

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07217

研究課題名（和文）近赤外を用いた次世代励起治療の開発とその機序解明研究

研究課題名（英文）Development of next generation Near Infrared Photoimmunotherapy

研究代表者

佐藤 和秀（Sato, Kazuhide）

名古屋大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：20788658

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、がん細胞が臓器横断的に発現している免疫チェックポイント分子に注目し、がんの免疫逃避機構という共通の機構を応用することで、発現は程々で、臓器横断かつ転移部にも一定の効果を得る次世代型の光がん免疫治療法開発を達成した。光照射により、がん微小環境のがん免疫を抑制するMDSCの減少や、炎症によりPD-L1の発現が増加することで、腫瘍微小環境を改変し、多大な抗腫瘍効果に繋がっていることが証明され、PD-L1を標的とすることで癌光破碎と免疫チェックポイント阻害による免疫抑制解除、MDSCの除去による正の免疫励起フィードバックが生じることで、癌増殖を著明に抑制することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、従来の高発現の標的を対象とした近赤外光線免疫療法とは概念の異なる、次世代型のがん免疫を応用した近赤外光線免疫療法と考えられ、適切な特異的癌抗原が高発現していない患者さんでも近赤外光線免疫療法の適応となりうることを示している。このように、幅広くがん患者さんに適応を広げることが可能と考えられ、PD-L1抗体はすでに臨床認可され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る。本研究は、PD-L1を標的とした近赤外光線免疫療法を人の悪性腫瘍へ実装する際に、基礎的知見として貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on immune checkpoint molecules that are expressed by cancer cells across organs, and by applying the common mechanism of immune escape mechanism of cancer, we achieved the development of next-generation photocancer immunotherapy that is moderately expressed and has a certain effect across organs and on metastatic areas. It has been proven that light irradiation modifies the tumor microenvironment by decreasing MDSCs, which suppress cancer immunity in the cancer microenvironment, and increasing PD-L1 expression due to inflammation, leading to a significant anti-tumor effect. The positive immune excitation feedback caused by the elimination of MDSCs markedly suppresses cancer growth.

研究分野：がん治療学

キーワード：近赤外光線免疫療法 免疫チェックポイント 光標的治療 癌微小環境 光改変 MDSC がん免疫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近赤外線免疫療法(NIR-PIT)は2011年にNIHの小林らが開発した新しいがん治療モダリティである。がん細胞の表面に特異的に高発現しているがん抗原に対する抗体と光感受物質であるIR700DXを付加し、抗体・光感受物質複合体を作成し、経静脈的に投与した後、がん部位に690nmの近赤外光を照射することで正常細胞に障害を与えずにがん細胞のみを破壊する次世代のがん治療である。2018年に本研究代表者が中心となり、そのユニークな細胞死のメカニズムが解明された(Sato K, et al. ACS CS, 2018)。これまでの細胞死とは異なる新しい概念の細胞死であり、NIR-PITの新規治療の裏付けとなった。2018年から、局所再発頭頸部がんに対して、EGFRを標的として、国際第III相試験が開始されており、2020年9月に世界に先駆けて日本で限定承認をうけた。

近年、腫瘍微小環境の理解が進み、腫瘍細胞が自身の働きかけにより、周囲の癌免疫を阻害することが明らかとなってきた。そのような解明により創薬がすすみ、2014年に悪性黒色腫に認可された免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体薬(Nivolumab)は、2015年に申請者の専門である非小細胞肺がんに認可されまたたく間に使用が広がった。腫瘍側の免疫チェックポイント分子であるPD-L1への抗体薬もこの流れで創薬され、2016年に抗PD-L1抗体薬(Pembrolizumab)が同様に認可された。腫瘍のPD-L1発現がTumor proportion Score (TPS)が1%あればPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん第1選択で使用でき、発現量が少なくても治療適応となっている。

上記、NIR-PITの現状はEGFRを発現した頭頸部がんが適応であり、今後の適応拡大を目指して、がん細胞の表面に高発現している抗原がない患者さんを対象として、腫瘍微小環境を光で改変すること(局所癌微小環境光編集)が可能な、PD-L1をターゲットとした次世代型の光励起治療を目指す。

