

(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 武 田 洋 平

主査 准教授 北 村 秀 光
審査担当者 副査 教 授 有 川 二 郎
副査 教 授 清 野 研一郎
副査 教 授 田 中 伸 哉

学 位 論 文 題 名

TLR3 アジュバントによる CTL 依存性抗腫瘍免疫応答の解析
(Analysis of CTL-dependent anti-tumor immune response induced by TLR3 adjuvant)

申請者は TLR3 アジュバントの樹状細胞を介した抗腫瘍メカニズムの解明を目的とし研究を遂行した。また抗腫瘍免疫療法の治療奏功性の新規指標として CD11c⁺ CD8⁺ T 細胞の増加現象に着目し、その有用性の解析を行った。

審査にあたりまず副査の有川二郎教授から、腫瘍移植マウスへの Poly(I:C) 投与実験に関して、Poly(I:C) 治療の開始時期を変えると抗腫瘍効果は変わるかとの質問があり、申請者は治療開始時期が遅くなると、腫瘍体積の増大や腫瘍内の免疫抑制環境の成立により治療効果が小さくなると回答した。

続いて副査の田中伸哉教授から、PD-L1・PD-1 阻害療法を Poly(I:C) 治療と併用した場合、抗腫瘍効果は増強するかとの質問があった。これに対し申請者は Poly(I:C) と PD-L1 阻害抗体を併用することで、より強力な腫瘍退縮が誘導されると回答した。

また副査の清野研一郎教授から、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 上の CD11c 分子は細胞傷害において機能的役割があるかという質問があった。これに対し申請者は CTL の CD11c 分子を阻害すると細胞傷害活性が低下するという報告に触れ、その機能として、インテグリン分子である CD11c がターゲット細胞との接着を担っている可能性を考察していると回答した。

主査の北村秀光准教授からは、Poly(I:C) による腫瘍内への CTL 浸潤機構について、起点となる免疫学的機序は何かとの質問があった。これに対し申請者は、リンパ組織でプライミングされた CTL がまず腫瘍内へ浸潤し、その後の二次的応答で更に CTL 浸潤が増加する可能性、或いは腫瘍内 CD8⁺ 樹状細胞からのケモカイン放出が起点となり、CTL が誘引される可能性を考察していると回答した。

この論文は TLR3 アジュバントの樹状細胞を起点とした CTL 活性化機構の一端を解明し、また治療奏功性評価の新規指標の有用性を示した点において高く評価され、今後の TLR3 アジュバントの実用化に向けた更なる研究への発展が期待される。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、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。