

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 太田 啓介

〔題名〕

Therapeutic Efficacy of IL-7/CCL19-Expressing CAR-T Cells in Intractable Solid Tumor Models of Glioblastoma and Pancreatic Cancer

(膠芽腫および膵臓がんの難治性固形がんモデルに対する IL-7/CCL19 発現 CAR-T 細胞の治療効果)

〔要旨〕

免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫療法や他の抗がん剤との併用療法は、様々な固形がんにおいて有望な治療効果を示したことから、新たな標準治療として台頭してきた。しかしながら、膠芽腫と膵臓がんは依然として免疫療法に抵抗性であり、最も予後不良な難治性がんである。我々は、これらの難治性がんに対する **IL-7** と **CCL19** を産生する次世代 **CAR-T** 細胞 (**7×19 CAR-T**) の治療効果を検討した。上皮成長因子受容体バリエーション III (**EGFRvIII**) 陽性膠芽腫と健常人ドナー **PBMC** から作製した抗 **EGFRvIII CAR-T** を用いたモデル、またはヒト上皮成長因子受容体 2 (**HER2**) 陽性膵臓がんオルガノイドと同患者 **PBMC** から作製した抗 **HER2 CAR-T** を用いたモデルにおいて、**7×19 CAR-T** の細胞傷害活性と治療効果を *in vitro* および *in vivo* で評価した。抗 **EGFRvIII 7×19 CAR-T** は、**EGFRvIII** 陽性腫瘍に特異的な細胞傷害活性を示し、腫瘍組織における大量の T 細胞浸潤と腫瘍細胞死を伴う膠芽腫の完全拒絶反応を誘導し、結果としてマウスの生存期間を延長した。抗 **HER2 7×19 CAR-T** は、自家 **HER2** 陽性膵臓がんオルガノイドに対して強力な細胞傷害活性を示し、マウスの生存期間の延長とともに自家腫瘍の完全拒絶反応を誘導した。これらの結果は、**7×19 CAR-T** が膠芽腫および膵臓がんの治療選択肢となる可能性を示唆している。我々の知る限り、本研究は、患者由来の腫瘍オルガノイドと同一患者の **PBMC** から作製した **CAR-T** を用いた自家モデルにおいて、不要な同種免疫応答が完全に排除された次世代 **CAR-T** の治療効果を実証した最初の研究である。

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7年2月13日

報告番号	医博甲第1722号	氏名	太田 啓介
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	高見 太郎	
	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。) Therapeutic Efficacy of IL-7/CCL19-Expressing CAR-T Cells in Intractable Solid Tumor Models of Glioblastoma and Pancreatic Cancer (和訳：膠芽腫および膵臓がんの難治性固形がんモデルに対する IL-7/CCL19 発現 CAR-T 細胞の治療効果)			
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 Efficacy of IL-7/CCL19-Expressing CAR-T Cells in Intractable Solid Tumor Models of Glioblastoma and Pancreatic Cancer (和訳：膠芽腫および膵臓がんの難治性固形がんモデルに対する IL-7/CCL19 発現 CAR-T 細胞の治療効果) 掲載雑誌名 Cancer Research Communications, Volume4, Issue9, P.2514-2524 (2024年9月掲載) 著者 (全員を記載) Keisuke Ohta, Yukimi Sakoda, Keishi Adachi, Taro Shinozaki, Masao Nakajima, Hiroyuki Yasuda, Hiroaki Nagano, Koji Tamada			
(論文審査の要旨) 免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫療法や他の抗がん剤との併用療法は、様々な固形がんにおいて有望な治療効果を示したことから、新たな標準治療として台頭してきた。しかしながら、膠芽腫と膵臓がんは依然として免疫療法に抵抗性であり、最も予後不良な難治性がんである。我々は、これらの難治性がんに対する IL-7 と CCL19 を産生する次世代 CAR-T 細胞 (7×19 CAR-T) の治療効果を検討した。上皮成長因子受容体バリエーション III (EGFRvIII) 陽性膠芽腫と健康人ドナー-PBMC から作製した抗 EGFRvIII CAR-T を用いたモデル、またはヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) 陽性膵臓がんオルガノイドと同一患者 PBMC から作製した抗 HER2 CAR-T を用いたモデルにおいて、7×19 CAR-T の細胞傷害活性と治療効果を in vitro および in vivo で評価した。抗 EGFRvIII 7×19 CAR-T は、EGFRvIII 陽性腫瘍に特異的な細胞傷害活性を示し、腫瘍組織における大量の T 細胞浸潤と腫瘍細胞死を伴う膠芽腫の完全拒絶反応を誘導し、結果としてマウスの生存期間を延長した。抗 HER2 7×19 CAR-T は、自家 HER2 陽性膵臓がんオルガノイドに対して強力な細胞傷害活性を示し、マウスの生存期間の延長とともに自家腫瘍の完全拒絶反応を誘導した。これらの結果は、7×19 CAR-T が膠芽腫および膵臓がんの治療選択肢となる可能性を示唆している。 我々の知る限り、本研究は、患者由来の腫瘍オルガノイドと同一患者の PBMC から作製した CAR-T を用いた自家モデルにおいて、不要な同種免疫応答が完全に排除された次世代 CAR-T の治療効果を実証した最初の研究であり、学位論文として価値あるものと認められた。			