

CAR-T細胞療法:基礎と臨床

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 免疫細胞治療学
保仙 直毅

COI Disclosure Information

Lead Presenter/Responsible Researcher:

Naoki Hosen

I have the following financial relationships to disclose.

共同研究費 大塚製薬、中外製薬

奨学寄附金 中外製薬、協和発酵キリン、大塚製薬、塩野義製薬、旭化成

講演料 中外製薬、ヤンセンファーマ、ブリストルマイヤーズ、ノバルティス

1. CAR-T細胞総論

2. B細胞性急性白血病/悪性リンパ腫に対するCAR T細胞療法

3. 多発性骨髄腫に対するCAR T細胞療法

4. その他の疾患に対するCAR-T細胞療法

5. CAR-T細胞の問題点と今後の展望

がん免疫療法の二大ブレイクスルー

がん免疫療法が長い間、
有効でなかった理由

がん免疫療法の
ブレイクスルー

がんを認識する
Tリンパ球

T細胞の力不足
= アクセル不足



アクセル増強

**キメラ抗原受容体T細胞
(CAR-T細胞)**

PD1

がん免疫の抑制
= 過剰なブレーキ

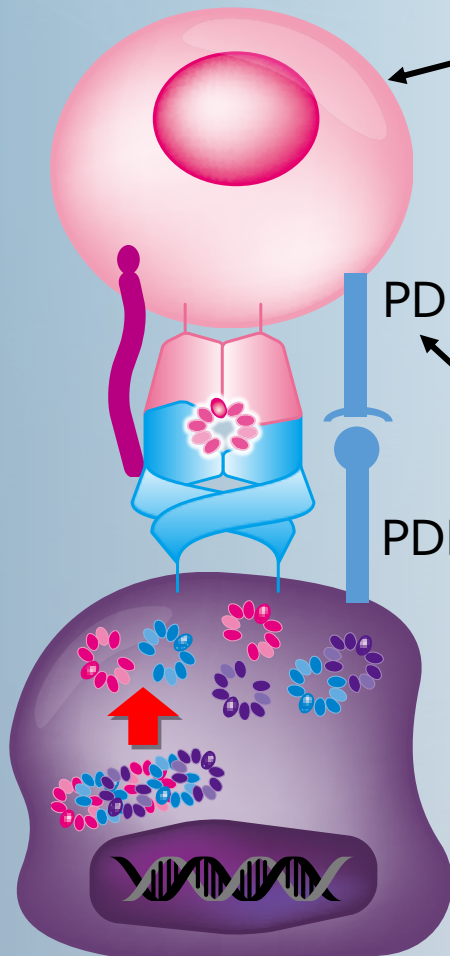


ブレーキ解除

チェックポイント阻害治療

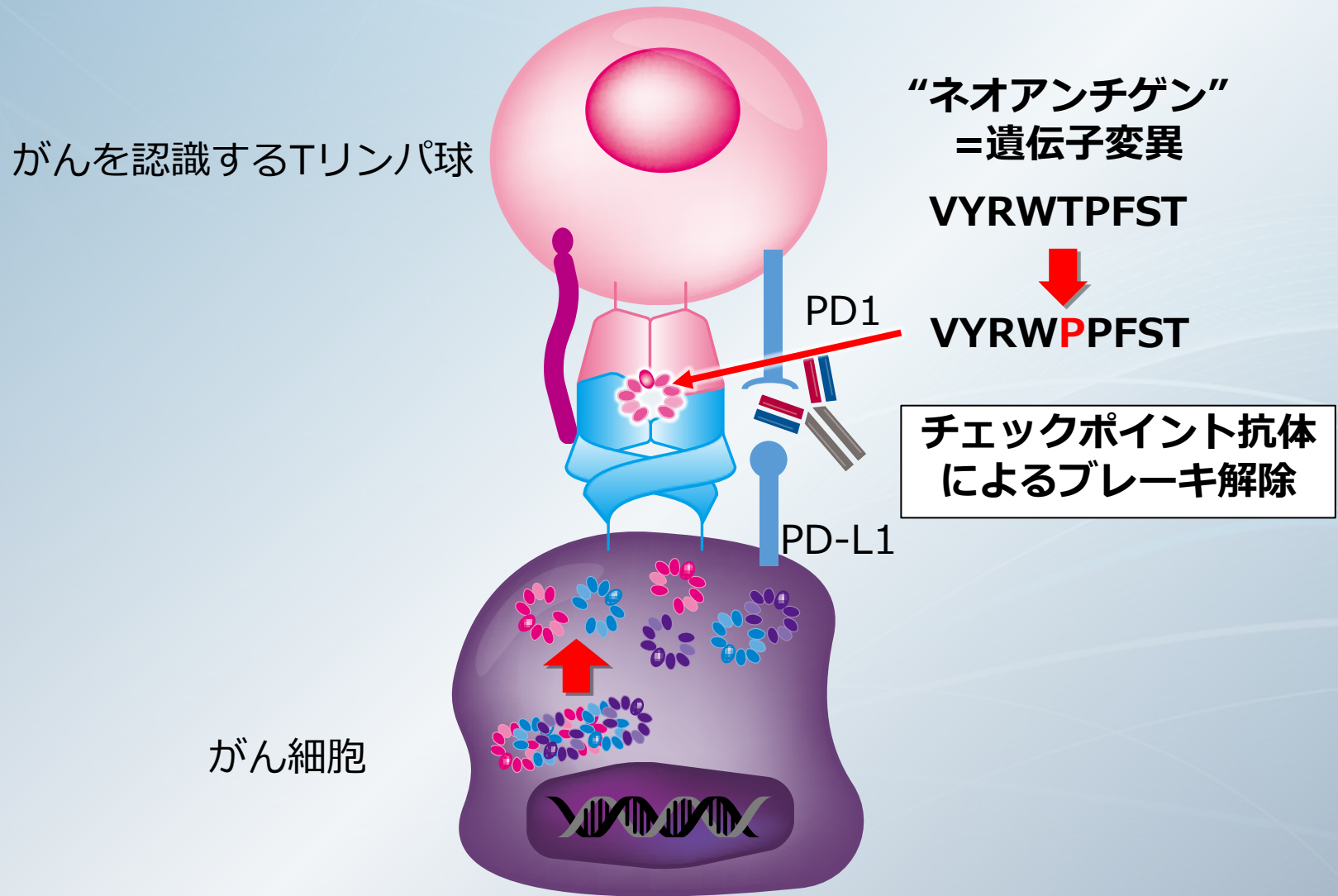
抗PD1抗体
抗CTLA4抗体

PDL1



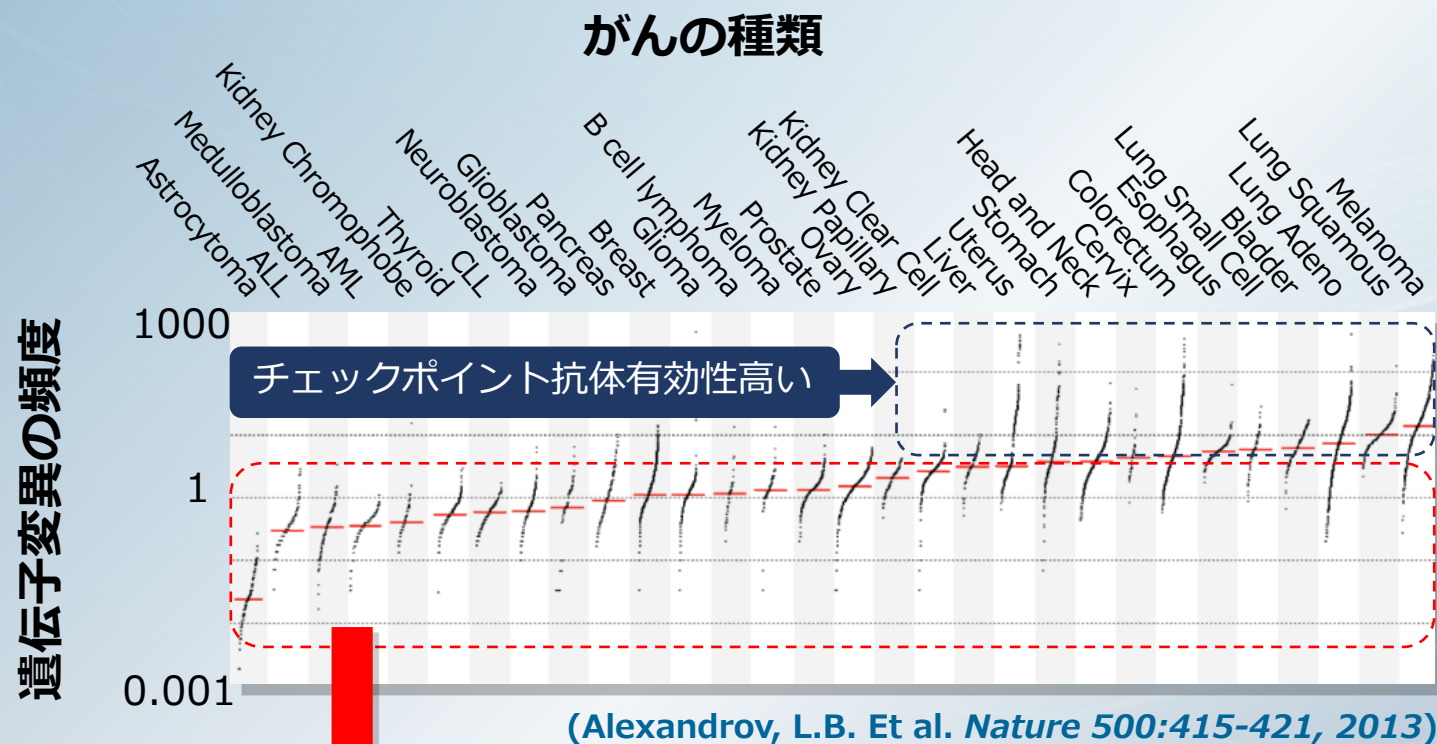
がん細胞

チェックポイント抗体療法の問題点： 一部のがん種の一部の患者でしか高い効果を示さない



“遺伝子変異”がTリンパ球にとっての“がんの目印”

チェックポイント抗体療法は遺伝子変異(=がんの目印)の多いがんによく効くが、実はヒトのがんの多くはそれほど変異が多くない



これらの遺伝子変異(=がんの目印)の少ないがんをTリンパ球に異物として認識させるにはどうすればよいのか?

CAR (Chimeric antigen receptor) T 細胞療法

抗体の抗原認識部位
(scFV)

キメラ抗原受容体
(CAR)

