

—特集〔日本医科大学先端医学研究所 Cutting Edge Research (6)]—

光とトキシンを用いるがん治療法の開発と
自然免疫から見たウイルス感染症について

浜窪 隆雄

日本医科大学先端医学研究所タンパク質相互作用学部門

本研究室では、タンパク質やRNAなどの相互作用に関する研究を行ってきた。本稿では、今後新しい展開が期待される二つの話題について紹介したい。

(1) 抗体トキシンを用いる新しい光がん治療法の開発

近年、抗体医薬は、がん治療薬として重要な役割を担うようになってきている。しかしながら、リツキサンが悪性リンパ腫に著効を示しているのとくらべ、乳がんなどの固形がんに対しては、抗体医薬の効き目はまだ完全とはいえない。

われわれは、適切な光照射により抗体医薬の効きめを飛躍的に高めることができることを見出した。本技術は、超高齢化社会において、治療法のいまだ確立していないがんに対して、侵襲性が低く、副作用を抑え、機能を温存して社会生活の質（QOL）を保つ治療法を提供する。本稿では、特許申請等の関係から、すでに発表済みのがんターゲット分子である Robo1 と頭頸部がんに対する効果について概説するが、これまでに様々ながん種およびターゲット分子について同様なデータを取得している。

1. がん治療ターゲットとしての Robo1 と抗体作製

Robo1 タンパク質は、ショウジョウバエの神経軸索ガイダンス受容体として発見された。細胞外に、5つのイムノグロブリン様ドメインと3つのフィブロネクチンⅢ様ドメインを持つ一回膜貫通型タンパク質である（図1）。リガンドは Slit2 タンパク質で、脳発生において軸索が伸長する際、Slit2/Robo1 は反発性シグナルを伝える。正常成人では、新生血管内皮や腸のクリプト細胞等を除いて、ほとんどの組織および細胞で発現がみられない。われわれは、トランスクリプトーム解析により、肝がんを高発現するがん特異抗原として同定し、抗体医薬の開発を開始した¹。現在では、Slit2/Robo1 シグナルはがんの浸潤、遊走、上皮間葉移行、そしてがん血管新生などで重要な役割を果たしていることが報告されている²。われわれは、免疫組織化学染色により、皮膚や食道の扁平上皮癌に強い発現

を見出した（表1）。また肺の扁平上皮癌や小細胞癌にも高い頻度で強い発現がみられた。肺腺癌や大細胞癌では、がん細胞には発現がみられないが、新生血管内皮に強い発現が見られた。新生血管内皮での発現は、リウマチや炎症性肉芽組織にも見られ、増生血管治療ターゲットとしても重要と考えられる³。

われわれは独自に開発したバキュロウイルスを用いる免疫法で高親和性（ $K_d = 20$ pM）の抗体を作製した（図1）⁴。Robo1 抗体に放射性イットリウム（⁹⁰Y）を付加した抗体の投与により、担癌マウスの腫瘍の増大を顕著に抑制できることがわかった⁵。しかしながら、この抗体は通常の ADC（antibody drug conjugate）法では効果が弱く、その原因は細胞表面に存在する Robo1 の分子数が、通常のがんターゲットとなっている HER2 や EGFR に比べ、およそ数十～数百分の一にすぎないことに起因すると考えられた。すなわち、ターゲットとする抗原のがん細胞上の発現量が少ないと、がん特異的な抗原でも通常の方法では十分ながん治療効果が期待できないこととなる。

2. イムノトキシン内在化法（iTAP 法）の原理

これを解決するため、抗体にトキシンを付加したイムノトキシンを効率よく細胞内に送り込む手法の検討を行った。その結果、光感受性物質と光照射を用いる光化学的内在化法（PCI；photochemical internalization）がもっともすぐれていることを見出した。PCI 法では、細胞膜に分布しやすいように設計された光増感剤（PS；photosensitizer）を細胞に投与し、その後、抗がん剤（プレオマイシンなど）を投与する。抗がん剤は細胞のエンドサイトーシスというメカニズムによって、膜に囲まれたエンドソーム小胞に取り込まれる。しかし、細胞膜を通過しにくい抗がん剤の場合、エンドソームから細胞質内に移行しにくいいため、さらに光を照射することにより、PS から一重項酸素（¹O₂）を発生させて、エンドソーム膜を破壊することによって、抗がん剤を細胞質に移行させ、がん細胞を殺傷する。本研究で用いた PS はアルミニウムフタロ

シアニジスルホン酸 (AIPcS2a) で、疎水的な部位と親水的な部位を持った両親媒性物質で、細胞膜に分布しやすいように設計されている。

この原理によく似ているが、抗がん剤としてイムノトキシンを用いる手法がわれわれの開発している iTAP法(intelligent Targeted Antibody Phototherapy) である (図2)。イムノトキシンは、がん細胞表面にあるターゲット抗原に特異的な抗体を用いるため、標的とするがん細胞に高濃度に集積する。本研究ではサポリンを用いている⁶。

