

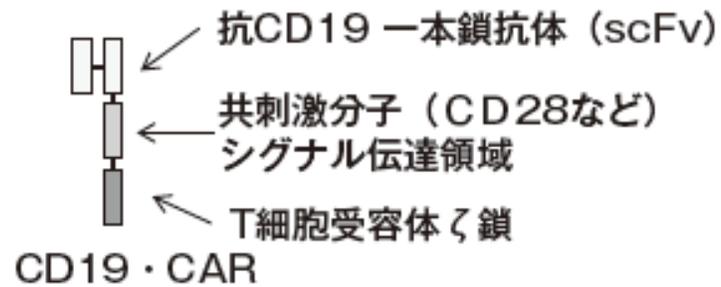
Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus

Andreas Mackensen^{1,2,8}, Fabian Müller^{1,2,8}, Dimitrios Mougiakakos^{1,2,3,8}, Sebastian Böltz^{2,4},
Artur Wilhelm^{2,4}, Michael Aigner^{1,2}, Simon Völkl^{1,2}, David Simon^{2,4}, Arnd Kleyer^{2,4},
Luis Munoz^{2,4}, Sascha Kretschmann^{1,2}, Soraya Kharboutli^{1,2}, Regina Gary^{1,2}, Hannah Reimann^{1,2},
Wolf Rösler^{1,2}, Stefan Uderhardt^{2,4}, Holger Bang⁵, Martin Herrmann^{2,4}, Arif Bülent Ekici⁶,
Christian Buettner⁶, Katharina Maria Habenicht⁷, Thomas H. Winkler⁷, Gerhard Krönke^{2,4,8}
and Georg Schett^{2,4,8} ✉

¹Department of Internal Medicine 5—Hematology and Oncology, Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg (FAU) and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany. ²Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany. ³Department of Hematology and Oncology, Otto-von-Guericke University Magdeburg (OVGU), Magdeburg, Germany. ⁴Department of Internal Medicine 3—Rheumatology and Immunology, Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany. ⁵Orgentec, Mainz, Germany. ⁶Institute of Human Genetics, Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany. ⁷Division of Genetics, Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany. ⁸These authors contributed equally: Andreas Mackensen, Fabian Müller, Dimitrios Mougiakakos, Gerhard Krönke, Georg Schett.
✉e-mail: georg.schett@uk-erlangen.de

[Nat Med. 2022 Sep 15.
Online ahead of print.]

CAR T (chimeric antigen receptor-T) 療法



- 細胞外ドメイン：細胞表面抗原分子に対する monoclonal抗体の可変領域 (VL, HL)を直列結合した短鎖抗体 (scFv)
- 細胞内ドメイン：TCR ζ鎖

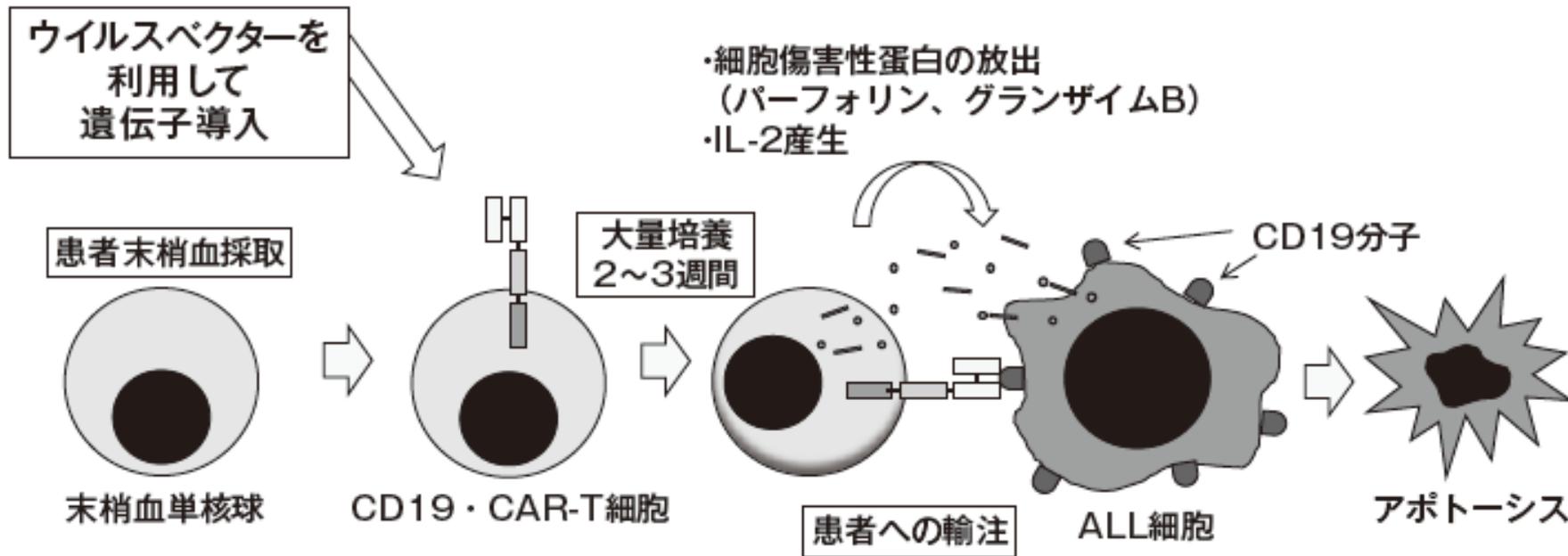


図1 CAR-T療法の概要(CD19を標的とした場合)

