



リンパ腫における 新しい免疫細胞療法

鈴木康裕[†]

IRYO Vol. 78 No. 3 (188–192) 2024

【キーワード】 悪性リンパ腫, 免疫チェックポイント阻害薬, CAR-T療法, 二重特異性抗体

はじめに

悪性リンパ腫は、造血器腫瘍の中では最も多い疾患である。国立がん研究センターがん情報サービスによる最新の報告では、2019年に悪性リンパ腫に罹患された患者は年間約3万6千人で、最近は、高齢化の影響もあり悪性リンパ腫の罹患数は増加傾向となっている（図1）。従来の治療は、殺細胞薬を組み合わせた多剤併用療法が主体であったが、近年では、分子標的薬、免疫細胞療法など新規治療薬の開発が進み、臨床の場でも導入されるようになっていく。本稿では、免疫チェックポイント阻害薬、CAR-T療法、二重特異性抗体などリンパ腫における新しい免疫細胞療法について概説する。

免疫チェックポイント阻害薬

T細胞による免疫反応はさまざまなシグナルにより状況に応じた調節を受けている。その中でも腫瘍細胞や免疫細胞に高発現しているPD-1やPD-L1、CTLA-4などに作用して抗腫瘍効果を発揮する免疫チェックポイント阻害薬が、現在、種々のがん腫に

対して使用されている。

悪性リンパ腫においても、いろいろな組織型に対して免疫チェックポイント阻害薬の臨床応用が検討されているが、現在、本邦においては、再発・難治性ホジキンリンパ腫に対してnivolumab, pembrolizumabの2種類のPD-1阻害薬が承認され、再発・難治性の原発縦隔大細胞型B細胞リンパ腫に対してはpembrolizumabが承認されている。

ホジキンリンパ腫は多彩な反応性細胞を背景に少数の腫瘍細胞であるHodgkin/Reed-Sternberg細胞（H/RS細胞）により構成される像を特徴とするリンパ腫である。H/RS細胞やマクロファージにはPD-L1が、その周囲に存在する腫瘍浸潤T細胞にはPD-1が高発現していることが知られている¹⁾。PD-1阻害薬はこれらの細胞間に介在するPD-1シグナルを阻害することによって抗腫瘍効果を発揮すると考えられている²⁾（図2）。未治療進行期ホジキンリンパ腫に対する治療開発も行われており、今後、PD-1阻害薬の位置付けがさらに変わる可能性もある。

また、海外においては、節外性NK/T細胞リンパ腫においてもPD-1阻害薬の良好な治療成績が報告

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科 †医師

著者連絡先：鈴木康裕 国立病院機構名古屋医療センター 血液内科

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

e-mail: yassuzukiyas@gmail.com

(2024年4月8日受付 2024年6月14日受理)

Current Development of Immunotherapy and Cellular Therapy in Malignant Lymphoma

Yasuhiro Suzuki

NHO Nagoya Medical Center

(Received Apr. 8, 2024, Accepted Jun. 14, 2024)

Key Words: malignant lymphoma, immune checkpoint inhibitor, chimeric antigen T cell (CAR-T) therapy, bispecific antibody

