

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 西永 侑子

論 文 題 目

Targeted Phototherapy for Malignant Pleural Mesothelioma:
Near-Infrared Photoimmunotherapy Targeting Podoplanin

(悪性胸膜中皮腫に対する光免疫療法：ポドプラニンを標的とした
近赤外光線免疫療法)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

清 井 仁

二



名古屋大学教授

委員

曾 根 三 千 彦



名古屋大学教授

委員

宮 田 卓 樹



名古屋大学准教授

指導教員

桐 下 通 純



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回の研究は、ポドプラニン (PDPN) を標的とした悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対する近赤外光線免疫療法 (Near Infrared Photoimmunotherapy ; NIR-PIT) の治療効果を検討しており、抗ヒト PDPN 抗体である NZ-1 と NIR-PIT を組み合わせることによって、MPM に対する新規の治療法の開発を目指したものである。本研究では、NZ-1 によって免疫染色による組織診断から、NIR-PIT による治療まで同一の抗体で行えることを証明した。*in vitro*における NIR-PIT による細胞傷害は、MPM の細胞株において死細胞染色およびルシフェラーゼ活性を用いて測定し、*in vivo*ではヌードマウスを用い、皮下腫瘍移植モデルおよび胸膜播種モデルを作製して NIR-PIT の効果を評価した。これらによって、PDPN を標的とした NIR-PIT が MPM に対して有望な新規の治療法になりうることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. NZ-1 はラット IgG2a モノクローナル抗体であり、PDPN を発現しているリンパ管内皮細胞などの正常細胞も認識する。マウスとの交差性はないことが示されており、ヌードマウスを用いた実験への影響はないものと判断されるが、NIR-PIT の実施にあたっては正常細胞への影響が懸念される。NZ-1 はラット抗体であるため、ヒトへ直接投与することはできないが、NZ-1 をもとにしてヒトキメラ化抗体の開発がすすんでおり、腫瘍細胞と正常細胞における PDPN の糖鎖の違いによって腫瘍細胞を特異的に認識する CasMab® (Cancer-specific monoclonal antibody) が開発中である。
2. NZ-1 は IgG2a であり、ADCC 活性を示すことが既報で報告されている。今回の実験系ではヌードマウスを用いているため、ADCC 活性との相互作用は考慮せずに追加実験は行われなかったが、免疫を有するマウスにおける実験系で、Fab2 のみを用いた NIR-PIT においても効果が得られることが示されており、NZ-1 のもつ ADCC 活性による細胞死ではなく、NIR-PIT による効果であると判断された。
3. NIR-PIT は抗体で標識され、さらに近赤外光線が照射された部分のみで反応が起こる選択性の高い治療法である。局所再発頭頸部癌患者を対象とした臨床治験で報告された有害事象は局所の出血が主体であり、血管浸潤のある腫瘍において腫瘍が縮小したことでもたらされたものと判断されており、対策としては血管浸潤に対して NIR-PIT 施行前にステント留置することなどが検討されている。PDPN に関しては、前述のように正常細胞にも発現しているためその影響が懸念されるが、CasMab® を応用し、さらに選択性を高めることでの対応を検討している。本研究は、MPM に対する NIR-PIT が実用化されるにあたっての基礎的知見の一つを提供した。

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	西永侑子
試験担当者	主査	清井 仁	副査:	曾根 三千彦
	副査:	官田 卓樹	指導教員	橋本 道秋
(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. NZ-1の特性について 2. NZ-1による効果とNIR-PITによる効果の相互作用について 3. NIR-PITの有害事象について <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>				