がん細胞

がん特異的抗体

scFV

患者
Tリンパ球に
遺伝子導入

がん特異的
抗原

活性化
シグナル

T細胞共刺激分子

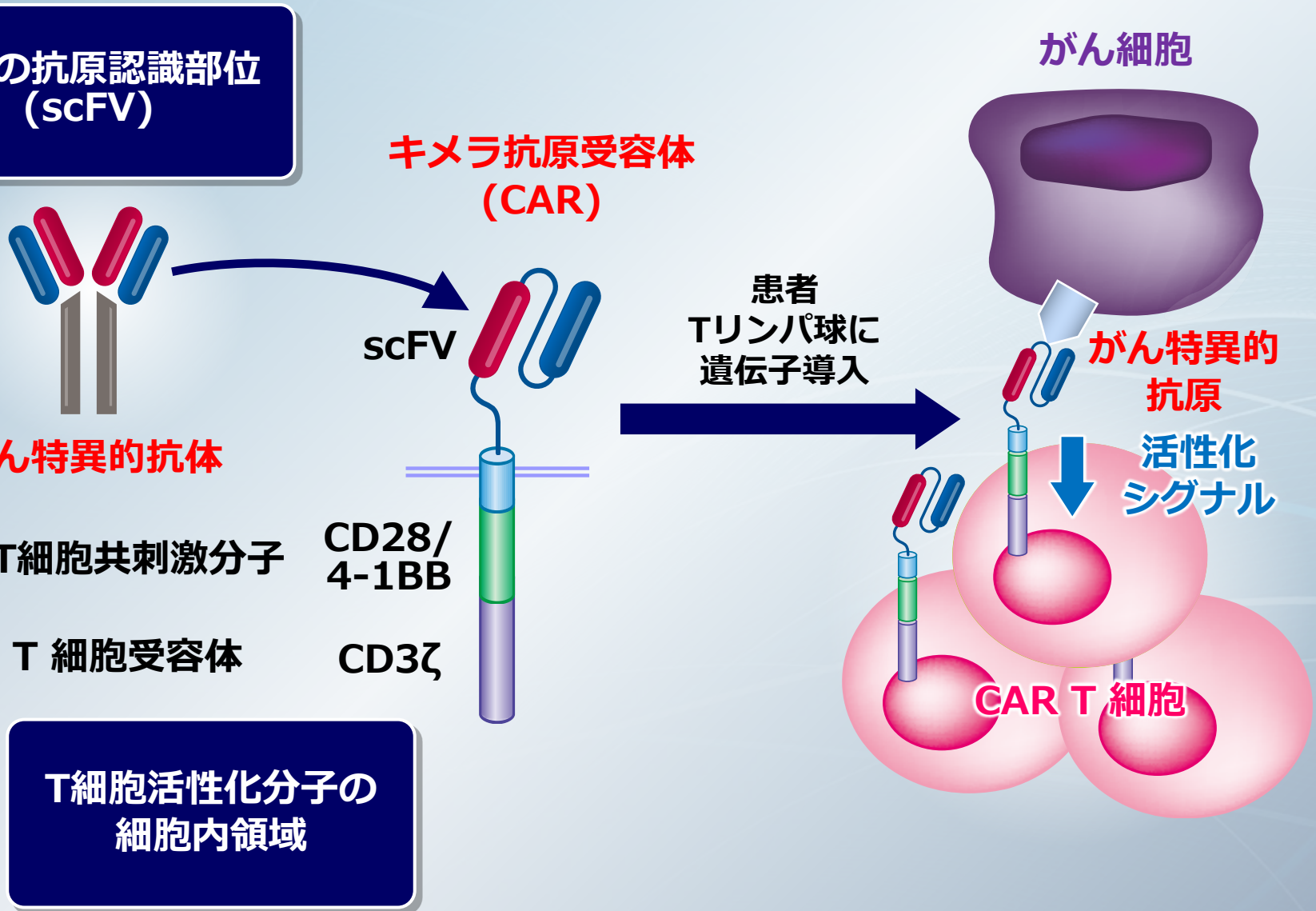
CD28/
4-1BB

T細胞受容体

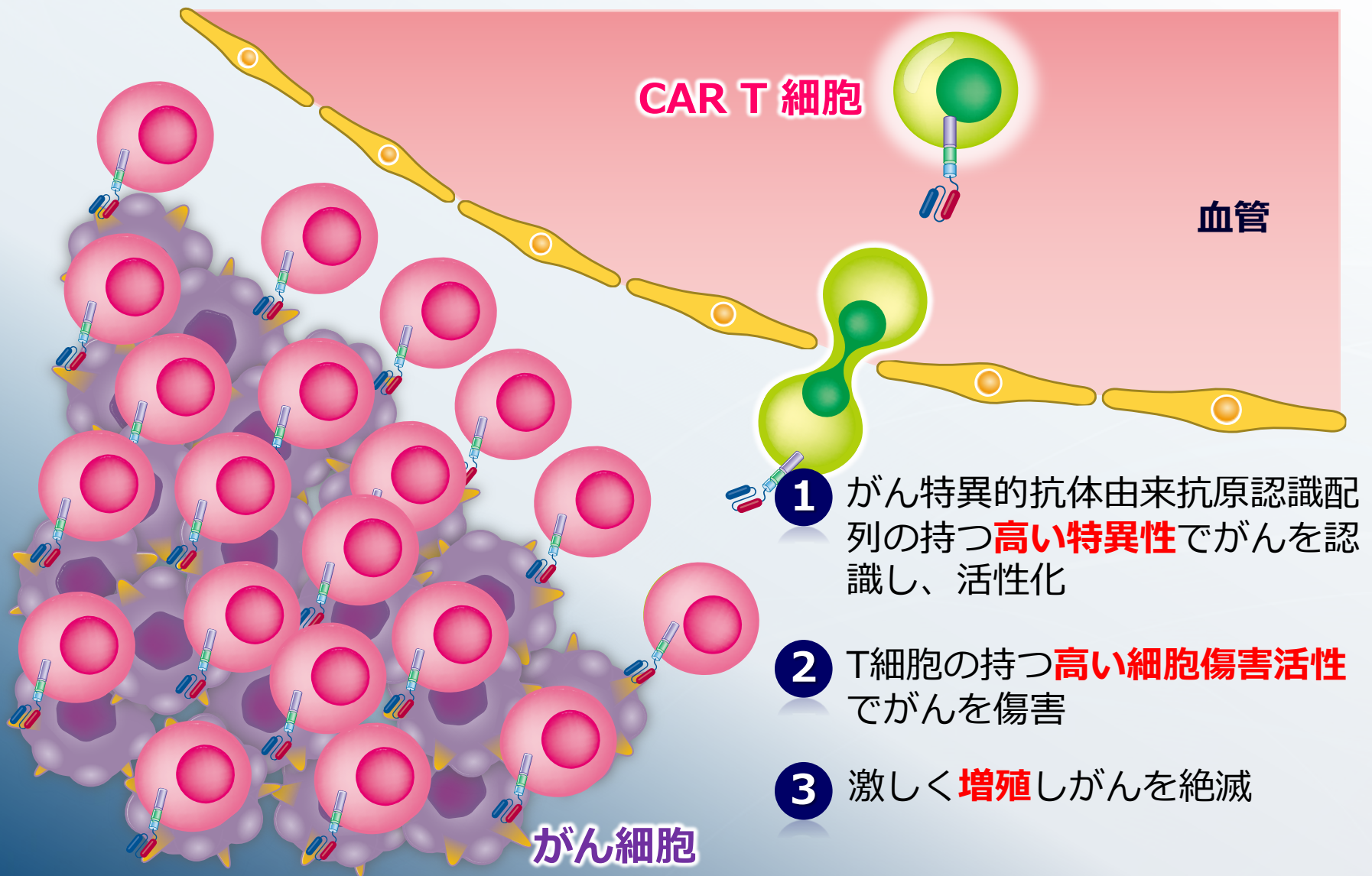
CD3 ζ

T細胞活性化分子の
細胞内領域

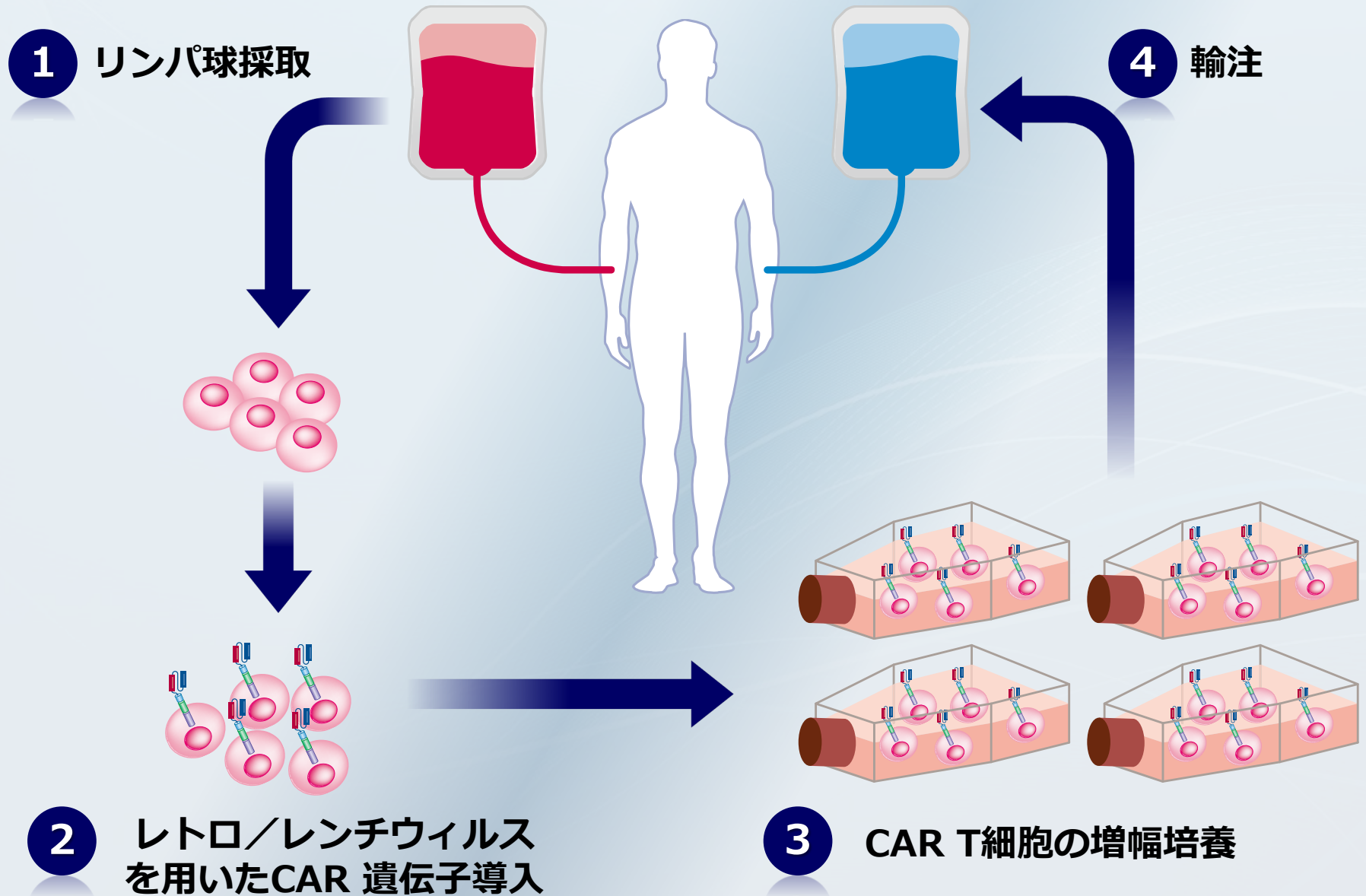
CAR T 細胞



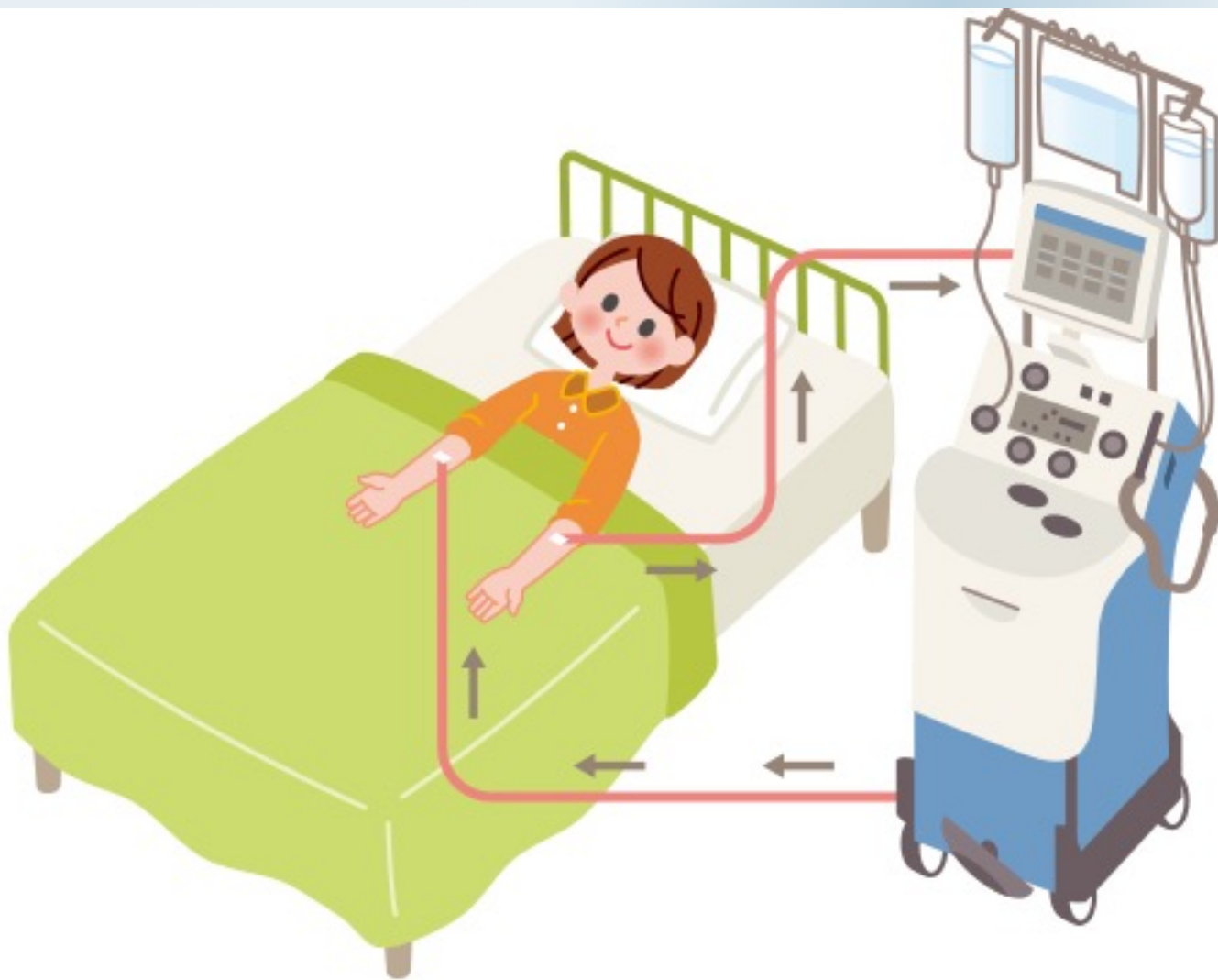
CAR T 細胞は抗体とT細胞の長所を併せ持った強力な 抗がんエフェクター細胞である



