

サイトカイン放出症候群の発症と重症化を予見する新たな指標

—キメラ抗原受容体 T 細胞療法における血清リン値が鍵—

概要

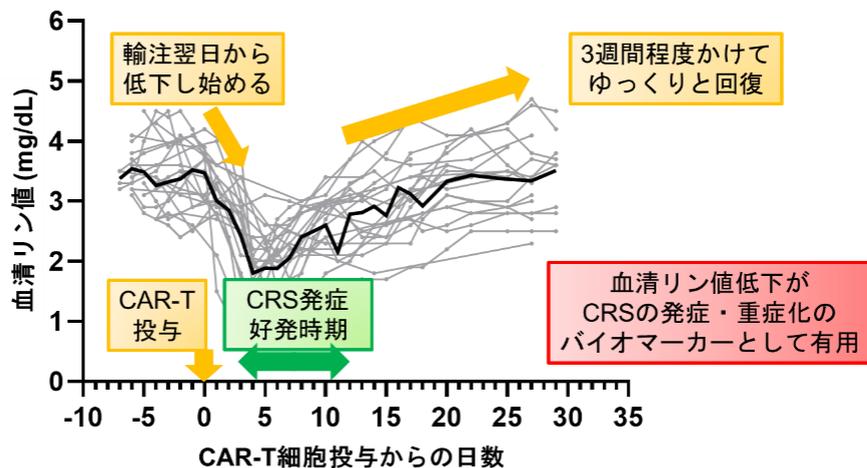
京都大学医学部附属病院 血液内科の中村直和 医員（現・神鋼記念病院）、新井康之 同助教（院内講師・検査部・細胞療法センター）と、京都大学大学院医学研究科 高折晃史 教授らの研究グループは、キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法^{※1}として、チサゲンレクルユーセル（tisagenlecleucel, tisa-cel）^{※2}とリソカプタゲンマラルユーセル（lisocabtagene maraleucel, liso-cel）^{※3}を投与されたびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）^{※4}48 例を対象に、CAR-T 細胞投与前日と投与 3 日後での採血結果の変動を解析しました。その結果、血清リン（iP）値が大きく変動し、その低下とサイトカイン放出症候群（CRS）^{※5}重症度とが密接に関連していることを突き止めました。また、血清 iP 値低下は CRS 発症の 1 日前に見られることも分かりました。CAR-T 療法において CRS、とくに重症 CRS を予見し適切に管理することは本療法の成功の鍵と言えます。CRS を予見するためのリアルタイムな動的バイオマーカーは現在ほとんど分かっていません。今回の研究では、血清 iP 値が CAR-T 細胞療法における CRS の発症および重症化の指標（バイオマーカー）となり、そのモニタリングが合併症管理の一助となることを示しました。

本成果は、2022 年 10 月 11 日（現地時刻）に、英国血液学会の国際学術誌「British Journal of Haematology」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



サイトカイン放出症候群に先行する低リン血症



1. 背景

キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法は、新しいタイプの細胞療法として注目を集めています。本邦でも 2019 年に再発難治性の悪性リンパ腫と急性白血病の一部に製造承認が出され、実施件数が急速に増加しています。CAR-T 細胞療法は、殺細胞性抗がん剤を中心とした既存の治療法では救うことの出来なかった症例の一部で高い治療効果を発揮する一方で、サイトカイン放出症候群 (CRS) を始めとした特有の合併症により、投与後の容態管理に難渋するケースも少なくありません。治療前時点での残存病変の量など患者背景により CRS を予見する試みが行われていますが、CAR-T 細胞療法の最中に有用となる指標 (バイオマーカー) はほとんど知られていませんでした。

2. 研究手法・成果

我々は、京都大学医学部附属病院血液内科において、CAR-T 療法としてチサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel, tisa-cel) とリソカプタゲンマラルユーセル (lisocabtagene maraleucel, liso-cel) を投与された、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 48 例を対象に、CAR-T 細胞投与前日と投与 3 日後での採血結果の変動を解析しました。その結果、血清リン (iP) 値、カリウム (K) 値、マグネシウム (Mg) 値のみが CAR-T 細胞投与前と比べて、10%以上の変動を認めていることが分かりました。3 項目の変動と CRS 重症度の関係を解析し、血清 iP 値が CRS 重症度と密接に関連していることを突き止めました。

時系列に沿って確認すると、血清 iP 値は CAR-T 細胞投与翌日から低下し始め、4 日後に最低値となり、3 週間程度をかけて元の値まで回復していました。また、血清 iP 値低下は CRS 発症の 1 日前に見られていました。血清 iP 値低下の原因を突き止めるために尿検査を行ったところ、全例で尿中への排泄亢進が認められました。リン動態に関わる既知のホルモンであるパラトルモン (PTH) ^{※6}、活性型ビタミン D₃ ^{※7}、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23 ^{※8} の変動を調査しましたが、いずれのホルモンも血清 iP 値低下による二次的変動と考えられる挙動を示していました。