サポリンは植物由来のリボゾーム不活化タンパク質 (RIP; ribosome inactivating protein) に分類される酵素 (N グリコシダーゼ) 活性を持ったタンパク質性毒素である。細胞内にはいると、リボゾームを破壊し、タンパク質合成を阻害して細胞を死に至らしめる。酵素作用があることから、少量で強い活性が得られ、代謝の亢進した細胞であれば作用し、必ずしも細胞増殖がさかんである必要はない。サポリンには細胞内に入

り込むパーツがないため、シガトキシンのような RIP に比べ副作用が少ない。

すなわち、iTAP 法におけるがん細胞殺傷原理は、特異抗体によってがん細胞にサポリンを高濃度に集積させ、さらに光を当てた細胞にだけサポリンが内在化して酵素活性を發揮し細胞を殺傷するため、通常の抗がん剤より副作用が少なく、効果的ながん治療法となることが期待される。

3. 頭頸部がん細胞での効果

様々な頭頸部がん細胞株について、Robo1 の細胞表面発現量を、抗 Robo1 抗体を用いたフローサイトメトリー法により評価した。その結果、上顎洞癌の細胞株

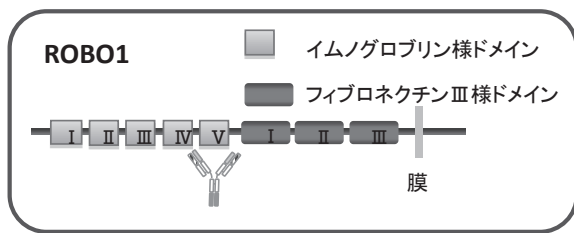
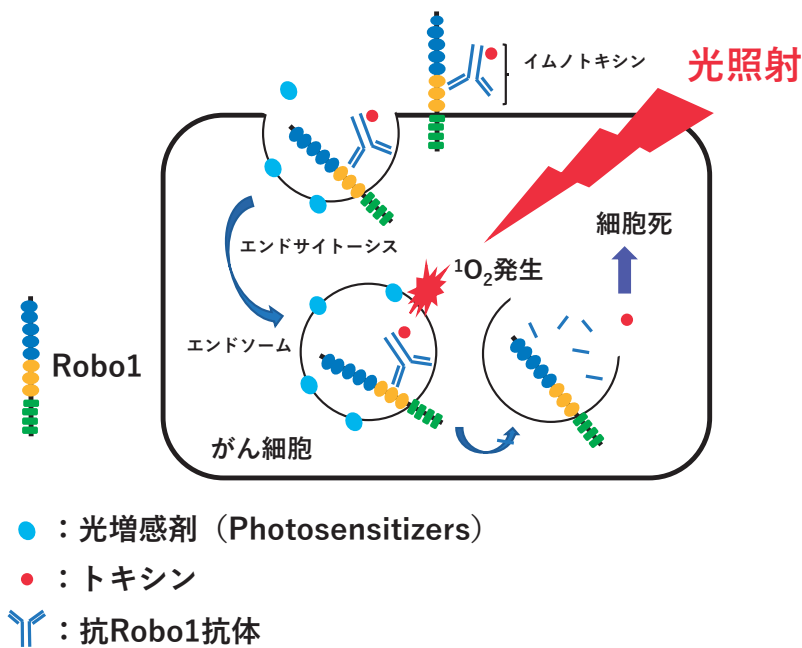


図1 Robo1 の構造と抗体認識部位

表1 がんにおける Robo1 発現

組織	病理組織タイプ	陽性度	%
皮膚	扁平上皮癌	13/13	100
	子宮頸部	11/11	100
	食道	13/13	100
肺	腺癌	0/4	0
	扁平上皮癌	27/39	70
	腺癌	0/6	0
	小細胞癌	3/5	60
	大細胞癌	0/4	0
肝	カルチノイド	4/4	100
	肝細胞癌	22/28	78.6
乳房	乳管癌	11/44	25

Jiang S, et al. Int J Clin Exp Pathol 2018



- : 光増感剤 (Photosensitizers)
- : トキシン
- Y : 抗Robo1抗体

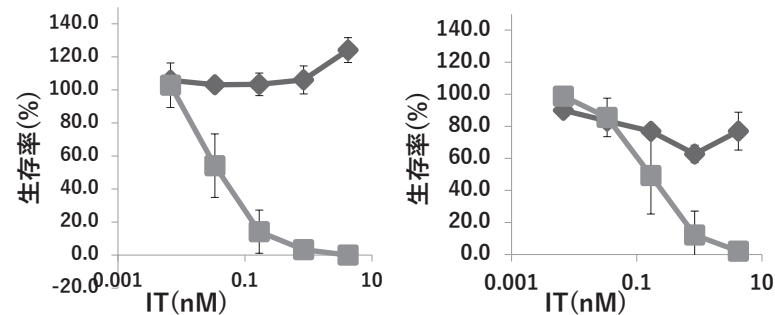
図2 iTAP 法のがん細胞殺傷原理

HSQ-89

Robo1 (20,000 個/細胞)

