

京都大学	博士（人間健康科学）	氏名	山崎（森田） 真紀子
論文題目	<b>Relative hypercoagulation induced by suppressed fibrinolysis after tisagenlecleucel infusion in malignant lymphoma</b> (悪性リンパ腫に対するチサゲンレクルユーセル投与後に見られる線溶抑制および相対的凝固亢進状態)		
(論文内容の要旨) CD19を標的としたキメラ抗原受容体 (CAR) T細胞療法により、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の治療は進歩を遂げている。CAR-T療法においては、大量のサイトカインにより惹起される全身性の炎症反応であるサイトカイン放出症候群 (CRS) がほぼ不可避である。特に、重度のCRSを合併した症例においては凝固障害が著明に見られるが、その病態はいまだ不明な点が多い。 そこで本研究においては、DLBCLに対してCAR-T療法の一つであるチサゲンレクルユーセル (tisa-cel) 治療を実施された患者における、凝固線溶マーカーの変動を解析し、CRSとの関連を検討した。 対象および方法としては、2019年11月から2021年3月の間に、京都大学病院血液内科にてtisa-cel治療を実施された成人再発・難治性DLBCL 25例を対象とし、リンパ球除去化学療法前、tisa-cel投与3日後、13日後での凝固線溶マーカーの変動を解析した。 1例を除く全症例でCRSを合併し、CRSのグレードは1ないし2であった。約半数の症例で抗ヒトインターロイキン (IL) 6受容体抗体 (トシリズマブ) が投与され、臨床的に中等症のCRSであった。 リンパ球除去化学療法前と比較し、CRS発症初期 (3日後) においては、IL-2およびIL-6の産生を反映するC反応性タンパク、T細胞活性化を示す可溶性IL-2受容体、単球およびマクロファージ活性化を示すプレセプシンが上昇していた。加えて、線溶阻害因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 (total PAI-1) が有意な上昇を示した (前: 平均値22.5 ng/mL、3日後: 41.0 ng/mL、p値=0.02)。線溶活性化を示唆するプラスミン・ $\alpha$ 2プラスミンインヒビター複合体 (PIC) は変動を示さず、可溶性フィブリンやトロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT) が有意な上昇を認めたことから、CRS発症初期においては、PAI-1上昇による線溶抑制と、それに伴う相対的凝固亢進状態にあることが分かった。 CRSが沈静化した投与13日後には、total PAI-1はリンパ球除去化学療法前値まで低下し、線溶抑制状態の解消が示唆された。この時点において、フィブリン・フィブリノゲン分解産物 (FDP) や白血球エラスターゼによるフィブリン分解産物 (E-XDP) が軽度上昇していたことより、CRSの極期に僅かに形成された微小血栓が正常に溶解したことが示唆された。コホート全体において、血管内皮障害を反映するトロンボモジュリンは変動を示さず、明らかな臓器障害や出血は認めなかった。 線溶阻害因子であるPAI-1は、重症感染や熱傷などサイトカインストームが惹起される病態において、IL-6刺激により血管内皮細胞から誘導されることが報告されており、CAR-T細胞投与後もCRSに伴い血管内皮細胞から放出されたと推測している。PAI-1の上昇による相対的凝固亢進など一連の病態は、本研究によって初めて明らかにされた内容である。			

<p>本研究においては、CRSが重症化しにくいDLBCLを対象コホートに設定したため、新鮮凍結血漿投与や透析治療など、凝固線溶系に作用する治療介入がなかったことから、CRS関連凝固異常の自然史を観察できたと考えている。</p> <p>本研究結果により、CAR-T療法後の凝固線溶マーカー測定的重要性が認識され、CRS関連凝固障害のメカニズム解明の一助となることが期待される。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>CD19を標的としたCAR-T(chimeric antigen receptor-T)療法は、B細胞性腫瘍の治療において非常に高い有効性が報告されている。一方で、CRS(cytokine release syndrome)をはじめとした治療関連有害事象が治療上の課題となっている。特に、重度のCRS関連凝固障害を発症しやすい急性リンパ性白血病(ALL)においては、凍結新鮮血漿投与などの凝固障害治療が実施されるが、これらは凝固線溶系の検査結果に影響を与えるため、サイトカインストームに起因する病態本来の凝固線溶動態の観察が困難になるという研究上の課題がある。この課題を克服するため、CRSが重症化しにくいびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を対象コホートとすることで、CRS関連凝固障害の自然史を観察可能となると考え、本研究が着想された。</p> <p>本研究では、成人DLBCLに対するtisa-cel治療例において、CRS期間の凝固線溶変動を解析した結果、CRS初期においてはPAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)上昇による線溶抑制によって相対的凝固亢進状態となり、CRS晩期にはこの不均衡状態が解消することが報告された。これにより、CRSが比較的軽症であるDLBCLにおいても、凝固線溶の不均衡が生じていることが証明された。CAR-T療法における、PAI-1上昇による線溶抑制を契機とした凝固異常は本研究で初めて明らかにされたことである。本コホートにおいては凝固障害治療は不要であったことから、本研究結果がCRS関連凝固障害の自然史を表すと考えられる。</p> <p>以上より、本研究は、CAR-T療法におけるCRS関連凝固障害の機序解明に繋がるものとして評価される内容である。</p> <p>したがって、本論文は博士（人間健康科学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和4年9月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
---

要旨公表可能日： 年 月 日以降