

本試験は臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示、平成20年7月改正)、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守する。

C. 研究成果

顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF、一般名: フィルグラスチム)は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する。本邦では、白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して、造血幹細胞の末梢血への動員のための投与が臨床的に行われている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や、脳卒中モデルに対する神経保護作用などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている。これらの報告から、我々はG-CSFが損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため、我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルにG-CSFの投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善した。さらに我々は、G-CSFの損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから、①G-CSFにより動員された骨髄由来幹細胞が脊髄損傷部に生着する、②直接的に神経細胞死を抑制する、③Oligodendrocyteの細胞死を抑制し髄鞘を保護する、④炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制する、⑤血管新生を促進する、という効果が明らかとなった。これらのデータから、G-CSFが急性脊髄損傷において神経保護作用を有する可能性が示唆された。G-CSFを経静脈的に投与すると末梢血中に造血幹細胞が多数動員される。この動員された造血幹細胞の中に表面にCD34抗原を持つ骨髄単核球細胞の分画がある。G-CSF動員末梢血幹細胞(CD34陽性細胞)が急性脊髄損傷における神経保護のどのように関わって

いるかを解析する目的で、我々は動物モデルでの基礎研究を行った。すなわち、マウス脊髄不全損傷モデルを作成し、G-CSF動員末梢血幹細胞(CD34陽性細胞)の脊髄損傷部への移植の治療効果を検討した。その結果、CD34陽性細胞移植群においては対照群(Bufferのみを注入)に比し、移植後6週から8週にかけて有意な行動の改善を認めた。健常な脊髄においては血液脊髄関門(Blood Spinal Cord Barrier)が存在するため、G-CSFを投与して末梢血中に動員される造血幹細胞のうち脊髄内に生着しうる数はごく一部にすぎない。しかし、急性脊髄損傷においてはこのBlood Spinal Cord Barrierの破綻に伴い、G-CSFを投与することにより急性期には脊髄の損傷部に造血幹細胞が多数生着し、脊髄再生に関与すると考えられる。これらの根拠から、我々は急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者に対するG-CSFの臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008年3月に承認され、2008年6月より安全性・有効性確認を主目的とする医師主導型自主臨床試験を開始した。このプロジェクトは、平成20~22年度の厚生労働科学研究費補助金(H20-臨床研究-一般-013)の交付を受けた。平成20~21年度に安全性評価を主目的とする臨床試験Phase I/IIaを施行した。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、コントロールを設定しないものである。第一段階として5例にG-CSFとして5 μ g/kg/日を連続5日間経静脈点滴静注投与し、第二段階として12例に10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与した。その結果、全例で程度の差はあるものの運動、感覚麻痺の改善を認めた。血液所見において投与期間中に白血球数の有意な上昇を認めたが投与終了後速やかに投与前の値に戻り、また、重篤な有害事象の発生を認めることはなく、急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者におけるG-CSF投与

の安全性を確認した。この結果から、G-CSF の至適投与量・投与期間・投与方法は $10 \mu\text{g/kg/日}$ の 5 日間経静脈点滴静注投与と判断した。しかし急性脊髄損傷では、受傷時の損傷の程度により神経症状の改善の程度が異なる。また、自然経過で神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF 投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は容易ではない。そこで引き続き我々、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証するため、平成 21～22 年度に多施設前向き比較対照試験(Phase IIb 臨床試験)を施行した。この試験では、G-CSF の投与量・投与期間を、前段階の Phase I/IIa 臨床試験の結果から、 $10 \mu\text{g/kg/日}$ の 5 日間連続投与とし、対象を頸髄損傷患者に限定した。さらに、G-CSF を投与せずに同様の治療を行う対照群との比較を行った。2009 年 8 月以降、急性期頸髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)を試験に登録し、G-CSF 群(G-CSF $10 \mu\text{g/kg/日}$ を連続 5 日間点滴静注)および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた。G-CSF 群 19 例、対照群 26 例が 3 ヶ月以上観察可能であった。受傷時、受傷後 3 ヶ月時の American Spinal Injury Association (ASIA)スコア (運動: 0～100 点、痛覚: 0～112 点) および ASIA Impairment Scale (AIS) (A: 完全麻痺、B: 感覚のみ残存、C: 運動不全麻痺 MMT3 未満、D: 運動不全麻痺 MMT3 以上、E: 正常の 5 段階評価) を評価し、ASIA 運動・痛覚スコア改善点数を算出した。AIS で 1 段階以上の改善を認めた例が G-CSF 群で 11 例 (57.9%)、対照群で 9 例 (34.6%) であった。ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1 ± 18.9 、対照群で 12.2 ± 14.7 であり、G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた ($p < 0.01$)。この結果から、G-CSF 神経保護療法は急性脊髄損傷患者における脊髄麻痺の改善を促進させる効果を有すると考えられ、G-CSF が急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となり得る可能性が示

された。前述のように、我々は平成 21～22 年度に G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験 (多施設前向き比較対照試験) を施行した。急性脊髄損傷患者を試験に登録し、G-CSF 群(G-CSF $10 \mu\text{g/kg/日}$ を連続 5 日間点滴静注)および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた。その結果、G-CSF 群で運動麻痺の改善が有意に良好であった。また、G-CSF 投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。以上より、G-CSF 神経保護療法は、急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となりうる可能性が十分に考えられた。しかし、これまでの試験デザインがオープンラベル試験であり、G-CSF 投与のプラセボ効果の影響を否定できない。G-CSF 神経保護療法の有効性についてのエビデンスレベルを上げるためには、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験を施行することが必要である。

平成 24 年 10 月に当院治験審査委員会にて承認を得、実施可能性等の観点から計画内容等を再考し、平成 24 年 11 月～平成 25 年 12 月にかけて 6 回にわたり、当院治験審査委員会へ臨床試験計画等変更申請をした。また、先進医療 B への申請を視野に、平成 26 年 1 月に先進医療 B に係る厚労省医政局研究開発振興課との事前相談、平成 26 年 2 月に PMDA 薬事戦略事前面談を受けた。医師主導治験の実施を推奨されたため、企業を含め再検討を行った。

協和発酵キリン株式会社は、本研究の骨子 (2 重盲検群間比較試験、急性脊髄損傷の患者、グラシ 400 $\mu\text{g/m}^2$ 日、5 日間静注投与、88 例、20 施設) に賛同し、プラセボを含む治験薬の提供することで合意した。

