

新しい概念の免疫細胞による治療法

RIKEN-NKT®

NKT細胞標的治療

がん治療の最大の問題である「がんの進行・再発・転移」を克服することを目指し、免疫細胞を増やすという従来の考えから、体内にするNKT免疫細胞を活性化し、ほぼ全ての免疫細胞群に自立した連鎖的な反応をもたらし、持続的にがん細胞を攻撃するという新しい概念の治療法「RIKEN-NKT®」が開発されました。

この資料は、RIKEN-NKT®にご関心がある患者様に、治療の特徴や流れをご理解頂けるように作成しました。

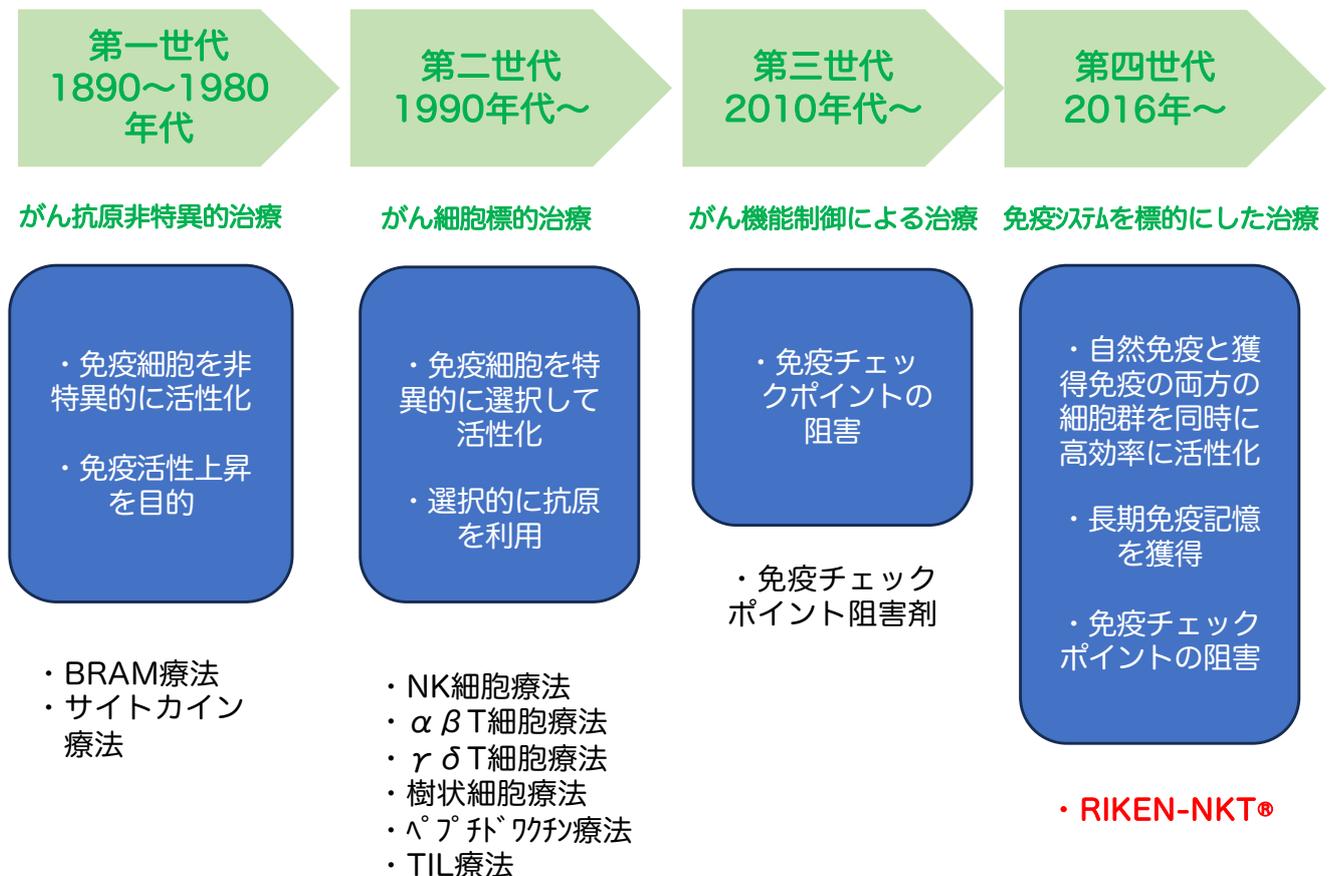
目次

1. がん免疫細胞療法（再生医療）の種類とあゆみ
2. NKT®細胞とは
3. RIKEN-NKT®とは
4. 臨床試験（「NKT細胞を用いた免疫療法」）の臨床データ
5. RIKEN-NKT®の症例
