

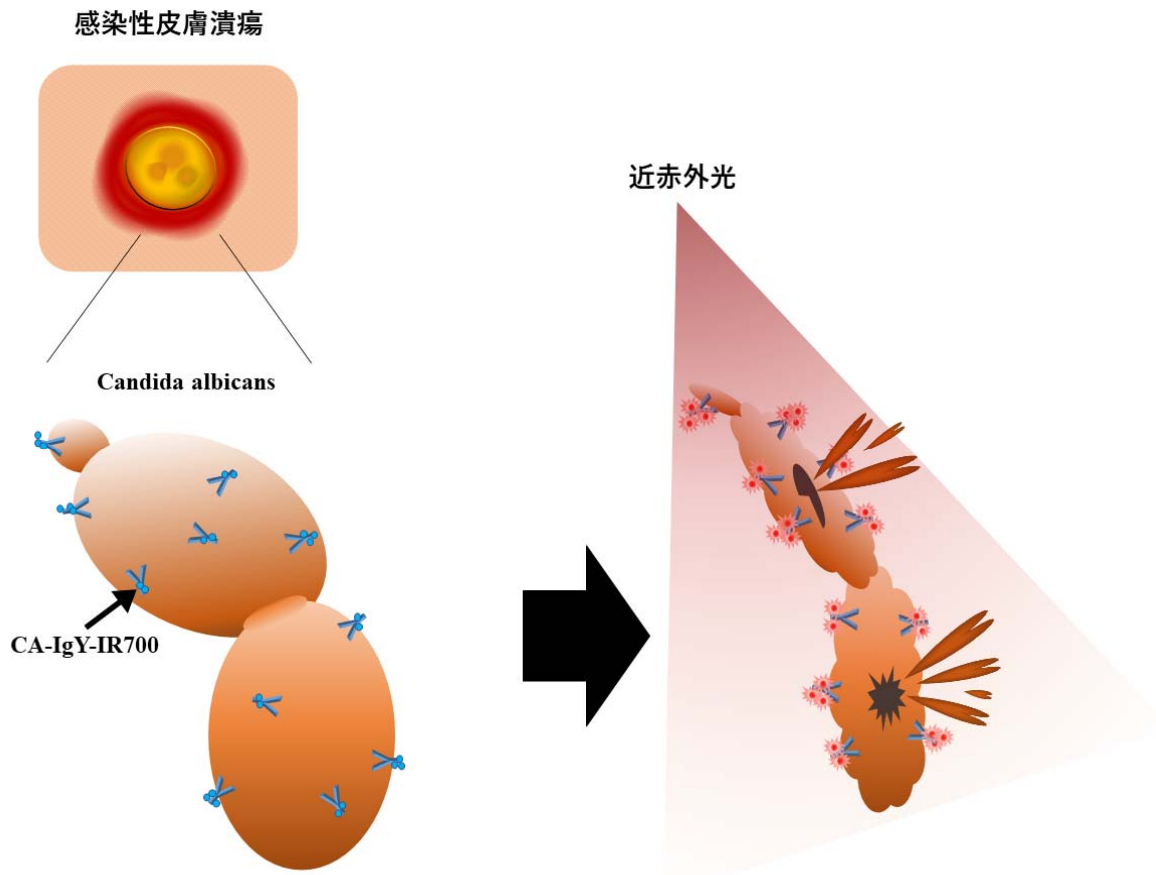
光で菌体のみをターゲットして破壊 ～近赤外を用いた新しい光ターゲット抗菌療法 PAT²の創生～

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学の博士課程4年の安井 裕智大学院生（筆頭著者）、同大高等研究院・JST 科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業 次世代研究者育成プログラム・最先端イメージング分析センター／医工連携ユニット 907 プロジェクト（B3 ユニット：若手新分野創成研究ユニット）・同大医学系研究科呼吸器内科学の佐藤 和秀 S-YLC 特任助教（責任著者）、同大医学系研究科医真菌オミクス解析学の中川 善之 准教授、紅 朋浩助教、および株式会社イーダブルニュートリション・ジャパンの梅田 浩二研究員、Shofiquer Rahman 研究員、Nguyen Van Sa 代表取締役らの研究グループは、*Candida albicans*^{*1} を標的とした近赤外光抗微生物ターゲット療法(Photo-antimicrobial Targeting Therapy: PAT²)の開発に成功しました。

