

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 CAROLYNE BARAKAT

論 文 題 目

Development of TCR-T cell therapy targeting mismatched HLA-DPB1 for relapsed leukemia after allogeneic transplantation

(同種移植後再発白血病に対する不適合ヒト組織適合性抗原 DPB1 を標的とした T 細胞受容体遺伝子改変 T 細胞の開発)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 高橋 義行
名古屋大学教授

委員 岡島 徹也
名古屋大学教授

委員 近藤 豊
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

白血病に対する同種造血細胞移植後の再発を予防・治療するために、HLA 10 アリル適合非血縁者間でも高率に不適合となる HLA-DP 分子を標的とした T 細胞養子免疫療法の開発を行った。移植後患者末梢血より得られたクローン 2A9 は HLA-DPB1*09:01 拘束性に骨髄性およびリンパ性白血病細胞株や初発時患者白血病細胞に対しサイトカイン産生と細胞傷害性を示した。様々な HLA-DP 分子を発現する細胞パネルを用いた試験では、DPB1*09:01 以外に唯一 DPB1*06:01 と交差反応することが示された。クローン 2A9 の T 細胞受容体遺伝子を導入した T 細胞は元々の性質を保持しており、遺伝子改変 T 細胞療法開発の可能性が示唆された。

本研究に対して以下の点を議論した。

1. 特定の HLA-DP 不適合の組み合わせでは急性 GvHD が発症したが、別の組み合わせでは GvL 効果が増強したとする報告がある。本研究では T 細胞のクローン化の初期の段階で HLA-DP を強制発現させた HeLa 細胞に反応する T 細胞は除外する努力を行っており、造血系細胞に特異的な T 細胞クローンを取得出来ていると考える。
2. 骨髄性およびリンパ性白血病に由来する代表的な 5 種類の細胞株を用いて反応性を検討しており、今回発表したクローン 2A9 は全ての細胞株に反応した。以上のことから、2A9 の TCR を用いた遺伝子改変 T 細胞は骨髄性およびリンパ性白血病の治療に応用出来ると考えられる。
3. 白血病細胞株が必ずしも HLA-DPB1*09:01 を持つとは限らないため、本研究では全ての白血病細胞株に DPB1*09:01 を遺伝子導入して強制発現させて対応した。クローン 2A9 が全ての白血病細胞株を認識した理由として、このクローンが血液細胞に共通した分化抗原に由来するペプチドが結合した DPB1*09:01 分子を認識しているものと考えられる。
4. クローン 2A9 は限界希釈法でクローニングされたが、TCR 遺伝子解析では単一クローンではなかったことが判明しており、それが複数の HLA-DP 型に対する反応性の原因であったと考えられる。実際の臨床応用時には、各クローンから得られた TCR をコードする遺伝子を治療用細胞に遺伝子導入するため、クローン性は確保出来る。いずれにしても交差反応性を詳細に検討する必要があると考えられる。
5. HLA-DP 分子に提示されているペプチドの同定は特異性解明に重要と考えられる。ペプチドの同定は、HLA-DP 分子をイムノアフィニティークロマトグラフィーにて精製し、結合しているペプチドを溶出して配列決定を行う計画を立てている。

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	CAROLYNE BARAKAT
試験担当者	主査 高橋 義行		副査、岡島 徹也	
	副査、近藤 豊		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反応性T細胞による急性GvHD誘発の可能性について2. 骨髄性およびリンパ性白血病細胞への反応性について3. 様々なHLA-DP型を発現する白血病細胞株への反応性について4. 臨床応用に向けたT細胞のクローン性の確保について5. HLA-DPにより提示される抗原ペプチドの同定について <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>				