

CAR-T 細胞療法におけるフローサイトメトリーを用いた簡便な品質評価法の開発

～個別化医療の実現に向けて～

◎粕谷 仁美¹⁾、籠谷 勇紀¹⁾
愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野¹⁾

背景：細胞を薬として用いるキメラ抗原受容体(CAR)-T 細胞療法が 2019 年に承認され、がん治療における実臨床で用いられている。個々の患者から製造する医薬品であるため、T 細胞の質の違いによる治療効果の差が大きい。将来的には輸注 CAR-T 細胞の品質検証を臨床現場でも行う必要があり、この点で検査部の担う役割は大きい。フローサイトメトリー(FCM)を用いた簡便・実用的な CAR-T 細胞の質評価法を確立できれば、実臨床においてメリットが大きい。

方法：健康人由来末梢血単核球(PBMC)を解析に用いた(全 8 例)。培養 2 日後にレトロウイルスベクターにより CD19 に対する CAR 遺伝子を導入後、さらに 1 週間培養・増殖させたものを輸注産物とした。この時点でメモリー T 細胞形質(CD45RA,CD62L,CCR7,CD27,CD28 の細胞表面発現)を FCM により解析し、過去の臨床試験結果(Fraietta et al. 2018)に基づき、CAR-T 細胞における未分化メモリー形質の割合を高い治療効果の指標とした。培養開始時 T 細胞のメモリー形質、疲弊マーカー(PD1,TIM3,LAG3)を各検体で解析し、CAR-T 細胞の品質に関わる因子をピアソン相関解析

により探索した。その他、CAR-T 細胞の疲弊マーカー、サイトカイン、細胞傷害活性データも取得した。

結果と考察：採取時点の PBMC における個別のメモリー、疲弊形質、及びそれらを任意に組み合わせたデータと、作製された CAR-T 細胞の質(=持続的な治療効果に優れる未分化メモリー形質の割合とその増殖)との相関を網羅的に解析したところ、ナイーブ T 細胞中の CD62L、及び

CD45RA の平均蛍光強度(MFI)と最も高い正の相関を示した。疲弊マーカーは未分化性維持の予測に寄与しなかった。また、現在 CAR-T 細胞の品質評価項目に含まれているサイトカイン分泌や細胞傷害活性は、未分化 CAR-T 細胞の割合と相関を示さず、一過性のエフェクター機能評価は長期的な治療効果の推定に有用ではないことが示唆された。

まとめ：輸注される CAR-T 細胞療法の治療効果予測として採取時点 T 細胞の FCM によるメモリー形質解析が有用であることが示唆され、簡便で測定時間も要しないことから、臨床において応用し得る実践的手法であると考えられる。(連絡先 052-762-6111(内線 7024))