

# アルファ・ベータT細胞療法により進行が観察されるも、 ガンマ・デルタT細胞療法により長期安定が得られている肺腺がん症例

2011.07

瀬田クリニック東京 後藤 重則

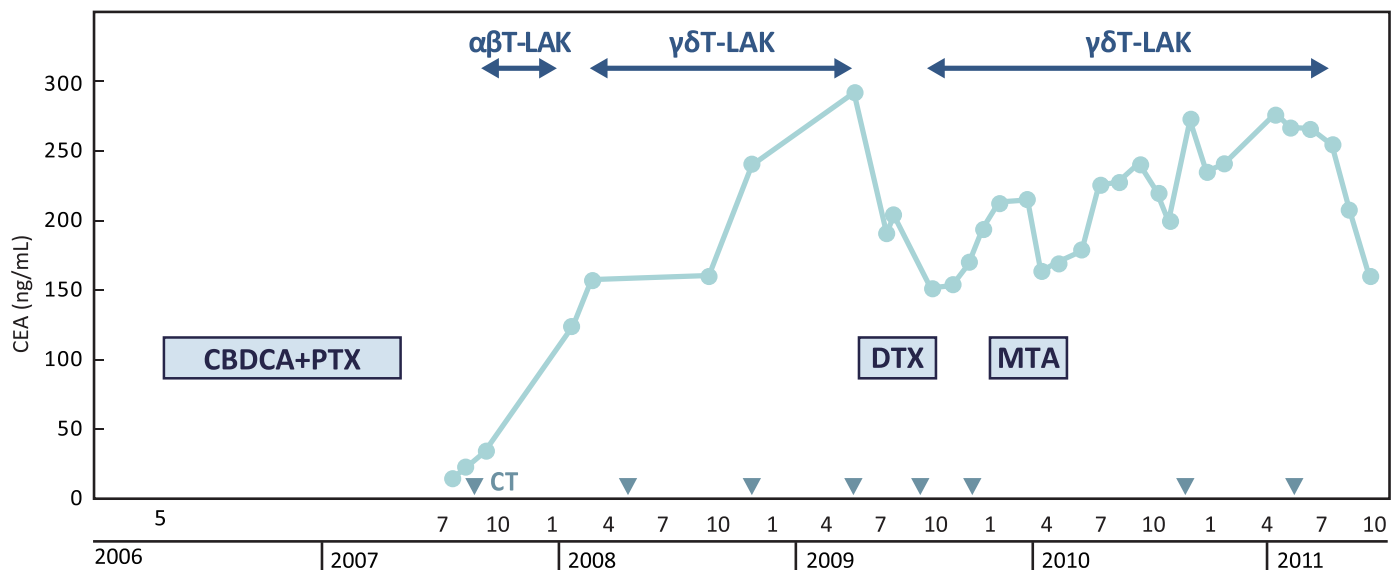
## INTRODUCTION

Tリンパ球はその受容体からアルファ・ベータT細胞 ( $\alpha\beta$ T)、ガンマ・デルタT細胞 ( $\gamma\delta$ T) の2つのサブセットが存在し、マイナーな群である $\gamma\delta$ Tが抗腫瘍免疫応答に深い関わりを持つことが報告されている。Aminobisphosphonates は細胞のメバロン酸代謝経路を阻害し、その結果Isopentenyl Pyrophosphate (IPP) が蓄積されるが、それを $\gamma\delta$ T細胞が認識し、活性化、増殖することが知られている。Aminobisphosphonatesは転移性骨腫瘍などに使用される薬剤で、その薬理作用は破骨細胞を抑制することで転移したがん細胞による溶骨を抑えることと考えられてきたが、 $\gamma\delta$ T細胞の誘導が抗腫瘍効果に関与していることが報告されてきた。われわれはゾレドロン酸とインターロイキン-2を用いて $\gamma\delta$ Tを選択的に培養、増殖させる技術を確認した<sup>1)</sup>。培養により得られた総細胞数の平均値は  $4.1 \pm 2.8 \times 10^9$ 、 $\gamma\delta$ T率は  $56 \pm 33\%$ 、 $\gamma\delta$ T数は  $2.6 \pm 2.4 \times 10^9$ であった。この $\gamma\delta$ T数は患者全末梢血中に存在する $\gamma\delta$ T総数の30倍以上に匹敵する。多発性骨髄腫あるいは非小細胞性肺癌などへの臨床応用を進め、その安全性、免疫学的作用、臨床効果など観察した<sup>1-3)</sup>。今回、手術不能のIIIb期の肺腺がんに対してアルファ・ベータT細胞療法を行うがPDを観察し、その後、ガンマ・デルタT細胞療法 ( $\gamma\delta$ T-LAK) を施行、化学療法も併用し長期間、進行なく経過している症例を経験し報告する。

