

光免疫療法における側方照射型 光ファイバーの有用性を実証

【本件のポイント】

- 光免疫療法における新たな光照射方法としての側方照射型光ファイバーの有効性を証明
- 狭いスペースにおいても均一に光照射可能
- 内腔の臓器等、狭い空間での光免疫療法実施を後押し

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）附属光免疫医学研究所基盤開発部門（研究所教授・花岡宏史）鈴木基史講師と同研究所小林久隆所長・特別教授らの研究チームは、光免疫療法における新たな光照射方法として、側方へ近赤外光を照射するレーザーファイバーの有効性に関する基礎的検討を行い、光免疫療法用として十分な効果を発揮すること、狭い空間の腫瘍に均一に光を照射することが可能であるという研究結果を発表しました。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究についてまとめた論文が『Cancers』に7月17日（水）付で掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	「Cancers」 https://doi.org/10.3390/cancers16142558
論文タイトル	Evaluation of a Novel Lateral Emitting Laser Fiber for Near-Infrared Photoimmunotherapy
筆 者	Motofumi Suzuki, Hisataka Kobayashi and Hirofumi Hanaoka

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

光免疫療法とは、近赤外光に反応する光感受性色素（IR700）とがん細胞に特異的に結合する抗体の複合体薬を投与し、薬ががん十分に集まったところで、がんに対してレーザー光をあてることで治療する、新しいがん治療法です。光免疫療法は、薬が結合し光が照射されたがん細胞のみを選択的に破壊するため、副作用が少なく人体に優しい治療です。日本においては、「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」に対する治療として承認されており、現在は保険診療として治療を受けることが可能です。

光免疫療法においては、十分な量の光をがん照射することが必要であるため、がんの位置や大きさに合わせて適切に光を照射することが重要となります。現在の臨床では、体表面にある腫瘍に対しては懐中電灯のように光を前方に照射するフロントルディフューザー*1を使用し、深部にある腫瘍の治療では、針のついたカテーテルを腫瘍に刺し、カテーテル内部に光ファイバーを挿入して腫瘍内部から光を照射するシリンドリカルディフューザーを使用しています。しかし、この2種類のディフューザーでは、喉の奥側のような狭い内腔に位置するがんへの照射が困難であり、また将来的に様々な部位のがん（例えば食道がん）の治療に光免疫療法を適応するためには、狭い空間において照射可能な手法が必要です。そこで本研究では、光を側方に照射する光ファイバー（Lateral Emitting Laser (LEL) ファイバー）を用いた光免疫療法の有効性を検証しました。

<本研究の概要>

本研究では、臨床で使用されている光免疫療法薬剤と同様に、がん細胞に発現しているEGFRに結合する抗体セツキシマブにIR700を結合させた薬剤（IR700-抗体複合体）を用いて実験を行いました。がん細胞に対して薬剤を処理し、LELファイバーを用いて光を照射したところ、光照射量依存的に細胞が死滅することが示されました。また、がん細胞を皮下移植したマウスに対してLELファイバーを用いた光免疫療法を実施したところ、がんの増殖を抑制しました。以上の結果から、LELファイバーを用いた照射は従来の光免疫療法と同様にがん治療に有効であることが示されました。次に、食道がんのような狭い内腔に位置するがんの内視鏡を用いて照射することを想定し、内腔20mmの筒の中から従来型のフロントルディフューザーおよびLELファイバーを用いて皮下移植したがん照射を行う実験モデルを用いて光照射実験を行いました。がん組織に対する光の透過性を蛍光観察により評価した結果、LELファイバーはフロントルディフューザーに比べてより均一にかつ深部まで光を届けることができることが明らかとなりました。これらの結果から、LELファイバーを用いた側方への光照射は狭い場所での光免疫療法を行う際に有用であることが示唆されました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

<本研究の成果>

1. 培養細胞における細胞殺傷効果

本研究では、ヒト類上皮がん細胞 A431 に発光酵素であるルシフェラーゼと蛍光タンパク質である GFP を発現させた A431-GFP-luc を使用しました。この細胞は、細胞が生存している場合に発光や蛍光を示すことから、それらの消失により細胞死を検出することができます。

