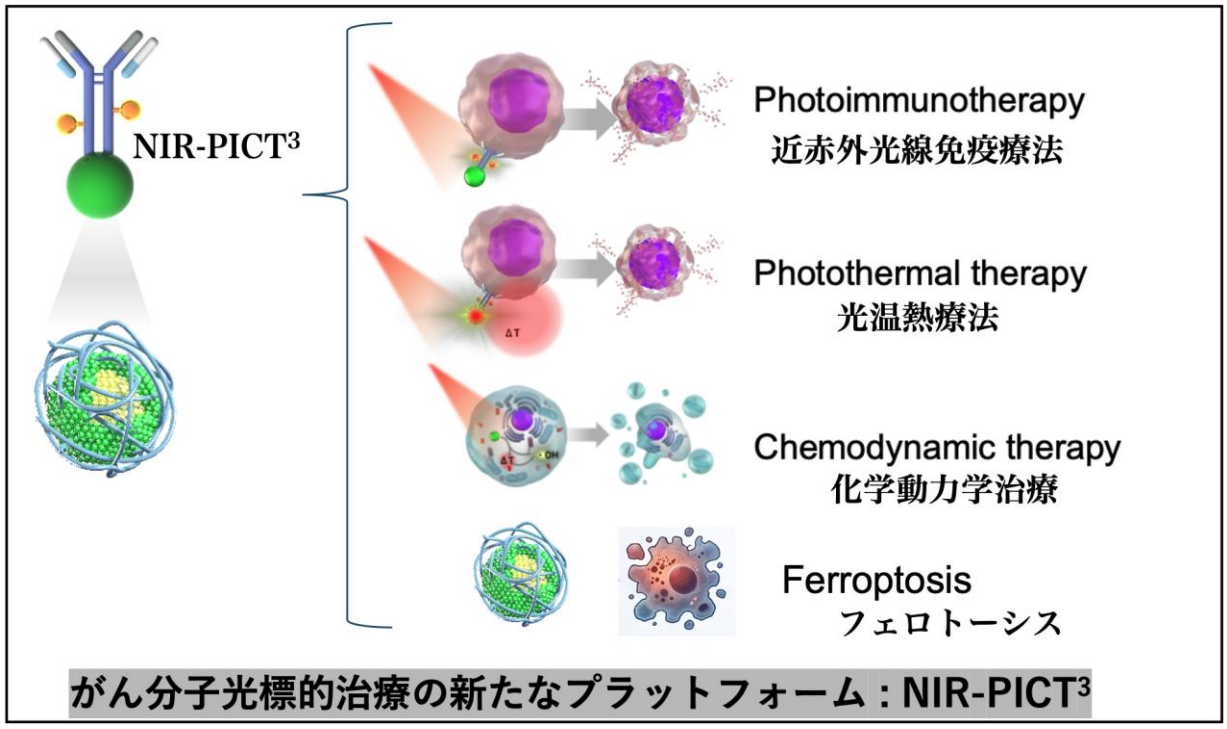
ナノと光の力で腫瘍根絶を目指す
～鉄ナノ粒子を応用した集学・複合治療プラットフォーム～

・近赤外光線免疫療法（NIR-PIT）は、がん細胞を狙い撃ちする画期的な治療法として日本でも条件付き承認されていますが、「腫瘍への薬剤の到達の正確な評価」や「標的がないがん細胞には効きづらい」という壁がありました。この壁を、最先端の「ナノ粒子」を合体させることで突破できました。
・磁気共鳴画像（MRI）で追跡可能ながん分子光標的治療の新たなプラットフォーム「NIR-PICT^3」の開発に成功しました。
・抗体と光感受性物質に超常磁性酸化鉄極小ナノ粒子を結合させることで、従来の NIR-PIT に光熱療法（PTT）と化学動力学的療法（CDT）の相乗効果を統合することに成功しました。
・NIR-PICT^3 を用いた治療において、近赤外光を照射するサイクル毎に発熱の効率が上昇する、光温熱増強効果を新発見しました。
・腫瘍には標的抗原発現が一定ではない、腫瘍の異種性が存在します。NIR-PICT^3 では、非標的の腫瘍細胞にも治療効果を発揮する光温熱バイスタンダー作用があることを新発見しました。
・鉄ナノ粒子は既に臨床で肝臓がん、肝転移腫瘍の MRI 画像検査に認可されており、人への臨床応用が容易と考えられます。
・本プラットフォームは、使用する抗体を変更することで、さまざまながん種への応用が可能であり、治療と MRI による追跡を両立できると考えられます。



