

## K-5 クロウン病に合併する難治性複雑痔瘻に対して脂肪由来幹細胞による再生医療が奏功した1例

獨協医科大学 外科学 (下部消化管)

高柳 雅, 河野貴博, 西 雄介, 根本鉄太郎,  
井原啓佑, 渋谷紀介, 蜂谷裕之, 石塚 満,  
中村隆俊, 水島恒和

【はじめに】 クロウン病は全消化管に原因不明の炎症をきたす難治性疾患である。回盲部と肛門周囲はクロウン病の好発部位であり、繰り返す炎症により狭窄や膿瘍などの合併症を生じる。クロウン病患者の肛門部に合併する痔瘻は患者のQOLを著しく低下させるだけでなく、人工肛門やクロウン病関連癌のリスクとなる。抗TNF- $\alpha$ 抗体など薬物療法の進歩により、治療成績は向上しているが未だ治療に難渋する症例も多い。近年、脂肪由来幹細胞による再生医療が適応となり、期待されている。

【症例】 症例は53歳、男性。34歳で大腸型クロウン病を発症した。発症時より痔瘻、肛門周囲膿瘍を認めており、複数回の切開排膿を要した。クロウン病に対して5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤とステロイド製剤にて内科的加療を開始したが、ステロイド製剤を減量すると肛門病変の悪化を認めた。抗TNF- $\alpha$ 抗体薬開始後も肛門病変のコントロールは不十分であった。その後、痔瘻に対する外科的処置としてシートンドレナージを数回試みたが、改善は得られなかった。

そこで、同種他家由来脂肪幹細胞移植術を施行した。全身麻酔下に瘻孔を確認し、一次口、二次口から脂肪由来幹細胞の注入を行った。術後1日目に退院となった。術後は徐々に排膿が減少し、術後65日目の外来診察時には全ての瘻孔の改善・閉鎖が得られた。

【まとめ】 クロウン病に合併する難治性複雑痔瘻に対して脂肪由来幹細胞による再生医療を施行し、良好な成績が得られた。肛門病変による疼痛や排膿の悪化は患者のQOLに直結するため、症状改善による患者の満足度は非常に高い。当科ではさらなる症例経験を通じ、脂肪由来幹細胞による再生医療を推進していこうと考えている。

## L-1 Herpes Virus Entry Mediator由来共刺激シグナル配列を有するキメラ抗原受容体発現T細胞(HVEM-CAR-T細胞)は疲弊抵抗的な性状を示す

獨協医科大学 微生物学

伊牟田風砂, 布矢純一

キメラ抗原受容体を発現させたT細胞(CAR-T細胞)による免疫療法の臨床応用が始まったが、治療成績の向上にはCAR-T細胞のさらなる改良が必要である。我々はヒト免疫不全ウイルス(HIV)のEnvタンパク質を標的とし、herpes virus entry mediator (HVEM), 4-1BBあるいはCD28のいずれかに由来する共刺激シグナル配列(CSSD)およびCD3 $\zeta$ 由来シグナル配列を有するCARを発現するCAR-T細胞を作製し比較解析を行った。その結果、HVEM-CAR-T細胞が優れた機能を示すことを報告している(Nunoya et al., 2019)。この知見に基づき、本研究ではCSSDの違いがCAR-T細胞の疲弊化に与える影響を比較した。CAR-T細胞によるHIV増殖抑制能の解析では、HVEM-CAR-T細胞が最も高いHIV増殖抑制能を示した。PD-1等の疲弊マーカーの発現を指標とした解析では、CD28-CAR-T細胞は疲弊細胞を高頻度に認めたが、HVEM-CAR-T細胞は有意に低頻度であった。よって、CD28-CAR-T細胞はHVEM-CAR-T細胞に比べ早期疲弊状態になりやすいことが示唆された。その誘導機序を明らかにするため、CAR-GFP融合タンパクの細胞表面での局在について蛍光を指標に解析したところ、CD28-CAR-T細胞ではクラスターを形成していたがHVEM-CAR-T細胞では一様に分布していた。また、CD3 $\zeta$ のリン酸化を指標とした解析ではCD28-CAR-T細胞では疲弊を誘導するトニックシグナルがCAR依存的に強く持続していたが、HVEM-CAR-T細胞では有意に弱くクラスター形成の有無と合致していた。以上の結果から、HVEM由来CSSDを有するCARはCAR-T細胞に疲弊抵抗性を賦与できる可能性があり、治療効果の改善に寄与できると考えられた。