

多発性骨髄腫に対する新規 CAR T 細胞療法の開発



医療と技術

保 仙 直 毅*

Development of a novel CAR T cell therapy for multiple myeloma

Key Words : Immunotherapy, Cell therapy, Gene therapy, CAR T cell therapy, Multiple myeloma

はじめに

CAR T細胞療法はCD19 CAR T細胞の大成功により、現在非常に注目を浴びている新しいがん免疫療法、細胞遺伝子治療である^{1,2}。CAR T細胞を開発するためにはその標的となるがん特異的抗原およびそれを認識できるモノクローナル抗体を同定することが第一歩となる(図1)。モノクローナル抗体医薬の発明以降、がん細胞に発現していて正常細胞には発現していないがん特異的抗原を同定することは、がんに対する創薬を目指す研究者にとって、非常に

重要なテーマであり長年にわたりその探索が続けられてきた。本稿では、我々が最近報告したタンパクの立体構造を標的としたCAR T細胞の紹介を中心に、今後の展開についても述べる。

がん免疫療法

がんの治療としては、長年の間、外科による手術、抗がん剤による化学療法、放射線治療の3つが行われてきた。一方、がん免疫療法というアイデア自体はかなり古くから存在し、その研究自体はかなり以

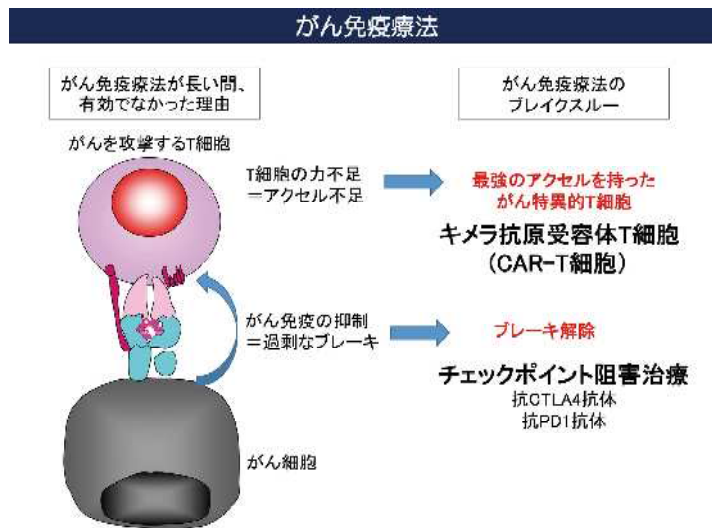


図1 がん免疫療法のブレークスルー



* Naoki HOSEN
 1970年3月生まれ
 大阪大学医学部医学科卒業 (1994年)
 現在、大阪大学大学院医学系研究科
 血液・腫瘍内科学 教授 医学博士
 TEL : 06-6879-3870
 FAX : 06-6879-3879
 E-mail : hnaoki@bldon.med.osaka-u.ac.jp

前から行われてきたが、その有効性を長年示すことはできずにいた。しかし、近年、“チェックポイント抗体療法”と“キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞”という二つの明らかな有効性を示すがん免疫療法が開発され、“がん免疫療法”は第4のがん治療として、一気にがん治療の表舞台に飛び出した。がんの特異的な変異タンパク由来のペプチド (ネオアンチゲンペプチド) は、本来自己の体内には存在しない“非

自己”である。したがって、それを認識しうる免疫細胞は胸腺あるいは末梢での選択を受けずに体内に残存しており、がん細胞を攻撃しうる。では、どうして、異物であるがんを細胞傷害性T細胞 (CTL) は排除することができないのが問題であるが、それには大きな二つの理由がある (図1)。一つはがんに対する免疫には強いブレーキがかかっているということである。PD-1やCTLA-4といったチェックポイント分子から入るシグナルがCTLに強いブレーキをかけているのである。そこで、それらの抑制性レセプターに対する中和抗体 (チェックポイント抗体) を用いれば、がん特異的CTLを再活性化し、がんを排除することができる。チェックポイント抗体療法が機能するためには、元々体内に、がん特異的CTLが存在している必要があるために、遺伝子変異が多く変異タンパクを多く発現するメラノーマ、肺がん、腎がんなどに特に有効である。がん免疫が十分に働かないもう一つの理由は、そもそもがんに対する免疫のアクセルが弱すぎるということであった。特に遺伝子変異が少なく免疫原性の低いがんに対しては、がん免疫のアクセルを強化する方法が必要で、それを実現したのがCAR T細胞療法である。本稿では特にこのCAR T細胞に関して、我々の成果を含めたその現況、および今後の課題について述べる。

CAR T細胞療法とは

がんの特異的な抗原があったとして、それを標的と

してがんを攻撃するための免疫療法としては、抗体を用いたものとCTLをエフェクターとして用いたものの二通りが考えられる。抗体を用いたがん治療は、標的抗原に対する高い特異性を活かし、すでに多くのがんにおいて中心的な役割を果たしている。一方、CTLは非常に強い細胞傷害能力をもち、しかも体内で非常に強く増殖しうるが、T細胞受容体 (TCR) は主要組織適合性抗原 (MHC (ヒトではHLA)) と抗原タンパク由来のペプチドの複合体を認識するので、HLA型ごとに標的となるペプチド配列もCTLが有するTCRも異なることが問題である。