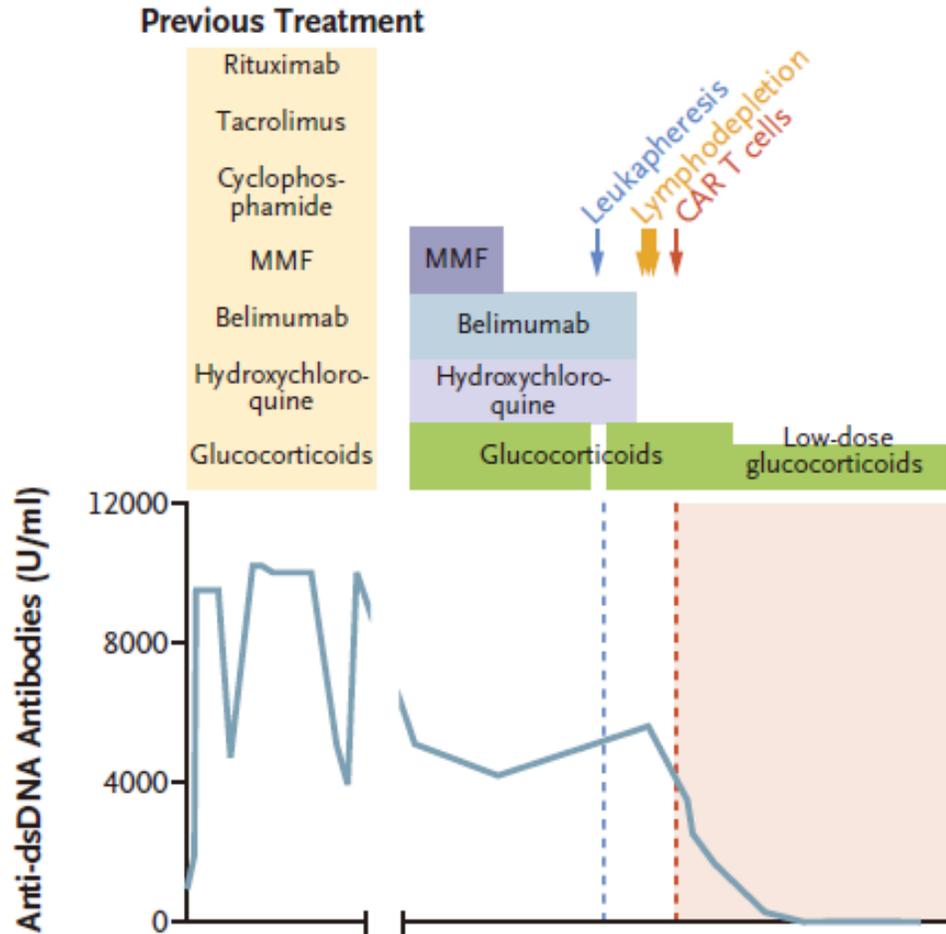
患者末梢血より採取したT細胞にCD19に対するキメラ抗原受容体を遺伝子導入し、大量に培養し安全性試験後に患者へ輸注することで患者体内の急性リンパ性白血病(ALL)細胞は死滅する。

[現代医学 2020;67;54-59.]

CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus

Dimitrios Mougiakakos, M.D.
Gerhard Krönke, M.D.

[N Engl J Med. 2021;385;567–69.]



- 治療抵抗性SLE(20F)にCD19 CAR T施行.
- Low-dose GCのみでSLEDAI改善維持.
- dsDNA ab, C4, 尿蛋白 改善維持.

