

## NKT 細胞を用いた免疫細胞治療における免疫モニタリングに関する研究

研究分担者：中山 俊憲	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学	教授
研究協力者：加藤 美紀	千葉大学未来医療教育研究センター	特任研究員
三瀬 直子	千葉大学大学院医学薬学府	大学院生
中野 友理	千葉大学大学院医学薬学府	大学院生

### 研究要旨

$\alpha$ GalCer パルス樹状細胞の静脈内投与に関する第 Ⅲ 相臨床研究を施行するために調製された、患者自己末梢血単核球由来 $\alpha$ Galactosylceramide ( $\alpha$ GalCer) パルス樹状細胞の表面上に発現する抗原分子の検討を行った。従来の樹状細胞マーカーとされる HLA-DR、CD11c、CD86 に加え、樹状細胞誘導により発現が低下する CD14 の発現率を検討したところ、各表面マーカーは症例間で発現率に差は認められたものの、各症例ともに各投与細胞間で比較的安定した発現を示すとともに、CD14 分子の発現低下を認めた。また、治療前後の患者末梢血 NKT 細胞、NK 細胞の増加率を算出したところ、それぞれ 16 例中 5 例および 10 例で有意な増加を認めた。さらに $\alpha$ GalCer 特異的インターフェロン  $\gamma$  産生細胞能の検討を 14 例で行い、7 例で治療後の産生細胞数の増加を検出した。これらの免疫パラメーターが主要評価項目である生存期間とどのように相関するか、今後の追跡調査の結果と合わせて引き続き検討を加える必要がある。

### A. 研究目的

アフエレーシスによって採取された末梢血より誘導し、NKT 細胞特異的リガンドである $\alpha$ Galactosylceramide( $\alpha$ GalCer) をパルスし提示させた樹状細胞は *in vivo* で NKT 細胞を認識し、活性化することが期待される。患者末梢血より誘導した樹状細胞について、表面抗原マーカーを中心とした質的評価を行い、免疫細胞療法における臨床効果との関係を検討する。また、この治療用免疫細胞である $\alpha$ GalCer パルス

樹状細胞の作用機序として、体内で NKT 細胞を活性化することによって抗腫瘍効果に役割を果たす他の免疫細胞も活性化することが考えられていることから、細胞投与と臨床効果との因果関係を証明するには、*in vivo* における免疫反応を客観的に評価する必要がある。そこで治療期間中に採取した患者末梢血単核球を用いて *in vivo* での NKT 細胞特異的な免疫反応を解析した。

## B. 研究方法

### 1) 投与細胞の免疫モニタリング

患者末梢血単核球より誘導した樹状細胞分画を含んだ培養細胞集団を用いることで、効率良く NKT 細胞を活性化できることはすでに示されており、樹状細胞の特徴となる基本的な表面抗原に関する発現検討がなされてきている。しかし培養細胞の発現する抗原分子の中で効果予測可能となりうるマーカーが存在しないことから、表面抗原発現として、樹状細胞の代表的なマーカーである HLA-DR、CD11c、CD86 の発現をフローサイトメトリー法にて検討した。さらに末梢血単球での強い発現を認め、樹状細胞への誘導にて発現が著しく低下することが知られている CD14 分子の細胞表面発現割合の検討を行い、末梢血における免疫反応や臨床効果との関係を検討した。

### 2) 治療前後の末梢血単核球モニタリング

$\alpha$ GalCer パルス樹状細胞投与による生体内での反応を確認するため、末梢血単核球中における NKT 細胞および NKT 細胞活性化にて2次的な活性化が期待される NK 細胞について、フローサイトメトリー法にて検討した。NKT 細胞は CD3 陽性、V $\alpha$ 24 抗原受容体陽性、V $\beta$ 11 抗原受容体陽性細胞と定義し、NK 細胞は CD3 陰性かつ CD56 陽性と定義した。末梢血リンパ球中の NKT 細胞、NK 細胞の割合を測定し、血液学的検査で得られた全白血

