

令和4年8月22日

## がんの不均一性を克服する 光応答性“スマート武装抗体 (Smart ADC)”を開発 ～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～

名古屋大学大学院医学系研究科・病態内科学講座呼吸器内科の高橋一臣 元大学院生(現中部ろうさい病院呼吸器内科)、佐藤和秀 特任講師(名古屋大学高等研究院 B3 ユニットフロンティア長、JST 創発的研究支援事業 1 期生)らの研究グループは、がんの不均一性<sup>\*1</sup>を克服しうる新技術として、がん局所に抗体薬剤複合体 (Antibody drug conjugates ; ADC) <sup>\*2</sup>を集積させ、光でがんを破壊すると同時に抗がん薬を周囲に放出する光応答性“スマート武装抗体(Smart ADC)”を開発し、その新しい効果を光バイスタンダー効果 (Photo-bystander effect) と名付けました。

本研究は、佐藤 特任講師 (最終責任著者、共同筆頭著者)、高橋 元大学院生 (筆頭著者) の研究グループのほか、名古屋大学未来社会想像機構ナノライフシステム研究所・量子科学技術研究開発機構(QST) 量子生命科学研究所の馬場嘉信 教授・所長、湯川博 特任教授・QST プロジェクトディレクターら、米国の国立衛生研究所・国立がん研究所 (NCI/NIH) の小林久隆 主席研究員と共同で行いました。

近年、新しい治療薬として注目を集めている ADC は、がんの不均一性のため、薬剤の効果が限られてしまうという臨床上的問題がありました。そのため、新しい概念でがんを治療することができる ADC の開発が求められています。

本研究では、既に臨床で認可されて使用されている、非開裂のチオールリンカー<sup>\*3</sup>により抗体に抗がん剤が付加されている ADC の 1 つである T-DM1 (カドサイラ) に光吸収体である IR700<sup>\*4</sup> をさらに付加する簡便な方法で、近赤外光照射をすることで結合している非開裂の抗がん剤である DM1 の誘導体を放出させることに成功しました。この新技術を光応答性“スマート武装抗体(Smart ADC)”、このメカニズムによる新たな抗腫瘍効果を光バイスタンダー効果 (Photo-bystander effect) と名付けました。また、IR700 は光照射をすることで近赤外光線免疫療法の効果によって結合しているがん細胞を破碎することから、光応答性“スマート武装抗体 (Smart ADC)”により抗体が結合しているがん細胞を光で破碎し、それに引き続き、生き残っている結合していない周囲のがん細胞を光放出された DM1 の誘導体の抗がん作用で細胞死誘導できることから、がん標的抗原が不均一に発現している固形がんを根治させることに繋がると考えられます。

本研究成果は、米国生体工学学会(the Society for Biological Engineering)、米国化学技術協会(American Institute of Chemical Engineers (AIChE))から発行されている科学誌「**Bioengineering & Translational Medicine**」(2022年8月22日付電子版、米国東部標準時)に掲載されます。

## 問い合わせ先

### <研究内容>

名古屋大学医学部・医学系研究科  
高等研究院・最先端イメージング分析センター  
／医工連携ユニットフロンティア(B3 ユニット  
フロンティア)  
特任講師 佐藤 和秀  
TEL : 052-744-2167 FAX : 052-744-2176  
E-mail : k-sato[at]med.nagoya-u.ac.jp

