

□文献紹介□

CD19 を標的とした CAR T 細胞による B 細胞の持続的除去は、 ループスモデルマウスにおいて非常に効果的な治療法となる

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は、抗 DNA 抗体などの自己抗体が体内で免疫複合体を形成し、組織沈着することで発症する全身性の炎症性疾患である。B 細胞を除去することで SLE の治療が可能と考えられているが、B 細胞傷害作用を持つ抗 CD20 抗体リツキシマブは、2 つの大規模臨床試験で SLE への有効性が確認できなかった。その原因の 1 つとして、B 細胞除去が一過性かつ不完全である可能性が考えられた。

近年、悪性腫瘍の細胞表面抗原を標的としたキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) を患者 T 細胞に遺伝子導入し、腫瘍細胞を殺傷する T 細胞へと改変する「CAR T 細胞療法」が、新規の免疫療法として注目されている。本研究では、B 細胞マーカーである CD19 を標的とした CAR を T 細胞に導入することで SLE の治療が可能か、(NZB×NZW)F₁ と MRL^{fas/fas} の 2 系統の SLE モデルマウスを用いて検討を行った。

まず著者らは、SLE モデルマウスにおいて、CD19 を標的とした CAR を導入した CD8 陽性 T 細胞が、

CD19 陽性 B 細胞を持続的に除去することを確認した。また、これらの個体の多くで血清中の抗 DNA 抗体濃度が検出限界以下となり、蛋白尿および糸球体腎炎、皮膚炎、脾腫などの症状が抑制され、生存期間の有意な延長を確認した。さらに、CAR T 細胞は移植 1 年後も体内で活性を維持しており、CAR T 細胞治療後の個体から脾臓 T 細胞を採取し、他の SLE モデルマウスに養子移植した場合も、CD19 陽性 B 細胞の除去に成功した。CD19 を標的とした CAR T 細胞による免疫療法は、SLE モデルマウスにおいて持続的かつ有効な治療法であり、今後、臨床試験にてヒト SLE 患者に対する治療効果を検証されるべきであると著者らは主張している。

Kansal R, et al: Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med* 11: eaav1648, 2019

(慶應義塾大学 藤田 春美)