

## 悪性中皮腫を光で破壊！ ～ 新たな近赤外光線免疫療法の応用 ～

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(筆頭著者)、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(若手新分野創成研究ユニット)・医学系研究科呼吸器内科学の佐藤 和秀 S-YLC 特任助教(責任著者、筆頭著者)、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(若手新分野創成研究ユニット)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(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<sup>\*1</sup>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<sup>\*2</sup>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<sup>\*3</sup>(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、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ことが示唆されました。

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、文部科学省「ナノテクノロジープラットフォーム」事業、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)・先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業/創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)等のサポートを受けて実施され、科学誌「Cells」(2020年4月20日付電子版)に掲載されました。

## ポイント

- 悪性中皮腫の新規治療法開発はこれまであまり進んでおらず、開発が待たれている。
- 悪性中皮腫の分子標的薬・治療の開発が特に期待される。
- 今回、悪性中皮腫に特異的に発現する分子であるポドプラニン<sup>※1</sup>を標的とする近赤外光線免疫療法の開発に成功した。
- 治療の手段に限られる悪性中皮腫に対する新たな治療法の提案で、標的細胞を特異的に破壊する。
- 悪性胸膜中皮腫に対する NIR-PIT が実用化されるにあたって、本研究が基礎的知見の一つとして必要とされる。

## 1. 背景

悪性中皮腫は中皮細胞から発生する悪性腫瘍で、肺がんに比べて稀ですが、年間死亡数は増加傾向で、今後さらに増加することが予想されています。また、肺がんに比べて予後不良であり、5年生存率は治療に関わらず10%程度で、手術適応外ではさらに不良とされています。切除不能例に対する治療選択肢は乏しく、これまでに様々な薬剤の臨床試験が行われてきましたが、有効性の証明には至っておりません。そこで、効果的で新たな薬剤と治療法が開発が望まれております。

ポドプラニンは、従来から悪性中皮腫の特異的な診断標的として用いられてきた悪性中皮腫の有用なターゲット分子といえます。共著者の東北大学の加藤 幸成 教授らのグループが世界に先駆けて、ポドプラニンに対する抗体を開発し、この日本発のポドプラニン抗体を治療に応用する技術開発を進めてきています。

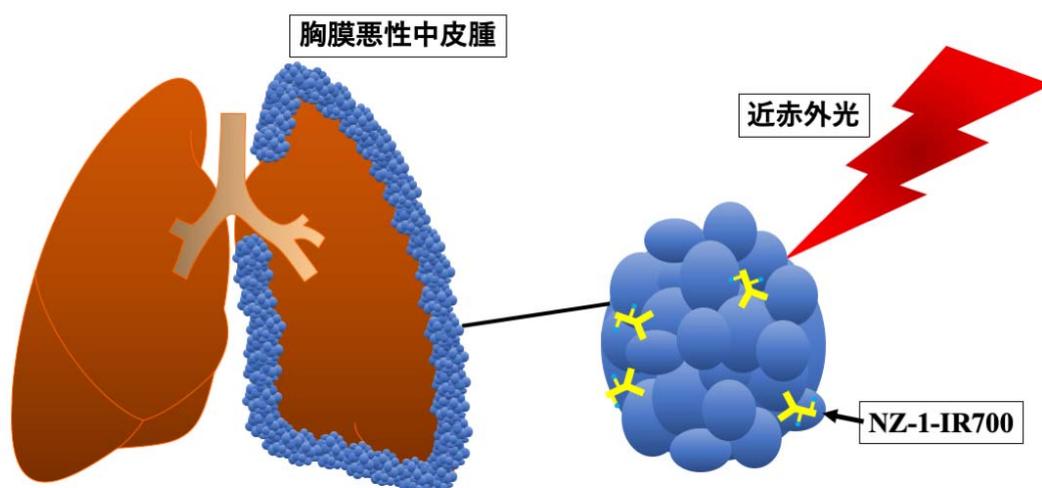
近赤外光線免疫療法は共著者のアメリカ国立がんセンター・衛生研究所（National Cancer Institute, National Institutes of Health）の小林 久隆 博士らが報告したがん治療法です。がん細胞が発現するタンパク質を特異的に認識する抗体と光感受物質 IR700 の複合体を合成し、その複合体が細胞表面の標的タンパク質に結合している状態で 690nm 付近の近赤外光を照射すると細胞を破壊します。最近、責任著者らのグループにより、その新しい細胞死の仕組みの一端が解明され、新規がん治療方法として注目が集まっています。

本研究グループはこの近赤外光線免疫療法とポドプラニン抗体を、悪性中皮腫の治療に応用することを試みました。

## 2. 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）。



### 3. 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。

#### 4. 用語説明

※1 ポドプランニン：リンパ管内皮細胞やI型肺胞上皮細胞，腎臓の糸球体上皮細胞などの正常細胞の他に、悪性脳腫瘍や肺扁平上皮がん、悪性胸膜中皮腫などさまざまながんに高発現しているタンパク質。

※2 IR700：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 第Ⅲ相臨床試験：通常、治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的とする試験。第Ⅲ相に実施される試験は、意図した適応と対象患者群において、その試験薬が安全で、有効であるという第Ⅱ相で蓄積された予備的な証拠を検証するために実施される。承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Cells（4月20日付の電子版）

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

著者：Yuko Nishinaga<sup>#a</sup>, Kazuhide Sato<sup>\*\*a,b,c</sup>, Hirotohi Yasui<sup>a</sup>, Shunichi Taki<sup>a</sup>, Kazuomi Takahashi<sup>a</sup>, Misae Shimizu<sup>a,b</sup>, Rena Endo<sup>a,b</sup>, Chiaki Koike<sup>a,b</sup>, Noriko Kuramoto<sup>b</sup>, Shota Nakamura<sup>d</sup>, Takayuki Fukui<sup>d</sup>, Hiroshi Yukawa<sup>b,e,f</sup>, Yoshinobu Baba<sup>e,f</sup>, Mika K. Kaneko<sup>g</sup>, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa<sup>d</sup>, Hisataka Kobayashi<sup>h</sup>, Yukinari Kato<sup>g,i</sup>, Yoshinori Hasegawa<sup>j</sup>

所属：

<sup>a</sup> Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

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

<sup>c</sup> Nagoya University Institute for Advanced Research, S-YLC

<sup>d</sup> Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>e</sup> Nagoya University Institute of Nano-Life-Systems, Institutes of Innovation for Future Society

<sup>f</sup> Department of Biomolecular Engineering, Nagoya University Graduate School of Engineering

<sup>g</sup> Department of Antibody Drug Development, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>h</sup> Molecular Imaging Program, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health

<sup>i</sup> New Industry Creation Hatchery Center, Tohoku University

<sup>j</sup> National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

# These authors equally contributed to this work

DOI : <https://doi.org/10.3390/cells9041019>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Ce\\_200420en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ce_200420en.pdf)