

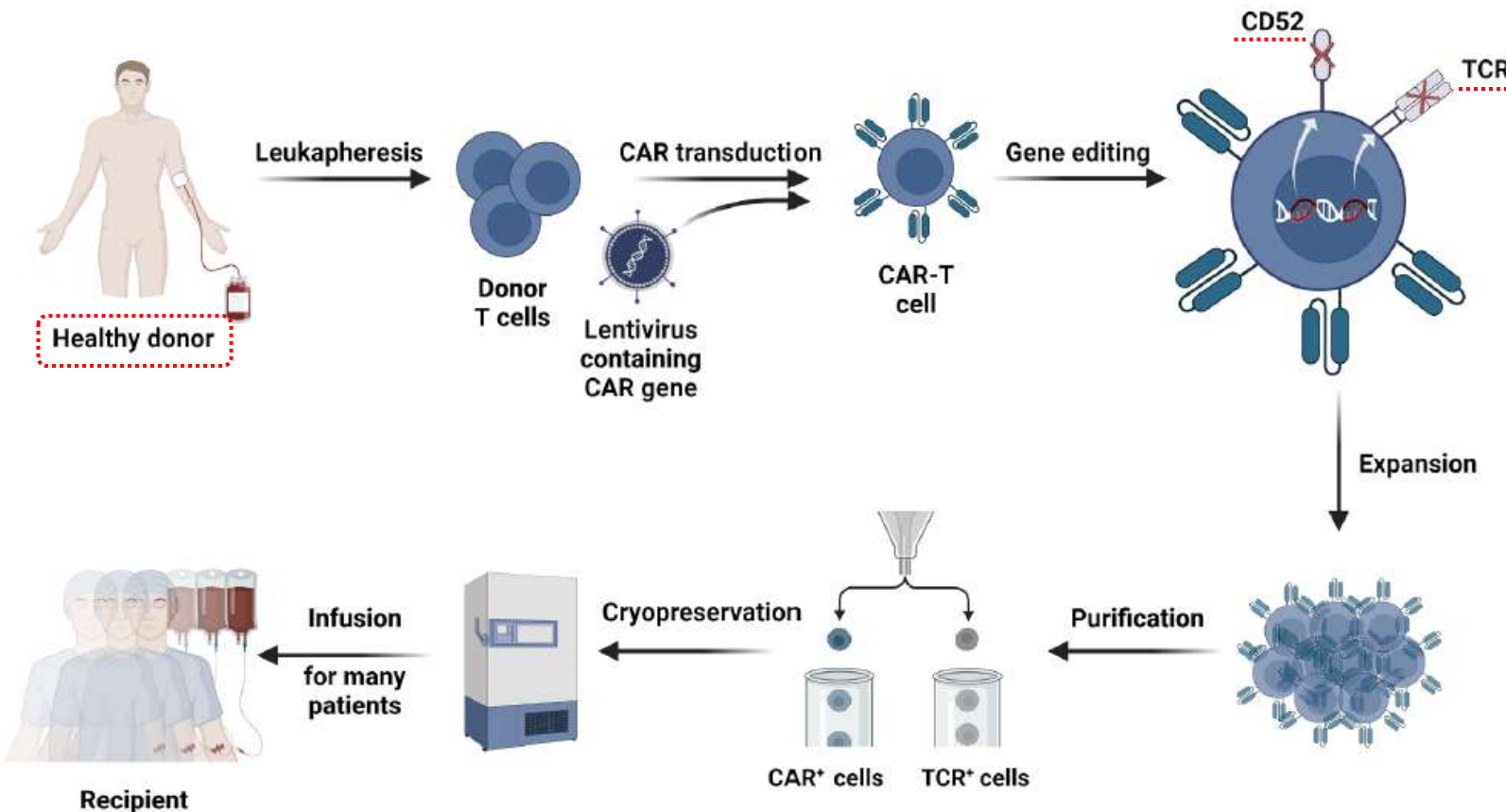
Allogeneic CD19-targeting T cells for treatment-refractory systemic lupus erythematosus: a phase 1 trial

Xiaobing Wang^{1,19}, Yi Zhang^{1,19}, Huimin Wang^{2,19}, Xin Wu^{1,19}, Chao He^{3,19}, Suxian Lin⁴, Kun Pang⁵, Yang Li⁶, Yue Chen⁷, Xiaojing Tang⁸, Xin Liu¹, Jiazheng Wang¹, Songying Ye¹, Ran Yan¹, Tongxiang Guan¹, Bing Dai⁸, Jing Lu⁹, Haiyan He⁹, Li Lin¹, Hongjuan Lu¹, Ting Li¹, Ling Zhou¹, Lingying Ye¹, Juan Zhao¹, Yanfang Liu¹⁰, Na Ta¹⁰, Jun Wu⁸, Wanshi Cai¹¹, Zhe Wan⁶, Shasha Zhang⁶, Ruya Sun², Xueqiang Zhao^{2,6}, Jiasheng Wang¹², Yong Lin¹³, Beifang Ning¹³, Zhengqing Zhao¹⁴, Xiaofeng Tang¹⁵, Juan Du⁹, Zhiguo Mao⁸, Yanran He¹⁶, Hongli Zheng^{6,20}, Lingyun Sun^{17,20}, Xin Lin^{2,12,18,20} & Huji Xu^{1,2,18,20} 

[Nat Med . 2025 Aug 27. Online ahead of print.]
(doi: 10.1038/s41591-025-03899-x.)

Autologous CAR-TとAllogeneic CAR-T

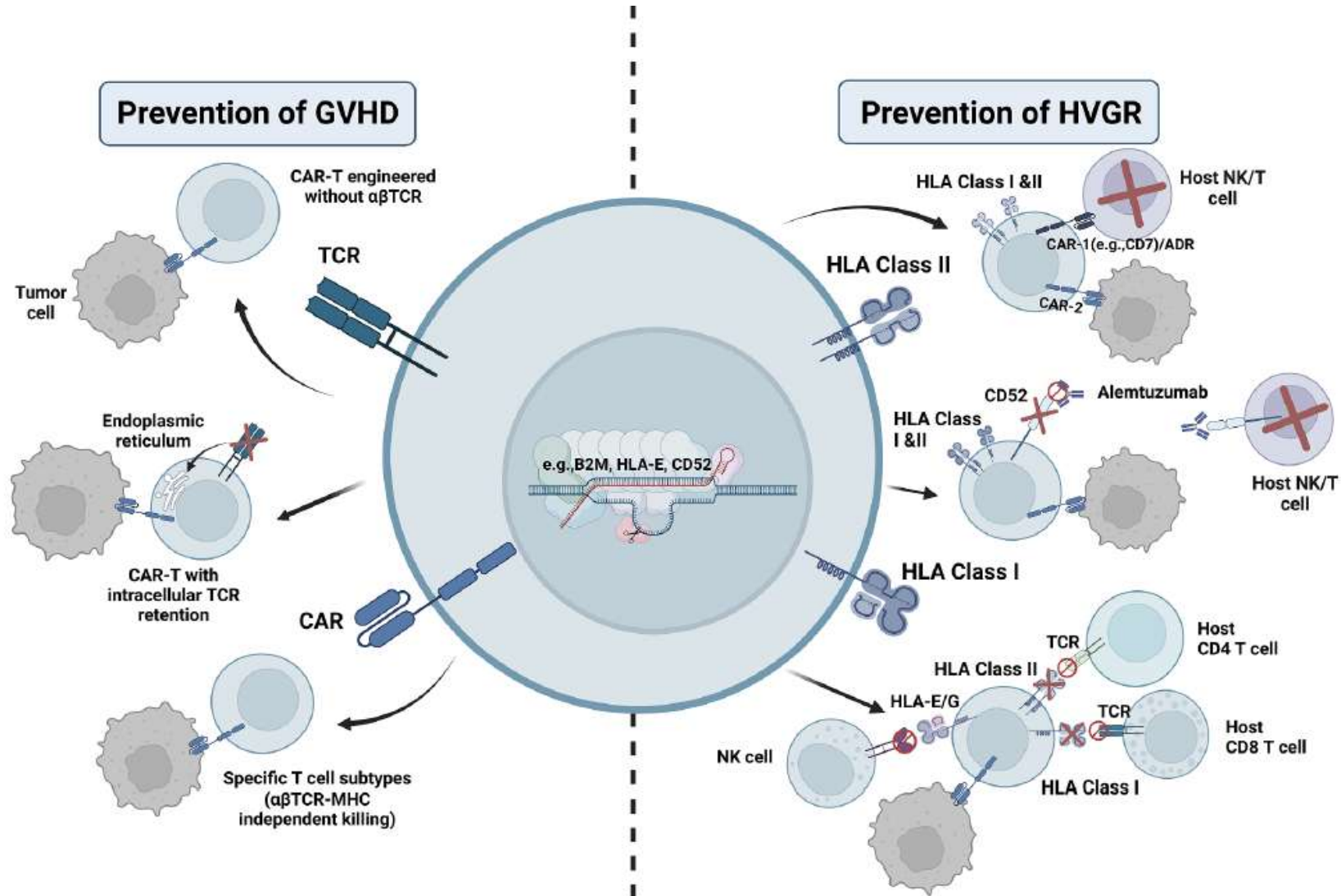
- 患者由来細胞を用いたautologousなCD19 CAR-Tは、自己免疫疾患の実績があるが、高コスト、長期間の免疫治療中断、キメラ抗原受容体がゲノムにランダムに挿入されるリスクがある。



