

関西医科大学
附属光免疫医学研究所紀要

第 2 号

2024

関西医科大学附属光免疫医学研究所

序

令和4年4月1日、新たに開所しました関西医科大学光免疫医学研究所所長に就任いたしました小林久隆です。この研究所は新しいがんの治療である近赤外光線免疫療法(光免疫療法)とその技術を用いた基礎研究や、臨床のお手伝いをするところまでカバーすることを目的にして設立されました。

光免疫療法は、今行われているがんの治療よりも、より効果的でありながら患者さんの身体に優しい治療になることを目標としてきた中、現実にはそのような治療に仕上げる事ができたと自負しております。この治療は抗体というがん吸着する薬剤と近赤外光という身体に無害な光を利用して、身体の中にあるがん細胞だけを破壊する治療です。このように身体の中でがん細胞だけを壊してしまうような治療はこれまでなかったため、研究所には、身体の中で起こる様々なことを見るために腫瘍病理学部門を設置。また、がん細胞だけを壊すと身体の防御である免疫が壊れたがん細胞を認識して反応することができ、がんに対して身体が強く戦うことができるといった特性から、免疫を研究する免疫部門を置いています。

この研究所は日本に初めて設立された光免疫療法を中心に研究する研究所ですので、日本中の、そして世界中の光免疫療法研究の中心として機能いたします。関西医科大学の学生の皆様にもぜひ、当研究所の活動に参画していただければ嬉しく思います。皆様のお役にたつようにならば幸いですのでどうぞよろしくお願いいたします。

附属光免疫医学研究所 所長 小林久隆

研究組織

[研究部門]

○基盤開発部門

研究所教授 花岡 宏史 (2020.7～)

講師 鈴木 基史 (2021.4～)

講師 近藤 直哉 (2024.4～)

助教 大谷 拓也 (2022.4～)

○免疫部門

研究所教授 福山 英啓 (2022.4～)

准教授 石亀 晴道 (2023.4～)

助教 岡村 千絵子 (2022.4～)

○腫瘍病理学部門

学長特命教授 近藤 英作 (2023.4～)

准教授 川崎 善博 (2023.4～)

[統括部門]

准教授 高倉 栄男 (2023.4～)

○基盤開発部門

<研究概要>

基盤開発部門では、光免疫療法のさらなる発展を目指して、光免疫療法に関する基盤技術の開発研究を行っています。光免疫療法は、①標的となる細胞に結合する「光に反応する薬剤」を投与、②標的部位に対して光を照射、という二段階からなる治療です。従って、多種のがんに対して光免疫療法を実施するためには、様々ながん細胞に結合する薬剤の開発が必須となります。現在、薬剤としては抗体と光感受性色素の結合体が用いられており、我々もがんを高発現している新規標的分子に対する抗体を用いた光免疫療法について検討を行っています。また、抗体は薬剤開発費が高いことから、より安価な薬剤の開発を目指して、サイズの小さいタンパク質やペプチドといった抗体よりも容易に作りやすい分子に光感受性色素を結合した、新たなタイプの薬剤開発も積極的に行っています。また光の照射に関しても、臨床における光免疫療法の状況を鑑みて、今までは光を照射しにくい病巣にも光を照射できるような新たなデバイスの開発も検討しております。

<業績>

原著論文

1. Suzuki M, Kobayashi H, Hanaoka H. Near-infrared photoimmunotherapy for osteosarcoma targeting epidermal growth factor receptor. *Transl Oncol*, 50, 102132 (2024).
2. Suzuki M, Kobayashi H, Hanaoka H. Evaluation of a Novel Lateral Emitting Laser Fiber for Near-Infrared Photoimmunotherapy. *Cancers (Basel)*, 16, 2558 (2024).
3. Suzuki M, Kobayashi H, Hara D, Hanaoka H. Elimination of radiation-induced senescent cancer cells and stromal cells in vitro by near-infrared photoimmunotherapy. *Cancer Med*, 13, e7381 (2024).
4. Otani T, Suzuki M, Takakura H, Hanaoka H. Synthesis and biological evaluation of EGFR binding peptides for near-infrared photoimmunotherapy. *Bioorg Med Chem*, 105, 117717 (2024).

