

# Liens

第2号 2014.05

## 1. 治療統計

『年間培養件数・患者数の推移』

## 2. 治療事例報告

『週1回の治療サイクルで著明な治療効果がみられた多臓器転移がんの例』

## 3. Research Papers

『免疫細胞療法と放射線療法』

## 4. シリーズ 免疫細胞療法の比較

『第1回 免疫細胞療法の始まり～多様化へ』

## 5. シリーズ 医療機関紹介

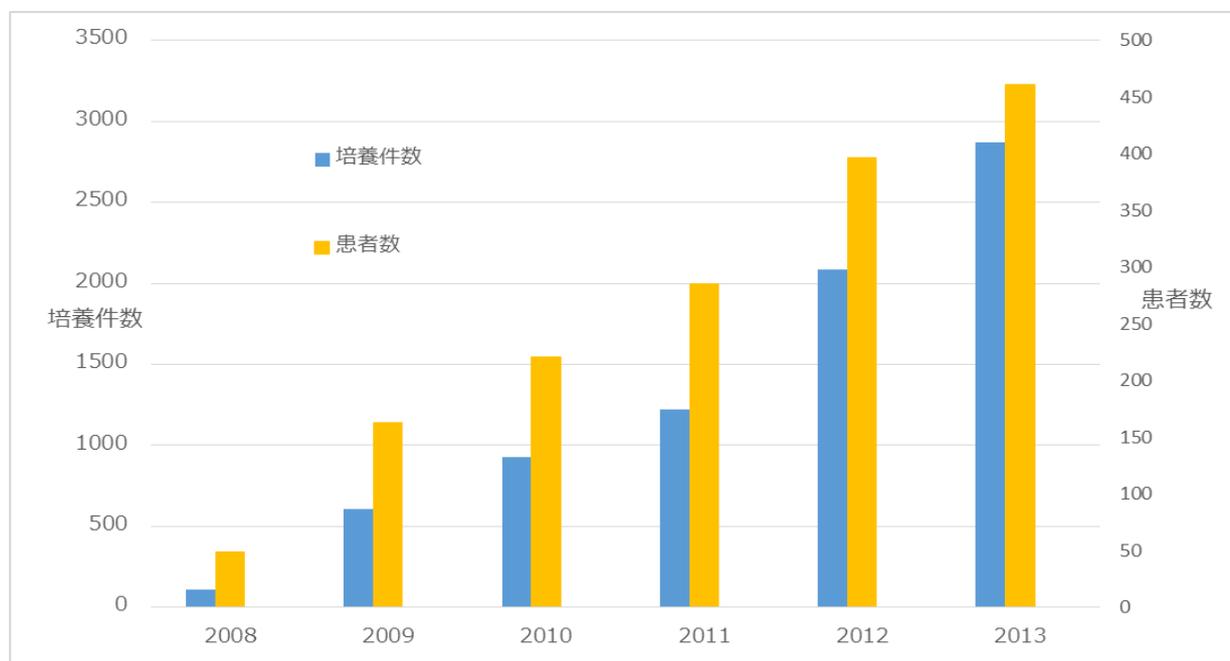
『第1回 きぼうの杜クリニック』

## 6. 免疫細胞培養に関して

『増殖不良の原因について』

## 1. 治療統計

### 『年間培養件数・患者数の推移』(2008～2013)



### 原発部位トップ5

順位	年代	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1		肺(16%)	肺(19%)	肺(14%)	肺(14%)	肺(14%)	肺(15%)
2		乳房(16%)	大腸(12%)	大腸(9%)	大腸(8%)	大腸(11%)	大腸(11%)
3		膵臓(12%)	乳房(11%)	胃(7%)	胃(7%)	胃(10%)	胃(10%)
4		大腸(10%)	膵臓(10%)	乳房(7%)	膵臓(6%)	膵臓(7%)	乳房(8%)
5		胃(8%)	胃(8%)	膵臓(6%)	乳房(6%)	乳房(6%)	膵臓(6%)

上のグラフは、2008年のきぼうの杜クリニック開院からの年間培養件数・患者数を表しています。2008年は8月～12月まで4ヶ月間の数値です。そのことを考慮すると2008年～2011年までは培養件数・患者数は直線的に増加しています。2009年～2011年の治療間隔と治療回数は月1回の治療を4回程で行っていました。2011年以降になると、患者数の推移は直線的に増加していますが、培養件数は指数関数的に増加しています。これは、提携医療機関の拡大に伴う患者数の増加と治療回数を1クール12回にした為と考えられます。また、治療間隔を短くすることで免疫を高めた事例も確認さ