今回の研究では、血清 iP 値が CAR-T 療法における CRS の発症および重症化のバイオマーカーとなり、血清 iP 値のモニタリングが合併症管理の一助となることが示されました。また、本現象は体内の急激なサイトカイン産生を契機に未知のメカニズムにより腎尿細管からのリン再吸収が抑制されたものと推測されました。体内のリン動態制御機構は未解明であり、本研究はその謎を解き明かす鍵となりうる重要な現象を捉えているものと考えています。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で得られた知見はすでに臨床現場に還元され、血清 iP 値の低下を認めた場合、翌日には CRS が発症する可能性が高いという判断に使われたり、発熱の原因を探る上で重要な役割を果たしています。このように、血清 iP の低下は、CAR-T 細胞療法におけるより適切な CRS 管理の一助になるだけでなく、リンの体内制御機構の解明に寄与する現象になるものと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、医学部附属病院 血液内科、検査部、細胞療法センターによる共同研究として、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)」より資金的支援を受けて実施されました。

<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す。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 細胞療法です。

※2 **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ります。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、ました。商品名はキムリア® (ノバルティスファーマ株式会社) です。

※3 **リソカプタゲンマラルユーセル (lisocabtagene maraleucel, liso-cel)**：CD19 を標的とした CAR-T 細胞製剤で、再発・難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫 (PMBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) 等に適応があります。米国および本邦で 2021 年に承認されました。商品名はブレヤンジ® (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社) です。

※4 **びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)**：血液細胞の一種である B 細胞の腫瘍です。大きな細胞核をもつ B 細胞が“びまん性”に (組織全体にはびこるように) 増殖して広がるもので、病気の進行が月単位で進む中悪性度のリンパ腫です。本邦のリンパ腫のうち 3 割程度を占め、最も発生頻度の高い病型です。

※5 **サイトカイン放出症候群 (CRS)**：CAR-T 細胞療法を含む免疫療法において、活性化した免疫細胞から放出される大量のサイトカインによって、発熱、頭痛、嘔吐、呼吸困難、血圧低下、血液凝固障害、多臓器不全を惹き起こし、時に生命を脅かす可能性がある合併症です。CRS の制御は、CAR-T 細胞療法を効果的に実施するために重要な要素です。

※6 **パラトルモン (PTH)**：副甲状腺から分泌されるホルモンの一種で、骨吸収と呼ばれる骨からのリン動員を促し、血清リン値上昇に寄与します。

※7 **活性型ビタミン D₃**：脂溶性ビタミンの一種であるビタミン D₃ が腎臓で活性化され、腸管からのリン吸収を促進することで、血清リン値上昇に寄与します。

※8 **線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23**：骨から賛成されるホルモンの一種で、活性型ビタミン D₃ の産生を抑制し、腎近位尿管からのリン再吸収を抑制することで、血清リン値低下に寄与します。炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン 6 (IL-6) により産生が亢進することが知られています。

<研究者のコメント>

CAR-T 療法は、再発・難治性 DLBCL の有力な治療法の一つですが、合併症管理をいかににより適切に行えるかが臨床の現場での課題となっています。CRS (とくに重症 CRS) を予見するバイオマーカーの確立は、より適切な合併症管理、ひいては一人でも多くの患者さんを治療に導くために、大変重要であると考えられます。今

回、「CRS 発症の前に血清 iP が下がるような気がするが本当か？」という、臨床現場での疑問点を元に解析を進め、数多くの採血項目から血清 iP 値が CRS 発症および重症化と密接に関連していることを突き止めました。これは数多くの CAR-T 細胞療法を行っている京都大学ならではの研究と言えます。本研究で得られた知見が、CAR-T 細胞療法における CRS 管理の一助となるだけでなく、謎に包まれたリンの体内制御機構を解き明かす鍵になるものと期待しております（中村直和、新井康之）。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Decreased serum phosphate levels are a useful biomarker to predict occurrence and severity of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T-cell therapy（血清リン値低下はキメラ抗原受容体 T 細胞療法におけるサイトカイン放出症候群の発症と重症化を予見するバイオマーカーとなる）

著者：Naokazu Nakamura, Yasuyuki Arai, Toshio Kitawaki, Tomoyasu Jo, Chisaki Mizumoto, Junya Kanda, Momoko Nishikori, Kouhei Yamashita, Akifumi Takaori-Kondo

掲載誌：British Journal of Haematology DOI：https://doi.org/10.1111/bjh.18504