

綜 説

CAR-T 療法の実状と今後の展望

齋藤章治* 中沢洋三

信州大学医学部小児医学教室

Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy

Shoji SAITO and Yozo NAKAZAWA

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

Key words : chimeric antigen receptor, cancer immunotherapy, gene therapy, cell therapy, piggyBac transposon

キメラ抗原受容体, がん免疫療法, 遺伝子治療, 細胞療法, piggyBac トランスポゾン

I 緒 言

治療抵抗性のがん患者の予後は、現在もなおきわめて不良であり、治療法の改善が切望されている。患者自身の抗腫瘍免疫を治療に活用する免疫療法は、標準的な治療法とは作用機序・毒性のスペクトラムが異なるため、がんに対する第4の治療として期待され、古くから試みられてきた。治療効果に直結するような有望な治療法の開発には長い時間を要したが、2010年代初頭から報告されたチェックポイント阻害薬療法と遺伝子導入T細胞 (CAR-T) 療法の劇的な効果は、世界的に大きな注目を集め、これまでのがん治療の歴史を大きく塗り替えた。チェックポイント阻害薬は、がん患者の免疫抑制状態を非特異的に解除することで抗腫瘍効果を発揮する一方、遺伝子導入T細胞療法は、がん細胞の抗原を認識して特異的に抗腫瘍効果を発揮する。

特に、CD19特異的キメラ抗原受容体 chimeric antigen receptor (CAR) を用いた遺伝子改変T細胞療法 (CAR T療法) は、B細胞性腫瘍に対して劇的な治療効果をもたらす。2017年に米国食品医薬品局 (FDA) は相次いで、再発・難治B細胞性急性リンパ芽球性白血病 (ALL) と再発・難治びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) を対象に、CD19 CAR-T細胞製剤2製剤 (KymriahTM) と (YescartaTM) を薬事承認した。欧州でも2018年に Kymriah が薬事承認

され、日本でも4月に Kymriah の製造・販売承認申請がなされており、国内初の CAR-T 細胞製剤の誕生は間近である。本稿では、CAR-T 療法を概説し、これまでの臨床試験成績、現在の課題および今後の展開について論じる。

II キメラ抗原受容体 (CAR : Chimeric antigen receptor) とは

キメラ抗原受容体は、抗体の抗原結合部位と、T細胞活性化レセプター (TCR) の細胞内ドメインを、遺伝子組み換え技術を用いて結合させたものである (図1)。そして、この CAR 遺伝子を、遺伝子導入技術によってT細胞に導入したものが CAR-T 細胞となる (図2)。CAR を導入されたT細胞は、標的細胞の標的抗原を認識すると、その刺激は直接 TCR 細胞内ドメインの刺激につながるため、標的抗原に対する特異的かつ強力な免疫反応が誘導される (図2)。

免疫療法の一つである養子免疫療法 (adoptive immunotherapy) とは、人工的に免疫担当細胞を体外で増幅し患者体内に戻すことで、抗腫瘍効果を狙う治療法である。患者体内には少数ながら腫瘍関連抗原 (TAA : tumor-associated antigens) に特異的なT細胞が存在しており、抗腫瘍免疫として機能している。この TAA 特異的T細胞を増幅し、患者体内に戻す取り組みは以前から行われていたが、特異的T細胞はきわめて頻度が低く、有効な細胞製剤の樹立は困難であった。また、一般的に TAA は免疫原性が低く、腫瘍細胞もしばしばヒト白血球抗原 (HLA) 分子や共

* 別刷請求先：齋藤章治 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部小児医学教室
E-mail : shoji@shinshu-u.ac.jp

刺激分子の発現を低下しているため、T細胞の活性化や増殖が阻害され、有効な治療効果を得ることが難しかった。

このような問題点を解決するため、1980年代半ばから、がん抗原特異的抗体とT細胞を人工的に組み合わせたキメラ抗原受容体の開発が進められた¹⁾²⁾。1993年 Eshhar 博士らは、がん抗原を認識するための抗体結合領域と、T細胞内で細胞を活性化するT細胞受容体を組み合わせた、キメラ抗原受容体 chimeric antigen receptor (CAR) を開発した¹⁾。Eshar 博士らが開発した CAR は現在の第一世代 CAR (図1) となり、抗原結合部位として、細胞外領域に TAA に対するモノクローナル抗体可変領域の軽鎖 (VL) と重鎖からなる一本鎖抗体 (scFV)、膜貫通領域 transmembrane domain を挟んで、細胞内領域 endodomain に T細胞受容体の ζ鎖を有する構造となっている。

