

研究速報

HER2を分子標的とするイムノトキシン erb-38の  
ヒト胃癌に対する抗腫瘍効果

篠原 尚 森田 眞照 河合 英 仁木 正己  
野村 栄治 原 均 豊田 昌夫 谷川 允彦

**緒言：**上皮細胞における HER2の過剰発現は細胞増殖の制御異常に起因する腫瘍の進展に深く関与することから、HER2を分子標的とする抗体療法や樹状細胞療法が注目されている<sup>1)</sup>。胃癌でも約20%に蛋白過剰発現が見られ、予後不良性と相関が認められている<sup>2)</sup>。我々は抗 HER2モノクローナル抗体(以下、mAbと略記)を細胞傷害物質の腫瘍までのキャリアとして用いるイムノトキシン erb-38を作成し、HER2高発現ヒト胃癌細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。

**実験材料および方法：**抗 HER2mAb である e23の可変領域 (Fv) から H 鎖の Asn-44 と L 鎖の Gly-99 を Cys で置換、S-S 結合で連結して HER2認識のための最小単位 e23 dsFv を得た。Pseudomonas exotoxin (Mr 38 以下、PE38 と略記) の細胞結合ドメインを e23 (dsFv) で置換し、リコンビナントイムノトキシン erb-38 [e23 dsFv PE38] を作成した。対照イムノトキシンとして PE38 の細胞結合ドメインを抗 CD22mAb の dsFv で置換した anti-CD22 を用いた。標的細胞としてヒト胃癌細胞 MKN-45 とその腹膜播種性転移株 MKN-45P (金沢大学、米村 豊博士より供与) を、また対照細胞として HER2<sup>+</sup>/CD22<sup>+</sup> Burkitt's lymphoma 細胞 Raji を用いた。イムノトキシン感受性は暴露72時間後に MTT assay で、HER2発現レベルは flow cytometry で評価した。

**結果：**HER2高発現細胞 MKN-45P に対する erb-38 の IC<sub>50</sub> は 4ng/ml で、HER2発現レベルの低い MKN-45 (IC<sub>50</sub>=40ng/ml) の10倍高感受性であった。HER2陰性細胞である Raji に対しては殺細胞性をもたなかった。一方、対照イムノトキシン anti-CD22 は CD22陽性細胞である Raji に対して IC<sub>50</sub>=3g/ml と高い殺細胞性を示したが、いずれの胃癌細胞に対しても殺細胞性をもたず、erb-38の抗腫瘍細胞活性は HER2特異的であると言えた (Fig. 1)。

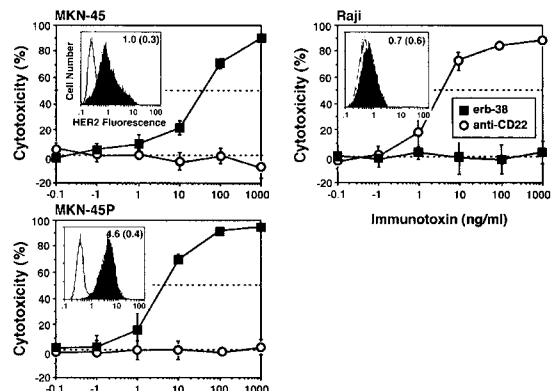
**考察：**癌特異抗原の同定に伴って再評価されている抗体療法や細胞療法といった特異的免疫療法は、いわゆる個別化医療の究極形と考えられるが、抗体治療の

うちでも mAb を細胞障害物質の腫瘍までのキャリアとして用いるイムノトキシンにはより確実な抗腫瘍効果が期待できる<sup>3)</sup>。本研究で我々は上皮増殖因子受容体 HER2を標的とするイムノトキシン erb-38を作成し、HER2高発現性胃癌細胞に対する特異的細胞傷害活性を確認した。今後は生体への至適投与量の決定や毒性の軽減などの克服により、臨床応用を目指したい。

Key word : anti-HER2 immunotoxin

**文献：**1) Tzahar E, Waterman H, Chen X et al : A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. Mol Cell Biol 16 : 5276-5287, 1996 2) Yonemura Y, Ninomiya, I, Yamaguchi A et al : Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res 51 : 1034-1038, 1991 3) Pai LH, Wittes R, Setser A et al : Treatment of advanced tumors with immunotoxin LMB-1 ; an antibody linked to Pseudomonas exotoxin. Nat Med 2 : 350-353, 1996

Fig. 1 HER2-specific cytotoxicity of erb-38



Antitumor Effect on Human Gastric Cancer Cells of an erb-38 Immunotoxin Targeting at HER2. Hisashi Shinohara, Shinsho Morita, Masaru Kawai, Masami Niki, Eiji Nomura, Hitoshi Hara, Masao Toyoda and Nobuhiko Tanigawa  
Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College

<2001年4月5日受理> 別刷請求先: 篠原 尚 〒569 8686 高槻市大学町2-7 大阪医科大学一般・消化器外科