



2021年10月20日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
日本医療研究開発機構

## 疲弊した T 細胞を若返らせ、強い抗腫瘍効果をもつ T 細胞の作製に成功 —がん免疫療法における新規 CAR-T 療法の開発—

慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室の吉村昭彦教授らの研究グループは、疲弊した T 細胞を若返らせ強い抗腫瘍効果を持つ T 細胞へと転換する簡便な方法を開発することで、より効果的な CAR-T 療法（注 1）を実現可能としました。

CAR-T 療法は、がん患者の末梢血由来 T 細胞に体外でがんを認識する遺伝子 CAR を導入して増やし、がん細胞を攻撃できるようにしてから患者へ再び戻す治療法です。CAR-T 療法などの T 細胞療法は極めて有用ながん治療法として注目されていますが、体外で増幅させたり、体内でがん細胞と戦ううちに消耗し攻撃力が落ちる「疲弊」と呼ばれる現象によって治療効果が落ちる問題がありました。疲弊した T 細胞（注 2）が多い CAR-T 細胞は、患者体内で維持されにくく、十分な治療効果を得ることが出来ないことから、疲弊化した T 細胞を「若返らせる」さまざまな取り組みがなされてきました。この若い T 細胞はステムセルメモリー T 細胞（注 3）と呼ばれており、盛んに分裂してがん細胞を攻撃できる細胞を数多く生み出すことができます。しかし、疲弊 T 細胞をステムセルメモリー T 細胞に変換させる方法はこれまで不明でした。

研究グループは、作製された CAR-T 細胞を IL-7、CXCL12、IGF-I、NOTCH リガンドの 4 つの因子（たんぱく質）を組み合わせて培養することで、疲弊した状態からステムセルメモリー様の「若い」 T 細胞へと転換できることを見出しました。このステムセルメモリー様 CAR-T 細胞は、がん細胞と反応して素早く増殖し、寿命が長く、強い抗腫瘍効果を発揮することが確認されました。今回の培養方法は、従来の CAR-T 細胞に比べてより強力で長期生存可能な CAR-T 細胞を作製できることから、早期にがん治療への応用が期待されます。

本研究成果は 2021 年 10 月 19 日（米国時間）に米癌学会の専門誌『Cancer Research Communications』に公開されました。

## 1. 研究の背景と概要

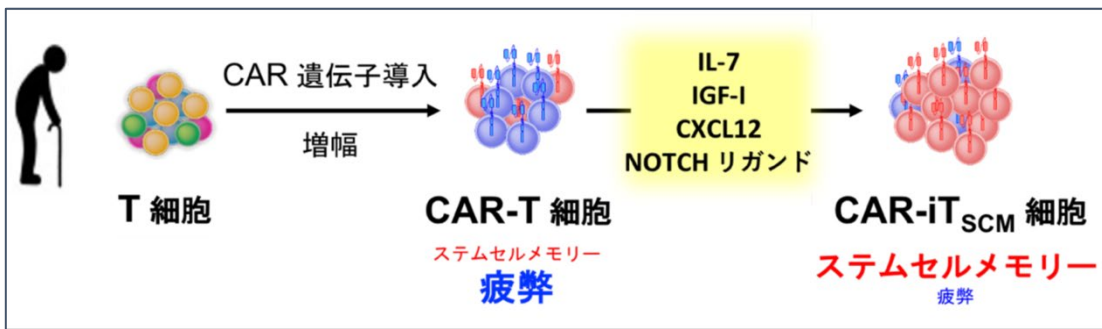
免疫細胞、特に T 細胞はウイルスや細菌だけでなく、がん細胞を体内から排除するのに極めて重要な細胞です。近年、がん患者から T 細胞を分離しがん細胞を攻撃できるように遺伝子を導入した T 細胞 (CAR-T) を、再び患者体内に戻す CAR-T 療法が次世代のがん免疫療法として注目されています。しかしながら、T 細胞は体内や試験管内で何度も刺激を受けることによって疲弊状態へと陥ってしまい、増殖しにくくなり、腫瘍細胞を殺傷する機能も低下します。実際に CAR-T 療法やチェックポイント阻害療法 (注 4) などのがん免疫療法の効果が高い患者では疲弊 T 細胞が少なく、若いメモリー (記憶) T 細胞であるステムセルメモリーが多いことが知られています。CAR-T の作製自体でも T 細胞を長期間体外で増幅するために疲弊化は避けられません。このような疲弊してしまった CAR-T 細胞を患者体内に戻しても十分な治療効果は得られません。一方で、ステムセルメモリーの性質を持った CAR-T 細胞は自己を複製する能力や増殖能力に優れており、長期にわたって治療効果を維持できることが明らかとなっています (図 1)。



