

急性骨髄性白血病(AML)の新しい治療法を開発

臍帯血由来の免疫細胞療法による白血病治療の新展開

キーワード： がん免疫、免疫学、血液内科学、CAR T 細胞、CAR NK 細胞

【研究成果のポイント】

- ◆ 同種造血幹細胞移植^{※1}後に再発した急性骨髄性白血病(AML)患者に対し、新しく「CAR T 細胞療法^{※2}」、および「臍帯血由来 CAR NK 細胞療法^{※3}」を開発
- ◆ AML は、同種造血幹細胞移植後の再発により死亡するケースが多く、また、他の血液がんで効果を発揮する「CAR T 細胞療法」のターゲットとなりうる抗原が見つかっていなかった
- ◆ KG2032 抗体由来の CAR T 細胞、および臍帯血由来 CAR NK 細胞を作製したところ、いずれも高い抗腫瘍効果を示した

❖ 概要

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの池田峻弥 特任研究員(常勤)(免疫細胞治療学)、大学院医学系研究科保仙直毅 教授(血液・腫瘍内科学/免疫学フロンティア研究センター免疫細胞治療学)らの研究グループは、同種造血幹細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病(AML)患者に対し、HLA-DRB1^{※4} タンパクの遺伝子多型^{※5}を標的とした新規 CAR T 細胞、および臍帯血由来 CAR NK 細胞療法を開発しました。

AML 患者の多くは化学療法のみでは治らず、同種造血幹細胞移植を行います。再発により死亡する症例は少なくありません。CAR T 細胞療法は患者自身の T 細胞に遺伝子改変を施してがん細胞を攻撃する治療法で、白血病や悪性リンパ腫などの治療に用いられます。AML に対してもその開発が期待されていますが、今のところ良い標的抗原が見つかっていないのが現状です。

今回、研究グループは、自作した 14,000 個の抗 AML 細胞抗体の中から、多様な HLA-DRB1(白血球の血液型のようなもので人によって型が異なる)のうち約半分の型を認識する KG2032 抗体を見出しました。一部の患者では、KG2032 抗体を元に CAR T/ NK 細胞を作製すれば、同種移植後に再発した AML 患者の正常血液細胞は攻撃せずに、白血病細胞だけを攻撃することができます(図1)。そこで、KG2032 由来 CAR T 細胞、および臍帯血由来 CAR NK 細胞を作製したところいずれも著明な抗腫瘍効果を示しました。

本研究成果により、今まで同種造血細胞移植をもってしても救えなかった AML 患者の一部を救うことができる可能性があります。さらに、臍帯血を用いた CAR NK 細胞が実用化されれば、すぐに使える、より安価な遺伝子細胞治療を実現する可能性があります。

