

医療分野研究成果展開事業/戦略的イノベーション創出推進プログラム (S-イノベ)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

プロジェクトマネージャー (研究リーダー)	滋賀医科大学 医学部 病理学講座疾患制御病理学部門 小笠原 一誠
開発リーダー (企業責任者)	東レ株式会社 医療・医療事業企画推進部 金子 正之
参加機関	西日本旅客鉄道株式会社大阪鉄道病院
研究開発課題	LAP 陽性制御性 T 細胞および TGF- β に対する選択吸着材の創製およびがんの革新的治療法への応用

1. 研究開発の目的

固形腫瘍を縮小することのできる癌治療用体外循環用吸着材カラムを開発して癌患者の救命や延命に役立てることが目標である。カラムに充填する吸着材として、癌患者血液中に増加してくるレイテンスイ・アソシエイティッド・ペプチド (LAP) を細胞表面に発現する LAP 陽性 T 細胞などの免疫抑制性細胞および TGF- β を選択吸着できる素材を開発する。

2. 研究開発の概要

- (1) カラム製造技術開発を目的に、今年度はカラムに充填する吸着材繊維を生産するための量産化基本技術の確立、カラム滅菌技術の確立、吸着材およびカラムの規格値の決定、吸着材の生物学的安全性について検討する。
- (2) カラム治療技術の開発を目的に、今年度は担癌モデルラットを用いてカラムでの体外循環によって腫瘍の縮小・消失や生存期間の延長が起きるかを試験し、使用方法の最適化を計る。
- (3) カニクイザルを用いて、カラムの安全性、とりわけ、抑制性細胞除去によって引き起こされる恐れのある自己免疫疾患の発症に注意しながらカラムの体外循環試験を行う。
- (4) カラムの実用の際の適応症例を規定するために、臨床検体を入手して、癌の進行状態と末梢血中の T 細胞の LAP 陽性率との相関関係を求める。

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) 量産化基本技術の確立 (東レ株式会社)

以下 4 項目 (①吸着繊維量産化基本技術の確立、②滅菌条件の検討・臨床試験用カラムの作成、③規格値の決定、④生物学的安全性試験) を検討した。すなわち、①繊維担体への吸着化学リガンドの固定化密度と LAP 陽性細胞及び TGF- β の吸着性能の関係を明確化し、リガンド密度を決定した。また、極細繊維紡糸技術を用いて繊維断面構造を最適化し、リガンド導入反応を伴う繊維表面の劣化を抑制した。さらに、同繊維への抗凝固剤の吸着性を評価し、投与条件を最適化した。②蒸気滅菌後の吸着繊維を加速条件下にて保管し、TGF- β の吸着性能を評価した結果、同性能を

維持できることを確認した。③リガンドのカラム規格値の明確化を目的に担癌ラットを用いた体外循環試験を行い、抗腫瘍免疫活性の増強および腫瘍成長の抑制傾向を確認した。④血清成分の吸着性の評価および細胞毒性評価を実施し、いずれの項目も問題ないレベルであることを確認した。

(2) 治療技術の開発 (滋賀医科大学)

癌細胞接種担癌モデルラットのカラムによる治療実験 (20 例) において、無治療群に比較して生存日数で 34%の生存期間延長が認められ、かつ、20%に完全治癒が認められた。

(3) カニクイザルによるカラムの安全性の確認 (滋賀医科大学)

静脈-静脈シャント法でカニクイザルの体外循環を行って、カラムによる LAP 陽性細胞の低下を確認すると共に、当体外循環を 2 週間隔で 3 回繰り返しても、摂餌量の減少、皮膚病変、下血等の自己免疫疾患様異常が出ていないことを確認した。

(4) 臨床血液中の LAP 陽性細胞の分析 (西日本旅客鉄道株式会社大阪鉄道病院)

インフォームドコンセントの下に隣癌患者 2 名および大腸癌患者 3 名から提供を受けた末梢血の分析を行い、リンパ球 LAP 陽性率の高いことを確認した。とりわけ、CD4+T 細胞の LAP 陽性率が高いことを確認した。