

# CAR-T 細胞療法 のトリセツ

チームCAR-Tでの取り組み

細胞療法  
運用学入門

【監修】 高折晃史

【編著】 新井康之

【著】 チームCAR-T

京都大学医学部附属病院

中外医学社

# 巻頭言

キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法が本邦においても臨床現場で用いられるようになり、ほぼ 4 年が経過しました。適応疾患も当初の悪性リンパ腫に加えて多発性骨髄腫にも広がり、従来の化学療法や放射線療法では太刀打ちできなかった難治性造血器腫瘍に対する治療は、大きな転換点を迎えています。

一方で CAR-T 細胞療法は、重症のサイトカイン放出症候群への対処や長期にわたる寛解率向上など、当初より想定されていた課題もさることながら、各症例における適応判断やアフエレーシス枠の設定、ブリッジング治療、さらには投与タイミングの設定など、運用面においての病院間 (CAR-T 実施施設と紹介元施設) および病院内での連携も重要であることがわかってきました。このような連携は医療機関内 (「学」) だけでなく、CAR-T を販売する製薬会社 (「産」)、さらには再生医療等製品の製造販売承認を行う「官」の組織も巻きこむポテンシャルを有しています。そしてこの連携が円滑に進むことによってはじめて、CAR-T 細胞療法を安心して患者さんに提案できるであろうと感じています。

そのような連携の第一歩として、CAR-T 細胞療法をこれからはじめる施設、あるいはすでに実施している施設がその体制をより拡充する際に参考にしていただけるよう、本書を作成しました。CAR-T 実施施設への紹介時に役立つ内容も各所に書かれていますので、紹介元の方々にも是非お目通しいただきたいと思います。また、「産」「官」の方々にも、「学」の現状を知っていただく上で、是非お手にとっていただければ幸いです。

各項目では、京都大学医学部附属病院で CAR-T 細胞療法に携わる医師や看護師、薬剤師、臨床検査技師、臨床工学技士、リハビリ療法士、臨床研究コーディネーターなどが、これまでの経緯を踏まえた当院での現状を詳説し、今後の課題についても言及しています。当院でのここ数年の試行錯誤を紙面上で追体験いただき、各施設でよりよい運用を立ち上げ、CAR-T をはじめとした細胞療法のさらなる発展につなげていただければ幸いに存じます。

2023 年 6 月

京都大学医学部附属病院 病院長・血液内科教授  
高折晃史

# 編者の言葉

—「細胞療法運用学」の揺籃期に寄せて—

CAR-T 細胞療法の実施においては、いかに手順の逸脱を防ぎ、最善の細胞を最良のタイミングで投与できるかという「運用面での最適化」が、極めて重要であると考えています。われわれがこのことによりやく気づいたのは、保険診療での CAR-T 細胞療法を開始して約半年たったころ、経験数として 10～20 症例目のころでしょうか。

それ以降、新型コロナウイルスのパンデミックも含めた大小さまざまな課題に直面しましたが、ご紹介元の先生方の多大なご協力もあり、着実に症例集積とデータ解析を進めることができ、最適な運用を目指した試行錯誤を行ってきました。その甲斐もあり、当院における CAR-T 細胞療法は当初の「お祭り騒ぎ」から「日常診療」へと舵を切り、毎週 1 回の採取と投与というペースで継続することができています。

この軌跡の中で、CAR-T などの細胞療法における「運用最適化」は、関連部署あるいは病院全体での業務改善や効率化の範疇を超え、より俯瞰的なサイエンスの見地からの対応が望ましい内容であると認識するに至りました。もはやこれは「細胞療法運用学」とでも呼ぶべきひとつの学問に値すると考え、一つひとつの検討をこの学問の骨格をなす研究と位置づけて精力的に取り組んでいます。そのような中で適応疾患や製剤種、実施可能施設が拡大するにつれ、当院と同じような課題への直面とそれに対する試行錯誤が全国的になされていることを知り、当院での経験と解決策をお役立ていただきたく、本書の出版を企画しました。

本書の構成としては、CAR-T 細胞療法の時系列に沿って重要なトピックを順番に配置していますが、どの項目から読んでいただいてもすぐにご活用いただけるよう、各項は独立した記載になっています。また、執筆者の生の声をなるべく残すように組み立てています（原稿間の統一などの編集作業は最小限です）ので、さまざまな職種の医療スタッフがどのようなことを考えて日々の業務にあたっているのかを感じていただければと思います。CAR-T 細胞療法において、非常に重要な役割を果たす「紹介元施設の皆様」に向けた項目もあります。

