

博 士 論 文

(要約)

糖鎖結合性一本鎖抗体を用いた成人 T 細胞白血病に
対する治療法の開発

2023 年 3 月

鹿児島大学大学院 理工学研究科
総合理工学専攻

立尾 清悟

第1章：序論

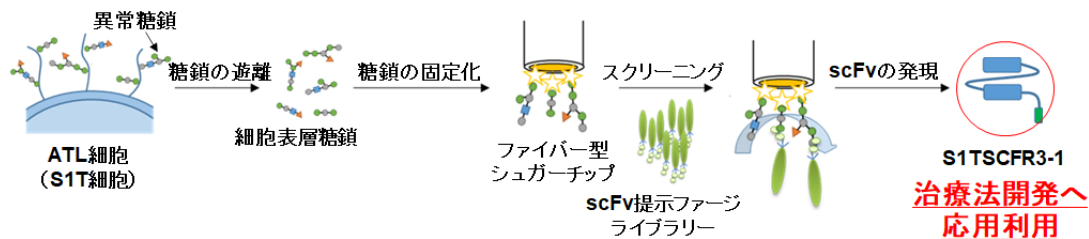
成人 T 細胞白血病（ATL）は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）の感染によって引き起こされる血液がんである¹。HTLV-1 の感染から 40 年以上の潜伏期間を経て、ATL を発症する。生涯発症率は 3~5% 程度であるが²、発症すると強い免疫不全を引き起こすため、極めて予後が悪い。ATL の主な治療法は、化学療法、同種造血幹細胞移植、抗体療法であるが³⁻⁵、これらは重篤な副作用を引き起こすことや再発率が高いことなどが課題である^{6,7}。したがって、ATL の治療法は現在も開発段階であり、新たな効果的な治療法の開発が切望されている。

当研究室では ATL に対する新たな診断・治療法を開発を目的として、細胞表層のがん関連糖鎖抗原を標的とした抗糖鎖抗体の開発を行ってきた。これまでに、ATL 細胞株である S1T 細胞の細胞表層 O-型糖鎖を固定化したファイバー型シュガーチップと、一本鎖抗体（scFv）提示ファージライブラリーを用いて、ATL 細胞表層糖鎖に選択的に結合する scFv（S1TSCFR3-1）の単離に成功している⁸。そこで本研究では、S1TSCFR3-1 を応用した ATL に対する新規治療法の開発に取り組んだ（図 1）。

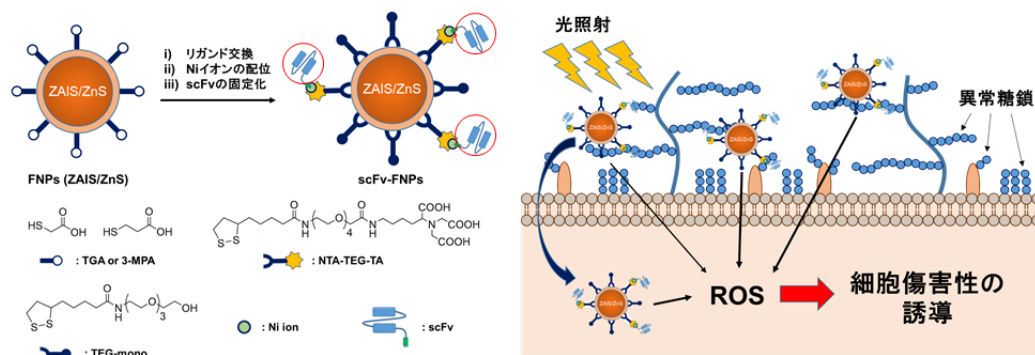
まず、S1TSCFR3-1 固定化蛍光性ナノ粒子（scFv-FNPs）を開発し、光線力学療法（PDT）の光感受性物質として利用可能か検討した（第 2 章）。scFv-FNPs は ATL 細胞選択的な結合性を示し、複数分子の scFv を固定化することで、結合親和性を向上できることも示された。scFv-FNPs の PDT 効果を検討したところ、scFv の結合強度の高い S1T 細胞において、40% 程度の殺細胞活性が観測された。したがって、scFv-FNPs を用いた PDT は、抗原糖鎖が高発現している細胞においては有効であることが示唆された。

