

CAR-T 細胞療法のバイオマーカーを発見

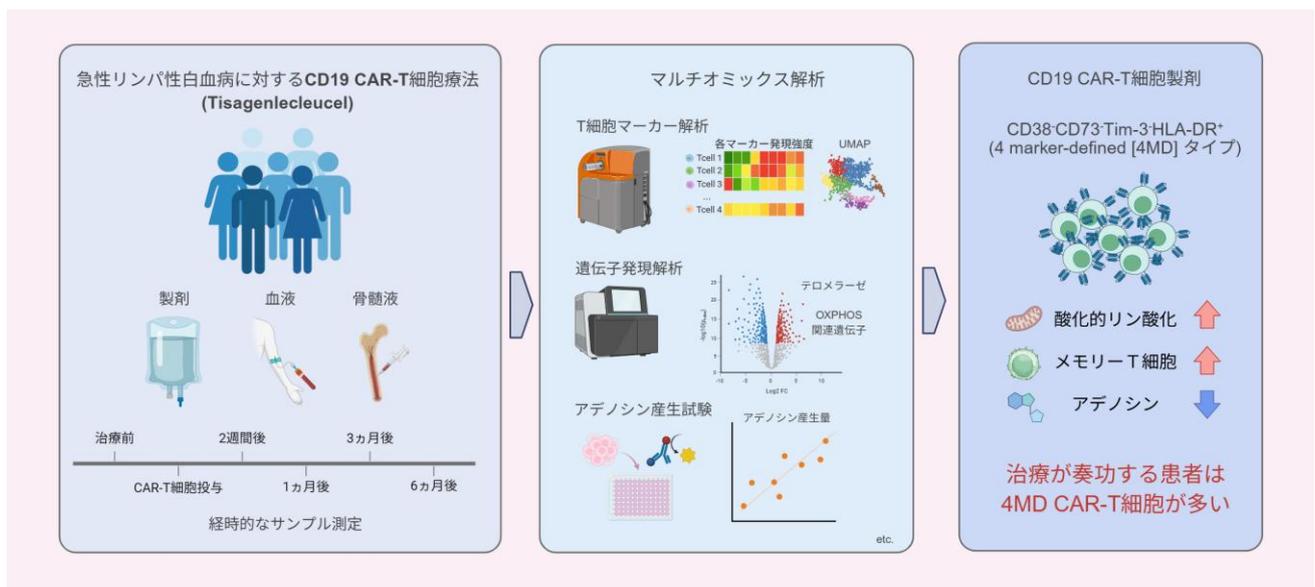
—急性リンパ性白血病の治癒率向上に期待—

概要

キメラ抗原受容体 T 細胞療法 (CAR-T 細胞療法) は、患者さんから免疫細胞である T 細胞¹⁾を取り出し、遺伝子操作でがん細胞を認識する受容体を導入して体内に戻すがん免疫療法です。日本では 2019 年に小児・若年成人の急性リンパ性白血病²⁾の治療として承認され、病気の治癒を目指す治療法として注目されています。

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 滝田順子 教授、平松英文 講師(現:近畿大学医学部小児科 講師)、加藤格 講師、三上貴司 特定研究員(現:同研究科附属がん免疫総合研究センター 特定助教)、同研究科血液内科学 高折晃史 教授、大阪大学感染症総合教育研究拠点感染症・生体防御研究部門 ヒト生体防御学チーム James Badger Wing 教授らの研究グループは、再発難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) に対する CD19 CAR-T 細胞療法 (tisagenlecleucel)³⁾において、CAR-T 細胞の性質を詳細に解析し、治療が良く効く患者さんの CAR-T 細胞製剤には CD38⁺CD73⁺Tim-3⁺HLA-DR⁺という特徴を持った CAR-T 細胞が多く含まれることを発見しました。この CAR-T 細胞は免疫を抑えるアデノシン⁴⁾という代謝産物の産生が少なく、長期間生存するメモリー T 細胞⁵⁾の性質を持っており、がん細胞を効果的に排除できると考えられます。

