

## ANK 療法は ATL や HABA の治療の柱になると期待 BMJ 掲載症例の経過が良好、CMJ に掲載 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、ANK 自己リンパ球免疫療法（以下、ANK 免疫細胞療法）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 医学博士 長井賢次郎先生らが BMJ 掲載症例の経過レビューが CMJ に掲載されました。ANK 療法はしっかりと効果が出ており CT 画像、呼吸機能ともに改善していること、副作用も非常に軽度であることを記載し同時に機序的に PD-L1, NK 活性のバイオマーカーになり得る可能性を示唆しています。

### 【論文】

Kenjiro Nagai<sup>1</sup>, Syo Nagai, Yuji Okubo and Keisuke Teshigawara  
Cancer Med J 6(1): 30-36.

### Case Report

#### ANK Therapeutic Prospects and Usefulness of PD-L1 and NK Activity as Biomarkers for Predicting Treatment Efficacy Revealed from the Treatment Course of Patients with HTLV-1-Associated Bronchioloalveolar Disease

成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL）は、HTLV-1 関連気管支肺胞疾患（HABA）として現れることがある予後不良の末梢性 T 細胞新生物です。ATL には化学療法が推奨されます。しかしながら、あらゆるタイプの ATL や HABA 関連 ATL のくすぶりに対して効果的な治療法はありません。

過去に ATL 関連のくすぶり型 HABA と診断され、労作時の呼吸困難と生産性の高い咳を呈した 80 代前半の女性に対し、ANK 免疫細胞療法が有効であった症例を紹介します。初回治療後約 10 カ月間は病状を抑えられたが、その後徐々に悪化しました。約 1 年後、2 回目の治療を行ったところ、軽度の副作用が現れました。ANK 療法の反復投与によって ATL 細胞の増殖は抑制され、この患者には有効な治療とされます。治療間隔を長くしても CT 画像、呼吸機能ともに改善するなど、治療効果は高く、有効性と安全性は繰り返し実証されています。ANK 療法は、ATL や HABA の治療の柱になると期待されています。

ANK 療法は PD-L1 陽性腫瘍細胞を死滅させることが報告されており、ANK 療法が優れた反応を示す一部の固形腫瘍には PD-L1 陽性腫瘍細胞が多く含まれています。ATL に PD-L1 陽性の腫瘍細胞が多いことから ANK 療法が有効と考えられます。

さらに、活性化 NK 細胞を投与することは、NK 活性が低下している患者の腫瘍細胞傷害活性を高める可能性があります。

今後の研究が必要ですが、PD-L1 陽性率と NK 活性は ANK 療法の有効性を示すバイオマーカーになる可能性があります。

（医療法人えびのセントロクリニック 副院長 医学博士 長井賢次郎先生）

## ■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ヶ月とされています。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が、副作用が激しいため高齢者は治療できません。一方、患者の多くが高齢者です。標準治療が確立しているとは言えず、重篤な病態になるまで積極的な治療を行わないガイドラインがある難治性の高い疾病です。なお、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。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ATLの治療に有効というこの研究報告は、患者さんやウイルスキャリアの方々にとって朗報です。

## ■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ます。培養中に混入がん細胞が増殖し、それ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の実用レベルで白血病を治療できる免疫細胞療法はANK免疫細胞療法以外には見当たりません。

ANK免疫細胞療法でも採取した血液に混入するがん細胞があまりに多いと培養は無理ですが、混入がん細胞があるレベル以下であれば、培養中ATL細胞をPCR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

## ■ANK自己リンパ球免疫療法（ANK免疫細胞療法）

患者さんご自身の血液を5~8リットル、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、採り出します。その中のNK細胞を高度に活性化すると同時に選択的に増殖させます。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

