

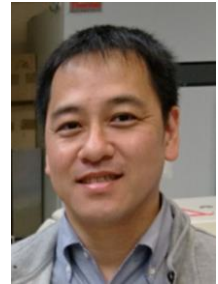


CAR-T 療法開発に対する我々の取り組み

免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座

特命講師 内堀 亮介

皆さんは令和元年 5 月に難治性白血病と悪性リンパ腫に対して保険診療の適応となったキムリア® (一般名: チサゲンレクルユーセル) という治療薬を御存知でしょうか。臨床試験において劇的な治療効果が示されたことにより大変注目されていますが、1 回の投与コストが 3,349 万円に設定されたことから、医療保険財政に与える影響を懸念する議論が巻き起こっている治療法です。キムリア®は、がん免疫療法のひとつで、キメラ抗原受容体 (Chimeric Antigen Receptor: CAR) という人工的な分子を T リンパ球に導入した遺伝子治療です (以下、CAR-T 療法)。私が所属する免疫遺伝子細胞治療学講座は、この CAR-T 療法の基礎研究ならびに臨床開発を推進することを目的として、平成 23 年 4 月にタカラバイオ株式会社の寄附講座として設置されました。平成 26 年度からは共同研究講座として運営され、血液学部門と共同で、本邦初の CAR-T 療法の臨床試験として「CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究」を遂行しています。本講座は、小澤 敬也 名誉教授が統括し、内科学講座血液学部門の大嶺 謙 准教授 (兼務) が主に臨床分野を担当しています。基礎分野においては、内堀が CAR-T 療法の新規基盤技術の開発に取り組んでいます。今回は、平成 30 年 12 月 1 日発行の「Molecular Therapy-Oncolytics」オンライン版に掲載された研究成果を中心に、当講座の研究の背景と取り組みを紹介します^[1]。



CAR は、がん特異的抗原の認識と T 細胞の機能活性化を誘導するためのシグナル分子を遺伝子工学的に連結した合成分子です。CAR は、①標的抗原に対する抗体分子を単鎖抗体として利用した分子、②共刺激分子 (CD28 や 4-1BB)、③CD3 と鎖から構成されています。患者から採取した T 細胞に体外で CAR 遺伝子を導入し CAR-T を作製します。この CAR-T を体外で増幅した後に患者へ輸注すると、がん細胞を認識して結合し、殺細胞効果が誘導されます。平成 22 年以降、CD19 抗原陽性の B 細胞性造血器腫瘍に対する

CAR-T 療法の臨床試験の結果が米国の複数の施設から報告されました。極めて予後が不良な、再発・難治性の急性リンパ芽性白血病（ALL）を対象とした臨床試験では、CAR-T 療法によって 70～90%もの患者で完全寛解が得られ、うち約半数で 6 ヶ月以上の寛解が維持されています。劇的な臨床効果が示されたことを背景に、現在、アカデミアと企業の双方で CAR-T 療法の開発スケールが拡大しています。

現在、我々は CAR-T の抗腫瘍活性を高めるための新規技術の開発に取り組んでいます。T 細胞療法では、サイトカイン製剤の併用投与による T 細胞の機能強化が試みられてきました。しかし、サイトカイン製剤は、一般に血中半減期が短いことから頻回投与を必要とします。また、同製剤の投与は全身的な副作用を引き起こすリスクがあります。そこで、輸注した CAR-T が患者体内のがん組織局所でサイトカインを産生し、CAR-T の機能を活性化するシステムの開発にとりかかりました。CAR-T が標的抗原に結合すると、CAR 分子にはさまざまなシグナル伝達分子が結合して細胞内シグナルが活性化されます。我々は、このシグナルによって interleukine-2: IL-2 の発現が誘導される機構を利用して、IL-2 プロモーター領域に存在する転写因子結合領域を利用した合成プロモーターを作製しました (図 1A)。この合成プロモーターは、CAR が抗原を認識した時のみ、下流のレポーター遺伝子の発現を誘導します。合成プロモーターの下流に緑色蛍光タンパク遺伝子を搭載した発現カセットと、CD19 を認識する CAR 遺伝子を同時に導入した T 細胞を、CD19 陽性の標的細胞と共培養すると、図 1B に示すように、標的細胞と共培養した時のみ緑色蛍光タンパクの発現が誘導されることが確認できます。また、*in vivo* 実験では、左側腹部に CD19 陰性がん細胞を、右側腹部に CD19 陽性がん細胞を皮下接種した免疫不全マウスに、合成プロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子を搭載した発現カセットと、CD19 抗原を認識する CAR 遺伝子を共に導入した T 細胞を投与し、生体イメージング装置で解析します。すると図 1C. に示すように CD19 陽性がん腫瘍の部位でのみルシフェラーゼの発光が確認できます。このように *in vitro*、*in vivo* の何れにおいても本合成プロモーターシステムが、抗原反応特異的に下流にある遺伝子の発現を誘導することが明らかになりました。現在、このシステムを用いて、殺細胞活性を高めた次世代 CAR の開発を進めています。また並行して体内における CAR-T の存続能を高めるための研究にも取り組んでいます。一度輸注した CAR-T が長期的に体内に存続すれば、抗腫瘍効果が持続し、がんの治癒に繋がる可能性があります。そこで、体内で疲弊しない CAR-T を製造するための培養条件の検討や、新規の基盤技術の開発を行っています。