2. 研究の目的

我々は、本研究計画から派生した、胸部腫瘍に対してのNIR-PIT治療を臨床応用を見据えて開発してきた(Isobe Y, Sato K*, et al. EBioMedicine, 2020; Nishinaga Y*, Sato K**, et al. Cells, 2020; *equally contribution, *corresponding author)これらはすべて、がんの特異的に発現するがん抗原をターゲットにしたものであり、当該抗原の発現がない患者さんには適応ではなくなる。

本研究では、がん細胞が臓器横断的に発現している免疫チェックポイント分子に注目し、がんの免疫逃避機構という共通の機構を応用することで、発現は程々で(低発現で)臓器横断かつ転移部にも一定の効果を得ることができる次世代型の光がん免疫療法開発を行うことが目的である。また、引き続いて起こる免疫反応の詳細を検討し、新しい光がん免疫療法の1つとしての機序確立を狙う。本研究を達成する事で、臓器横断的に効果のある革新的光治療法を開発し、発現に依存しない次世代光治療開発とその作用機構詳細解明を行う。また、視点を変えれば、光による癌微小環境の免疫改変技術の新開発であり、癌免疫を光で改変編集することで治療を行う新概念(局所癌微小環境光編集技術)を樹立する。

3. 研究の方法

(1) F(ab')₂の作成

使用する抗体による副反応(ADCC:抗体依存性細胞障害、CDC:補体依存性細胞障害)を予防するために、F(ab')₂を作成した。IgG抗体(抗マウスPD-L1抗体(ラット由来))を酵素法(ペプシン)にて消化し、HPLC分取を行うことでF(ab')₂を生成した(以下の実験で使用)。HPLC、SDS-PAGEにて確認した。本結果から、IgGの残りはほぼ無く、F(ab')₂が作成されていることが証明された。

(2) anti-PD-L1-F(ab')₂-IR700の作成

精製したF(ab')₂をおおよそ、F(ab')₂とIR700を1:2.5~3に成るように作成して、SDS-PAGEにて評価した。control, 抗PD-L1抗体から作成したF(ab')₂に正確にIR700が付加していることが判明し、吸光度の解析から、抗体1に対して、IR700は2.5であった。

(3) anti-PD-L1-F(ab')₂-IR700の

Anti-PD-L1-F(ab')₂-IR700の細胞への結合性と抗原性を確認した。また、Western BlottingにてPD-L1recombinant proteinへの抗原性を有していた。

(4) In vitroでのAnti-PD-L1-F(ab')₂-IR700のマウスがん細胞株への結合評価

マウス細胞株におけるPD-L1の発現を、フローサイトメトリーを用いて評価した結果、すべての細胞株でPD-L1-IR-700の結合が認められた。また、その発現量は各がん細胞で僅かな発現であった(図1)。

(5) In vitro での Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT のマウスがん細胞株への細胞死効果

in vitro の NIR-PIT 実験では、フローサイトメトリーによる PI 染色（死細胞染色）の結果、どの細胞株においても、近赤外線の光量の増加に伴って死細胞率が上昇した。近赤外線の照射のみや PD-L1 - F(ab')₂-IR700 の投与のみでは、有意な細胞障害は認めなかった。いずれの細胞株でも、64J/cm²以上で有意な PI 陽性率の上昇を認めた。64J/cm²以上では、これまでの前研究では高発現株であれば 90%以上の細胞死が通常見られるため、in vitro での効果はかなり限定的と考えられた。また、LL/2-luc を用いて NIR-PIT を行い、Luciferase 活性の測定を行ったところ、NIR-PIT 後の細胞株では、relative light unit(RLU)の有意な低下を認め、光量依存性に Luciferase 活性の低下を PI と同様に認めた。様々な癌腫において、PD-L1 をターゲットとした NIR-PIT は 128 J/cm²で 50%程度の細胞障害を誘導した。効果はかなり限定的であると言えた。

