V や PI を用いたフローサイトメータ解析により確認された。また、この低分子抗体は、通常の抗 HLA-DR 抗体 (マウス完全抗体) より、より低い濃度でガン細胞に細胞死を誘導した。

一方、共同研究者により行われた ATL 細胞の DNA チップ解析によって、HTLV-1 感染 T 細胞株や ATL 患者由来の CD4+T 細胞の標的のマーカとして、CD70 が有用であることが報告された。このマーカを利用して、より多くの ATL 細胞株を標的化することができることから、CD70 に特異的な単鎖 Fv 抗体の単離を試みた。最終的に得られた CD70 特異的な単鎖 Fv 抗体クローンは、ELISA ならびにフローサイトメータにて、複数の ATL 由来の細胞株に結合することが示された。以上の結果をもとに、細胞死を誘導できる抗 HLA-DR 抗体と ATL を標的化できる抗 CD70 抗体とを組み合わせた低分子化抗体のフォーマットの有効性を提唱した。

3. まとめ

抗 HLA-DR 単鎖 Fv 抗体のガン細胞への作用機構については、今後さらなる検討が必要と思われるが、本研究で開発した細胞死誘導を有する抗 HLA-DR、ATL の標的素子となる抗 CD70 抗体は、ATL の有効な治療薬抗体として、開発が期待される。

学位授与日 2009 年 3 月 25 日

鹿児島大学