

# 27V-am07S

CAR のヒンジ・膜貫通領域改変による CAR-T 細胞機能制御に関する基礎的検討  
○藤原 健人<sup>1</sup>, 常井 彩加<sup>1</sup>, 北裏 将樹<sup>1</sup>, 今枝 啓輔<sup>1</sup>, 立花 雅史<sup>1</sup>, 岡田 直貴<sup>1</sup> (阪大院薬)

【背景・目的】近年、キメラ抗原受容体発現 T (CAR-T) 細胞を細胞医薬として投与するがん養子免疫療法の開発が精力的に進められており、血液系がんに対しては優れた臨床効果が実証されている。しかし、劇的な治療効果と相まって重篤な副作用をも招くことが課題となっており、高い有効性と安全性を兼ね備えた CAR-T 細胞療法の開発には、最適な CAR 構造を選定するための理論と方法論の構築が望まれている。そこで我々は CAR 構造/活性相関解析に取り組んでおり、有効性増強や副作用低減につながる構造情報の集積とそれらを活かした CAR 設計・構築法の確立を図っている。今回は、CAR 構成要素のヒンジ領域 (HD) および膜貫通領域 (TMD) の構造改変と CAR-T 細胞機能との相関について解析した。

【方法】レトロウイルスベクターにより各種 HD/TMD 改変 CAR 遺伝子を導入することでマウス CAR-T 細胞を作製した。これらの CAR-T 細胞の CAR 発現プロファイルおよび細胞傷害活性をフローサイトメトリー解析により、抗原特異的増殖活性を BrdU-uptake 法により、サイトカイン分泌能を ELISA 法により、それぞれ評価した。

【結果・考察】T 細胞膜上における CAR 発現レベルは HD および TMD の改変により影響を受け、検討した中では CD28 由来あるいは CD8 $\alpha$ 由来の HD/TMD を有する CAR が発現強度・発現維持期間ともに優れていた。また、各種 HD/TMD 改変 CAR-T 細胞の抗原特異的な増殖活性・サイトカイン分泌能・細胞傷害活性はそれぞれの CAR 発現レベルに応じて増減する傾向を示したが、なかには同等の CAR 発現レベル (CD28-HD/TMD CAR と CD8 $\alpha$ -HD/TMD CAR) を示すにもかかわらず CAR-T 細胞機能に明らかな差異を認めるケースもあった。したがって、CAR の HD/TMD は膜発現の様式や安定性のみならず抗原刺激への応答性にも影響することが明らかとなった。