例

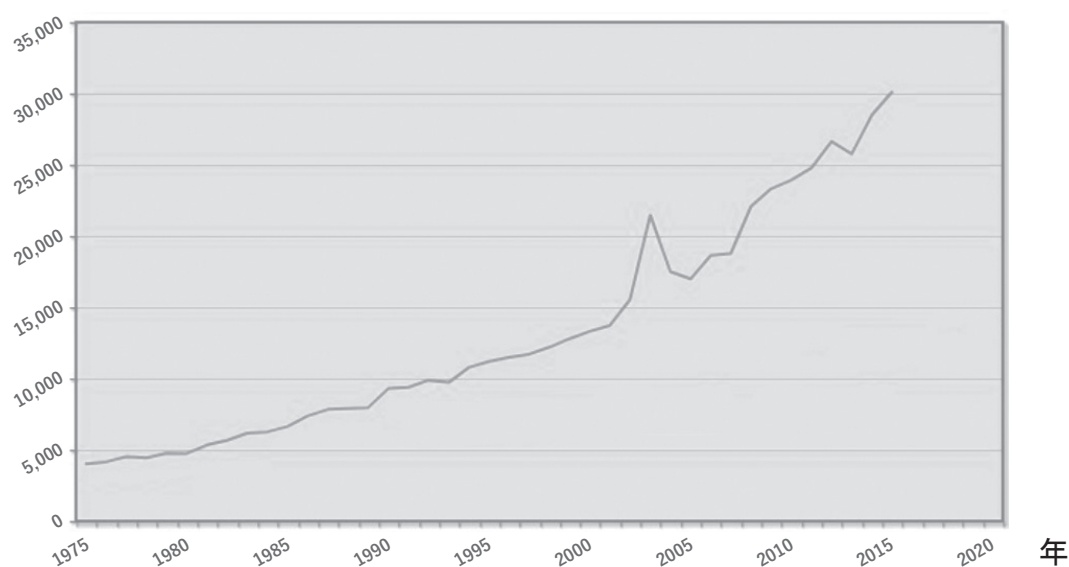


図1 悪性リンパ腫 罹患数の年次推移

国立がん研究センターがん情報サービスによる最新の報告では、2019年に悪性リンパ腫に罹患された患者は年間約3万6千人で、最近、高齢化の影響もあり悪性リンパ腫の罹患数は増加傾向となっている。(国立がん研究センターがん情報サービスホームページより引用・改変)

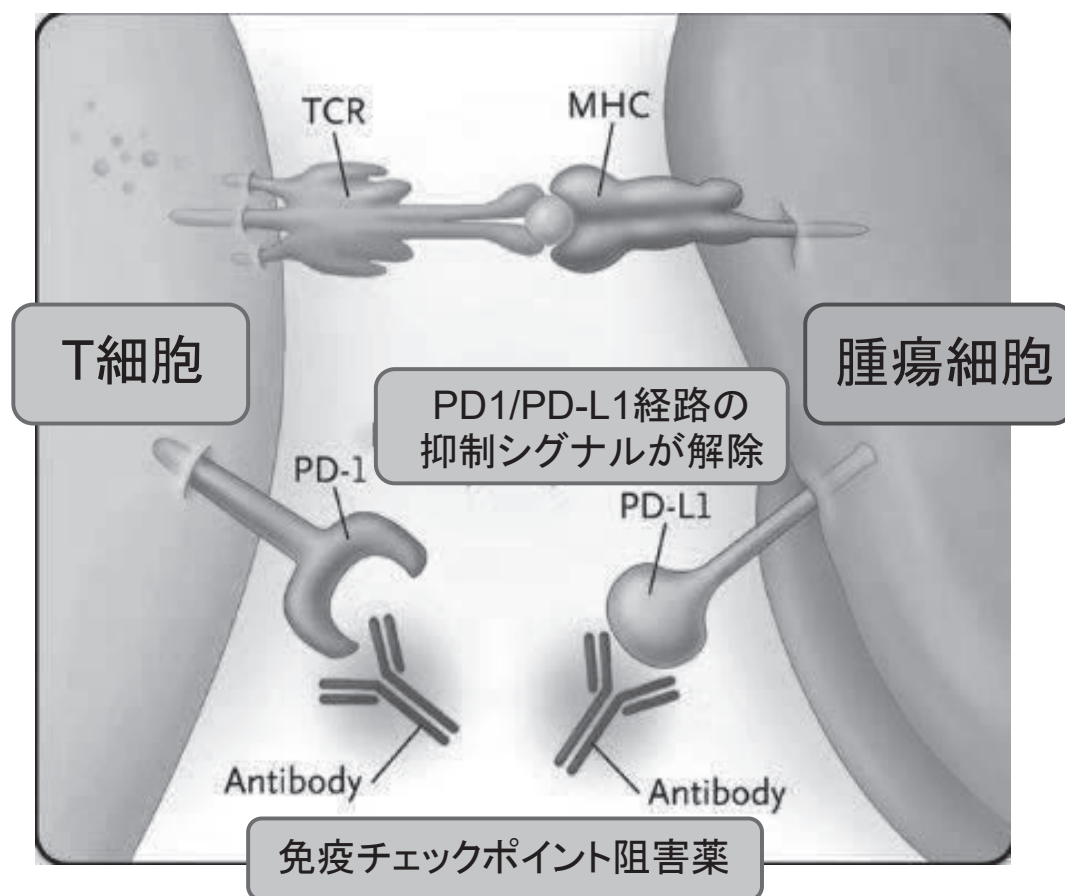


図2 免疫チェックポイント阻害薬の概略

PD-1阻害薬により、PD1/PD-L1経路の抑制シグナルが解除され、T細胞の活性化が持続され、抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。(参考文献2より引用・改変)

