

2024年4月26日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

CAR-T療法の効果と安全性を同時に高める人工遺伝子を開発 —難治がんの治癒に向けて—

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所がん免疫研究部門の籠谷勇紀教授、吉川聡明助教授らの研究グループは、タカラバイオ株式会社との共同研究により、がんに対する免疫療法であるキメラ抗原受容体（CAR）-T療法の効果と安全性を同時に高める人工遺伝子の開発に成功しました。

CAR-T療法は、患者自身の血液から取り出したT細胞という免疫細胞を体の外で加工して注射する治療法です。これまでの薬では治療が望めなかった難治性の血液がんに対する治療法として臨床で用いられており、他のがんに対しても応用が期待されています。しかし、多くの場合、がん細胞を完全に消し去る前に注射されたCAR-T細胞が消えてしまい、効果が持続しません。また、逆に効果が高かった患者ではCAR-T細胞の過剰な増殖により重い副作用が起こることがあり、有効性と安全性の両面で改良が必要です。

本研究では、サイトカインという血液中に放出される物質の働きを制御できる人工サイトカイン受容体遺伝子を開発し、これを組込んだCAR-T細胞が長期間にわたりがんを攻撃し、かつ副作用に関わる有毒なサイトカインを無効化できることを示しました。

本研究成果は、2024年4月26日（日本時間）に、米国科学誌 *Cell Reports Medicine* に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

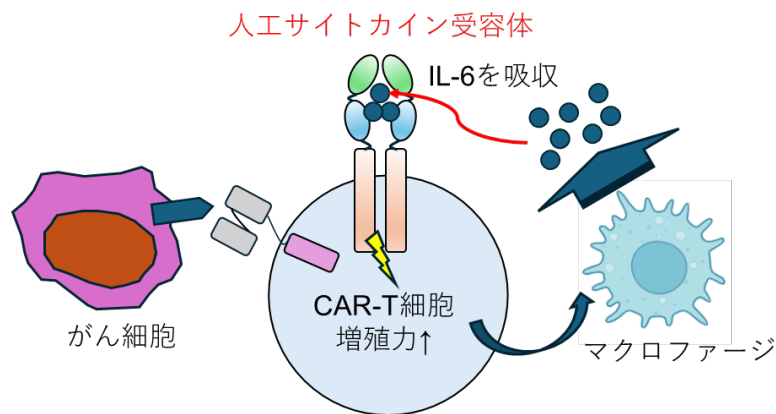
体の中にある免疫細胞を利用してがんの治療を行う「がん免疫療法」が新しい治療法として期待されており、その代表例としてキメラ抗原受容体（CAR）-T療法が挙げられます。この治療では免疫細胞の1つであるT細胞を患者本人の血液から取り出し、体外でCARを発現させる人工遺伝子を導入することで、がん細胞のみを強力に攻撃できるように加工した上で再び体内に戻します。白血病などの一部の血液がんに対して高い効果を既に示しており、他のがんへも応用が期待されています。

しかし、一時的に効果が見られた患者でも、がん細胞が完全に消える前にCAR-T細胞が寿命を迎えて徐々になくなり、残ったがん細胞が再び増殖することで再発が起こります。一方、治療の効果が高かった患者ではCAR-T細胞の過剰な増殖により、サイトカイン放出症候群（注1）と呼ばれる重い副作用が起こることがあります。これは増殖したCAR-T細胞により体の中のマクロファージという別の免疫細胞が活性化され、IL-6というサイトカインが血液中に放出されることにより起こると考えられています。CAR-T療法の効果が高まると必然的に毒性も強くなることから、有効性と安全性をいかに両立させるかが課題となります。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、CAR-T療法の副作用を抑えながらその治療効果を高めるための人工遺伝子を開発しました。この遺伝子は、サイトカイン放出症候群に関わるサイトカインIL-6を吸着する受容体と、T細胞が長期間生きながらえるために重要なサイトカインであるIL-7の受容体をつなぎ合わせたもので、CARとは別にT細胞に導入することで、人工サイトカイン受容体を搭載したCAR-T細胞を作製できます(図1)。

この人工サイトカイン受容体を搭載したCAR-T細胞は、サイトカインIL-6をT細胞自身の中に取り込んで分解することで、血液中のIL-6を減らせることを示しました。さらに、人工サイトカイン受容体を搭載したCAR-T細胞は、現在用いられているCAR-T細胞と比較して高い増殖力を持ち、優れた治療効果につながることを複数のがん治療モデルを用いて確認しました。この人工遺伝子はあらゆるCAR-T細胞に搭載することが可能で、この技術を用いて今後幅広い種類のがんに対して治療効果と安全性に優れたCAR-T細胞の開発につながることを期待されます。



【図1】 CAR-T療法の治療効果と安全性を同時に高める人工サイトカイン受容体の開発

3. 特記事項

本研究は、主に国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究プログラム「サイトカイン放出症候群抑制と治療効果増強を同時に達成する人工サイトカイン受容体を搭載したCAR-T細胞療法の開発」(橋渡し研究支援機関: 名古屋大学)の研究支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル: Development of a chimeric cytokine receptor that captures IL-6 and enhances the antitumor response of CAR-T cells

タイトル和訳: CAR-T細胞の治療効果を高めると同時にIL-6を吸収するキメラサイトカイン受容体の開発

著者名: 吉川 聡明、伊藤 雄介、呉 智聞、粕谷 仁美、中島 貴裕、岡本 幸子、天石 泰典、張 皓淞、李 煬、松川 哲也、井上 聡、籠谷 勇紀

掲載誌: *Cell Reports Medicine*

DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101526

【用語解説】

(注1) サイトカイン放出症候群：CAR-T細胞が、がん細胞を認識して増殖することで、体内のさまざまな免疫細胞にも影響を及ぼします。マクロファージと呼ばれる免疫細胞が活性化されると、全身の炎症を誘導するサイトカインというタンパク質を分泌します。このうち特にIL-6と呼ばれるサイトカインが発熱、血圧の低下など、時に重篤な副作用を引き起こすことが知られており、サイトカイン放出症候群と総称されます。

※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 先端医科学研究所がん免疫研究部門

教授 籠谷 勇紀 (かごや ゆうき)

TEL : 03-5843-6176 FAX : 03-5843-6177 E-mail : ykagoya@keio.jp

<https://tumorimmunol.med.keio.ac.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：飯塚・奈良・岸

〒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

<https://www.med.keio.ac.jp>