

ミトコンドリア代謝は慢性リンパ性 白血病における CAR T 細胞治療効果 の重要な指標となる

Author

Agilent Technologies, Inc.

Introduction

細胞介在型免疫療法の開発は、免疫系の研究のみならず、がん研究にも大きな革命をもたらしてきました。最も有望な細胞治療のひとつに、がん細胞を標的とする新規キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞の遺伝子工学的作製があります。CAR T細胞療法は、難治性疾患の患者さんに持続的な寛解をもたらす可能性があります。最近の臨床試験では、慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の一部でしかそうならないと報告されています¹。こうした最適でない結果の根本的理由は現在不明ですが、CLLにおいて考えられる要因として、後天性のT細胞機能不全が挙げられます²⁻⁵。

T細胞の機能と細胞の代謝戦略の間にある複雑な関連性に対する認識がますます高まっており、免疫細胞療法と患者での有効性を高めるよう細胞製品を最適化するための代謝調節の価値を強調しています⁶⁻¹⁰。Fig.1に示すように、静止または休止状態のT細胞は、主にミトコンドリアの酸化的リン酸化 (OXPHOS) を利用してエネルギー需要を満たしています。活性化されると、T細胞は急速に代謝のリプログラミングを行い、解糖への依存度と全体的なエネルギー産生を高めます。このスイッチによって、エフェクター機能に必要な増大したエネルギー要求に素早く対応することができます⁹。代謝の表現型を測定することで、代謝経路を調節し、免疫細胞のパフォーマンスを向上させるための代謝プロセスを調整する機会が得られます。

CLL患者の活性化CD8+T細胞における解糖系の障害は、以前の研究で証明されています¹¹。この Application Brief では、T細胞活性化の初期イベントにおけるOXPHOSの重要性から、CLL細胞もミトコンドリア機能を損なっているかどうかを立証しようとした Jaco van Bruggen らによる研究内容を紹介します⁵。

Study results

Jaco van Bruggen らは、Agilent Seahorse XF 技術を使用して、CLL 由来の CD8+ T細胞がミトコンドリアフィットネス (適合性) の低下と関連する歪んだ代謝プロファイルを示すことを実証しました。健康なドナー由来のCD8+ T細胞と比較して、CLLの静止CD8+ T細胞は、高い酸素消費速度 (OCR) を示します。また、このOXPHOSの増加は、ミトコンドリア量の増加には起因するものではないことも示されました (Fig.1)⁵。

さらに、CLL由来のCD8+T細胞は、健康なドナーのものと比較して、予備呼吸能 (SRC) が低下していることが示されました⁵。SRCは、ミトコンドリア機能の実証された信頼性の高い評価基準であり、免疫細胞の運命とフィットネス (適合性) の強力な指標として確立されています^{7,12}。このSRCの低下は、CLL由来のCD8+ T細胞では、T細胞の活性化に関わるような生体エネルギー需要の変化に対応する能力が低下していることを示唆しています。

van Bruggenらは、移植されたCAR T細胞において、自家移植のCD8+ T細胞の代謝フィットネス (適合性) の低下が観察されるかどうかについても疑問を呈しました。彼らは、CAR T細胞臨床試験に登録された27人の再発/難治性CLL患者の輸液製品中のCAR+ CD8+ T細胞を分析しました。興味深いことに、その後完全寛解が得られた症例では、非寛解者と比較して、輸注したCD8+ CAR T細胞のミトコンドリア量が増加していました。この知見は、酸化的な代謝機能がT細胞の持続性をサポートするという以前の研究と一致しています¹³。