れており、現在はがんのステージⅠ・Ⅱは月2回、ステージⅢ・Ⅳは月4回を推奨しております。

上表は、年間の原発部位トップ5を示しています。年次毎に多少の推移はありますが、がんのトップ5は変動ありません。トップ5の特徴は日本での罹患率トップ5には入っていない膵臓がんの多いことです。この原因は、膵臓がんは早期発見が難しく、進行しやすいがんであり、標準治療が適応されない患者さんが多い為と考えられます。

## 2. 治療事例報告

### 『週1回の治療サイクルで著明な治療効果がみられた多臓器転移がんの例』

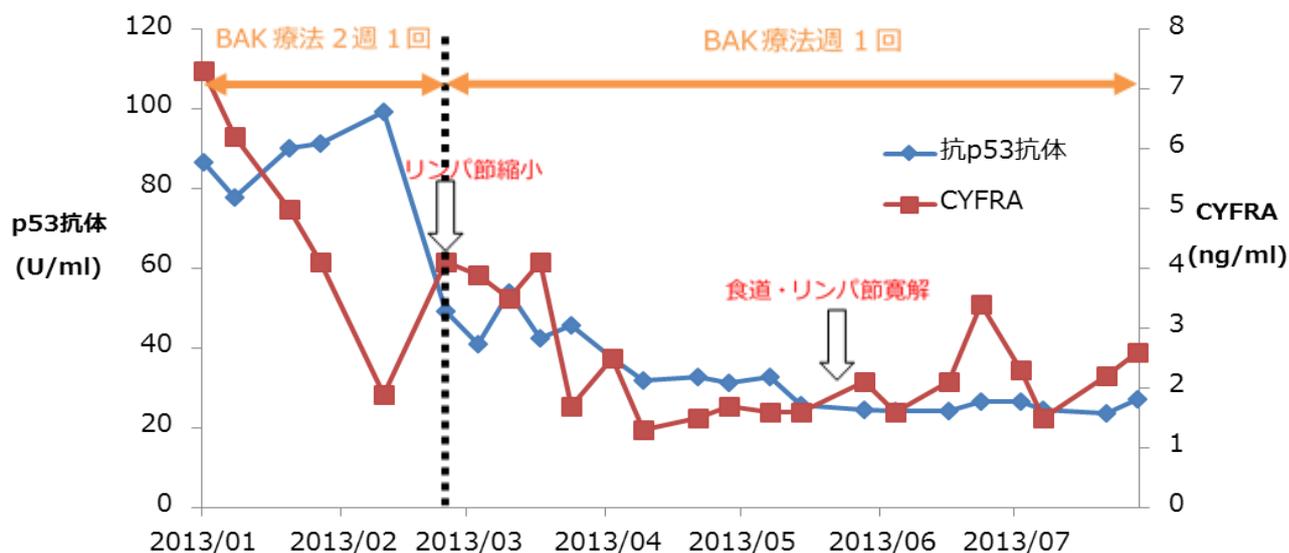
#### 「事例 NO.3」

年 齢	70 代
性 別	男性
原 発 部 位	胃・食道がん
再 発 ・ 転 移	リンパ節
併 用 療 法	放射線療法 化学療法

血液検査で抗 p53 抗体が高値であった為、医師より大腸と胃の内視鏡検査を勧められた。結果は、胃に 3~4 cm のポリープが診られ、悪性と判断された。2012 年 12 月の検査では、食道に悪性所見ありと診断。また脾臓と胃の間のリンパ節に PET で集積が見られ、PET/CT の再検査及び針生検の結果、食道からの転移がんと診断された。2013 年 1 月に BAK 療法 1 回目の採血を行い、同月に放射線療法と化学療法の併用を開始した。この時点での抗 p53 抗体値は 86.8U/ml(基準範囲:1.30U/ml 以下)、CYFRA 値は 7.3ng/ml(基準範囲:2.8ng/ml 以下)であった。同年 2 月 BAK 療法を週 1 回の間隔で実施し、放射線療法 20 回及び化学療法 1 クー