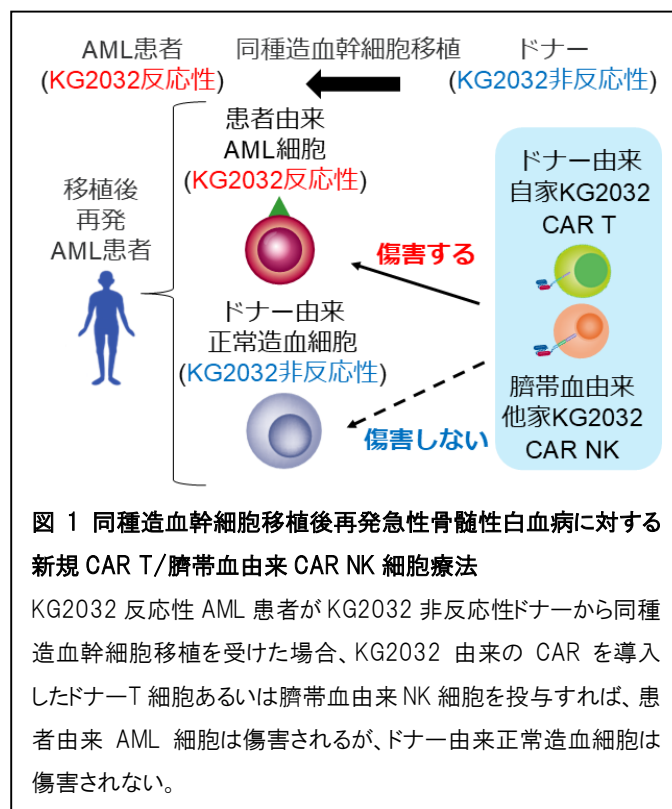


図 1 同種造血幹細胞移植後再発急性骨髄性白血病に対する新規 CAR T/臍帯血由来 CAR NK 細胞療法

KG2032 反応性 AML 患者が KG2032 非反応性ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた場合、KG2032 由来の CAR を導入したドナー T 細胞あるいは臍帯血由来 NK 細胞を投与すれば、患者由来 AML 細胞は傷害されるが、ドナー由来正常造血細胞は傷害されない。

❖ 研究の背景

AML 患者さんの多くは化学療法のみでは治らないため、同種造血幹細胞移植を行います。しかしながら、再発による死亡が多く、同種移植後の AML 患者さんに対する新たな治療法が必要とされています。他の血液がんでは CAR T 細胞が驚異的な効果を示しており、AML に対しても CAR T 細胞の開発が期待されていますが、AML 細胞と正常造血細胞を見分けることの可能な良い標的抗原が存在しないのが現状です。また、CAR T 細胞は患者さんごとに製造する必要がありますが、製造に時間がかかる上、コストが高く、他家由来の細胞治療の開発が望まれています。

❖ 本研究の成果

研究グループは AML 細胞に結合するモノクローナル抗体を多種類作製し、新たな抗原を探すところから研究をスタートしました。研究グループは AML 細胞に結合するモノクローナル抗体約 14,000 クローンの中から B 細胞以外の健常人末梢血に結合せず、AML 患者さんの骨髓由来 AML 細胞に強く結合する KG2032 という抗体を同定しました。また、KG2032 が結合するタンパク質が HLA-DRB1 であることを明らかにしました。HLA-DRB1 とは白血球の血液型のようなもので個人により型が異なりますが、KG2032 は約半分の型に結合することが分かりました。

同種造血細胞移植は多くの AML 患者において行われますが、患者さんとドナーで HLA-DRB1 の型が異なることはよくあります。患者さんの AML 細胞が持つ HLA-DRB1 に KG2032 が結合し、ドナーのそれには結合しない場合、KG2032 は AML 細胞だけを特異的に認識します。そこで KG2032 抗体を元に CAR T 細胞を作製したところ、著明な抗腫瘍効果を示しました(図 2 上)。

さらに、研究グループでは KG2032 由来 CAR を用いて、臍帯血由来 CAR NK 細胞の開発を行い、AML 細胞に対して著明な抗腫瘍効果を持つことを示しました(図 2 下)。

