

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 勝山 直哉

論 文 題 目

T cell receptor-engineered T cells derived from target human leukocyte antigen-DPB1-specific T cell can be a potential tool for therapy against leukemia relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation

(HLA-DPB1 抗原特異的 T 細胞由来の TCR-T 細胞は同種造血幹細胞移植後の再発性白血病に対する有効な治療となりうる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 近藤 豊
名古屋大学教授

委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 岡島 徹也
名古屋大学教授

指導教授 西川 博嘉

論文審査の結果の要旨

別紙1 2

今回、造血幹細胞移植後に再発した白血病に対する新たな治療法として、白血病細胞における不適合 HLA-DP をターゲットとする T 細胞を応用した TCR-T 細胞治療法を開発した。特定の HLA-DP 抗原特異的な TCR を発現させた TCR-T 細胞を作製し、HLA-DP を発現する様々な腫瘍細胞株および患者由来の白血病細胞に対する反応性を検討した。TCR-T 細胞は骨髄性腫瘍細胞株に対して特異的に反応性を示し、患者由来の骨髄性白血病細胞にも反応性を示した。これらのことから、作製した TCR-T 細胞が特定の HLA-DP を発現する白血病細胞に対して特異的な反応性を示し、再発後の白血病に対する効果的な治療法につなが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. 作製した TCR-T 細胞は T 細胞・B 細胞系腫瘍細胞には反応性を示さず、骨髄系腫瘍細胞株に特異的な反応性を示した。このことから血液系細胞全般に共通する抗原ではなく、骨髄系細胞に特異的に発現する分化抗原が HLA-DP により提示され、TCR-T 細胞により認識されている可能性が示唆された。
2. 日本人における非血縁者間 HLA-A,B,C,DR,DQ 適合造血幹細胞移植ではドナー・患者間で HLA-DP の不適合移植が約 7 割程度の頻度で発生しており、これに伴ってドナー由来のリンパ球が残存する白血病細胞を非自己として認識し攻撃することで、白血病の再発リスクを低下させる可能性が示唆されている。また、HLA-DP は血液系細胞に発現が限局しているため、ドナー由来のリンパ球による正常臓器へのダメージが極めて少ないことが想定される。
3. クラス 2HLA として知られる HLA-DR および HLA-DQ には強い連鎖不平衡が存在することが報告されている。このため移植においてそれらの不適合が生じる際には HLA2 抗原が不適合になることが想定される。複数抗原の不適合移植は移植片対宿主病の増加が問題となるため、本研究におけるターゲットとしては適さないことが考えられる。
4. 作製した TCR-T 細胞による患者検体に対する反応性は、骨髄性腫瘍細胞株を用いた場合よりも弱いものであったが、原因の 1 つに HLA-DP の発現量が異なる点が考えられる。HLA-DP の発現量が高いほど、対応する T 細胞の反応性が上昇することが報告されており、本研究でも同様の結果を示した。そのため白血病細胞における HLA-DP の発現を上昇させ得るエピジェネティクスを制御する処理と併用することでより有効な治療法となる可能性も示唆される。

本研究は、再発性白血病に対する治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上、適正な議論がなされたことにより、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	勝山 直哉
試験担当者	主査	近藤 豊	副査 ₁	木村 宏
	副査 ₂	岡島 徹也	指導教授	西川 博嘉
(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. HLA-DPにより提示される抗原ペプチドについて2. HLA-DP不適合移植について3. HLA-DP以外のターゲット抗原について4. 患者検体への反応性について <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、分子細胞免疫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>				