CAR T 細胞療法

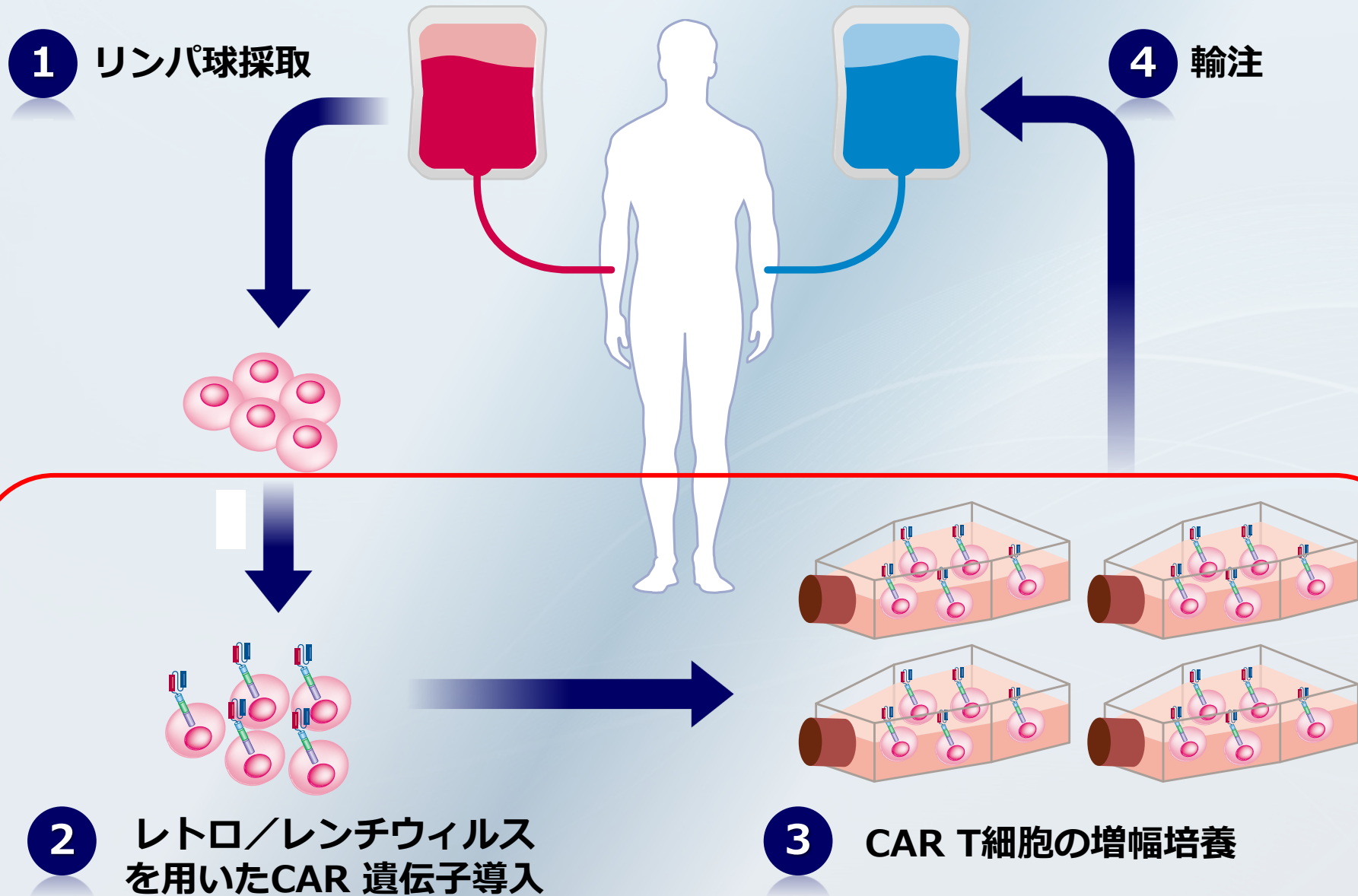


まず、患者さん由来のT細胞を採取します。

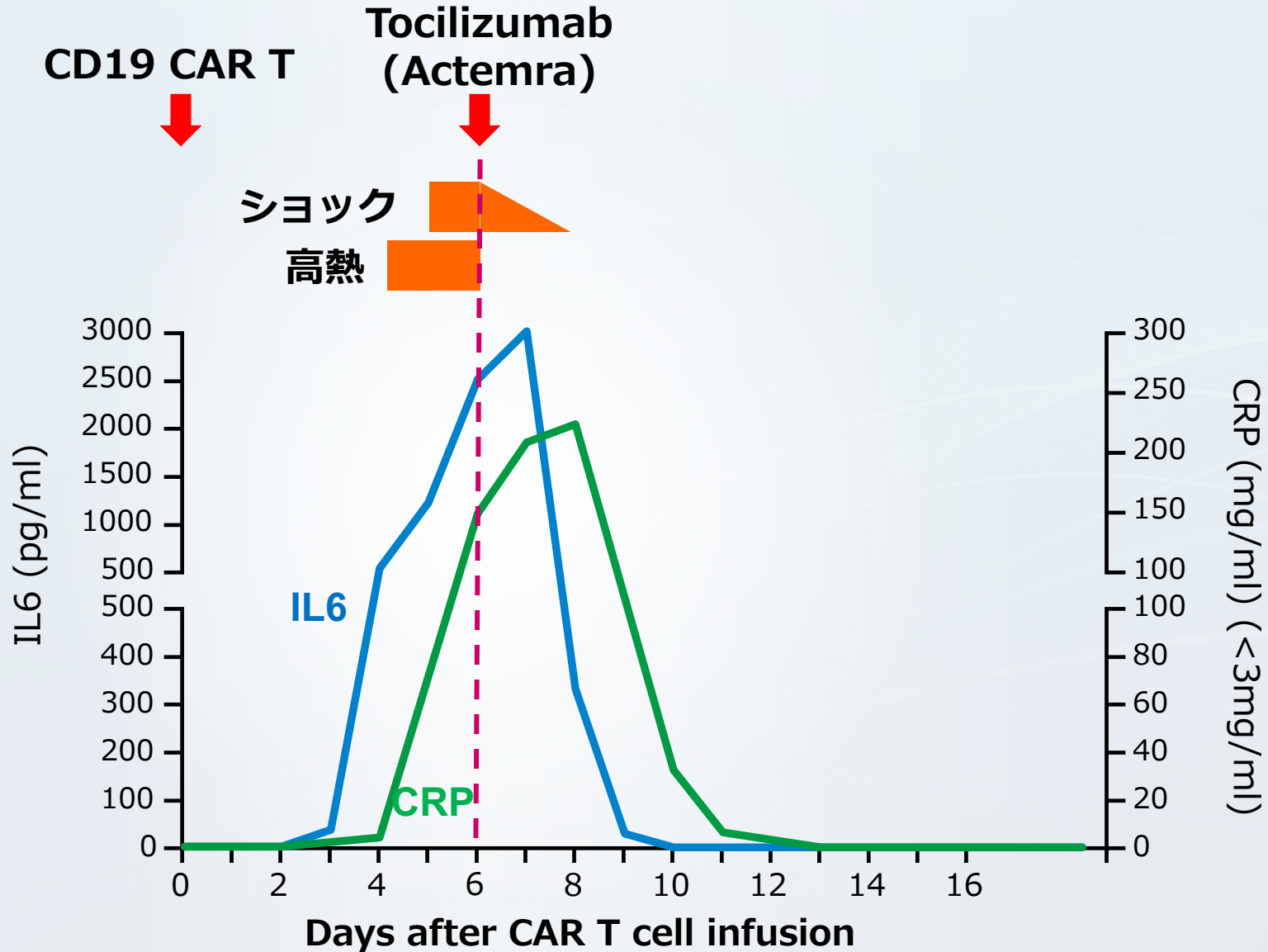


白血球アフェレーシスによるT細胞の分離

CAR-T細胞の製造は企業のCPCにて行われる：約6週間

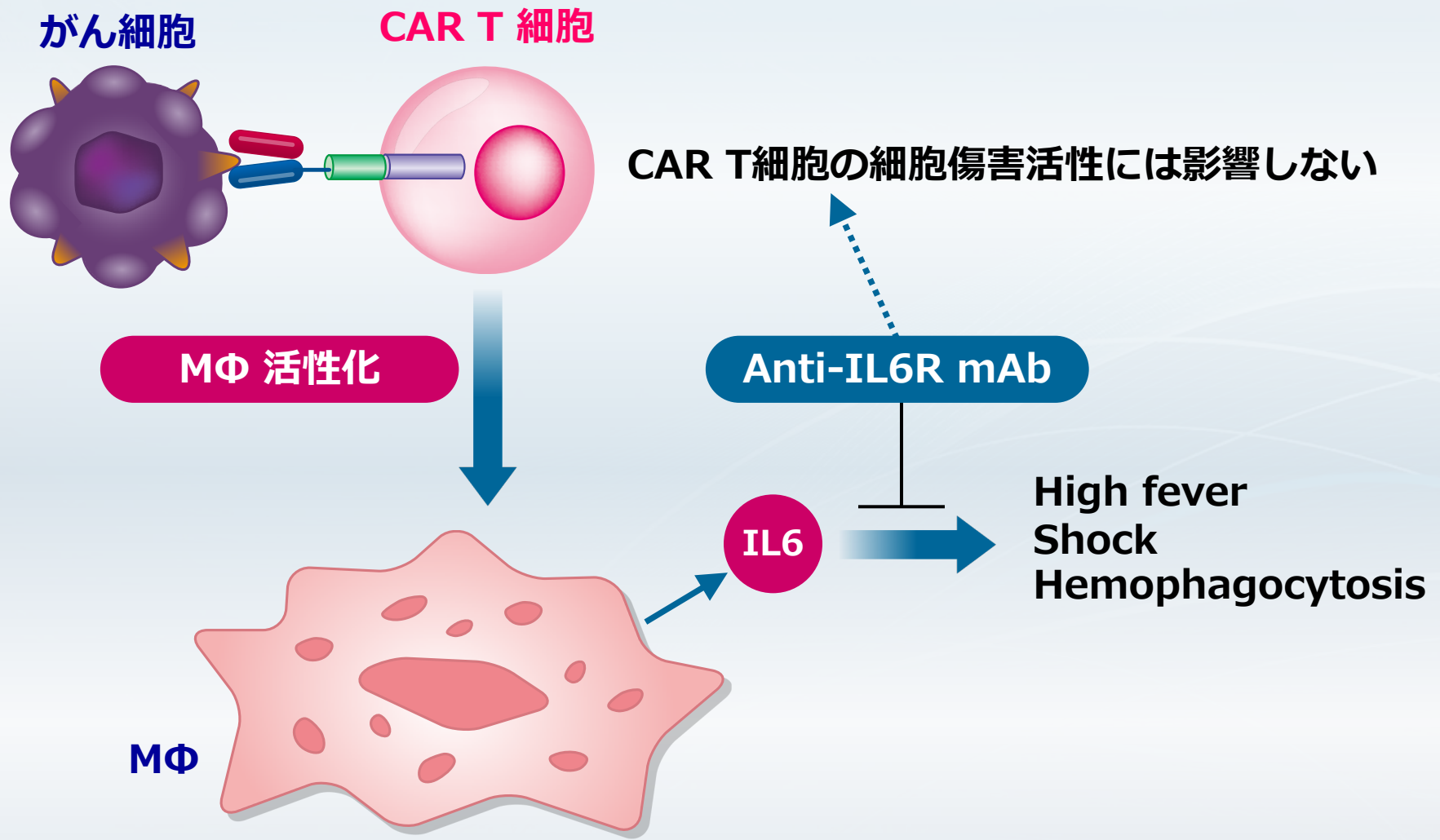


TocilizumabのCRSに対する効果



(Lee, D.W. Et al. **Blood** 124:188-195, 2014)

抗IL6R抗体はCAR T細胞の細胞傷害活性は抑制せずに CRSだけを抑える



(Norelli, M., *Nature medicine* 24:739-748, 2018,
Giavridis, T., *Nature medicine* 24:731-738, 2018.)

