

Matsmoto K, Sumino K, Fukahori H, Kitaoka K, Kamibeppu K, Nagamura F	Stressor Scale for Clinical Research Coordinators: development and psychometric testing.	<i>J Advan Nursing</i>	6(7)	1636-45	2012
H. -J. Kim, N. Nishiyama, K. Kataoka, et al.	Precise engineering of siRNA delivery vehicles to tumors using polyion complexes and gold nanoparticles.	<i>ACS Nano</i>	8 (9)	8979-8991	2014
Y. Maeda, N. Nishiyama, K. Kataoka, et al.	Fine-tuning of charge-conversion polymer structure for efficient endosomal escape of siRNA-loaded calcium phosphate hybrid micelles.	<i>Macromol. Rapid Commun.</i>	35 (13)	1211-1215	2014
Y. Oe, N. Nishiyama, K. Kataoka, et al.	Actively-targeted polyion complex micelles stabilized by cholesterol and disulfide cross-linking for systemic delivery of siRNA to solid tumors.	<i>Biomaterials</i>	35(27)	7887-7895	2014
F. Pittella N. Nishiyama, K. Kataoka et al.	Systemic siRNA delivery to a spontaneous pancreatic tumor model in transgenic mice by PEGylated calcium phosphate hybrid micelles.	<i>J. Control. Release</i>	178	18-24	2014
Y. Miura N. Nishiyama, K. Kataoka et al.	Cyclic RGD-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anticancer drugs to glioblastoma through the blood-brain tumor barrier	<i>ACS Nano</i>	7 (10)	8583-8592	2013
S. Deshayes, N. Nishiyama, K. Kataoka et al.	Phenylboronic acid -installed polymeric micelles for targeting sialylated epitopes in solid tumors	<i>J. Am. Chem. Soc.</i>	135 (41)	15501- 15507	2013
H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka et al.	Targeted therapy of spontaneous murine pancreatic tumors by polymeric micelles prolongs survival and prevents peritoneal metastasis	<i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i>	110 (28)	11397- 11402	2013
H. Takemoto, N. Nishiyama, K. Kataoka et al.	Acidic pH-responsive siRNA conjugate for reversible carrier stability and accelerated endosomal escape with reduced IFN α -associated immune response	<i>Angewandte Comm.</i>	52	6218-6221	2013

Keira Y, Takasawa A, <u>Hirata K</u> , et al.	An immunohistochemical marker panel including claudin-18, maspin, and p53 improves diagnostic accuracy of bile duct neoplasms in surgical and presurgical biopsy specimens.	<i>Virchows Arch.</i>	466卷3号	265 ~ 277	2015
Mizuguchi T, Torigoe T, <u>Hirata K</u> , et al.	Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis?	<i>Surg Today.</i>		Review Article	2015
Tanaka T, Okuya K, <u>Hirata K</u> et al.	Heat shock protein 90 targets a chaperoned peptide to the static early endosome for efficient cross-presentation by human dendritic cells.	<i>Cancer Sci.</i>	106卷1号	18 ~ 24	2015
Ota D, Kanayama M, <u>Hirata K</u> , et al.	Tumor- $\alpha 9\beta 1$ integrin-mediated signaling induces breast cancer growth and lymphatic metastasis via the recruitment of cancer-associated fibroblasts.	<i>J Mol Med (Berl).</i>	8卷5号	1271 ~ 1281	2014
Furuhata T, <u>Hirata K</u> , Wakao F, et al.	Questionnaire survey for the development and publication of cancer clinical practice guidelines in Japan.	<i>Int J Clin Oncol.</i>	19卷5号	771 ~ 778	2014
Iyama S, Sato T, <u>Hirata K</u> , et al.	Efficacy of Enteral Supplementation Enriched with Glutamine, Fiber, and Oligosaccharide on Mucosal Injury following Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	<i>Case Rep Oncol.</i>	7卷3号	692 ~ 699	2014
Kyuno D, Yamaguchi H, <u>Hirata K</u> , et al.	Targeting tight junctions during epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic cancer	<i>World J Gastroenterol</i>	20卷31号	10813 ~ 10824	2014

Kutomi G, Ohmura T, Hirata K, et al.	Lymph node shape in computed tomography imaging as a predictor for axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer.	<i>Exp Ther Med</i>	8卷2号	681 ~ 685	2014
Kutomi G, Ohmura T, Hirata K. et al.	A phase I study of combination therapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel and cyclophosphamide in patients with metastatic or recurrent breast	<i>Int J Clin Oncol.</i>			2014
Nosho K, Igarashi H, Nojima M, Hirata K et al.	Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway.	<i>Carcinogenesis.</i>			2013
Tanimizu N, Nakamura Y, Hirata K, et al.	Hepatic biliary epithelial cells acquire epithelial integrity but lose plasticity to differentiate into hepatocytes in vitro during development.	<i>Journal of Cell Science</i>		5239 ~ 5246	2013
Ichinohe N, Tanimizu N, Hirata K, et al.	Differentiation Capacity of Hepatic Stem/Progenitor Cells Isolated From D-Galactosamine-Treated Rat Livers	<i>HEPATOLOGY</i>	57 卷 3 号	1192 ~ 1202	2013
Hashimoto K, Masumori N, Hirata K, et al.	Zoledronic acid but not somatostatin analogs exerts anti-tumor effects in a model of murine prostatic neuroendocrine carcinoma of the development of castration-resistant prostate cancer.	<i>Prostate</i>	73卷5号	500 ~ 511	2013
Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Nakamura Y, Ota S, Hui TT, Hirata K.	Prognosis and Predictors of Surgical Complications in Hepatocellular Carcinoma Patients With or Without Cirrhosis after Hepatectomy.	<i>World J Surg.</i>	37卷	1379 ~ 1387	2013

