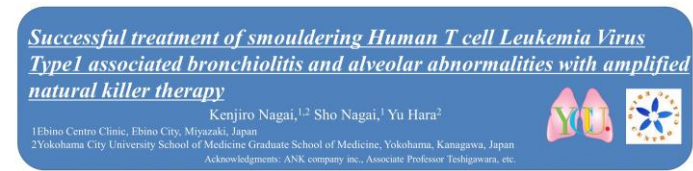


# ANK 免疫細胞療法の著効例を 世界がん学会 (the World Cancer Congress 2023) で発表 リンパ球バンクが培養センターを提供

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 (宮城県・えびの市) 院長 医学博士 長井賢次郎先生らが、世界がん学会 (the World Cancer Congress 2023 年7月22日~24日、スペイン・バルセロナ) ポスターセッションで ANK 療法による著効例を発表。ANK 療法がしっかりと世界に発信されました。



*Successful treatment of smouldering Human T cell Leukemia Virus Type1 associated bronchiolitis and alveolar abnormalities with amplified natural killer therapy*  
Nagai K, Nagai S, Hara Y.

**BACKGROUND (ATL)**  
Adult T cell leukemia (ATL)  
A peripheral T cell tumor caused by human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1). ATL can be categorized into four types based on its pathogenesis and clinical course: acute, lymphoma, chronic and smouldering.  
**Life prognosis**  
The acute, lymphoma and chronic types of ATL with poor prognosis are classified as "aggressive ATLs" and have a median survival period of approx. mainly 10 months.  
**Treatment**  
Systemic treatments include systemic administration of steroid hormones, oral retinoids, interferon- $\gamma$  preparations, and single-agent chemotherapy.  
There are no reports that the current treatments extend the prognosis of ATL, and there is no effective treatment method that is likely to have serious side effects.

**BACKGROUND (HABA)**  
HTLV-1 associated bronchiolitis/alveolar disorders (HABA)  
The Ministry of Health, Labor, and Welfare Study Group on Designated Diseases of the Japs. nine government has reported the existence of ATL cases involving diffuse bronchiolitis (DBP) and/or some cases, alveolitis interstitial pneumonia.  
HABA-A, the alveolar type  
HABA-B, the fine bronchial type

**BACKGROUND (ANK therapy)**  
What is Amplified Natural Killer Cell (ANK) therapy?  
Lymphokine Activated Killer (LAK) therapy performed in the United States in the 1980s  
LAK treatment methods: Care several days, about 50% of blood is drawn from the patient himself, all killer T cells, NK cells, etc. are collected. IL-2 is added, and the cells are cultured and returned to the patient.  
Effect → There was a certain effect. Frequent side effects: IL-2 fever

**Figure 1. Chest CT scan before treatment at the first visit.**  
Chest CT scan before treatment at the first visit. Bilateral diffuse lobular central granular shadows were observed on the chest CT scan at the initial visit. (A) Middle lobe of lung (B) Lower lobe of lung.

**Figure 2. Bronchial mucosal findings obtained by bronchoscopy.**  
Bronchial mucosal findings obtained by bronchoscopy. The bronchoscopy showed redness of the bronchial wall and purulent sputum.

**Figure 3. Bronchial mucosal findings obtained by bronchoscopy.**  
Bronchial mucosal findings obtained by bronchoscopy. Numerous lymphocytes infiltrated with strong nuclear reactivity were observed in the bronchial mucosa of the patient (H&E stain,  $\times 100$ ). There was evidence of lymphocyte bronchiolitis due to lymphocyte infiltration.

