

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 徳永 良洋

〔題名〕

Development of novel combined immunotherapy using tumor antigen-specific T cells genetically engineered to produce IL7 and CCL19 in combination with anti-PD-1 antibody

(抗 PD-1 抗体と IL7 及び CCL19 を発現する腫瘍抗原特異的 T 細胞を用いた新規免疫療法の開発)

〔要旨〕

近年、遺伝子改変 T 細胞の臨床応用が進められているが、未だ治療成績は満足のものではなく、更なる治療の進歩が求められている。以前我々は、自律的に IL7 と CCL19 を発現・分泌する CAR-T 細胞 (7×19 CAR-T 細胞) が優れた抗腫瘍活性を發揮することを示した。本論文では IL7 及び CCL19 が TCR-T 細胞の抗腫瘍活性を増強させる可能性を検証するため、腫瘍抗原である P1A を特異的に認識する TCR-T 細胞 (P1A-T 細胞) に IL7 及び CCL19 を分泌させる遺伝子改変を加えた 7×19 P1A-T 細胞を作成した。P1A を有する細胞株である P815 を皮下接種したマウスに対し、7×19 P1A-T 細胞は IL7 及び CCL19 を分泌しない P1A-T 細胞 (Conv.P1A-T 細胞) と比較し優れた抗腫瘍効果を示した。7×19 P1A-T 細胞を使用した腫瘍拒絶マウスにおいては、Conv.P1A-T 細胞を使用したマウスと比較し優れた免疫記憶が形成されていた。また抗 PD-1 抗体を併用した複合免疫療法を行うことで、7×19 P1A-T 細胞の有する抗腫瘍効果は更に増強された。CRISPR/Cas9 システムを用い *Pdcd1* を knockdown した 7×19 P1A-T 細胞は対照 7×19 P1A-T 細胞と比較し強い抗腫瘍効果を示したが、抗 PD-1 抗体を併用することで更なる抗腫瘍効果の増強を認めたことから、7×19 P1A-T 細胞の發揮する抗腫瘍効果には 7×19 P1A-T 細胞そのものばかりでなくマウス内在性の T 細胞が関与していることが分かった。また、7×19 CAR-T 細胞においても抗 PD-1 抗体との併用により抗腫瘍効果が増強することを確認した。本論文における検証により、7×19 TCR-T 細胞及び 7×19 CAR-T 細胞を用いた免疫療法が抗悪性腫瘍療法の発展に寄与できる可能性が示された。

作成要領

1. 要旨は、800 字以内で、1 枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 4年 3月 31日

| | | | |
|--|-------------------|-------|-------|
| 報告番号 | 乙 第 1103 号 | 氏 名 | 徳永 良洋 |
| 論文審査担当者 | 主査教授 | 山口 浩昭 | |
| | 副査教授 | 松本 和人 | |
| | 副査教授 | 玉田 耕治 | |
| 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。) | | | |
| Development of novel combined immunotherapy using tumor antigen-specific T cells genetically engineered to produce IL7 and CCL19 in combination with anti-PD-1 antibody (抗PD-1抗体とIL-7及びCCL19を発現する腫瘍抗原特異的T細胞を用いた新規免疫療法の開発) | | | |
| 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。) | | | |
| Enhanced Antitumor Responses of Tumor Antigen-Specific TCR T Cells Genetically Engineered to Produce IL7 and CCL19 (IL-7及びCCL19の産生は腫瘍抗原特異的TCR-T細胞の抗腫瘍効果を増強する) | | | |
| 掲載雑誌名 | | | |
| Molecular Cancer Therapeutics MCT-21-0400 | | | |
| (論文審査の要旨) | | | |
| <p>背景と目的 : がん治療法として免疫療法が注目されるようになり久しいが、知見の蓄積は未だ不十分である。免疫療法の一つにキメラ抗原受容体 (CAR) を発現する CAR T細胞や腫瘍抗原特異的T細胞受容体 (TCR) を発現する TCR T細胞を用いた養子免疫療法があるが、多くの課題が残されている。課題克服の試みの一つとして IL-7 および CCL19 を発現する CAR T細胞 (Prime CAR T細胞) が開発され、マウスモデルにおける高い治療効果が報告されている。本研究では IL-7 および CCL19 を発現する TCR T細胞 (7×19 TCR T細胞) の有用性を検証した。</p> <p>対象と方法 : 腫瘍抗原 P1A を認識する TCR を有した T細胞 (P1A T細胞) に対し遺伝子改変を行い、IL-7 および CCL19 を発現する P1A T細胞 (7×19 P1A T細胞) を作成して抗腫瘍効果とその機序を検証した。</p> <p>結果 : 7×19 P1A T細胞は従来の P1A T細胞と比較し優れた抗腫瘍効果を発揮したが、抗PD-1抗体の併用により更なる増強を認めた。この抗腫瘍効果の増強には、7×19 P1A T細胞および腫瘍局所へ動員された内在性T細胞両者のPD-1 シグナル阻害が関与していた。また7×19 P1A T細胞治療マウスにおいては長期の免疫記憶が形成されていた。更には、Prime CAR T細胞においても抗PD-1抗体併用で抗腫瘍効果が増強することを確認した。</p> <p>結語 : 7×19 TCR T細胞は抗PD-1抗体やTCR T細胞療法、およびその併用にさえも抵抗性の腫瘍に対し優れた治療効果を発揮した。また、7×19 TCR T細胞、Prime CAR T細胞の抗腫瘍効果は抗PD-1抗体併用により更に増強した。本研究で得られた知見により、既存の免疫療法に抵抗性の悪性腫瘍を患う患者により多くの治療選択肢を呈示できるようになることが期待される。</p> | | | |