この第1世代 CAR は *in vitro* 実験や担癌マウスモデルにおいて良好な抗腫瘍効果を示すが、臨床試験では明らかな抗腫瘍効果を示すことができなかった。この原因のひとつとして、共刺激分子を介した非特異的 T細胞活性化シグナル (第2シグナル) の不足が推察された。T細胞は通常免疫応答に際し、T細胞受容体からの特異的刺戟 (第1シグナル) に加え、抗原提示細胞上の共刺激分子からの非特異的シグナル (第2シグナル) を必要とする。しかし、腫瘍細胞はしばしば共刺激分子の発現も低下させているため、CAR-T細胞が標的抗原を認識できても T細胞の活性化が十分に行われず、CAR-T細胞が免疫不応答に陥ってしまう。この問題点を解決させるべく、CAR 遺伝子に T細胞活性化の第2シグナル、すなわち T細胞共刺激分子である CD27、CD28³⁾、4-1BB⁴⁾、OX40などを直接組み込んだ第2世代の CAR が開発された (図1)。第二世代 CAR は細胞内シグナル領域として、CD3ζ鎖と共刺激分子の両方を有するため、scFV で標的抗原を認識すると第1 (CD3ζ) および第2 (共刺激) の2つのシグナルが入る構造となった。これまでの臨床試験では主に CD28と4-1BBの2つの共刺激分子のいずれかをういた第2世代 CAR で治療効果が証明されている。さらに、CD28と4-1BBもしくはCD28とOX40の組み合わせのような2つの共刺激分子を組み込んだ第3世代 CAR も開発されている。(図1)

遺伝子導入された CAR は安定的に T細胞表面上に発現し、1-2週間の体外での拡大培養後に凍結保存され、必要時に融解されて患者に静脈注射される (図

2)。患者体内に輸注された CAR-T細胞は抗体結合部位である scFV 部分で標的抗原を認識すると、直接細胞内 CD3ζ鎖を介した活性化シグナルが T細胞に送られる。活性化した CAR-T細胞は、細胞質内に蓄えられたパーフォリンやグランザイムなどの細胞傷害性蛋白質を放出することで、がん細胞のアポトーシスを誘導する。また、活性化した CAR-T細胞は、同時にインターロイキン (IL)-2を分泌しながら自己増殖する (図2)。

CAR-T細胞は、抗原認識に HLA 分子の介在を必要としない (HLA 非拘束性)。このため、腫瘍免疫回避機構のために HLA 発現を消失させた腫瘍細胞に対しても効果を発揮することができるほか、HLA 不一致造血細胞移植など、腫瘍と T細胞との間で HLA 不一致がある場合でも抗原認識ができ⁵⁾、抗腫瘍効果を発揮することができる。そのほか、生体内の T細胞では免疫を獲得しがたい糖鎖・糖脂質に対しても免疫応答することができる⁶⁾。一方で、CAR-T細胞は細胞表面上に発現している抗原しか標的にできないため、WT1などの内因性の腫瘍抗原については、標的とすることができない。

III B 細胞性造血器腫瘍に対する CD19抗原特異的 CAR-T療法

2010年以降、CD19抗原陽性造血器腫瘍に対する CD19 CAR-T療法の臨床試験の結果が米国国立がん研究所 (NCI)⁷⁾⁸⁾、ペンシルバニア大学 (Upenn)⁹⁾¹⁰⁾、スローン・ケタリング記念がん病院 (MSKCC)¹¹⁾の3グループからつぎつぎに報告され、CAR-T療法がこれまで難治であった症例に対し、劇的な効果をもたらすことが明らかとなった (表1)。CD19 CAR-T療法は、緩徐進行型 B細胞腫瘍である濾胞性リンパ腫と慢性リンパ性白血病のみならず、病状の進行が早い急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) に対しても劇的な効果を発揮する。非寛解もしくは移植後再発 ALL の予後はきわめて不良であるが、CD19 CAR-T療法によって70~90%の確率で完全寛解に導くことが可能で、約半数の患者では6カ月以上の長期寛解が得られる。これらの成果を踏まえて、2017年にノバルティス社の“CTL019”が CAR-T細胞製剤としては世界で初めて FDA から薬事承認された。