1. CAR-T細胞総論

2. B細胞性急性白血病/悪性リンパ腫に対するCAR T細胞療法

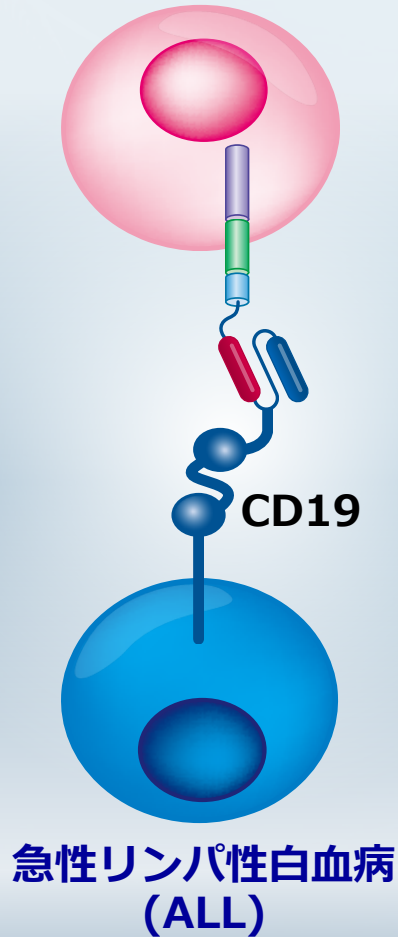
3. 多発性骨髄腫に対するCAR T細胞療法

4. その他の疾患に対するCAR-T細胞療法

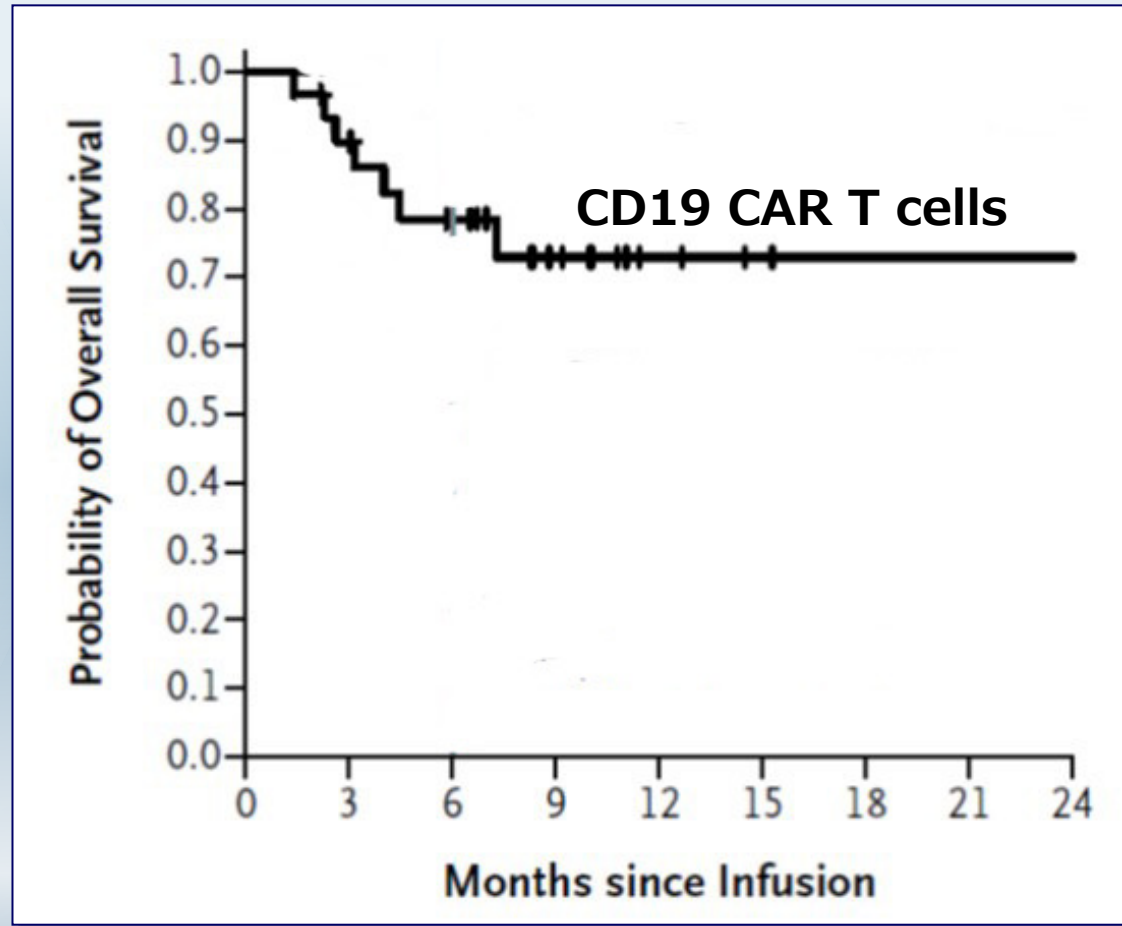
5. CAR-T細胞の問題点と今後の展望

CD19 CAR T 細胞療法

CD19 CAR T 細胞



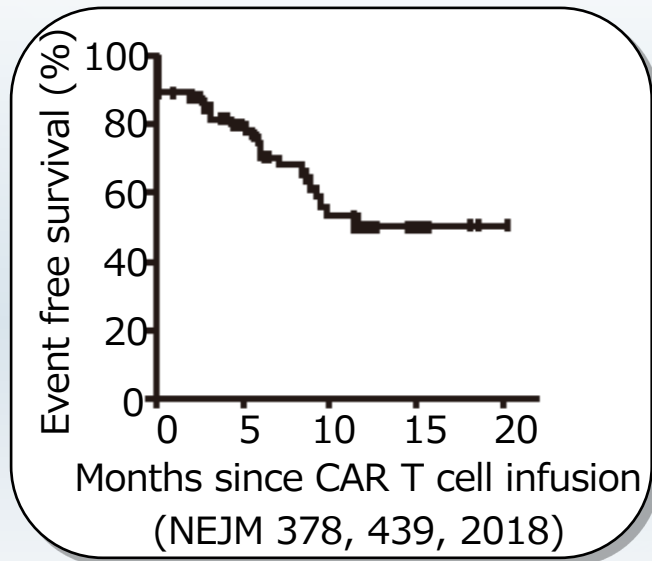
治療抵抗性急性リンパ性白血病患者



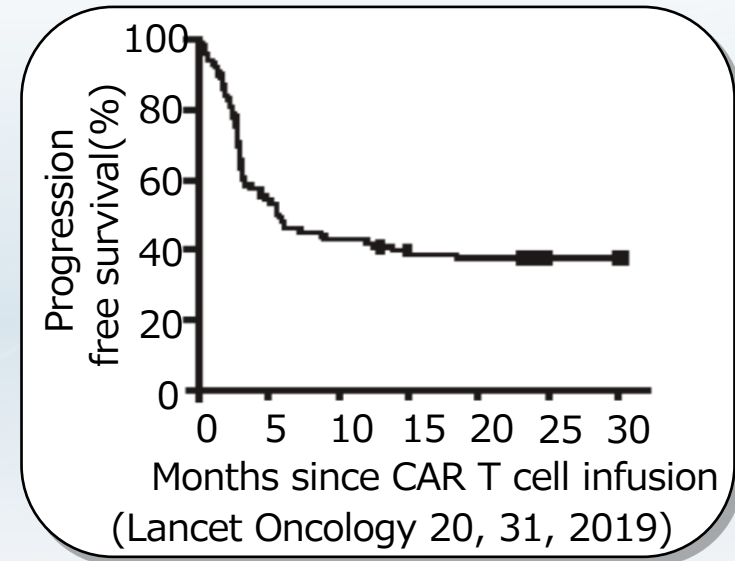
(C.H. June, S.A. Grupp et al. *NEJM* 371, 1507-1517, 2014.)

Approval of CD19 CAR T cell therapy

**Acute lymphocytic leukemia
ELIANA trial**



**Large B cell lymphoma
Zuma-1 trial**



Approved
in 2017 in US in 2019 in Japan

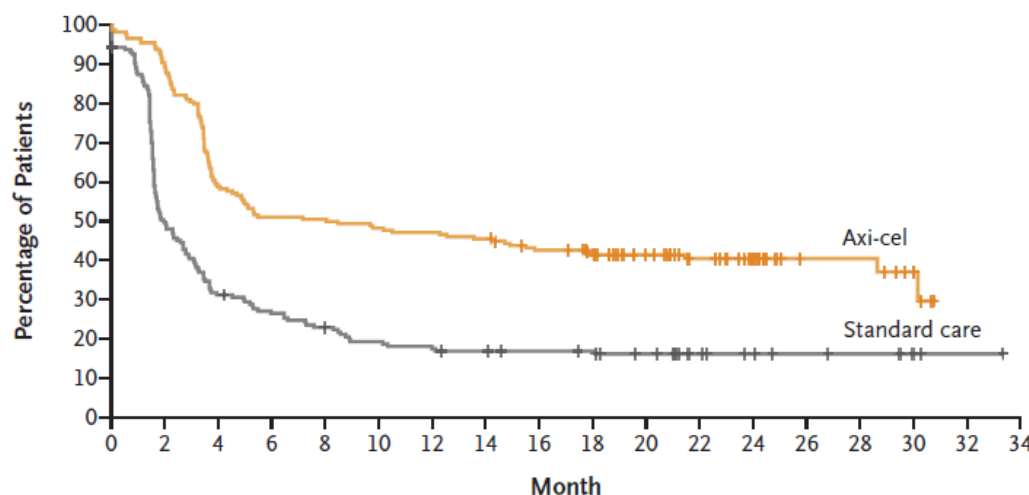
28z CAR (Axi-cel) as a second line Tx for DLBCL

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma

A Event-free Survival



	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI) mo
Axi-cel	180	8.3 (4.5–15.8)
Standard Care	179	2.0 (1.6–2.8)

Stratified hazard ratio for event or death, 0.40 (95% CI, 0.31–0.51)
P<0.001

No. at Risk

Axi-cel	180	163	106	92	91	87	85	82	74	67	52	40	26	12	12	6
Standard care	179	86	54	45	38	32	29	27	25	24	20	12	9	7	6	3

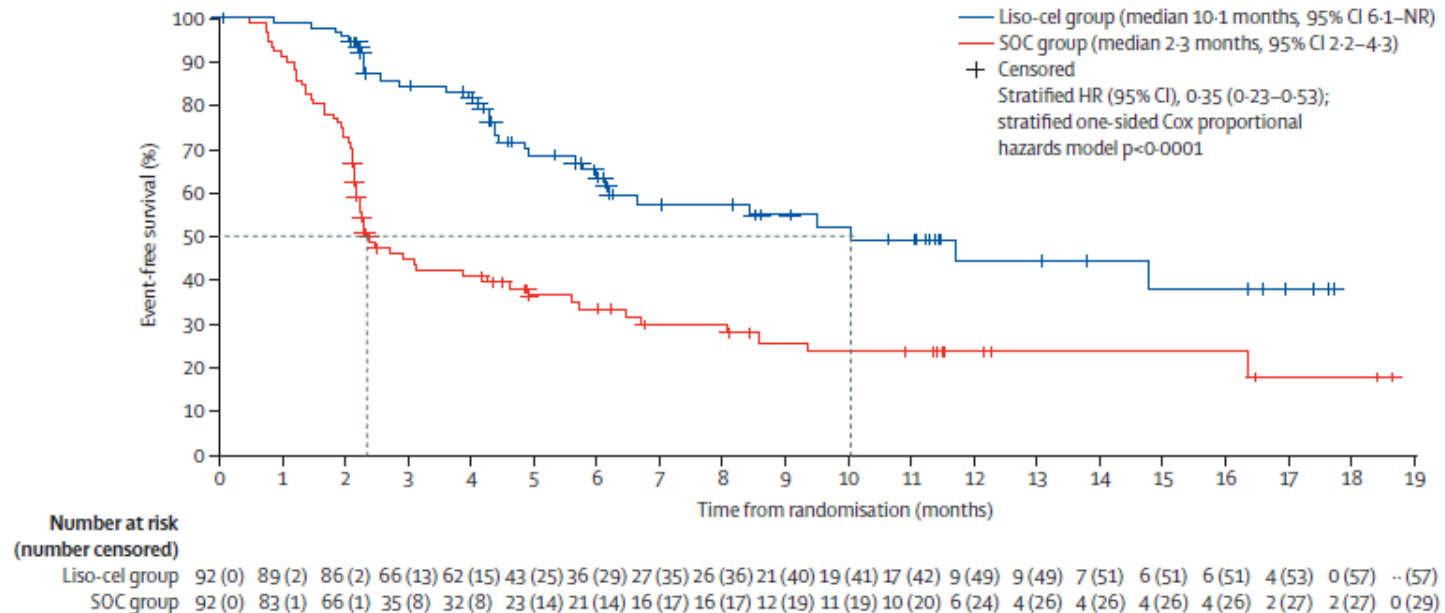
(Locke, F. L. et al. *N Engl J Med* 386, 640-654 (2022))

BBz CAR (Liso-cel) as a second line Tx for DLBCL



Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial

A



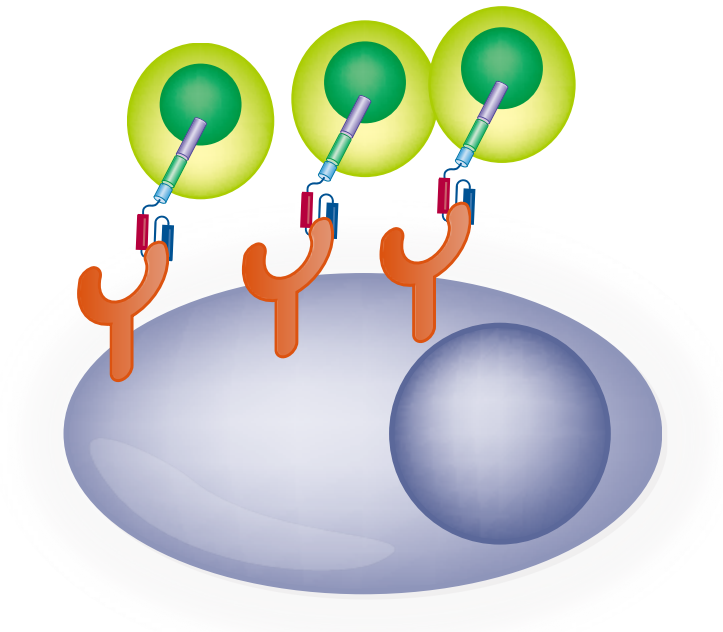
(Kamdar, M. *et al. Lancet* **399**, 2294-2308 (2022))