これを踏まえ、平成 26 年 6 月 23 日に PMDA の薬事戦略相談対面助言を受け、①対象集団、②本治験のデザイン、③評価項目、④症例数、⑤申請データパッケージ、について、討論を行い、アドバイスを受けた。そのフォローアップ

面談を平成 26 年 9 月 17 日に実施し、①二重盲検試験の実施方法、②主要評価項目とその後の観察と評価、③FAS の解析方法の再確認について、確認をした。

治験薬に関しては、一般社団法人日本脊椎脊髄病学会からの推薦により、平成 26 年度治験候補薬・機器リストに 2014 年 8 月 22 日付で掲載された。

平成 26 年 10 月 14 日に日本医師会治験促進センターに医師主導治験の治験の調整・管理に関する研究（B 研究）への申請を行い、平成 26 年 11 月 18 日に日本医師会治験促進センターにより、採択された。

現在、20 施設のうち、16 施設が確定し、残りの 4 施設を選定中である。

D. 考察

先進医療申請を視野に計画内容及び出口戦略について厚生労働省及び PMDA との議論を重ねた。その結果、医師主導治験を推奨されたため、企業を含め実施可能性について検討を行った。その後、協和発酵キリン株式会社の治験薬提供および適応症追加申請についての合意を得て日本医師会治験促進センターに治験の調整・管理に関する研究（B 研究）への申請を行い、平成 26 年 11 月 18 日に承認を頂いた。現在、参加 20 施設を選定中であり、治験届けを平成 27 年 5 月に行う予定である。

E. 結論

厚生労働省及び PMDA との相談の結果、医師主導治験を実施することになった。企業との合意のもと、日本医師会治験促進センターの治験の調整・管理に関する研究（B 研究）の承認をうけ、参加施設の選定に入った。平成 27 年度に治験を開始する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi H, Aoki Y, Nakajima A, Sonobe M, Terajima F, Saito M, Taniguchi S, Yamada M, Watanabe F, Furuya T, Koda M, Yamazaki M, Takahashi K, Nakagawa K. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H becomes elevated in the cerebrospinal fluid of patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy. J Clin Neurosci. 2014 Jul 22. [Epub ahead of print]
2. Kamiya K, Koda M, Furuya T, Kato K, Takahashi H, Sakuma T, Inada T, Ota M, Maki S, Okawa A, Ito Y, Takahashi K, Yamazaki M. Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control. Eur Spine J. 2014 Jun 25. [Epub ahead of print]
3. Masao Koda, Takeo Furuya, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi, and Masashi Yamazaki. Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mediated Neuroprotective Therapy for Spinal Cord Injury. Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord P.141
4. Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Hashimoto M, Suda K, Kajino T, Ueda H, Ito Y, Ueta T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M. A Multicenter Prospective Non-Randomized Controlled Clinical Trial to Prove Neurotherapeutic Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) for Acute Spinal Cord Injury: Analyses of Follow-Up

Cases After at Least One Year. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Feb 1;39(3):213-9.]

5. Koda M, Furuya T, Kato K, Mannoji C, Hashimoto M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Ishikawa T, Yamazaki M. Delayed G-CSF Treatment in Rats Attenuates Mechanical Allodynia Induced by Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Feb 1;39(3):192-7.
6. 加藤啓, 國府田正雄, 古矢丈雄, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志 : 【運動器疼痛治療における最近の話題】 脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の効果. *ペインクリニック* 35(8):1027-1034, 2014.08
7. 山崎正志, 國府田正雄, 古矢丈雄, 高橋宏, 藤由崇之, 佐久間毅, 加藤啓, 稲田大悟, 神谷光史郎, 橋本光宏, 林浩一, 川辺純子, 山内友規, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 染谷幸男, 鎌田尊人, 池田修, 橋本将行, 大河昭彦, 須田浩太, 揖野知道, 上田明希, 伊藤康夫, 植田尊善, 花岡英紀, 高橋和久 : 運動器再生医療研究の最先端 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた神経保護療法 医師主導型自主臨床試験. *日整会誌* 88(4):224-229, 2014.04
8. 國府田正雄, 古矢丈雄, 花岡英紀, 山崎正志 : 【頸部脊髄症の診療】 頸部脊髄症に対する再生医療 G-CSF 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験. *MBOrthop* 27(2):79-83, 2014.02

2. 学会発表

1. Satoshi Maki. Prognosis of neuroprotective therapy using G-CSF for patients with progressive compression myelopathy.

CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p104)

2. Chikato Mannoji. Spontaneous age-related reduction of residual atlantoaxial instability after Fielding type III atlantoaxial rotatory fixation in a child. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p130)
3. Hiroshi Takahashi, Yasuchika Aoki, Arata Nakajima, Masato Sonobe, Fumiaki Terajima, Masahiko Saito, Shinji Taniguchi, Manabu Yamada, Takeo Furuya, Masao Koda, Masashi Yamazaki, Kazuhisa Takahashi, Koichi Nakagawa. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H in the cerebrospinal fluid becomes elevated in patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy: a human pilot study. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p143)
4. Satoshi Maki. Feasibility of C2 pedicle screw fixation associated with patient-specific anatomic factors; what precludes C2 pedicle screw placement? CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p195)
5. Masao Koda, Takeo Furuya, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi. Dropped head syndrome after cervical laminoplasty: a case control study. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p240)
6. Mitsutoshi Ota. Postoperative progression of ossification of the posterior longitudinal