次に、ATL に対するより効果的な新規治療法を開発を目指して、キメラ抗原受容体（CAR）を導入したナチュラルキラー（CAR-NK）細胞を用いた細胞免疫療法の開発に取り組んだ（第 3 章）。S1TSCFR3-1 を抗体成分に有する CAR-NK 細胞は、レンチウイルスベクターを用いて作成した。調製した CAR-NK 細胞と ATL 細胞株を共培養す

ると、90%以上の殺細胞活性が観察された。したがって、調製した CAR-NK 細胞は、ATL に対する細胞免疫療法に有効であることが示唆された。



1) S1TSCFR3-1固定化蛍光性ナノ粒子(scFv-FNPs)の開発と光線力学療法への応用



2)キメラ抗原受容体導入NK細胞を用いた細胞免疫療法の開発

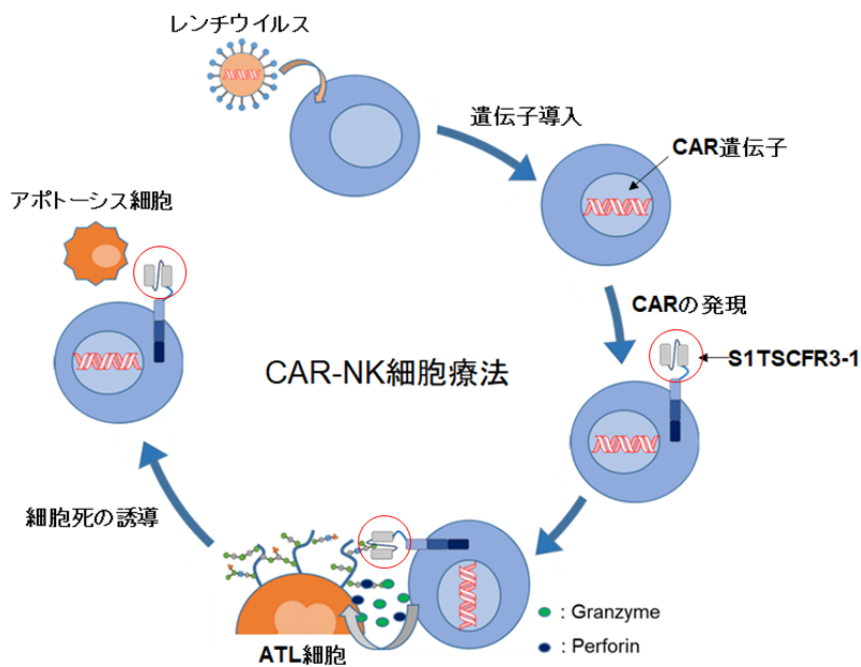


図1 S1TSCFR3-1を用いたATLに対する治療法開発の概略図

第2章：一本鎖抗体固定化蛍光性ナノ粒子を用いた光線力学療法の開発

研究背景

第2章では、scFv 固定化蛍光性ナノ粒子（scFv-FNP）を用いた光線力学療法（PDT）の開発について述べる。PDT は、光感受性物質から産生される活性酸素種（ROS）によってがん細胞を殺傷する侵襲性の低い治療法である⁹。我が国では、早期の肺がん、胃がん、子宮頸がんなどの固形がんに対して保険適応が認められており、良好な治療成績を示すことが報告されている^{10,11}。一方、血液がん細胞には光感受性物質が蓄積しにくいため、治療効果が乏しく、臨床利用は認められていない。したがって、ATL に対する PDT を確立するためには、ATL 細胞選択的に蓄積する光感受性物質の開発が必要である。近年、蛍光性ナノ粒子（FNPs）である量子ドットに光照射すると ROS が産生されることが報告されており、PDT の光感受性物質としての利用が期待されている¹²。そこで本研究では、FNP 成分に生体適合性の高い ZAIS/ZnS 量子ドット（QDs）を用い、S1TSCFR3-1 を固定化した FNPs を光感受性物質に利用した ATL に対する PDT の開発について検討した（図 2-1）。

