

週刊

医学のあゆみ

Vol. 293 No.8
2025 5/24

特集

レーザー医学の 最前線

——知られざる現状とその新展開

連載

細胞を用いた再生医療の現状と今後の展望
——臨床への展開

ケースから学ぶ臨床倫理推論

イチから学び直す医療統計

医歯薬出版株式会社

<https://www.ishiyaku.co.jp/>

Contents

特集

レーザー医学の最前線 ——知られざる現状とその新展開

655	はじめに 中村哲也
656	レーザー医療の安全対策 ——日本レーザー医学会安全教育委員会の取組を中心として 中島章夫
665	レーザー専門医の現状と今後の展望 大城貴史
670	皮膚科，形成外科領域のレーザー治療 河野太郎
675	低出力レーザーによる痛みの治療 濱口眞輔
679	悪性脳腫瘍に対する光線力学的療法 秋元治朗
683	消化管領域における光線力学診断と光線力学療法 山崎剛明・矢野友規
688	がんの近赤外光線免疫療法 小林久隆

がんの近赤外光線免疫療法

Near infrared photoimmunotherapy of cancer



小林久隆

Hisataka KOBAYASHI

米国国立がん研究所分子イメージング部門、関西医科大学附属光免疫医学研究所

がん治療の主な目的は、体内に存在するがん細胞をできるだけ減少させることにある。しかし、がん細胞を完全に除去または死滅させることができない場合、がんを完治させるためには、がんに対する免疫をしっかりと活性化させることが必要である。現在のところ、従来のがん治療において、がん細胞の減少とがん免疫の強化を同時に達成できる治療法は存在しない。この課題を克服するために、筆者らは近赤外光線免疫療法(NIR-PIT)を開発した。この療法は、抗体と光吸収物質を利用してがん細胞を選択的かつ短時間で破壊する技術である。さらに、がん細胞は免疫原性細胞死を引き起こしながら破壊される。本稿では、NIR-PITにおける免疫誘導と活性化のメカニズムについて解説し、さらなる応用に関しても考察する。

Keywords

がん、近赤外光線免疫療法(NIR-PIT)、免疫原性細胞死、腫瘍免疫、頭頸部がん

近赤外光線免疫療法(NIR-PIT)の現状と意義

2020年、近赤外光線免疫療法(near infrared photoimmunotherapy: NIR-PIT, アルミノノックスTM治療)は、EGFR(epidermal growth factor receptor)を標的としたセツキシマブ-IR700(アキラルックスTM)を用いて、再発頭頸部がんに対して日本ではじめて承認された。保険適用下で治療が開始され、これまでに700回を超える治療が行われている。現在、国内170以上の医療施設でこの治療が可能となり、さらにアメリカをはじめとする他国でも2018年から第Ⅲ相試験が進行しており、いくつかの国で認可が間近に迫っている。これらの臨床治療や治験により、従来のがん治療とは異なる有効性と副作用の特徴が確認されている¹⁾。

がん治療は、半世紀以上にわたり外科手術、放射線治療、化学療法(抗がん剤)の三大療法が中心であり、その目的は体内のがん細胞を取り除き、減少させることである。しかし、これらの治療法は正常な細胞も傷つけるため、副作用が大きく、患者の免疫力低下ががんの再発を招く要因となっている。近年、がん免疫療法の進歩により、免疫

力を強化してがんを治療する方法が確立されつつある。現在利用されている免疫療法には、サイトカイン療法、免疫チェックポイント阻害薬、ワクチン療法、キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR)-T細胞療法などがあるが、いずれも既存の免疫細胞の活性化やがん特異的抗原を標的とした治療である。しかし、これらの免疫療法自体ではがん細胞を直接殺すことはなく、十分な治療効果を得るためには多数の高活性免疫細胞が必要とされる。

したがって、“がん細胞を減少させつつ、免疫を

サイドメモ

近赤外光線免疫療法(NIR-PIT)

一般には光免疫療法とよばれるが、光免疫療法と名乗るものには、抗体にただ光線力学療法に用いられる光感受性物質を付けたものからナノサイズ粒子を用いた光線温熱療法など、合理的に腫瘍免疫を活性化する理論を持たないさまざまな方法論を含む。それらとは区別するため、本稿で論じたフタロシアニンの光誘導側鎖離脱反応を用いた治療を“近赤外光線免疫療法(NIR-PIT)”と称している。商標登録は“アルミノノックスTM治療”とされており、臨床の場においても注意を要する。

