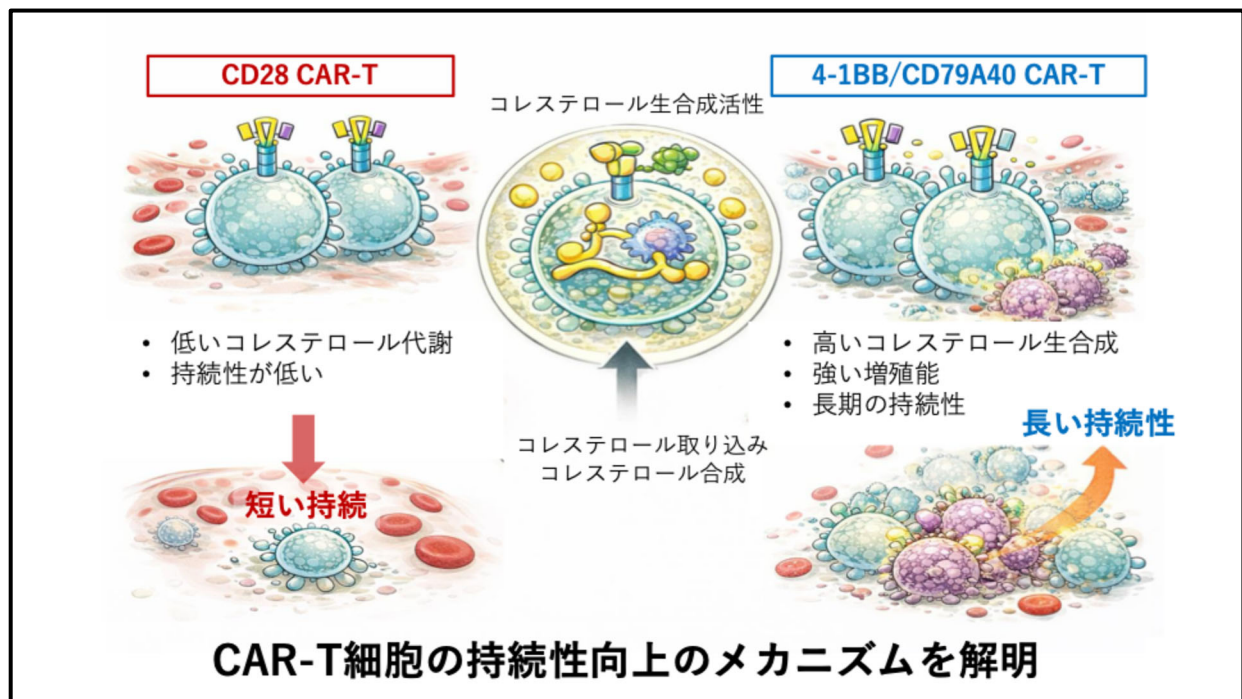


がん免疫療法 CAR-T の効果を支える新しい仕組みを発見 ～コレステロール生合成が CAR-T 細胞の長期活性を保つ鍵に～

【本研究のポイント】

- CAR-T 細胞療法^{*1} の効果が長く続く仕組みの一端を明らかにしました。
- CAR-T 細胞の働きを維持するために、コレステロール^{*2} をつくる代謝^{*3} 経路が重要な役割を果たすことを発見しました。
- 患者データの解析と細胞実験の両方から、この代謝経路が CAR-T 細胞の持続性と関連することを示しました。
- 今回の成果は、CAR-T 細胞療法の効果をさらに高める新しい治療戦略の開発につながる可能性があります。



【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学の竹内裕貴 大学院生、葉名尻良助教、寺倉精太郎 講師、清井仁 教授らの研究グループは、がん免疫療法*⁴ で用いられる CAR-T 細胞が体内で長く働き続けるための新たな仕組みを明らかにしました。