Sa3

Robo1 (3,000 個/細胞)



IT (イムノトキシン) : サポリン付加抗ROBO1抗体

◆ IT 単独

■ IT + 光増感剤(AIPcS2a 5(μg/ml))

650nm(赤色光LEDランプ)で5分照射 (18.8J/cm²)

Sa3細胞には10分照射(37.6J/cm²)

図3 光増強によるIT殺傷効果の増強

HSQ-89では2万個、下顎歯肉扁平上皮癌の細胞株Sa3では3千個、また舌扁平上皮癌の細胞株SASでは、発現はほとんど認められなかった⁷。ちなみに、乳がん細胞でのHer2抗原の発現量はおよそ200万個といわれていることから、Robo1発現量は100~1,000分の一である。

これらの細胞株について、抗Robo1抗体にサポリンを付加したイムノトキシン(IT)の効果を調べた。IT単独処理では、HSQ-89細胞に対してほとんど有効な殺傷効果はなかった。そこで、光増感剤(AIPcS2a)による増強作用を調べた。細胞をIT処理後、この光化学増感剤処理を行い、LEDランプによる光照射(650nm)を加えると、HSQ-89細胞で十分な細胞殺傷効果(IC₅₀~数十pM)が得られた。さらに発現量の少ないSa3細胞においても、光照射時間を長くすることにより、顕著な細胞殺傷効果が認められた⁶(図3)。ここに示したがん細胞株(HSQ-89)では、IT単独では使用した範囲の濃度で全く殺傷効果がみられないため、比較が困難であるが、強制発現CHO細胞のデータからすると、iTAP法による殺傷増強作用は、千倍近いものであった⁶。

さらに、HSQ-89細胞のヌードマウスゼノグラフトモデルにおいて、IT腹腔内投与とPCIの腫瘍周辺皮下注後、光照射を加えた治療群において、IT単独あるいは光治療単独に比べて腫瘍の顕著な縮小を認められた(図4)⁷。腫瘍の病理組織検査においても、腫瘍の実

質的縮小と顕著な肉芽組織形成を認め、著効を確認した。

この手法は、光を照射した部位にのみ効果があることから、ADCよりはるかに腫瘍選択的であり、副作用が少ない。本稿に示したRobo1だけでなく、現在大腸がんや肺癌の治療標的となっている表面抗原に対しても、同様に有効であることを確認している。

現在、光照射により一重項酸素を発生する色素を用いたがんの治療法(光線力学療法PDT: photodynamic therapy)が本邦で行われているが、早期肺がんに限定されている。本手法はPDTを拡張した治療法として、浸潤がんにも適応を広げることが可能となると考えられる。また、これまで効果不十分として治験からドロップアウトしてしまったターゲットや抗体などの再評価をすることが可能である。すなわち、本手法は薬物送達法として、幅広いがんの新規治療法を提供するものと期待される。

(2) PTX3と感染症について

一昨年より世界的に猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症により、これまでになく自然免疫系による生体防御や、重症感染症および血管炎についての関心が高まった。われわれは、自然免疫系において重要な役割を担っているパターン認識受容体の中で血液などに分泌されて働くペントラキシン3(pentraxin 3: PTX3)について、血管炎や敗血症との関連につい