がん分子光標的治療の新たなプラットフォーム：NIR-PICT^3

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 高等研究院・医工連携ユニット(JST 創発的研究支援事業 1 期生)の**佐藤和秀** 特任講師(**責任著者**)、同大学大学院工学研究科 化学システム工学専攻 先進化学工学システムの**井藤彰** 教授、同大学大学院医学系研究科総合保健学専攻 オミックス医療科学の**佐藤光夫** 教授、JSR 株式会社の**嶋田遵生子** 主任研究員らの研究グループは、抗体医薬に極小サイズの鉄ナノ粒子を付加する新しいナノ光分子標的治療プラットフォームの開発に成功しました。

本研究成果は、JST 創発的研究支援事業(創発研究者;佐藤和秀)、JSPS 科研費基盤 B(代表;佐藤和秀)、JSR 株式会社との共同研究、等の支援を得て実施されました。

近年、抗体医薬に薬剤を付加した抗体薬物複合体(Antibody Drug Conjugates;ADC)が、がん分子標的治療の一つとして、様々ながん種に応用されています。その中でも、近赤外光に応答して新規の細胞死機序である“Photochemosis”を誘導する近赤外光線免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy;NIR-PIT)は、新しい概念のがん分子光標的治療として注目されています。NIR-PIT は 2020 年に世界に先駆けて日本で承認され、光照射によって治療効果を制御できる光 ADC としての発展が期待されています。一方、ADC をはじめとする抗体標的治療では、腫瘍内における標的抗原発現の不均一性、すなわち腫瘍内不均一性(tumor heterogeneity)が治療効果を制限する重要な課題の一つとなっています。

今回、次世代型の光治療プラットフォームとして、抗体医薬に極小サイズの鉄ナノ粒子を付加することで、MRI による標的腫瘍の描出を可能とし、NIR-PIT の効果とともに、690nm の近赤外光による光温熱効果(Photothermal Therapy;PTT)、化学動力学治療(Chemodynamic Therapy;CDT)、フェロトーシス(ferroptosis)の誘導の複合的・集学的な効果を同時発現することを発見し **NIR-PICT^3(Near Infrared Photoimmuno-Chemodynamic Thermal Targeting Therapy)**と名付けました。加えて、NIR-PICT^3 は、光照射を繰り返すことで標的温熱効果が増強し、さらには非標的の腫瘍へも効果を及ぼす光温熱バイスタンダー効果を発出することを発見し、その効果発出メカニズムを明らかにしました。

本研究成果は、2026 年 10 月 21 日付(日本時間 10 月 21 日 19 時)の SPRINGER NATURE 社が発行する雑誌『Journal of Nanobiotechnology』に掲載されました。

1. 背景

近年、がんの治療には抗体と薬物・光吸収体・核種などを付加した抗体薬物複合体（Antibody Drug Conjugates；ADC）※1 が広く使用されるようになってきており、新しい抗がん治療薬の分野として注目されています。がん標的抗原に対しての抗体を用いることで、がん部位のみを治療でき副作用を抑えられる利点があり、とくに抗体と抗がん剤をリンカーにより結びつけた ADC は国産の薬剤が製薬企業により開発され実装されるなど、腫瘍学において注目されています。