- ligament in the cervical spine. Difference between two surgical procedures: Posterior Decompression with Instrumented Fusion versus Laminoplasty. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p266)
7. Takeo Furuya, Masao Koda, Takayuki Fujiyoshi, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Kazuhisa Takahashi, Masashi Yamazaki. Radiographic evaluation in asymptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p272)
 8. Mitsutoshi Ota. Factors contributing to the effect of a clinical trial of G-CSF neuroprotective therapy for acute spinal cord injury. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p288)
 9. Taigo Inada. Production of Schwann cell-sheet from rat's sciatic nerves as a new technique of cell transplantation for spinal cord injuries. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p289)
 10. Satoshi Maki. Proton magnetic resonance spectroscopy of the cervical spinal cord. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p306)
 11. Taigo Inada. The effects of cervical alignment after posterior occipitocervical fusions. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p336)
 12. Masao Koda, Takeo Furuya, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi, Masashi Yamazaki. Mid- to long-term outcomes of posterior decompression with instrumented fusion for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. CSRS-AP 5th Annual Meeting 2014. April 3-5, 2014 Ho Chi Minh, Vietnam (Abstract p339)
 13. Mannoji C, Okamoto Y, Kon T, Motegi H, Koda M, Furuya T, Yamazaki M, Murakami M. Is crowned dens syndrome rare? CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p10)
 14. Maki S, Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Yamazaki M. Prognosis of neuroprotective therapy using G-CSF for patients with progressive cervical myelopathy. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p14)
 15. Maki S, Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Yamazaki M. Prognosis of neuroprotective therapy using G-CSF for patients with progressive cervical myelopathy. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p14)
 16. Kamiya K, Furuya T, Inada T, Ota M, Maki S, Hashimoto M, Mannoji C, Yamazaki M. Clarification of the molecular bases of the vulnerability in aged spinal cord. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p18)
 17. Ota M, Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Maki S, Yamazaki M. Postoperative progression of ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine. Difference between two surgical procedures: posterior decompression with instrumented

- fusion versus laminoplasty. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p19)
18. Maki S, Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Yamazaki M. Prognosis of neuroprotective therapy using G-CSF for patients with progressive cervical myelopathy. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p22)
 19. Mannoji C, Saisu T, Kamegaya M, Okamoto Y, Kon T, Koda M, Furuya T, Murakami M. Spontaneous age-related reduction of residual atlantoaxial instability after fielding type III atlantoaxial rotatory fixation in a child. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p23)
 20. Inada T, Mannoji C, Furuya T, Kamiya K, Maki S, Ota M, Takahashi K, Koda M. Production of schwann cell-sheet from rat' s sciatic nerves as a new technique of cell transplantation for spinal cord injuries. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p24)
 21. Maki S, Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Yamazaki M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the cervical spinal cord. CSRS-ES 30th Annual Meeting. June 25-27, 2014 Pamplona (Abstract p24)
 22. Kamiya. Clarification of the molecular bases of the vulnerability in aged spinal cord. The 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting. September 2-4, 2014 Netherlands (Abstract p49)
 23. Maki. Proton magnetic resonance spectroscopy of the cervical spinal cord. The 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting. September 2-4, 2014 Netherlands (Abstract p67)
 24. Masao Koda, Takeo Furuya, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi, Masashi Yamazaki. Mid- to long-term outcomes of posterior decompression with instrumented fusion for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. The 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting. September 2-4, 2014 Netherlands (Abstract p95)
 25. Mannoji. Spinal cord infarction in a patient receiving hormone replacement therapy. The 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting. September 2-4, 2014 Netherlands (Abstract p95)
 26. Inada. Production of Schwann cell-sheet from rat' s sciatic nerves as a new technique of cell transplantation for spinal cord injuries. The 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting. September 2-4, 2014 Netherlands (Abstract p107)
 27. Ota. Factors contributing to the effects of G-CSF neuroprotective therapy used in a clinical trial for acute spinal cord injury. The 53rd ISCoS Annual Scientific Meeting. September 2-4, 2014 Netherlands (Abstract p108)
 28. 稲田大悟, 萬納寺誓人, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 牧聡, 大田光俊, 橋本将行, 高橋和久, 國府田正雄『脊髄損傷に対するラット坐骨神経由来シュワン細胞シートを用いた新しい細胞移植法』第13回日本再生医療学会総会、2014年3月4日-3月6日 国立京都国際会館
 29. 山崎正志『上位頸椎インストゥルメンテーション手術のコツと注意点』第54回関東整形災害外科学会、2014年3月28日-29日 パシフィコ横浜 (抄録集 p.56)

30. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 山崎正志, 大河昭彦, 高橋和久『頸部脊柱管拡大術後首下がりをつたした症例の検討』第54回関東整形災害外科学会、2014年3月28日-29日 パシフィコ横浜 (抄録集 p.90)
31. 國府田正雄, 萬納寺誓人, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『頸部脊柱管拡大術後隣接椎間障害に起因する C8 神経根障害により下垂指をつたした 2 例』第54回関東整形災害外科学会、2014年3月28日-29日 パシフィコ横浜 (抄録集 p.91)
32. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 山崎正志, 大河昭彦, 高橋和久『胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術の中長期成績』第54回関東整形災害外科学会、2014年3月28日-29日 パシフィコ横浜 (抄録集 p.97)
33. 新穀正明, 石川哲大, 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 山崎正志『前方椎弓根スクリュー(APS) 併用による多椎間頸椎前方除圧固定術の成績—移植骨と母床との骨癒合の有無は臨床成績に影響するのか—』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集 P.222)
34. 國府田正雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 古矢丈雄, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志『胸椎後縦靱帯骨化症の骨化巣には後方固定術後に癒合・リモデリングがおこり厚みが減る』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集 P.270)
35. 神谷光史郎, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 稲田大悟, 藤由崇之, 古矢丈雄, 高橋和久, 山崎正志『頸椎後縦靱帯骨化症における最大圧迫高位での椎間可動性と骨化状態の評価, および脊髄症の重症度との関係の評価』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集 P.270)
36. 橋本将行, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 高橋和久『ラット坐骨神経結紮モデルに対するNoggin くも膜下腔投与の有効性について』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.322)
37. 高橋宏, 青木保親, 寺島史明, 中島新, 園部正人, 斎藤雅彦, 谷口慎治, 山田学, 古矢丈雄, 國府田正雄, 高橋和久, 中川晃一『脳脊髄液中phosphorylated neurofilament subunit NF-H (pNF-H) の発現は圧迫性脊髄症急性増悪期に上昇する』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.325)
38. 石川哲大, 新穀正明, 牧聡『頸椎長範囲前方固定手術における勝骨採取部への β -tricalcium phosphate (8-TCP) 補填の治療成績』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.328)
39. 相庭温臣, 望月真人, 國府田正雄『頸椎多椎間前方除圧固定術における術後気道評価と管理』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.330)
40. 望月真人, 相庭温臣, 門田領, 國府田正雄, 山崎正志『頸椎変性疾患に対する前方除圧固定術展開から, 骨移植, プレート固定まで』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.403)
41. 古矢丈雄, 國府田正雄, 三澤園子, 佐久間毅, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『周術期ボツリス