6. RIKEN-NKT®のメカニズム
7. 治療の流れ
8. RIKEN-NKT®の治療フロー

1. がん免疫療法（再生医療）の種類とあゆみ

がん免疫療法は、人間が本来持っている免疫力を引き出すことでがんを攻撃する治療法です。古くは19世紀末まで遡りますが、免疫細胞を直接取扱う治療法は約40年前に米国で始まりました。以後、様々な発見や発明を経て、現在では、以下の図中、第二世代以後の治療法が提供されています。

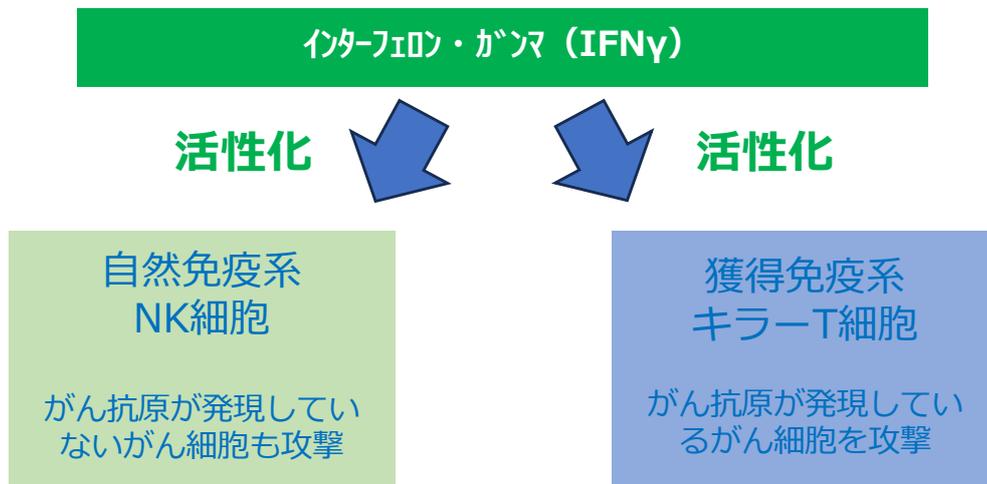
最初は、非特異的に免疫活性を上げる治療法、次に免疫細胞を特異的に選択した治療法が、その次にはがん細胞の機能に着目した免疫チェックポイント阻害に関する治療法が開発されました。そして今、これまでの免疫治療の概念と一線を画した「免疫システム」そのものに着目し、コントロールする治療法が開発されました（NKT細胞標的治療）。