### <JST 事業に関して>

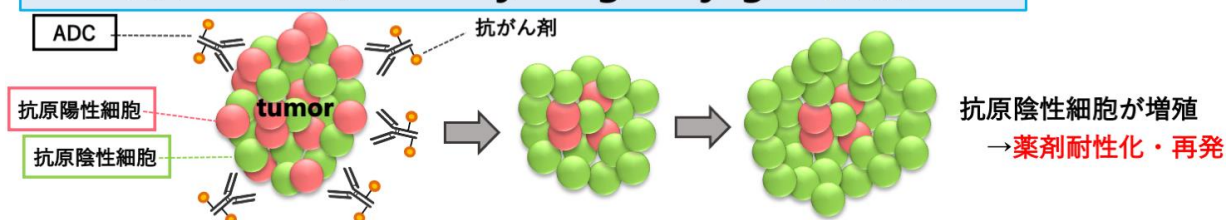
科学技術振興機構  
戦略研究推進部  
創発的研究支援事業推進室  
中神 雄一  
TEL : 03-5214-7276 FAX : 03-6268-9413  
E-mail : souhatsu-inquiry[at]jst.go.jp

### <報道対応>

名古屋大学医学部・医学系研究科  
総務課総務係  
TEL : 052-744-2804 FAX : 052-744-2785  
E-mail : iga-sous[at]adm.nagoya-u.ac.jp

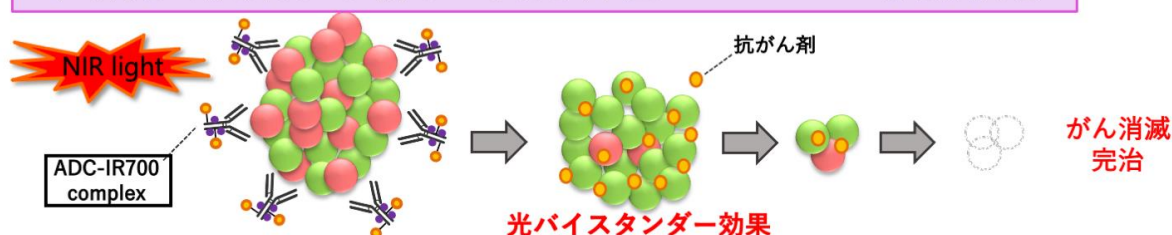
科学技術振興機構  
広報課  
TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432  
E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

## 従来のADC(antibody drug conjugate)治療



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局限し、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



- 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碎され、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碎し損ねた細胞にも効果を及ぼし細胞死を誘導する。

図 1：本研究の概要

従来の抗体薬物複合体（ADC）では、がんの不均一性の一つである標的抗原の不均一発現により効果が限定されてしまうという臨床上的課題があります（図 1 上）。本研究成果では、ADC を簡便な方法によってがん局所に集積させた後で薬剤のみを光放出することに成功しました。光照射による近赤外光線免疫療法の効果と同時に抗がん剤を光放出し抗がん作用を発揮することで、2 段階でがんを制圧できる、上記のがんの標的抗原発現の不均一性を克服する新概念を創出することに成功しました（図 1 下）。

## ポイント

- 近年開発が進むがんに対する抗体医薬、抗体薬物複合体、抗体光吸収体付加物は、すべて抗体を用いた治療であり、標的であるがん抗原に結合することで選択的な治療効果を発揮する。しかしながら、その高い標的性ゆえに、固形がん腫瘍の不均一性の一つであるがん特異的抗原の不均一発現により効果が限定されてしまうという臨床上的課題がある。
- 既に臨床で認可されている非開裂のチオールリンカーで構成された ADC(Antibody drug conjugates)から光照射をすることにより、がん部位に集積させた ADC でがんを光破壊するとともに薬剤を光放出する新技術を開発した。
- 光により放出された薬剤は、その近傍で抗腫瘍効果を発揮する。この新機序の効果を光バイスタンダー効果（Photo-bystander effect）と名付けた。
- がん部位での光照射により、近赤外光線免疫療法の効果でがん標的の特異抗原を発現してい

るがん細胞を光で破碎し、同時に抗がん剤を光放出することにより、抗体が付きづらい（がん抗原の発現の低い、無い）がん細胞を抗がん剤で細胞死誘導する2段階の新しい概念の治療技術が確立された。この治療概念を用いれば、固形がん腫瘍の不均一性の一つである抗原不均一発現による治療抵抗性を克服できると期待される(図1)。

