

# キメラ抗原受容体 T 細胞療法におけるリンパ球採取効率化の取り組み

## —最適な治療戦略策定への貢献に期待—

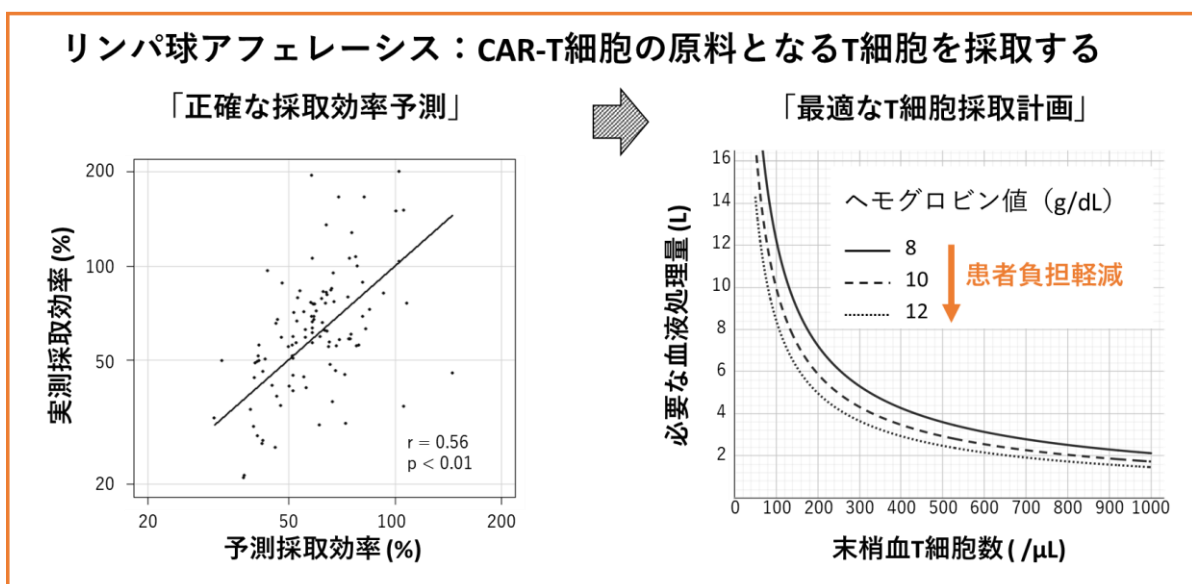
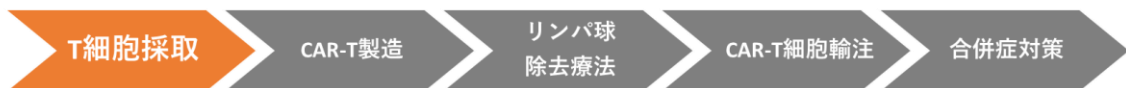
### 概要

キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法<sup>※1</sup>は、本邦で 2019 年に承認されて以来、全国的に症例数が急激に増加しています。CAR-T 療法は、数多くのステップを経て完遂する治療で、その成功には各ステップの最適化が重要です。なかでも患者さんから T 細胞<sup>※2</sup>と呼ばれるリンパ球を採取する「リンパ球アフェレーシス」<sup>※3</sup>は CAR-T 細胞療法成功の重要な鍵となります。

京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センターの城友泰 助教、新井康之 同助教 (院内講師) と、京都大学大学院医学研究科 足立壯一 教授、高折晃史 同教授、長尾美紀 同教授らの研究グループは、同病院血液内科・小児科を含む 2 施設で白血病と悪性リンパ腫を標的とした CAR-T 細胞療法であるチサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel, tisa-cel) <sup>※4</sup> 治療を目的に T 細胞採取を実施された 108 症例を対象に、その採取効率<sup>※5</sup>に影響する因子を解析しました。その結果、貧血の存在、血液中の T 細胞数と血小板数の値が高いと採取効率を有意に低下させることが分かりました。この解析を踏まえて、CAR-T 細胞作製に十分な数の T 細胞を得るのに必要なアフェレーシス量を事前に簡便に算出できる早見図 (ダイアグラム) を作成しました。これにより、「貧血症例における採取前の赤血球輸血の判断」や、「患者毎の血液処理量の最適化」が可能となり、特に T 細胞著減症例における CAR-T 適格性の判断と採取効率化につながるものと考えられます。また、CAR-T 細胞療法のリンパ球採取における研究結果は、本邦発のリアルワールドデータとして、CAR-T 療法の最適化を目指した戦略作りに役立つことが期待されます。

本成果は、米国移植・細胞療法学会の学会誌「Transplantation and Cellular Therapy」に 4 月 20 日にオンライン掲載されました。

### CAR-T細胞療法を成功に導くためのステップ



## 1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法は、再発・難治 B 細胞腫瘍<sup>※6</sup> に対する良好な治療成績が報告され、本邦でも 2019 年に承認されて以来、全国的に症例数が激増しています。CAR-T 療法は患者さんからのリンパ球採取、CAR-T 細胞製造、リンパ球除去化学療法<sup>※7</sup>、CAR-T 細胞輸注、CAR-T 細胞投与後の合併症対策に至るまで多くのステップを経て初めて治療効果に結び付けることができる治療ですが、各ステップの最適化は十分になされておられません。なかでも **リンパ球採取は CAR-T 細胞の原料となる T 細胞をリンパ球アフェレーシスで得る、CAR-T 療法における最初かつ最も重要なステップ**です。CAR-T 細胞療法の適応となる患者さんは、通常長期にわたり反復した抗がん剤治療を受けておられ血液中の T 細胞が減少しているため、十分数の T 細胞を採取することが困難な場合が少なくありません。また、腫瘍病勢や合併症のため病状が不安定な患者さんもことも多いことも特徴です。そのため、**限られた機会に確実に T 細胞を採取する必要があります**が、このリンパ球アフェレーシスにおけるリンパ球の採取効率に関わる因子は十分に解析されておられませんでした。今後の CAR-T 細胞療法の拡大を見据えて、多数症例の解析に基づいた安定した予測モデル作成と効率的な採取戦略の確立が必要です。