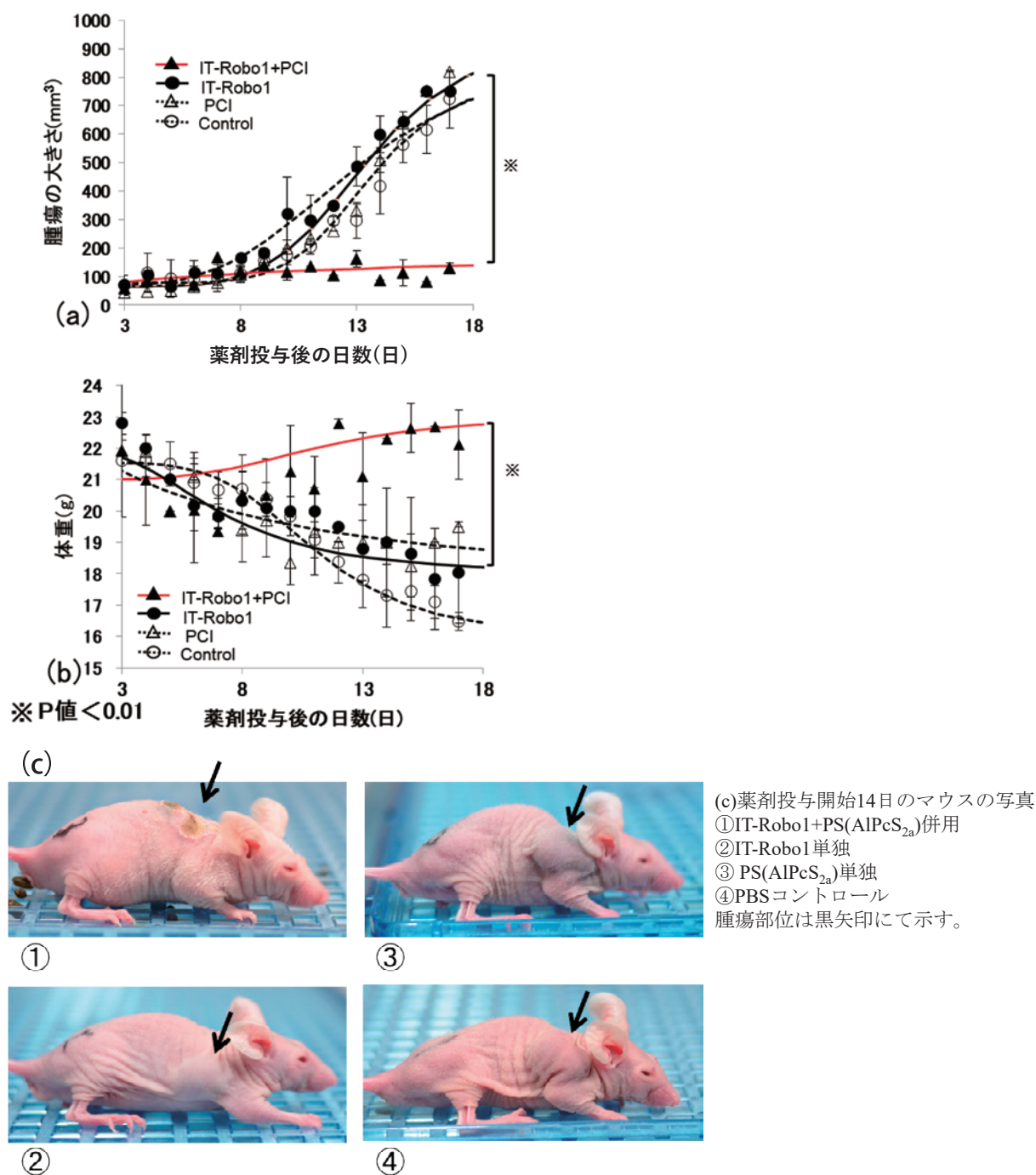


図4 iTAP法によるマウスHSQ89腫瘍増殖抑制効果

PBSまたはIT-Robo1（イムノトキシン）を腫瘍が40 mm³に達した時点で投与。3日後光増感剤（PS：AIPcS_{2a}）を皮下注し、30分後650 nmのLEDランプで腫瘍部を133J/cm²照射した。

て研究を行ってきた。近年明らかにされてきている生体防御にかかわる好中球の役割（NETs）と血管内皮細胞や血栓から引き起こされる臓器障害および敗血症との関連について、これまでの知見と考えられる病態について述べる。今後実証すべき課題は多いが、炎症反応に対する新規の見方と診断および治療への可能性について紹介したい。

1. PTX3とは

ペントラキシンはC末端側に約200アミノ酸残基のペントラキシンドメインとドメイン中にペントラキシン配列（His-x-Cys-x-Ser/Thr-Trp-x-Ser）を持つタンパク質ファミリーである⁸。一般的に炎症の急性期反応タンパク質として知られている。有名なC-反応性タンパク質（C-reactive protein：CRP）と血清アミロイド

