

CAR-T 治療、スピードが鍵

—CAR-T 細胞療法の待機期間をどう調整するかヒントを発見—

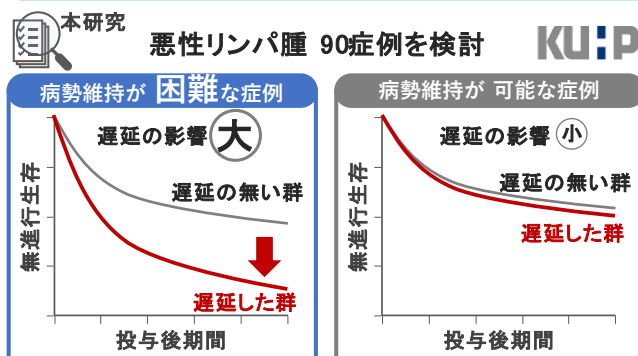
概要

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法は、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期待されています。本治療では、まず病院で患者さんから T 細胞採取を行い、それを原料に細胞調整施設で CAR-T 細胞が製造され、完成した細胞が病院に納品されて投与されます。T 細胞採取から CAR-T 細胞納品までは通常 4～6 週間を要するうえ、病勢管理や入院調整も必要で投与までに待機期間が生じます。特に病床数が限られる中、CAR-T 細胞療法の件数は増加しており、待機期間は延長傾向です。待機期間延長によって病勢進行や合併症によって治療効果が損なわれる可能性があります、治療成績への影響に関するデータがありませんでした。

そこで、森本俊 医学研究科大学院生、城友泰 医学部附属病院細胞療法センター・細胞療法科 助教、新井康之 同講師 (診療科長)、長尾美紀教授 (センター長)、山下 浩平特定准教授 (診療科長)、高折 晃史教授 (病院長) らの研究グループは、再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 90 症例について T 細胞採取から投与までの待機期間が CAR-T 細胞療法後の臨床転帰に及ぼす影響を解析しました。その結果、待機期間の延長は CAR-T 後予後の不良因子であることが明らかになりました。特に、投与前にリンパ腫病勢を十分に抑制できない患者では、待機期間延長の悪影響が顕著で、一方で病勢を抑制できた症例では悪影響はみられませんでした。また、延長した待機期間中に化学療法を追加しても病勢が改善しない例が多く、効果の乏しい化学療法を長引かせないことが、治療成績向上の鍵であることが示唆されました。本結果から、症例毎に待機期間を最適化する運用の構築によって、CAR-T 細胞療法全体の治療成績を改善できることが期待されます。

本研究成果は、2025 年 8 月 11 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細胞の待機期間の最適化



- 細胞採取から投与までの待機期間の最適化
- 病勢維持が困難な症例
- ☐ 早期のCAR-T投与が重要
 - ☐ 化学療法追加は避ける
- 病勢維持が可能な症例
- ☐ 待機期間延長が許容される
- ➡ 病状に応じて投与時期決定する個別化対応

1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{*1} は、T 細胞^{*2} に遺伝子導入を行い、がん細胞だけを狙って攻撃させる治療法です。従来の治療が効かない造血器腫瘍に対する「切り札」として期待されています。本治療を受け

るまでには多くの段階が必要です。まず病院で患者さんから採取したT細胞を細胞処理施設に搬送して、遺伝子導入され、完成した CAR-T 細胞を病院に運び、患者さんには入院の上で投与します。本療法の効果を十分に得るには、腫瘍病勢を抑えておくことが重要で、待機期間に多くの症例で化学療法が実施されます。