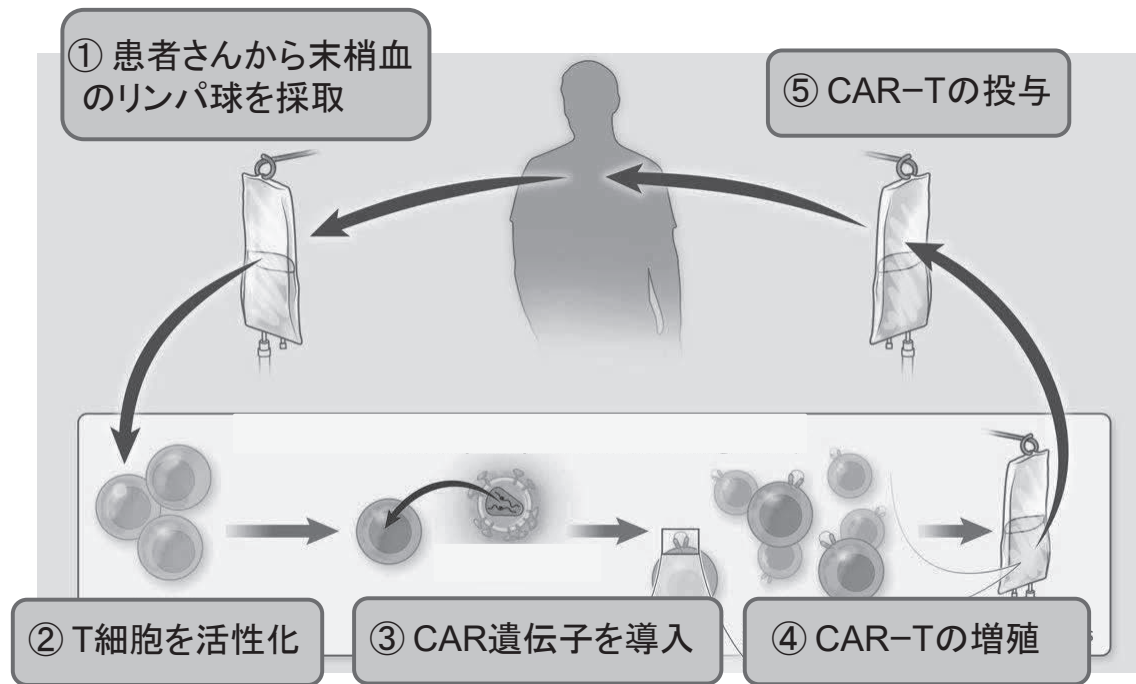


図3 CAR-T療法の概略

CAR-T療法は、患者より採取したT細胞に遺伝子改変技術を用いて、腫瘍細胞の表面抗原を認識するキメラ抗原受容体を発現させ、体外で増殖させた後に体内へ投与する細胞治療である。図に示されるいくつかの工程を経て、CAR-Tが製造され投与される。（参考文献3より引用・改変）

されている。一方で、免疫チェックポイント阻害薬では免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）という特有の有害事象が生じる可能性について留意する必要がある。irAEには、自己免疫性の間質性肺疾患、大腸炎、肝炎、皮膚障害、内分泌障害（下垂体機能低下症、甲状腺機能異常症、1型糖尿病、副腎不全など）、血小板減少症、重症筋無力症、心筋炎、筋炎などが挙げられる。

❖CAR-T療法

キメラ型抗原受容体T細胞（chimeric antigen receptor T-cell：CAR-T）を用いたCAR-T療法は、採取したT細胞に遺伝子改変技術を用いて、腫瘍細胞の表面抗原を認識するキメラ抗原受容体を発現させ、体外で増殖させた後に体内へ投与する細胞治療である³⁾（図3）。CAR-T療法は本邦でも一部のB細胞リンパ腫に対してTisagenlecleucel（Tisa-cel）、Axicabtagene ciloleucel（Axi-cel）、Lisocabtagene maraleuce（Liso-cel）という3種類の製剤が既に保険承認されている。3種類の製剤は用いられている共刺激分子などに違いがあるが、その有効性の差異は明らかではない。製剤によって適応となる組織型