近赤外光線免疫療法（Near Infrared Photoimmunotherapy；NIR-PIT）は、米国立がんセンター・米国立衛生研究所（NCI/NIH）の小林久隆 主席研究員らによって 2011 年に開発された新しいがん治療法です。がん細胞が発現するタンパク質を特異的に認識する抗体と光感受性物質 IR700※2 の複合体を合成し、細胞表面の標的タンパク質に結合させた状態で 690nm 付近の近赤外光を照射すると、がん細胞が破壊されます。この細胞死機序については、本研究の責任著者の佐藤和秀特任講師らが、2018 年に、光化学反応を起点として誘導される新たな細胞死であることを明らかにしました（Sato K, et.al. ACS Cent Sci. 2018 Nov 28;4(11):1559-1569. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00565）。さらに 2025 年には、その詳細な分子メカニズムとして、細胞膜裏打ちアクチンメッシュ構造が破壊されることを発見・証明しました（Sato K, et.al. ACS Nano. 2025 Mar 4;19(8):8338-8356. DOI: 10.1021/acsnano.5c00104 ）。これらの知見に基づき、この新規細胞死を“Photochemosis”と名付けました。この独自の作用機序により、これまでと異なる方法でがん細胞を標的破壊できることから、手術・放射線・化学療法・がん免疫療法につづく、“第 5 のがん治療”として期待されており、世界に先駆けて日本で 2020 年 9 月に EGFR を高発現する再発既治療頭頸部がんに対して、独立行政法人医薬品機器総合機構（PMDA）の先駆け申請制度、早期承認制度により早期限定承認を受けて保険適用されています。また、NIR-PIT では抗体に光吸収体を結合させた抗体–光吸収体複合体を用いることから、広義には ADC を利用した治療、すなわち「光 ADC」の一種と捉えることができます。

しかしながら、固形がん表面の標的抗原に対しての抗体治療には、その高い標的性によって固形がんの不均一性※3 の一つである標的抗原の不均一発現により効果が限定されてしまうという臨床上の課題があります。これまでこの不均一性を克服するために様々な研究・薬剤開発が行われていますが、がんの再発や治療効果の限定に繋がっています。

2. 研究成果

本研究成果では、次世代型の光治療プラットフォームとして、抗体医薬に極小サイズの鉄ナノ粒子を付加することで、MRI による標的腫瘍の描出を可能とし、NIR-PIT の効果とともに、近赤外光による光温熱効果（Photothermal Therapy；PTT）※4、化学動力学治療効果

(Chemodynamic Therapy;CDT)※5、フェロトーシス(ferroptosis)※6 の誘導の複合的・集学的な効果を同時発現することに成功し、**NIR-PICT^3 (Near Infrared photoimmuno-chemodynamic thermal targeting therapy)**と名付けました。

加えて、NIR-PICT^3 は、光照射を繰り返すことで標的温熱効果(Cycle enhanced photothermal effect)が増強され、非標的の腫瘍へも効果を及ぼす光温熱バイスタンダー効果(photo-thermal bystander effect)を発見し、その効果発出メカニズムを明らかにしました。光照射により、ナノ粒子である NIR-PICT^3 薬剤が腫瘍部位への透過性と集積性を増すことが明らかになり、温熱効果が増強していました。

本研究の主な成果は以下の通りです。

・極小鉄ナノ粒子の効果:

鉄ナノ粒子による MRI 陰性造影効果、フェントン反応による効果(化学力動効果:Chemodynamic effect)、690nm の近赤外光温熱による効果(Photothermal effect)、フェロトーシス誘導効果を発出できることが判明しました。

・抗体を変えることで様々な標的に作用するプラットフォーム性:

NIR-PICT^3 は、抗体部分を様々に変化させることで、特異的な抗原を発現している様々ながん種に対応できることが明らかになりました。

・優れた体内動態と腫瘍集積性:

極小鉄ナノ粒子を用いることで、優れた体内薬物動態を実現し、標的腫瘍への集積性を実現できました。

・優れた抗腫瘍効果と光の繰り返し照射による光温熱増強

NIR-PICT^3 では優れた抗腫瘍効果と近赤外光の繰り返し照射によって、さらなる温熱効果の増強と温度上昇を達成できました。この新規効果 Cycle enhanced photothermal effect のメカニズムとして、NIR−PIT 効果後のナノ粒子の治療主要部位への透過性と保持力の増強効果による SUPR(Superenhanced Pearmeability and Retention)作用によるものと判明しました。