図 1A に示すように従来型のフロントアルディフューザーではファイバー進行方向の正面に光が照射されるのに対し、LEL ファイバーでは斜め下方向に光が照射されます。その照射野を上から見ると楕円形となります (図 1B)。細胞に対して IR700-抗体複合体を処理し、斜め下に細胞を置いて LEL ファイバーを用いて 1-32 J/cm² の近赤外光を照射した後に細胞の発光を画像化しました。その結果、光の照射野と一致して楕円形に細胞死が観察され、照射量の増加に伴って細胞の発光を消失する面積が増大しました (図 1B)。照射量依存的に細胞死が誘導されていることから、LEL ファイバーを用いた照射により既存の光免疫療法と同様に細胞死を誘導できることが示されました。

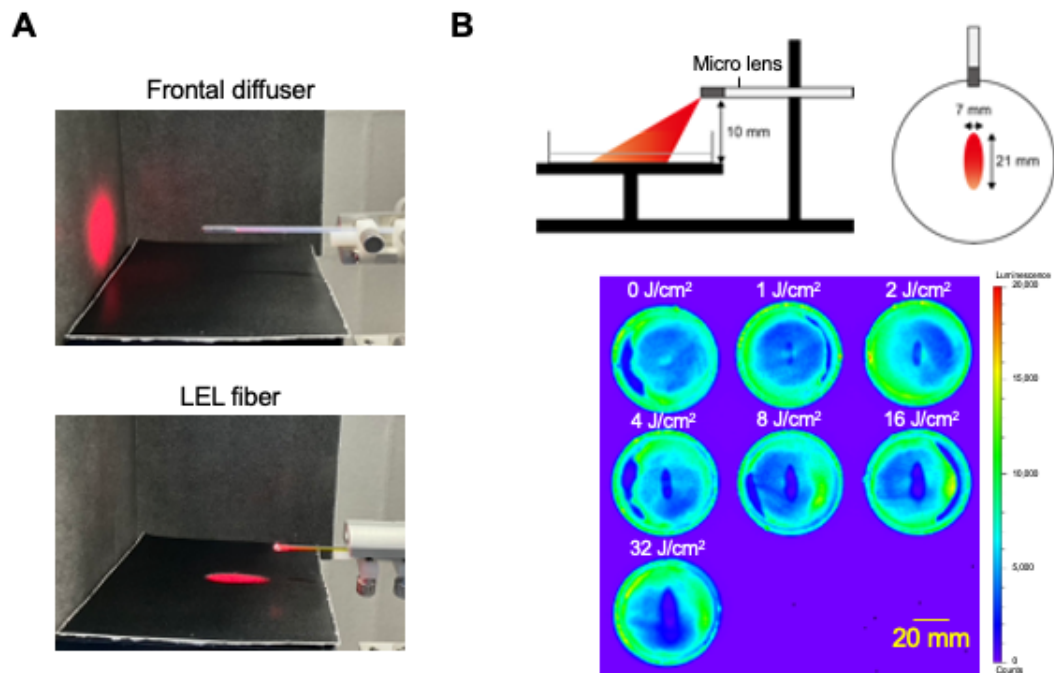


図1: LELファイバーを用いた光照射による細胞殺傷効果の評価

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

2. がん皮下移植マウスモデルにおける腫瘍増殖抑制効果

マウスに A431-GFP-luc を皮下移植し、LEL ファイバーを用いて光免疫療法を実施しました (Day0 に治療開始)。非治療群 (control) および近赤外光照射のみを実施した群 (NIR) に比べて、光免疫療法を行なった群 (NIR-PIT) では、有意な腫瘍増殖の遅延が認められました (図2)。この結果から、LEL ファイバーを用いた光免疫療法が動物モデルにおいても有効であることが示唆されました。