一方、CAR-T療法単独では、半数の患者はいったん寛解に入った後に再発する。これらの再発症例では

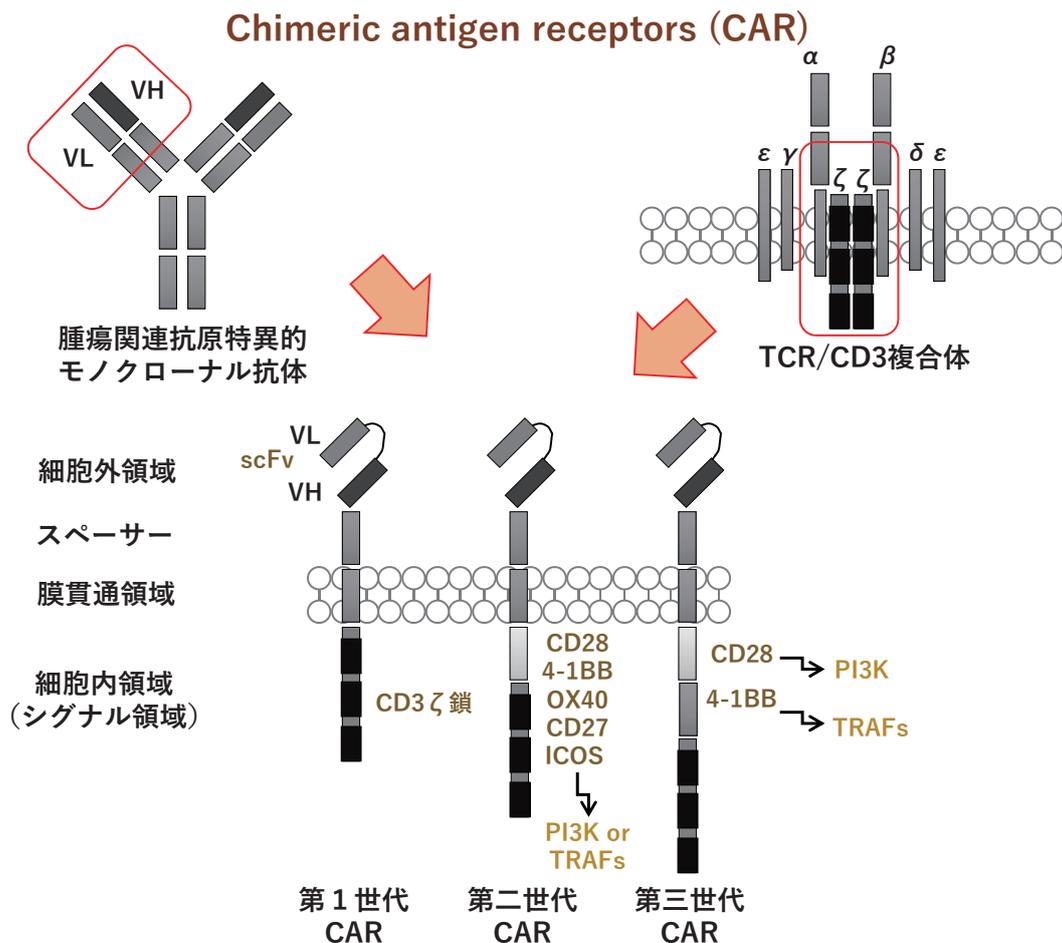


図1 CARの構造

腫瘍関連抗原に特異的なモノクローナル抗体可変領域のVH鎖とVL鎖を直列につないだもの(scFv)とT細胞受容体のζ鎖を組み合わせたものが、第一世代キメラ抗原受容体(CAR:chimeric antigen receptor)となる。この第一世代のCARに、T細胞活性化のために重要なCD28、4-1BBなどの共刺激因子を組み込んだものが第2世代CARとなり、現在の臨床試験で一般的に使われている。共刺激因子を複数組み込んだ第3世代CARも開発されており、すでに複数の臨床試験で使われている。

① CAR-T細胞が患者体内で長期間維持されない、
② 白血病細胞上のCD19抗原の発現が消失する、という現象が観察され、再発の原因と考えられている¹²⁾。これらの課題に対してはCAR-T細胞輸注前のリンパ球除去化学療法を改良する¹³⁾、CAR-T細胞の標的抗原として、他のB細胞抗原であるCD22を追加する¹⁴⁾、などの対策が検討されている。また、CD19 CAR-T療法で寛解導入を行った後、追加で造血細胞移植を行われた例では全例で長期寛解を維持しているとの報告⁸⁾もあり、CD19 CAR-T療法と造血幹細胞移植を組み合わせることで、これまで難治であった症例の多くを長期生存や治癒へと導くことが期待されている。

すぐれた抗腫瘍効果の反面で、CD19 CAR-T療法による重篤な有害事象が問題となってきている。生命を脅かす重篤な有害事象として、サイトカイン放出症

候群(CRS:cytokine releasing syndrome)と脳浮腫など中枢神経合併症が報告されている。CAR-T細胞投与時に体内残存白血病細胞量が多い症例で、これらの病態が発症・重篤化しやすいことから、CAR-T細胞の抗腫瘍免疫反応が引き金となっていると考えられている。事実、CRSや中枢神経合併症を起こした症例ではIFN γ 、IL-6、IL-8、IL-10などのサイトカインが血清中で上昇していた。このような病態に対し抗ヒトIL-6受容体抗体であるトシリズマブが投与され、CRSに対して有効性が示されている。しかし、中枢神経合併症に対しては無効であり、さらなる病態の解明が待たれていた。本年になり、Norelliら¹⁵⁾は前臨床試験モデルにおいて、CRSと中枢神経合併症には、by-standerの単球が発症に関与していることを明らかにした。この報告では、CAR-T細胞の抗腫瘍免疫

