

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1296 号	氏 名	師川 紘一
論文審査担当者	主 査 柴 祐司 副 査 清水 公裕・米倉 真一・犬飼 岳史		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>新規 CAR-T 細胞の開発において、非臨床安全性試験の中で on-target/off-tumor や off-target 毒性について慎重に評価されなければならない。本研究では、独自の骨髄系腫瘍に対する GM-CSF 受容体(GMR)を標的とした CAR-T 細胞について、ヒトとの抗原相同性が高い霊長類を用い、自家モデルによる新規安全性試験を施行した。</p> <p>GMR CAR トランスポゾン・piggyBac ベクターを用いて、カニクイザル末梢血から GMR CAR-T 細胞を作製した。抗腫瘍効果を評価するために、GMR を発現する急性骨髄性白血病細胞株やカニクイザルの単球やマクロファージを用いて in vitro で共培養 (E:T=1:1) を行った。そして、ドナーとなった 3 匹の非担癌カニクイザルへ各々 $3 \times 10^5/\text{kg}$ 個の自家 GMR CAR-T 細胞を投与し、2 週間全身状態の観察、経時的に血液検査、サイトカイン測定、CAR-T 細胞動態検査を行い、投与 2 週間後に病理組織学的検査を施行した。</p> <p>その結果、師川は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. カニクイザル由来 GMR CAR-T 細胞は、$11 \pm 3\%$ の抗ヒト GMR CAR の発現を認めた。2. in vitro、ヒト急性骨髄性白血病細胞株との共培養において、GMR CAR-T 細胞は細胞株をほぼ完全に死滅させた。3. in vitro、カニクイザルの単球やマクロファージとの共培養において、GMR CAR-T 細胞はコントロール群と比較して、有意な殺傷を認めた。4. 自家 GMR CAR-T 細胞を投与されたカニクイザル 3 匹のすべての末梢血から GMR CAR-T 細胞が検出された。5. 一過性に逸脱酵素と炎症反応の上昇を認めたが、対照群でも同様に認めた。6. 一過性に interleukin-6 の軽度上昇を認めたが、対照群でも同様に認めた。7. カニクイザルの全身状態は良好で、on-target/off-tumor 毒性として推定された、単球減少、骨髄抑制、血管炎や凝固障害などは認めず、その他明らかな有害事象は認めなかった。 <p>これらの結果より、自家霊長類モデルは、ヒトでの臨床試験前に on-target/off-tumor や off-target 毒性を評価し、最低限の安全性を確認するための手段として、有用であることを示した。主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			