

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名 : (日本語) 免疫抑制に対する制御能を有する CAR-T 細胞を利用したがん治療法の研究
(英語) Development of cancer immunotherapy with CAR-T cell to regulate immune suppression
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人山口大学大学院医学系研究科免疫学講座 教授 玉田耕治
(英語) Department of Immunology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Professor, KOJI TAMADA M.D., Ph.D.
- 実施期間 : 平成 28 年 5 月 25 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) IL-7/CCL19 産生型 CAR-T 細胞を利用したがん免疫療法の研究・開発
(英語) Development of cancer immunotherapy with CAR-T cells producing IL-7 and CCL19
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人山口大学大学院医学系研究科免疫学講座 助教 安達圭志
(英語) Department of Immunology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Assistant Professor, KEISHI ADACHI, D.V.M., Ph.D.
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) PD-1 阻害剤を産生する CAR-T 細胞を利用したがん免疫療法の研究・開発
(英語) Development of cancer immunotherapy with CAR-T cells mediating PD-1 blockade
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人山口大学大学院医学系研究科免疫学講座 助教 奥山奈美子
(英語) Department of Immunology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Assistant Professor, NAMIKO OKUYAMA M.D.

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

平成 28 年度は IL-7/CCL19 産生型 CAR-T 細胞（以下、7x19 CAR-T 細胞）の抗腫瘍免疫効果の評価およびそのメカニズム解析に取り組んだ。研究成果として、7x19 CAR-T 細胞は通常の CAR-T 細胞に比べて増殖性および生存性に優れ、T 細胞や樹状細胞の遊走・集積を強力に誘導する能力があることが明らかとなった。また、腫瘍の皮下接種による固形がんモデルにおいて 7x19 CAR-T 細胞は通常の CAR-T 細胞に比べて有意に優れた治療効果を示し、その効果は 3 つの異なる腫瘍株において確認された。7x19 CAR-T 細胞投与により治療された腫瘍においては、腫瘍局所に CAR-T 細胞を含む多くの免疫細胞が浸潤・集積していることが病理学的検討により示された。第二の研究課題として、PD-1 シグナルを阻害するコンパウンドを産生する CAR-T 細胞（以下、PD-1 CAR-T 細胞）を作製し、PD-L1 陽性がん細胞に対する腫瘍活性や治療効果を検討した。その結果、PD-1 CAR-T 細胞は通常の CAR-T 細胞より有意に優れた *in vitro* 腫瘍傷害活性や *in vivo* 腫瘍治療効果を発揮することが示された。

英文

In FY2018, we have evaluated anti-tumor therapeutic efficacy of IL-7/CCL19-producing CAR-T cells (refer to as 7x19 CAR T cells hereafter), and tried to explore its immunological mechanisms. As a result, we found that 7x19 CAR-T cells demonstrated potent proliferative and survival capabilities which were superior to those of conventional CAR-T cells. In addition, 7x19 CAR-T cells induced aggressive migration of T cells and dendritic cells. In mouse models of solid tumor, which were generated by subcutaneous injection of 3 distinct tumor cell lines, 7x19 CAR-T cells showed remarkable therapeutic effects which were significantly better than those by conventional CAR-T cells. By pathological analysis, 7x19 CAR-T cells were found to induce massive infiltration and accumulation of immune cells including CAR-T cells in the tumor tissues. In the second project, we developed CAR-T cells which produce reagents to block PD-1 inhibitory signal (refer to as PD-1 CAR-T cells hereafter). PD-1 CAR-T cells demonstrated potent cytolytic activity against PD-L1-positive tumor cells *in vitro*. In addition, therapeutic effects of PD-1 CAR-T cells in mouse solid tumor models were significantly higher than those of conventional CAR-T cells.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 1 件）

1. Ishibashi M, Tamura H, Sunakawa M, Kondo-Onodera A, Okuyama N, Hamada Y, Moriya K, Choi I, Tamada K, Inokuchi K. Myeloma Drug Resistance Induced by Binding of Myeloma B7-H1 (PD-L1) to PD-1. *Cancer Immunol Res.* 2016, 2;4(9):779-88.
2. 玉田耕治、CAR-T 細胞によるがん免疫細胞療法の進展と将来展望、*医学のあゆみ*、Vol.258 No.5:480-484、2016

3. 玉田耕治、キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞療法 (CAR-T 細胞療法)、実験医学、Vol.34 No.12(増刊):173-178、2016
4. 奥山奈美子、玉田耕治、養子免疫 T 細胞療法: TIL, TCR/CAR-T、Pharma Medica、Vol.34(10):49-51、2016
5. 奥山奈美子、玉田耕治、田村秀人、臨床血液、Recent advances and future challenges in cancer immunotherapy、2016 年 11 月、Vol. 57 No. 11、2388-2395
6. 佐古田幸美、玉田耕治、キメラ発現受容体発現 T 細胞(CAR-T)療法、日本臨床、Vol75.No2、2017-2

