

CAR-T 細胞の「攻撃力」を予測

—CAR-T 製造中の細胞増殖が治療効果と関連する—

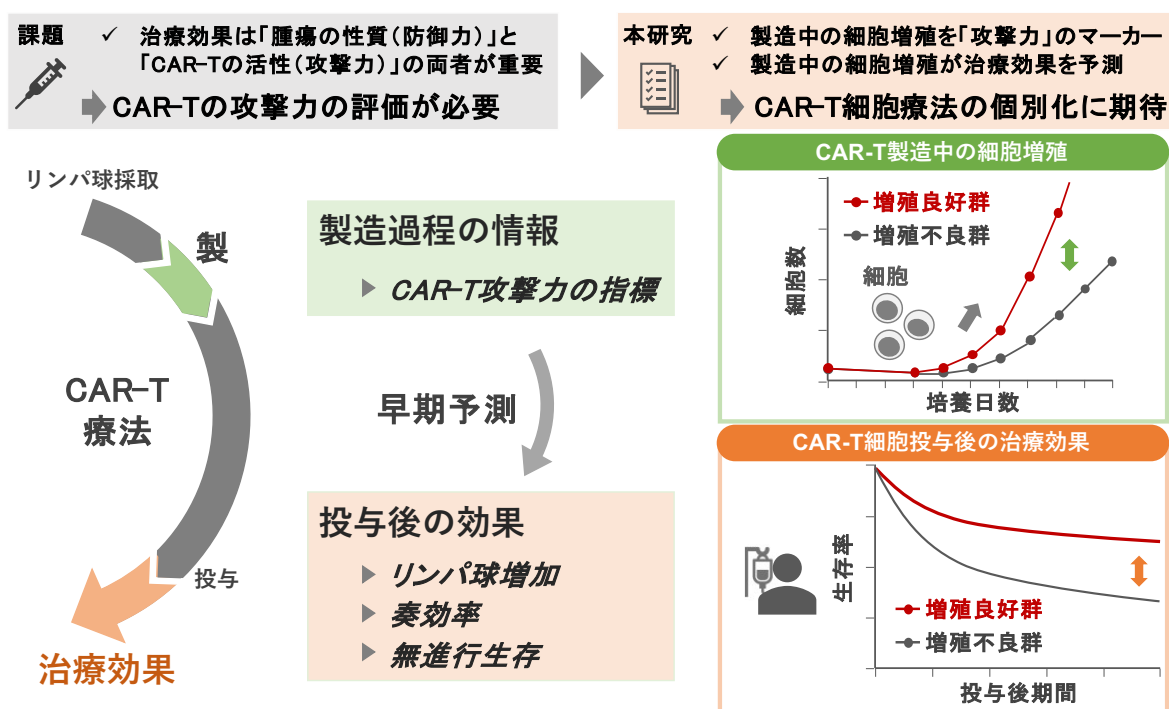
概要

再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対する治療の切り札としてキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法が期待されていますが、CAR-T 細胞療法の治療効果は症例ごとに大きく異なります。治療効果はリンパ腫細胞の性質 (防御力) にも依存しますが、CAR-T 細胞は患者さん自身から採取した T 細胞を原料として製造されることから、症例ごとに原料 T 細胞の機能に差があり、できあがった CAR-T 細胞自体の抗腫瘍効果 (攻撃力) が異なることが知られるようになってきています。そのため CAR-T 細胞の「攻撃力」を評価するバイオマーカー同定が喫緊の課題です。

京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センター・細胞療法科の城友泰助教、新井康之講師 (診療科長)、長尾美紀教授 (センター長)、血液内科の北脇年雄助教 (病院講師)、山下浩平准教授 (診療科長)、高折晃史教授 (病院長) らの研究グループは、CD19 標的 CAR-T 細胞療法を実施した B 細胞リンパ腫 75 症例について、患者さんから採取された T 細胞を用いて CAR-T 細胞が製造される過程に着目して、製造中の細胞増殖の程度と治療効果の相関を評価しました。その結果、製造中の細胞増殖が良好だった症例は、その後の治療効果が良好であることが明らかになりました。このことにより、CAR-T 細胞製造中のデータから CAR-T 細胞の「攻撃力」を評価して、CAR-T 投与前の早い段階で治療効果を予測できることが示唆されました。本結果は、CAR-T 細胞療法の正確な治療効果の予測に基づいた個別化治療につながることを期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 9 日に、国際学術誌「*British Journal of Haematology*」にオンライン掲載されました。

CAR-T細胞の「攻撃力」を予測



1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{*1}は、再発・難治性造血器腫瘍に対する画期的な治療法として、日常臨床でも広く用いられているようになってきました。CAR-T 細胞療法の治療効果は、症例ごとに大きく異なりま

