

# 論文審査の結果の要旨

氏名 西村 聡修

本論文は5章からなる。第1章はイントロダクションであり、ヒト iPS 細胞の研究、ヒト T 細胞の研究、およびヒト T 細胞を用いた免疫療法について、これまでに報告されている成果と残されていた問題点について適切にまとめられている。現在の T 細胞免疫療法においては、主に輸注する T 細胞の疲弊による治療効果の低下が問題となっているが、この点に iPS 細胞を介した再生の概念を導入することで、質が良く若い T 細胞を用いた新たな治療法の開発の可能性について述べられている。また、iPS 細胞を介在させることで、同じ抗原反応性を持つ T 細胞を多数回輸注可能になること、および一過性の免疫増強でなく、免疫システムの再生をも視野に入れている。

第2章では、本研究の実験結果について述べられている。その第1節では、T 細胞由来 iPS 細胞 (T-iPS 細胞)の効率的な作成法を開発し、続けて本研究のモデルとなる疾患として HIV-1 を選択し、患者由来の HIV-1 特異的な反応性を持つ T 細胞からの T-iPS 細胞の作成に成功している。HIV-1 特異的 T-iPS 細胞のゲノム中には、TCR 遺伝子の再構成という形で HIV-1 への抗原特異性が保存されていることも見出した。続く第2節では、前節で作成した HIV-1 特異的 T-iPS 細胞を *in vitro* で再び T 細胞へと分化させる手法の開発に成功している。特に、T 細胞分化の最終段階である完全に成熟した CD8 単陽性細胞への分化は、以前までは誰も成し得なかった部分である。また論文提出者は、分化に伴い抗原特異性が変化してしまうことを見出し、これを抑制する手法の開発にも成功している。最後の第3節では、再分化誘導した CD8<sup>+</sup> T 細胞の機能評価を行い、オリジナルの HIV-1 特異的 T 細胞と全く同一の抗原特異性を有することを示した。また、iPS 細胞化と細分化誘導を経ることで細胞傷害性の増強は観察されなかったが、高い増殖能力を獲得していることを示し、T 細胞免疫システムの再構築に大きく寄与できる可能性を示した。

第3章の考察では、T-iPS 細胞から効率的に T 細胞を作成することができた背景に関し考察し、また今後 T-iPS 細胞を用いた免疫療法の実現への展望をこれから埋めなければならない問題点を挙げながら考察している。第4章は実験方法、第5章は引用文献となっている。

体細胞から作成可能な多能性幹細胞である iPS 細胞は、ES 細胞作成に付随する倫理的な問題点と移植の際の免疫学的な問題点とを回避可能であるため再生医療の画期的なツールとなり得ると言われており、これまでに様々な細胞種への分化誘導が活発に進められている。本研究の結果は、iPS 細胞技術の特色を生かした新規の免疫療法開発につなが

る大変意義深い研究であると考えられる。

なお、本論文第2章は、岩本愛吉教授（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野）、古関晴彦チームリーダー（理化学研究所 免疫・アレルギー科学 総合研究センター 免疫器官形成研究グループ）、中西真人教授（産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター バイオセラピューティック研究チーム）、江藤浩之特任准教授（東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター ステムセルバンク）との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験の計画、遂行、分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

論文提出者は、審査会における審査委員の質問に対して適切に答えを与えるなど有用な質疑応答を行っていた。

以上より、論文提出者は自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有すると考えられ、博士(生命科学)の学位を授与できると判断する。

以上 1,514 字