



CAR-T細胞療法の日本での研究の進歩

Recent progress in the research on CAR-T cell therapy in Japan

保仙 直毅

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講座教授

はじめに

今世紀に起こったがん免疫療法はもはやがん治療の主役の1つといっても過言ではなくなりつつある。その大きなブレイクスルーは2つあり、1つは2018年ノーベル医学生理学賞の対象となったチェックポイント抗体療法である。もう1つがキメラ抗原受容体発現T細胞(chimeric antigen receptor T-cell; CAR-T細胞)療法である(図1)。CAR-T細胞は2019年に、遂に国内でも承認され、広く認知されつつある。本稿では、CAR-T細胞の現況について簡単に述べた後、現在行われているCAR-T細胞研究について日本におけるものを中心に述べる。

CAR-T細胞療法の現況

B細胞由来の急性白血病および悪性リンパ腫に対するCD19を標的としたCAR-T細胞の臨床試験では、非常に高い完全寛解(CR)率が報告された¹⁾。多施設共同国際研究でも同様の結果が報告され、これらの結果を受けて米国では、2017年にCD19 CAR-T細胞療法が米国食品医薬品局(FDA)により承認された。国内でも2019年に承認され、すでに患者への投与が開始されている。

次なるターゲットとして非常に有望な疾患は、多発性骨髄腫という血液がんである。現在、骨髄腫に対して有望と考えられている標的抗原は、血液系以外には発現がみられないものでかつ骨髄腫細胞および正常形質細胞における広い発現がみられるものとしてB-cell maturation antigen(BCMA)が挙げられる。すでに、世界中で多くの治験が行われており、高い奏効率を示すことは間違いない²⁾⁻⁴⁾。一方で、効果の持続期間が短いことが問題であると考えられており、その再発の原因の解明が現在進んでいる。

新たなCAR-T細胞療法研究—国内におけるものを中心に

1. 新規標的抗原の同定

CAR-T細胞療法の成功を左右する最大の要素は標的とする抗原であるが、多くのがん、特に固形がんにおいてはいまだに適切なCAR-T細胞療法の標的がないのが現状である。

われわれは、最近新たな多発性骨髄腫に対するCAR-T細胞に対する治療標的の同定に成功した⁵⁾。骨髄腫細胞で

のみ発現している遺伝子や蛋白質の探索はすでに世界中で徹底的に行われ、新規治療標的の同定はきわめて困難である。しかし、われわれは、もし蛋白質の翻訳後変化(糖鎖修飾や立体構造変化など)により形成されるがん特異的抗原があれば、それらは今までの網羅的解析では見逃されているのではないかと考えた。そこでまず、われわれは、自作した骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体10,000クローン以上のなかから、骨髄腫細胞には結合するが正常血液細胞には結合しない抗体として、MMG49という抗体を同定した。次に、MMG49が結合している蛋白質がインテグリン β_7 であることを明らかにした。不思議なことに、正常な血液細胞にもインテグリン β_7 蛋白質は発現しているにもかかわらず、MMG49は正常血液細胞には結合しなかった。より詳細に解析したところ、MMG49は活性型立体構造をとるインテグリン β_7 のみに結合することがわかった。さらに、ほとんどの正常血液細胞ではインテグリン β_7 は不活性型構造で存在するのに対し、骨髄腫細胞では多くのインテグリン β_7 が恒常的に活性型構造の状態にあることを見出した。また、インテグリン β_7 は血液細胞以外の組織では発現がみられないので、活性型インテグリン β_7 を認識するMMG49は非常に特異的に骨髄腫細胞に結合する。そこで、MMG49の抗原認識部位をクローニングし、それを用いてCAR-T細胞を作製した。マウスを用いた実験において、MMG49由来CAR-T細胞は正常細胞を傷害せずに、骨髄腫細胞のみを特異的に排除することを示した。これらの結果は、活性型インテグリン β_7 を標的としたMMG49 CAR-T細胞療法が骨髄腫に対する有望な新規免疫療法であることを示しており、現在、臨床応用の準備が進められている(図2)。さらに重要なことは、蛋白質自体ががんの特異的でなくても、その立体構造にがん特異的なものがあれば、その“がん特異的立体構造”を標的とした免疫療法が可能であることを示したことにより、今後、他の多くのがん種において同様の“がん特異的立体構造”が治療標的として同定されることが期待される。

2. CAR発現構築の改良

Armored CAR-T細胞とは、CARを発現するベクターに他の因子を組み込み、発現させるもので、CD40Lを共発現するものなどさまざまなものが開発されている。国内でも積極的に開発が行われているが、そのなかでも、特筆すべきは、Adachi, Tamadaraによる“Prime CAR-T細胞”であ