- 健康人ドナー由来で、多重遺伝子編集 (TCR, CD52などを抑制) された, allogeneicなCAR-Tが開発されている (universal CAR-T).
- 多くの患者に、既製品としてすぐ投与できる (off the shelf).

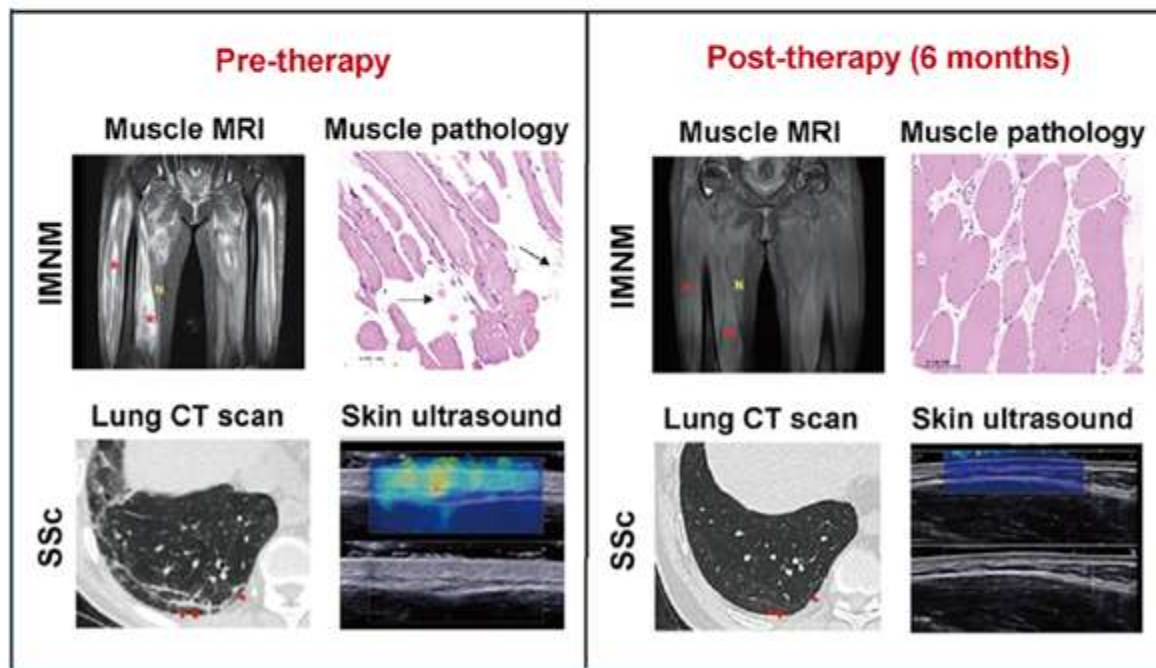
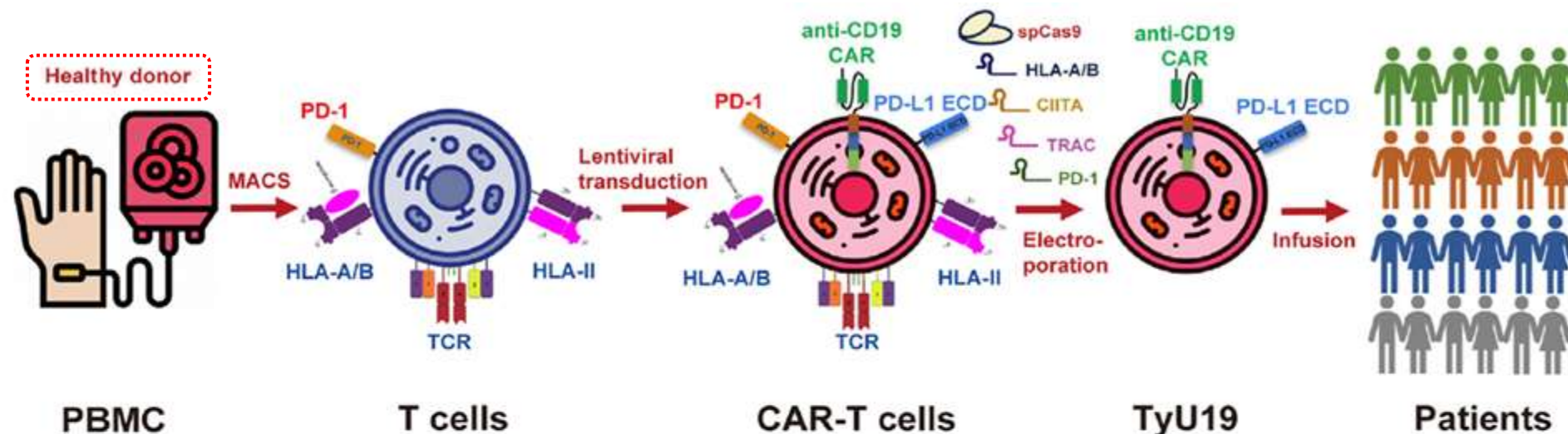
[Transl Oncol. 2025;51:102147.]

Allogeneic CAR-Tの問題点



- **GVHD**が起きる
(autoでは認めない)
- **HVGR** (宿主対移植片反応) による除去
- GVHDを回避する：
 $\alpha\beta$ TCRを抑制する
- HVGRを回避する：
hostのHLA class I, II
認識を回避する

