

2019年5月14日放送

キメラ抗原受容体遺伝子治療(CAR-T)とは？

信州大学大学院 小児医学
教授 中沢 洋三

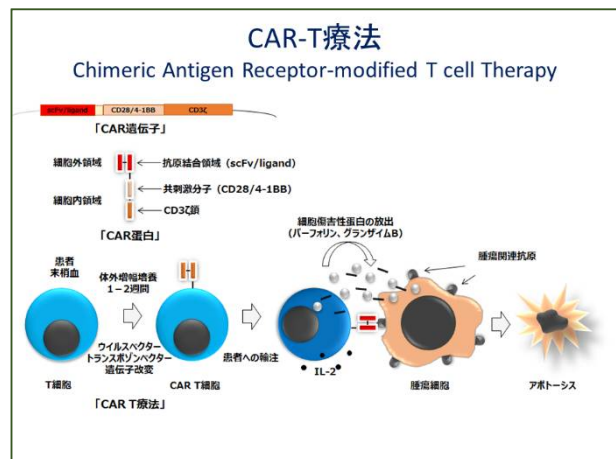
キメラ抗原受容体 (CAR : Chimeric antigen receptor) を用いたがん免疫療法、CAR-T 療法についてお話しします。

治療の流れ

CAR-T 療法とは、CAR と呼ばれる人工の T 細胞受容体を T 細胞に発現させて、それを細胞医薬として患者さんに投与するがん免疫療法の一つです。

CAR は、まず標的とするがんの抗原に対する抗体から採った一本鎖の蛋白を作ります。そして、そこに T 細胞にシグナルを入れるような T 細胞受容体ゼータ鎖を繋げます。さらに CAR-T 細胞が活性化するように、その間に共刺激分子、具体的には CD28 や 4-1bb が相当しますが、そのような活性化を促す分子を繋げます。このようにタンデムに一本鎖抗体、共刺激分子、それと T 細胞シグナルゼータ鎖が繋がったものが CAR 蛋白です。

この CAR 蛋白を T 細胞に発現させるために、CAR 蛋白をコードする遺伝子を合成します。その遺伝子をウイルスベクターに組み込みます。このウイルスベクターに組み込まれた CAR 遺伝子を患者さんから採取した末梢血に感染させます。ウイルスベクターが感染す



ることによって、CAR 遺伝子も患者さんの T 細胞に組み込まれます。

組み込まれた状態の遺伝子改変 T 細胞を体外で 10 日～2 週間培養します。培養し終わったところで、安全性や品質についてチェックをします。そして、冷凍した状態で保存され、患者さんのベッドサイドまで届けられます。ベッドサイドで、CAR-T 細胞が含まれた溶液を解凍し、経静脈的に患者さんに投与します。

患者さんの体内に入った CAR-T 細胞は、標的抗原を発現する腫瘍のところまで泳いでいき、そして CAR の先端とがん細胞が結合します。それにより、CAR-T 細胞に活性化のシグナルが入ります。活性化のシグナルが入ると、CAR-T 細胞は、元々持っている細胞傷害性蛋白（perforin や グランザイム B）を放出し、標的とするがん細胞に穴を開け、腫瘍細胞をアポトーシスに誘導します。

