

1. 血液がんに対する細胞療法

北海道大学大学院医学研究院血液内科

豊嶋 崇徳

Key words : 造血幹細胞移植, HLA半合致移植, 遺伝子改変T細胞, キメラ抗原受容体

はじめに

白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫は全がんの約5%を占める. 血液がんに対する薬物療法は1940年代後半の急性リンパ性白血病に対するアミノプテリンや悪性リンパ腫に対するメチルアミンハイドロクロライドなどの開発によって始まり, 多剤併用化学療法へと発展し, 十分な治療が可能な年齢層の患者においては急性白血病で30~40%, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫で50~60%程度に治癒が期待できる最も治癒率が高いがん種の代表となった. 一方, 我が国において1980年代から同種造血幹細胞移植が最後の砦の治療法として臨床応用されてきた. 同種造血幹細胞移植は世界で初めての再生療法であると同時に同種(アロ)免疫を利用した本格的な免疫細胞療法でもあり, 1990年にエドワード・ドナル・トーマス博士にノーベル賞が授与された.

そしていよいよ2010年代に入り, がん治療の概念を大きく変える2つの治療法が誕生し, がん治療の革命がもたらされた. HLA半合致移植とキメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR)を用いた遺伝子改変T細胞療法(CAR-T療法)である.

略歴は135頁に記載

1. 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植は同種移植が年間3,600例, 自家移植が2,200例実施され, 同種移植のうち約3分の1を血縁者間移植, 3分の2を非血縁者間移植が占める(日本における造血細胞移植, 2023年度全国調査報告書, 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会). 幹細胞ソースには骨髄, 末梢血幹細胞, 臍帯血があり, 血縁者間移植では85%を末梢血幹細胞移植が占める. 非血縁者間移植では臍帯血移植が57%, 骨髄移植が30%, 末梢血幹細胞移植が13%である. 欧米では血縁者, 非血縁者間ともに末梢血幹細胞移植が80%以上を占める. 我が国では非血縁者間末梢血幹細胞移植認可が遅れたために諸外国に比べ少なかったが増加傾向にある. 自家移植にはもっぱら末梢血幹細胞移植が実施される.

造血幹細胞移植の適応疾患は, 自家移植では多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫が主である. 同種移植の適応疾患は急性白血病が最も多く, 次いで骨髄異形成症候群, 悪性リンパ腫の順である. 同種移植の適応年齢はかつて50歳以下であったが, 強度減弱移植前処置法が開発され, 現在では自家移植と同等の70歳程度まで拡大している. 同種造血幹細胞移植の実施数は年々増加してきたが, 多くは50歳以上での増加によるものである. 急性白血病の移植後10年生存率は約40%である.

2. HLAバリアの克服へと

同種造血幹細胞移植の最大の合併症はアロ免疫応答による移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)であり、急性型は皮膚、腸管、肝臓を標的とし、慢性型は全身に自己免疫疾患様の様々な症状を起し、生命予後、QOLが損なわれる。そのためHLA適合ドナーからの移植が基本である。HLAは両親からそれぞれ1つのハプロタイプを受け継ぐため、子供には4種類のHLA型が存在し、HLA適合者は同胞間では約4分の1の確率でしか見つからない。昨今の急速な少子化の進行はHLA適合同胞ドナーのみならず、非血縁ドナーの確保も困難にする。

2つのHLAハプロタイプのうち片方のみ合致しているドナーをHLA半合致ドナーという。親子同胞はお互いにHLA半合致であり、多くの場合、血縁者内にHLA半合致ドナー候補が存在する。しかしHLA不適合度が高いため、従来のカルシニューリン阻害薬を用いた標準的なGVHD予防法では重症GVHDのため実施は困難であった。

1980~90年代にかけて、九州大学免疫学教室のグループは臓器移植や造血幹細胞移植の寛容を導入するための動物実験を行っていた。その中で移植後早期の大量シクロホスファミドの投与(Posttransplant cyclophosphamide: PTCY法)によって高率に免疫寛容を誘導できることを発見した¹⁾。抗がん剤であるシクロホスファミドは抗原刺激を受けて分裂期にあるアロ応答性T細胞を選択的に殺細胞する一方、静止期にあるその他のT細胞は温存され、T細胞全般を抑制する免疫抑制剤と異なり、抗原特異的免疫寛容が達成できるというものである。また造血幹細胞もシクロホスファミド抵抗性であることからドナー造血の再生は妨げられない。