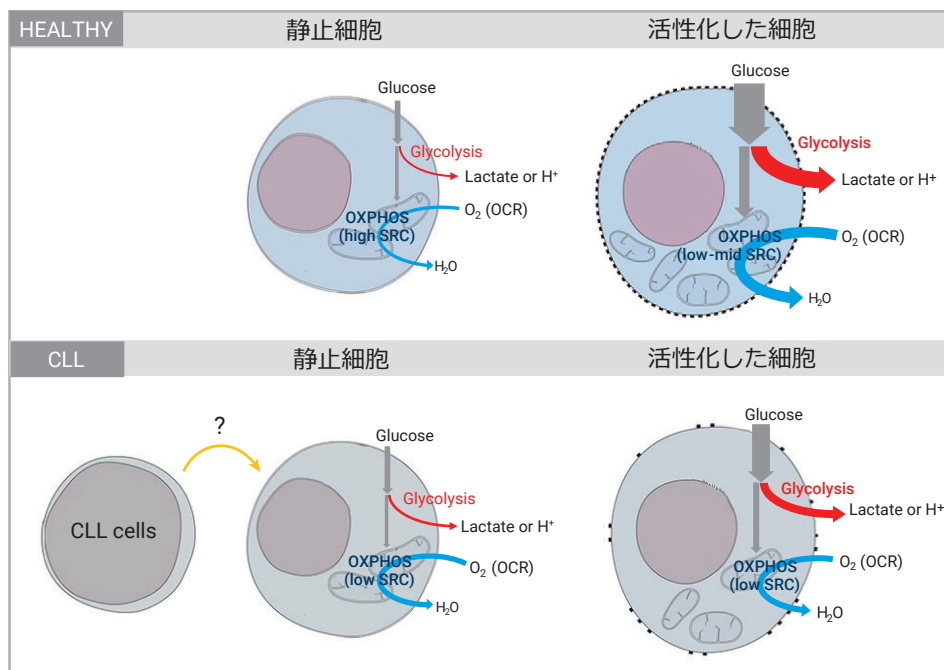


Figure 1. 活性化したT細胞における代謝戦略。健康なT細胞は、活性化すると急速に代謝のリプログラミングを行い、エネルギー需要の増加に対応するために解糖への依存度を高める。慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者のT細胞では、解糖および酸化的リン酸化に障害があり、T細胞の機能不全につながる可能性があることが研究で示されている。図はvan Bruggen et al. **2019**.⁵から適用。

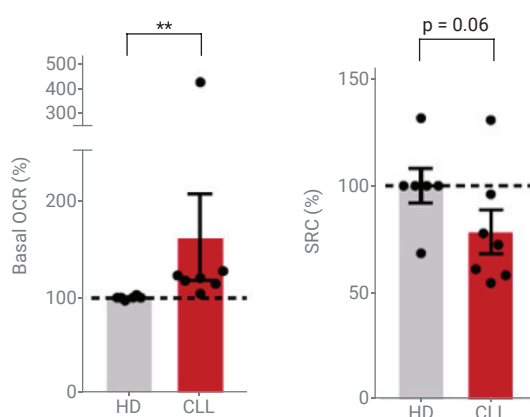


Figure 2. CLL由来CD8+T細胞におけるミトコンドリア代謝の変化。Agilent Seahorse XFアナライザーを使用して、CLL患者および年齢のマッチしたHD (healthy donors) のPBMC (末梢血単核細胞) をOCRについて解析した (示したOXPHOSについて、CLL : n=7, HD : n=6)。SRCは、基礎OCRに対する最大OCRの比率として計算した (CLL : n=6, HD : n=6)。図はvan Bruggen et al. **2019**.⁵から適用。

これらの研究により、著者らは、ミトコンドリアの健康状態の悪化が、CLLにおけるT細胞の機能不全の中心である可能性を仮定しました⁵。したがって、免疫細胞の代謝的な健康状態は、抗腫瘍効果に本質的に関連する重要な決定要因です。免疫細胞の代謝を解析することは、抗腫瘍免疫応答の生物学を理解する上でも、治療法を考案する上でも、極めて重要です。

