

重磅消息：新一代 CAR-T 免疫疗法可治愈实体瘤，不仅治愈还能永久防癌！

2018-3-9

就在昨天，在免疫治疗对抗癌症领域，人类再获突破性重大进展，日本山口大学免疫学系的玉田耕治（Koji Tamada）教授宣布：成功开发出了实体瘤疗效惊人的全新一代 CAR-T。

这一发现发表在《自然生物技术》杂志上。



Tamada 教授

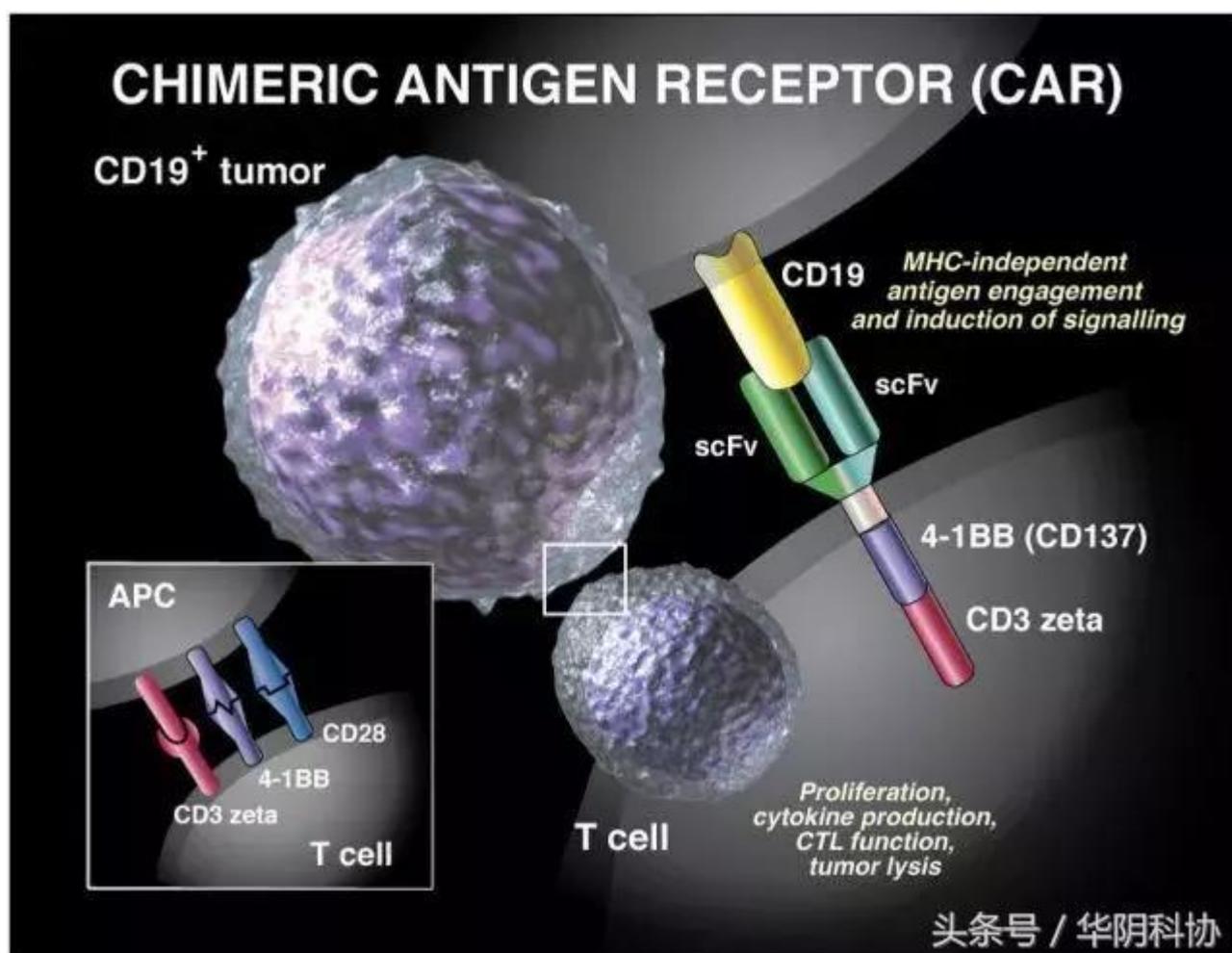
为了更好了解本文，走进科学小编需要简单科普 CAR-T。CAR-T 的目标，无非就是通过改造普通 T 细胞，让它具备更强地杀伤力，可以更精准有效地对抗肿瘤。而新一代 CAR-T 最主要的改变，从单纯杀死癌细胞，转变为可以搭载免疫调节分子召集机体免疫细胞共同作战。

