

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 磯部 好孝

論 文 題 目

Near Infrared Photoimmunotherapy Targeting DLL3 For Small Cell Lung Cancer

(DLL3 を標的とした小細胞肺癌に対する近赤外線光免疫療法)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

清 井 仁 


名古屋大学教授

委員

吉 川 史 隆 

名古屋大学准教授

指導教員

橋 本 道 能 

論文審査の結果の要旨

今回、臨床試験で使用された抗 DLL3 モノクローナル抗体である rovalpituzumab を用い、小細胞肺癌を標的とした近赤外光線免疫療法（near infrared photoimmunotherapy: NIR-PIT）の開発をおこなった。rovalpituzumab に光感受物質である IR700 を結合し rovalpituzumab-IR700 (rova-IR700) を作成した。DLL3 を過剰発現する小細胞肺癌株と DLL3 を発現しない対照細胞を共培養し rova-IR700 を添加後、波長 690nm 付近の近赤外光に曝露した。DLL3 発現細胞には、照射後すみやかな細胞死が誘導されたが、対照細胞には影響を及ぼさなかった。ヌードマウスに DLL3 過剰発現の小細胞肺癌株を用い皮下異種移植片を作成し、rova-IR700 を静注した。近赤外光を照射したところ、対照群に対し PIT 群では有意な腫瘍の増大抑制効果が見られた。以上から、DLL3 を標的とした NIR-PIT は小細胞肺癌に対する新規治療となり得ると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 現在、近赤外線光免疫療法は第 2a 相臨床試験の結果まで報告されている。30 例の局所再発頭頸部扁平上皮癌に対し、客観的奏功率は 50%(15/30)、病勢コントロール率 86.7%(26/30)、完全奏功 16.7%(5/30)と有望な結果で、毒性は許容範囲であった。現在行われている第 3 相試験の結果次第ではあるが、将来的に実臨床で使用される可能性があると考えられる。
2. 近赤外線光免疫療法は光の照射範囲にのみ治療効果をもたらす、原則的には局所治療である。進展型小細胞肺癌治療のためには本治療法だけでなく、化学療法、薬物抗体複合体、免疫チェックポイント阻害薬、腫瘍局所の制御性 T 細胞除去など、他の治療法との併用が必要になると考えられる。
3. 今回用いた抗 DLL3 抗体 rovalpituzumab のサブクラスは IgG1 であるが、F(ab')₂ フラグメントを用いた光免疫療法の報告があり、抗体はサブクラスや ADCC、CDC の有無にかかわらず、本治療法に応用できると考えられる。
4. 光免疫療法の機序として、抗体光感受物質複合体が細胞膜上の抗原に結合している状態で、近赤外光が照射されると光感受物質が親水性から疎水性へと変化し、抗体、抗原を巻き込んで一塊となり、この変化が細胞膜に損傷を与え、細胞外液の流入、細胞の破裂を導くことが近年の報告で明らかにされた。このことから抗体光感受物質複合体は細胞表面の抗原に結合している場合に効果を発現すると考えられる。

本研究は、DLL3 を標的とする小細胞肺癌に対する近赤外線光免疫療法の基礎的な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与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	磯部 好孝
試験担当者	主査	安藤雄	副査 ₁	清井 隼
	副査 ₂	吉川史隆	指導教員	新井道敏
(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. 近赤外線光免疫療法の効果と展望について 2. 進展型小細胞肺癌に対する、近赤外線光免疫療法の応用について 3. 用いる抗体のサブタイプについて 4. 細胞における抗体光感受物質複合体の局在と効果について <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>				