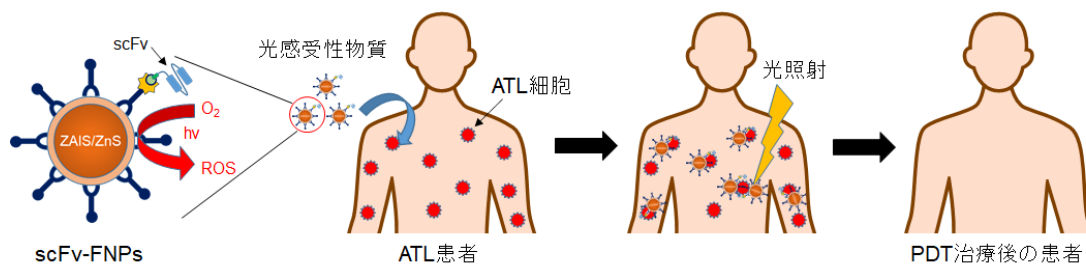


図 2-1 scFv-FNP を用いた ATL に対する PDT の概略図

研究概略

scFv 固定化 FNP (scFv-FNPs) のデザインを図 2-2A に示す。scFv は、His-tag と Ni-NTA の相互作用を利用して FNP 表面に固定化した。まず、scFv を固定化するためのニトロソ三酢酸 (NTA) とチオクト酸を縮合した NTA-TEG-TA を固定化した FNPs (NTA-FNPs) を調製した。NTA-TEG-TA の固定化量が FNPs の特性に影響を与えるか検討するために、細胞への非特異的な結合を抑制する TEG-mono を共固定化して、NTA-TEG-TA の固定化密度を調整した 3 種類の FNP (NTA-FNPs) を調製した。既報¹³を参考に、NTA-TEG-TA と TEG-mono のモル比が、1:9、5:5、10:0 になるようにそれぞれの溶液を混合して、リガンド交換反応によって FNP 表面に固定化した。3 種類の NTA-FNPs の水中での粒径を、動的光散乱法 (DLS) によって解析したところ、粒径はいずれも 8-9 nm であり、FNPs のコア (4-5 nm) を含む理論的サイズと一致した。したがって、いずれも水中で単一の粒子として分散していることが示唆された。一方、FNPs の蛍光強度は、NTA-TEG-TA の固定化量が増加するほど減少した。これらの結果から、NTA-TEG-TA の固定化量は、FNP の水分散性には影響しないが、蛍光特性に影響することが分かった。以下の実験では、NTA-TEG-TA と TEG-mono の固定化時のモル比が 1:9 になるように調製した NTA-FNPs を用いることとした。次に、FNP 表面の NTA に Ni イオンを配位させた FNPs (Ni-NTA-FNPs) を調製し、scFv を固定化した。scFv の固定化量が細胞結合性に及ぼす影響を調べるために、Ni-NTA-FNPs と scFv の固定化量の異なる 5 種類の scFv 固定化 FNPs (scFv-FNPs) を調製した。scFv の固定化量を検討したところ、それぞれ 1~5 分子の scFv が固定化されていることが分かり、FNP 上の scFv の固定化量は調節可能であることが示された。また、調製した 5 種類の scFv-FNPs の蛍光スペクトルを測定したところ、scFv の固定量は FNP の蛍光特性に影響しないことが分かった。scFv-FNP の ATL 細胞株 (S1T 細胞) に対する結合性解析では、1 分子の scFv を固定化した scFv-FNPs よりも、4 分子固定化した scFv-FNPs の方が、約 1.5 倍程度蛍光強度が高かった (図 2-

