

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏 名	大 竹 淳 矢
	主査	教 授	瀬 谷 司
審査担当者	副査	准教授	北 村 秀 光
	副査	教 授	笠 原 正 典
	副査	教 授	清 野 研 一 郎

## 学位論文題名

### Studies on effective induction of cancer antigen-specific T cells and its application for cancer immunotherapy

(がん抗原特異的 T 細胞の効果的な誘導とがん免疫治療への応用に関する研究)

申請者は、がん抗原 **Survivin** タンパク質における新規ヘルパーペプチドを同定し、キラーペプチドと組み合わせたロングペプチドを作出した。in vitro 培養系において、ロングペプチドはショートペプチドに比べて、より効率的に抗原特異的 Th1 細胞および Tc1 細胞を誘導することを証明した。またロングペプチドを用いた探索的Ⅰ相臨床試験を行い、安全性、ワクチン特異的免疫応答の早期惹起、評価対象 10 例中 1 例の CR、1 例の SD を確認した。さらにワクチン投与後の Th1/Th2 型免疫応答を基軸として、抗腫瘍免疫応答の予測バイオマーカーの探索を行った。

学位論文発表後、副査である清野研一郎教授より、特異的 T 細胞の誘導における個人差、microRNA のターゲット分子に関する質問があった。副査である笠原正典教授より、他機関での **Survivin** をターゲットとした臨床試験研究との違い、ロングペプチドの in vitro と in vivo での反応性・有効性の差異を問う質問があった。副査である北村秀光准教授より、ハイブリッドペプチドを構築する意義、免疫応答不良患者に対するがん治療に関する質問があった。主査の瀬谷司教授より、現在の臨床試験プロトコルの不十分な点の改善方法、他施設を含む臨床検体を使用した免疫モニタリングにおけるバリデーションについて質問があった。

申請者は、いずれの質問に対しても、自身の実験結果や関連論文などを引用して、それぞれ適切に回答した。

この論文は、新規ヘルパーペプチドの同定とロングペプチドが効率的に抗腫瘍免疫を誘導することを示すとともに、実際に臨床試験を行い詳細な抗腫瘍免疫応答の解析を行った点で高く評価され、今後ロングペプチドを用いたがん免疫治療や標準がん治療との併用療法、バイオマーカーを使用した個別化がん治療法の開発が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、これまでの研究活動における研鑽なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。