



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Claspinを標的とした膀胱癌に対する遺伝子改変T細胞療法の樹立 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	堀, 寛太
Description	配架番号 : 2923
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16431号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95566
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HORI_Kanta_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 堀 寛太

主査 教授 渡利 英道
審査担当者 副査 教授 加藤 達哉
副査 教授 田中 伸哉

学 位 論 文 題 名

Claspin を標的とした膀胱癌に対する遺伝子改変 T 細胞療法の樹立
(Establishment of potent TCR-T cells specific for cisplatin-resistance related tumor-associated antigen, CLSPN)

申請者は Claspin(CLSPN)特異的な細胞障害性 T 細胞(CTL)より新規の遺伝子改変 T 細胞(TCR-T)を樹立した。さらに CLSPN 特異的な TCR-T が CTL と同等以上の反応性を認めること及び膀胱がんシスプラチン(CDDP)耐性株に対して高い細胞障害性を示すことを評価した。研究の過程は CLSPN 特異的な CTL の T 細胞受容体(TCR)情報より TCR-T を樹立する段階と、樹立した TCR-T の CLSPN 特異的な反応性や細胞障害性の検証に分けられた。本研究の成果は、CDDP 耐性膀胱癌に対する特異的な TCR-T の初めての報告であり、CLSPN をターゲットとした遺伝子改変 T 細胞療法の初めての報告である。膀胱癌および CLSPN 陽性の他の癌種も含めた有望な新規の治療方法につながる可能性のある研究成果であることを示した。

審査にあたり、副査の田中教授よりまず TCR の遺伝子導入に使用した細胞についての質問と実際にはどの程度遺伝子導入に難渋したのかという質問があった。申請者は、pMXs レトロウイルスベクター混合トランスフェクション剤をまず Plat-A 細胞へ感染させ、その培養上清を使用して PG13 細胞へ遺伝子導入を行い最終的に PBMC へ遺伝子導入を行なった手順を説明した。当初使用していた Ori TCR 遺伝子の遺伝子導入効率は低く有効な TCR-T を作成するための遺伝子導入に難渋したが、コドン最適化を行なった Opt TCR 遺伝子を使用することで著明に導入効率が改善したことを説明した。

次に副査の加藤教授より、研究室からの既報で膀胱癌の新規免疫療法のターゲットの候補が複数あった中で、核タンパクであるという欠点があると思われる CLSPN を選択した理由についての質問があり、申請者は以下の様に回答した。確かに CLSPN は核タンパクであるためその一部が HLA 上に提示されることで初めて CTL に認識されるターゲットになるという欠点がある。しかし、CLSPN は Protein Atlas および Realtime PCR 等で正常組織での発現を確認すると、正常組織ではその発現が非常に低いという特徴があった。正

常組織での発現が高い分子をターゲットにした免疫療法を樹立した場合には、その発現臓器での免疫関連有害事象(irAE)が問題となる。そのため、実際の臨床応用で起こりうる有害事象についても考慮して正常組織の発現が極めて低く膀胱癌細胞株での発現の高い CLSPN を新規の免疫療法開発のためのターゲットとして選択した。

最後に、主査の渡利教授より、膀胱癌の新たな第一選択療法が出現した状況での CDDP や本研究で開発した新規の免疫療法の臨床応用における立ち位置について質問があり申請者は以下の様に回答した。免疫チェックポイント阻害薬(ICI)と抗体薬物複合体(ADC)の併用療法が膀胱癌に対する新規の第一選択療法として出現したが、さらに ICI と CDDP を含んだ化学療法の併用療法も新規の第一選択療法として臨床応用され始めた。現在、膀胱癌の治療は変遷期にあるが、CDDP およびその併用療法は今後も第一選択療法を含めた治療の中心となることが考えられる。そして、CDDP 耐性に着目した CLSPN をターゲットとした免疫療法は CDDP 抵抗性となった膀胱癌への妥当な治療法と考えられる。次に、膀胱癌に限らず CDDP を使用する他の癌種においても CLSPN をターゲットとした免疫療法は使用できる可能性があるかという質問があり申請者は以下の様に回答した。膀胱癌に限らず CDDP が治療法に含まれる様な癌種や、CLSPN の発現を認める癌種については CLSPN をターゲットにした免疫療法の治療対象とできる可能性はあると考えている。実際に、膀胱癌細胞株で CLSPN の発現を確認しており、膀胱癌に限らず種々の癌種において CLSPN がターゲットとなる可能性がある。CLSPN をターゲットにした TCR-T は HLA 拘束性という問題があり対象患者数が限定されるという欠点があるが、対象を膀胱癌以外の癌種にも広げられる可能性があることは対象患者を増やすことができる点で非常に重要であると考えている。現在、コンパニオン診断に基づいた癌種横断的な治療が行われることは実臨床でもしばしばあり、実際に FGFR 阻害薬に近い将来膀胱癌を含んだ複数の癌種で臨床応用される予定であり、CLSPN もその様な癌種横断的なターゲットになることも期待している。

審査員一同は、これらの研究成果を高く評価するとともに、大学院課程における研鑽や取得単位の達成状況も踏まえ、申請者が博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。