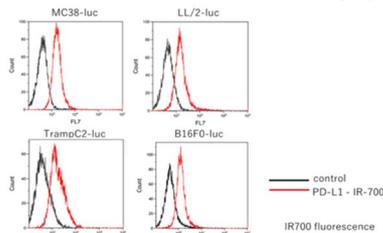


図1 Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 の結合性

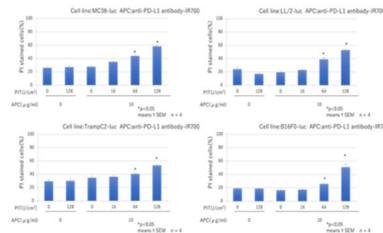


図2 In vitro PD-L1targeting NIR-PIT

(6) In vivo での Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT の同種マウスがん腫瘍モデルへの効果

in vivo のマウス同種がん移植モデルでは、in vitro の結果からは推定できないほどの高い治療効果が得られた。10%の確率で完治する個体も得ることができた。

腫瘍細胞を定植した C57BL/6 マウスを、PD-L1 - F(ab')₂-IR700 を投与し NIR-light を照射するを行う群、なにもしない群にわけて解析した。腫瘍体積は、腫瘍長径(length) × 腫瘍短径(width)² × 0.5(mm³)で算出し、初回 NIR-light 照射前の体積との比で比較したところ、初回 NIR-light 照射翌日に PIT 群で有意な縮小を認めた (n =6~7, p<0.05 vs. APC) (図3左)。また、IVIS spectrum CT でルシフェラーゼ発光の定量を行い、初回 NIR-light 照射前の発光との比を比較したところ、腫瘍体積と同様に初回 NIR-light 照射 1 日後に有意なルシフェラーゼ発光の低下を認めた(n =6~7, p<0.05 vs. APC) (図3右)。また、PIT 群において生存の延長を認めた(n =6~7, p<0.05)(図4)。本結果は、in vitro の結果から推定される効果とかなり乖離があり、in vivo では著明に抗腫瘍効果を及ぼす事が判明した。

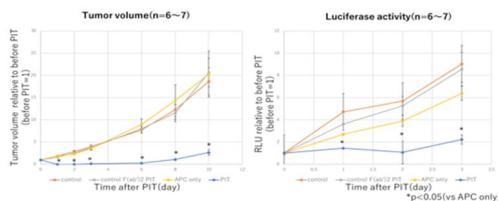


図3 抗腫瘍効果

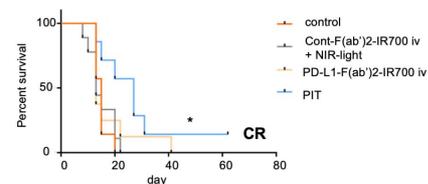


図4 生存率

(7) FACS による腫瘍局所免疫細胞の検討

FACS を用いて、Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集効果を検討するために、血液と治療後腫瘍をホモジナイズし、そのなかから免疫細胞 (CD45 陽性) の変化を検討した。その結果、NIR-PIT 治療直後腫瘍では、腫瘍免疫を負に制御する MDSC が低下しており、他の抗腫瘍免疫である CD8+T 細胞や、NK 細胞、Macrophage への影響はなかった。すなわち、腫瘍微小環境から特異的に MDSC を除去することができていた (図5 A)。血液では、NIR-PIT 直後ではあるが、CD8+T 細胞の活性化が見られた(図5 B)。次に、治療 1 時間後の腫瘍での検討を行い、抗腫瘍免疫である CD8+T 細胞や、NK 細胞の活性化が顕著に検出された。末梢血でも同様の抗腫瘍免疫である CD8+T 細胞や、NK 細胞の活性化が見られ、腫瘍微小環境の免疫光編集効果が、実際には局所から全身性に起きていることが確認できた(図6A 腫瘍、B 血液)。

