

CAR-T 治療における神経毒性の予測指標を発見

—網赤血球数が ICANS 発症リスクを事前に評価—

概要

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法は、再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対して高い有効性を示す一方で、免疫が関与する合併症が多くみられ、その対策が重要です。なかでも、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) は、重要な急性期の神経系合併症として知られています。ICANS は、重症例では命に関わることもあり、集中治療を要することや、治療後の生活機能低下をもたらす可能性があります。しかし、治療前に ICANS 発症を予測する簡便な指標は確立されていませんでした。

そこで、田代裕介 医学研究科研修員、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 (血液内科・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 B 細胞リンパ腫 106 症例を後方視的解析し、投与時の網赤血球数 (赤血球産生の指標) が少ない患者では、ICANS 発症率が有意に高く、他の因子で調整した多変量解析においても独立したリスク因子であることを示しました。網赤血球数と ICANS 発症の強い相関を見いだした本研究成果により、ICANS リスクが高い患者群を事前に同定して、モニタリング強化と早期介入することにつながり、CAR-T 細胞療法の安全性向上に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026 年 1 月 17 日に、国際学術誌「*Cytotherapy*」にオンライン掲載されました。

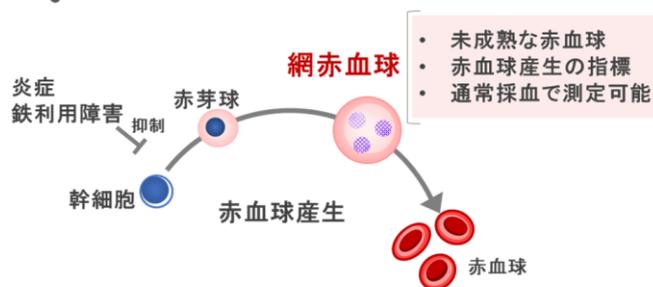
網赤血球数による ICANS の発症予測

ICANS (CAR-T細胞療法後の神経学的合併症)

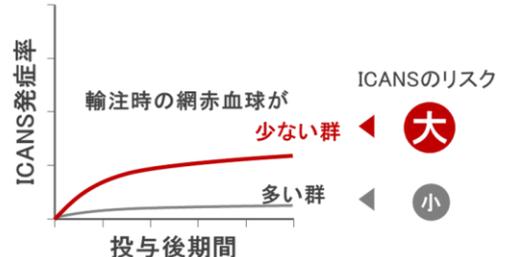


ICANSはCAR-T後の重要な合併症
CAR-T投与前/早期の予測が必要
目的 ICANS発症を早期に予測できるマーカーは？

本研究 悪性リンパ腫 106症例を検査 KU:IP



網赤血球数によるリスク層別化



高リスク群では、神経学的モニタリング強化
➡ CAR-T治療の安全性向上に貢献

1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{*1} は、T 細胞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、再発・難治性の B 細胞リンパ腫に対する重要な治療選択肢となっています。一方で、サイトカイン放出症候群 (CRS) や、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)^{*2} といった免疫関連有害事象が問題となります。ICANS は、見当識障害、振戦、不眠、失語、痙攣など多彩な症状を呈する急性期の代表的な合併症です。重症例では、脳浮腫や時には脳出血など生命を脅かす可能性があり、また特に高齢者では回復後も生活機能に影響をもたらします。

ICANS は CAR-T 細胞投与後、5~7 日目頃を中心に早期に発症することが多く、急激な出現や症状悪化がしばしばみられることから、治療前あるいは投与時点で発症リスクを把握できれば、より嚴重な神経学的モニタリングや早期介入が可能になります。これまでに、いくつかの因子を組み合わせることで ICANS 発症を予測する試みが報告されてきましたが、いずれも予測能や実用性に限界があり、簡便で日常診療で用いることができるマーカーは確立されていませんでした。

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 B 細胞リンパ腫^{*3} に対して CD19 標的 CAR-T 細胞療法 (チサゲンレクルユーセル、リソカブタゲン マラルユーセル、もしくはアキシカブタゲン シロルユーセル) を受けた患者 106 例を対象に、後方視的な検討を行い、CAR-T 細胞投与時点の網赤血球^{*4} 数に着目し、臨床因子とともに、ICANS 発症の関連を解析しました。