CAR-T 細胞療法は、患者自身の免疫細胞(T 細胞*⁵)を体外で遺伝子改変*⁶ し、がん細胞を効率よく攻撃できるようにしてから体内に戻す治療法で、特に一部の血液がんに対して高い治療効果を示しています。一方で、治療後に CAR-T 細胞がどれだけ長期間体内に残り、働き続けるかには個人差があり、その違いが治療効果の持続性に影響すると考えられてきました。しかし、CAR-T 細胞の持続性を左右する具体的な生物学的仕組みについては、これまで十分に分かっていませんでした。

本研究では、CAR-T 細胞の遺伝子発現*⁷ やタンパク質の変化を網羅的に解析するとともに、細胞実験や患者データの解析を組み合わせることで、CAR-T 細胞の中で「コレステロールを作る働き(コレステロール生合成)」が重要な役割を果たしていることを突き止めました。コレステロールは一般に生活習慣病との関連で知られていますが、細胞の膜を構成したり、細胞の増殖や機能維持に関わったりするなど、細胞の正常な働きにも欠かせない物質です。本研究では、コレステロール生合成に関わる代謝経路が活発な CAR-T 細胞ほど、増殖能力や機能が維持されやすく、体内で長く生存する可能性が高いことが示されました。さらに、この代謝経路を薬剤で調節すると、CAR-T 細胞の増殖や機能に変化が生じることも確認され、コレステロール代謝が CAR-T 細胞の働きを制御する重要な要因であることが明らかになりました。

これらの成果は、CAR-T 細胞の代謝状態を調整することで、治療効果をより長く持続させる新しい治療戦略の開発につながる可能性を示すものです。本研究により、より効果が長く続く CAR-T 細胞療法の開発や、患者ごとに最適な治療を選択するための新しい指標の確立につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 3 月 12 日付(日本時間 3 月 12 日 9 時 15 分)国際科学雑誌『Journal for ImmunoTherapy of Cancer』に掲載されました。

1. 背景

CAR-T 細胞療法は、患者自身の免疫細胞を改変してがん細胞を攻撃させる新しい治療法で、これまで治療が難しかった一部の血液がんに対して高い治療効果を示しています。しかし、すべての患者で長期的な効果が得られるわけではなく、治療後に CAR-T 細胞が体内でどれだけ長く働き続けるかによって、再発のリスクや治療成績が大きく左右されることが知られています。そのため、CAR-T 細胞の持続性を高める仕組みを解明し、治療効果をより長く維持する方法を開発することが重要な課題となっています。また、治療前にどの患者で CAR-T 細胞が長く働く可能性が高いかを予測できれば、より適切な

治療選択につながると期待されています。このような背景から、CAR-T 細胞の体内での長期生存や機能維持を支える分子メカニズムを明らかにする研究が求められていました。

2. 研究成果

本研究では、CAR-T 細胞が体内で長期間にわたり働き続ける仕組みを明らかにするため、遺伝子発現解析、タンパク質解析、細胞機能解析、さらに患者データの解析を組み合わせた総合的な検討を行いました。その結果、CAR-T 細胞の中で「コレステロールを作る代謝経路(コレステロール生合成)」が活発に働いている細胞ほど、増殖能力や機能が維持されやすく、長く生存する傾向があることを見いだしました。コレステロールは一般に生活習慣病との関連で知られていますが、細胞の膜を構成する重要な成分であり、細胞の増殖や機能維持にも欠かせない物質です。本研究は、このコレステロール代謝が CAR-T 細胞の持続性に深く関わることを示した点で、新しい知見を提供するものです。

さらに、コレステロール生合成に関与する遺伝子やタンパク質の発現を詳しく解析したところ、特定の CAR 構造を持つ CAR-T 細胞では、この代謝経路がより強く活性化していることが明らかになりました。また、コレステロール生合成を調節する薬剤を用いた細胞実験では、この代謝経路を抑制すると CAR-T 細胞の増殖や機能が低下することが確認され、コレステロール代謝が CAR-T 細胞の働きを支える重要な要因であることが実験的に裏付けられました。さらに、患者データの解析においても、血中の脂質指標と CAR-T 細胞の体内での持続性との間に関連が見られ、基礎研究の結果と臨床データが一致することが示されました。