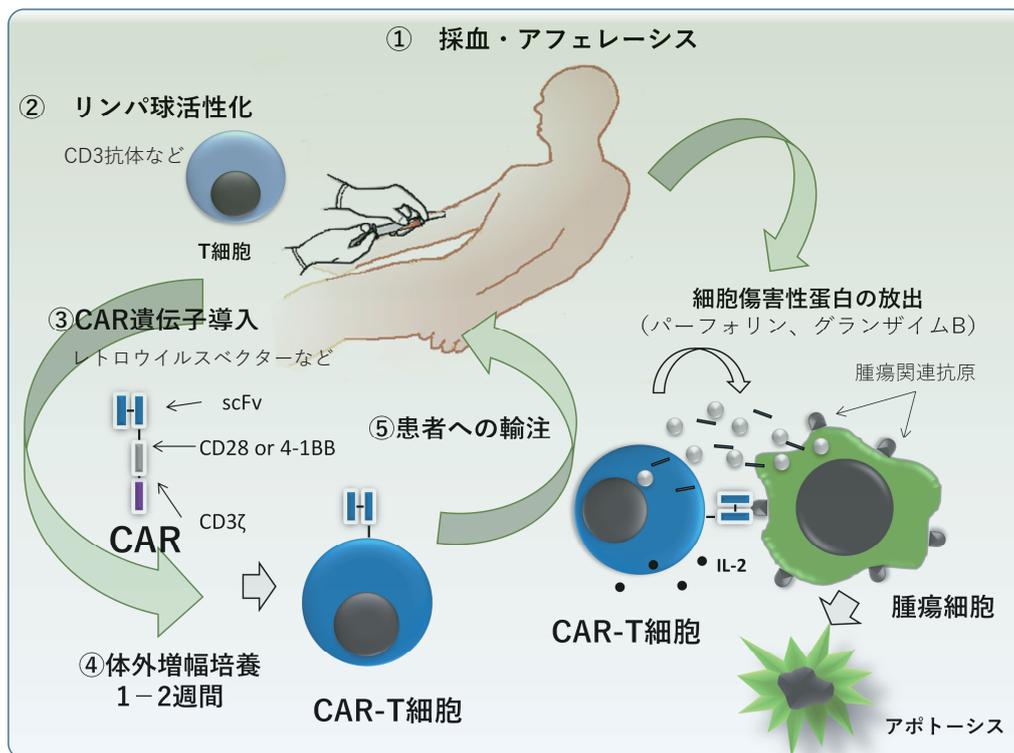


図2 CAR-T療法の実際

患者から採血・アフェレーシスなどにより末梢血単核球を採取した後、CD3抗体刺激等でリンパ球を活性化する。活性化リンパ球にウイルスベクター等でCARを導入し、体外で1～2週間培養・増幅させた後に、患者へ投与する。投与されたCAR-T細胞は腫瘍の標的抗原を認識すると、パーフォリン・グランザイムBなどの細胞障害性蛋白を放出することで、腫瘍細胞をアポトーシスに導く。また、同時にIL-2を分泌することでCAR-Tは患者体内で自己増殖する。TCR: T細胞レセプター

表1 これまでのCD19 CAR-T療法のとまとめ

実施施設	遺伝子導入法	ScFv	共刺激分子	対象疾患	臨床効果
CHOP	レンチウイルス	FMC63	4-1BB	小児 ALL ; n = 53	CR 50/53 (MRD 陰性45/50), RFS 45 % (12mo), OS: 78 % (12mo)
NCI	レトロウイルス	FMC63	CD28	小児 ALL ; n = 20	CR 14/20 (MRD-12/14); OS: 52 % (7.8mo)
NCI	レトロウイルス	FMC63	CD28	成人 CLL と B-NHL ; n = 8	ORR: 6/8 (CLL 3/4; FL 2/3), CR: 1/8, PR: 5/8
NCI	レトロウイルス	FMC63	CD28	成人 B-NHL ; n = 15	CR: 4/7 (治療抵抗性 DLBCL), 4/6 (緩徐進行性 B-NHL)
MSKCC	レトロウイルス	SJ25C1	CD28	成人 ALL ; n = 46	CR 37/45 (MRD-30/36), 6m OS: 65 % (全体), 80 % (MRD-CR 症例)
FHCRC	レンチウイルス	FMC63	4-1BB	成人 ALL ; n = 29	CR 24/26 (前処置 Cy + Flu 群では CR 14/14)
FHCRC	レンチウイルス	FMC63	4-1BB	成人 B-NHL ; n = 28 成人 CLL ; n = 6	ORR (B-NHL): 14/24 (CR: n = 6, PR: n = 8) ORR (CLL): 5/6 (CR: n = 3, PR: n = 2)
UPenn	レンチウイルス	FMC63	4-1BB	成人 CLL ; n = 14	ORR: 8/14 (MRD-CR, n = 4, PR, n = 4) median PFS: 7mo Median OS: 29mo
UPenn	レンチウイルス	FMC63	4-1BB	成人 CLL ; n = 26	ORR 9/23 (CR: n = 5, PR: n = 4)
UPenn	レンチウイルス	FMC63	4-1BB	成人 B-NHL ; n = 24	ORR: 15/22, PFS: 62 % (11.7mo)
UPenn	レンチウイルス	FMC63	4-1BB	成人 ALL ; n = 12	CR 8/9

CHOP: フィラデルフィア小児病院, NCI: 米国がん研究所, MSKCC: スローンケタリング記念がん病院, FHCRC: フレッドハッチンソンがん研究センター, Upenn: ペンシルバニア大学, ALL: 急性リンパ性白血病, CLL: 慢性リンパ性白血病, B-NHL: B細胞性 non-Hodgkin's リンパ腫, DLBCL: びまん性大細胞リンパ腫, ORR: 全奏効率, CR: 完全寛解率, PR: 部分寛解, OS: 全生存率, PFS: 無増悪生存率, RFS: 無再発生存率 Park et al. Blood, 2016より引用, 一部改編

反応によって、まず by-stander 単球が活性化し、単球由来の IL-1 によって CRS と中枢神経合併症の両方が起こりうることを示した。同時に IL-1 受容体アンタゴニストであるアナキンラ投与により、CRS と中枢神経の両方の発症を抑制されたとも報告しており、今後この戦略が臨床においても応用されていくことが予想される。

以下に2018年に報告された CD19 CAR T 療法の代表的な2つの試験を紹介する。1つ目は、世界25施設のコホート研究¹⁶⁾で、日本からは京都大学小児科が参加している。再発・難治性 CD19陽性 B 細胞性 ALL の小児・若年成人75例に対し、レンチウイルス遺伝子改変 CD19 CAR-T (BBz 型) 細胞 (tisagenlecleucel) が投与された。3 カ月以内の完全寛解率は81 %で、微小残存病変は治療効果が認められた全例で陰性だった。無イベント生存率と全生存率は6 カ月時点でそれぞれ73 %/90 %であり、12カ月時で50 %/76 %と良好な成績であった。CD19 CAR-T 療法との関連が疑われたグレード3または4の有害事象は患者の73 %に認められ、CRS は77 %に出現し、48 %が抗 IL-6R 抗体を投与された。中枢神経合併症は40 %の患者に出現したが、支持療法で管理され、脳浮腫は報告されなかった。2つ目は、MSKCC からの報告¹⁷⁾で、成人53例が CD19 CAR-T 細胞 (レトロウイルス遺伝子改変 CD28z 型) を輸注され、完全寛解は83 %に認められた。無イベント生存期間と全生存期間の中央値はそれぞれ6.1カ月と12.9カ月だった。治療前の骨髓芽球が5 %未満の腫瘍量が少ない群では、寛解持続期間と生存期間が著明に延長した。重度の CRS は14例 (26 %) に認められ、1例が死亡した。骨髓芽球5 %以上または髄外病変ありの腫瘍量が大きい群は CRS と中枢神経合併症を起こす確率が高かった。

CD19 CAR-T 療法について国内では、自治医科大学とタカラバイオ社のグループがレトロウイルス遺伝子改変 CD19 CAR (28z 型) を用いて臨床研究・企業治験を行っている。我々と名古屋大学小児科のグループは、非ウイルス遺伝子改変 CD19 CAR (28z 型) を用いた臨床研究を開始した。Tisagenlecleucel, KymriahTM の国内承認に引き続き、国産 CD19 CAR-T 細胞が承認され、日本の診療の中で CD19 CAR-T 細胞が再発・難治性 ALL の標準治療に組み込まれる日が待たれる。

IV その他の造血器腫瘍に対する標的抗原の探索と臨床試験

造血器腫瘍の中では、他に急性骨髄性白血病や多発性骨髄腫に対する CAR-T 療法の研究が進んでいる。急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) は、治療法の進歩にも関わらず予後不良な疾患であり、強度の高い化学療法を行ったとしても、寛解導入不能例が10-20 %発生し、長期生存率も40 %程度にとどまる。造血細胞移植を行うことで、再発予防および予後の改善が期待されるが、侵襲性の高い治療法であり、高齢者や予備能の低い症例には適応し難いという課題もある。したがって、治療関連毒性が少なく治療効果の高い CAR-T 療法の応用はかねてから期待されてきた。しかし、AML に対する CAR-T 療法では、ALL に対する CD19 CAR-T 療法とは異なり、① AML 細胞における標的抗原の発現が弱い、② 標的抗原が正常骨髄球系細胞にも発現している、という課題がある¹⁸⁾。この課題を克服し、より安全で治療効果の高い CAR-T 療法の開発が、現在全世界で進められている。これまで Lewis Y¹⁹⁾、CD33²⁰⁾、NKG2D リガンド、CD123 などの抗原に対する CAR-T 細胞が開発され、臨床試験の結果が公表されている。これらの臨床試験の結果をまとめると、AML に対する CAR-T 療法では、CD19 CAR-T 療法でみられたようなサイトカイン放出症候群や中枢神経毒性などの有害事象はこれまでのところ報告されておらず、安全性は確立されつつある。一方、治療効果はこれまでのところ限定的であり、治療効果の改善は今後の課題である。また正常の骨髄球系細胞への毒性は不可避であり、今後は造血細胞移植への橋渡的な治療になっていくことが予想される。

