

## 新たな近赤外光線免疫療法で悪性中皮腫を破壊

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学博士課程4年(現、一宮市立一宮市民病院呼吸器内科)の西永 侑子大学院生、同大高等研究院・最先端イメージング分析センター/医工連携ユニット・医学系研究科呼吸器内科学の佐藤 和秀 S-YLC 特任助教、同大未来社会創造機構・最先端イメージング分析センター/医工連携ユニットの湯川 博 特任准教授、同大医学系研究科呼吸器外科学の芳川 豊史 教授、同大大学院工学研究科の馬場 嘉信 教授および国立病院機構名古屋医療センターの長谷川 好規 院長らの研究グループは、米国がんセンター(National Cancer Institute, National Institutes of Health, NCI/NIH)分子治療診断部門の小林 久隆 主任研究員、東北大学未来科学技術共同研究センター/東北大学大学院医学系研究科抗体創薬研究分野の加藤 幸成 教授らとの共同研究により、前臨床研究として、ポドプラニン(POD)を分子標的とする悪性中皮腫に対する近赤外光線免疫療法の開発に成功しました。

悪性胸膜中皮腫は予後不良で、将来的に世界中で患者数が増加すると予想されています。しかし、悪性胸膜中皮腫に対する有効な化学療法は限られており、切除不能例に対する治療法は非常に限定的であるため、新たな薬剤や治療方法の開発が望まれています。ポドプラニンは、悪性中皮腫に発現が報告されているタンパク質であり、病理診断においての陽性マーカーとして使用されてきました。共著者の東北大学の加藤教授らのグループは、ポドプラニンをターゲットとした抗体医薬として新規の抗ポドプラニン抗体である NZ-1 を開発しました。

近赤外光線免疫療法(NIR-PIT)は、共著者の米国立がんセンター(NCI/NIH)の小林博士らのグループにより開発された新しいがん治療法です。がん細胞が発現するタンパク質を特異的に認識する抗体と光感受物質 IR700 の複合体を合成し、その複合体が細胞表面の標的タンパク質に結合している状態で 690nm 付近の近赤外光を照射すると細胞を破壊します。現在、局所再発頭頸部扁平上皮がんに対する国際的な第 III 相臨床試験(LUZERA-301)が行われており、近い将来認可が期待されています。

今回の研究では、ヒト悪性胸膜中皮腫外科切除検体でのポドプラニンの発現を検討した上で、NIR-PIT と NZ-1 を組み合わせた、ポドプラニンを標的とする悪性中皮腫に対する近赤外光線免疫療法の効果を証明しました。今回の研究で、ポドプラニンを標的とした NIR-PIT が、悪性胸膜中皮腫に対して有望な新規の治療法になりうる事が示唆されました。

## 研究成果

名古屋大学医学部附属病院で手術を受けられた日本人の患者さんのうち、研究目的に使用することに同意いただいた方の手術検体を用い、腫瘍組織に NZ-1 によるポドプラニンの免疫染色を行いました。悪性中皮腫の組織型別に分類したところ、上皮型におけるポドプラニン陽性率が 86.7%、二相型(上皮型と肉腫型が混在)におけるポドプラニン陽性率が 66.7%であり、全体で 83.3%と 8 割以上の方にポドプラニンの発現が見られました。白人と日本人の悪性胸膜中皮腫の細胞におけるポドプラニンの発現を比較したところ、どちらの人種の細胞でも同様にポドプラニンの発現を認め、人種を超えて広く悪性胸膜中皮腫に発現していることが示唆されました。