Hirakawa M, Sato Y, Hirata K, 他20名	A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker.	<i>Cancer Chemother Pharmacol.</i>	71卷3号	789 ~ 797	2013
Kiriyama K, Hirohashi Y, Hirata K, 他14名	Expression and function of FERMT genes in colon carcinoma cells.	<i>Anticancer Res.</i>	33卷1号	167 ~ 173	2013
Kameshima H, Tsuruma T, Hirata K. 他12名	Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients.	<i>Cancer Sci.</i>	104卷1号	124 ~ 129	2013
Sukawa Y, Yamamoto H, Hirata K, 他12名	Alterations in the human epidermal growth factor receptor 2-phosphatidylinositol 3-kinase-v-Akt pathway in gastric cancer.	<i>World J Gastroenterol.</i>	18卷45号	6577 ~ 6586	2012
Ishiwatari H, Sato Y, Hirata K, 他14名	Treatment of pancreatic fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone in vitamin A-coupled liposomes.	<i>Gut.</i>			2012
Hashimoto K, Masumori N, Tanaka T, Maeda T, Kobayashi K, Kitamura H, Hirata K, Tsukamoto T.	Zoledronic acid but not somatostatin analogs exerts anti-tumor effects in a model of murine prostatic neuroendocrine carcinoma of the development of castration-resistant prostate cancer.	<i>The Prostate.</i>	73卷	500 ~ 511	2012
Ichinohe N, Tanimizu N, Ooe H, Nakamura Y, Mizuguchi T, Kon J, Hirata K, Mitaka T.	Differentiation capacity of hepatic stem/progenitor cells isolated from D-galactosamine-treated rat livers.	<i>Hepatology.</i>	57卷3号	1192 ~ 1202	2012

Tamura Y, Torigoe T, Kukita K, Saito K, Okuya K, Kutomi G, Hirata K, Sato N.	Heat-shock proteins as endogenous ligands building a bridge between innate and adaptive immunity.	<i>Immunotherapy</i>	4巻8号	841 ～ 852	2012
Takahashi A, Torigoe T, Hirata K, 他9名	Heat shock enhances the expression of cytotoxic granule proteins and augments the activities of tumor-associated antigen-specific cytotoxic T lymphocytes.	<i>Cell Stress and Chaperones.</i>	17巻6号	757 ～ 763	2012
Shitani M, Sasaki S, Hirata K, 他9名	Genome-wide analysis of DNA methylation identifies novel cancer-related genes in hepatocellular carcinoma.	<i>Tumour Biol.</i>	33巻5号	1307 ～ 1317	2012
前佛 均, 清谷 一馬, 平田 公一, 他8名	ゲノムワイド関連解析によるジェムシタビン副作用関連遺伝子の同定	胆と膵	34巻2号	143 ～ 148	2012
鈴木 やすよ, 岡崎 稔, 平田 公一 他11名	進行乳癌に対する術前化学療法後の局所再発例の検討	日本癌治療学会誌	47巻3号	2449	2012
高丸 智子, 鈴木 やすよ, 平田 公一 他5名	StageIV 乳癌に対する原発巣切除に対する意義を考える	日本癌治療学会誌	47巻3号	1673	2012
大村 東生, 九富 五郎, 平田 公一, 他5名	若年女性に対する「乳がん講義」の教育効果	日本乳癌検診学会誌	21巻3号	478	2012
亀嶋 秀和, 大村 東生, 平田 公一 他3名	当院医師が関与している施設乳癌検診の成績	日本乳癌検診学会誌	21巻3号	461	2012
大村 東生, 九富 五郎, 平田 公一	乳癌の治療戦略 化学療法 術前化学療法の治療効果予測	日本臨床	70巻 増刊7 乳癌	566 ～ 570	2012
九富 五郎, 大村 東生, 鈴木 やすよ, 平田 公一	乳癌の検査・診断 センチネルリンパ節生検 色素法単独によるセンチネルリンパ節生検	日本臨床	70巻 増刊7 乳癌	365 ～ 368	2012

