

# KM-CART洗浄液中細胞を利用する自己 腫瘍特異的免疫療法（シン・ベック）の 臨床研究

石井 保之<sup>1)</sup>

小角 卓也<sup>2)</sup>

松崎 圭祐<sup>3)</sup>

1) 株式会社アクセルベックス

2) 一般社団法人厚生会 元麻布ヒルズメディカルクリニック

3) 医療法人社団愛語会 要町病院

## 臨床研究の目的

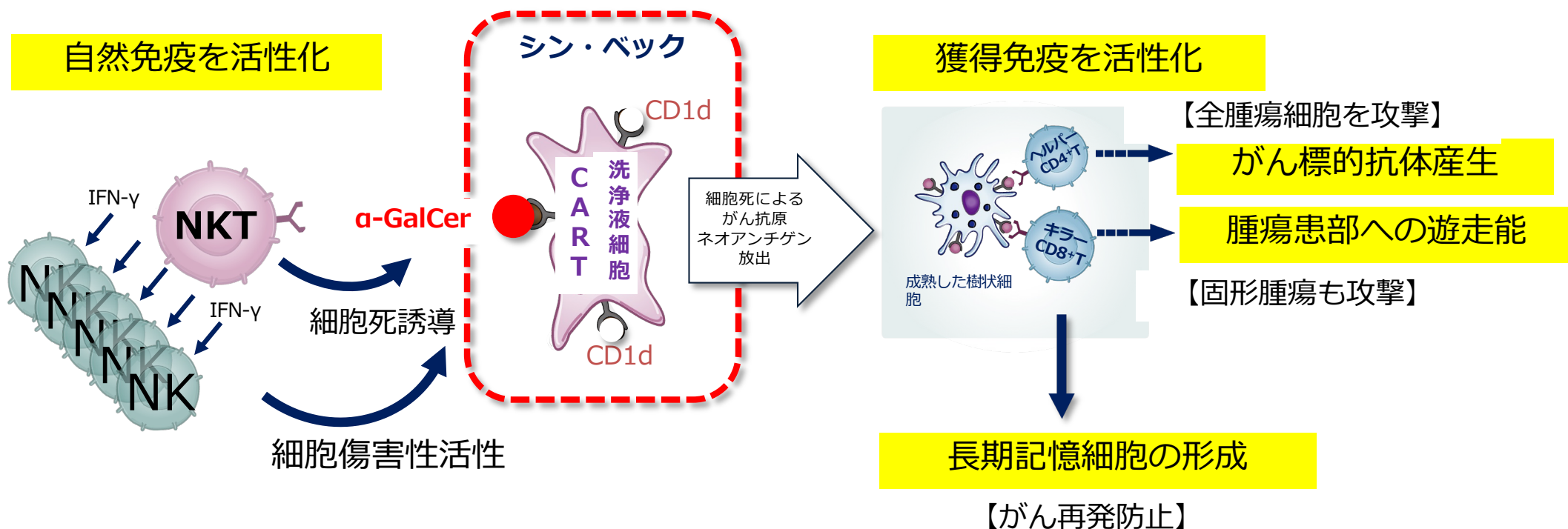
- 改良型腹水濾過濃縮再静注法（KM-CART）の洗浄液中に回収される患者腹水中の細胞集団を解析する
- 上記細胞集団を利用する新規免疫細胞療法（シン・ベック）の安全性と有効性を評価する

