

マイクロバブル造影超音波画像で 近赤外光線免疫療法の治療効果を予測

～新規概念を確立し、バイオマーカーで簡便にその場推定が可能に～

【ポイント】

- ・ 手術・放射線・化学療法・がん免疫療法に続く“第 5 のがん治療”といわれる近赤外光線免疫療法において、簡便に、かつ施術するその場で治療効果を予測・光照射の適切な完遂を確認できるバイオマーカーが求められている。
- ・ 近赤外光線免疫療法後の腫瘍には、従来知られている約 20 - 200 nm 程度のサイズの粒子の集積・滞留効果である EPR 効果(Enhanced Permeation and Retention Effect)^{※1}を超越したサイズの大きいマイクロサイズまでの粒子が滞留する[マイクロサイズ超 EPR 効果]があることを発見し、その機序解明と滞留する粒子サイズの上限を新たに明らかにした。
- ・ [マイクロサイズ超 EPR 効果]を応用し、マイクロバブルを用いた超音波画像検査で評価する新技術に結びつけた画像計測を行うことで、近赤外光線免疫療法において、光照射後に治療効果の程度が推定できることを明らかにした。
- ・ 本画像バイオマーカーは、肝臓腫瘍の超音波検査診断薬として認可済のマイクロバブル造影剤と従来の超音波機器を組み合わせるため、臨床応用のハードルが低く、実装の可能性が高まると期待される。
- ・ この新たな画像バイオマーカーによって、近赤外光線免疫療法の適切な効果向上が期待できる。

【要旨】

名古屋大学大学院医学系研究科・最先端イメージング分析センター／B3 ユニットフロントティア長・高等研究院(JST 創発的研究支援事業 1 期生)の佐藤和秀 特任講師(最終責任著者、共同筆頭著者)、同大学大学院医学系研究科総合保健学専攻 オミックス医療科学の松岡耕平 大学院生(第一著者)、佐藤光夫 教授らの研究グループは、手術・放射線・化学療法・がん免疫療法に続く“第 5 のがん治療”といわれる近赤外光線免疫療法の効果を予測する新たな画像評価技術開発に成功しました。

近年、光を用いた医療技術開発が次世代の新規治療方法として脚光を浴びています。その中でも、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がん治療法である近赤外光線免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy; NIR-PIT)は新規の治療法として注目されています。この治療法は、これまでと異なる方法でがん細胞を標的破壊できることから、手術・放射線・化学療法・がん免疫療法につづく、“第 5 のがん治療”として期待されており、世界に先駆けて日本で 2020 年 9 月に EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)^{※2} を高発現する再発既治療頭頸部がんに対して、承認を受けて保険適用されています。

近赤外線免疫療法では、光を照射する必要性があり、現状は十分量と考えられる光量を設定して光照射をしていますが、光は組織内で反射や散乱により減衰してしまい均一な照射が困難なため、光照射の完遂を適切に判断できる指標が求められていました。そこで、本研究グループは、近赤外光線免疫療法で治療した腫瘍で EPR 効果が高まることに着目し、治療後に血管周囲のスペースが光細胞死によって拡大することでマイクロサイズの粒子をも滞留することを新規に発見して、その機序解明と滞留する粒子サイズの上限を明らかにしました。

また、[マイクロサイズ超 EPR 効果]の医療応用として超音波画像検査機器とそのマイクロバブル造影剤を使用し、光照射の後に本技術を用いて治療効果を予測し、不十分であれば追加照射を柔軟に行うなどの画像マーカーとして利用できると考えました。超音波画像検査機器は殆どの病院で既に導入されており、本研究で使用したマイクロバブル造影剤は検査診断薬として既に病院で認可使用されていることから、臨床応用の可能性が高まると考えられます。

本研究は、学術出版社 Cell Press と The Lancet から共同発行されている医学医療科学総合誌「EBioMedicine」(2023 年 8 月 7 日付電子版)に掲載されました。

1. 背景

光を用いた治療技術は数多く研究されており、その一部は実用化されています。近年では、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 博士らが報告した近赤外光線免疫療法が新しいがん治療法として注目されています。本治療法では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^{※3}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690 nm付近の近赤外光を照射すると細胞を破壊し、いわゆる「細胞死」の状態になります。これらの機序は、本プレスリリース責任著者の佐藤和秀 特任講師らによって、光化学反応をもとにした新概念の細胞死であることが2018年に明らかにされています(Sato K, et.al. ACS Cent Sci. 2018 Nov 28;4(11):1559-1569. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00565)。これまでと異なる方法でがん細胞を標的破壊できることから、手術・放射線・化学療法・がん免疫療法につづく、“第5のがん治療”として期待されており、世界に先駆けて日本で2020年9月にEGFRを高発現する再発既治療頭頸部がんに対して、承認を受けて保険適用されています。

