

NKT 細胞を用いた免疫細胞治療の実施と追跡調査に関する研究

研究分担者：吉野 一郎	千葉大学大学院医学研究院	呼吸器病態外科学	教授
研究協力者：吉田 成利	千葉大学大学院医学研究院	呼吸器病態外科学	准教授
溝淵 輝明	千葉大学医学部附属病院	呼吸器外科	講師
岩田 剛和	千葉大学医学部附属病院	呼吸器外科	助教
鎌田 稔子	千葉大学大学院医学薬学府		大学院生

研究要旨

進行・再発非小細胞肺癌の抗癌剤による初回治療後の症例に対して、 α GalCer パルス樹状細胞の静脈内投与（Chiba-NKT）を行った。試験開始より 2014 年 3 月末までに 19 例が登録され、15 例でプロトコル完遂、1 例は study off、3 例は進行中である。本臨床研究の主要評価項目である全生存期間は、5 例において原病悪化による死亡が確認され、他の症例に関しては生存を確認した。生存が確認されている症例に対しては引き続きプロトコルに沿って追跡調査を行う。study off も含めてプロトコル治療の終了した 16 例における臨床効果は、完全奏功（CR）0 例、部分奏功（PR）1 例、安定（SD）6 例、進行（PD）9 例であった。今後 35 例の予定登録数まで検討を続けるとともに、治療後 2 年間の追跡調査を実施し、生存期間を含めた調査を行う予定である。

A. 研究目的

2012 年の本邦における原発性肺癌の新規罹患患者数は約 11 万人と推定されているのに対して、年間 7 万人以上が原発性肺癌により死亡しており、肺癌は極めて難治性な疾患である。また近年の高齢者数の増加とともに、高齢者に多く発生する肺癌の患者数は増加の一途を辿っている。肺癌の根治を目指した治療法で中心をなすのは手術療法であるが、肺癌発見時に手術適応となるのは半数以下である。切除不能進行期肺癌や肺癌術後再発の治療は主に抗

癌剤による全身治療が中心となる。近年開発が進んだ新規の抗癌剤や分子標的薬などにより切除不能進行期肺癌や肺癌術後再発の治療成績は徐々に向上しているものの、依然完治は望めず、治療成績はいまだ満足できるものではない。そこで肺癌に対する新規治療開発研究としてこれまでに千葉大学で研究を進めている、Natural Killer T (NKT) 細胞を標的とした免疫細胞治療として、切除不能進行期及び術後再発非小細胞肺癌症例に対する、 α -Galactosylceramide (α GalCer) パルス

樹状細胞の静脈内投与（Chiba-NKT）の第 相臨床研究を行い、その有効性と安全性を検討することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

適格基準を全て満たし、かつ除外基準全てに該当しない患者を登録した。全ての症例に関し、試験担当医師が症例登録票に記入、適格基準判定委員会にて判定を行った上で登録を行った。

登録患者に対し、成分採血にて採取した自己末梢血単核球由来 α GalCer パルス樹状細胞を受け取り、当該患者に対し点滴静注を施行した。同様のスケジュールで6週目（day 42）から2クール目を施行した。

腫瘍縮小効果の判定として、試験開始前に撮影した胸腹部 CT にて検出された測定可能病変から標的病変を設定し、終了時に撮影した画像と比較検討し、RECIST ver.1.1 に基づいて効果判定を行った。また試験終了後の患者に対し追跡調査を行い、全生存期間ならびに無増悪生存期間を求めた。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたり、千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会による承認を受けている。また全ての被験者に対し口頭ならびに文書によるインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

1) 本年度は2014年3月末までに10例の

新規登録を行い、昨年度から継続している1例と合わせて11例で細胞治療を行った。8例で治療期間を終了した後に追跡期間に移行し、3例は治療期間中である。試験開始から19例の患者が登録されており、15例でプロトコル完遂、1例はstudy off、3例は進行中である。昨年度は明らかな腫瘍増大により1コースにてstudy offとなった症例を認めしたが、本年度はこれまでのところ全例で2コースのプロトコル治療を完遂することが可能であった。