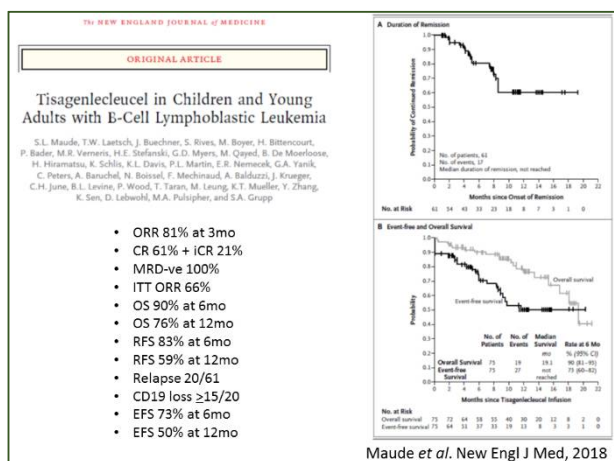
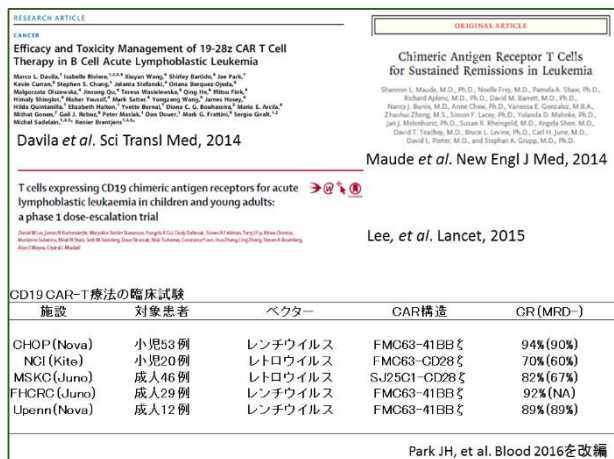
薬事承認について

このような治療は、すでに 2000 年代中盤から行われていました。主に固形腫瘍に対して開始されましたが、当初は良い成績が得られませんでした。しかし、2012 年頃より、リンパ性腫瘍、B 細胞性腫瘍の表面に発現する CD19 抗原に対する CAR-T が開発され、治験が行われました。そうしたところ、CD19 CAR-T 細胞は急性リンパ性白血病をはじめとする B 細胞性腫瘍に対して、劇的な抗腫瘍効果を発揮しました。これまで、急性リンパ性白血病が再発したり、寛解導入に至らなかった患者さんの長期的予後は 10% 未満くらいの成績でした。

しかしながら、CD19 CAR-T によって、再発または治療不応性患者さんの 8～9 割が微小残存腫瘍を残さない完全寛解に到達します。

さらに 2018 年に New England Journal of Medicine に報告がありましたが、ペンシルバニア大学をはじめとする国際治験の結果、約 8 割の方が完全寛解に達した後、大体 1 年の時点で 50% の人がそのまま白血病を再発することなく生存することが分かりました。特に途中で移植などを行った患者さんについては、約 80% で 2 年近い完全寛解が得られています。

このような劇的な効果をもたらされたために、試験に行われた CAR-T 細胞製剤チサゲンレクルユーセル (Tisagenlecleucel: キムリア) が 2017 年に米国で、2018 年に欧州で薬事承認されました。CAR-T 細胞としては世界で初めて承認された薬となります。そして 2019 年 3 月に日本におきましても薬事されました。



CAR-T 療法の副作用

【サイトカイン放出症候群】

これから、日本においても CD19 CAR-T 細胞が臨床現場で使用できるようになります。が、素晴らしい効果とともに、驚くほど強い副作用がでることも分かっています。特に代表的な副作用が 2 つあります。その 1 つがサイトカイン放出症候群です。CAR-T 細胞は腫瘍細胞と出会って抗腫瘍効果を発揮するとともに、T 細胞として活性化して多種類のサイトカインを大量に放出します。このサイトカイン放出症候群は、8~9 割の患者さんにおこることが知られています。その中でも、3 割以上が重症化します。NEJM の報告にもありましたが、そのために約 4 割の方が CAR-T 療法を受けた後に ICU で加療を受けています。具体的には、高熱とともに低血圧、低酸素血症、臓器不全等がおきます。このサイトカイン放出症候群に対しては、抗 IL-6 レセプター抗体 トシリズマブ (Tocilizumab 遺伝子組換え: アクテムラ) が有効であることが知られています。日本においても CD19 CAR-T 細胞とともにトシリズマブの CAR-T 療法における薬事承認されています。しかし、トシリズマブでさえも副作用を抑えられなかった場合には、速やかなステロイド治療が必要とされています。このサイトカイン放出症候群は非常に重篤にはなりますが、一過性であることも知られています。CAR-T 細胞投与後、約 1 週間以内に発症し、3 週目以降にはほとんど消失することが知られています。