上記のように、近赤外光線免疫療法は新規がん治療法として期待されていますが、光の照射が不十分だと治療効果が減少してしまうため、改めて追加治療が必要になったり、再発してしまったりする可能性があります。光は組織内で反射や散乱により減衰することで均一な照射が困難なため、光照射の完遂を適切に判断できる指標が求められていました。加えて、施術の場で光照射が適切に行われているかを判断できれば、必要に応じて追加の光照射がその場で可能となり、患者へのメリットが大きいと考えられます。そのため、光照射施術中、ないしは施術直後に光照射が適切かどうかを判断できる技術開発が求められていました。

2. 研究成果

近赤外光線免疫療法で治療した腫瘍はEPR効果が増大しており、超EPR効果(super enhanced permeability and retention, SUPR効果)と名付けられています。従来、腫瘍におけるEPR効果はナノサイズの粒子に限られ、約20 nm - 200 nmのサイズの粒子が腫瘍に滞留することが知られています。このEPR効果を応用した抗がん剤は既に治療で使われています。

まず、本研究では、蛍光ナノ粒子である800 nm量子ドット(サイズ;20 - 30 nm)が近赤外光線免疫療法で治療した腫瘍にSUPR効果で集積することを確認しました。治療した腫瘍を透明化する技術^{※4}を用いて透明化したところ血管領域の拡大が3D画像解析で証明されました。このことから、より大きなサイズの粒子が滞留する可能性を仮説とし、2 μm、5 μmサイズの蛍光粒子(近赤外蛍光乳酸・グリコール酸共重合体;NIR-PLGA (poly lactic-co-glycolic acid))で検討し、どちらのサイズでも滞留性が上昇することを新規に発見しました。また、この滞留性が高いほど近赤外光線免疫療法の抗腫瘍効果が高いことを見出しました。[マイクロサイズ超EPR効果(micro-sized SUPR effect)]概念は新規のもので、本機構を応用して、2 μmのサイズであるマイクロバブル

の滞留性を超音波画像検査で評価する新技術に結びつけました。マイクロバブルの滞留性が大きいほど、近赤外光線免疫療法の治療効果が高く、この簡便な方法で光照射後すぐに治療効果の程度が推定できることがわかりました(図1)。