## 1. 背景

近年、がんの治療には抗体と薬物・光吸収体・核種などを付加した抗体薬物複合体が広く使用されるようになってきており、新しい抗がん治療薬の分野として注目されています。がん標的抗原に対しての抗体を用いることで、がん部位のみを治療することができ副作用を抑えることができる利点があり、とくに抗体と抗がん剤をリンカーにより結びつけたADCは国産の薬剤が製薬企業により開発され実装されるなど、臨床腫瘍学において注目されています。

近赤外光線免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy; NIR-PIT)は、本研究の共同著者である小林久隆 主席研究員士らによって2011年に開発された新しいがん治療法です。がん細胞が発現するタンパク質を特異的に認識する抗体と光感受性物質 IR700 の複合体を合成し、細胞表面の標的タンパク質に結合させた状態で690nm付近の近赤外光を照射すると、がん細胞が破壊されます。これらの細胞死機序は、本プレスリリース責任著者の佐藤和秀 特任講師らによって、光化学反応をもとにした新概念の細胞死であることが2018年に明らかにされています(Sato K, et.al. ACS Cent Sci. 2018 Nov 28;4(11):1559-1569. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00565.)。これまでと異なる方法でがん細胞を標的破壊できることから、手術・放射線・化学療法・がん免疫療法につづく、“第5のがん治療”として期待されており、世界に先駆けて日本で2020年9月にEGFR<sup>※5</sup>を高発現する再発既治療頭頸部がんに対して、独立行政法人医薬品機器総合機構(PMDA)の先駆け申請制度、早期承認制度により早期限定承認を受けて保険適用されています。NIR-PITも抗体に光吸収体を付加しており、広い意味で本治療もADCを用いた治療といえます。

しかしながら、固形がん表面の標的抗原に対しての抗体治療には、その高い標的性によって固形がんの不均一性の一つである標的抗原の不均一発現により効果が限定されてしまうという臨床上の課題があります。これまでこの不均一性を克服するために様々な研究が行われていますが、現状うまくいっておらず、がんの再発や治療効果の限定に繋がっています。

本研究成果では、ADCを簡便な方法によってがん局所に集積させた後で薬剤のみを光放出することに成功し、また、その光照射による近赤外光線免疫療法の効果を同時に発揮することで、2段階でがんを制圧できる、上記のがんの標的抗原発現の不均一性を克服する新概念を創出することに成功しました(図1)。本研究グループは、この新しい技術を光応答性“スマート武装抗体(Smart ADC)”、そのユニークな効果を光バイスタンダー効果(Photo-bystander effect)と名付けました(図2)。

