

総合医科学研究センター 悪性腫瘍治療研究部 部長
細胞加工施設 JIKEI-CPF 運営管理責任者
村橋 睦了



総合医科学研究センター 細胞加工施設 JIKEI-CPFを (Cell processing Facilities) 利用したキムリアによる治療

1 がんの免疫治療としてのキムリア

キムリアの登場は、がん免疫治療の進歩の象徴でもあります。10年前はがん治療に関わる多くの医療者が「免疫治療」に懐疑的でしたが、「チェックポイント阻害薬」という一つのブレイクスルーによって広く支持されるようになりました。細菌やウイルスなど外来病原体に対する免疫システムの対象をがん置き換え「宿主の免疫系を利用して癌を制御する」という考えが実現したと言えます。

がん免疫治療の大きな柱としては以下の2点があります：1) 宿主のがんに対する免疫応答を負に抑制する分子を抑制する；2) 宿主のがんに対する免疫応答を増強させる。ノーベル賞受賞の対象となった「チェックポイント阻害薬」は1)に該当しますが、キムリアは2)のグループに分類でき、がん特異的に発現している分子を標的として免疫細胞で攻撃することにより、がん細胞を排除できるという考えに基づいています。リンパ球の1つであるT細胞が上記のような標的分子をT細胞受容体(TCR)により認識し、殺細胞効果を発揮することが多くの研究室で観察されていたので、そのような細胞を多数作製し、がん治療に応用することが期待されていました。

キムリアはこの考え方に沿って開発されていますが、特にレンチウイルスベクターを用いて抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導

入し、標的分子であるCD19に反応するよう細胞が加工されています(このような細胞加工物をCAR-Tと呼びます)(図1)。すなわちキムリアはCD19を発現したがん細胞に抗腫瘍効果を示すと考えられ、本邦では2019年3月に1)再発または難治のCD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病、2)再発または難治のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を適応として保険承認されました。その治療成績はこれまでの再発難治血液疾患の予後を顕著に改善するものであり(DLBCL国際共同第II相試験 完全奏功40%, 従来治療7%, Schuster SJ, N Engl J Med. 380, 45, 2019)、対象疾患に苦しむ方々にとって大きな福音となっています。

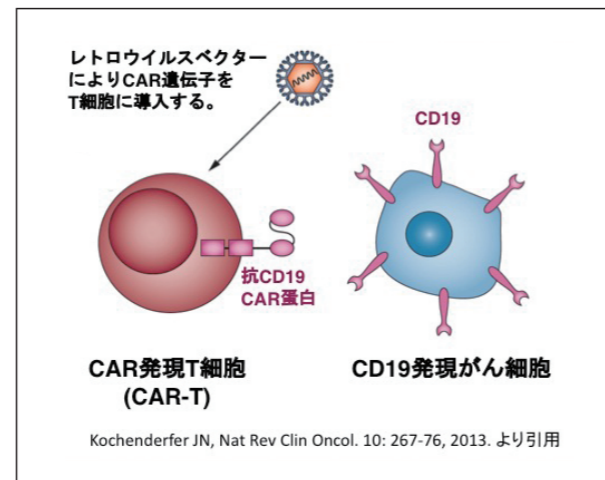


図1 キムリアによる治療のメカニズム

2 キムリアの施設認定基準である「GMP/GCTP」

この細胞製剤キムリアは、製造過程において採取した患者由来リンパ球および遺伝子導入後の細胞加工製品を凍結保管する施設において「GMP/GCTP省令の概念を準用」という要件を課しています。

「GMP」は、Good Manufacturing Practice の略で、「製造管理及び品質管理の基準」と呼ばれており、優れた品質の製品を製造するために必要な製造所の構造設備や製造管理および品質管理の全般にわたって、医薬品製造を行う者が守るべき要件を定めたものです。「GCTP」は Good Gene Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice の略で、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準」とされます。再生医療等製品はヒト由来の細胞・組織等を用いるため、多様で複雑な品質特性を示すとともに高い不均一性を有し、規格で品質を管理することは困難です。したがって、製造工程のコントロールにより品質を担保する品質管理システムの構築が重要になります。本邦においてこの要件を満たし認定された施設は16件、関東では6件という状況で(2020年11月現在)、関連学会・研究会等では多くの患者がキムリアによる治療を受けられず待機していることが報告されています。本学で新たに稼働した細胞加工施設JIKEI-CPFは、ヒト由来細胞を「GMP/GCTP」に準拠し製造することをその理念に掲げており、施設の構造設備と品質管理の体制はキムリアの施設要件を満たしています。また、上記の本邦の現状を鑑みますと、本学でのキムリアの導入は大きな社会



貢献となることが期待されました。さらには附属病院からもご支援をいただき、キムリアによる治療を開始できる体制を速やかに整えることができました。特に、腫瘍・血液内科、輸血・細胞治療部の先生方のご協力に感謝申し上げます。

3 慈恵大学における細胞加工施設 JIKEI-CPFの役割

細胞加工施設 JIKEI-CPF は、先行施設であった「GMP対応細胞・ベクター産生施設」を本間定前教授より引継ぎ、2020年3月外来棟6階に新設されました。同年8月関東信越厚生局より製造許可取得とともに運用を開始しております(図2, 3)。当施設の最大のミッションは、アカデミアシーズの first-in-human を臨床試験もしくは医師主導治療として実施することにあると考えています。このような探索期の臨床研究で初めて分かる知見・トラブルを最適化し、次の開発のステップへつなぐことが目標です。これまで当施設では、本学耳鼻咽喉科による難治性中耳疾患に対する細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療および脳神経外科・小児科と悪性腫瘍治療研究部の共同研究として脳腫瘍に対する免疫細胞療法の臨床試験を実施してきました。耳鼻咽喉科による中耳粘膜再生治療は、AMEDの再生医療実用化研究事業として採択され、まもなく医師主導治療の開始が予定されています。このようにJIKEI-CPFでは、再生医療、がん免疫治療など分野を問わず支援する体制を整えており、CPFご利用をお考えの方は学内外・産学を問わずぜひお気軽にご相談ください。皆様の研究にお役に立てますことを願っております。



▲図3 キムリアの製造: CPFでのリンパ球の調製

◀図2 細胞加工施設JIKEI-CPF 全体レイアウト