2B)。したがって、複数分子の scFv を固定化することで、クラスター効果によって ATL 細胞への結合親和性が向上することが示された¹⁴。

scFv-FNPs が PDT の光感受性物質として利用できるか検討するために、scFv-FNPs の ROS 産生量を検討した。その結果、scFv の固定化量の増加に伴って、光照射により生成した ROS 量が減少することが分かった。生成した ROS が scFv を構成するアミノ酸に吸収されたことが考えられ、scFv-FNP を光感受性物質として利用するには、scFv の固定化数は少ない方がよいことが示唆された。1 分子の scFv が固定化された scFv-FNPs の ATL 細胞株に対する PDT 効果を評価したところ、scFv の結合強度の高い S1T 細胞において、40%程度の殺細胞活性が観測された。一方、scFv の結合強度が低い細胞では、scFv-FNP の殺細胞活性は示されなかった。したがって、scFv-FNP を ATL に対する光感受性物質として利用する場合、scFv の抗原糖鎖が高発現している細胞においては有効であることが示唆された。今後、より結合性の高い scFv が得られれば、ATL に対する PDT の開発に繋がると期待できる。

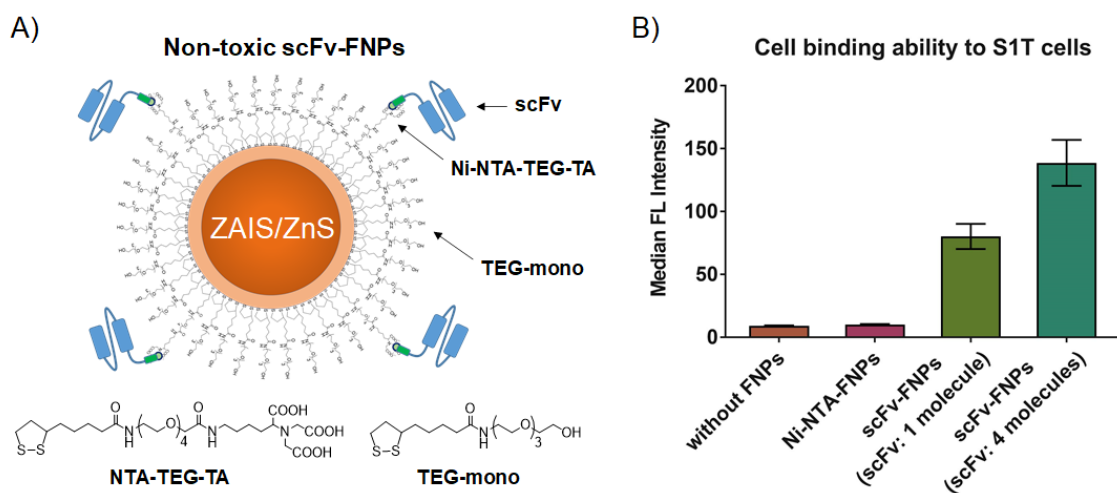


図 2-2 scFv-FNPs のデザイン (A) と scFv-FNPs の細胞結合性 (B)

第3章：キメラ抗原受容体導入ナチュラルキラー細胞を用いた細胞免疫療法の開発

研究背景

第3章では、ATL に対するより効果的な新規治療法の開発を目指して、キメラ抗原受容体（CAR）を導入したナチュラルキラー（CAR-NK）細胞を用いた細胞免疫療法の開発について述べる。細胞免疫療法は、患者またはドナーの免疫細胞を生体外で培養して活性化させた後、生体内に戻した免疫細胞によってがん組織を排除する治療法である¹⁵

（図 3-1）。手術などの外科的処置を必要としないため、高齢のがん患者のような体力が著しく衰えている患者にも利用できる非侵襲的な治療法である。また、手術では切除が困難な腫瘍や血液がん、骨髄腫などに対しても有効な治療法として知られている¹⁶。しかし、現在の免疫細胞療法では、生体内に投与できる細胞数が限られることや、投与した免疫細胞が腫瘍細胞からの攻撃抑制シグナルを回避できず、治療効果が不十分なことが課題である¹⁷。そこで近年、より治療効果の高い免疫細胞療法を行うため、キメラ抗原受容体（CAR）導入細胞の利用が注目を集めている。

