

令和2年2月4日	発表者 田房 峻
<p>【Journal】 <i>Nature</i>. 2019, 573, 430-433.</p>	
<p>【Title】 Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 Department of Cell and Developmental Biology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania Haig Aghajanian, Toru Kimura, Joel G. Rurik, Aidan S. Hancock, Michael S. Leibowitz, Li Li, John Scholler, James Monslow, Albert Lo, Wei Han, Tao Wang, Kenneth Bedi, Michael P. Morley, Ricardo A. Linares Saldana, Nikhita A. Bolar, Kendra McDaid, Charles-Antoine Assenmacher, Cheryl L. Smith, Dagmar Wirth, Carl H. June, Kenneth B. Margulies, Rajan Jain, Ellen Pure, Steven M. Albelda, Jonathan A. Epstein.</p>	
<p>【Abstract】 心疾患はがんに次いで死亡率の高い疾患であり、その大多数において過剰な心臓線維症が確認される。心臓が心筋梗塞や高血圧症によって損傷を受けると、線維芽細胞の活性化により線維症が引き起こされ、心機能が低下、最終的には心不全をもたらす。しかしながら心臓線維症の進行を抑制する治療法は未だ知られていない。そこで本論文では、遺伝子を改変したT細胞を用いるCAR-T細胞療法の心臓線維症に対する適用を検討した。初めに筆者らは、心臓線維芽細胞特異的にOVA（異種抗原）を発現するトランスジェニックマウスを作製し、心臓線維症に対するCAR-T細胞療法の有効性を評価した。マウスに対しOVA抗原特異的CD8⁺T細胞を移植したところ、心臓線維症の抑制ならびに心肥大の抑制が確認された。続いて、心臓線維芽細胞特異的に発現するタンパク質を同定するために心臓移植患者の遺伝子発現データを解析した。その結果、心筋症患者の心臓線維芽細胞においてFAP（線維芽細胞活性化タンパク質）の高発現が確認された。そのためFAPを特異的に認識するCAR-T細胞を作製し、心臓線維症モデルマウスに移植したところ、線維化の有意な減少ならびに心機能の改善が確認された。以上の結果から、CAR-T細胞療法の心臓線維症に対する有効性が示された。今後、ヒトに対しての適用も期待されるが、オフターゲット効果や副作用を示す可能性もあるため、遺伝子改変によりキルスイッチを導入したCAR-T細胞の開発や安全性に関するさらなる研究が求められる。</p>	