

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 佐々木 貴宏

〔題名〕

Therapeutic effects of anti-GM2 CAR-T cells expressing IL-7 and CCL19 for GM2-positive solid cancer in xenograft model

(異種移植モデルを用いた GM2 陽性固形がんに対する IL-7/CCL19 産生型抗 GM2 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(CAR)-T 細胞療法は造血器腫瘍において優れた抗腫瘍効果を示している一方、固形がんにおいては臨床応用がまだなされていない。臨床応用におけるハードルの一つは、固形がんでは適切な CAR ターゲットが欠如していることにある。GM2 は糖鎖にシアル酸を有するスフィンゴ糖脂質の一群であるガングリオシドの一つであり、様々なタイプの固形がんにおいて過剰発現している。本研究では、我々が以前に開発したインターロイキン 7(IL-7)/ケモカインリガンド 19(CCL19)産生型ヒト CAR-T 細胞システムを用いて、GM2 が固形腫瘍に対する CAR-T 細胞療法のターゲットとなりうるかという点についてヒト肺小細胞がん異種移植マウスモデルを用いて探究した。IL-7/CCL19 産生型抗 GM2 CAR-T 細胞治療を行ったところ、GM2 陽性腫瘍の完全な退縮が観察され、腫瘍内部への豊富な T 細胞浸潤や長期のメモリー応答形成も観察されたが、有害事象は認めなかった。加えて、臨床において CAR-T 細胞使用時に問題となるサイトカイン放出症候群や神経毒性をコントロールする方法として、ガンシクロビル(GCV)投与によりアポトーシスが誘導される自殺システムである単純ヘルペスウイルス-チミジンキナーゼ(HSV-TK)を CAR-T 細胞に遺伝子導入した。HSV-TK 発現 IL-7/CCL19 産生型抗 GM2 CAR-T 細胞は、in vivo において GCV 投与により効果的に除去された。以上より、我々の研究は IL-7/CCL19 産生型ヒト抗 GM2 CAR-T 細胞の GM2 陽性固形がんに対する臨床応用上の安全性と有望な治療効果を明らかにした。

学位論文審査の結果の要旨

令和5年8月28日

報告番号	医博甲第1681号	氏名	佐々木 貴宏
論文審査担当者	主査教授	小野 浩昭	
	副査教授	玉田 耕治	
	副査教授	太田 康晴	
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。) 異種移植モデルを用いた GM2 陽性固形がんに対する IL-7/CCL19 産生型抗 GM2 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。) Therapeutic effects of anti-GM2 CAR-T cells expressing IL-7 and CCL19 for GM2-positive solid cancer in xenograft model (異種移植モデルを用いた GM2 陽性固形がんに対する IL-7/CCL19 産生型抗 GM2 CAR-T 細胞療法の抗腫瘍効果の検討) 掲載雑誌名 Cancer Medicine 第12巻 第11号 P. 12569 ~ 12580 (2023年6月掲載) 著者 (全員を記載) Takahiro Sasaki, Yukimi Sakoda, Keishi Adachi, Yoshihiro Tokunaga, Koji Tamada			
(論文審査の要旨) キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞療法は造血器腫瘍であるB細胞腫瘍、及び多発性骨髄腫において優れた抗腫瘍効果を示している一方、固形がんに対するCAR-T細胞療法の有効性は確立されていない。臨床応用における課題の一つは、固形がんでは適切なCARターゲットを同定することが困難であるということが挙げられる。GM2は糖鎖にシアル酸を有するスフィンゴ糖脂質の一群であるガングリオシドの一つであり、様々なタイプの固形がんにおいて過剰発現しているが、正常組織ではほとんど発現していない。本研究では、我々が以前に開発したインターロイキン7(IL-7)/ケモカインリガンド19(CCL19)産生型ヒトCAR-T細胞システムを用いて、GM2が固形腫瘍に対するCAR-T細胞療法のターゲットとなりうるかという点について、ヒト肺小細胞がん異種移植マウスモデルを用いて解析した。IL-7/CCL19産生型抗GM2CAR-T細胞治療を行ったところ、GM2陽性腫瘍は完全に消退し、腫瘍内部への豊富なT細胞浸潤や長期のGM2特異的メモリー応答形成が観察されたが、有害事象は認められなかった。加えて、臨床においてCAR-T細胞使用時に問題となるサイトカイン放出症候群や神経毒性、on-target off-tumor毒性をコントロールする方法として、ガンシクロビル(GCV)投与によりアポトーシスを誘導する自殺システムである単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(HSV-TK)をCAR-T細胞に遺伝子導入した。HSV-TK発現IL-7/CCL19産生型抗GM2CAR-T細胞は、in vivoにおいてGCV投与により十分に除去された。以上より、本研究はIL-7/CCL19産生型ヒト抗GM2CAR-T細胞のGM2陽性固形がんに対する臨床応用に向けた安全性と優れた治療効果を明らかにした。  本研究は、GM2陽性固形がんに対するIL-7/CCL19産生型ヒト抗GM2CAR-T細胞の高い抗腫瘍効果を明らかにし、GM2がCARの標的分子となり得ることを初めて明らかにした臨床的に意義のある知見を提示しており、学位論文として価値があると認められた。			