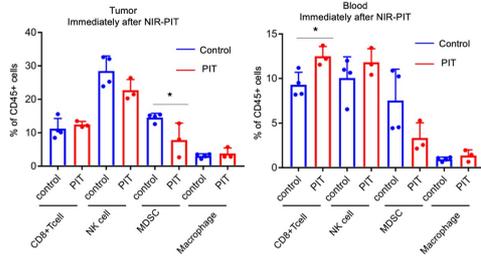


図5 A左、腫瘍 B右、血液

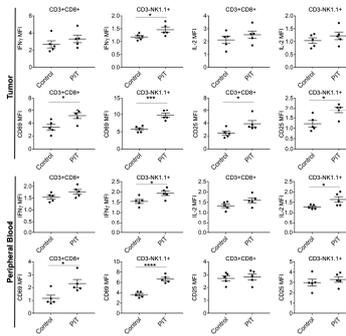


図6 A上、腫瘍 B下、血液

(8) DAMPs の FACS による解析

次に、上記の免疫活性化機序解明の1つとして、治療後腫瘍細胞からの DAMPs の解析を行った。Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療により、DAMPs の ATP、HMGB1 が有意に遊離していた(図7)。

上記の Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療による抗腫瘍免疫の亢進や免疫炎症の惹起が NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集効果と考えられ、このことは、腫瘍側の PD-L1 の発現を更に強くする可能性がある。そこで、in vitro と in vivo で Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT を行い検討したところ、in vitro では腫瘍細胞の中でも PD-L1 が高発現しているものが選択的に光破砕されて結果的に発現が下がっていく一方、in vivo では炎症の効果によって逆に PD-L1 の発現が亢進する結果が得られた(図8)。このことから、Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療は生体内で、PD-L1 の腫瘍側での発現を誘導する効果があり、従って、次回の治療の際により効果を出したり、Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 の PD-1 と PD-L1 の結合阻害効果である免疫チェックポイント阻害効果によって抗腫瘍効果が高まる可能性が示唆された。

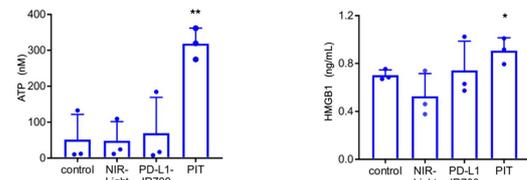


図7 DAMPs 解析

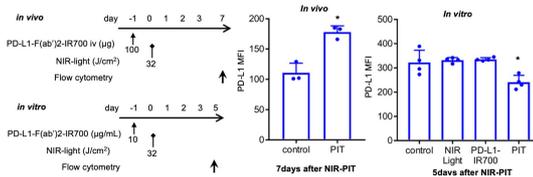


図8 PD-L1 発現解析

(9) 血清・腫瘍局所のサイトカイン網羅的解析

次に、血清と腫瘍のラーセート内でサイトカイン解析を行った。Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集効果は、腫瘍内のサイトカインを劇的に炎症性に变化させ、また循環血液のサイトカインも炎症亢進させていた。このことは、光照射で腫瘍を限定的に局所治療したが、Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集効果は全身に波及することがわかった(図9)。