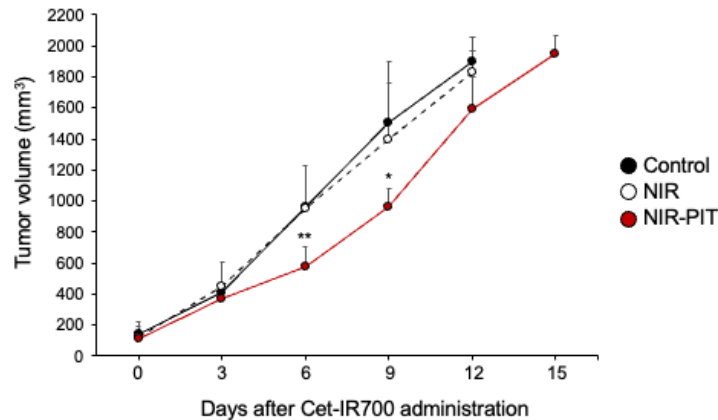


図2: 皮下移植モデルマウスにおける治療効果

3. 狭小空間での照射における LEL ファイバーの有用性

狭小空間での照射モデルとして、直径 20 mm の筒に開けた穴にマウス皮下腫瘍を合わせ、筒の中

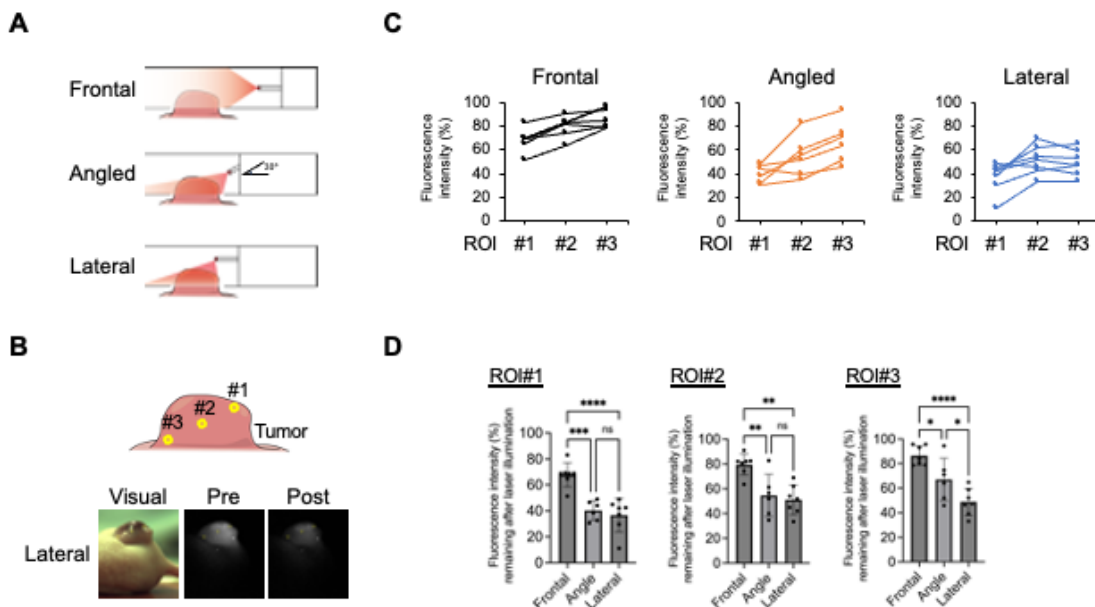


図3: 狭小空間での照射における照射効率の評価

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



にファイバーを通して光の照射を行いました（図 3A）。この際、フロントルディフューザーを挿入してそのままシリンダーと平行に照射する群（Frontal）、内視鏡などを用いて角度をつけて照射することを想定しフロントルディフューザーを斜めに傾けて照射する群（Angled）、LEL ファイバーを用いて照射する群（Lateral）の 3 群間で比較しました（図 3A）。光免疫療法においては光が照射されると光化学反応により IR700 の化学構造が変化することで治療効果を発揮します。この時、光化学反応により IR700 の蛍光性が消失することを利用し、がん組織中の蛍光を観察することで、光がどの程度がん組織深部に到達したかを評価しました。実際は図 3B に示すように、がん組織の中で 3 点（#1: 照射光源に近く浅部、#2: がん組織の中心、#3: 照射光源から遠く深部）の蛍光値を定量し、照射前の蛍光強度に対する割合（%）を算出しました。フロントルディフューザーを平行に照射した群ではほとんど蛍光の消失が観察されなかった（100%に近い）のに対し、フロントルディフューザーにより斜めに照射した群では光源に近いほど蛍光の消失が大きいことが明らかとなりました。一方、LEL ファイバーを用いた照射では、3 点全てにおいて同程度の蛍光の消失が観察されました。これらの結果から、フロントルディフューザーを用いた場合、斜めに光照射を行ったとしても遠位の深部に十分な光を照射することは難しいが、LEL ファイバーを用いることで横方向に対して均一に光を照射可能であることが明らかとなりました。またファイバーを曲げる必要もないことから狭い空間においても照射可能であると考えられます。

本研究により、光免疫療法における光照射の新たな選択肢として LEL ファイバーを用いた側方照射が有用であることが示されました。今後の光免疫療法の発展および適応拡大に役立つことが期待されます。

用語解説

*1 ディフューザー

光免疫療法において、近赤外光の照射を行うための器具（光ファイバー）のこと

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

附属光免疫医学研究所 基盤開発部門 研究所教授

花岡 宏史

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：hanaokah@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp