

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	近 藤 泰 介
論文審査担当者	主 査	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦	
	先端医科学	河 上 裕	皮膚科学	天 谷 雅 行
	微生物学・免疫学	本 田 賢 也		
学力確認担当者：			審査委員長：河上 裕	
			試問日：平成29年 6月20日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Notch-mediated conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells for adoptive immunotherapy (Notchシグナルによる活性化T細胞からステムセルメモリーT細胞への転換と免疫療法への応用)				
<p>近年、メモリーT細胞には階層性があり未感作 (naïve) T細胞とセントラルメモリーT細胞の間にメモリーT細胞の幹細胞と言うべきステムセルメモリーT (T_{SCM}) 細胞の存在が提唱されている。本研究では活性化したT細胞をNotchリガンドを発現するフィーダー細胞と共培養することでT_{SCM}様細胞を誘導する方法を確立した。誘導されたT細胞 (iT_{SCM}細胞) は生体内で優れた増殖能力と長期生存能を保持し、強い抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。</p> <p>審査では、まず試験管内で誘導されたiT_{SCM}と実際の生体内で存在しているT_{SCM}との異同について問われた。これに対して、細胞表面のマーカは極めて類似しているが、遺伝子発現解析ではiT_{SCM}と生体内T_{SCM}は完全には一致しない。T_{SCM}は複数のマーカによって他のサブセットと区別されているものの、特異的なマーカが未だ発見されておらず、現状では生体内のT_{SCM}の定義づけが十分なされていない。従って、むしろ本研究の結果からT_{SCM}が再定義できる可能性があるかと回答された。次に本研究ではNotchシグナルによりiT_{SCM}の誘導を行なったが、Notchシグナルに着目した理由を問われた。既報のWntシグナル活性化剤はnaïve T細胞からT_{SCM}様細胞の誘導は可能であるが、活性化T細胞からはできなかった。一方、NotchシグナルはメモリーT細胞の維持に重要であるという報告があったことから試みたかと回答された。担癌マウスモデルにおいて移入したiT_{SCM}が体内でiT_{SCM}として残存しているのかを問われた。これに対し、iT_{SCM}として残存しているかは確認してはいないが、長期間腫瘍の再発を抑制しているため、抗腫瘍効果をもつ細胞が残存している可能性は高いと回答された。この点に関して、腫瘍が退縮した後に同じがん細胞を再度移植すればメモリーT細胞の長期維持を調べることが可能であると指摘を受けた。活性化T細胞からiT_{SCM}への分化に伴って起こる細胞内の代謝系やテロメアの変化について問われた。これについて網羅的遺伝子発現解析の結果からiT_{SCM}はミトコンドリア機能が亢進しており、代謝の変化が高増殖能や長期生存能に関係している可能性がある、またテロメア関連遺伝子の発現亢進も認められると回答された。これに関連してヒト腫瘍内のリンパ球の疲弊度はテロメア長に相関しているため、iT_{SCM}誘導過程で実際にテロメアの伸長が観察されれば本来の「若返り」に近い画期的な方法となること、またヒト臨床検体を用いて腫瘍浸潤T細胞をiT_{SCM}化することが出来れば、現在行われている細胞移入療法を技術革新できることが指摘された。</p> <p>以上、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、活性化したT細胞から抗腫瘍効果の高いiT_{SCM}細胞を作製する誘導する方法を確立し、従来の細胞移入療法に新たな視点を導入した点で有意義な研究であると評価された。</p>				