今回の出版にあたっては、沢山の方々にご協力いただきました。本企画の提案を即決でご承諾いただき、後押ししていただいた監修者の高折晃史先生、そして執筆に多くの時間を割いていただいたチーム CAR-T の各部門の専門家の先生方に深く御礼申し上げます。また、編集・出版作業をお引き受けいただいた中外医学社の皆様、特に、企画の段階からお世話になりました青木聡子さんにも、改めて深謝申し上げます。

2023年6月

京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センター・血液内科

新井康之

## 1-2 ● CAR-T の基本

## 1

## CAR-T の構造とその作用機序

## ここがポイント

- ✓ キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗体の可変領域と T 細胞受容体の細胞内領域を遺伝子組み換え技術を用いて融合させた受容体である
- ✓ 遺伝子導入技術により CAR を細胞表面に発現させた T 細胞が CAR-T 細胞である
- ✓ CAR-T 細胞は腫瘍細胞を特異的に認識して、活性化・増殖して抗腫瘍効果を発揮できる

## はじめに

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法を用いた免疫療法は、特に B 細胞腫瘍 (B 前駆細胞急性白血病, B 細胞リンパ腫, 多発性骨髄腫) に対する劇的な効果により、急速に臨床応用が進んでおり、今後も様々な種類の腫瘍に対して応用されることが期待される。CAR-T 細胞療法が抗腫瘍効果を発揮し、ときとして重篤な有害事象をもたらすのは CAR の特徴的な構造と作用機序に原因がある。そこで、CAR-T 細胞の基本的な構造と作用機序について概説する。

## ▶ キメラ抗原受容体 (CAR) の構造と CAR-T 細胞

リンパ球は免疫機能の中枢を担う免疫細胞である。B 細胞と T 細胞はリンパ球の主要なメンバーであり、B 細胞は主に抗体を産生して液性免疫を担い、T 細胞は主に細胞性免疫を担い、直接に細胞を傷害する。キメラ抗原受容体 (CAR) は B 細胞がつくる「抗体 (B 細胞受容体) の可変領域 (抗原結合部位)」と T 細胞が有する「T 細胞受容体の細胞内領域 (シグナル領域)」を、遺伝子改変技術を用いて融合させた人工的な蛋白である **図1**。由来の異なる分子を組み合わせて作成されることからキメラと呼ばれる。