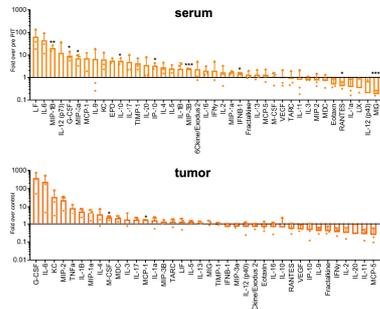


図9 サイトカイン解析

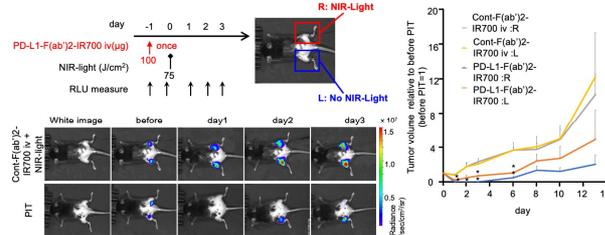


図10 Photo-Abscopal Effect

(10) 転移モデルマウスによる Abscopal 効果の発見と検証

上記(9)で、全身性の影響があり、Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集治療は光照射した局所であるが、転移腫瘍にも効果がある可能性があった(Abscopal 効果)。この“Photo-Abscopal Effect”を検討するために、同種マウスが両側臀部腫瘍モデルを作成し、右側の腫瘍のみ光照射することで左側の転移を模した腫瘍への効果検討を行ったところ、抗腫瘍効果がみられた(図10)。この新概念を“Photo-Abscopal Effect”と名付けて、光照射していない左側の腫瘍の微小環境を解析した。その結果、光照射をしていない腫瘍(左)の内部の CD45 陽性リンパ球にて、CD8+T 細胞や、NK 細胞の活性化が見られた(図11)。腫瘍微小環境の局所免疫光編集効果が、実際には局所か

ら全身性に起き、転移部の腫瘍や、画像化できていないような微小転移にも効果を出す、“Photo-Abscopal Effect”が実証証明された。

(11) 中和抗体、KO マウスによる免疫担当細胞の機序解明

Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集治療の治療効果メカニズムの解明を行うために、免疫細胞の中和抗体を用いた治療実験を行った。中和抗体として抗 CD8 抗体、抗 NK 抗体、抗 INF 抗体を用いた治療実験を行い、検討した。これらの中和抗体を投与すると、Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集治療の効果が減弱した。このことから、Anti-PD-L1- F(ab')₂-IR700 を用いた NIR-PIT 治療腫瘍微小環境の免疫光編集治療の治療メカニズムは、これらの抗腫瘍免疫の効果が依存していることが明らかとなった(図 12)。

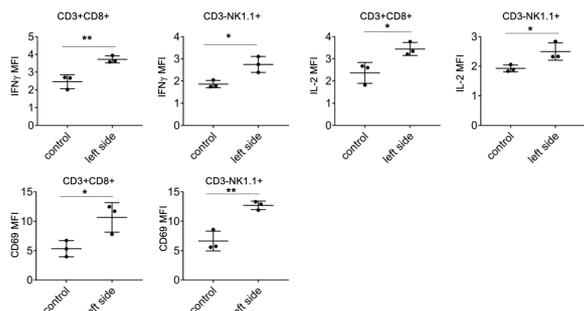


図 11 左腫瘍（転移腫瘍模したもの）解析

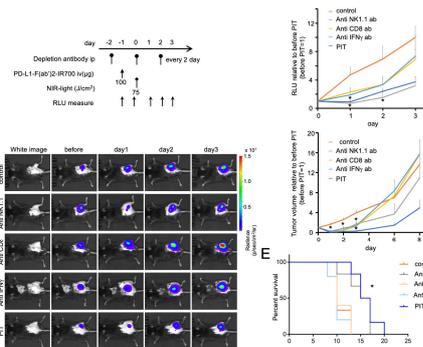


図 12 抗腫瘍免疫のメカニズム

4. 研究成果

免疫チェックポイント分子 PD-L1 を標的とした近赤外光線免疫療法の評価・開発に成功し、PD-L1 をターゲットとした近赤外光線免疫療法の効果が、PD-L1 の発現量が限定的であるのにも関わらず、がん免疫を介して相乗的に多大な抗腫瘍効果を発揮することを明らかとした(Photo-Immuno Effect)。また、光照射をしていない転移腫瘍にも、がん免疫を介して抗腫瘍効果を発揮することを見いだした(Photo-Abscopal Effect) (図 13)。

PD-L1 を標的とした近赤外光線免疫療法は、光によるがん細胞破壊による抗腫瘍免疫と、免疫チェックポイント分子による腫瘍免疫の活性化、がん微小環境の改変により、相乗的に抗腫瘍免疫を活性化していることを明らかにした。

本研究は、がん特異抗原の高発現を応用した近赤外光線免疫療法の適応が受けられない患者さんへの代替治療としての近赤外光線免疫療法の提案で、PD-L1 を標的とした近赤外光線免疫療法を人へ応用する際、基礎的知見として貢献することが期待される。

