

ANK 免疫細胞療法の著効例報告論文が BMJ 誌に掲載

リンパ球バンクが A N K 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：東京都品川区、代表取締役社長 原田広太郎）が運営する細胞培養センターを利用し、A N K 療法(※)を提供する医療法人えびのセントロクリニック（宮崎県・えびの市）副院長 長井賢次郎医師、医学博士らが論文投稿し、世界 5 大医学雑誌の一角を占める British Medical Journal (BMJ) に掲載されました。

(※) A N K 療法 A N K 自己リンパ球免疫療法

【論文】

Nagai K, Nagai S, Hara Y. *BMJ Case Rep* 2021;14:e244619. doi:10.1136/bcr-2021-244619

Case report

Successful treatment of smouldering Human T cell Leukemia Virus Type1 associated bronchiolitis and alveolar abnormalities with amplified natural killer therapy

ANK 療法は、先ず、患者さんの血液からリンパ球を分離採取し、抗がん作用を高めるための培養を行います。

次に、がん細胞を傷害する能力を高め、数を増やしたナチュラルキラー（NK）細胞を体内に点滴する事で治療が始まります。

今回、成人 T 細胞白血病くすぶり型と診断され、ウイルス(HTLV-1)による気管支肺胞障害(HABA)がある 81 歳の女性患者に ANK 療法を行いました。

治療内容は、培養後の NK 細胞を点滴にて週 2 回、合計 8 回実施しました。

その後、CT スキャンにて両側のびまん性粒状陰影の改善と全体の呼吸機能、そして患者の自覚症状が顕著に改善を認めました。また、ANK 治療は通院にて実施しましたが、重篤な副作用は認めませんでした。

ANK 療法は、高齢で化学療法が施行できない患者でも安全に治療でき効果も期待できる治療です。また、HABA の新たな治療法の一つになり得ます。

(医療法人えびのセントロクリニック 副院長 長井賢次郎)

A T L 成人 T 細胞白血病とは

A T L 成人 T 細胞白血病は、H T L V - 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 1 3 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。骨髓移植が行われることもありますが、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 A N K 免疫

【本件に関するお問い合わせ先】リンパ球バンク株式会社 担当：斎野千栄子

TEL 03-6420-3036 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-25-1 KANO ビル 8 階

e-mail :ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp <https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>

細胞療法が、もし A T L 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。

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、モガムリズマブ等の薬剤治療による寛解後に、免疫細胞を培養するケース、あるいは承認取得したもものとして混入がん細胞を除去して培養が行われる CAR-T 療法などがありますが、前処理を行わず、臨床上的の実用レベルで、白血病を治療できる免疫細胞療法は見当たりません。

A N K 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 A T L 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が別の論文で報告されています。

Teshigawara K, Nagai S, Bai G, Okubo Y, Chagan-Yasutan H, Hattori T. MDPI Reports 1(2):13, 2018. doi : 10.3390/reports1020013

Case report

Successful Amplified-Natural-Killer Cell (ANK) Therapy Administered to a Patient with Smoldering Adult T-Cell Leukemia in Acute Crisis

A N K 療法（A N K 自己リンパ球免疫療法）

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、臨床上的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 = A m p l i f i e d NK (A N K) 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 A N K 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

【本件に関するお問い合わせ先】リンパ球バンク株式会社 担当：斎野千栄子

TEL 03-6420-3036 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-25-1 KANO ビル 8 階

e-mail :ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp <https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>

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見つかり、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。

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。なお、近年、遺伝子改変を伴うCAR-T療法が承認取得し保険適応となっていますが治療対象となるがんの種類が限られ、また激しい副作用を伴うことから中高年の治療はできません。

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：東京都品川区西五反田1-25-1 KANOビル8階
- 代表者：代表取締役会長 勅使河原 計介、代表取締役社長 原田 広太郎
- 資本金：95百万円
- 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
- URL：<https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>
- 企業理念

【本件に関するお問い合わせ先】リンパ球バンク株式会社 担当：斎野千栄子

TEL 03-6420-3036 〒141-0031 東京都品川区西五反田1-25-1 KANOビル8階
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は、A N K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】 リンパ球バンク株式会社 担当：斎野千栄子

TEL 03-6420-3036 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-25-1 KANO ビル 8 階

e-mail :ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp <https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>