

**研究助成 2017－がん領域－**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	東京慈恵会医科大学
<b>氏 名</b>	光永真人
<b>研究テーマ</b>	患者に優しいエネルギーを利用したがん特異的治療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

**【背景および目的】**

研究代表者の光永らは、がん分子標的モノクローナル抗体と、生体に無害な近赤外光を吸収し蛍光や熱などを産生する光感受性蛍光プローブ IR700 を結合させた化合物を合成し、がん細胞のみを分子標的的特異的に近赤外光の照射によって破壊する方法を開発し、photoimmunotherapy(PIT: 光免疫療法)と命名し報告してきた。PIT ではがん細胞膜表面に特異的に結合した状態の抗体化合物が近赤外光のエネルギーを吸収して物理的な細胞障害を引き起こし、隣接する正常細胞(抗体が結合しない細胞)は障害されない特徴をもつ。PIT の基盤技術は現在臨床試験が再発頭頸部がん患者を対象として進行中であり、今後の臨床実用化が期待されているが、光の特性、抗体の性質、腫瘍の性質など多彩な要因により PIT の治療効果が限定的となる可能性が今まで得られた結果から示唆されている。本研究課題では PIT の治療限界を解決するための新たな方法として、抗体-IR700 化合物とリポソームを結合させた新たな化合物(photoactivated immunoliposome)を新規に合成し、生体に安全なエネルギーデバイスによるイメージングと抗腫瘍効果の誘導を目指した開発を行うことを目的とした。

**【方法および結果】**

既存の PIT で光感受性細胞障害が示されている抗 EGFR 抗体-IR700 化合物を合成し、ジパルミトイホスファチジルコリン(DPPC)を構成材料としたリポソームに抗 EGFR 抗体-IR700 化合物を結合させた光感受性 immunoliposome を新規に合成した。また、DPPC にポリエチレングリコールを付加した光感受性 immunoliposome も新規に合成した。新規化合物の *in vitro* における特性解析を EGFR 陽性、陰性の細胞株を用いて行い、*in vivo* における生体内分布について、マウス皮下腫瘍移植モデルを用いて評価した。

合成した光感受性 immunoliposome は、ゼータサイザーによる解析では外径約 150nm の均一な分散を示し、zeta potential は-30~-60 mV であった。EGFR 陽性・陰性細胞株に化合物を添加し、インキュベーション後に蛍光顕微鏡で観察すると、化合物は抗体の標的選択的に局在した。また、既知の PIT としての効果(標的選択的な近赤外光によるネクロシスの誘導)も認められた。

合成した光感受性 immunoliposome を担がんマウスモデルに静脈投与し、化合物の分布を評価したところ、PEG 修飾のない immunoliposome では、網内系への取り込みが顕著に観察され、immunoliposome の標的選択性が失われる結果であった。引き続き PEG 修飾 immunoliposome での生体内分布改善の検討、抗がん剤を内包させた immunoliposome の合成を行っていく予定である。

**【考察および今後の課題】**

本研究課題では、光感受性抗体化合物とリポソームを結合させた新規光感受性イムノリポソームの合成を行い、担がんマウスモデルを用いた有用性の検討を行った。光感受性イムノリポソームによって、既存の光免疫療法としての治療効果とリポソームに内包させた薬剤による診断・治療効果を誘導できることが示された。新規化合物の安定性、*in vivo* における生体内分布に改善の余地があり、将来の臨床応用を目指した今後の更なる検討が必要である。



<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		当該研究課題に関して現時点で発表なし
2		
3		
4		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		今後 日本癌学会にて成果報告、学術誌に成果の投稿を予定している
2		
3		
4		