

令和2年1月31日

小細胞肺癌を光で破壊！ ～ 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年の磯部 好孝 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）、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前臨床研究として、DLL3^{*1}を分子標的とする小細胞肺癌に対する近赤外光線免疫療法の開発に成功しました。

小細胞肺癌は悪性度の高い腫瘍で、治療の選択肢は限られています。小細胞肺癌に対する新たな治療標的として、近年、DLL3 という細胞表面にあるタンパク質が注目されています。DLL3 を標的とするRova-T という薬剤が開発され、臨床試験が行われてきましたが、効果と副作用に問題があり、開発中止となりました。そのため、DLL3 を標的とする新たな治療法が求められています。

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しい癌治療法です。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^{*2}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。本研究では人に投与された実績のある抗ヒト DLL3 抗体を用い、IR700 の複合体を合成し、細胞実験と動物実験において DLL3 を標的とする小細胞肺癌に対する近赤外光線免疫療法の効果を証明しました。

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、文部科学省「ナノテクノロジープラットフォーム」事業、コニカミノルタ科学技術振興財団画像科学奨励賞(優秀賞)、公益財団法人かなえ財団研究助成金等のサポートを受けて実施され、2020年1月23日付け、学術出版社 Cell Press と The Lancet から共同発行されている科学誌「EBioMedicine」（電子版）に掲載されました。

ポイント

- 小細胞肺癌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。
- 今回、小細胞肺癌や大細胞神経内分泌肺癌に特異的に発現する分子である DLL3 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小細胞肺癌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。
- 本研究は、近赤外光線免疫療法を人の小細胞肺癌治療へ応用する際、基礎的知見として貢献することが期待される。

1. 背景

小細胞肺癌は肺癌の 15% を占める高悪性度の腫瘍です。手術が困難な、進行した状態で発見されることが多く、抗癌剤治療が必要となることが多い疾患です。

近年、非小細胞肺癌に対する増殖シグナル阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬、血管新生阻害薬といった分子標的治療が次々開発されていますが、小細胞肺癌に対する薬物療法はこの 20 年の間に大きな変化がなく選択肢も限られているため、効果的で新たな治療法が求められています。

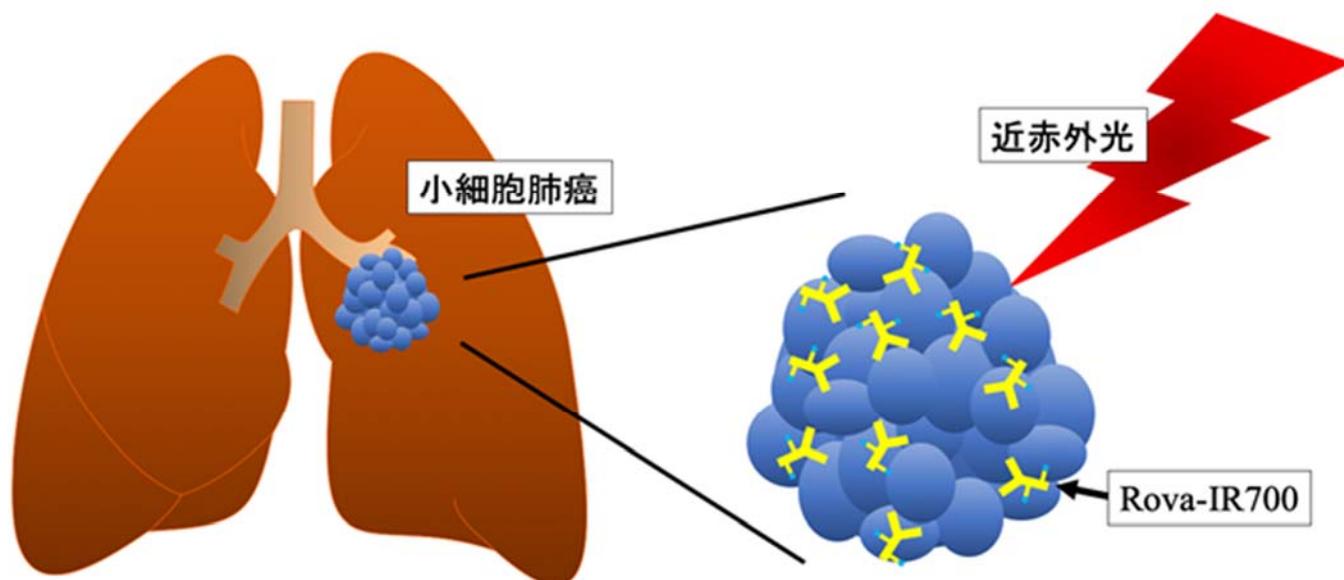
最近、DLL3 というタンパク質は成人の体組織には発現せず小細胞肺癌の細胞膜に特異的に発現していることが見出され、小細胞肺癌に対する新たな治療標的として注目されています。DLL3 を標的とする Rova-T という薬剤が開発され、臨床試験が行われてきましたが、効果と副作用に問題があり、開発中止となりました。そのため、DLL3 に対する新たなアプローチが求められています。