強化する”治療法があれば、既存の治療よりも大幅に効果を向上させる可能性があるはずである。この理想を実現するには、正常細胞を傷つけることなく、がん細胞のみを選択的に殺す技術と、殺したがん細胞を利用して免疫を誘導する仕組みが必要である。筆者らは、化学・物理・生物学を統合した理論に基づき、この目標を実現する治療法として、NIR-PITを2011年に開発した²⁾。この療法は、がん細胞を選択的に破壊するだけでなく、破壊された細胞の抗原を免疫細胞に認識させることで、効果的な免疫反応を誘導する。本稿では、この治療法の合理的設計理論とそのメカニズムについて詳しく解説したい。

■ 抗体を活用したNIR-PITの理論的基盤

どのような薬剤も体内に投与されると、まず細胞の外に存在することになる。細胞膜は細胞を外敵から守る最も強力な防御機構であり、薬剤にとっても大きな障壁となる。細胞膜が破壊されると細胞は生存できないため、生物学的には細胞膜を破壊する方法は限られている。しかし、物理化学的な観点からみると、細胞膜はイオン強度の異なる液体を隔てる脂質二重層であり、その機能を傷害することは技術的には可能である。ただし、正常な細胞を傷つけず、がん細胞のみを特異的に攻撃する分子の選択が求められる。

生体内の分子のなかで、細胞膜上の特定の分子に高い選択性と安定性をもって結合できる分子は抗体のほかにはない。抗体は病理学においてがん診断にも使用され、特にIgGクラスの抗体は、抗原依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC)や補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity: CDC)などの免疫機能を活用して一定の治療効果を示している。しかし、抗体単独での治療効果には限界があり、がんの完全な治癒には至っていない。

そこで抗体の結合特異性をいかし、細胞毒素や抗がん剤、放射性同位元素などの強力な殺細胞効果を持つ薬剤をがん細胞に運ぶ“抗体薬剤結合体(antibody-drug conjugate: ADC)”が開発されている。一部のADCは臨床応用されているが、薬剤の毒性や抗体の長い血中半減期による放射線感

受性の高い正常組織への副作用が、投与量の制限となり治療効果を十分に発揮できない課題がある。このような背景から、抗体の“高い抗原結合能”をいかしつつ、生体に無害な物質を使用し、がん細胞でのみ毒性を発揮する新しい治療法が必要である。この“選択的毒性”の発現には、抗体が標的分子に結合した際にスイッチが入る“アクティベータブル”な化学的アプローチが有効である。

抗体は比較的大きな分子であり、細胞膜を透過することは困難なため、標的は細胞膜上に存在する必要がある。抗体が細胞膜上の分子に結合すると、その位置は細胞膜に非常に近くなる(数nm以内)。そこで、局所的な物理化学反応による効率的なエネルギー発生が求められる。光化学反応はこの条件を満たす有力な手段のひとつである。

生体内で光を利用するには、高エネルギー光子を用いる必要があるが、波長の短い紫外線やX線、γ線はすべての細胞にDNA損傷を引き起こす。そのため、がん細胞のみで毒性を発揮するには、波長が700~850nmの近赤外光が適している。この波長の光子は体内の深部まで届き、生体の他の成分による吸収も最小限に抑えることができる。

筆者らは、抗体に結合してがん細胞に運ばれ、近赤外光を吸収してエネルギーを発生させ、結合細胞を特異的に殺傷する化学物質として、IRDye700DX(IR700)というシリコンフタロシアニン誘導体を選定した。抗体-IR700結合体は、実験系や生体内腫瘍モデルで特異的かつ効率的な細胞傷害効果を示した。この理論と物質選定に基づき、筆者は近赤外線を利用した“NIR-PIT”を開発した。本治療法は、がん治療に新たな可能性を提供するものと考えている。

■ NIR-PITの効果とその独自性

NIR-PITは、既存のがん治療とは大きく異なる作用メカニズムを持っている。この治療法では、近赤外光を照射するとIR700による光化学反応が誘発され、抗体-IR700結合体が結合している膜抗原タンパクを介して脂質二重膜の機能障害が急速に進行する³⁾。この過程でイオン強度の傾斜により細胞外の水が細胞内に流入して細胞形態が変化し、細胞質内容物の漏出を伴う壊死性細胞