また同じく難治性の多発性骨髄腫に対する CAR-T 療法の開発も進んでいる。本年になり、複数のグループが B 細胞成熟抗原 (BCMA: B-cell maturation antigen) に対する CAR-T 療法の臨床試験の結果を公表した。NCI のグループから出た中間報告によると、微小残存病変 (MRD: minimal residual disease) 陽性16例全例において、MRD の消失を認めた。また有害事象も許容範囲内であり、安全性も問題なかったと報告されており今後の臨床応用が期待される。また、大阪大学のグループは、インテグリン $\beta 7$ に対する CAR-T を開発し、多発性骨髄腫 / 前臨床モデルにて優れた抗腫瘍効果を示した²¹⁾。このグループでは現在臨床応用に

に向けた取り組みを続けており、多発性骨髄腫に対する新規治療として期待される。

V 固形腫瘍に対する CAR-T 療法

造血器腫瘍、特に B 細胞性腫瘍に対する CD19 CAR-T 療法の劇的な治療効果と比較すると、固形腫瘍に対する CAR-T 療法に関しては、臨床的効果は限定的である一方、予期せぬ重篤な有害事象の報告もあり²²⁾、まだまだ課題が多い。CAR-T 細胞の固形腫瘍に対する効果が限定的である原因はいくつか推察されている。腫瘍の局在、遊走阻害因子の分泌、腫瘍を取り囲む物理的な障壁、異常腫瘍血管などにより、腫瘍組織周囲に到達できる T 細胞はごくわずかである。また、T 細胞が腫瘍組織に到達できても、腫瘍細胞自体に加え、腫瘍環境内に集簇する MDSC (myeloid-derived suppressor cells) 等の抑制性免疫細胞が T 細胞免疫を強力に阻害するため、CAR-T 細胞が本来の抗腫瘍効果を発揮できていないといった問題がある²³⁾。

これまでに行われた固形腫瘍に対する CAR-T 療法のうちもっとも有望な報告は、小児神経芽腫に対する GD2 CAR-T 療法である。GD2 は胎生期の中枢神経組織に高発現する糖脂質 (ガングリオシド) のひとつで、成熟中枢神経組織はほとんど発現していない。バイラー医科大学のグループは、再発・治療不応性神経芽腫の小児 19 例に対し第一世代 GD2 CAR T 細胞の投与を行い、6 例に非再発生存が得られたほか、長期生存が通常期待できない活動性病変残存例においても 11 例中 3 例に完全寛解がもたらされたことを報告している⁶⁾。同じくバイラー医科大学から、小児および若年成人の肉腫を対象とした HER2 抗原を標的とした HER2 CAR-T 療法の結果が報告されている。Ahmed ら²⁴⁾は HER2 陽性肉腫患者 19 例に対して、第 2 世代 HER2 CAR-T 細胞を投与する第 I/II 相臨床試験を行った。CAR-T 輸注数は $1 \times 10^4/\text{m}^2$ から開始し、最終的に $1 \times 10^8/\text{m}^2$ まで投与量をあげたが、重篤な治療関連毒性はみられず、輸注細胞数の多い群で、部分寛解 (PR) など臨床的効果がみられた。このことから、同グループはさらに、脳腫瘍のひとつである神経膠芽腫に対しても HER2 CAR-T の臨床試験を行い、最大投与量 ($1 \times 10^8/\text{m}^2$) での安全性の確認と一定の臨床効果を確認している²⁵⁾。

その他にも固形腫瘍に対する CAR-T 療法として、現在 50 以上もの試験が現在進行中 / 予定されている。今後、基礎研究および臨床試験の知見の蓄積により、

固形腫瘍領域においても CAR-T 療法のさらなる臨床効果の向上が期待される。

VI CAR-T 療法に関するわれわれの取り組み

これまでのほぼすべての臨床試験において、ウイルスベクターが CAR-T 細胞の作製に用いられている。ウイルスベクターは効率よく遺伝子導入ができる反面、臨床応用には高規格な製造設備と膨大な安全性試験を要するため、製造販売された場合の高額化が懸念されてきた。実際、FDA で承認された“CTL019” CAR-T 製剤には 1 パック当たり約 5,000 万円の薬価が付けられている。筆者らのグループは、CAR-T 療法のコスト削減を目的に、遺伝子導入に DNA プラスミドを用いる、piggyBac トランスポゾン遺伝子導入 CAR-T 細胞の開発に取り組んできた²⁶⁾⁻²⁸⁾。piggyBac 遺伝子改変 CAR-T 細胞は、ウイルス遺伝子改変 CAR-T 細胞と同等の抗腫瘍効果を示すうえに²⁹⁾³⁰⁾、遺伝子導入操作・設備が簡便で済むため、臨床応用した際の費用対効果の大幅な向上が期待されている³¹⁾。

