

光応答性“Smart ADC”開発

～光バイスタンダー効果と近赤外光線免疫療法との二重の作用で
がんを根治しうる新概念・新技術を確立～

Smart ADC development; photo-releasable ADC with Near Infrared Photoimmunotherapy

▶ **ユーザー氏名** 佐藤和秀, 高橋一臣 / Kazuhide Sato, Kazuomi Takahashi
(名古屋大学・医 / Nagoya University・School of Medicine)

▶ **実施機関担当者** 湯川博, 馬場嘉信 / Hiroshi Yukawa, Yoshinobu Baba
(名古屋大学 / Nagoya University)

KEY WORDS

Smart ADC, Photo-Bystander Effect, Near Infrared Photoimmunotherapy, Tumor Heterogeneity

概要 | Overview

名古屋大学のARIM JAPANのin vivoイメージングシステムを活用し、癌の不均一性を凌駕しうる新概念の抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugates:ADC)を開発し、その抗腫瘍効果を証明し、“Smart ADC”と名付けた。Smart ADCは抗体の作用で腫瘍局所に特異的に集積した後に、近赤外光線免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy; NIR-PIT)の効果と抗がん剤の高濃度放出の2重の抗腫瘍効果を実現し、不均一な癌を根絶しうる“光バイスタンダー効果(Photo-Bystander Effect)”を発揮することを実証した。がん治療への貢献が期待される。

Utilizing the in vivo imaging system of ARIM JAPAN at Nagoya University, we developed a new concept of Antibody Drug Conjugates (ADC) that can overcome the heterogeneity of cancer, and proved its anti-tumor effect and named it "Smart ADC". Smart ADCs are specifically accumulated at the tumor site by the action of antibodies, and then realize the effect of near-infrared photoimmunotherapy and the release of high concentration of anticancer drugs, and demonstrate the "Photo-Bystander Photo-Bystander Effect," which can eradicate heterogeneous cancers. This is expected to contribute to cancer treatment.

近赤外光照射による薬剤放出機構開発

Near Infrared Photo-induced drug releasing

近赤外光線免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy; NIR-PIT)は、がん細胞表面に特異的に発現するタンパク質を標的とする抗体に、近赤外光吸収プローブであるIR700を付加して標的細胞を破砕する次世代標的治療であり、2020年に世界に先駆けて日本で限定承認され、保険収載された(図1)。現在、外科・化学療法・放射線治療・がん免疫療法に次ぐ、第5のがん治療として注目を集めている。今回の研究開発では、ナノプラットフォームとARIM JAPANの支援を受けて、“Smart ADC”を新規開発した。Smart ADCは、近赤外光照射により、NIR-PITの効果に加えて、抗がん剤の放出が可能であり新規治療概念である“光バイスタンダー効果(Photo-Bystander Effect)”を放出することを見出した(図2)。

Smart ADCによるがんの不均一性の克服

Overcoming Cancer Heterogeneity with Smart ADC


Smart ADCを用いて、NIR-PITと抗がん剤の2重の効果により、がん不均一性の1つである抗原不均一性を克服し、がんの根治性を高めることができた。再発が問題となるがん治療の根治を可能とする新技術といえる(図3)。また、使用したADCはすでに治療薬として幅広く使用されており、NIR-PITも認可を受けていることから、近い将来の臨床応用が容易であり、がん患者さんへの新規治療提案という社会的な意義が大きいと考えられる。