ルを実施し、終了時点で食道がん由来の首及び背中  
中のリンパ腫は半分以下に縮小した。

翌月に放射線療法 30 回、化学療法 2 クール終了し、  
BAK 療法 6 回目採血時の抗 p53 抗体値は  
49.4U/ml、CYFRA 値は 4.1ng/ml まで低下した。  
同年 5 月の PET/CT 及び内視鏡検査で食道とリン  
パ節がんは寛解したと診断、その後は BAK 療法  
のみを週 1 回実施し、同年 8 月には抗 p53 抗体値が  
23.7U/ml、CYFRA 値は 2.2ng/ml と回復した。  
この事例は、胃がんと食道がん及びリンパ節に病  
巣が診られたが、BAK 療法では血液中の免疫細胞  
による多臓器への治療も可能であるという特性が  
見られた例である。



### 3. Research Papers

#### 『免疫細胞療法と放射線療法』

放射線療法は、手術療法、化学療法と並びがんの三大療法として主要ながん治療の1つです。最近では、画像診断技術の発達とコンピュータ技術の進歩によりがんが実際に存在する位置を画像で正確に捉え、精密なコンピュータ制御により的確に照射することが可能になりました。また、少線量分割照射が主流となり、治療による副作用も軽減されています。

放射線療法では『アブスコパル効果』と呼ばれる稀な事象があります。これは、放射線照射後、放射線の照射部位とは異なる部位の腫瘍が小さくなる現象です。実はこの現象の原因が、放射線療法は免疫細胞療法と組み合わせることで相乗効果を生む可能性を示唆しています。

アブスコパル効果を引き起こす要因は免疫系と密接に関係しているとされています。

がん細胞は免疫回避機構として免疫細胞が認識する MHC class I 抗原を隠す傾向があります。ところが、放射線を受けたがん細胞は、MHC class I 抗原の発現を増加することが報告されています<sup>1)</sup>。これにより、免疫細胞(特に CTL:キラー T 細胞)は、がん細胞を認識しやすくなります。

また、放射線照射により死んだがん細胞ががん抗原を放出し、そのがん抗原を樹状細胞などの APC(抗原提示細胞)が取り込むことで CTL の細胞傷害活性を強化することも報告されています<sup>2)</sup>。

さらには、刺激を受けた樹状細胞や死んだがん細胞から HMGB1(High Mobility Group Box protein 1)と呼ばれる炎症性サイトカインの放出により、細胞表面の TLR2、TLR4(Toll 様受容体)が刺激され、IFN(インターフェロン)や IL(インターロイキン)などのサイトカインを誘導し、自然免疫を強化

する作用も見られます<sup>2)</sup>。これらの要因により、放射線照射後からだ全体の免疫機構が強化され、照射部位とは異なる部位にも影響を与えられ考えられます。つまり、放射線療法で物理的にがんを縮小させ、アブスコパル効果を引き起こすような免疫系の強化をした体内に免疫細胞療法を実施することでがんに対する傷害性をさらに高める可能性が考えられるのです。

1) 『Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy』 J Exp Med. May 15, 2006; 203(5): 1259-1271

Eric A. Reits ら

2) 『Immune Modulation and Stereotactic Radiation: Improving Local and Abscopal Responses』 Biomed Res Int. 2013; 2013: 658126 Jing Zeng ら



出典:[http://www.hosp.go.jp/~tokyo/bumon/radiolog\\_center/radiotherapy.html](http://www.hosp.go.jp/~tokyo/bumon/radiolog_center/radiotherapy.html)

## 4. シリーズ 免疫細胞療法の比較

### 『第1回 免疫細胞療法の始まり～多様化へ』

免疫細胞療法は、血液に存在する免疫細胞を取り出し培養し、免疫細胞を増殖・活性化させ、再び体内に戻すことでがん細胞を攻撃、破壊する療法です。この療法が確立されたのは、つい最近になってのことです。免疫細胞の研究は、1970年代～1980年代に飛躍的に発展しました。その理由の1つは、免疫細胞間の情報伝達物質(サイトカイン)の1つであるインターロイキン2(IL-2)が遺伝子工学の手法を用いて、製造が容易になったことがあります。IL-2は、免疫細胞を増殖、活性化させる働きをもつ物質です。

産生細胞	活性化T細胞
標的細胞	T細胞・B細胞・NK細胞・マクロファージ
作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T細胞の増殖・活性化</li> <li>・B細胞の増殖・抗体産生能亢進</li> <li>・NK細胞の増殖・活性化</li> <li>・マクロファージの活性化</li> </ul>