す。治療効果を左右する因子として、腫瘍自体の性質（遺伝子変異の種類や病勢など）が治療抵抗性（防御力）に関わりますが、同時に CAR-T 細胞自体の持つ抗腫瘍活性（攻撃力）が重要です。CAR-T 細胞は、それぞれの患者さんから採取された自家 T 細胞^{*2}を原料として作成されることから、症例ごとに T 細胞の機能には差があるため、完成した CAR-T 細胞の活性にも大きな差があることが知られるようになっていきます。CAR-T 細胞療法の対象となる患者さんでは、抗がん剤などの治療に曝露されていることが多く、T 細胞機能も疲弊している可能性が指摘されています（*Sci Rep.* 2022;12:18696 [2022 年 11 月 22 日 本学プレスリリース「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—」]）。しかし、これまでのところ CAR-T 細胞の活性＝「攻撃力」を正確に評価することは困難でした。そのため、CAR-T 細胞の「攻撃力」を評価することができるバイオマーカーを同定することが喫緊の課題です。そこで、私たちは CAR-T 細胞製造中の体外における細胞増殖に着目して研究を行いました。

2. 研究手法・成果

我々は、京都大学医学部附属病院で、再発難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、キムリア®治療を実施された 75 例を対象に、CAR-T 細胞製造中の細胞増殖データをノバルティス社から提供を受け、CAR-T 細胞治療後の転帰の臨床情報と照らし合わせて検討を行いました。

その結果、製造中の細胞増殖は症例ごとに大きく異なることが明らかになり、54 例（72%）では安定的に細胞数が増加して良好な細胞増殖を示した（増殖良好群）のに対して、21 例（28%）では、細胞数が前日を下回るなど増殖が不良でした（増殖不良群）。増殖良好群は増殖不良群と比べて、その後の CAR-T 細胞投与後の末梢血リンパ球数の増加が大きく、体内での CAR-T 細胞増殖が良好であることが示唆されました。さらに、増殖良好群では、最良効果時点における全奏効率が 85%（完全奏効率 61%）で、増殖不良群の全奏効率 52%（うち完全奏効率 38%）と比べて有意に高く、治療後 1 年の無進行生存（PFS）と全生存（OS）も良好でした。また、既に知られている予後因子を含めて調整した多変量解析においても、増殖不良群を対照群とした場合の増殖良好群の調整ハザード比は、PFS に関しては 0.377（95%信頼区間 0.189-0.789； $p=0.010$ ）、OS に関しては 0.191（95%信頼区間 0.071-0.510； $p=0.001$ ）と有意に低く、製造過程における細胞増殖が良好であることが、独立した予後良好因子であることが示されました。製造中のデータが CAR-T 細胞の「攻撃力」のバイオマーカーとなり、治療効果の早期予測に有用であることが示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、CAR-T 細胞の抗腫瘍活性を正確に評価することが可能となり、症例ごとに治療効果を事前に予測し、治療戦略を個別化できる可能性が示されました。これは、細胞療法における予測・層別化・最適化を目指して当センターが提唱している「細胞療法運用学」における屋台骨のエビデンスとして大きな意味を持ちます。今後は、CAR-T 細胞の攻撃力が低下する原因を解明して、高い攻撃力を持つ CAR-T 細胞を安定して得られるよう、細胞採取のタイミングを早めにするなど、最適な細胞療法を目指して治療戦略を工夫・改善していくことが重要です。

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 細胞療法科、血液内科、検査部・細胞療法センターが計画して、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）」と科研費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（CAR）T細胞療法**：抗体抗原結合部位とT細胞受容体シグナル領域を人工的に融合させたキメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor: CAR）を、遺伝子改変技術によってT細胞に発現させたCAR-T細胞を投与することで、腫瘍細胞などの標的細胞に対する免疫応答を誘導する治療。

※2 **T細胞**：体内に侵入したウイルスやがん細胞などを見つけて排除する働きを持つ免疫細胞の一種で体内に侵入したウイルスやがん細胞などを見つけて排除する働きを持つ免疫細胞の一種です。胸腺（Thymus）で成熟することから「T細胞」と呼ばれます。CAR-T細胞の原料となります。

<研究者のコメント>

「CAR-T細胞療法は画期的な治療ですが、奏効が得られない症例も多くみられます。しかし、治療効果を事前に予測することが困難でした。今回、製造中のデータによって、CAR-T細胞の抗腫瘍活性を評価して、予後を正確に推定できる可能性が示唆されました。今後は、細胞増殖に影響する原料側の因子を同定して、より治療効果を高める戦略の開発を目指したいと思います」（城友泰、新井康之）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Consistent *ex-vivo* cell proliferation during manufacturing predicts favorable outcomes post-CAR-T cell therapy（CAR-T細胞の製造過程で安定した増殖は、治療後の良好な予後と相関する）

著者：城友泰^{1,2,3}，新井康之^{1,2,3}，清水知成²，北脇年雄²，阪本貴士²，水本智咲²，諫田淳也²，錦織桃子^{2,4}，山下浩平²，長尾美紀³，高折晃史^{2,3}

¹ 京都大学医学部附属病院 細胞療法科

² 同 血液内科

³ 同 細胞療法センター

⁴ 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学科

掲 載 誌：British Journal of Haematology DOI: [10.1111/bjh.20266](https://doi.org/10.1111/bjh.20266)