

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 JAKRAWADEE JULAMANEE

論 文 題 目

Composite CD79A/CD40 co-stimulatory endodomain enhances CD19CAR-T cell proliferation and survival

(CD79A と CD40 の細胞内ドメインを用いた共刺激因子は CD19CAR-T 細胞の刺激後増殖と治療効果を高める)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

松下 正 

名古屋大学教授

委員

西川 晴喜 

名古屋大学教授

委員

高橋 毅行 

名古屋大学教授

指導教授

清井 仁 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回申請者らは、CD79A および CD40 の細胞内ドメインから構成される新規共刺激ドメインを作成し、これを CD19 キメラ抗原レセプター(CD19CAR)に用いることにより、CD19CAR-T 細胞の抗原刺激後の細胞増幅が増強され、ひいては治療効果の向上につながることを示した。現在臨床応用されている既存の CD28 細胞内ドメインおよび 41BB 細胞内ドメインを用いた CD19CAR-T 細胞を比較対象として CD79A/CD40 細胞内ドメインの優位性を示した。動物実験は Raji リンパ腫細胞株を用いたリンパ腫モデルと NALM6 白血病細胞株を用いた白血病モデルの 2 種類を行った。治療効果の増強は抗原刺激後のリン酸化 p38 およびリン酸化 NF- κ B を介するシグナルが増強されるためであることを示した。





本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.マウスを用いた実験において、リンパ腫モデルの方が白血病モデルよりも対照群とした CAR-T よりも良い効果が見られているのは、CD79A/CD40 細胞内ドメインによる刺激後増幅の増強効果によるものと考えられた。白血病モデルでは腫瘍増殖が早いために臨床効果の差が小さく見えたものと考えられた。これに対してリンパ腫モデルでは腫瘍増殖は比較的緩徐であり、CD79A/CD40 細胞内ドメインによる細胞増殖効果の利点が出やすかった。
- 2.これまでの研究から CD28 細胞内ドメインを用いた CAR と 41BB 細胞内ドメインを用いた CAR を比較すると、後者において NF- κ B シグナルが増強していることが報告されている。NF- κ B シグナルの違いは刺激後の T 細胞の代謝や Activation induced cell death にも影響を与えているとされている。そのため今回の研究においても NF- κ B シグナルの増強を一つの指標として開発が行われた。
- 3.白血病細胞株をマウスに輸注して行った実験においては、腫瘍細胞株の増生が早かったため、41BB の方が CD28 よりも刺激後増幅が良好であったが、それでも不十分であったため生存率の改善につながらなかったものと考えられた。一方で CD79A/CD40 細胞内ドメインをもつ CAR-T においてはそれよりもさらに大きな刺激後増幅増強効果が得られているため、マウスの生存率改善に繋がったものと考えられた。

本研究は、CAR-T 細胞のシグナル増強を考える上で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	JAKRAWADEE JULAMANEE		
試験担当者	主査	松下 正		副査 ₁	西川 尚志	
	副査 ₂	高橋 義行		指導教授	清井 仁	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. マウスを用いた実験において白血病モデルとリンパ腫モデルの実験を行っているが、双方の結果に違いが見られるのはなぜか。 2. 対照群として用いているCD28細胞内ドメインと41BB細胞内ドメインの間に抗原刺激後増幅および細胞生存に差があるのはなぜか。 3. 白血病モデルにおいて41BB細胞内ドメインを用いたCAR-Tの方がCD28細胞内ドメインを用いたCAR-Tよりも末梢血に多く出現しているが、そのことがマウスの生存と相関していないのはなぜか。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						