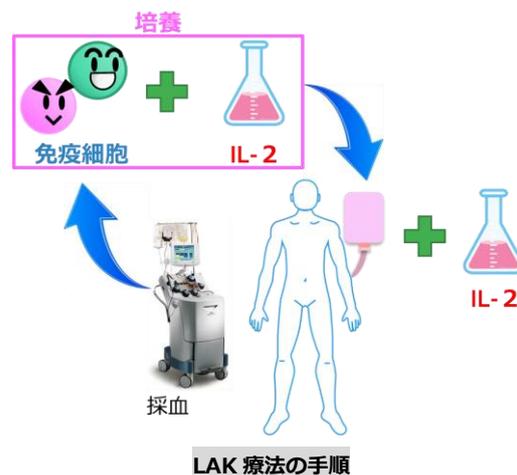
#### インターロイキン2の働き

研究初期には、IL-2の直接投与が試みられました。しかし、体内システムは、1つの物質を投与しただけで統制できる程、単純ではありませんでした。なぜなら、人には体内を常に一定状態に保つ働き(恒常性)があり、外部から様々な物質を入れても、効果が現れにくいのです。

さらに、IL-2を大量に投与すると激しい副作用を伴うことから、この方法は衰退しました。

その後、1980年代前半にアメリカ国立がん研究所のローゼンバーグ博士らが、「活性化自己リンパ球療法」、英語の頭文字を取って「LAK療法」を開発しました。これが現在行われている免疫細胞療法の基礎となる画期的な療法です。

LAK療法は、血液の中から大量の免疫細胞を取り出し、体外で高濃度のIL-2を加えて培養し、増やした免疫細胞を大量のIL-2とともに点滴するという方法でした。



しかし、IL-2による強い副作用が生じること、大量の免疫細胞を取り出すことによる身体的負担が大きいこと、期待した効果が得られなかったことから、この療法もまた衰退しました。

免疫細胞についての研究はさらに進み、種類や役割がわかり、それらを応用した様々な免疫細胞療法が確立されました。

例えば、特異的に細胞を認識し、傷害性が強いCTL(キラーT細胞)を利用した『CTL療法』や正常細胞と異常細胞の特徴を認識して異常細胞だけを攻撃する『NK細胞療法』、CTLにがん細胞の目印を伝え、増殖・活性化を誘導する『樹状細胞療法』、そしてこれらの集大成的な『BAK療法』などがあります。

次回以降は、これらの免疫細胞療法の特徴について説明していきます。

## 5. シリーズ 医療機関紹介

### 『第1回 きぼうの杜クリニック』

春には桜やスミレが咲き、夏には芝が青々と茂る。秋には山の紅葉が好く映え、冬には立ち上がる霜柱や真っ白に積もる雪。そのように四季のはっきりとした環境の中に『きぼうの杜クリニック』があります。きぼうの杜クリニックはがん治療免疫細胞療法「BAK療法」の専門クリニックとして、患者さんやご家族の皆さんの「きぼう」になれるようにとの願いを込めて名付けられ、2008年8月に開院しました。

クリニック内は待合室・受付・採血室・点滴室・診察室の5つの部屋があります。



クリニック外装

内装は白よりも暖かみのあるベージュやピンクを基調として、ゆっくりと寛ろげる環境を整えた待合室。そこでは患者さん同士や付き添いのご家族が談笑したり、静かに雑誌や本を読んだり、思い思いの時間を過ごせる落ち着いた空間となっています。初回は不安や緊張の様子で来院された方



待合室

も、回を重ねるごとにその緊張も和らぎ、穏やかに治療を受けています。



点滴室

点滴室にはベッドが5床とベッドに横になるのが辛いという方のためのリクライニングソファも準備しており、約1時間の点滴をより快適に受けることができます。

診察室では、採血・点滴の前に患者さんが先生と体調や検査結果などについて詳しく相談することができます。また、治療に関する質問にはいつでも電話で対応できる体制を取っています。