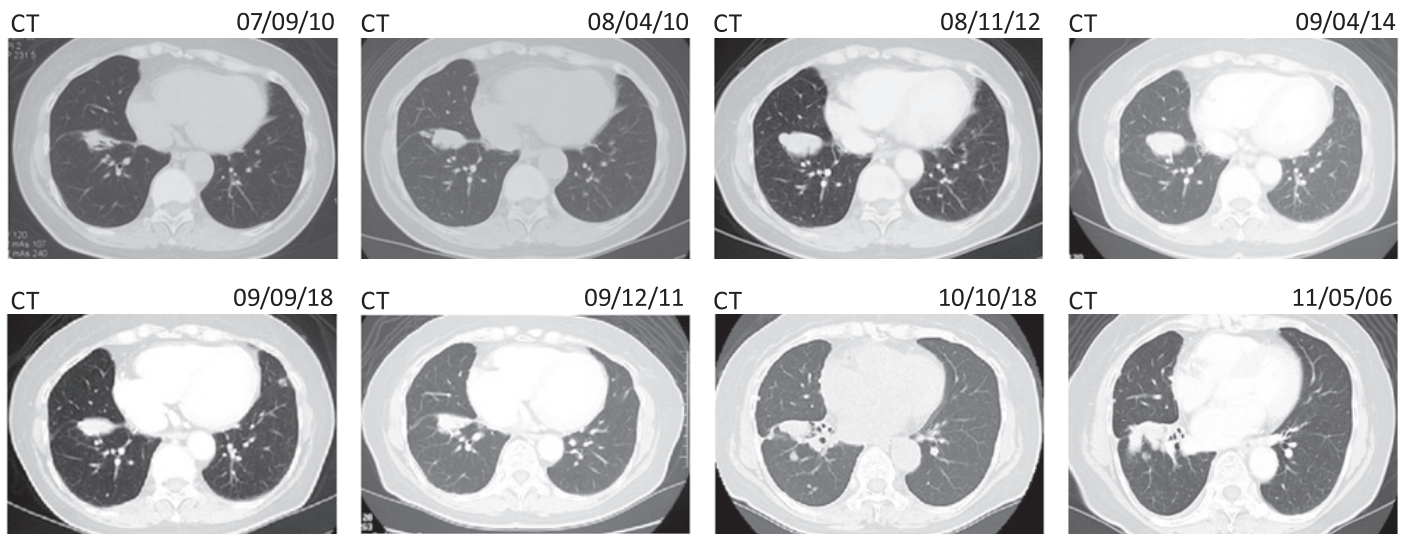
## CASE

症例は68歳、女性、2006年検診にて異常陰影あり、精査したところ、肺がん、moderately differentiated adenocarcinoma、CTにて胸膜播種、対側縦隔リンパ節転移あり、cT4N3M0、Stage IIIbの診断を受けた。同年5月、化学療法(CBDCA+PTX)を開始、2007年6月まで行うも、SDのため、一旦、終了となり2007年9月当院初診する。10月よりアルファ・ベータT細胞療法の単独治療を開始、12月19日に1コース終了するが肺腫瘍はPDであったため、治療を終了として経過観察していた。化学療法の再開も勧められたが、2008年3月、ご本人の希望もあり $\gamma\delta$ T-LAK単独での治療を開始した。2008年11月のCTまで肺腫瘍はほぼSD、CEAの上昇なく経過した。2009年4月CTにてPDの所見、CEAの上昇あり、5月より化学療法 (DTX単剤) を再開することとなった。9月のCTにてPRを観察し、化学療法を終了、 $\gamma\delta$ T-LAK単独とする。2010年1月に腫瘍マーカー値の上昇傾向あり、1月から4月まで化学療法 (MTA単剤)、その後、2011年7月現在まで1年3ヶ月間、 $\gamma\delta$ T-LAK単独で治療、SDを維持、腫瘍マーカーも安定して経過している。

## CRINICAL COURSE



## FIGURE



## DISCUSSION

近年、 $\gamma\delta$ Tが骨髄腫やリンパ腫あるいは一部の固形がんに対して強い細胞傷害活性を有することが報告されている。われわれも2008年より $\gamma\delta$ T-LAKを臨床応用してきている。対象は主に原発性、転移性骨腫瘍、ゾレドロン酸あるいは抗体医薬使用例、また、アルファ・ベータT細胞療法の無効例である。本症例はアルファ・ベータT細胞療法では進行が観察されるも、その後、一部の時期は化学療法の併用を行うも長期にわたって、安定を観察している。一部、化学療法も併用されているがDTXあるいはMTA単剤で比較的副

作用も少なく、QOLを維持している。がん患者での末梢血の $\gamma\delta$ T数は健常人に比較して有意に減少しているが、 $\gamma\delta$ T-LAKにより有意な増加を生じる<sup>3)</sup>。本症例の治療前の $\gamma\delta$ T数の測定は残念ながら行われていないが、17回および26回の $\gamma\delta$ T-LAK施行後の末梢血の $\gamma\delta$ T(CD3<sup>+</sup>TCRV $\gamma$ 9<sup>+</sup>)数は、各々、189 cells/ $\mu$ L、158 cells/ $\mu$ Lであった。健常人の平均値は48 $\pm$ 51 cells/ $\mu$ Lであり、おそらく $\gamma\delta$ T-LAKによって十分な増加が生じていたことが推定された。

## REFERENCES

1. Noguchi A et al.; Zoledronate-activated V $\gamma$ 9 $\gamma$  $\delta$  T cell-based immunotherapy is feasible and restores the impairment of  $\gamma\delta$  T cells in patients with solid tumors. *Cytotherapy*; 13: 92-7, 2011
2. Abe Y, Muto M, Nieda M, Nakagawa Y, Nicol A, Kaneko T, et al. Clinical and immunological evaluation of zoledronate-activated V $\gamma$ 9 $\gamma$  $\delta$  T-cell-based immunotherapy for patients with multiple myeloma. *Exp Hematol*;37:956-68, 2009
3. Nakajima J, et al.; A phase I study of adoptive immunotherapy for recurrent non-small-cell lung cancer patients with autologous  $\gamma\delta$  T cells. *Eur J Cardiothorac Surg*.,37: 1191-7, 2010