ICANS 発症は全体の 16% の患者に発症がみられました。ICANS 発症の有無で患者背景を比較したところ、ICANS を発症した群では、発症しなかった群と比べて、CAR-T 細胞投与時の網赤血球数が有意に低値でした (1.57 vs. 2.80 × 10⁴/μL, p<0.01)。さらに、多変量解析の結果、①CAR-T 細胞投与時の網赤血球数が少ないこと (調整ハザード比[HR], 3.67; 95% 信頼区間 [CI], 1.23–11.02; p=0.02)、②リンパ腫の中枢神経病変の既往 (調整 HR, 8.37; 95% CI, 3.04–23.04; p<0.01)、③アキシカブタゲン シロルユーセルの使用 (調整 HR, 4.56; 95% CI, 1.88–11.09; p<0.01) が、ICANS 発症発症の独立したリスク因子として同定されました。次に、CAR-T 細胞投与時の、網赤血球数の中央値で患者を 2 群に分けると、網赤血球数低値群では投与後 30 日以内の ICANS 発症累積発症率が有意に高い (25.5% vs. 7.8%, p=0.02) ことが示されました。網赤血球は赤血球産生を反映する指標として広く用いられ、日常診療での測定が容易であり、CAR-T 細胞療法における有用な合併症予測マーカーとしての有用性が示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、CAR-T 細胞投与時の網赤血球数という簡便な血液学的指標を用いて、ICANS 発症リスクを事前に評価できる可能性を示し、網赤血球数が低い患者では、より嚴重な神経学的モニタリングや、早期からの治療介入を検討するなど、リスクに応じた個別化管理が可能になると期待されます。また、網赤血球は赤芽球造血の指標として知られることから、炎症と造血の関係という観点で、ICANS 発症の病態メカニズムの解明の手がかりにな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、文部科学省科研費と日本健康開発財団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 **免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)**：CAR-T 細胞療法などの免疫細胞治療後に生じる神経系の合併症です。失語、意識障害、錯乱、けいれんなどの神経症状を呈します。重症例では脳浮腫を伴い、集中治療を要する場合があります。ICANS の発症には、炎症性サイトカインの過剰な放出などが関与すると考えられていますが、詳しい病態メカニズムは十分に解明されていません。

※3 **B 細胞リンパ腫**：B 細胞は、抗体 (免疫グロブリン) を産生する免疫細胞で、B 細胞リンパ腫は B 細胞が、がん化して増殖する悪性リンパ腫の一群です。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫など複数の病型が含まれます。多くの症例は免疫化学療法によって寛解が得られるものの、再発例では治療が困難となる場合があります、CAR-T 細胞療法が重要な治療選択肢となっています。

※4 **網赤血球**：骨髄で作られて末梢血中に放出されたばかりの未成熟な赤血球です。RNA 成分が多く含まれ、特殊な染色を行って顕微鏡で観察すると網目状構造がみられることから「網赤血球」と呼ばれます。網赤血球数は、赤血球産生の状態を反映する指標として用いられ、骨髄の造血機能を評価する際に参考となります。

<研究者のコメント>

「CAR-T 細胞療法は高い治療効果が期待できる一方で、重い神経系の合併症である ICANS が問題となります。これまで ICANS を事前に予測できる簡便な指標は限られていました。今回の研究で、網赤血球数という日常診療で測定されている血液検査項目が、ICANS の発症リスクと関連することを見いだしました。今後は、ICANS のリスクが高い患者さんを早期に把握し、より安全で個別化された CAR-T 細胞療法につなげていきたいと考えています。」 (田代裕介、城友泰、新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Low Reticulocyte Count at Infusion is a Risk Factor for ICANS in CAR-T Cell Therapy (輸注時の網赤血球数低値は、CAR-T 細胞療法における免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群のリスク因子である)

著者：田代裕介¹、城友泰^{1,2,3}、北脇年雄¹、吉永則良¹、阪本貴士¹、白川康太郎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：Cytotherapy DOI: 10.1016/j.jcyt.2026.102065