



Title	CD70 antibody-drug conjugate: A potential novel therapeutic agent for ovarian cancer
Author(s)	塩見, 真由
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87702
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	塩見 真由
論文題名 Title	CD70 antibody-drug conjugate: A potential novel therapeutic agent for ovarian cancer (CD70抗体薬物複合体は卵巣癌に対する新しい治療薬である)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 プラチナ系製剤は、卵巣がんの第一選択薬として使用される主要な抗がん剤である。しかし、再発した卵巣がんに対しては、セカンドライン治療以降の治療法は効果が低い。抗体-薬物複合体 (ADC) は、抗原選択性が高く、副作用が低い治療法であるが、卵巣がんに対するADCは、臨床試験の結果からは限定的な結果となっている。 本研究では、in-vitroの卵巣がん細胞株に対するCD70-ADCの細胞増殖抑制効果と、in-vivoのマウス異種移植モデルにおける抗腫瘍効果を調べることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 臨床検体におけるCD70の発現を、免疫組織化学的染色により評価した。ウェスタンブロッティングとFACS分析を用いて、卵巣癌細胞株A2780とSKOV3、およびシスプラチン耐性細胞株A2780cisRとSKOV3cisRにおけるCD70の発現を調べた。シスプラチン暴露後のCD70の発現を、control siRNAおよびNF-κB-p65-si RNAをトランスフェクションしたA2780細胞で測定した。また、CD70の発現をA2780cisR control細胞とA2780cisR-NF-κB-p65-silenced細胞とで比較した。抗CD70モノクローナル抗体をチューブリン重合阻害剤であるMMAFに結合させたADCを作成し、その細胞毒性効果を in-vitroおよびin-vivoで検討した。 結果：63例の漿液性卵巣癌の臨床検体を調べたところ、43例 (68.3%) がCD70を発現していた。進行期の患者 (n=50) では、術前化学療法を受けた患者は受けなかった患者に比べてCD70の高い発現を示す傾向があった (55.6% [15/27] 対 17.4% [4/23]、オッズ比3.2、95%信頼区間1.2-8.3、$P<0.01$)。CD70の発現は、A2780cisR、SKOV3、SKOV3cisRの各細胞で、ウェスタンブロット法とFACS分析を用いて確認した。注目すべきは、CD70の発現がシスプラチン処理後、A2780control細胞では誘導されたが、A2780-NF-κB-p65-Silenced細胞では誘導されなかったことである。さらに、A2780cisRで観察された強いCD70の発現は、NF-κB-p65のノックダウン後に抑制された。CD70-ADCは、A2780cisR、SKOV3、SKOV3cisRの各細胞に対して細胞毒性を示し、IC50値は0.104~0.341nMであった。A2780cisRおよびSKOV3cisRのマウス皮下移植モデルでは、CD70-ADCを投与したマウスの腫瘍の成長は、コントロールのADCを投与したマウスの成長に比べて有意に抑制された (A2780cisR: 32.0対1639.0mm³、$P<0.01$; SKOV3cisR: 232.2対584.9mm³、$P<0.01$)。 〔総括(Conclusion)〕 プラチナ製剤の投与により、卵巣がん細胞でCD70の発現が誘導された。CD70-ADCは、CD70を発現している卵巣がんの治療に役立つ可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 塩見 真由	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 木 村 正 副 査 大阪大学教授 新 谷 康 副 査 大阪大学教授 木 村 英一
	論文審査の結果の要旨
	本研究では細胞膜蛋白の網羅的な蛋白発現解析方法であるiTRAQ法で同定された、子宮平滑筋肉腫細胞で高発現しているCD70がシスプラチンに対する感受性が低い卵巣がん細胞株（A2780シスプラチン耐性株、SKOV3細胞株、SKOV3シスプラチン耐性株）で発現していることを確認した。CD70の働きがシスプラチンに対する感受性や腫瘍増殖に関わっていないことを示した。また、シスプラチンを曝露することによってCD70が発現する機序にNFκBが関わっている可能性があることを示した。 抗CD70抗体でCD70陽性卵巣がん細胞株における細胞傷害効果を検討したが、有意な障害効果は認めなかった。そのため抗CD70抗体に微小管阻害薬であるモノメチルアウリスタチンFを結合させた抗体薬物複合体であるCD70-ADCを作成した。CD70-ADCはCD70陽性卵巣がん細胞株に対して著大な細胞傷害効果を認めた。また、卵巣がん細胞株を皮下移植したマウスモデルにおいて腫瘍体積がCD70-ADC投与群で有意に抑制されることを示し、CD70-ADCのCD70陽性卵巣がん細胞株に対する抗腫瘍効果を示した。 本論文は、CD70-ADCがシスプラチン耐性卵巣がんに対する新たな治療選択となることを示しており、学位の授与に値すると思われる。