

名大医学部学友時報 2021 10

目 次	
1. 動物実験棟新棟について (1)	7. 研修報告 中島 啓輔 (10)
2. 准教授就任 大須賀智子 (2)	8. 懐かしき日々 今釜 史郎 (11)
上野 真治 (3)	9. 会員寄稿 櫻井 武 (12)
3. 新院長に聞く 半田市立半田病院 渡邊 和彦 (4)	10. 創基150周年医学部基盤整備 支援事業卒年別寄附状況 (15)
4. 在米医師講演会報告 長谷川仁紀 (5)	11. 名古屋支部総会のお知らせ
5. 医師倭人伝 兼井由美子 (6)	12. 編集後記 (16)
6. プレスリリース 安井 裕智 (7)	



動物実験棟新棟完成 時報部撮影

准教授就任

発育・加齢医学講座 産婦人科学分野 准教授

おおすか さとこ
大須賀 智子



〈経歴〉

- 平成14年3月 筑波大学医学専門学群 卒業
- 平成14年5月 豊橋市民病院 研修医
- 平成15年4月 豊橋市民病院 産婦人科医師
- 平成18年10月 りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院 産婦人科医師
- 平成21年4月 市立豊中病院 産婦人科医師
- 平成23年3月 Harvard School of Dental Medicine, Razzaque lab.
- 平成24年4月 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程 産婦人科学 入学
名古屋大学医学部附属病院 産科婦人科 医員
- 平成28年4月 名古屋大学医学部附属病院 産科婦人科 助教
- 平成29年9月 名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター生殖周産期部門 助教
- 平成30年4月 名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター生殖周産期部門 講師
- 令和3年7月 名古屋大学大学院医学系研究科 発育・加齢医学講座 産婦人科学 准教授

〈業績〉

- 1.Kasahara Y[‡], Osuka S^{*†}, Takasaki N[‡], Bayasula, Kaiyama H. et al., Primate-specific POTE-actin gene could play a role in human folliculogenesis by controlling the proliferation of granulosa cells. Cell Death Discov. 20:7 (1) :186. 2021. (#equal contribution)
- 2.Muraoka A, Osuka S^{*}, Kiyono T, Suzuki, M, Kikkawa F, et al. F&S Sci. 1:195-205. 2020
Establishment and characterization of cell lines from human endometrial epithelial and mesenchymal cells from patients with endometriosis. (*corresponding author)
- 3.Osuka S, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Kikkawa F. et al., Thyroid autoantibodies do not impair the ovarian reserve in euthyroid infertile women: A cross-sectional study. Horm Metab Res. 50: 537-542. 2018
- 4.Osuka S, Iwase A, Nakahara T, Saito A, Kikkawa F et al., Kisspeptin in the hypothalamus of 2 rat models of polycystic ovary syndrome. Endocrinology 158: 367-377. 2017
- 5.Osuka S, Razzaque MS. J Bone Miner Metab. Can features of phosphate toxicity appear in normophosphatemia? 30:8-10. 2012

学友会の皆様には、時下ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。この度、令和3年7月1日付けをもちまして、名古屋大学医学系研究科発育・加齢医学講座産婦人科学分野の准教授に着任致しました。本紙面をお借りし、謹んでご挨拶を申し上げます。

私は平成14年筑波大学を卒業後、地元である豊橋市民病院で研修医として勤務、その後産婦人科へ進むと同時に名古屋大学産婦人

科学講座（水谷栄彦教授）へ入局致しました。豊橋市民病院では、当時第一部長であった柿原正樹先生、現副院長の河井通泰先生ならびに、直属の指導医であった伊藤充彰先生（現春日井市民病院部長）をはじめとした先生方にご指導賜りました。先生方には産婦人科医としての基本ならびに、研究の視点や専門性をもって診療を行うことの重要性をお示し頂き、大学院進学を志すきっかけとなりました。

平成18年に出産後夫の異動に伴い、大阪のりんくう総合医療センターへお世話になり、当時部長であった光田信明先生（現大阪母子医療センター副院長）、現部長でコウノドリモデルとなられた荻田和秀先生にご指導頂きました。大阪の先生方は、専門医もなく門下生でもない子持ちの女医を受け入れ、他のメンバーと同様に診療の機会とご指導を下さり、この期間に産婦人科専門医を取得することができました。

その後夫の留学に伴い渡米し、現地（ボストン）の日本人妊婦をサポートする会に参加したご縁で、Harvard School of Dental MedicineのMohammed S. Razzaque先生のラボで研究に従事する機会を得ました。抗老化遺伝子といわれるklotho遺伝子やリン酸毒性に関する研究に携わり、基礎研究の面白さを知るとともに、基礎研究に真摯に取り組む研究者の考え方に触れることができ、非常に貴重な経験となりました。

平成24年には帰国し大学院へ入学、不妊生殖グループに配属となり、視床下部キスベプチンニューロンと多嚢胞性卵巣症候群についての基礎研究や、卵巣予備能に関する臨床研究に取り組んで参りました。当時グループのチーフであられた岩瀬明先生（現群馬大学教授）には、研究、診療、手術といった全ての面でご指導を賜り、学位ならびに生殖医療専門医、腹腔鏡技術認定医などのサブスペシャリティを取得することが叶いました。