・非標的の腫瘍細胞への効果の発出(光温熱バイスタンダー効果)

NIR-PICT^3 では、標的抗原を発現する腫瘍細胞のみならず、非標的の腫瘍にも効果を発出することが混合腫瘍マウスモデルで明らかになり、光温熱バイスタンダー効果と名付けられました。

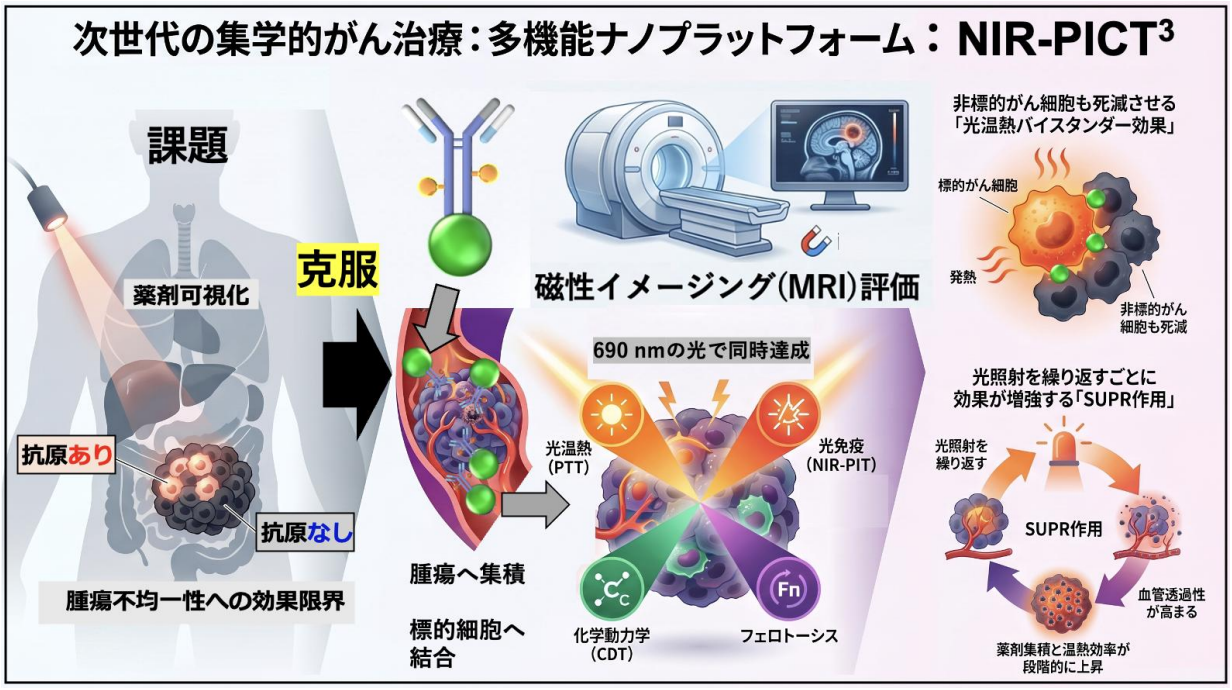


図1　本研究の概要まとめ

3．今後の展開

本研究成果では、抗体薬・ADC を簡便な方法で鉄ナノ粒子と組み合わせることにより、がん局所に集積後に、鉄ナノ粒子による MRI 陰性造影効果、フェントン反応による効果（化学力動効果：Chemodynamic effect）、690nm の近赤外光温熱による効果（Photothermal effect）、フェロトーシス誘導効果を統合して発揮させることに成功しました。さらに、これらの作用を光 ADC である NIR-PIT と組み合わせることで、近赤外光照射による選択的ながん細胞傷害も同時に誘導できる、集学的・統合的ながん治療プラットフォームを構築しました（図1）。

