

B細胞腫瘍に対するCAR-T治療の副作用 (神経毒性)を予測する髄液中タンパク質マーカー の同定と実用化

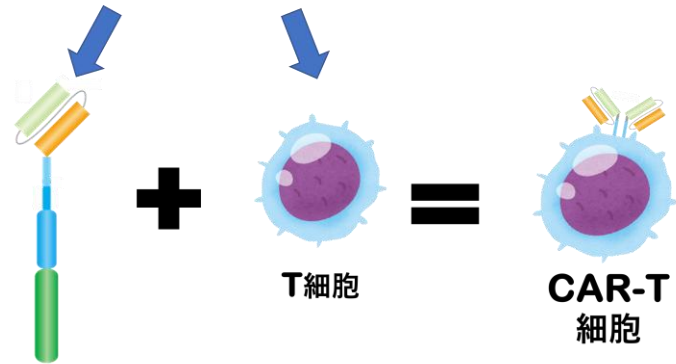
九州大学病院 検査部

助教 瀬戸山 大樹

2025年8月7日

CAR-T細胞療法

CAR-Tとは

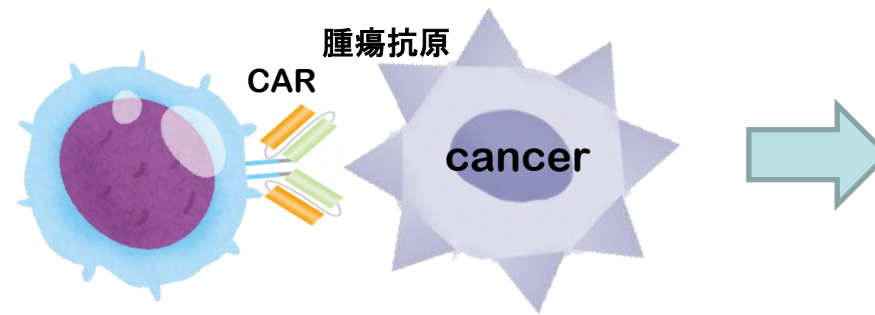


Chimeric Antigen Receptor
(キメラ抗原受容体)

