がん免疫update

2) CAR T細胞療法

保仙 直毅

Key words CAR T細胞, がん免疫療法, CD19, 細胞療法, 遺伝子治療

1. CAR T細胞療法とは

長い間、手術、放射線、抗がん薬ががん治療の3本柱であり、つい最近まで、免疫療法は、若干怪しげで、効果の不確かなイメージの伴う治療であった。しかし、今世紀に入って起こった2つのブレイクスルーにより、がん免疫療法は一気にがん治療の表舞台へと飛び出した。その1つが抗PD-1 (programmed cell death 1) 抗体をはじめとするチェックポイント阻害療法であり、もう1つが本稿の話題であるCAR T細胞 (chimeric antigen receptor T-cell) である (図1)。

抗PD-1 抗体等のチェックポイント抗体が広く使用されるようになった今日では、がん患者の体内にはがんを攻撃する能力を有するTリンパ球が存在することを疑う人はいない。そのようながん特異的T細胞が認識しているのは、遺伝子変異に伴ってできるネオアンチゲンである。そのため、チェックポイント抗体療法の効果が期待されるのは、メラノーマや一部の肺癌

等の遺伝子変異の多いがんである。そのため、それ以外の遺伝子変異の比較的少ないがんを自己の免疫系により攻撃させるためには、Tリンパ球にがん細胞を異物として上手く認識させるための戦略が必要である。

がんを免疫系に異物として認識・排除させる方法として、モノクローナル抗体が既に広く臨床応用されている。そこで、モノクローナル抗体の抗原認識部位を利用し、Tリンパ球にがん細胞を異物として上手く認識させようというのがキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) のアイデアである。抗体の抗原認識部位 (single chain Fv: scFv) とT細胞受容体のシグナル伝達部位 (CD3ζ), T細胞の共刺激分子であるCD28あるいは41BBを融合させてCARを構築する。レトロウイルスベクター等により、CARをT細胞に遺伝子導入したものがCAR T細胞である (図2)。実際には、患者から採取した末梢血リンパ球にCAR遺伝子を導入し、増幅培養した後、体内へ戻すことで治療が行われる

大阪大学大学院医学系研究科癌幹細胞制御学寄附講座

The 46th Scientific Meeting: Perspectives of Internal Medicine; Updates of immunology and inflammation for general physicians; 5. Cancer immunotherapy update; 2) CAR T cell therapy.

Naoki Hosen: Department of Cancer Stem Cell Biology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 がん免疫療法の二大ブレイクスルー

図2 CAR T細胞の作製方法

(図3). CAR T細胞は、抗体と細胞傷害性T細胞の長所を併せ持った細胞で、抗体のように高い特異性でがん特異的抗原を認識し、細胞傷害性T細胞のように強い細胞傷害活性と高い増殖力をもってがんを攻撃する。

2. CD19 CAR T細胞

B細胞由来の急性白血病及び悪性リンパ腫に対するCD19を標的としたCAR T細胞の臨床試験では、非常に高い完全寛解率が報告された。急性リンパ性白血病において、通常治療が無効

図3 CART細胞療法の実施方法

となってしまった場合には、多くは1年以内に死亡する。しかし、CD19 CAR T細胞療法を受けた急性リンパ性白血病患者では、およそ70%という驚異的な長期生存が報告された¹⁾。他の多くの施設からも同様の結果が報告され、これらの結果を受け、米国では2017年にCD19 CAR T細胞療法がFDA (Food and Drug Administration) により承認された。

3. 抗IL-6レセプター抗体の併用

しかし、その高い有効性の裏返しとして、当初は有害事象の高い頻度が懸念されていた。初期の試験では、3分の1近くの患者が、サイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome: CRS) によりICU (intensive care unit) 管理を要し、その一部は死亡した。CRSは、いわば、CAR T細胞の“効きすぎ”により起こる高サイトカイン血症である。しかし、すぐにトシリズマブ (抗IL (interleukin)-6受容体抗体) がCRSに著効することが明らかになり、CAR T細胞療法はかなり安全に施行可能な医療となった。つまり、

トシリズマブなしには、CAR T細胞療法の世界的普及は有り得なかったと言える。しかも、さらなる研究により、CRSはCAR T活性化に引き続いて起こる活性化マクロファージからのIL-6の過剰分泌がその病態であり²⁾、IL-6受容体をトシリズマブによって抑制しても、抗腫瘍効果には影響しないと考えられる (図4)。

4. CART細胞療法の問題点及び対策

現時点では、CAR T細胞療法は、血液がんに対してしか有効性が示されておらず、固形がんを効果的且つ安全に治療するためのCAR T細胞療法の開発は大きな課題である。固形がんにおいて有効なCAR T細胞を開発できていない理由としては、1) 未だ適切な特異性を持った標的抗原が見出されていない、2) CAR T細胞の腫瘍局所への遊走・浸潤が不十分である、3) 腫瘍微小環境が免疫を抑制している、4) CAR T細胞が十分に長く体内で生存できないといったことが考えられ、現在、これらを解決するべく、我々も含め、全世界で研究が進められている。

