

氏 名 和田 浩志

学位の種類 博士 (病態機構学)

学位記番号 博 甲第 9223 号

学位授与年月 平成 31年 3月 25日

学位授与の要件 学位規則 第4条第1項該当 (昭和28年4月1日文部省令第9号)

審査組織 グローバル教育院

学位論文題目 Development of Screening Tools for the Cancer Vaccine (がんワクチンのスクリーニングツールの開発)

	(職名)	(学位)	(氏名)
主査	筑波大学教授	博士 (農学)	磯田 博子
副査	筑波大学教授 (協働大学院)	博士 (獣医学)	保富 康宏
副査	筑波大学教授 (協働大学院)	農学博士	神谷 俊一
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	許 東洙

論文の要旨

近年、多くの腫瘍抗原が新規の癌免疫療法として有効かどうか検討されている。しかしながら、これまでのところ、癌ワクチンの臨床試験はほとんど失敗に終わっている。その原因として、単一のショートペプチドを投与していることにより、適切な抗腫瘍免疫が誘導できていないことが指摘されている。このような背景から、著者は複数の細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) エピトープを1本のロングペプチドに搭載した、多価合成成長鎖ペプチド (SLP) ワクチンを開発してきた。しかしながら、スクリーニング方法で現在利用可能な手法としては、ヒト末梢血単核球 (hPBMC) を用いた IFN- γ ELISPOT assay 以外にはほとんどない。そこで、以前の著者の研究では、キメラ HLA class I 分子 (HLA-A*0201、HLA-A*0301、HLA-A*2402、HLA-A*3101 の $\alpha 1/\alpha 2$ ドメインと H-2Db の $\alpha 3$ ドメインを融合させたもの) を導入した HLA class I KI マウスを用いることで hPBMC と同様のデータが得られることを確認し、このマウスがワクチンの前臨床評価のための強力な研究ツールとなることを示した。本研究において、著者は、さらに2つの癌ワクチン評価法を開発した。一つ目は、マウス 20S immunoproteasome (i20S) digestion assay である。検討の結果、著者の開発した i20S digestion assay は IFN- γ ELISPOT アッセイの結果を高精度に予測できることを見出し、これによりワクチン評価の時間を大幅に短縮できるようになった。第二のツールは、癌ワクチンの抗腫瘍効果を評価するための同系腫瘍移植マウスモデルである。癌免疫治療薬、とくに癌ワクチンの in vivo 抗腫瘍効果を評価しうるモデルの報告はほとんどないが、検討の結果、著者の作製した腫瘍移植モデルにワク

チンを投与することで抗腫瘍効果を評価出来ることが示された。またその抗腫瘍効果は、投与したワクチンの CTL 誘導の強さと相関しているだけでなく、i20S digestion assay の結果とも相関していることが示唆された。このような結果を受け、最終的にこれら二つのツールが癌ワクチンの開発のための非常に有用なツールとなると結論を下した。

審査の要旨

【批評】

癌ワクチンは実用化を期待されているが、十分な成果を得ているとは言い難い。しかしながら昨年のノーベル医学生理学賞に示されるように十分な開発の余地と、将来が期待されている領域である。著者はその領域において癌ワクチンの最重要な基本となる T 細胞の標的抗原を新たな手法にて見出す手法を考案し、その成果を示した。成果を示す実験、手法においても十分に科学的にインパクトのある方法であると評価できる。さらに、固定化された特定の癌に対してだけでなく、多くの癌に対しても有効である、将来性も示した。

【最終試験の結果】

平成 31 年 1 月 7 日、専門委員会において、委員全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、専門委員会委員全員によって、合格と判定された。

【結論】

上記の学位論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（病態機構学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。