

## 論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

山内 淳司

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員名

題 目 Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T cells to treat associated myelopathy

（抗 CCR4 抗体モガムリズマブは CD4 陽性および CD8 陽性 HTLV-1 感染 T 細胞を標的として HTLV-1 関連脊髄症治療薬になり得る）

掲載誌 Journal of Infectious Diseases （印刷中）

主査 加藤 智啓

副査 三浦 偉久男

副査 黒川 真奈絵

### [論文の要旨・価値]

Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1)は、CD4<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T 細胞を主な感染標的とし、感染者の一部に HTLV-1 関連脊髄症(HTLV-1-associated myelopathy: HAM)を発症させるが、現在まで HTLV-1 感染細胞を標的とした治療法は確立していない。申請者らは HAM 治療薬としてのヒト化抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブの有用性について、モガムリズマブが HTLV-1 感染細胞を減少させるか、および、CD4<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T 細胞同様、モガムリズマブの標的となりうると推測される CD8<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T 細胞が HAM 患者においてどのような特徴を有するのかという観点から in vitro で検討した（本学生命倫理委員会承認 1646 号）。結果は以下の通りであった。モガムリズマブは HAM 患者 (n=11) の末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells: PBMC) のプロウイルス量、自発的増殖、および IFN- $\gamma$ など炎症促進性サイトカインの産生を有意に減少させた。また、HAM 患者由来の CD8<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T 細胞は健常者 (n=8) のそれに比べ有意に高いプロウイルス量と自発的 IFN- $\gamma$ 産生能を示した。モガムリズマブは CD8<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T 細胞および HTLV-1 感染細胞を有意に減少させた。なお、HTLV-1 の Tax 特異的細胞障害性 T 細胞の 90%以上は CCR4<sup>-</sup>であった。以上の結果から、モガムリズマブは HTLV-1 感染細胞に対する細胞障害性 T 細胞にほとんど影響することなく、HTLV-1 の感染した CD8<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T 細胞を除去できる可能性が示された。本論文は現在成人 T 細胞白血病治療薬として承認されているモガムリズマブが HAM の新規治療薬となる可能性を示した価値ある論文である。

### [審査概要]

学位審査は主査・副査のほか、陪席者 1 名のもとで行われ、約 20 分の研究発表の後、約 50 分の質疑応答があった。発表は分かりやすく説得力があった。質疑応答では、HTLV-1 の細胞間感染に必要な分子は何か、PBMC 培養期間はどのように設定したか、HTLV-1 蛋白質でなく CCR4 に対する抗体を用いる理由は何か、CCR4 を標的とするデメリットはなにか、など 20 項目近い質問があったが、申請者は良好かつ真摯に応答できていた。英語読解力評価は引用文献の一部の和訳に依ったが良好であった。以上より学位授与に値すると結論された。

## 最 終 試 験 結 果 の 要 旨

### [研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

本研究は必要な実験が的確に行われており、結果についても十分に考察されていた。発表は工夫されたスライドを用意した分かりやすいもので、発表能力は十分であると考えられた。質疑応答において専門的知識・周辺知識も豊富であることが見て取れた。発表および質疑応答を通じて、礼儀正しく真摯誠実であり、態度・人柄は良好であった。英語読解力は前述の如く良好であった。