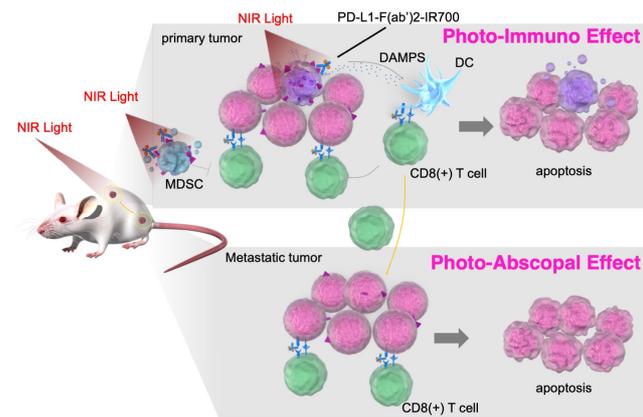


図 13

本提案は、腫瘍抗原自体をターゲットとしてきた従来の NIR-PIT を次世代がん免疫治療へと革新させる重要な開発解明である。なぜならば、腫瘍抗原の発現に関わらず治療でき、腫瘍微小環境をターゲットとすることで癌免疫を全身性にブーストすることが可能となり、光を照射していない部位にも効果を及ぼす可能性があるためである。加えて、本研究成果は新しい光技術を用いたがん免疫改変:[腫瘍微小環境の免疫光編集]コンセプトの樹立ができた。従って、本研究成果は腫瘍微小環境の免疫光編集の学術的な機序解明という側面も持つ。従来型の NIR-PIT が認可された先に、本治療の有用性と革新性が今後繋がっていくと確信しており、早期の患者さんへの実装が期待される。その際には本研究が学術的な礎となると期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Okachi S, Ito T, Sato K, Iwano S, Shinohara Y, Itoigawa H, Hashimoto N.	4. 巻 6
2. 論文標題 Virtual Bronchoscopy-Guided Transbronchial Biopsy Simulation Using a Head-Mounted Display: A New Style of Flexible Bronchoscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surg Innov.	6. 最初と最後の頁 811 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/15533506211068928	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ito T, Okachi S, Sato K, Yasui H, Fukatsu N, Ando M, Chen-Yoshikawa TF, Saka H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Prevention of droplet dispersal with 'e-mask': A new daily use endoscopic mask during bronchoscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respirology.	6. 最初と最後の頁 863 ~ 873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.14321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shigemitsu H, Ohkubo K, Sato K, Bunno A, Mori T, Osakada Y, Fujitsuka M, Kida T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Fluorescein-Based Type I Supramolecular Photosensitizer via Induction of Charge Separation by Self-Assembly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACS Au	6. 最初と最後の頁 1472 ~ 1478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacsau.2c00243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sato K.	4. 巻 2524
2. 論文標題 Bioluminescence Imaging for Evaluation of Antitumor Effect In Vitro and In Vivo in Mice Xenografted Tumor Models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 307 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2453-1_24	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Luo M, Yukawa H, Sato K, Tozawa M, Tokunaga M, Kameyama T, Torimoto T, Baba Y.	4. 巻 14(30)
2. 論文標題 Multifunctional Magnetic CuS/Gd2O3 Nanoparticles for Fluorescence/Magnetic Resonance Bimodal Imaging-Guided Photothermal-Intensified Chemodynamic Synergetic Therapy of Targeted Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Appl Mater Interfaces.	6. 最初と最後の頁 34365-34376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.2c06503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka K, Yamada M, Sato M, Sato K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Near-Infrared Photoimmunotherapy for Thoracic Cancers: A Translational Perspective	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines.	6. 最初と最後の頁 16 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10071662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Yasui H, Taki S, Shimizu M, Koike C, Taki K, Yukawa H, Baba Y, Kobayashi H, Sato K.	4. 巻 7(3)
2. 論文標題 Near-infrared-induced drug release from antibody-drug double conjugates exerts a cytotoxic photo-bystander effect	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioeng Transl Med.	6. 最初と最後の頁 e10388-e10388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/btm2.10388	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsukamoto T, Fujita Y, Shimogami M, Kaneda K, Seto T, Mizukami K, Takei M, Isobe Y, Yasui H, Sato K.	4. 巻 85