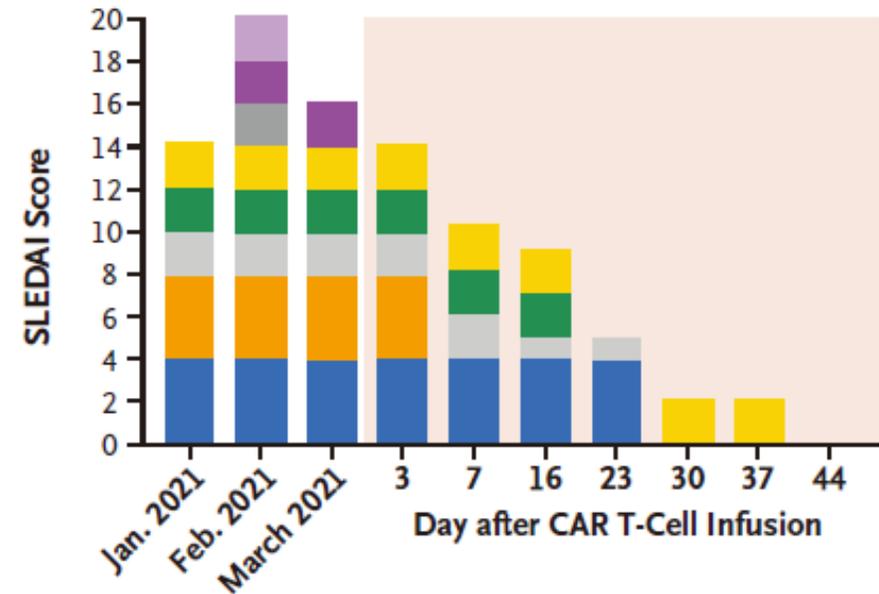


Table 1 | Patient characteristics at baseline

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Demographics					
Age (years)	22	23	22	24	18
Sex (female/male)	F	M	F	F	F
Disease duration (years)	4	1	6	9	3
Disease activity SLEDAI-2K (score)	16	16	10	8	9
Laboratory values					
Baseline hemoglobin (g dl ⁻¹)	10.0	14.60	9.60	13.10	12.20
Baseline white blood cells (N μl ⁻¹)	8.69	5.36	5.85	3.88	7.25
Baseline lymphocytes (N μl ⁻¹)	0.7	1.2	1.4	1.4	1.4
Baseline platelets (N μl ⁻¹)	279	188	198	398	278
Baseline C3 (mg dl ⁻¹)	49	43	56	88	68
Baseline anti-dsDNA (U ml ⁻¹)	5,600	2,060	479	4	52
Baseline ANA (titer)	1:10,000	1:3,200	1:10,000	1:3,200	1:1,000
Proteinuria (mg per 24 h)	2,015	3,080	6,539	8,096	88
Other autoantibodies	NUC, Sm	NUC, Sm Ro60	NUC, PCNA	NUC, Sm, Ro60	NUC, Sm, Ku
Organ involvement					
Skin (presence/absence)	+	+	+	+	+
Kidney (presence/absence)	+ (stage III)	+ (stage III)	+ (stage IV)	+ (stage III/V)	+ (stage III/V)
Joints (presence/absence)	-	+	+	+	+
Lungs (presence/absence)	+	-	+	+/-	-
Heart (presence/absence)	+	-	-	+	-
Other (presence/absence)	HEM	-	SER	MYO	HEM
Treatments					
Glucocorticoid pulses (yes/no)	+	+	+	+	+
Hydroxychloroquine (yes/no)	+	+	+	+	+
MMF (yes/no)	+	+	+	+	+
Azathioprine (yes/no)	-	-	-	+	+
Cyclophosphamide (yes/no)	+	+	+	-	-
Rituximab (yes/no)	+	-	-	-	-
Belimumab (yes/no)	+	+	+	+	+
Other (yes/no)	TAC	-	-	MTX, LEF	-

ANA, antinuclear antibody; C3, complement factor C3; HEM, hematologic abnormalities of SLE; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; MYO, myositis; NUC, anti-nucleosome antibodies; PCNA, proliferating cell nuclear antigen; SER, serositis; TAC, tacrolimus.

患者背景

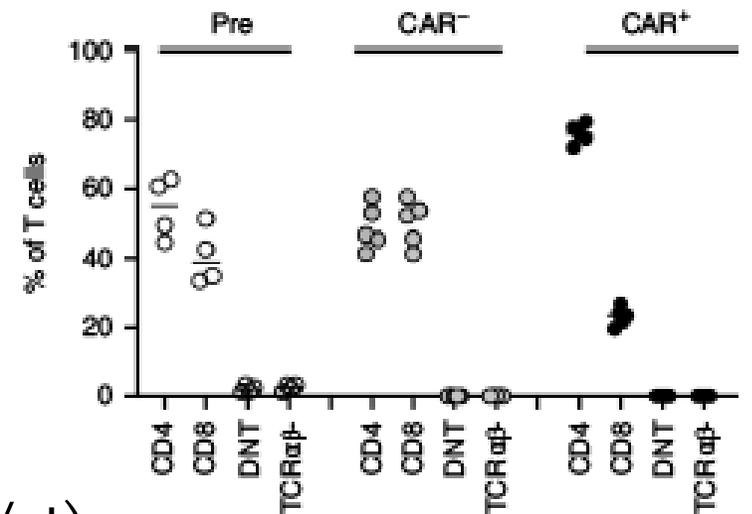
- 女性 4人, 男性 1人
- 年齢: 22歳 (median)
- 罹病: 4年 (median)
- SLEDAI-2k: 8-16
- 全員LN (III or IV) あり
- 全員皮膚症状あり
- GC, HCQ, MMF, BLMは全員で使用されている。

CAR T療法

- Day -13：自己血からT細胞を採取
- Day -12～0： 1×10^8 T細胞にレンチウイルスベクターを用いて抗CD19抗体 CAR vectorをtransduction.

