論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	森　田　　覚

論文審査担当者　　主　査　外科学　北　川　雄　光
内科学　金　井　隆　典　　微生物学・免疫学　吉　村　昭　彦
微生物学・免疫学　小　安　重　夫
学力確認担当者：　　審査委員長：金井　隆典
試問日：2019年 6月27日

（論文審査の要旨）

論文題名：A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity
（CD8 T細胞および抗がん免疫を誘導する特定の常在細菌コンソーシアム）

本研究では、インターフェロンガンマ（IFNγ）産生CD8 T細胞を誘導する11菌株の腸内細菌を健常者の便中から同定・単離した。さらに、この11菌株のカクテルをマウスに投与すると、*Listeria monocytogenes*（Lm）などの病原性細菌に対する宿主の感染抵抗性や抗がん免疫応答が強化されることを明らかにした。

審査では、11菌株投与によるIFNγ産生CD8 T細胞誘導のメカニズムについて問われた。局所（腸管粘膜固有層）における誘導については持続的なT細胞受容体刺激による分化、血中からの遊走、細胞増殖が考えられると回答された。抗原認識にはCD103陽性樹状細胞を介していることを示し、最も考えられるメカニズムとして11菌株が産生する代謝物の関与についてメタボローム解析の結果とともに議論された。次に、11菌株によって誘導されたCD8 T細胞の抗原特異性が議論され、どのようにLmを特異的に認識し、排除しているのかと問われた。これに対して、Ovalbumin発現Lmを用いた実験結果を示し、Lm抗原特異的なIFNγ産生CD8 T細胞が11菌株投与によって有意に増加していることが説明されたが、抗原特異性に関しては更なる検証が必要との認識が示された。Lm排除が11菌株によって誘導されたIFNγ産生CD8 T細胞の働きであることを検証する際に、抗CD8抗体を用いたことに対し、他の実験モデルは検討したのかと問われた。細胞移入実験やレポーターマウス作成などの実験モデルも考慮されたが、アイソレーター内での操作が必要となるノトバイオート実験では手技的に非常に困難であるなどの理由から、効率の良い抗CD8抗体を採用し、それによってIFNγ産生CD8 T細胞特異的な作用と証明することはできないものの、本実験でCD8 T細胞の作用を強く示唆することができたと回答された。11菌株は、健常人でも癌患者においても非常に希少な菌株であることが示されたが、特にがん治療における臨床的応用の観点からどのように役立つのかと問われた。今回同定・単離した11菌株はIFNγ産生CD8 T細胞を誘導する一つの‘例’であり、他にも同様の表現型を有する菌株セットが存在する可能性を示唆する結果であること、さらに臨床的に問題となっている免疫チェックポイント阻害剤の奏功率の改善や11菌株自体が持つ腫瘍縮小効果について言及し、今後の癌治療の発展に大きく寄与する可能性を有する結果であると回答された。

以上、本研究には今後検討すべき課題が残されているもののIFNγ産生CD8 T細胞を強力に誘導する11菌株を単離し、それらの投与がLmなどの病原性細菌に対する宿主の感染抵抗性増強や免疫チェックポイント阻害剤効果増幅といった影響をもたらすことを示し、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。