## 2. 研究の成果

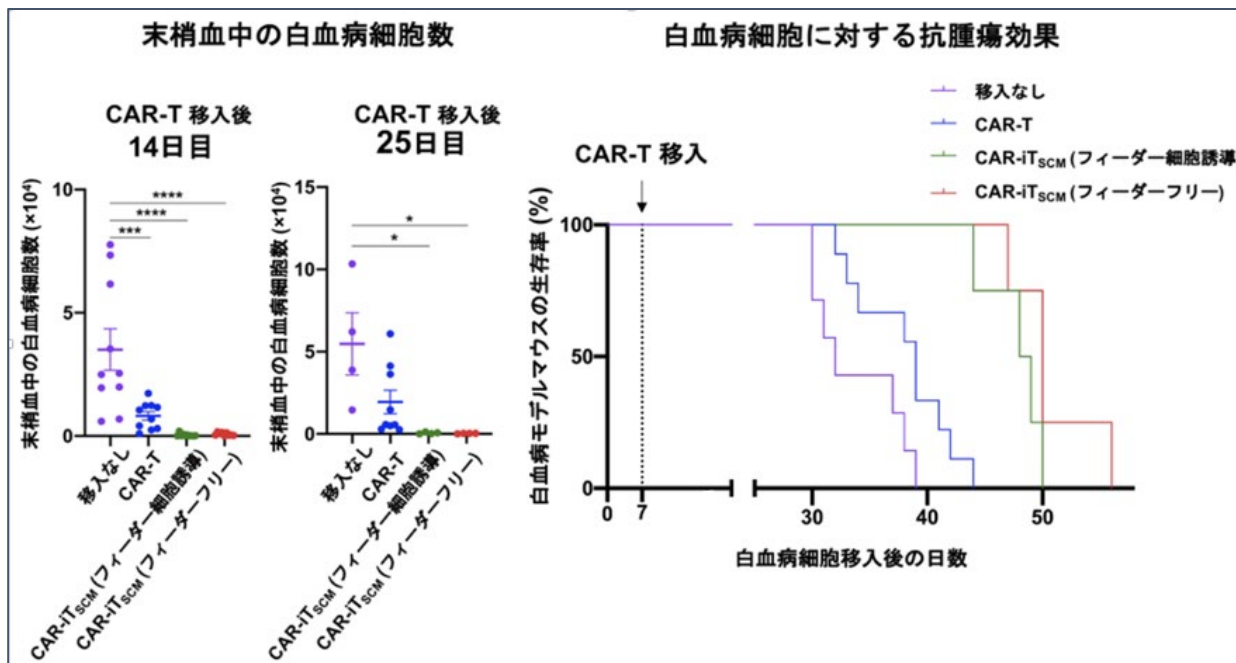
研究グループは、以前に CAR-T 細胞を OP9-hDLL1 細胞と呼ばれるフィーダー細胞 (注 5) と一緒に培養することによってがん細胞と戦うことができる状態へと若返らせる方法を報告しました。この細胞はステムセルメモリー T 細胞に似た性質を示すことから「ステムセルメモリー様 CAR-T 細胞 (CAR-iT<sub>scm</sub>)」と命名しました。しかしながら、この CAR-iT<sub>scm</sub> 誘導方法はフィーダー細胞としてマウス由来の細胞を用いるため、マウス由来成分の混入リスクや培養のスキルを要することから必ずしも臨床での応用には適していないという問題を抱えていました。

本研究では、臨床での応用を見据えてフィーダー細胞に依存しない方法 (フィーダーフリー法) で、疲弊 CAR-T 細胞をより抗腫瘍効果の強い CAR-T 細胞へと若返らせる方法の開発を目指しました。CAR-iT<sub>scm</sub> 誘導にはフィーダー細胞が重要な役割を果たしていると考え、フィーダー細胞であるストローマ細胞 (注 6) が発現する因子についてスクリーニングを行った結果、IL-7、IGF-1、CXCL12、NOTCH リガンドの 4 因子を用いることで、CAR-iT<sub>scm</sub> 誘導のフィーダーフリー化に成功しました (図 2)。



