

## データマネジメントセミナー(2)

抗腫瘍モノクローナル抗体の機能を増加させる“**Pro-Drug**”としてのベータグルカンの機能と、それによる血液循環好中球を介した新規の腫瘍消去メカニズム

Beta-Glucan Functions as a “Pro-Drug” to Augment the Function of Anti-Tumor Monoclonal Antibodies (mAbs), Providing a Novel Mechanism for Killing Tumors via Circulating Blood Neutrophils

Brian K. Brandley, Gordon D. Ross, Jun Yan, Richard D. Hansen, and Daniel J. Allendorf

ブライアン K.ブランドリー, ゴードン D.ロス, ジュン・ヤン, リチャード D.ハンセン, ダニエル J.アレンドルフ

Tumor Immunobiology Program, James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, Louisville, KY; Pharmaceutical Division, Biopolymer Engineering, Inc., Eagan, MN

レイビル大学 ジェームス・グラハム・ブラウン癌センター 腫瘍免疫プログラム

(ケンタッキー州レイビル), バイオポリマー・エンジニアリング社 (ミネソタ州イーガン)

Beta-glucan has been used as an immune modulator for decades, but its mechanism of action was unclear. Lack of mechanistic understanding has historically led to variable results in beta-glucan studies. Recently our group has determined the route by which oral beta-glucan mediates many of its biological effects (Cancer Res 2003, 63: 9023 – 9031; J. Immunol. 2004, 173: 797 – 806). Particulate beta-glucan, delivered orally, is taken up by macrophages in the gut, and transported to the bone marrow and spleen. The macrophages gradually digest the glucan into small, active fragments. These fragments are released and interact with Complement Receptor 3 (CR3, also known as Mac-1 or CD11b/CD18) on the surface of neutrophils and monocytes. The bound beta-glucan fragments thus “prime” the margined pool of neutrophils, allowing them to more effectively destroy infectious agents. In addition, these glucan-primed neutrophils will destroy any diseased cell on which complement fragments have been deposited. This activity has allowed the design of novel anti-tumor therapies, which, for the first time, recruit neutrophils via C5a- and LTB<sub>4</sub>- mediated chemotaxis into the battle against cancer. Tumor therapy with humanized mAbs such as Herceptin™, Rituxan™, and Erbitux™ is now accepted clinical practice, but still fails in most patients. Such mAb usually do not kill tumors completely, but may suppress tumor growth for a period of time. It is notable that complement-dependent cytotoxicity (CDC) and leukocyte C3-receptor-dependent cytotoxicity (CRDC), which are potent mAb effector mechanisms against microbial pathogens, are usually less active against cancer. Humanized antitumor IgG1-based mAbs do activate complement and coat tumors with iC3b, the target ligand for the leukocyte iC3b-receptor CR3. However, CRDC requires that CR3 bind simultaneously to both iC3b and yeast cell wall beta-glucan to trigger killing of the yeast. Since tumors do not express beta-glucan, they escape this protective

mechanism used against yeast and fungal infections. Our research showed that soluble yeast beta-glucan bound to a lectin site within CR3 and primed the receptor for triggering cytotoxic degranulation in response to iC3b-coated tumors, thus evoking an important killing mechanism of host defense for anti-tumor immunotherapy.

ベータグルカンは免疫調節剤として長年利用されてきたが、その作用メカニズムは不明であった。作用メカニズムが不明であるが故に、現在までベータグルカンの研究の中で様々な見解が導き出されてきた。最近、我々の研究によって、経口投与されたベータグルカンが生物学的効果を発揮する経路を発見した (*Cancer Research* 2003, 63:9023-9031; *Journal of Immunology* 2004, 173:797-806)。経口摂取した粒子状ベータグルカンは消化管において、マクロファージに取り込まれ、骨髄や脾臓に到達する。そして、マクロファージが徐々にグルカンを活性フラグメントに細分化させる。これらのフラグメントは放出され、好中球や単球の表面上にある CR3 レセプター (Mac-1, CD11b/CD18) に結合する。結合したベータグルカンのフラグメントは好中球の末梢プールを抗原刺激し、病原体をより一層効果的に撃退させる。さらに、グルカンにより抗原刺激を受けた好中球は補体フラグメントが付いた全ての病的細胞を破壊する。この活性により、C5a および LTB<sub>4</sub> を介した好中球走化作用による抗腫瘍作用といった新規の抗腫瘍治療の開発が可能となる。現在、モノクローナル抗体 (mAbs) (例: Herceptin<sup>TM</sup>, Rituxan<sup>TM</sup>, Erbitux<sup>TM</sup>) による腫瘍治療は臨床上認められているが、多くの患者にとっては効果的ではない。そのようなモノクローナル抗体は通常、腫瘍を完全には消去しないが、ある一定期間、腫瘍の成長を抑制するとされている。着目すべき点は、強力なモノクローナル抗体の病原微生物に対する作用メカニズムとされている補体依存性細胞毒性 (CDC) および白血球 C3 受容体依存性細胞毒性 (CRDC) は通常癌に対し効果を発揮しないことである。IgG1 系抗腫瘍モノクローナル抗体は補体を活性化させ、iC3b (白血球 iC3b 受容体である CR3 の対象リガンド) で腫瘍を覆う。しかしながら、受容体依存性細胞毒性 (CRDC) の場合、酵母を消去するためには、CR3 が iC3b および酵母細胞壁ベータグルカンの両方に同時に結合する必要がある。腫瘍はベータグルカンを提示しないため、酵母および真菌感染症に働く保護作用を回避することができる。我々の研究により、可溶性酵母ベータグルカンが CR3 内のレクチン部位に結合、抗原刺激することにより、iC3b に覆われた腫瘍への反応としての細胞毒性脱顆粒を誘発し、抗腫瘍免疫治療にとって重要な宿主防御作用をもった腫瘍消去メカニズムを惹起することが示された。