



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	近赤外線光免疫療法による腫瘍微小環境変化の病理組織学的解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	千田, 健博
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15505号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89656
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takehiro_Chida_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 千 田 健 博

主査 教授 樋 田 京 子
審査担当者 副査 教授 北 川 善 政
副査 教授 大 廣 洋 一

学 位 論 文 題 名

近赤外線光免疫療法による腫瘍微小環境変化の病理組織学的解析

審査は審査担当者全員出席の下、WEB形式の公聴会として行われた。はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われた。その内容を以下に示す。

これまでがん治療は、手術・化学療法・放射線治療の3つの治療法が主軸となっていて行われてきたが、これらの治療法では重篤な副作用が報告されており、正常細胞には影響を与えず、がん細胞のみを破壊する新しい治療法の開発が望まれている。

2011年に近赤外線光免疫療法（Near Infrared Photoimmunotherapy：NIR-PIT）が新たながん治療として開発された。NIR-PITは、がん細胞と特異的に結合する抗体に光吸収体（IR700）を結合させた複合体を患者の体内に静注し、近赤外線光照射によりがん細胞を特異的に破壊する治療法である。使用する抗体の受容体を発現しない正常細胞には影響せず、副作用はほとんどないと考えられている。

しかし、NIR-PIT後の腫瘍あるいは周囲正常組織の変化については不明な点が多く、腫瘍微小環境への影響を病理組織学的に解明した報告は未だない。本研究では上皮細胞増殖因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor：EGFR）高発現のSAS（ヒト舌扁平上皮癌細胞）を皮下移植したヌードマウスに、抗EGFR抗体であるPanitumumabにIR700を結合させたPan-IR700を静注し、近赤外線光を照射するモデルを作製した。このモデルを用い、NIR-PITによる腫瘍微小環境の変化を組織学的に解析し、治療効果の機序を明らかにすることを目的として実験を行った。

In vivoでの解析では、近赤外線照射後24時間まで腫瘍体積の減少は認めず、腫瘍の壊死面積は照射後6時間まで変化しなかった。近赤外線照射後24時間以内では、壊死腫瘍細胞のマクロファージ等の細胞による貪食処理が追いつかず腫瘍体積に変化がなかったと考えられた。既報ではNIR-PIT直後にがん細胞の形態変化が示されているため、残存腫瘍細胞の細胞膜の形質を確認した。EGFRの免疫組織化学染色を行なった結果、近赤外線光照射1時間後に壊死領域との境界部においてがん細胞の細胞膜にEGFR発現の減少がみられ、6

時間後には核が消失した細胞が散見された。

次に腫瘍壊死によるマクロファージ動員を評価した。近赤外線照射後経時的にマクロファージの増加を認めた。特に拡張血管部にマクロファージの集積が認められ、腫瘍血管の拡張により、単球の腫瘍内への浸潤が増加したためと考えられた。また血管形態を組織学的に観察すると、NIR-PIT 後には血管腔が拡張していることが示された。周皮細胞に被覆された血管数は増えておらず成熟化の所見はなかった。したがって血管拡張は近赤外線光により発生する熱、あるいは腫瘍の壊死による血管周囲の腫瘍組織圧低下によるものと考えられた。

これらの結果より、NIR-PIT 後早期に腫瘍細胞の形態変化、拡張血管の増加によるマクロファージの集積がおこることが示された。

審査は審査担当者が提出論文の内容及び関連した学問分野について、口頭により試問する形式で行われた。以下にその項目を示す。

- 1) NIR-PIT に使用される光感受性物質 IR700 が開発された経緯について
- 2) NIR-PIT 施行時の臨床現場における患者管理について
- 3) Control 群における拡張血管の腫瘍深部での分布について
- 4) 治療群における拡張血管の役割について
- 5) 血管内腔に存在する IR700 に近赤外線を照射することによる血管の熱傷の有無について
- 6) NIR-PIT 後のがん細胞の細胞膜の形態について
- 7) NIR-PIT24 時間以内の腫瘍血管の周皮細胞被覆率に変化がみられなかった理由について
- 8) NIR-PIT 後長期の経過における腫瘍体積変化について
- 9) FACS 解析において EGFR 発現量が低い SAS 細胞がみられるが、EGFR の発現は細胞周期に依存するのか
- 10) Pan-IR700 の半減期について
- 11) 近赤外線光の組織深部到達度について
- 12) 免疫評価実験における具体的な実験方法について

本研究の結果から、NIR-PIT治療後早期に腫瘍微小環境の変化が生じることが示され、NIR-PITのメカニズムを解明する一助になる可能性が示された。また、上記の質疑応答から申請者は本研究内容を中心とした専門分野はもとより、関連分野について十分な理解と知識を有していることが確認された。

以上のことから、審査担当者全員は学位申請者が博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと認めた。