**Table 1. Laboratory data at initial visit.**

Parameter	Value	Reference
White blood cell (WBC)	10900/ul	4700-10800
Hemoglobin	8.6g/dl	12-16
Platelet	99000/ul	130000-400000
Bilirubin	0.6mg/dl	0.1-1.2
Aspartate aminotransferase (AST)	37U/L	0-37
Alanine aminotransferase (ALT)	22U/L	0-40
Gamma-GT (GGT)	116U/L	0-70
Lactate dehydrogenase (LDH)	2280U/L	100-250
Creatinine	0.47mg/dl	0.6-1.2
BUN	11mg/dl	7-20
Urea nitrogen (BUN)	11mg/dl	7-20
Serum albumin	3.6g/dl	3.5-5.0
Prothrombin time (PT)	11.9sec	11.2-13.5
Partial thromboplastin time (APTT)	32.3sec	27.0-35.0
Fibrinogen	4.80g/dl	2.0-4.0
D-dimer	0.06ug/ml	0.0-0.4
CRP	0.12mg/dl	0.0-0.3
ESR	10mm/hr	0-20
HbA1c	5.6%	4.7-5.7
AFP	198U/L	0-12.5
CEA	0.1ng/ml	0.0-5.0
CA19-9	10.1U/ml	0-37
CA15-3	5.4U/ml	0-25
PSA	0.09ng/ml	0.0-4.0
Prothrombin time (PT)	11.9sec	11.2-13.5
Partial thromboplastin time (APTT)	32.3sec	27.0-35.0
Fibrinogen	4.80g/dl	2.0-4.0
D-dimer	0.06ug/ml	0.0-0.4
CRP	0.12mg/dl	0.0-0.3
ESR	10mm/hr	0-20
HbA1c	5.6%	4.7-5.7
AFP	198U/L	0-12.5
CEA	0.1ng/ml	0.0-5.0
CA19-9	10.1U/ml	0-37
CA15-3	5.4U/ml	0-25
PSA	0.09ng/ml	0.0-4.0

**Table 2. Laboratory data at initial visit.**

Parameter	Value	Reference
White blood cell (WBC)	10900/ul	4700-10800
Hemoglobin	8.6g/dl	12-16
Platelet	99000/ul	130000-400000
Bilirubin	0.6mg/dl	0.1-1.2
Aspartate aminotransferase (AST)	37U/L	0-37
Alanine aminotransferase (ALT)	22U/L	0-40
Gamma-GT (GGT)	116U/L	0-70
Lactate dehydrogenase (LDH)	2280U/L	100-250
Creatinine	0.47mg/dl	0.6-1.2
BUN	11mg/dl	7-20
Urea nitrogen (BUN)	11mg/dl	7-20
Serum albumin	3.6g/dl	3.5-5.0
Prothrombin time (PT)	11.9sec	11.2-13.5
Partial thromboplastin time (APTT)	32.3sec	27.0-35.0
Fibrinogen	4.80g/dl	2.0-4.0
D-dimer	0.06ug/ml	0.0-0.4
CRP	0.12mg/dl	0.0-0.3
ESR	10mm/hr	0-20
HbA1c	5.6%	4.7-5.7
AFP	198U/L	0-12.5
CEA	0.1ng/ml	0.0-5.0
CA19-9	10.1U/ml	0-37
CA15-3	5.4U/ml	0-25
PSA	0.09ng/ml	0.0-4.0

**Table 3. Physical findings**

Parameter	Value	Reference
Body temperature	36.5℃	36.0-37.0
Blood pressure	110/60 mmHg	110/60-130/80
Pulse rate	60 bpm	60-100
Respiratory rate	16 breaths/min	12-20
SpO2	95%	95-100
ECG	No abnormalities	-
Chest X-ray	No abnormalities	-
Ultrasound	No abnormalities	-
Endoscopy	No abnormalities	-
Pathology	No abnormalities	-
Immunology	No abnormalities	-
Genetics	No abnormalities	-