球数とリンパ球分画の割合を元に、各治療ポイントでの末梢血 1 mL あたりの NKT 細胞数、NK 細胞数を算出した。治療開始時の NKT 細胞数、NK 細胞数を基準として、治療介入後の NKT 細胞数、NK 細胞数の増加割合とその中での最大増加割合を求め、臨床効果との比較を行った。さらに凍結保存した末梢血単核球を用いて、*in vitro* で  $\alpha$ GalCer によって再刺激した際の  $\alpha$ GalCer 特異的インターフェロン (IFN- $\gamma$ ) 産生細胞数を、ELISPOT 法を用いて各症例ごとに同時に測定した。この assay 系における IFN- $\gamma$ 産生細胞は、活性化した NKT 細胞のみならず、NKT 細胞の発揮する免疫増強効果によって活性化した NK 細胞の一部も寄与することが判明している。

(倫理面への配慮)

本研究は免疫モニタリングとして臨床研究に含まれる研究であり、臨床研究全体として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。全ての被験者に対して文書による説明と同意を得ている。用いた検体は全て匿名化されており、個人情報の管理にも十分配慮をして研究を実施している。

## C. 研究結果

### 1) 投与細胞の免疫モニタリング

成分採血にて得られた末梢血単核球より誘導し、治療に用いた培養細胞投与群における、HLA-DR、CD11c、

CD86 および CD14 分子の細胞表面発現割合を検討すると、症例間で発現率に差は認められたものの、各症例ともに 4 回の投与細胞で比較的安定した発現を示した (表 1)。特に NKT 細胞と樹状細胞の相互作用に重要な CD86 分子の発現は各症例とも高い割合で発現を認めている。これまでに投与された培養細胞全体の各マーカーの平均発現率は、HLA-DR が 64.5%、CD11c が 23.2%、CD86 が 78.8%、CD14 は 1.3%であった。

## 2) 治療前後の末梢血単核球モニタリング

治療開始時と比較し、全コースを通じて NKT 細胞数が 1.5 倍以上の増加を認めたのは 16 例中 5 例であり、NK 細胞が 1.5 倍以上増加を認めたのは 10 例であった (表 2)。さらに各コース開始時点を基準として、NKT 細胞数の増減を解析してみると、1 コースまたは 2 コース開始時から増加を認めた症例は、16 例中 9 例であった。

NKT 細胞の機能解析のための末梢血単核球中の  $\alpha$ GalCer 反応性 IFN- $\gamma$  産生細胞数の検討を 14 例で行い、治療開始時と比較し 7 例で治療経過中に 2 倍以上の明らかな増加を認めた (表 2)。IFN- $\gamma$  産生細胞数が増加を認めた 7 例における腫瘍縮小効果は、partial response (PR) 1 名、stable disease (SD) 3 名、progressive disease (PD) 4 名である一方、増加を認めなかった症例における腫瘍縮小効果は SD 3 名、

PD 5 名であった。今後、 $\alpha$ GalCer 反応性 IFN- $\gamma$  産生細胞数と全生存期間との関連について、追跡調査によって全生存期間を確定させた後に検討を行う。

## 3) 樹状細胞上の表面抗原発現率と NKT 細胞特異的免疫反応の関連性の検討

樹状細胞の表面抗原発現と末梢血 NKT 細胞の増加の関係を検討するために、末梢血 NKT 細胞が開始時より増加した症例群 (症例 6, 8, 9, 12, 13) とそれ以外の症例群における、樹状細胞上の表面抗原発現率を比較してみると、HLA-DR (増加群 73.4%、非増加群 60.9%)、CD11c (増加群 20.1%、非増加群 24.3%)、CD86 (増加群 79.9%、非増加群 78.4%)、CD14 (増加群 1.5%、非増加群 1.1%) と HLA-DR 発現が NKT 細胞上昇群で高い傾向にあったが、他の表面マーカーには差を認めなかった。

一方、樹状細胞の表面抗原発現が  $\alpha$ GalCer 反応性 IFN- $\gamma$  産生細胞数に及ぼす影響を検討すると、IFN- $\gamma$  産生細胞増加群と非増加群における表面マーカーの発現割合を検討すると、HLA-DR 発現は増加群 65.6%、非増加群 61.5%、CD11c 発現割合は増加群 25.4%、非増加群 20.6%、CD86 発現割合は増加群 78.3%、非増加群 80.4%、CD14 発現割合は増加群 1.1%、非増加群 1.2%であり、2 群間に差は認められなかった。今後症例を重ねて検討するとともに、主要評価項目である全生存

