

CAR-T細胞療法で治療の常識を変える～困難へのあくなき挑戦

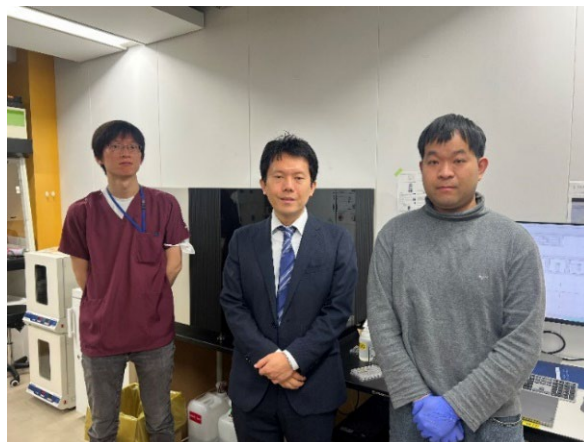
慶應義塾大学
医学部先端医科学研究所
がん免疫研究部門
籠谷 勇紀教授

使用機種

Spectral Cell Analyzer ID7000
Cell Sorter MA900

使用用途

- ・ハイパラメーター特性を活かしたT細胞の異質性や細胞状態の同時解析
- ・ID7000解析等で見つけた細胞のソーティング



籠谷先生は、がん免疫療法、特にCAR-T細胞療法などの細胞治療や腫瘍免疫を専門とされ、免疫細胞を治療に応用する研究・開発のトップランナーとしてご活躍されております。そのご研究内容は、免疫学に関連した多様な生命メカニズムを遺伝子レベル、分子レベルで解明する基礎研究から、その基礎研究結果を治療効果の向上や新規薬剤シーズの実用化に応用するための臨床研究に至るまで多岐にわたっております。今回はお忙しい中、籠谷先生に貴重なお時間をいただき、お話を伺いました。

—先生のご研究内容について教えてください。

私たちは主として体の免疫細胞を活用してがんを治療する「がん免疫療法」の研究をしています。この中で、特に細胞そのものを「薬」として用いる免疫細胞療法、その中でもキメラ抗原受容体（CAR）と呼ばれる遺伝子を細胞に導入して患者さんを治療する方法に注目しております。T細胞をベースとする免疫細胞療法の代表格であるCAR-T細胞療法に関しましては、従来の薬剤で治療が難しかった患者さんが治るという画期的な治療結果が近年注目され、一部の血液がんでは臨床現場でも使われています。しかし、実はまだ長期治療で効果が出る方は30%程度で、有望な治療法とはいえまだまだ改善の余地が大きいのが現実です。そこで私たちは、これらの細胞に対して遺伝子レベルで特殊な改変を加えることにより、より持続的な効果を発揮するCAR-T細胞を作ろうと研究を行っています。

現在は、いつか実際に患者さんに届けられるように、今はまず治験で安全性や効果を確認するための、いわゆる“臨床橋渡し研究”に力を入れている段階です。

また、免疫細胞療法の研究は近年広がりを見せていて、私たちもT細胞だけでなく他の免疫サブセットであるNK細胞やB細胞などを改良することで様々な治療に使えるのではないかと考え、現在、多岐にわたる解析を行っています。また、CAR-T細胞は基本的にある「目印」を見つけてその細胞を攻撃するように設計された細胞なので、目印次第では対象疾患もがんだけでなく、他の様々な疾患にCAR-T細胞を応用できるのではと考えられるようになってきています。特にがん以外で一番進んでいるのが自己免疫疾患で、関節リウマチや全身性エリテマトーデス(1)なども研究対象に含まれ始めています。このようにCAR-T細胞の研究は着実に広がっていて今後の発展が期待される分野だと感じております。