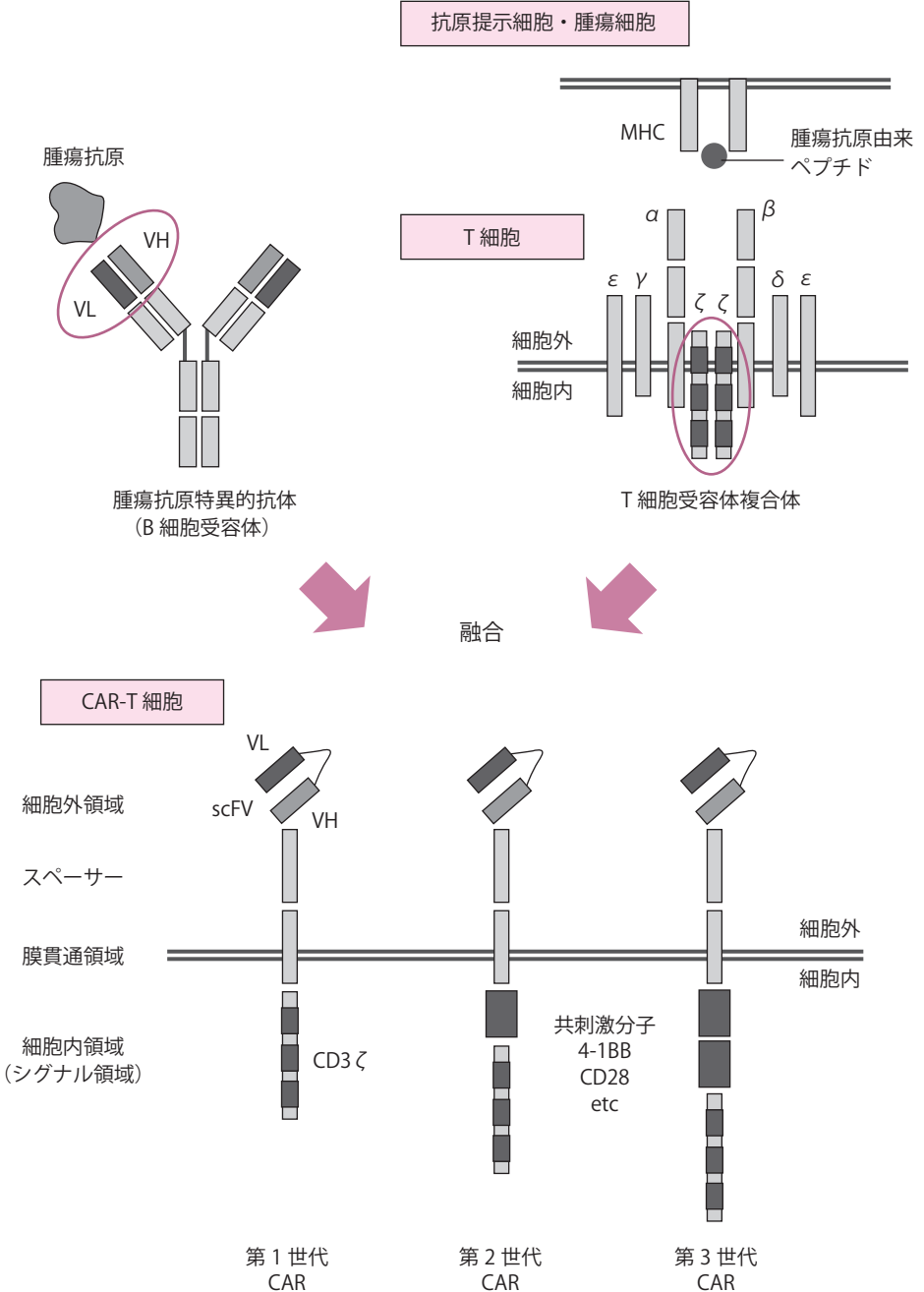


図1 キメラ抗原受容体 (CAR) の構造

### (1) 抗体 (B 細胞受容体)

B 細胞のつくる抗体は B 細胞受容体とも呼ばれ、可変領域 (抗原結合部位) を介して特定の抗原を特異的に認識して強固に結合することができる。抗体は重鎖と軽鎖から成るが、体内には多種多様な B 細胞クローンが存在して、それぞれの B 細胞クローンが異なる可変領域 (重鎖では VH, 軽鎖では VL) を有している。抗体の特異的で強固な結合を利用して、腫瘍に特徴的な抗原に対する抗体が医薬品として既に幅広く用いられている。例えば、B 細胞リンパ腫の治療にひろく用いられているリツキシマブは、CD20 抗原と呼ばれる蛋白に対する抗体で、CD20 をもつ腫瘍細胞 (B 細胞リンパ腫など) を特異的に認識して抗腫瘍効果を示す。抗体医薬品は、体内に投与されると一定期間で分解されてしまうことから、投与されて時間がたつと抗腫瘍効果が失われること、また抗体単独では T 細胞などの免疫細胞を活性化する力が弱いいため、抗腫瘍効果が不十分な場合が少なくないという弱点がある。

### (2) T 細胞受容体

一方、T 細胞が細胞表面に発現する T 細胞受容体は、細胞外から刺激を受けると細胞内領域 (CD3 ζ) にシグナルが伝わり、様々な細胞内シグナル経路を活性化して、T 細胞の増殖と免疫応答を強力に誘導できる。また T 細胞が体内で生存する限りその効果が持続する。したがって、腫瘍に対して特異的に反応する T 細胞受容体をもつ T 細胞を得ることができれば、強力かつ持続的な抗腫瘍効果が期待できる。このような考えのもと、体外で腫瘍特異的な T 細胞を培養増殖して体内に投与する免疫療法や、腫瘍特異的な T 細胞活性化をもたらし得る抗原提示細胞を投与する治療法が開発され一定の効果をあげてきた。しかし、腫瘍特異的な T 細胞を短時間に効率よく活性化させることは困難であった。その背景には、T 細胞受容体を介して T 細胞の活性化を生じさせるには、T 細胞と抗原だけでは十分でなく、主要組織適合性複合体 (MHC) を介して抗原提示細胞が抗原を T 細胞に提示するという、T 細胞受容体の抗原認識過程の複雑さがある。

### (3) キメラ抗原受容体 (CAR)

そこで、B 細胞受容体と T 細胞受容体の双方の強みを生かすべく、開発されたのが CAR で、CAR は抗体の可変領域と T 細胞受容体の細胞内領域を遺伝子改変技術により融合した抗原受容体である<sup>1)</sup>。CAR は、抗体の抗原結合部位のもつ高い抗原結合能力と、T 細胞受容体の細胞内領域が T 細胞自身にもたらす強力で持続的な免疫誘導能力という両者の良い点を併せ持つことで強力な効果が期待できる。CAR の抗原結合部位は抗体の可変領域 (重鎖可変領域 VH と軽