## シン・ベックの構造と作用メカニズム

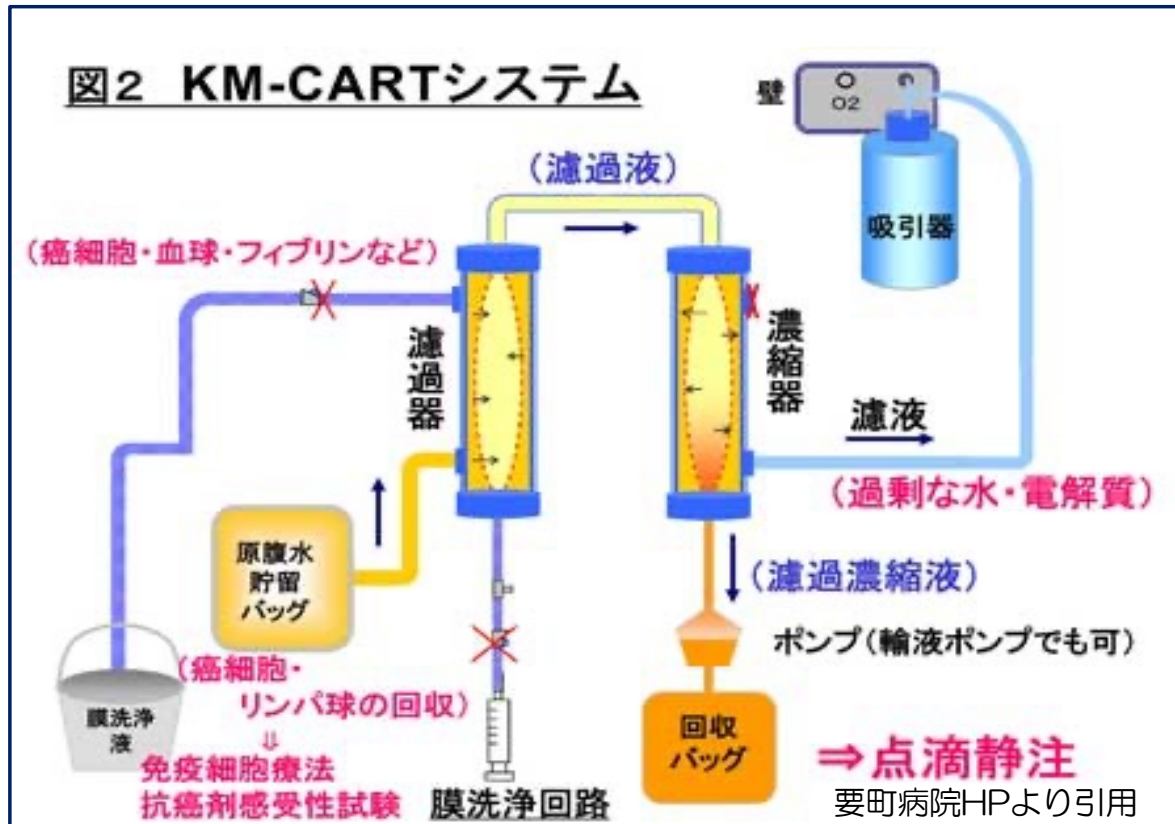
➤シン・ベックとは：KM-CART洗浄液中細胞に低分子化合物 $\alpha$ -GalCer（アルファールガルセル）を封入後、放射線滅菌した後に回収される無菌的加工細胞である。

➤作用メカニズム：

- 1) 体内でNKやNKT細胞の働きでシン・ベックが破壊され、患者様自身のがん抗原（ネオアンチゲン）が放出される。
- 2) 体内の樹状細胞がネオアンチゲンに特異的な免疫細胞を活性化し、記憶細胞となる。