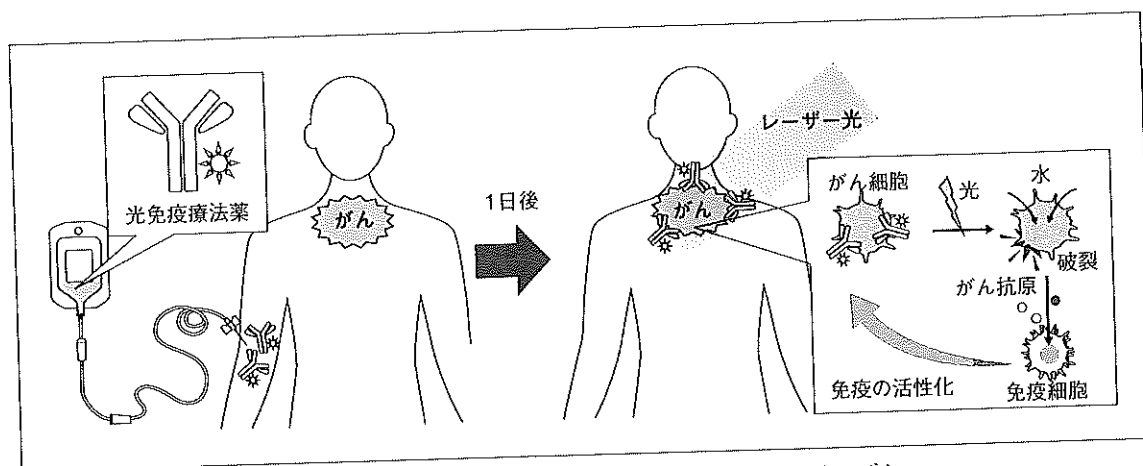


図1 近赤外線免疫療法(NIR-PIT)の実施方法と作用メカニズム

死(免疫原性細胞死)が数分以内に引き起こされることになる(図1)。これにより、抗体-IR700 結合体が結合した細胞のみを特異的に殺傷することが可能である⁴⁾。

実験では、抗原を発現している細胞と抗原を発現していない細胞を共培養した系でNIR-PITを実施した場合、抗原を発現している細胞のみが死滅し、隣接する抗原を発現していない細胞にはまったく影響が及ばないことが観察された。

さらに、生体内腫瘍モデルを用いたマウス実験では、抗体-IR700 結合体が集積した腫瘍に十分な近赤外光を照射することで、腫瘍細胞は照射直後にATP産生や糖代謝などの生存反応を失い、2~3日後には組織学的にはほぼ完全に消失した。治療直後には腫瘍の大きさにめだつた変化はみられないが、時間とともに縮小し、最終的には消失する。また、抗体を分割投与して近赤外光を複数回照射する治療計画を用いることで、80%以上のマウスにおいて腫瘍の完全治癒が達成された。

治療後、腫瘍部位には急速に肉芽組織が形成される。これは、破壊された細胞から放出されるATPやHMGB1(high mobility group box 1)がToll-like receptorを介して樹状細胞を成熟化させ、白血球の活性化と遊走を誘導した結果であると考えられる。さらに、免疫が正常なマウスを用いた検討では、NIR-PITを実施したマウスにおいて、複数のがん細胞特異抗原に対するT細胞の免疫応答が観察されている⁵⁾。これにより、動物実験および臨床試験の両方で、NIR-PIT単独で

も免疫応答が期待できる可能性が示唆されている。

■ NIR-PITと腫瘍免疫の活性化

NIR-PITは、腫瘍細胞を破壊して減少させるだけでなく、腫瘍に対する免疫反応を合理的に活性化させることができる。その理由は次のとおりである。

前述のように、NIR-PITは標的細胞の細胞膜機能を選択的に傷害し、壊死性(免疫原性)細胞死を誘導する⁴⁾。この細胞死が“免疫原性”とされるのは、がん細胞のみを破壊した際に、細胞構成物(タンパク質、核酸など)が損傷を受けない形で放出されるためである。これにより、放出された細胞構成物が近傍の樹状細胞を活性化すると同時に、高品質の腫瘍抗原としてリンパ球に提示されることになる。

過去には、同様の発想でがん細胞を破碎し、それを患者に投与して免疫を誘導しようとした試みがあったが、成功しなかった。この失敗の原因は、細胞を物理的に破碎する過程で多くのタンパク質が変性し、抗原認識部位が損傷したタンパク質が多数生成されてしまい、リンパ球の教育効率が著しく低下したためであろうと推測される。

