

## 「NK細胞を用いた肝細胞癌肝移植後の再発予防効果」：肝移植後の癌やC型肝炎の再発を予防する新たな細胞療法について

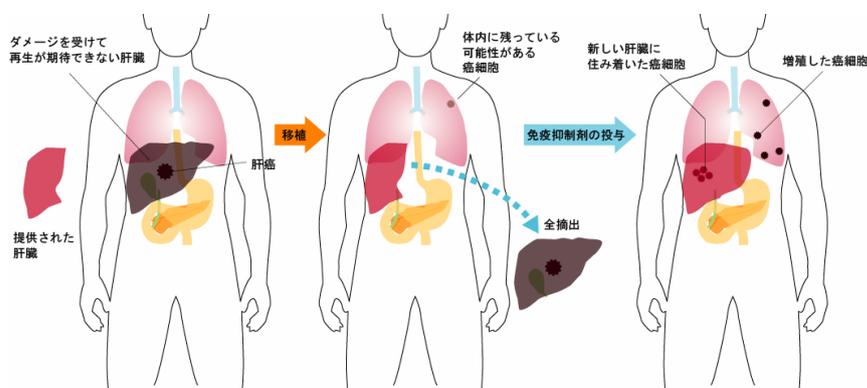
広島大学大学院医歯薬学総合研究科の大段秀樹教授らの研究グループは、強い抗癌作用を持つナチュラルキラー細胞（以下、NK細胞）を、肝移植後の患者に投与し、自然免疫を増強して癌再発を予防する新たな制癌免疫療法を開発しました。

このような治療法は世界でも初めてであり、日本外科学会（開催日：5月15日）とアメリカ移植学会（開催期間：5月30日～6月4日）で発表します。

### 【肝移植の背景・問題点】

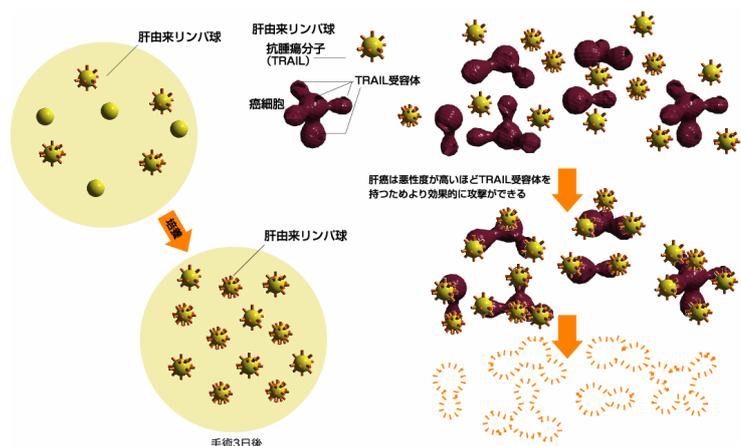
本邦における肝臓による死亡者数は年間3万人を超え、悪性腫瘍による原因死の第3位(男性)、第4位(女性)となっています。肝臓に対する治療は、外科的切除、肝動脈塞栓化学療法、経皮的焼却などが選択されます。しかし、肝臓は非代償性肝硬変に合併する 경우가多く、肝予備能の低下した症例では制癌治療が肝不全を誘発する危険を伴います。この場合、肝臓移植が唯一の根治治療となり得るのですが、進行肝臓癌の場合では移植後癌再発の可能性が懸念されます。

また、肝臓癌患者のうち70%強の方がC型肝炎を合併しています。C型肝炎からの重度肝硬変に合併した肝臓癌に対し、肝臓移植が積極的に行われ延命成績は改善しました。しかし、肝移植後のC型肝炎の再発は必発で、他疾患で肝臓移植した場合に比べ長期予後は悪いのが現状です。さらに、拒絶予防/治療目的で行われる免疫抑制療法が、C型肝炎ウイルスの複製を増長し肝臓癌が増悪することが指摘されています。



### 【肝由来NK細胞の抗癌作用】

我々は肝臓移植後に自然免疫応答を選択的に増強する制癌免疫療法の可能性について研究を重ねてきました。自然免疫応答を司るNK細胞は、腫瘍転移形成の初期段階に腫瘍細胞を自己正常細胞から識別し、選択的に殺傷する能力を有するリンパ球です。最近我々は、ヒトの肝臓

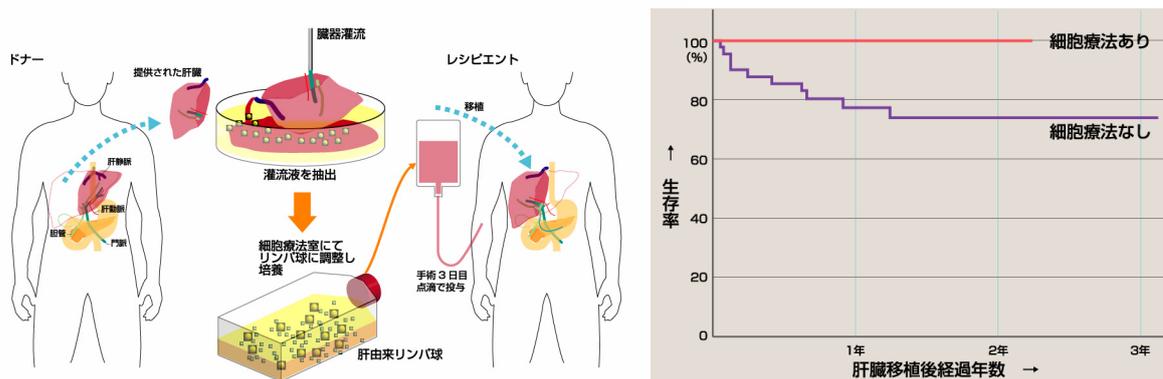


内には大量のNK細胞が含有され、末梢血由来のNK細胞と異なり、強力な抗腫瘍分子（TRAIL: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand、健全な細胞には影響せず腫瘍細胞のみを選択的に傷害する分子）を誘導し得ることを確認しました。さらに、術後再発率が高い中～低分化肝細胞癌は TRAIL 受容体(death receptors)を高発現し TRAIL を介した細胞死が誘導されやすいことも確認できました。

### 【細胞療法の流れ・効果】

肝移植の際には、ドナー（提供者）から摘出した肝臓をレシピエント（患者）に移植する前に臓器保存液で肝臓内の血液を置換するために灌流を行います。今回、研究グループは、その際に回収される灌流液から無菌操作でNK細胞を効率よく回収するシステムを開発するとともに、抗癌作用のみならず、C型肝炎ウイルスの複製を抑制する効果を誘導することに成功しました（特願 2006-167871）。そして、広島大学病院倫理委員会の承認のもと（第 414 号）、肝癌症例に対する肝移植後の癌再発予防を目的とした肝由来NK細胞移入療法を臨床導入いたしました。

現在までに、肝癌合併肝硬変の 14 症例に対し肝移植後の肝由来NK細胞移入療法を施行したところ、副作用および癌の再発は現在まで認められておらず、本治療の安全性と有効性が確認されました。



### 【今後の展開】

今回開発したNK細胞を用いた細胞療法は、移植後のC型肝炎ウイルスの増勢を抑制する効果もあることが分かっており、現在、研究を進展させ、C型肝炎再発予防を目的とした免疫細胞療法の開発に向けて研究を継続しています。

お問い合わせ先：

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 大段秀樹

TEL：082-257-5220、FAX：082-257-5224

E-mail:hohdan@Hiroshima-u.ac.jp