期間のデータ確定を得てさらに検討を行う予定である。

#### D. 考察

樹状細胞のモニタリングとして、樹状細胞の代表的な表面マーカーである HLA-DR と CD11c、CD86 分子および樹状細胞の誘導により発現が著しく低下もしくは消失する CD14 分子による評価を行い、特に樹状細胞と NKT 細胞の相互作用に必要で、樹状細胞の成熟化や NKT 細胞の活性化とサイトカイン産生に重要な働きをする CD86 分子が安定して高発現していることが明らかとなった。また単球で高発現する表面マーカーである CD14 分子は低下もしくはほぼ消失しており、単球から樹状細胞への誘導が問題無くなされていることが確認された。NKT 細胞の活性化の指標から樹状細胞の機能を検討すると、NKT 細胞の増加が認められた症例群で投与された樹状細胞の HLA-DR 発現が高い傾向にあることが示唆されていることから、樹状細胞誘導に重要なマーカー候補になる可能性が考えられる。しかしこれまでの 16 例の検討では発現率の差（12.5%）が大きくないことから、今後も症例を追加しデータを蓄積していくことで、HLA-DR 分子の発現の意義を明らかとしていく。

治療前後での末梢血単核球を用いた免疫モニタリングは、全身的な NKT 細胞特異的免疫反応の誘導を示し、これらの免疫モニタリングが細胞投与と臨床効果の関

係を証明する手段となることが期待されている。今回の免疫モニタリングとして、NKT 細胞、NK 細胞数といった単純な数の変化に加えて、NKT 細胞の機能変化として、 $\alpha$ GalCer 反応性 IFN- $\gamma$ 産生細胞数の検討を行った。 $\alpha$ GalCer 反応性 IFN- $\gamma$ 産生細胞数の検討が終了した 14 例中、7 例で 2 倍以上の IFN- $\gamma$ 産生細胞数の増加を認め、臨床効果 PR の 1 例および SD の 2 例で、 $\alpha$ GalCer 反応性 IFN- $\gamma$ 産生細胞数の増加を認めている。現時点では臨床効果との関連は明らかでは無いが、今後全生存期間との関連が最も重要となることから、今後の予後追跡調査から得られる全生存期間の確定を行って、免疫反応データとの関連を検討していく。またこれらの治療経過に沿って得られる免疫バイオマーカーに加えて、治療前に得られている免疫モニタリングのデータが、治療効果の予測を可能とするバイオマーカーとなりうるか、検討を進めていく予定である。

#### E. 結論

樹状細胞の表面抗原は、細胞調製にて比較的安定した発現を示し、HLA-DR の発現が重要な可能性が示唆された。また  $\alpha$ GalCer 特異的インターフェロン産生細胞能の増強症例では、良好な臨床効果が得られる可能性があり、今後主要評価項目である生存期間とどのように関連するか検討を加えていく。

