

Title	固形癌に対する新規癌抗原を標的としたCAR-T細胞療法の開発
Sub Title	The development of CAR-T cells targeting newly identified cancer antigens for human solid tumours
Author	谷口, 智憲(Yaguchi, Tomonori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
Abstract	<p>最近, CAR(Chimeric antigen receptor)-T細胞療法が, 慢性リンパ性白血病などの血液造血管腫瘍では明らかな臨床効果を示すことが証明された。しかし, 固形がんに対するCAR-T細胞療法は未だ確立していない。その主な理由は, がん特異的で副作用の心配がない最適な抗原が同定されていない事, 免疫抑制的な固形がん組織の微小環境では投与したT細胞がうまく機能しない事などである。本研究では, 固形がんを発現するGPC-1(Glypican-1)およびGPC-3を標的としたCAR-T細胞の開発, および最適なCAR-T細胞機能増強法の開発を行った。我々の開発した抗GPC-1 CAR-T細胞はヒト, マウスのGPC-1発現がん細胞を特異的に認識し, 殺傷することがin vitroで証明された。さらにGPC-1発現食道癌を移植した免疫不全マウスを, 抗GPC-1 CAR-T細胞で治療した結果, 有意な抗腫瘍効果を認めた。また, GPC-1強制発現マウスがん細胞株を移植した同系の免疫系の正常なマウスを抗GPC-1 CAR-T細胞で治療した結果, 明らかな副作用なく有意な抗腫瘍効果を認めた。我々はさらに, CAR-T細胞にも発現する共抑制分子に対する中和抗体を数クローン樹立した。そのうちの2クローンは, これらのCAR-T細胞の機能を増強させることが分かった。以上の結果より, GPC-1およびGPC-3を標的としたCAR-T細胞療法と共抑制分子を標的とした抗体の併用治療は, これらの分子を発現するがんに対する有効な治療となる可能性が示唆された。</p> <p>Immunotherapies using T cells transduced with a chimeric antigen receptor (CAR) gene have been demonstrated as a promising strategy for cancer treatment. CAR-T cells can specifically recognize tumor antigen expressed on the cell surface and eliminate tumors. Although CAR-T cell therapies for hematological malignancies targeting CD19 have recently showed promising clinical outcomes, few success cases has been reported for solid tumors. We have developed anti-GPC-1 CAR-T cells and anti-GPC-3 CAR-T cells and explored their potential therapeutic effects in solid tumours. The anti-GPC-1 CAR-T cells specifically recognized and killed human and mouse GPC-1-expressing cancer cells in vitro and showed significant in vivo anti-tumor effects against human GPC-1-expressing esophageal cancers in xenograft models using immune deficient mice and against murine GPC-1-overexpressing colon cancers in syngeneic mouse models. Importantly, there was no obvious side effect in the syngeneic mouse model, providing the evidence of safety of this CAR-T cell therapy. We have also developed neutralizing antibodies to a co-inhibitory molecule on T cells and observed that this antibody enhance the function of the CAR-T cells. These results indicate that the anti-GPC-1 CAR-T cell therapy and anti-GPC-3 CAR-T cell therapy combined with the neutralizing antibody targeting the co-inhibitory molecule have strong abilities to eliminate cancer cells and may be an attractive strategy for treatment of patients with GPC-1 or GPC-3 expressing solid tumors.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170279

研究代表者	所属	医学部附属先端医科学研究所	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	谷口 智恵	氏名 (英語)	Tomonori Yaguchi		
研究課題 (日本語)						
固形癌に対する新規癌抗原を標的とした CAR-T 細胞療法の開発						
研究課題 (英訳)						
The development of CAR-T cells targeting newly identified cancer antigens for human solid tumours						
1. 研究成果実績の概要						
<p>最近、CAR(Chimeric antigen receptor)-T 細胞療法が、慢性リンパ性白血病などの血液造血管腫瘍では明らかな臨床効果を示すことが証明された。しかし、固形がんに対する CAR-T 細胞療法は未だ確立していない。その主な理由は、がん特異的で副作用の心配がない最適な抗原が同定されていない事、免疫抑制的な固形がん組織の微小環境では投与した T 細胞がうまく機能しない事などである。本研究では、固形がんに発現する GPC-1(Glypican-1)および GPC-3 を標的とした CAR-T 細胞の開発、および最適な CAR-T 細胞機能増強法の開発を行った。我々の開発した抗 GPC-1 CAR-T 細胞はヒト、マウスの GPC-1 発現がん細胞を特異的に認識し、殺傷することが in vitro で証明された。さらに GPC-1 発現食道癌を移植した免疫不全マウスを、抗 GPC-1 CAR-T 細胞で治療した結果、有意な抗腫瘍効果を認めた。また、GPC-1 強制発現マウスがん細胞株を移植した同系の免疫系の正常なマウスを抗 GPC-1 CAR-T 細胞で治療した結果、明らかな副作用なく有意な抗腫瘍効果を認めた。我々はさらに、CAR-T 細胞にも発現する共抑制分子に対する中和抗体を数クローン樹立した。そのうちの 2 クローンは、これらの CAR-T 細胞の機能を増強させることが分かった。以上の結果より、GPC-1 および GPC-3 を標的とした CAR-T 細胞療法と共抑制分子を標的とした抗体の併用治療は、これらの分子を発現するがんに対する有効な治療となる可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Immunotherapies using T cells transduced with a chimeric antigen receptor (CAR) gene have been demonstrated as a promising strategy for cancer treatment. CAR-T cells can specifically recognize tumor antigen expressed on the cell surface and eliminate tumors. Although CAR-T cell therapies for hematological malignancies targeting CD19 have recently showed promising clinical outcomes, few success cases has been reported for solid tumors. We have developed anti-GPC-1 CAR-T cells and anti-GPC-3 CAR-T cells and explored their potential therapeutic effects in solid tumours. The anti-GPC-1 CAR-T cells specifically recognized and killed human and mouse GPC-1-expressing cancer cells in vitro and showed significant in vivo anti-tumor effects against human GPC-1-expressing esophageal cancers in xenograft models using immune deficient mice and against murine GPC-1-overexpressing colon cancers in syngeneic mouse models. Importantly, there was no obvious side effect in the syngeneic mouse model, providing the evidence of safety of this CAR-T cell therapy. We have also developed neutralizing antibodies to a co-inhibitory molecule on T cells and observed that this antibody enhance the function of the CAR-T cells. These results indicate that the anti-GPC-1 CAR-T cell therapy and anti-GPC-3 CAR-T cell therapy combined with the neutralizing antibody targeting the co-inhibitory molecule have strong abilities to eliminate cancer cells and may be an attractive strategy for treatment of patients with GPC-1 or GPC-3 expressing solid tumors.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			