

固形癌に対する新たな CAR-T 細胞を開発！ ～Eva1 を標的とする CAR-T 細胞療法が肺癌・膵癌 マウスモデルで有効性を示す～

【本研究のポイント】

- 固形癌を標的とする CAR-T 細胞療法^{*1} の開発に成功。
- CAR-T 細胞構造の最適化(スペーサー長や細胞内ドメイン)により、in vitro・in vivo での治療効果を改善。
- Eva1(MPZL2)を標的とするヒト化 CAR-T 細胞(Eva1CAR-T)は、肺癌および膵癌マウスモデルで高い抗腫瘍効果を発揮。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学の尾崎正英 大学院生(現 大阪大学大学院医学系研究科 感染制御学 特任助教)と、平野志帆 大学院生、寺倉精太郎 講師、清井仁 教授らの研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学の砂川真輝 特任助教、國料俊男 病院准教授、江畑智希 教授、および株式会社 CURED との共同研究として Eva1(MPZL2)^{*2} という固形癌に広く発現する抗原を標的としたキメラ抗原受容体 T 細胞(CAR-T 細胞)の開発に成功しました。

白血病や悪性リンパ腫などの血液悪性腫瘍に対する CD19 や BCMA 標的の CAR-T 細胞はすでに臨床応用されていますが、固形癌に対しては CAR-T 細胞療法^{*1} は実用化には至っていません。本研究では、Eva1 が肺癌、膵癌など複数の固形癌で強く発現していることに着目し、ヒト化抗 Eva1 抗体をもとに CAR 構造を設計・最適化しました。短いスペーサー領域^{*4} と、4-1BB あるいは CD79A/CD40 を細胞内ドメイン^{*3} に用いた構造が、がん細胞に対する優れた効果を示しました。

さらに、正常単球に Eva1 が弱く発現している点も評価し、安全性の観点から抗原密度に基づく CAR-T 細胞の反応閾値を定量的に解析しました。その結果、正常細胞に対する過剰な反応を抑制しつつ、腫瘍に対しては有効な反応を示す可能性が明らかとなりました。

この Eva1CAR-T 細胞は、固形癌に対する新たな免疫療法としての臨床応用が期待されます。

本研究成果は、国際科学雑誌「Journal for ImmunoTherapy of Cancer」に 2025 年 5 月 8 日にオンライン掲載されました。

1. 背景

近年、T細胞を遺伝子改変して特定のがん細胞を認識させる「CAR-T細胞療法^{*1}」は、難治性血液悪性腫瘍に対して劇的な治療効果を示し、臨床応用が進んでいます。特にCD19やBCMAといった血液悪性腫瘍特有の抗原を標的としたCAR-T細胞は、再発・難治性B細胞性腫瘍に対して高い奏効率を示し、すでにCD19CAR-T細胞療法^{*1}、BCMACAR-T細胞療法^{*1}ともに市販されて高い効果を挙げています。

一方で、固形癌に対するCAR-T細胞療法^{*1}の臨床応用は未だ実現していません。その最大の理由は、「腫瘍細胞には発現しているが正常組織には発現していない」という理想的な標的抗原がほとんど存在しないことにあります。さらに、固形癌ではT細胞が腫瘍の局所に行きにくいことや、免疫抑制性の腫瘍微小環境、CAR-T細胞の疲弊など、治療効果を妨げる要因が複雑に絡んでいることが知られています。

本研究グループは、Eva1(MPZL2)(^{*2})というタンパク質に注目しました。Eva1は肺癌、膵癌、肝細胞癌、膀胱癌など複数の固形癌で高発現していることが知られており、癌の増殖や転移に関与していることが報告されています。また、Eva1は非常に小型で、細胞表面でTリンパ球に認識された時のシナプス形成を有利にする構造を持つことから、CAR-T細胞の活性化効率を高める可能性が期待されました。これらの理由から、Eva1を標的としたCAR-T細胞の開発と最適化を行うことを本研究の目的としました。

2. 研究成果

本研究では、まずマウス抗Eva1抗体のヒト化を行い、計16種類のヒト化抗体候補の中から、癌抗原に対する特異性とT細胞の増殖能を兼ね備えた抗体配列を選定しました。さらに、CARの構造におけるスペーサー長(抗原とTリンパ球との距離を決定する領域)や、細胞内ドメイン^{*3}(CD28, 4-1BB, CD79A/CD40のT細胞内で反応を増強する領域)を組み合わせた構造を多数作成し、最適な構成の検討を行いました。

