

Brentuximab vedotin による細胞死に対する可溶性 CD30 と ADAM10/17 の影響

○佐藤 啓介^{1,2}, 小迫 知弘¹, 田中 めぐ美¹, 讃井 美保¹, 相川 晃慶¹, 佐藤 陽菜¹, 緒方 憲太郎^{1,2}, 神村 英利^{1,2}, 武本 重毅³, 本田 伸一郎¹ (福岡大学薬学部,²福岡大学病院,³聚楽内科クリニック)

【目的】成人 T 細胞白血病 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) の感染後、約 60 年の潜伏期間を経て発症する。約 5% のキャリアが ATL を発症し 5 年生存率は 15% 未満であることから、新規治療法の開発が待ち望まれている。ATL 細胞の細胞表面上には TNF receptor superfamily member の一つである CD30 が発現している。また、可溶性 CD30 (sCD30) は予後が特に悪い aggressive ATL の診断時に増加する傾向がある。本研究室の知見より、HTLV-1 感染細胞株において CD30 の切断に A Disintegrin And Metalloproteinase (ADAM) ファミリーである ADAM10/17 が関与していることが示唆されている。一方、Brentuximab vedotin (BV) は CD30 抗原を標的とするキメラ型モノクローナル抗体に、微小管阻害作用を有する MMAE を結合させた抗体薬物複合体であり、HTLV-1 感染細胞株において細胞死を引き起こすことが報告されている。本研究では BV 細胞死に対する sCD30 の影響及び ADAM10/17 阻害剤による BV の効果増強の可能性を検討した。

【方法】HTLV-1 感染細胞株である S1T、MT-2 及び未分化大細胞型リンパ腫細胞株である Karpas299 を用い、細胞生存率は生細胞数測定試薬 SF (ナカライテスク社) を用いて測定した。さらに、細胞培養上清中の sCD30 濃度については ELISA 法 (eBioscience 社) を用いて測定した。

【結果・考察】MMAE の単独処理による、S1T、MT-2、および Karpas 299 細胞の EC₅₀ はそれぞれ 139、189 および 107 nM であった。一方、全ての細胞株の細胞膜表面上に CD30 が発現しており、BV による S1T、MT-2、および Karpas 299 細胞の EC₅₀ はそれぞれ 0.03、0.24、および 0.05 µg/mL であり、MT-2 の効果が最も低かった。興味深いことに、MT-2 における sCD30 濃度は、他 2 種類の細胞よりも高かった。更に、recombinant CD30 (rCD30) と共に BV を処理したところ BV による細胞死が回避されたことから、sCD30 が BV の効果に影響することが示唆された。一方、ADAM10/17 阻害剤は、S1T 細胞において BV による細胞死を増加させた。これらの結果より BV の細胞死に sCD30 の濃度が関与し、それを阻害する ADAM10/17 阻害剤は BV の有効性を向上させることが示唆された。