- ス毒素注射療法併用したアテトーゼ型脳性麻痺,ジストニアに伴う頸髄症に対する手術療法』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.506)
42. 稲田大悟, 國府田正雄, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 牧聡, 大田光俊, 山崎正志, 高橋和久『後頭頸椎固定術後の頸椎アライメントへの変化』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.509)
43. 望月真人, 相庭温臣, 門田領, 國府田正雄『頸椎後縦靱帯骨化症に対する, 前方Hybrid除圧固定術の成績』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.510)
44. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『後方除圧固定は頸椎後縦靱帯骨化症の術後骨化進展を抑制する—椎弓形成術との比較—』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.511)
45. 萬納寺誓人, 岡本弦, 金民世, 國府田正雄, 古矢丈雄, 茂手木博之, 村上正純『Crowned Dens Syndrome は本当にまれな疾患か? —頸部痛患者における上位頸椎石灰化の頻度について—』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.536)
46. 神谷光史郎, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 稲田大悟, 高橋宏, 萬納寺誓人, 橋本将行, 山崎正志, 高橋和久, 國府田正雄『老化に伴う脊髄脆弱性の病態の検討』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.607)
47. 國府田正雄, 古矢丈雄, 宮下智大, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 山崎正志, 大河昭彦, 高橋和久『頸部脊柱管拡大術後首下がりをきたした症例の検討』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.674)
48. 古矢丈雄, 國府田正雄, 藤由崇之, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『無症候性頸椎後縦靱帯骨化の画像所見の検討』第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014年4月17-19日 国立京都国際会館 (抄録集P.689)
49. 牧聡, 國府田正雄, 山崎正志, 稲田大悟, 大田光俊, 神谷光史郎, 古矢丈雄, 高橋和久『C2 椎弓根スクリュー刺入困難例の解析』第87回日本整形外科学会学術総会、2014年5月22-25日 神戸国際会議場, 神戸国際展示場 (抄録集P.S212)
50. 稲田大悟, 國府田正雄, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 牧聡, 大田光俊, 山崎正志, 高橋和久『後頭頸椎固定術による頸椎アライメントの変化』第87回日本整形外科学会学術総会、2014年5月22-25日 神戸国際会議場, 神戸国際展示場 (抄録集P.S215)
51. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 橋本将行, 萬納寺誓人, 山崎正志『サイトカインによる骨髄細胞動員を用いた脊髄損傷治療』第87回日本整形外科学会学術総会、2014年5月22-25日 神戸国際会議場, 神戸国際展示場 (抄録集P.S454)
52. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志『胸椎後縦靱帯骨化症の骨化巣は術後に癒合・リモデリングが起こり厚みが減る』第87回日本整形外科学会学術総会、2014年5月22-25日 神戸国際会議場, 神戸国際展示場 (抄録集P.S585)
53. 古矢丈雄, 國府田正雄, 藤由崇之, 稲田

- 大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 山崎正志, 高橋和久『無症候性頸椎後縦靱帯骨化の画像所見』第87回日本整形外科学会学術総会、2014年5月22-25日 神戸国際会議場, 神戸国際展示場 (抄録集P.S764)
54. 神谷光史郎, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 稲田大悟, 藤由崇之, 古矢丈雄, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志『頸椎後縦靱帯骨化症における最大圧迫高位における骨化状態と椎間可動性の評価』第87回日本整形外科学会学術総会、2014年5月22-25日 神戸国際会議場, 神戸国際展示場 (抄録集P.S765)
 55. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 牧聡, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久『頸椎後縦靱帯骨化症術後の骨化進展に術式は影響するか ―椎弓形成術と後方除圧固定術の比較―』第87回日本整形外科学会学術総会、2014年5月22-25日 神戸国際会議場, 神戸国際展示場 (抄録集P.S767)
 56. 山崎正志, 野原裕, 大川淳, 松山幸弘, 長谷川和宏, 飯田尚裕『脊椎インストゥルメンテーション手術において不便を感じた例: 医療機器開発にあたって我々は何を提言すべきか?』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.87)
 57. 古矢丈雄, 國府田正雄, 藤由崇之, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 小西宏昭, 山崎正志『K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術の治療成績』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.142)
 58. 古矢丈雄, 國府田正雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症における周術期ハローベスト固定の合併症』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.146)
 59. 古矢丈雄, 國府田正雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『頸椎後方インストゥルメンテーション手術後の内固定折損について』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.146)
 60. 國府田正雄, 古矢丈雄, 萬納寺誓人, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『上位胸椎部病変に対する後方除圧固定術後に起座による姿勢性の麻痺悪化を認めた3例』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.147)
 61. 神谷光史郎, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 稲田大悟, 古矢丈雄, 山崎正志, 高橋和久『頸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術後の手術成績に影響する各因子の検討』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.148)
 62. 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 高橋和久, 山崎正志『High-riding vertebral arteryの再定義 ―C2椎弓根スクリューのtrajectoryの視点から―』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.157)
 63. 新穀正明, 石川哲大『K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する前方除圧固定術と後方除圧固定術の手術成績』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集

- p.196)
64. 國府田正雄, 古矢丈雄, 宮下智大, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『頸部脊柱管拡大術後首下がりをきたした症例の検討』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.198)
65. 萬納寺誓人, 國府田正雄, 山崎正志, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 稲田大悟, 牧聡, 大田光俊, 村上正純『頸椎後方(除圧)固定術後に生じるスクリューのゆるみの頻度』第23回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、2014年8月29-30日 アクトシティ浜松 (抄録集p.224)
66. 國府田正雄『急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法』第15回運動器科学研究会、2014年9月5-6日 ベルサール三田 (抄録集p.13)
67. 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊『HMRスペクトロスコピー (MRS) の脊髄への応用』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.76)
68. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 山崎正志『頸椎・胸椎後縦靱帯骨化症に伴う重度脊髄症の治療戦略』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.85)
69. 古矢丈雄, 國府田正雄, 藤由崇之, 稲田大悟, 山崎正志『占拠率50%以上の無症候性頸椎後縦靱帯骨化の画像所見の検討』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.121)
70. 稲田大悟, 萬納寺誓人, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 大田光俊, 國府田正雄『ラット坐骨神経由来シュワン細胞シートを用いた脊髄損傷に対する新たな細胞移植法の検討』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.151)
71. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 牧聡『転写因子KLF6脊髄損傷における関与』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.151)
72. 神谷光史郎, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 稲田大悟, 古矢丈雄『老化に伴う脊髄脆弱性の病態の検討— α -crystallin B subunitに注目して—』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.152)
73. 古矢丈雄, 大河昭彦, 國府田正雄, 神谷光史郎, 山崎正志『特発性血小板減少性紫斑病を合併した脊髄手術の周術期管理』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.181)
74. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 山崎正志『上位胸椎病変に対する後方除圧固定術後に起座による麻痺悪化を認めた3例』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.189)
75. 古矢丈雄, 國府田正雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 山崎正志『アトローゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する周術期ハローベスト固定に関連した合併症』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.200)
76. 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊『局所励起を用いた高分解能のDiffusion Tensor Imagingによる頸椎圧迫性脊髄症の評価』第49回日本脊椎病障害医学会、2014年9月11-12日 旭川グランドホテル (抄録集p.202)

