

学位論文審査結果の要旨

所 属	甲 三重大学大学院医学系究科 生命医科学専攻 個別化がん免疫治療学講座 個別化がん免疫治療学分野	氏 名	WǎNG YǐZHĒNG
審 査 委 員	主 査 野 阪 哲 哉 副 査 山 中 恵 一 副 査 西 村 有 平		

(学位論文審査結果の要旨)

CAR-Modified Vy9V82 T Cells Propagated Using a Novel Bisphosphonate Prodrug for Allogeneic Adoptive Immunotherapy

【主論文審査結果の要旨】

著者らは論文において下記の内容を述べている。

The benefits of CAR-T therapy could be expanded to the treatment of solid tumors through the use of derived autologous $\alpha\beta$ T cells, but clinical trials of CAR-T therapy for patients with solid tumors have so far been disappointing. CAR-T therapy also faces hurdles due to the time and cost-intensive preparation of CAR-T cell products derived from patients as such CAR-T cells are often poor in quality and low in quantity. These inadequacies may be mitigated through the use of third-party donor-derived CAR-T cell products which have a potent anti-tumor function but a constrained GVHD property. Vy9V82 TCR has been shown to exhibit potent antitumor activity but not alloreactivity. Therefore, in this study, CAR-T cells were prepared from Vy9V82 T (CAR- $\gamma\delta$ T) cells which were expanded by using a novel prodrug PTA. CAR- $\gamma\delta$ T cells suppressed tumor growth in an antigen-specific manner but only during a limited time window. Provision of GITR co-stimulation enhanced anti-tumor function of CAR- $\gamma\delta$ T cells. Our present results indicate that, while further optimization of CAR- $\gamma\delta$ T cells is necessary, the present results demonstrate that Vy9V82 T cells are a potential source of 'off-the-shelf' CAR-T cell products for successful allogeneic adoptive immunotherapy.

現行の固形腫瘍を対象とした CAR-T 療法はその治療効果を高める必要があり、さ

らにはその製造に必要な時間/費用の課題がある。また、製造した細胞も個々の患者末梢血から製造するため不均一となる。これらの問題点を解決するため、同種末梢血から作製した「off-the-shelf」化が可能な CAR-T 細胞の開発が進められている。本論文では、GVHD（移植片対宿主病）の危険性が無い $\gamma\delta$ T 細胞に着目し研究を行っている。本論文では $\gamma\delta$ T 細胞を刺激し拡大培養する新規薬剤である PTA を使用し、抗腫瘍効果を示す CAR を発現する高純度の $\gamma\delta$ T 細胞の取得が可能であることを示した。しかし、担癌マウス治療モデルでのその効果は一時的であり、更なる効果増強が必要であることを確認している。効果増強の手法の一つとして、CAR-T 細胞に CAR と共に GITRL（Glucocorticoid-Induced TNFR-Related Protein Ligand）を共発現させることで抗腫瘍効果を高め得ることを示している。以上、 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた CAR-T 細胞療はまだ課題は残る一方で、本論文は off-the-shelf 化して使用し得る可能性を示す内容であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

International Journal of Molecular Sciences 24(13):10873

Published: 29 June 2023

doi:10.3390/ijms241310873

Yizheng Wang, Linan Wang, Naohiro Seo, Satoshi Okumura, Tae Hayashi, Yasushi Akahori, Hiroshi Fujiwara, Yasunori Amaishi, Sachiko Okamoto, Juninchi Mineno, Yoshimasa Tanaka, Takuma Kato and Hiroshi Shiku