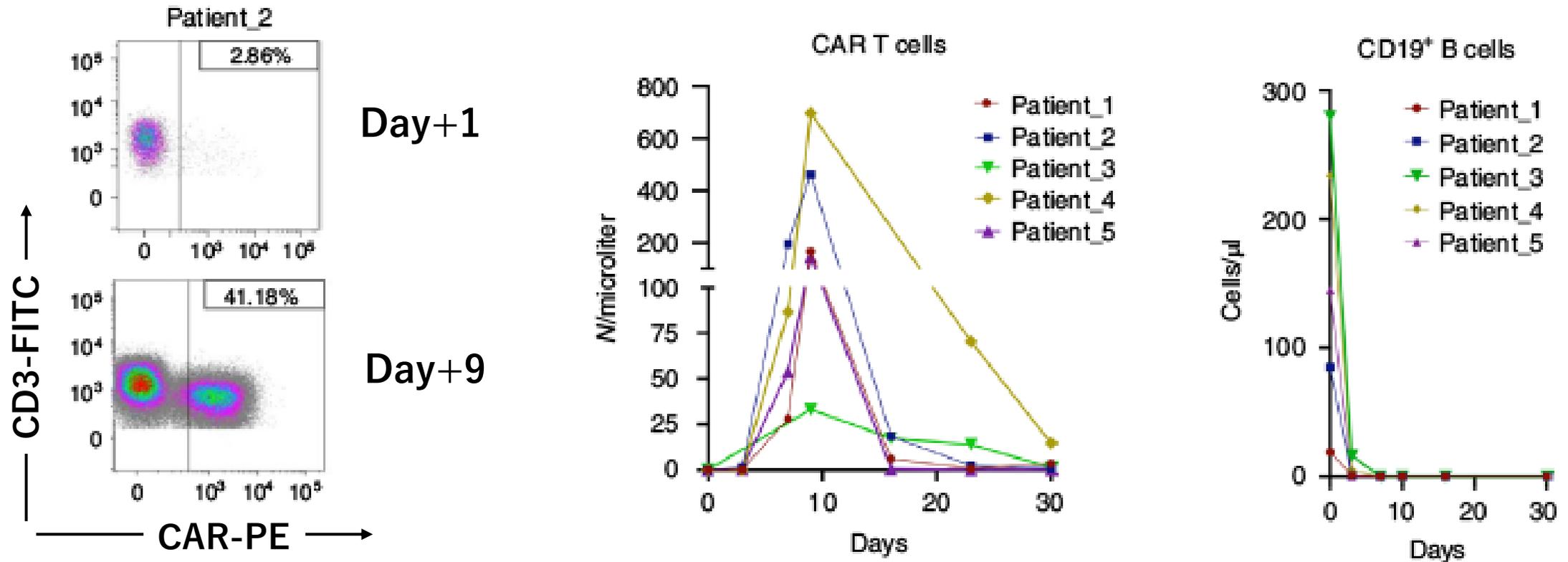
Transduction効率は20～40%
CAR⁺はCD4 T細胞が優勢

- Day -5～-3：Fludarabine ($25\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$)
- Day -3：Cyclophosphamide ($1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$)
- Day 0：CAR T細胞 ($1 \times 10^6/\text{kg}$) 輸注.