九富 五郎, 大村 東生, 鈴木 やすよ, 平田 公一	乳癌の診断・治療の変遷 と展望 外科治療の変遷 と展望	日本臨床	70巻 増刊7 乳癌	13 ～ 17	2012
亀嶋 秀和, 田山 誠, 平田 公一 他3名	転移性乳癌に対する GT(ゲムシタビン+パクリタ キセル)療法の有効性の 検討	日本乳癌学 会総会プロ グラム抄録集	第20回	477	2012
里見 露乃, 大村 東生, 平田 公一 他6名	術前に非浸潤性乳管癌と 診断された症例において センチネルリンパ節生検 の省略は可能か?	日本乳癌学 会総会プロ グラム抄録集	第20回	376	2012
鈴木 やすよ, 水口 徹, 平田 公一 他5名	Luminal タイプの抗癌剤 感受性と長期予後	日本乳癌学 会総会プロ グラム抄録集	第20回	301	2012
九富 五郎, 大村 東生, 平田 公一 他5名	転移・再発乳癌症例に対 する nab-paclitaxel と Cyclophosphamide の併 用第I相試験	日本乳癌学 会総会プロ グラム抄録集	第20回	266	2012
平田 公一, 九富 五郎, 鈴木 やすよ 他5名	乳腺専門医に求められる 資質 日本外科学会外科 専門医制度と乳腺専門医	日本乳癌学 会総会プロ グラム抄録集	第20回	210	2012
里見 露乃, 大村 東生, 平田 公一 他6名	術前に非浸潤性乳管癌と 診断された症例において センチネルリンパ節生検 の省略は可能か?	北海道外科 雑誌	57巻1号	83	2012
高丸 智子, 大村 東生, 平田 公一 他6名	当科におけるステレオガイ ド下マンモトーム生検の 検討	日本臨床外 科学会雑誌	73巻6号	1593	2012
Zembutsu H	Pharmacogenomics toward personalized tamoxifen therapy for breast cancer.	Pharmacogenomics.	16巻3号	287 ～ 296	2015
Zembutsu H	Precision Medicine for Cancer and Pharmacogenomics.	血液内科		in press	2015
Kutomi G, Ohmura T, Zembutsu H, その他7名	Lymph node shape in computed tomography imaging as a predictor for axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer.	Exp Ther Med.	8巻2号	681 ～ 685	2014
Aguilar H, Urruticoechea A, Zembutsu H, その他42名	VAV3 mediates resistance to breast cancer endocrine therapy.	Breast Cancer Res	16巻3号	R53	2014

Chhibber A, Mefford J, Zembutsu H, その他16名	Polygenic inheritance of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy driven by axon outgrowth gene sets in CALGB 40101 (Alliance).	<i>Pharmacogenomics J.</i>	14巻4号	336 ~ 342	2014
Province MA, Goetz MP, Zembutsu H, その他51名	International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations.	<i>Clin Pharmacol Ther.</i>	95巻2号	216 ~ 227	2014
Province MA, Goetz MP, Zembutsu H,	CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations.	<i>Clin Pharmacol Ther.</i>	95巻2号	1038	2013
Chung S,Low SK, Zembutsu H,	A genome-wide association study of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients.	<i>Breast Cancer Res.</i>	15巻5号	81	2013
Kiyotani K, Mushiroda T, Zembutsu H,	Important and critical scientific aspects in pharmacogenomics analysis: lessons from controversial results of tamoxifen and CYP2D6 studies.	<i>J Hum Genet</i>	58巻6号	327 ~ 333	2013
Low SK, Chung S, Zembutsu H, et al.	Genome-wide association study of chemotherapeutic agent-induced severe neutropenia/leucopenia for patients in Biobank Japan.	<i>Cancer Sci.</i>	104巻8号	1074 ~ 1082	2013
前佛 均, 清谷 一馬, 宇野 智子 et. al.	遺伝子解析による薬物反応性 有害事象 ゲノムワイド関連解析によるゲムシタピン副作用 関連遺伝子の同定.	<i>Surgery Frontier</i>	20巻2号	198-201	2013

加藤 陽一郎, 高田 亮, 前佛 均 et al.	遺伝子解析による薬物 反応性 抗腫瘍効果 浸潤性膀胱癌に対する 術前化学療法 感受性 予測システムの構築	<i>Surgery Frontier</i>	20巻2号	194-197	2013
宇野 智子, 前佛 均, 中村 祐輔.	ゲノムワイド関連解析に よる疾病関連遺伝子の 同定 子宮内膜症	<i>Surgery Frontier</i>	20巻2号	184-187	2013
中島 光子, 前佛 均.	ゲノムワイド関連解析に よる疾病関連遺伝子の 同定 ケロイド	<i>Surgery Frontier</i>	20巻2号	178-183	2013
Wheeler HE, Gamazon ER, Zembutsu H, 他17名	Integration of cell line and clinical trial genome-wide analyses supports a polygenic architecture of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy.	<i>Clin Cancer Res.</i>	19巻2号	491 ~ 499	2013
Nyholt DR, Low SK, Zembutsu H, 他20名	Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci.	<i>Nat Genet.</i>	44巻12号	1355 ~ 1359	2012
Elgazzar S, Zembutsu H, 他12名	Genome-wide association study identifies a genetic variant in the SIAH2 locus associated with hormonal receptor-positive breast cancer in Japanese.	<i>J. Hum Genet.</i>	57巻12号	766 ~ 771	2012
Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, 他16名	A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101.	<i>Clin Cancer Res.</i>	18巻18号	5099 ~ 5109	2012
Cha PC, Zembutsu H, 他4名	A genome-wide association study identifies SNP in DCC is associated with gallbladder cancer in the Japanese population.	<i>J. Hum Genet.</i>	57巻4号	235 ~ 237	2012