【図2】今回見出したフィーダーフリーの次世代作成 CAR-iT<sub>scm</sub> 作製方法  
 CAR-T細胞を IL-7、IGF-I、CXCL12、NOTCH リガンド存在下で培養することによって  
 ステムセルメモリー様の CAR-T細胞 (CAR-iT<sub>scm</sub>) を作製することに成功した。

フィーダーフリー誘導の CAR-iT<sub>scm</sub> の性質を細胞表面分子の発現や遺伝子プロファイル、代謝状態を確認したところ、フィーダーフリー法で誘導した CAR-iT<sub>scm</sub> 細胞は疲弊が消失しており  
 ステムセルメモリー様の性質を示すことが明らかとなりました。また、がん細胞と反応して急速に増殖し、従来の CAR-T細胞よりも強力な抗腫瘍効果が認められました (図3)。



【図3】白血病モデルマウスに対する CAR-T 療法の治療効果  
 移入なし群や CAR-T 群と比べて、フィーダー細胞で誘導した CAR-iT<sub>scm</sub> とフィーダーフリー法で誘導した CAR-iT<sub>scm</sub> 群では長期にわたる末梢血中の白血病細胞数の減少と生存の延長効果が認められた。

### 3. 今後の展開

研究グループが開発したフィーダーフリー培養法は、疲弊した CAR-T 細胞の若返りを可能とし、より抗腫瘍効果の強いステムセルメモリー様 CAR-T 細胞へと若返らせることに成功しました。本研究成果は、より効果的な CAR-T 療法として早期に臨床応用できることが期待されます。

現在、CAR-T 療法の適応は血液がんのみであり、固形がんは CAR-T 細胞の疲弊が起り易く CAR-T 療法による治療がより難しいと考えられています。今回開発した CAR-iT<sub>SCM</sub> 誘導法はそうした問題を取り払うことができると考えられ、固形がんに対しても治療効果が期待できます。また、用いる CAR の構造上の問題によってはしばしば疲弊が起り易い CAR-T 細胞が生じることが指摘されています。CAR-iT<sub>SCM</sub> 誘導法はこのような CAR の性質を問わない汎用性が期待されます。また CAR-iT<sub>SCM</sub> 誘導の分子メカニズムを解明することで、体外ではなく、がん患者の体内においても疲弊 T 細胞を T<sub>SCM</sub> に転換する方法を見出すことで、これまでにない新たな免疫療法の開発につながることを期待されます。

### 4. 論文

英文タイトル : Rejuvenating effector/exhausted CAR-T cells to stem cell memory-like CAR-T cells by resting them in the presence of CXCL12 and the NOTCH ligand

タイトル和訳 : CXCL12 と NOTCH リガンド存在化で CAR-T 細胞を休息させることで、エフェクター/疲弊 CAR-T 細胞をステムセルメモリー様 CAR-T 細胞へと若返らせることができる。

著者名 : 安藤眞、近藤泰介、富里亘、伊藤美菜子、七野成之、スリラットタナコーン、三瀬節子、中川原賢亮、吉村昭彦

掲載誌 : Cancer Research Communications

DOI : 10.1158/2767-9764.CRC-21-0034

### 5. 研究グループ

- ・慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室（安藤眞、近藤泰介<sup>\*</sup>、スリラットタナコーン、三瀬節子、吉村昭彦）、同内科学教室（呼吸器）（中川原賢亮）