1. CAR-T細胞総論
2. B細胞性急性白血病/悪性リンパ腫に対するCAR T細胞療法
3. 多発性骨髄腫に対するCAR T細胞療法
4. その他の疾患に対するCAR-T細胞療法
5. CAR-T細胞の問題点と今後の展望

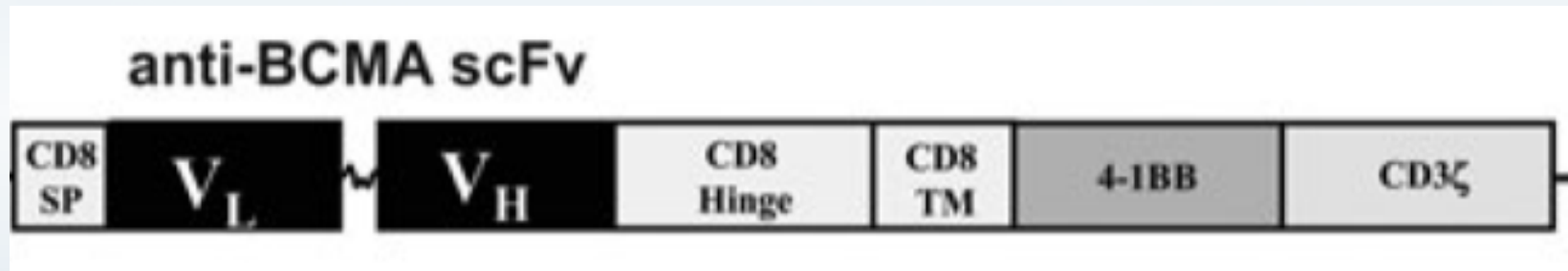
多発性骨髄腫：BCMAを標的としたCAR-T細胞療法

BCMA (B cell maturation antigen)

- 骨髄腫細胞および正常形質細胞とB細胞の一部に発現するが、その他の正常細胞における発現はない



Idecabtagene vicleucel (Ide-cel)

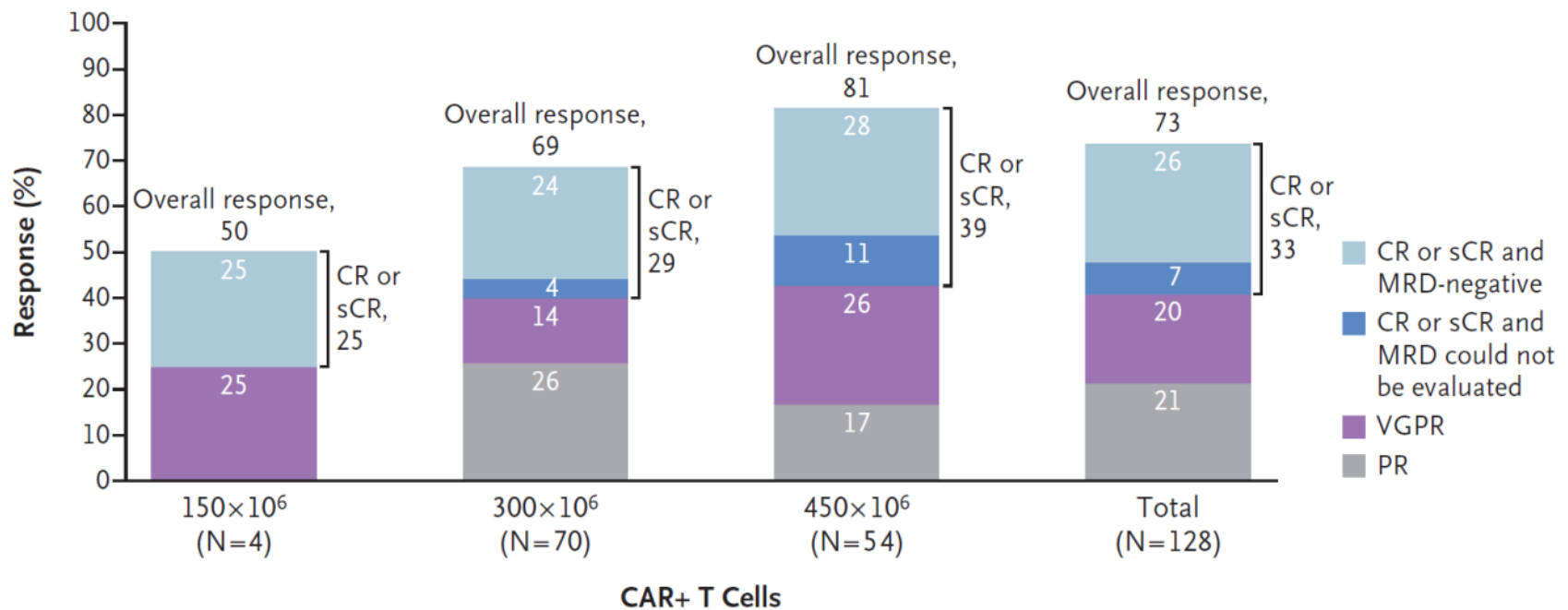


(Friedman, K.M., and R.A. Morgan. *Hum Gene Ther* 29:585-601, 2018)

4-1 BB CAR
Lentivirus
(チサゲンレクルユーセルと同じ)

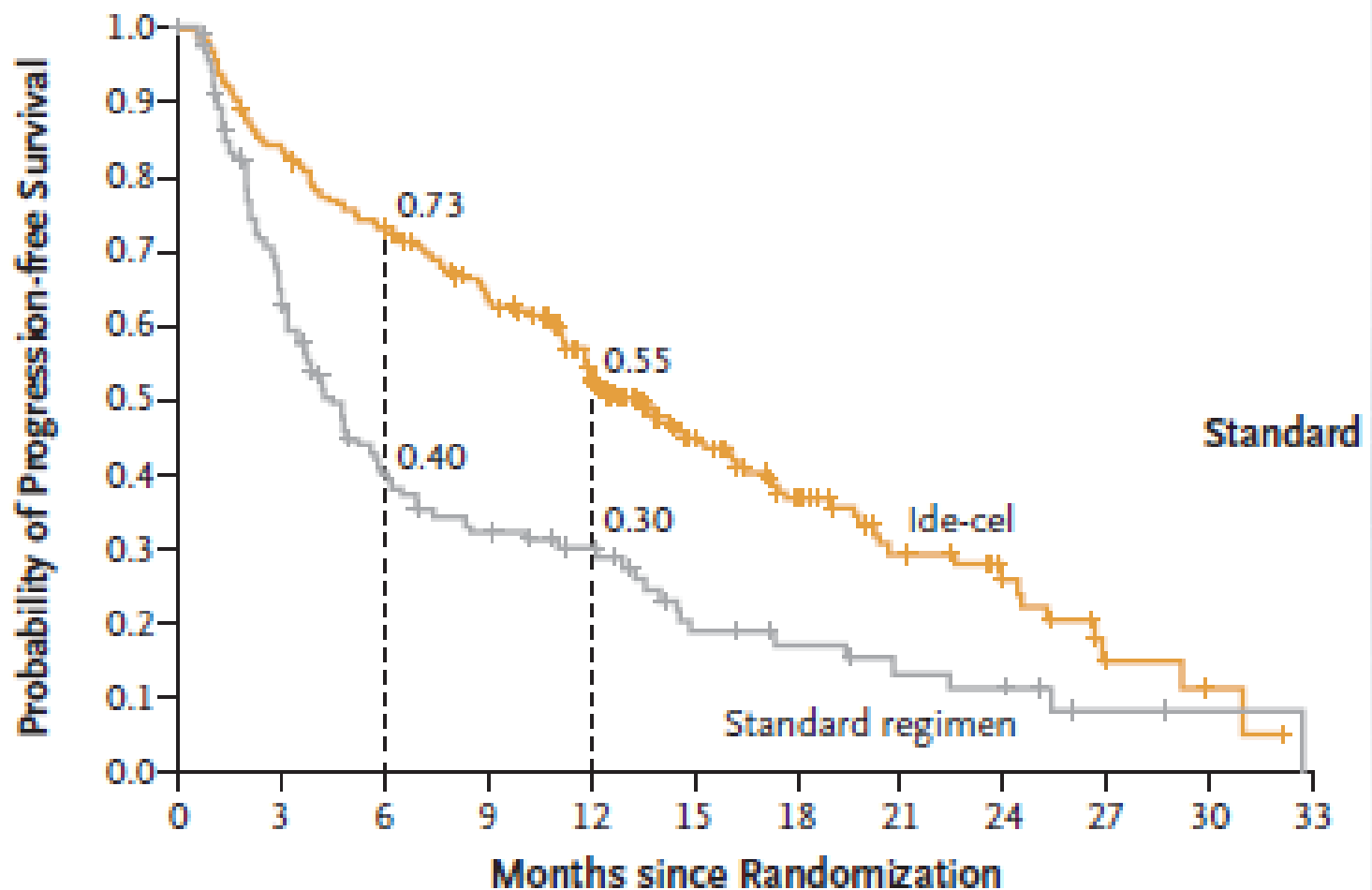
Ide-cel : Phase 2

A Tumor Response, Overall and According to Target Dose



(Munshi, N. C. et al. ***N Engl J Med*** 384, 705-716, 2021).

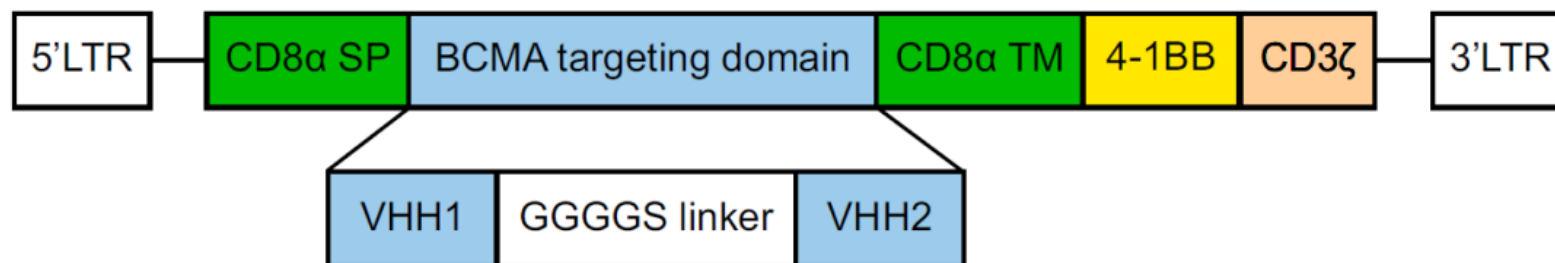
Ide-cel: Phase 3



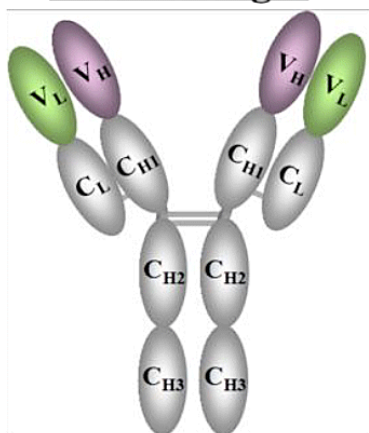
(Rodriguez-Otero, P. et al. *N Engl J Med* 388, 1002-1014 (2023))

Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)