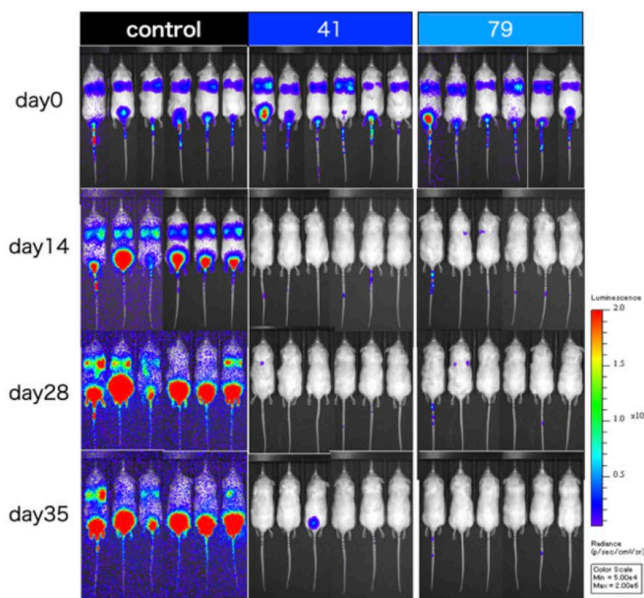
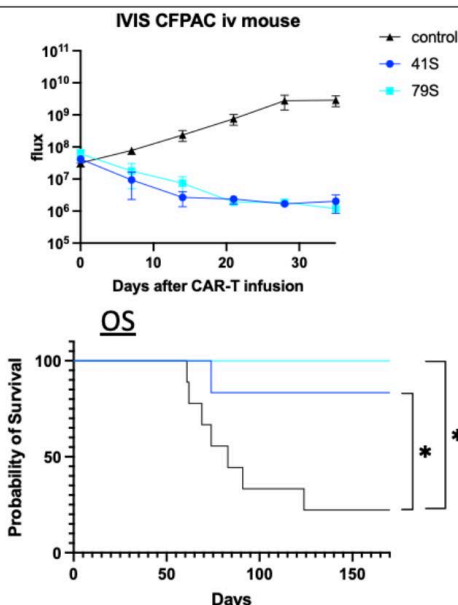
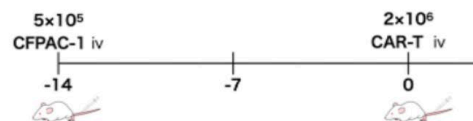
その結果、短いスペーサー領域^{*4}(short spacer)と、4-1BBまたはCD79A/CD40の細胞内ドメイン^{*3}を組み合わせたEva1CAR-T細胞が、*in vitro* および *in vivo* で優れた抗腫瘍効果を示すことが明らかとなりました。特に、肺癌(NCI-H1975)および膵癌(CFPAC-1)を用いたマウスモデルでは、ごく少数のCAR-T細胞投与($1\sim 2\times 10^6$ cells)で腫瘍の完全消失を達成しました。

一方で、正常な単球においてもEva1の弱い発現が確認されたため、安全性評価として、CAR-T細胞が正常細胞と癌細胞をどう識別するかの解析も行いました。その結果、Eva1抗原の発現密度が多い場合に有効な抗原認識とサイトカイン産生が引き起こされることが分かり、抗原密度の低い正常組織での過剰な反応を回避できる可能性が示唆されました。

これらの成果は、Eva1を標的としたCAR-T細胞が、固形癌に対する新たな治療選択肢となり得ることを示すものであり、今後の臨床応用に向けた大きな一歩となります。

膵癌の肺転移マウスモデルでEva1 CAR-T細胞の抗腫瘍効果を認めた

- cell line: CFPAC-1 (膵癌)
- CAR-T : Eva1 CAR-T 4-1BB or CD79A/CD40 Short
- control: CD19 CAR-T



3. 今後の展開

本研究で開発された Eva1CAR-T 細胞は、これまで困難とされてきた固形癌に対する CAR-T細胞療法^{*1}の可能性を拓くものです。今後は、正常組織との反応性をさらに詳細に評価し、ヒトへの安全性を確認した上で、臨床試験への応用が期待されます。また、Eva1 は多様な癌細胞に発現するため、様々な固形癌への適応拡大も検討されます。

【用語説明】

(*1) CAR-T 細胞療法: T 細胞に特定の腫瘍抗原を認識するキメラ抗原受容体を導入し、がん細胞を攻撃させる免疫療法。

(*2) Eva1 (MPZL2): さまざまながん細胞で発現する小型の膜タンパク質。本研究では新規の CAR-T 標的抗原。

(*3) 細胞内ドメイン: CAR-T 細胞ががん細胞に結合した後、細胞内で活性化の信号を伝える部位。CD28 や 4-1BB が代表的である。本研究で用いている CD79A/CD40 は当研究室で開発したオリジナルの細胞内ドメイン。

(*4) スパース領域: CAR の構造中、抗原認識部位と細胞内ドメインをつなぐ部位。細胞膜との距離を決定する部分で、シグナル伝達効率に影響。

【論文情報】

雑誌名: Journal for ImmunoTherapy of Cancer

論文タイトル: **Development and optimization of Eva1 (*MPZL2*) targeting chimeric antigen receptor T cells**

著者: Masahide Osaki¹, Seitaro Terakura^{1*}, Shiho Hirano¹, Takuma Iwasa², Kanako C. Hatanaka³, Yutaka Hatanaka³, Masaki Sunagawa⁴, Toshio Kokuryo⁴, Yoshitaka Adachi¹, Yuki Takeuchi¹, Ryo Hanajiri¹, Chie Sakanaka², Makoto Murata¹, Tomoki Ebata⁴, and Hitoshi Kiyoi¹

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

² CURED Inc., Kumamoto, Japan

³ Center for Development of Advanced Diagnostics, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

⁴ Division of Surgical Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI: [10.1136/jitc-2024-009825](https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009825)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_250508en.pdf