

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Anti-tumor effect of antibody-drug conjugate targeting cell adhesion molecule 1 on GIST cells representing small intestinal GIST

(小腸 GIST の特性を有する GIST 細胞に対する細胞間接着分子の CADM-1 を標的とした抗体薬物複合体の抗腫瘍効果)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

病理診断学 (指導教授 廣田 誠一)

氏 名 吉田 誠

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は、消化管間葉系腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍である。小腸 GIST は胃 GIST と比較して再発の頻度が高く予後不良で、完全切除後の再発リスク分類でも腫瘍径や核分裂像数と共に原発部位が評価項目に挙げられており、同じ腫瘍径・核分裂像数であっても小腸 GIST の方が再発リスクがより高く設定されている。切除不能または再発 GIST に対しては、変異 KIT のチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬 (イマチニブなど) が使用されているが、長期投与後に二次耐性を獲得することが多く、他の機序に基づく治療法が求められている。我々は以前に、細胞間接着分子の cell adhesion molecule 1 (CADM-1) が小腸 GIST の大部分で高発現しているが、ほとんどの胃 GIST では発現していないことを報告した。本研究では CADM-1 を標的とした抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate, ADC) が、CADM-1 を発現するヒト GIST 細胞に対して抗腫瘍効果を示すかどうかを検討した。ADC としては抗 CADM-1 抗体にモノメチルアウリスタチン E (MMAE) を結合させた anti-CAD-ADC を用い、腫瘍細胞としては CADM-1 をほとんど発現していない胃由来の GIST-T1 細胞に CADM-1 cDNA を遺伝子導入して小腸 GIST の特性を再現した GIST-T1-CAD 細胞、そして GIST-T1-CAD 細胞にさらにルシフェラーゼ遺伝子を導入した GIST-T1-CAD-Luc 細胞を用いた。In vitro 実験系において、anti-CAD-ADC は GIST-T1-CAD 細胞に対して顕著な細胞傷害活性を示したが、非特異的抗体から成る control ADC は細胞傷害活性を示さなかった。GIST-T1 細胞に対しては、anti-CAD-ADC と control ADC はどちらも細胞傷害活性を示さなかった。GIST-T1 細胞と GIST-T1-CAD 細胞をヌードマウスに皮下注射し、皮下腫瘍を形成させた in vivo 実験系では、anti-CAD-ADC の尾静脈投与により、GIST-T1-CAD 細胞が形成した腫瘍では抗腫瘍効果を示したが、GIST-T1 細胞が形成した腫瘍は増大した。また、GIST-T1-CAD-Luc 細胞を SCID マウスの腹腔内に注入した腹膜播種の in vivo 実験系では、anti-CAD-ADC の腹腔内投与により、in vivo imaging system (IVIS) によるルシフェリン発光強度の低下 (腫瘍の縮小) を認めたが、control ADC 投与では発光強度の増大 (腫瘍の増大) を示した。Anti-CAD-ADC を投与されたマウスの臓器を組織学的に検討したが、明らかな変化は見られなかった。以上、anti-CAD-ADC は in vitro および in vivo の両実験系で CADM1 を発現するヒト GIST 細胞に対して抗腫瘍効果を示し、また、臓器障害も低いことが見込まれることから、CADM-1 を発現する小腸 GIST に対して有望な治療選択となることが期待される。