

CAR-T細胞の「原料の質」が治療効果と相関

—細胞採取時のリンパ球数がCAR-T細胞の体内での増殖と治療効果を予測する—

概要

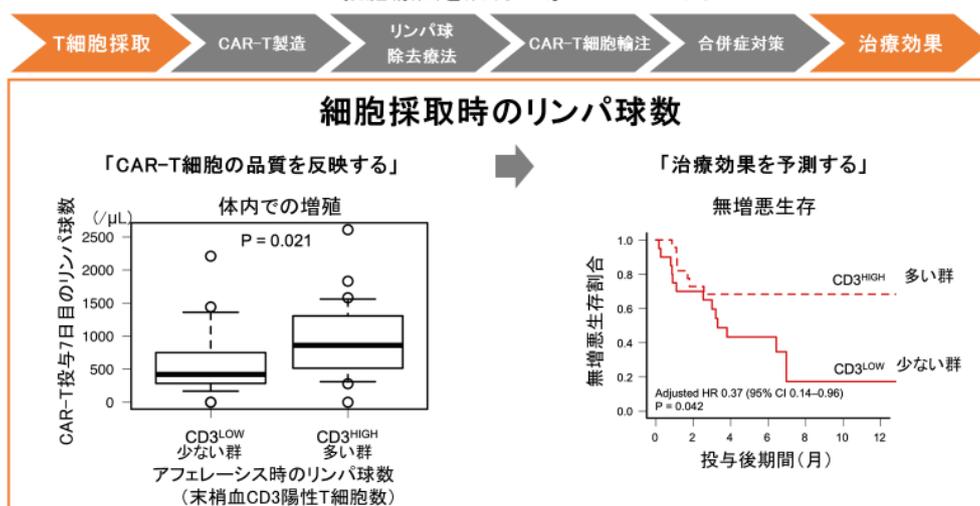
キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法^{*1}は、従来の治療では効果が乏しい血液がんに対しても治療効果をもたらさうる治療として、近年急速に発展しています。CAR-T 細胞療法では、T 細胞と呼ばれるリンパ球を患者さんからアフレーシス^{*2}によって採取し、それを原料に CAR-T 細胞を製造して患者さんに投与します。CAR-T 細胞療法の治療効果は「疾患そのものの性質」と「CAR-T 細胞の品質」双方の影響を受けるため、投与前あるいは投与後早期の時点では効果の予測が難しいのが現状です。特に CAR-T 細胞の品質 (投与後に体内で増えて、血液がん細胞を攻撃できるかどうか) を予見する指標はほとんど分かっていませんでした。

そこで、京都大学医学部附属病院 血液内科の和田典也医員(現 医学研究科・大学院生)、検査部・細胞療法センターの城友泰助教、新井康之同助教(病院講師)と、京都大学大学院医学研究科 高折晃史教授、長尾美紀教授らの研究グループは、CAR-T 細胞療法としてチサゲンレクルユーセル (tisa-cel)^{*3}を京都大学病院で投与された悪性リンパ腫(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫:DLBCL)^{*4}症例を対象に、CAR-T 細胞の「原料の質」の評価基準のひとつである「アフレーシス時の末梢血リンパ球数」に着目し、CAR-T 細胞投与後の体内での増殖と、治療効果への影響を解析しました。その結果、アフレーシス時の CD3 陽性 T 細胞数高値の群は、低値の群と比較して、CAR-T 細胞投与後 7 日目時点での細胞の増殖がより顕著で、治療効果も良好であることが示されました。

今回の研究では、CAR-T 細胞療法において、原料の質を意味するアフレーシス時の末梢血 CD3 陽性 T 細胞数が、そこから製造される CAR-T 細胞の品質や治療効果と相関することが分かりました。このことは、アフレーシス時の末梢血 CD3 陽性 T 細胞数が CAR-T 細胞療法の効果を予測するバイオマーカーとなることを意味します。また、強力な抗がん剤治療を行う前に前もって細胞を採取しておく「先制的アフレーシス」など、CAR-T 細胞の品質を担保する治療戦略の必要性も示唆されました。

本成果は、2022 年 11 月 7 日 (現地時刻) に、「Scientific Reports」誌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 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法により、再発・難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 症例の一部では予後は大きく改善しましたが、CAR-T 細胞療法にも反応を認めなかった場合の予後は極めて不良です。CAR-T 細胞療法の効果を最大限引き出すためには、例えばアフエレーシス時点といった早い段階で治療効果を予測することが重要です。近年、治療効果を予測する因子として、高腫瘍量や TP53 変異などの疾患側での背景因子が報告されています。一方で CAR-T 細胞療法の治療効果は、CAR-T 細胞の治療の「相手」である疾患背景因子のみならず、CAR-T 細胞自身の「品質」にも影響されると考えられますが、その報告はほとんどありませんでした。

