

## 固形癌に有効なキメラ抗原受容体遺伝子導入 (CAR)-T細胞療法の開発

加藤侑希<sup>1)</sup>, 池田俊勝<sup>1)</sup>, 加藤果野子<sup>2)</sup>, 杉 俊洸<sup>2)</sup>, 川名 敬<sup>2)</sup>, 平井宗一<sup>1)</sup>

## Development of novel chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy for solid tumors

Yuki KATO<sup>1)</sup>, Toshikatsu IKEDA<sup>1)</sup>, Kanoko KATO<sup>2)</sup>,  
Toshihiro SUGI<sup>2)</sup>, Kei KAWANA<sup>2)</sup>, Shuichi HIRAI<sup>1)</sup>

## 要旨

近年、免疫療法が悪性腫瘍に対する新たな治療法として注目されている。中でも特に、CAR-T細胞療法は、造血器腫瘍で8割以上の奏効率という優れた臨床効果を示し、固形癌への適応が期待されている。しかし固形癌では、腫瘍微小環境中の免疫抑制克服法が開発されていない、腫瘍特異的な標的抗原が見つかっていない、という2つの大きな課題が障壁となって未だに十分な臨床効果が得られていない。本研究では、著者らがこれまでの研究で同定した、免疫抑制分子Xおよび、標的抗原分子Yを標的とした治療の可能性を検討した。その結果、分子X阻害剤および抗分子Y-CAR-T細胞の併用により、固形癌に有効なCAR-T細胞療法が開発できる可能性が示された。

## 1. はじめに

固形癌では、前述の大きな課題が障壁となって未だに十分な臨床効果が得られていない。本研究では、著者らが独自に同定した分子を標的として<sup>1)</sup>、これら課題に取り組み、固形癌に有効な新たなCAR-T細胞療法の開発を目指した。

## 2. 対象及び方法

まずは、抗分子Y-CAR-T細胞作製時の培養法の最適化を行った。具体的には、高いCAR遺伝子導入効率を得るために、様々なT細胞刺激試薬および導入時期を比較検討し、培養条件を確立した。次に、免疫抑制分子X阻害剤が抗分子Y-CAR-T細胞の抗腫瘍効果を増強するかin vitroで検証した。最後に、担癌マウスモデルにおいて、分子X阻害剤と抗分子Y-CAR-T細胞の併用効果を評価した。

## 3. 結果

まず、4種類のT細胞刺激試薬(抗CD3抗体, Concanavalin A, PMA, Ionomycin) および2種類の種類の導入時期(刺激後24h, 或いは48h)を比較検討し、これまでより安定して高効率にCAR遺伝子をT細胞に導入できるようになった。次に、分子X阻害剤が抗分子Y-CAR-T細胞の機能を増強するかをin vitroで評価した。その結果、細胞増殖能、細胞傷害性サイトカイン産生能および、がん殺傷能力を増強することを明らかとした。加えて、担癌マウスを、分子X阻害剤および抗分子Y-CAR-T細胞で治療すると、完全寛解を伴う著明な治療効果が認められた(図1)。

1) 日本大学医学部機能形態学系生体構造医学分野  
2) 日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野  
加藤侑希 : kato.yuki@nihon-u.ac.jp

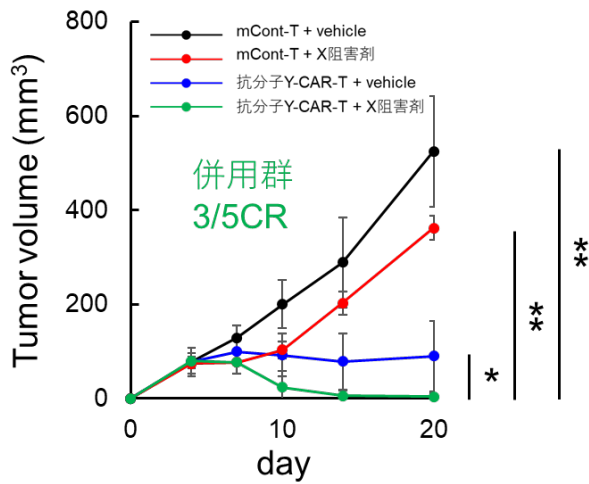


図1 担癌マウスを、X阻害剤、或いは、抗分子Y-CAR-T細胞で治療した。腫瘍体積の推移を示す。併用群では、完全寛解を伴う (3/5CR)、著明な抗腫瘍効果が確認された。

#### 4. 考察・結語

本研究結果により、免疫抑制分子Xおよび、新たな標的抗原Yを標的とすることで、固形癌に有効なCAR-T細胞が開発できる可能性が示された。今後、単剤あるいは両剤併用による安全性の検証を行い、実臨床への応用の可能性を模索する予定である。

#### 謝辞

本研究は、令和3年度 日本大学医学部 創立50周年記念研究奨励金 (共同研究) の支援を受けたものである。

#### 文献

- 1) Kato D, Yaguchi T, Iwata T, et al. GPC1 specific CAR-T cells eradicate established solid tumor without adverse effects and synergize with anti-PD-1 Ab. eLife. 2020; 31; 9:e49392.