耐性菌は世界的に問題となっており、新たな抗微生物治療の開発が求められています。抗体療法は新たな抗微生物治療の候補となっておりますが、高価で、治療効果は限定的なことが問題でした。卵黄免疫グロブリン(IgY)は当抗体を持った鳥類の卵から採取され、雌鳥に抗体を産生させれば卵黄から安価で大量に生産が可能であり、様々な病原体に対する IgY の治療効果が報告されております。しかし、抗体単体での抗微生物効果は弱く、大量に長期間摂取する必要があるなどの制限がありました。この弱点を克服すべく IgY の抗微生物効果を高めるために近赤外応答性プローブ(IR700DX^{*2})による効果の増強を計画しました。近赤外応答性プローブ(IR700DX)によるがん治療である、近赤外光線免疫療法は 2011 年に米国立がんセンター(NCI/NIH)の小林久隆博士らにより報告された、新機序の癌治療法です。癌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 付近の近赤外光に暴露されると細胞を障害します。

本研究は近赤外光線免疫療法を感染症治療に応用し、標的微生物を選択的に破壊する近赤外光抗微生物ターゲット療法(Photo-antimicrobial Targeting Therapy: PAT²)を開発しました。さらに IgY を用いることで安価な抗体を大量に使用することが可能となり、癌治療よりも大量の抗体が必要となる感染症治療への応用を可能としました。

本研究は、JST 科学技術人材育成費補助事業「科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業：若手研究者スタートアップ研究費」、文部科学省研究大学強化促進事業、一般財団法人 東海産業技術振興財団研究助成、GSK ジャパン研究助成、等のサポートを受けて実施され、学術出版社 Wiley-VCH から発行されている科学誌「ADVANCED THERAPEUTICS」(2021 年 1 月 4 日(欧州中央時間)付電子版)に掲載されました。なお、本研究内容は公益社団法人日本化学療法学会の上原感染症・化学療法研究奨励賞、真菌症フォーラム 2020 学術集会の最優秀賞を受賞しております。



ポイント

- 多剤耐性菌は世界的に問題となっており、新たな抗微生物治療の開発が求められている。
- 感染症に対する抗体治療は有効だが高価で効果に制限もあり、実臨床での使用状況は限られる。
- 今回、近赤外光線免疫療法を感染症に応用して病原微生物のみを特異的に破壊する近赤外光抗微生物ターゲット療法の開発に成功した。
- 安価で大量生産が可能な卵黄免疫グロブリン（IgY）を用い、上記治療と組み合わせることで抗微生物効果を大幅に向上させた。
- 本研究は感染症治療の新たなモダリティであり、臨床応用する際の基礎的治験として貢献することが期待される。

1. 背景

1963年にMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）が発見されて以降現在までに多くの耐性菌が出現しており、近年では耐性菌の増加に伴い新規抗微生物薬の開発は減少しています。世界的に新たな抗微生物治療の開発が課題となっています。抗体開発技術の進歩に伴い感染症に対する抗体療法が近年注目を浴びております。しかし、抗体療法は高価であり、単体での抗微生物効果は限定的かつ大量に必要であるという問題点があります。

卵黄免疫グロブリン(IgY)は鳥類・爬虫類の卵黄に含まれる免疫グロブリンで子供に免疫を誘導

します。親鳥を免疫化すれば安定して大量に生産できるため新たな抗微生物治療の候補として注目を浴びており、様々な微生物に対する効果が報告されております。しかし、単体での効果は限定的で、大量に長期間の使用が必要という制限があります。本研究グループはこれらの問題点を解決するために抗体の抗微生物効果を高めることを考え、近赤外応答性プローブ(IR700DX)による効果の増強を計画しました。