IMNM, SScを対象としたallogeneic CAR-T

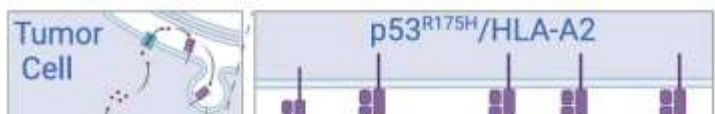


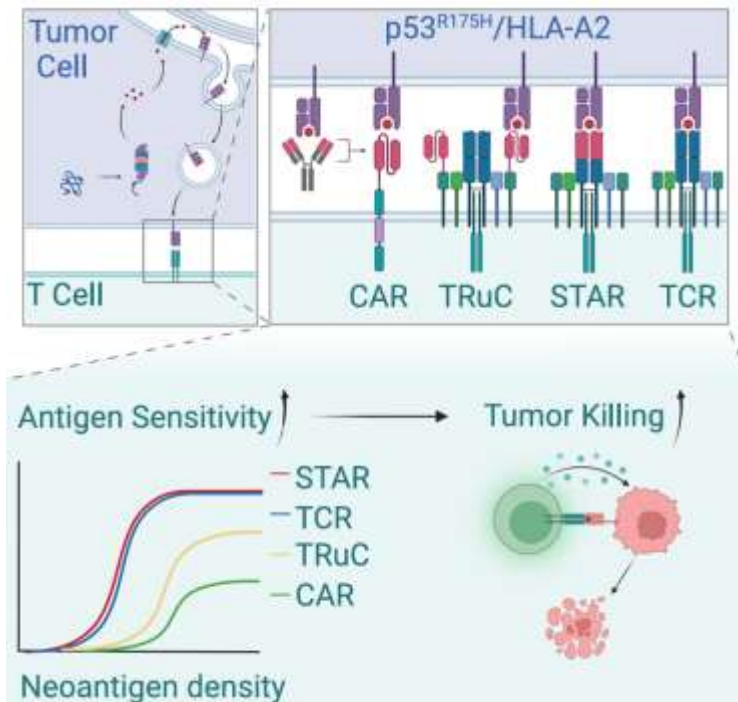
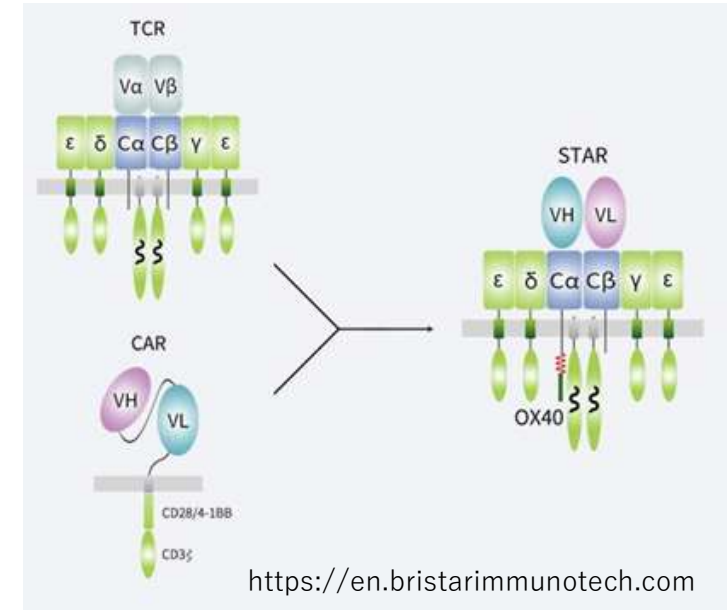
- 抄読論文と同じgroupによる、健康ドナー由来のallogeneic CD19 CAR-Tの報告.
- 重症難治性のIMNMまたはSScに対する臨床的有効性を示した.

Autologous CAR-TとAllogeneic CAR-Tの比較

観点	自家CD19 CAR-T	Universal CAR-T（同種: Off the shelf）
細胞の由来	患者自身のT細胞	健康ドナー由来のT細胞
製造工程	個別製造：アフェレーシスで採取→遺伝子導入→数週間培養	大量製造：健康ドナー細胞を加工し冷凍, 必要時に解凍投与
使用までの時間	数週間（製造に依存）	数日～即日（在庫から投与可能）
品質	患者状態に依存（治療歴や免疫抑制の影響で質が低い場合あり）	健常ドナー由来で比較的均質・高品質
コスト	高額（患者ごとに製造）	量産効果で低減が期待される
遺伝子編集	なし	TRAC KO（TCR削除）, HLA KO, PD-1 KOなど多重編集で低免疫原性化
免疫リスク	患者由来なのでGVHDなし. 長期存在により感染症リスク・腫瘍化の懸念あり	宿主免疫による拒絶・排除のリスクあり. GVHD回避は編集に依存
持続性	長期間生存し得る（再発抑制には有効だが, 感染症リスクが上昇）	宿主免疫により数週～数か月で消退しやすい （免疫リセット後に退場する挙動）
臨床実績	B細胞性悪性腫瘍や自己免疫疾患（難治性SLEなど）で多数の寛解例	悪性腫瘍で臨床試験中（UCART19, 22, 123, CS1）. 自己免疫疾患はCell 2024, Nat Med 2025が初期報告

STAR: Synthetic TCR and antigen receptor

- **STAR**：抗原認識部位 (scFv) とTCR定常部位を直接結合した二重鎖キメラ受容体 (BriSTAR Immunotech社が開発)
 - CARのHLA非依存性腫瘍標的化能力と、TCRの抗原結合能力を組み合わせ、より優れた腫瘍殺傷力をもつ。
 - CD19標的の自家STAR-Tの第I相試験では、難治B-ALL 18例に投与。完全寛解率は高く、安全性は受容可能 [Am J Hematol. 2022;97:992-1004.]
- 
- The diagram on the left illustrates the STAR-T cell mechanism, showing a Tumor Cell with a surface antigen being recognized by the STAR-T cell's scFv domain. The diagram on the right is a bar chart titled 'p53^{R175H}/HLA-A2' showing the percentage of complete remission (CR) for 18 patients. The chart shows a high CR rate across all groups, with the highest CR rate observed in the group receiving the STAR-T cell.



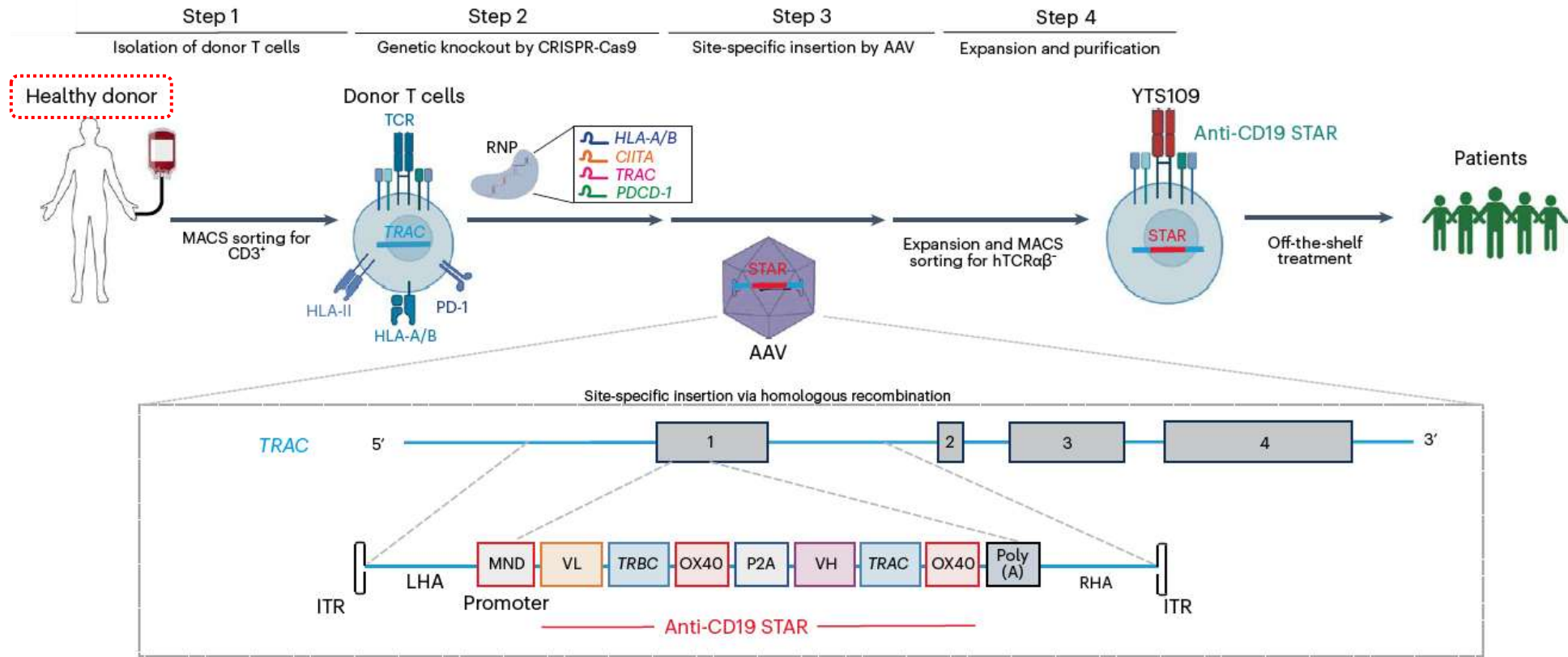
- 固形腫瘍モデルにおける, CAR, TRuC, STARの比較実験. STARは, CARと比較して, 高いサイトカイン産生, より高い腫瘍細胞殺傷能, 低いexhaustionを示した.
 - STARは, CARと比較して, ヒト腫瘍細胞移植マウスの生存延長効果を示した.
- [Cell Rep. 2024;43:114949.]