筆者らは、さらに骨髄性白血病に対するリガンド型 CAR の開発に現在取り組んでいる。Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) レセプター α 鎖 (CD116), は 90 % の AML 症例に発現しており、そのシグナル経路の異常も種々の骨髄系腫瘍において認められる。我々は、CD116 のリガンドである GM-CSF の全構造を、CD19 CAR-T の scFv と置換することで CD116 特異的 CAR-T 細胞 (GMR CAR-T) を作成し、骨髄球系細胞への抗腫瘍効果を確認した³²⁾。GMR CAR-T は、GM-CSFR シグナル経路の異常をきたす若年性骨髄単球性白血病 (JMML) のみならず、AML の細胞株に対しても抗腫瘍効果を発揮、前臨床マウスモデルにおいても優れた抗腫瘍効果をもたらすことを明らかにした。現在、これまでの前臨床試験の結果を踏まえ、本邦初の AML に対する CAR-T 療法の医師主導試験を計画中である。

VII 最後 に

CD19 CAR T 細胞製剤の国内承認が秒読み段階となっている。また、筆者らを含む AMED の委託を受けたアカデミアや国内企業が、B 細胞性腫瘍、骨髄系腫瘍、多発性骨髄腫などを対象とする CAR-T 細胞製剤の開発に取り組んでいる。CAR-T 細胞が造血器腫瘍の治療オプションのひとつとして小児がん診療の舞台に上がる日はもはや遠くはないと考えられる。固形

腫瘍に対しても、より安全で効果の高い CAR-T 療法の開発研究が日夜進められており、このような取り組みにより、

難治性白血病・がん患者に対する治療成績が今後向上されることが期待される。

文 献

- 1) Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG : Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 720-724, 1993
- 2) Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, Nakanishi M, Arata Y, Itoh S, Nagase F, Kurosawa Y : Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun* 149 : 960-968, 1993
- 3) Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Riviere I, Sadelain M : Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat Biotechnol* 20 : 70-75, 2002
- 4) Imai C, Mihara K, Andreansky M, Nicholson IC, Pui CH, Geiger TL, Campana D : Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 18 : 676-684, 2004
- 5) Ghosh A, Smith M, James SE, Davila ML, Velardi E, Argyropoulos KV, Gunset G, Perna F, Kreines FM, Levy ER, Lieberman S, Jay HV, Tuckett AZ, Zakrzewski JL, Tan L, Young LF, Takvorian K, Dudakov JA, Jenq RR, Hanash AM, Motta AC, Murphy GF, Liu C, Schietinger A, Sadelain M, van den Brink MR : Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity. *Nat Med* 23 : 242-249, 2017
- 6) Pule MA, Savoldo B, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Dotti G, Huls MH, Liu E, Gee AP, Mei Z, Yvon E, Weiss HL, Liu H, Rooney CM, Heslop HE, Brenner MK : Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors : persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med* 14 : 1264-1270, 2008
- 7) Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, Yang JC, Phan GQ, Hughes MS, Sherry RM, Raffeld M, Feldman S, Lu L, Li YF, Ngo LT, Goy A, Feldman F, Spaner DE, Wang ML, Chen CC, Kranick SM, Nath A, Nathan DA, Morton KE, Toomey MA, Rosenberg SA : Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 33 : 540-549, 2015
- 8) Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, Fry TJ, Orentas R, Sabatino M, Shah NN, Steinberg SM, Stronck D, Tschernia N, Yuan C, Zhang H, Zhang L, Rosenberg SA, Wayne AS, Mackall CL : T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults : a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 385 : 517-528, 2015
- 9) Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, Teachey DT, Chew A, Hauck B, Wright JF, Milone MC, Levine BL, June CH : Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 368 : 1509-1518, 2013
- 10) Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng A, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA : Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371 : 1507-1517, 2014
- 11) Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, Chung SS, Stefanski J, Borquez-Ojeda O, Olszewska M, Qu J, Wasielewska T, He Q, Fink M, Shinglot H, Youssif M, Satter M, Wang Y, Hosey J, Quintanilla H, Halton E, Bernal Y, Bouhassira DC, Arcila ME, Gonen M, Roboz GJ, Maslak P, Douer D, Frattini MG, Giralto S, Sadelain M, Brentjens R : Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 6 : 224ra25, 2014
- 12) Park JH, Geyer MB, Brentjens RJ : CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies : interpreting clinical outcomes to date. *Blood* 127 : 3312-3320, 2016
- 13) Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, Sommermeyer D, Melville K, Pender B, Budiarto

