

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 堺 寿保

論 文 題 目

Artificial T Cell Adaptor Molecule-Transduced TCR-T Cells  
Demonstrated Improved Proliferation Only When Transduced in a  
Higher Intensity

(人工 T 細胞アダプター分子を遺伝子導入した TCR-T 細胞は、より高い  
表面密度で遺伝子導入した場合にのみ増殖能の向上を示す)

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 博 嘉 

名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

腫瘍特異的 T cell receptor(TCR)を導入した T cell(TCR-T)の細胞増殖能の向上を目的に、CD3 $\zeta$ を基礎骨格とし共刺激因子の細胞内ドメインを組み込んだ人工アダプター分子を細胞膜表面に導入する手法の改良を行った。当初開発した TCR と人工アダプター分子を 1:1 で導入するベクターでは、細胞増殖能の向上が確認できなかった。人工アダプター分子の効果をj得るための条件を検討した結果、1 の TCR に対し多数の人工アダプターを細胞膜表面に導入した場合にのみ細胞内シグナルの増強が観察され、細胞増殖能の向上が得られることがわかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.細胞内領域を欠く EGFR(tEGFR)を組み込んだ CD19-CAR を用いた臨床試験が行われており、phase I 試験の結果が公表されている(Lancet.2020 Sep 19;396(10254):839-852.)。この試験では tEGFR は我々が用いたような純化の目的ではなく、cetuximab で CAR を除去することを可能にするために導入されている。報告されている有害事象は他の CD19-CAR の試験と同等であり、tEGFR を T cell の細胞表面に導入することの危険性は現時点では確認されていない。

2.1 本のベクターに 2 つの異なるプロモーター領域を組み込み遺伝子導入を行うことで、1 度の遺伝子導入で 1 対多数の人工アダプター分子の導入を検討している。また TCR と人工アダプター分子の比が重要なのではなく、高濃度のアダプター分子の導入が効果発現に必要なのであれば、導入する遺伝子長が遺伝子導入効率に相関しない transposon を用いた遺伝子導入が有効である可能性があるかと推測している。

3.本研究で研究対象とした多発性骨髄腫以外に、脂肪肉腫、神経芽細胞腫、滑膜肉腫、悪性黒色腫などに高発現している。血液内科領域では患者由来の成人 T 細胞性白血病/リンパ腫細胞において mRNA レベルで 61%の症例で発現しており、患者血清中に対する ELISA でも 11%の症例で確認されたことが報告されている。

本研究は、TCR-T に導入した人工アダプター分子の有効性を得るための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   | 堺 寿保            |      |   |
|--|-----------------|-------|---|-----------------|------|---|
| 試験担当者  | 主査              | 木村 亮  |  | 副査 <sub>1</sub> | 山下 正 |  |
|  | 副査 <sub>2</sub> | 西川 博嘉 |  | 指導教授            | 清井 隼 |  |
| (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. 遺伝子導入マーカーとして用いたEGFRの生体内での安全性に関して</li> <li>2. 1本のベクターでTCRに対し多数の人工アダプター分子を導入する展望について</li> <li>3. NY-ESO-1蛋白が発現している他の癌腫に関して</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> |                 |       |   |                 |      |   |