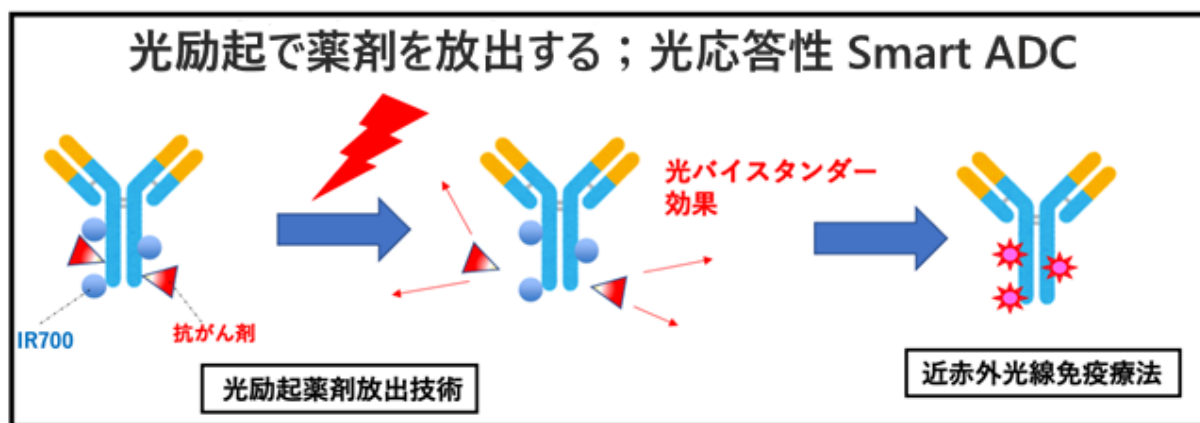


図 2：光応答性“スマート武装抗体(Smart ADC)”メカニズム

## 2. 研究成果

がん特異抗原である HER2 に対しての認可済みの抗体医薬である Trastuzumab (Tra) (トラスツズマブ) と、Tra に抗がん剤 (DM1) を付加した抗体薬物複合体 (ADC) である Trastuzumab emtansine (T-DM1) (トラスツズマブ エムタンシン) に IR700 を付加して Tra-IR700 と T-DM1-IR700 を作成しました。T-DM1 は構造的に生体内では結合したがん細胞内に取り込まれた後でしか DM1 を放出しない、非開裂 (non cleavable) の安定なチオール結合 (thiol binding) の SMCC (Succinimidyl trans-4-(maleimidylmethyl)cyclohexane-1-carboxylate) リンカーで抗体と DM1 が結合しています。静脈注射後に安定してがん部位に届き集積したのちに、がん細胞表面の HER2 受容体に結合してがん細胞内に取り込まれて効果を発揮します。

T-DM1-IR700 を近赤外光照射して、質量分析を行うと、照射しない場合は何も検出できませんでしたが、16(J/cm<sup>2</sup>)の光照射では DM1 の誘導体が検出され、T-DM1-IR700 から光照射により DM1 誘導体が放出されることを証明しました (光による薬剤放出機能)。本機構は抗体を変えても同様に放出されることから、様々ながんの特異標的に対する抗体にも利用できると判明しました。

次に、がんの不均一性をモデルとするために HER2 を高発現するマウスがん細胞である 3T3/HER2 と HER2 を発現しないヒト乳がん細胞である MDAMB468 細胞を混ぜたがん標的抗原不均一発現モデルを構築しました。In vitro とマウス腫瘍モデルで、T-DM1-IR700 と近赤外光線の組み合わせで、薬剤が結合していない MDAMB468 細胞への抗がん効果が確認でき、この効果を光バイスタンダー効果 (Photo-bystander effect) と名付けました。動物モデルでは生存期間の延長がみられ、光バイスタンダー効果が動物モデルでも確認できました。特筆すべきは、治療した動物モデルではがんが完治したものが存在し、がんの根治を目指せる治療法であることが示唆されました。さらには、肺がん細胞を用いた実験でも上記と同じ結果が得られ、臓器横断的に本治療概念が応用できると考えられました。

上記の結果から、静脈投与により腫瘍に薬剤を集積させた後に、腫瘍部位に近赤外光線を照射することで、近赤外光線免疫療法の効果により抗体で標的するがん細胞を破碎し、それと同時に光照射によって近傍へ放出される抗がん剤の作用によって、標的から漏れたがん細胞を光バイスタンダー効果で細胞死に至らしめる 2 段構えの抗がん効果によって、がんの不均一な発現からくる治療抵抗性を克服できる新しい治療概念を創出することに成功しました (図 1)。

### 3. 今後の展開

本研究成果では、ADC を簡便な方法によってがん局所に集積後に薬剤を光放出することに成功し、また、その光照射による近赤外光線免疫療法の効果を同時に発揮する2段構えの抗がん効果によって、臨床上での課題であるがんの標的抗原発現の不均一性を克服する新概念を創出することに成功しました。がん不均一性を克服する新しい新技術としてがん根絶へと繋がることを期待しています。さらに、研究で使用したADCはすでにごん治療に認可されて日常的に抗がん治療薬剤として使用されており、また近赤外光線免疫療法も限定承認を受けていることから、本治療方法は臨床応用が容易と考えられます。加えて、抗体を変えることで、あらゆる種類のがんへの応用を可能とすることから、幅広くがん治療に貢献できると期待されます。