CAR は、主に scFv、膜貫通ドメイン、シグナル伝達ドメインから構成され、人工的に設計された一連のタンパク質である。CAR 導入細胞は、scFv による標的細胞への特異的な結合性と、抗原認識によって引き起こされる強力な免疫応答を有することが特徴である^{18,19}。CD19 を標的とした CAR 導入 T（CAR-T）細胞を用いた細胞免疫療法は、B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に対して 82%、急性骨髄性白血病に対しては 90%の寛解率を示すことが報告され^{20,21}、血液がんに対する新たな有効な治療戦略として近年注目を集めている。そこで本研究では、SITSCFR3-1 を発現させた CAR 導入細胞を開発し、ATL に対する免疫細胞療法を確立することを研究目的とした。一方、CAR-T 細胞療法では、異なるドナー由来の T 細胞を用いた場合、ヒト白血球抗原がドナーごとに異なるため、移植片対宿主病（GVHD）を誘発することが指摘されている²²。また、CAR-

T 細胞の活性化に伴い、炎症性サイトカインが過剰に放出されるため、サイトカイン放出症候群のリスクが非常に高いことも問題である²³。そこで本研究では、これらの問題を克服した細胞免疫療法を開発するために、NK 細胞を利用することを着想した。NK 細胞は T 細胞と異なり、異なるドナー由来の NK 細胞や、細胞株を用いた場合でもレシピエントに対する適応性が高く、GVHD を引き起こしにくいことが報告されている²⁴。また、活性化に伴い放出するサイトカインも非炎症性である場合が多く、サイトカイン放出症候群のリスクが低い²⁵。したがって、S1TSCFR3-1 を導入した CAR-NK 細胞は、ATL に対して安全性と治療効果が高い細胞免疫療法への利用が期待できる（図 3-2）。

