

【要約】

A phase II study of
 α -Galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells in patients
with advanced or recurrent non-small cell lung cancer

(切除不能進行期ならびに再発非小細胞肺癌に対する
 α -Galactosylceramide パルス樹状細胞(Chiba-NKT)を用いた
免疫細胞治療 第II相試験)

千葉大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：吉野 一郎 教授)

豊田 行英

【目的】

Invariant Natural Killer T (iNKT)細胞は、樹状細胞の CD1d 上に提示された iNKT 細胞の特異的リガンドである α -Galactosylceramide (α GalCer)を認識することによって活性化する。活性化した iNKT 細胞は IFN- γ などのサイトカインを大量に産生し、強力な抗腫瘍効果を発揮する。本研究では非小細胞肺癌患者を対象に、末梢血単核球由来の樹状細胞を含んだ培養細胞に α GalCer を加えて経静脈投与を行い、内在性 iNKT 細胞を活性化させて抗腫瘍効果を得る α GalCer パルス樹状細胞療法の第 II 相試験を施行し、その有効性、安全性、免疫学的反応について検討した。

【方法】

化学療法による初回治療が行われた切除不能進行期または再発非小細胞肺癌患者の 35 例を対象とした。成分採血にて採取した末梢血単核球を 7 日間もしくは 14 日間 IL-2/GM-CSF の存在下に培養した細胞を回収し、 α GalCer を添加して α GalCer パルス樹状細胞を作成した。 α GalCer パルス樹状細胞($1 \times 10^9/m^2$)を経静脈的に投与する免疫細胞治療を 2 コース、計 4 回の投与を施行した。主要評価項目は全生存時間、副次評価項目を有害事象頻度と重篤度、無増悪生存期間、奏功率、疾患制御率、iNKT 細胞特異的免疫反応とした。

【結果】

35 例中 32 例 (91.4%)がプロトコール治療を完遂した。6 例が臨床病期 IIIB であり、20 例が臨床病期 IV 期、9 例が術後再発症例であった。また 25 例が腺癌で、8 例が扁平上皮癌であった。35 例の全

生存期間中央値は 21.9 ヶ月(95%信頼区間:14.8-26.0 ヶ月)であり、1 年生存率が 77.1%、2 年生存率が 37.1%であった。CT 画像評価による治療効果判定は 1 例が Partial Response、14 例が Stable Disease と評価され、奏功率は 2.9%、疾患制御率は 42.9%であった。無増悪生存率中央値は 2.8 ヶ月(95%信頼区間:2.6-3.7 ヶ月)であり、1 年無増悪生存率は 4.3%であった。

CTCAE(version 3.0) Grade 3 以上の重篤な治療関連有害事象は認めなかった。全ての Grade 3 以上の有害事象は 5 例あり、1 例は原病進行による背部痛の増強であり、本治療との明らかな関連はないと判定された。3 例で血中アミラーゼ上昇、1 例で成分採血中の高血圧症を認めた。

末梢血中の免疫モニタリングの結果、iNKT 細胞数は、 α GalCer パルス樹状細胞の投与後の有意な減少と、NK 細胞数の有意な増加を認めた。CD8⁺T 細胞の増加は認めなかったが、エフェクターCD8⁺T 細胞の有意な増加を認めた。

また末梢血単核球の α GalCer 再刺激による IFN- γ 産生細胞数の変化を ELISPOT 法によって検討したところ、4 回目の α GalCer パルス樹状細胞投与時に顕著に増加していた。IFN- γ 産生細胞数の増加の有無により、Good responder 群(N=24)と Poor responder 群(N=8)に分けて全生存期間を比較したところ、Good responder 群では全生存期間中央値が 24.4 ヶ月(95%CI: 15.8–not estimable)と Poor responder 群の全生存期間中央値 14.9 ヶ月(95% CI: 9.6–22.9) (P=0.0656)より、予後良好な傾向が示された。

【考察】

非小細胞肺癌の標準2次治療であるドセタキセルの日本人データを参考に試験前に設定した閾値生存期間中央値8ヶ月を、本治療の対象患者である全35例の生存期間中央値95%信頼区間下限14.8ヶ月が大きく上回り、本治療により生存期間が延長している可能性が示唆された。近年の抗PD-1/PD-L1抗体療法や血管新生阻害薬併用化学療法などの報告を考慮すると、本治療は非小細胞肺癌に対する2次治療として有効性を持つ可能性が示された。

また、重篤な治療関連有害事象を認めず、 α GalCerパルス樹状細胞を用いた他の臨床試験でも重篤な有害事象は見られなかったことから、本治療の高い忍容性が示唆された。

本治療の経過中に末梢血iNKT細胞数は低下したが、 α GalCerパルス樹状細胞投与後に腫瘍浸潤リンパ球中のiNKT細胞の割合は増加することが報告されており、 α GalCerパルス樹状細胞により活性化したiNKT細胞が腫瘍局所への高い浸潤能を発揮した結果、末梢血iNKT細胞数は低下する可能性が考えられた。

本研究は単施設、単群治療、比較的少数の前向きコホート研究として実施した。後療法に関する規定はなく、予後は後治療による影響を受けた可能性があった。

【結論】 α GalCerパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法の高い安全性が示された。進行・再発非小細胞肺癌に対する2次治療として、本治療は全生存期間を延長させる可能性がある。