我们都知道，CAR-T 免疫治疗技术对付非实体瘤领域效果显著，走进科学小编在此前的文章中做过详细描述，但在实体瘤领域效果差强人意，Tamada 教授的课题组长期致力于 CAR-T 的改造和优化，力图将 CAR-T 运用到实体瘤上。

此前的研究表明，淋巴组织中的网状成纤维细胞可以分泌趋化因子 IL7 以及 CCL19，其中 CCL19 可以募集外周 T 细胞及树突状细胞进入淋巴组织，而 IL7 在促进 T 细胞增殖同时可以维持 T 细胞稳定。

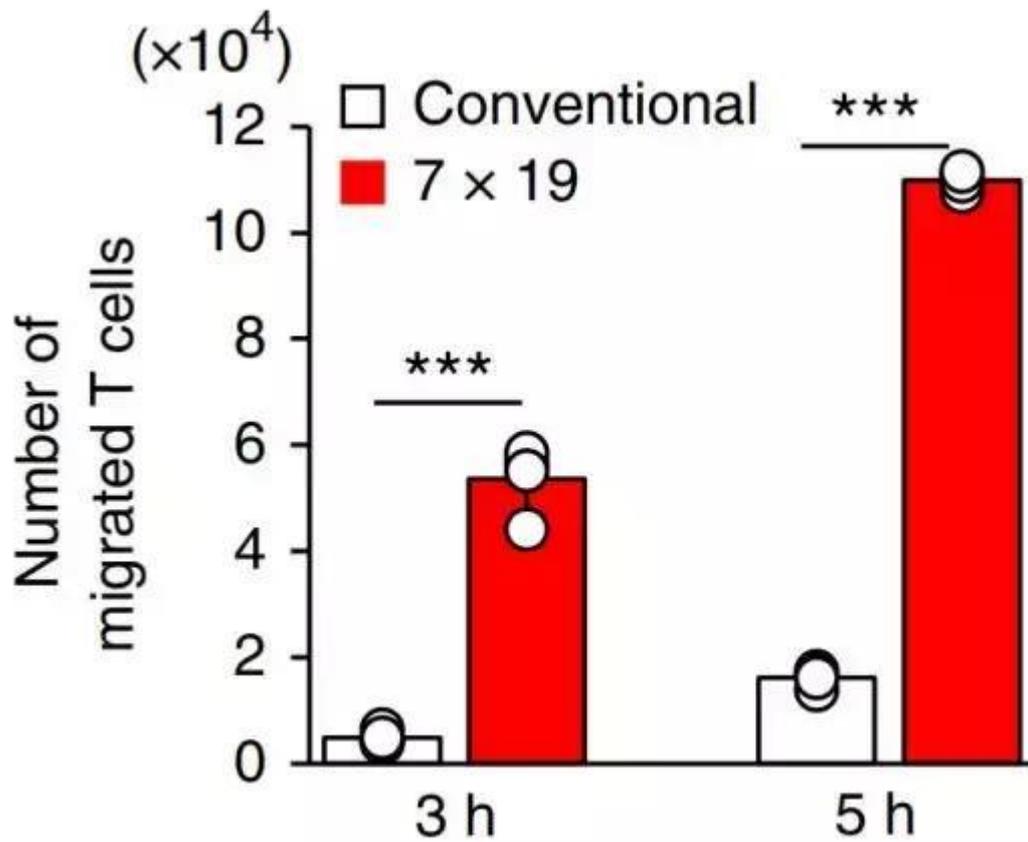
这让 Tamada 教授看到了希望。所以，Tamada 教授所开发的全新一代 CAR-T 其实就是在常规 CAR-T 基础上进行改造，使常规 CAR-T 可以表达 IL7 和 CCL19 两种趋化因子。