学会発表

1. 花岡 宏史. 光免疫療法に資するデバイスの開発 第一回光免疫療法研究会. 東京
2. 近藤 直哉, 花岡 宏史. MT1-MMP 標的二環性ペプチドを用いた光免疫療法用薬剤の開発. 日本薬学会第 145 年会. 福岡
3. 大谷 拓也, Rey Matias, 菅 裕明, 花岡 宏史. HER2 結合ペプチドを基盤とする新規光免疫療法薬の創製研究. 日本薬学会第 145 年会. 福岡

<共同研究>

兵庫医科大学

味の素

免疫部門

<研究概要>

免疫部門では、感染症、がん、及びアルツハイマー病などに対するワクチン開発、治療抗体の創出を目指しています。次世代光免疫療法の開発として2つのことに挑んでいます。

(1) ガン特異的ヒト抗体の網羅的探索技術開発

光免疫療法に資するがん細胞に結合する新規抗がん抗体を人から網羅的に単離する技術開発を行っています。

(2) 光免疫治療によって引き起こされるワクチン効果の研究

光免疫療法によりワクチンと同様に免疫記憶が誘導されることが知られています。このメカニズム解明に向け、光免疫治療の免疫反応を定量的に計測できる動物モデルの構築を行っています。

<業績>

原著論文

1. Burton, O.T., Bricard, O., Tareen, S., Gergelits, V., Andrews, S., Biggins, L., Roca, C.P., Whyte, C., Junius, S., Brajic, A., Pasciuto, E., Ali, M., Lemaitre, P., Schlenner, S.M., Ishigame, H., Brown, B.D., Dooley, J. & Liston, A. The tissue-resident regulatory T cell pool is shaped by transient multi-tissue migration and a conserved residency program. **Immunity** 57, 1586-1602 e1510 (2024).
2. Watanabe, T., Hata, H., Mochizuki, Y., Yokoyama, F., Hasegawa, T., Kumar, N., Kurosaki, T., Ohara, O. & Fukuyama, H. Development of a new genotype-phenotype linked antibody screening system. **Elife** 13 (2024).

学会発表

1. 石亀晴道 遺伝学的手法を用いた腸管内在神経サブセットの生理機能の解析 第 26 回 日本神経消化器病学会 東京 (2024/09/27)
2. Chieko Makino-Okamura, Tianchen Zhao, Yuta Tani, Morihito Takita, Chika Yamamoto, Hiroki Yoshimura, Harumichi ishigame, Takaharu Ueno, Kazu Okuma, Masatoshi Wakui, Masaharu Tsubokura, Hidehiro Fukuyama Diminished neutralization activity against the XBB1.5 strain post 6-month COVID-19 mRNA booster vaccination: Automated pseudovirus-based neutralization assay for large-scale serosurveillance. The 53rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Nagasaki, Japan (2024/12/03)
3. Harumichi Ishigame, Ryotaro Oyama, Hiroki Tanaka, Naho Tateshita, Moeko Itazawa, Ryosuke Imai, Naomasa Nishiumi, Jessica Anindita, Yuta Sakurai, Takaharu Okada, Hidetaka Akita An ionizable lipid material with a vitamin E scaffold as an mRNA vaccine platform for efficient cytotoxic T cell responses. The 1st Annual Meeting of the Japanese Cytokine Society, Sapporo, Japan (2024/07/25)

招待講演

Hidehiro Fukuyama In vivo conversion of self-reactive broadly neutralizing anti-Influenza virus antibody to non-self, Nagoya Immunology Network, International Joint Research Seminar, Nagoya, Japan (2025/3/21)

<共同研究>

- 島津製作所
- PassPort Technologies, Inc.
- 福島医科大学
- 理化学研究所
 - 生命医科学研究センター
 - 生命機能科学研究センター
- 名古屋市立大学 医学部
- 京都大学 薬学部
- 大阪大学 医学部
- 関西医科大学
 - 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
 - 乳腺外科学講座
 - 肝臓外科学講座
 - 胆膵外科学講座
 - 腎泌尿器外科学講座
 - 上部消化管外科学講座
 - 下部消化管外科学講座
 - 内科学第一講座
 - 皮膚科学講座
 - 病理学講座

○腫瘍病理学部門

<研究概要>

腫瘍病理学部門では、悪性腫瘍組織の病理学的・分子生物学的解析を基盤とするがん医療研究の展開を目指しています。病理専門医・分子病理専門医である責任研究者を中心に病理専門技術を有する優秀な技術員スタッフを揃え、研究所が推進する光免疫療法における腫瘍組織の病理組織学的分析をはじめ、当部門独自のがん標的医療研究である新規創薬モデルティとしてのペプチド医薬の開発や新たながん標的分子の発見に基づく抗体医薬の創生を目指した活動をあわせ、総合的に実践しています。このような多角的な最新の腫瘍医学研究活動を通じて、成果の社会への還元・実装を目指し、がん患者さんの医療への貢献を成していきたいと考えて日々努力しています。 当部門において現在遂行中の具体的な研究テーマとして、