—先生がCAR-T細胞療法に注目された背景をお伺いしてもよろしいでしょうか。

私はもともと血液内科で白血病や悪性リンパ腫という血液がんを治すことを専門にしていました。一般的にこれらの疾患での最初の治療選択肢は化学療法、いわゆる抗がん剤治療になります。そして、それで治らない方や非常にリスクの高い患者様には骨髄移植といって、他の人の骨髄血、もしくは臍帯血移植では臍帯血を使う場合があります。骨髄移植を用いた治療法では、骨髄の中に含まれるT細胞が、白血病細胞やリンパ腫の細胞を攻撃することで、時に一気に病気が治ることもあります。一方で全然効かない人もいて、治療効果の予測が難しいと思う経験がありました。実際は、骨髄の中にどのようなT細胞が含まれているのか、どの抗原を標的にしているのかを十分に把握できないまま臨床の現場では移植していることもあり、効果を事前に予測することがなかなか難しいんです。

そこで特定の分子を明確にターゲットとし、それに特異的でありかつ適切な量のT細胞を準備できる治療法を実現できないかと多くの研究者の方たちが開発を重ねる中で出てきたのが、CAR-T細胞療法をはじめとする遺伝子改変をベースにした免疫細胞療法です。CAR-T細胞療法は標的分子とそれを認識する受容体が遺伝子配列レベルで決まっているT細胞をエフェクター細胞として、その必要な細胞数などを理論的にコントロールした上で構築できる治療法です。

私が臨床をやっている頃にこのCAR-T細胞の一番初期の治療結果が報告されました。小児の白血病患者さんのデータだったのですが(2)、全く抗がん剤が効かなかった症例を対象に、B細胞性白血病に特異的なCAR-T細胞を輸注すると、

80-90%の方で白血病細胞が完全に消えるという衝撃的な結果で、世界中の方が驚きました。この2010年代の最初の成果発表を皮切りに、その後一気に承認までですすんだのは多くの方がご存じのとおりですが、同じ病気の治療に携わっていた私も同様に非常にびっくりしまして、自分も研究したいと思ったのがこのテーマに取り組んだきっかけでしたね。

—がんに対するCAR-T細胞療法では副作用などの課題があるのはよく知られていますが、自己免疫疾患などの他の疾患への応用を考える場合、副作用やその制御に関する課題についてどのようにお考えでしょうか。

副作用にも短期と長期の考え方があるのですが、まず短期的な副作用の主な要因はT細胞の過剰な活性化にあります。例えばそのT細胞を活性化した時にサイトカインという体内での炎症を起こす物質の分泌が過剰になると、時として血圧低下や異常な発熱などのサイトカイン放出症候群という重篤な副作用につながります。最近はこの副作用に対する対処法がある程度確立され、かなりコントロールできるようになってきています。

次に長期的な副作用に関してですが、CAR-T細胞があまりにも長生きしてしまうと、非常に稀ではありますがCAR-T細胞自体が腫瘍化、つまりがんになってしまう可能性が指摘されています。特に自己免疫疾患や良性の疾患の治療で新たにがん化が起きてしまうことは避けたいところです。日本でも臨床で用いられて約7年経つのですが、長期の観察データが少しずつ出るに従って、こうした晩期の障害もわかってきました。これは今後の課題の一つと言えます。

CAR導入+遺伝子改変・人工遺伝子

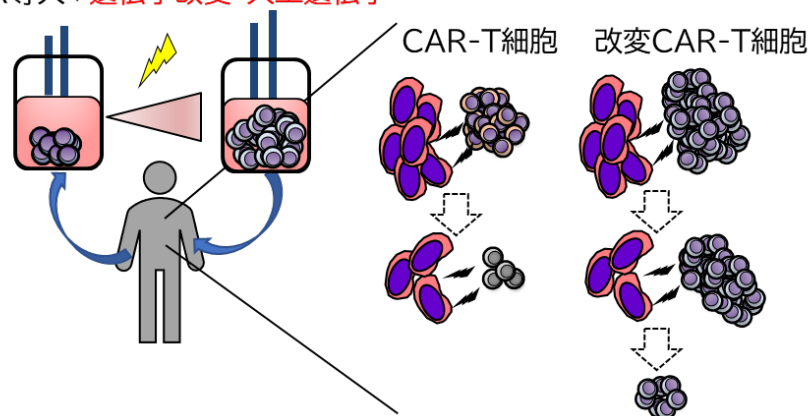


図1：改良を加えより持続的な治療効果を高めたCAR-T細胞の研究開発

—その課題を踏まえると、今先生が取り組まれているT細胞以外の免疫細胞の利用は期待される新しい治療かと思いますが、その開発背景、課題や難しさなども、もしございましたらお聞かせいただければと思います。

