

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第 54 号	氏 名	下崎 俊介
審 査 委 員		主 査 氏 名	岡 山 昭 亨
		副 査 氏 名	山 口 良 二
		副 査 氏 名	佐 藤 工 博
[論文題名] Development of a complete human IgG monoclonal antibody to transferrin receptor 1 targeted for adult T-cell leukemia/lymphoma			
[要 旨] 本研究は ATLL の新規治療薬の開発を目的に、transferrin receptor 1 (TFR1) に着目し、ATLL 細胞における TFR1 高発現の分子機構の解明、抗 TFR1 単クローン抗体による治療効果を検討した論文である。その結果、鉄代謝遺伝子群の発現を制御する iron-regulatory protein 2 (IRP2) の発現が ATLL 細胞で TFR1 と同じく発現上昇しており、IRP2 特異的ユビキチンリガーゼである FBXL5 の発現が損なわれていることが明らかとなり、FBXL5-IRP2 経路の異常が TFR1 高発現の要因となっていることが示唆された。また、申請者が開発した TFR1 抗体 (以下、JST-TFR09) が TFR1 に対して、極めて高い親和性を持っており、TFR1 の occupancy により鉄の取り込みを阻害することを同定した。この抗体は極めて低濃度 (IC50 20-150 ng/ml) で ATLL 細胞に細胞死を誘導した。さらに ATLL 細胞を移植した重度免疫不全 NOG マウスにおいて、JST-TFR09 は ATLL 細胞の増殖を完全に抑え、その生存率を上昇させた。JST-TFR09 の投与は副作用を生じなかったことから、ATLL の有望な分子標的薬となる可能性があり、今後の臨床試験への応用が期待される。			