显然，在 Tamada 教授看来，如果可以让 CAR-T 表达 IL7 和 CCL19，那么进入实体瘤中的新一代 CAR-T 就可以模仿淋巴组织中的网状成纤维细胞，召集其他部位的免疫细胞进入肿瘤组织，共同对抗实体瘤。



虽然理论上成立，但新一代 CAR-T 到底行不行，还是需要实验数据来说话。

在体外实验中，Tamada 教授发现，表达 IL7 和 CCR19 的新一代 CAR-T，增殖能力是普通 CAR-T 的两倍，而在井间迁移试验中募集免疫细胞的能力是普通 CAR-T 的至少 5 倍。同时，IL7 受体抑制剂可以完全消除新一代 CAR-T 被增强的增殖能力，而 CCL19 受体抑制剂同样也可以完全消除新一代 CAR-T 的募集免疫细胞的能力。这些实验表明，新一代 CAR-T 的增殖能力以及募集免疫细胞的能力的确是由 IL7 和 CCR19 赋予的。

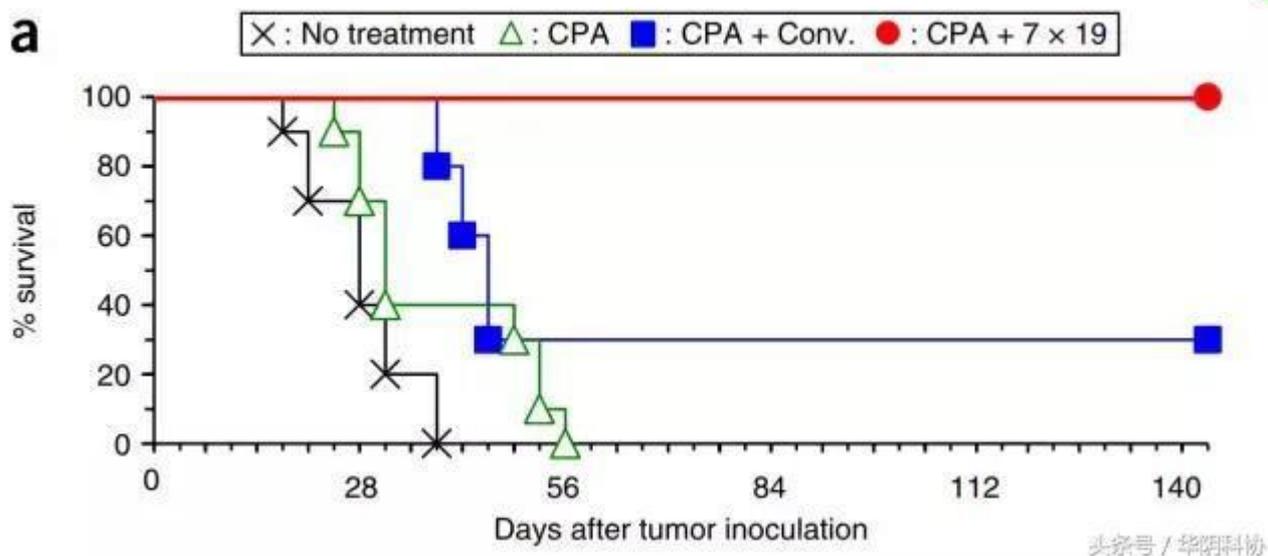


头条号 / 华阴科协

相比于常规 CAR-T (白色), 新一代 CAR-T 募集免疫细胞的能力显著增强 (红色)

随后, Tamada 教授便开始测试新一代 CAR-T 在体内的抗肿瘤活性。

首先是肥大细胞瘤小鼠模型。接受适量环磷酸胺预处理后的肥大细胞瘤小鼠分别接受常规 CAR-T 或新一代 CAR-T 治疗。结果 Tamada 教授发现, 常规 CAR-T 只能稍微改善肥大细胞瘤小鼠的生存, 而新一代 CAR-T 可以使所有实验小鼠的肿瘤完全消除, 同时在 140 天的观察期内没有复发。

