

THE COMMENTARY

CAR T細胞療法

保仙 直毅

大阪大学大学院医学系研究科癌幹細胞制御学寄附講座 准教授

CAR T細胞療法とは

抗PD1抗体などのチェックポイント抗体が広く使用されるようになった今日では、がん患者の体内にはがんを攻撃する能力を持ったTリンパ球が存在することを疑う人はいない。そのようながん特異的T細胞が認識しているのは、遺伝子変異に伴いできるネオアンチゲンである。そのため、チェックポイント抗体療法の効果が期待されるのは、メラノーマや一部の肺がんなど遺伝子変異の多いがんである。したがって、それ以外の比較的遺伝子変異の少ないがんを自己の免疫系により攻撃させるためには、Tリンパ球にうまくがん細胞を異物として認識させてやるための戦略が必要である。

がんを免疫系に異物として認識させ排除させる方法として、モノクローナル抗体がすでに広く臨床応用されている。そこで、モノクローナル抗体の抗原認識部位を利用してTリンパ球にうまくがん細胞を異物として認識させてやろうというのが、キメラ抗原受容体(CAR)のアイデアである。抗体の抗原認識部位(scFv)とT細胞受容体のシグナル伝達部位(CD3ζ)、T細胞の共刺激分子であるCD28あるいは41BBを融合させてCARを構築する。CARをレトロウィルスベクター等によりT細胞に遺伝子導入したものがCAR T細胞である。実際には、患者から採取した末梢血リンパ球にCAR遺伝子を導入し、増幅培養した後、体内へ戻してやることで治療が行われる。CAR T細胞は抗体と細胞傷害性T細胞の長所を併せ持った細胞で、抗体のように高い特異性でがん特異的抗原を認識し、細胞傷害性T細胞のように強い細胞傷害活性と高い増殖力をもってがんを攻撃する(図)。

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、高い完全寛解率が報告された。急性リンパ性白血病において通常治療が無効となってしまった場合には、多くは1年以内に死亡する。しかし、CD19 CAR T細胞療法を受けた急性リンパ性白血病患者ではおよそ70%という驚異的な長期生存が報告された¹⁾。他の多くの施設から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FDAにより承認された。

しかし、その高い有効性の裏返しとして、当初は高頻度の有害事象が懸念されていた。初期の試験では、3分の1近くの患者が、サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome: CRS)によりICU管理を要し、その一部は死亡した。CRSはいわばCAR T細胞の“効きすぎ”により起こる高サイトカイン血症である。しかしすぐに、トシリズマブ(抗IL6受容体抗体)がCRSに著効することが明らかになり、CAR T細胞はかなり安全に施行可能な医療となった。つまり、トシリズマブなしには、CAR T細胞療法の世界的普及は有り得なかったといえる。しかも、さらなる研究により、CRSはCAR T活性化に引き続いて起こる活性化マクロファージからのIL6の過剰分泌がその病態であり²⁾、