

## 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 渡邊慶介

論 文 題 目

Target Antigen Density Governs the Efficacy of Anti-CD20-CD28-CD3  $\zeta$  Chimeric Antigen Receptor-Modified Effector CD8<sup>+</sup> T Cells

(標的抗原密度が抗CD20-CD28-CD3ゼータ鎖キメラ抗原受容体改変エフェクターCD8陽性T細胞の有効性を支配する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

磯部 健一 


名古屋大学教授

委 員

山下 正 

名古屋大学教授

委 員

三川 鋼一 

名古屋大学教授

指導教授

清井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

新規ヒト化抗 CD20 キメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞(CAR-T 細胞)を樹立し、これを用いて、標的抗原密度と CAR-T 細胞の効果の関係を詳細に検討した。樹立した CAR-T 細胞は標的細胞を特異的かつ効果的に傷害する事が確認された。また、様々な CD20 抗原密度をもつ細胞株 30 株を標的細胞もしくは刺激細胞として用いた検討により、CAR-T 細胞が認識、傷害し得る標的抗原密度および CAR-T 細胞を活性化し得る標的抗原密度は極めて低く、それぞれ数百分子、および数千分子である事が明らかになった。

また、CD20 低発現の細胞株および、抗体療法後に CD20 発現が低下し、治療抵抗性となった患者より分離した臨床検体を用いた検討では、CD20 発現が低下しているにもかかわらず、CAR-T 細胞はこれらの細胞を有効に傷害し得る事が明らかになった。これらから、CAR-T 細胞療法は、標的抗原発現が低下し抗体療法が不応となった症例に対しても有効である可能性が示唆された。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 抗体の効果、細胞傷害活性を直接比較する事は不可能である。従って、本検討では、抗体療法後患者血液内に残存した腫瘍細胞を分離し、これに対する CAR-T 細胞の効果を見る事で、少なくとも CAR-T 細胞の方がより低い標的抗原密度の腫瘍細胞に対しても有効であるという事を示した。
2. 抗体療法では、抗体の直接作用よりむしろ補体依存性細胞傷害活性や抗体依存性細胞傷害活性等の二次的機序により細胞傷害活性が引き起こされる。一方、CAR-T 細胞療法では、CAR により T 細胞は直接的に標的細胞へ接触し、また、細胞内領域に組み込まれた CD28 等により共刺激が同時に伝わる事から、抗体療法と比し強力な効果が得られると考えられる。
3. CD20 発現はフローサイトメーターを用いて評価した。従って、今回用いた CD20 低発現細胞は、陰性コントロールと重なる認められる部分がほとんどであるが、CD20 が完全に陰性の分画はなく、これらの細胞が CD20 弱陽性である事を意味している。また、別の検討では CD20 が完全に陰性化した症例では CAR-T 細胞は効果を発揮しない事を確認した。

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	渡邊慶介
試験担当者	主査	磯部 健一	松本 正	高川 剛一
	指導教授	清井 仁		

## (試験の結果の要旨)

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。

1. CAR-Tによる細胞傷害活性とCDC活性を比較する事の妥当性について
2. CAR-Tが抗体より低い発現の抗原を認識・傷害する事の機序について
3. CD20低発現細胞株のCD20発現の解釈について

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。