

第21回技術・研究発表交流会要旨

成人 T 細胞白血病に対する抗 hTFRC 抗体を用いた医薬品の開発に関する研究

下崎俊介^a、黒澤 仁^b、張 黎臨^c、須藤幸夫^c、森下和広^a

a: 宮崎大学医学部機能制御学講座腫瘍生化学分野

b: 藤田保健衛生大学病院臨床研究センター

c: 株式会社ペルセウスプロテオミクス

成人 T 細胞白血病（以下 ATL）はヒトリンパ好性ウイルス（以下 HTLV-I）の感染により引き起こされる白血病であり、この HTLV-I キャリアは日本に約 100 万人存在している。HTLV-I キャリアの多くは宮崎県を含む南九州に集中しており、その HTLV-I キャリアの 5%が ATL を発症する。ATL は極めて難治性で有り、現在の化学療法や骨髄移植を用いても 1 年以内に約 80%が死亡するため、有効な治療法の開発が急がれている。

当研究室ではこれまで、この ATL の新規診断・治療の開発を目的として DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、ATL で高発現する新規表面標的分子としてトランスフェリン受容体（以下 TFRC）を同定した。TFRC は分子量約 95KDa で細胞膜表面に 2 量体の形で存在し、血中トランスフェリンを結合し細胞内に取り込み、細胞に鉄を供給する役割を有する。細胞内に取り込まれた鉄は DNA 合成や修復、ミトコンドリアでのエネルギー産生等に関わる重要な因子である。がんや白血病においては鉄代謝が異常になっている可能性が高く、鉄依存度が正常細胞と異なる事が示唆されている。そこで今回、この TFRC に対する完全ヒト IgG 抗体を phage display 法を用いて開発し、これを用いて ATL の治療を目的とした研究を行っている。

完全ヒト IgG 型 TFRC 抗体は、*in vitro* の ATL 細胞株を用いた実験系では、低濃度投与で ATL 細胞株の増殖抑制し、いくつかの細胞株においてアポトーシスを誘導した。さらに、抗体依存性細胞毒性 (ADCC) 活性を確認したところ、近年日本で新規に開発された抗 ATL 抗体である、抗 CCR4 抗体と同程度の活性を有していることが確認された。さらに *in vivo* マウス実験系では、抗体投与により、皮下移植した ATL 細胞の増殖を有意に抑制した。しかしながら、マウスにおける副作用は特に認めなかった。これらの結果から、今回開発した抗 TFR 抗体が ATL の治療用抗体として、非常に大きな可能性を秘めることから、現在臨床治験に向けた開発を進めているところである。