

Clinical Trials 1

抗 B-cell maturation antigen キメラ抗原受容体を発現させた遺伝子改変 T 細胞は、予後不良の再発多発性骨髄腫に寛解をもたらす

田村秀人 HIDEOTO TAMURA 日本医科大学血液内科 准教授

はじめに

多発性骨髄腫(multiple myeloma : MM)の予後は著明に改善したものの、いまだ治癒不能な疾患である。また、プロテアソーム阻害薬と免疫調節薬の両剤に耐性となったdouble refractory MM患者や、髄外腫瘍を有する症例などはいまだ予後不良であり、新規機序の治療法の開発が急務である。近年、このような治療抵抗性MM症例に対して、キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor : CAR)遺伝子改変T細胞(CAR-T)療法が試みられている。CARは、腫瘍抗原を認識する抗体可変領域の軽鎖と重鎖を結合させた一本鎖抗体、膜貫通ドメイン、T細胞を活性化する細胞内シグナル伝達ドメインCD28あるいは4-1BB、CD3ζ鎖を連結した人工合成受容体である¹⁾。このCARをレトロウイルスベクターなどに組み込み、患者T細胞に遺伝子導入させたのち患者に投与するのがCAR-T療法である。本稿ではこれまで効果的な標的がなく、良好な成績が得られなかった再発難治性(relapsed/refractory : RR) MMに対するCAR-T療法において、B細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen : BCMA)-CAR-Tの高い有効性を示した。

背景

CD19抗原標的CAR-T療法が治療抵抗性のリンパ性白血病や悪性リンパ腫などのB細胞腫瘍に奏効することが報告されている^{2,3)}。これまでに、治療抵抗性MMに対するCD138, κ軽鎖, CD19などの抗原を標的としたCAR-T療法の臨床試験の結果が報告されたが、もっとも奏効したのは意外にもMM細胞がほとんど発現し

ていないCD19を標的とするCAR-T療法であった⁴⁾。BCMAは、tumor necrosis factor receptor superfamilyに属する分子で、正常および悪性の成熟B・形質細胞に発現、リガンドとの結合により増殖シグナルを伝達し、さらにほかの正常細胞には発現しないCAR-T療法に理想的な標的抗原である⁵⁾。

BCMA-CAR-T療法の方法と効果⁶⁾

本CARの補助刺激ドメインはCD28を使用した。Leukapheresisにより患者末梢血から単核球を採取し、培養および遺伝子導入をしたのち、9~10日目に患者に投与した。T細胞養子免疫療法の効果を高めるため、T細胞投与の3~5日前にシクロホスファミド300mg/m²とフルダラビン30mg/m²の連日投与を行った。投与したT細胞のBCMA-CAR発現率は中央値40% (range, 23.2-66.0%)においてであった。治療後2カ月で骨髄生検した9例すべてにおいてCD138陽性MM細胞が減少していた(図1A)。CAR-Tの細胞増殖ピークは投与後7~14日目に見られ、部分奏効以上を得られた治療反応群では、非反応群と比較して有意にピークが高かった(図1B)。さらに、治療に難渋することの多い髄外形質細胞腫もBCMA-CAR-T療法により消失した(図1C)。CAR-T療法の有害事象としてサイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome : CRS)が大きな問題となるが、Grade3/4の重篤なCRS患者では、Grade3以下と比べて、投与前の骨髄中形質細胞が多く、治療後インターロイキン8(interleukin-8 : IL-8)、IL-10、IL-15の血中濃度のピークが高かった(図1D)。よって、骨髄中の腫瘍量が多い症例では注意が必要である。ま