[Cell Rep. 2024;43:114949.]

研究デザイン

- 試験デザイン：phase 1 介入試験
- 対象：ループス腎炎を合併した重症難治性SLE 5名
- 介入：①リンパ球除去療法： Fludarabine (25-30 mg/m²/日)
Cyclophosphamide (1,000 mg/m²)
② 同種 抗CD19 STAR-T細胞 (YTS109)： 3×10^6 個/体重(kg)
- 主要評価項目：安全性と3ヶ月目のSRI-4
- 副次評価項目：6か月目までの臨床的寛解とQOL

同種 抗CD19 STAR-T細胞 (YTS109) の作製



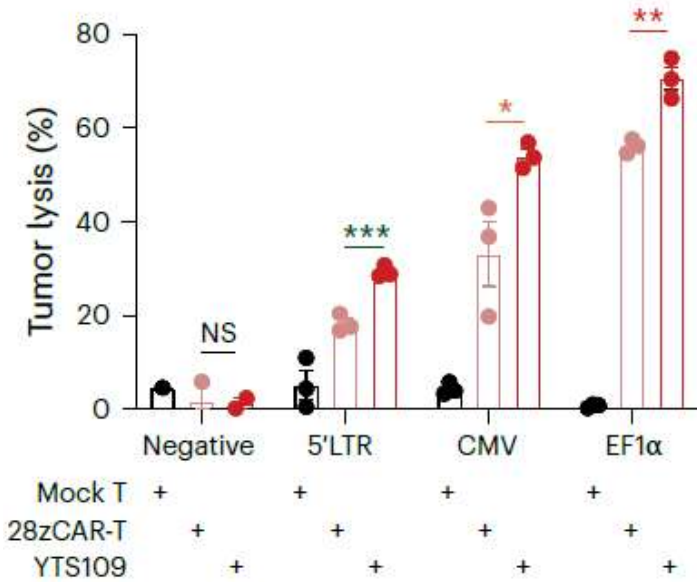
- 健常人ドナー末梢血からMACS sortingでT細胞を採取
- CRISPR-Cas9ゲノム編集を用いて **TRAC** (TCRαβ), **HLA-A/B** (HLA-class I), **CIITA** (HLA-class II), **PDCD-1** (PD-1; APC-T細胞間反応を減弱) をノックアウトする。
- 同時に **抗CD19 STARコンストラクト** をTRAC遺伝子座に選択的に組み込む。

患者背景

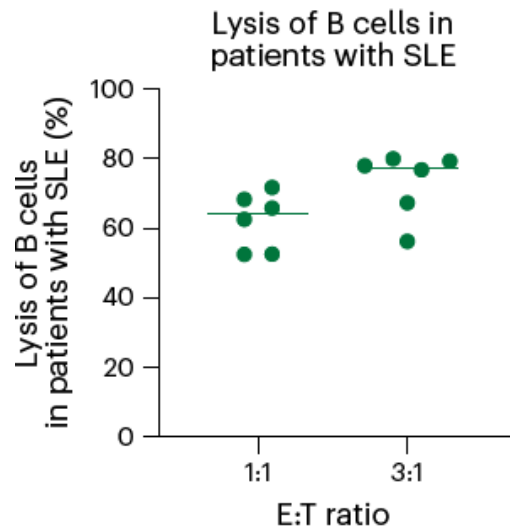
Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age (years)	41	36	23	23	38
Sex	Female	Female	Male	Female	Female
Disease duration (years)	18	3	12	11	30
Autoantibodies					
Anti-dsDNA	+	-	+	+	+
Anti-Smith	+	+	-	-	+
ANA	+	+	+	+	+
Organ involvement					
Kidney	+	+	+	+	+
LN classification (ISN/RPS ¹⁶)	IV+V	III+V	III+V	IV+V	IV+V
Skin	+	-	+	+	+
Mucosa	-	-	-	+	+
Cardiac system	-	+	-	-	+
Vasculature	-	-	+	-	+
Pancreas	-	-	-	-	+
Blood system	+	+	-	+	+
Joints	-	+	+	-	-
SLEDAI-2K (score)	20	20	17	16	32
SLE-DAS (score)	23.27	42.02	20.89	15.06	39.03
Previous treatments					
Glucocorticoids	+	+	+	+	+
CTX	+	+	+	+	+
Mycophenolate mofetil	+	-	+	+	+
Azathioprine	-	-	-	-	+
Cyclosporine	-	-	-	+	-
Tacrolimus	+	-	+	+	-
Rituximab	-	+	-	-	-
Belimumab	+	-	-	+	+
Telitacicept	+	-	+	-	-
Hydroxychloroquine	+	+	-	-	+
Other	-	-	IVIG	-	-

- 患者5名（女性4, 男性1）
- 年齢：23～41歳
- 罹病期間：3～30年
- 増殖性LN：III+V or IV+V
- 他臓器病変：全例合併あり（皮膚, 血液, 筋骨格）
- 過去の免疫抑制療法：GC, CY, MMF, TAC, RTX, BEL
- 疾患活動性は高い：
SLEDAI-2K：16-32
SLE-DAS：15.06-42.02