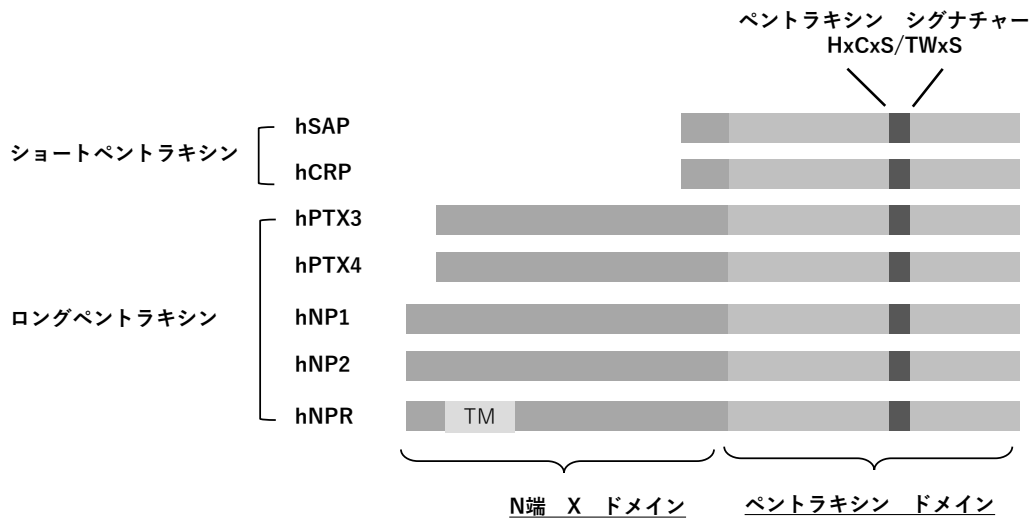


図 5

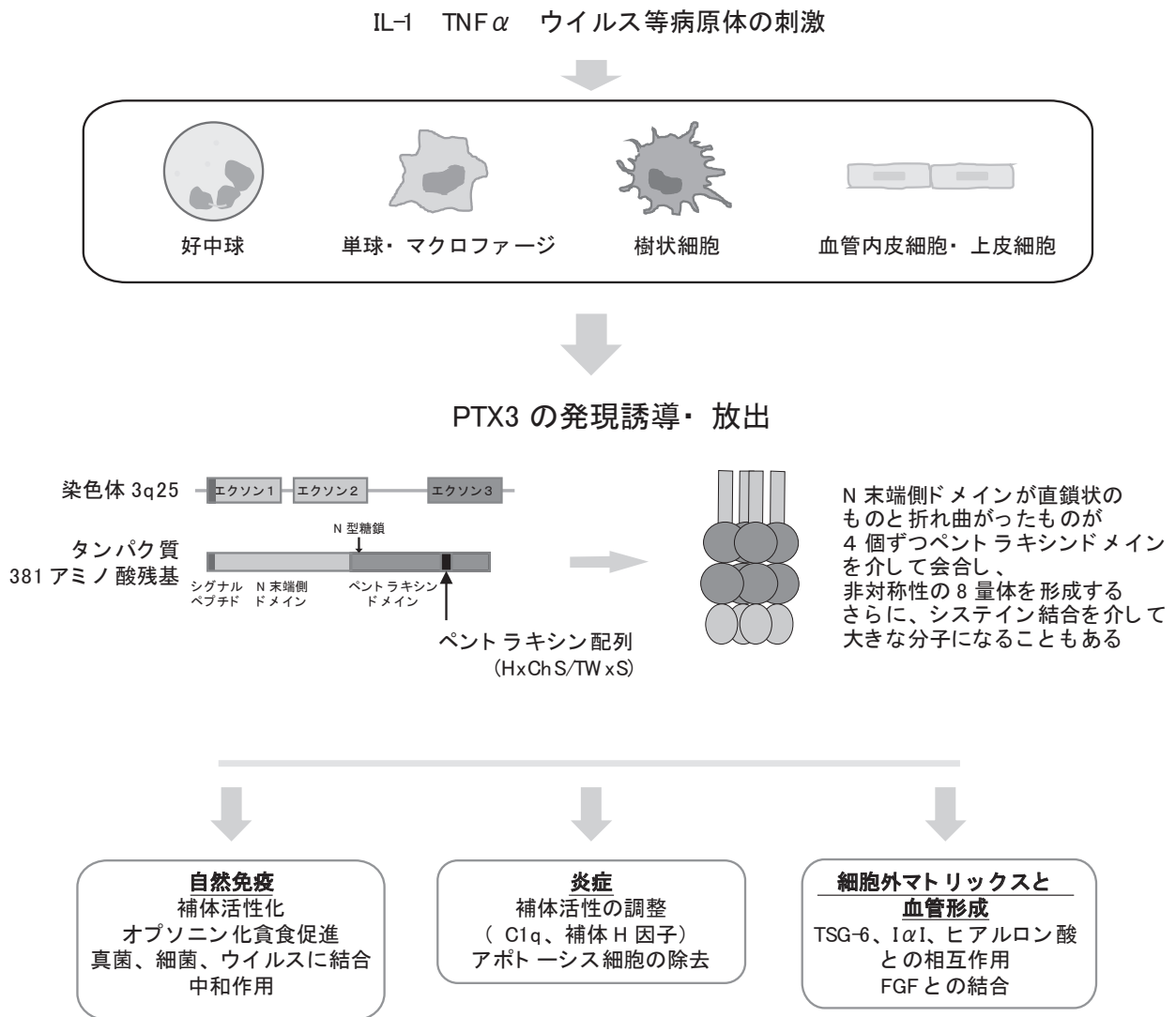


図 6

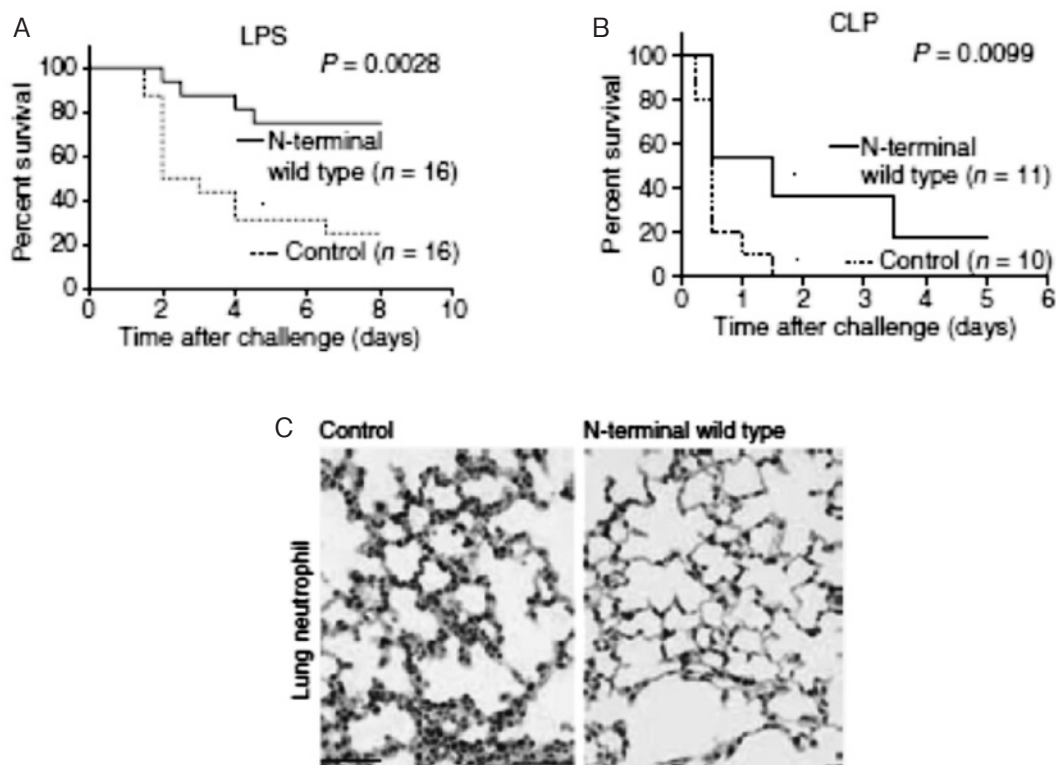


図7 敗血症モデルマウスにおけるPTX3N 端ドメインの効果

P成分 (serum amyloid P component : SAP) はペントラキシンドメインのみから成り、ショートペントラキシシンに分類される。これに対し、PTX3は、アミノ端側にXドメインと呼ばれる約200アミノ酸残基からなる長い配列を持ち、ロングペントラキシシンに分類される。ロングペントラキシシンには、このほかリンパ管に多いPTX4や神経系に分布するNP1, NP2 (neuropentraxin) および、細胞膜貫通ドメイン (TM) を持つNPRなどが知られている (図5)。ロングペントラキシシンのうち、PTX3は血管内皮細胞で最初に発見され、最もよく研究されている。

PTX3は、感染初期の生体防御機能以外に細胞外マトリックス形成、創傷治癒、妊娠維持などにおいても生理的機能を発揮していることが知られている⁸。PTX3は敗血症において血中濃度が上昇し、予後マーカーとしての有用性が報告されている⁹。

2. PTX3の構造と機能

ヒトPTX3遺伝子は、染色体3番25短腕領域上に位置し、3つのエクソンからなり381アミノ酸残基のタンパク質をコードする。1つ目と2つ目のエクソンが分泌シグナルペプチド (1~17番目アミノ酸残基) とN末端側ドメイン (18~178番目アミノ酸残基) を、3

つ目のエクソンがC末端側ペントラキシンドメイン (179-381番目アミノ酸残基) をそれぞれコードしている。また220番目のアスパラギン酸残基はN結合型糖鎖修飾を受ける。PTX3遺伝子プロモーター上にはPu-1・AP1・NF- κ B・SP1・NF-IL6などの転写因子結合サイトがあり、トル様受容体 (TLR) アゴニストやIL-1 β ・TNF α などの炎症性サイトカインによって発現が誘導される (図6)⁸。近年では、ウイルス感染による直接誘導を示唆するデータも報告されている。PTX3が感染局所で分泌され働くのに対して、CRPはIL6のシグナルにより、肝臓から血中に分泌され、全身に働く点が異なる。

