

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	村上 敏春
Novel Human NK Cell Line Carrying CAR Targeting EGFRvIII Induces Antitumor Effects in Glioblastoma Cells  (和訳) EGFRvIII 特異的キメラ抗原受容体発現 NK 細胞を用いた GBM に対する新規治療法の開発			

### 論文内容の要旨

神経膠芽腫(Glioblastoma:GBM)は、最も悪性度の高い原発性悪性脳腫瘍である。膠芽腫は外科手術、放射線療法、化学療法による積極的治療を行っても大半は数カ月以内に再発し、2年以内に死亡する。このため、できる限り副作用が少ない、治療効果が高い治療がのぞまれる。このためがん免疫療法が第4の治療法として発展がのぞまれる。キメラ抗原受容体(Chimeric antigen receptor:CAR)は、細胞外抗原認識ドメインを含む一本鎖抗体(single chain variable fragment:scFv)およびCD28、4-1BB、CD3ζなどの細胞内シグナル伝達ドメインからなる人工的に遺伝子改変された融合受容体である。CAR発現T細胞(CAR-T)は、GBM治療において様々な利点を有している。しかし、CAR-Tを用いた治療では、サイトカインストームや神経毒性等の有害事象を誘導する可能性がある。一方、Natural Killer(NK)細胞は、GBMに対する免疫細胞療法において抗腫瘍効果を誘導する可能性があり、またCAR-Tのような有害事象が少ないと考えられる。

CAR-Tと比較して、CAR発現NK細胞(CAR-NK)は、臨床使用における安全性、がん細胞を認識する機序においていくつかの利点を示す。今回我々は、EGFRvIII特異的CAR遺伝子を導入したヒトNK細胞株の樹立(EvCAR-NKC)ならびに、EvCAR-NKCの膠芽腫細胞に対する*in vitro*での抗がん効果解析を実施した。ヒトNK細胞株はKHYG-1を用いた。EvCAR-KHYG-1は、EvCAR遺伝子を自己増殖不活性化レンチウイルスを用いてKHYG-1に導入し、磁気ビーズによりEvCAR陽性細胞の純度を高めた。EGFRvIII発現および非発現GBM細胞株U87MGを用いた増殖阻害試験およびAnnexin-Vを用いたアポトーシス誘導試験により、樹立したEvCAR-KHYG-1のGBM細胞株に対する抗腫瘍効果を評価した。増殖阻害およびアポトーシス誘導試験では、EvCAR-KHYG-1が、EGFRvIII発現特異的にアポトーシスを介してGBM細胞の増殖阻害を増強することを実証した。

EGFRvIII特異的CARはKHYG-1のGBMに対する抗腫瘍効果をEGFRvIII特異的に増強するため、EvCAR-KHYG-1は、GBM患者の有効な治療選択肢となりうる。