近赤外光線免疫療法は 2011 年に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 博士らが報告した新しい癌治療法です。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 付近の近赤外光を照射すると細胞を破壊します。本研究グループはこの近赤外光線免疫療法を小細胞肺癌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、腫瘍組織に免疫染色を行いました。その結果、小細胞肺癌においては 8 割の方に DLL3 の発現がみられました。白人と日本人の小細胞肺癌の細胞における DLL3 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 DLL3 の発現を認め、人種を超えて広く小細胞肺癌に発現していることが示唆されました。

人体に投与された実績のある抗ヒト DLL3 抗体：Rovalpituzumab と光感受物質 IR700 の複合体を合成し、Roalpituzumab-IR700(Rova-IR700)を作成しました。Rova-IR700 を用い、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。標的細胞と非標的細胞に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こり、非標的細胞には特に影響はありませんでした。マウスの担癌モデルにおいては明らかな腫瘍の増大抑制と生存の延長が示されました(図 1)。



(図 1) DLL3 を標的とする小細胞肺癌に対する近赤外線光免疫療法の概要

3. 今後の展開

DLL3 を標的とする小細胞肺癌に対する近赤外線光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、DLL3 が白人と日本人の小細胞肺癌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。本研究は近赤外線光免疫療法を人の小細胞肺癌治療へ応用する際、基礎的知見として貢献することが期待されます。今後、胸部腫瘍に対する近赤外線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 DLL3：発生の過程及び幹細胞において細胞の運命の決定を調整するとされる Notch シグナル経路の受容体の一つ。近年、癌との関係性に注目が集まっている。成人では正常組織の発現はあまりみられない。

※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。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：EBioMedicine（米国時間 1 月 23 日付の電子版）

論文タイトル：Near Infrared Photoimmunotherapy targeting DLL3 for Small Cell Lung Cancer

著者：Yoshitaka Isobe^a, Kazuhide Sato^{a,b,c}, Yuko Nishinaga^a, Kazuomi Takahashi^a, Shunichi Taki^a, Hirotohi Yasui^a, Misae Shimizu^{a,c}, Rena Endo^{a,c}, Chiaki Koike^{a,c}, Noriko Kuramoto^c, Hiroshi Yukawa^{c,d,e}, Shota Nakamura^f, Takayuki Fukui^f, Koji Kawaguchi^f, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa^f, Yoshinobu Baba^{d,e}, Yoshinori Hasegawa^g

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

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

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

^d Nagoya University Institute of Nano-Life-Systems, Institutes of Innovation for Future Society

^e Department of Biomolecular Engineering, Nagoya University Graduate School of Engineering

^f Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

^g National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102632>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/EBM_200122en.pdf