近赤外光線免疫療法(NIR-PIT): 第5のがん治療

Near Infrared Photoimmunotherapy: NIR-PIT
抗体 + 光感受物質 + 近赤外光を用いた新規ターゲット治療。

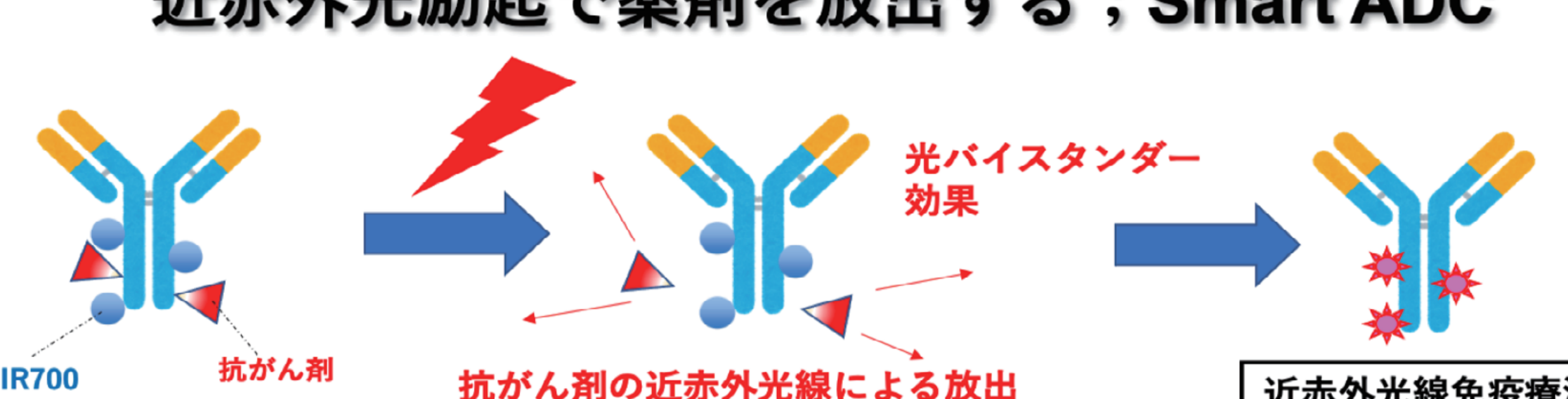
抗体IR700複合体
Akalux アキラルックス
IRDye700DX (IR700)
Phthalocyanine-Silicaの誘導体

2020年に世界に先駆けて日本で承認



抗体IR700複合体が、がん細胞表面に標的に結合
抗体IR700複合体が近赤外光照射で光化学反応する
細胞膜上で凝集し、細胞膜が破れ、水が入る
細胞が破裂し、細胞内の内容物が放出される 図1

