



Title	同種造血幹細胞移植後の急性骨髄性白血病におけるミスマッチHLA-DRを標的としたCAR T/ CAR NK細胞
Author(s)	池田, 峻弥
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103119
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

氏 名 (池 田 峻 弥)

論文題名

CAR T or NK cells targeting mismatched HLA-DR molecules in acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant
 (同種造血幹細胞移植後の急性骨髄性白血病におけるミスマッチHLA-DRを標的としたCAR T/CAR NK細胞)

論文内容の要旨

急性骨髄性白血病(AML)は頻度の高い血液がんの一つで、多くの患者は化学療法のみでは治らないため、同種造血幹細胞移植を行うが、再発による死亡の多い疾患である。特に非寛解期の移植では4人に1人しか救えず新たな治療法が必要とされている。CAR-T細胞療法は抗体の抗原認識部位とT細胞活性化分子を直鎖状に結合させたキメラ抗原受容体(CAR)をT細胞に遺伝子導入した細胞であり、がん細胞表面の標的抗原を認識するとT細胞が活性化し、がん細胞を傷害する。CD19を標的としたCAR-T細胞療法はB細胞性腫瘍に対して効果を示してきたことから、AMLに対してもCAR-T細胞の開発が期待されている。CAR-T細胞の開発には標的抗原分子の同定が必要であり、大規模なトランスクリプトーム解析によりAML特異的細胞表面分子の探索が行われてきたが、そのような分子は同定されてこなかった。そこで我々はまずAML細胞に結合するモノクローナル抗体を約14000クローン作製し、その中からB細胞以外の健常人末梢血に結合しない抗体をスクリーニングし、さらにその中からAML患者骨髄由来AML細胞に強く結合するKG2032抗体を単離した。KG2032はHLADRB1タンパクを認識することを明らかにし、また、一部の多様なDRB1アレルを認識することがわかった。そこで我々は同種移植後再発急性骨髄性白血病に対するCAR-T細胞療法を考えた。同種移植を受けたAML患者がKG2032反応性のDRB1アレルを持ち、ドナーがKG2032非反応性のDRB1アレルを持つ場合、再発時にはレシピエント由来AML細胞と、ドナー由来正常造血細胞が混在した状態になる。この患者にドナーT細胞由来のKG2032 CAR-T細胞を投与すればレシピエント由来AML細胞はKG2032反応性のため傷害されるが、ドナー由来正常造血細胞はKG2032非反応性のため傷害されず、AML細胞特異的に傷害可能となる。次に、KG2032抗体を元にCAR-T細胞、CAR-NK細胞を作製し、in vitro, in vivoでAML細胞株やAML患者由来骨髄細胞に対して著明な抗腫瘍効果を持つことを示した。これらのことから我々は同種造血幹細胞移植後の患者では血液細胞に発現する多型分子という新たなタイプのCAR-T細胞の標的が使えることを初めて示した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （池田 峻 弥）			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	尾路 祐介
	副 査	教授	三善 英知
	副 査	教授	山本 浩文

論文審査の結果の要旨

キメラ抗原受容体(CAR) T細胞療法は抗体の抗原認識部位とT細胞活性化分子を直鎖状に結合させたCARをT細胞に遺伝子導入した養子免疫遺伝子細胞治療である。急性骨髄性白血病に対するCAR-T治療の開発が期待され、標的抗原分子の探索が大規模なトランスクリプトーム解析により行われてきたが、これまで同定されてこなかった。

申請者は本論文において急性骨髄性白血病に対する新たなCAR-T 治療の標的分子を探索する中でヒト白血球抗原HLADRB1タンパクを認識する抗体KG2032を同定した。この抗体遺伝子を用いたCARを導入したTリンパ球あるいはNK細胞が強い抗腫瘍効果を持つことを*in vitro* および *in vivo*で示した。

同種移植を受けたAML患者がKG2032反応性のDRB1アレルを持ち、ドナーがKG2032非反応性のDRB1アレルを持つ場合（日本人の約半数）、ドナーT細胞由来のKG2032 CAR T細胞を投与すればレシピエント（患者）由来白血病細胞はKG2032反応性のため傷害されるが、ドナー由来正常造血細胞はKG2032非反応性のため傷害されず、白血病細胞特異的に傷害される。

本研究は

- 1) 急性骨髄性白血病に対する CAR-T 治療を前臨床レベルで開発した
- 2) 同種造血幹細胞移植後の患者では血液細胞に発現する多型分子が CAR T 細胞の標的という新たな概念を確立した

点で学術的価値に優れた研究であり、博士（保健学）の学位授与に値すると認めた。

なお本研究は、上記内容が評価されNature Cancer誌に受理された。