本来T細胞は体内で長期間生存してくれるので、長期的な効果の持続性の意味ではとても使い勝手のよい細胞です。ただ現行のCAR-T細胞療法が一番ネックになっているのが患者さん本人の細胞を使う必要があるという点です。というのも非自己の細胞を使うと、いわゆる異物とみなして免疫反応が引き起こされてしまい、治療を受けた人の他の組織をT細胞が攻撃したり、逆に患者さん側の免疫が治療で入ってきたT細胞を攻撃して排除しようとしてしまうのです。このような安全性を含めた観点から、T細胞を使った治療では自己の細胞を使う必要がでてきます。そうすると治療は患者さんごとに個別製造しなければならなくなり、非常にコストもかかり供給体制にも限界が出てきます。ここが今社会実装していく上で一番課題となっていて、当然コストがかかると企業の参入のハードルを高め臨床への応用も遅れることとなります。

それを解決するために、最近ではT細胞以外の細胞にも注目が集まっています。例えばNK細胞は非常に細胞を攻撃する能力が高く、先ほどのT細胞のように特定の受容体を介して異物を鋭敏に認識する仕組み、いわゆるアロ免疫反応が起こりにくいので、他の方の免疫細胞を使った場合でも一般的な薬と同じように大量生産できるという点からも期待が集まっています。一つだけ欠点としては、T細胞は本来非常に長生きで持続的に効かせることができるという意味では最適な免疫細胞なのですが、NK細胞は増殖能があまり高くないので、効率よく製造することができないところですね。またB細胞などは私たちも注目し進めていますが、まだ全く基礎研究レベルで実用化までは時間がかかりますし、他にもいわゆる免疫細胞はマクロファージや樹状細胞などいろいろな種類に分けられていて、それぞれの特性を活かして人工的に改変できないかというコンセプトでいろいろ進められています。

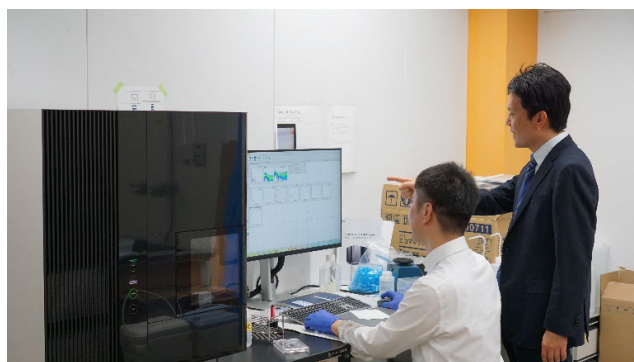
正直なところ、やはり現時点で最も扱いやすいのはT細胞です。*In vitro*での増殖能が高く遺伝子導入による改良も比較的簡単ですし。他の細胞は意外と培養技術が確立されていなかったり技術的な改良の余地があるかな、という印象です。

—ありがとうございます。今進められている研究を、長期的なスパンでどのように拡大していくのか、先生が描かれている未来をお聞かせいただいてもよろしいでしょうか。

そうですね、細胞療法を目指したT細胞の改良については、基礎研究の進展と取るべき方向性が表裏一体なんですよ。例えば改変するといっても具体的にどの遺伝子を標的にするのか、こういった機能を持たせたいのか、じゃあその機能が低下する原因は何かという様々なことを考えながら、現在採るべき方向を追求しています。また、改良の方向性が明らかになった後には、その成果はもちろん実験室の中で完結するものではなく治験に向けて研究を進めていく必要がありますので、その場合は非臨床試験を行う必要もでてきます。さらには医師主導治験というのもありまして、こちらは開発薬の安全性をまず評価するもので、そうした橋渡し研究に力を入れていきたいとも思っています。

あとは先ほどもお話をさせていただきましたが、細胞治療を普及させていく中で自分の細胞を使って加工するとなると、どうしても社会的、医療経済的にも課題が多いので、NK細胞あるいはT細胞をもっと改良して他家の細胞を使えるようにするなど、いろいろな方法を使って何とか克服していきたいです。