Kiyotani K, Uno S, Zembutsu H, 他10名	A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy.	<i>Pharmacogenet Genomics.</i>	22巻4号	229 ~ 235	2012
Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, 他3名	Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA.	<i>Hum Mol Genet.</i>	21巻9号	2102 ~ 2110	2012
Kiyotani K, Mushiroda T, Zembutsu H, 他15名	A genome-wide association study identifies locus at 10q22 associated with clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients in Japanese.	<i>Hum Mol Genet.</i>	21巻7号	1665 ~ 1672	2012
前佛 均, 清谷 一馬, 宇野 智子, 木村 康利, 薙田 泰誠, 光畑 直喜, 伊奈 志乃美, 鬼原 史, 山上 裕機, 平田 公一, 中村 祐輔	ゲノムワイド関連解析による ジェムシタビン副作用 関連遺伝子の同定	胆と脾	34巻2号	143 ~ 148	2013
Kummalue,T., Inoue,T., Miura, Y., Narusawa,M., Inoue,H., Komatsu,N., Wanachiwanawin, W., Sugiyama,D., Tani, K.	Ribosomal protein L11 and retinol dehydrogenase 11 induced erythroid proliferation without erythropoietin in UT-7/Epo erythroleukemic cells.	<i>Exp Hematol.</i>	in press		2015

Narusawa, M., Inoue, H., Sakamoto, C., Matsumura, Y., Takahashi, A., Inoue, T., Watanabe, A., Miyamoto, S., Miura, Y., Hijikata, Y., Tanaka, Y., Inoue, M., Takayama, K., Okazaki, T., Hasegawa, M., Nakanishi, Y., Tani, K.	TLR7 ligand augments GM-CSF-initiated antitumor immunity through activation of plasmacytoid dendritic cells.	<i>Cancer Immunology Research</i>	2	568-580	2014
Nii T, Marumoto T, Kawano H, Yamaguchi S, Liao J, Okada M, Sasaki E, Miura Y, Tani K.	Analysis of essential pathways for self-renew al in common marmoset embryonic stem cells.	<i>FEBS Open Bio.</i>	21	213-239	2014
Yamaguchi, S., Marumoto, T., Nii T., Kawano, H., Liao, J., Nagai, Y., Okada, M., Takahashi, A., Inoue, H., Sasaki, E., Fujii, H., Okano, S., Ebise, H, Sato, T., Suyama, M., Okano, H., Miura, Y., Tani, K.	Characterization of common marmoset dysgerminoma like tumorinduced by the lentiviralexpression of reprogramming factors.	<i>Cancer Science</i>	105	402-408	2014
Liao J., Marumoto, T., Yamaguchi, S., Okano, S., Takeda, N., Sakamoto, C., Kawano, H., Nii, T., Miyamoto, S., Nagai, Y., Okada, M., Inoue, H., Kawahara, K., Suzuki, A., Miura, Y., Tani, K.	Inhibition of PTEN tumor suppressor promotes the generation of induced pluripotent stem cells.	<i>Mol Ther.</i>	21	1242-1250	2013

Hiramoto, T., Ebihara, Y., Mizoguchi, Y., Nakamura, K., Yamauchi, K., Ueno, K., Nariai, N., Mochizuki, S., Yamamoto, S., Nagasaki, M., Furukawa, Y., Tani, K., Nakauchi, H., Kobayashi, M., Tsuji, K.	Wnt3a stimulates maturation of Impaired neutrophils developed from severe congenital neutropenia patient-derived pluripotent stem cells.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	110	3023-3028	2013
Yokota, Y., Inoue, H., Matsumura, Y., Nabeta, H., Narusawa, M., Watanabe, A., Sakamoto, C., Hijikata, Y., Iga-Murahashi, M., Takayama, K., Sasaki, F., Nakanishi, Y., Yokomizo, T., Tani, K.	Absence of LTB4/BLT1 axis facilitates generation of mouse GM-CSF-induced long-lasting antitumor immunological memory by enhancing innate and adaptive immune systems.	<i>Blood</i>	120	3444-3543	2012
Miyamoto, S., Inoue, H., Nakamura, T., Yamada, M., Sakamoto, C., Urata, Y., Okazaki, T., Marumoto, T., Takahashi, A., Takayama, K., Nakanishi, Y., Shimizu, H., Tani, K.	Coxsackievirus B3 Is an oncolytic virus with immunostimulatory properties that is active against lung adenocarcinoma.	<i>Cancer Res.</i>	72	2609-2621	2012
Hamada, K., Yoshihara, C., Ito, T., Tani, K., Tagawa, M., Sakuragawa, N., Ito, H., Koyama, Y.	Antitumor effect of chondroitin sulfate-coated ternary granulocyte macrophage colony-stimulating factor plasmid complex for ovarian cancer.	<i>J Gene Med.</i>	14	5120-127	2012

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

日本臨牀 第70巻・第12号（平成24年12月号）別刷

特集：固形がんの免疫・抗体療法

抗体療法の基礎（種類、特徴など）：概論

谷口博昭 今井浩三

II. 基礎研究の進歩と展望 抗体療法

抗体療法の基礎(種類, 特徴など): 概論

谷口博昭¹ 今井浩三²

An overview of antibody therapy against cancer

¹Hiroaki Taniguchi, ²Kohzoh Imai¹The Section of Antibody, Vaccine and Molecular Targeted Therapy Research,
the Institute of Medical Science, the University of Tokyo²Center for Antibody and Vaccine Therapy (CAVT), IMSUT Hospital,
the Institute of Medical Science, the University of Tokyo

Abstract

Monoclonal antibodies have become the most effective therapeutic modality for treating human cancer. Anti-cancer monoclonal antibodies can be targeted against cancer cells by several mechanisms. Even unconjugated antibodies show significant efficacy in the treatment of solid tumors and hematological malignancies. Immunoconjugates composed of antibodies conjugated to chemo-drugs, radioactive or toxins are powerful therapy for lymphomas and solid tumors. Moreover, immunomodulatory antibodies can promote the induction of anti-tumor immune responses by directly activating or inhibiting molecules of the immune system. Antibody structures now can be readily manipulated to facilitate selective interaction between the immune system and cancer cells, so that these reagents will become important components of the anti-neoplastic protocols of the future.