#### F. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Onodera, A., Tumes, D. J., and Nakayama, T.: Too much of a good thing. *Nat. Immunol.* 2013; 14(2): 112-114
2. Mucida, D., Husain, M. M., Muroi, S., van Wijk, F., Shinnakasu, R., Naoe, Y., Reis, B. S., Huang, Y., Lambolez, F., Docherty, M., Attinger, A., Shui, J. -W., Kim, G., Lena, J. C., Sakaguchi, S., Miyamoto, C., Wang, P., Atarashi, K., Park, Y., Nakayama, T., Honda, K., Ellmeier, W., Kronenberg, M., Taniuchi, I., and Cheroutre, H.: Transcriptional reprogramming of mature CD4<sup>+</sup> helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes. *Nat. Immunol.* 2013; 14(3): 281-289
3. Hosokawa, H., Tanaka, T., Suzuki, Y., Iwamura, C., Ohkubo, S., Endoh, K., Kato, M., Endo, Y., Onodera, A., Tumes, D. J., Kanai, A., Sugano, S., and Nakayama, T.: Functionally distinct Gata3/Chd4 complexes coordinately establish T helper 2 (Th2) cell identity. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2013; 110(12): 4691-4696
4. Suzuki, J., Kuwahara, M., Tofukuji, S., Imamura, M., Kato, F., Nakayama, T., Ohara, O., and Yamashita, M.: A novel small compound SH-2251 suppresses Th2 cell-dependent airway inflammation through selective modulation of chromatin status at the *Il5* gene locus. *PLOS ONE.* 2013; 8(4): e61785.
5. Jabara, H. H., Ohsumi, T., Chou, J., Massaad, M. J., Benson, H., Megarbane, A., Chouery, E., Mikhael, R., Gorka, O., Gewies, A., Portales, P., Nakayama, T., Hosokawa, H., Revy, P., Herrod, H., Le Deist, F., Lefranc, G., Ruland, J., and Geha, R. S.: A homozygous mucosa-associated lymphoid tissue 1 (*MALTI*) mutation in a family with combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(1): 151-158
6. Hasegawa, A., Iwamura, C., Kitajima, M., Hashimoto, K., Otsuyama, K., Ogino, H., Nakayama, T., and Shirai, M.: Crucial role for CD69 in the pathogenesis of dextran sulphate sodium-induced colitis. *PLOS ONE.* 2013; 8(6): e65494.
7. Yamashita, J., Iwamura, C., Ito, T., Narita, M., Hara, Y., Sasaki, T., Masuda, D., Takahashi, M., Tsuchiya, M., Hada, K., Ishikawa, M., Matsuo, T., Ohno, Y., Tanaka, H., Maruyama, H., Ogawa, Y., and Nakayama, T.: Paraoxonase-1 suppresses experimental colitis via the inhibition of IFN- $\gamma$  production from CD4 T cells. *J. Immunol.* 2013; 191(2): 949-960
8. Sasaki, T., Onodera, A., Hosokawa, H., Watanabe, Y., Horiuchi, S., Yamashita, J., Tanaka, H., Ogawa, Y., Suzuki, Y., and Nakayama, T.: Genomic-wide gene expression profiling revealed a critical role for GATA3 in the maintenance of the Th2 cell identity. *PLOS ONE.* 2013; 8(6): e66468.
9. Homma, T., Kinugawa, S., Takahashi, M., Sobirin, M. A., Saito, A., Fukushima, A., Suga, T., Takada, S., Kadoguchi, T., Masaki, Y., Furihata, T., Taniguchi, M., Nakayama, T., Ishimori, N., Iwabuchi, K., and Tsutsui, H.: Activation of invariant natural killer T cells by  $\alpha$ -galactosylceramide ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 62:179-188
10. Hanazawa, A., Hayashizaki, K., Shinoda, K., Yagita, H., Okumura, K., Löhning, M., Hara, T., Tani-ichi, S., Ikuta, K., Eckes, B., Radbruch, A., Tokoyoda, K., and Nakayama, T.: CD49b-dependent establishment of T helper cell memory.

