



Title	Antitumor effects of intracranial injection of B7-H3-targeted Car-T and Car-Nk cells in a patient-derived glioblastoma xenograft model
Author(s)	館, 哲郎
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101487
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	館 哲郎
論文題名 Title	Antitumor effects of intracranial injection of B7-H3-targeted Car-T and Car-Nk cells in a patient-derived glioblastoma xenograft model (膠芽腫に対するB7-H3をターゲットとしたCAR-NK細胞療法の開発)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 膠芽腫 (Glioblastoma) は最も予後不良な原発性脳悪性腫瘍であり、新規治療法の開発が急務とされている。近年、キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞療法が有効である可能性が示唆され注目が集まっているが、自家移植に限定され流ため作成に高いコストと長期間を要する。それ以外にも重篤な有害事象の報告もなされているのが現状である。一方、ナチュラルキラー (NK) 細胞を用いたCAR-NK細胞療法ではGVHDを誘発しにくいため既製品として大量生産することが可能で、有害事象のリスクも低いとされている。そこで我々は膠芽腫で高発現していることが知られている腫瘍抗原であるB7-H3抗原を標的としたCAR-NK細胞を作成し、抗腫瘍効果を検討することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 既知の抗B7H3抗体のscFv(単鎖可変領域フラグメント)を用いて、キメラ抗原受容体 (CAR) を設計し、抗B7-H3 CAR-T細胞を作成した。In vitroとin vivoで抗腫瘍効果を確認した。続いて同様のscFvを持つCAR-NK細胞を作成し、抗腫瘍効果をin vitroおよびPDXモデルを用いたin vivoで評価した。In vivoでの評価は頭蓋内の局所投与で実施した。結果、抗B7-H3 CAR-T細胞はin vitroおよびin vivoで有意な抗腫瘍効果を認めた。さらに抗B7-H3 CAR-NK細胞もin vitroの評価で有意な細胞障害性を認めた。同細胞をPDXモデルマウスの頭蓋内に投与したところ有意な腫瘍体積の縮小を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 B7-H3をターゲットとしたCAR-TおよびCAR-NKを作成し、抗腫瘍効果を認めた。CAR-NK細胞療法が膠芽腫に対する有効な新規治療法になる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 館 哲郎			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	署名 島崎 晴彦
	副 査	大阪大学教授	署名 竹田 潔
	副 査	大阪大学教授	署名 島津 研三

論文審査の結果の要旨

本論文は、予後不良な原発性脳悪性腫瘍である膠芽腫に対する新規免疫治療法開発を試みた研究である。近年、キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞療法の脳腫瘍への応用に注目が集まっているが、患者自身のT細胞を使用するため、作成に長い時間と高いコストが必要となる。さらに、サイトカインストームなどの重篤な有害事象の報告もなされているのが現状である。一方、ナチュラルキラー (NK) 細胞を用いたCAR-NK細胞療法では他者由来の細胞を移植できるため、既製品として大量生産することが可能で、有害事象のリスクもはるかに低いとされている。本研究では、CAR-NK細胞を臍帯血から作成し動物モデルでの抗腫瘍効果を示した。臍帯血は他のNK細胞の供給源と比較して最も安全性が高いとされており、今後ヒトへの安全な応用が期待できる。臍帯血由来のCAR-NK細胞療法を用いて膠芽腫に対する治療効果を検討した研究はこれまでに報告がなく、有効な新規治療法開発の可能性を示唆した本研究は学位の授与に値すると思われる。