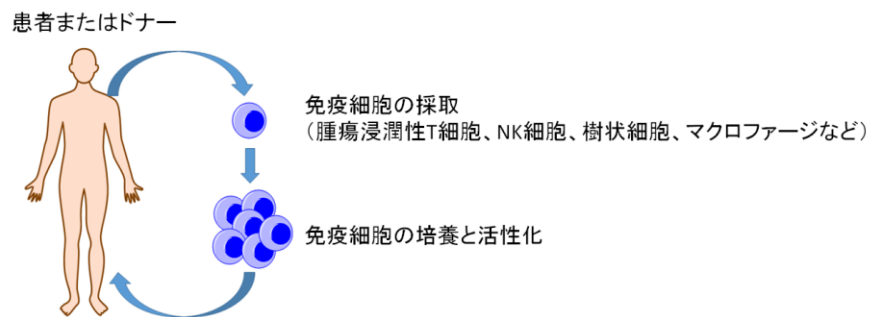


図 3-1 細胞免疫療法の概略図

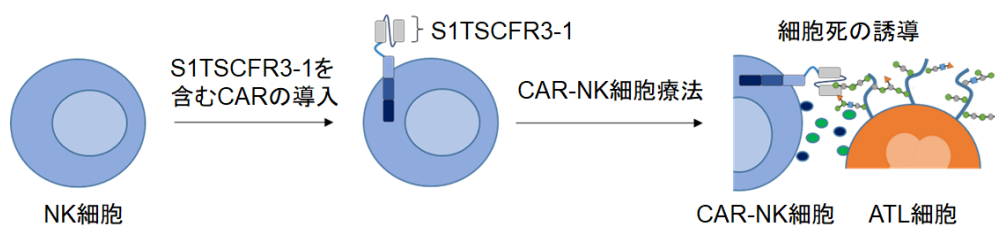


図 3-2 S1TSCFR3-1 を scFv 成分に導入した CAR-NK 細胞療法の概略図

研究概略

S1TSCFR3-1 を scFv 成分とした CAR コンストラクトは、You, F.らの報告²⁶を参考に設計した。CAR 遺伝子は、レンチウイルスベクターを用いて NK 細胞株に導入した。遺伝子導入された NK 細胞は、マーカータンパク質として発現する EGFP を指標に、セルソーターを用いて分離・回収した。遺伝子導入細胞において CAR が欠損なく発現していることをウエスタンブロッティング、フローサイトメトリー解析により確認した。*In vitro* で殺細胞活性を解析したところ、CAR-NK 細胞と ATL 細胞株（S1T 細胞、または Su9T01 細胞、MT-2 細胞）の共培養によって、90%の ATL 細胞を死滅させた。一方、CAR を発現しない NK 細胞との共培養では、ATL 細胞株に対して 10%程度の殺細胞活性しか示さなかった。したがって、CAR の導入は、NK 細胞の ATL 細胞に対する殺細胞活性を顕著に増強することが示された。次に、7 名の ATL 患者から分離した末梢血単核細胞（PBMC）を用いて、まず scFv の結合性を評価した。その結果、3 名の患者から分離された ATL 細胞に scFv が結合した。次いで、scFv が結合性を示した ATL 患者 PBMC と CAR-NK 細胞を共培養したところ、CAR-NK 細胞の殺細胞活性が観察された。一方、健常者の PBMC に対しては、CAR-NK 細胞は殺細胞活性を示さなかった。したがって、これらの結果から、調製した CAR-NK 細胞が、scFv 結合性の ATL 細胞を有する患者において、細胞免疫療法効果を示す可能性が見い出された。最後に、ATL 細胞移植免疫不全マウスを用いた CAR-NK 細胞の *in vivo* での抗腫瘍活性を評価した。その結果、NK 細胞と比べると、CAR-NK 細胞は生体内で抗腫瘍活性があることが考えられた。以上の結果から、調製した CAR-NK 細胞は、ATL に対する細胞免疫療法に有効であることが示唆された。

第4章：総括と今後の展望

本研究では、ATL に対する新たな治療法の開発を目的として、scFv-FNPs を用いた光線力学療法および CAR-NK 細胞を用いた細胞免疫療法について検討した。

ATL に対する光線力学療法の開発においては、ATL 細胞選択的な結合性を有する光感受性物質としての scFv-FNPs を開発した。FNP 表面の scFv の固定化数は調節可能であり、複数の scFv を固定化することで、クラスター効果により ATL 細胞への結合親和性が向上することが分かった。scFv-FNPs を用いて、ATL 細胞株に対する PDT 効果を評価したところ、scFv の結合強度の高い S1T 細胞において、40%程度の細胞障害性が観測された。一方、scFv の結合強度が低い細胞においては、scFv-FNPs の光照射に伴う細胞障害性は示されなかった。今後、より結合性の高い scFv が得られれば、ATL に対する PDT の開発に繋がると期待できる。

CAR-NK 細胞による細胞免疫療法の開発では、レンチウイルスベクターを用いて S1TSCFR3-1 を発現させた CAR-NK 細胞を調製した。得られた CAR-NK 細胞は、ATL 細胞株のみならず、ATL 患者由来 PBMC にも殺細胞活性を示した。また、ATL 移植モデルマウスを用いた *in vivo* での CAR-NK 細胞の抗腫瘍活性の解析では、CAR-NK 細胞を投与した ATL 移植モデルマウス群において、NK 細胞投与群と比べて腫瘍の増大が抑制された。したがって、CAR-NK 細胞は生体内においても抗腫瘍効果を示すことが示唆され、ATL に対する細胞免疫療法に有効であると考えられた。今後、CAR-NK 細胞の投与量の最適化などによって、さらなる抗腫瘍効果が示されれば、ATL に対する CAR-NK 細胞の細胞免疫療法に繋がると期待できる。