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 腫瘍免疫の基礎と今後の展望、口頭、玉田耕治、Niigata pancreato-biliary conference (新潟市)、2016 年 5 月 26 日、国内。
2. 免疫チェックポイント阻害療法と最新のがん免疫細胞療法の話、口頭、玉田耕治、平成 28 年度 福岡市泌尿器科医会・教育講演会 (福岡市)、2016 年 5 月 28 日、国内。
3. がん免疫療法 Up to Date: 免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変 T 細胞療法、口頭、玉田耕治、2016 日本がん分子標的治療学会・Year in Review (別府市)、2016 年 6 月 1 日、国内。
4. 最新がん免疫療法: CAR 導入 T 細胞によるがん治療の展望、口頭、玉田耕治、久留米大学医学部特別講義 (久留米市)、2016 年 6 月 3 日、国内。
5. キメラ抗原受容体を利用したがん免疫細胞療法の進展、口頭、玉田耕治、免疫・細胞治療セミナー2016・特別講演 (東京)、2016 年 6 月 11 日、国内。
6. がん免疫療法による新しい時代の到来免疫チェックポイント阻害剤と CAR-T 細胞療法、口頭、玉田耕治、鹿児島大学医歯薬総合研究科・医学研究講義 (鹿児島市)、2016 年 6 月 27 日、国内。
7. CAR-T 細胞: 新しいがん免疫細胞療法の幕開け、口頭、玉田耕治、第 46 回大腸疾患外科療法研究会 (大阪市)、2016 年 6 月 30 日、国内。
8. がん免疫療法の進展と将来展望、口頭、玉田耕治、GU Cancer Forum 2016 (東京)、2016 年 7 月 1 日、国内。
9. がん免疫療法の課題と対策、将来展望、口頭、玉田耕治、第 31 回日本肺癌学会ワークショップ (大分市)、2016 年 7 月 2 日、国内。
10. がん免疫療法の基礎、応用、将来展望、口頭、玉田耕治、がん免疫療法リサーチフォーラム (富山市)、2016 年 7 月 8 日、国内。
11. がん免疫療法の進展と将来展望免疫チェックポイント阻害剤と細胞療法、口頭、玉田耕治、第 18 回福岡小児感染免疫・血液カンファレンス・特別講演 (福岡市)、2016 年 7 月 22 日、国内。
12. キメラ抗原受容体を利用したがん免疫細胞療法の技術革新、口頭、玉田耕治、第 26 回日本サイトメトリー学会・シンポジウム S02 (福岡市)、2016 年 7 月 23 日、国内。
13. Novel CAR-T cell technology for treatment of solid cancers、口頭、玉田耕治、JACI annual meeting・International session (大阪市)、July 27, 2016、国内。
14. Development of next generation CAR-T cell technologies for treatment of solid cancer、口頭、玉田耕治、JSMO 2016・International symposium 11 (神戸市)、July 28, 2016、国内。