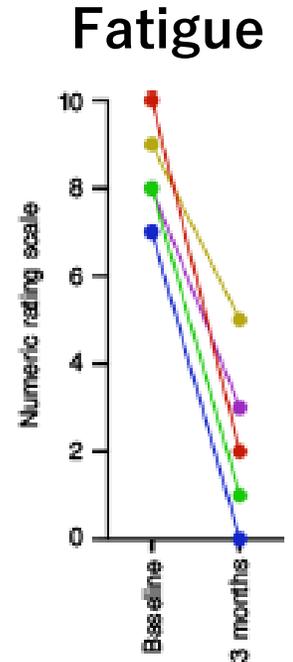
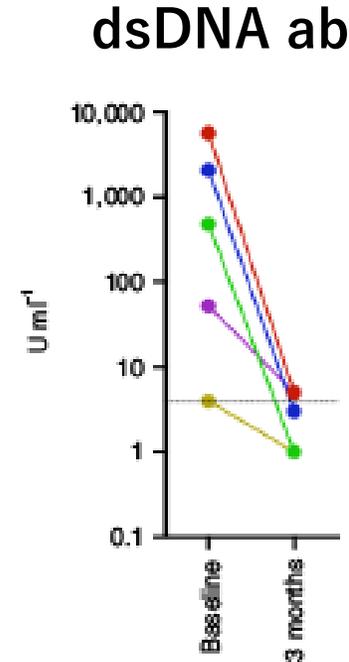
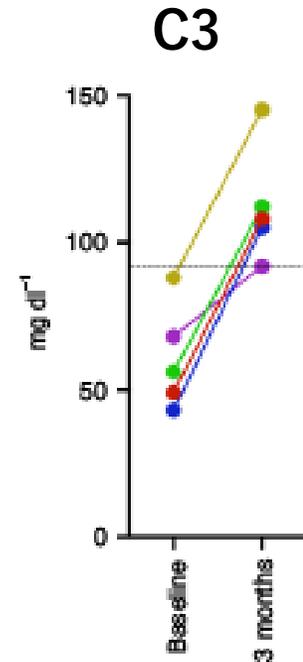
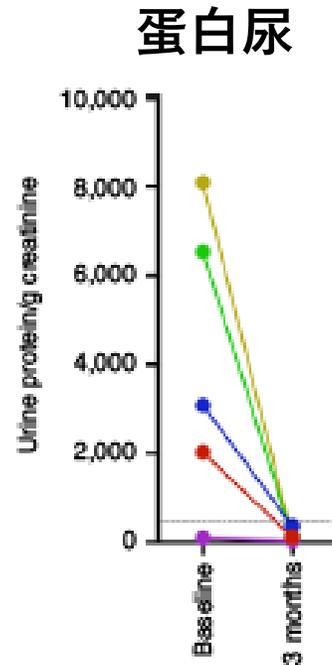
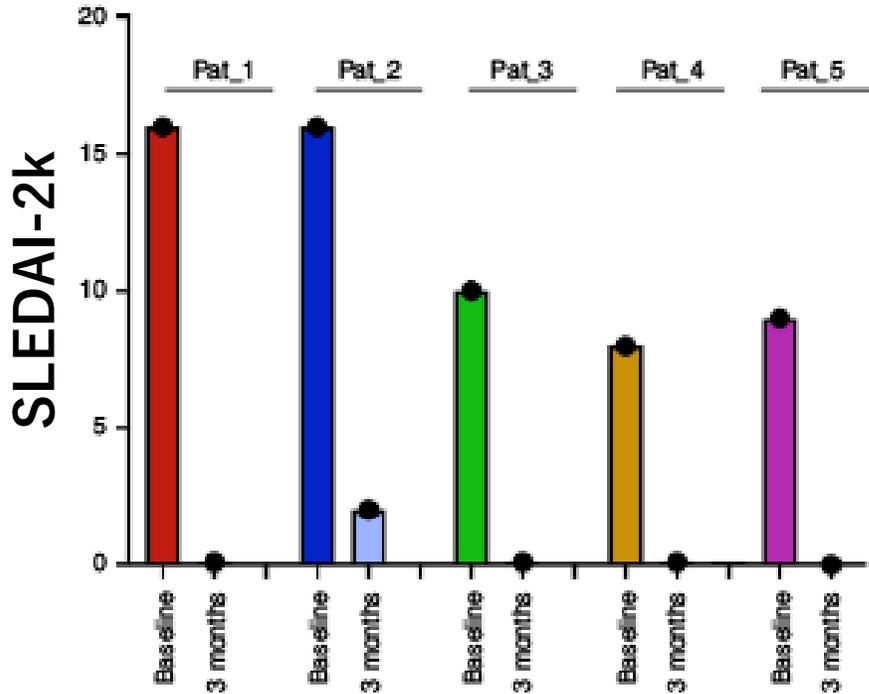
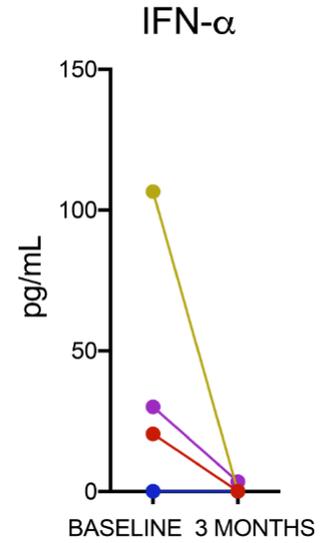
CAR Tの *in vivo* expansionとB細胞除去

- 当初少量のCAR Tは急速に増殖後 (peak Day 10, Tcm), 減少.
- B細胞はDay 2以降完全に消失する (他細胞は一時的減少).