- Immunol. Cell Biol.* 2013; 91:524-531
11. Nagao, T., Kusunoki, R., Iwamura, C., Kobayashi, S., Yumura, W., Kameoka, Y., Nakayama, T., and Suzuki, K.: Correlation of Interleukin-6 and monocyte chemotactic protein-1 concentrations with crescent formation and myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody titer in SCG/Kj mice by treatment with anti-interleukin-6 receptor antibody or mizoribine. *Microbiol. Immunol.* 2013; 57(9): 640-650
  12. Suzuki, K., Suzuki, K., Nagao, T., and Nakayama, T.: Proposal of anti-moesin as a novel biomarker for ANCA-associated vasculitis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013; 17(5): 638-641
  13. Hosokawa, H., Tanaka, T., Kato, M., Shinoda, K., Tohyama, H., Hanazawa, A., Tamaki, Y., Hirahara, K., Yagi, R., Sakikawa, I., Morita, A., Nagira, M., Poyurovsky, V. M., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T.: Gata3/Ruvbl2 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(46): 18626-18631
  14. Tumes, D. J., Onodera, A., Suzuki, A., Shinoda, K., Endo, Y., Iwamura, C., Hosokawa, H., Koseki, H., Tokoyoda, K., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T.: The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4<sup>+</sup> T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity* 2013; 39(5): 819-832
  15. Nakamura, T., Fukiage, M., Higuchi, M., Nakaya, A., Yano, I., Miyazaki, J., Nishiyama, H., Akaza, H., Ito, T., Hosokawa, H., Nakayama, T., and Harashima, H.: Nanoparticulation of BCG-CWS for application to bladder cancer therapy. *J. Control. Release.* 2013; 176:44-53
  16. Fujii, S., Shimizu, K., Okamoto, Y., Kunii, N., Nakayama, T., Motohashi, S., and Taniguchi, M.: NKT cells as an ideal anti-tumor immunotherapeutic. *Front. Immunol.* 2013; 4:409
2. 学会発表
1. Nakayama, T. Generation and maintenance of pathogenic memory CD4 T cells. AAI Annual Meeting, Honolulu Hawaii, 5/3-7/2013
  2. 中山俊憲 Th2 細胞の分化維持機構におけるエピジェネティクスの役割 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜 2013 年 5 月 11-12 日
  3. 米倉修二、櫻井大樹、稲嶺絢子、中山俊憲、岡本美孝 スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜 2013 年 5 月 11-12 日
  4. Nakayama, T. Pathogenic memory Th2 cells in the airway. Department of Immunology Special Seminar, Toronto Canada, 6/12/2013
  5. Nakayama, T. iNKT Cell-Based Immunotherapy for Cancer. Keck School of Medicine of USC Research Seminar Series, Los Angeles USA, 6/14/2013
  6. 中山俊憲 NKT 細胞免疫系をターゲットにしたがんの免疫細胞治療-10 年間の臨床研究の成果と今後の展望- 肺がんセミナー, 福岡, 2013 年 6 月 21 日
  7. Nakayama, T. Pathogenic memory Th2 cells in the airway. RCAI International Summer Program 2013, Yokohama, 6/21-26/2013
  8. 中山俊憲 NKT 細胞免疫系をターゲットにした肺癌と頭頸部癌の免疫細胞治療-10 年間の臨床研究の成果と今後の展望- 第 11 回京阪神耳鼻咽喉科臨床懇話会, 大阪, 2013 年 6 月 29 日
  9. 中山俊憲、本橋新一郎、國井直樹、岡本美孝 NKT 細胞免疫系をターゲット

- にしたがんの免疫細胞治療-10年間の臨床研究の成果と今後の展望- 第17回日本がん免疫学会総会, 山口, 2013年7月3-5日
10. 中山俊憲 NKT細胞免疫系を標的にしたがん免疫治療の開発研究 第7回長崎呼吸器がんセミナー, 長崎, 2013年7月19日
  11. Nakayama, T. Generation and maintenance of memory CD4 T cells. 7th International Leukocyte Signal Transduction Conference, Greece, 9/8-13/2013
  12. Shinoda, K., and Nakayama, T. CD69 regulates the formation of resting T helper memory. 7th International Leukocyte Signal Transduction Conference, Greece, 9/8-13/2013
  13. Motohashi, S., Kunii, N., Taniguchi, M., Yoshino, I., Okamoto, Y., and Nakayama, T. NKT cell-targeting therapy for lung cancer and head and neck cancer. 7th International symposium on CD1 and NKT cells, France, 9/13-17/2013
  14. 中山俊憲、本橋新一郎、國井直樹、岡本美孝 抗腫瘍免疫機構の最先端 第66回日本胸部外科学会定期学術集会, 仙台, 2013年10月16-19日
  15. 中山俊憲 T細胞免疫記憶とアレルギー性気道炎症制御 第25回多摩アレルギー懇話会, 新宿, 2013年10月18日
  16. 中山俊憲 免疫記憶 CD4T細胞による慢性気道炎症制御 平成25年度遺伝子病制御研究所研究集会 感染・免疫・炎症・発癌, 札幌, 2013年10月25日
  17. 中山俊憲 免疫記憶とアレルギー性気道炎症制御 第2回えひめ骨と免疫学セミナー, 愛媛, 2013年11月21日
  18. Nakayama, T., Iwamura, C., Shinoda, K., and Endo, Y. Pathogenic memory Th2 cells in the airway and regulation by activated NKT cells in vivo. 第36回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2013年11月28-30日
  19. Nakayama, T., Endo, Y., Onodera, A., and Tumes, D. J. Generation and maintenance of pathogenic memory CD4 T cells. The 3rd CSI/JSI/KAI Joint Symposium on Immunology, Korea, 12/1-3/2013
  20. Nakayama, T. Pathogenic memory Th2 cells in the airway. 第36回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013年12月3-6日
  21. Nakayama, T. Generation and maintenance of CD4 T cell memory. Germany-Japan Immunology Seminar 2013 in Shizuoka - Challenge in Immunology for Opening the Door to the Understanding of Human System and Disease -, Shizuoka, 12/5-9/2013
  22. Nakayama, T. Effector and Memory CD4 T cells. Overview Talk 第42回日本免疫学会総会学術集会, 幕張, 2013年12月11-13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 投与細胞中の樹状細胞関連表面抗原発現割合**

