

2020年6月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

固形がんに対する新しいCAR-T細胞療法の可能性 —CAR-T細胞と抗PD-1抗体併用療法の高い治療効果とそのメカニズムの解明—

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所の河上裕特任教授、谷口智憲訪問講師、加藤大貴共同研究員らの研究グループは、高知大学の仲哲治教授、世良田聡准教授らとともに、扁平上皮がんなどで発現するグリピカン1（注1）を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞（CAR-T）（注2）を作製し、ヒトがん細胞を移植したマウスで、固形がんに対して副作用なく高い治療効果を示すことを明らかにしました。さらに、免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体単独では、効果が弱いがんに対しても、CAR-Tの併用により高い治療効果が得られることを発見しました。

ノーベル生理学・医学賞の対象となった免疫チェックポイント阻害薬（注3）は、さまざまながんに対して治療効果を示しました。しかし、その単独治療では効かない患者も多く、これらの症例をどのように治療するかが、課題となっています。免疫チェックポイント阻害薬は、免疫応答にかかるブレーキをはずすことにより、がんを攻撃するT細胞の働きを高めますが、そのようなT細胞が患者の体内に十分に無いために効かない場合があります。このような症例では、がん抗原を特異的に認識し攻撃するT細胞を遺伝子導入により作製し、これを投与する「CAR-T細胞療法」に期待がされています。しかし、この方法は白血病などの血液系のがんでは高い治療効果を示す一方、固形がんでは標的とするがん抗原として有効なものが特定されておらず、十分な効果が得られていません。

今回の研究では、動物実験により、固形がんのCAR-T細胞療法においてグリピカン1が標的として有効であること、さらに、グリピカン1を標的とするCAR-Tと抗PD-1抗体の併用療法は、CAR-T自体の直接作用と、がんを攻撃するT細胞を体内で新たに誘導することによる間接的な作用とにより、抗PD-1抗体が効きにくい固形がんに対しても強い治療効果が得られることを示しました。

本研究成果は、グリピカン1を標的とするCAR-T細胞療法の固形がんへの臨床応用の可能性を示しました。

本研究成果は、2020年3月31日に、生命医学研究の総合ジャーナル『*eLife*』に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

以前より体に備わる免疫により、がんを治療するという概念がありました。河上裕教授らは、世界に先駆けて、T細胞ががん細胞を識別して攻撃するさまざまな物質（がん抗原）を見だし、がんに対する免疫の仕組みを明らかにし、がん免疫療法の可能性を示してきました（Kawakami Y. et al. PNAS 1994）。近年、注目される免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1/PD-L1抗体や抗CTLA4抗体）は、免疫のブレーキをはずして、がん抗原特異的なT細胞を活性化させてがん細胞を攻撃することにより、がん治療の効果をあげる薬剤です。さまざまながんで有効性が示され、すでに肺がんなど約10種のがんで承認されています。一方、免疫チェックポイント阻害薬の単独投与での奏効率は多くのがんで20%前後であり、その改善のため、現在、抗PD-1/PD-L1抗体と他の治療法を併用する複合的ながん免疫療法

の開発が進められています。免疫チェックポイント阻害薬が効かない原因として、体の中にがん細胞を攻撃するT細胞が十分に存在しないことがあります。このような場合、がんを攻撃するT細胞を体外で人工的に作製して投与する遺伝子改変T細胞療法が期待されています。その一つであるCAR-T療法は、白血病や悪性リンパ腫などの血液系のがんでは高い治療効果が認められ、すでに承認されていますが、固形がんでは、CAR-Tの良い標的が明らかでなく、治療効果が示されていません。

本研究では、固形がんに対するCAR-Tの標的として、グリピカン1 (GPC1) を新たに同定しました。さらに、抗PD-1抗体が効きにくいがんに対しても、GPC1特異的CAR-Tは、抗PD-1抗体との併用により、高い治療効果が得られることをマウスモデルで示し、その仕組みの詳細を明らかにしました。