1. 光免疫治療による腫瘍組織の特徴的な変化の解析研究
(IR700 の作用による細胞生理学的現象・機序の解明に向けた組織学的アプローチ)
2. 腫瘍ホーミングペプチドの開発と Peptide-Drug Conjugate (PDC)の開発研究 (膵がん標的化・スキルス胃がん標的化・肉腫標的化・グリオーマ標的化ペプチドの応用)
3. 新規難治がん標的マーカー分子 (膵がん・胃がん等) の探索とその創薬応用研究
(新規がん細胞膜表面分子に対する抗体の作成と応用)
4. lncRNA のがんにおける新規機能の研究 (大腸がん等)

<業績>

1. Chiemi Furuya-Ikude, Akane Kitta, Naoko Tomonobu, Yoshihiro Kawasaki, Masakiyo Sakaguchi, Eisaku Kondo.: NCF-1 plays a pivotal role in the survival of adenocarcinoma cells of pancreatic and gastric origins. **In Vitro Cell Dev Biol Anim.** 2024 Dec;60(10):1151-1159. doi: 10.1007/s11626-024-00994-0.
2. Masakiyo Sakaguchi, Rie Kinoshita, Nahoko Tomonobu, Yoshihiko Sakaguchi, Junichiro Futami, Akira Yamauchi, Hitoshi Murata, Ken-Ichi Yamamoto, Tetta Takahashi, Yuma Gohara, Toshiki Ochi, Fan Jiang, Ni Luh Gede Yoni Komalasari, Youyi Chen, I Made Winarsa Ruma, I Wayan Sumardika, Jin Zhou, Tomoko Honjo, Futoshi Kuribayashi, Kazumi Sagayama, Shinichi Toyooka, Eisaku Kondo, Yusuke Inoue.: Enhanced design of pCMViR-TSC plasmid vector for sustainably high cargo gene expression in mammalian cells. **In Vitro Cell Dev Biol Anim.** 2024 Dec;60(10):1215-1227. doi: 10.1007/s11626-024-00992-2.
3. Mitsui A, Iioka H, Ling Y, Okuda S, Kurose A, Schopperle M, Kondo T, Sakaguchi M, Saito K, Kondo E.: Pathological and Biological Significance of the Specific Glycan, TRA-1-60, on Aggressive Gastric Adenocarcinoma. **Lab Invest.** 2024 Jul;104(7):102073. doi: 10.1016/j.labinv.2024.102073. Epub 2024 May 6.

4. Jiang F, Chen Y, Tomonobu N, Kinoshita R, Yoni Komalasari N-L-G, Kasano-Camones C-I, Ninomiya K, Murata H, Yamamoto K, Gohara Y, Ochi T, Ruma I-M-W, Sumardika I-W, Zhou J, Honjo T, Sakaguchi Y, Yamauchi A, Kuribayashi F, Futami J, Kondo E, Inoue Y, Toyooka S, Sakaguchi M: Dissection of the signal transduction machinery responsible for the lysyl oxidase-like 4-mediated increase in invasive motility in triple-negative breast cancer cells: mechanistic insight into the integrin- β 1-NF- κ B-MMP9 axis. **Front Oncol.** 2024 May 28;14:1371307. doi: 10.3389/fonc.2024.1371307.
5. Takahashi T, Tomonobu N, Kinoshita R, Yamamoto K, Murata H, Yoni Komalasari N-L-G, Chen Y, Jiang F, Gohara Y, Ochi T, Winarsa Ruma I-M, Sumardika I-W, Zhou J, Honjo T, Sakaguchi Y, Yamauchi A, Kuribayashi F, Kondo E, Inoue Y, Futami J, Toyooka S, Zamami Y, Sakaguchi M.: Lysyl oxidase-like 4 promotes the invasiveness of triple-negative breast cancer cells by orchestrating the invasive machinery formed by annexin A2 and S100A11 on the cell surface. **Front Oncol.** 2024 Mar 26;14:1371342. doi: 10.3389/fonc.2024.1371342.

<共同研究>

岡山大学医学部細胞生物学講座（阪口政清教授）

東京科学大学物質理工学院材料系（児島千恵教授）

東京大学定量生命科学研究分子情報研究分野（秋山徹教授）

大阪公立大学工学研究科創薬生命工学研究室（立花太郎教授）

弘前大学医学部病理診断学講座（黒瀬顕教授）

新潟医療福祉大学医療技術部臨床技術学科（斎藤憲教授）

理化学研究所 BDR 生体モデル開発チーム（清成寛チームリーダー）

（株）大鵬薬品工業

（株）糖鎖工学研究所