に若干の違いがあることに留意する必要がある。また、再発・難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）に対しては、3種類の製剤のいずれもが承認されているが、製剤により承認条件が異なることに留意する必要がある。

2レジメン以上の治療歴を有する再発・難治性のDLBCLに対しては、Tisa-cel、Axi-cel、Liso-celのいずれも適応承認されている。再発・難治性のDLBCLに対して行われたそれぞれの第Ⅱ相試験（JULIET試験、ZUMA-1試験、TRANSCEND NHL 001試験）の結果では完全寛解割合は40から54%であった^{4)~6)}。一方、初回治療不応または12カ月以内に再発したDLBCLに対する二次治療として、Axi-cel、Liso-celは適応が承認されたが、Tisa-celはこれらの症例に対する適応がない。これは、初回化学療法に抵抗性あるいは12カ月以内に再発したDLBCL症例に対する二次治療としての有効性を評価する第Ⅲ相試験（ZUMA-7試験、TRANSFORM試験、BELINDA試験）の結果による^{7)~9)}。

CAR-T療法は再発・難治性DLBCLに対して有効な治療法であり、上述の初回治療抵抗症例や早期再発症例の他、自家移植後に再発した症例、自家移植

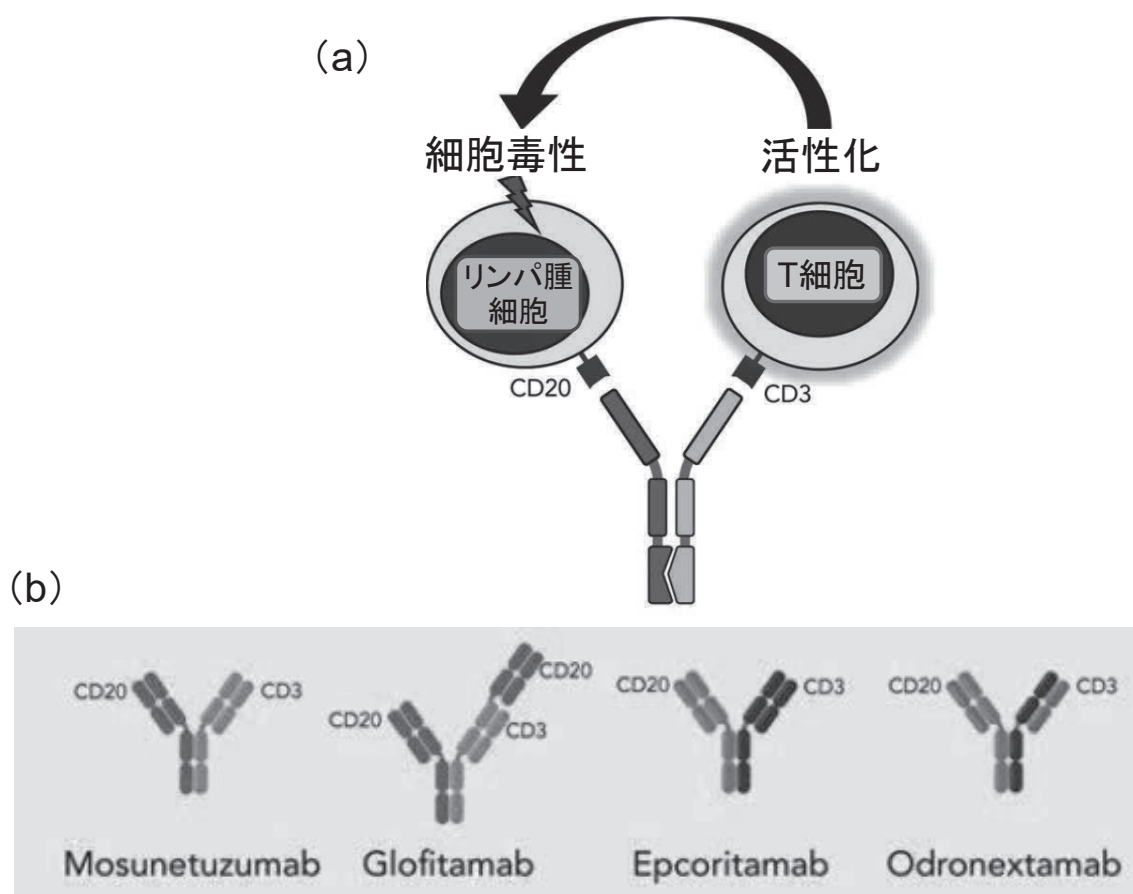


図 4 二重特異性抗体の概略

(a) 二重特異性抗体は、2つの異なる抗原を標的とし同時に結合することができる。B細胞リンパ腫で開発されている二重特異性抗体では、B細胞リンパ腫に発現するCD19やCD20と、T細胞に発現するCD3が標的とされ、活性化したT細胞による免疫応答が起こる。(b) 現在、治療開発されている種々の二重特異性抗体の構造が示されている。(参考文献10より引用・改変)

適応症例でも救済化学療法に奏効を認めないような症例、年齢などで自家移植の適応にはならない症例においてその対象になるものと考えられる。CAR-T療法の適応について適切に判断することが求められている。

CAR-T療法では、サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome: CRS)や免疫細胞関連神経毒性(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: ICANS)など特有の有害事象について対応を含めて留意する必要がある。現時点では本邦においてCAR-T療法が施行できる施設は限定されており、適応や施行時期、リンパ球採取のタイミングなどについてCAR-T療法施行施設と密に連携をとる必要がある。また前治療などの影響により製造不良となる可能性が一定頻度で生じる。CAR-T療法施行までの病勢コントロールも重要である。

二重特異性抗体

二重特異性抗体は2つの異なる抗原を同時に結合する抗体分子である¹⁰⁾(図4a)。B細胞リンパ腫に対していくつかの二重特異性抗体の開発が進んでおり、2024年3月末の時点においてepcoritamabのみが本邦で承認されている。EpcoritamabはCD3とCD20を標的とした二重特異性抗体である。Epcoritamabは皮下注製剤で本邦では2023年9月に再発・難治性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL, 高悪性度B細胞リンパ腫, 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫), 再発・難治性の濾胞性リンパ腫(Grade3B)に対して適応承認されている。海外の第I/II相試験(EPCORE NHL-1; GCT3013-01試験)では、観察期間中央値10.7カ月において、全奏効率は63.1%で完全寛解率は38.9%であった¹¹⁾。現在、併用療法での開発も進められている。