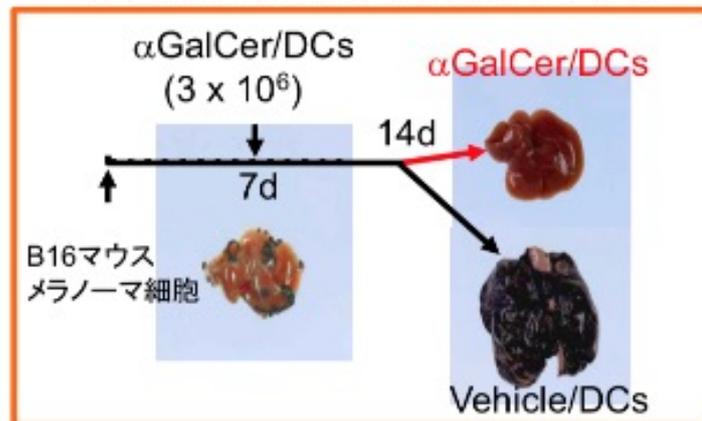
2. NKT細胞とは

- NKT細胞（ナチュラル・キラー・ティー細胞）とは、1986年に日本人科学者により発見された、T細胞、B細胞、NK細胞に続く4番目のリンパ球です。
- 細胞数はとても少なく、存在比はリンパ球全体の0.1%にも届きませんが、NKT細胞を造る機能を欠如させたマウスは忽ち死んでしまうほど生命維持に不可欠な細胞です。
- NKT細胞は自然免疫と獲得免疫の両方の細胞群の上流に存在し、活性化すると、両方の免疫細胞群を活性化し、増殖させます。
- その他、免疫チェックポイントの制御など、多岐に渡る働きをして、強力な抗腫瘍効果を発揮します。

活性化したNKT細胞



NKT細胞標的治療の抗腫瘍効果



理研報道発表資料から

3. RIKEN-NKT®とは

RIKEN-NKT®とは、患者様の体内に存在するNKT細胞を人工的に活性化させ、免疫全体を上昇させてがんを排除する治療法です。活性化したNKT細胞はさまざまな方向から体内の免疫環境を整える一方、がん細胞を攻撃します。また、他の免疫細胞に働きかけを行い、自然免疫と獲得免疫の両方の免疫細胞を同時に活性化し、がん細胞を攻撃させます。

1. がんによってもたらされた免疫機能の不全状態から回復

がんは増殖する過程で人の免疫機能を不全状態に陥れますが、活性化したNKT細胞はがんの働きを阻害し、免疫機能を元に戻します。

2. 長期免疫記憶による持続的な攻撃

通常のNK細胞やT細胞は寿命が短く、誕生してから2～3日で死んでいってしまいますが、活性化したNKT細胞はKLRG1+のNKT細胞へと変化し、長期の免疫記憶を得て、少なくとも36週間以上に渡り体内に長く存在し続けます。このため、がんに対して長期間の持続的な攻撃が可能となります。

3. 強力な免疫アジュバントによる免疫全体向上

活性化したNKT細胞はインターフェロンガンマというサイトカインを産生し、様々な免疫細胞を次々と活性化し、増殖させます。キラーT細胞、NK細胞、マクロファージ、B細胞など、自然免疫系と獲得免疫系の両方の細胞群を同時に活性化させて、増幅し、長期間に渡って免疫全体を向上させます。

4. 進行したがんへの対応

がんには必ず存在する2種類の細胞（目印となるがん抗原を表面に提示しているがん細胞と、提示していないがん細胞）のうち、獲得免疫系の細胞はがん抗原を提示していないがん細胞には攻撃できません。またがん細胞は増殖する過程で変異し、新しい抗原を持ったがん細胞が生まれてきます。こうした、がん抗原を提示しないがん細胞や変異したがん細胞の割合はがんが進行するにつれて大きくなってきます。活性化したNKT細胞はこれらのがん細胞に対しても対応し、排除することができます。

