

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	岡田 麻里奈
論文審査担当者	主 査	内科学	福 田 恵 一	
	生理学	岡 野 栄 之	整形外科学	中 村 雅 也
	先端医科学	佐 谷 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：岡野 栄之	
			試問日：2019年 8月 6日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Selective elimination of undifferentiated human pluripotent stem cells using pluripotent state-specific immunogenic antigen Glypican-3 (未分化幹細胞特異的免疫原性抗原グリピカン3を用いた未分化幹細胞除去法の確立)				
<p>人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell : iPS細胞) 細胞を用いた細胞移植治療の実現に向け、移植細胞に混入した残存未分化細胞による奇形腫形成の回避が喫緊の課題となっている。本研究では、がん免疫療法を応用し、グリピカン3 (GPC3) を標的とした抗原特異的な細胞傷害性T細胞 (Cytotoxic T Lymphocytes; CTL) を用いて残存未分化細胞を選択的に排除し、ヒトiPS細胞由来心筋組織における残存未分化細胞による奇形腫形成の抑制に有効である可能性が示された。</p> <p>審査では、まず既存の未分化特異的抗原のスクリーニングにおけるCTLおよびGPC3特異的CTLの誘導法について問われた。スクリーニングにおいてはHLA-A2型を有する健常人の末梢血単核細胞、GPC3特異的CTLにおいてはHLA-A2型拘束性GPC3₁₄₄₋₁₅₂ペプチドワクチンを皮下投与した肝細胞癌患者から得た末梢血単核細胞を使用し、抗原特異的なペプチドを用いて刺激培養することによりCTLを誘導したと回答した。次にGPC3特異的CTLのiPS細胞およびiPS細胞由来心筋細胞への反応を評価したアッセイについて問われた。標的細胞をカルセイン-AM溶液を用いて蛍光標識しCTLと共培養する細胞傷害性試験、およびELISPOTアッセイを用いてCTLの特異的IFNγ産生の評価を行い、両者の結果に矛盾がないことを確認したと回答した。またGPC3特異的CTLもしくはペプチドワクチンを投与した際の予想しうる臓器への影響に関して問われた。GPC3は肝細胞癌に高発現する一方で、組織特異的に胚発生時に一定期間にのみ発現し、胎児期の肝臓および胎盤を除く正常組織においてほぼ発現が認められず、ペプチドワクチンの臨床試験においても全身臓器への有意な影響は報告されていないと回答した。さらに今回得られたGPC3特異的CTLは、日本人で最も高い頻度のHLA型とは異なるHLA拘束性を有していることを踏まえて、今後の臨床応用の方針について問われた。GPC3特異的CTLの効果は既存の未分化細胞除去法と比較しても限定的であり、GPC3以外の新たな抗原の探索や抗体療法との併用、HLA拘束性の解除を目的としてCAR-T細胞療法等を用いることを検討していると回答した。また奇形腫にGPC3が発現していることから、奇形腫形成後の治療としての応用も検討していると回答した。</p> <p>以上、ペプチドワクチン療法やCTLによる細胞傷害法は、既存の未分化細胞除去法と比較して効果が限定的であることから、より効果的な免疫惹起のため他の抗原やHLA拘束性につき改良を要することや、心筋細胞以外への汎用性につきさらなる検討を要するものの、GPC3を標的とした免疫学的アプローチによる未分化細胞除去法の確立は、再生医療の臨床応用における今後の発展にとって有意義な研究であると評価された。</p>				