近赤外応答性プローブ(IR700DX)によるがん治療である近赤外光免疫療法は米国立がんセンター(NCI/NIH)の小林久隆博士らにより 2011 年に報告された癌治療法です。近赤外光免疫療法は、近赤外光照射によって活性化される光吸収性フタロシアニン色素 IRDye700Dx (IR700) ^{※2} とモノクローナル抗体^{※3} の結合体を利用した分子標的癌治療です。癌細胞と抗体-IR700 結合体が反応後に、690nm の近赤外光照射により IR700 が活性化されると、抗体-IR700 結合体が結合した癌細胞の細胞膜を破壊します。現在では臨床応用されており、本邦で「切除不能な局所進行または局所再発の頭頸部癌」に対して 2020 年 9 月に承認されています。

本研究グループは安価で大量に入手可能な IgY を使い、近赤外光免疫療法を感染症治療へ応用し標的微生物のみを選択的に破壊する近赤外光抗微生物ターゲット療法の開発を試みました。

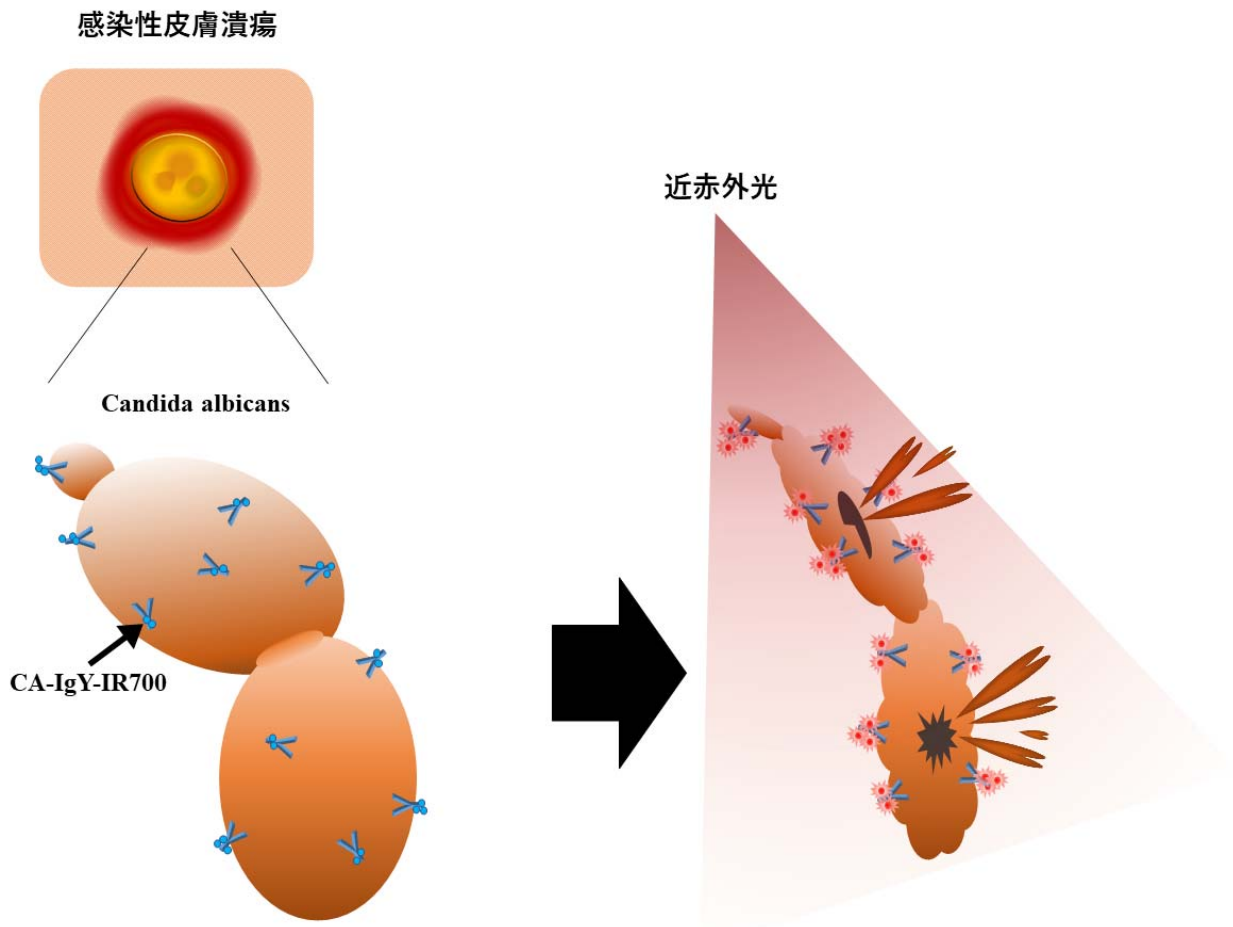
2. 研究成果

Candida albicans を標的とした IgY (CA-IgY) を使い、IR700 との複合体を合成し CA-IgY-IR700 を作成しました。CA-IgY-IR700 を使い複数の *C.albicans* 株、*C.albicans* 近縁種との反応を確認したところ、*C.albicans* 近縁種に広く反応を認めました。CA-IgY-IR700 を用いて *C.albicans* に対して近赤外光微生物ターゲット療法を実施しました。顕微鏡で観察したところ菌体に穴が開き、強く変形して破壊されることが確認されました。また、近赤外光微生物ターゲット療法群により真菌数は有意な低下を認めました。マウスの感染性潰瘍モデルでは *C.albicans* の数と炎症の改善を認め、潰瘍治癒経過は非感染モデルと同等となりました(図 1)。

3. 今後の展開

CA-IgY を使った近赤外光抗微生物ターゲット療法(Photo-antimicrobial Targeting Therapy: PAT²)は *C.albicans* に対して細胞実験、動物実験で有効でした。PAT² の概念は本研究が初めてであり、新たな感染症治療の一つとして重要な基礎的知見となることが期待されます。今後、他の病原微生物や感染モデル、より生体適合性の高いヒト化モノクローナル抗体、を使った近赤外光抗微生物ターゲット療法(Photo-antimicrobial Targeting Therapy: PAT²)の更なる検討と応用が期待されます。

(図 1)



4. 用語説明

※1 *Candida albicans*

真菌の一つであり病原性を有する。ヒトの体表などに普通に生息するが、体調が悪いときなどにカンジダ症を引き起こす。