本治療は、がん特異標的抗原<sup>※6</sup>の不均一な発現で再発が問題となっている固形がんへの抗体治療の概念を一步進めるものとして、また、実装されて間もない近赤外光線免疫療法の効果を高める新しい方法として臨床現場で将来的に使用できると期待されます。

◎本研究は、文部科学省 科学技術人材育成費補助事業「科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業：若手研究者スタートアップ研究費」、文部科学省研究大学強化促進事業、日本学術振興会科研費(18K15923、21K07217)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)平成31年度橋渡し研究戦略的推進プログラム A99 (JP19lm0203005)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)創発的研究支援事業 (JST-FOREST、JPMJFR2017)、公益財団法人上原記念生命科学財団 2019年度研究奨励金、第8回野口遵賞(野口研究所)、第51回高松宮妃癌研究基金研究助成金、公益財団法人武田科学振興財団 2020年医学系研究継続助成(がん領域)、薬力学財団研究助成 等のサポートを受けて実施されました。

### 4. 用語説明

※1 がんの不均一性: 固形がんには、多様な性質を持つがん細胞が存在し、その遺伝子発現や薬剤耐性・がん標的抗原の発現量が不均一であることが知られている。このようないわゆる「がんの不均一性」が、治療に対する抵抗性と再発の原因となっておりその克服が課題となっている。

※2 抗体薬剤複合体 (Antibody drug conjugates ; ADC) : がんの表面に発現しているタンパク質に特異的に結合する抗体医薬に、薬剤をさらに付加した抗体治療薬。

※3 非開裂のチオールリンカー: 抗体と薬剤を付加する際に、血中で分離しないような開裂しない(非開裂)結合様式を用いたもの。

※4 IR700: ケイ素フタロシアニン骨格を持った、水溶性の光感受物質。690nm 付近の波長の光を吸収し、700nm の蛍光を発する。

※5 EGFR: がん細胞の表面に特異的に高発現しているタンパク質の一つ。このタンパク質を標的として結合する治療用の抗体薬が多数開発されている。

※6 がん特異標的抗原: 正常細胞には発現が無いか、少ない、がん細胞の表面にある特異的なタンパク質のことで、これらの抗原タンパク質を標的とする抗体医薬が多数開発されている。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Bioengineering & Translational Medicine

論文タイトル : **Near-infrared-induced drug release from antibody–drug double conjugates exerts a cytotoxic photo-bystander effect**

著者 :

Kazuomi Takahashi<sup>1†</sup>, Hirotohi Yasui<sup>1</sup>, Shunichi Taki<sup>1</sup>, Misae Shimizu<sup>2</sup>, Chiaki Koike<sup>2</sup>, Kentaro Taki<sup>3</sup>, Hiroshi Yukawa<sup>2,4,5</sup>, Yoshinobu Baba<sup>4,5</sup>, Hisataka Kobayashi<sup>6</sup>, Kazuhide Sato<sup>1,2,4,7,8†\*</sup>

<sup>1</sup> Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup> Nagoya University Institute for Advanced Research, Advanced Analytical and Diagnostic Imaging Center (AADIC) / Medical Engineering Unit (MEU), B3 Unit

<sup>3</sup> Division for Medical Research Engineering, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup> Nagoya University Institute of Nano-Life-Systems, Institutes of Innovation for Future Society

<sup>5</sup> Department of Biomolecular Engineering, Nagoya University Graduate School of Engineering

<sup>6</sup> Molecular Imaging Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA

<sup>7</sup> FOREST-Souhatsu, CREST, JST

<sup>8</sup> Nagoya University Institute for Advanced Research, S-YLC

*† These authors are equally contributed to this work*

DOI : 10.1002/BTM2.10388