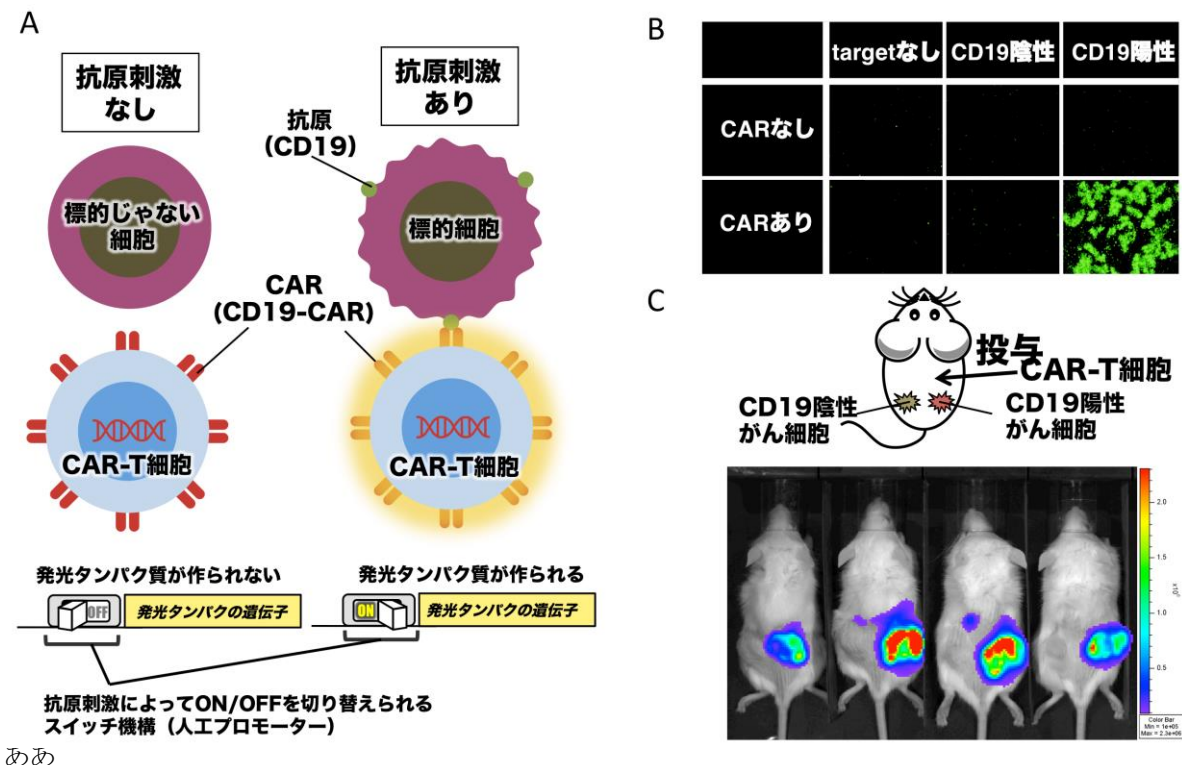
がん免疫療法は、化学療法、外科療法、放射線療法に続く、がん治療の第 4 の柱として脚光を浴びています。特に CAR-T 療法をはじめとする遺伝子改変 T 細胞療法の分野では、トランスレーショナル・リ

サーチのスピードが早まっています。当講座は、学内においては血液学講座、遺伝子治療研究センター、輸血・細胞移植部、臨床試験支援センター等の各部門、またタカラバイオ株式会社との連携のもと、研究シーズの発見から臨床試験まで、効率的な免疫細胞療法の開発を目指して、日々取り組んでいます。

参考文献

[1] Uchibori R, Teruya T, Ido H, et al. Mol Ther Oncolytics.12:16-25, 2018.

図1



あめ

[地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集](#)

地域医療オープン・ラボでは、[自治医大の教員や卒業生の研究活動](#)を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

- ☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください
- ☆ 自薦・他薦を問いません
- ☆ 連絡先：地域医療オープン・ラボ openlabo@jichi.ac.jp

[発行]自治医科大学大学院医学研究科
 地域医療オープンラボ運営委員会
 事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
 TEL 0285-58-7477 / FAX 0285-44-3625 / e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<https://grad.jichi.ac.jp/>