77. 牧聡, 國府田正雄, 及川泰宏, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 梶田喜正, 松本浩史, 小島正歳, 小島隆行『局所励起を用いた高分解能のDiffusion Tensor Imagingによる頸椎圧迫性脊髄症の評価』第42回日本磁気共鳴医学会大会、2014年9月18-20日 ホテルグランヴィア京都 (抄録集p.152)
78. 牧聡, 國府田正雄, 及川泰宏, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 梶田喜正, 松本浩史, 小島正歳, 小島隆行『H MR スペクトロスコピー (MRS) の脊髄への応用』第42回日本磁気共鳴医学会大会、2014年9月18-20日 ホテルグランヴィア京都 (抄録集p.161)
79. 國府田正雄, 古矢丈雄, 萬納寺誓人, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 大河昭彦, 高橋和久, 山崎正志『上位胸椎部病変に対する後方除圧固定術後に起座による姿勢性の麻痺悪化を認めた3例』第63回東日本整形災害外科学会、2014年9月19-20日 京王プラザホテル (抄録集p.389)
80. 稲田大悟, 國府田正雄, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 牧聡, 大田光俊, 高橋和久, 山崎正志『上位頸椎に対する後頭頸椎固定術によって、頸椎全体アライメントに及ぼす影響』第63回東日本整形災害外科学会、2014年9月19-20日 京王プラザホテル (抄録集p.393)
81. 國府田正雄, 古矢丈雄, 宮下智大, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『頸部脊柱管拡大術後首下がりをきたした症例の検討』第63回東日本整形災害外科学会、2014年9月19-20日 京王プラザホテル (抄録集p.397)
82. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 牧聡, 山崎正志, 高橋和久『頸椎後縦靱帯骨化症の術後骨化進展後方除圧固定術と椎弓形成術での比較』第63回東日本整形災害外科学会、2014年9月19-20日 京王プラザホテル (抄録集p.401)
83. 牧聡, 國府田正雄, 及川泰宏, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 古矢丈雄, 高橋和久, 山崎正志『MRスペクトロスコピー (MRS) の脊髄への応用』第29回日本整形外科学会基礎学術集会、2014年10月9-10日 城山観光ホテル 鹿児島 (抄録集p.S1387)
84. 大田光俊, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 稲田大悟, 牧聡, 山崎正志, 高橋和久, 萬納寺誓人, 橋本将行, 國府田正雄『瘢痕形成促進する転写因子KLF6の脊髄損傷における関与』第29回日本整形外科学会基礎学術集会、2014年10月9-10日 城山観光ホテル 鹿児島 (抄録集p.S1509)
85. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志『脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子の治療効果—基礎から臨床研究まで—』第29回日本整形外科学会基礎学術集会、2014年10月9-10日 城山観光ホテル 鹿児島 (抄録集p.S1568)
86. 大田光俊『転写因子KLF6のラット脊髄損傷における関与』第1304回千葉医学会整形外科例会、2014年12月13-14日 千葉大学 亥鼻キャンパス記念講堂
87. 稲田大悟『脊髄損傷に対するラット坐骨神経由来シュワン細胞シートを用いた細胞移植法の検討』第1304回千葉医学会整形外科例会、2014年12月13-14日 千葉大学 亥鼻キャンパス記念講堂
88. 牧聡『局所励起を用いたDiffusion Tensor Imagingによる頸椎圧迫性脊髄症の評価』第1304回千葉医学会整形外科例会、2014年12月13-14日 千葉大学 亥鼻キャンパス記念講堂

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）)
分担研究報告書

非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞療法

分担研究者 本橋 新一郎 千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学 教授

研究要旨

進行・再発非小細胞肺癌の予後は不良であり、診療ガイドラインが推奨する抗癌剤による2次治療の生存期間延長効果は数ヶ月と極めて限定的である。また化学療法は副作用の発生が必発であり、加えて高齢者が多い肺癌患者は合併症を有することが多く、副作用が限定的でかつ有効な新規免疫治療の開発が望まれている。本研究では、進行・再発非小細胞肺癌を対象として、強力な抗腫瘍活性を有する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療の臨床試験(Phase II)を先進医療として実践する。35 例の単群オープン試験で主要評価項目は全生存期間であり、4 年間の登録期間、2 年間の追跡期間にて試験を行う。

平成 26 年度は平成 24 年より開始された先進医療の臨床研究を引き続き遂行した。これまでに 30 例を登録し、治療期間が終了した症例全例で追跡調査を実施した。また併せて免疫モニタリング等を実施した。

A. 研究目的

非小細胞肺癌を対象とする先進医療「非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療」の Phase II 試験を行い、その安全性・有効性を明らかにする。

B. 研究方法

以下について実施した。

先進医療の実施

(倫理面への配慮)

本研究実施にあたり、研究者等は被験者の個人情報に接するため、GCP 省令、各府庁の定める省令、臨床研究の倫理指針等の関連指針、個人情報保護法等を遵守する。研究開始に先立ち、治験審査委員会から承認を受けた同意説明文書を用いて被験者にわかりやすく説明し研究参加について自由意思による同意を文書で

得る。被験者の同意意思に影響を及ぼす可能性のある重大な情報が得られた場合にも被験者へ説明し継続意思を確認する。

C. 研究成果

平成 26 年度は、先進医療「非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療」の臨床研究を継続して実施した。