PTX3タンパク質は分子内および分子間ジスルフィド結合によって安定化された8量体を形成する (図6)⁸。PTX3は選択的に病原体に結合する他、補体 (C1q, H因子など)、Pセレクトリン、あるいはTSG6 (TNF-stimulated gene 6 protein) やインターアルファトリプシンインヒビター (I α I) などの細胞外マトリックスタンパクおよびFGF2 (fibroblast growth factor2) などの成長因子、抗菌タンパク質などと結合する⁸。このように、PTX3は多種類のタンパク質と相互作用することにより、複数の機能を発揮している (図6下段)。CRPやSAPとの反応の差異はN端のXドメインに起

因すると考えられるが、酵素タンパク質のような固い構造をとらないため、結晶化や複合体解析が難しく、詳細な結合様式や認識パターンについては、明らかになっていない。

PTX3は病原体を認識して結合し、補体系の活性化やオプソニン作用による獲得免疫系の活性化を通して病原体を除去する機能を持つ。特異性の高い抗原認識を指向して分子進化を行う抗体タンパク質に対し、PTX3は1種類のタンパク質で、いわゆる non-redundant に多数だがある程度の選択をもって病原体を認識するという性質を持つ。これまでに真菌 (*Aspergillus fumigatus*, *Paracoccidoides brasiliensis*), グラム陰性・陽性菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), ウイルス (インフルエンザウイルスタイプA, サイトメガロウイルス, マウス肝炎ウイルス) への結合性が確認され、PTX3 ノックアウトマウスを用いた解析から、PTX3は上記病原体感染に対し宿主保護的な役割を果たしていることが報告されている。しかしながら、逆に感染を助長するウイルスも報告されており、Mantovaniらは“陰-陽”仮説を提唱している⁸。

