

研究結果の概要

光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指す治験

兵庫医科大学 医学部 特別招聘教授 長谷川 誠紀

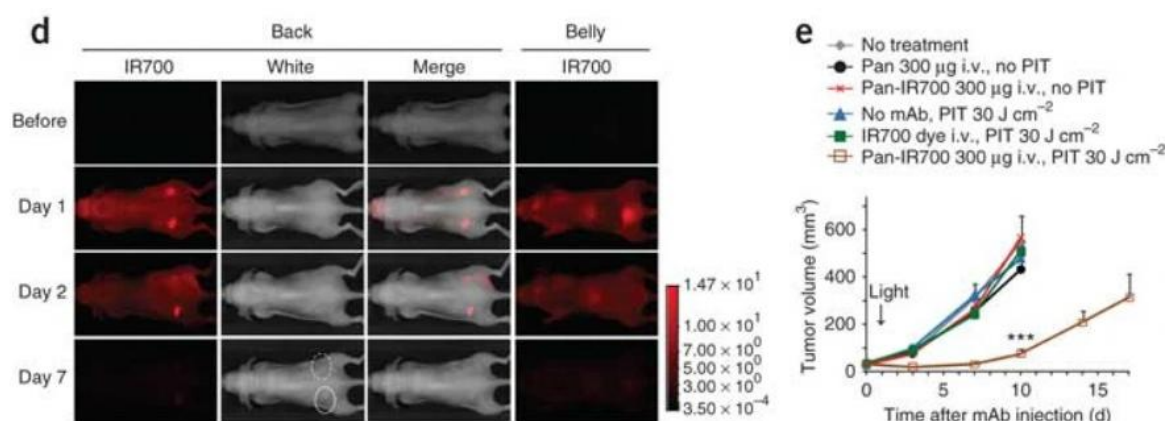
【研究要旨】

A. 研究目的

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍である。アスベストの発がん性は知られていたが、安価かつ絶縁性に優れていたため、幅広く製造業で使用されていた。2005年6月兵庫県尼崎市クボタの工場労働者および近隣住民に希少な中皮腫が頻発した「クボタショック」が報道された。中皮腫は労災疾病ではあるが、希少悪性腫瘍であるため、承認されている薬剤は白金製剤/ペメトレキセドと免疫チェックポイント阻害剤である抗CTLA-4抗体/抗PD-1抗体のみで、いまだ予後不良である。この様な背景から、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では、頭頸部腫瘍承認されている光免疫療法の中皮腫へ適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価するIn vivo imaging法を開発する。

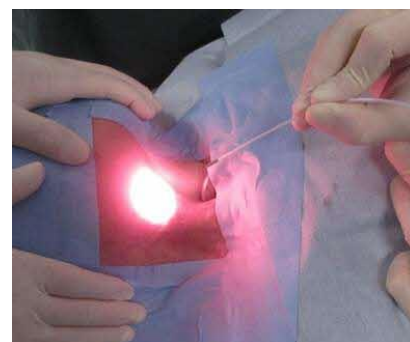
NIH 小林久隆氏が開発した光免疫療法（Photoimmunotherapy:PIT）は、2012年オバマ大統領の一般教書演説でアメリカの研究成果として光免疫療法を取り上げたこともあり、「第5のがん治療」として注目されるようになった。一般教書演説で取り上げられた内容はNature Medicineに2011年発表されている。腫瘍細胞表面に発現する抗原(epidermal growth factor receptor: EGFR)に特異的な抗体(panitumumab)に近赤外線照射に反応するIR700を結合させた複合体(PanIR700)を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントにEGFRを発現する腫瘍細胞のみが破壊され、細胞死は近赤外線エネルギーに比例していた(図1d,e)。複合体はがん細胞表面に数千から数万個結合する。近赤外線が照射されるとIR700の側鎖が切れ落ち、抗体が変形し細胞膜から受容体・抗原を引き抜き、細胞膜を破壊する。破壊された細胞膜から周囲の水分が細胞内に流入し細胞は膨張し照射数分後には破壊される。



(図 1 d,e) The biodistribution of Pan-IR700. A431 tumors. Target-specific tumor growth inhibition by Pan-IR700-mediated PIT in A431 tumors.

この光免疫療法に関連する知財はアスピラン・セラピューティクス（現在は楽天メディカル）に導出され、頭頸部腫瘍に対して治験が行われた（海外第 I/IIa 相試験（RM-1929-101 試験）。30 例中、完全奏功 CR 4 例（13.3%）、部分縮小 PR 9 例（30.0%）で奏功率 43.4%となり、2020 年 9 月日本で頭頸部腫瘍に対して承認された。光免疫療法において近赤外線照射法は 2 通りある。近赤外線は組織内では 1cm 以内が有効となる。そのため 1cm 以内の表層であればフロントアルディフューザーを用いて表層を近赤外線照射する（右図）。

中皮腫は壁側胸膜から発生し、表層を這うように全胸腔内に進展する。その進展形式から光免疫療法に適している。また当科で施行した中皮腫外科手術検体の免疫染色で EGFR 陽性を確認出来ている。以上の結果より、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法は、中皮腫に対しても抗腫瘍効果を有すると考え、中皮腫への適応拡大を目指した医師主導治験を進める。