参考文献

1. Poiesz, B. J.; Ruscetti, F. W.; Gazdar, A. F.; Bunn, P. A.; Minna, J. D.; Gallo, R. C., Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1980**, *77* (12), 7415-9.
2. Ishitsuka, K.; Tamura, K., Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol* **2014**, *15* (11), e517-26.
3. Bazarbachi, A.; Suarez, F.; Fields, P.; Hermine, O., How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2011**, *118* (7), 1736-1745.
4. El Hajj, H.; Tsukasaki, K.; Cheminant, M.; Bazarbachi, A.; Watanabe, T.; Hermine, O., Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma. *Front Microbiol* **2020**, *11*, 1062.
5. Niwa, R.; Shoji-Hosaka, E.; Sakurada, M.; Shinkawa, T.; Uchida, K.; Nakamura, K.; Matsushima, K.; Ueda, R.; Hanai, N.; Shitara, K., Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer research* **2004**, *64* (6), 2127-2133.
6. Chihara, D.; Ito, H.; Matsuda, T.; Katanoda, K.; Shibata, A.; Taniguchi, S.; Utsunomiya, A.; Sobue, T.; Matsuo, K., Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J* **2013**, *3*, e159.
7. Tsukasaki, K.; Hermine, O.; Bazarbachi, A.; Ratner, L.; Ramos, J. C.; Harrington, W., Jr.; O'Mahony, D.; Janik, J. E.; Bittencourt, A. L.; Taylor, G. P.; Yamaguchi, K.; Utsunomiya, A.; Tobinai, K.; Watanabe, T., Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* **2009**, *27* (3), 453-9.
8. Muchima, K.; Todaka, T.; Shinchu, H.; Sato, A.; Tazoe, A.; Aramaki, R.; Kakitsubata, Y.; Yokoyama, R.; Arima, N.; Baba, M.; Wakao, M.; Ito, Y.; Suda, Y., Development of sugar chain-binding single-chain variable fragment antibody to adult T-cell leukemia cells using glyco-nanotechnology and phage display method. *J Biochem* **2018**, *163* (4), 281-291.
9. Li, X.; Lee, S.; Yoon, J., Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47* (4), 1174-1188.

10. Usuda, J.; Kato, H.; Okunaka, T.; Furukawa, K.; Tsutsui, H.; Yamada, K.; Suga, Y.; Honda, H.; Nagatsuka, Y.; Ohira, T., Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers. *Journal of thoracic oncology* **2006**, *1* (5), 489-493.
11. Furukawa, K., A phase I clinical study of photodynamic therapy for early stage lung carcinoma using ME2906 and a diode laser system. *Porphyrins* **1998**, *7*, 199-206.
12. Feng, Y.; Li, B.; Huang, Y. In *A new near-infrared excitation PDT photosensitizer in vivo*, AOPC 2021: Biomedical Optics, SPIE: 2021; pp 63-68.
13. Shinchi, H.; Wakao, M.; Nagata, N.; Sakamoto, M.; Mochizuki, E.; Uematsu, T.; Kuwabata, S.; Suda, Y., Cadmium-free sugar-chain-immobilized fluorescent nanoparticles containing low-toxicity ZnS-AgInS₂ cores for probing lectin and cells. *Bioconjug Chem* **2014**, *25* (2), 286-95.
14. Tateo, S.; Shinchi, H.; Matsumoto, H.; Nagata, N.; Hashimoto, M.; Wakao, M.; Suda, Y., Optimized immobilization of single chain variable fragment antibody onto non-toxic fluorescent nanoparticles for efficient preparation of a bioprobe, *Colloids and Surface B: Biointerface* (発表予定, 2022 年 11 月 6 日論文受付)
15. Oelsner, S.; Friede, M. E.; Zhang, C.; Wagner, J.; Badura, S.; Bader, P.; Ullrich, E.; Ottmann, O. G.; Klingemann, H.; Tonn, T., Continuously expanding CAR NK-92 cells display selective cytotoxicity against B-cell leukemia and lymphoma. *Cytotherapy* **2017**, *19* (2), 235-249.
16. Fraietta, J. A.; Lacey, S. F.; Orlando, E. J.; Pruteanu-Malinici, I.; Gohil, M.; Lundh, S.; Boesteanu, A. C.; Wang, Y.; O'Connor, R. S.; Hwang, W.-T., Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nature medicine* **2018**, *24* (5), 563-571.
17. Spiegel, J. Y.; Patel, S.; Muffly, L.; Hossain, N. M.; Oak, J.; Baird, J. H.; Frank, M. J.; Shiraz, P.; Sahaf, B.; Craig, J.; Iglesias, M.; Younes, S.; Natkunam, Y.; Ozawa, M. G.; Yang, E.; Tamesis, J.; Chinnasamy, H.; Ehlinger, Z.; Reynolds, W.; Lynn, R.; Rotiroti, M. C.; Gkitsas, N.; Arai, S.; Johnston, L.; Lowsky, R.; Majzner, R. G.; Meyer, E.; Negrin, R. S.; Rezvani, A. R.; Sidana, S.; Shizuru, J.; Weng, W. K.; Mullins, C.; Jacob, A.; Kirsch, I.; Bazzano, M.; Zhou, J.; Mackay, S.; Bornheimer, S. J.; Schultz, L.; Ramakrishna, S.; Davis, K. L.; Kong, K. A.; Shah, N. N.; Qin, H.; Fry, T.; Feldman, S.; Mackall, C. L.; Miklos, D. B., CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med* **2021**, *27* (8), 1419-1431.
18. Oelsner, S.; Friede, M. E.; Zhang, C.; Wagner, J.; Badura, S.; Bader, P.; Ullrich, E.; Ottmann, O. G.; Klingemann, H.; Tonn, T., Continuously expanding CAR NK-92 cells display selective cytotoxicity against B-cell leukemia and lymphoma. *Cytotherapy*

