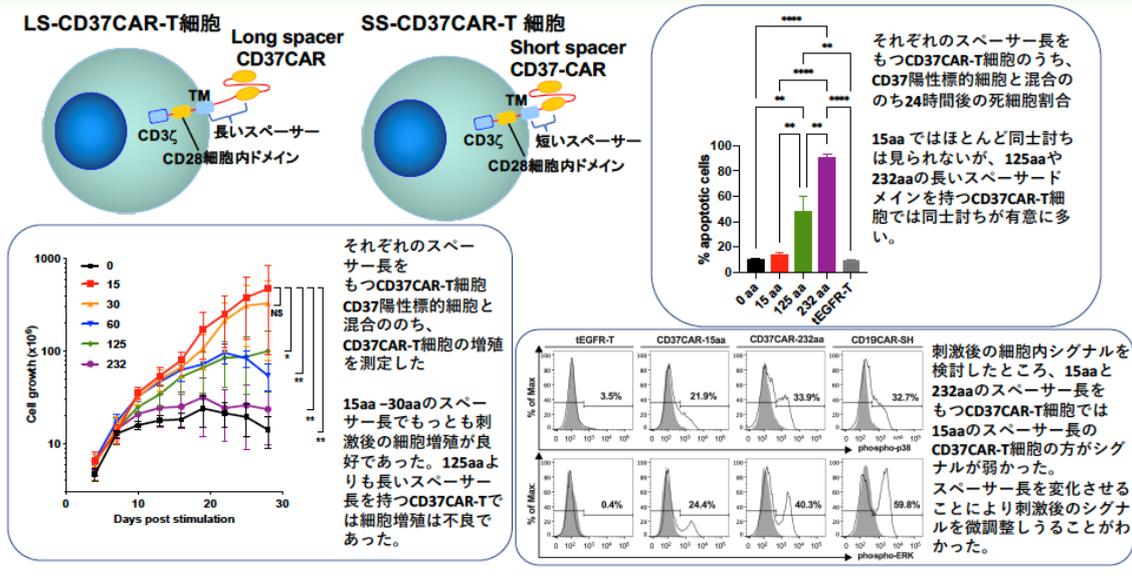


## CD37CAR-T細胞のスペーサー・ドメインの長さによる反応の違い



## 悪性リンパ腫治療に応用が可能となる CD37CAR-T細胞の作成に成功

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学の清井仁教授、寺倉精太郎講師、大学院生 奥野真吾・安達慶高らのグループは B 細胞性悪性リンパ腫等に発現している CD37<sup>\*</sup>1 抗原という標的に対する新規キメラ抗原レセプター (CAR) 遺伝子導入 T 細胞<sup>\*</sup>2 (CAR-T) の作成に成功しました。

近年再発・難治性悪性リンパ腫に対する新規治療として導入された CD19 抗原に対する CAR-T 細胞による治療は、CD19 陽性悪性リンパ腫に対して驚異的な治療効果を示しますが、一方で治療後の再発時に CD19 陰性となって再発することがあることが知られており (CD19 陰転化再発)、これに対する対策が必要であると考えられました。そのため研究グループは、新しい標的抗原として CD37 を選び、CD37 に対する CAR-T の開発を行いました。その過程で CAR の構造を変化させることによって標的に結合した後のシグナルの伝わり方が変化することを見出し、これを用いることで臨床的に使用可能な CD37CAR-T 細胞として作成することができました。研究グループの用いた CD37 抗体では抗原認識部位と細胞をつなぐ部分を長くすると強いシグナルが伝わり、自己抗原も認識してしまう同士討ちが起こりますが、抗原認識部位と細胞をつなぐ部分を短くすることによって伝わるシグナルを調節し、同士討ちを防ぐことができました。CD37 以外の様々な標的抗原に対する CAR を開発するにあたり、それぞれの標的抗原に応じた最適な構造を得るための知見として有用であると考えられます。

本研究成果は、国際科学誌「The Journal of Immunology」(2021 年 6 月 7 日付の電子版)に掲載されました。

## ポイント

- CD37 抗原に対する CAR-T 細胞の構造を変化させることによって、CD37CAR-T 細胞の活性化シグナルを微調整することができた。
- CD37CAR-T は、細胞外部分の長さが長いときには自己の CD37 抗原を認識して同士討ちしたが、細胞外部分を短くすることによって同士討ちをしないようになった。
- 同士討ちしないようにさせることによって、臨床応用可能な CD37CAR-T 細胞を作成できた。