15. New era of cancer immunotherapy begins: A role of gene-modified cell therapy, 口頭, 玉田耕治, JCA-JSGCT Joint Symposium (東京), July 30, 2016, 国内.
16. がん免疫療法新時代 これまでに学んだこと, これから学ぶべきこと, 口頭, 玉田耕治, Immuno-Oncology Forum 2016 (東京), 2016年8月21日, 国内.
17. がん免疫の将来展望—基礎的視点から—, 口頭, 玉田耕治, がん免疫療法を考える会 (福岡市), 2016年9月1日, 国内.
18. がん免疫療法の進展: 免疫チェックポイント阻害剤と CAR-T 細胞療法, 口頭, 玉田耕治, 第17回福岡地区リンパ腫研究会 (福岡市), 2016年9月3日, 国内.
19. がん免疫療法の潮流を読み解く: 免疫チェックポイント分子と遺伝子改変 T 細胞, 口頭, 玉田耕治, 第44回日本臨床免疫学会総会・ランチョンセミナー (東京), 2016年9月8日, 国内.
20. がん免疫療法の進展と今後の潮流, 口頭, 玉田耕治, Educational Seminar in KURASHIKI (倉敷市), 2016年9月9日, 国内.
21. 固形がんに対する次世代 CAR-T 細胞療法の開発, 口頭, 玉田耕治, 創薬薬理フォーラム第24回シンポジウム (東京), 2016年9月28日, 国内.
22. 新しいがん治療法の潮流: 免疫療法の将来展望, 口頭, 玉田耕治, 第36回日本分子腫瘍マーカー研究会・ランチョンセミナー (横浜市), 2016年10月5日, 国内.
23. Development of next-generation CAR-T cell therapy against cancer, 口頭, 玉田耕治, The 75th Annual Meeting of the JCA・Symposia 8 (横浜市), October 7, 2016, 国内.
24. がん免疫療法: 古くて新しいがん 治療法に関する最新トピック, 口頭, 玉田耕治, 第17回癌治療における椎茸菌糸体抽出物の有用性研究会 (大阪市), 2016年10月15日, 国内.
25. Augmentation of CAR-T cell Efficacy in Cancer Immunotherapy, 口頭, 玉田耕治, JSCO 54th Annual Meeting・International Session 10 (横浜市), October 20, 2016, 国内.
26. がん免疫療法の現状と課題, 将来展望, 口頭, 玉田耕治, 福岡血液疾患フォーラム (福岡市), 2016年10月22日, 国内.
27. A New Era of Cancer Treatment: Immune Checkpoint Blockade and Gene-Modified T Cell Therapy, 口頭, 玉田耕治, 40th World Congress of the International・College of Surgeons (京都市), October 24, 2016, 国内.
28. 新しいがん治療法の潮流: 免疫療法の将来展望, 口頭, 玉田耕治, 第4回 Osaka Lung Cancer Cutting Edge (大阪市), 2016年10月27日, 国内.
29. がん免疫療法の潮流と展望, 口頭, 玉田耕治, 第24回日本消化器関連学会週間 JDDW2016・ランチョンセミナー (神戸市), 2016年11月4日, 国内.
30. がん免疫療法の進歩 泌尿器がんにもパラダイムシフトの波が迫る, 口頭, 玉田耕治, 第68回西日本泌尿器科学会総会 (下関市), 教育講演, 2016年11月25日, 国内.
31. 次世代型 CAR-T 細胞技術の開発: 固形がんに対する治療効果を目指して, 口頭, 玉田耕治, 第35回細胞治療研究会 (久手市), 2016年11月29日, 国内.
32. がん治療新時代: 免疫チェックポイント阻害薬と次世代免疫療法の展望, 口頭, 玉田耕治, 日本赤十字社和歌山医療センター がん免疫療法セミナー (和歌山市), 2016年12月8日, 国内.
33. 免疫チェックポイント阻害療法と最新のがん免疫細胞療法, 口頭, 玉田耕治, 第32回前立腺シンポジウム 教育セミナー1 (東京), 2016年12月10日, 国内.
34. CAR-T 細胞を利用した革新的がん免疫療法の進展, 口頭, 玉田耕治, 第58回日本小児血液・がん学会 特別講演 (東京), 2016年12月15日, 国内.

35. がん免疫療法最前線チェックポイント阻害剤から最新情報まで, 口頭, 玉田耕治, 第 57 回日本肺癌学会 ランチョンセミナー (福岡市), 2016 年 12 月 21 日, 国内.
36. がん治療新時代: 免疫チェックポイント阻害薬と次世代免疫療法の展望, 口頭, 玉田耕治, 第 36 回近畿がん治療合同カンファレンス (大阪市), 2017 年 1 月 20 日, 国内.
37. Novel strategy of CAR-T cells aiming at treatment of solid tumors, 口頭, 玉田耕治, 31st Transfusion Medicine Conference (神奈川県), 2017 年 1 月 27 日, 国内.
38. がん免疫療法新時代: 免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変 T 細胞療法, 口頭, 玉田耕治, 第 27 回神戸臨床腫瘍研究会 (神戸市), 2017 年 2 月 4 日, 国内.
39. がん免疫療法の潮流: 免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変細胞療法, 口頭, 玉田耕治, 第 45 回本郷呼吸器研究会 (東京), 2017 年 2 月 21 日, 国内.
40. 次世代型 CAR-T 細胞の開発とがん免疫療法への応用, 口頭, 玉田耕治, 第 16 回日本再生医療学会総会 ランチョンセミナー (仙台市), 2017 年 3 月 8 日, 国内.
41. がん免疫療法の発展における基礎研究の役割, 口頭, 玉田耕治, 第 89 回日本胃癌学会 シンポジウム (広島市), 2017 年 3 月 9 日, 国内.
42. 固形がんに対する次世代 CAR-T 遺伝子治療の研究開発, 口頭, 玉田耕治, 第 3 回 IMSUT-CGCT シンポジウム (東京), 2017 年 3 月 13 日, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 複合的がん免疫療法推進のためにーいま世界で, 日本でー, 口頭, 玉田耕治, シンポジウム がん免疫療法 2017 年ー複合化と個別化の科学基盤とレギュレーションー (東京), 2017 年 2 月 23 日, 国内.

(4) 特許出願

公開対象なし