もう一つ注目されているのが「*in vivo* CAR-T」といって、体内でT細胞の遺伝子改変をするという技術でして、最近私たちも着手した所です。この技術では、わざわざ体外に細胞を出して改変・増殖させた後に戻すので、（これまでの細胞療法の）非常に複雑な過程を一気に省略して体内だけで完結でき、ある種普通の薬と同じように使えるようになるという革新的な発想です。まだ臨床の実績はないので、これからになりますがこのように新しい技術にも力をいれていきたいと考えています。



一少し話は変わりましたが、フローサイトメーターによるハイパラメータ解析の意義をお聞きしてもよいでしょうか。

私たちが感じるフローサイトメーターの一番の強みは1細胞レベルでプロファイル結果が得られることです。それこそ今シングルセル解析というのは非常に盛んに行われていますが、昔の転写物解析ではバルクの細胞をまとめて採取した上で平均値としての遺伝子発現を調べていたので、いわゆる「細胞間の異質性」はわかりませんでした。それがここ十年でシングルセルRNAseqの技術が急速に発展してきて、大きく研究の在り方を変えました。しかし、実はそのはるか昔からフローサイトメーターのように細胞ごとに発現プロファイルを見る技術はあったんですね。そういう意味では細胞間の異質性を見るにはフローサイトメーターが一番適した解析なのです。

例えば、この異質性を追求する際に、実際何個のパラメーターを“同時に”みることができるのか、ということが課題だったりします。やっぱり単一の指標だけではわからないことがあるので当然何個か組み合わせてプロファイルを見るのですが、例えば10個の発現プロファイルを「個別に」10個見ると「同時に」見るというのは全然違います。AとBの分子がどちらも50%発現しているとしても、両方同時なのか、AとBを発現しているものは全く別の集団なのかを調べる必要がある。特に免疫細胞の場合は見たい分子が複数あるので、その複数のパラメーターが一個一個の細胞でどういう環境を作っているかを把握することが重要で、このためにはフローサイトメーターは必須の分析システムかなと思います。



籠谷勇紀教授

—先生のご研究室では、ソニーのスペクトルアナライザーID7000とセルソーターMA900をご使用いただいています。どのような形でこれらが皆様の研究に貢献できているかお伺いしてもよろしいでしょうか。

先ほどまでにご紹介した生体内の免疫細胞は非常に高い異質性を有しています。例えばメモリーT細胞は一般的に長生きする細胞なのですが、それらはすべて均一ではありません。ここ15年くらいで、増殖能の高い若い細胞と比較的増える能力がない細胞が存在し、そうした違いはT細胞の表面にでている分子プロファイル、大体7,8個のマーカーで細かく区別できることがわかってきました。これらのマルチマーカーを使ってスペクトルアナライザーID7000で一度にサンプルを解析することで、T細胞間の異質性をある程度私たちが求める程度に区別することもわかってきました。

もう一つはT細胞の機能低下、いわゆるT細胞の疲弊という現象があります。この疲弊自体は実際には数千個レベルの遺伝子発現の変化により起こる現象ですが、疲弊の検出自体はフローサイトメトリーの解析では4,5個くらいのマーカーの変化に落とし込むことがある程度可能です。ということはこれらを組み合わせて（T細胞などの識別マーカーを加えて）全部一度に解析できれば、RNAシーケンスなどで網羅的に遺伝子を調べなくてもT細胞の疲弊の大体の特徴をつかむことができることになります。それでも基本的なT細胞を見分けるためには、大体25弱と比較的多いマーカー数が必要になります。以前私たちは既存のフローサイトメーターで解析する場合、メモリーをみるためのパネル、疲弊をみるためのパネルと分ける必要があったのですが、今ID7000では全部1つのパネルに組み込んで同時に見ることができています。別々のパネルだとそれぞれの関係性がわかりにくくなるのですが、同時に見ることで疲弊と分化状態などお互いの分子の関係性を捉えることができるのでより深い詳細な解析ができ、今まで見えなかったものが見えてくるため、ID7000のハイパラメータ特性を非常に有効に活用しています。