2017, *19* (2), 235-249.

19. Fraietta, J. A.; Lacey, S. F.; Orlando, E. J.; Pruteanu-Malinici, I.; Gohil, M.; Lundh, S.; Boesteanu, A. C.; Wang, Y.; O'Connor, R. S.; Hwang, W.-T., Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nature medicine* **2018**, *24* (5), 563-571.
20. Spiegel, J. Y.; Patel, S.; Muffly, L.; Hossain, N. M.; Oak, J.; Baird, J. H.; Frank, M. J.; Shiraz, P.; Sahaf, B.; Craig, J.; Iglesias, M.; Younes, S.; Natkunam, Y.; Ozawa, M. G.; Yang, E.; Tamaresis, J.; Chinnasamy, H.; Ehlinger, Z.; Reynolds, W.; Lynn, R.; Rotiroti, M. C.; Gkitsas, N.; Arai, S.; Johnston, L.; Lowsky, R.; Majzner, R. G.; Meyer, E.; Negrin, R. S.; Rezvani, A. R.; Sidana, S.; Shizuru, J.; Weng, W. K.; Mullins, C.; Jacob, A.; Kirsch, I.; Bazzano, M.; Zhou, J.; Mackay, S.; Bornheimer, S. J.; Schultz, L.; Ramakrishna, S.; Davis, K. L.; Kong, K. A.; Shah, N. N.; Qin, H.; Fry, T.; Feldman, S.; Mackall, C. L.; Miklos, D. B., CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med* **2021**, *27* (8), 1419-1431.
21. Tambaro, F. P.; Singh, H.; Jones, E.; Rytting, M.; Mahadeo, K. M.; Thompson, P.; Daver, N.; DiNardo, C.; Kadia, T.; Garcia-Manero, G.; Chan, T.; Shah, R. R.; Wierda, W. G., Autologous CD33-CAR-T cells for treatment of relapsed/refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia* **2021**, *35* (11), 3282-3286.
22. Graham, C.; Jozwik, A.; Pepper, A.; Benjamin, R., Allogeneic CAR-T cells: more than ease of access? *Cells* **2018**, *7* (10), 155.
23. Porter, D.; Frey, N.; Wood, P. A.; Weng, Y.; Grupp, S. A., Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *Journal of hematology & oncology* **2018**, *11* (1), 1-12.
24. Wang, W.; Jiang, J.; Wu, C., CAR-NK for tumor immunotherapy: clinical transformation and future prospects. *Cancer letters* **2020**, *472*, 175-180.
25. Xie, G.; Dong, H.; Liang, Y.; Ham, J. D.; Rizwan, R.; Chen, J., CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine* **2020**, *59*, 102975.
26. You, F.; Wang, Y.; Jiang, L.; Zhu, X.; Chen, D.; Yuan, L.; An, G.; Meng, H.; Yang, L., A novel CD7 chimeric antigen receptor-modified NK-92MI cell line targeting T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Cancer Res* **2019**, *9* (1), 64-78.