現在は、腫瘍生物学講座の近藤豊教授、糖尿病・内分泌内科学講座の須賀英隆准教授に大学院生のご指導を賜りながら、子宮内膜症や生殖内分泌、卵胞発育に関する基礎研究・臨床研究を行っております。これらの研究が、不妊に悩む女性や、がん患者の妊孕性温存療法などに対し少しでも寄与できるよう日々努力したいと思えます。

医局を離れた大阪での勤務中や渡米中も温かく見守り、その後もかわらぬご指導下さった吉川史隆名誉教授、梶山広明教授、岩瀬明教授をはじめ、これまでご指導頂いた先生方に深謝を申し上げますとともに、その御恩に報いるべく、名古屋大学ならびに産婦人科医局、ひいては社会に貢献できるよう研究、臨床ともにためめめ努力を続けていく所存でございます。また昨年より医局長として、日々学内外の先生方のご支援を賜りながら医局運営にも携わっており、後進の育成や、地域診療の発展に微力ながら尽力致したいと存じます。

学友会の皆様におかれましては、今後もかわらぬご指導、ご鞭撻を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

准教授就任

名古屋大学大学院 医学系研究科眼科学・感覚器障害制御学 准教授

うえ の しん じ
上野 真治

〈経歴〉

- 平成10年3月 名古屋大学医学部医学科 卒業
平成10年4月 名古屋掖済会病院 研修医
平成12年4月 名古屋大学病院眼科 医員
平成13年4月 名古屋大学大学院医学系研究科感覚器障害制御学
博士課程 入学
平成16年3月 同上 修了(医学博士)
平成16年4月 西尾市民病院眼科
平成17年12月 米国ジョンスホプキンス大学眼科リサーチフェロー
平成20年7月 名古屋大学大学院医学系研究科 眼科助教
平成26年7月 名古屋大学医学部附属病院眼科 病院講師
平成28年5月 名古屋大学医学部附属病院眼科 講師
令和3年7月 名古屋大学大学院医学系研究科眼科学・感覚器障害
制御学 准教授

〈業績〉

1. Ueno S, Kondo M, Niwa Y, Terasaki H, Miyake Y.
Luminance dependence of neural components that under-
lies the primate photopic electroretinogram.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2004 45:1033-1040
2. Ueno S, Pease ME, Wersinger DM, Masuda T, Vinos SA,
et al.
Prolonged blockade of VEGF family members does not
cause identifiable damage to retinal neurons or vessels.
J Cell Physiol 2008 217:13-22
3. Ueno S, Nishiguchi KM, Tanioka H, Enomoto A, Yama-
nouchi T, et al.
Degeneration of retinal on bipolar cells induced by serum
including autoantibody against TRPM1 in mouse model of
paraneoplastic retinopathy.
PloS one 2013 8:e81507
4. Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, Katagiri S, Kominami T,
et al.
Clinical and genetic findings of autosomal recessive bestro-
phinopathy in Japanese cohort.
Am J Ophthalmol 2016 168:86-94
5. Ueno S, Inooka D, Nakanishi A, Okado S, Yasuda S, et al.
Clinical course of paraneoplastic retinopathy with anti-
trpm1 autoantibody in Japanese cohort.
Retina 2019 39 : 2410-2418

学友会の皆様におかれましては、ご清栄のこととお慶び申し
上げます。この度、令和3年7月1日付けをもちまして名古屋
大学大学院医学系研究科眼科学・感覚器障害制御学講座の准教
授を拝命致しました。ここに謹んでご挨拶を申し上げます。私
は平成10年に名古屋大学医学部を卒業し、名古屋掖済会病院

で初期研修を行ないました。平成12年に名古屋大学眼科学講
座(三宅養三名誉教授)に入局して、一年間の眼科研修後、平
成13年に名古屋大学大学院入学しました(寺崎浩子前眼科教
授)。大学院では近藤峰生先生(三重大学教授)の指導のもと
視覚電気生理学の研究に励みました。学位のテーマは網膜電図
で謎の現象とされていた光刺激を増大させても反応は小さくなる
「photopic hill 現象」についてで、これを薬理的な手法
を用いて解明しました。この現象は現在、臨床での網膜電図の
解析に利用されております。また、当時、遺伝子改変技術の進
歩に伴い網膜に関連する遺伝子改変マウスが全国で多数作成さ
れました。マウスは視力を計ることが難しいため、視機能は主
に網膜電図と呼ばれる電気生理学的な手法で評価される必要が
ありました。私は、全国の研究施設に赴いてマウスの ERG 記
録を通して、全国の研究者と交流し研鑽を積ませていただきま
した。