本年度は 11 症例から研究への同意を取得し、登録を行った。研究開始からは 30 例の登録を行った。1 例で原病悪化により 1 コースで中止となったが、本年度細胞投与を実施した症例に重篤な有害事象の発生を認めなかった。

【先進医療概要】

課題名：非小細胞肺癌に帯する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療

目的：切除不能進行期または再発非小細胞肺

癌に対する NKT 細胞を標的とした免疫細胞治療の安全性・有効性を明らかにすることを目的とする。

試験デザイン：

単施設による単群オープン試験

被検薬：α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞

使用方法：1 週間隔で 2 回静脈内投与し、4 週間の休薬期間後に再度 1 週間隔で 2 回静脈内投与する。

症例選択基準：

- 1) 組織学的もしくは細胞学的に非小細胞癌の確定診断が得られている
- 2) 切除不能進行期肺癌の stage IIIB/IV 期 (UICC 第 7 版)、または術後再発
- 3) 非小細胞肺癌に対する化学療法として、EGFR 遺伝子変異を認める症例ではイレッサもしくはプラチナベースの化学療法を終了しており、遺伝子変異を認めない症例ではプラチナベースの化学療法が終了している
- 4) RECIST ver 1.1 規準に則った測定可能病変が少なくとも 1 つ以上有する
- 5) 年齢：同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下
- 6) Performance Status (ECOG) 0～1
- 7) 登録時に先行治療（手術療法、化学療法あるいは放射線療法）から 4 週間以上経過している
- 8) 登録日より予後が 3 ヶ月以上期待される
- 9) 登録前 4 週以内の臨床検査で主要臓器（骨髄、肝、腎等）の機能が十分に保持されており、以下の規準を満たす
白血球数 3,000/mL 以上
血小板数 75,000/mL 以上
ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上
血清クレアチン 1.5 mg/dL 以下
総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下

AST(GOT)、ALT(GPT) 2×基準値上限以下

SpO2 (room air) 93%以上

10) 末梢血に NKT 細胞が存在する（10 個以上/末梢血 1mL）

11) 本試験の参加について患者本人から文書による同意が得られている

除外基準：

- 1) 重篤な感染症および低栄養を含む重大な合併症を有する
- 2) コントロールを必要とする胸水、腹水、心嚢水を有する
- 3) 未治療の脳転移を有する（手術、ガンマナイフでコントロールされている場合は可とする）
- 4) 同時性重複癌症例
・同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌
・局所治療により治癒と判断される上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は含めない
- 5) コルチコステロイドを内服または注射している症例
- 6) 自己免疫疾患を有する症例
- 7) 肝炎の既往がある症例
- 8) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体又は HTLV-1 抗体が陽性の症例
- 9) 重篤な心疾患症例（NYHA Class III 以上）もしくは肺疾患症例（Hugh-Jones 分類 III 度以上）
- 10) アルブミン過敏症の既往を有する症例
- 11) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性
- 12) 成分採血禁忌症例（不安定狭心症、A-V block II 度以上、WPW 症候群、完全左脚ブロック、収縮期血圧 90 以下もしくは 170torr 以上）
- 13) 担当医が本臨床研究への参加を不適当と判断した症例

目標症例数：35 例

評価項目：

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無再発生存期間、奏効率、疾患制御率、安全性、NKT 細胞特異的免疫反応

試験実施期間：

2012 年 2 月～2017 年 12 月

D. 考察

本先進医療に先立つ標準治療終了後の進行・再発非小細胞肺癌を対象とした NKT 細胞免疫療法の臨床研究では、全生存期間延長の可能性が得られ、さらに治療後に NKT 細胞特異的免疫反応が得られた症例で顕著な生存期間延長効果を認めた。本試験においても NKT 細胞特異的インターフェロンの産生能を中心とした免疫反応の解析を実施し、全生存期間などの臨床データと併せて解析するために、登録された全症例にて追跡調査を実施している。これまでに全例で予後把握ができており、すでに2年を越える生存期間が得られた症例も確認されている。なお本臨床研究は、プロジェクトマネジメント、モニタリング、症例登録、データマネジメント、統計解析業務を千葉大 ARO で実施しており、ARO によるプロジェクト管理体制のもと先進医療として順調に進めている。

E. 結論

今年度は 2012 年に承認された先進医療の臨床研究を継続して実施し、計 30 例の症例登録に至った。次年度早期に症例登録を完了するとともに、登録症例の追跡調査を全例で継続して実施する。登録症例での免疫学的解析も継続して実施し、データ登録を行った後に臨床効果との関連を検討していく予定である。これらの結果から、NKT 細胞免疫治療の発揮する抗腫瘍効果の作用機序を解明するとともに、あらかじめ効果発現が期待される症例の選択を可能とするバイオマーカーを確立する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Frigault, MJ., Lee, J., Basil, M., Carpenito, C., Motohashi, S., Scholler, J., Kawalekar, OU., Guedan, S., McGettigan, S., Posey, A Jr., Ang, S., Cooper, LJ., Platt, J., Johnson, FB., Paulos, CM., Zhao, Y., Kalos, M., Milone, M. and June, CH. Identification of chimeric antigen receptors that mediate constitutive or inducible proliferation of T cells. *Cancer Immunol Res.* in press.
2. Sun, Y., Furihata, T., Ishii, S., Nagai, M., Harada, M., Shimozato, O., Kamiyo, T., Motohashi, S., Yoshino, I., Kamiichi, A., Kobayashi, K. and Chiba, K. Unique expression features of cancer-type organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA expression in human colon and lung cancers: potential biomarker implications. *Clinical and Translational Medicine* in press.
3. Watanabe, Y., Onodera, A., Kanai, U., Ichikawa, T., Obata-Ninomiya, K., Wada, T., Kiuchi, M., Iwamura, C., Tumes, DJ., Shinoda, K., Yagi, R., Motohashi, S., Hirahara, K. and Nakayama, T. Trithorax complex component Menin controls differentiation and maintenance of T helper 17 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111(35):12829-34(2014)

2. 学会発表

1. Kunii, N., Makita, Y., Ihara, F., Uchida, R., Fujikawa, A., Sakurai, D., Motohashi, S., Nakayama, T. and Okamoto, Y. Antigen Specific Immunotherapy Based on Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells Targeted to Salivary Gland Tumor 第 43 回

