

Enhanced anti-tumor efficacy of IL-7/CCL19-producing human CAR-T cells in orthotopic and patient-derived xenograft tumor models

後藤, 駿介

<https://hdl.handle.net/2324/4495961>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	後藤 駿介
論文名	Enhanced anti-tumor efficacy of IL-7/CCL19-producing human CAR-T cells in orthotopic and patient-derived xenograft tumor models
論文調査委員	主査 九州大学 教授 前田 高宏 副査 九州大学 教授 小田 義直 副査 九州大学 教授 大賀 正一

論文審査の結果の要旨

キメラ抗原受容体発現 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法は血液がんに対して高い臨床効果を上げている一方で固形がんには有効性を示せておらず、その原因として CAR-T 細胞の腫瘍内部への送達性の問題や、免疫抑制的な腫瘍微小環境内での CAR-T 細胞の活性化維持の難しさなどが指摘されている。こうした課題を克服する方法の一つとして、CAR-T 細胞に IL-7 と CCL19 の 2 つのサイトカイン産生能を付与することで、投与した CAR-T 細胞だけでなく内在性の免疫細胞が腫瘍内に効果的に動員され、固形がんに対する抗腫瘍効果が向上することが同系マウスモデルを用いたこれまでの研究で示された。

申請者らは、より臨床に近いモデルでこの効果を検証するべく、ヒト同所性腫瘍移植モデルおよび患者由来腫瘍移植モデルを用いて、ヒト T 細胞から作製した IL-7/CCL19 産生型 CAR-T 細胞が従来型 CAR-T 細胞を上回る抗腫瘍効果を示すことを証明した。さらに腫瘍浸潤リンパ球の解析では従来型 CAR-T 細胞と比較して、IL-7/CCL19 産生型 CAR-T 細胞投与後に浸潤 CAR-T 細胞および非 CAR-T 細胞数の増加と CAR-T 細胞上の疲弊マーカーの発現抑制が認められ、数的かつ質的に優れた CAR-T 細胞が抗腫瘍効果に寄与していることを示した。

以上の結果はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。