Key words: monoclonal antibody, tumor-associated antigen, immunomodulatory antibody, immunoconjugate, antibody engineering

はじめに

1970年代にモノクローナル抗体(mAb)作成技術が開発され、その後90年代に入り、まずアメリカで抗体治療が試みられ、更に遺伝子工学などの技術革新でキメラ抗体やヒト化抗体が登場した。2001年には我が国でも rituximab, trastuzumab が医薬品として承認され、以来モノクローナル抗体のがん治療への臨床応用は様々な局面で成功している。また、薬剤などの

融合型抗体はリンパ腫や固形がんに対して強力な新規の治療選択肢となり、免疫シグナルの修飾を行う抗体は近年、臨床試験で特筆すべき成功を収めている¹⁾。本稿では、がん治療用抗体の発展に必要な基本的戦略を概説する。

1. 抗体の標的となる腫瘍抗原

腫瘍の治療用 mAb の効果は標的抗原の性質に依存する。一般的に腫瘍抗原は、腫瘍細胞の表面に過剰に発現し、容易に抗体が到達可能で

¹東京大学医科学研究所 抗体・ワクチン治療研究部門 ²東京大学医科学研究所附属病院 抗体・ワクチンセンター

あることが望ましく、分泌型抗原の場合、抗原産生量は比較的少なく、血流中で十分量の抗体と結合できることが望ましい。

抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cytotoxicity: ADCC)や補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity: CDC)の機序を期待する場合、抗原抗体複合体が細胞表面にとどまり、免疫エフェクター細胞や補体との反応を促進することが重要である。他方、毒素のデリバリーや受容体の down-regulation の作用を期待する場合、抗原抗体複合体の細胞内への取り込みが重要となる。

治療用 mAb が認識する腫瘍関連抗原は複数の異なるカテゴリーに分類されている(表1)¹⁾。

1) 血液細胞分化抗原

CD20, 30, 33, 52などが該当する。

2) 細胞表面分化抗原

成長因子とその受容体であることが多く、CEA, EGFR, ERBB2(HER2), ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3などが知られる。

3) 血管新生関連抗原

微小血管の新生にかかわる成長因子で、VEGF, VEGFR, integrin α V β 3, integrin α 5 β 1が知られる。

4) 腫瘍間質, 細胞外基質抗原

腫瘍の支持組織であり、fibroblast activation protein や tenascin が知られる。

2. 治療用抗体の作用機序と具体例

治療用抗体の作用機序は、大別すると、

- (1) 抗原や受容体の機能阻害
- (2) 免疫系の機能(エフェクター活性)を介する
- (3) 抗体を担体として利用した薬剤などのデリバリー

に分けることができる(図1)¹⁾。

(1)は、サイトカインや成長因子自身やその受容体などに直接的に結合して、それらの生理機能を阻害する中和抗体であり、がん領域では腫瘍組織において血管新生を促進する VEGF に対する抗体(bevacizumab)が知られる。

(2)については、ADCCやCDCといった抗体

特有のエフェクター活性を介したもので、がん治療用抗体の多くが該当する^{2,3)}。具体的には、乳癌治療薬である抗HER2抗体(trastuzumab)、非Hodgkinリンパ腫治療薬である抗CD20抗体(rituximab)、大腸・直腸癌治療薬の抗EGF受容体抗体(cetuximab, panitumumab)が代表例である。

更に、抗体医薬は非常に高い抗原特異性を有するので、単体での治療応用だけではなく、細胞傷害性化合物、サイトカイン、トキシンや放射性同位元素のドラッグデリバリーの担体として有用である(ミサイル療法)。現在、急性骨髄性白血病治療に gemtuzumab ozogamicin (抗CD33抗体-calicheamicin)、難治性の低悪性度、または、濾胞性B細胞性非Hodgkinリンパ腫の治療に ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y-抗CD20抗体)、非Hodgkinリンパ腫の治療に ¹³¹I-tositumomab (¹³¹I-抗CD20抗体)の3種が臨床応用され、いずれも血液腫瘍に対するものである。

3. 細胞性免疫反応の co-stimulatory molecule の作用を修飾する抗体医薬

抗原特異的な免疫応答は、抗原提示細胞、Tリンパ球、標的細胞の複雑な相互反応である。T細胞の活性化には、抗原特異的受容体(T cell receptor)が抗原提示細胞(antigen presenting cell: APC)上の主要組織適合抗原複合体に結合した抗原ペプチドを認識し伝達されるシグナルが必要である。更に、co-stimulatory分子によって伝達される補助シグナルによる補完が重要となる。T細胞上のCD28分子はAPC上のB7分子群(CD80やCD86)との相互作用により、T細胞に活性化シグナルを伝達し、IL-2などのサイトカインの産生を誘導する。一方、同じリガンドを共有するCTLA-4はT細胞に抑制性シグナルを伝達し、T細胞の活性化を停止させる。

