

骨肉腫に対するpiggyBac遺伝子改変HER2-CAR-T細胞の臨床開発

中村 加世子¹, 柳生 茂希², 田中 美幸¹, 長谷川 藍子¹, 近藤 真³, 重浦 智邦³, 岡田 聖裕³, 中沢 洋三¹

信州大学 医学部 小児医学¹, 京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学², ブライトパス・バイオ株式会社³

【緒言】再発・治療抵抗性骨肉腫患者の予後は極めて不良であり、革新的な次世代治療法の開発が求められている。我々は、再発・治療抵抗性骨肉腫に対し、製造効率と抗腫瘍効果に優れた非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体CAR-T細胞を開発したので報告する。

【方法】骨肉腫細胞に発現するHER2抗原を特異的に認識する一本鎖抗体と、CD28、CD3ζ鎖蛋白をin-frameに結合させた第2世代HER2-CARコンストラクトを作製し、piggyBac (PB) トランスポゾンベクターにクローニングした (PB-HER2-CAR)。ヒト末梢血単核細胞にPB-HER2-CARをPBトランスポザラーゼ遺伝子とともにエレクトロポレーション法で遺伝子導入し、IL-7、IL-15存在下で培養することでHER2-CAR-T細胞を作製し、CAR発現率、細胞増殖率、抗腫瘍効果の評価を行った。

【結果と考察】14日間の培養でHER2-CAR-T細胞は約7倍に増殖し、CAR陽性率は47%、かつStem Cell Memory分画優位であった。PB-HER2-CAR-T細胞はHER2陽性骨肉腫細胞に対して強力な抗腫瘍効果を示し、連続した腫瘍細胞刺激でも免疫疲弊による殺細胞効果の減弱なく持続した抗腫瘍効果を示し、共培養後のCAR-T細胞におけるPD-1発現率も6.6%と低値であった。

【結語】piggyBac遺伝子改変によるHER2-CAR-T細胞は、HER2陽性骨肉腫細胞に対して強力な抗腫瘍効果を示した。現在再発・治療抵抗性骨肉腫に対するPB-HER2-CAR-T細胞療法の医師主導治験の準備を進めている。