一方で、NIR-PITではがん細胞から放出されるATP、カルレチクリン、HMGB1といった細胞死のシグナルが樹状細胞の成熟を促進する。また、短時間で新鮮かつ条件のよい抗原分子が大量に放出されるため、これを用いてリンパ球の効率的な教育が可能になる。この結果、多様ながん特

異抗原を認識する新たなリンパ球が誘導されることになる。そのため、NIR-PITは単独でがん細胞の減少に加え、腫瘍免疫を強化する効果を併せ持つ治療法として注目されている。

■ NIR-PITによる腫瘍免疫のさらなる強化

NIR-PITの技術を応用することで、腫瘍獲得免疫をさらに増強することが可能である。この方法は、がん細胞を標的にする従来のNIR-PITと同様の手法を用い、免疫抑制細胞を特異的に標的とするものである。短時間で免疫抑制細胞をほぼ完全に除去することにより、がん免疫を活性化させる免疫増強療法としての効果が証明されている⁶⁾。

制御性T細胞や骨髄由来抑制細胞(myeloid-derived suppressor cell: MDSC)は、樹状細胞や細胞傷害性リンパ球などを多段階で抑制することで免疫を抑え込む役割を持っている。しかし、全身でこれらの細胞を除去すると、自己免疫疾患などの深刻な副作用を引き起こすリスクがある。そこで、NIR-PITの技術を用いて、腫瘍内およびその周辺に存在する局所の免疫抑制細胞を選択的に取り除くことで、腫瘍特異的な免疫を誘導し、全身性の抗腫瘍効果を発揮することが可能である。このアプローチは、大きな副作用を伴わずに、局所の腫瘍細胞だけでなく遠隔転移腫瘍にも効果を及ぼすことができる。

また、治療法の名称にも示される“免疫療法”の部分にさらに強化するため、ADCCを回避し、インターロイキン2(IL-2)の結合を阻害しない新たな抗体が開発され、NIH(National Institutes of Health)での臨床試験準備が進行中である。この新たな抗体の導入により、免疫学的に最適ながん免疫療法が現実のものとなりつつある。

さらに、がん細胞を標的にして破壊し、リンパ球を教育するNIR-PITと、免疫抑制細胞を標的にして腫瘍獲得免疫を増強するNIR-PITを組み合わせることで、理論的には高い相乗効果が期待される。動物実験では、腫瘍細胞標的と免疫抑制

細胞標的の2種類の抗体-IR700 結合体をカクテルで同時投与し、近赤外光を照射することで、治療効果の向上と高い完治率が証明されている⁷⁾。さらに、I型サイトカイン⁸⁾や免疫チェックポイント阻害薬^{5,9)}など、他の免疫増強法と併用することで、最適な腫瘍免疫活性化の方法を模索している。多様な腫瘍モデルを用いたさまざまな組み合わせの前臨床試験が進行中であり(図1)、より効果的な治療法の確立が期待されている。

■ おわりに

本稿では、NIR-PITの基本理論について解説し、この治療法ががん免疫を誘導・増強できる理由を解説した。現在、がん細胞を標的とするNIR-PITは、腫瘍の縮小に高い効果を示しているものの、免疫を強く誘導する確率がまだ低いため、完治率の向上には課題が残っている。しかし、免疫抑制細胞を同時に標的とする手法や他の免疫増強法との併用により、完治率を飛躍的に高められる可能性が期待されている。この進展が、がんに対するNIR-PITの真の完成形となると筆者らは考えている。

将来的には、この方法を用いて抗生物質が効かない細菌感染症や老化細胞を標的にした治療の研究も進め、難治性の潰瘍治療、臓器や皮膚の老化抑制を通じて、さまざまな疾患への治療効果が期待できると考えている。NIR-PITは、必要のない細胞を大きな侵襲なく選択的に除去できる手法であり、将来的には幅広い分野への応用が可能になると期待している。

文献

- 1) Miyazaki NL et al. Cancers (Basel) 2023;15:5117.
- 2) Mitsunaga M et al. Nat Med 2011;17:1685-91.
- 3) Sato K et al. ACS Cent Sci 2018;4:1559-69.
- 4) Ogawa M et al. Oncotarget 2017;8:10425-36.
- 5) Nagaya T et al. Cancer Immunol Res 2019;7:401-13.
- 6) Sato K et al. Sci Transl Med 2016;8:352ra110.
- 7) Maruoka Y et al. Cancer Immunol Res 2020;8:345-55.
- 8) Maruoka Y et al. Cancers (Basel) 2020;12:2575.
- 9) Okada R et al. Adv Ther (Weinh) 2021;4:2000269.