MA900については、例えばID7000の解析で自分たちが見つけた興味のある細胞集団を今度はソーティングするために使用しています。T細胞はマーカーだけでなく、その機能解析が非常に重要になるので、あるサイトカインをどのくらい分泌できるのか、標的がん細胞をどの程度攻撃できるのかなど、まだまだ細胞を分けて解析する必要があります。このようにID7000で新しい細胞集団や関連したより詳しいプロファイルを見つけて、今度はそれをMA900でソーティングして具体的に機能を調べていくというアプローチをよくとっております。(3)

—ありがとうございます。ID7000の特にどのようなところを気に入ってご使用いただいていますか？

研究の視点からは、やはり蛍光色素の数が圧倒的に増えるところが一番重宝しています。初めてスペクトル方式を体験した時、原理が従来のフィルター方式から変わること、波長が近接して分離が難しかった色素もスペクトル方式では区別できるところが感動的でした。実際同じレーザー数でも同時に扱える蛍光色素の数が圧倒的に増えるということがとても魅力的です。また実際に使ってみて、装置がとにかく使いやすいです。

ID7000は非常にハイテクな機器なんですが、ユーザーにとって操作も直感的でわかりやすいです。あと自動解析機能が昔の機器と比べて充実してきているので、例えば96サンプルなど非常にサンプルが多い時でも基本的にオートサンプラーで解析できるので、以前の機器では大変だったのでとてもありがたいです。

—MA900についてもお伺いできますでしょうか。

おそらく最近はこの機器も昔に比べて再現性については大きく向上しているとは思いますが、とはいえ現場で一番困るのは流路系のトラブルに起因する再現性の低下です。以前使用していたソーターでは流路に汚れがあるとトラブルが頻発していたんですが、MA900は流路がディスプレイザブルになることで一気にトラブルが減りました。

具体的には、日常的に汚れによって細胞が検出されないとかレーザーが非常に弱いといったトラブルがあったのが大きく改善されました。そういう予期せぬトラブルに見舞われることがないという意味でも、スムーズに使えてるなと思います。

—先生がこちらの研究室を運営していく中で先生のポリシーや大切にされていることをお伺いできればと思います

とにかく新しいこと、意味のあることを見つけようと。研究は例えば一つの論文といっても千差万別です。既存の知見を組み合わせただけでも実は論文は書いてしまいますし、ただそれが本当に意味があるのか、結局他の人がみて次の研究の参考になるかどうか、そういう観点から、必ず新しいコンセプトを作るということは大事な一つだと考えています。

もう一つは私たちは自然科学の中でもがんという病の研究をしているので、基礎研究だけで終わってしまうとあまり意味がなくて。マウスモデルでがんが治りまただけでなく、実際新しい薬の開発を通じて治療法を変える、というところまで到達しないといけない。必ず実用化まで持っていくという目標を持って、この研究が本当に臨床につながり得るかということを問いかけながら進めていくという、この二つの思いがあります。

