

量子ナノマテリアルとマイクロバブルによる 近赤外応答性プローブ標的がん治療評価法の確立

佐藤 和 秀*

Quantum Nanomaterials and Nanobubbles for Evaluation of Near-infrared Photoimmunotherapy

Kazuhide SATO*

Near Infrared Photoimmunotherapy (NIR-PIT) is a recently developed molecular targeted phototherapy that combines a cell-specific antibody with IR700DX, a photosensitive substance that reacts to near infrared light. The mechanism of this therapy is unique photochemical cell death, in which the hydrophilic nature of IR700DX becomes hydrophobic by irradiation with near-infrared light. However, uniform irradiation is difficult because light varies and attenuates depending on the distance to the target and the tumor environment; a method with easy clinical application is strongly needed to adequately confirm NIR irradiation for NIR-PIT treated patients. We have found that the concentration gradient antibody · IR700 conjugate, a macromolecule, increases with distance from blood vessels in NIR-PIT-treated tumors, and that the treatment disrupts and dilates the vascular area, improving the penetration and retention of particles. The research was conducted with the aim of developing a biomarker to predict the therapeutic effect of *in-situ* light irradiation. The possibility of predicting therapeutic effects by imaging quantum nanomaterials and microbubbles was verified in a mice tumor model.

1. 緒言

近赤外光線免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy: NIR-PIT)は近年開発された、細胞を特異的に標的する抗体に近赤外光線に反応する光感受物質である IR700DX を付加した分子標的治療である(図1)¹⁾。2020年に世界に先駆けて日本で再発既治療頭頸部がんに対して抗EGFR抗体-IR700付加物が限定承認されている²⁾。本治療の機序はIR700DXの近赤外光照射による親水性の状態を疎水化することをトリガーとするユニークな光化学細胞死である³⁾。

しかし、光は標的までの距離や腫瘍環境によって変化・減衰するため、均一な照射は困難である。NIR-PIT治療患者への近赤外光照射を十分に確認するためには、臨床応用が容易な方法が強く求められている。

我々は、NIR-PITで治療した腫瘍は、高分子である抗体/IR700付加物が血管から距離に応じて濃度勾配ができるために、治療により血管近傍が破壊され拡張し、粒子の浸透性と滞留性が向上することを見出し、それを画像化することで光照射その場での治療効果を予測する画像バイオマーカーの開発を目的として研究を行なった。

