

### 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 上田 格弘

論 文 題 目

Generation of TCR-Expressing Innate Lymphoid-like Helper Cells that Induce Cytotoxic T Cell-Mediated Anti-leukemic Cell Response

(細胞傷害性 T 細胞を介した抗白血病細胞応答を誘導する TCR 発現自然リンパ球様ヘルパー細胞の作製)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

 

名古屋大学教授

委員

 

名古屋大学教授

委員

 

名古屋大学教授

指導教授

 

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、BCR-ABL 融合タンパク由来の b3a2 ペプチド特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (Th) から人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を樹立し、再度 T 細胞への分化を誘導した。得られた iPS 由来 T 細胞 (iPS-T) は 1 型自然リンパ球 (ILC1)・ナチュラルキラー (NK) 細胞類似の遺伝子発現パターンを示した。iPS-T は CD4 分子の遺伝子導入にて、その抗原特異的免疫応答が増強された。また、CD40L 分子高発現能を持つ分画を単離したところ、抗原特異的な樹状細胞 (DC) 活性化を介し白血病抗原特異的 CTL プライミングを誘導した。以上より、iPS 細胞から抗原特異的 DC 活性化能を有する ILC 様ヘルパー細胞を誘導できることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. T 細胞の分化には BCL11B 発現上昇が必要である。一方、ノックアウトマウスの実験では Bcl11b 発現が不十分であると NK 細胞への分化が促進されることが報告されている。iPS-T は BCL11B の発現が低く、ILC への分化を促進するとされる ID2 の発現が高かった。このことは iPS-T が ILC1・NK 細胞様に分化する一つの原因だと考えられる。
2. TCR 下流の転写因子である NFAT 活性化に依存して CD40L の転写活性化が起こること、IL-2 などのサイトカインに依存した JAK1,3/STAT5 経路活性化が持続的な CD40L の発現に関わること、MAPK 経路が CD40L mRNA の安定性に関わることなどが、これまでに報告されている。本研究においては、IL-2 存在下における JAK/STAT 経路・MAPK 経路の活性化が iPS-T 表面の CD40L 発現上昇に寄与した可能性が考えられる。
3. TCR 発現 T 細胞療法は、HLA に提示されたあらゆる細胞内タンパクに由来するペプチドを標的とできる一方で、HLA 拘束性があり汎用性が低い。一方、CAR 発現 T 細胞療法は、細胞表面抗原が標的となり、当該抗原が発現していれば広く使用可能である。しかし、抗原が発現した正常細胞も標的となることによる off-target 効果が副作用につながるため、実際に標的とできる候補抗原は限られる。TCR や CAR を iPS-T に遺伝子導入することで治療応用する方法も報告されている。
4. T 細胞から iPS 細胞の樹立・iPS 細胞から T 細胞への分化誘導に関して、フィーダー細胞フリー、培養液中の異種成分フリーの方法が開発されつつあり、今後、ヒトへの臨床応用へ向けて、この問題は克服されていくと考えられる。

本研究は、iPS 細胞由来 T 細胞による細胞療法を開発する上で、重要な知見を提供した。

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	上田 格弘
試験担当者	主査	山下 也	副査 <sub>1</sub>	西川 博嘉
	副査 <sub>2</sub>	中村 孝男	指導教授	清井 仁
(試験の結果の要旨)				
<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"> <li>1. iPS由来T細胞が自然リンパ球様分化を遂げる理由について</li> <li>2. iPS由来T細胞のIL-2依存性のCD40L発現メカニズムについて</li> <li>3. TCR発現T細胞とCAR発現T細胞の有用性について</li> <li>4. T細胞の分化誘導に異種フィーダー細胞を使用しているが臨床応用を見据えた時に問題とならないか。</li> </ol> <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、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。</p>				