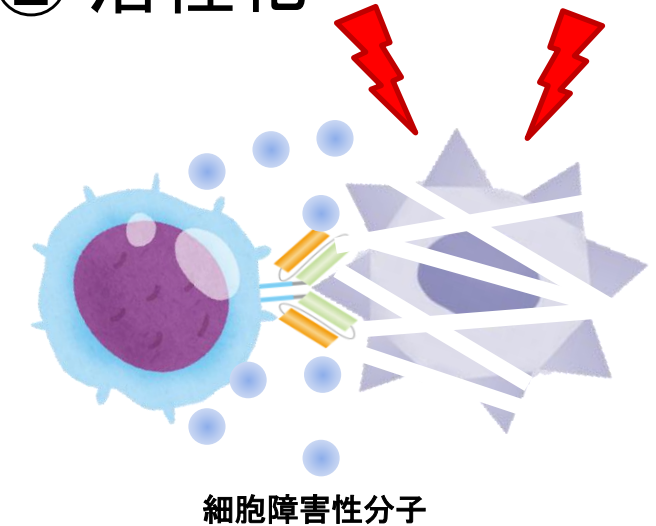
血液細胞のがんに適用

- 悪性リンパ腫: **8番目**に多い
- 白血病: **17番目**に多い

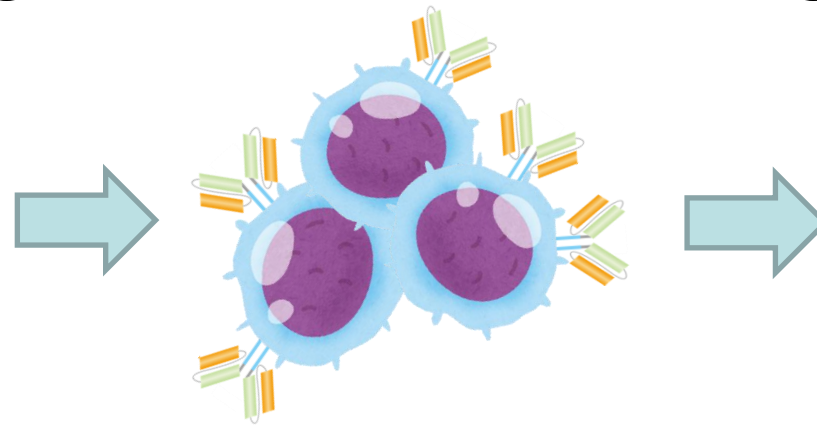
① 腫瘍細胞の抗原と結合



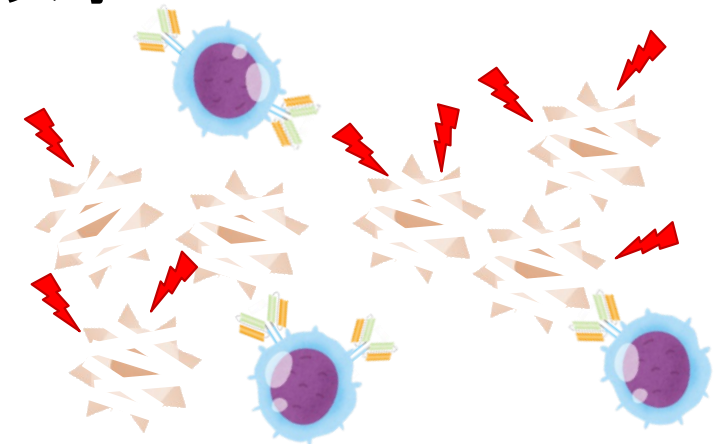
② 活性化



③ 増殖



④ 攻撃



CAR-T治療の対象疾患、治療成績、副作用

【保険適用疾患】

- ・ B細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL)[CD19]→ Kymriah
- ・ びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)[CD19]→ Yescarta, Kymriah, Breyanzi
- ・ 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL)[CD19]→ Yescarta
- ・ 濾胞性リンパ腫 (FL)[CD19]→ Yescarta
- ・ 多発性骨髄腫 (MM)[BCMA]→ Abecma, Carvykti

CAR-T療法の2大副作用

疾患	製品名	全奏功率 (%)	完全寛解率 (%)	CRS発症率	ICANS発症率
B-ALL	Kymriah	81	81	77% (G3+: 46%)	40%
DLBCL	Yescarta	82	54	93% (G3+: 13%)	64% (G3+: 28%)
DLBCL	Breyanzi	73	53	84% (G3+: 2%)	30% (G3+: 10%)
MM	Abecma	72	28	84% (G3+: 5%)	20%
MM	Carvykti	98	80	95% (G3+: 5%)	21%

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)

- 多くの場合、輸注後3～6日程度で出現
- 初期症状の例として振戦、書字障害、表現性言語障害など
- 中等症以上では、脳症(傾眠、認知障害、混迷、意識レベル低下など)、痙攣、せん妄、欠神発作、失語などもある
- 重症度はGrade1～4に分類