このco-stimulatoryシグナルを標的とした治療用抗体の開発が盛んである。抗CD152(CTLA-4)抗体はCTLA-4に結合して、その作用阻害により活性化T細胞の作用が延長し、抗腫瘍免疫が高まる。CTLA-4を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体には、ipilimumabと

表1 腫瘍の治療に用いられているモノクローナル抗体が認識する腫瘍関連抗原(文献¹⁾より引用)

腫瘍抗原の カテゴリー	腫瘍抗原の例	腫瘍抗原に対する がん治療用 mAb の例	抗原を発現している腫瘍
血液細胞分化抗原	CD20	rituximab	非ホジキンリンパ腫
		ibritumomab tiuxetan, tositumomab	リンパ腫
	CD30	brentuximab vedotin	ホジキンリンパ腫
	CD33	gemtuzumab ozogamicin	急性骨髄性白血病
	CD52	alemtuzumab	慢性リンパ性白血病
固形がんが発現 する糖タンパク 抗原	EpCAM	IGN101, adecatumumab	上皮性腫瘍(乳癌, 大腸癌, 肺癌)
	CEA	labetuzumab	乳癌, 大腸癌, 肺癌
	gpA33	huA33	大腸癌
	Mucins	pentumomab, oregovomab	乳癌, 大腸癌, 肺癌, 卵巣癌
	TAG-72	CC49(minretumomab)	乳癌, 大腸癌, 肺癌
	CAIX	cG250	腎癌
	PSMA	J591	前立腺癌
糖脂質抗原	folate-binding protein	MOv18, MORAb-003 (farletuzumab)	卵巣癌
		gangliosides(GD2, GD3, GM2 など)	3F8, ch14.18, KW-2871
糖質抗原	Ley 抗原	hu3S193, IgN311	乳癌, 大腸癌, 肺癌, 前立腺癌
血管新生関連抗原	VEGF	bevacizumab	腫瘍血管
	VEGFR	IM-2C6, CDP791	上皮由来の固形腫瘍
	integrin α V β 3	etaracizumab	腫瘍血管
	integrin α 5 β 1	volociximab	腫瘍血管
	成長因子, 分化シグナル抗原	EGFR	cetuximab, panitumumab, nimotuzumab, 806
ERBB2		trastuzumab, pertuzumab	乳癌, 大腸癌, 肺癌, 卵巣癌, 前立腺癌
ERBB3		MM-121	乳癌, 大腸癌, 肺癌, 卵巣癌, 前立腺癌
MET		AMG 102, METMAB, SCH 900105	乳癌, 肺癌, 卵巣癌
IGF1R		AVE1642, IMC-A12, MK- 0646, R1507, CP751871	グリオーマ, 肺癌, 乳癌, 頭頸部 腫瘍, 前立腺癌, 甲状腺癌
EPHA3		KB004, IIIA4	肺癌, 腎癌, 大腸癌, メラノーマ, グリオーマ, 血液悪性腫瘍
TRAILR1		mapatumumab(HGS-ETR1)	大腸癌, 肺癌, 膀胱癌, 血液悪性腫瘍
TRAILR2		HGS-ETR2, CS-1008	
RANKL		denosumab	前立腺癌, 転移性骨腫瘍
腫瘍間質, 細胞外基質抗原		FAP	sibrotuzumab, F19
	tenascin	81C6	グリオーマ, 乳癌, 前立腺癌

CAIX: carbonic anhydrase IX, CEA: carcinoembryonic antigen, EGFR: epidermal growth factor receptor, EpCAM: epithelial cell adhesion molecule, EPHA3: ephrin receptor A3, FAP: fibroblast activation protein, gpA33: glycoprotein A33, IGF1R: insulin-like growth factor 1 receptor, Ley: Lewis Y antigen, mAbs: monoclonal antibodies, PSMA: prostate-specific membrane antigen, RANKL: receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, TAG-72: tumour-associated glycoprotein 72, TRAILR: tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor, VEGF: vascular endothelial growth factor, VEGFR: VEGF receptor.