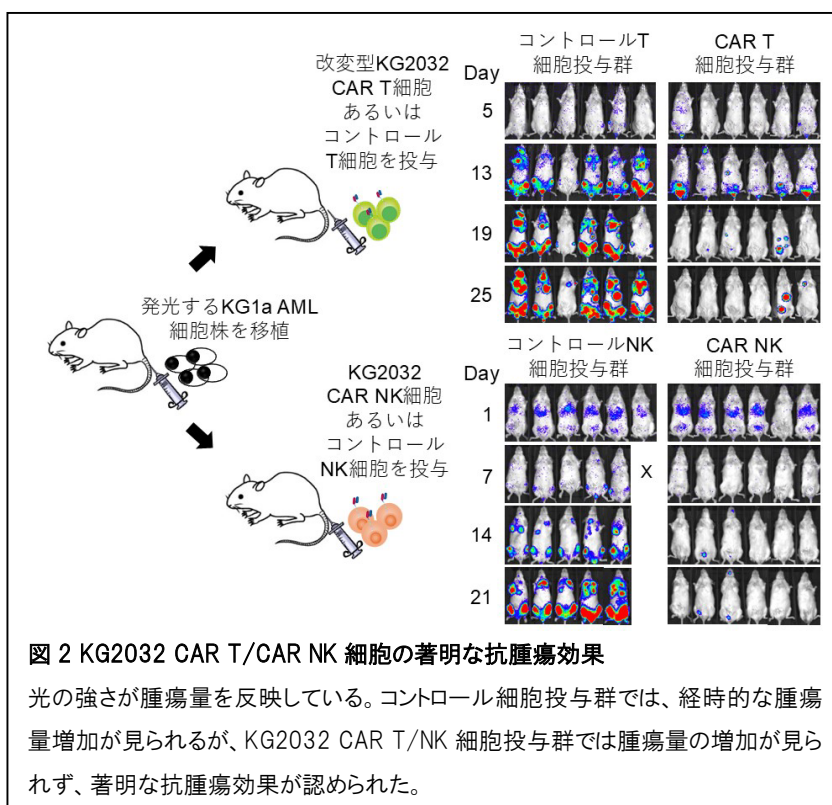
❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、今まで同種造血細胞移植をもってしても救えなかった AML 患者さんの一部を救うことができる可能性があります。また、同種造血幹細胞移植後という状況において、血液細胞に発現する多型分子が CAR T/CAR NK 細胞の治療標的として使えることを初めて示しました。さらに、臍帯血を用いた CAR NK 細胞が実用化されれば、すぐに使える、より安価な遺伝子細胞治療を実現する可能性があります。

❖ 特記事項

【掲載紙】 *Nature Cancer* (2025 年 3 月 24 日オンライン)

【タイトル】“CAR T or NK cells targeting mismatched HLA-DR molecules in acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant”



【著者名】 Shunya Ikeda^{1,21}, Kana Hasegawa^{1,21}, Yosuke Kogue^{2, 3,21}, Takao Arimori⁴, Ryuhei Kawamoto⁵, Tansri Wibowo⁶, Moto Yaga⁶, Yuri Inada⁵, Hirofumi Uehara⁵, Miwa Matsubara⁵, Mana Tachikawa⁵, Makiko Suga³, Shuhei Kida³, Kumi Shibata³, Kazuhito Tsutsumi³, Kentaro Fukushima³, Jiro Fujita³, Tomoaki Ueda³, Shinsuke Kusakabe³, Akihisa Hino³, Michiko Ichii³, Asao Hirose⁷, Hirohisa Nakamae⁷, Masayuki Hino⁷, Takafumi Nakao⁸, Megumu Inoue⁹, Kyoko Yoshihara¹⁰, Satoshi Yoshihara¹⁰, Shuji Ueda¹¹, Tetsuro Tachi¹², Hideki Kuroda¹², Koki Murakami¹², Noriyuki Kijima¹², Haruhiko Kishima¹², Eri Igashira¹³, Mari Murakami¹³, Tsuyoshi Takiuchi¹⁴, Tadashi Kimura¹⁴, Takashi Hiroshima¹⁵, Toru Kimura¹⁵, Yasushi Shintani¹⁵, Chihaya Imai¹⁶, Kosuke Yusa¹⁷, Ryota Mori¹⁸, Takayuki Ogino¹⁸, Hidetoshi Eguchi¹⁸, Kiyoshi Takeda^{1, 13, 19, 20}, Yusuke Oji⁵, Atsushi Kumanogoh^{1, 6, 19, 20}, Junichi Takagi⁴, Naoki Hosen^{1, 3, 19, 20} (*責任著者)

