

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 後 藤 辰 徳

論 文 題 目


Programmed Death-Ligand 1 on Antigen-presenting Cells Facilitates the Induction of Antigen-specific Cytotoxic T Lymphocytes: Application to Adoptive T-Cell Immunotherapy

(抗原提示細胞上に発現する PD-L1 は抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導を促進する：T 細胞を用いた養子免疫療法への応用)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

和 下 正 

名古屋大学教授

委員

中 村 栄 男 

名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁 

論文審査の結果の要旨

本研究では、抗原提示細胞上に CD80/86 とともに発現する PD-L1 が、抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導を促進することを示した。この機序として、CD80/86 による過剰な刺激を PD-L1 が適度にチューニングすることによって CTL の誘導を促進している可能性が考えられた。また、CD80/86 とともに PD-L1 を遺伝子導入して作成した K562 人工抗原提示細胞 (K562/HLA+CD80/86+PD-L1) は、疲弊化させることなく、セントラルメモリー表現型を示す T 細胞を多く含む CMV 特異的 CTL を数多く誘導可能であった。さらには、健常人の末梢血より分離したナイーブ T 細胞から腫瘍抗原である WT1 特異的 CTL を誘導することが可能であった。このことから、K562/HLA+CD80/86+PD-L1 は、養子免疫療法に用いる抗原特異的 CTL を誘導するための有用な人工抗原提示細胞となりうると考えられた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 抗 PD-1 抗体または抗 PD-L1 抗体が投与されている患者において新たなウイルス感染症が発症した場合、抗原提示細胞から T 細胞へウイルス抗原が提示される段階の PD-1/PD-L1 経路も抗体によって阻害されるものと考えられる。これにより、抗原刺激を受けた T 細胞に抑制性のシグナルが入らず、T 細胞の過剰な活性化が引き起こされることによってウイルス抗原特異的 CTL の増幅効率が低下し、ウイルス感染症の制御が不良となる可能性が考えられる。
2. 複数回の抗原刺激を受けて疲弊化した CTL を標的細胞と反応させた際のサイトカイン産生能は、本研究で用いた抗 PD-L1 抗体を添加することで高まった。これは PD-L1 を阻害することによる疲弊化した CTL の機能回復と同様の現象であり、本研究で用いた抗 PD-L1 抗体は PD-L1 阻害作用を有しているものと考えられた。
3. CD80/86 は発現せず、PD-L1 のみを発現させた抗原提示細胞を用いた場合には抗原特異的 CTL の誘導は促進されなかったことから、PD-L1 自体が T 細胞に対して促進的に作用しているのではないと考えられた。抗原提示細胞から T 細胞に伝わる PD-L1 シグナルは、過去の報告と同様に負のシグナルであり、CD80/86 による過剰な正のシグナルを適度に調整しているものと推定している。この点に関しては、PD-L1 シグナルを受けた T 細胞内の遺伝子発現変化などを検討する必要がある。

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	後藤辰徳
試験担当者	主査	木村宏		松本  中村 
	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. 癌患者に対する抗PD-L1抗体投与時のウイルス感染症について
2. 本研究で用いた抗PD-L1抗体のPD-L1に対する阻害作用について
3. PD-L1シグナルがT細胞に与える影響について

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。