- TM, Robinson E, Steevens NN, Chaney CC, Soma L, Chen X, Yeung C, Wood B, Li D, Cao J, Heimfeld S, Jensen MC, Riddell SR, Maloney DG: CD19 CAR-T cells of defined CD4+ : CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 126 : 2123-2138, 2016
- 14) Haso W, Lee DW, Shah NN, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Pastan IH, Dimitrov DS, Morgan RA, FitzGerald DJ, Barrett DM, Wayne AS, Mackall CL, Orentas RJ : Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 121 : 1165-1174, 2013
 - 15) Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, Sanvito F, Ponzoni M, Doglioni C, Cristofori P, Traversari C, Bordignon C, Ciceri F, Ostuni R, Bonini C, Casucci M, Bondanza A : Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med* 24 : 739-748, 2018
 - 16) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebowitz D, Pulsipher MA, Grupp SA : Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378 : 439-448, 2018
 - 17) Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, Sauter C, Wang Y, Santomasso B, Mead E, Roshal M, Maslak P, Davila M, Brentjens RJ, Sadelain M : Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378 : 449-459, 2018
 - 18) Fan M, Li M, Gao L, Geng S, Wang J, Wang Y, Yan Z, Yu L : Chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* 10 : 151, 2017
 - 19) Ritchie DS, Neeson PJ, Khot A, Peinert S, Tai T, Tainton K, Chen K, Shin M, Wall DM, Honemann D, Gambell P, Westerman DA, Haurat J, Westwood JA, Scott AM, Kravets L, Dickinson M, Trapani JA, Smyth MJ, Darcy PK, Kershaw MH, Prince HM : Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. *Mol Ther* 21 : 2122-2129, 2013
 - 20) Wang QS, Wang Y, Lv HY, Han QW, Fan H, Guo B, Wang LL, Han WD : Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Mol Ther* 23 : 184-191, 2015
 - 21) Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, Matsuno H, Nakamura Y, Makita M, Watanabe K, Yoshida M, Satoh K, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Manabe M, Ichihara H, Aoyama Y, Mugitani A, Nakao T, Hino M, Uchibori R, Ozawa K, Baba Y, Terakura S, Wada N, Morii E, Nishimura J, Takeda K, Oji Y, Sugiyama H, Takagi J, Kumanogoh A : The activated conformation of integrin beta7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. *Nat Med* 23 : 1436-1443, 2017
 - 22) Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA : Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 18 : 843-851, 2010
 - 23) Bonecchi R, Locati M, Mantovani A : Chemokines and cancer : a fatal attraction. *Cancer Cell* 19 : 434-435, 2011
 - 24) Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, Robertson C, Ghazi A, Gerken C, Liu E, Dakhova O, Ashoori A, Corder A, Gray T, Wu MF, Liu H, Hicks J, Rainusso N, Dotti G, Mei Z, Grilley B, Gee A, Rooney CM, Brenner MK, Heslop HE, Wels WS, Wang LL, Anderson P, Gottschalk S : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *J Clin Oncol* 33 : 1688-1696, 2015
 - 25) Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Kalra M, Landi D, Robertson C, Gray TL, Diouf O, Wakefield A, Ghazi A, Gerken C, Yi Z, Ashoori A, Wu MF, Liu H, Rooney C, Dotti G, Gee A, Su J, Kew Y, Baskin D, Zhang YJ, New P, Grilley B, Stojakovic M, Hicks J, Powell SZ, Brenner MK, Heslop HE, Grossman R, Wels WS, Gottschalk

- S: HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified Virus-Specific T Cells for Progressive Glioblastoma: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *JAMA Oncol* 3: 1094-1101, 2017
- 26) Nakazawa Y, Huye LE, Salsman VS, Leen AM, Ahmed N, Rollins L, Dotti G, Gottschalk SM, Wilson MH, Rooney CM: PiggyBac-mediated cancer immunotherapy using EBV-specific cytotoxic T-cells expressing HER2-specific chimeric antigen receptor. *Mol Ther* 19: 2133-2143, 2011
- 27) Nakazawa Y, Huye LE, Dotti G, Foster AE, Vera JF, Manuri PR, June CH, Rooney CM, Wilson MH: Optimization of the PiggyBac transposon system for the sustained genetic modification of human T lymphocytes. *J Immunother* 32: 826-836, 2009
- 28) Nakazawa Y, Saha S, Galvan DL, Huye L, Rollins L, Rooney CM, Wilson, MH: Evaluation of long-term transgene expression in piggyBac-modified human T lymphocytes. *J Immunother* 36: 3-10, 2013
- 29) Saito S, Nakazawa Y, Sueki A, Matsuda K, Tanaka M, Yanagisawa R, Maeda Y, Sato Y, Okabe S, Inukai T, Sugita K, Wilson MH, Rooney CM, Koike K: Anti-leukemic potency of piggyBac-mediated CD19-specific T cells against refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cytotherapy* 16: 1257-1269, 2014
- 30) Morita D, Nishio N, Saito S, Tanaka M, Kawashima N, Okuno Y, Suzuki S, Matsuda K, Maeda Y, Wilson MH, Dotti G, Rooney CM, Takahashi Y, Nakazawa Y: Enhanced Expression of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor in piggyBac Transposon-Engineered T Cells. *Mol Ther Methods Clin Dev* 8: 131-140, 2018
- 31) Morgan RA: Faster, cheaper, safer, T-cell engineering. *J Immunother* 36: 1-2, 2013
- 32) Nakazawa Y, Matsuda K, Kurata T, Sueki A, Tanaka M, Sakashita K, Imai C, Wilson MH, Koike K: Anti-proliferative effects of T cells expressing a ligand-based chimeric antigen receptor against CD116 on CD34(+) cells of juvenile myelomonocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 9: 27, 2016

(H 30. 9. 14 受稿)