

固形がんに対する新規 CAR T 細胞療法の開発

Department of Immunology, University of Toronto 長谷川 加奈

【研究報告書】海外留学補助金

CAR (キメラ抗原受容体) - T 細胞はがん治療において革命的な治療として広く普及し、特に B 細胞性白血病などの血液がんにおいて、効果が認められている。患者の血液を採取し、CAR を発現させた T 細胞を患者体内に戻すという治療であるが、輸注前の CAR-T 細胞産物におけるメモリー T 細胞の数が、患者体内における CAR-T 細胞の残存期間と抗腫瘍効果に関連しているという報告が数多くなされている(M. Kalos et al. *Sci. Transl. Med.* 3, 95ra73, 2011, Fraietta, J. A. et al. *Nat. Med.* 24, 563–571, 2018)。したがって、いかにして T 細胞を分化させないで、CAR T 細胞を作製するかが、現在のこの分野の重要課題となっている。我々の研究室においても、これを目的とした研究が行われおり、CAR の第 5 世代と呼ばれる新たな CAR の構築なども開発されてきた。私は当初、その CAR を用いて、肺がんに対する CAR T 細胞療法の研究を行う予定であったが、CAR を導入する前の T 細胞の活性化方法に焦点を当て、より未分化な T 細胞を誘導するための新たな方法を研究した。

通常 CAR-T 細胞の作製過程において、よく用いられている方法は、プレートやビーズに固相化された抗 CD3/CD28 抗体によって、T 細胞を刺激するものである。その強力な活性化によって増殖能が増進した状態の T 細胞に、レトロウイルスなどによって CAR を遺伝子導入させるのであるが、その活性化方法によって T 細胞を活性化させた場合、T 細胞はエフェクター細胞へと分化してしまうため、ヒトの体内で抗原に出会うとすぐに疲弊してしまい、効果が発揮できない。我々は、CD3 と CD28 を認識する BiTE (bi-specific T-cell engager) を作製し、それを用いて T 細胞を刺激し、未分化な T 細胞を誘導できないか試みた。BiTE は、一般的に T 細胞に発現する抗原 (例えば CD3) と腫瘍細胞に特異的に発現する抗原を認識する 2 つの抗体の抗原認識部位をつないだもので、これによって T 細胞ががん細胞を攻撃しやすくするように開発されたものである。我々は、bi-specific な BiTE の特性を活かし、それぞれの抗原認識部位が T 細胞に発現している CD3 と CD28 を認識する BiTE を作製し、それを用いてナイーブ T 細胞を刺激する実験を行った。その結果、刺激後 7 日目にみると、メモリー T 細胞のマーカーとして知られる TCF1 の発現が、既存の方法

に比べて高いことが分かった(図 a)。したがって、CD3-CD28 BiTE は、より未分化な phenotype を示す T 細胞の誘導可能であることを示した。現在は、そのメカニズムについて解析中である。さらに、その T 細胞に CAR を遺伝子導入すると、phenotype を維持したまま CAR が発現しうることが分かったので(図 b)、その CAR-T 細胞と既存の方法により作製した CAR-T 細胞で、増殖能や抗腫瘍効果に違いがあるかを、現在検討中である。