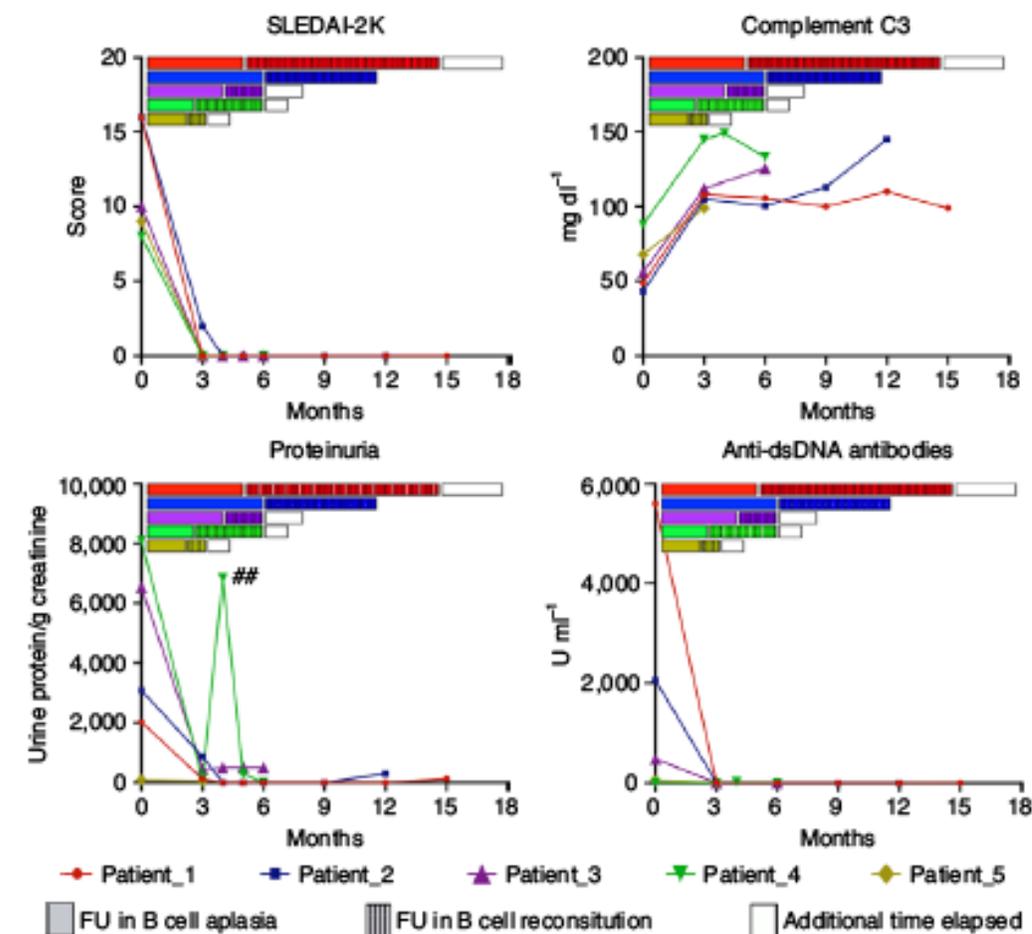
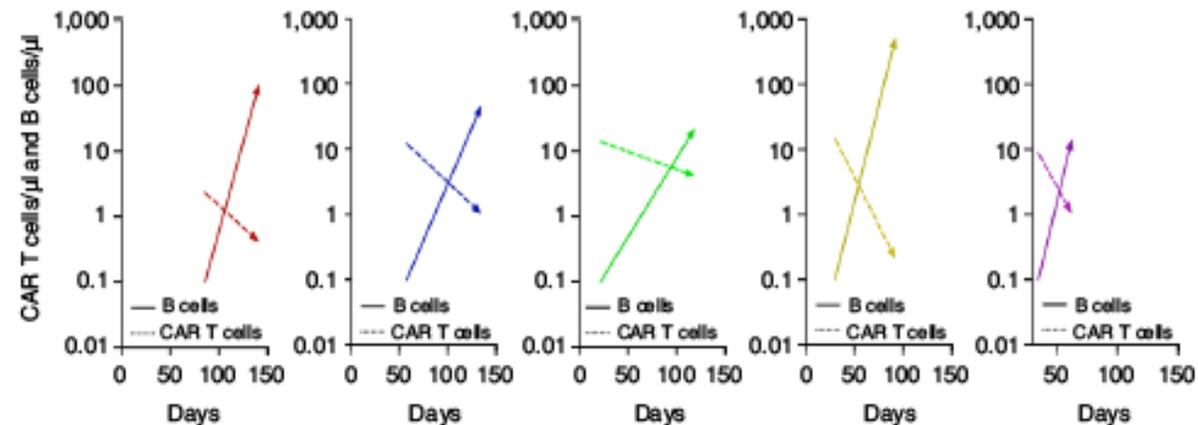
臨床効果

- 3カ月後に4/5の患者でSLEDAI-2k=0 となった。
- C3/dsDNA ab, 全身倦怠感, 心・肺病変も改善。
- 全員がDORIS寛解, LLDAS 達成。