2000年代に入り、米国でPTCY法を用いたHLA半合致移植の臨床応用が開始された。我々は本邦の日本人における安全性と有効性を検討するためHLA半合致末梢血幹細胞移植の全国多施設

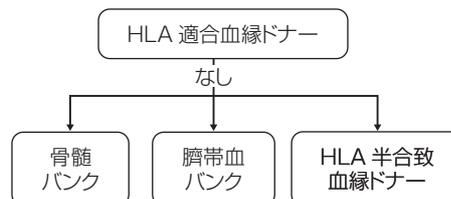


図 1. 同種造血幹細胞移植のドナー選択アルゴリズム

血縁者にHLA適合ドナーが得られない場合には、非血縁者バンク、臍帯血バンク、HLA半合致血縁ドナーの中から、患者にとって最適な移植が可能になるドナーを選定する。

共同研究を実施した。その結果、HLA半合致であるにもかかわらず、急性GVHD、慢性GVHDともに低率であり、HLA適合同胞者間移植に匹敵する安全性とGVHD抑制効果が認められた^{2,3)}。HLA半合致移植後の患者体内ではT細胞は100%ドナー由来であり、体細胞はHLA不適合であり続けるにも関わらず免疫抑制剤中止達成率がHLA適合移植よりも高い80%に達し、高率の免疫寛容の成立が示唆される³⁾。これらの一連の研究によって、日本人におけるPTCY法の安全性と有効性が示され、我が国のドナー選択アルゴリズムは、造血幹細胞移植は、HLA適合血縁ドナーが第一選択であるが、得られない場合は骨髄バンク、臍帯血バンクのほかにHLA半合致血縁ドナーの選択が加わった(図1)。造血幹細胞移植を必要とするほぼすべての患者にドナーが得られることとなり、ドナー不足の社会問題は一気に解決した。現在、我が国では血縁者間移植ではHLA半合致移植の実施件数はHLA適合移植を凌駕するに至った。

30年前に、日本での基礎研究の成果が国境を越えて臨床応用され、世界の造血幹細胞移植の風景を一変させた。我が国の基礎から臨床へのトランスレーションとして、最大級の国際貢献であろう。さらにHLA適合移植におけるPTCY法の有用性が臨床研究によって証明され、現在では欧米をはじめとする世界各国で実施されて

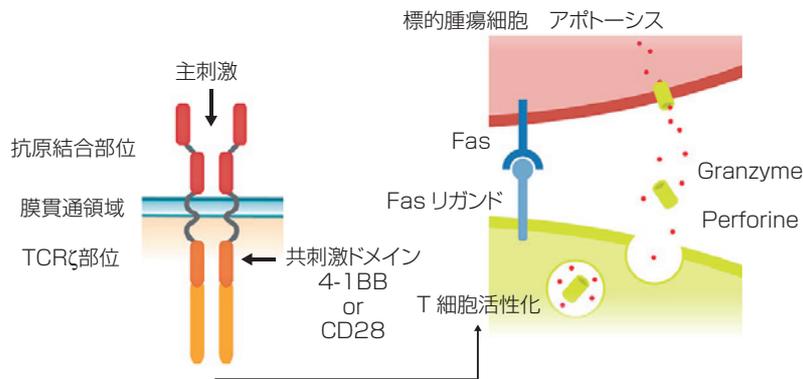


図2. CARの構造

抗体の抗原認識部位とT細胞受容体-CD3複合体の一部であるTCR ζ とCD28あるいは4-1BBといった共刺激分子のシグナルドメインを持つ。このシグナルによって活性化されたCAR-T細胞はパーフォリン、グランザイム、Fasリガンドなどの殺細胞分子により標的細胞を攻撃する。