- 日本免疫学会学術集会 2014 年 12 月 11 日, 京都
2. Watanabe, Y., Onodera, A., Ichikawa, T., Obata-Ninomiya, K., Wada, T., Kikuchi, M., Morimoto, Y., Shinoda, K., Yagi, R., Motohashi, S., Hirahara, K. and Nakayama, T. The trithrax complex component Menin controls differentiation and maintenance of T helper 17 cells 第 43 回日本免疫学会学術集会 2014 年 12 月 11 日, 京都
 3. Nagato, K., Motohashi, S., Nakayama, T., Yoshino, I. and Nishimura, M. I. Human melanoma antigen-specific iNKT cells engineered by the TIL 1383I T cell receptor gene transfer 2014 年 12 月 11 日, 京都
 4. 鎌田 稔子, 鈴木 茜, 藤川 陽, 三瀬 直子, 蒔田 勇治, 吉田 成利, 鈴木 秀海, 中島 崇裕, 岩田 剛和, 吉野 一郎, 中山 俊憲, 本橋 新一郎 原発性肺癌に対する NKT 細胞免疫療法における PD-1 阻害の有用性 第 55 回日本肺癌学会学術集会 2014 年 11 月 15 日, 京都
 5. 堀中 敦史、本橋 新一郎、岡本 美孝 骨髄系免疫抑制細胞の頭頸部腫瘍における検討 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25 日, 横浜
 6. 本橋新一郎 NKT cell-targeting immunotherapy for non-small cell lung cancer 第 18 回日本がん免疫学会総会 2014 年 8 月 1 日, 松山
 7. 鎌田 稔子、本橋 新一郎、吉田 成利、鈴木 秀海、中島 崇裕、田川 哲三、岩田 剛和、溝渕 輝明、吉野 一郎 原発性肺癌患者における NKT 細胞免疫治療と PD-1 阻害療法の有用性 第 31 回日本呼吸器外科学会総会 2014 年 5 月 29 日, 東京

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

「NKT 細胞リガンドをパルスした抗原提示細胞による抗腫瘍療法の有効性の予測方法」

発明者：本橋新一郎（国立大学法人千葉大学大学院医学研究院）、中山俊憲（国立大学法人千葉大学大学院医学研究院）、沖田幸祐（周南市立新南陽市民病院）

出願人：国立大学法人千葉大学、高信化学株式会社

出願番号：特願 2009-200911 号

出願日：平成 21 年 8 月 31 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (早期探索的・国際水準臨床研究事業))
分担研究報告書

頭頸部扁平上皮癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療

分担研究者 岡本 美孝 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

Ⅳ期の進行期頭頸部扁平上皮癌は、たとえ根治治療を行っても高率に局所再発や遠隔転移を生じ、予後不良である。しかし、これら治療後症例に対する有効な追加治療は確立していない。そのため、副作用が限定的でかつ有効な新規免疫治療の開発が望まれている。本研究では、標準治療後の頭頸部扁平上皮癌完全寛解例を対象として、 α GalCer パルス樹状細胞鼻粘膜下投与のアジュバント療法としての有効性を証明することを目的とし、非処理樹状細胞投与を対照とした二重盲検比較試験 (phase II) を先進医療として実践する。5 年間の登録期間、2 年間の追跡期間にて各群 33 例ずつ計 66 例にプロトコル治療を行い、主要評価項目として無再発生存期間を検討する。

平成 26 年度は平成 25 年より開始された先進医療の臨床研究を引き続き遂行した。これまでに 8 例を登録し、治療期間が終了した症例全例で追跡調査を実施した。また併せて免疫モニタリング等を実施した。

A. 研究目的

Ⅳ期頭頸部扁平上皮癌根治治療後完全寛解例を対象とする先進医療「頭頸部扁平上皮癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療」の二重盲検試験を行い、その有効性を科学的に証明する。

B. 研究方法

以下について実施した。

先進医療の実施

(倫理面への配慮)

本研究実施にあたり、研究者等は被験者の個人情報に接するため、GCP 省令、各府庁の定める省令、臨床研究の倫理指針等の関連指針、個人情報保護法等を遵守する。研究開始に先立ち、治験審査委員会から承認を受けた同意説明文書を用いて被験者にわかりやすく説明し研

究参加について自由意思による同意を文書で得る。被験者の同意意思に影響を及ぼす可能性のある重大な情報が得られた場合にも被験者へ説明し継続意思を確認する。

C. 研究成果

平成 26 年度は、先進医療「頭頸部扁平上皮癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療」の臨床研究を継続して実施した。

本年度は 8 例に対して登録ならびにプロトコル治療を行い、全症例で重篤な有害事象の発生を認めなかった。有効性に関しては、割付情報の開封を行っていないため未評価である。

【先進医療概要】

課題名：標準治療後の進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対する α -Galactosylceramide パルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の有効

性に関する2群間ランダム化第II相臨床試験
目的：根治治療後のアジュバント療法としてのNKT細胞を用いた免疫細胞治療の有効性を証明することを目的とする。

試験デザイン：

単施設による並行2群間比較試験

被検薬：

αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞
または非処理樹状細胞

使用方法：

細胞培養7日目と10日目に鼻粘膜下投与する。

症例選択基準：

- 1) 頭頸部扁平上皮癌で診断時の臨床病期がIV期、および初回標準治療（手術、放射線療法、化学療法）後に完全奏効の判定となり、その判定から8週以内の症例。前治療の種類は問わない。ただし、前治療終了より4ヶ月以内に登録するものとする。
- 2) 同意取得時の年齢が20～80歳の症例。
- 3) ECOGのPerformance Statusが2以下の症例。
- 4) 以下の検査データを満たす症例（登録前4週間以内の測定結果）。

白血球数 $\geq 3,000/\text{mL}$

血小板数 $\geq 75,000/\text{mL}$

血清クレアチン $\leq 1.5\text{mg/dL}$

総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dL}$

AST (GOT)、ALT (GPT) $\leq$ 基準値上限の2.5倍

- 5) 本人からの文書による同意が得られている症例。

除外基準：

- 1) 肝炎及びその既往を有する症例。
- 2) HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体またはHTLV-1抗体が陽性の症例。
- 3) コルチコステロイドを内服または注射している症例。
- 4) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性。