※ 2020年3月31日まで在籍。

- ・九州大学生体防御医学研究所（伊藤美菜子）
- ・東京理科大学生命科学研究所（七野成之）

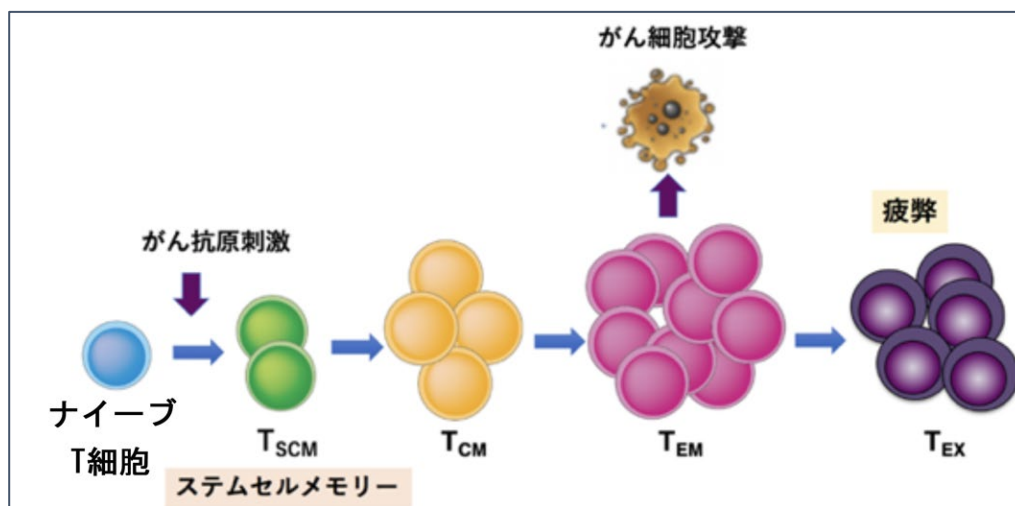
### 6. 特記事項

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域（JP20gm1110009）、JSPS 科研費（JP21H05044）、公益財団法人高松宮妃癌研究基金研究助成金、公益財団法人安田記念医学財団安田医学賞、公益財団法人武田科学振興財団研究助成

金、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団研究助成金、慶應義塾学事振興資金などの支援によって行われました。

### 【用語解説】

- (注1) CAR-T療法：がん患者の末梢血から分離したT細胞にキメラ抗原受容体（CAR）と呼ばれる特定のがん細胞を反応できるようにする分子の遺伝子を導入したT細胞（CAR-T）を作製する。試験管内で増幅したCAR-T細胞をがん患者に再び戻す療法で、CAR-T細胞ががん細胞を殺傷することが期待される。
- (注2) 疲弊T細胞：T細胞は体内や試験管内で慢性的に活性化され続けると増殖できなくなったり、標的細胞を攻撃できなくなったりする。この現象を「疲弊」という。疲弊状態に陥ったT細胞（図4、T<sub>EX</sub>）は、生体内に戻しても増殖能力やがんを攻撃する能力が弱く、高い治療効果を期待できない。このような疲弊化したT細胞はPD-1のようなチェックポイント分子（注4）を多数発現していることが知られている。
- (注3) ステムセルメモリーT細胞：未感作T細胞（ナイーブT細胞）は病原体やがん細胞などの異物と遭遇すると増殖し、活性化されるが、やがて多くは死滅する。しかし一部は次の再感染や再発に備えてメモリーT細胞となる。メモリーT細胞は分化段階の異なる複数の種類、ステムセルメモリーT細胞（T<sub>SCM</sub>）、セントラルメモリーT細胞（T<sub>CM</sub>）、エフェクターメモリーT細胞（T<sub>EM</sub>）（図4）が存在する。この中でがん細胞への攻撃力が最も強く分化が進んだ細胞がT<sub>EM</sub>で、ナイーブT細胞に近く、最も長寿であり、長期にわたって免疫記憶を保持すると考えられているメモリーT細胞がステムセルメモリーT細胞（T<sub>SCM</sub>）である。T<sub>SCM</sub>は分化の進んだT<sub>CM</sub>やT<sub>EM</sub>を数多く生み出すことができる。



【図4】 がんを攻撃するT細胞の分化様式

- (注4) チェックポイント阻害療法：がん細胞は免疫細胞の攻撃から逃れるために、免疫応答にブレーキをかける。免疫チェックポイント分子と呼ばれるたんぱく質は、このようなブレーキの役割を果たしており、その代表的なものがPD-1やCTLA4であり、PD-1や

CTLA4 の機能を抗体により阻害することで腫瘍内の免疫反応を増強するのが免疫チェックポイント阻害療法である。抗 PD-1 抗体の代表的なものがオプジーボであり、発見者の本庶佑教授がノーベル医学生理学賞を受賞した。

(注 5) フィーダー細胞：細胞同士の接触刺激や栄養因子を提供、産生することで周囲の細胞の生存や分化、増殖するための環境を提供する細胞。

(注 6) ストローマ細胞：間質細胞の一種で、フィーダー細胞として試験管内で免疫細胞の発生や iPS 細胞から T 細胞を誘導するのにもよく使われる。

※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 微生物学・免疫学教室

教授 吉村 昭彦（よしむら あきひこ）

TEL：03-5363-3483 FAX：03-5360-1508 E-mail：yoshimura@a6.keio.jp

【AMED 事業に関するお問い合わせ先】

日本医療研究開発機構（AMED）

シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課

TEL：03-6870-2224 FAX：03-6870-2246

E-mail：kenkyuk-ask@amed.go.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒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【本リリースの配信元】までご連絡ください。