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 (tisacel) を投与された、DLBCL 44 症例を対象に、アフエレーシス時の末梢血 CD3 陽性 T 細胞数に着目し、CAR-T 細胞投与後の末梢血リンパ球増加および予後への影響を解析しました。その結果、1) アフエレーシス時の CD3 陽性 T 細胞数が多い群 (CD3^{HIGH} 群) では少ない群 (CD3^{LOW} 群) に比して、CAR-T 投与後 7 日目のリンパ球数が多いこと、2) CD3^{HIGH} 群では無増悪生存割合と全生存割合が良好であることが示されました。

まず、CD3^{HIGH} 群では CD3^{LOW} 群よりも CAR-T 投与後 7 日目の末梢血リンパ球数が有意に多く (860 vs. 420/ μ L; $p = 0.021$)、投与後の良好な CAR-T 細胞の増殖が示唆されました。続いてアフエレーシス時点でのデータと予後と比較すると、CD3^{HIGH} 群は CD3^{LOW} 群よりも有意に無増悪生存割合 (68.3% vs. 17.3%; $p = 0.042$) と全生存割合 (84.2% vs. 54.9%; $p = 0.043$) が良好であることが示されました。なお、本研究においては CD3 陽性 T 細胞のカットオフ値は 553/ μ L に設定しています (1 年無増悪生存に対する ROC 曲線を用いて算出)。

今回の研究では、DLBCL における CAR-T 細胞療法において、アフエレーシス時の末梢血 CD3 陽性 T 細胞数が、投与後の体内での CAR-T 細胞増殖と治療効果を予測するバイオマーカーとなることが分かりました。加えて、強力な救済化学療法や化学療法の反復投与を行う前に先制的にアフエレーシスを行うなどの CAR-T 細胞の「品質」を担保する治療選択が有用な可能性が示唆されました。

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、CAR-T 細胞療法の治療効果が十分に望めないことが予想されるときには、早いタイミングで次治療の検討を開始しています。また、リンパ腫の性質によって早い段階から化学療法抵抗性になることが予測される場合は、早期にアフエレーシスを行う「先制アフエレーシス」を積極的に行っています。これにより、化学療法の影響が及ぶ前に質の高い T 細胞を確保し、CAR-T 細胞の「品質」を維持し、かつ速やかな CAR-T 療法への移行が可能となります。このように、アフエレーシス時の末梢血 CD3 陽性 T 細胞数をバイオマーカーとして用いることで、CAR-T 細胞療法の効果を最大限引き出し、本疾患全体の治療成績向上につながると考えられます。

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 **アフエレーシス**：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 細胞を採取します。

※3 **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。

※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。

<研究者のコメント>

本研究は、せっかく CAR-T 細胞療法を行っても、体内での増殖が悪く、治療効果が限定的である症例を複数経験し、このような症例を何とか前もって予測したいという、臨床現場からの切実な思いに立脚しています。CAR-T 細胞療法の適応を考え、アフエレーシスを行い投与に至るまでに数か月の準備が必要ですが、本研究によってアフエレーシスという早い段階でその後の治療効果を予測できる可能性が示されました。多くの治療を重ね、リンパ球が疲れ果てた状態から CAR-T 製造を試みるのではなく、もっと早い段階から CAR-T 細胞療法を計画することの重要性も証明されたと考えています。京都大学病院では、新しい治療である CAR-T 細胞療法に関して、このような臨床の現場目線の解析 (リアルワールドデータ解析) を順次進め、即座に臨床現場に還元することで、「細胞療法運用学」の発展を目指しています (和田典也、城友泰、新井康之)。

<論文タイトルと著者>

タイトル：T-cell counts in peripheral blood at leukapheresis predict responses to subsequent CAR-T cell therapy (アフエレーシス時の末梢血 CD3 陽性細胞数はその後の CAR-T 療法の治療効果を予測する)

著者：Fumiya Wada, Tomoyasu Jo, Yasuyuki Arai, Toshio Kitawaki, Chisaki Mizumoto, Junya Kanda, Momoko Nishikori, Kouhei Yamashita, Miki Nagao, Akifumi Takaori-Kondo

掲載誌：Scientific Reports. 2022 Nov 4;12(1):18696. doi: 10.1038/s41598-022-23589-9.