いる^{4,5)}。我が国でもPTCY法を用いたHLA適合移植の安全性と有効性を臨床研究によって示した⁶⁾。

3. CAR-T細胞療法

CARとは、T細胞受容体(TCR)の細胞内ドメインと抗体の抗原結合部位を遺伝子組み換え技術によって結合させた人工的なキメラ受容体である(図2)。これを組み込んだCAR-T細胞療法はFDAで初めて認可された遺伝子治療である。CAR-Tは標的抗原を認識後、共刺激シグナル(CD28あるいは4-1BB)を介して活性化し、パーフォリン、グランザイム、Fasリガンドなどの殺細胞性分子によって標的がん細胞にアポトーシスを誘導する(図2)。共刺激分子のタイプはCAR-Tの体内動態と関連し、4-1BB搭載CAR-TはセントラルメモリーT細胞へと分化し、体内で長期残存する傾向がみられる一方、CD28搭載CAR-TはエフェクターメモリーT細胞への分化傾向を示し、より早期に活性化するものの体内持続性はやや低下する傾向がある^{7,8)}。CAR-Tの一部はメモリーT細胞として残存し、持続的な抗腫瘍効果を発揮する。10年以上の長期体内残存例も報告されている⁹⁾。しかし、CAR-T機能低下や体内

での増殖不良、消失によって再発の原因となる。一方、腫瘍細胞側では標的抗原の発現低下や免疫チェックポイント分子の発現による免疫逃避によって再発を起こす。

がん関連抗原の多くは正常細胞にも発現するため、CAR-Tは正常のカウンターパート細胞も攻撃する。そのため、現状では、正常B細胞が消失しても、免疫グロブリン補充で対応できるB細胞系列腫瘍に限られている。現時点では、B細胞系列に発現するCD19と形質細胞系列に発現するBCMAを標的としたCAR-T細胞療法が認可され、現時点で4種類の製剤が使用されている。CD19-CAR-Tは急性B細胞リンパ性白血病(25歳以下)、B細胞性リンパ腫に、BCMA-CAR-Tは多発性骨髄腫に適応がある。

現時点までではCAR-Tの約80%がB細胞性リンパ腫に対して実施されている。その大部分を占めるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の再発・難治例に対し完全奏効率40~60%、2年生存は約40%程度という従来の治療に比べて優れた成績が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。急性白血病、多発性骨髄腫については我が国では症例数も少なく長期予後はまだ明らかでない。

現在は、難治性全身性エリテマトーデスに対

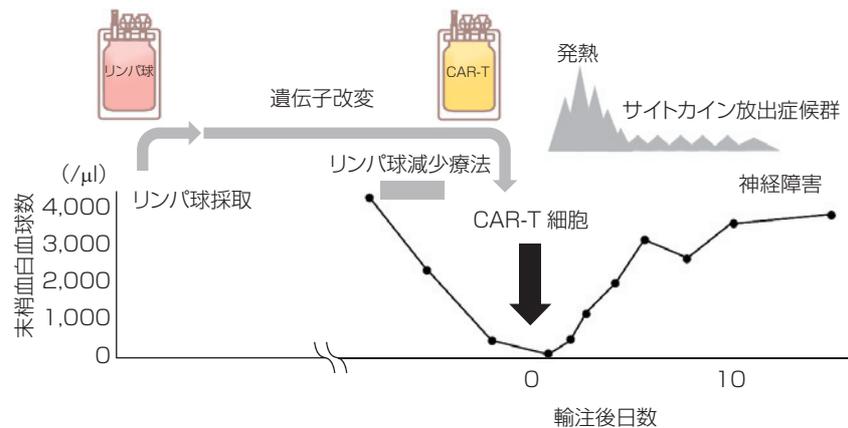


図 3. CAR-T細胞療法の実際

患者から末梢血リンパ球を採取し、T細胞培養系においてCARを持つウイルスベクターに感染させCAR-Tを製造する。CAR-T投与後にはT細胞活性化に伴う、発熱、サイトカイン放出症候群、神経障害などの合併症が発症する。

してCD19-CAR-Tの臨床試験が実施されている。さらにはT細胞性リンパ腫、急性骨髄性白血病、固形腫瘍などへの応用研究も行われている。またCAR-NK細胞の臨床研究も行われている。