抗体とCTLの両者の良い点を併せ持ったのがCAR T細胞である。がん細胞が発現する細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体由来のscFVをCD3zおよび共刺激分子 (CD28、41BBなど) と融合させて作製したCARを患者のT細胞に導入して得られるCAR T細胞はがん細胞表面抗原を認識して活性化されがん細胞を傷害する。すなわち、抗体の特異性の高さをもってがん特異的抗原を認識し、CTLの強い細胞傷害活性と高い増殖力をもって、がんを攻撃するのである。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 (図2)。

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、非常に高い完全寛解率が報告された^{3,5}。これらの疾患において他の治療が無効であった場合にはほぼ治癒は不可能であり、多くは1年以内に死亡する。

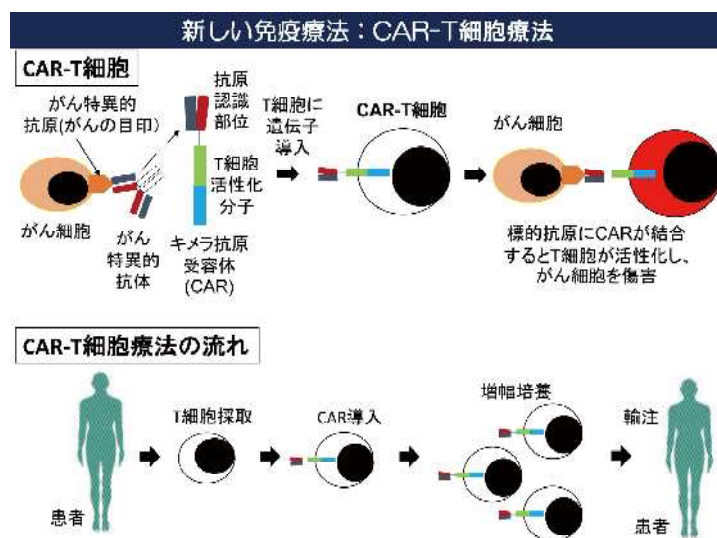


図2 CAR T細胞療法とは。CAR T細胞療法の原理と実際の臨床応用の流れを示す。

しかし、CD19 CAR療法を受けた急性リンパ性白血病患者では70%程度という驚異的な長期生存が報告された。これらの結果を受けて、CD19 CAR T細胞療法は、2017年に米国ではFDAにより承認され、我が国でも昨年承認され、すでに保険診療としての投与が開始されている。その高い有効性の裏返しとして、有害事象の高い頻度が懸念されていたが、支持療法の発達等により、より安全に施行可能な治療となりつつある。頻度が高く、重篤な有害事象は、サイトカイン放出症候群（CRS）および神経症状である。CRSはいわばCAR T細胞の“効き過ぎ”により起こる高サイトカイン血症であるが、これに対しては抗IL6受容体抗体の使用により、かなり対応が可能になってきた。

多発性骨髄腫に対する新規CAR T細胞療法の開発
骨髄腫は、抗体を産生する細胞である形質細胞が腫瘍化した血液がんで、日本における患者数は約1万8千人と言われている。近年の治療の進歩は著しいものの、未だに治癒は極めて困難であり、新たな治療薬の開発が待ち望まれており、CAR-T細胞療法は、治癒を目指した治療として有望であると考えられている。その開発のためには骨髄腫細胞においてのみ発現している細胞表面抗原を見つけることが必要だが、骨髄腫細胞でのみ発現している遺伝子やタンパク質の探索はすでに世界中で徹底的に行われ、新規治療標的の同定は極めて困難と考えられていた。しかし、タンパクの翻訳後変化（糖鎖修飾や立体構造変化など）により形成されるがん抗原があって、それらは今までの網羅的解析では見逃されているのではないかと考えた。

そこで、我々は、骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体を多種類作製し、新たな抗原を探すところから研究をスタートした。その結果、骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体10,000クローン以上の中から、骨髄腫細胞には結合するが正常血液細胞には結合しない抗体として、MMG49という抗体を同定した。次に、骨髄腫細胞において、MMG49が結合しているタンパク質がインテグリン $\beta 7$ であることを明らかにした。不思議なことに、正常な血液細胞にもインテグリン $\beta 7$ タンパクは発現しているにもかかわらず、MMG49は正常血液細胞には結合しなかった。より詳細に解析したところ、