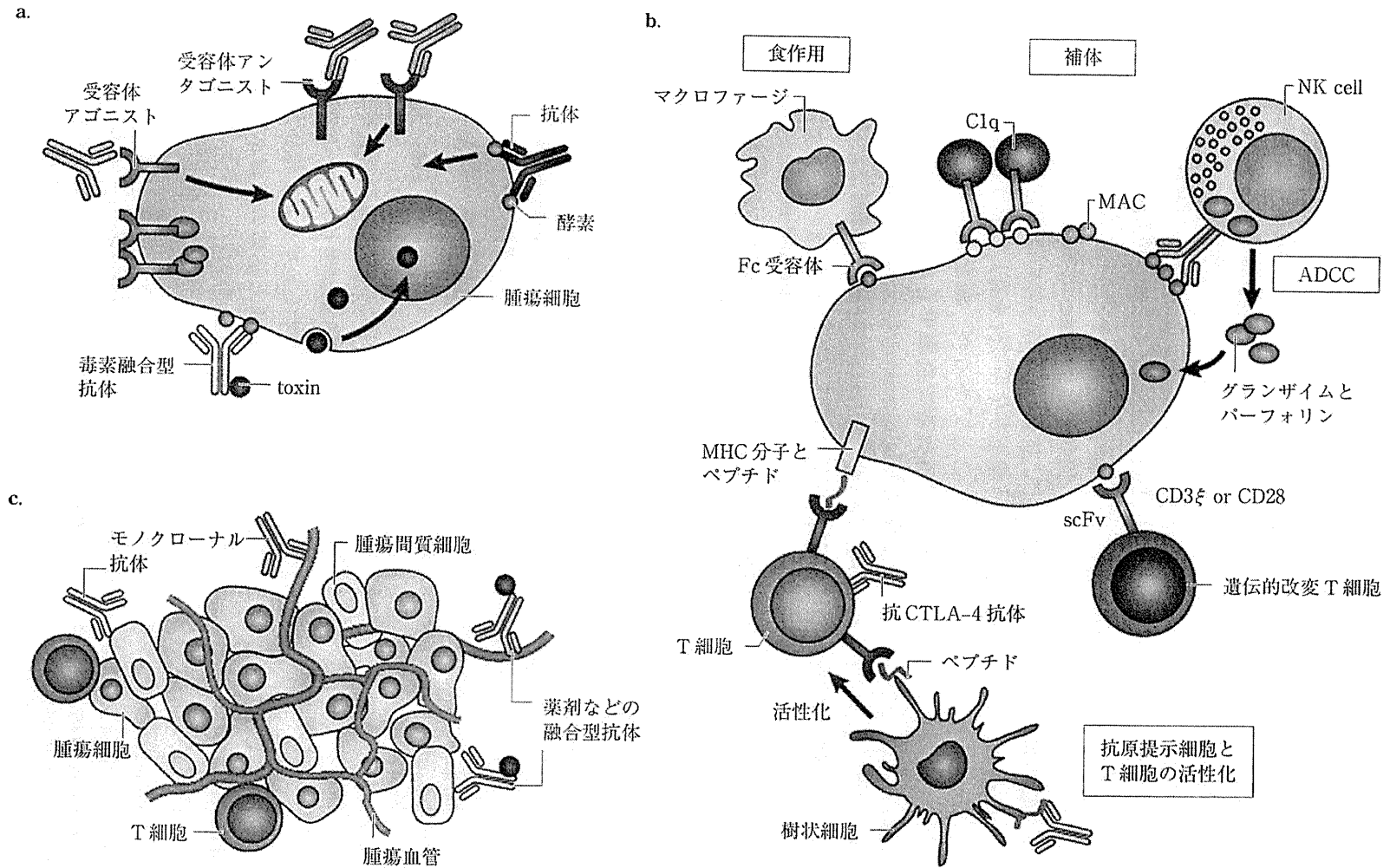


図 1 抗体医薬の作用機序(文献¹⁾より改変)

a. 直接的な腫瘍細胞傷害, b. 免疫細胞のエフェクター機能による腫瘍細胞傷害, c. 腫瘍血管と腫瘍間質細胞(微小環境)の破壊。
 抗体医療は中和活性, ADCC や CDC などのエフェクター活性, アポトーシス誘導, 抗体に融合させた低分子化合物などの活性により作用を発揮する。

tremelimumabが知られる。前者は転移性のホルモン不応性前立腺癌、メラノーマなどの治療に試験的に用いられている。T細胞の抑制性シグナルを非特異的に抑えることに起因した反応(免疫関連有害事象)を生じ、副作用として下痢、発疹がみられるが、適切なステロイド投与で回避できる⁹⁾。一方、後者はメラノーマの治療薬として試験的に用いられ、効果増強を目的に、前立腺癌や腎癌に対してはsunitinibとの併用療法が検討されている。副作用は発疹、下痢、肝機能障害が報告されている。

MDX-1106はT細胞の表面に発現する受容体programmed cell death 1(PD-1)の機能を阻害する。PD-1とリガンドであるPD-L1/B7H1またはPD-L2との結合は、活性化リンパ球にアポトーシスを誘導する⁹⁾。PD-1シグナル伝達の阻害は、メラノーマ、腎癌、非小細胞肺癌、大腸癌を対象とした早期臨床試験において良好な結果を示した⁹⁾。

co-stimulatoryシグナルを標的とした治療用抗体によるがん治療としては、アゴニストとして作用する抗体の探索も行われている。例えば、T細胞の活性化をもたらすCD137(4-1BB)に対する完全ヒト化抗体である。本抗体はPhase I試験において、非常に幅広い投与量で抗腫瘍効果を示したが、高用量の使用で重篤な肝毒性を示した⁷⁾。更に、抗CD40抗体の臨床試験が進行しており、進行膵臓癌患者にgemcitabineと抗CD40抗体を投与した結果、現在の標準治療であるgemcitabine単独投与を行った患者より生存期間が改善した⁸⁾。

4. 融合型抗体に関して(ドラッグデリバリーの観点から)

1) 抗がん剤融合体

葉酸阻害薬、ビンカアルカロイド、アントラサイクリン系の抗がん剤が抗体と融合されている。現在、臨床応用されているのはgemtuzumab ozogamicinのみであり、CD33陽性急性骨髄性白血病に適応がある⁹⁾。現在、doxorubicin, DM1(Maytansin), CC-1065, 第二世代タキサン系抗がん剤, monomethyl

auristatin E¹⁰⁾やgeldanamycinとの融合剤が臨床試験に入っている。HER2陽性進行乳癌、転移性乳癌が適応のtrastuzumab-DM1(T-DM1)やHodgkinリンパ腫などのCD30陽性リンパ腫に対するbrentuximab vedotinは、非常に高い薬効と安全性が報告されている¹¹⁾。

