

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 高橋 一臣

論 文 題 目

HER2 targeting near-infrared photoimmunotherapy for a CDDP-resistant small-cell lung cancer

(HER2 陽性シスプラチン耐性小細胞肺癌を標的とした光免疫療法)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 芳川 豊史
名古屋大学教授

委員 近藤 豊
名古屋大学教授

委員 安藤 雄一
名古屋大学准教授

指導教員 橋本 直純

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、HER2 陽性の小細胞肺癌 (SCLC) を標的として、抗 HER2 抗体であるトラストズマブ (Tra) と光感受性物質である水溶性フタロシアニン dye (IR700) との複合体 (Tra-IR700) および近赤外光 (NIR-light) 照射による光免疫療法 (NIR-PIT) の有効性を *in vitro* およびヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いた *in vivo* で検討した。HER2 抗原は HER2 陽性 SCLC 細胞株の親株である SBC-3 よりも同細胞の抗癌剤耐性株、特にシスプラチン耐性株の SBC-3/CDDP で発現量が増加していた。SBC-3 および SBC-3/CDDP を用いて NIR-PIT の効果を比較検討したところ、いずれの細胞に対しても HER2 抗原選択的に細胞障害性を認めたと、SBC-3/CDDP でより NIR-PIT の効果は高く、腫瘍の抗原発現量と NIR-PIT の効果における相関性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 肺癌に対する照射は気管支鏡を用いて行うことを想定している。照射デバイスとなる光ファイバーを病変近傍にまで挿入し至近距離から NIR-light を照射する。気管支中枢の病変であれば直視下で、気管支末梢の病変であれば既に日常診療で使用されているラジアル型超音波内視鏡を用いて病変を同定して照射部位を決定する。NIR-light は生体内を数 cm は透過するため、複数の気管支内腔から照射を行えばすべての肺内領域の病変に対応が可能と考える。
2. NIR-PIT は光照射部位への直接的な細胞障害のみならず、壊死性細胞死によって細胞内から漏出した癌抗原に樹状細胞が反応して自己免疫サイクルが活性化することで照射をしていない遠隔病巣にも抗腫瘍効果を認めた報告があり、早期に転移をきたして病状進行が早い SCLC に対しても NIR-PIT は一定の有効性が期待できる。
3. NIR-PIT を行うタイミングは HER2 の発現が増加する抗癌剤耐性化後の二次治療以降を想定している。また NIR-PIT に免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) である抗 PD-1 抗体を併用することで前述した自己免疫サイクル賦活化の機序を促進し、非照射部位にも高い抗腫瘍効果を示した報告がある。日常診療に応用する場合には NIR-PIT と ICI の併用療法が治療選択肢の一つとなる可能性がある。
4. 腫瘍の抗原発現量と NIR-PIT の効果における相関性の既報はあったが、性質の異なる他種類の細胞間での検討であった。本研究では HER2 陽性 SCLC 親株と同細胞のシスプラチン耐性株で比較を行っている。両細胞の基本的な性質は類似していると考えられるため、抗癌剤耐性化による HER2 発現量の up-regulation が NIR-PIT の効果促進に相関していることがより明確に示されたと考える。

本研究は、HER2 陽性 SCLC に対する新規の癌標的治療法として Tra-IR700 を用いた NIR-PIT を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を需要するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	高橋一臣
試験担当者	主査	芳川 豊史	副査 ₁	近藤 豊
	副査 ₂	安藤 雄一	指導教員	橋本 直純
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 近赤外光の照射方法について2. 転移病巣を有する肺癌に対する光免疫療法の効果について3. HER2陽性小細胞肺癌に対する光免疫療法の展望について4. 腫瘍の抗原発現量と光免疫療法の効果との相関性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				