

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、エピジェネティック修飾薬剤と CAR-NK-92MI の組み合わせにより、直腸癌の 5-FU 耐性状態に対する臨床応用の可能性を始めて明らかにした論文である。

NK-92 細胞は、KIRs が欠如しており、著しい抗腫瘍活性を示す可能性があることから第 1 相試験を終了し、臨床応用へと研究が進んでいる。NK-92MI 細胞は IL-2 非依存性であり、NK-92 細胞と同等以上の抗腫瘍活性が期待される。キメラ抗原受容体 (CAR) に修飾された CAR-NK-92MI は、in vivo/in vitro の双方で高い細胞障害能力を示した。

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、3つの CEA 発現量の異なる細胞株を E/T 比 5:1 下で細胞障害性の測定を行った所、高度 CEA 発現腫瘍細胞株 (LS174T) と、中等度 CEA 発現腫瘍細胞株 (WiDr) において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 細胞に用いた所、どちらの細胞株も抗 CEA-CAR NK-92MI 細胞に対する感受性の上昇を示した。

本論文は、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で CEA をアップレギュレートすることによって、抗 CEA-CAR NK-92MI 細胞の養子移入の組み合わせによる 5-FU 耐性状態の患者への臨床応用の可能性を示した初めての論文であり、博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。