

人工受容体発現細胞でがん治療？！細胞創製時代の幕開け

河原 正浩

人生100年の時代と言われるようになり始め、どう生きようか思案しておられる方も多々おられよう。長生きすれば、病気への遭遇は避けられまい。特に、がんには約半数の人が罹患すると言われ、未だ難治性のもも多く、我々にとって怖い病気であり続けている。患者体内で転移するケースもあり、悪性化した場合には根絶するのが困難で、さまざまな種類のがんを一網打尽に制圧できるような治療法は開発が困難である。従来行われている外科手術、放射線療法、化学療法に加え、近年では免疫療法として、樹状細胞やその提示抗原を用いたがんワクチン療法に加えて、PD-1などの免疫抑制効果を示す免疫チェックポイント分子に対する分子標的薬としての抗体医薬が臨床で使用されるようになってきた。しかし、これらを用いてもすべてのがんに対して十分な効果があるわけではない。これらの免疫療法は、作用機序は異なるものの、つまるところ、がん細胞に対する直接の攻撃者である天然の細胞傷害性T細胞のがん特異性とシグナル伝達能をそのまま用いて寛解を目指す方法である。したがって、T細胞の活性化には抗原提示細胞上のMHCクラスIタンパク質へのがん抗原由来ペプチドの提示や、共役的シグナルを活性化する共刺激分子の発現が必須となる。

しかし、がん微小環境下では免疫抑制的な環境が作られることが多く、完治を難しくしている。そこで、別の機序に基づく免疫療法を複数組み合わせる治療することが打開策として考えられている。その一つとして有望視されているのが、キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR)を遺伝子導入により強制発現させたT細胞を用いた免疫療法、すなわちCAR-T療法である。CARは、「MHCクラスI提示ペプチドや共刺激分子の発現によらず、ある目印となるマーカータンパク質さえがん細胞表面に発現していれば、それを高いアフィニティーで認識して共刺激時と同等の強いシグナルが入る」ように設計された人工受容体である。CARは抗原認識ドメインである一本鎖抗体(scFv)、膜貫通ドメイン、そして共刺激シグナルドメインとT細胞受容体の下流のCD3複合体のシグナル伝達鎖から成る細胞内ドメインを有する。このCARは、もはやペプチド-MHCクラスI複合体ではなく、任意の細胞表面抗原を直接scFvで認識することでT細胞受容体と同等のシグナルが入るものであり、MHCの型が異なる患者にも広く適用できる。

CARの開発の歴史は1980年代にまで遡る。このときは上述のデザインのうち、共刺激シグナルドメインがないタイプのものであった。この場合、T細胞のがん攻撃性は充分ではなく、治療効果は不十分であった。そこで共刺激シグナルドメインとしてCD28、4-1BBなどを加えた改良型CARがデザインされた。この改良型CARは劇

的にがん攻撃性が向上することが分かった¹⁾。ヒト臨床試験においても、CD19陽性B細胞性白血病を標的とした治療において驚異的な治療効果を示したことから、CAR-T療法として世界が注目し、現在多くの企業が参入してきている。

しかし、CAR-T療法にも現状では課題がある。B細胞性白血病以外の種類のがん、特に固形がんでの治療効果はまだ示されていない。固形がんは不均一ながん細胞集団であるため、複数種類の標的抗原を攻撃できるような系も考案されている。また、がん微小環境はTGF- β などのサイトカインの分泌によって免疫抑制的な環境下にあるため、CAR-Tの攻撃性をさらに高める目的で、PD-1欠損CAR-T、共刺激リガンドや免疫刺激サイトカイン分泌能を高めたCAR-T²⁾、さらにはシグナル伝達能を増強させた新規CAR³⁾のデザインなどが行われている。一方、CAR-Tの強い反応性に起因した副作用の低減も課題である。特に、CAR-T活性化に伴うサイトカイン放出症候群は、急性循環不全や多臓器不全などを来すため、CARの活性化レベルを制御する技術が求められている。そこで、標的抗原に加えて外部から加える人工小分子によって活性化レベルを制御可能な改良型CAR⁴⁾や、低酸素状態であるがん微小環境下でのみ活性化されるような低酸素応答性CAR⁵⁾もすでに開発されている。また、正常組織への攻撃(on-target off-tumor toxicity)を抑えるために、がん特異的な変異抗原(ネオアンチゲン)の探索とCAR-Tによる標的化も今後重要になってくると思われる。

遺伝子治療は、特に2000年代初頭に行われた試験でのレトロウイルス挿入変異によるがん化の問題がクローズアップされ、安全性の問題など負の側面が強調されやすかった。一方で、ベクターの改良により安全性は著しく向上してきており、実際にCAR-Tの臨床応用ができる時代となった。したがって、安全性を担保しつつ機能性細胞を創製し利用すれば、既存の手法では治療不可能な重篤ながん患者に対しても、救命が可能なほどの劇的な効果を達成することも可能であろう。まさに、「こんなことできたらいいな♪」と細胞を狙ってデザインし創る時代が来たと言えるだろう。がんに限らず、さまざまな疾患に対して、天然の細胞機能を超えた機能性細胞が活躍する時代がそう遠くない将来に来るはずである。

- 1) June, C. H. *et al.*: *Science*, **359**, 1361 (2018).
- 2) Yeku, O. O. *et al.*: *Sci. Rep.*, **7**, 10451 (2017).
- 3) Kagoya, Y. *et al.*: *Nat. Med.*, **24**, 352 (2018).
- 4) Wu, C. Y. *et al.*: *Science*, **350**, aab4077 (2015).
- 5) Juillerat, A. *et al.*: *Sci. Rep.*, **7**, 39833 (2017).