図4 抗IL-6R抗体はCAR T細胞の抗腫瘍効果は抑制せずにCRSだけを抑える

また、CAR T細胞の問題点として、非常に高いコストが挙げられる。その大きな理由は、患者毎に毎回CAR T細胞を作製しなければならないことにある。そこで、それを解決する方法として、iPS (induced pluripotent stem) 細胞由来のCAR T細胞を用いることにより、同一ロットで多数の患者への投与を可能にすることが考えられており、現在、精力的に研究が行われている。また、再発難治性・多剤耐性のがんに対するサルベージ療法としてのCAR T細胞には、費用対効果の考え方はもちろん重要である一方で、もし、今治せない多くのがんがCAR T細胞により治せるのであれば、その効果は単純には金額では表現できないものとなるであろう。実際、がん治療の進歩により、多くのがんをもう一步で治せるというところまでは追い詰めることができている現状で、最後の一手としての“CAR T細胞療法”は極めて魅力的であり、今後、現在の治療では治しきれない多くのがん患者を治癒に導けるよう、今後も研究が続けられるであろう。

5. 我が国における新規CAR T細胞療法の開発

B細胞性白血病・リンパ腫における大成功を受け、現在、その他のがんに対するCAR T細胞の開発は世界的な大競争となっている。我々は最近、代表的な難治性血液がんである多発性骨髄腫に対する新規CAR T細胞を開発したため、以下に紹介する³⁾。

多発性骨髄腫は、抗体を産生する細胞である形質細胞が腫瘍化した血液がん、日本における患者数は約18,000人とされている。近年の治療の進歩は著しいものの、未だに治癒は極めて困難であり、新たな治療薬の開発が待ち望まれており、CAR T細胞療法は、治癒を目指した治療として有望であると考えられている。その開発のためには、骨髄腫細胞においてのみ発現している細胞表面抗原を見つけることが必要であるが、骨髄腫細胞でのみ発現している遺伝子やタンパク質の探索は既に世界中で徹底的に行われ、新規治療標的の同定は極めて困難であると考えられていた。しかし、もし、タンパク質の翻訳後変化（糖鎖修飾や立体構造変化等）により形成されるがん特異的抗原があれば、それ

図5 活性型インテグリンβ7を標的としたCAR T細胞は、多発性骨髄腫に対する有望な新規CAR T細胞療法である

らは今までの網羅的解析では見逃されているのではないかと我々は考えた。

そこで、我々は、骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体を多種類作製し、新たな抗原を探すところから研究をスタートした。その結果、自作した骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体10,000クローン以上のなかから、骨髄腫細胞には結合するが正常血液細胞には結合しない抗体として、MMG49という抗体を同定した。次に、骨髄腫細胞において、MMG49が結合しているタンパク質がインテグリンβ7であることを明らかにした。不思議なことに、正常な血液細胞にもインテグリンβ7タンパク質は発現しているにもかかわらず、MMG49は正常血液細胞には結合しなかった。より詳細に解析したところ、MMG49は活性型立体構造をとるインテグリンβ7のみに結合することがわかつ

た。さらに、ほとんどの正常血液細胞では、インテグリンβ7は不活性型構造で存在するのに対し、骨髄腫細胞では多くのインテグリンβ7が恒常的に活性型構造の状態にあることを見出した。また、インテグリンβ7は血液細胞以外の組織では発現がみられないため、活性型インテグリンβ7を認識するMMG49は非常に特異的に骨髄腫細胞に結合する。そこで、MMG49の抗原認識部位をクローニングし、それを用いてCAR T細胞を作製した。マウスを用いた実験において、MMG49由来CAR T細胞は正常細胞を傷害せずに、骨髄腫細胞のみを特異的に排除することを示した。

これらの結果は、活性型インテグリンβ7を標的としたMMG49 CAR T細胞療法が骨髄腫に対する有望な新規免疫療法であることを示しており、現在、AMED (Japan Agency for Medical Research and Development) の支援を受けて医師主導治験の準備が進められている(図5)。さらに重要なことは、タンパク質自体ががんの特異的でなくても、その立体構造にがん特異的なものがあれば、その“がん特異的立体構造”を標的とした免疫療法が可能であることを示したことであり、今後、他の多くのがん種において、同様の“がん特異的立体構造”が治療標的として同定されることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：保仙直毅；研究費・助成金（大塚製薬）

文献

- 1) Maude SL, et al : Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 371 : 1507-1517, 2014.
- 2) Giavridis T, et al : CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. Nat Med 24 : 731-738, 2018.
- 3) Hosen N, et al : The activated conformation of integrin β7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. Nat Med 23 : 1436-1443, 2017.