

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 奥野 真吾

論 文 題 目

Spacer Length Modification Facilitates Discrimination between Normal and Neoplastic Cells and Provides Clinically Relevant CD37 CAR T Cells

(スペーサーの長さの調整により、正常細胞と腫瘍細胞の識別が促進され、臨床的に適切な CD37CAR-T 細胞がもたらされる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 西川 博嘉
名古屋大学教授

委員 松下 正
名古屋大学教授

委員 高橋 義行
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、難治性 B 細胞腫瘍に対する CD37 を標的とした新規キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞 (CD37CAR-T) を開発した。CD37 は成熟 B 細胞の他、正常血液細胞にも弱く発現が認められる。抗原認識の最適化のために細胞外スペーサドメインを短くした CD37CAR-T 細胞では、細胞内シグナルが適度に弱まり、良好な抗腫瘍活性と細胞増殖能を保持しつつ、正常血液細胞への反応は限定的であった。免疫不全マウスでヒト造血を模倣したモデルにおいても、B 細胞以外のヒト造血への影響は認められなかった。また、免疫不全マウスに移植された腫瘍細胞株の増殖を抑制し、マウスの生存期間を延長した。抗原認識を最適化した CD37CAR-T 細胞療法は、難治性 B 細胞腫瘍に対する安全で有効な治療法となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. GeneCards® (genecards.org)を参照すると、CD37 遺伝子は 19 番染色体上に存在し、その発現に最も影響する Promoter/Enhancer は GH19J049332 とされ、これに結合する転写因子が 152 存在する。それらの B 細胞における CD37 発現への影響の詳細は報告されていない。FANTOM5 (fantom.gsc.riken.jp)では上記 Enhancer 領域は chr19:49836983-49837445 とされ、細胞腫別で B 細胞において最も活性が高いことが定量的に示されており、B 細胞において CD37 発現が有意に高い理由の一つと考えられた。

2, 4. 一般的に CAR-T 細胞の性能に影響する主な点として、標的分子の構造と密度、単鎖抗体の親和性、細胞外ドメインの構造、細胞内ドメインの種類、などが考えられる。本研究の CD37CAR の改良という点では、異なる親和性の単鎖抗体に変更する、細胞内ドメインを変更する、という方策が考えられる。また、CD37CAR 自体の改良ではないが、別の CAR と同時に遺伝子導入する Dual-CAR は CAR-T 細胞の機能向上が期待できる戦略の一つであり、既存の CD19CAR との併用の研究を行っている。

3. In vitro では 24 種類の腫瘍細胞株に対する抗腫瘍効果を評価し、CD37 が弱く発現する細胞株に対しても CD37CAR-T 細胞は良好な抗腫瘍効果を示した。患者の生検検体から得たびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の腫瘍細胞に対しても、既存の CD19CAR と遜色ないサイトカイン産生を示した。

本研究は難治性 B 細胞腫瘍に対する新たな治療選択肢の開発において、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	奥野 真吾
試験担当者	主査 西川 博嘉		副査 ₁ 松下 正	
	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. B細胞においてCD37遺伝子が高発現する機序について2. Spacer以外にCD37CARを改良しうるポイントはあるか3. Raji以外を対象とした抗腫瘍効果の検討は行われているか4. CD19CARとのdualにすることは考えているか <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>				