



令和3年12月21日

記者説明会（12/27（月）、11：00～）のご案内

第2種再生医療等技術「肝細胞がんに対する肝切除後の再発予防を目的とした末梢造血幹細胞由来ナチュラルキラー細胞移入療法」の臨床試験を開始しました

<Zoom 参加可>

臨床試験

広島大学大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学の大段秀樹 教授（肝臓・消化器研究拠点リーダー）らのグループが、肝細胞がん切除後の再発高危険群に対して、「肝細胞がんに対する肝切除後の再発予防を目的とした末梢造血幹細胞由来ナチュラルキラー細胞移入療法」の第1相臨床試験を、広島大学病院において開始しました。

つきましては、下記の通り記者説明会を開催しますので、ご多忙とは存じますが、是非ともご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

記

【開催概要】

日時：令和3年12月27日（月）11時～12時

会場：広島大学霞キャンパス 臨床管理棟3階 大会議室

Web同時記者説明会：ZOOM

出席者：広島大学大学院医系科学研究科 大段 秀樹 教授（消化器・移植外科学）

※ ご来場の際には必ずマスクを着用いただきますようお願いいたします。また、体調がすぐれない方については、参加をご遠慮ください。

※ ZOOMでの参加をお申し込みの方には、後日視聴用のURLをご案内いたします。

【本件のポイント】

肝細胞がん<sup>1\*</sup>は、根治的な治療が行われた後にも再発率は依然として高く、再発高危険群の予測と予防法に関しては未だ未解決の問題です。大段教授ら研究グループは、肝細胞がんの特異的なタンパク（glypican-3）をマーカーとして用い、末梢血中の循環腫瘍細胞<sup>2\*</sup>の検出する方法を確立し、それを含めた再発危険因子により、肝細胞がん治癒切除後の再発危険群を正確に予測することを可能にしました（*Hamaoka M, et al. PLoS One 2019, Yamamoto M, et al. Surgery 2021*）。

ナチュラルキラー（NK）細胞<sup>3\*</sup>は、ウイルスや細菌感染、あるいは発がん・増殖に対する防御機構を司るリンパ球であり、新たなタンパク質合成や再構成を必要とせず迅速に抗がん作用を発揮します。大段教授らの研究グループは、肝臓に局在する特定の成熟期（stage 4）にあるNK細胞に強力な抗がん分子 TRAIL（TNF-related apoptosis-inducing ligand）を誘導し

得ること、そして肝細胞がんは TRAIL 受容体を高発現し NK 細胞を介した細胞死が誘導されることを発見しました (*Hepatology* 2006, *J Clin Invest* 2009)。以来、NK 細胞のバイオリソニーに関連する研究を重ね、「肝移植後の肝細胞がん再発予防を目的としたドナー肝由来活性化 NK 細胞を用いた免疫賦活療法 (第 1 種再生医療等技術)」の第 1 相試験を、広島大学と米国マイアミ大学で実施し、安全性と容量に依存した生存率の改善を報告しました (*Cancer Immunol Immunother* 2021)。

この度、末梢血から分離した造血幹細胞から stage 4 NK 細胞を分化・誘導する技術を開発し、第 2 種再生医療等提供技術「肝細胞がんに対する肝切除後の再発予防を目的とした末梢造血幹細胞由来 NK 細胞移入療法 (図 1)」の第 1 相臨床試験を開始しました。肝細胞がんに対する肝臓切除手術を受けた患者さんに対して、末梢造血幹細胞由来の NK 細胞を分化培養し、静脈投与する新しい治療法 (術後抗癌免疫補助療法) が、手術後の肝細胞がん再発の予防になるのではないかと考え、治療法の安全性と有効性を調べることを目的としています。

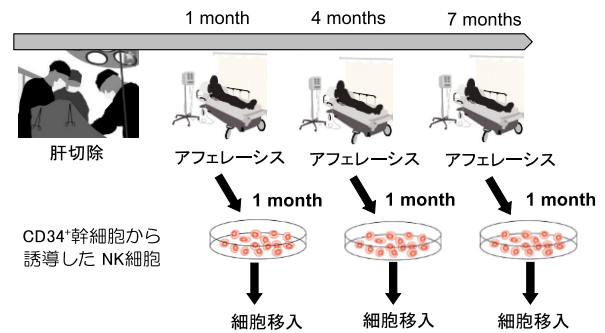


図 1.肝細胞がん切除後再発予防を目的とした末梢造血幹細胞由来分化 NK 細胞移入療法の臨床試験 (第 2 種再生医療等技術) の概略。

## 【内容】

第 2 種再生医療「肝細胞がんに対する肝切除後の再発予防を目的とした末梢血 CD34<sup>+</sup>幹細胞由来分化 NK 細胞移入療法」が承認され (jRCTb060200020)、本年 10 月に最初の NK 細胞移入療法を実施致しました。