MMG49は活性型立体構造をとったインテグリン $\beta 7$ のみに結合することがわかった。さらに、ほとんどの正常血液細胞ではインテグリン $\beta 7$ は不活性型構造で存在するのに対し、骨髄腫細胞では多くのインテグリン $\beta 7$ が恒常的に活性化型構造の状態にあることを見出した。また、インテグリン $\beta 7$ は血液細胞以外の組織では発現が見られないので、活性化インテグリン $\beta 7$ を認識するMMG49は特異的に骨髄腫細胞に結合する。そこで、MMG49の抗原認識部位を持つCAR-T細胞を作製した。マウスを用いた実験において、MMG49由来CAR-T細胞は正常細胞を傷害せずに、骨髄腫細胞のみを特異的に排除することを示した⁶。

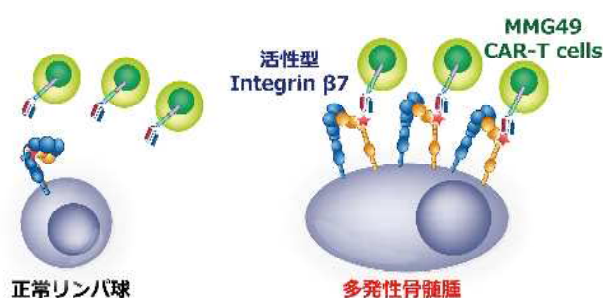
これらの結果は、活性型インテグリン $\beta 7$ を標的としたMMG49 CAR-T細胞療法が骨髄腫に対する有望な新規免疫療法であることを示しており、現在、医師主導治験の準備が進められている（図3）。さらに重要なことは、タンパク質自体ががんの特異的であっても、その立体構造にがん特異的なものがあれば、その“がん特異的立体構造”を標的とした免疫療法が可能であることを示したことにあり、今後、他の多くのがん種において同様の“がん特異的立体構造”が治療標的として同定されることが期待される。

今後のCAR T細胞療法の展開

CAR T細胞療法は今のところ、血液がんに対してしか有効性が示されておらず、固形がんを効果的かつ安全に治療するためのCAR T細胞療法の開発は大きな課題である。固形がんにおいて有効なCAR T細胞が開発できていない理由としては、1) まだ適切な特異性を持った標的抗原が見いだされていない、2) CAR T細胞の腫瘍局所への遊走、浸潤が不十分である、3) 腫瘍微小環境が免疫を抑制している、4) CAR T細胞が十分に長く体内で生存できない、といったことが考えられ、現在これらを解決するべく、我々も含め、全世界で研究が進められている。

また、CAR T細胞の問題点として非常に高いコストが挙げられる。その大きな理由は患者ごとに毎回CAR T細胞を製造しなければならないことにある。そこで、それを解決する方法として、iPS細胞由来のCAR T細胞を用いることにより、同一ロッ

MMG49 CAR T細胞：骨髄腫に対する新規治療の可能性



がん細胞と正常細胞のタンパク質の立体構造の違いを標的としたがん特異的免疫療法が可能である

Nature Medicine 23, 1436-1443, 2017

図3 活性化型インテグリンβ7を標的としたMMG49 CAR T細胞療法は新しい有望な多発性骨髄腫の治療である

トで多数の患者への投与を可能にすることが考えられており、現在精力的に研究が行われている。また、再発難治多剤耐性のがんに対するサルベージ療法としてのCAR T細胞には費用対効果の考え方はもちろん重要である一方で、もし、今治せない多くのがんがCAR T細胞により治せるのであれば、その効果は単純には金額では表現できないものとなるであろう。実際、がん治療の進歩により、多くのがんをもう一歩で治せるというところまでは追い詰めることができている現状で、最後の一手としての“CAR T細胞療法”は極めて魅力的であり、今後、現在の治療では治しきれない多くのがん患者を治癒に導けるよう今後も研究を続ける。

おわりに

CAR T細胞療法はCD19 CAR T細胞の承認により、我が国でも非常に高い注目を浴びている。しかし、現時点ではその恩恵を受けるのは一部の血液がんの患者のみであり、他のがん、特に固形癌への応用は今のところ上手くいっていない。その最大の原因は、適切ながん特異的細胞表面抗原が同定されていないことにある。そのため、本稿でご紹介したようなタンパクの翻訳後変化に伴うがん特異的抗原が様々ながんにおいて同定できれば、CAR T細胞をもっと多くのがんに応用できると考えられ、我々は現在もその同定を目指して研究を続けている。

文献

- 1 June, C. H. & Sadelain, M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* **379**, 64-73, doi:10.1056/NEJMra1706169 (2018).
- 2 Dunbar, C. E. *et al.* Gene therapy comes of age. *Science* **359**, doi:10.1126/science.aan4672 (2018).
- 3 Brentjens, R. J. *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* **5**, 177ra138, doi:10.1126/scitranslmed.3005930 (2013).
- 4 Maude, S. L. *et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *The New England journal of medicine* **371**, 1507-1517, doi:10.1056/NEJMoa1407222 (2014).
- 5 Kalos, M. *et al.* T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* **3**, 95ra73, doi:10.1126/scitranslmed.3002842 (2011).
- 6 Hosen, N. *et al.* The activated conformation of integrin beta 7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. *Nat Med* **23**, 1436-1443, doi:10.1038/nm.4431 (2017).