平成17年からは、米国ジョンスホプキンス大学眼科リサ
ーチフェローとして Peter Campochiaro 教授のもとで研究する
機会をいただきました。現在、眼科分野で抗 VEGF 療法が飛
躍的に広がり、今まで治療ができなかった加齢黄斑変性をはじ
めとする難治性の疾患が治療できるようになってきました。私
は、留学にて抗 VEGF 療法の基礎研究に携わることにより多
くの知見を得て、今日の治療に生かしております。平成20年
に帰国後は、名古屋大学眼科教室で寺崎前教授、近藤峰生先生
(三重大学教授)、伊藤逸毅先生(藤田医科大学教授)のご指導
のもと臨床の研鑽を積ませていただきました。現在多くの難治
症例の手術を行うと同時に、今まで教わった知識を若い眼科医
に伝え、手術指導に励んでおります。また、研究では自己免疫
によって網膜機能が障害される痛関連網膜症の研究を進め、自
己抗体の発見から、その作用機序、臨床所見について多数の報
告を行ってきました。一方、遺伝性網膜疾患の診療にも力をい
れ、今まで培ってきた視覚電気生理学の知識をもとに、診断、
遺伝子解析、予後解析などをおこない研究を行っております。
最近の臨床研究は多施設でより多くの患者の解析を行うことが
重要視されるようになっており、全国の研究施設と共同研究も
進めております。今後は、西口教授と共に遺伝性網膜疾患の病
態解明および治療法の開発に取り組んでまいります。

これまで多くの先生方からいただきましたご指導、ご支援に
改めて感謝申し上げますとともに、診療、教育、研究を通じて
社会に貢献するという意識をさらに高め、名古屋大学の発展に
貢献していきたいと存じます。学友会の皆様には今後ともご指
導、ご鞭撻のほどを宜しくお願い致します。

新院長 に 聞く

半田市立半田病院

わた なべ かず ひこ
渡邊 和彦



—— 病院長に就任した今のお気持ち

私は2000年4月に半田市立半田病院に赴任し、脳神経外科医として診療に携わるほか、医療安全や災害対策、最近では新病院建設、常滑市民病院との経営統合に従事してまいりました。今回、このような職責を担うこととなり、責任の重大さを痛感するとともに、将来に向けての病院づくりのために粉骨碎身の思いで院長職を全うしていく覚悟です。

昨年からの新型コロナウイルス感染症との戦いは現在も続いています。当院では昨年度、2度のクラスターが発生しました。感染予防には充分配慮し診療を行ってまいりましたが、院内で感染拡大させてしまった事実、その責任を免れることはできません。私を含め職員一人一人の感染対策が不十分であったことは否めず、今後も再発防止策の徹底に努めてまいりたいと思います。

—— 病院の特長

当院は、「良質な医療の提供を通じて地域社会に貢献する」の理念のもと、日々診療にあたっています。知多半島医療圏で唯一、救命救急センターを有する3次救急医療の使命を担っており、年間約8000台の救急車を受け入れています。また、がん・周産期小児・災害医療では、地域の中核拠点病院の指定を受けており、政策的医療にも力を注いでいます。

当院は、病床数が499床、職員数は約1000人、常勤医師113人の中規模病院であります。規模の上からも顔の見える関係が築きやすく、各診療科・部門間の風通しの良いのが特徴であると思います。

—— 今後の展望や抱負

現在、当院における最大のミッションは、令和7年4月の開院を目指す新病院建設と、同時に行う常滑市民病院との経営統合（非公務員型地方独立法人化）です。新病院建設については、本年実施設計を行い来年夏から建設工事の予定です。患者さんのみならず職員にとっても働きやすい病院にするため、職員一丸となって取り組んでいます。また、経営統合については、現在も常滑市民病院と人事交流を積極的に行い、効率的な機能分担によって限られたリソースを有効に活用して、急性期から回復期に至る医療をシームレスに提供するための準備を進めています。

今回の新型コロナウイルス感染症の対応においても、常滑市民病院と連携し、救急医療と感染症医療の機能分担を

実施しており、地域の皆さんに対して安定した医療を提供できていると思います。今回のピンチ（パンデミック）も統合に向けてのチャンスと捉え前向きに臨んでいきたいと思っています。

—— 卒後研修への取り組み

当院は、基幹型臨床研修病院として毎年8名の初期研修医が就職しています。全ての診療科に指導医がいて、熱心に指導しています。特に、救命救急センターの初療では、1次救急患者から救急搬送患者に至るまで救急科専門医のもと初期診療から関わり、最前線で数多くの救急診療を経験することで、力と自信をつけています。また、「風通しの良さ」も当院の特徴であり、各科の垣根が低いいため、気軽に専門的な相談ができます。さらに、全国的にも珍しい「正規職員」として研修医を採用し、十分な給与と休暇を提供するなど福利厚生にも配慮しています。

—— 学生へのメッセージ

最近の研修医の先生を見てみると、我々の頃よりも本当に勤勉で真面目な人が多いように感じます。恐らく学生時代に授業やポリクリ等にも熱心に取り組んできたものと推察されます。一方で、私を含め医師の「コミュニケーション力」はまだ不足していると日々感じています。