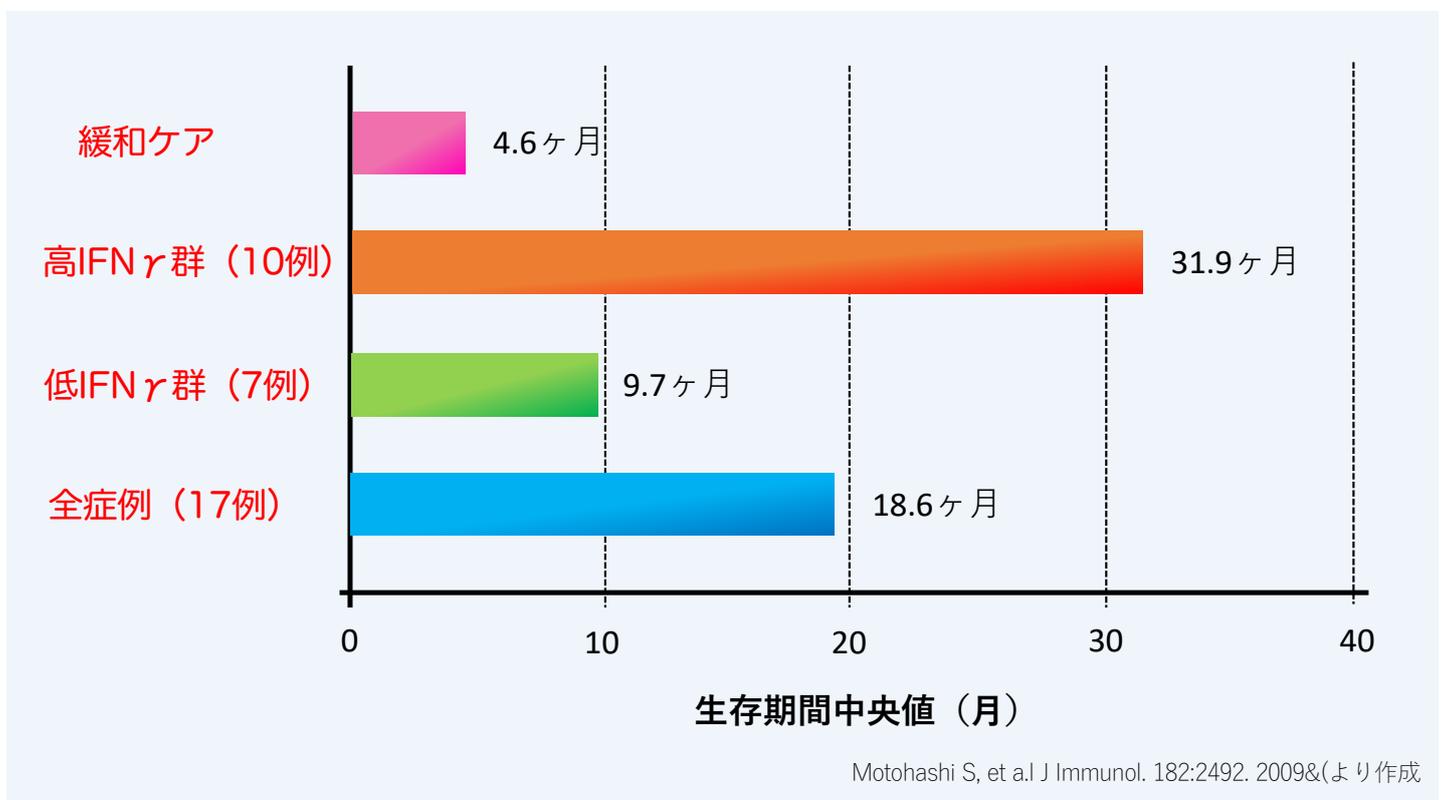
5. 誰にでも治療可能

従来の樹状細胞を使った免疫治療にはがん抗原が必須だったのに対して、RIKEN-NKT®にはがんの抗原情報は必要ありません。NKT細胞にひとつだけ存在する受容体に対して適合する分子を提示した細胞さえ用いれば体内の免疫をアップし、がんに対して攻撃させることが可能です。つまり、どのような人に対しても治療は可能です。

4. 臨床試験「NKT細胞を用いた免疫療法」の臨床データ

千葉大学・国立病院機構で行われた「NKT細胞標的がん免疫治療」の医療技術は、厚生労働省より先進医療Bの認可を受けています。

- 進行性肺がん（ステージIIIB、IV、再発）患者に対する第I/II相臨床研究
- 上記患者の無治療（緩和ケア）の場合の平均生存期間は4.6ヶ月
- NKT治療群全例の生存期間中央値は18.6ヶ月
- NKT治療群7例のうちIFN γ 産生が高10例では、初回治療のみでも生存期間中央値が**31.9か月**
- 副作用は軽微な発熱と倦怠感