その他、開発が進められている二重特異性抗体に mosunetuzumab, glofitamab, odronextamab などがあり、これらはいずれも CD20 と CD3 とを認識する二重特異性抗体である¹⁰⁾ (図 4 b)。二重特異性抗体は off-the-shelf の薬剤でありアクセスという点では CAR-T 療法と比べて長所であるが、CAR-T 療法との使い分け、施行時期などについて引き続き検討していく必要があります、また、CAR-T 療法と同様に、CRS, ICANS, 血液毒性など有害事象管理に留意する必要があります。

❖おわりに

リンパ腫における新しい免疫細胞療法として、免疫チェックポイント阻害薬、CAR-T 療法、二重特異性抗体について概説した。現在、リンパ腫に対して新たな抗体薬、抗体薬物複合体、シグナル伝達阻害薬など分子標的薬の開発も進められており、免疫細胞療法と他の薬剤との併用療法の開発も進められている。今後、さらなる臨床データの蓄積ならびに分子病態をふまえた治療開発、臨床応用、治療層別化などが期待されている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

[文献]

- 1) Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008 ; **111** : 3220-4.
- 2) Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012 ; **366** : 2517-9.
- 3) Tran E, Longo DL, Urba WJ. A Milestone for CAR T Cells. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 2593-6.
- 4) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019 ; **380** : 45-56.
- 5) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 2531-44.
- 6) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020 ; **396** : 839-52.
- 7) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022 ; **386** : 640-54.
- 8) Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022 ; **399** : 2294-308.
- 9) Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022 ; **386** : 629-39.
- 10) Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2023 ; **141** : 467-80.
- 11) Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2023 ; **41** : 2238-47.