よって私から皆さんへ送るメッセージはただ一つ、「コミュニケーション力の充実」です。患者さんとの関係は言うまでもなく、同僚医師・看護師・コメディカル等、あらゆる職種の人たちと「チーム医療」を実践していかななくてはなりません。「高いコミュニケーション力」は、医療人としてだけでなく社会人としても大きな武器となります。是非、学生時代に色々な分野の人と接してコミュニケーション力を磨かれることを切に願います。



在米医師講演会報告

国際医学教育学

はせがわ ひとき
長谷川 仁紀

新型コロナウイルスの世界規模での感染拡大が続いており、未だ厳しい状況が続いております。日本では海外との出入国が厳しく制限されており、本学の国際交流に暗い影を落としております。留学が叶わない現状では、学生や若い先生方が海外への夢を諦めざるを得ない状況が続いており、海外に対する興味関心の著しい低下が見られるようになりました。このような現状を大変危惧し、彼らのやる気や希望を鼓舞するため、本学をご卒業されて現在米国で医師としてご活躍されている先生方からのご支援を受け、学生や若手の医師・研究者の方々などを対象に講演会を実施いたしました。

この度、6名の在米の先生方にご協力いただき、計3日間にわたる講演会をオンラインで実施いたしました。講演会は、「海外から託すメッセージ-未来を切り開け」と題し、それぞれの先生に現地の詳しい医療の状況や、先生方が行っておられる研究内容、先生方のこれまでのキャリアパスなどをテーマにご講演をお願いいたしました。第1回目は、ニューヨーク・マウントサイナイ病院の兼井由美子先生（1998年卒）、そしてミズーリ大学の平井大士先生（2009年卒）をお招きし6月26日（土）に実施いたしました。循環器内科をご専門とする両先生ですが、兼井先生からは自身の学生時代に遡り、どうして海外を目指したのか、その後のご経歴や留学のメリットデメリットなど、また女性医師としての働き方など詳しいご紹介がありました。平井先生からは、ご自身のご経歴に加え、現在のご専門であるロボットPCIなどについて実際の映像を見せていただきながら詳しいご説明がありました。両先生には多くのご質問に答えていただき盛況のうちに終わることができました。その2週間後、フィラデルフィア小児病院の西崎彰先生（1995年卒）、シンシナティ小児病院の浅井章博先生（2003年卒）による第2回目を実施いたしました。両先生のご専門は小児科で、師弟としての先生方のおつながりも大変深く、先生方のやり取りに引き込まれてしまう、そんなご講演会でした。浅井先生からは、ご自身のご経歴や先天性の肝臓疾患の治療に関する研究内容のご説明があり、西崎先生からはご自身のご専門である小児救急医療のシミュレーション教育の実例やそれに関する研究成果などのご説明がありました。それを受けた総合討論

では、多くのご質問にお答えいただき、大変充実したご講演会となりました。そして第三回目として、コロンビア大学アービング医療センターの岸川英基先生（2003年卒）とデューク大学医学部神経内科の原田陽平先生（2011年卒）によるご講演が8月1日（日）に行われました。現在、救急医としてご活躍されている岸川先生より、これまでのご経歴に加え、実際のアメリカのERの現状を詳しくご紹介いただきました。また、原田先生からは、神経内科医として自身がアメリカで受けたトレーニングのお話から、新規医薬品開発に携わる業務や研究に関する詳細なご説明をいただきました。夏休みということで大変多くの方にご参加いただき、盛況のうちに終わることができました。

各開催日とも全国から100名を超える方々にご参加いただきました。開催後、参加された方々より大変素晴らしいフィードバックをいただくことができ、ご講演者の先生方にはこの場を借りまして深く御礼申し上げます。今後も、世界との接点を維持し、国際交流をさらに発展させていくため、このような活動を推進してまいります。今後も変わらぬご支援を賜りますよう深くお願い申し上げます。



特集

医師倭人伝～海外で活躍する卒業生

マウントサイナイ・ベス・イスラエル病院

1998年卒

かねい
兼井ゆみと
由美子

私がアメリカに臨床留学しようと思ったきっかけは医学部6年生の時の交換留学でした。ハーバード大学関連病院での4ヶ月間の臨床実習で刺激を受けてから、それまでは考えなかった臨床でのアメリカ留学を志すようになりました。日本での研修1年間を経て、時の勢いと運が重なりニューヨークに渡り22年間、気がつけばニューヨークでの暮らしが今までに住んだどの街よりも長くなってしまい、今の病院の循環器科では中心メンバーとなっていました。

内科、循環器内科、循環器インターベンションと7年間の研修を経て、同じ病院のスタッフとして残りましたが、病院の合併吸収、閉鎖の危機なども経験しました。現在はニューヨークのマウントサイナイ病院関連の中規模の教育病院にて、循環器、心臓カテーテルを専門として働いています。フェローシップのプログラムディレクターも務めているので、現在の主な仕事は、臨床に加えて、フェローやレジデントの臨床教育も大きな割合を占めています。