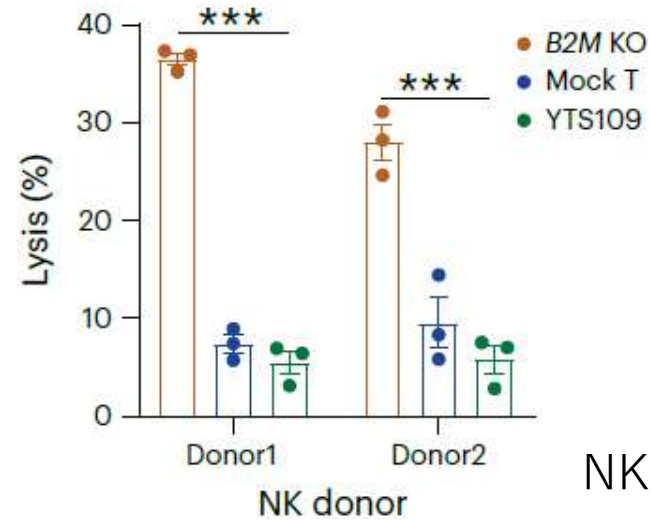
STAR T細胞の機能評価



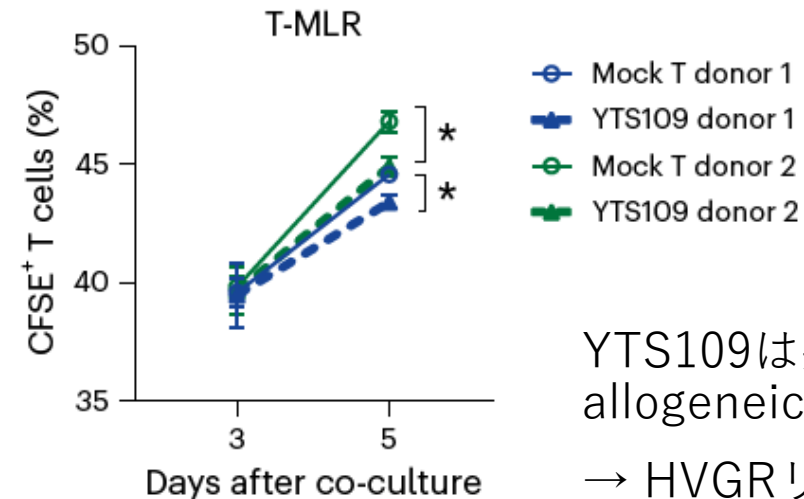
CD19低発現Raji細胞
に対する細胞傷害活
性が CAR-Tより強い



SLEのBは溶解する



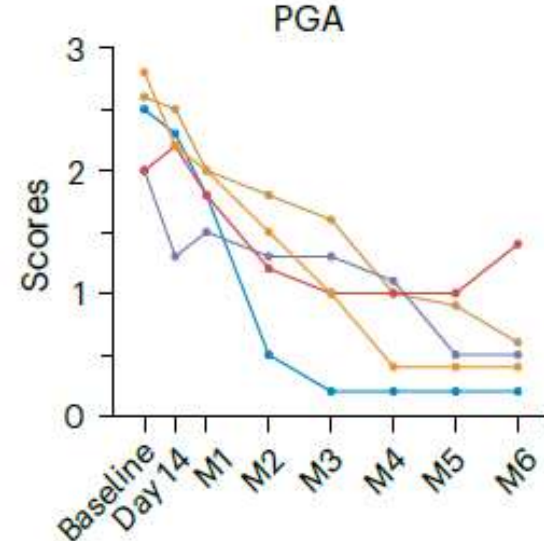
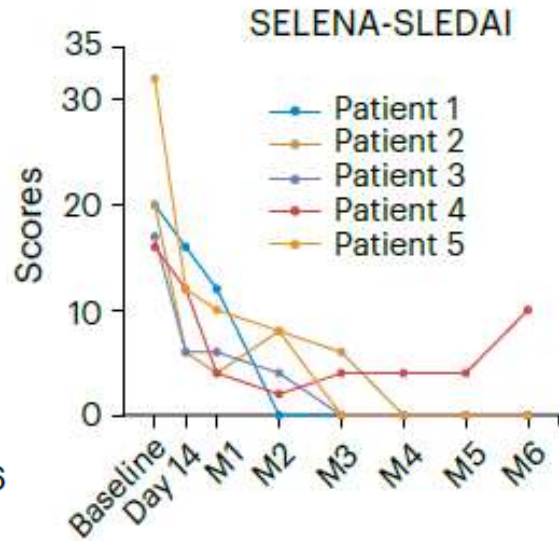
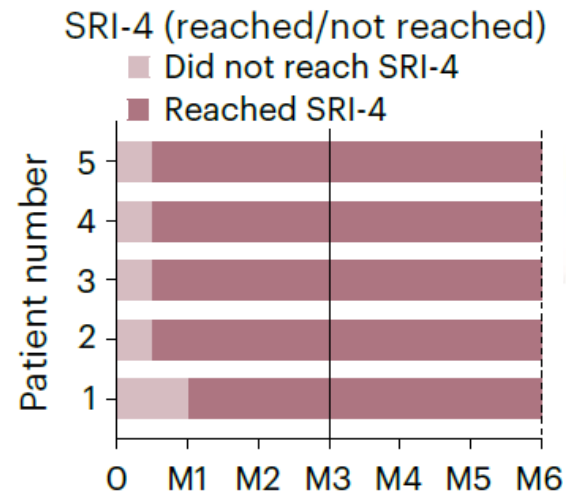
NK細胞による溶解が低下



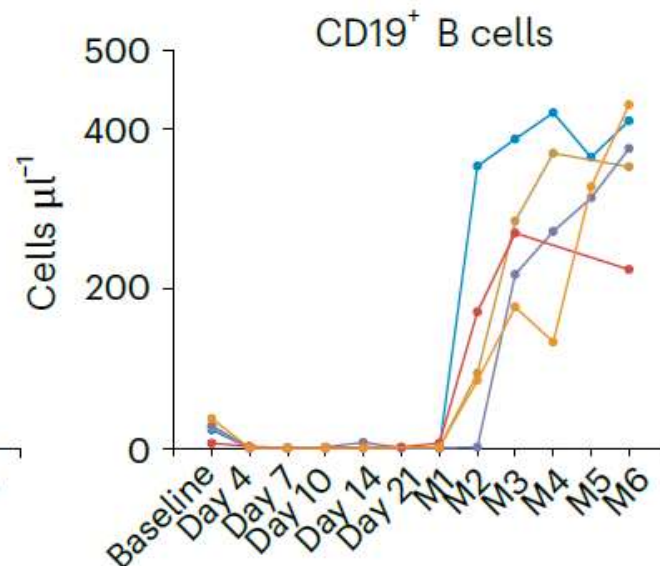
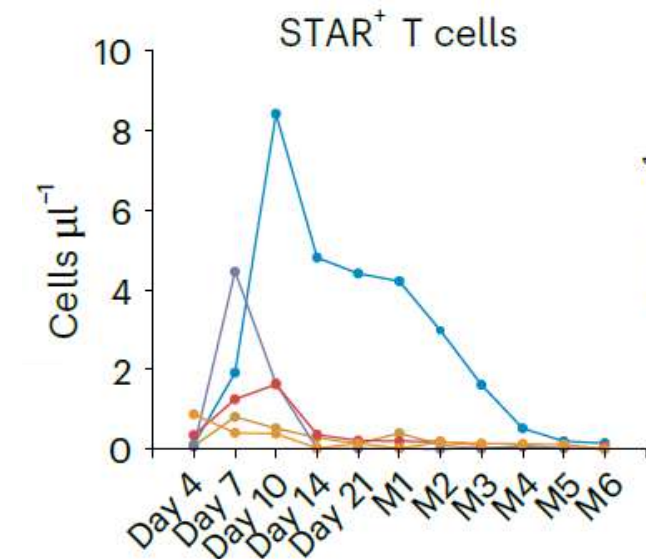
YTS109は共培養された
allogeneic Tの増殖を抑制

→ HVGRリスクが低いと示唆

治療効果と細胞数の変化



- 5名全員 M3にSRI-4達成し, M6まで維持した.
- 患者4はM6に軽度再燃.
- M6までに, 患者4以外がDORIS寛解.



- STAR⁺ T細胞の増加は2週間以内にピークに達するが, 個人差が大きい.
- B細胞減少は1~2ヶ月間持続する. その後, baselineを超えるレベルまで増加する.

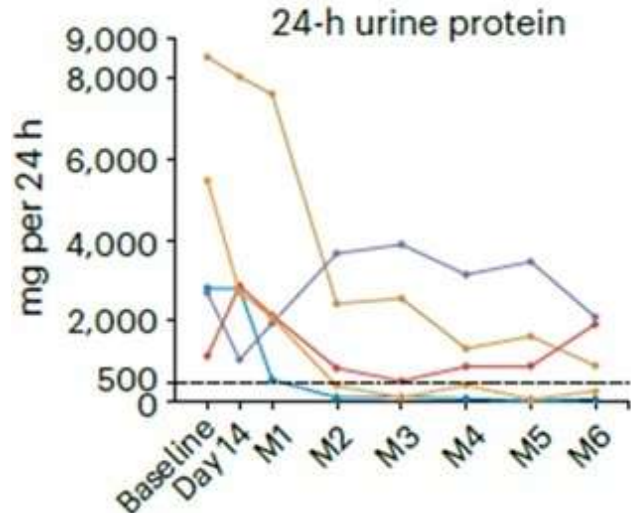
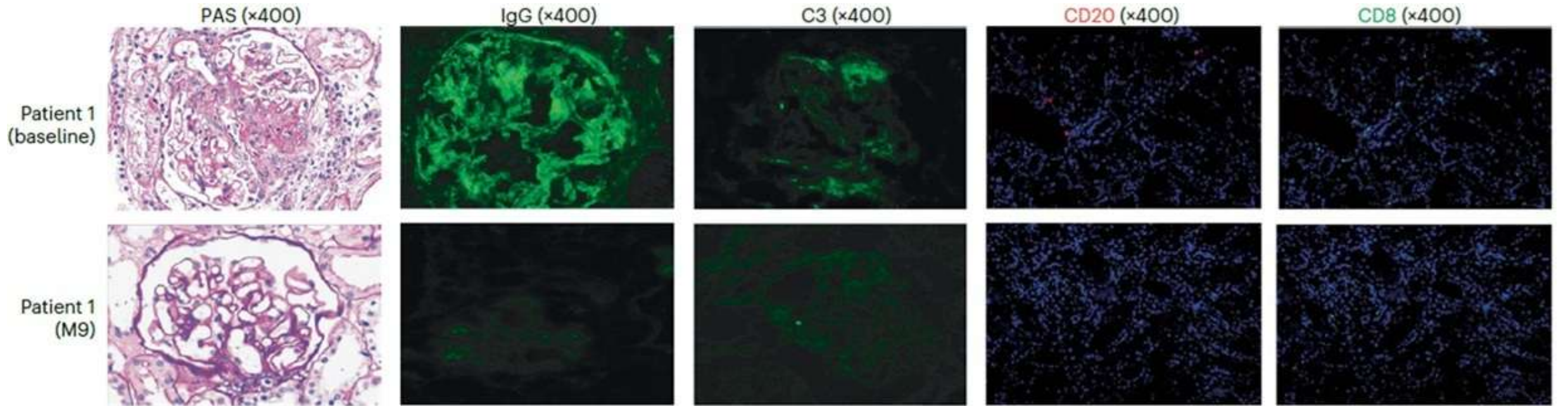
有害事象

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
CRS (grade)	1	0	1	0	0
ICANS (grade)	0	0	0	0	0
ICAHT (>28 days)					
Anemia	-	-	-	+	+
Thrombocytopenia	-	-	-	-	-
Leukocytopenia	+	+	+	+	+
Hypoalbuminemia	+	+	-	+	-
Infection	UTI	Conjunctivitis	-	-	-

ICAHT, immune effector cell-associated hematotoxicity; UTI, urinary tract infection.