【所属】

1. 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター(iFReC)
2. 大塚製薬株式会社 大阪創薬研究センター
3. 大阪大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
4. 大阪大学 蛋白質研究所
5. 大阪大学 大学院医学系研究科保健学専攻生体病態情報科学講座
6. 大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学
7. 大阪公立大学 大学院医学系研究科 血液腫瘍制御学
8. 大阪市立総合医療センター 血液内科
9. 市立伊丹病院 血液内科
10. 兵庫医科大学病院 血液内科
11. 兵庫県立西宮病院 血液内科
12. 大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経外科学
13. 大阪大学 大学院医学系研究科 免疫制御学
14. 大阪大学 大学院医学系研究科 産科学婦人科学
15. 大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器外科学
16. 富山大学 学術研究部医学系 小児科学講座
17. 京都大学 医生物学研究所 幹細胞遺伝学分野
18. 大阪大学 大学院医学系研究科 消化器外科学
19. 大阪大学 先導的学際研究機構(OTRI) 生命医科学融合フロンティア研究部門
20. 大阪大学 感染症総合教育研究拠点(CiDER)
21. 同等貢献

DOI:<https://doi.org/10.1038/s43018-025-00934-1>

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)(次世代がん医療創生研究事業(2019-2020 急性骨髄性白血病に対する新規 CAR-T 細胞療法の開発、2021-2022 急性骨髄性白血病に対する新規 CAR-T 細胞療法の開発)、再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム(2021-2023 多発性骨髄腫に対する臍帯血由来 CAR-NK 細胞療法の開発)、革新的がん医療実用化研究事業(2023-2025, 同種造血幹細胞移植後再発急性骨髄性白血病患者に対する新規 CAR-T 細胞の開発)、再生医療等実用化研究事業(2024-2026, 同種造血幹細胞移植後急性骨髄性白血病患者に対する臍帯血由来新規 CAR-NK 細胞の開発)、生命科学・創薬研究支援基盤事業(2022-2026、創薬ターゲットおよびバイオ医薬候補品の高品質生産の支援))、日本学術振興会(JSPS)科研費(JP19K16799、JP21K15487、JP26461404、JP20H03710)、化学及血清療法研究所、武田科学振興財団の支援を受けて行われました。

❖ 用語説明

※1 同種造血幹細胞移植

ドナーから採取した造血幹細胞を患者に移植する治療法が造血幹細胞移植である。自己の造血幹細胞を移植する自家移植と他人から移植する同種移植があり、同種移植ではドナーのリンパ球ががん細胞を攻撃する効果がある。

※2 CAR T 細胞療法

リンパ性白血病やリンパ腫に対して効果を示してきた強力ながん免疫療法の一つである。がん細胞に結合する抗体の抗原認識部位と T 細胞を活性化させる 4-1BB および CD3 を融合したキメラ抗原受容体(CAR)を患者の T 細胞に発現させることにより作製された CAR T 細胞は、標的抗原と反応して活性化し、強い細胞傷害活性を発揮し、増殖することによって抗腫瘍効果を示す。

※3 CAR NK 細胞療法

NK 細胞はリンパ球の 1 種であり、がん細胞やウイルス感染細胞を排除する。NK 細胞に上述の CAR を発現させた CAR NK 細胞は CAR T 細胞と比べて製造コストが低く抑えられ、また CAR T 細胞療法の副作用として起こり得るサイトカイン放出症候群を起こさないことが知られている。

※4 HLA-DRB1

エイチエルエーディーアールビーワン。白血球の血液型として発見されたヒト白血球抗原(HLA)のクラス II 抗原 DR の遺伝子型。B 細胞やマクロファージ、樹状細胞などの抗原提示細胞に主に発現しているタンパク質である。

※5 遺伝子多型

個体間で異なる DNA の塩基配列を持つこと。

【保仙直毅教授のコメント】

AML に対する抗体を作り始めてから、約10年の歳月がかかっています。臍帯血を用いた CAR NK 細胞の製造が可能になるまでにも、約 3 年を要しました。改めて継続の重要性を実感しています。白血病の患者さんの為に、少しでも役立てば、これ以上幸いなことはありません。