診察室

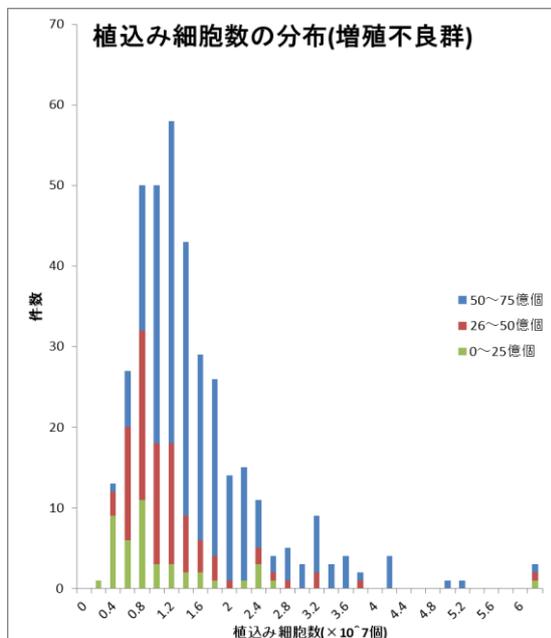
医療施設に来ているということを忘れて穏やかな時間を過ごしていただけるよう、『きぼうの杜クリニック』は日々尽力し続けています。

## 6. 免疫細胞培養に関して

### 『増殖不良の原因について』

免疫細胞 BAK 療法では、点滴に含まれるリンパ球数が他の免疫細胞療法と比較して多いことが特徴の1つです。しかし、これまでの培養(2008年～2013年6月：6277件)において約8%は、増殖不良(製剤中リンパ球数76億個未満)となっています。これについて、確定的な原因は特定出来ず、現在も調査中ですが、いくつかの要因が考えられます。

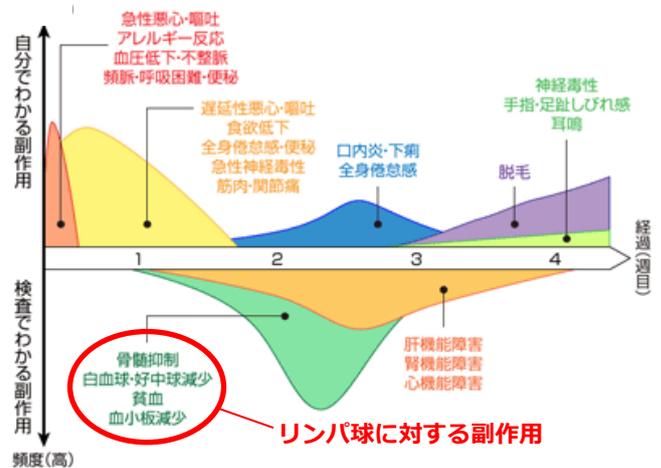
まずは、血液から回収するリンパ球数(植込み細胞数)が少ないことが考えられます。植込み細胞数が少ないと初期培養に時間が掛かり、培養期間内に十分に増殖させることができません。6277件の植込み細胞数の平均は、約2280万個であるのに対して増殖不良群の植込み細胞数の平均は、約1430万個となっています。さらに、特に増殖の悪かった製剤(リンパ球数0～25億個)の61.4%は植込み細胞数が800万個以下と著しく少ない結果でした。



次の要因としては、化学療法(抗がん剤)による影響が考えられます。抗がん剤は、活発に増殖する細胞を標的

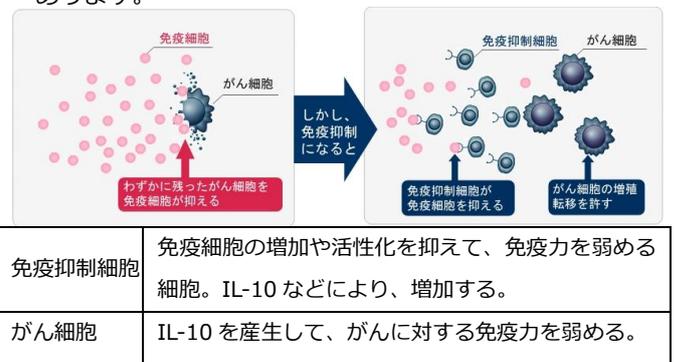
としている為、がん細胞以外のリンパ球にも作用します。そのためにリンパ球の数の減少や活性低下が起こり、細胞の増殖不良を生じることになります。