T 細胞採取から CAR-T 細胞納品までには通常 4~6 週間を要し、加えて入院調整が必要であり、T 細胞採取から投与までの待機期間が生じます。近年、本療法の対象疾患拡大や製剤増加により患者数が増加している一方で、対応できる病床数には限りがあるため、待機期間は延長傾向にあります。待機期間の延長に対して化学療法を追加することで腫瘍の病勢を深く抑えられる可能性がある反面、化学療法が有効でない場合にはかえって**病勢悪化を招く恐れや、治療合併症によって適切な投与のタイミングを逃す可能性があります**。しかし「待機期間の長さが治療結果に与える影響」について、これまで明確なデータがありませんでした。そこで、私たちは CAR-T 細胞投与までの待機期間が臨床転帰に与える影響に着目して研究を行いました。

2. 研究手法・成果

私たちは、京都大学医学部附属病院で、再発・難治性**びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫**^{*3}の患者 90 例を対象に、CAR-T 細胞療法で T 細胞を採取してから投与するまでの待機期間が治療成績に与える影響を解析しました。待機期間の中央値は 66 日（28~203 日）であり、この値を基準に 66 日未満の非遅延群に対して 66 日以上の遅延群の予後への影響を検討しました。

多変量解析の結果、遅延は従来知られている予後因子を調整してもなお独立した不良因子であることが明らかになりました。具体的には、遅延群では無増悪生存（PFS）の調整ハザード比(HR)が 3.13〔95% 信頼区間 (CI) 1.63-6.00、P=0.001〕、全生存（OS）の調整 HR が 2.53（95% CI 1.29-4.96、P=0.007）となり、待機期間延長によって PFS と OS を有意に低下することが示唆されました。

さらに、投与前に病勢を十分に抑え込めていなかった症例 45 例に絞って解析すると、遅延群は非遅延群と比べて、PFS に関しては HR 4.28（95% CI 1.97-9.30、P<0.001）、OS に関しては HR 2.98（95% CI 1.39-6.39、P=0.005）と遅延による悪化が顕著でした。一方で投与前に病勢が抑え込めていた症例では、遅延の影響はみられませんでした。また、遅延群では、待機期間中に病勢コントロールを目指して強い化学療法を受けた割合が 28%と非遅延群よりも多かったにもかかわらず、病勢を抑える効果は限定的で、特に開始 2 コースまでの初期治療に反応しなかった症例の約 9 割は、治療追加によっても病勢が改善していませんでした。これらの結果から、とりわけ**化学療法で病勢を抑えることが難しい患者さんでは、化学療法を延長することなく CAR-T 細胞のすみやかな投与を目指すことが、治療成績を高めるうえで重要**であることが示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、CAR-T 細胞療法において T 細胞採取後に投与が遅延すると治療成績が低下することを実臨床データで示し、とりわけ化学療法の効果が乏しい症例では、遅延の悪影響が大きく、化学療法を追加するよりも早期に CAR-T 細胞を投与することが重要であることが示唆されました。この結果から、それぞれの患者の病状に対応して CAR-T 細胞の投与時期を個別に決めるメリハリのある運用によって、全体の CAR-T 治療成績を改善できる可能性があります。

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 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。

※3 **びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫**：成人の悪性リンパ腫で最も頻度の高い病型。多くの症例は免疫化学療法によって寛解が得られるが、再発例では治療が困難となる場合があり、予後改善が課題となっており、切り札として CAR-T 細胞療法が期待されています。

<研究者のコメント>

「CAR-T 治療では、細胞を採ってから体に戻すまでにどうしても時間がかかります。この“待ち時間”が患者さんの治療成績にどれほど影響するかは、はっきりしていませんでした。今回の研究で、特にリンパ腫の病勢が不安定な症例では待ち時間の悪影響が顕著であることが明らかになりました。今後は、病勢が不安定な症例に対して化学療法延長は回避して早期に優先して CAR-T 投与をつなげるなど、段取りを個別化して全体の予後改善に取り組みます。」(森本俊、城友泰、新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Prolonged chimeric antigen receptor-T apheresis to infusion time is associated with inferior outcomes in diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫において、CAR-T 細胞療法のアフェレーシス - 投与インターバルの延長は臨床転帰不良と有意に相関する)

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

¹ 京都大学医学部附属病院 血液内科

² 同 細胞療法科

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.70090