# KM-CART洗浄液の回収方法



膜洗浄液  
回収バッグ



細胞加工施設

シン・ベック

# 改良型腹水濾過濃縮再静注法（KM-CART）の洗浄液中 に回収される細胞集団の解析

CD1d発現腫瘍細胞のフローサイトメーター解析

# 解析したKM-CART洗浄液（7検体）

#1: 卵巣がん



#2: 卵巣がん



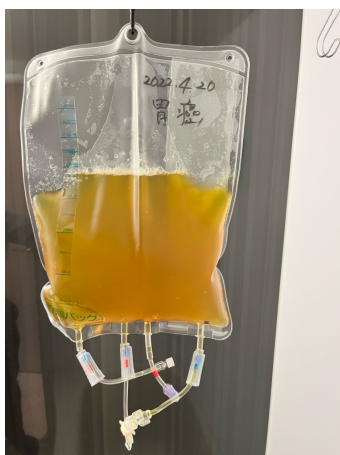
#3: 卵巣がん



#4: 胃がん



#5: 胃がん



#6: 卵巣がん



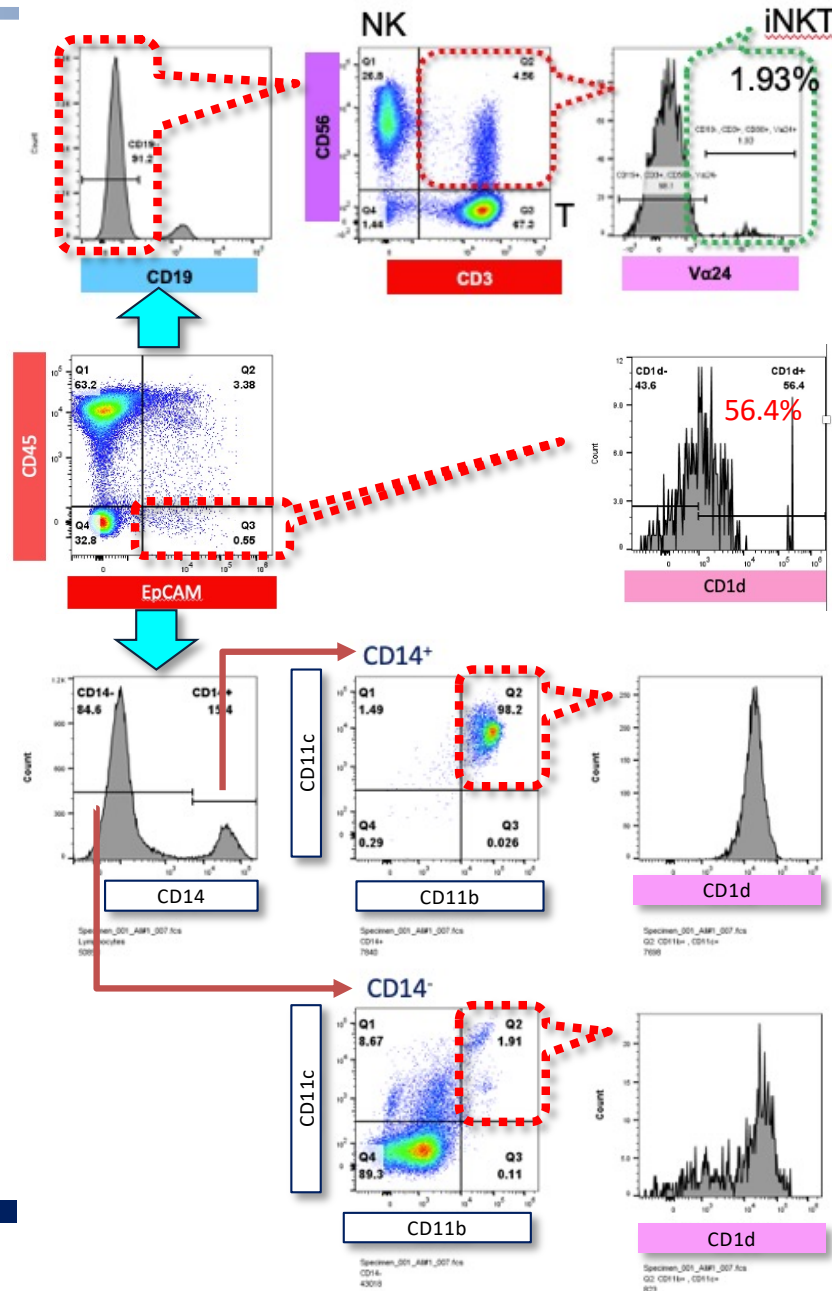
#7: 大腸がん



# KM-CART洗浄液中細胞のフローサイトメトリー解析

Internal data

#1:  
由来: 卵巣がん  
採取日: Jan 19, 2022  
用量: 約3L  
細胞濃度: 約 $3 \times 10^8$  /L



Vα24<sup>+</sup>iNKT細胞  
3.4 X 10<sup>5</sup> cells  
NK細胞  
9.7 X 10<sup>7</sup> cells

CD1d<sup>+</sup>腫瘍細胞  
2.8 X 10<sup>6</sup> cells

CD1d<sup>+</sup>単球  
7.1 X 10<sup>7</sup> cells

CD1d<sup>+</sup>樹状細胞  
7.6 X 10<sup>6</sup> cells

# KM-CART廃液にはCD1d陽性細胞が存在している →シン・ベックに利用できる可能性を示唆

- KM-CARTで回収される洗浄液（貯留バッグ）7検体をご分与いただいた。
- 細胞を回収し赤血球破壊後、各種蛍光抗体で細胞表面を染色した。
- セルアナライザーで各種細胞分画の解析を行った。
  - CD45-EpCAM+腫瘍細胞分画：すべての検体に存在を確認。NKTリガンド受容体CD1d発現細胞の存在も確認した。
  - CD56+NK分画：解析した検体（#1-4, #6）全てに存在を確認。特に検体#1が多かった。
  - CD3+T細胞分画：解析した検体（#1-4, #6）全てに存在を確認。
  - CD4+CD127<sup>lo</sup>Treg分画：解析した検体（#3と#4）に存在を確認。
  - Va24+NKT細胞分画：卵巣がん検体（#1, 2, 3）に存在を確認。胃がん検体#4では未検出。
  - CD1d(NKTリガンド受容体)<sup>high</sup>細胞分画：卵巣がん検体全てにCD11c（樹状細胞マーカー）陽性細胞に大量に存在しCD1dが強陽性。