- 5) 自己免疫疾患を有する症例。
- 6) 治療を要する感染を有する症例。
- 7) コントロール不良の糖尿病を有する症例。
- 8) 重症以上の肺気腫もしくは肺線維症を有する症例。
- 9) 重大な心疾患を有する症例（NYHA class III以上）。
- 10) 同時性の重複進行期癌症例。
- 11) 担当医が本臨床研究への参加を不適当と判断した症例。

目標症例数：

αGalCerパルス樹状細胞投与群33例、非処理樹状細胞投与群33例の計66例

評価項目：

主要評価項目：無再発生存期間

副次評価項目：2年無再発生存率、2年全生存率、末梢血NKT細胞特異的免疫反応の評価、有害事象頻度と重篤度

試験実施期間：

2013年5月～2020年4月

D. 考察

本先進医療に先立ち実施した、再発・進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対する臨床研究にて、複数の症例で腫瘍縮小を認めたため、さらに根治治療後のアジュバント療法としての有効性を証明するために、先進医療への申請を行い、本試験を実施している。さらに前試験では、治療後に腫瘍の縮小を認めた症例では全身的なNKT細胞特異的免疫反応に加えて、局所でのNKT細胞の著明な浸潤を認めており、本試験においても詳細なNKT細胞を中心とした免疫反応の解析を実施し、免疫応答データと無再発生存期間などの臨床データを解析する予定である。なお本臨床研究は、プロジェクトマネジメント、モニタリング、症例登録、データマネジメント、統計解析業務を千葉大AROで実施しており、AROによるプロジェクト管理体制

のもと先進医療として順調に進めている。

E. 結論

今年度は 2013 年に承認された先進医療の臨床研究を継続して実施し、計 8 例の症例登録に至った。次年度も引き続き症例登録ならびにプロトコル治療を行っていくとともに、登録症例の追跡調査を全例で継続して実施する。登録症例での免疫学的解析も継続して実施し、データ登録を行っていく予定である。

また、現在各症例にて集積を進めている NKT 細胞特異的免疫反応の結果から、NKT 細胞の発揮する抗腫瘍効果の作用機序解明および効果発現が期待される症例の選択基準となるバイオマーカーの探索等を引き続き検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasahara G, Koto M, Ikawa H, Hasegawa A, Takagi R, Okamoto Y, Kamada T. Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. Radiat Oncol. 2014
2. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Sasahara G, Ikawa H, Mizoe JE, Jingu K, Tsujii H, Kamada T, Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. Carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear. Head Neck. 2014
3. Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Sasahara G, Ikawa H, Mizoe JE, Jingu K, Tsujii H, Kamada T, Okamoto Y; Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. Feasibility of carbon ion radiotherapy for locally advanced

sinonasal adenocarcinoma. Radiother Oncol. 2014

2. 学会発表

1. 堀中敦史, 櫻井大樹, 岡本美孝. 頭頸部腫瘍患者における骨髄系免疫抑制細胞の臨床的検討. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
2. 櫻井大樹, 堀中敦史, 花澤豊行, 岡本美孝. 頭頸部癌患者で誘導される MDSC による免疫系への影響. 頭頸部癌学会
3. 堀中敦史, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝. 頭頸部腫瘍患者における骨髄系免疫抑制細胞 (MDSC: myeloid-derived suppressor cells) の臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会
4. 櫻井利興, 櫻井大樹, 飯沼智久, 米倉修二, 山本陸三朗, 花澤豊行, 岡本美孝. α -GalCer-Ag DC の口腔粘膜下投与におけるアレルギー性鼻炎炎症の抑制機序の解明. 日本耳鼻咽喉科学会
5. 佐々原剛, 花澤豊行, 岡本美孝. 炭素イオン線治療後における上顎骨放射線骨壊死の危険因子. 日本耳鼻咽喉科学会
6. 岡本美孝. 上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用 アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して. 日本耳鼻咽喉科学会

G. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）)
分担研究報告書

急性冠動脈疾患に対する新規作用機序による薬物治療

分担研究者 花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部長・教授

研究要旨

急性冠症候群（Acute coronary syndrome : ACS）は冠動脈粥腫破綻、血栓形成を共通基盤として急性心筋虚血を呈する臨床症候群であり、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓性突然死までを包括し、虚血性心疾患の中で、迅速な診断と治療が必要とされる重篤で重要な病態である。本研究は冠動脈疾患を対象とした新規作用機序薬物の臨床試験である。日本に先行して海外で第Ⅱ相臨床試験が実施されており、日本がその後のグローバル第Ⅲ相試験に参入して新薬の世界同時承認を果たすことを目指すものである。平成 24 年度に開催した第 1 回 KOL（Key Opinion Leader）会議では、我が国の ACS 患者に対して PCI(Percutaneous Coronary Intervention / 経皮的冠動脈インターベンション)が欧米に比して多いこと、使用する薬剤の種類は同じであるが、投薬の位置づけが異なることなど、日本における治療や対症法についての有用な知見が KOL から得られた。日本における対象患者の背景なども含めた情報は日本人対象の試験デザインを考える上で重要であり、日本における新薬の開発に欠かせない。

平成 25 年度は開発企業本社の方針変更により日本での開発が一時中断していたが、同年秋に日本における開発計画の再開の旨連絡を受けた。

平成 26 年度は、4 月開催予定の KOL 会議に向けて準備を行っていたが、再度開発企業より欧米での試験結果を考慮してから日本における開発計画を再考するとの連絡を受けた。今後は海外における進捗をみながら準備を進めることとする。

A. 研究目的

急性冠症候群（ACS）に対する新規作用機序による薬物治療の開発を日本で進めるために臨床試験を実施する。

- (1) P-1b+P-2a 試験あるいは
- (2) P-1b 試験 のち P-2a 試験

（倫理面への配慮）

日本人初の投与であるので、薬物動態試験等を精査に比較して慎重に進める。

B. 研究方法

- 1. 日本人初の投与における安全性を確認する。
海外のデータとの薬物動態試験データと比較して検討する。
日本人 ACS 患者への投与の安全性を確認する。
- 2. 国際共同第Ⅲ相試験に参入できる試験計画を検討する。

C. 研究成果

前回までの会議および開発計画について再確認するとともに、再度計画を更新することとした。KOL を新たに追加して、第 2 回 KOL 会議を計画し、準備を進めていたが、日本にお