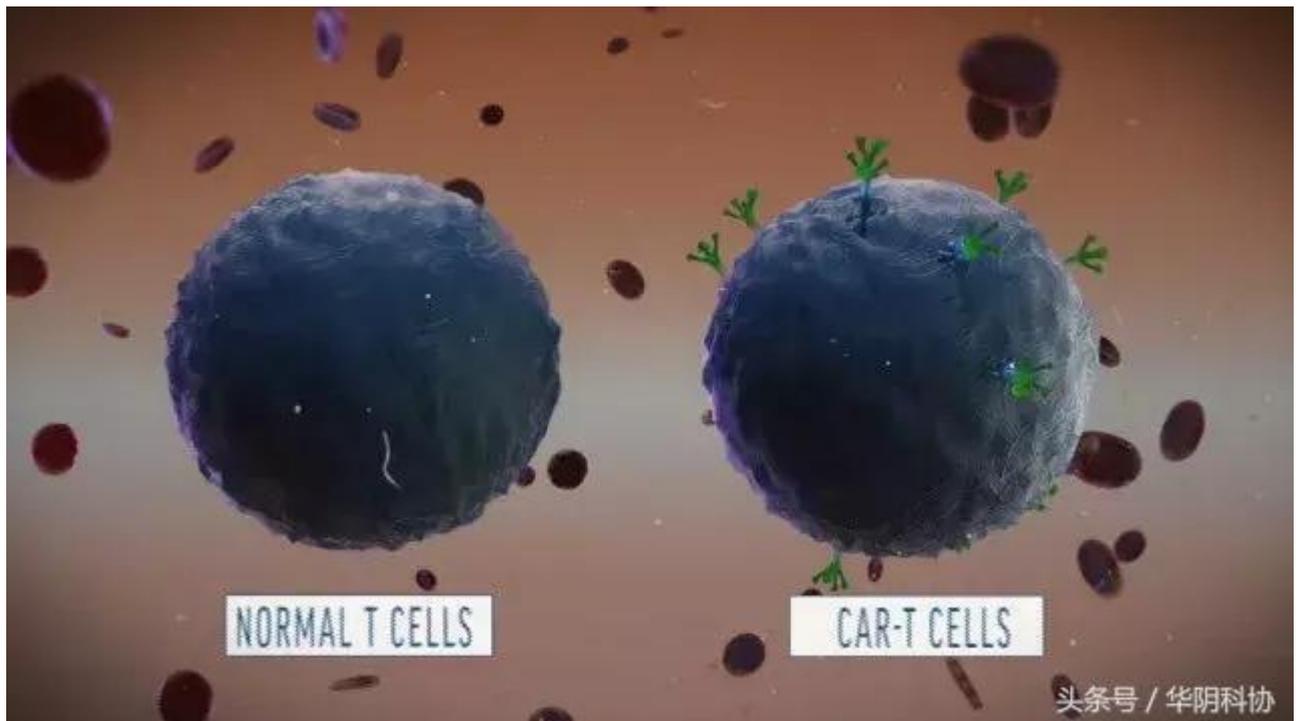


肥大细胞瘤小鼠存活率，红色代表接受新一代 CAR-T，蓝色代表常规 CAR-T

之后，Tamada 教授选择了两种目前人类最难攻克的肺腺癌和胰腺癌作为研究对象，在肺腺癌小鼠以及胰腺癌小鼠模型中进行了实验。结果发现，虽然常规 CAR-T 对于肺腺癌基本无效，对于胰腺癌完全无效；但新一代 CAR-T 在肺腺癌小鼠体内同样实现了肿瘤组织的完全消除，并对胰腺癌小鼠体内的肿瘤实现了长期抑制，显著延长了小鼠的生存期。

且经过试验，IL7 和 CCR19 的同时表达对于新一代 CAR-T 起效至关重要。

此外，通过活体小鼠成像以及组织活检，Tamada 教授发现，新一代 CAR-T 而不是普通 CAR-T，在注射后可以全部进入实体瘤内，并诱导大量的机体本身的 T 细胞以及树突状细胞进入实体瘤组织，共同发挥抗癌作用。



最后，Tamada 教授还发现，接受新一代 CAR-T 治疗的小鼠，其机体内产生了大量的癌症记忆 T 细胞，可以有效预防癌症复发。表现为，即使在使用新一代 CAR-T100 天后，再次接种癌细胞，也无法在小鼠体内形成肿瘤。

总体而言，Tamada 教授成功的开发了新一代 CAR-T，可以有效对抗实体瘤。

目前，Tamada 教授的团队正在和 Noiruimyun Biotech 公司洽谈临床合作