## 2. 研究手法・成果

我々は、京都大学医学部附属病院および兵庫医科大学病院の 2 施設でチサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel, tisa-cel) 治療を目的にリンパ球アフェレーシスを実施された 108 例を対象に、リンパ球の採取効率に影響する因子を検討しました。その結果、我々が 2021 年に少数例の解析を元に報告した<sup>(参考文献)</sup>、①ヘモグロビン低値、②末梢血 CD3<sup>+</sup>細胞数と③血小板数高値の 3 つの因子が採取効率を低下させることが改めて確認されました。さらに採取効率の予測式とノモグラムを作成し、必要な血液処理量をコンピューターなしで簡便に算出する早見図を作成しました。その結果、「**貧血症例における採取前の赤血球輸血の判断**」や、「**患者毎の予測採取効率に基づいた最適な血液処理量の設定**」が可能となりました。この研究結果は、**安全な CAR-T 療法運用と CAR-T 療法適応拡大や医療資源の有効利用**に役立つ、本邦発のリアルワールドデータとなることが期待されます。

(参考文献)：臨床血液. 2021;62(3):163-9. doi: 10.11406/rinketsu.62.163.

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、患者さん毎に予測に基づいたリンパ球採取が可能となり、特にリンパ球著減症例における CAR-T 適格性の判断と採取量不足のリスク低減につながることを期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院と兵庫医科大学病院の共同研究として、文部科学省「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム (L-INSIGHT)」、日本血液学会、MSD ライフサイエンス財団、ロッセ財団より資金的支援を受けて実施されました。

### <研究者のコメント>

CAR-T 細胞療法は難治性造血器腫瘍に対して高い効果が期待できる治療法ですが、治療を成功させるためには、多くのステップを最適化していく必要があります。特に第一ステップであるリンパ球採取が最も重要と考えます。今回、リアルワールドでの患者さんのデータを解析することで、日常臨床に応用可能な形でリンパ球採取

の効率化についての知見を得ることが出来ました。この研究により、多くの患者さんに CAR-T 細胞療法をタイムリーに提供することができ、最終的には本疾患の治療成績向上につながることを期待しています。(京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センター 城友泰 助教、新井康之 助教 (院内講師))

#### <用語解説>

※1 **キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法**：キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗原を特異的に認識する抗体由来の部分と、T 細胞受容体由来の細胞傷害性機能部分を結合させて人工的に作製された、がん抗原を特異的に認識できる受容体である。患者さん自身の T 細胞を取り出し、遺伝子改変技術により CAR を発現させた T 細胞 (CAR-T 細胞) を患者さんに投与することで、難治性のがんを治療するのが CAR-T 細胞療法である。

※2 **T 細胞**：リンパ球の一種で、骨髄で産生されたのち、主に胸腺 (Thymus) で成熟する。細胞膜上に T 細胞受容体を発現して細胞性免疫に関わる。CAR-T 細胞の原料となる。

※3 **リンパ球アフェレーシス**：患者さんから血液を連続的に体外に取り出し、血液成分分離装置を用いてリンパ球を採取する手技であり、これを用いて CAR-T 細胞の原料となる T 細胞を採取する。

※4 **チサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel, tisa-cel)**：CD19 を標的とした CAR-T 細胞製剤で、再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に適応がある。米国では 2017 年に、本邦では 2019 年に CAR-T 細胞製剤として初めて承認された。商品名はキムリア® (ノバルティスファーマ株式会社)。

※5 **採取効率**：リンパ球アフェレーシスにおいて処理した血液に含まれるリンパ球のうち、回収することができたリンパ球の割合。採取効率が低いと、採取できる T 細胞数が少なくなる。採取効率を高められると、より短時間で確実に必要数の T 細胞を採取でき、患者さんの負担軽減につながる。

※6 **B 細胞腫瘍**：リンパ球の一種である B 細胞に由来する造血器腫瘍 (血液のがん)。もともになる B 細胞の成熟段階に応じて、急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など多彩な種類がある。

※7 **リンパ球除去化学療法**：CAR-T 細胞療法の数日前に投与される化学療法 (抗がん剤) を指す。体内に存在するリンパ球を除去し、投与される CAR-T 細胞が増殖しやすい環境を作るために重要な役割を果たす。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：A Clinically Applicable Prediction Model to Improve T Cell Collection in Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy (CAR-T 細胞療法におけるリンパ球採取最適化)

著者：Tomoyasu Jo, Satoshi Yoshihara, Asuka Hada, Yasuyuki Arai, Toshio Kitawaki, Junko Ikemoto, Hitomi Onomoto, Hiroki Sugiyama, Kyoko Yoshihara, Natsuno Obi, Keiko Matsui, Norimi Niwa, Yoko Nakagawa, Junya Kanda, Tadakazu Kondo, Satoshi Saida, Itaru Kato, Hidefumi Hiramatsu, Souichi Adachi, Junko Takita, Akifumi Takaori-Kondo, Miki Nagao

掲載誌：Transplantation and Cellular Therapy DOI : 10.1016/j.jtct.2022.04.013