Patient	Preparation	Cancer	Volume (L)	Conc (Cells/L)	CD45-EpCAM+ Tumor (%)	CD1d+cell /Tumor (%)	CD56+NK /Lymph (%)	CD3+T /Lymph (%)	CD56+CD3+NKT/Lymph (%)	Vα 24+NKT /Lymph (%)	CD4+CD127 <sup>lo</sup> Treg /Lymph (%)	CD1d <sup>high</sup> CD45+ cells (%)	CD14-CD11b+CD11c+DC (%)
#1	2022/1/19	Ovalian	3.0	3 × 10 <sup>8</sup>	0.55	56.4	26.8	67.3	4.2	0.088	ND	14.9	0.16
#2	2022/1/20	Ovalian	2.0	0.8 × 10 <sup>8</sup>	0.07	24.4	0.9	97.3	0.7	0.077	ND	0.8	0.30
#3	2022/2/3	Ovalian	3.0	ND	0.05	9.1	2.7	9.4	0.2	0.002	1.90	ND	0.02
#4	2022/2/3	Stomach	1.5	ND	0.57	8.1	1.0	16.6	0.1	0.000	2.55	ND	0.00
#5	2022/4/3	Stomach	1.8	0.7 × 10 <sup>8</sup>	0.32	41.4	ND	ND	ND	ND	ND	19.1	ND
#6	2022/5/9	Ovalian	1.8	1.5 × 10 <sup>8</sup>	21.1	99.0	4.5	52.2	ND	ND	ND	8.0	ND
#7	2022/5/25	Colon	1.0	0.04 × 10 <sup>8</sup>	0.015	99.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND



# KM-CART洗浄液中細胞を利用する新規免疫細胞療法 (シン・ベック) の安全性と有効性の評価

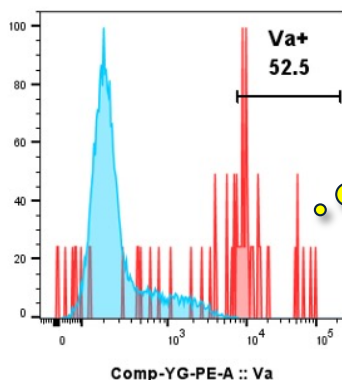
## 臨床研究：試験管内でのシン・ベックの抗腫瘍効果

- KM-CARTで回収される洗浄液（貯留バッグ）を2検体（追加）ご分与いただいた。
- 細胞を回収し赤血球破壊後、各種蛍光抗体で細胞表面を染色した。
- セルアナライザーで各種細胞分画の解析を行った。

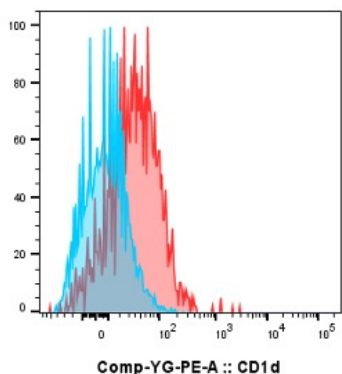
Vα24<sup>+</sup>NKT細胞  
(抗腫瘍活性誘導)

CD1d<sup>+</sup>細胞  
(アルファガルセル  
提示細胞)