Conclusion

この研究は、免疫細胞の運命、フィットネス (適合性)、機能における代謝プロセスの重要性を示す多くの研究を実証するものです。Agilent Seahorse XF 技術は、免疫細胞の代謝研究の先端技術として認められており、高感度のリアルタイム代謝測定を実現します。この技術は、免疫細胞の機能を支える重要なドライバーに関する明確な洞察と、細胞治療製品を最適化する機会を提供します。Agilent がこの度提供する Seahorse XF T Cell 代謝プロファイルキットは、改良された試薬とアッセイワークフローの合理化により、細胞療法の開発を支援します。このキットにより、T細胞のエネルギー代謝の全体像を把握することができ、T細胞治療製品の抗腫瘍特性に関連する測定が可能になります。

図は、J. A. C., van Bruggen *et al.* Chronic Lymphocytic Leukemia Cells Impair Mitochondrial Fitness in CD8+ T Cells and Impede CAR T-Cell Efficacy, *Blood* **2019**, 134(1), 44-58 からElsevierの許諾を得て転載しました。

References

1. Porter, D. L. *et al.* Chimeric Antigen Receptor T Cells Persist and Induce Sustained Remissions in Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Sci. Transl. Med.* **2015**, 7(303), 303ra139.
2. Riches, J. C.; Gribben, J. G. Understanding the Immunodeficiency in Chronic Lymphocytic Leukemia: Potential Clinical Implications. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **2013**, 27(2), 207–35.
3. te Raa, G. D. *et al.* Chronic Lymphocytic Leukemia Specific T Cell Subset Alterations Are Clone-Size Dependent and not Present in Monoclonal B Lymphocytosis. *Leuk. Lymphoma* **2012**, 53(11), 2321–5.
4. Tonino, S. H. *et al.* Expansion of Effector T Cells Associated with Decreased PD-1 Expression in Patients with Indolent B Cell Lymphomas and Chronic Lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* **2012**, 53(9), 1785–94.
5. van Bruggen, J. A. C. *et al.* Chronic Lymphocytic Leukemia Cells Impair Mitochondrial Fitness in CD8+ T Cells and Impede CAR T Cell Efficacy. *Blood* **2019**, 134(1), 44–58.
6. van der Windt, G. J. *et al.* CD8 Memory T Cells Have a Bioenergetic Advantage That Underlies Their Rapid Recall Ability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, 110(35), 14336–41.
7. van der Windt, G. J. *et al.* Mitochondrial Respiratory Capacity Is a Critical Regulator of CD8+ T Cell Memory Development. *Immunity* **2012**, 36(1), 68–78.
8. Geltink, R. I. K.; Kyle, R. L.; Pearce, E. L. Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function. *Annu. Rev. Immunol.* **2018**, 36, 461–488.
9. Chang, C. H. *et al.* Posttranscriptional Control of T Cell Effector Function by Aerobic Glycolysis. *Cell* **2013**, 153(6), 1239–51.
10. Buck, M. D.; O’Sullivan, D.; Pearce, E. L. T Cell Metabolism Drives Immunity. *J. Exp. Med.* **2015**, 212(9), 1345–60.
11. Siska, P. J. *et al.* Suppression of Glut1 and Glucose Metabolism by Decreased Akt/mTORC1 Signaling Drives T Cell Impairment in B Cell Leukemia. *J. Immunol.* **2016**, 197(6), 2532–40.
12. The Central Role of Immune Cell Metabolism in Building Next-Generation Cell Therapies. *Agilent Technologies*, **2021**.
13. Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells. *Immunity* **2016**, 44, 380–390.

※本文書に記載の製品は、すべて研究・実験用です。
人・動物の診断あるいは治療等の臨床用途に使用することはできません。

●お問合せ先 (Seahorse XFシリーズ 販売店) :



プライムテック株式会社

東京都文京区小石川 1-3-25 小石川大国ビル2F
Phone: [東京] 03-3816-0851 [大阪] 06-6310-8077
<http://www.primetech.co.jp/> sales@primetech.co.jp

●製造元 :



RA44529.4433912037
rev00 (202201M)