**Table 4. Pulmonary function test**

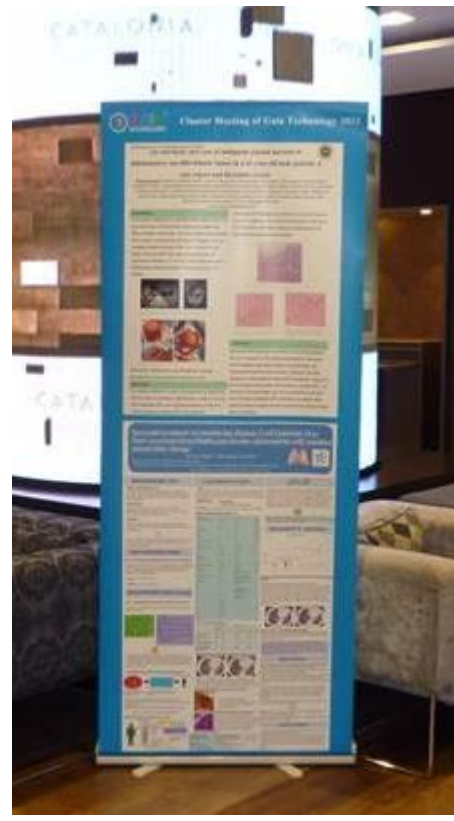
Parameter	Value	Reference
Vital Capacity (VC)	1.91L	1.6-2.6
Forced expiratory volume in 1st second (FEV1)	0.94L	1.0-1.6
Forced expiratory volume in 2nd second (FEV2)	0.61L	0.8-1.3
Forced expiratory volume in 25% (FEV25)	0.41L	0.5-1.0
Forced expiratory volume in 50% (FEV50)	0.43L	0.5-1.0
Forced expiratory volume in 75% (FEV75)	0.43L	0.5-1.0
Residual volume (RV)	2.07L	1.2-2.0
Total lung capacity (TLC)	4.01L	3.5-5.0
Functional residual capacity (FRC)	2.16L	1.8-2.5
Expiratory reserve volume (ERV)	0.25L	0.5-1.0
Inspiratory reserve volume (IRV)	1.86L	1.0-1.5
Residual volume after expiration (RVAE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after inspiration (RVAI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after maximum expiration (RVME)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after maximum inspiration (RVMI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after normal expiration (RVNE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after normal inspiration (RVNI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after tidal expiration (RVTE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after tidal inspiration (RVTI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after normal expiration and inspiration (RVNEI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after normal inspiration and expiration (RVNIE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after maximum expiration and inspiration (RVMEI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after maximum inspiration and expiration (RVMIE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after tidal expiration and inspiration (RVTEI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after tidal inspiration and expiration (RVTIE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after normal expiration and inspiration (RVNEI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after normal inspiration and expiration (RVNIE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after maximum expiration and inspiration (RVMEI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after maximum inspiration and expiration (RVMIE)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after tidal expiration and inspiration (RVTEI)	1.67L	1.0-1.5
Residual volume after tidal inspiration and expiration (RVTIE)	1.67L	1.0-1.5

**Figure 5. Chest CT scan findings after treatment.**  
The chest CT scan showed that the bilateral diffuse lobular central granular shadows improved significantly after treatment. (A) Middle lobe of lung (B) Lower lobe of lung.

**Figure 6. ANK treatment.**  
After ANK treatment, a second chest CT scan revealed significant improvement in the bilateral diffuse granular shadows compared with before treatment (figure 5). Dyspnea related to exertion or cough was not observed, and respiratory function test indicated an improvement in vital capacity from 0.93 to 1.54 L (table 2).

**DISCUSSION**  
The mechanism of HTLV-1-induced lung lesion development include:  
1. Tax gene-mediated cell cycle arrest of T cells in G1 phase.  
2. It may include anti-apoptotic effects mediated by NF- $\kappa$ B activation and inhibition of DNA damage repair by p53 inhibition.  
3. HTLV-1-induced CD4+ T cells are thought to affect the alveolar epithelium and cause HTLV-1-related lung disease by activating NF- $\kappa$ B and AP-1.  
4. In addition, the p19<sup>tax</sup> gene for HTLV-1 was recently associated with lung lesions.  
ATL leukemic cells express co-stimulatory molecules of T cells and NK cells such as CD80 and CD137L. ATL cells also show the characteristics of respiratory T cells, and the immunity of ATL patients is suppressed. This suggests that ATL cells express both stimulatory and inhibitory molecules. NK cells exhibit super antitumor activity that is cells, regardless of the expression of tumor suppressor molecules.  
In HABA-B, HTLV-1 weakens immunity, causes chronic bronchitis, and HTLV-1 itself may infiltrate lung cells. ANK therapy, which has an effect of enhancing immunity and an anti-tumor effect, was considered to be effective.

**CONCLUSION**  
As far as we know, this is Japan's first report on the success of ANK therapy in elderly patients with HABA-B. The results of this case study indicate that ANK therapy is likely to be safe for elderly patients due to mild side effects. Our findings suggest that ANK therapy may have a strong impact on ATL tumor stem cells and therefore may become the leading treatment for HABA and ATL in the future.