ICANSの重症度分類

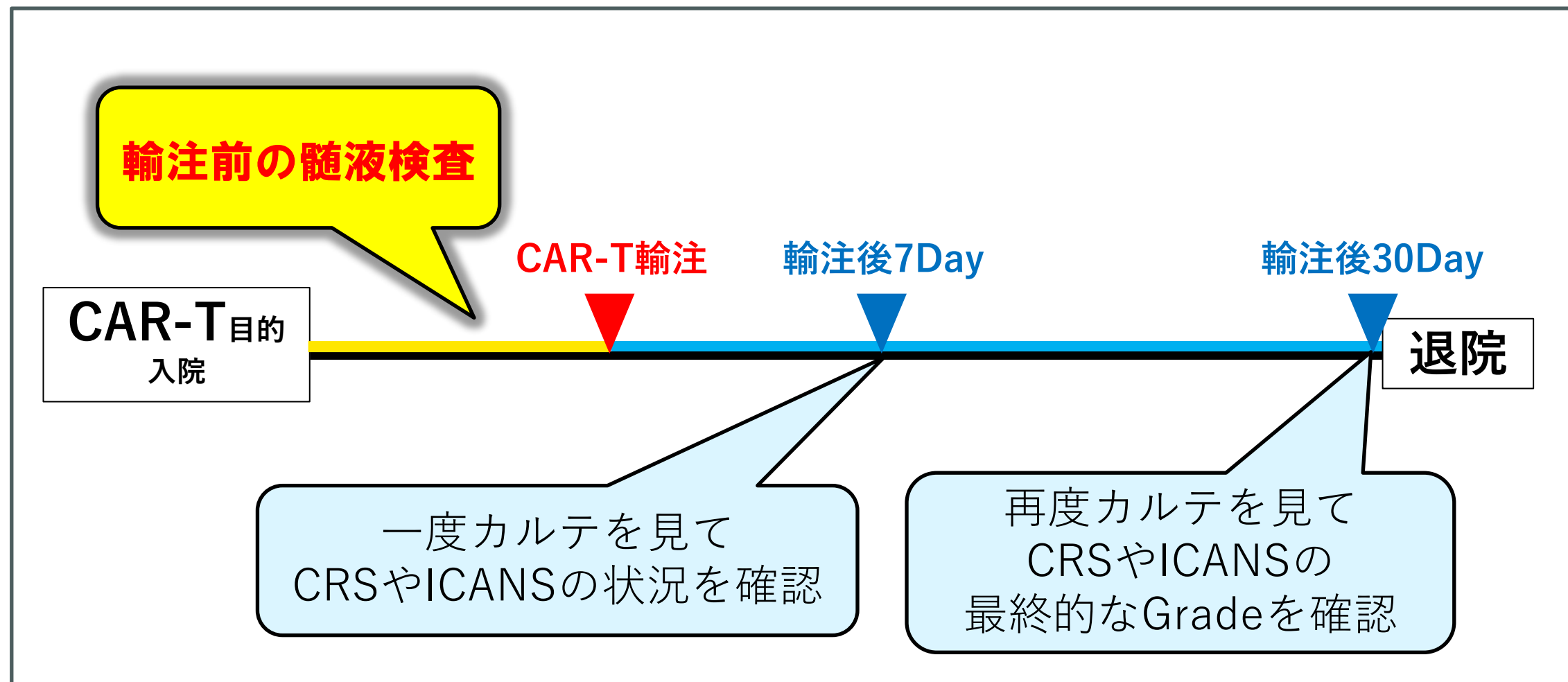
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
ICEスコア※	7-9点	3-6点	0-2点	0点(覚醒不能 or 実行不能)
意識レベル	自然に覚醒	呼びかけで覚醒	触覚刺激で覚醒	強い刺激、または刺激の繰り返しで覚醒。昏迷または昏睡
痙攣発作	なし	なし	短時間の部分または全般発作 介入により消失する脳波上の非痙攣発作	生命の危機を伴う長期間(5分)の発作;発作間でベースラインまで回復しない
運動麻痺	なし	なし	なし	不全片麻痺または不全対麻痺などの中枢性局所性運動麻痺
脳圧亢進 脳浮腫	なし	なし	画像上の局所的な脳浮腫	画像上のびまん性脳浮腫;除脳硬直または除皮質硬直;外転神経麻痺;乳頭浮腫;クッシング三徴

※ ICE (Immune effector Cell-associated Encephalopathy)スコア(10点満点)

