

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2078 号

Pharmacologically Upregulated Carcinoembryonic Antigen-expression Enhances the Cytolytic Activity of Genetically-modified Chimeric Antigen Receptor NK-92MI Against Colorectal Cancer Cells

(直腸癌に対するキメラ抗原受容体発現 NK-92MI 細胞を用いた細胞障害性を薬理的に増強する方法の検討)

塩澤 正之 (しおざわ まさゆき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

ナチュラルキラー細胞株 NK-92MI は、種々の癌に対して細胞傷害性を呈する。この研究の目的は、癌胎児性抗原発現 (CEA) 腫瘍を標的とするキメラ抗原受容体修飾 (CAR) NK-92MI 細胞を開発し、CEA 発現を薬理的に改変することによって細胞傷害性を増加させることである。方法としては、レトロウイルスベクター導入により抗 CEA-CAR NK-92MI 細胞を作製し、この遺伝子改変された細胞株を E/T 比 (Effector Cell/Target Cell 比:高いほど細胞傷害性が高まる) 5:1 下で細胞障害性の測定を行った。高度 CEA 発現腫瘍細胞株 (LS174T) において $47.54 \pm 12.60\%$ 、中等度 CEA 発現腫瘍細胞株 (WiDr) において $31.14 \pm 16.92\%$ の溶解能向上を認めたが、低 CEA 発現腫瘍細胞 (HCT116) は溶解されなかった。CEA 発現を誘導目的に、エピジェネティック修飾因子としてヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (HDAC) ナトリウムブチレート (NaB) およびメチル化阻害剤 5-アザシチジン (5-AZA) を HCT116 および WiDr 細胞に用い、細胞障害性の測定を行った。5-フルオロウラシル (5-FU) の IC は増加したが、どちらの細胞株も抗 CEA-CAR NK-92MI 細胞に対する副次的な感受性を示した。抗 CEA-CAR NK-92MI 細胞の細胞障害性は、HCT116 (10:1 の E / T 比下) で $22.99 \pm 2.04\%$ であったが、NaB 処理後に $69.20 \pm 11.92\%$ 、5-AZA 処理後に $69.70 \pm 9.93\%$ まで上昇した。WiDr 細胞 (10:1 の E / T 比下) で $22.99 \pm 4.01\%$ であったが、NaB 処理後に $70.69 \pm 10.19\%$ 、5-AZA 処理後 $59.44 \pm 10.92\%$ と同様の傾向を示した。このデータは、抗 CEA-CAR NK-92MI のエフェクター能力が CEA 依存的に増加したことを示す。HDAC 阻害剤やメチル化阻害剤のようなエピジェネティック修飾剤と生体外で培養された同種異系 NK 細胞の養子移入の組み合わせによる、5-FU 耐性状態の患者に対する臨床応用の可能性を示した。