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ています。初回治療後約 10 カ月間は病状を抑えられましたが、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思われます。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。

(医療法人えびのセントロクリニック 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。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

---

【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>

## ■ANK 自己リンパ球免疫療法 (ANK 免疫細胞療法)

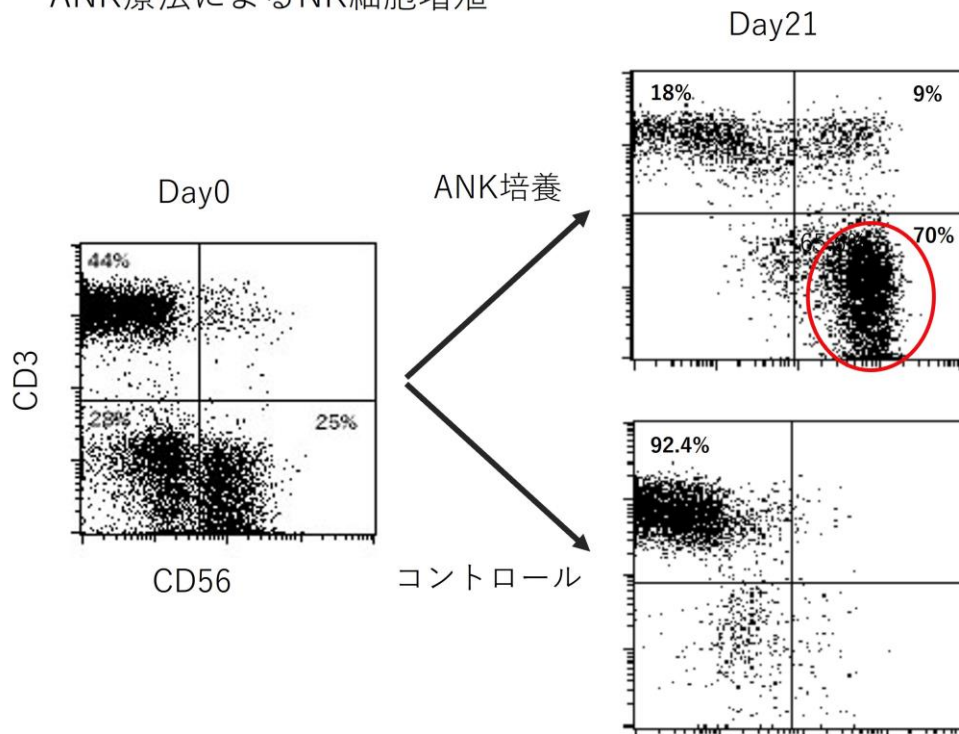
患者さんご自身の血液を 5~8 リットル、成分採血等に用いる装置で体外循環させ、血液に含まれるリンパ球を選別して、採り出します。その中の NK 細胞を高度に活性化すると同時に選択的に増殖させます。高度に活性化された NK 細胞は、がん細胞を傷害する爆弾のような小胞体を細胞内に大量に抱えるため、細胞分裂の際に爆弾が破裂し、自爆しやすい傾向があります。

そのため、臨床上的の实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、京都大学の研究者二人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る

【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

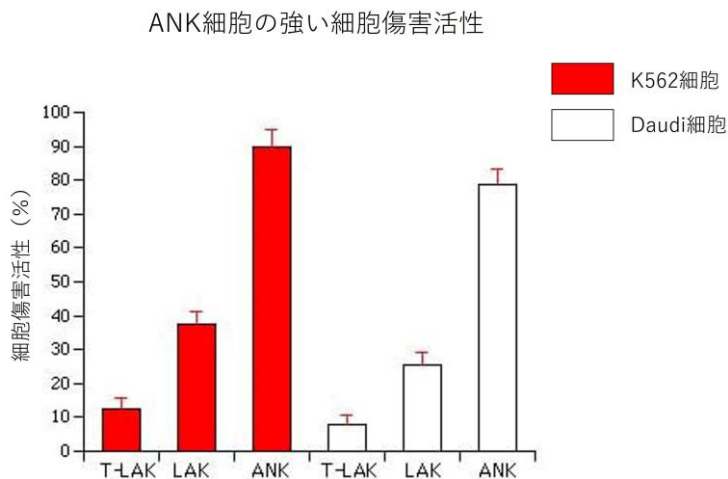
e-mail : ly-seminar@lymphocyte-bank.co.jp <https://www.lymphocyte-bank.co.jp>

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 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 コールは、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 コールを 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。

【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>

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：67 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。