

論文審査の要旨

報告番号	理工研 第500号	氏名	立尾 清悟
審査委員	主査	橋本 雅仁	
	副査	隅田 泰生	伊東 祐二
<p>学位論文題目 糖鎖結合性一本鎖抗体を用いた成人T細胞白血病に対する治療法の開発 (Development of therapeutic method against adult T cell leukemia using sugar chain binding single-chain variable fragment antibody)</p> <p>審査要旨</p> <p>提出された学位論文及び論文目録等を基に学位論文審査を実施した。本論文は、糖鎖結合性一本鎖抗体 (scFv) を用いた成人T細胞白血病 (ATL) に対する治療法開発の成果について述べたものであり、全文四章より構成されている。</p> <p>第一章では、序論として本研究の背景と意義について述べている。</p> <p>第二章では、一本鎖抗体 (scFv) 固定化蛍光性ナノ粒子 (scFv-FNPs) を用いた光線力学療法 (PDT) の開発について述べている。本章では、scFvの固定化量を容易に調節可能なscFv-FNPsを開発し、scFvの固定化量が細胞結合性に及ぼす影響を検討すると共に、光線力学療法の光感受性物質として利用可能か検討した。</p> <p>第三章では、キメラ抗原受容体 (CAR) 導入ナチュラルキラー (NK) 細胞を用いた細胞免疫療法の開発について述べている。本章では、糖鎖結合性scFvをCARとしてNK細胞に導入したCAR-NK細胞を調製し、in vitroでのATL細胞に対する殺細胞活性およびin vivoでの抗腫瘍活性を検討した。</p> <p>第四章では、本研究の総括と今後の展望について述べている。</p> <p>本研究では、糖鎖結合性scFvを活用したATLに対する新たな治療法の開発について検討した。ATLに対する光線力学療法の開発においては、ATL細胞選択的な結合性を有する光感受性物質としてのscFv-FNPsを開発した。scFv-FNPsは、複数のscFvをFNP上に固定化することで、ATL細胞への結合親和性が向上することが分かった。scFv-FNPsを用いて、ATL細胞株に対するPDT効果を評価したところ、scFvの結合強度の高いSIT細胞において、40%程度の殺細胞活性が観測された。一方、scFvの結合強度が低い細胞においては、scFv-FNPsの光照射に伴う殺細胞活性は示されなかった。今後、より結合性の高いscFvが得られれば、ATLに対するPDTの開発に繋がると期待できる。</p> <p>CAR-NK細胞による細胞免疫療法の開発では、レンチウイルスベクターを用いて糖鎖結合性scFvを発現させたCAR-NK細胞を調製した。得られたCAR-NK細胞は、ATL細胞株のみならず、ATL患者由来末梢血単核細胞にも殺細胞活性を示した。また、ATL移植モデルマウスを用いたin vivoでのCAR-NK細胞の抗腫瘍活性の解析では、CAR-NK細胞を投与したATL移植モデルマウス群において、NK細胞投与群と比べて腫瘍の増大が抑制された。したがって、CAR-NK細胞を用いた細胞免疫療法は、ATLに対する有効な治療法として期待できる。</p> <p>以上、本論文は、糖鎖結合性scFvを活用したATLに対する治療法開発に関する研究であり、ATLに対する新たな治療戦略を提供するものである。特に、CAR-NK細胞による細胞免疫療法は、ATLに対する有効な治療法として利用が期待できる。よって、審査委員会は、博士 (工学) の学位論文として合格と判断する。</p>			