

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	岡 崎 章 悟
論文審査担当者	主 査	先端医科学	佐 谷 秀 行	
	病理学	金 井 弥 栄	病理学	坂 元 亨 宇
	薬理学	安 井 正 人		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：平成28年	2月10日

## (論文審査の要旨)

論文題名：Development of an ErbB4 monoclonal antibody that blocks neuregulin-1-induced ErbB4 activation in cancer cells  
(癌細胞におけるneuregulin-1誘導性ErbB4活性化を阻害するErbB4モノクローナル抗体の作製)

受容体型チロシンキナーゼErbB4の性状解析及びそれを標的とした抗体医薬品の開発を目的として、新規抗ErbB4モノクローナル抗体を作製した。作製した4種類のクローンを解析したところ、ErbB4特異的な反応を示し、その中の1種類はリガンド依存的なErbB4の活性化を阻害した。また、乳癌細胞株MCF7において、マトリゲル上でのリガンド依存的な増殖を抑制することが示された。

審査では、スクリーニングで得られた多くのハイブリドーマクローンから、今回解析した4種類のクローンを選択した根拠を問われた。抗体医薬品として開発するためには、高い親和性が求められるため、特に親和性の高い4種類の抗体に絞った解析を行ったと回答された。また、細胞株を用いたErbB4の発現解析をフローサイトメトリーにて行っているが、ウェスタンブロットやRT-PCRのような手技で行わなかった理由について問われた。近年、癌細胞は均一な細胞集団ではなく、薬剤感受性や造腫瘍性が異なるサブポピュレーションが存在することが報告されており、ウェスタンブロットやRT-PCRにおいてはこのようなポピュレーションの検出はできないが、フローサイトメトリーではそれが可能となるという利点があると回答された。実際に、乳癌細胞株MCF7においてはErbB4の発現が異なるサブポピュレーションの存在を確認していることが報告された。抗体医薬品への応用を考える上で、リガンドに対する拮抗作用の有用性について問われた。現在、ErbB1に対する抗体医薬品として承認されているセツキシマブとパニツムマブはいずれもリガンド結合を阻害することが報告されており、ErbB4についてもリガンドによる活性化を阻害する抗体は有用な治療戦略であると考察していると回答された。また、MCF7細胞について、マトリゲルにおけるスフェア形成を抗ErbB4モノクローナル抗体が抑制する機序について問われた。この機序に関する詳細な検討はまだ行っていないが、ErbB4の制御するシグナルとしてERKやAKTなどの細胞増殖に寄与する経路が知られているので、それらの経路が抑制されていることが予想されると回答された。スフェアは包埋して切片を作製することが可能なので、切片を作製してどのようなシグナルに影響しているか、今後検討したいとも回答があった。抗体の臨床応用を目指す上で、どのような前臨床試験を今後行う予定であるか問われた。今回の検討ではin vitroでの増殖抑制活性の評価を行ったが、in vivoでの検討はまだ行っていないため、MCF7細胞を免疫不全マウスへ異種移植したモデルにて治療実験を行う予定であること、更に変異型ErbB4がメラノーマや肺癌において報告されているので、作製した抗体が変異型ErbB4陽性細胞に対しても効果を示すか検討を行いたいと回答された。

以上のように、本研究にて作製した抗ErbB4モノクローナル抗体は臨床応用に向けてさらなる抗腫瘍活性の評価等が必要ではあるが、新たな抗体医薬品の開発に繋がる有意義な研究であると評価された。