

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	近 藤 泰 介
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>免疫記憶は獲得免疫機構の根幹をなす機能である。免疫記憶の中心的役割を担うメモリーT細胞にはエフェクターメモリーT細胞 (effector memory T cell: T_{EM})、セントラルメモリーT細胞 (central memory T cell: T_{CM}) などの亜集団が存在することが知られている。近年マウス、ヒトおよび霊長類において、新規メモリーT細胞集団であるステムセルメモリーT細胞 (stem cell memory T cell: T_{SCM}) が発見された。T_{SCM}はナイーブT細胞マーカーを有するメモリーT細胞集団で、自己複製能や長期生存能を有し、刺激によってT_{CM}やT_{EM}に分化する。よってT_{SCM}は免疫記憶の根幹を担う重要なメモリーT細胞集団であると考えられている。一方で、T_{SCM}をがんのT細胞移入療法に応用する試みがなされている。T細胞移入療法はきわめて有用ながん治療法であるが、T細胞は持続的な刺激を受けることで免疫チェックポイント分子であるPD-1やCTLA-4を発現して疲弊することが知られている。T_{SCM}は疲弊しにくく、かつ増幅してT_{CM}やT_{EM}を産み出すためにより強力な治療効果が期待出来ると考えられている。そこで試験管内でT_{SCM}を作成する方法が模索されて来た。しかしこれまで報告されて来た方法はすべてナイーブT細胞からT_{SCM}様細胞を誘導するものであり、一旦活性化したT細胞から抗原特異性を担保しつつT_{SCM}様細胞を誘導する方法は未だ報告されていない。</p> <p>T_{SCM}を細胞移入療法に応用することを目的とし、私は試験管内で一旦活性化したT細胞からT_{SCM}様細胞を誘導する方法を確立した。抗原刺激によりマウス由来のCD4⁺およびCD8⁺T細胞を活性化した後、活性化T細胞を抗原非存在下でNotchリガンドを発現するフィーダー細胞 (OP9-DL1) と共培養を行った。共培養の結果、一部の活性化T細胞はナイーブT細胞マーカーを示す細胞へと分化した。この細胞群はナイーブマーカーを発現するとともに免疫チェックポイント分子の発現が低下しているがICOS、CXCR3などの活性化マーカーも同時に発現していた。よってこの細胞をinduced stem cell memory T cell (iT_{SCM}) と名づけた。iT_{SCM}は抗原刺激により迅速に大量のエフェクター細胞を生み出すことができ、また生体内において長期生存能や自己複製能を示した。さらにCD4⁺およびCD8⁺ iT_{SCM}を担癌マウスに移入したところ、ナイーブT細胞やエフェクターT細胞、T_{CM}に比べて有意に腫瘍の増大を抑制した。さらにヒト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、ヒト末梢血中のメモリーCD4⁺およびCD8⁺T細胞からも同様にiT_{SCM}を誘導することが出来た。さらに再刺激により迅速に増殖し抗原特異的な細胞障害性を有することを確認した。</p> <p>これらの結果からマウスとヒトの両方で一旦活性化されたT細胞からNotchシグナルを入れることでステムセルメモリー様T細胞、iT_{SCM}を作成できることが示された。またiT_{SCM}は、がんの細胞移入療法に有用な細胞であることが示された。</p>				