5. RIKEN-NKT®の症例 1

事例 1：小細胞肺癌

患者は 68 歳男性、本年初めに左頸部リンパ節腫大に気づき近医を受診し、CT や気管支鏡等の精査により左上葉小細胞肺癌と診断されましたが、PET 等の所見により切除不能と判断され、化学療法を勧められました。しかし本人はこれを拒否し、NKT 細胞標的免疫治療を希望され、2 月中旬に当院を受診されました。持参された画像データを十分に分析したところ、右鎖骨上窩リンパ節転移を認め、肺門部原病巣は約 5cm を呈し、左主気管支や脈管を巻き込んでおり c StageIV と判断されます（写真 1：初診時に持参された治療開始前のもの）。化学療法、放射線治療、免疫治療のコラボによる集学的治療が必要であることを患者と家人に説明し、納得をして頂いた上で、速やかに成分採血を施行し、3 月初めより免疫細胞治療を開始。同時に地域の癌医療拠点病院での IMRT（強度変調放射線治療）と化学療法（カルボプラチン＋エトポシド）を予定しました。開始直後に触診上、頸部リンパ節は縮小しました。写真 2 は 3 月末に撮影されたものですが、同じ部位を比較すると肺門部の腫瘍は劇的に縮小し、頸部リンパ節腫大も消失していました。（東京メディカルテラス 菊永裕行）

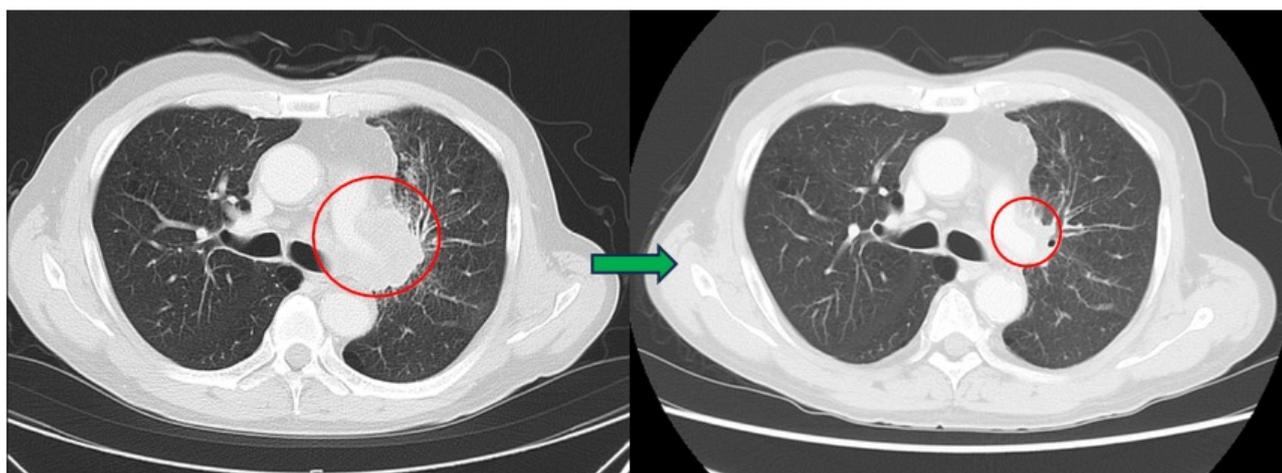


写真 1

写真 2

5. RIKEN-NKT®の症例2

事例2：転移性肺腫瘍

さらにもう1例転移性肺腫瘍の症例を示します。66歳男性で、2012年に左腎細胞癌にて腎臓摘出後両肺多発転移を来し、化学療法（スミフェロン）を行いました。病巣拡大のためNKT細胞標的治療を他院にて行いました。その結果、病巣がほぼ消失した状態で6年間を推移し、昨年3月に再び両肺にびまん性の転移巣が確認され（写真3、4）、9月に当院を受診されました。成分採血後にNKT細胞標的治療を行いました。この方はスミフェロンを中断して以降、化学療法を施行していないため、NKT細胞療法の単独治療となりました。投与終了後2ヶ月後の12月のCT（写真5、6）で、肺転移巣の数の減少と各腫瘍の径の縮小を認め、現在追加治療を検討しております。

