

## 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 椎名 諭

論 文 題 目

CAR T Cells Targeting Podoplanin Reduce  
Orthotopic Glioblastomas in Mouse Brains

(ポドプラニンに対する CAR T 細胞はマウス脳への  
移植膠芽腫を抑制する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

吉川史隆 

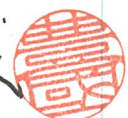
委員

名古屋大学教授

長谷川好規 

委員

名古屋大学教授

豊岡伸哉 

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、腫瘍抗原であるポドプラニンに対するキメラ抗原受容体 (CAR) を作製し、膠芽腫に対するその抗腫瘍効果を評価した。膠芽腫は5年生存率が10%以下という極めて予後の悪い原発性脳腫瘍である。近年、免疫療法が注目されており、その一つに CAR T 細胞療法がある。ポドプラニンは種々の悪性固形腫瘍で発現が亢進しており、膠芽腫を含む星細胞系腫瘍においても発現が亢進している。ポドプラニンに対するモノクローナル抗体 NZ-1 を基に、CAR 遺伝子を人工合成し (NZ-1-CAR)、T 細胞に遺伝子導入した (NZ-1-CAR T 細胞)。NZ-1-CAR T 細胞はポドプラニン陽性膠芽腫細胞株への抗腫瘍効果を示した。この結果、ポドプラニンを標的とする CAR T 細胞療法は膠芽腫治療に有用であ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. CAR は腫瘍抗原を特異的に認識する抗体から作製した単鎖抗体と T 細胞受容体の細胞内シグナルドメインである CD3 $\zeta$  とを結合させた人工的な T 細胞受容体である。CAR を T 細胞に発現させることにより、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) に依存しない腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞を大量に作製することが可能となる。近年、CD28 や 4-1BB といった共刺激分子を組み込んだ第 2、第 3 世代の CAR が開発され、抗腫瘍効果が増強しており、本研究では第 3 世代の CAR を用いた。
2. ポドプラニンは特異的リンパ管内皮マーカーとして知られている I 型膜貫通タンパク質で、癌の悪性化や血行性転移と関連している。頭頸部、食道、肺、子宮頸部の扁平上皮癌、精巣セミノーマ、悪性中皮腫など種々の悪性固形腫瘍で発現が亢進しており、膠芽腫を含む星細胞系腫瘍においては、悪性度に応じて発現が亢進しており、膠芽腫の標的として適している。
3. 患者より血液を採取し、T 細胞を分離後、レンチウイルスを用いて、CAR を遺伝子導入する。それを培養し、増加させた後に、患者へ静脈内投与する。ポドプラニンはリンパ管内皮細胞や肺胞上皮細胞などの正常細胞にも発現しており、これらも傷害してしまうことが問題となるが、癌に発現しているポドプラニンは糖鎖修飾されており、その部位を認識する癌特異的モノクローナル抗体 (CasMab) を用いた CAR を作製することにより、克服できると思われる。

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。



別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	椎名 諭
試験担当者	主査	吉川史隆	長瀬 晃	豊岡伸哉
	指導教授	若林 俊彦		

(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の特徴について
2. ポドプラニンの機能及び標的としての有益性
3. 臨床応用する際の方法及びその問題点について

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、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。