

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 森 純一

〔題名〕

Anti-tumor efficacy of human anti-c-met CAR-T cells against papillary renal cell carcinoma in an orthotopic model

(同所性モデルを用いた乳頭状腎細胞癌に対する anti-c-met CAR-T 細胞療法の抗腫瘍効果の検討)

〔要旨〕

キメラ抗原受容体導入 (CAR) -T 細胞療法は、癌免疫療法、特に B 細胞性腫瘍の治療において顕著な有効性が示されている。しかしながら、固形腫瘍に対する CAR-T 細胞療法の有効性は依然として不十分なままである。また、乳頭状腎細胞癌 (PRCC) は、淡明細胞型腎細胞癌 (CCRCC) に次いで 2 番目に多いタイプの腎癌であるが、PRCC の転移・再発例における標準治療はいまだ定まっていない。PRCC に対する新規治療として CAR-T 細胞の療法の開発は大きな可能性を秘めている。本研究では、まず c-met が乳頭状腎細胞癌 (PRCC) の適切な治療標的であることを臨床検体から示した。In vivo モデルでの抗腫瘍効果を検討するために c-met 陽性腎癌細胞を用いて PRCC 腎同所性マウスモデルを確立した。抗ヒト c-met CAR-T 細胞を作成し、同マウスモデルでの PRCC に対する抗 c-met CAR-T 細胞の抗腫瘍効果を検討した。抗 c-met CAR-T 細胞の投与は、腫瘍組織への CAR-T 細胞の顕著な浸潤を促進し、腫瘍増殖を明らかに抑制した。さらに、アキシチニブとの併用により、CAR-T 細胞の抗腫瘍効果は相乗的に増強された。これらの研究は、PRCC 患者の治療における抗 c-met CAR-T 細胞の臨床応用の可能性を示した。

学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|----------|---------|------|
| 報告番号 | 甲 第1624号 | 氏 名 | 森 純一 |
| 論文審査担当者 | 主査教授 | 伊藤 浩史 | |
| | 副査教授 | 王 田 耕 治 | |
| | 副査教授 | 松 山 弘 泰 | |
| 学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) | | | |
| Anti-tumor efficacy of human anti-c-met CAR-T cells against papillary renal cell carcinoma in an orthotopic model (同所性モデルを用いた乳頭状腎細胞癌に対する anti-c-met CAR-T 細胞療法の抗腫瘍効果の検討) | | | |
| 学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) | | | |
| Anti-tumor efficacy of human anti-c-met CAR-T cells against papillary renal cell carcinoma in an orthotopic model (同所性モデルを用いた乳頭状腎細胞癌に対する anti-c-met CAR-T 細胞療法の抗腫瘍効果の検討) | | | |
| 掲載雑誌名 Cancer Science vol. 112 p.1417-1428 (2021年4月掲載) | | | |
| (論文審査の要旨) | | | |
| <p>キメラ抗原受容体導入 (CAR) -T 細胞療法は、癌免疫療法、特にB細胞性腫瘍の治療において顕著な有効性が示されている。しかしながら、固形腫瘍に対する CAR-T 細胞療法の有効性は依然として不十分なままである。泌尿器科領域の固形腫瘍である腎癌の中で、乳頭状腎細胞癌 (PRCC) は淡明細胞型腎細胞癌 (CCRCC) に次いで2番目に多いが、CCRCC に比し PRCC の転移・再発例における標準治療は未だ定まっていない。したがって PRCC に対する新規治療法として CAR-T 細胞の療法の開発は大きな可能性を秘めていると考えられる。</p> <p>学位申請者らはまず、細胞表面に発現する受容体型チロシンキナーゼである c-met が PRCC の適切な治療標的になりうることを臨床検体から示した。その上で in vivo モデルでの抗腫瘍効果を検討するためにヒト c-met 陽性腎癌細胞を用いて PRCC 腎同所性マウスモデルを確立した。さらに抗ヒト c-met CAR-T 細胞を作成し、同マウスモデルでの PRCC に対する抗 c-met CAR-T 細胞の抗腫瘍効果を検討した。抗 c-met CAR-T 細胞の投与は、腫瘍組織への CAR-T 細胞の顕著な浸潤を促進し、腫瘍増殖を明らかに抑制した。さらに、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるアキシチニブとの併用により、CAR-T 細胞の抗腫瘍効果は相乗的に増強され、より少量の CAR-T 細胞でも、CAR-T 単独での治療効果と同等以上の抗腫瘍効果があることを示した。</p> <p>これらの一連の研究は、固形腫瘍でも癌細胞表面に発現する標的に対する CAR-T 細胞療法は有効な治療法となりえる事を示している。特に今回、PRCC 患者の治療において抗 c-met CAR-T 細胞療法が有効であることを実際に動物実験で示し、さらに抗 c-met CAR-T 細胞と既存の TKI とを併用することによってより少量で抗腫瘍効果を得ることを実証しており、PRCC に対する抗 c-met CAR-T 細胞療法の臨床応用の可能性を明らかにした。</p> <p>本研究は、標準治療法の確立していない PRCC の転移・再発例における抗 c-met CAR-T 細胞療法の有効性を示した初の論文であり、実際に臨床応用に向けてはさらなる実証研究が必要ではあるが、学位論文として十分に価値あるものと認められた。</p> | | | |
| 備考 審査の要旨は800字以内とすること。 | | | |