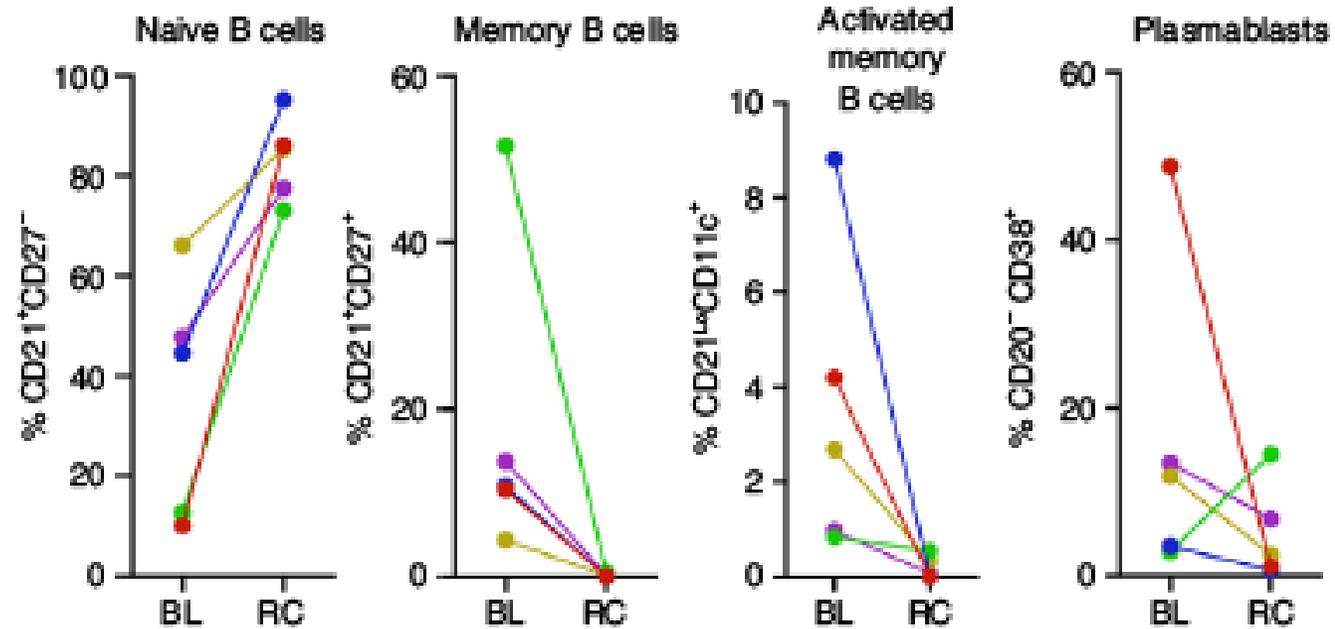
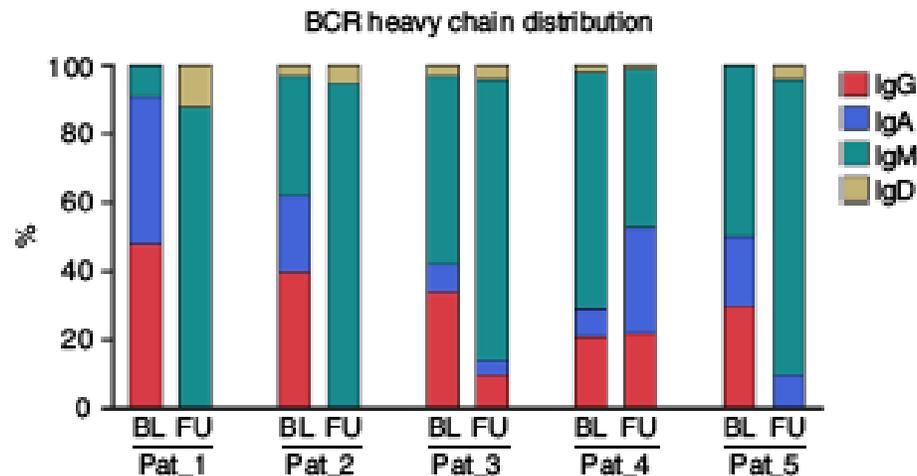
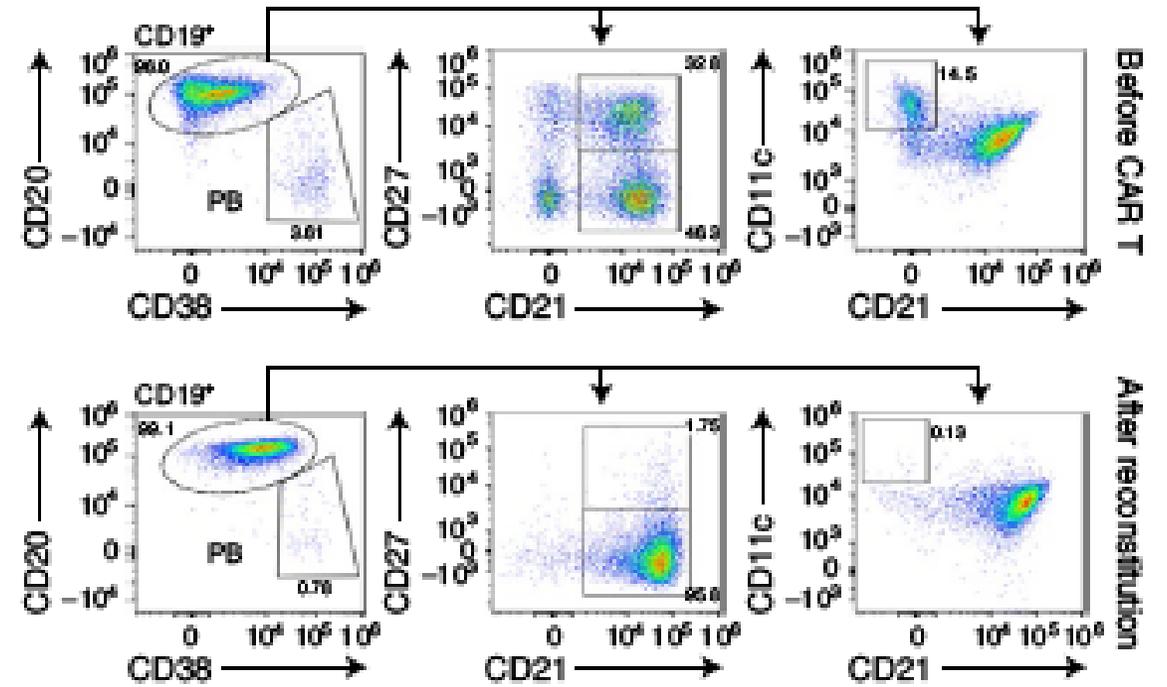
長期経過

- B細胞は110 ± 32日後に再出現.
- CAR T減少時にBが出現する.
- B細胞出現後も 再燃傾向はなく, 5人とも臨床的寛解を維持した.
- Patient 4 : 尿蛋白+で腎生検 → Minimal change, 補体活性化・ICなく ACEi/GC pulseで改善.