3. 血中濃度

CRPが急性期炎症マーカーとしてよく知られているように、PTX3も急性期炎症マーカーとしての報告がある。健常人の血中PTX3濃度は2 ng/mL程度であり、感染症、炎症時に有意に上昇し、PTX3濃度と重症度もしくは予後の相関が認められている⁹。われわれは、川崎病において、免疫グロブリン療法 (IVIG) への反応性や冠動脈病変と血中PTX3値に関連があることを報告した¹⁰。全身性血管炎を呈する膠原病などの疾患でもPTX3値の上昇が報告されている。血管炎の際のPTX3の由来が血管内皮細胞なのか炎症性白血球なのかは定かではないが、血中PTX3値はマーカーとして有用であると考えられる。

4. PTX3の敗血症での役割

敗血症患者の血中PTX3濃度は健常人に比べ大幅に上昇する (約100~200倍)。幾つかの臨床報告から、PTX3濃度と重症度および予後との相関が報告されている⁴。われわれは、敗血症患者血液より、PTX3特異的抗体を用いた免疫沈降により、血中複合体を抽出し、マスペクトロメトリー解析を行い、PTX3は補体系タンパク質や細胞外マトリックス関連タンパク質と結合した大きな複合体を形成していることを見出した¹¹。

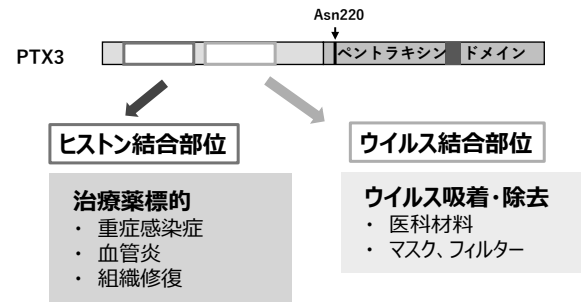


図8 PTX3の治療薬としての開発

特にIαIは血中濃度 (0.5 mg/mL) の高い成分で、主要なパートナーであると考えられる。さらに、PTX3はNETs (neutrophil extracellular traps, 感染時に好中球が放出するDNA・ヒストン・抗菌タンパク質からなる構造体で、病原体を捕獲除去する) 構成タンパク質群と複合体を形成することを明らかにした¹¹。感染部位において白血球から放出されるPTX3は、NETsと共に生体防衛的に働くと考えられる。しかし、重症敗血症では過剰なNETsが血中にあふれ出し、血栓の原因となる可能性が指摘されており、また細胞外に出たヒストンは、血管内皮細胞を障害して、微小血栓の形成から臓器障害につながる病態の原因になっている可能性が指摘されている¹³。われわれは、PTX3には細胞外ヒストンと結合して、この血管内皮細胞障害を抑制する効果を持つことを見出した¹²。この作用は特にPTX3のN端ドメインに強く、ペントラキシンドメインやCRPあるいはSAPでは効果が弱い。さらに、PTX3はN端ドメインのみで、敗血症モデルマウス (LPS投与: 図7A, 盲腸穿孔再結紮CLIPモデル: 図7B) において、死亡率を改善し、病理組織では、肺の微小膿瘍を改善する (図7C)。

5. ウイルス感染症とPTX3

現在、世界的な問題となっている新型コロナウイルス (SARS-CoV2) 感染症 (COVID-19) についての知見を述べる。PTX3は他のペントラキシンに比べ、真菌やウイルスとの結合が強いことが知られていた。Mantovaniらは、A型インフルエンザウイルスとの結合を調べ、アスパラギン (220) に付加するN型糖鎖が必要なこと、また糖鎖の末端に含まれるシアル酸が重要であることを示した⁸。また2002年に始まったSARSコロナウイルス感染が流行した際に、同じコロナウイルスに属するマウス肝炎ウイルス (MHV) を用いて、感染初期から肺胞上皮細胞や血管内皮にPTX3が誘導されること、血中濃度の上昇がみられること、

およびMHVに直接PTX3が結合することなどが報告された¹⁴。その他、デング熱における重症度診断のマーカーとなる可能性も報告されている¹⁵。

COVID-19感染症については、Mantovaniらのグループが、後ろ向き研究を行い、患者血中単球系細胞のシングルセルシーケンスや死亡例の組織染色等より、単球系細胞や肺胞上皮、血管内皮および血管外膜にPTX3の強い誘導を認めた。また、血中PTX3濃度は予後判定に有用であることを示した¹⁶。われわれも重症例でPTX3値が高値となるプレリミナリーな結果を得ているが、急変する症例や後遺症の予測等で有効な診断マーカーとなるかどうかについて、今後の検討が必要である。