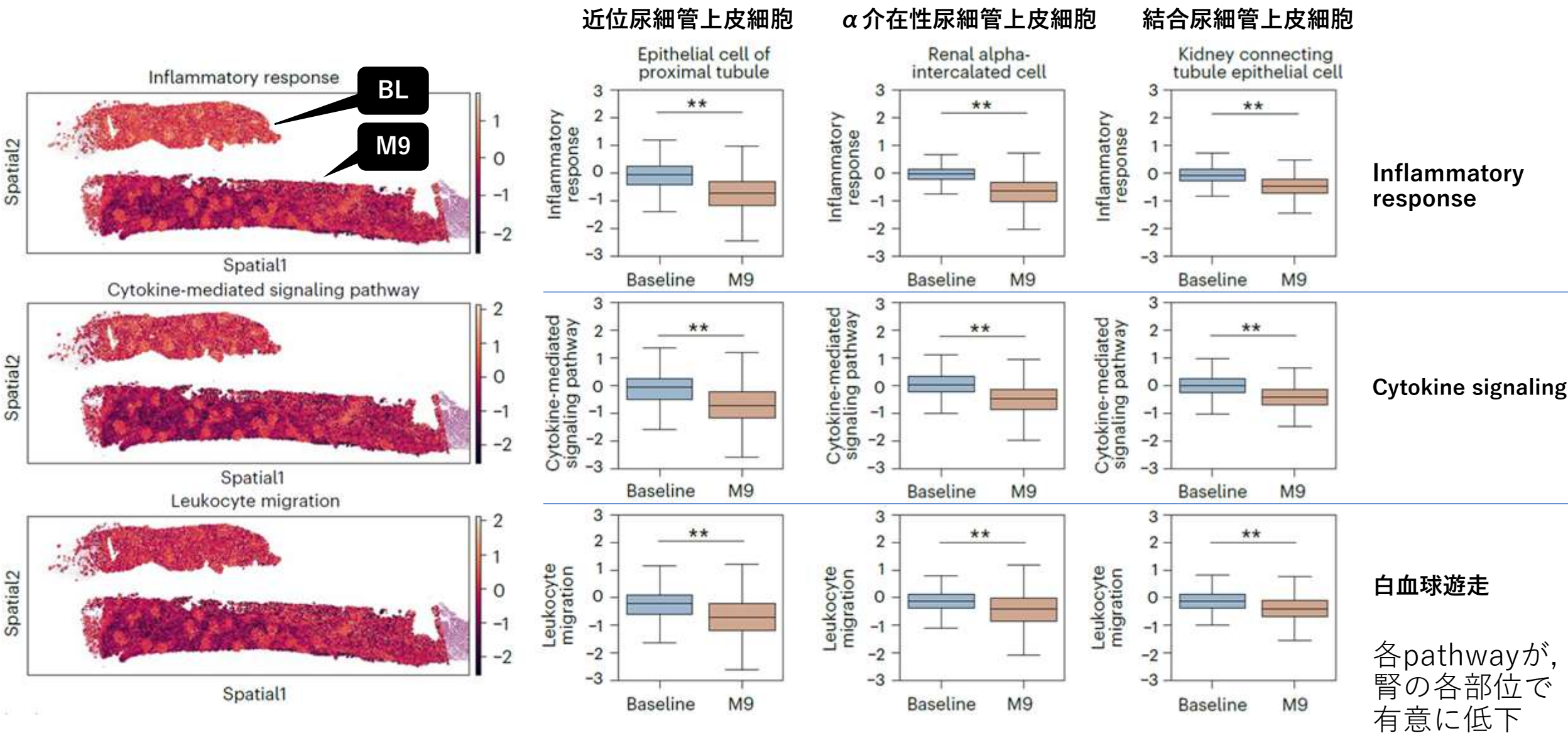
- 重篤な有害事象はなかった.
- CRS: 2名でグレード1
- ICANS (免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群): なし
- ICHAT: 全員で一過性白血球減少, 患者4/5で軽度の貧血.
- 感染症: 患者1で尿路感染症, 患者2で結膜炎
- GVHDはなし.

ループス腎炎の変化

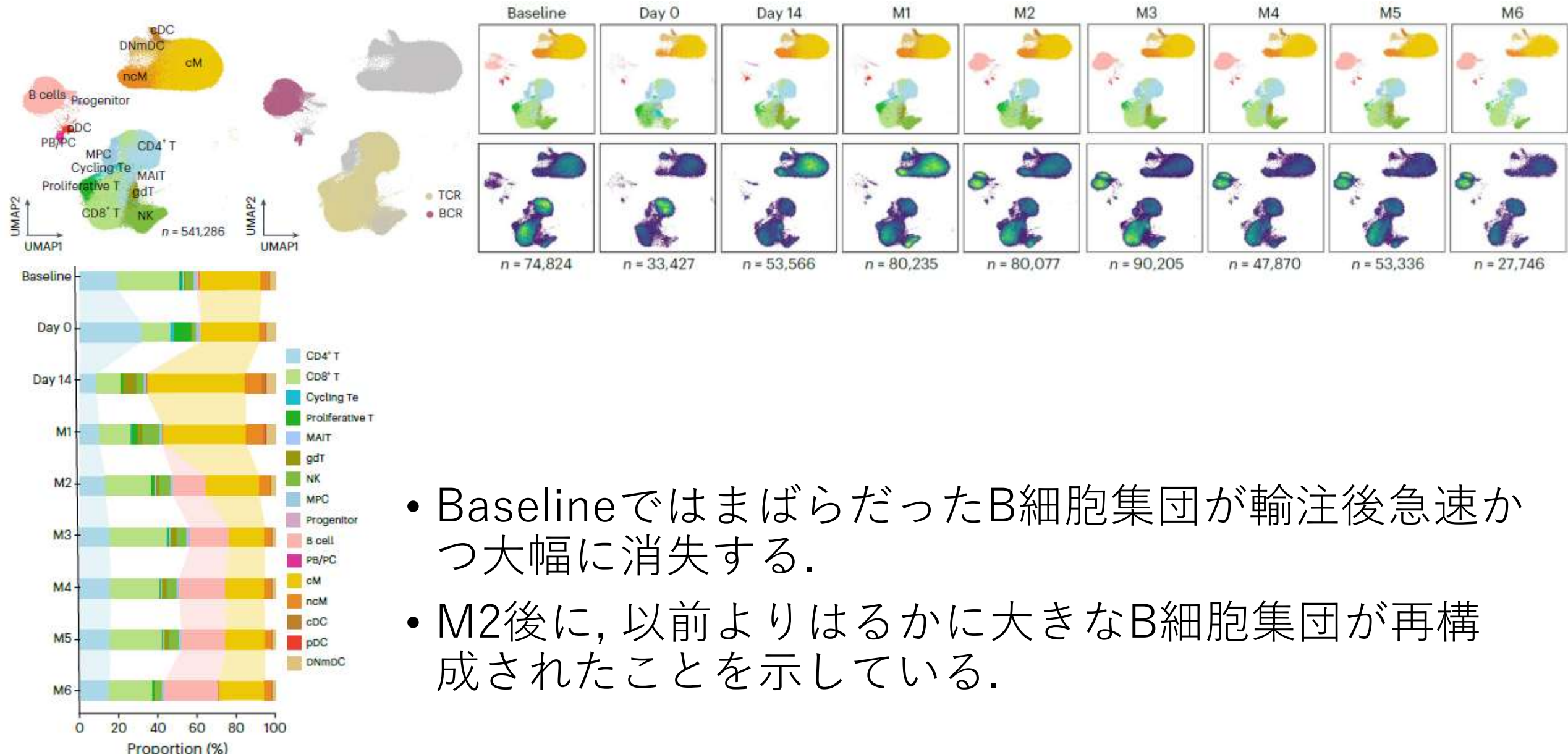


- ほとんどの患者で、24時間尿タンパク値が大幅に減少
- 患者1のM9におけるPAS染色：BLと比較して糸球体過形成、基質増殖、免疫複合体沈着などが顕著に改善し、炎症の消失と構造的修復を反映していた。
- Baselineの腎臓のCD8⁺ T, CD20⁺ B浸潤がM9までに著しく減少し、腎炎症の改善を示した。