B. 研究方法・結果

1 治験実施体制の構築

光免疫療法については、楽天メディカルが NIH から独占的使用権を取得している。本学と楽天メディカルとの共同研究契約/MTA 締結、PMDA への事前相談・対面助言・RS 戦略相談のスケジュールを調整、医師主導治験後のデータ譲渡について詳細を協議する必要がある。また、これらと平行して In vivo imaging 法の開発、近赤外線の胸腔内照射に伴う技術的な課題についても以下の大学・企業と提携している。

医師主導治験の協力メーカー：楽天メディカル（契約締結）

医師主導治験を実施する学内の体制：臨床研究支援センター、URA など

治験関連業務を委託：イーピーエス株式会社（業務委託契約）

In vivo imaging 法の機器開発：新興光器製作所（共同開発）

In vivo imaging 法の開発：関西医科大学（共同研究）

固定プレートの開発：錦城護謨株式会社（共同開発）

非臨床試験：ふくしま医療機器開発支援センター（委託）

2 非臨床試験・動物実験

楽天メディカルとの協議で AAALAC インターナショナル（国際実験動物管理公認協会）による動物実験施設の認証を有する国内施設を候補とし、医療機器の開発から安全性評価、事業化までを一体的に支援する一般財団法人ふくしま医療機器開発支援センターを選定した。

光免疫療法の胸膜中皮腫に適応拡大する医師主導治験の非臨床試験として、ブタを用い、ヒトで想定される照射量で壁側胸膜、臓側胸膜（肺）、縦隔（食道、気管・気管支、大血管）、横隔膜を順番に照射して、全身状態を含めた臨床所見及び胸腔内の組織損傷の状態を確認した。

1 日目の横隔膜、心膜、胸膜、上縦隔、肋間膜等の結合組織には炎症性の遊走細胞の浸潤を認めた。4 点照射により程度はほとんど変わらなかった。横隔膜、心筋、肋間等の横紋筋では部分的に変性を認めたが、限局的であった。肝臓は 4 点照射の方が出血傾向が強く障害を強く受けていた。

14 日群では、結合組織の増生、肺漿膜面の癒着を広い範囲で認めた。結合組織の増生は炎症反応や実質の欠損部分の充填、癒着によるものと判断した。肉眼所見で異常のあった心臓では、心筋の変性と共に結合組織の増生を認めた。肝臓では肝細胞の変性は軽度で認めるが、14 日目では包膜周囲の結合組織の増加と炎症細胞の浸潤を認めた。

今回の組織像から、出血や炎症細胞の浸潤、癒着を認めたが、大動脈、神経、気管の上皮細胞、肺の細胞、結合組織の細胞には障害を認めなかった。また、14 日群の所見は癒着による障害は認めるが、障害部位の回復による所見を判断した。

3 In vivo imaging 法の開発

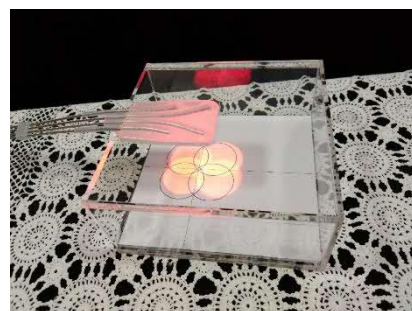
放射ラベルした抗 EGFR 抗体等を用いた in vivo imaging の開発は研究分担者である関西医科大学附属光免疫医学研究所 花岡教授により研究開発を進めた。EGFR に結合する環状ペプチドを選定し、RI 標識するためのキレート剤を結合した放射性ガリウム標識体を作製し、EGFR 発現細胞との結合性を検討したところ、細胞数依存的な結合が認められたことから、EGFR に対する特異的な結合が示唆された。今後、担がんマウスを用いた体内分布実験を実施する予定である。

また胸腔内正常組織へのアキラルス交差反応の有無を評価するために、PET 検査開発と平行して内視鏡（胸腔鏡）の開発を進めた（右図）。

4 固定プレートの開発

近赤外線表層照射として楽天メディカルには 2 種類の光ファイバーがある。光ファイバーと同じ軸方向に照射するフロントアルディフューザーと側面から直角に照射するサイドファイヤーディフューザーである。サイドファイヤーディフューザーはファイバー先端側面から近赤外線を照射し照射面から 6.0cm の距離で直径 3.5cm の照射野となる。

胸腔内を近赤外線照射する場合、ファイバーに対して直角に照射出来るサイドファイヤーディフューザーが適している。また複数のサイドファイヤーディフューザーを均等に束ねる必要がある。その為に 4 本の光照射用のサイドファイヤーディフューザーを固定し、効率よく光照射するための固定具を開発した（右図）。



5 医師主導治験の準備

治験プロトコル作成に先立ち、試験デザインにつき多くの議論を重ねた後に治験概要（シノプシス）を作成した。またシノプシス作成と並行し、PMDA の対面助言での相談事項につき議論の後、対面助言に臨んだ。非臨床試験計画の承認、容量・用法の承認および Ph I 症例の承認を受けた。対面助言直前の対象患者が受ける化学療法の変更に伴い、Ph II 症例および前治療のレジメは今後の対面助言での課題となった。

C. 今後の展望等

計画遅延の為、本研究は前臨床までの実施となった。今回、非臨床試験（動物実験）が実施され、その結果を受けて今後の方針を楽天メディカル社と協議する。