

## ANK 免疫細胞療法の著効例を論文発表 リンパ球バンクがANK免疫細胞療法のための培養センターを提供

NK 細胞を用いるがん免疫細胞療法の普及を推進するリンパ球バンク株式会社(本社:東京都千代田区、代表取締役:藤井真則)が運営する細胞培養センターを利用し、ANK免疫細胞療法を提供する医師が、細胞培養を実施する医師らと共同で論文投稿し、スイス、バーゼルにある電子版の学術論文発行体 MDPI(査読あり)から 8 月 14 日に発表されました。

発表内容は、標準治療が確立していない難治性の ATL 成人T細胞白血病の患者で「くすぶり型」と診断されていた状態から急性転化した時期にANK免疫細胞療法を実施し急増していた腫瘍マーカーが下がって安定し、皮膚症状なども消え、ATL ではない疾病でご逝去されるまで5年以上ご生存というものです。他に4名の長期生存例ありとしています。

本件について、九州医事新報から取材を受けました。

下記がその記事です。

<http://k-ijishinpo.jp/article/2018/201809/004221.html>

### スイスバーゼル MDPI 誌(査読あり)発行論文の発表内容

今回、MDPI 誌から発表された論文を投稿したのは ATL 患者の治療に当たった医師と京都にあるリンパ球バンク株式会社の細胞培養センターを利用して、細胞培養の受託業務を行う医師らと、協力を行った大学の関係者ら。

内容は、ATL 成人T細胞白血病のくすぶり型の患者が急性転化され、ANK 免疫細胞療法を行って急増していた腫瘍マーカーが低下後安定し、皮膚症状なども消え、ATLとは関係のない疾病で亡くなるまで治療終了後5年以上生存されました。他にも4例の長期生存例があるとしています。

#### 【論文題目】

Successful Amplified-Natural-Killer Cell (ANK) Therapy Administered to a Patient with Smoldering Adult T-Cell Leukemia in Acute Crisis「ANK 治療が成功した、くすぶり型成人T細胞白血病の急性転化例」

本研究結果は、Report 誌ウェブ上に掲載されました。

<https://doi.org/10.3390/reports1020013>

### ATL成人T細胞白血病とは

ATL成人T細胞白血病は、HTLV-1型ウイルスの感染者のうち、生涯で数%が発症します。抗がん剤が奏効しにくく、奏効した場合も直ちに再燃し、アグレッシブ ATL の余命中央値は13ヶ月に過ぎず、くすぶり型など症状の進行と改善を繰り返すようなケースでも結局は急性転化し、急性転化後の余命中央値は概ね1年ほどです。骨髄移植が行われることもあります。副作用が激しいため高齢者は治療できず、一方、患者の多くが高齢者です。ATL 治療薬として承認取得したモガムリズマブがありますが激しい副作用を伴います。標準治療が確立しているとは言えず、急性期になるまで治療は行わないコンセンサスがあるとされる難

【本件に関するお問い合わせ先】

TEL 03-3556-7400

e-mai : [ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp](mailto:ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp)

<https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>

リンパ球バンク株式会社 担当: 斎野千栄子

〒102-0094 東京都千代田区紀尾井町 3-32

治性の高い疾病です。その点、一過性の発熱等はあるものの、強い副作用(副反応)が見られず、体力的に高齢者でも治療可能なANK免疫細胞療法が、もしATLの治療に有効であれば、患者さんや、ウイルスキャリアの方々にとって、朗報となります。

### 患者からの要請を受けて論文発表

標準治療が確立していないATLの患者さんやご家族、発症する可能性があるHTLV-1型ウイルスキャリアの方等から、ANK免疫細胞療法による著効例を学会などで発表して欲しいとの要請もあり、2017年3月7日から10日の間に開催された「第18回 国際ヒトレトロウイルスHTLV会議」に概略のみ学会発表していたものを今回より詳細に論文発表したものです。

### 免疫細胞療法で白血病は治療できないと言われている理由

一般的に、免疫細胞療法では白血病を治療できないと言われています。理由は、白血病の場合、培養のために血液から免疫細胞を採取した時点でがん細胞が混入し、培養中に増殖した混入がん細胞を患者さんに戻すことに問題があるためです。研究目的で、混入がん細胞を洗浄除去した後や、モガムリズマブによる治療で寛解後に、免疫細胞を培養するケースはありますが、前処理を行わず、臨床上の実用レベルで、白血病を治療できる免疫細胞療法は見当たりません。

ANK免疫細胞療法の場合も、混入がん細胞があまりに多いと培養は無理です。混入がん細胞があるレベル以下であれば、培養中にATL細胞をPCRという検査で検出できないレベルに減少させることを確認していることも今回の論文に記述されています。

### ANK免疫細胞療法

患者さんご自身の血液を5～8リットル(延べ数量)、成分採血等に用いる装置で体外循環させ、血液に含まれるリンパ球を選別して、採りだします。その中のNK細胞を高度に活性化し、選択的に増殖させる技術。高度に活性化されたNK細胞は、がん細胞を傷害する爆弾のような小胞体を細胞内に大量に抱えるため、細胞分裂の際に爆弾が破裂し、自爆しやすい傾向があります。そのため、臨床上の実用として意味のあるレベルの活性化と増殖の両立は難しいとされてきましたが、京都大学の研究者2名がこの難題をクリアし、活性と増殖、両方の意味を込めて増強された=Amplified NK(ANK)と名付けました。この治療で進行がんを克服した患者と、研究者らが、2001年にリンパ球バンク株式会社を創業しました。治療では、培養されたANK細胞を、点滴で体内に戻します。がん細胞を攻撃するのが本職のNK細胞の機能をそのままに、直接、がん細胞を傷害する上、大量の免疫刺激物質を放出することで、体内のNK細胞の活性化も促します。この時、放出される免疫刺激物質は、ほとんどが発熱を誘導する性質をもつため、点滴後、一過性ですが、悪寒や高熱などの副反応がでます。

