

別紙 1-1

## 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 宮尾 康太郎

論 文 題 目


Introduction of Genetically-Modified CD3 $\zeta$  Improves Proliferation and Persistence of Antigen-Specific CTLs

(遺伝子改変 CD3 $\zeta$ 導入は抗原特異的 CTL の増殖と持続性を向上させる)

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

松 下 正 

名古屋大学教授

委員

西 川 高 壽 

名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

今回、遺伝子改変 T 細胞(TCR-T)療法の機能を向上させる 2 種類の T 細胞活性化人工アダプター分子(ATAM)を開発した。CD3 $\zeta$ /CD28 と CD3 $\zeta$ /4-1BB である。ATAM の導入はサイトカイン産生能や細胞傷害活性に変化を来さなかったが、刺激後 T 細胞の phenotype が変化し central memory 分画が増加した。CD3 $\zeta$ /4-1BB を導入したサイトメガロウイルス特異的 T 細胞 (CMV-CTL) や、がん抗原 NY-ESO-1 特異的 T 細胞(NY-ESO-1 TCR-CTL)は刺激後増殖が向上し、persistence が改善した。多発性骨髄腫細胞株 U266 用いた NOG マウスモデルにて、CD3 $\zeta$ /4-1BB を導入することで NY-ESO-1 TCR-CTL の抗腫瘍効果を有意に改善させた。また一連の実験で、ATAM を導入した T 細胞は特異的標的のみに反応した。ATAM の導入、特に CD3 $\zeta$ /4-1BB が TCR-T 療法の有効性を安全に向上させる可能性を示した。



本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ATAM を遺伝子導入した CMV-CTL および NY-ESO-1 TCR-CTL は、HLA 拘束性を維持し標的とするペプチドに対してのみの反応性を維持し、どちらかが欠けていても反応しなかった。また様々な刺激方法、培養条件にて増殖が向上したが、最終的に CTL は減少に転じ消滅している。安全性は担保され则认为る。
2. CD3 $\zeta$  や ATAM を導入することで刺激後の生細胞率が増加したことに加え、ATAM に組み込む共刺激分子が影響している。CD3 $\zeta$ /4-1BB は NF- $\kappa$ B シグナルを長期に漸増させたことから、persistence の向上は刺激後に持続的な刺激が CTL 内に伝わることに起因すると考えられる。これは、CD19 に対するキメラ抗原受容体導入 T 細胞療法でも 4-1BB を用いた場合に CD28 を用いた場合よりも persistence が向上し高い抗腫瘍効果を示した報告とも一致している。
3. CMV-CTL モデルでは、健常人に memory として存在する内在性 CMV-CTL を ATAM 遺伝子導入前に特異的刺激で誘導するため、機能評価時点の標的からの刺激は 3 回目の刺激となっている。そのため細胞傷害活性やサイトカイン産生能が低下した状態での評価となっていることを否めない。NY-ESO-1 TCR-CTL モデルでは TCR と ATAM を非特異的なリンパ球刺激後に遺伝子導入しているため、評価時に実施する特異的刺激は初回であり、このモデルで実施したサイトカイン産生、細胞傷害活性、刺激後増殖、抗腫瘍効果の研究結果は、ATAM による CTL の機能変化を正確に検証していると考えられる。

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	宮尾 康太郎
試験担当者	主査 木村 宏  榎 正  西川 隆  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. ATAM導入による、標的選択性の変化や腫瘍性増殖など安全性について
2. Persistenceが改善する理由について
3. ATAMの遺伝子導入が、複数回刺激後となってしまうことの影響について

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。