アメリカでの医師の仕事は、大きく分けて研究や医学教育に関わるアカデミックかいわゆる開業となるプライベートプラクティスの2つがあります。アカデミックでは、研究にも関わり、常に最新の知見に触れながら、研修医と働く楽しみがありますが、ポジションは少なく、収入も少なめです。対して、プライベートプラクティスでは患者の診療がすべてで、忙しくも高収入になり得ます。患者さんへのアプローチも、アカデミックでは、ガイドラインそしてエビデンスに沿った治療が重んじられるのに対して、プライベートプラクティスでは、患者さんに効率がよく、そしてビジネス的にも採算がよいような医療を行う事が多くなります。

私が今の職場に長くいる理由の1つには人との出会いに恵まれたからではないかと思っています。研修中には多くの素晴らしい恩師に恵まれましたが、循環器インターベンションの恩師である今の上司を含めた先輩ドクター数人とは、今も同僚として一緒に働いています。忙しい毎日だからこそ、信頼のおける上司、同僚、後輩たちと仕事をするのは良い仕事をするには不可欠です。そして、私は教える事が好きなので、毎日やる気のある若い研修医のフェロー達と働く事が楽しく、こちらも毎日刺激を受けています。

アメリカ、特にニューヨークのような大都市の魅力の1つは、その多様性です。個々を重んじる文化に、多くの異なる文化が混じり合っています。アメリカに来てからは多様なアメリカ人だけでなく、世界各地から来る人々とも友達になり、一緒に仕事をする事で、世界の広さ、そして多様性が日常となっています。アメリカでは、最近、社会的にもMe too運動、BLM運動を始めとした性差、人種に関わらず、平等を求めた大きな運動が起こっています。このように世界が変わろうとしている事を肌で感じる事ができる場所である事もニューヨークの魅力ではないかと思います。

アメリカの医療には負の部分もたくさんあります。アメリカ医療のビジネスの側面と保険システムが大きなものではないかと思っています。アメリカでは医師の収入が出来高制になっているので、ビジネスとしての医療が存在していて、大都市では患者の取り合いとしての競争がとても厳しくなっています。また悪名高い保険制度ですが、保険会社の力が強く、すべき医療を行うのに大変な労力が必要となります。保険制度が複雑なために、病院には保険を担当するスタッフが何十人もいて、これが医療費をあげているのは間違いありません。

さて、今後どこに行くのか。それを常に考え続けながら仕事をしています。ニューヨークの外に出る事も何度も考えましたが、最近の社会情勢を見て、アメリカにも住める地域は限られている事を実感しています。今や家族のような関係の同僚達と、このままニューヨークに住み続けるのではないかと、とほんのりと考えている今日この頃です。



● プレスリリース ●

GPR87を標的とした近赤外光線免疫療法の開発実証研究

～光による胸部腫瘍治療を目指したヒト化抗体薬開発とその治療応用～

安井 裕智¹、佐藤 和秀^{1,2,3,4,5}

1 名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座呼吸器内科

2 JST-FOREST(創発的研究), CREST

3 名古屋大学未来社会創造機構ナノライフシステム研究所

4 最先端イメージング分析センター/医工連携ユニット(名古屋大学 B3 ユニット)

5 名古屋大学高等研究院

1. 背景

近赤外光線免疫療法(Near-Infrared photoimmunotherapy: 以下 NIR-PIT)は、次世代のがん治療として、がん細胞表面の抗原に特異的な抗体に近赤外光線に反応するプローブ(IR700DX)をつけ、局所的に近赤外光線を当て治療を行う次世代がん標的治療である¹。2011年に米国立がんセンター、米国立衛生研究所(NCI/NIH)の小林久隆首席研究員により開発され、当時のオバマ大統領の教書演説でも次世代の画期的な治療として取り上げられた。本光標的治療は、プローブ(化学)と抗体(薬学・生物学)を至適条件下で抗体付加し、さらに近赤外光線(光学・物理学)を加えた2重標的治療法を行う、未来的・学際的・集学的治療である(図1)。プローブの吸収ピークである690nmの近赤外光線を照射すれば直ちにがん細胞が膨張し、細胞死が誘導される。近赤外光は、テレビのリモコンにも利用されている無害な波長の光子であり、生体透過性が他の波長に比べて良いことが知られている。革新的な標的がん治療として、高い評価を得ており、2018年12月に再発既治療頭頸部癌に対して、国際第III相試験が開始されている(LUZERA-301)²。臨床試験の初期に、完治例(CR)もできたことから、米国食品医薬品局(FDA)からは優先認案件であるFast track指定(2018年1月)を、日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)からは先駆け申請指定(2019年4月)を受けることに成功し、2020年9月に世界に先駆けて日本で限定承認をうけて保険収載され先進医療・保険診療として臨床実装された(アキシャルックス、薬価約102万)³。

NIR-PITは、①手術療法(外科的・内視鏡的切除)、②化学療法(抗癌剤)、③放射線治療、④がん免疫療法に次ぐ、“第5のがん治療”として、標的分子を変えればあらゆるがんに適応できると考えられることから、がん治療のゲームチェンジャーとして期待されている。

