



# 同種造血細胞移植後再発急性骨髄性白血病に対する新規CAR T細胞及び臍帯血由来他家CAR NK細胞療法

医学系研究科 血液・腫瘍内科学

教授 保仙 直毅

Researchmap <https://researchmap.jp/hnaoki/>



## 研究の概要

AML患者の多くは化学療法のみでは治らず、同種造血幹細胞移植を行います。再発により死亡する症例は少なくありません。CAR T細胞療法は患者自身のT細胞に遺伝子改変を施してがん細胞を攻撃する治療法で、白血病や悪性リンパ腫などの治療に用いられます。AMLに対してもその開発が期待されていますが、今のところ良い標的抗原が見つからないのが現状です。我々は、自作した14,000個の抗AML細胞抗体の中から、多様なHLA-DRB1（白血球の血液型のようなもので人によって型が異なる）のうち約半分の型を認識するKG2032抗体を見出しました。KG2032抗体を元にCAR T/NK細胞を作製すれば、同種移植後に再発したAML患者の正常血液細胞は攻撃せずに、白血病細胞だけを攻撃することができます。そこで、KG2032由来CAR T細胞、および臍帯血由来CAR NK細胞を作製したところいずれも著明な抗腫瘍効果を示しました。

## 研究の背景と結果

AML患者さんの多くは化学療法のみでは治らないため、同種造血幹細胞移植を行います。しかしながら、再発による死亡が多く、同種移植後のAML患者さんに対する新たな治療法が必要とされています。他の血液がんではCAR T細胞が驚異的な効果を示しており、AMLに対してもCAR T細胞の開発が期待されていますが、AML細胞と正常造血細胞を見分けることの可能な良い標的抗原が存在しないのが現状です。また、CAR T細胞は患者さんごとに製造する必要がありますが、製造に時間がかかる上、コストが高く、他家由来の細胞治療の開発が望まれています。

我々はAML細胞に結合するモノクローナル抗体を多種類作製し、新たな抗原を探すところから研究をスタートしました。我々はAML細胞に結合するモノクローナル抗体約14,000クローンの中からB細胞以外の健常人末梢血に結合せず、AML患者さんの骨髄由来AML細胞に強く結合するKG2032という抗体を同定しました。また、KG2032が結合するタンパク質がHLA-DRB1であることを明らかにしました。HLA-DRB1とは白血球の血液型のようなもので個人により型が異なりますが、KG2032は約半分の型に結合することが分かりました。

同種造血細胞移植は多くのAML患者において行われますが、患者さんとドナーでHLA-DRB1の型が異なることはよくあります。患者さんのAML細胞が持つHLA-DRB1にKG2032が結合し、ドナーのそれには結合しない場合、KG2032はAML細胞だけを特異的に認識します。そこでKG2032抗体を元にCAR T細胞を作製したところ、著明な抗腫瘍効果を示しました。さらに、我々はKG2032由来CARを用いて、臍帯血由来CAR NK細胞の開発を行い、AML細胞に対して著明な抗腫瘍効果を持つことを示しました。

## 研究の意義と将来展望

本研究成果により、今まで同種造血細胞移植をもってしても救えなかったAML患者の一部を救うことができる可能性があります。さらに、臍帯血を用いたCAR NK細胞が実用化されれば、すぐに使える、より安価な遺伝子細胞治療を実現する可能性があります。

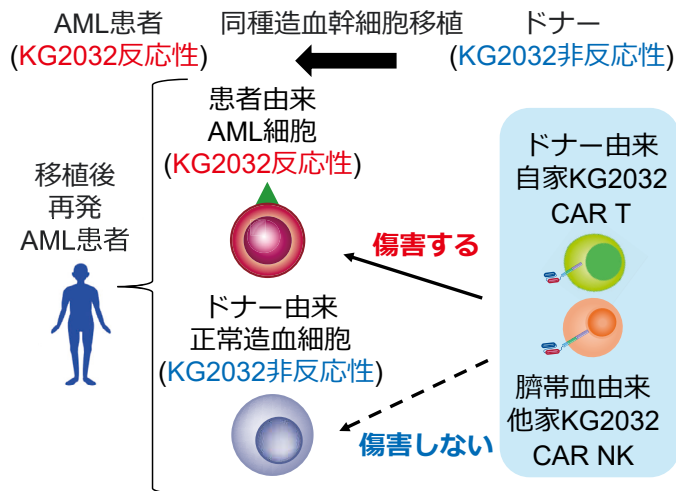


図1 同種造血幹細胞移植後再発急性骨髄性白血病に対する新規CAR T細胞療法  
KG2032反応性AML患者がKG2032非反応性ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた場合、KG2032由来のCARを導入したドナーT細胞あるいは臍帯血由来NK細胞を投与すれば、患者由来AML細胞は傷害されるが、ドナー由来正常造血細胞は傷害されない。

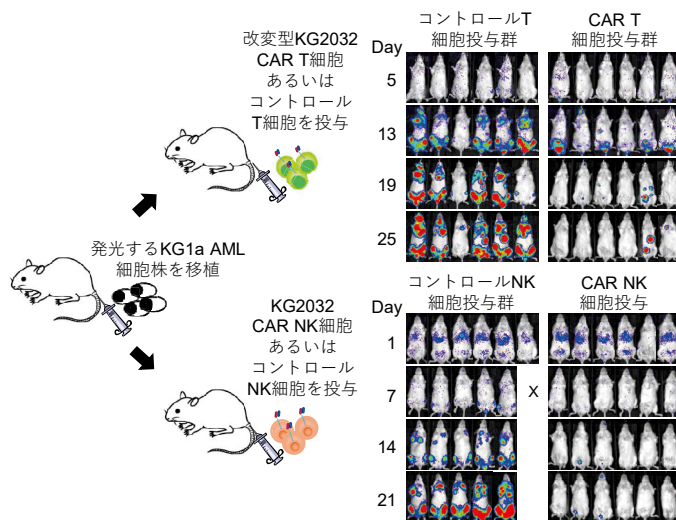


図2 KG2032 CAR T/CAR NK細胞の著明な抗腫瘍効果  
光の強さが腫瘍量を反映している。コントロール細胞投与群では、経時的な腫瘍量増加が見られるが、KG2032 CAR T/NK細胞投与群では腫瘍量の増加が見られず、著明な抗腫瘍効果が認められた。

特許 特願2022-188561 (PCT/JP2023/042029)

論文 Ikeda, Shunya et al. CAR T or NK cells targeting mismatched HLA-DR molecules in acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Nat Cancer. 2025, 6, 595-611. doi: 10.1038/s43018-025-00934-1

参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bldon/> (JP)  
[http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/naoki\\_hosen/](http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/naoki_hosen/) (EN/JP)

キーワード CAR T細胞、CAR NK細胞、白血病