

学位授与番号	乙第 1644 号
学位授与年月日	平成 20 年 2 月 6 日
氏 名	島 樋 茂
学位論文題目	Macrophage colony-stimulating factor enhances rituximab-dependent cellular cytotoxicity by monocytes (マクロファージコロニー刺激因子はリツキシマブを介した単球の抗リンパ腫活性を増強する)
論文審査委員	主 査 教 授 金子 周一 副 査 教 授 向田 直史 須田 貴司

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

B. リンパ球表面の CD20 抗原を標的とするモノクローナル抗体 (rituximab) により、悪性リンパ腫の治療成績は飛躍的に向上した。しかし、rituximab を用いても、患者の約 5 割は治療抵抗性となるか再発を来すことから、rituximab の効果を高める方法が模索されてきた。これまで IL-2 や G-CSF と rituximab の併用が試みられたが、毒性や有効性に問題があり、臨床応用には不向きであった。Rituximab による生体内リンパ腫細胞の排除は、ほとんどが単球の抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) 作用によってもたらされることが、最近明らかとなった。そこで、単球の ADCC を強力に誘導するマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) を用いれば、rituximab の殺リンパ腫効果が増強すると考え、実験的に検証した。

健康人 8 人の末梢血から negative selection で分離した単球を M-CSF の存在下または非存在下で 48 時間培養し、エフェクター細胞を作成した。CD20 陽性リンパ腫細胞株 (Daudi)・CD20 陰性急性白血病細胞株 (Molt-4) を標的として、rituximab を介した ADCC 活性を、calcein-AM と ethidium homodimer を用いたフローサイトメトリー法で測定した。

M-CSF 刺激を受けた単球は、刺激を受けていない単球に比べ、CD20 陽性細胞に対し有意に高い rituximab 依存性 ADCC を示した (E:T 比 5:1, 46% ± 29% vs. 35% ± 32%;  $P=0.0015$ )。一方、CD20 陰性細胞株には、M-CSF 刺激・rituximab の有無にかかわらず、有意な細胞傷害活性はみられなかった。単球上 FcγRIII レセプター (FcγRIII) の発現を検討したところ、M-CSF 刺激があると、単球上の FcγRIII・III 発現量はそれぞれ 1.6 倍・1.5 倍に増加した。抗 FcγRIII 抗体または抗 FcγRIII 抗体を添加すると、ADCC 活性が有意に抑制されたことから、M-CSF 刺激による単球の FcγRIII 発現亢進が、rituximab 依存性 ADCC 増強効果に関与していると考えられた。M-CSF は、IL-2 などのサイトカインより毒性が低く単球数の増加も期待できることから、rituximab の効果を増強する薬剤として理想的であると考えられ、本論文は意義のある重要な論文であると判断した。