

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2206 号

Dual-antigen targeted iPSC-derived chimeric antigen receptor T cell therapy for refractory lymphomas

2 抗原を標的とする難治性リンパ腫に対する iPSC 細胞由来キメラ抗原受容体 T 細胞療法

原田 早希子 (はらだ さきこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

エプスタイン・バールウイルス (EBV) 関連リンパ腫はアジアに多く予後不良なリンパ腫である。我々の研究グループでは抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を iPSC 細胞に変換し再分化誘導することで、もとの抗原特異性を維持しながら機能的に若返った CTL (rejuvenated CTL; rejT) を誘導する技術開発に成功した。今回我々は、この rejT にキメラ抗原受容体 (CAR) を発現させることにより、EBV 関連リンパ腫に対し EBV 2 抗原を標的とする iPSC 細胞由来 LMP1-CAR/LMP2-rejT を開発した。

はじめに LMP2 抗原特異的 CTL から樹立した iPSC 細胞にレンチウイルス由来 LMP1-CAR を遺伝子導入し、LMP1-CAR-iPS を作成後、分化誘導を行い LMP1-CAR/LMP2-rejT を作成した。次に EBV 関連悪性リンパ腫に対する細胞傷害性を評価するため 51Cr 放出試験を行った。エフェクター:ターゲット比 5:1 で LMP1-CAR/LMP2-rejT は EBV 陽性で極めて悪性度の高い節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (ENKL) 細胞株に対して 86%の細胞傷害性を認めたのに対し、末梢血由来 LMP1-CART は 48%であった。in vivo では ENKL 細胞株をルシフェラーゼで標識後、免疫不全マウスに腹腔内投与し、無治療群と治療群 (LMP2-rejT 投与群、LMP1-CAR/LMP2-rejT 投与群) で腫瘍量の経時的変化と生存期間を比較した。LMP1-CAR/LMP2-rejT は効率よく ENKL を縮小し、治療マウスでは 100 日間の観察期間中全てのマウス (n=5) が生存し、有意な生存期間延長効果を確認できた。また、腫瘍排除できたマウスにおいて、投与した rejT がメモリー T 細胞として生存を続けて再び腫瘍を排除できるか確認するために、ENKL 細胞株を再投与したところ、3 匹中 1 匹で再び腫瘍を完全排除することに成功し、その他の 2 匹でも腫瘍抑制効果を認めた。

今回我々は EBV 関連リンパ腫の LMP1 抗原および LMP2 抗原を認識でき、強力な抗腫瘍効果を持つ LMP1-CAR/LMP2-rejT の作成に成功した。この手法により、若返りによる生体内での T 細胞の長期生存と、2 抗原を標的とすることによる抗腫瘍効果の増強が可能となるため、他の難治性がんに対しても有効な治療法となることが大きく期待できる。