抗癌剤も多剤（2種類～3種類）併用が主流であり、手術や放射線治療とコラボするのが常識です。オプジーボやキイトルーダなど多くの免疫チェックポイント阻害剤が開発され、癌細胞に対して強力な殺傷作用が確認されている中、癌幹細胞に対する唯一の治療として免疫細胞治療を選択し、転移・再発をコントロールしなければ根治を目指すことができないと考えます。（東京メディカルテラス 菊永裕行）

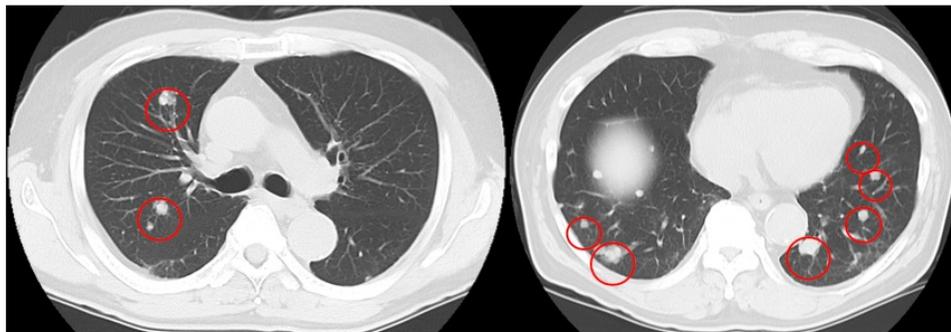


写真3

写真4