2. 論文標題 Inside-the-body light delivery system using endovascular therapy-based light illumination technology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EBioMedicine.	6. 最初と最後の頁 104 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2022.104289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Natsume K, Nakamura J, Sato K, Ohtsuki C, Sugawara-Narutaki A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Biological properties of self-assembled nanofibers of elastin-like block polypeptides for tissue-engineered vascular grafts: platelet inhibition, endothelial cell activation and smooth muscle cell maintenance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regen Biomater.	6. 最初と最後の頁 rbac111 ~ rbac111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rb/rbac111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yukawa Hiroshi, Yamazaki Shuji, Aoki Keita, Muto Kengo, Kihara Naoto, Sato Kazuhide, Onoshima Daisuke, Ochiya Takahiro, Tanaka Yasuhito, Baba Yoshinobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Co-continuous structural effect of size-controlled macro-porous glass membrane on extracellular vesicle collection for the analysis of miRNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8672-8672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87986-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasui Hirotohi, Nishinaga Yuko, Taki Shunichi, Takahashi Kazuomi, Isobe Yoshitaka, Shimizu Misae, Koike Chiaki, Taki Tetsuro, Sakamoto Aya, Katsumi Keiko, Ishii Keisuke, Sato Kazuhide	4. 巻 67
2. 論文標題 Near-infrared photoimmunotherapy targeting GPR87: Development of a humanised anti-GPR87 mAb and therapeutic efficacy on a lung cancer mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103372 ~ 103372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2021.103372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka Kohei, Sato Mitsuo, Sato Kazuhide	4. 巻 13
2. 論文標題 Hurdles for the wide implementation of photoimmunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 1427 ~ 1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/imt-2021-0241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taki Shunichi, Matsuoka Kohei, Nishinaga Yuko, Takahashi Kazuomi, Yasui Hirotooshi, Koike Chiaki, Shimizu Misae, Sato Mitsuo, Sato Kazuhide	4. 巻 9
2. 論文標題 Spatiotemporal depletion of tumor-associated immune checkpoint PD-L1 with near-infrared photoimmunotherapy promotes antitumor immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e003 ~ e036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Kazuomi, Taki Shunichi, Yasui Hirotooshi, Nishinaga Yuko, Isobe Yoshitaka, Matsui Toshinori, Shimizu Misae, Koike Chiaki, Sato Kazuhide	4. 巻 10
2. 論文標題 HER2 targeting near infrared photoimmunotherapy for a CDDP resistant small cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 8808 ~ 8819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Sato K
2. 発表標題 When Bronchoscopy Meet Cancer immunotherapy: Photoimmunotherapy in Lung Cancer
3. 学会等名 APSR2022 (Asian Pacific Society of Respirology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 免疫チェックポイントを標的としたがん光免疫療法は腫瘍微小環境編集改変を誘導し、十分な抗腫瘍効果を発揮する
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 抗体薬物二重結合体からの近赤外線による薬物放出は、細胞毒性光バスター効果を発揮する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会、 Latebreaking発表
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 光応答性“Smart ADC”開発
3. 学会等名 Nanotech Japan2023 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 がんHeterogeneityを克服する“Smart ADC”開発
3. 学会等名 第23回菅原・大西記念、癌治療増感研究シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 近赤外光線免疫療法と光デバイス応用開発
3. 学会等名 2023年電子情報通信学会OPE 総合大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 近赤外光線を用いた光抗菌ターゲット療法の開発
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 近赤外を用いた光ターゲット抗菌療法(photo-antibacterial targeting therapy: PAT2)の開発
3. 学会等名 LASER WEK IN TOKYO II、第42回日本レーザー医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤和秀
2. 発表標題 光と薬剤を用いたがん治療の現状と今後の展開「近赤外光線免疫療法のメカニズムと応用開発について」
3. 学会等名 第32回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------