また、異なるタイプの CAR-T 細胞を比較したところ、CD28 型の CAR-T 細胞ではコレステロールを作る働きが比較的弱く、体内での増殖や持続性がやや限られる傾向が見られました。一方、4-1BB 型や CD79a/CD40 型の CAR-T 細胞では、コレステロールを作る代謝の働きがより活発で、細胞が増えやすく、長期間体内で働き続けることが確認されました。これらの結果から、CAR-T 細胞の設計の違いによって細胞の代謝の特徴が変わり、その違いが治療効果の持続性に影響する可能性が示されました。

これらの成果は、CAR-T 細胞の代謝状態を適切に制御することで、細胞の機能や持続性を高められる可能性を示しており、今後の CAR-T 細胞設計や治療戦略の改良に重要な手がかりを与えるものと考えられます。また、代謝の状態を指標として、治療効果を予測したり、患者ごとに最適な治療方法を選択したりする新しいアプローチの開発にもつながることが期待されます。

3. 今後の展開

本研究により、CAR-T 細胞の持続性や機能維持にコレステロール生合成を中心とした代謝経路が重要な役割を果たしている可能性が示されました。今後は、CAR-T 細胞の代謝状態をさらに詳細に解析し、どのような条件でこの代謝経路が最も効果的に働くのか

を明らかにすることで、より長期間にわたり高い抗腫瘍効果を維持できる CAR-T 細胞の設計につなげていくことが期待されます。また、コレステロール代謝に関連する分子を指標として、治療前に CAR-T 細胞の効果持続性を予測する新たなバイオマーカー^{*8}の開発や、代謝を調節する薬剤を組み合わせた新しい治療戦略の検討も重要な課題となります。さらに、今回得られた知見を他のがん種やさまざまな免疫細胞療法へと応用することで、免疫療法全体の治療成績向上につながる可能性があり、基礎研究と臨床研究を連携させながら実用化に向けた検討を進めていく予定です。

【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のことです。

(※2)コレステロール: 細胞の膜を作る重要な成分で、細胞の増殖や機能維持にも関わる物質です。体内で合成されるほか、食事からも取り込まれます。

(※3)代謝: 細胞が生きて働くために必要なエネルギーや物質を作り出したり分解したりする一連の化学反応のことです。

(※4)免疫療法: 体が本来持っている免疫の力を利用して、がん細胞を攻撃・排除する治療法の総称です。CAR-T 細胞療法もその一つです。

(※5)T 細胞: 体内に侵入したウイルスや異常な細胞(がん細胞など)を見つけて攻撃する、免疫の中心的な役割を担う白血球の一種です。

(※6)遺伝子改変: 細胞の DNA に新しい遺伝子を加えたり、働きを変えたりする技術で、CAR-T 細胞療法では CAR を作る遺伝子を T 細胞に導入するために用いられます。

(※7)遺伝子発現: DNA に書かれた情報をもとに、細胞内でタンパク質が作られる過程を指します。どの遺伝子がどの程度働いているかを示す指標になります。

(※8)バイオマーカー: 病気の状態や治療効果を予測・評価するために用いられる指標となる物質や遺伝子情報のことです。

【論文情報】

雑誌名: Journal for ImmunoTherapy of Cancer

論文タイトル: **CD79A/CD40 Intracellular Domain Utilizes a 4-1BB-Like Metabolic Pathway Driven by Cholesterol Biosynthesis**

著者: Yuki Takeuchi¹, Seitaro Terakura¹, Kohei Ishigiwa¹, Jakrawadee Julamanee^{1,2}, Shiho Hirano¹, Hirofumi Yokota¹, Shihomi Kuwano¹, Ryo Hanajiri¹, and Hitoshi Kiyoi¹

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

²Stem Cell Laboratory, Hematology Unit, Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Thailand

DOI: [10.1136/jitc-2025-012309](https://doi.org/10.1136/jitc-2025-012309)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_260312en.pdf