

審査の結果の要旨

氏名 定形 綾香

本研究は、遺伝子導入により、CD4 陽性 T 細胞の T 細胞受容体を再構築し、かつ免疫刺激分子である CD40 リガンドを発現させ、この CD4 陽性 T 細胞の抗腫瘍効果について、*in vitro* 及び *in vivo* で検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. OVA に特異的な T 細胞受容体 (TCR α 鎖と β 鎖) の 2 遺伝子をレトロウイルスにより CD4 陽性 T 細胞に導入し、同時に CD40 リガンド遺伝子も導入し、3 遺伝子導入 CD4 陽性 T 細胞を作製した。3 遺伝子の発現効率をフローサイトメトリーで解析したところ、代表的な実験では CD4 陽性 T 細胞において 15.8% の発現が得られた。
2. CD40 を発現している A20 B 細胞リンパ腫細胞に OVA を腫瘍特異抗原として発現させ、ターゲットの腫瘍を作製した。この OVA 導入 A20 腫瘍細胞と、OVA 特異的な T 細胞受容体トランスジェニックマウス由来の CD4 陽性 T 細胞との培養により IL-2 の産生が認められたことから、OVA 導入 A20 腫瘍細胞 (A20-OVA 腫瘍細胞) は抗原提示能をもち、導入した OVA が抗原として機能的であると考えられた。
3. 3 遺伝子導入 CD4 陽性 T 細胞の A20-OVA 腫瘍細胞に与える効果を細胞表面分子の解析により検討した。3 遺伝子導入 CD4 陽性 T 細胞と A20-OVA 腫瘍細胞の共培養により A20-OVA 腫瘍細胞自体の B7.1 と MHC class I の発現は増強したことから、腫瘍細胞そのものの抗原提示能を増強することでその免疫原性を高めることが示唆された。

4. 同様に3遺伝子導入CD4陽性T細胞と樹状細胞との共培養ではB7.1の発現の増強が確認され、樹状細胞の抗原提示能も高めることが示唆された。
5. 3遺伝子導入CD4陽性T細胞の*in vivo*での抗腫瘍効果を検討した。A20-OVA腫瘍細胞を接種したマウスに3遺伝子導入CD4陽性T細胞を移入すると、腫瘍の拒絶がえられた。またこの腫瘍に浸潤しているリンパ球を解析すると、遺伝子導入CD4陽性T細胞は移入後50日後も認められたことから、移入したCD4陽性T細胞は腫瘍局所に効率的に集積し、残存していることが示された。

以上、本研究ではCD4陽性T細胞の抗原特異性を再構築し、同時に免疫刺激分子であるCD40リガンドを導入することで、増強された抗腫瘍効果を得ることが示された。このような手法は、腫瘍抗原が同定されれば、その抗原のエピトープに対するT細胞受容体を再構築し、また未知の抗原であっても腫瘍に集積したT細胞のレパトアを解析することで抗原特異的なCD4陽性T細胞を作製し、同時に強力な共刺激分子を導入することで、より強力な腫瘍の抗原特異的な免疫治療につながる可能性がある。以上の点で、本研究は臨床免疫学に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。