症例	HLA-DR	CD11c	CD86	CD14
1	50.4 ± 13.2	33.2 ± 15.9	70.0 ± 6.4	2.2 ± 2.0
2	49.1 ± 7.7	29.2 ± 9.4	81.7 ± 12.1	0.7 ± 0.4
3	21.9 ± 12.7	44.1 ± 13.9	65.6 ± 19.3	0.6 ± 0.6
4	46.8 ± 10.7	32.4 ± 9.1	72.7 ± 15.5	2.4 ± 1.0
5	42.5 ± 19.3	7.7 ± 2.1	90.2 ± 5.7	1.0 ± 0.2
6	64.7 ± 17.6	28.6 ± 9.3	88.2 ± 11.0	1.6 ± 0.9
7	69.7 ± 1.7	12.5 ± 3.8	77.1 ± 9.8	0.6 ± 0.1
8	66.8 ± 13.3	36.3 ± 13.9	69.2 ± 19.9	0.8 ± 0.1
9	59.4 ± 9.7	15.0 ± 8.2	66.6 ± 3.2	0.6 ± 0.2
10	81.9 ± 7.0	13.6 ± 3.3	82.3 ± 5.9	0.3 ± 0.9
11	80.4 ± 9.5	22.8 ± 4.0	79.0 ± 17.3	0.7 ± 0.3
12	84.9 ± 4.9	15.2 ± 4.6	86.0 ± 7.4	1.0 ± 0.9
13	84.7 ± 4.6	12.4 ± 2.3	80.7 ± 10.2	1.1 ± 0.2
14	91.9 ± 3.9	28.9 ± 8.2	90.8 ± 7.2	1.0 ± 0.5
15	51.1 ± 10.8	27.9 ± 7.1	66.3 ± 15.7	3.3 ± 2.5
16	85.9 ± 5.7	15.3 ± 4.2	87.0 ± 6.4	1.3 ± 0.4

**表 2 臨床効果および NKT 細胞特異的免疫反応**

症例	臨床効果	NKT細胞数増加	NK細胞数増加	IFN- $\gamma$ 産生細胞数増加
1	SD	1.0	1.1	2.3
2	PD	0.3	3.7	1.9
3	PR	1.4	3.0	5.9
4	SD	0.9	1.1	0.8
5	SD	0.3	1.2	1.5
6	SD	3.5	1.1	4.4
7	PD	1.0	2.2	6.5
8	PD	1.6	1.4	1.2
9	PD	3.5	1.5	4.6
10	PD	1.4	1.6	2.1
11	PD	0.4	1.2	1.7
12	SD	5.1	2.0	1.4
13	SD	4.0	2.1	1.8
14	PD	0.4	1.7	2.1
15	PD	0.4	1.8	n.d.
16	PD	0.5	1.5	n.d.

SD: stable disease, PD: progressive disease, PR: partial response, n.d.: not done