再生医療を受ける者の選択基準は以下の通りです。

- 1) 肝細胞がんに対して初回肝切除を受けた患者
- 2) 同意取得時年齢が 20 歳以上 80 才未満の患者
- 3) ヘモグロビン 10g/dL 以上、血小板  $100 \times 10^3$ /ul 以上の患者
- 4) アフエレーシスに用いる血管が確保できる患者、もし確保できない場合はカテーテル挿入の同意を得られる患者
- 5) 肝切除後肝癌再発危険群のカテゴリ (AFP 10ng/ml 以上、PIVKA-II 360mAU/ml 以上、複数個腫瘍、末梢血循環腫瘍細胞 3 個以上の危険因子のうち 3 つ以上) に当てはまる患者
- 6) Performance Status 0 もしくは 1 である患者
- 7) 病理学的に腫瘍の遺残がない患者

術後に G-CSF<sup>4\*</sup> (Granulocyte Colony Stimulating Factor : 顆粒球コロニー形成刺激因子) を投与し、アフエレーシス<sup>5\*</sup>により末梢血 CD34<sup>+</sup>造血幹細胞の採取を行い、種々のサイトカイン (IL-7, IL-15, Flt3L, SCF, IL-12, IL-2) と共に 14~21 日間の培養を行い stage 4 NK 細胞へ分化誘導させます (図 2)。誘導した NK 細胞を経静脈的に投与を行う治療法で、肝切除後に本治療を 3 回 (術後 1, 3, 6 ヶ月) 受けて頂きます。主要評価項目は安全性評価、副次評価項目は全生存期間、無再発生存期間、免疫応答への影響、有害事象評価、バイタルサイン、臨床検査値です。

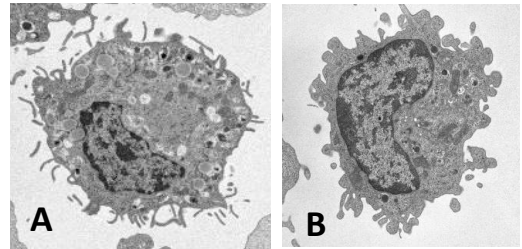


図 2. ヒト肝由来 stage 4 NK 細胞(A)と造血幹細胞由来 NK 細胞(B)の電顕像。

### 【詳細情報】

詳細につきましては下記ウェブサイトを参照してください。

<https://home2ge.hiroshima-u.ac.jp/research/trans/>

### 【本治験への支援】

本研究は、下記機関より支援を受けて実施されています。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）感染症実用化研究事業（肝炎等克服実用化研究事業）

2019 年度～2021 年度「多機能幹細胞を用いた免疫賦活化療法による新規肝炎/肝癌治療の開発研究」（研究開発代表者：大段 秀樹）

### 【用語解説】

- \*1 **肝細胞がん**：肝臓の細胞ががん化して悪性腫瘍になったもので、治療切除がなされても再発する場合があります。切除術後 2 年の無再発生存率は、**循環腫瘍細胞陰性**の場合は 80% だが、陽性の場合は 50%に低下します。
- \*2 **循環腫瘍細胞**：原発巣でがん細胞が増殖すると、その一部が血管内へ漏れ出すことがあり、血中を流れる循環腫瘍細胞が他の臓器に居座り、その場所でまたがんが増殖することがあります。これが「がんの転移」です。循環腫瘍細胞測定により、がんの転移を予測できる可能性があります。
- \*3 **ナチュラルキラー(NK)細胞**：NK 細胞は、人間の体に生まれながらに備わっている防衛機構で、がん細胞やウイルス感染細胞などを攻撃するリンパ球です。新たなタンパク質合成や再構成を必要とせず、機能を発揮するため迅速に応答できます。NK 細胞を用いた治療の有効性としてはがんの再ハウ予防、延命効果、症状の緩和や生活の質の改善、治癒が期待されています。
- \*4 **G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor 顆粒球コロニー形成刺激因子)**：白血球を増加させるとともに、体を流れる血液の中に含まれる造血幹細胞を増やす効果のある薬剤です。
- \*5 **アフエレーシス**：生体内の様々な血液関連因子を分離する広範な医療技術の呼称で、体外循環によって血液中から血漿成分や細胞成分を分離することができます。

## 【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学大学院医系科学研究科 大段 秀樹 教授

Tel : 082-257-5220 E-mail : hohdan@hiroshima-u.ac.jp

<報道に関すること>

広島大学広報部広報グループ

Tel : 082-424-3701 E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 5枚（本票含む）

(別 紙)

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部広報グループ 行

記者説明会（12/27（月）、11：00～）のご案内

第2種再生医療等技術「肝細胞がんに対する肝切除後の再発予防を目的とした末梢造血幹細胞由来ナチュラルキラー細胞移入療法」の臨床試験を開始しました

日 時：令和3年12月27日（月）11時～12時

会 場：広島大学霞キャンパス 臨床管理棟3階 大会議室

Web同時記者説明会：ZOOM

出席者：広島大学大学院医系科学研究科 大段 秀樹 教授（消化器・移植外科学）

ご出席（会場での参加）

ご出席（ZOOMでの参加）

貴社名 \_\_\_\_\_

部署名 \_\_\_\_\_

ご芳名 \_\_\_\_\_（計 名）

電話番号 \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

※ ZOOMで参加希望の方は、事前に招待メールをお送りしますので、必ずE-mailの記載をお願いします。

※ 誠に恐れ入りますが、取材いただける場合には、上記にご記入頂き、12月24日（金）15時までにご連絡ください。