【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

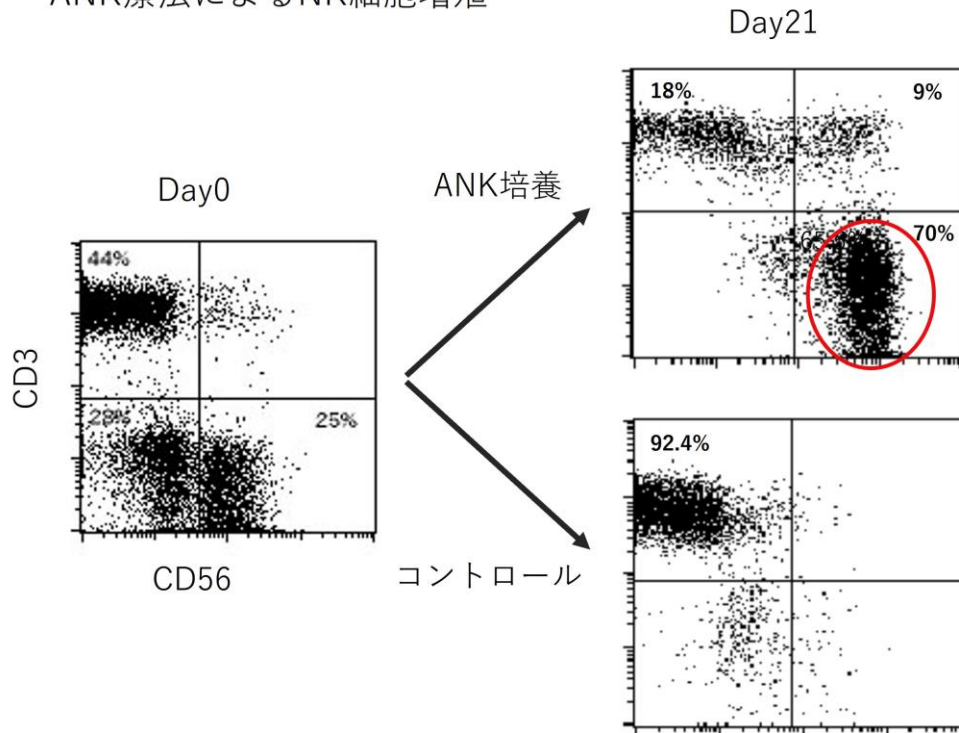
e-mail：ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp <https://www.lymphocyte-bank.co.jp>

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持つため、点滴後一過性ですが悪寒や高熱などの副反応が出ます。

#### 【免疫細胞の培養法別 FCM 分類】

### ANK療法によるNK細胞増殖



Copyright © ANK Company Inc. All Rights Reserved

#### ■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

【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

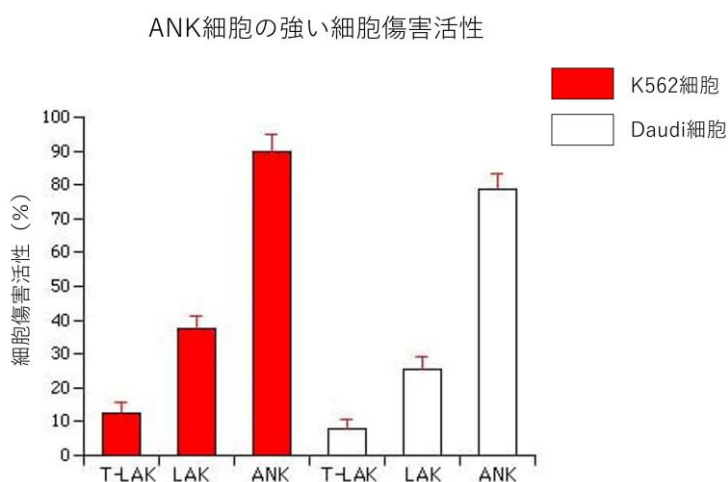
TEL : 03-6420-3036 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-25-1 KANO ビル 8 階

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

細胞が自爆を起こしやすくなるため、培養期間を3日間に制限しました。また、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、一度に体内に戻る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、クリニックで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、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。

【各々の治療法で培養した細胞傷害活性比較】



Copyright © ANK Company Inc. All Rights Reserved

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。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

---

【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>

- 資本金 : 103 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
- U R L : <https://www.lymphocyte-bank.co.jp/>
- 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】 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](mailto:ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp) <https://www.lymphocyte-bank.co.jp>