

最終試験結果の要旨

報告番号	理工研 第506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>令和5年2月2日11:00から行われた学位論文発表会において、審査委員を含む38名の前で学位論文の内容が説明された。その後、以下の質疑応答が行われ、いずれについても満足すべき回答が得られた。</p> <p>[質問1] scFv-FNPsは、ATL細胞に取り込まれるのか？</p> <p>[回答1] ATL細胞株にscFv-FNPsを加えて0.5～6時間培養し、フローサイトメトリー解析を行ったところ、細胞の蛍光強度はいずれも同程度であった。したがって、scFv-FNPsはATL細胞内に移行していないと考えられる。</p> <p>[質問2] scFv-FNPsが細胞内に取り込まれなくともPDT効果が誘発されるのか？</p> <p>[回答2] 光感受性物質から産生されたROSが、細胞膜を破壊して細胞死を誘導するメカニズムが報告されている。したがって、scFv-FNPsが細胞内に取り込まれなくとも、PDT効果を示すと考えられる。</p> <p>[質問3] 既存の光感受性物質を抗体と直接コンジュゲートしたデザインにしなかったのはなぜか？</p> <p>[回答3] 蛍光性ナノ粒子の量子ドットは、チオール基を介して粒子表面に様々な分子を容易に固定化可能である。そのため、蛍光性ナノ粒子を光感受性物質として用いると、光感受性物質-抗体の複合体を容易に調製できると考え、既存の光感受性物質ではなく蛍光性ナノ粒子を用いたデザインにした。</p> <p>[質問4] ATLの既知のバイオマーカーに対する抗体を用いずに、抗糖鎖抗体を用いたのはなぜか？</p> <p>[回答4] 既知のバイオマーカーの多くはタンパク質であり、正常な細胞にも少なからず発現が認められる。一方、糖鎖抗原は、細胞のがん化に起因する異常型糖鎖として発現するため、タンパク質抗原に比べて腫瘍特異性が高いと考えられる。したがって、より腫瘍特異性の高い治療薬の開発に、抗糖鎖抗体は適していると考えられる。</p> <p>[質問5] CAR-NK細胞の細胞株に対する殺細胞活性の評価において、scFvが結合性を示さないMOLT-4細胞に対して殺細胞活性が示されるのはなぜか？</p> <p>[回答5] NK細胞が潜在的に有する受容体が、MOLT-4細胞を認識して殺細胞活性を示すことが報告されている。したがって、CAR-NK細胞もMOLT-4細胞に殺細胞活性を示したと考えられる。</p> <p>[質問6] 腫瘍未定着のhIL-15-Tg-NOGマウスに、CAR-NK細胞を投与すると急性毒性は観察されるか？</p> <p>[回答6] hIL-15-Tg-NOGマウスにCAR-NK細胞を投与すると、急性毒性が観察される。これは、human NK細胞にとってマウスは異種であり、マウスの組織に障害を与えたためだと考えられる。</p> <p>[質問7] CAR-NK細胞を投与したマウスが死亡したことを踏まえ、in vivoでの抗腫瘍効果を解析するためにはどのようなアプローチがあるのか？</p> <p>[回答7] CAR-NK細胞が引き起こすマウス組織への障害は、種が異なる以上避けられない。マウス組織への障害を低減させるためには、CAR-NK細胞の投与量・投与回数を検討する必要がある。</p> <p>[質問8] CAR-NK細胞を腫瘍内投与すると抗腫瘍活性が観察される可能性はあるか？</p> <p>[回答8] CAR-NK細胞を腫瘍内に投与すると、腫瘍細胞とCAR-NK細胞が接触する確率が高くなることが予想され、抗腫瘍活性を引き起こしやすくなると考えられる。しかし、副反応が誘発されるのか、腫瘍内に直接投与するという論文は見つからなかった。</p> <p>以上のことから審査委員会は、申請者が博士課程の修了者としての学力ならびに見識を有するものと認め、博士（工学）の学位を与えるに足る資格を有するものと判定した。</p>				