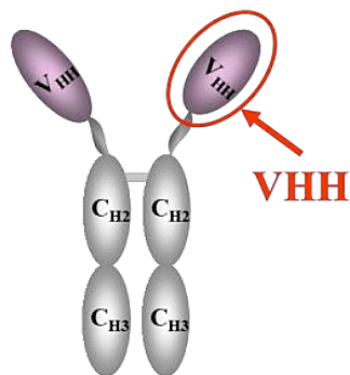
A



一般的なIgG



H鎖抗体



ラクダ科動物由来

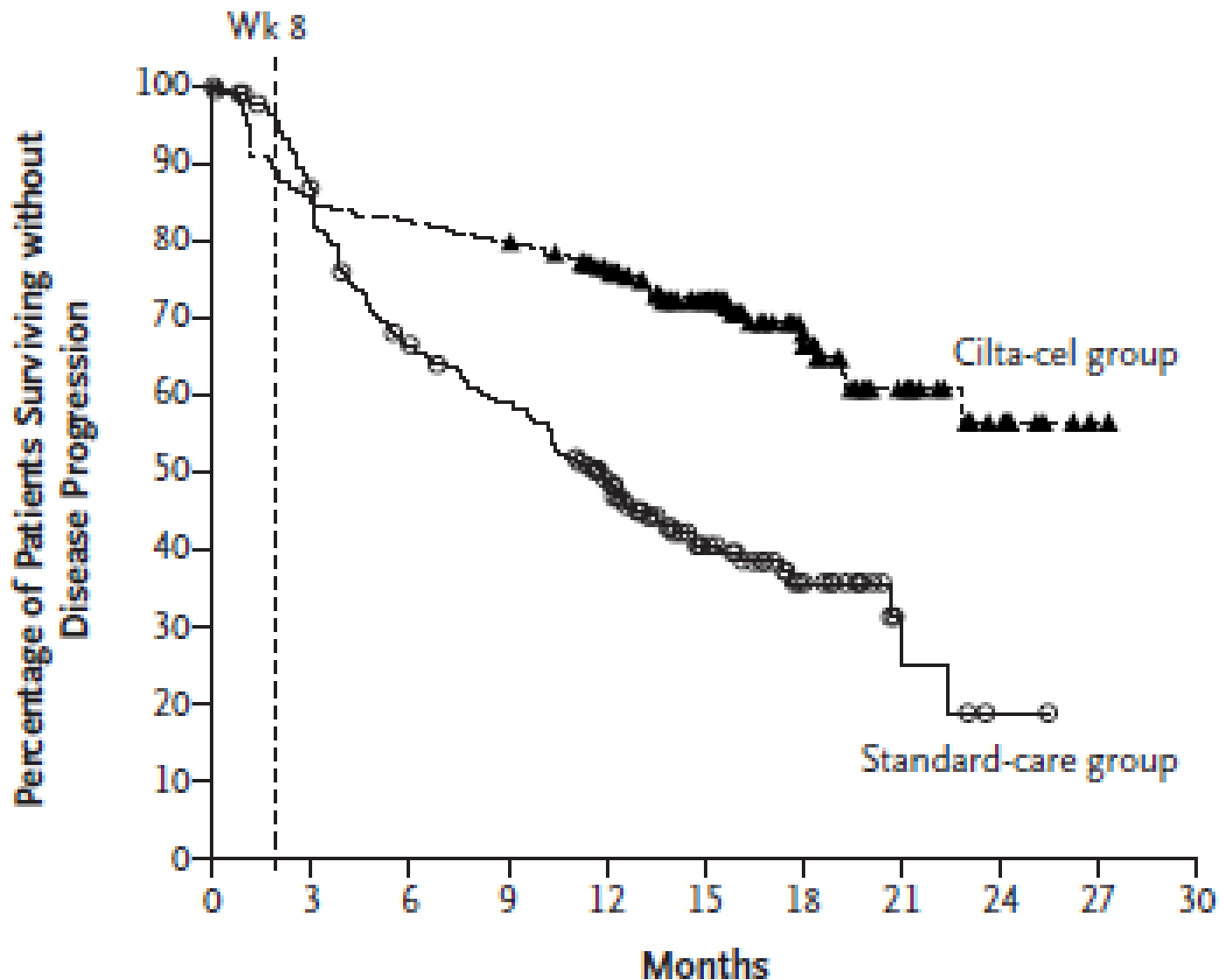
hcIgG: heavy chain IgG

一般的な抗体とラクダ科H鎖抗体
(VHH: VH domain of H-chain antibody)

BCMAの二か所のエピトープに
対するVHHを使っている

(Xu, J. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116, 9543-9551, 2019)

Cilta-cel (Phase 3)



(San-Miguel, J. et al. *N Engl J Med* 389, 335-347 (2023))

1. CAR-T細胞総論
2. B細胞性急性白血病/悪性リンパ腫に対するCAR T細胞療法
3. 多発性骨髄腫に対するCAR T細胞療法
4. その他の疾患に対するCAR-T細胞療法
5. CAR-T細胞の問題点と今後の展望

AML

標的抗原	正常臓器での発現	Clinical trials	Ref.
CD33	造血幹細胞、ミエロイド系細胞全般	文献的報告は1例のみ：効果はあったが汎血球減少、9週後に再発	Wang, Q. S., et al. (2015). <u>Mol Ther</u> 23(1): 184-191.
CD123	造血幹/前駆細胞、血管内皮	多くのtrialが走っているが、文献的報告はなし	
CLL1 (Clec12A)	好中球、単球	文献的報告は1件(4例)のみ：3/4 CR, 有効な3例では4-6w続くgrade4 好中球減少	Zhang, H., et al. (2021). <u>Clin Cancer Res</u> 27(13): 3549-3555.
CD70	活性化T, Bリンパ球	Preclinical	Leick, M. B., et al. (2022). <u>Cancer Cell</u> 40(5): 494-508.e495.

脳腫瘍

標的抗原	正常臓器での発現	Clinical trials 投与経路	Ref.
EGFRvIII	腫瘍特異的	iv. : GBMにおけるEGFRvIIIの発現がhetero なため効果は限定的	O'Rourke, D. M., et al. (2017). <u>Sci Transl Med</u> 9(399) .
IL13Ra2	精巣	髄腔内 : 2/3で一時的効果	Brown, C. E., et al. (2015). <u>Clin Cancer Res</u> 21(18): 4062-4072 .
Her2	種々の臓器	iv.: 1/17 PR (ただし、 virus-specific CTL clone を用いている)	Ahmed, N., et al. (2017). <u>JAMA Oncol</u> 3(8): 1094-1101 .
B7H3	種々の臓器に低 レベルで発現	髄腔内	(RunSheng Pharma (China))
GD2	腫瘍特異的?	iv.	(Baylor)
CD70	活性化リンパ球	Preclinicalのみ	Jin, L., et al. (2018). <u>Neuro Oncol</u> 20(1): 55-65 .
CSPG4	平滑筋など	Preclinicalのみ	Pellegatta, S., et al. (2018). <u>Sci Transl Med</u> 10(430) .
EphA2	種々の上皮細胞	Preclinicalのみ	Yi, Z., et al. (2018). <u>Mol Ther Methods Clin Dev</u> 9: 70-80 .

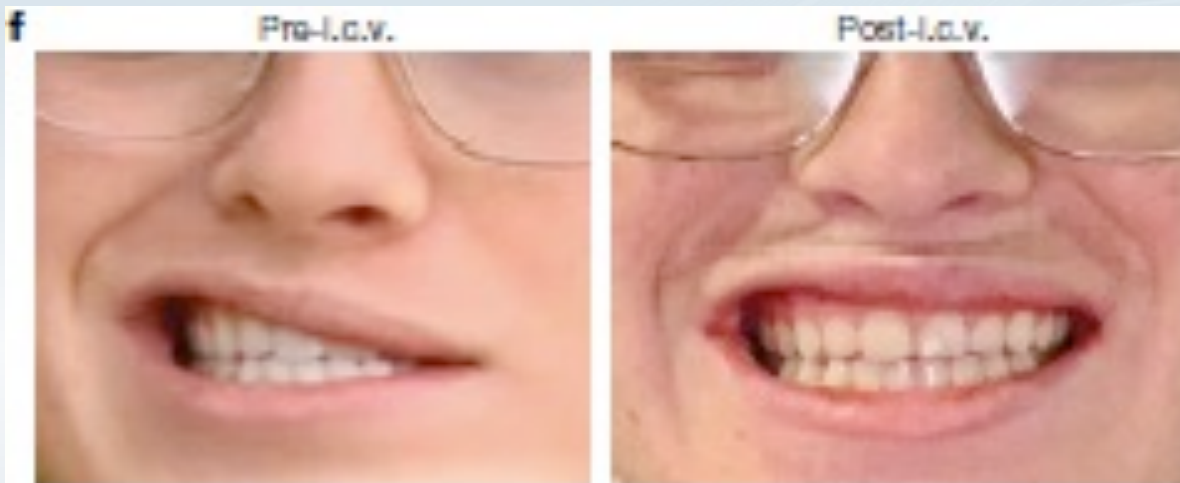
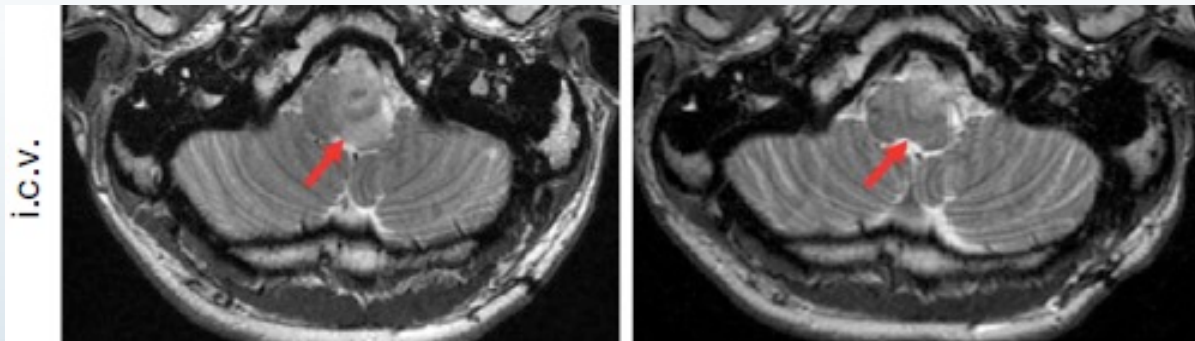
固形がん：肺がんを例に

標的抗原	正常臓器での発現	Clinical trials 投与経路	Ref.
EGFR	種々の細胞	iv. 5/11 → SD、2/11 → PR	Feng, K., et al. (2016). <u>Sci China Life Sci</u> 59(5): 468-479
MSLN	胸膜、肺胞上皮など	胸腔内投与+anti-PD1 (LC 1例、他はmesothelioma), 2/27 PR	Adusumilli, P. S., et al. (2021). <u>Cancer Discov</u> 11(11): 2748-2763.
MUC1	種々の上皮系細胞	複数のtrialが走っているが、 文献的報告はなし	Wei, X, et al. 2017. <i>Oncoimmunology</i> 6:e1284722, 2017.
CEA	腸管上皮	複数のtrialが走っているが、 文献的報告はなし	
ROR1	グリア細胞、肺胞上皮等	Trialが走っているが、文献的報告はなし	Wallstabe, L., et al. 2019. <i>JCI Insight</i> 4:

固形がんの効果の兆し: GD2 CAR-T 髄腔内投与

Article

GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas



固形がんの効果の兆し: Claudin18.2-CAR-T

nature
medicine

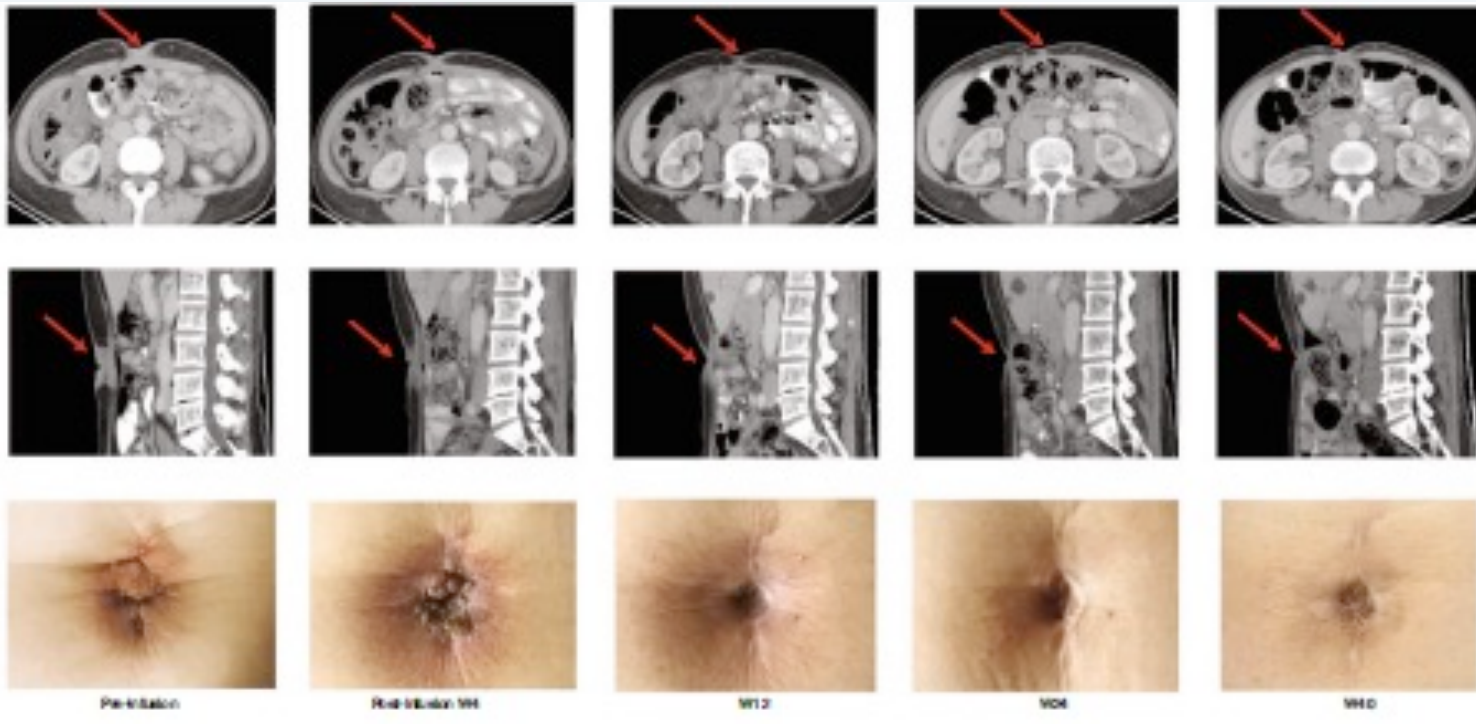
ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01800-8>