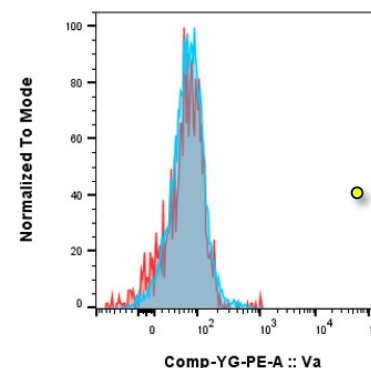
#8: 卵巣がん



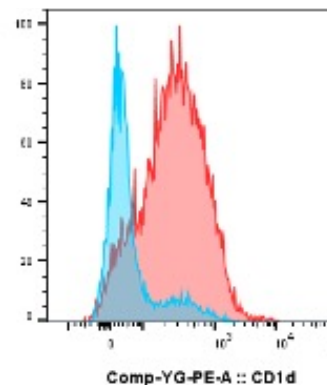
Vα24陽性  
NKT細胞が  
ある



#9: 卵巣がん



Vα24陽性  
NKT細胞が  
ない

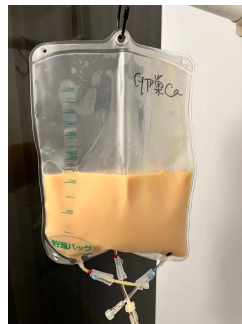


# アルファ・ガルセル（KRN7000）添加後インキュベーション することによって腫瘍細胞（CD45-EpCAM+）が減少した

#8  
NKT  
あり

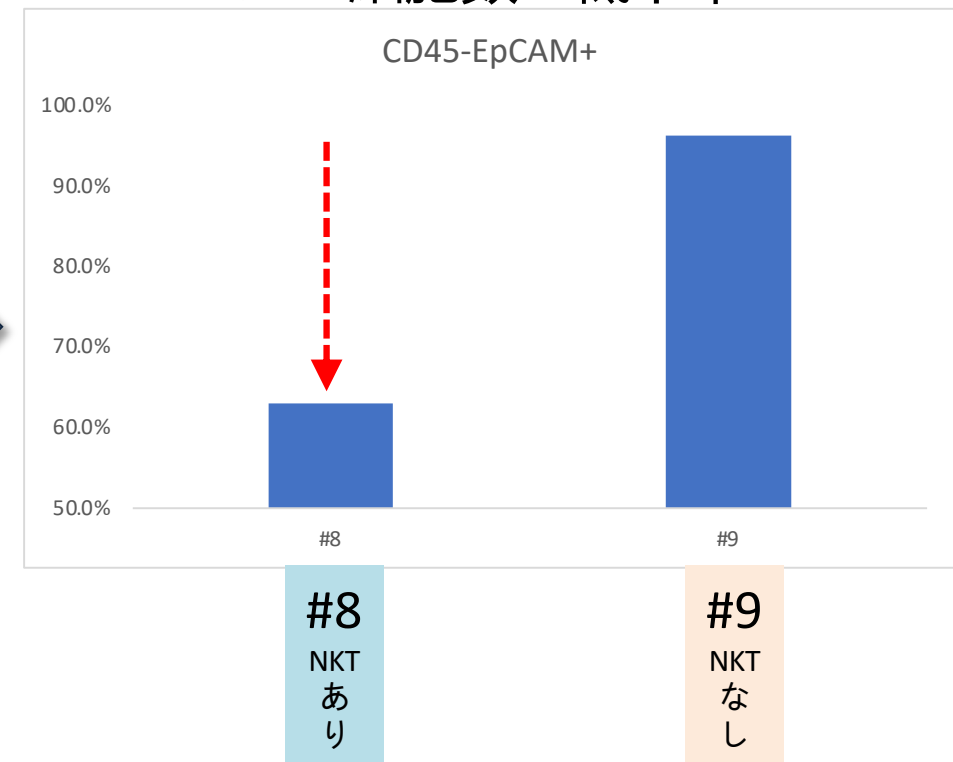


#9  
NKT  
なし

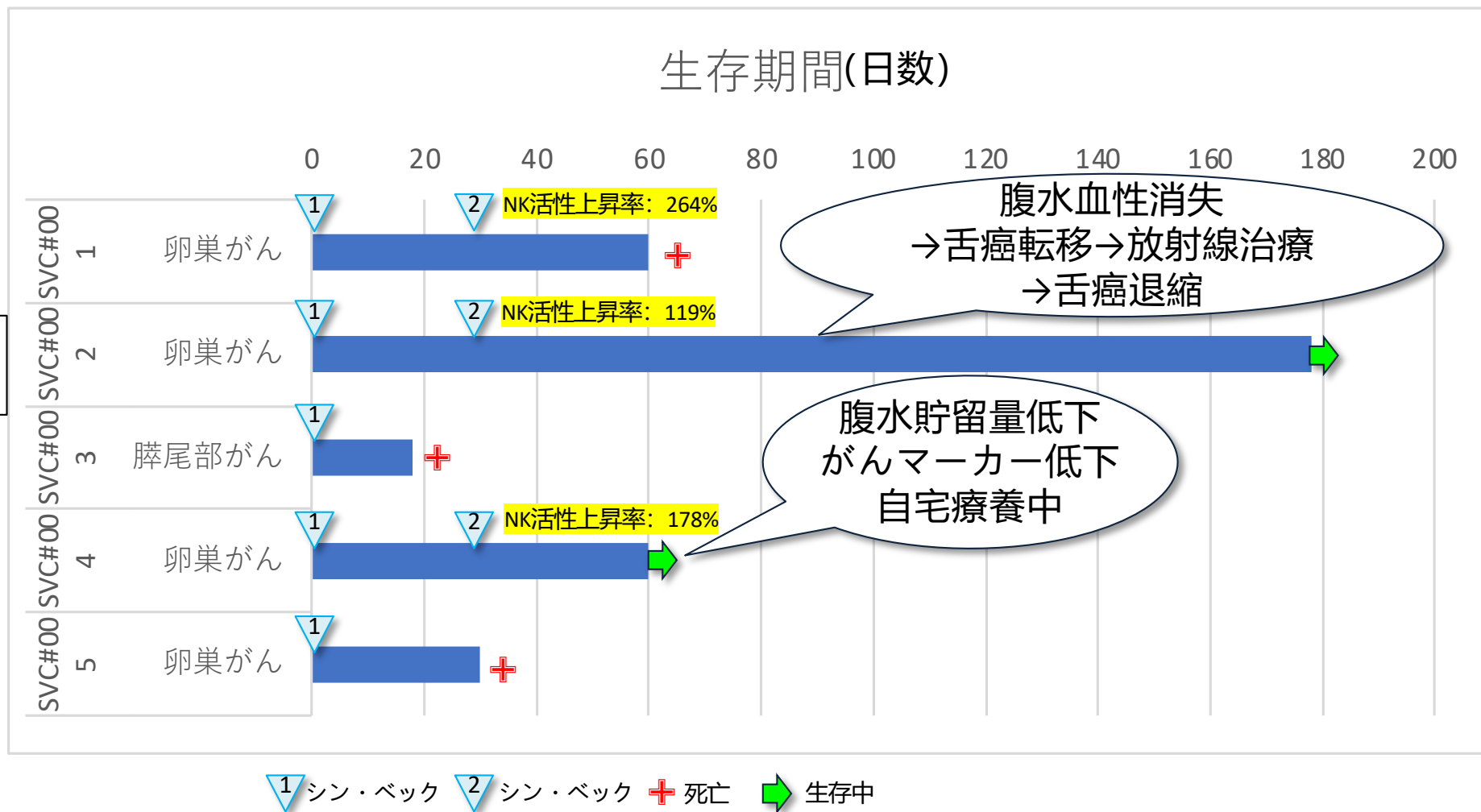


↓ アルファ・ガルセル  
37°C、48 時間

## KM-CART洗浄液中 がん細胞数の低下率



# 臨床研究：患者さんへの シン・ベック投与後のNK活性と生存率



腹膜播種  
卵巣子宮摘出、大網切除  
再発4回抗癌剤中止2022

## まとめ

- KM-CART洗浄液にシン・ベック製造に必要な材料（腫瘍細胞や樹状細胞）の存在を確認した。
- KM-CART洗浄液中細胞から製造したシン・ベックは試験管内で腫瘍細胞数を減らした（特許出願済）。
- がん患者様5名（卵巣がん4名、膵尾部がん1名）にシン・ベックの点滴投与を行い、4週間間隔で2回投与できた卵巣がん患者様3名については安全性とNK活性の上昇を確認し、そのうち2名は腹水貯留が大幅に軽減される有効性が認められている。

# 謝辞

## ● 要町病院 腹水治療センター

- 疋田 睦（臨床工学技士）：KM-CART洗浄液の回収
- 庄田 恵（臨床工学技士）：KM-CART洗浄液の回収

## ● 九州厚生会クリニック

- 石原 愉希（細胞培養士）：シン・ベック製造

## ● 元麻布ヒルズメディカルクリニック

- 小松 嘉代（看護師）：末梢血採取・血液検査