


特定非営利活動法人 日本免疫学会
平成 30 年度 後期 Tadimitsu Kishimoto International Travel Award
研究発表報告書

申請者氏名	加藤大貴	会員番号	0034691	
申請者の所属・職名	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医外科学研究室			
出席会議名	SITC's 33rd Annual Meeting			
発表論文タイトル	Glypican-1 (GPC-1) specific CAR-T cells eradicate established solid tumor without adverse effects and synergize with anti-PD1 antibody therapies			

実施結果:

このたびは、Tadimitsu Kishimoto International Travel Award (平成 30 年度後期)に選出頂き誠にありがとうございました。岸本忠三先生はじめ、選考委員の先生方、本賞にご推薦頂いた河上裕教授、そして本研究を支えてくださった多くの先生方に深謝致します。

私は、2018 年 11 月 7 日から 11 日にアメリカのワシントン DC で開催された SITC's 33rd Annual Meeting に参加して参りました。本学会は米国がん免疫学会 (Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)) の総会で、がん免疫学の専門学会です。近年、がん免疫療法は免疫チェックポイント阻害抗体(抗 PD-1 抗体、抗 CTLA4 抗体など)や養子免疫療法(腫瘍浸潤リンパ球療法、CAR-T 細胞療法など)が明確な臨床効果を示し、標準治療の一つとなりました。現在、個別化免疫療法や複合免疫療法など免疫療法の治療効果増強法の探索が世界中で行われています。本学会では、最近注目されている抗腫瘍免疫と腸内細菌の関連、抗腫瘍 T 細胞の代謝制御などや新たな臨床試験の結果やそれらの試験の臨床検体の解析から得られた基礎的知見など腫瘍免疫分野の最新情報を得られました。これら大規模な研究の情報は日本では少なく、非常に有意義でした。また、アメリカにおける腫瘍免疫研究に対する注目度や予算配分は、日本では感じられないほど非常に大きく、日本で研究している私も遅れをとらず研究に取り組みたいと強く鼓舞されました。

本学会では、血液腫瘍に対し顕著な治療効果を示し、すでに米国では標準療法となっているキメラ抗原受容体遺伝子導入 T(CAR-T)細胞の固形腫瘍への応用を目指した研究について発表してきました。我々がこれまでに同定した扁平上皮癌などで高発現する腫瘍抗原グリピカン 1(GPC1)を標的に、ヒト腫瘍移植マウスにて強い *in vivo* 抗腫瘍効果を示す、抗 GPC1 ヒト CAR-T 細胞の作製に成功しました。しかし、ゼノグラフトマウスモデルでは、投与したヒト CAR-T 細胞による GVHD のために安全性の評価ができません。そこで、シンジェニックマウスモデルを用いた検証を行いました。ヒト CAR-T 細胞と同様の一本鎖抗体(scFv)を用いることで、ヒト患者に投与する CAR-T 細胞と同様の認識機序を持つ抗 GPC1 マウス CAR-T 細胞を作製しました。作製したマウス CAR-T 細胞をマウス GPC1 発現マウス腫瘍移植モデルに投与したところ、腫瘍消失に至る強い抗腫瘍効果を認めました。CAR-T 細胞を投与したマウスに副作用を認めず、抗 GPC1 CAR-T 細胞の安全性が示唆されました。さらに、内在性抗腫瘍免疫への作用を検証したところ、CAR-T 細胞は抗原拡大を引き起こし、内在性抗腫瘍免疫を増強する作用があることが明らかとなりました。また、それら内在性抗腫瘍 T 細胞および CAR-T 細胞に PD-1 の発現を認め、抗 PD-1 抗体と CAR-T 細胞療法を併用したところ、強い相乗的な抗腫瘍効果を認めました。ポスターディスカッションでは、多くの研究者と議論でき、本研究も高く評価して頂き非常に有意義でした。

がん免疫療法は標準療法の一つとなりましたが、腫瘍の根治に至る患者は未だ一部であり、今後さらなる発展が望まれています。本アワードのご支援を頂き参加した本学会の経験と知識を活かし、今後も研究に励んで参りたいと思います。