- 2) 主要評価項目である全生存期間に関しては、study offとなった症例も含めて臨床研究治療期間を終了した全ての症例にて、プロトコルに沿った追跡調査を実施している。study offも含めた登録全症例の中で治療期間が終了した16例に対して、本年度は試験終了6ヶ月後の初回の追跡調査を7例に、2回目の12ヶ月後の追跡調査を7例に、18ヶ月後の3回目の追跡調査を1例に実施した。その結果、本年度4例の原病死を確認した（表1）。昨年度1例の原病死を確認していることから、試験開始からは5例の原病死を認めている。また追跡調査により試験開始からこれまでに、PRと評価された1例およびSDと評価された6例中4例で病勢の進行を確認している。
- 3) 本年度プロトコル治療が実施され、これまでに評価可能であった8症例におけるRECISTを用いた臨床効果につ

いては、完全奏功（CR）および部分奏功（PR）はともに認めず、安定（SD）は2例、進行（PD）は6例であった。試験開始からこれまでの合計として、PR 1例、SD 6例、PD 9例となった（表1）。

D. 考察

- 1) 治療期間終了後の最長1年半の追跡調査の結果から、これまでに登録された症例において5例の原病死を確認しており、治療開始時よりの生存期間として11.6ヶ月、9.0ヶ月、11.5ヶ月、10.4ヶ月、9.5ヶ月であった。また治療終了時にPRおよびSDと評価された症例に対する追跡調査で確認した無増悪生存期間は、6.2ヶ月、3.0ヶ月、4.9ヶ月、6.8ヶ月、5.2ヶ月であった。進行・再発非小細胞肺癌の予後の厳しさを考えると、今後益々原病悪化および原病死を迎える症例が増加することが予想される。これまでのところ全症例で追跡調査が可能であり、予後の把握が出来ているが、今後もプロトコルに規定した追跡調査を確実に実施していくことでデータを蓄積し、全生存期間および無増悪生存期間を明らかとしていく方針である。
- 2) 腫瘍縮小効果に関しては、昨年度登録の1例でPRを認め、1例で一部の病変に縮小効果を認めたが、本年度登録し評価可能であった8症例においては、SDが2例、PDが6例であった。これ

までの先行試験ではPRを確認できた症例は認めておらず、腫瘍縮小効果が得られる症例は少ないことが予想されるが、今後も画像評価を確実に実施し、生存期間と併せて腫瘍縮小効果の意義を検討していく予定である。

- 3) 本年度本治療プロトコルに登録された患者は腺癌8例、扁平上皮癌2例であり、昨年 study off となった大細胞癌症例は認めなかった。大細胞癌は腺癌や扁平上皮癌に比較すると症例の絶対数は少ないものの、癌の進行が極めて早い症例が多いことが特徴である。大細胞癌の一部の症例では小細胞癌と同様の生物学的特徴を有することが明らかとなっていることから、本アプローチの適応とはならない可能性があり、今後適格基準を検討する症例の中で、大細胞癌症例に対しては、腫瘍倍加速度や前治療に対する反応など病勢に充分注意して登録の適否を行うなど、慎重な検討をしていく必要があると思われる。