本研究成果は、2026 年 1 月 23 日に国際学術誌「Cell Reports Medicine」にオンライン掲載されました。



CD19 CAR-T 細胞 (tisagenlecleucel) を投与された BCP-ALL 患者のマルチオミックス解析の概要 (BioRender で三上貴司により作成。https://BioRender.com/5zpwet9 は CC BY 4.0 の下でライセンス。)

1. 背景

CAR-T 細胞療法は特に白血病や悪性リンパ腫、多発性骨髄腫といった血液がんの分野で高い効果があり、固形がんにおいても臨床応用を目指して様々な研究開発が行われています。しかしながら、一部の血液がんの患者さんでは治癒に至る一方で、残念ながら再発してしまうケースも少なくありません。

京都大学医学部附属病院小児科は日本での保険承認に先立って、BCP-ALL に対する CD19 CAR-T 細胞療法 (tisagenlecleucel) の国際共同治験 (ELIANA 試験)⁶⁾に参加し、この治療法の開発と普及に関わってきまし

た。今回、その経験を活かし、CD19 CAR-T 細胞療法が良く効く患者さんとそうでない患者さんにはどのような違いがあるのかに着目して、治療効果を予測するバイオマーカー探索を行うことにしました。

2. 研究手法・成果

2019年から2023年に京都大学医学部附属病院で tisagenlecleucel の投与を受けた BCP-ALL の患者さん（小児 16 名、若年成人 3 名）に対して研究の同意を取得のうえ、治療前後の期間において CAR-T 細胞製剤、血液、骨髄液を経時的に採取して解析を行いました。解析はマスサイトメトリー(CyTOF)、ドロップレットデジタル PCR(ddPCR)、遺伝子発現解析(RNA-seq)、細胞アッセイなどを組み合わせて行い、CAR-T 細胞を多角的に評価しました。

CyTOF を用いた細胞マーカー（細胞の種類や性質を表す膜蛋白質などの物質）の解析から、CD38⁺CD73⁻Tim-3⁻HLA-DR⁺（+は陽性、-は陰性という意味です）という特徴を持った T 細胞（以降は 4 marker defined; 4MD と呼びます）が CAR-T 細胞製剤中に多いと、治療効果が高く再発が起りにくいことがわかりました。4MD のマーカーのうち、CD38 と CD73 は細胞外のアデノシンの産生に関わっており、アデノシンには免疫抑制作用があると知られています。実際に、T 細胞のアッセイでは 4MD CAR-T 細胞はアデノシンの産生が少ないことが証明されました。さらに遺伝子発現解析により、4MD CAR-T 細胞は酸化的リン酸化⁷⁾やミトコンドリア⁸⁾の活性が高く、メモリー T 細胞の特徴を持っており、免疫活性を長期的に保ちやすいことが明らかになりました。4MD CAR-T 細胞はこうした特徴により白血病のがん細胞を効果的に排除し、治療率の向上につながっていると考えられます。本結果は公共データとして保管されていた別の先行研究⁹⁾のシングルセル RNA-seq データを用いて検証され、4MD マーカーの特徴により患者を 2 つのグループに分けると、4MD マーカーの割合が高い CAR-T 細胞製剤を投与された患者は再発が少ないことが確かめられました。

3. 波及効果、今後の予定

今回、tisagenlecleucel において治療効果が高い CAR-T 細胞の特徴が明らかになりました。4MD マーカーは T 細胞の免疫学的活性化や疲弊といった性質に関わるものであり、他の抗原やがんに対する CAR-T 細胞にも同様に当てはまる可能性があります。今後はこのような CAR-T 細胞を効率よく作成できるよう、患者さんから採取される T 細胞に元々備わっている性質がないか調べるとともに、遺伝子導入や培養条件を検討してより効果の高い CAR-T 細胞療法を開発して行きたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の研究助成を受けて行われました。