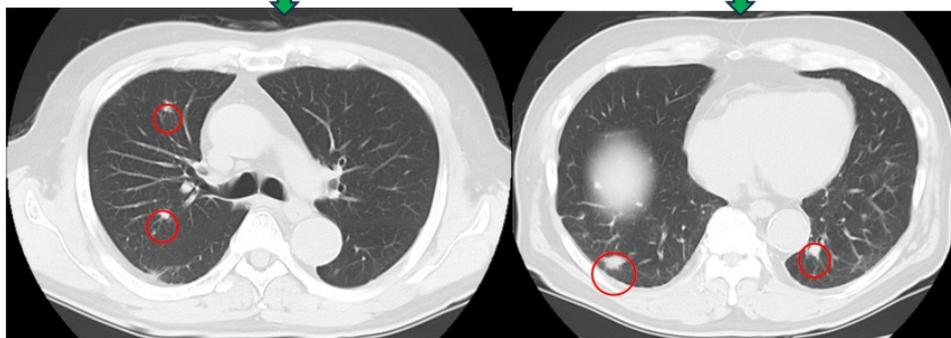
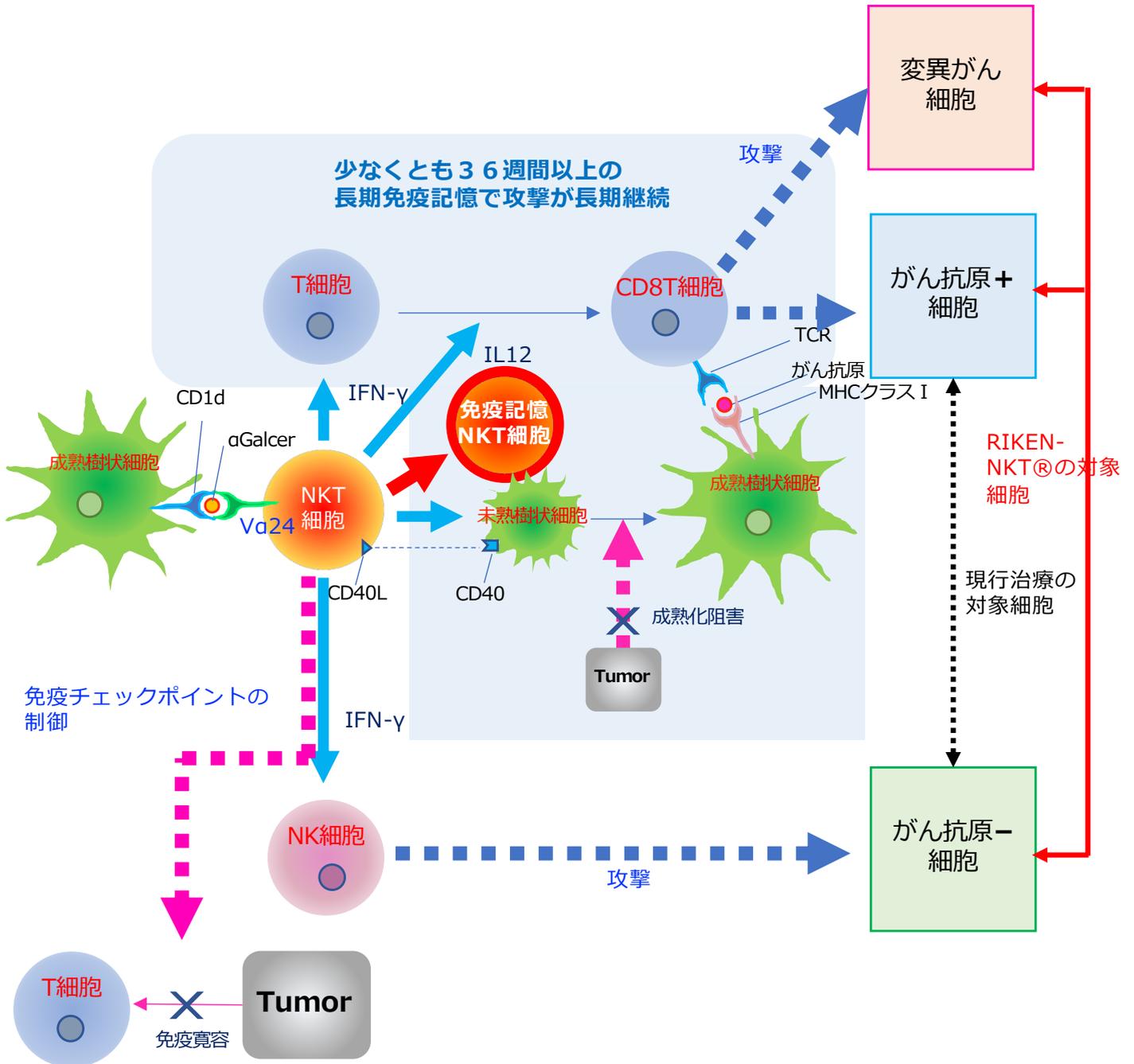


写真5

写真6

6. RIKEN-NKT®のメカニズム



7. 治療について

- ・ 患者様ご本人の血中の細胞を材料としてNKT細胞を活性化する細胞を作り、体内に戻します。
- ・ 治療に必要な期間は、最短9週間からで、患者様の都合により調整できます。
- ・ 外来診療で実施でき、入院の必要はありません。