※2 IR700DX

ケイ素フタロシアニン骨格を持った、水溶性の光感受物質。690nm 付近の波長の光を吸収し、700nm の蛍光を発する。

※3 モノクローナル抗体

抗体は、特定の異物にある抗原（目印）に特異的に結合して、その異物を生体内から除去する分子で、単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた抗体をモノクローナル抗体という。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Advanced Therapeutics

論文タイトル：Near Infrared Photo-antimicrobial Targeting Therapy for *Candida albicans*

著者：Hirotohi Yasui^a, Kazuomi Takahashi^a, Shunichi Taki^a, Misae Shimizu^b, Chiaki Koike^b,

Koji Umeda^c, Shofiqur Rahman^c, Tomohiro Akashi^{d,e}, Van Sa Nguyen^c, Yoshiyuki Nakagawa^d,
Kazuhide Sato^{a,b,f,g}

所属 : ^a Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

^b Nagoya University Institute for Advanced Research, Advanced Analytical and Diagnostic
Imaging Center (AADIC) / Medical Engineering Unit (MEU), B3 Unit

^c Immunology Research Institute in Gifu, EW Nutrition Japan

^d Division of OMICS analysis, Nagoya University Graduate School of Medicine

^e Division of Systems Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine

^f CREST,

^g Nagoya University Institute for Advanced Research, S-YLC

DOI : 10.1002/adtp.202000221

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/ADV_THE_210105en.pdf