

GPR87 をターゲットとした光免疫療法の胸部腫瘍への応用開発 ～ ヒト化抗体の開発と治療応用 ～

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・JST 創発的研究支援事業採択研究者・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）・同大呼吸器内科学の佐藤 和秀 S-YLC 特任助教（責任著者）、株式会社 ペルセウスプロテオミクスの主任研究員石井 敬介らの研究グループは産学連携共同研究、前臨床研究として、GPR87^{※1}を分子標的とする抗ヒト GPR87 モノクローナル抗体を開発し、その抗体を用いた悪性中皮腫、肺癌に対する近赤外光線免疫療法の応用開発に成功しました。

肺癌は世界で最も死亡数が多く、新たな治療が求められています。GPR87 は様々な癌の細胞表面にある一方、正常細胞にはほとんど認めないタンパク質で、癌の治療標的として注目されています。しかし、細胞内での作用に不明な点もあり治療薬の開発は進んでおりませんでした。

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 690nm 付近の近赤外光を照射すると細胞を破壊します。

本研究では GPR87 抗体を作成し、IR700 の複合体を合成し、細胞実験と動物実験において GPR87 を標的とする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、等のサポートを受けて実施され、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」（2021 年 5 月 13 日付電子版）に掲載されました。

ポイント

- GPR87 は様々な種類の癌細胞に発現しているが、正常細胞にはほとんど発現していない。
- GPR87 は治療標的として期待されるが、治療薬の開発は進んでいない。
- 手術検体から肺癌や悪性胸膜中皮腫に GPR87 が高頻度に発現していることを確認した。
- GPR87 を標的とした近赤外光線免疫療法の開発に成功した。
- 本研究は、GPR87 を標的とした近赤外光線免疫療法を人へ応用する際、基礎的知見として貢献することが期待される。

1. 背景

肺癌は世界の癌死の中で最も多い疾患です。また、悪性胸膜中皮腫は近年増加傾向であり、治療法が限られる予後が非常に悪い疾患です。いずれの疾患も新たな治療法が求められております。

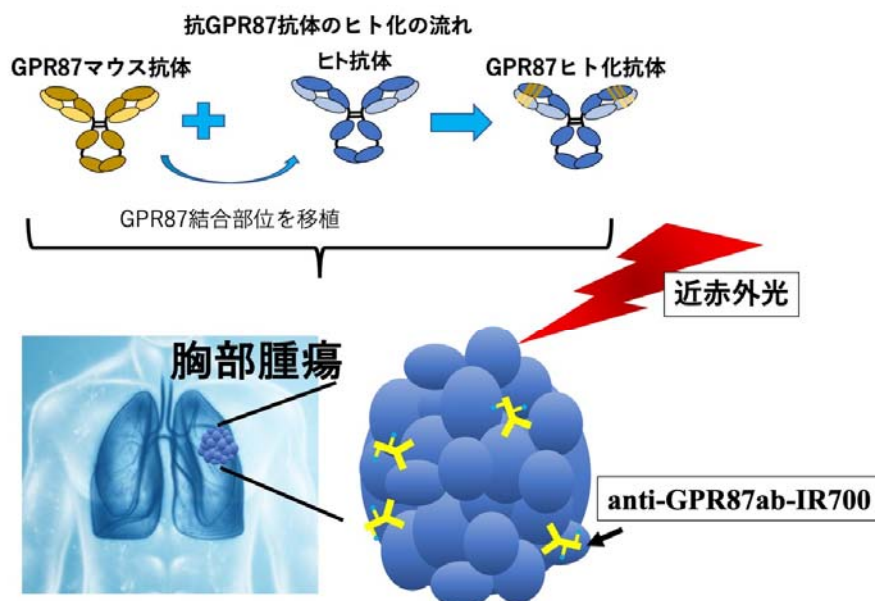
GPR87 というタンパク質は成人の正常細胞には発現は乏しく、肺癌、膵臓癌、子宮頸癌、皮膚癌などの様々な癌細胞の細胞膜に発現していることが確認されており、癌治療の有力な治療標的と考えられております。しかし、その生理的機能など不明な点が多く治療薬の開発は進んでおりません。

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 GPR87 を標的とした近赤外光線免疫療法の開発を行いました。

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、非小細胞肺癌の約 6 割、小細胞肺癌の 4 割、悪性胸膜中皮腫は全例で GPR87 の発現を認めました。

抗 GPR87 ヒト化抗体 (GPR87ab) を開発し、抗 GPR87 抗体 (GPR87ab) と光感受物質 IR700 の複合体を合成し、GPR87ab-IR700 を作成しました。GPR87ab-IR700 を用い、肺癌・悪性胸膜中皮腫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起こり、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有意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) ヒト化 GPR87 抗体の開発と胸部腫瘍への近赤外線光免疫療法応用開発の概要

3. 今後の展開

GPR87 を標的とする肺癌・悪性胸膜中皮腫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 GPR87 は肺癌・悪性胸膜中皮腫に高率で発現していることが確認されました。近赤外線光免疫療法を人の肺癌治療、悪性胸膜中皮腫へ応用する際、基礎的知見として貢献することが期待されます。また、今後、胸部腫瘍に対する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、更なる応用が検討されています。

4. 用語説明

※1 GPR87: 細胞外からの様々なシグナルを細胞内に伝達する G タンパク質受容体の一つ。癌との関係性が注目されているが、その機能は不明な点が多い。

※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

論文タイトル : Near-infrared photoimmunotherapy targeting GPR87: Development of a humanised anti-GPR87 mAb and therapeutic efficacy on a lung cancer mouse model

著者 : Hirotohi Yasui^a, Yuko Nishinaga^a, Shunichi Taki^a, Kazuomi Takahashi^a, Yoshitaka Isobe^a, Misae Shimizu^b, Chiaki Koike^b, Tetsuro Taki^c, Aya Sakamoto^d, Keiko Katsumi^d, Keisuke Ishii^d, Kazuhide Sato^{a,b,e,f}

所属 : ^aRespiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

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

^c Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine,

^d Perseus Proteomics, Inc.

^e FOREST- Souhatsu, CREST, JST

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

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103372>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/ebio_210513en.pdf