腎生検標本の空間トランスクリプトーム解析

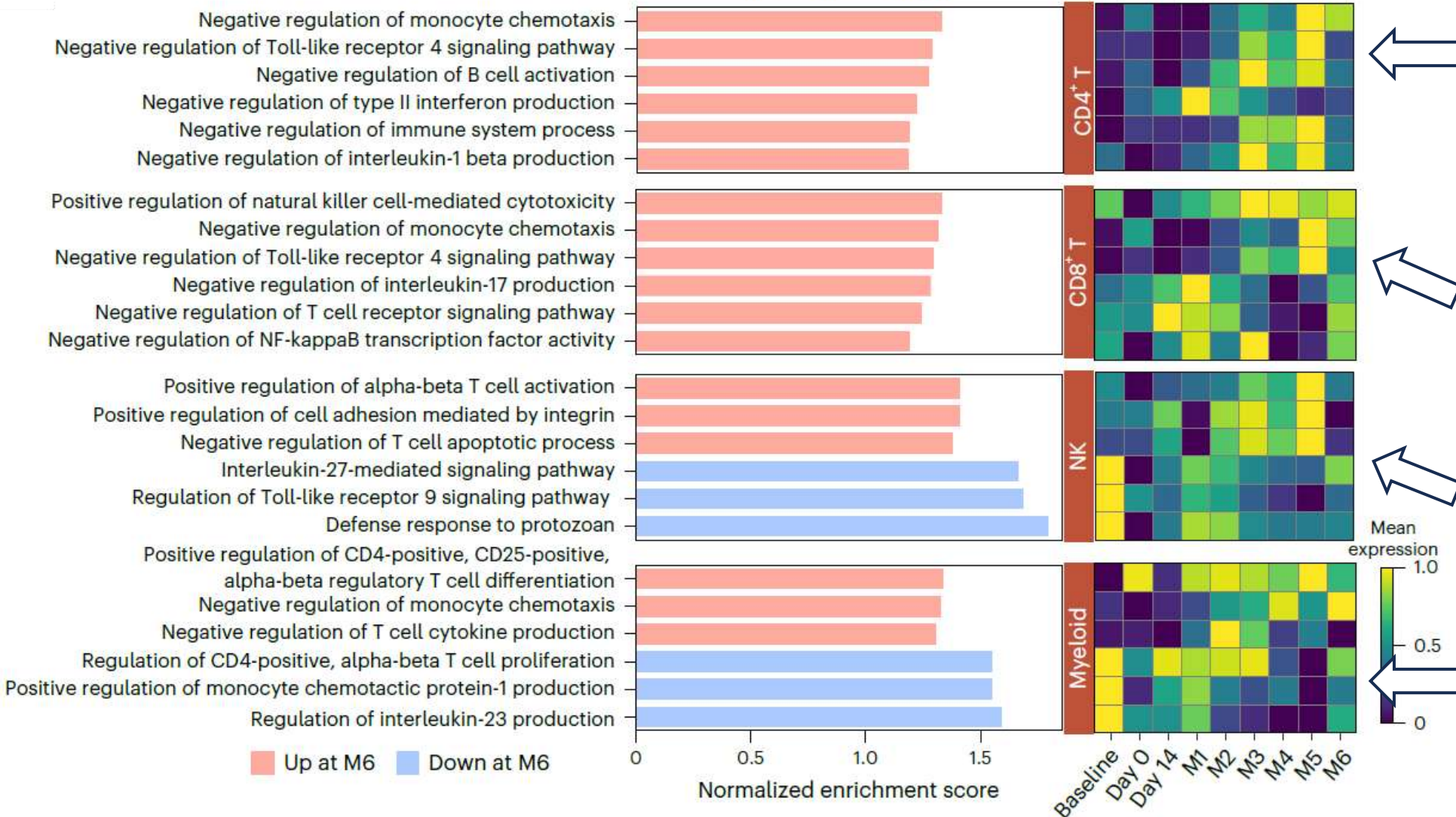


YTS109輸注後 single cell RNA-seq



YTS109輸注後 scRNA-seq pathway解析

M6 versus baseline



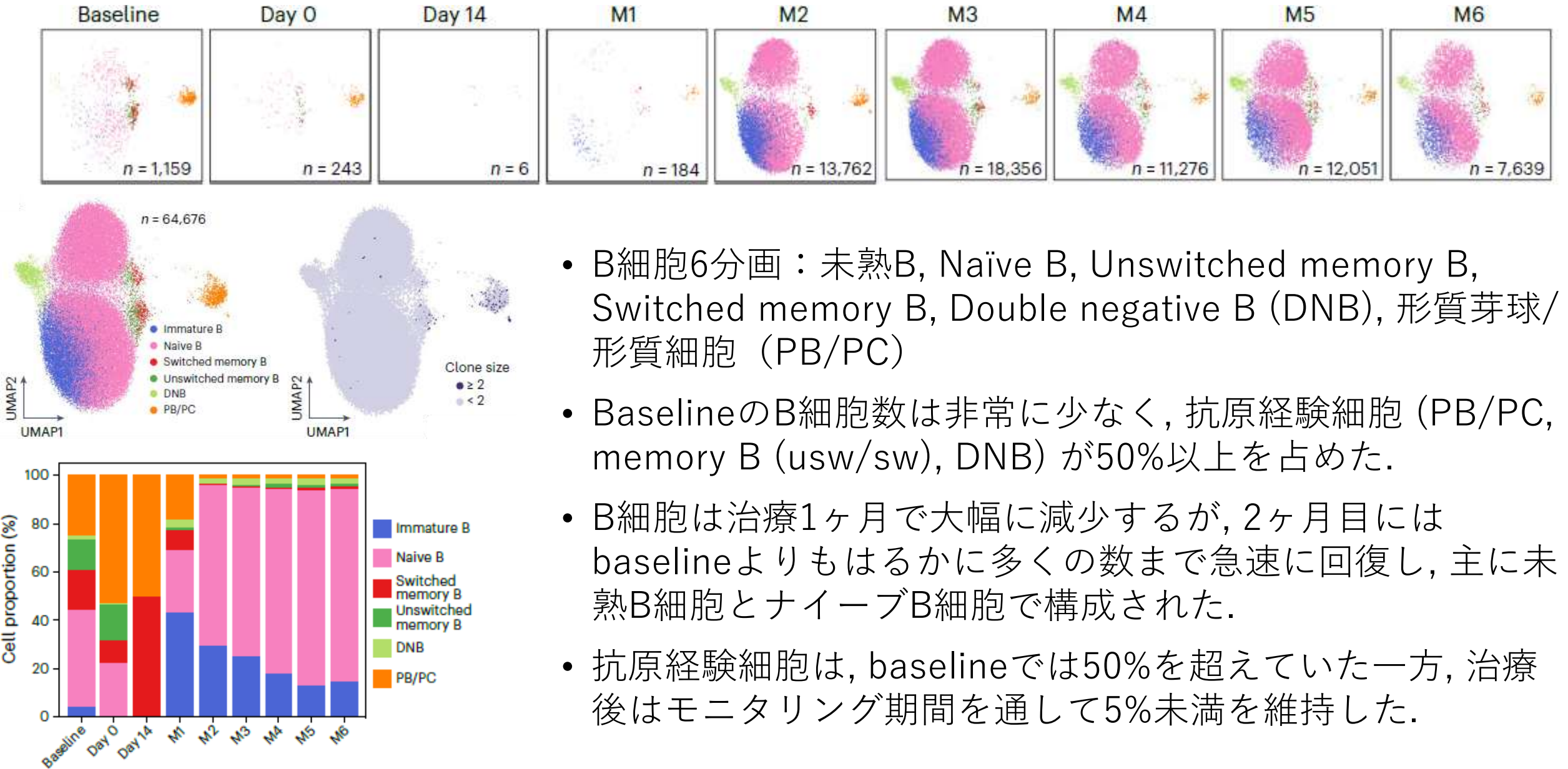
CD4⁺ T: 単球走化性, TLR4シグナル, B細胞活性化, type II IFN発現の抑制など, 免疫抑制関連のupregulation