2) 毒素融合体

naptumomab estafenatoxは、がん転移抗原5T4に結合する抗体のFab断片にstaphylococcal enterotoxin Aを結合したもので、進行性の腎細胞癌に対しPhase III試験中である。

抗体-毒素融合体の臨床応用の際に障壁は、毒素が免疫原性を有しており反復投与できないことであるが、毒素のPEG化やヒト化による改変で克服できる。実際、抗CD22抗体とangiogeninの融合体¹²⁾、抗ErbB2抗体とヒト膵臓RNaseの融合体¹³⁾の臨床試験が開始されている。

3) Antibody-directed enzyme prodrug therapy(ADEPT)

腫瘍が産生する抗原に対する抗体に酵素を結合させ、その酵素で抗がん剤のプロドラッグを活性化する治療法をADEPTと称している¹⁴⁾。CEA陽性腫瘍に対して、CEAに対する抗体断片、カルボキシペプチダーゼG2の融合タンパク質、抗がん剤のbis-iodo phenol mustardのプロドラッグであるZD2767Pに対して行われたPhase I試験で有効性を示唆する結果が得られている。

4) サイトカイン融合体

サイトカインの全身投与は大量投与が必要となり重大な副作用が生じる。そこで、腫瘍に特異的な抗体とサイトカインを融合する方法が考案された。IL-2と抗体の融合タンパク質は、*in vivo*で神経芽細胞腫、メラノーマ、大腸癌に対して効果を認めている。また、GD2やEpCAM抗体とヒト化IL-2を融合したタンパク質が、転移性メラノーマや前立腺癌で試験され、NK細胞の数、ADCC活性の上昇を認めた。

フィブロネクチンに対するscFv(single chain Fv: 可変領域(Fv)をペプチドリンカーで結合した単鎖可変領域)とTNF α を融合した

L19-TNF α は強力な抗腫瘍活性を示し¹⁵⁾, 現在, 標準全身療法に適さない再発または難治性の局所進行性または転移性結腸直腸癌患者を対象にPhase II試験が行われている。

おわりに

近年の抗体工学の進歩により, 多種多様な抗体改変技術が登場している。可変領域のみからなる単鎖抗体を連結させて, 一方の可変領域で標的細胞の表面抗原であるCD19に結合し, もう一方の可変領域で細胞傷害性T細胞のCD3抗原, もしくは, NK細胞のCD16抗原と結合

し, 抗腫瘍活性を増強する技術(BiTE)が開発され, B細胞腫瘍に対し, より少量で高い効果が得られている^{16,17)}。また, catumaxomabは抗EpCAMと抗CD3抗体を含み, EpCAM陽性がん細胞とCD3陽性Tリンパ球に結合し, 更にFc断片を介して抗原提示細胞に結合する。EpCAM陽性腫瘍の腹水治療にEUで認可された。

これらの新規技術に薬剤を組み合わせることで, 将来的に抗体医薬品における薬剤融合抗体の割合が増加することが予測される。

■ 文 献

- 1) Scott AM, et al: Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 12: 278-287, 2012.
- 2) Weng WK, Levy R: Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 21: 3940-3947, 2003.
- 3) Gennari R, et al: Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 10: 5650-5655, 2004.
- 4) Hodi FS, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711-723, 2010.
- 5) Brahmer JR, et al: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1(MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28: 3167-3175, 2010.
- 6) Topalian SL, et al: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366: 2443-2454, 2012.
- 7) Weiner LM, et al: Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 10: 317-327, 2010.
- 8) Beatty GL, et al: CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 331: 1612-1616, 2011.
- 9) Bross PF, et al: Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 7: 1490-1496, 2001.
- 10) Sanderson RJ, et al: In vivo drug-linker stability of an anti-CD30 dipeptide-linked auristatin immunoconjugate. *Clin Cancer Res* 11: 843-852, 2005.
- 11) Alley SC, et al: Antibody-drug conjugates: targeted drug delivery for cancer. *Curr Opin Chem Biol* 14: 529-537, 2010.
- 12) Krauss J, et al: Targeting malignant B-cell lymphoma with a humanized anti-CD22 scFv-angiogenin immunoenzyme. *Br J Haematol* 128: 602-609, 2005.
- 13) De Lorenzo C, et al: A fully human antitumor immunoRNase selective for ErbB-2-positive carcinomas. *Cancer Res* 64: 4870-4874, 2004.
- 14) Denny WA: Tumor-activated prodrugs—a new approach to cancer therapy. *Cancer Invest* 22: 604-619, 2004.
- 15) Borsi L, et al: Selective targeted delivery of TNF α to tumor blood vessels. *Blood* 102: 4384-4392, 2003.
- 16) Seimetz D, et al: Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab(anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 36: 458-467, 2010.
- 17) Baeuerle PA, Reinhardt C: Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res* 69: 4941-4944, 2009.

**第7章 各疾患領域の臨床医からみた
今後開発・応用すべき DDS 技術**
**第1節 DDS 研究の動向と各種がん治療における
DDS 開発へのメディカルニーズ**

東京大学 医科学研究所 附属病院長 博士(医学) 今井浩三
東京大学 医科学研究所 特任准教授 博士(医学) 谷口博昭

(株)技術情報協会

2013年3月発刊 「DDS製剤の開発・評価と実用化手法」抜刷
293-299頁