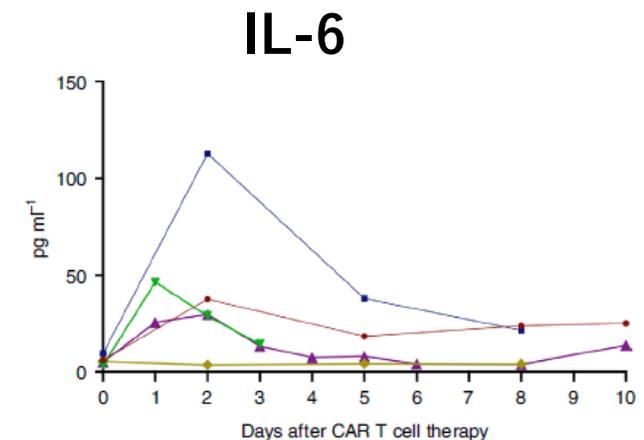
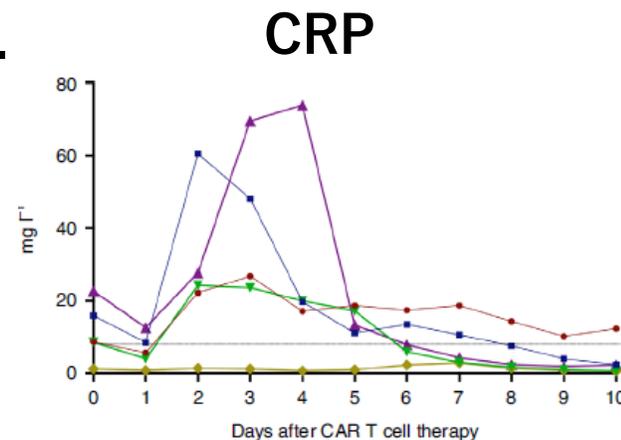
B細胞再出現

- 再出現するBはほぼnaïve B
- PB, memory Bはない
- Activated memory B (SLEで多い)は, 再出現時に殆どない
- BCR重鎖: Class-switchしたIgG/IgA → non-csw IgD/IgM

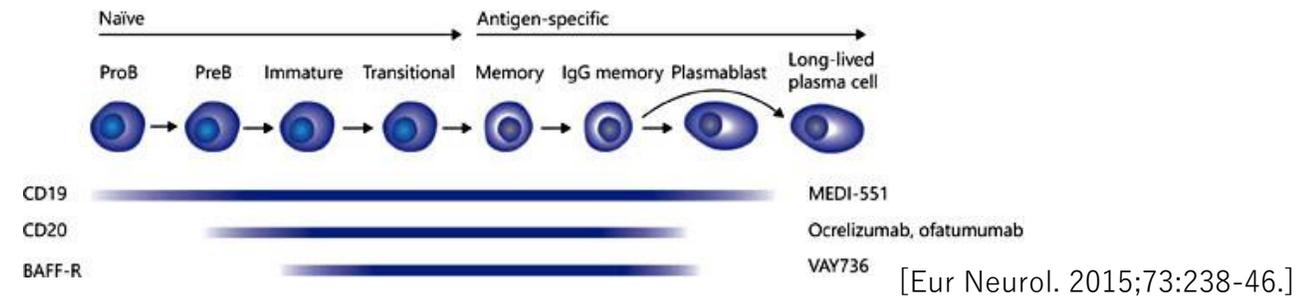


安全性

- 悪性リンパ腫や白血病と比較して, CAR T療法後のCytokine-release syndrome (CRS)はSLEでは軽度
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICANS) は誰も起こさなかった.
- CRP, IL-6の値はday 1~5の間に上昇する.
- 血行動態の変化を認めなかった.
- 感染症を認めなかった.



Discussion -1



- SLEにおけるCAR T療法は、効果的なB細胞除去だけでなく、drug-free remissionを達成させ、B細胞再出現後も効果を示す。
- B細胞自己免疫を長期に抑制しつづけた (dsDNA消失). Memory B, PBの抑制持続で説明可能か. 組織内のBも除去することがCD19 CAR Tなら可能.
- IgG量が不変であることやワクチン反応が保たれていることから、long-lived plasma cellsの大部分は保たれ、IgG補充が不要。
- Activated memory B, Plasmablastは除去され、臨床効果を示す。
- Rebooted BCRが主にIgD/IgM→ 自己反応性低下の説明になる。

Discussion -2

- Limitation:
 - 少人数すぎてtoxicityと効果を評価することが難しい
 - CAR T療法に適切なSLEの病態が確立できていない
 - 他の自己免疫疾患に援用できるか不明 (long-lived plasma cell [CD19⁻]よりもPlasmablastによって惹起されるB細胞由来の疾疾患が望ましい)
- CAR T前処置化学療法が短期効果に寄与した可能性はある. ただ, CD4 Tを含む他血球が短期で回復していることから, SLE寛解維持が前処置だけで説明することは困難だろう (CAR T有効性)