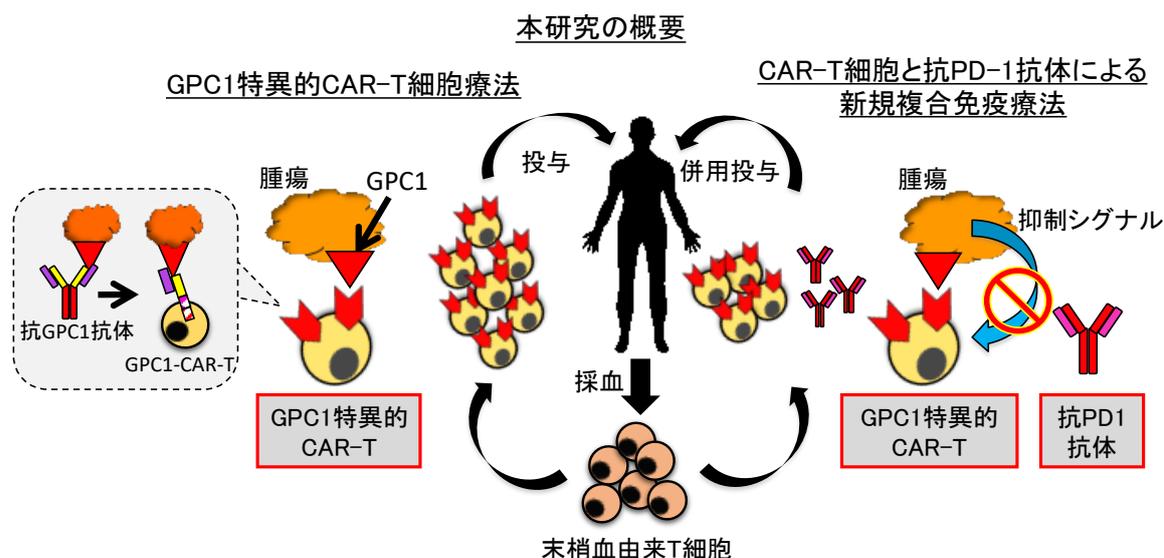
2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、仲哲治教授らが作製した、扁平上皮がんなどのがん細胞の表面に発現している分子GPC1を標的とする抗体の情報を用いて、GPC1を認識するキメラ抗原受容体遺伝子を作製しました。その遺伝子をTリンパ球に導入して作製したCAR-Tを用いて、マウス実験で治療効果を証明しました。

GPC1特異的なCAR-Tを、ヒトがん細胞を移植した免疫不全マウスに投与したところ、強い治療効果が認められました。また、このキメラ抗原受容体はマウスのGPC1にも結合するという特徴をもつため、免疫が正常なマウスを用いた詳細な解析が可能になりました。GPC1特異的なCAR-Tは、正常な細胞の傷害など副作用を起こすことなく、高い治療効果を示しました。実験に使用したがんでは、抗PD-1抗体単独投与の効果は弱いですが、CAR-Tとの併用により、相乗的な強い治療効果が得られました。また、正常な免疫をもつマウスを用いた実験により、CAR-T自体によるがん細胞傷害という直接的な作用だけでなく、CAR-Tが腫瘍内の環境を変えることで新しくがん細胞を攻撃するT細胞を誘導するという間接的な作用により、強い治療効果を示すことが明らかになりました。

本研究は、白血病などの血液系のがんで高い治療効果が示されていたCAR-Tの固形がんに対する有効な標的としてGPC1を同定し、さらに、正常な免疫をもつマウスを用いた詳細な解析により、免疫チェックポイント阻害薬が効きにくい固形がんに対しても、強い治療効果が得られること、また、そのメカニズムを解明しました。

本研究成果は、現在、大きな課題となっている固形がんに対するCAR-T療法の開発、また抗PD-1/PD-L1抗体との併用療法の可能性を示し、今後、GPC1陽性がん細胞に対する臨床試験による検証、CAR-T細胞療法治療の臨床応用が期待されます。



3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP26221005、日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-DIRECT)「免疫機構をターゲットとした創薬」（次世代型遺伝子改変 T 細胞による新規がん免疫療法の開発）、AMED 次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)「免疫チェックポイント阻害剤反応性を考慮したがん免疫微小環境とそれを反映する血液因子の解析による免疫制御分子の同定と制御法の開発」、公益財団法人 東京生化学研究会、慶應義塾学事振興資金の支援を受けて行われました。

4. 論文

タイトル：Glypican-1 specific CAR-T cells eradicate established solid tumor without adverse effects and synergize with anti-PD-1 antibody therapy

タイトル和訳：グリピカン-1 特異的 CAR-T 細胞は副作用なく固形がんを排除し、抗 PD-1 抗体併用により相乗的な効果を示した

著者名：加藤大貴、谷口智憲*、岩田卓、加藤侑希、守井賢二、坪田欣也、滝瀬義明、田宮将樹、鎌田春彦、秋葉宏樹、津本浩平、世良田聡、仲哲治、西村亮平、中川貴之、河上裕*。

（*は責任著者）

掲載誌：eLife

DOI:10.7554/eLife.49392.

【用語解説】

- (注1) グリピカン1：胎児期の神経発生などに関与する細胞表面の分子。成人では、正常細胞では発現せず、扁平上皮がんや膵がんなど、いくつか腫瘍で高発現していることがわかっている。
- (注2) キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞（CAR-T）：腫瘍に発現する標的分子に対する抗体の一部を T 細胞に発現させ、腫瘍を識別、攻撃できるように、体外で加工した人工的な抗腫瘍 T 細胞
- (注3) 免疫チェックポイント阻害薬：抗腫瘍 T 細胞上に発現する抑制分子である PD-1 や CTLA-4 に結合し、T 細胞のブレーキを外すことで、抗腫瘍 T 細胞を活性化、腫瘍への攻撃力を高める抗体薬。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部
先端医科学研究所 細胞情報研究部門
特任教授
河上 裕（かわかみ ゆたか）
TEL：03-5363-3778 FAX：03-5362-9259
E-mail：yutakawa@keio.jp
<http://keiocancer.com>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612
E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は
上記までご連絡ください。