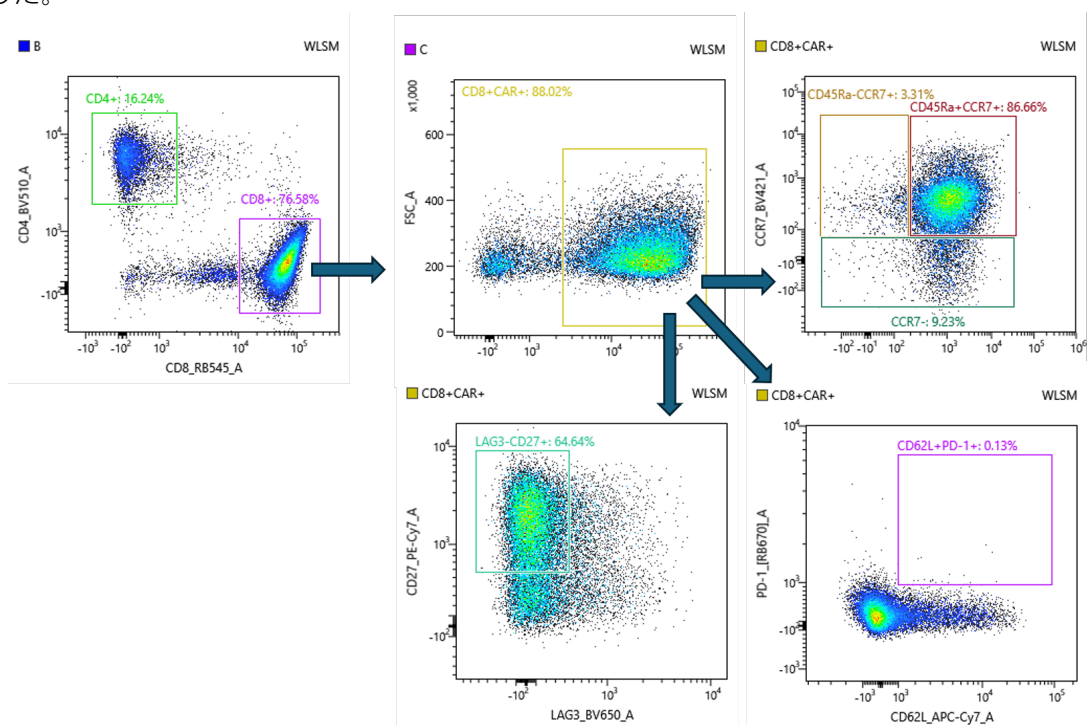


図2：長期生存し持続的な抗腫瘍効果が期待されるT細胞プロファイル解析例

—最後に研究に進みたいと思う若手の方へ
メッセージをいただけますでしょうか。

結構最近では基礎研究に進む人が減っています。
MD、non-MDを問わず博士課程に進む方が
減っているのはデータから明らかなのですが、
おそらく研究って時間がかかるので、努力して
も報われないんじゃないかというイメージがあり
人気がなくなっているのかなと思います。
ただ最近では、研究者の待遇の見直しや将来の
キャリアを描けるよう支援するシステムも整っ
てきています。そうした動きを知ること、必
ずしも報われないものでなく希望を持ってもら
えるかなと。

あとは研究というものは新しいものを生み出
して論文を書いて終わりではなくて、必ずその
知的財産いわゆる特許を申請して社会実装につ
なげていくことができます。研究室に引きこ
もって自分のデータを研究しているだけでなく、
実はすごく社会とつながっていきます。

自分のデータをちゃんと資産として登録する
ことで、企業の方に興味をもていただいたり、
最近では自分で起業する研究者もいますので、
社会とダイナミックにつながっていく仕事でも
あると感じています。

学部生や大学院生の時にそういった研究の先
にあるものをいろんな人の話を聞いて情報を集
めながら、研究の面白さを知ってほしいと思
います。

—大変貴重なお話をありがとうございました

参考文献

- (1) Mackensen et al. Anti-CD19 CAR-T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus.
[Nat Med. 2022;28:2124-2132](#)
- (2) Brentjens et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia.
[Sci Transl Med. 2013;5:177ra38.](#)
- (3) Zhang H, Kagoya Y et al. Constitutive STAT3 signaling, in comparison to STAT5, enhances CAR- T cell efficacy and lowers systemic toxicity.
[Cancer Immunol Res. 2026. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-25-0611.](#)

セルソーターMA900

最大12色の蛍光同時検出と4方向ソーティングに対応

- ・ 96/384シングルセルソート(プレート対応モデル)
- ・ 目的に応じてオリフィスサイズを選択できる
ディスプレイブルソーティングチップ
- ・ 様々な要求に対応できる先進のソーティングシステム
- ・ どなたでもすぐ使える全自動セットアップ
- ・ 12色解析を支えるソフトウェア



スペクトル型セルアナライザーID7000

多数のサンプルを高速・簡便に解析できる
全自動スペクトル型セルアナライザー

- ・ 先進のスペクトル光学技術による高精度かつ安定した解析
- ・ 機器管理から解析までの快適なワークフローを実現
- ・ 日々の実験をより効率的にする384対応3Dオートローダー
とシンプルで直感的な操作/設定



発行元

ソニー株式会社
ライフサイエンス&テクノロジー事業部
ライフサイエンス事業部門 ライフサイエンス営業部

〒220-8750 神奈川県横浜市西区みなとみらい5-1-1
Tel: 0120-667-010
URL: <https://www.sony.co.jp/LS>



Sony Corporation