### 免疫細胞療法の背景と特徴

強力な免疫刺激により、がんが消失することがある、あるいは、免疫抑制剤の大量投与により、がんが異常増殖する、といった様々な現象から、私たちの体内には、がん細胞を強力に傷害する免疫細胞が存在すると考えられてきました。1970年代、T細胞や樹状細胞、マクロファージ等は、既に知られていましたが、がん細胞への反応はそれ程でもなく、もっと強い細胞の探索が精力的に行われた結果、活性が高ければ、どのようながん細胞でも、出会ったその場で直ちに攻撃するリンパ球がみつき、ナチュラルキラー(NK)細胞と名付けられました。がん細胞を認識する専用センサーを多種大量に備え、攻撃力も強く、体内の存在数も1000億個レベルと、非常に多いという腫瘍免疫の主役が発見されたのです。今日では、がん患者体内の、NK細胞は活性が低下しており、がん細胞の増殖を許してしまっていることが知られています。

【本件に関するお問い合わせ先】

TEL 03-3556-7400

e-mail : ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp

<https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>

リンパ球バンク株式会社 担当：斎野千栄子

〒102-0094 東京都千代田区紀尾井町 3-32

米国国立衛生研究所(NIH)では、数十リットルという大量の血液からNK細胞を体外に採り出し、強く刺激してから3日以内に培養期間を制限し、患者体内に戻す免疫細胞療法の大規模臨床試験を実施、抗がん剤が奏効しないがん患者数百名全員に何らかの効果を示しました。3日以上培養すると、増殖に伴って、活性の高いNK細胞が自爆を起こしやすくなりますが、短期間の間に、大量の活性化されたNK細胞を体内に戻すと、大きな腫瘍が壊死を起こし、腫瘍内部のカリウム等が大量に放出され、心停止などのリスクがありました。そのため、治療はICUを占拠し、体液コントロールを行いながら実施され、非現実的なコストがかかり、実用化は無理でした。

NK細胞は培養が非常に難しく、活性を高めないと役に立ちませんが、増殖が始まると強い攻撃力ゆえに自爆を起こし易いという問題があります。京都大学の研究者二人が、米国の限界を超えて、NK細胞の活性化と増殖を同時に実現する ANK 自己リンパ球免疫療法(ANK 免疫細胞療法)を開発し、小規模な臨床試験を経て、一般診療を始めました。ANK免疫細胞療法1クールは、NK活性においても、NK細胞数においても、NIH法を上回るため、一度に体内に戻すと大きな腫瘍が壊死を起こすリスクがあります。そこで、培養細胞は凍結保管され、1クールを12回に分け、融解・再培養を行いながら、原則、週2回ずつに分割投与することで、クリニックへの通院治療が可能な安全性を確保しました。但し、今回論文発表されたケースでは、患者の状態等も考慮し、3分の2クールを通常投与量の半分の細胞数に分割し治療を行ったため、論文に記載のある1回当たりの投与細胞数は標準量の半分となっています。

国内で広く普及している「一般法」による免疫細胞療法では点滴後に若干の微熱等を除き強い免疫副反応は見られませんが、ANK 免疫細胞療法は、強い免疫刺激の結果として、40度前後の発熱を伴います。リンパ球バンクでも一般法による免疫細胞の培養は可能ですが、ANK 免疫細胞療法とは NK 細胞の活性も細胞数も大きく異なることは確認しています。

標準治療では、がん細胞が飛び散ってしまうと一般に予後不良です。体内に分散するがん細胞を追いかけ、一つずつ仕留める NK 細胞をがん治療に活用することは、進行がんの治療において重要な鍵を握ると考えられています。

#### 【 リンパ球バンク株式会社の概要 】

- 本社：東京都千代田区紀尾井町 3-32 紀尾井町 WITH ビル 3F
- 代表者：代表取締役会長 勅使河原 計介、代表取締役社長 藤井 真則
- 資本金：119,307,500 円
- 設立：2001年1月 京都大学発ベンチャーとして設立
- 事業内容：ANK自己リンパ球免疫療法総合支援サービス
- 企業理念

リンパ球バンク株式会社は、ANK免疫細胞療法を開発した医師と治療を受けた患者を中心に創業され、経営している企業です。

一人でも多くのがん患者にとって治療の選択肢が広がる状況を築いていきます。

科学的根拠に基づいたオーソドックスな考え方で治療システムを開発・提案します。

高度で複雑な生命システムを謙虚にみつめ、細胞加工技術や免疫制御技術を過信せず、細胞本来がもつ能力をありのまま引き出すことを工夫します。

がんの予防や治療における免疫の重要性への認知を広めることで、免疫細胞療法が社会システムに組み込まれ、より多くの患者が治療を受けられる機会を広げます。

---

【本件に関するお問い合わせ先】

TEL 03-3556-7400

e-mail: [ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp](mailto:ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp)

<https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>

リンパ球バンク株式会社 担当：斎野千栄子

〒102-0094 東京都千代田区紀尾井町 3-32