次に、抗ヒトポドプラニン抗体である NZ-1 と水溶性光感受物質である IRDye 700DX(IR700)の複合体を合成し、NZ-1-IR700 を作製しました。NZ-1-IR700 を用い、ヒト悪性胸膜中皮腫がん細胞に対する近赤外光線免疫療法を実施しました。顕微鏡で観察したところ、近赤外光の照射後、速やかに細胞の膨張、破裂、細胞死が見られました。標的細胞(ポドプラニン陽性ヒトがん細胞)と非標的細胞(ポドプラニン陰性ヒトがん細胞)を共培養し、同時に近赤外光を照射したところ、標的細胞のみに細胞死がおり、非標的細胞には特に影響はありませんでした。マウスのがんモデルにおいて、経静脈的に薬剤を投与しても腫瘍部位に十分に薬剤が到達することが確認できました。また、マウスのがんモデルにおいて治療の結果、明らかな腫瘍の増大抑制が確認でき、マウス胸膜播種悪性中皮腫モデルにおいても顕著な腫瘍縮小効果が得られました (図 1)。

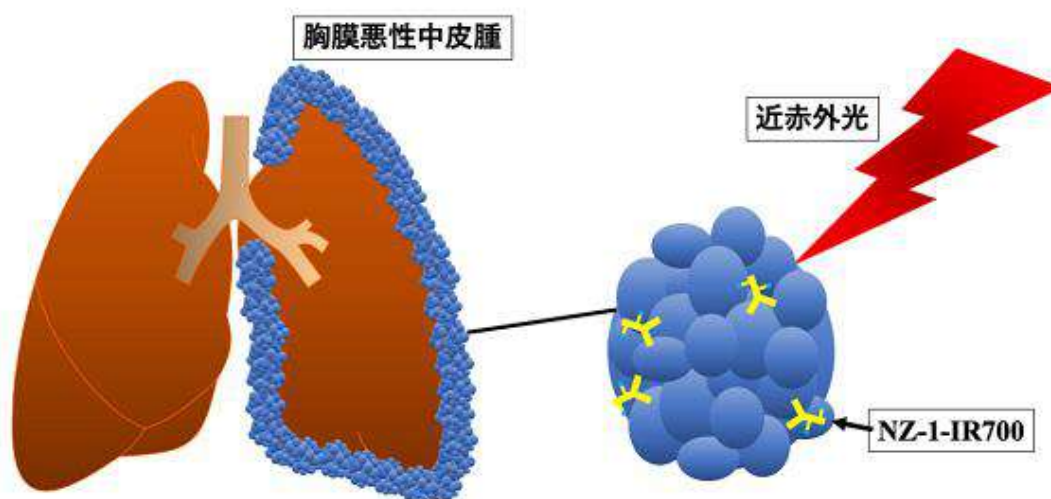


図 1 近赤外光のがん治療イメージ

## 今後の展開

ポドプラニンを標的とする悪性中皮腫に対する近赤外光線免疫療法の効果を細胞実験と動物実験で確認しました。また、ポドプラニンが白人と日本人の中皮腫がん細胞に人種を超えて広く発現していることも確認できました。本研究は近赤外光線免疫療法を人の悪性中皮腫治療へ応用する際、基礎的知見として貢献することが期待されます。

本研究では、NZ-1 によって免疫染色による組織診断から、NIR-PIT による治療まで、同一の抗体によって行えることが証明でき、診断から、悪性中皮腫のポドプラニンの発現確認と、それに引き続く治療への流れを創設することができました。最近、さらに選択的にがん細胞のポドプラニンを認識することができる cancer-specific monoclonal antibody(CasMab)技術を用いた新世代の抗体が、東北大学の加藤 幸成 教授らにより開発されています。現在、CasMab を NIR-PIT に応用することで、さらに選択性の高い治療を目指しています。

今後、胸部腫瘍に対する新しい近赤外光の照射デバイスの開発や従来の治療との併用など、さらなる応用が検討されています。

## 論文情報

タイトル Targeted Phototherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Near Infrared Photoimmunotherapy Targeting Podoplanin

雑誌 Cells(4 月 20 日付の電子版)

DOI: 10.3390/cells9041019

日本語原文 <https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2020/04/press20200424-01-hikari.html>

文 JST 客観日本編集部