本稿執筆者である佐藤は、2013年から米国NCI/NIHに留学し、NIR-PITのNIHでの米国IND申請(investigational new drug)の根拠データの構築に貢献し⁴、IND申請から実装に至るまでの米国流のbench to bedの新規治療方法開発実装の流れを幸運にも直に経験することができた。また、国際第III相試験が始まる際に、未だ不明であったNIR-PITの細胞死機序の解明を主導し⁵、異例の早期承認に貢献した。さらには、

腫瘍微小環境を改変する技術として新規応用提唱し、高い評価を受けた⁶。我々の研究グループは、NIR-PITの胸部腫瘍への適応拡大と医師主導治験を目指しており、臨床実装に向けての機会を伺っている状況である。その実装には、新規標的抗体開発、新デバイス開発、新たな治療バイオマーカー開発などが必要とされているため、産学連携・医工連携により様々な技術を組み合わせて最適化することが重要である。着実な社会実装・臨床実装を目指して、その先にある患者さん貢献を念頭に実証研究を行っていくことが求められる。

2. 本研究目的

肺癌、悪性胸膜中皮腫は癌の中でも予後が不良で有り、適応できる治療方法は未だ限られており、新たな治療法が求められている。上記1で述べたように、我々はNIR-PITの胸部腫瘍への適応拡大を鑑み、新規ターゲットの探索を行なっている。その候補の中で、GPR87は肺癌、膵臓癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮頸癌などの様々な腫瘍細胞に特異的に発現するGタンパク質共役型受容体であり、腫瘍細胞の増殖などに関連することが報告されている。しかしながら、未だ解明されていない点も多く有り、有望な腫瘍標的と考えられているが治療薬の開発はこれまで進んでいなかった⁷。

将来的な新規胸部腫瘍治療への適応を目指し、抗GPR87抗体開発をペルセウスプロテオミクス社と産学連携で行い、GPR87を標的としたNIR-PITの応用開発として、治療効果検討を*in vitro*、*in vivo*マウス異種移植腫瘍モデルで評価した。

3. 研究方法・成果

GPR87の発現を確認するために、2004年4月～2015年12月までに名古屋大学医学部付属病院で手術された肺癌、悪性胸膜中皮腫のパラフィン包埋検体を用いて、GPR87の発現を免疫染色によって評価した。その結果、肺腺癌で50%(15/30)、肺扁平上皮癌で65.5%(19/29)、肺小細胞癌で37.5%(3/8)、悪性胸膜中皮腫は全例100%(8/8)でGPR87の発現を認めた。以上から肺癌、悪性胸膜中皮腫で高頻度にGPR87の発現を認めた。正常肺部位でのGPR87は見られなかったため、GPR87はがん特異的に高発現をしており理想的な標的となりうると判断し、GPR87を標的とした治療抗体の開発を産学連携で進め

た。

マウス GPR87 抗体はハイブリドーマ手法を用いて生成し、マウス抗体可変領域に特異的なプライマーを使用してハイブリドーマ細胞から重鎖、軽鎖可変領域 (VH、VL) の配列を決定した。次に相補性決定領域 (CDR) をヒト生殖細胞系列配列に移入することでヒト化抗体を構築した。ヒト化 VH、VL 遺伝子を発現ベクター pCXN2 にクローニングし H プラスミド、L プラスミドを構築し、両方のプラスミドを HEK293 細胞にトランスフェクションすることでヒト化 GPR87 抗体 (以下 α GPR87ab) を作成した。本生成抗体は CHO 細胞には結合せず、ヒト GPR87 遺伝子を過剰発現させた CHO 細胞に結合することが確認された。 α GPR87ab に IR700 を付加することで α GPR87ab-IR700 を作成した。 α GPR87ab-IR700 を SDS-PAGE にて検討し、蛍光イメージャーによって α GPR87ab-IR700 の付加を確認した (図 2A)。

α GPR87ab-IR700 は、マウス繊維芽細胞 (NIH-3T3) や人正常気管支上皮細胞 (HBEC-3) には結合しなかった (図 2B)。複数のヒト肺癌 (腺癌 H1975・PC-9、大細胞癌 H661、扁平上皮癌 H226、小細胞癌 SBC3・SBC5) 細胞株と悪性中皮腫 (MSTO211H・H2373) 細胞株への α GPR87ab-IR700 の結合をフローサイトメーターで確認した (図 2C)。また、PC-9 に α GPR87ab を過剰量添加インキュベートすると、 α GPR87ab-IR700 の結合が阻害され、 α GPR87ab-IR700 の結合が GPR87 蛋白特異的であると考えられた (図 2D)。これらのことから、GPR87 は正常気管支には発現していないが、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大細胞肺癌、悪性中皮腫に幅広く高発現していることが明らかとなった。外科切除検体の検索と合わせて、GPR87 が癌細胞をターゲットする際の有望な分子であると考えられた。