<図1> ●主な抗がん剤の副作用と発現時期の目安



出典 <https://www.lillyoncology.jp/seminar/lung/lung6.aspx>

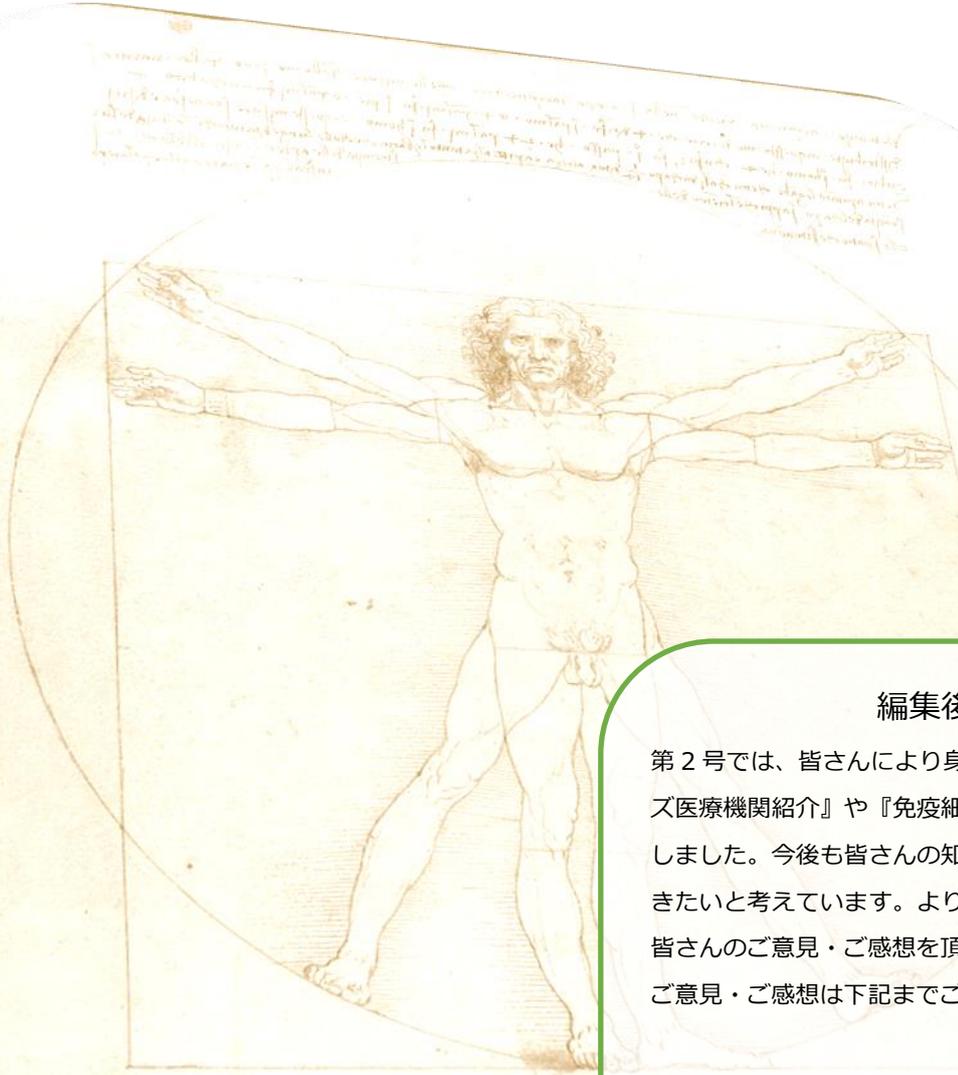
更に、がん細胞が産生する物質の影響が考えられます。がん細胞はリンパ球の攻撃から逃れる為の様々なメカニズムを作り出します。その1つとして、リンパ球の働きを抑制する物質(IL-10、TGF-βなど)を産生します。この物質によりリンパ球の増殖が阻害される可能性があります。



出典 [http://www.ganmen-kobayashi.jp/result\\_01\\_03.html](http://www.ganmen-kobayashi.jp/result_01_03.html)

しかし、これらの要因が必ず増殖不良の原因になるとは限りません。実際に、少ない植込み細胞数でも増殖が良い場合や同じ抗がん剤を使用していても増殖に差が見られる場合も確認されています。

今後の課題として、免疫細胞の増殖を妨げる因子の解明・排除に努めるとともに、新しい増殖方法の開発を目指します。



### 編集後記

第2号では、皆さんにより身近な内容として『シリーズ医療機関紹介』や『免疫細胞培養に関して』を掲載しました。今後も皆さんの知りたい情報を掲載していきたいと考えています。より良い広報誌作成の為に皆さんのご意見・ご感想を頂ければ幸いです。ご意見・ご感想は下記までご連絡ください。

発行元

BRI 生物製剤研究所(きぼうの杜クリニック併設)

〒989-3212 仙台市青葉区芋沢字権現森山 82-14

Tel:022-277-1575 Fax:022-277-1575

E-Mail:t-takahashi@symbic.jp

担当:高橋