



Title	Prostaglandin F2 receptor negative regulator as a potential target for chimeric antigen receptor-T cell therapy for glioblastoma
Author(s)	黒田, 秀樹
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103128
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	黒田 秀樹
論文題名 Title	Prostaglandin F2 receptor negative regulator as a potential target for chimeric antigen receptor - T cell therapy for glioblastoma (膠芽腫に対するPTGFRNを標的としたCAR-T療法の可能性)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 膠芽腫は予後不良な疾患であり、新規の治療の開発が急務である。Chimeric antigen receptor (CAR) T therapyは近年膠芽腫の領域でも注目されている免疫療法であるが、未だ血液腫瘍を超える効果は出ていない。その原因の一つとして効果的な治療標的となりうる抗原種の不足が挙げられる。本研究では患者由来の細胞株を用いて膠芽腫特異的抗原を検索し、さらにその抗原に対するCAR-T細胞を作成して抗腫瘍効果を検証した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
方法 膠芽腫手術検体から初代培養株を作成し、Balb/cマウスに免疫させた。マウスリンパ節からB細胞を採取し、マウスミエローマ細胞と融合させることで膠芽腫に対する抗体産生細胞を多数作成した。その細胞を複数の膠芽腫細胞や正常脳細胞と反応させることで腫瘍特異的な抗体を選別した。選別された抗体の認識抗原を発現クローニング法で同定した。その抗原を標的としたCAR-T細胞を作成し抗腫瘍効果を確認した。	
成績 膠芽腫に特異的な新規の細胞表面抗原として5E17を選別し、その新規抗原がPTGFRNという分子だと同定した。5E17は複数の膠芽腫培養細胞および膠芽腫手術検体で発現していたが、非腫瘍脳検体にはほとんど発現していなかった。5E17を標的としたCAR-T細胞を用いて51Cr放出アッセイを行ったところ、コントロールと比べ細胞障害性が高かった。in vivoでは、5E17を標的としたCAR-T細胞の治療で長期生存例は認められたが、生存期間の延長には至らなかった。	
〔総 括(Conclusion)〕 臨床検体を用いて、膠芽腫の治療標的となりうる新規抗原（PTGFRN）を同定した。新規抗原を標的としたCAR-T細胞を作成し、in vitroでの抗腫瘍効果を確認した。膠芽腫のCAR-T細胞療法についてはさらなる検証が必要である	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				
黒田 秀樹				
		(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	豊島 晴彦	署名
	副 査	大阪大学教授	新谷 謙	署名
	副 査	大阪大学教授	森井 英一	署名

論文審査の結果の要旨

膠芽腫は平均生存期間が15か月程度と極めて予後不良の悪性脳腫瘍であり、新規治療法の開発が急務である。近年血液腫瘍の分野でCAR-T (Chimeric Antigen Receptor - T cell) 細胞療法が注目されており、高い有効性が示されている。しかし膠芽腫においてはCAR-T細胞療法の効果が限定的であることが知られており、その原因の一つとして最適な腫瘍特異的抗原が欠如していることがあげられる。本研究では膠芽腫の腫瘍特異的抗原を、患者由来膠芽腫細胞とモノクローナル法を用いて探索し、CAR-T細胞療法への応用の可能性について検証したものである。約3300のモノクローナル抗体を作成し、その中からFlow cytometryを用いて膠芽腫に反応し、非腫瘍性脳細胞に反応しない抗体を選別した。最終的に5E17と呼ばれる抗体を同定し、PTGFRN (Prostaglandin F2 receptor negative regulator) という抗原を認識していることがわかった。次に5E17を標的としたCAR-T細胞を作成し、in vitro および in vivo で抗腫瘍効果を検証したところ、in vitro および in vivo で一定の抗腫瘍効果が認められたが、in vivo での生存期間の延長は認めなかった。臨床応用するには抗腫瘍効果をさらに高めるための工夫が必要であると考えられるが、今回同定したPTGFRNはこれまで膠芽腫特異的抗原であるとの報告はなく、新規性の高い抗原が同定することは可能であったという意味で、この研究の内容は学位に値すると思う。