In vitro 実験では、ヒト肺癌細胞株 (PC9) とマウス線維芽細胞 (3T3) を用い、共培養後に α GPR87ab-IR700 を反応させ近赤外光線を照射した。PC9 細胞のみに α GPR87ab-IR700 が反応し、近赤外光線の照射後に PC9 細胞のみが破壊されることを観察した。これにより標的細胞のみが障害され、非標的細胞は影響を受けないことを確認した。抗腫瘍効果を定量モニターするため、当該細胞にレポーターとして luciferase 遺伝子を導入し、GPR87 の発現に影響がないことを確認した (PC9 に luciferase を導入した細胞を PC9-luc と表記)。 *in vitro* の PC9-luc 細胞への NIR-PIT の効果は光量依存的であった。他の細胞株の SBC5 (小細胞肺癌株) や H2373 (悪性中皮腫株) も同様に光量依存的に NIR-PIT の効果があった。

In vivo 実験では、PC9-luc 細胞を使ったマウス臀部腫瘍移植モデルと、胸腔内播種モデルでの効果を検討した。抗腫瘍効果は治療前後の luciferase 活性を Bioluminescence imaging (BLI) によりマウスを生かしたままりアルタイムモニタリングした。臀部腫瘍では、1 サイクル (静脈注射 + 50J/cm²+100J/cm²) のみで BLI 評価でほぼ腫瘍が消失した (day 1, 2) (図 3A)。定量結果でも無治療群と比べて有意に luciferase が低下した (図 3B)。また実測の腫瘍計測でも有意な抗腫瘍効果を確認することができた (図 3C)。

次にマウス胸腔モデルでの効果を検討した。PC9 細胞を胸腔内に移植後、day 0 に α GPR87ab-IR700 を尾静注し、翌日に体外から近赤外光線を胸部に照射することで NIR-PIT を行った。治療効果は BLI にて計測定量した。コントロールと比較して、ルシフェラーゼ発光は有意な低下を示した (図 3D,E)。肺野、肝臓、腎臓などの部位は HE 染色で障害や影響がないことが確認された。

以上の結果から、GPR87 は肺癌、悪性胸膜中皮腫に高頻度で発現していることが確認できた。GPR87 に対するヒト化抗体を作成し NIR-PIT への応用をし、治療効果をマウスモデルで確認することができた。GPR87 をターゲットとした NIR-PIT は胸部腫瘍の有用な新規治療となる可能性がある事が示唆された。また、GPR87 は様々な癌細胞で発現が報告されており、肺癌以外の悪性腫瘍に対しても今回開発した NIR-PIT が応用できる可能性があり、他臓器の悪性腫瘍に対しての応用も検討したい。

4. まとめと今後の展望

NIR-PIT はその細胞死が従来の機序と完全に異なるため、新規モダリティとして認定され PMDA により異例の早期承認へといたった。がん治療として各種がんの特異的に高発現している様々な抗原がターゲットとして応用できることは言うまでもなく、本稿で解説した GPR87 などの幅広い癌腫で適応できる有望な特異的ターゲットを見つけることが重要である。もちろん、手術・化学療法・放射線治療・がん免疫治療と組み合わせることができ、特にがん免疫療法との組み合わせで多大な効果が期待される。また、がん微小環境の改変や、ナノメディスン・光薬物伝送への応用が期待され、現在新技術として特許取得し論文投稿中である。また、産学連携にて“2G NIR-PIT (次世代型)”を開発し基本特許出願を終えた。がん以外の分野では、感染症領域への貢献として光標的抗菌療法 (PAT²) や、医工・産学連携として新規光照射デバイス開発 (ET-BLIT など) を行っており、近い将来の実装を目指している。今後も様々な領域で応用開発が進んでいくものと考えており、その一翼を担っていく予定である (図 4)。次なる展開として、新規アイデアを試しつつ、着実な臨床実装に向けての医師主導治験フェーズに新しくチャレンジしていきたい。考えられる組み合わせや適応臓器は無数であり、人類の健康に貢献するために、実現性が高いものを優先して診療科の垣根を超えて協力しトライしたい。

最後に、若輩者の私をサポートして頂いている先生方、大学院生の先生方、共同研究者・企業・大学関係者の方々に深く感謝申し上げます。

発表論文

H, Yasui, et al. "Near-Infrared Photoimmunotherapy Targeting GPR87: Development of a Humanised Anti-GPR87 MAb and Therapeutic Efficacy on a Lung Cancer Mouse Model." *EBioMedicine*, 2021 May;67:103372.

参考文献

- Mitsunaga, M. *et al.* Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat. Med.* 17, 1685–1691 (2011).
- NCT03769506, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03769506>
- <https://rakuten-med.com/jp/news/press-releases/2020/09/25/7637/>
- Sato, K. *et al.* Photoimmunotherapy: comparative effectiveness of two monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor. *Mol. Oncol.* 8, 620–632 (2014).
- Sato, K. *et al.* Photoinduced Ligand Release from a Silicon Phthalocyanine Dye Conjugated with Monoclonal Antibodies: A Mechanism of Cancer Cell Cytotoxicity after Near-Infrared Photoimmunotherapy. *ACS Cent. Sci.* ascentsci.8b00565 (2018).
- Sato, K. *et al.* Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy. *Sci. Transl. Med.* 8, 352ra110 (2016).
- Zhang, Y., Scoumanne, A. & Chen, X. G Protein-coupled receptor 87: A promising opportunity for cancer drug discovery. *Mol. Cell. Pharmacol.* 2, 111–116 (2010).

