

氏 名	渡部 智文
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7229 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Activated CTLA-4-independent immunosuppression of Treg cells disturbs CTLA-4 blockade-mediated antitumor immunity (CTLA-4 阻害の抗腫瘍効果は Treg 細胞の CTLA-4 非依存性免疫抑制機構の活性化によって減弱する)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 細野祥之 准教授 浅田 騰

学位論文内容の要旨

抗 Programmed cell death 1(PD-1)モノクローナル抗体(mAb)や抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) mAb などの免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は、腎細胞癌を含む様々な癌種に著明な抗腫瘍効果を示し、その予後を大幅に延長させた。その一方で、半数以上の患者が ICI による治療に反応せず、その詳細なメカニズムの解明が求められている。本研究において我々は、腫瘍微小環境の免疫抑制性制御性 T 細胞(Treg 細胞)に CTLA-4 と CD28 が共に高発現していること、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を伴わない単純な CTLA-4 阻害は、CD28 共刺激シグナルを増強することにより Treg 細胞の増殖と CTLA-4 以外の免疫抑制機能を増強し、抗腫瘍免疫応答を阻害し得ることを示した。これを裏付けるように、マウスモデルにおいて抗 CTLA-4 mAb は ADCC 活性を有する場合に腫瘍の完全な退縮を達成し、ADCC 活性を有さない抗 CTLA-4 mAb では十分な腫瘍の退縮は得られなかった。これらの結果から、抗 CTLA-4 mAb が抗腫瘍効果を発揮する上で Treg 細胞を除去することが重要であること、抗 CTLA-4 mAb の ADCC 活性を強化することによって CTLA-4 阻害による免疫療法の効果を高める可能性が示された。

論文審査結果の要旨

PD-1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤は免疫細胞の抗腫瘍の力を回復させる新しい抗腫瘍薬として、現在大きく注目されている。その一方で、半数以上は効果を示さないことが課題となっている。この課題を克服するため、研究者は抗腫瘍免疫を抑制する Treg に着目して研究を行った。免疫抑制力の強い effector Treg では免疫チェックポイント因子 CTLA4 が高陽性であることから、これを標的とする戦略をとり、抗腫瘍に抗 CTLA4 抗体の ADCC 活性が重要かどうかを問う。成果として、抗 CTLA4 抗体には ADCC 活性が極めて重要であることが判明した。また、ADCC 活性を消失した抗 CTLA4 抗体は、Treg の勢力を上昇させることが実験から判明した。治療効果を検証した一連の研究データは高い説得力を持ち、ADCC 活性を示す抗 CTLA4 抗体の抗腫瘍治療製剤としての有用性を示した重要成果として委員に認識された。

委員からは、抗体の特性、ADCC 活性の無い抗体投与で Treg の腫瘍への走化性集積性はどうか、ADCC 活性の無い抗体投与で Treg に起こった変化は CTLA4 陽性細胞特異的か、このときの T-cell の腫瘍内割合の変動は、など多く質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に話し、きちんと説得力を持って回答した。

よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。