- ・ 科学研究費助成事業 [課題番号: JP20H00528, JP21K19405, JP23K18264, JP24H00628, JP22K07211]
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療加速化研究事業 (P-PROMOTE) [課題番号: JP22cm0106xxxh000x, 23ama221505h0002, 24ama221531h0001, 25ama221531h0002, 22ama221514h0001, 23ama221514h0002]
- ・ AMED 革新的がん医療実用化研究事業 [課題番号 JP21ck0106531]
- ・ 公益財団法人 高松宮妃癌研究基金
- ・ 武田報彰医学研究助成
- ・ 京都大学学内ファンド いしずえ

- ・公益財団法人 母子健康協会 小児医学研究助成
- ・日本白血病研究基金

<用語解説>

1. **T細胞**：白血球のうちリンパ球の一種で、胸腺で成熟し獲得免疫を担う中心的な細胞。細菌やウイルスといった病原体を記憶し、免疫応答を誘導・調整する。
2. **急性リンパ性白血病**：未熟なリンパ球ががん化して白血病細胞となり異常増殖する血液のがん。小児や若年者に発症しやすく、T細胞性よりB細胞性の方が多い。
3. **CD19 CAR-T細胞療法**：B細胞のマーカーであるCD19を標的としたCAR-T細胞療法。Tisagenlecleucelは世界で初めて臨床応用されたCAR-T細胞製剤で、2017年に米国、2019年に日本で承認された。
4. **アデノシン**：アデニンとリボースからなるヌクレオシドで、生体内ではDNA/RNAの構成成分やエネルギー伝達物質として用いられるほか、様々な生理活性を持つ。細胞外では免疫抑制的に働き、がん組織においてT細胞の攻撃力を弱める働きを持つ。
5. **メモリーT細胞**：一度体内に侵入した病原体や非自己とみなされるがん細胞を記憶し、再度遭遇した際に迅速かつ効果的にこれらを排除する免疫記憶を担うT細胞。
6. **ELIANA試験**：再発又は難治性のCD19陽性のB-ALL患者を対象とした国際共同第II相試験（ノバルティスファーマ）。
7. **酸化リン酸化**：細胞がエネルギー源であるATPを産生する好氣的生化学反応で、ミトコンドリア内膜において電子伝達系の酸化還元反応と共役してADPとリン酸からATPが産生される。メモリーT細胞は主にこの代謝経路を利用し、逆に活性化T細胞は解糖系を優先的に利用する。
8. **ミトコンドリア**：細胞小器官の一つで、独自のDNAを持ち細胞の呼吸を担う。他に脂肪の酸化や細胞死の調節などを行う。
9. **先行研究**：Bai Z. et al. Single-cell CAR T atlas reveals type 2 function in 8-year leukaemia remission. *Nature*; 634: 702–711. DOI: 10.1038/s41586-024-07762-w.

<研究者のコメント>

CAR-T細胞療法が一人でも多くの患者さんの希望となるように、引き続きがん免疫の観点から新たな治療の革新を目指して努力していきたいと思っております。（三上 貴司）

<論文タイトルと著者>

タイトル：CAR-T cells with the CD38⁺CD73⁺Tim-3⁺HLA-DR⁺ phenotype predict the efficacy of tisagenlecleucel as a treatment for B cell precursor ALL

（前駆B細胞性急性リンパ性白血病に対するチサゲンレクルユーセルの効果はCD38⁺CD73⁺Tim-3⁺HLA-DR⁺タイプのCAR-T細胞の割合によって予想できる）

著者：Takashi Mikami, Itaru Kato, Mara Anais Llamas-Covarrubias, Hideo Hiramatsu, Yoshinori Uchihara, Takaya Mitsuyoshi, Toshio Kitawaki, Satoshi Saida, Katsutsugu Umeda, Seishi Ogawa, Akifumi Takaori-Kondo, James Badger Wing, Junko Takita

掲載誌：Cell Reports Medicine

DOI：[10.1016/j.xcrm.2025.102576](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102576)