

論文内容の要旨

報告番号		氏名	中村 泰士
Relationship Between EGFR Expression in Oral Cancer Cell Lines and Cetuximab Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity			
口腔癌細胞株におけるセツキシマブを介した抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性と細胞表面 EGFR 発現との関連			

論文内容の要旨

上皮成長因子受容体 (EGFR: epidermal growth factor receptor) は口腔癌で過剰発現していることが報告されている。セツキシマブは、抗 EGFR キメラ化モノクローナル抗体であり、その基本骨格がヒト IgG1 であるため EGFR に対する直接阻害作用に加えて、生体内においては免疫学的効果として抗体依存性細胞障害 (ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 活性を有することが特徴であるが、口腔癌において、この ADCC 活性と EGFR 発現量との関連について十分検討がなされていない。今回、我々は口腔癌細胞における、EGFR 発現量とセツキシマブを介した ADCC 活性との関連を検討したので報告する。

口腔癌細胞株は、Ca9-22, SAS, SKN-3, HSC-4, OSC-19, Ho-1-u-1 の 6 株を使用した。口腔癌 1 細胞当たりの EGFR 発現量を、定量的フローサイトメリーにより抗体結合能 Antibody-Binding Capacity (sites/cell) として数値化した。Calcein AM を用いて、4 時間におけるセツキシマブの直接細胞増殖抑制効果および ADCC 活性を測定した。また、末梢血単核球からレトロネクチン、抗 CD3 抗体、IL-2 を用いて約 3 週間かけて NK 細胞の培養を行い、エフェクター細胞として使用した。定量的フローサイトメリーにて、6 株すべてに EGFR の発現を認めた ($1.13 \times 10^5 \sim 6.95 \times 10^5$ 個/細胞)。セツキシマブの直接細胞増殖抑制効果は、6 株すべてにおいて認められなかった。本研究において最小の EGFR 発現を示す Ho-1-u-1 にて、セツキシマブ濃度 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上で ADCC 活性が確認され、 $1 \mu\text{g/ml}$ 以上で最大活性を示した。また、その他すべての細胞株でも ADCC 活性が認められ、effector cell : target cell が 12 : 1 で最大値を示した。セツキシマブを介した ADCC 活性と細胞表面 EGFR 発現量との間に、有意な相関関係が認められた ($R=0.847, P=0.032$)。

以上より、セツキシマブの作用機序において ADCC 活性が重要なメカニズムの一つであると考えられ、EGFR 発現量がセツキシマブ治療の有効性を予測するバイオマーカーになり得ることが示唆された。