

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、難治性 EB ウイルス関連リンパ腫に対する新規治療法として、iPS 細胞由来若返り抗原特異的 CTL(rejuvenated CTL; rejT) にキメラ抗原受容体 (CAR) を組み合わせた CAR/rejT の作成に成功し、in vivo においても優れた抗腫瘍効果と生存期間延長効果を示すことを証明した。iPS 細胞に CAR を遺伝子導入することより、患者末梢血に CAR を遺伝子導入して作成する従来の CART と比較し、高い CAR 発現率と T 細胞の若返りによる強力な腫瘍抑制持続効果を実現した。新たな CART 療法としての大きな可能性を示唆することができ、今後固形癌など難治性癌の治療に更に発展させることが期待できるという意味で、橋渡し研究として有用な論文である。再発難治急性リンパ性白血病とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CD19 抗原を標的とした CD19-CART 療法は、奏効率 90% と劇的な効果を示したが、T 細胞の疲弊や抗原エスケープなど改善すべき課題が挙げられる。これらの問題を筆者らの研究グループが開発している LMP1-CAR/LMP2-rejT は解決しうると期待できる。患者末梢血から採取したリンパ球は度重なる化学療法によって疲弊している事が多く十分量の CART が作成できないという問題点があるが、iPS 技術を用いて若返った CAR/rejT は必要時に十分量の治療用細胞を得ることができる。また、EB ウイルス関連リンパ腫に発現する LMP1 及び LMP2 の 2 抗原をターゲットとしているため、効率よく腫瘍を排除することができる。iPS 技術を活用した画期的で有望な治療法であると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。