E. 結論

本臨床研究におけるプロトコル治療を予定通りに実施し、プロトコルに沿った追跡調査を実施した。追跡調査により原病死が確認された症例では全生存期間が明らかとなってきている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Guo F, Hiroshima K, Wu D, Satoh M, Abulazi M, Nomura F, Yoshino I, Tomonaga T, Nakatani Y. Prohibitin and its rapidly emerging role as a biomarker of systemic malignancies-Reply. *Hum Pathol.* 2013; 44(4): 679-80
2. Ohba, T., Wada, H., Yoshino, I., Yoshida, S., Tagawa, T., Shoji, F., Yamazaki, K., and Maehara, Y. Increase of bone morphogenetic protein-7 expressing pulmonary resident cells in pneumonectomized rats. *Surg Today.* 2014;44(2)324-331
3. Sakurai H, Asamura H, Miyaoka E, Yoshino I, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Okumura M, Yokoi K; for the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Differences in the prognosis of resected lung adenocarcinoma according to the histological subtype: a retrospective analysis of Japanese lung cancer registry data. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(1):100-7
4. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshino I. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95(5): 1695-9
5. Iida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, Horio H, Matsuguma H, Ikeda N, Yoshino I, Ozeki Y, Takagi K, Goya T, Kawamura M, Hamada C, Kobayashi K; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 2013; 257(6): 1059-64
6. Sakairi Y, Hoshino H, Fujiwara T, Nakajima T, Yasufuku K, Yoshida S, Yoshino I. Validation of EBUS-TBNA-integrated nodal staging in potentially node-positive non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 61(9):522-7
7. Watanabe SI, Asamura H, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K; for the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Results of T4 Surgical Cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study: Should Mediastinal Fat Tissue Invasion Really be Included in the T4 Category? *J Thorac Oncol.* 2013; 8(6): 759-765
8. Kometani T, Okamoto T, Yoshida S, Yoshino I. Acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 61(9):504-12
9. Nakajima T, Yasufuku K, Yoshino I. Current status and perspective of EBUS-TBNA. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 61(7): 390-6
10. Mizobuchi T, Chen F, Yoshino I, Iwata T, Yoshida S, Bando T, Date H. Radiologic evaluation for volume and weight of remnant lung in living lung donors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(5): 1253-8
11. Yasufuku K, Nakajima T, Waddell T, Keshavjee S, Yoshino I. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Differentiating N0 Versus N1 Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(5):1756-60
12. Mizobuchi T, Wada H, Sakairi Y, Suzuki H, Nakajima T, Tagawa T, Iwata T, Motoori K, Yoshida S, Yoshino I. Spirometric and radiological evaluation of the remnant lung long after major pulmonary resection: can compensatory phenomena be recognized in

- clinical cases? *Surg Today*. in press
2. 学会発表
 1. 吉野一郎. 肺癌外科の現状と展望 第113回日本外科学会定期学術集会, 福岡, 2013年4月12日
 2. 吉野一郎. 日本人肺癌の術後補助化学療法にプラチナは必要か? 第30回日本呼吸器外科学会, 名古屋, 2013年5月9-10日
 3. 吉野一郎. 非小細胞肺癌術後アジュバント治療における TS1 vs. CDDP+TS1 の無作為化第II相臨床試験 WJOG4107 第30回日本呼吸器外科学会, 名古屋, 2013年5月9-10日
 4. 田中朝志, 牧野茂義, 高橋孝喜, 勝俣範之, 吉野一郎, 桑野博行, 前原喜彦, 西山正彦. がん化学療法に伴う貧血(CIA)に関する全国調査結果 第61回日本輸血・細胞治療学会, 横浜, 2013年5月17日
 5. 吉野一郎. がん化学療法にともなう貧血(CIA)に対する対策:本邦における現状と問題点 第61回日本輸血・細胞治療学会, 横浜, 2013年5月17日
 6. 吉野一郎. Lung cancer surgery Patient selection & spectrum of surgical procedures 3rd World Congress of Thoracic Imaging, ソウル, 2013年6月10-11日
 7. 吉野一郎. 長微量検体による肺癌術前遺伝子プロファイル検索システムの構築 第36回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 大宮, 2013年6月20日
 8. 吉野一郎. 間質性肺炎合併肺癌の外科治療 第5回福島県肺癌研究会, 郡山, 2013年7月6日
 9. 吉野一郎. 肺癌治療における Evidence-Based Surgery と Rationale-based Surgery: - リンパ節郭清を中心に 岡山呼吸器外科カンファレンス, 岡山, 2013年8月31日
 10. 吉野一郎. 肺癌根治術としての Sublobar resection と論点(講義)
 - Learning Expertise in Thoracic Surgery 2013, 東京, 2013年9月21日
 11. Inoue M, Yoshino I (Co Author). Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years; The Japanese lung cancer registry study 2004 International Association for the Study of Lung Cancer, シドニー, 2013年10月27-30日
 12. Okumura M, Yoshino I (Co Author). Outcome of surgical treatment for thymic epithelial tumors based on the nationwide retrospective database of 3033 patients in Japan International Association for the Study of Lung Cancer, シドニー, 2013年10月27-30日
 13. Nakagawa Y, Yoshino I (Co Author). Analysis of lymphatic metastases of thymic epithelial tumor on Japanese database International Association for the Study of Lung Cancer, シドニー, 2013年10月27-30日
 14. Sekine Y, Yoshino I (Co Author). The impact of combined pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease on long term survival after lung cancer surgery. International Association for the Study of Lung Cancer, シドニー, 2013年10月27-30日
 15. Kometani T, Yoshino I (Co Author). A pilot study on the effects of perioperative administration of the neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, to Non Small Lung Cancer patients with Preoperative risk factors of acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection International Association for the Study of Lung Cancer, シドニー, 2013年10月27-30日
 16. Sawabata N, Yoshino I (Co Author). Japanese nation wide lung cancer registries conducted by the Japanese joint committee of lung cancer registry

