

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 倉光 俊一郎

論 文 題 目

Lenalidomide enhances the function of chimeric antigen receptor T cells against the epidermal growth factor receptor variant III by enhancing of immune synapses

(免疫シナプスを増強する lenalidomide による EGFRvIII キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法の増強効果)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

吉川 史隆



委員

名古屋大学教授

高橋 雅英



委員

名古屋大学教授

長谷川 好規



指導教授

名古屋大学教授

若林 俊彦



論文審査の結果の要旨

今回、膠芽腫の腫瘍抗原である EGFRvIII に対するキメラ抗原受容体(CAR)発現 T 細胞療法に、immunomodulatory drug である lenalidomide を併用してその治療効果の増強を試みた。Lenalidomide は in vitro において CAR-T 細胞の細胞傷害性を増強し、in vivo においてもその治療効果を増強させ、生存期間を延長させた。その機序として T 細胞からのインターフェロン γ (IFN- γ) 産生増加作用と免疫シナプス増強効果が関連していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Lenalidomide の免疫調整作用は多岐にわたっており、免疫反応のさまざまな過程において作用していると考えられている。炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1、IL-6 など)の産生を抑制し、抗炎症サイトカインである IL-10 の産生を増加する。また、副刺激分子である CD28 のリン酸化を誘導し T 細胞の副刺激回路を活性化させる。CD28 は CAR に組み込まれており、lenalidomide はその CD28 分子に作用し、IFN- γ の産生を増加して細胞傷害性を増強していると考えられる。また、血液がんにおいて免疫シナプスの修復増強作用が知られており、今回膠芽腫と CAR-T 細胞の間でのシナプス増強作用があることが新たに判明し、その細胞傷害性の増強作用の一つの機序である可能性が示された。
2. 免疫療法にはペプチドワクチンなどを用いた能動免疫療法と CAR-T 細胞療法を含めた養子免疫療法がある。全ての免疫療法でがん細胞における免疫回避機構がその治療効果を減少させる要因であり、その克服が課題である。その一つの機序として多くのがん細胞では主要組織適合複合体(MHC)の発現が低下しており、細胞傷害性 T 細胞(CTL)の認識から逃れていることが挙げられるが、CAR-T 細胞は MHC を介さず、腫瘍細胞に発現している抗原を直接認識し直接殺細胞効果を示す。また、高感度で発現が弱い抗原も認識し、今回膠芽腫マウスモデルの頭蓋内腫瘍部への遊走も確認した。
3. 通常 T 細胞は抗原提示細胞の間には免疫シナプスと呼ばれる二次元同心円状のインターフェースを形成し、抗原提示細胞の MHC-ペプチド複合体を T 細胞受容体で認識し、副刺激回路とともに下流へシグナル伝達を行う。しかし、CAR は腫瘍細胞の腫瘍抗原を直接認識してシグナル伝達を行うことがわかっているが、その機序はまだ完全には解明されていない。しかし今回 CAR-T 細胞と腫瘍細胞の間に免疫シナプスの構成要素である actin と LFA-1 の局在を確認し、同部位に CAR の偏在も確認した。このことから両者の間には免疫シナプスが形成されていることが示唆された。

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 | 倉光 俊一郎 |
| 試験担当者 | 主査 | 吉川史隆 | 高橋雅英 | 新川保規 |
| | 指導教授 | 若林俊彦 | | |
| <p>(試験の結果の要旨)</p> <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. Lenalidomide の免疫調整作用 (immunomodulation) について 2. キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法が他の免疫療法に比し優れている点について 3. キメラ抗原受容体発現 T 細胞と腫瘍細胞が形成する免疫シナプスについて <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、脳神経外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> | | | | |