

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 富田 晃 正

主論文 1 編

Inhibition of MEK pathway enhances the antitumor efficacy of chimeric antigen receptor T cells against neuroblastoma.

Cancer Science 112;4026–4036, 2021

審査結果の要旨

難治性がんに対するキメラ抗原受容体を用いた遺伝子改変 T (chimeric antigen receptor T cells : CAR-T) 細胞療法が注目されているが、固形腫瘍での効果は限定的であり、さらなる工夫が必要である。近年、免疫チェックポイント阻害剤や細胞免疫療法と分子標的薬の併用療法の有効性が報告され、種々の臨床試験で併用効果の検証が行われている。

申請者は、小児難治性がんの 1 つである神経芽腫の新規治療戦略の開発を目的とし、神経芽腫細胞に対する GD2 特異的 CAR-T (GD2-CAR-T) 細胞療法と Raf/MEK 経路の阻害剤である Trametinib (Tram) の併用効果について検討した。GD2-CAR-T 細胞は piggyBac transposon (PB) 法を用いて作製し、約 2 週間の培養期間で良好な細胞増加と CAR 発現率を示し、フェノタイプは Stem cell memory 分画が優位で、免疫疲弊マーカーとされる PD-1 発現は低値であった。また、GD2-CAR-T 細胞は、神経芽腫細胞株に対して *in vitro* で強力な抗腫瘍効果を認めた。Tram 併用下では GD2-CAR-T 細胞の抗腫瘍効果が抑制され、培養上清中の IFN- γ や TNF などの炎症性サイトカイン分泌能も低下していたが、抗原刺激後の免疫疲弊も抑制された。また、Tram 併用は GD2-CAR-T 細胞の増殖には影響を与えなかった。一方で、*in vivo* では Tram 投与開始時に GD2-CAR-T 細胞を投与する同時投与群、あるいは Tram を先行投与した後に GD2-CAR-T 細胞を投与する先行投与群を比較したが、いずれの群においても GD2-CAR-T 細胞による相乗的な抗腫瘍効果を認め、担癌マウスの生存期間を延長させた。この併用効果は、Tram 非感受性の神経芽腫細胞株でも認められたことから、Tram による直接の抗腫瘍効果ではなく、Tram による GD2-CAR-T 細胞の抗腫瘍効果の増強である可能性が考えられた。近年、Tram と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法は、さまざまながん種でその効果が検証されているが、Tram は T 細胞の活性化に関与する Raf/MEK 経路も阻害しうるとされている。申請者の検討でも、*in vitro* では Tram によって GD2-CAR-T 細胞の活性化が抑制されたが、*in vivo* では GD2-CAR-T 細胞の機能を抑制せず、Tram 非感受性腫瘍においても併用効果を認めるという結果であった。つまり、Raf/MEK 阻害剤は腫瘍に対する直接の抗腫瘍効果だけではなく、腫瘍微小環境の調整や *in vivo* における CAR-T 細胞の免疫疲弊抑制にも関わることを強く示唆することを明らかにした。

以上が本論文の要旨であるが、難治性神経芽腫に対する新たな治療戦略として GD2-CAR-T 細胞と Trametinib との併用療法が有望であることを示した点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 3 年 12 月 16 日

審査委員	教授	武藤 倫弘	印
審査委員	教授	橋本 直哉	印
審査委員	教授	奥田 司	印