- (JJCLCR) International Association for the Study of Lung Cancer, シドニー, 2013年10月27-30日
17. Tada H, Yoshino I (Co Author). Update data of biomarker analysis of WJOG4107(A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with S-1 versus CDDP+S-1 for resected stage II-III A Non-small cell lung cancer (NSCLC) International Association for the Study of Lung Cancer, シドニー, 2013年10月27-30日
18. 尹貴正、岩田剛和、佐田諭己、椎名裕樹、山本高義、鎌田稔子、森本淳一、中島崇裕、鈴木秀海、田川哲三、溝淵輝明、吉田成利、吉野一郎. 長期生存を得た腭癌肺転移の一例 第163回日本胸部外科学会関東甲信越地方会, 東京, 2013年11月2日
19. 吉野一郎、坂入祐一、中島崇裕、鈴木秀海、岩田剛和、田川哲三、溝淵輝明、吉田成利. 肺癌進展形式に Segmental Compartment concept は成立するか? 第54回日本肺癌学会総会, 東京, 2013年11月21-22日
20. 中島崇裕、坂入祐一、稲毛輝長、山本高義、森本淳一、鎌田稔子、尹貴正、鈴木秀海、田川敬三、岩田剛和、溝淵輝明、吉田成利、吉野一郎. 分子標的治療時代における EBUS-TBNA 検体を用いたバイオマーカー診断 第54回日本肺癌学会総会, 東京, 2013年11月21-22日
21. 溝淵輝明、山本直敬、中嶋美緒、馬場雅行、鎌田正、藤澤武彦、吉田成利、吉野一郎. 炭素線治療後局所再発に対するサルベージ手術例の検討 第54回日本肺癌学会総会, 東京, 2013年11月21-22日
22. 岩田剛和、吉田成利、星野英久、椎名裕樹、稲毛輝長、山本高義、尹貴正、鎌田稔子、森本淳一、坂入祐一、鈴木秀海、中島崇裕、田川哲三、溝淵輝明、

中谷行雄、吉野一郎. NBI 併用拡大観察用胸腔鏡を用いた肺癌胸膜浸潤の術中診断 第54回日本肺癌学会総会, 東京, 2013年11月21-22日

G. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1 臨床結果

症例	効果判定	観察・追跡期間	転帰
1	SD	11.6ヶ月	原病死
2	PD	9.0ヶ月	原病死
3	PR	21.4ヶ月	生存
4	SD	11.5ヶ月	原病死
5	SD	14.7ヶ月	生存
6	SD	10.4ヶ月	原病死
7	PD	14.0ヶ月	生存
8	PD	9.5ヶ月	原病死
9	PD	9.2ヶ月	生存
10	PD	9.0ヶ月	生存
11	PD	9.3ヶ月	生存
12	SD	2.8ヶ月	生存
13	SD	3.9ヶ月	生存
14	PD	2.6ヶ月	生存
15	PD	5.2ヶ月	生存
16	PD	2.6ヶ月	生存