

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	中 川 原 賢 亮
主 論 文 題 名				
NR4A ablation improves mitochondrial fitness for long persistence in human CAR-T cells against solid tumors (NR4Aを欠損させたヒトCAR-T細胞はミトコンドリアの恒常性を改善し、固形がんに対し長期的な抗腫瘍効果をもたらすことができる)				
(内 容 の 要 旨)				
キメラ抗原受容体 (Chimeric antigen receptor :CAR) -T細胞療法は、B細胞性血液悪性腫瘍に対して臨床応用がなされているが、固形腫瘍に対する治療効果は限定的とされる。その要因の1つとして、CAR-T細胞が腫瘍微小環境によって機能不全に陥る「T細胞の疲弊」があげられる。先行研究においてNuclear Receptor subfamily 4A :NR4Aは、マウスにおけるT細胞疲弊に重要な役割を果たすことが示されている。しかし、NR4AがヒトT細胞の分化にどのように寄与しているかは正確には明らかにされていない。そこで本研究では、健康者の血液からT細胞を単離し、CRISPR/Cas9システムを用いて、Epidermal Growth Factor Receptor type2 :HER2を認識するヒトCAR-T細胞を作成した後に、NR4Aファミリー因子であるNR4A1、NR4A2、NR4A3を全てノックアウトした。このNR4A Triple knockout (TKO) CAR-T細胞とヒト肺癌細胞株のA549を共培養し<i>in vitro</i>でT細胞疲弊を誘導、メモリー機能および疲弊に関連する細胞表面マーカー、増殖能力、サイトカイン産生、代謝活性などを評価した。その結果、NR4A TKO CAR-T細胞は、<i>in vitro</i>で腫瘍細胞による反復抗原刺激によって誘導される疲弊に対して耐性を示し、対照群のCAR-T細胞と比較して、より高い抗腫瘍活性および代謝活性を認めた。遺伝子発現解析においても、NR4A TKO CAR-T細胞は、T細胞疲弊に関連する遺伝子発現が少なく、メモリー機能に関連する遺伝子やミトコンドリア、酸化リン酸化に関連する遺伝子の発現亢進を認めた。この結果は高齢者を含む様々なドナー由来のCAR-T細胞でも同様であり、高い頑健性が示された。またマウスのヒト肺がんモデルにおいても、NR4A TKO CAR-T細胞は疲弊に対する抵抗性、高い腫瘍退縮率及び生存率の改善を示した。 本研究は、NR4Aがミトコンドリアに関連する遺伝子発現を通じてCAR-T細胞の持続性と幹細胞性を調節する可能性を示した。NR4Aは、固形腫瘍に対する優れたCAR-T細胞の生成や、がん免疫療法において有望なターゲットとなり得る。				