CAR-T細胞療法のトリセツより

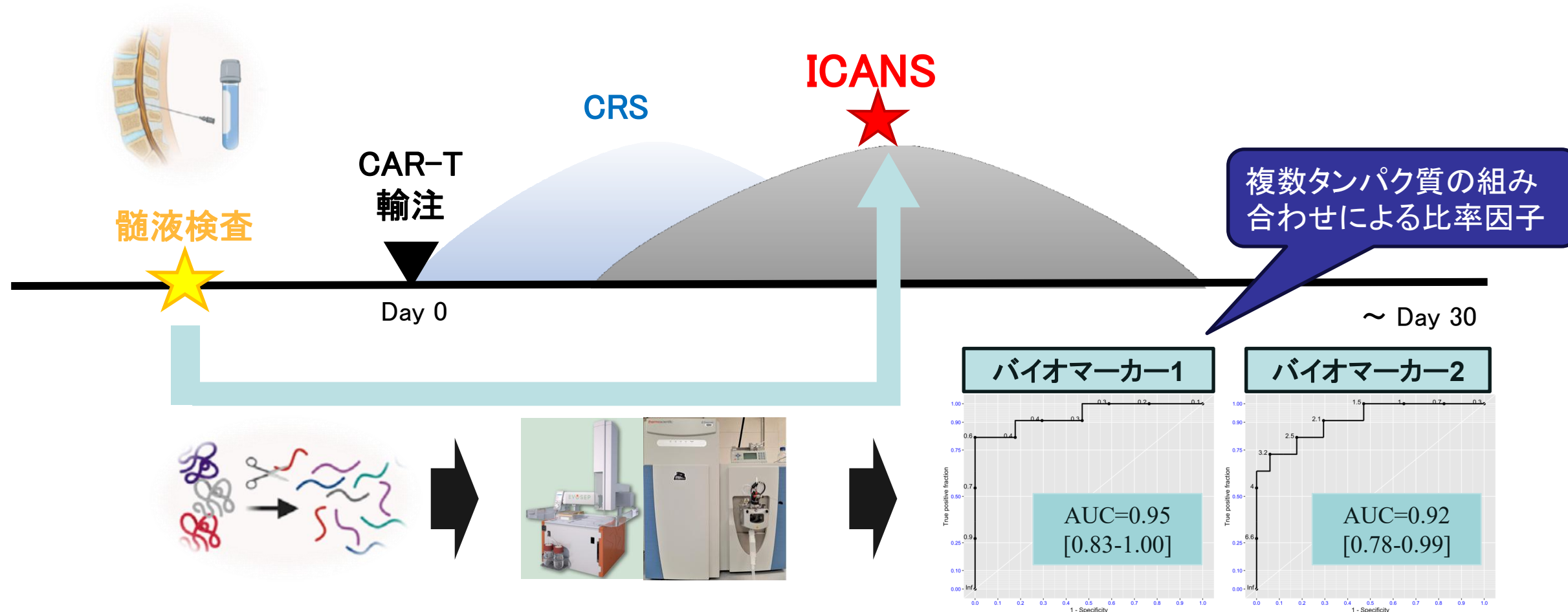
従来技術とその問題点

◆ CAR-T治療後のICANS発症を事前に予測することはできない



新技術の特徴：治療前にリスクを“見える化”

- ◆ CAR-T療法開始前の髄液タンパク質マーカーを質量分析で解析し、重篤な副作用・ICANSの発症リスクを事前に予測する新しい先制医療ツール



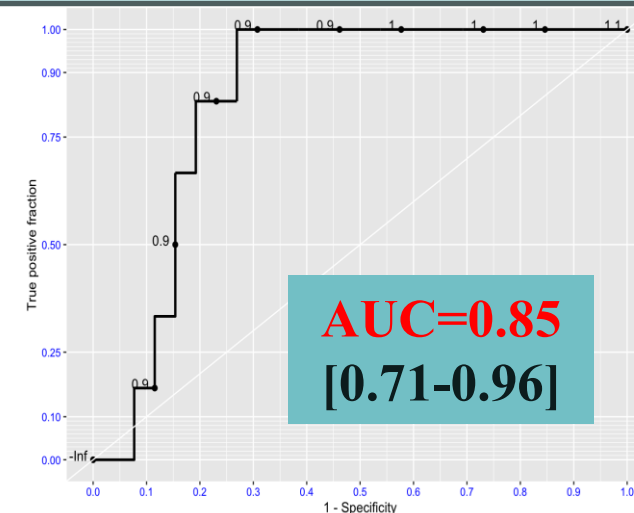
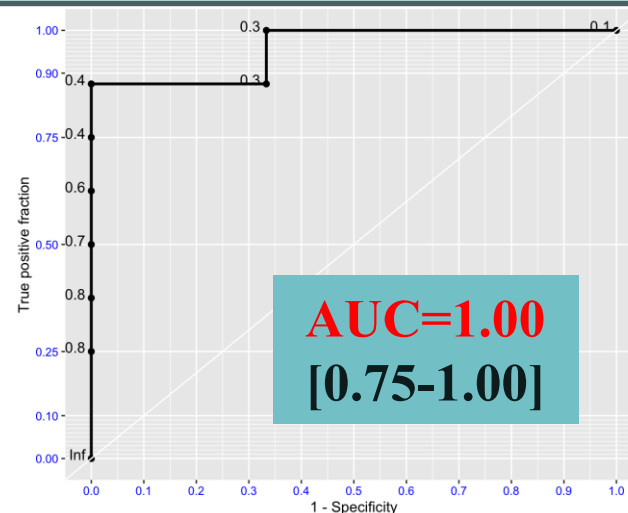
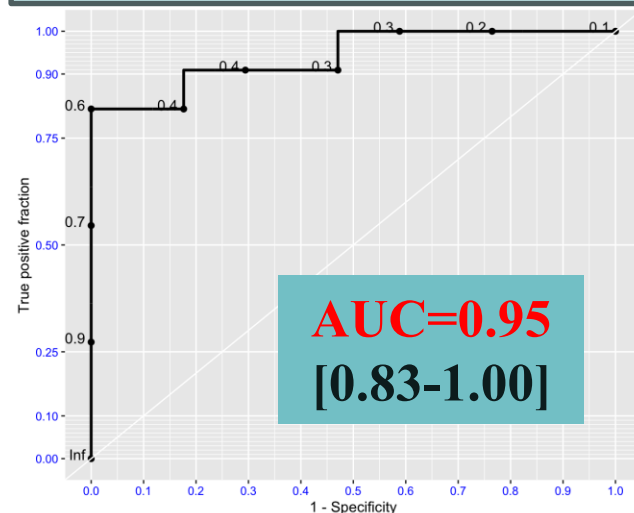
3回の独立コホート試験による検証