本治療法は、複数の細胞傷害機序を同時に作用させることで、抗体医薬や ADC における臨床上の重要な課題の一つである、腫瘍内の標的抗原発現の不均一性を克服し得る新たな治療概念です。標的抗原の発現が低い、あるいは不均一ながん細胞に対しても周辺効果を及ぼすことで、治療抵抗性や再発の抑制につながることが期待されます。

また、本研究で用いた鉄ナノ粒子と同様の酸化鉄ナノ粒子は、サイズは異なるものの、肝臓の造影剤に認可されて日常的に使用されており、また近赤外光線免疫療法も限定承認を受けていることから、本治療方法は臨床応用が容易と考えられます。加えて、使用する抗体を変えることで、異なる標的抗原を発現する幅広いがん種への応用を可能とすることから、汎用性の高い治療プラットフォームとしてがん治療に貢献できると期待されます。

本治療は、がん特異標的抗原の不均一な発現で再発が問題となっている固形がんへの抗体治療の概念を一歩進めるものとして、また、実装されて間もない NIR-PIT の効果を高める新しい方法として臨床現場で将来的に使用できると期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、以下の資金支援を受けて行われました。

- JSPS 科学研究費助成事業（JP25K03451）
- JST 創発的研究支援事業（JPMJFR2017）
- JSR 株式会社共同研究費

【用語説明】

※1 抗体薬物複合体（Antibody Drug Conjugates；ADC）：がんの表面に発現しているタンパク質に特異的に結合する抗体医薬に、薬剤をさらに付加した抗体治療薬。

※2 IR700：ケイ素フタロシアニン骨格を持った、水溶性の光感受性物質。690nm 付近の波長の光を吸収し、700nm の蛍光を発する。

※3 がんの不均一性：固形がんには、多様な性質を持つがん細胞が存在し、その遺伝子発現や薬剤耐性・がん標的抗原の発現量が不均一であることが知られている。このようないわゆる「がんの不均一性」が、治療に対する抵抗性と再発の原因となっており、その克服が課題となっている。

※4 光温熱効果（Photothermal Therapy；PTT）：光温熱材を投与してがんに集積させ、外部からがんに光（近赤外レーザーなど）を照射することにより光温熱材が発熱します。その熱によりがん細胞を死滅させる治療法。

※5 化学動力学治療効果（Chemodynamic Therapy；CDT）：鉄や他の金属イオンを使用して化学反応（フェントン反応またはフェントン様反応）を誘発することで、腫瘍内の無害な過酸化水素を有害なラジカルに変換し、がん細胞を死滅させる新興のがん治療方法のこと。

※6 フェロトーシス：細胞内に鉄イオンと過酸化脂質が異常に蓄積することで引き起こされる、鉄依存性の細胞死のこと。

【論文情報】

雑誌名：Journal of nanobiotechnology

論文タイトル：Synergistic Nanotheranostic Platform for Fluorescence/Magnetic Resonance Bimodal Imaging-Guided Near Infrared Photoimmuno-Chemodynamic Thermal Targeting Therapy

著者：Kohei Matsuoka, Mizuki Yamada, Ryu Okada[1], Mibuko Shimada, Mikina Yoshida, Rika Fukushima, Kanna Umeda, Ayano Ohashi, Chiemi Oka[2], Ayako Kato, Misae Shimizu, Chiaki Koike, Akira Ito[3], Mitsuo Sato[4], Kazuhide Sato[5]

1 岡田龍：名古屋大学大学院医学系研究科・高等研究院 特任助教
2 岡智絵美：名古屋大学大学院工学研究科 助教
3 井藤彰：名古屋大学大学院工学研究科 教授
4 佐藤光夫：名古屋大学大学院医学系研究科 教授
5 佐藤和秀：名古屋大学大学院医学系研究科・高等研究院・医工連携ユニット 特任講師

DOI: 10.1186/s12951-026-05148-w