

27V-am08S

CAR のシグナル伝達領域改変による CAR-T 細胞機能制御に関する基礎的検討
○北裏 将樹¹, 藤原 健人¹, 常井 彩加¹, 今枝 啓輔¹, 立花 雅史¹, 岡田 直貴¹ (阪大院薬)

【背景・目的】キメラ抗原受容体 (CAR) は任意の抗原に対して T 細胞の活性化を惹起できる人工受容体であり、その構造に様々な免疫機能分子由来の細胞内シグナル伝達領域 (STD) を導入することで T 細胞の抗原特異的応答性を自在に制御できる可能性がある。しかし、CAR-T 細胞医薬の有効性増強や安全性向上に対する CAR の構造面からのアプローチは立ち遅れており、複数の STD をタンデムに連結した CAR において各 STD が本来のシグナル機能を発揮できるのかさえ明らかにされていない。そこで我々は、各種 STD 改変 CAR を発現させた CAR-T 細胞の機能解析から最適な CAR-T 細胞医薬の創製につながる基礎情報の集積を図っている。

【方法・結果・考察】これまでの CAR 構造/活性相関解析から T 細胞での安定な発現が認められた第一世代 CAR (抗原認識領域-CD28 由来ヒンジ/膜貫通領域-CD3 ζ 由来 STD) を基本構造として、CD28、CD278、CD27、CD134 或いは CD137 由来の STD を 2nd STD として挿入した種々の第二世代 CAR を構築した。レトロウイルスベクターによりマウス T 細胞に遺伝子導入した各種第二世代 CAR の発現強度は、第一世代 CAR と比較して若干低下したものの機能解析に十分なレベルを示した。CD28 ファミリー分子 (CD28、CD278) 由来の STD を挿入した第二世代 CAR-T 細胞は、第一世代 CAR-T 細胞と比較して IL-2 分泌能と細胞傷害活性に増強が認められた。一方、TNF 受容体スーパーファミリー分子 (CD27、CD134、CD137) 由来の STD を挿入した第二世代 CAR-T 細胞のサイトカイン分泌能・細胞傷害活性は、第一世代 CAR-T 細胞と比較して減弱傾向を示した。現在、CAR への STD の追加挿入と CAR-T 細胞の機能増強・抑制との因果関係を明らかにすべく、これら各種第二世代 CAR の 1st STD (CD3 ζ 由来 STD) および 2nd STD のシグナル伝達強度について解析を進めている。