

NKT 細胞免疫系を標的にした頭頸部癌の 免疫細胞治療の開発に関する研究

研究代表者： 中山 俊憲（千葉大学大学院医学研究院・免疫発生学）

研究目的 頭頸部癌は以下のような特徴を持つが、特に進行癌では有効な治療法がなく、免疫治療にその期待がかかっている。1)症状が少ないため、発見される時は進行癌(III, IV 期)のことが多い。2)進行癌に対しては、手術、放射線、化学療法（いわゆる三者併用療法）がおこなわれているが、5年生存率はせいぜい 50%であり、しかも手術により、発声、嚥下など基本的な機能の障害が引き起こされ、QOL の低下が著しい。3)死因のかなりは遠隔転移が占めるが有効な治療法はない。4)頭頸部癌患者の NKT 細胞数は減少していない。本研究では、頭頸部癌患者を対象にして、癌の転移に特に強い抗腫瘍活性を持つ NKT 細胞を標的にした新しい免疫細胞治療法の開発研究を行う。

研究概要 本研究では、3種類の免疫細胞治療を GMP レベルの細胞調整と GCP 基準を遵守した形で行う。まず、安全性の確認を主目的とし、抗腫瘍効果と免疫学的パラメーターの評価を目的とした臨床試験（Phase I—II 相当）を行う。3種類の免疫細胞治療とは、1) 患者自身の末梢血から誘導した樹状細胞に GMP グレードの α GalCer (キリンビールより供与) をパルスしたものを静脈経路で投与する。すでに千葉大学では肺癌患者を対象にした臨床試験 (Phase I 相当) が終わっており、安全性が確かめられている。2) GMP グレードの α GalCer を樹状細胞にパルスして頭頸部腫瘍周囲の粘膜下に投与する。これによって所属リンパ領域の免疫賦活を行う。3) *in vitro* で α GalCer によって患者の NKT 細胞を増殖、活性化させて栄養動脈経路で投与する細胞治療を行う。局所再発例に関しては、2)と3)を、遠隔転移再発例に対しては、1)と2)を組み合わせた治療を行う。それぞれ 8 例、6 例以上で Phase I—II 相当の臨床研究を行う。末梢血での NKT 細胞数の増減、IFN γ 産生細胞の変化などの免疫学的モニタリングをおこなう。さらに可能な症例では、組織学的解析を行う。平成18年度は、研究計画書に従って実際に治療を進めている。平成 19 年度は、これまでの結果をふまえて、さらに進んだ Phase II 相当の臨床研究を行う予定である。将来的には、手術前の投与、癌のペプチド療法、放射線療法など他の治療法との併用プロトコルの確立を目指す。

「NKT細胞免疫系を標的にした頭頸部癌の免疫細胞治療の開発に関する研究」

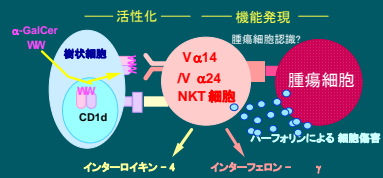
研究組織 千葉大学大学院医学研究院・千葉大学医学部附属病院
 #免疫発生学 中山俊憲 (GMP細胞調整、免疫学的評価)
 #耳鼻咽喉科 岡本美孝 (GCP細胞治療、抗腫瘍効果)
 キリンビール・共同研究
 (GMPgradeのαGalCer (KRN7000) の提供)
 TRI (臨床研究支援)

新たに発見されたNKT細胞免疫系

NKT細胞 (新しいリンパ球系列、末梢血リンパ球の0.1%以下)

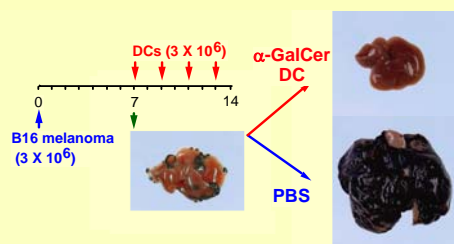
- 特徴
1. 単一の抗原受容体(マウス:V α14, ヒト:V α24)
 単一の抗原提示分子CD1d
 2. 糖脂質がリガンド抗原

