

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 酒村 玲央奈

論 文 題 目

A Tet-On Inducible System for Controlling CD19-Chimeric Antigen
Receptor Expression upon Drug Administration

(テトラサイクリンシステムを用いた CD19CAR の発現コントロール)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏



名古屋大学教授

委員

松 下 正



名古屋大学教授

委員

中 村 栄男



名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁



論文審査の結果の要旨

今回、CD19に対するキメラ抗原受容体 (CD19CAR) をTet-On inducible vectorに組み込み (Tet-CD19CAR)、CD19CARの発現およびその機能をドキシサイクリン (Dox) の投与でコントロールすることを試みた。その結果、Tet-CD19CARはDox存在下でのみ従来のCD19CARと同等の機能を有した。CAR-T 細胞療法の主要な問題点は“On target/off tumor”であり、新たなCAR を設計する際には適切な腫瘍関連抗原 (TAA) を標的にする必要がある。本システムを用いて自由にCAR の発現をコントロールすることが出来れば、これまで“On target/off tumor”のために設計困難と考えられていたTAA に対するCAR作製の解決策の一つとなり得る可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. Dox 非存在下でもわずかに CD19CAR の発現がみられた。本システムが臨床応用された際にこのわずかの発現 (background level) が問題となりえることが考えられる。その解決策として次のように検討している。CD19CAR の上流に Tet-response element が存在し、7 回繰り返しの tet operator sequence がコードされている。この tet operator と Tet-on protein-doxycycline の複合体が結合することによってその下流の CD19CAR が転写される。従ってこの tet-operator sequence の繰り返し配列の数を減らすことにより background level の改善が出来る可能性が示唆される。さらに pGL4.30 vector に存在する background reducer である “transcriptional pause site” を PCR 法で取り出し CD19CAR と Tet-response element の間に挿入することでも background level の改善が出来る可能性がある。
2. 3. CD19CAR の有害事象、特に “On target/off tumor” の対策として自殺遺伝子を用いた報告がある。しかしこの問題点としては CAR-T 細胞を体内から完全に消失させるため、原病の再発が懸念される。そしてなによりも医療経済的観点からも数千万円から一億円と非常に高額な費用を要して作製する CAR-T 細胞を自殺遺伝子を用いて排除することは十分に検討されなければならない。それに対して我々が報告したように薬剤を用いて CAR の発現やその機能を自由にコントロールすることができれば、再発に対して速やかに対応が出来るし、経済的と考えられる。さらに我々は CD19CAR の遺伝子発現マーカーとして tEGFR を用いている。tEGFR が導入された細胞は anti-EGFR mAb で消失させることが可能と報告されており、Tet-CD19CAR で有害事象がコントロール出来ない場合は anti-EGFR mAb で対応が出来る可能性が示唆される。

本研究は、CD19CAR-T 細胞療法の安全な治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙 2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	酒村 玲央奈
試験担当者	主査 木村 宏		柳 五	 中村 毅 
	指導教授	潘井 仁		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tet-CD19CARのbackground levelの発現について 2. 自殺遺伝子の導入について 3. Anti-EGFR mAbの使用の是非について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				