Check for updates

OPEN

Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results



(Qi, C. et al. **Nat Med** 28, 1189-1198 (2022))

自己免疫疾患への応用：SLEに対するCD19 CAR-T

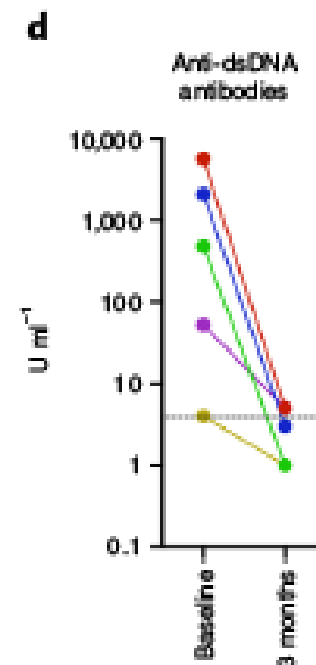
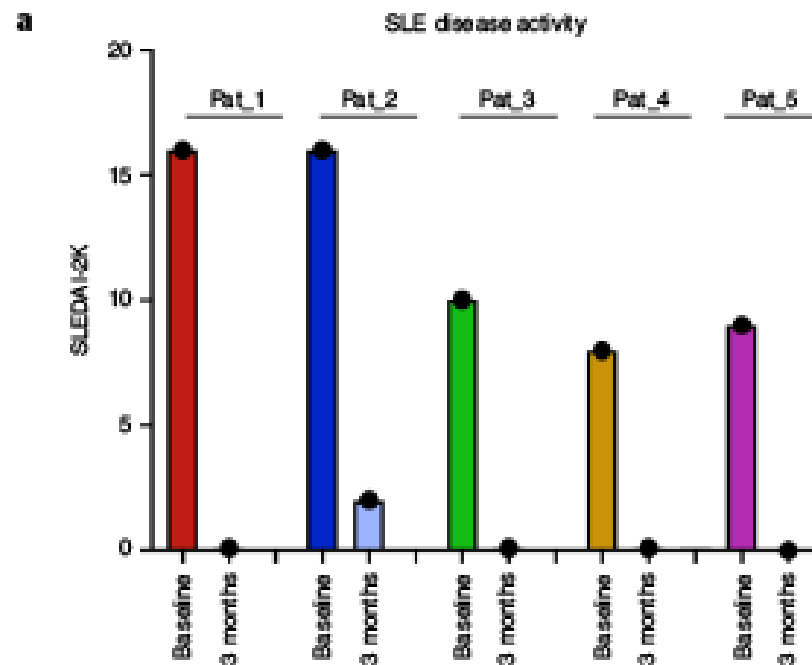
ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02017-5>

nature
medicine

Check for updates

Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus

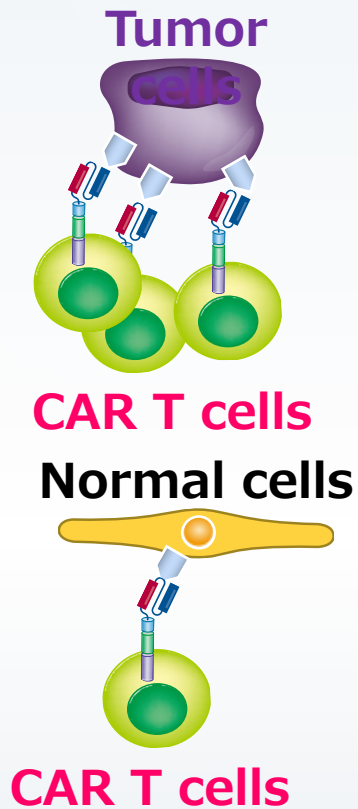


(Mackensen, A. et al. *Nat Med* 28, 2124-2132 (2022))

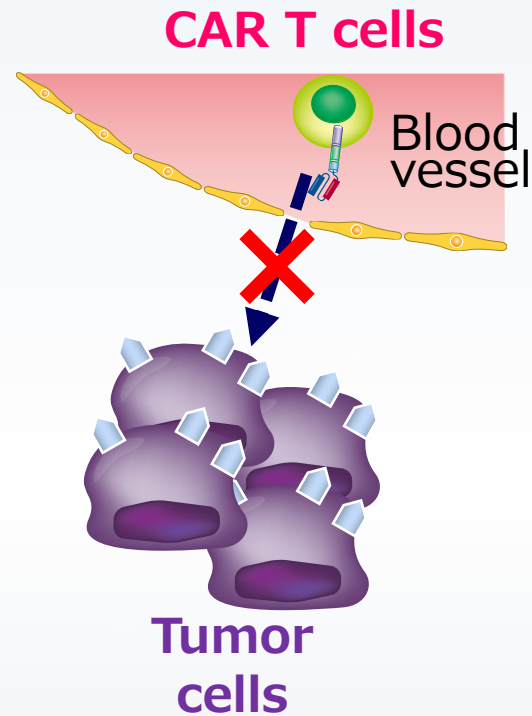
1. CAR-T細胞総論
2. B細胞性急性白血病/悪性リンパ腫に対するCAR T細胞療法
3. 多発性骨髄腫に対するCAR T細胞療法
4. その他の疾患に対するCAR-T細胞療法
5. CAR-T細胞の問題点と今後の展望

