

2018年3月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学病院  
理化学研究所  
株式会社アンビシオン

## 進行・再発固形がんを対象とした医師主導治験を開始 —NKT細胞活性化による新規治療法の開発—

2018年3月12日、慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの副島研造教授、同大学病院輸血・細胞療法センターの田野崎隆二教授らは、理化学研究所（以下、「理研」）の統合生命医科学研究センターの谷口克 免疫制御戦略研究グループディレクターらが発見したナチュラルキラーT（以下、「NKT」）細胞による免疫細胞活性化のメカニズムを応用し、新規に開発した再生医療等製品を用いた NKT 細胞標的がん治療の安全性・有効性を評価するための第I相医師主導治験を開始しました。本治験は、標準治療が無効、または標準治療が確立されていない進行・再発の固形がんの患者さんを対象に行います。

本治験製品はリンパ球の一種である NKT 細胞を活性化します。NKT 細胞の活性化は、がん細胞を攻撃する体内のさまざまな免疫細胞の活性化を連鎖的に引き起こし、これによりがんの治療を行います。この製品は、1度の投与で約1年にわたる長期がん免疫記憶を作ることがマウスを用いた動物実験で確認されており、持続的にがんを攻撃し、その進行や再発、転移を抑制する効果が期待されます。

また、この治験製品は患者さん自身の血液から分離した免疫細胞を利用して製造するため、他人のものから作製する細胞製品に比べて、アナフィラキシーショックなどのアレルギー反応の心配が少なく、安全性に優れた治療製品となることが期待されます。

NKT細胞はヒトに共通で存在する唯一の免疫細胞です。また、がんを直接攻撃するのではなく患者さんのがん免疫機能を活性化する方法であるため、全てのがん種、あらゆるヒトに治療効果が期待される、新しい概念のがん免疫治療です。本治験製品をヒトに投与するのは、この治験が初めてです。これにより、新たながん治療法の確立が期待されます。

本治験製品は、理研、株式会社アンビシオン（以下、「アンビシオン」）、慶應義塾大学医学部との共同研究、および慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの支援により開発され、アンビシオンが製造提供します。本治験は、慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの支援のもと、慶應義塾大学病院で実施するとともに、他施設での実施も計画しています。

### 1. 研究開発の背景と概要

新規NKT細胞標的がん治療の研究開発を推進してきた谷口克博士（現 理研免疫制御戦略

研究グループディレクター)らは、1986年、マウスにおける新しい抗原受容体(通常、細菌やウイルスなどの抗原を認識して結合する分子)の発見を契機に、第4のリンパ球であるナチュラルキラーT(NKT)細胞を発見しました。さらに1997年には、糖脂質 $\alpha$ ガラクトシルセラミド(以下、「 $\alpha$ GalCer」)がNKT細胞に特異的に結合し活性化させる物質であること、また、NKT細胞欠損マウスを用いた実験からNKT細胞が、がん細胞に対する免疫反応に必須であることを世界で初めて明らかにしました。

NKT細胞は、直接がん細胞をターゲットとして抗腫瘍作用を示す他の免疫細胞群と異なり、 $\alpha$ GalCerパルス抗原提示細胞(千葉大学で実施された先行臨床試験において用いられた製品)がNKT細胞を活性化し、産生されるインターフェロン- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )の作用により他の抗腫瘍免疫細胞を活性化します。さらに、長期免疫記憶を作り、持続的な攻撃を可能にすることで抗腫瘍効果を発揮し、腫瘍の進行・再発・転移を抑制します。すなわち、がん細胞を直接攻撃するのではなく、患者さん自身の免疫系を活性化するため、がん種を問わず治療が可能となります。さらにNKT細胞の抗原受容体は、すべてのヒトに共通する唯一の受容体であり、ヒトにただ一種類しか無い抗原提示細胞のCD1d分子に結合した糖脂質( $\alpha$ GalCerなど)を認識して活性化されます。したがって、患者さんのヒト白血球抗原(HLA)タイプによる制限を受けずに治療が可能であり、全く新しいがん治療概念として確立されました。 $\alpha$ GalCerパルス抗原提示細胞による抗腫瘍効果については、化学療法、外科手術、放射線治療に抵抗性の進行固形がんの患者さんを対象とした先行臨床研究により、安全性及び有効性が確認され、先進医療Bに承認されました。