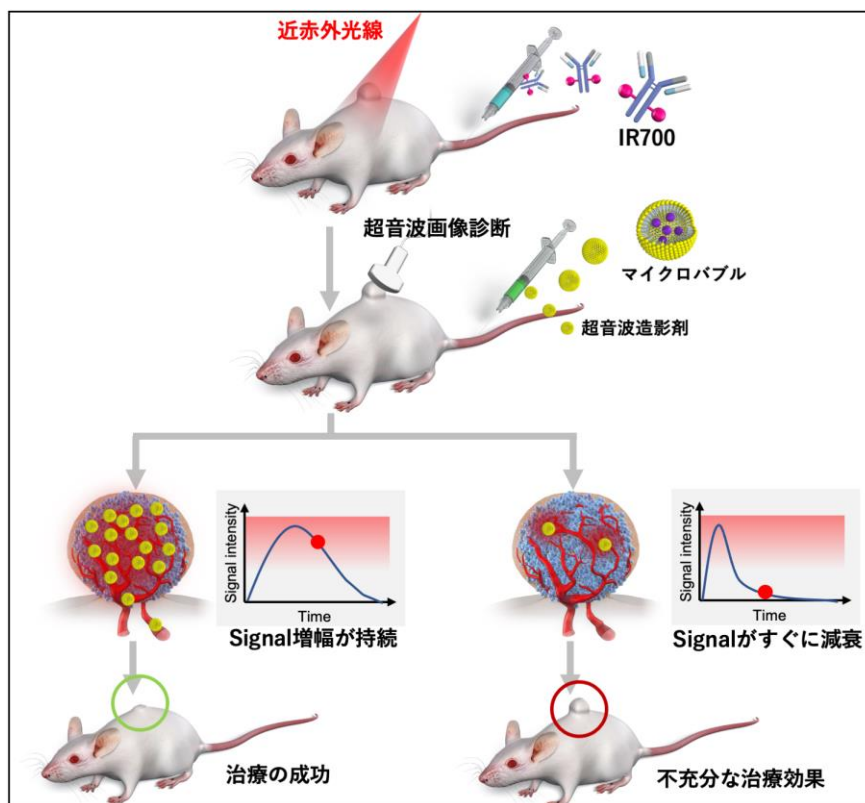


図 1. マイクロバブル造影超音波画像を用いた近赤外光線免疫療法の治療効果予測

3. 今後の展開

マイクロバブル造影剤を用いた超音波検査である、造影超音波検査は肝臓腫瘍の診断薬と診断方法として広く病院で用いられている医療技術であり、今回開発したマイクロバブル造影剤の滞留性によって近赤外光線免疫療法の治療効果を確認する方法のハードルは、ソフト、ハードの両面からも低いと考えられます。このため、本評価技術のさらなる最適化を進めるとともに、臨床試験への移行に向けた基礎検討、非臨床試験を実施することで、近赤外光線免疫療法のより適切な治療の実施とその効果の上昇が期待できると考えられます。日本発の近赤外光線免疫療法のバイオマーカーとしての技術開発を今後も展開し、患者さんへの貢献をしていきたいと考えています。

©本研究は、文部科学省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、日本学術振興会科研費(18K15923、21K07217)、科学技術振興機構(JST)創発的研究支援事業(JPMJFR2017)、第8回野口遵賞(野口研究所)、等のサポートを受けて実施されました。

4. 用語説明

※1 EPR 効果 (Enhanced Permeation and Retention Effect):

腫瘍組織の血管では、腫瘍の増殖に伴う血管新生により形成されるため分岐が多く血管壁が正常血管よりも粗造になっており、100 - 200 nm 程度の隙間が空いている。そのため、正常の血管では透過しないような 100 - 200 nm 程度の高分子薬剤が、腫瘍では血管壁を抜けて組織中へと透過する(enhanced permeability)。また、腫瘍ではリンパ組織も成熟していないため、組織中の異物を排除することができず、結果として、血中から漏れだした高分子薬剤は腫瘍組織中に貯留する(enhanced retention)。この性質を利用して、100 - 200 nm 程度の粒子は、正常組織へは漏れ出さず、腫瘍血管からのみ癌組織に到達して患部に集積させることができる。これを EPR 効果と言い、1986 年に熊本大学の前田浩 教授(故人)らによって提唱された概念である。この効果を応用した治療薬剤が複数開発されている。

※2 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor):

がん細胞の表面に特異的に高発現しているタンパク質の一つ。このタンパク質を標的として結合する治療用の抗体薬が多数開発されている。

※3 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。690 nm 付近の波長の光を吸収し、700 nm の蛍光を発する。

※4 組織を透明化する技術:

臓器透明化と 3 次元イメージングのための化合物の混合溶液とコンピュータを用いた画像解析を元にした画像化技術のこと。ここでは、CUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational analysis)法を用いた。

【論文情報】

雑誌名: Ebiomedicine

論文タイトル: Contrast-enhanced ultrasound imaging for monitoring the efficacy of near-infrared photoimmunotherapy

著者名:

Kohei Matsuoka^{1,#}, Mizuki Yamada¹, Noriaki Fukatsu², Kyoichi Goto³, Misae Shimizu², Ayako Kato², Yoshimi Kato², Hiroshi Yukawa^{2,3,4,5,6}, Yoshinobu Baba^{3,4,5,6}, Mitsuo Sato¹ and Kazuhide Sato^{2,4,6,7,8,#}

所属名:

¹ Division of Host Defense Sciences, Dept. of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

² Nagoya University Institute for Advanced Research, Advanced Analytical and Diagnostic Imaging Center (AADIC) / Medical Engineering Unit (MEU), B3 Unit, Japan

- ³ Department of Biomolecular Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya University, Japan
- ⁴ Institute of Nano-Life-Systems, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Japan
- ⁵ National Institutes for Quantum Science and Technology, Institute for Quantum Life Science, Quantum Life and Medical Science, Japan
- ⁶ Development of Quantum-nano Cancer Photoimmunotherapy for Clinical Application of Refractory Cancer, Nagoya University, Japan
- ⁷ Nagoya University Graduate School of Medicine
- ⁸ FOREST-Souhatsu, JST, Tokyo, Japan
- # These authors contributed equally to this work.

DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104737

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ebi_230807en.pdf

【関連情報】

[インタビュー記事「続・患者さんに届け！——がん光免疫治療はコレでもっとスゴくなる」\(名大研究フ
ロントライン\)](#)