

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	田中 寛希
審査委員	主査 山下 政克 副査 石井 榮一 副査 矢野 元 副査 藤山 幹子 副査 越智 博文

論文名

成人T細胞白血病に対する mogamulizumab 療法の臨床的有効性を改善するキメラ型 CD16-CD3 ζ レセプターを発現させた遺伝子改変 T 細胞の開発

審査結果の要旨

【背景と目的】

高齢者に好発する成人 T 細胞白血病 (adult T cell leukemia: ATL) は、human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)感染が原因となって発症する難治性の末梢 T 細胞性腫瘍である。本邦における ATL に対する治療は、多剤併用抗がん剤治療である mLSG15 療法が主であるが、50%生存期間は 10 ヶ月程度にとどまっており、その効果は不十分なものである。一方、同種造血幹細胞移植は数年に渡る無進行生存を達成しているが、高齢者に好発する ATL では移植適応患者が少ないのが現状である。また、高齢者移植患者においては移植後治療関連有害事象である移植片対宿主病などによる生活の質の低下が問題となっている。近年、ATL 腫瘍細胞が高頻度に発現する CC 型ケモカイン受容体 4 (CCR4) に対するモノクローナル抗体 mogamulizumab (Mog) が開発され、治療薬として承認された。しかしながら、臨床使用症例が蓄積されるにつれて Mog 無効例もしばしば報告される様になり、無効症例の克服が ATL 治療において重要な課題となっている。

Mog は、患者体内の Natural killer (NK) 細胞による抗体依存性細胞傷害活性 (antigen-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) を介して抗腫瘍効果を発揮する。申請者は Mog 治療抵抗性 ATL 症例を検討し、強力な抗がん剤治療による NK 細胞などのエフェクター細胞の減少が Mog

治療抵抗性の一因である可能性を見いだした。また、申請者はこれまでNK細胞に代わる輸注可能なADCCエフェクター細胞の開発をおこなってきた。そこで本研究では、Mogと人工ADCCエフェクター細胞を併用した輸注療法によるATL治療効果向上の可能性について検討を行った。

【方法】

免疫グロブリンFc部分に対する結合能を高めたCD16分子とCD3 ζ 分子を結合させたキメラ型受容体(cCD16-CD3 ζ)を、レンチウイルスベクターを用いて末梢血T細胞に導入してエフェクター細胞(cCD16 ζ -T細胞)を作製した。cCD16 ζ -T細胞は、IL-2存在下で拡大培養して実験に使用した。細胞傷害活性は、フローサイトメトリーによるCD107a染色アッセイと⁵¹Crリリースアッセイで検討した。サイトカインはELISA法にて測定した。In vivoでの活性評価は、NOGマウスに対する細胞移入実験で行なった。

【結果】

健常人末梢血T細胞を遺伝子改変して得られたcCD16 ζ -T細胞は、in vitroにおいてMogでオプソニン化されたATL細胞株、患者由来ATL細胞に対し、細胞数依存的かつ抗体濃度依存的にADCC活性を示した。cCD16 ζ -T細胞によるADCC活性は、IL-2刺激で活性化したNK細胞と同等であった。さらに、ATL患者のCD8 T細胞を遺伝子改変して作製したcCD16 ζ -T細胞でも、Mog存在下で自己のATLに対するin vitroで細胞傷害活性が確認された。NOGマウスを用いた髄外腫瘍モデルと血行性播種による白血病モデルにおいて、cCD16 ζ -T細胞とMog併用群で明らかな腫瘍増殖抑制効果と優位な生存期間の延長を認めた。

【結論】

cCD16 ζ -T細胞移入療法は、年齢や合併症などにより同種造血幹細胞移植の適応がない大多数のATL患者に対して、Mogの治療効果を大きく向上させる新たな免疫細胞療法なり得る可能性が示された。

本論文は、同種造血幹細胞移植の適応がなく、Mog反応性も低いATL患者に対する新規免疫細胞療法の可能性を示したものであり、明瞭な結果と十分な考察が提示されている。公開審査会は、平成28年7月28日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表し、以下の内容を含む多くの質問に対し日本語で的確に応答した。1) エフェクター細胞としてNK細胞ではなくT細胞を用いる利点は何か、2) CCR4の発現レベルがどの程度であれば、本治療法が有効であるのか、3) 副作用としての他臓器の障害などはどうか、4) 細胞傷害活性として脱顆粒のみを指標にしているがサイトカイン産生は無関係なのか、5) CCR4の発現はHTLV-1に感染したから上昇するのか、それともCCR4陽性のT細胞にHTLV-1が感染するのか、6) Mogに対するコントロール抗体を用いた実験が必要なわけではないか、7) 本手法の他の腫瘍に対する適応拡大と副作用についてはどうなのか、など。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。