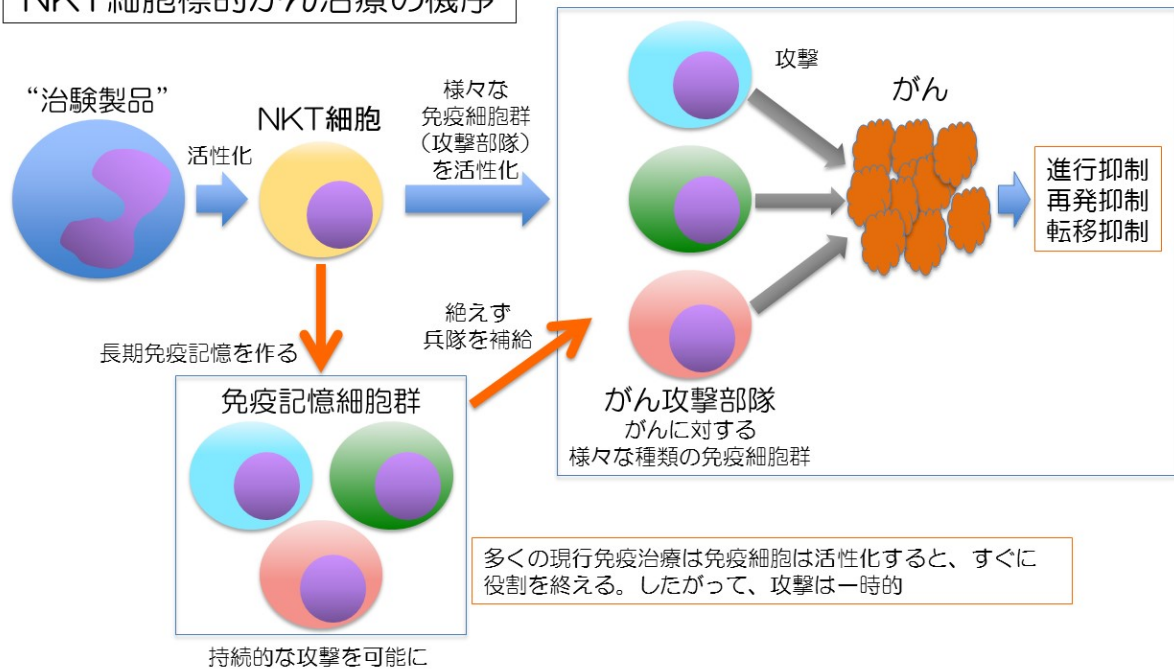
しかしながら、先行臨床試験で用いられた細胞製造法は、 $\alpha$ GalCerの特許期間が終了したこと、 $\alpha$ GalCerパルス治療製品の製造に時間を要すること、製品中の目的細胞(樹状細胞)の含有割合が少ないこと等、課題を残していました。

そこで理研において、 $\alpha$ GalCer誘導體172種類を化学合成し、NKT細胞活性化能及び抗腫瘍効果を指標としたスクリーニングを経て、 $\alpha$ GalCerよりも数倍強くNKT細胞を活性化する新規糖脂質リガンドを取得しました。また、理研とアンビションとの共同研究により、末梢血液中に糖脂質抗原専門の抗原提示細胞を発見し、樹状細胞よりも強力にNKT細胞を活性化する能力を持つことを見出しました。以上の発見に基づき、細胞製造工程の大幅な短縮を達成し、より高いNKT細胞活性化能を示す本治療製品の製造に成功しました。慶應義塾大学医学部も加わった共同研究では、製造工程の一部自動化を達成し、より臨床に適した製品製造方法も確立しました。