- 機能
1. 免疫反応調節
 2. ガン細胞抑制
 3. アレルギー抑制
 4. 自己免疫制御
 5. 移植免疫制御



基礎研究の代表的成果

α-GalCerパルスDCによるメラノーマ肝転移の治療



Toura et al. J. Immunol. 1999
 Kawano et al. Science 1997

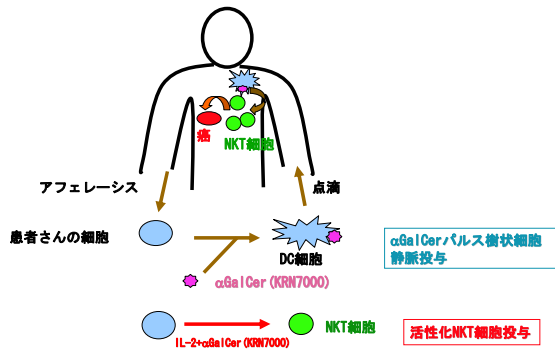
NKT細胞によるがんの免疫細胞療法

自然免疫系に属する新しいリンパ球系列であるNKT細胞を標的にしたがん免疫細胞療法

	CTL療法	NKT細胞療法
免疫系	獲得免疫系	自然免疫系・tumor surveillance
活性化	ペプチド・MHC	αGalCer/CD1d
MHC	多型に一致したペプチド・多型MHC	糖脂質・種族で一つのMHC
キラー活性	MHC発現がん細胞	すべてのがん細胞 CTL, NKの助員 転移の抑制
治療対象	特定のMHCタイプの患者	万人に可能

#両者の併用
 #他の治療との併用

過去に千葉大学で行った自家NKT細胞免疫細胞療法 (臨床研究の実績)



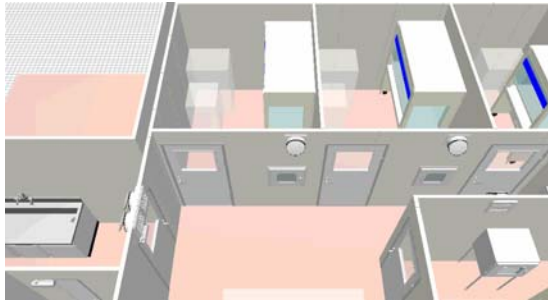
千葉大学医学部での厳重な細胞調整



クリーンルーム

クリーンルームでの作業

細胞調整クリーンルーム（千葉大学CPC、4部屋 当グループ専用）



なぜ頭頸部がんが対象になるか？

頭頸部がんの特徴

1. 3者併用療法（手術、放射線、化学療法）でも進行癌の予後は不良で、遠隔転移が多い。治療によるQOLの低下が著しい。副作用が少ない免疫療法に期待。
2. 頭頸部がん患者ではNKT細胞の数が正常。（NKT細胞治療に好都合）
3. 頭頸部がんでは、所属リンパ節が明確なため癌腫付近の粘膜下樹状細胞投与で、**効率的な所属リンパ節選択的免疫賦活**が可能である。
4. 原発巣への終末動脈血行支配：**選択的動注が可能**
5. 原発巣、所属リンパ節の入手が容易。（免疫反応モニター容易）
6. NKT細胞は**放射線耐性**である。（放射線療法との併用に好都合）

これらの頭頸部がんの特徴を考慮して、NKT細胞免疫療法の対象を頭頸部がん患者にした。

臨床研究デザイン

頭頸部がんのNKT細胞免疫治療——GMP, GCP基準に沿った臨床治療研究——

千葉大学大学院医学研究院・千葉大学医学部附属病院

#免疫発生学 中山俊憲
GMP細胞調整、免疫学的評価
#耳鼻咽喉科 岡本美孝
GCP細胞治療、抗腫瘍効果

#TRI

臨床研究支援

#キリンビール

GMPgradeのαGalCer (KRN7000) の提供

1. αGalCerパルス樹状細胞

粘膜下投与

所属リンパ節



2. αGalCerパルス樹状細胞

粘膜脈投与

3. 活性化NKT細胞

選択的動注

平成18年末まで
局所再発例：8例（1+3）
遠隔転移症例：6例（1+2）