

# Therapeutic anti-NK lymphoma monoclonal antibodies that directly induces cell death via large pore formation

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 武内, 詩織 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002613">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002613</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2344 号

Therapeutic anti-NK lymphoma monoclonal antibodies that directly induces cell death via large pore formation

NK リンパ腫に対する新規治療抗体の樹立

武内 詩織 (たけうち しおり)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

NK 細胞リンパ腫は、日本を含む東アジアで発症頻度が高いが、希少病型で、悪性度が高く予後不良である。通常のリンパ腫の化学療法(CHOP 療法)は効果が乏しく、SMILE 療法により予後は多少改善したものの、進行期や治療抵抗性 NK リンパ腫では依然として極めて予後が不良な現状であり、有効な治療法の開発が急務となっている。本研究では、NK リンパ腫に対する新規治療モノクローナル抗体を樹立した。2種類の NK リンパ腫細胞株で免疫したマウスの脾臓細胞を用いて細胞融合を行い、ハイブリドーマライブラリーを作成し、免疫原とは異なる NK リンパ腫細胞株を用いてスクリーニングを行い、NK リンパ腫に細胞傷害活性を示すモノクローナル抗体を樹立した。本抗体はNK 細胞リンパ腫だけでなく、T 細胞リンパ腫・白血病やホジキンリンパ腫細胞株にも直接的に細胞死を誘導した。一方、本抗体は、正常顆粒球とは結合せず、正常リンパ球とは結合はするが細胞死は誘導しなかった。本抗体の導く細胞死は、補体、ADCC やカスパーゼ非依存性であり、細胞骨格依存性であった。また、本抗体は添加後 20 分以内に標的リンパ腫細胞表面に大きな穴をあけており、その直径は補体やパーフォリンの開ける穴の長径の約 100 倍に達した。アポトーシスとは異なる機序で起こる本細胞死を我々は “Anapocosis” と名付けている。正常細胞は傷害しないことから本抗体は、NK 細胞リンパ腫を含めたリンパ腫治療の一助となる可能性が考えられた。