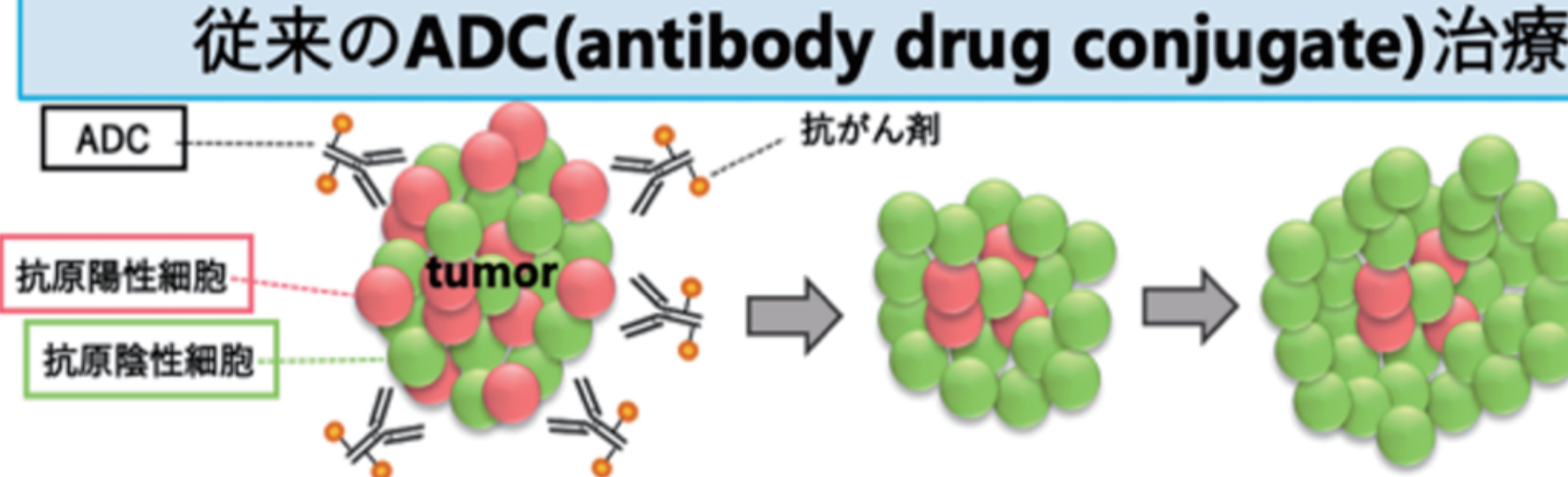
近赤外光励起で薬剤を放出する; Smart ADC



IR700 抗がん剤
抗がん剤の近赤外光線による放出
光励起薬剤放出技術 図2

光応答性“Smart ADC”; がん医療への貢献 / がん患者さんへの貢献

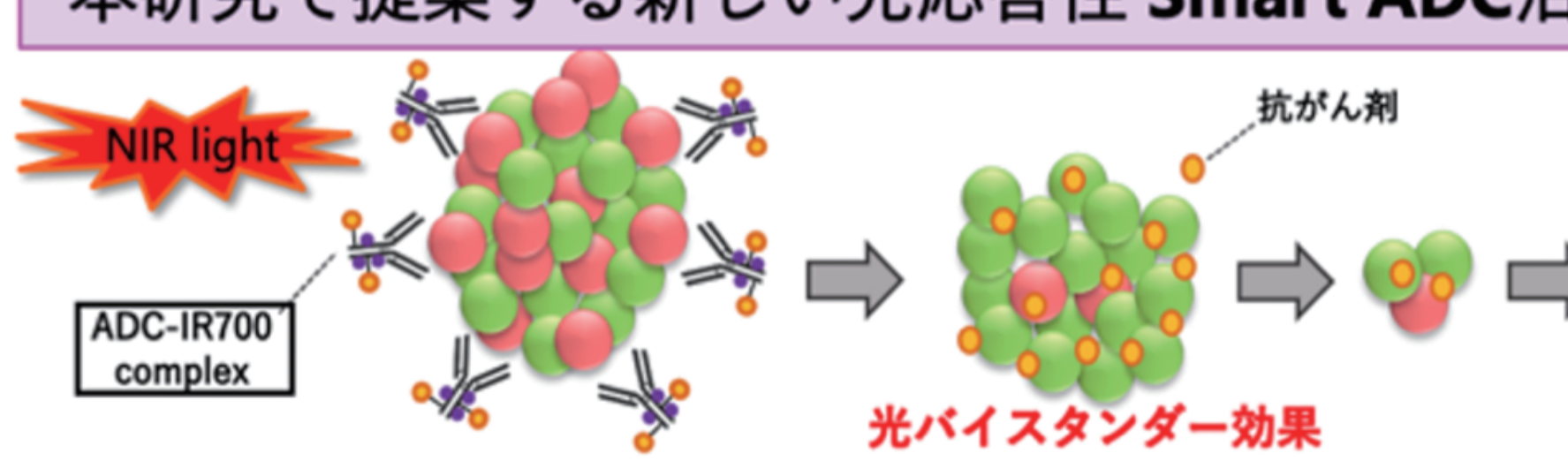
従来のADC(antibody drug conjugate)治療



ADC 抗がん剤
抗原陽性細胞
抗原陰性細胞
tumor
抗原陰性細胞が増殖
再発

ADCが腫瘍の抗原陽性細胞のみに結合し、細胞内に取り込まれた後に分解されて効果を発揮する。
→結合標的抗原陽性細胞のみに効果が限局し、結果的に薬剤耐性化してがんが再発してしまう。

本研究で提案する新しい光応答性 Smart ADC治療概念



NIR light
ADC-IR700 complex
抗がん剤
光バイスタンダー効果
がん消滅
完治

① 近赤外光線免疫療法によってがんの抗原陽性細胞がまず光破砕され、細胞死する。
② 抗体に付加した抗がん剤が①と同時に光によって遊離し放出散布され、抗原陰性細胞や近赤外光線免疫療法で破砕し損ねた細胞にも効果を及ぼし細胞死を誘導する。

図3

論文発表・プレスリリース

Publication/ Press Release

本成果は、平成30年度分子・物質合成プラットフォーム利用促進事業の支援を受けスタートし、5年以上にわたり支援をうけBioeng Transl Med. 2022 Aug 21;7(3):e10388. に掲載された。近い将来の臨床治療実装が期待でき、成果は日経新聞や、日経バイオテックオンラインなどで報道され社会的な注目を集めた。

CONTACT

佐藤和秀 名古屋大学・医 / Kazuhide Sato, Nagoya University・School of Medicine
実施機関:湯川博,馬場嘉信 名古屋大学 / Hiroshi Yukawa, Yoshinobu Baba, Nagoya University