4. CAR-T細胞療法の実際

我が国では2019年の開始時には全国で4施設であったが現在およそ70施設までに拡大し、年間500例以上が実施されている。CAR-T細胞療法はその運用や管理、安全性の観点から造血幹細胞移植に近いことから、原則として造血細胞移植の認定施設でCAR-T細胞療法を実施することが定められ、全例登録が義務付けられている。

最初のステップは成分採血装置を用いた末梢血単核球分画の採取であり、これを米国のCAR-T製造施設へと空輸し、培養し遺伝子導入される。過去のがん治療の影響によって十分量のT細胞が採取できない場合や、培養工程での増殖不良となる可能性もある。また、採取から投与までには1カ月程度要することから、その間、原疾患のコントロールのためのブリッジング治療を要することが多い。

CAR-T投与前には、フルダラビン+シクロホ

スファミドなどによるリンパ球除去療法を行う。このリンパ球減少環境によってIL-15などの産生が促され、輸注されたCAR-Tの増殖が促される(図3)。輸注後、CAR-Tの活性化に伴うサイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome: CRS)が多くの場合、数日以内に発症する(図3)¹³⁾。治療は抗IL-6受容体抗体トシリズマブで、無効例ではデキサメタゾンが投与される。トシリズマブはCAR-Tの増殖を阻害せずCAR-Tの効果を増やさない¹⁴⁾。重症化すると全身的な集中治療を要し、予後不良であるため、躊躇せず迅速な治療介入が求められる。そのほか、神経毒性(Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: ICANS)、遷延性血球減少症、低ガンマグロブリン血症が主要な有害事象である¹³⁾。またCAR-T後の二次性骨髄性腫瘍やT細胞リンパ腫の発症も報告されており、長期フォローが必要である¹⁵⁾。

おわりに

1942年に発刊されたWintrobe教授によるClinical Hematology初版には、“There is no specific treatment for leukemia.”と記載されていた。そ

して戦後すぐに薬物療法が開発され、完全治癒が可能となった。さらにHLA適合移植が大原則であった造血幹細胞移植においてHLA半合致移植が安全に実施可能となり、ドナー不足の問題が一気に解決された。さらには自己の免疫を強化する画期的な免疫細胞療法としてCAR-T細胞療法が始まり、血液がん治療は大きな進歩を遂げた。CAR-T細胞療法は、バイオテクノロジーを駆使して細胞を設計する合成生物学(Synthetic biology)の臨床応用の先駆けであり、より高い安全性、有効性を求めて技術革新が進むものと期待される。

文 献

- 1) 眞弓久則：サイクロフォスファミド誘導性免疫寛容. 日本外科学会雑誌 97: 1097-1108, 1996.
- 2) Sugita J, et al: HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1646-1652, 2015.
- 3) Sugita J, et al: Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 54: 432-441, 2019.
- 4) Bolaños-Meade J, et al: Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *N Engl J Med* 388: 2338-2348, 2023.
- 5) Penack O, et al: Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 11: e147-e159, 2024.
- 6) Sugita J, et al: Posttransplant cyclophosphamide in unrelated and related peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched and 1 allele mismatched donor. *Bone Marrow Transplant* 59: 344-349, 2024.
- 7) Majzner RG, Mackall CL: Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med* 25: 1341-1355, 2019.
- 8) Salter AI, et al: Phosphoproteomic analysis of chimeric antigen receptor signaling reveals kinetic and quantitative differences that affect cell function. *Sci Signal* 11: eaat6753, 2018.
- 9) Melenhorst JJ, et al: Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4(+) CAR T cells. *Nature* 602: 503-509, 2022.
- 10) Schuster SJ, et al: Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 22: 1403-1415, 2021.
- 11) Locke FL, et al: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20: 31-42, 2019.
- 12) Abramson JS, et al: Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 396: 839-852, 2020.
- 13) Lee DW, et al: ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25: 625-638, 2019.
- 14) Gardner RA, et al: Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood* 134: 2149-2158, 2019.
- 15) Storgard R, et al: T-Cell Malignant Neoplasms After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *JAMA Oncol* 10: 826-828, 2024.