1st cohort (n=39)

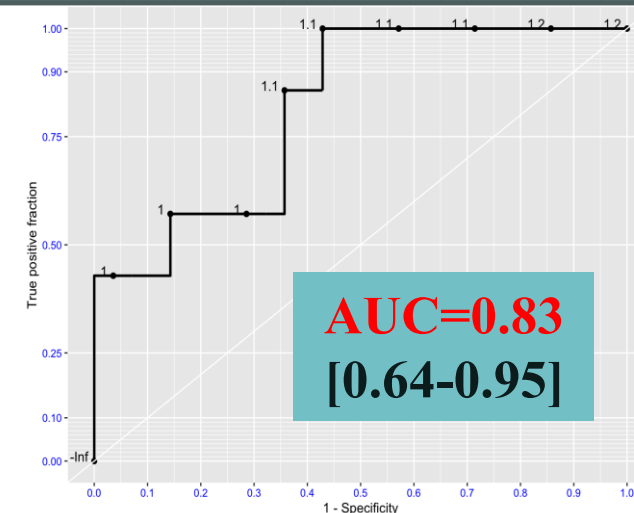
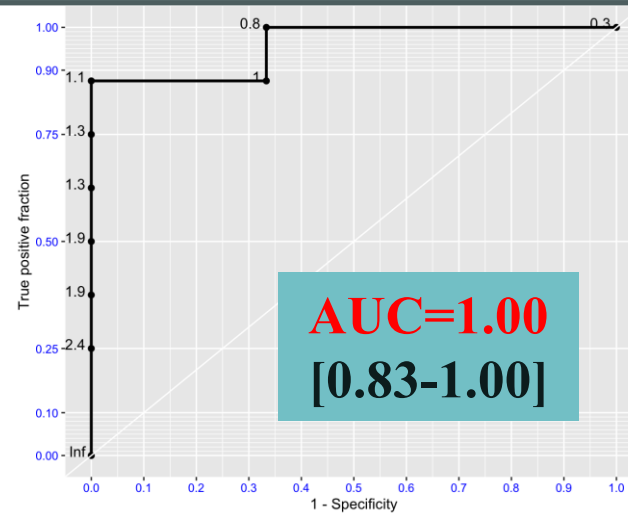
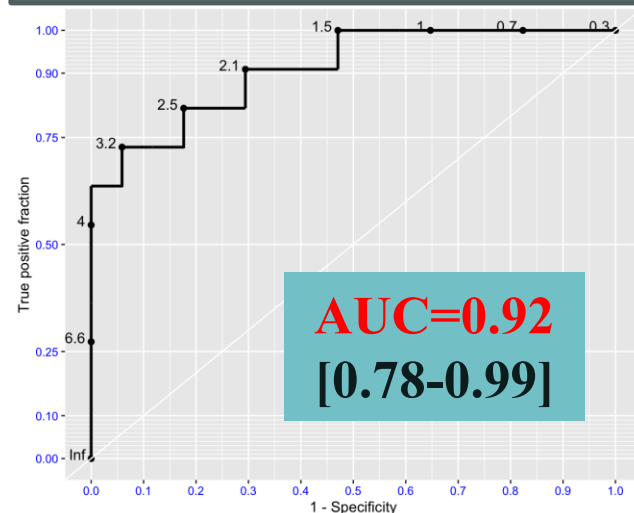
2nd cohort (n=11)