【神経合併症】

もう 1 つの重要な合併症に神経合併症があります。特に中枢神経に症状がおこります。CAR-T 療法を受けた患者さんの 2~4 割に出現するとされています。いずれも可逆性と言われていますが、意識障害、せん妄、幻視、失語症、痙攣などがおこります。この中枢神経合併症は、サイトカイン放出症候群の重症度と相関することが知られています。しかし、サイトカイン放出症候群に対する第 1 選択は抗 IL-6 レセプター抗体ですが、抗 IL-6 レセプター抗体は、髄腔内への移行が

CAR-T細胞医薬品

- 2つのCAR-T細胞製剤(キムリア・イエスカルタ)が2017年に米国、2018年に欧州で薬事承認
- 日本では2018年3月にキムリアが承認



CD19 CAR-T療法

- 再発・治療不応性ALLの70-94%にCR(60-90%にMRD陰性)が誘導される
- サイトカイン放出症候群(CRS)
 - 高率に出現し、30-50%が重症化
 - 高熱、低血圧、低酸素血症
 - 抗IL-6R抗体が有効かつ有用
- 神経合併症
 - 20-40%に出現
 - 可逆性の意識障害、せん妄、幻視、失語症、けいれんなど
 - CRS中・改善直後に発症、髄液IL-6上昇、CRSの重症度・残存腫瘍量と相関
 - 抗IL-6R抗体は無効、重症例には速やかにDexを投与
- 脳浮腫
 - JCAR015試験(SJ25C1 scFv)で5例が死亡
- 再発
 - ALL細胞のCD19消失またはCAR-T細胞の体内からの消失により約半数が再発
 - MRD陰性CRに達した時点で同種SCTを行った場合の非再発生存率は約80%

CAR-T療法の問題点

- 安全性
 - サイトカイン放出症候群
 - 中枢神経毒性
- 効果の持続・汎用性
 - 標的抗原の消失とともに効果も消失
 - 長期効果は未知数
 - ポストCD19 CAR-T
- コスト
 - 超高額

乏しいため、中枢神経合併症を呈した場合は速やかにデキサメタゾン（Dexamethasone）を投与することが推奨されています。また、中枢神経合併症の非常に重篤な例の中には、脳浮腫といわれる死に直結する副作用も含まれているので注意が必要です。

治療後の再発

副作用の次に問題となるのは、CAR-T 療法後の再発です。先程述べたように、CD19 CAR-T 細胞の投与により、8～9 割の再発・治療不応性の急性リンパ性白血病患者さんが完全寛解に至ります。しかし、約半年くらいの経過の間に、標的となる CD19 抗原が白血球細胞の表面から消失することによって、再発が約半数におこることが知られています。ですので、現在の治療戦略としては、完全寛解到達後に再度造血幹細胞移植をするのが良いとされています。それにより、約 8 割の再発・治療不応性の急性リンパ性白血病患者さんが長期的な生存が期待されます。

今後の展望

今後 CAR-T 療法は、さまざまな小児・AYA 世代のがんに応用されることが期待されています。世界的には、急性骨髄性白血病、神経芽腫、肉腫、脳腫瘍などに対する CAR-T 療法の開発が進められています。これらの CAR-T 療法が、安全でかつ有効な成績が得られた場合、急性リンパ性白血病と同じように私達の日常診療で実施されることが期待されます。現在、私達の治療する小児がん・AYA 世代がんにおいては、抗がん剤、放射線、そして固形腫瘍では手術、血液腫瘍だと造血幹細胞移植が治療戦略に含まれますが、今後このような細胞医薬品を組み合わせることによって、さらに治癒率の高い複合的な治療法が創造されると期待されます。一方で、この CAR-T 細胞を使う私達医療従事者は、このような薬の副作用をはじめとする特徴を熟知し、皆で連携をとりながら、情報を収集し、少しでも安全に患者さん良い治療を届けることが重要だと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>