HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	がん光免疫療法のメカニズム解明および適用拡大を目指した基礎的研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中島, 孝平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14400号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81676
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kohei_Nakajima_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏　名　　中 島　孝 平

審査担当者
主　査　　教　授　　小 川　美 香 子
副　査　　教　授　　前 仲　勝 実
副　査　　講　師　　高 倉　栄 男
副　査　　教　授　　坂 本　直 哉（医学研究院）

学 位 論 文 題 名

がん光免疫療法のメカニズム解明および適用拡大を目指した基礎的研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

光免疫療法（Photoimmunotherapy; PIT）は，がん細胞を特異的に認識する抗体にフタロシアニン誘導体である IR700 を結合した薬剤（抗体-IR700）投与後に近赤外光を照射して行う新たな治療法である。2020 年 12 月には厚生労働省によって保険収載され，現在注目されている。PIT は抗体-IR700 が結合し，かつ，光照射された細胞のみが死滅するため，一般的な抗がん剤と比較して高い標的選択性を有する。

これまでに，他の治療法で奏功しなかった患者にも有効であることが示されているが，PIT の細胞傷害メカニズムは明らかになっていなかった。また，光は組織を通過する際，散乱や吸収により減衰するため，体外から照射した光は生体深部にまでは到達できない。深部の腫瘍に照射するため，現在，臨床では光ファイバーを腫瘍に挿入しているが，照射の都度の挿入を要さない照射法が開発できれば，特に繰り返し治療を行う場合に患者および術者の負担がより軽減される。そこで著者は，光照射後に誘発される膜傷害に着目して細胞傷害メカニズムを解明し，さらに，陽電子放出断層撮影法（PET）などを利用して *in vivo* での PIT の作用機序の解明も目指した。また，深部の腫瘍を PIT で治療可能とする体内埋め込み型光デバイスを開発した。

第一章では PIT のメカニズム解明を目指し，イオンや分子を用いて細胞膜傷害の変化を検討した結果，光照射によって細胞膜上の抗体-IR700 が小さな物理的膜傷害を誘発し，その後不可逆的に膜傷害が亢進することで細胞死に至ることを示した。一方，リソソーム内の抗体-IR700 による細胞傷害性は，細胞膜上の抗体-IR700 よりも小さいことも明らかとした[Nakajima K. et al., Cancer Sci. 2018;109(9):2889-2896.][Nakajima K., Ogawa M., Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020;31:101926.]。第二章では，*In vivo* においても抗体-IR700 は物性変化し，PIT による壊死が認められない光照射後の早期に腫瘍内の糖代謝を低下，血流を増加させることで腫瘍中心部への酸素供給を亢進させることを見出した。PIT によって生体内で生じる変化を明らかにしたとともに，PET イメージング剤[^{18}F]FDG および[^{18}F]FMISO の集積減少が治療効果の指標となる可能性を示した。さらに第三章では，電磁誘導を利用したワイヤレス給電技術を利用することで，ヒト深部の腫瘍にも適用できる照度と送電距離を達成した新たな光デバイスの開発に成功した。また，本ワイヤレス LED 装置によってマウス腫瘍を PIT によって治療可能であることを示した。開発した装置を留置することで，外部からの光が届きにくい腫瘍を PIT で治療できると考えられる[Nakajima K. et al., Oncotarget. 2018;9(28):20048-20057.]。

以上，著者が得た研究成果は，治療メカニズムに基づいた新規 PIT 薬剤の開発や，光が届きにくい腫瘍への PIT の適用拡大などに貢献し，がん光免疫療法のさらなる発展に資するものである。よって著者は，北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。