3rd cohort (n=36)

バイオマーカー1



バイオマーカー2



想定される用途

- 本技術は、現在使用されているCAR-T治療における重篤副作用（ICANSなど）の発症リスク予測に活用可能
- CAR-T療法は1回あたり3000万円以上の高額医療であり、副作用の予測と早期介入により、治療の安全性向上と費用対効果の最大化が期待できる
- 今後、CAR-T療法の適用対象が多発性骨髄腫や脳腫瘍などの固形がんにも拡大する中で、本技術は幅広い疾患に対する「リスクの見える化」として展開可能である

実用化に向けた課題

- **定量法の確立が未達成**：現在、髄液中のタンパク質バイオマーカーの同定は完了しているものの、臨床応用に不可欠な定量方法の標準化が未解決となっている
- **高精度定量法の確立**：今後、高感度ELISA法や質量分析法による定量データを取得し、再現性の高い測定手法の確立と手技の標準化を進め、臨床検査への実装を見据えた操作条件の最適化の検討も必要
- **検体種類の拡張**：実用化の加速と検査の簡便化を目指し、髄液以外の検体（血清や血漿など）でも同等の予測精度が得られるかを検証する必要がある

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・ICANSの発症リスクを予測する髄液バイオマーカーの探索	
現在	・髄液バイオマーカーの選定と検証が完了済み（複数のタンパク質の比率因子）	
1年後	・タンパク質の 定量技術の確立・標準化 ・髄液検体での 定量データの蓄積、リスク判定のしきい値の設定	・他施設での検体収集と再現性検証
2年後	・ 血液検体の代替バイオマーカーの同定と検証 ・CAR-T治療における意思決定支援のエビデンス不足	・疾患横断での予測性能検証
5年後	・保険収載・臨床ガイドラインへの記載、商用化体制の確立 ・大規模他施設共同実験によるエビデンスの構築	・定量キット化、外注検査としてのサービス展開

企業への期待

- 未解決のタンパク質バイオマーカーの定量化については、抗原検査技術により克服できると考えている
- 複数のタンパク質の高感度定量（支援）技術を持つ企業との共同研究を希望する
- 高感度検出技術を開発中の企業または多成分を同時に検出可能な技術を有する企業を含む

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は、独立コホートによる複数回の追試（現在3回目を実施中）で良好な再現性が確認されており、科学的信頼性が高い
- 必要に応じて、追加の検証実験を迅速に実施し、科学的エビデンスの補強が可能
- 当院検査部の残余検体バンクを活用することで、多種多様な臨床検体を用いたバリデーションが可能
- 臨床検体を直接取り扱うことが難しい企業でも、検体バンクと検査部の機能を活用し、実臨床データに基づく製品開発・評価が可能

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 質量分析による髄液バイオマーカー検出による
CAR-T治療のICANS発症リスクの予測
- 出願番号 : 米国仮出願 63/689774
- 出願人 : 九州大学
- 発明者 : 瀬戸山 大樹、野見山 倫子、國崎 祐哉

産学連携の経歴

- 2016年- 島津製作所と共同研究実施
- 2021年-2022年 HMT社と共同研究実施
- 2023年-2024年 福岡桜十字病院と共同研究実施
- 2024年-2025年 富士レビオと共同研究実施

お問い合わせ先

九大OIP株式会社
サイエンスドリブンチーム

T E L 092-400-0494

e-mail transfer@airimaq.kyushu-u.ac.jp