量子ナノマテリアルとマイクロバブルのイメージングによって治療効果を予測することが可能であることを動物モデルで検証した。

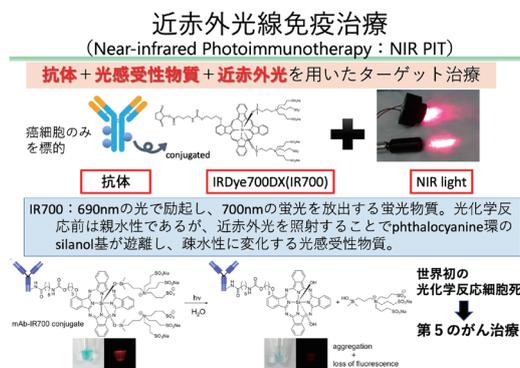


図1 近赤外光線免疫療法の概要。

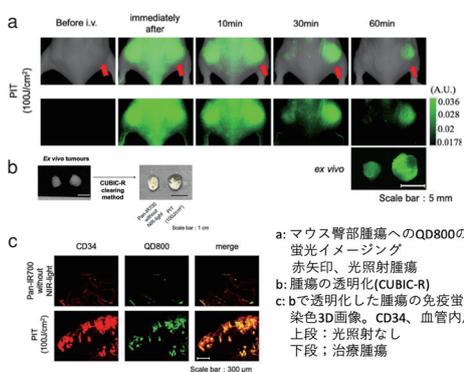


図2 QD800の近赤外光線免疫治療した腫瘍への集積。

2024年3月11日 受理

* 豊田理研スカラー

名古屋大学大学院医学系研究科・高等研究院

2. 方法

抗EGFR抗体であるpanitumumabにIR700DXを付加して、panitumumab-IR700 (pan-IR700)を作成した。マウス腫瘍モデルとして、ヌードマウスにヒト皮膚がんがEGFRを高発現しているA431細胞をマウスの両臀部に移植し、1cm程度に成長させた。690nm光照射(50 J/cm²)の24時間前に10 μ gのpan-IR700を静脈投与し、右腫瘍のみ照射して、1時間後に量子ドットであるQD800(32pmol)を静脈投与して蛍光イメージングをPEARL imagerにて行なった。また、腫瘍を取り出し、CUBIC法にて透明化し、3Dイメージングを行なった。次に超音波イメージングをVevo[®] 3100 high-resolution Imaging Systemを用いて、0.4 μ Lのソナゾイド(ペルフルブタン)を静脈投与して評価した。

3. 結果と考察

光照射をした右臀部の腫瘍にはナノマテリアルであるQD800(30-50nmサイズ)の浸透性と滞留性が増加した。腫瘍組織透明化でもQD800の貯留の増加が認められ、同時に血管の異常拡大が見られた(図2)。また、腫瘍透明化の画像によると、血管の径が治療により5-10 μ mに拡大していることが判明した。このことは、2 μ mサイズのマイクロバブルが治療腫瘍への血管に集積する可能性があることを示唆した。

上記の結果を踏まえて、マイクロバブルであるソナゾイドを用いた超音波造影イメージングを行なった。マイクロバブルの貯留と、治療効果の相関性を求めた結果、正の相関が得られた(図3)。

上記の結果から、NIR-PIT治療を行なった腫瘍では、ナノサイズ、マイクロサイズの粒子の浸透性と滞留性が向上し、その程度は治療効果を予測できることが判明した。

4. まとめ

本研究によって、NIR-PITで治療した腫瘍が直径約5 μ mまでの微小粒子の腫瘍内滞留性を高めるという発見をもたらし、これをマイクロサイズSUPR効果(super enhanced permeability and retention effect)と名付けた。さらに、マイクロバブルと造影超音波イメージングによって、NIR-PITの有効性をモニタリングできることが明らかとなった(図4)。光照射治療その場での治療効果の予測、治療の完遂を確認できる技術として有望である。

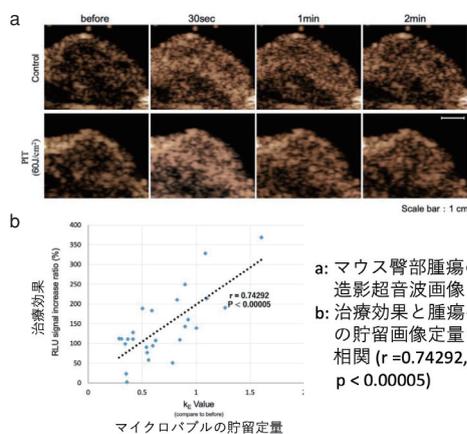


図3 マイクロバブルを用いた超音波イメージング評価.

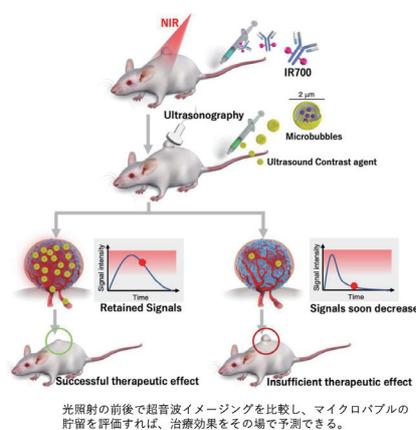


図4 本研究の結果概要.

REFERENCES

- 1) M. Mitsunaga, *et al.*, *Nat Med.*, **17** (2011)1685-1691. doi: 10.1038/nm.2554.
- 2) H. Kobayashi, *EBioMedicine.*, **68** (2021) 103416.
- 3) K. Sato, *et al.*, *ACS Cent Sci.*, **4** (2018) 1559-1569.