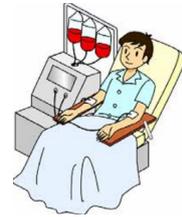


1. 問診と説明

医師が患者様ご本人の病状について確認した上で治療法について説明します。
また同意書を頂き、治療前に必要な血液検査を実施します。

2. 成分採血

患者様ご本人の血液から目的材料となる細胞を分離採取します。
成分採血機を用いて2～4時間程度かけて行います。



3. 血液細胞の加工培養・分離精製・品質検査

血液から取り出した細胞を細胞培養センターで加工・培養して、NKT細胞を活性化することができる細胞溶液を作ります。

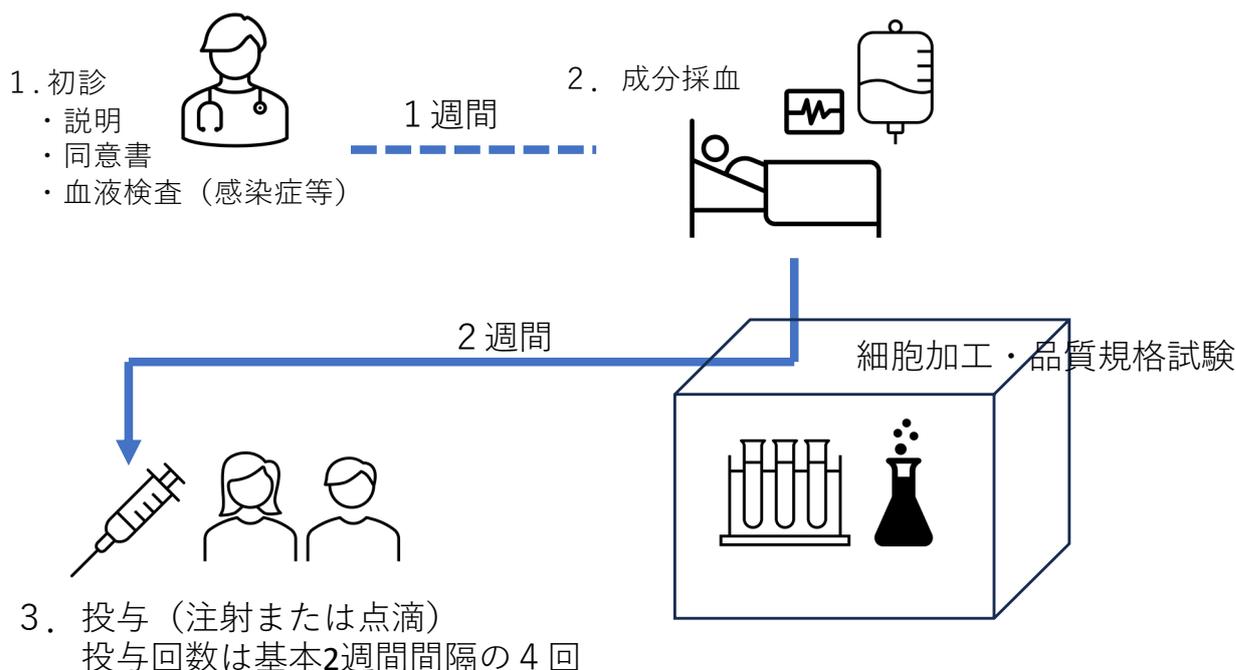


4. 投与

出来た細胞溶液は凍結された状態で細胞培養センターから運ばれます。
投与直前に解凍し、皮下注射または生理食塩水に混注して点滴により投与します。投与は標準では4回に分け、約2週間の間隔をおいて行います。

8. RIKEN-NKT®の治療フロー

患者様ご自身の末梢血単核球を成分採血（アフェレーシス）で採取し、それを材料に特殊な細胞を製造し、皮下注射または点滴で体内に投与します。これにより、体内でNKT細胞が活性化・増殖し、がん細胞を攻撃します。



治療上の注意

主に以下の方々は治療対象外となります。

- ・ がん以外の重篤な合併症や疾患がある
- ・ 重症の自己免疫疾患がある
- ・ HIV抗原・抗体陽性者
- ・ HTLV-1抗体陽性者
- ・ 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性、および授乳期の女性
- ・ 他家の臓器並びに造血幹細胞移植の治療歴がある
- ・ 成分採血を行うことができない状況を有する

RIKEN-NKT®

問い合わせ先

医療法人松樹会 松本クリニック

〒581-0081

大阪府八尾市南本町4丁目1-11



072-970-6421