Q: どうして固形がんに対するCAR-T細胞療法は苦戦しているのか？

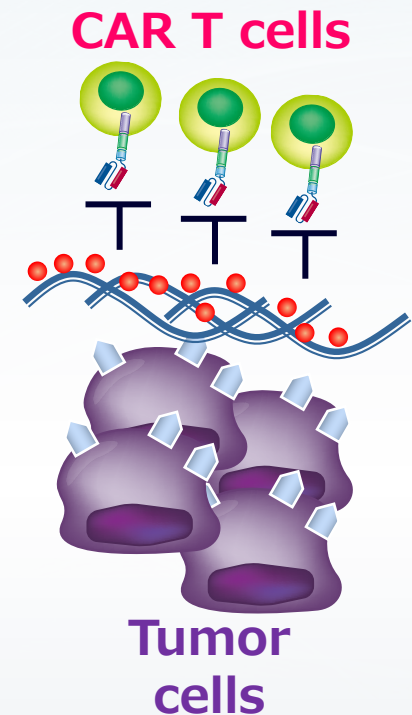
1. がん特異的抗原が欠如している



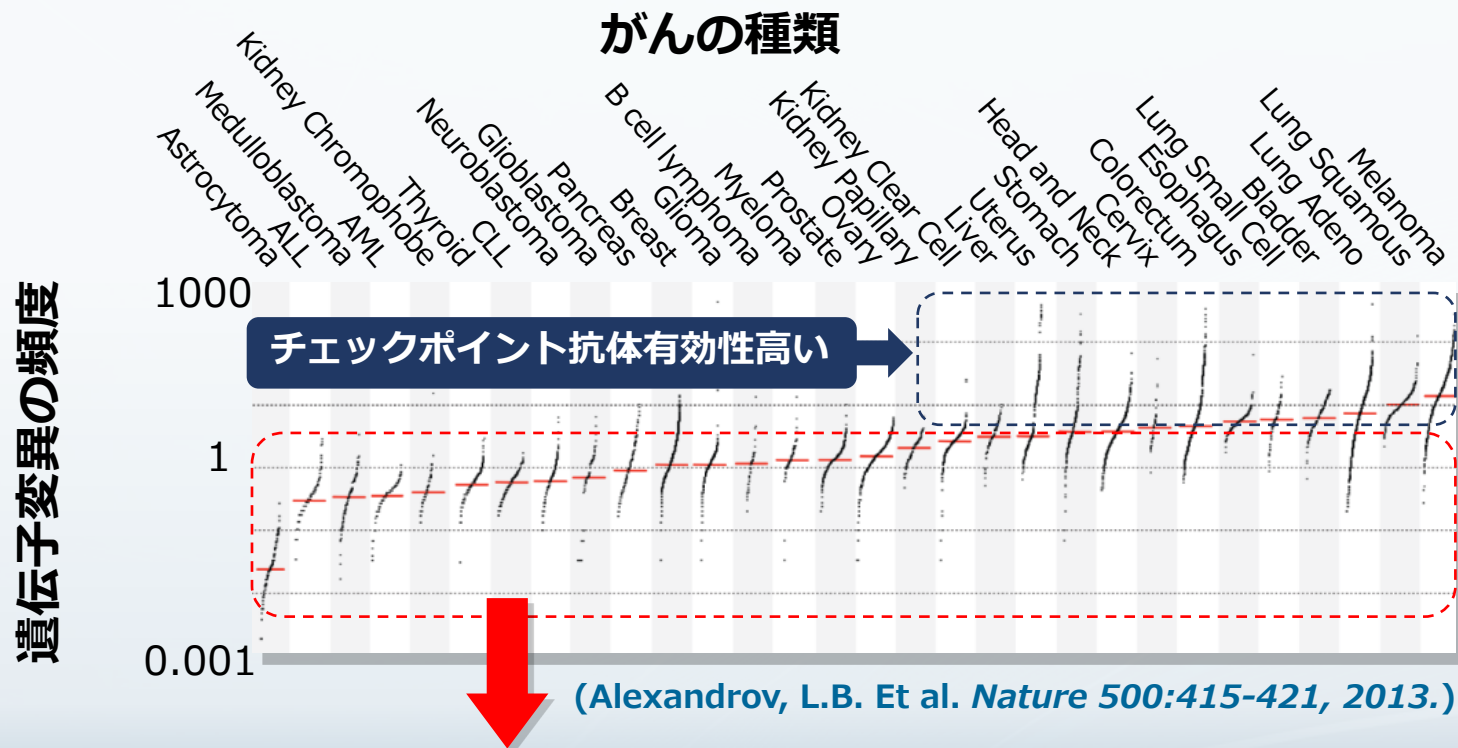
2. がん局所へのCAR-T細胞の遊走が非効率的



3. 腫瘍微小環境による高度な免疫抑制・線維化等による物理的バリア



CAR T細胞療法の問題点： 各がん種に対してそれぞれ適切な標的抗原を同定することが必要



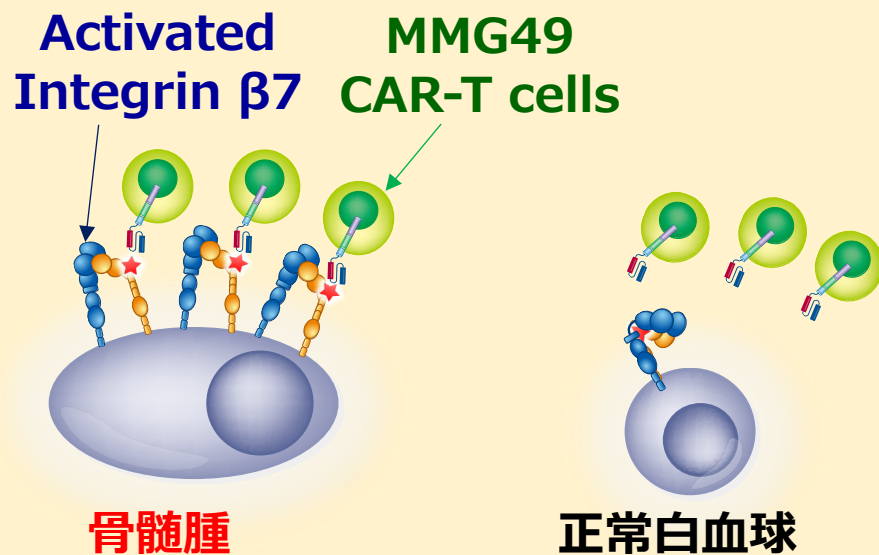
CAR T 細胞療法の良い適応

トランスクリプトーム(NGS)/プロテオーム解析などの網羅的解析法を用いた
がん特異的遺伝子/タンパク質の探索

世界中ですでに大規模に行われ、もはや未知のものは残っていないと考えられる

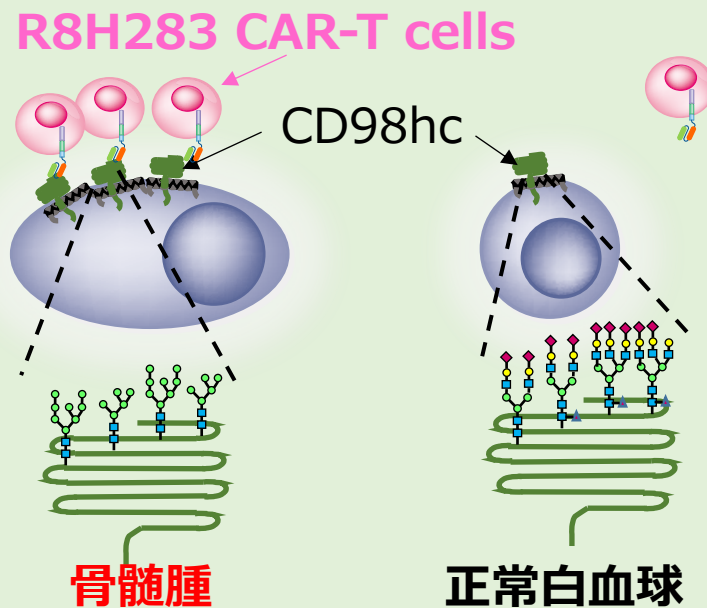
がん特異的でない蛋白質中に存在するがん特異的標的抗原構造

MMG49 CAR-T cell: 立体構造変化



Hosen N, et al. *Nat Med*, 2017

R8H283 CAR-T cell: 糖鎖修飾変化

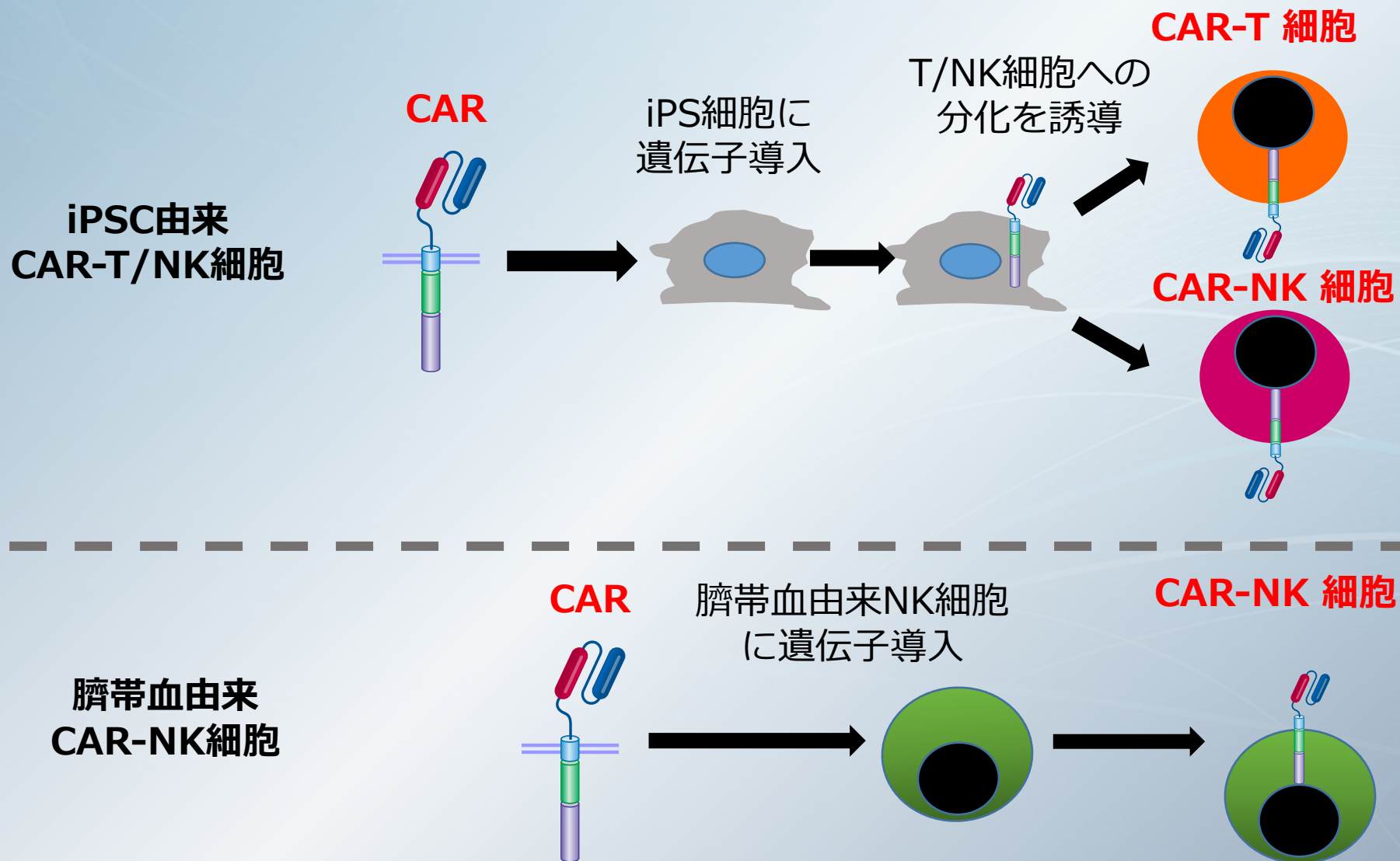


Hasegawa K, Hosen N et al.
Sci Transl Med, 2022

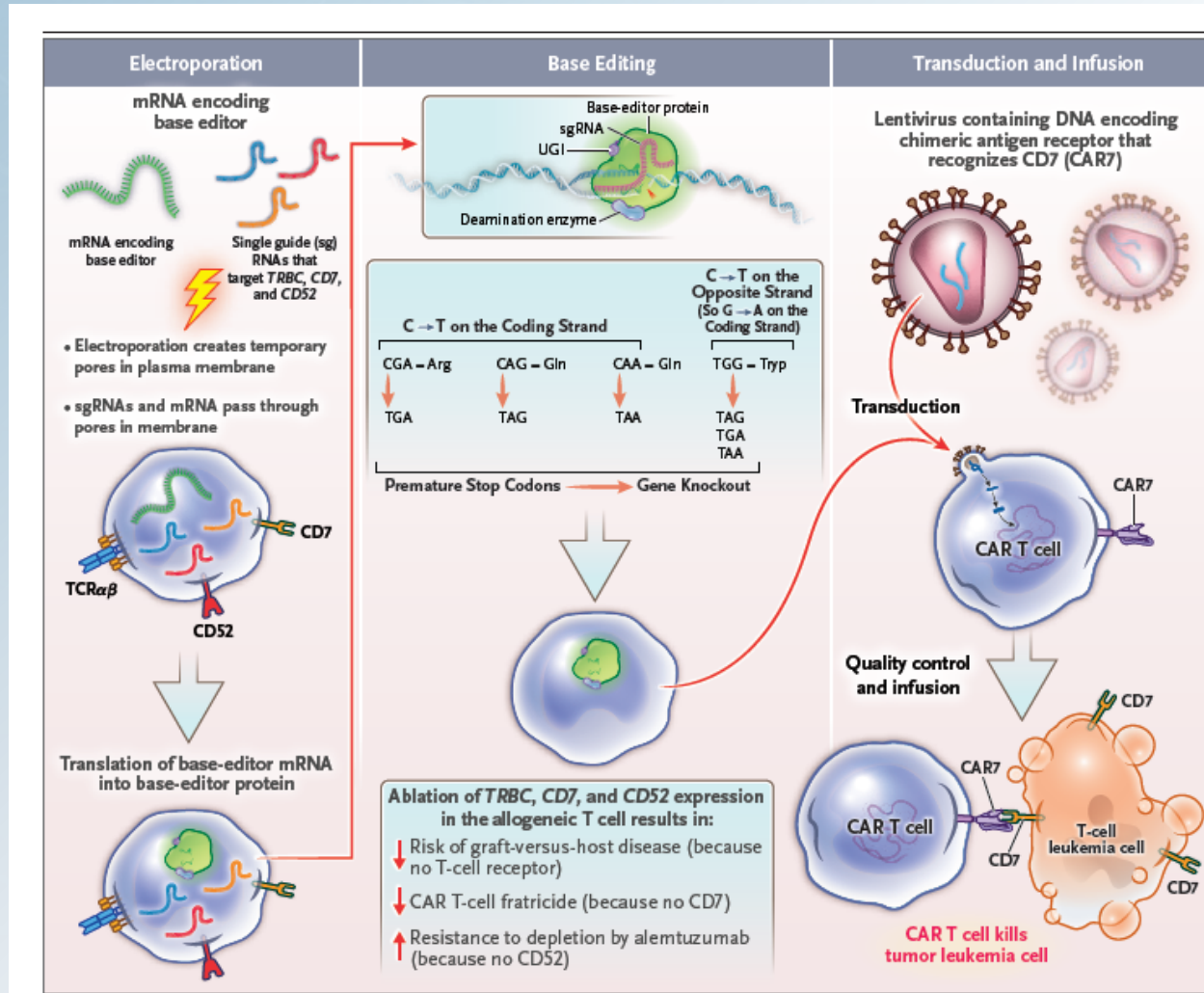
他のがん種でも見られるのではないかな？

Q: どうしてCAR-T細胞療法は一回3000万円以上もかかるのか？

A: 患者毎に毎回作製しないといけないから：他家細胞由来の細胞医薬の開発

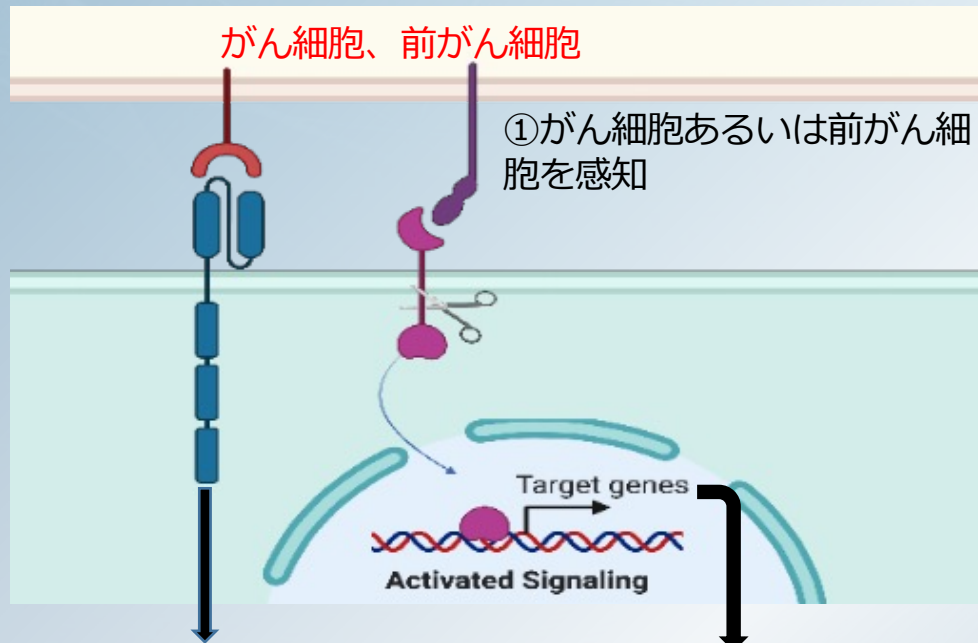


Universal allogeneic CAR-T



(Chiesa, R. *et al.* *N Engl J Med* (2023))

“デザイナー免疫細胞”とは？：細胞を薬として使う

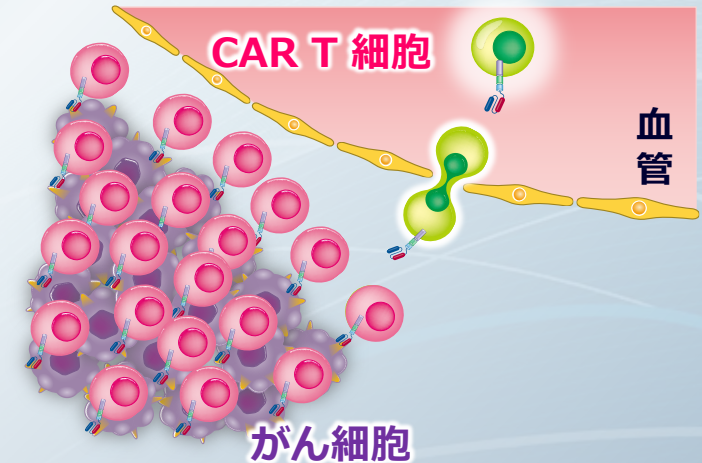


②-1 がん細胞を殺す

②-2 がん免疫反応を促進する分子を発現する

③ 細胞の生存、局在、増殖、機能を時空間的に制御可能
(例：自殺遺伝子導入により自在に細胞を消去可能)

体内で増殖する薬：
今までにないコンセプトにより驚異的な効果



あらゆる免疫細胞(T細胞, B細胞, NK細胞, マクロファージ, その他) に応用可能

謝辞

大阪大学

長谷川 加奈	松原 美和	高木 淳一
池田 峻弥	立川 真菜	熊ノ郷 淳
矢賀 元	寺崎 香純	
Wibowo Tansri	尾路 祐介	
	森井 英一	
	杉山 治夫	

大阪大学血液・腫瘍内科全医局員



大阪市立大学

廣瀬 朝生
中前 博久
日野 雅之

大阪鉄道病院

間部 賢寛

大阪市立総合 医療センター

中尾 隆文

兵庫医大

吉原 享子
吉原 哲

府中病院

市原 弘善
青山 康孝
麥谷 安津子

自治医科大学

内堀 亮介
大嶺 謙
小澤 敬也

京都大学

永井 純正

名古屋市立大学

飯田 真介

Irving L Weissman
岸本 忠三

AMED
JSPS