6. 治療応用

PTX3の敗血症モデルマウスにおける改善効果は、細胞外ヒストンとの相互作用と関係があると考えられる。そこで、PTX3を医薬品として開発するために、さらにヒストンとの相互作用に必要な領域を特定し、薬剤として開発しやすく、血中安定性の高いものを探索している。これまでに、ヒストンの結合に重要な領域や、SARS-CoV2の感染に必須のスパイクタンパク質との相互作用に必要な候補領域を見出している(図8)。PTX3は、前述したように、感染防御と創傷治癒の一連の反応に関与していることから、外部から投与することによって、過剰な反応を引き起こし、治療にとってマイナスとなることも考えられる。治療標的を定めて、それに特化した反応部位あるいは分子認識パターンを抽出することにより、これまでに治療法のない様々な疾患について、新規の治療薬としての道が拓けるものと考えている(図8)。

おわりに

本研究室では、ここに紹介した研究の他に、RNAオルタナティブスプライシングについての新知見も得られており、新型コロナウイルスの感染メカニズムとしても重要であると考えられ、現在論文投稿中である。また、アンギオテンシン受容体タイプ2の結晶構造やそのシグナル伝達メカニズムに関与するタンパク質の解析についての論文発表も行った。がん特異的抗体を用いたイメージングでもこれまでの成果をまとめることができた。本稿では、これまでにまとまった知見が得られ、今後も続行して研究開発を進めたい2つのテーマについて述べた。PTX3はアルツハイマー症やがん病巣の間質性反応などへの関与にも興味を持たれている。一見異なる分野でも関連性を追求することに

より、新しい知見につながるものと思われる。これまで、様々な日本医大(特に救急医学や呼吸器外科)の先生方との共同研究や先端医学研究所の先生方のご助力に助けられており、ここに感謝申し上げます。

Conflict of Interest: 筆者(浜窪隆雄)は株式会社PhotoQ3の取締役を兼任している。

文 献

- Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, et al: Identification of ROBO1 as a novel hepatocellular carcinoma antigen and a potential therapeutic and diagnostic target. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3257-3264.
- Enomoto S, Mitsui K, Kawamura T, et al.: Suppression of Slit2/Robo1 mediated HUVEC migration by Robo4. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 797-802.
- Jiang S, Hamakubo T, Mitsui K, et al: Roundabout1 distribution in neoplastic and non-neoplastic diseased with a focus on neoangiogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 5755-5764.
- Kusano-Arai O, Fukuda R, Kamiya W, Iwanari H, Hamakubo T: Kinetic exclusion assay of monoclonal antibody affinity to the membrane protein Roundabout 1 displayed on baculovirus. *Anal Biochem* 2016; 1: 41-49.
- Fujiwara K, Koyama K, Tsuji AB, et al: Single-Dose Cisplatin Pre-Treatment Enhances Efficacy of ROBO1-Targeted Radioimmunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 7728.
- Komatsu N, Mitsui K, Kusano-Arai O, et al.: Enhancement of Anti-Robo1 Immunotoxin Cytotoxicity to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma via Photochemical Internalization. *Arch Can Res* 2017; 5: 157 1-7.
- Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, et al.: Photosensitizer With Illumination Enhances In Vivo Antitumor Effect of Anti-ROBO1 Immunotoxin on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2020; 40: 3793-3799.
- Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A: An Integrated View of Humoral Innate Immunity: Pentraxins as a Paradigm. *Annual Review of Immunology* 2010; 28: 157-183.
- Porte R, Davoudian S, Asgari F, et al.: The Long Pentraxin PTX3 as a Humoral Innate Immunity Functional Player and Biomarker of Infections and Sepsis. *Front in Immunol* 2019; 10: 794.
- Kitoh T, Ohara T, Muto T, et al.: Increased Pentraxin 3 Levels Correlate with IVIG Responsiveness and Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease. *Front in Immunol* 2021; 12: 624802.
- Daigo K, Yamaguchi N, Kawamura T, et al.: The proteomic profile of circulating pentraxin 3 (PTX3) complex in sepsis demonstrates the interaction with azurocidin 1 and other components of neutrophil extracellular traps. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11: M111 015073.
- Daigo K, Nakakido M, Ohashi R, et al.: Protective

- effect of the long pentraxin PTX3 against histone-mediated endothelial cell cytotoxicity in sepsis. *Sci Signal* 2014; 7: ra88.
13. Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al.: Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009; 15: 1318-1321.
 14. Han B, Ma X, Zhang J. et al.: Protective effects of long pentraxin PTX3 on lung injury in a severe acute respiratory syndrome model in mice. *Lab Invest* 2012; 92: 1285-1296.
 15. Mairuhu ATA, Peri G, Setiati TE, et al.: Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections. *J Med Virol* 2005; 76: 547-552.
 16. Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, et al.: Macrophage

expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol* 2022; 22: 19-24.

(受付：2021年8月29日)

(受理：2021年9月21日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。