## 2. 治療製品の概要

新規NKT細胞標的がん治療に用いる治療製品は、患者さん自身の血液から分離した糖脂質抗原提示細胞に、新規糖脂質リガンドをとりこませた細胞のことです。本治療製品は、がん患者さんの体内でNKT細胞を刺激し、NKT細胞の作用により自然免疫系を司るNK細胞の活性化、未熟樹状細胞の分化促進、獲得免疫系を司る細胞傷害性T細胞(CTL)の活性化、CD4ヘルパーT細胞や $\gamma\delta$ T細胞等のがん免疫反応に関わるさまざまな免疫細胞の活性化を同時に引き起こします。また、動物実験の結果から、1度の投与で約1年にわたる長期免疫記憶を誘導し、この期間常のがん細胞を攻撃することが確認され、持続的な強い抗腫瘍効果が期待されます(下図参照)。

## NKT細胞標的がん治療の機序



### 3. 治験の対象と概要

本治験製品の特性として、全てのがん種に抗腫瘍効果が期待できることから、本治験においては特になん種を特定せず、標準治療が無効または標準治療が確立されていない20歳以上75歳未満の進行・再発固形がんの患者さんを対象とします。

本治験では、1度目の同意により仮登録をし、患者さん自身から成分採血を実施することで得られた細胞を用い、患者さんの体表面積に合わせた投与細胞数が含まれる治験製品を製造します。2度目の同意により本登録を行い、製造された製品を4週間隔で2回、点滴で静脈内に投与します。本治験はFIH試験（注1）であることから、各回投与後約1週間の入院で、慎重に投与後の観察を行います。初回投与から観察期間終了時までの用量制限毒性（これ以上増量ができない理由となる毒性）の発現する割合を、本治験の主要評価項目とします。

### 4. 特記事項

本治験実施までの先行研究開発は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（橋渡し研究加速ネットワークプログラム／橋渡し研究戦略的推進プログラム）「新規リガンドを用いたNKT標的がん治療」、アンビション、橋渡し研究支援拠点（慶應義塾大学）の支援によって行われました。

本研究内容と関連する特許として「新規カルバメート糖脂質及びその用途」及び「新規糖脂質及びその用途」がすでに登録されており、「効率的なNKT細胞活性化技術」につきましては国際出願を行っています。

患者さんからの直接のお問い合わせは受け付けておりません。治験への参加をお考えの方は、かかりつけの医療機関の先生にご相談いただき、慶應義塾大学病院の担当医師にご連絡ください。

**【用語解説】**

(注1) FIH 試験：First In Human 試験の略。治験製品をヒトに対して世界で初めて投与する試験のことを指す。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

**【治験に関するお問い合わせ先】**

慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法  
センター センター長／教授

田野崎 隆二 (たのさき りゅうじ)

TEL : 03-5363-3715 FAX : 03-5315-4351

E-mail: rtanosak@keio.jp

※治験に関するお問い合わせについては、上記  
までご連絡ください。

**【研究に関するお問い合わせ先】**

国立研究開発法人理化学研究所 統合生命  
医科学研究センター 免疫制御戦略研究  
グループディレクター

谷口 克 (たにぐち まさる)

TEL : 045-503-7002 FAX : 045-503-7003

E-mail: masaru.taniguchi@riken.jp

株式会社アンビション 広報担当

天草 陽 (あまくさ よう)

TEL : 03-5357-7231 FAX : 03-5357-7232

E-mail: info@ambicion.co.jp

**【本リリースの発信元】**

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は  
上記までご連絡ください。

国立研究開発法人理化学研究所

広報室 報道担当

TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715

E-mail : ex-press@riken.jp

URL : <http://www.riken.jp/>

株式会社アンビション

〒160-0017 東京都新宿区左門町 2-6

TEL : 03-5357-7231 FAX : 03-5357-7232

E-mail : info@ambicion.co.jp

<http://www.ambicion.co.jp/>