CD8⁺ T: 単球走化性, TLR4, IL-17産生, TCRシグナル伝達のdownregulation

NK細胞: TLR9シグナルのdownregulation

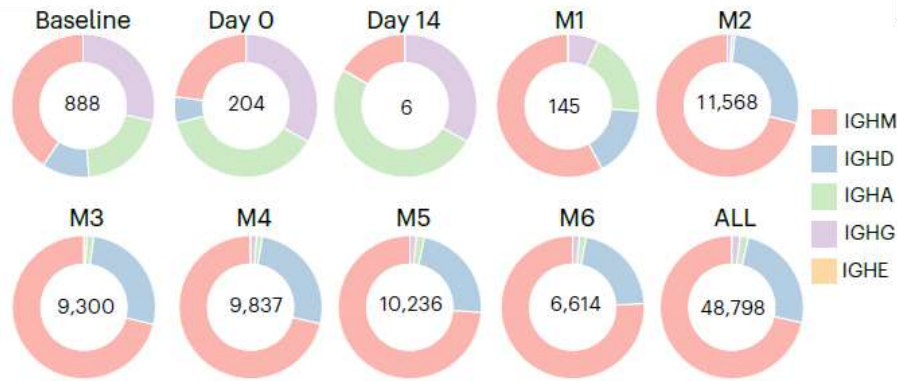
Myeloid cell: 単球走化性の抑制, T細胞サイトカイン産生の抑制

YTS109輸注後 B細胞再構築



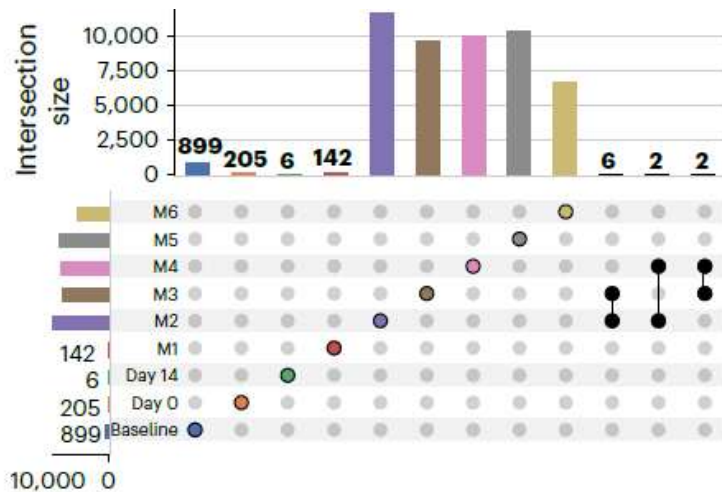
- B細胞6分画：未熟B, Naïve B, Unswitched memory B, Switched memory B, Double negative B (DNB), 形質芽球/形質細胞 (PB/PC)
- BaselineのB細胞数は非常に少なく，抗原経験細胞 (PB/PC, memory B (usw/sw), DNB) が50%以上を占めた.
- B細胞は治療1ヶ月で大幅に減少するが，2ヶ月目には baseline よりもはるかに多くの数まで急速に回復し，主に未熟B細胞とナイーブB細胞で構成された.
- 抗原経験細胞は，baselineでは50%を超えていた一方，治療後はモニタリング期間を通して5%未満を維持した.

YTS109輸注後 B細胞再構築

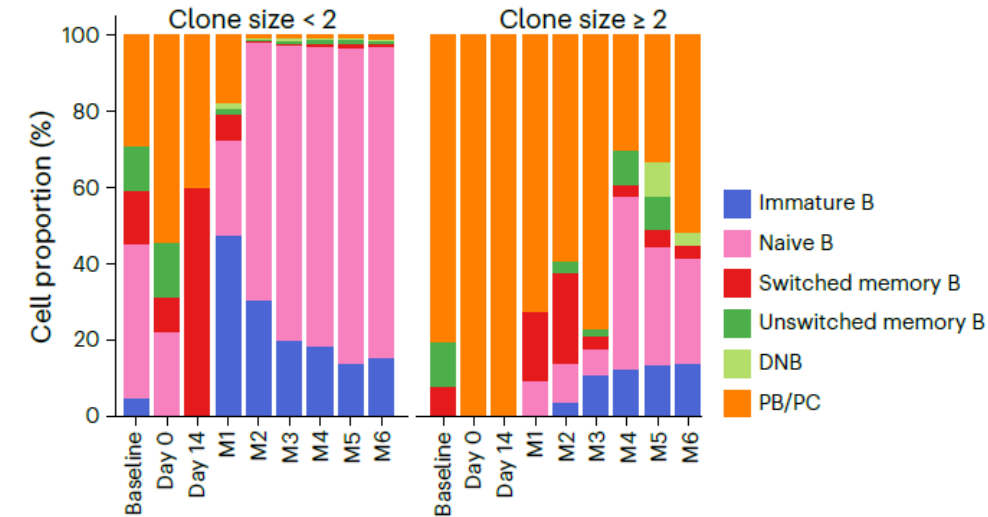


- BaselineではIgG, IgA重鎖が多いが, B細胞再構築後著減する.
- IgM, IgD重鎖が増加する.

- Baselineのクローン増殖を欠くPB/PCは, YTS109による除去後消失する.
- B細胞再構築後, 未熟B, naïve Bがクローン増殖していることが確認される.



- 異なる時点の重複クローンを示す交差プロット.
- M2かM3で新たに出現したBCRのみ, その後に再検出された.
- 過去のBCRがリセットされ, 新たなBCRに置換されたことを示す.



結果のまとめ

- 重症LNを合併した難治性SLE患者に対し、健康ドナー由来の抗CD19 STAR T細胞製剤(YTS109)を初めて適用した報告.
- 患者5名全員が3か月でSRI-4を達成し、6か月まで維持した.
- 4名でSLEDAIが急速かつ持続的に低下したが、1名でM6に軽度の再燃を認めた.
- Allogeneic T製剤では、GVHDと、宿主によるHVGRが懸念されるが、YTS109ではGVHDの兆候を示さず、優れた安全性プロファイルを示した（軽度で一過性のCRSのみ）.
- 腎生検では、B細胞除去、炎症の消失、組織の修復が確認された.

Discussion

- 機能試験では, YTS109はB細胞に対して優れた細胞傷害性を示した.
- NK細胞による融解の感受性の低下と, 混合リンパ球反応試験におけるT細胞への刺激の減少は, 免疫回避プロファイルを裏付けている.
- YTS109は, 自己CAR-T細胞と同等のB細胞枯渇を誘導したが, 1~2ヶ月後には消失し, 2~3ヶ月でB細胞が再構成された. 患者を不必要に長期免疫抑制にさらさないという点で, 自己CAR-T細胞やB細胞に対するbispecific antibodyより安全と考えられる.
- 自己CAR-T細胞では, ドナーによる品質の差が問題となる. YTB109では, 5人全員が同じ製品を投与されたが, 投与後の増殖は 非常に活発 (患者1) から最小限の増殖 (患者5) まで多様だった. しかし, すべての患者においてB細胞が著しく減少し, 製品としての均一性が担保された.

Limitation

- 単群試験であること, 症例数が少ないこと, 追跡期間が短いことは limitation である.
- 反応の持続性と一般化可能性を確認するには, より大規模で長期的な研究が必要である.
- 今後の研究では, STARのデザイン, 同種異系由来であること, TRAC標的挿入のそれぞれの役割も明らかにする必要がある.