## 1. 背景

近年再発・難治性悪性リンパ腫に対する新規治療として導入された CD19 抗原に対する CAR-T 細胞による治療は、CD19 陽性悪性リンパ腫に対して驚異的な治療効果を示している。一方で治療後の再発時に CD19 陰性となって腫瘍が再発することがあることが知られており（CD19 陰転化再発）、これに対する対策が必要であると考えられた。具体的には、CD19 の他に新たな標的抗原に対する CAR-T を作成することが考えられ、現在 CD19 に加えて CD22<sup>\*3</sup> などの標的抗原を対象として、同時に二つの抗原を標的とした Dual CAR-T 細胞の開発が行われている。我々は悪性リンパ腫の細胞表面に多く発現している CD37 に対する CAR-T 細胞の開発を行った。

## 2. 研究成果

CD37 に対する抗体を改変して CD37CAR-T を作成した。CD37 に結合する CD37 抗体部分に繋がる細胞外のスペーサー・ドメインの長さが長いものから短いものまで数種類を作成したところ、長さが長いスペーサーを持つ（long-spacer, LS）CD37CAR-T 細胞では自己の細胞にごく弱く発現する CD37 を認識して CD37CAR-T 細胞同士の同士討ちが起こっていることがわかった。一方でスペーサー・ドメイン<sup>\*4</sup> を短くした場合（short-spacer, SS）には同士討ちはほとんどなくなった。CD37 刺激後の細胞内のシグナルを調べたところ、SS-CD37CAR-T の方が、シグナルが減弱していることがわかった。スペーサー・ドメインの長さを調節することによって、細胞内に伝わるシグナルを微調整することができることがわかった。

このようにして作成した CD37CAR-T 細胞は、腫瘍表面の CD37 を認識し、CD37 刺激後の CAR-T の増殖は良好であった。一方で、ごく弱く発現している自己の CD37 に対しては、ほとんど反応しなかった。すなわち、作成した CD37CAR-T 細胞を体内に投与しても大きな副反応は起きないことが想定された。腫瘍細胞株を移植した免疫不全マウスに CD19CAR-T 細胞および CD37CAR-T 細胞をそれぞれ投与したところ、CD37CAR-T 細胞投与群の一部は腫瘍が排除された。CD19CAR-T 細胞投与群の方が有意に治療効果が良好であった。このことは SS-CD37CAR-T 細胞では刺激後の細胞内シグナルが減弱していたことで説明される。

## 3. 今後の展開

臨床的に投与可能な CD37CAR-T 細胞を開発した。これにより CD19 に加えて CD37 を標的抗原として CAR-T 細胞によるリンパ腫治療を行うことが可能となる。現在我々のグループでは、CD19 と CD37 の二つの抗原を同時に標的とするため Dual CAR-T 細胞の開発を行っている。臨床的に使用可能な CD19/CD37 dual CAR-T<sup>\*5</sup> 細胞の開発が目標である。

## 4. 用語説明

### ※1 CD37

成熟したリンパ球に発現する抗原であり、成熟 B 細胞性悪性リンパ腫においてよく発現している細胞表面タンパク。

### ※2 キメラ抗原レセプター (CAR)遺伝子導入 T (CAR-T)細胞

抗体等の細胞外ドメインとシグナル伝達のための細胞内ドメインからなる人工レセプターをキメラ抗原レセプターと呼び、これを T リンパ球等の免疫細胞に遺伝子導入して臨床応用されている。CAR-T を遺伝子導入して作成した T リンパ球を CAR-T 細胞と呼び、近年臨床応用されている。

### ※3 CD22

急性リンパ性白血病において CD19 とともに標的とされている細胞表面タンパク。ほとんどすべての急性リンパ性白血病症例において CD19・CD22 とともに高発現することが知られる。

### ※4 スペーサー・ドメイン

細胞外ドメインと膜貫通ドメインをつなぐ部分。

### ※5 Dual CAR-T 細胞

CD19 CAR-T 単独では、CD19 陰性再発が再発症例の半数程度にみられることが明らかとなり、CD22 と CD19 の二つの抗原を同時に認識するように、二つの CAR を遺伝子導入した CAR-T 細胞が開発されている。これ Dual CAR-T 細胞と呼んでいる。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : The Journal of Immunology

論文タイトル : Spacer length modification facilitates discrimination between normal and neoplastic cells and provides clinically relevant CD37 CAR-T cells

著者 : Shingo Okuno<sup>1</sup>, Yoshitaka Adachi<sup>1</sup>, Seitaro Terakura<sup>1</sup>, Jakrawadee Julamanee<sup>1,2</sup>, Toshiyasu Sakai<sup>1</sup>, Koji Umemura<sup>1</sup>, Kotaro Miyao<sup>1</sup>, Tatsunori Goto<sup>1</sup>, Atsushi Murase<sup>1</sup>, Kazuyuki Shimada<sup>1</sup>, Tetsuya Nishida<sup>1</sup>, Makoto Murata<sup>1</sup> and Hitoshi Kiyoi<sup>1</sup>

所属 : 1 Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2 Division of Clinical Hematology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand

DOI : <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000768>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/jou\\_imm\\_210607en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/jou_imm_210607en.pdf)