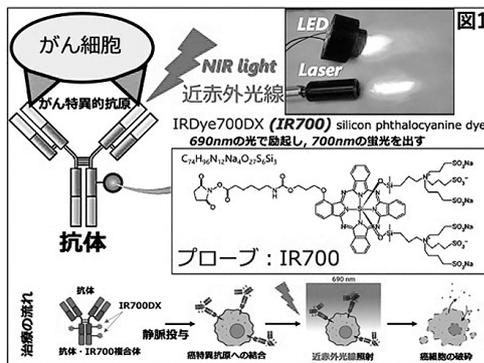


図1 近赤外線免疫療法 (NIR-PIT) の概要
NIR-PIT はがん細胞表面のがん特異的抗原に対する抗体に、690nm の近赤外線を吸収する光吸収体の IR700 を付加し、経静脈投与後腫瘍部位に集積させた後に近赤外光線を照射することで治療を行う。特異抗体と光で二重の選択をすることができるため、空間時間選択的に治療することができ、正常細胞には影響を最小限にできる。治療の流れは、抗体・IR700 複合体を経静脈投与し、翌日に腫瘍部位に近赤外光線を照射する。すると照射部位で腫瘍が破碎される。細胞死は光化学反応による、ネクローシスである。

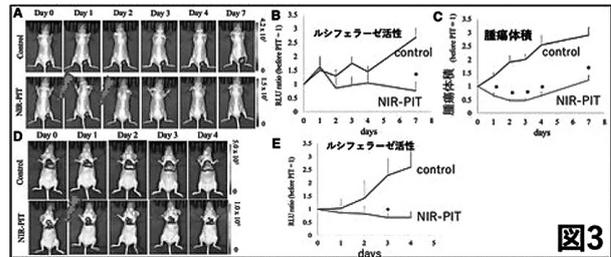


図3 PC9 マウス腫瘍モデルへの in vivo NIR-PIT の効果
A. マウスの臀部皮下腫瘍モデルの bioluminescence imaging. 治療マウスでは Day2 以降でルシフェラーゼ活性の低下が見られた。B. ルシフェラーゼ活性の定量では治療群で有意に低下した (* p < 0.001)。C. 腫瘍体積の測定でも有意な抗腫瘍効果が治療群で検出できた (* p < 0.001)。D. マウスの胸腔内播種モデルの bioluminescence imaging. 治療群 (下) ではルシフェラーゼ活性が低下し腫瘍量が減少していると考えられた。E. ルシフェラーゼ活性の定量では治療群で有意に低下した (* p < 0.001)。

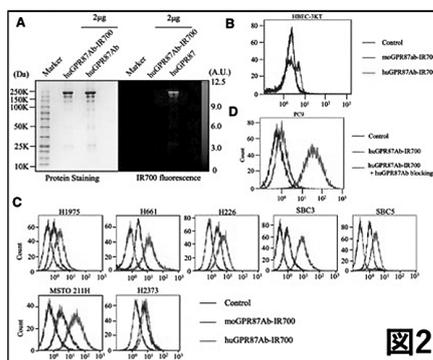


図2 αGPR87ab-IR700 の作成と細胞株での in vitro 評価
A. SDS-PAGE によって、αGPR87ab-IR700 の作成を 700nm の蛍光イメージャーで確認した。B. αGPR87ab-IR700 は正常気管上皮である HBEC 細胞には結合しない。C. αGPR87ab-IR700 は複数のヒト肺癌 (腺癌 H1975・PC-9、大細胞癌 H661、扁平上皮癌 H226、小細胞癌 SBC3・SBC5) 細胞株と悪性中皮腫 (MSTO211H・H2373) 細胞株へ幅広く結合した。D. αGPR87ab-IR700 は過剰量の αGPR87ab にて PC9 細胞への結合が阻害され、GPR87 と特異的に結合すると考えられた。

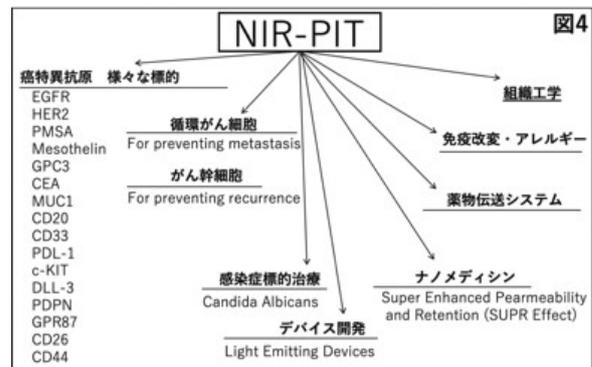


図4 NIR-PIT の応用
癌治療はもちろんのこと、様々な応用が期待されている。