

JACI

日本がん免疫学会

Japanese Association of Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.15 NO.1

来年は札幌でお会いしましょう

第16回日本がん免疫学会総会

日時：平成24年 7月26日(木)～7月28日(土)

場所：北海道大学、学术交流会館

〒060-0808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 Tel：011-706-2042

総会会長：瀬谷 司（北海道大学大学院医学研究科 微生物学講座免疫分野）

総会副会長：秋田弘俊（北海道大学大学院医学研究科 腫瘍内科）

今村雅寛（北海道大学大学院医学研究科 血液内科）

櫻木範明（北海道大学大学院医学研究科 婦人科）

* 目次 *

[2011年11月発行]

- 「第15回日本がん免疫学会総会を振り返って」
.....杉山 治夫（第15回JACI総会会長 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学）
- 「特別講演1：岸本忠三先生」
.....西村 泰治（熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野）
- 「特別講演2を聞いて」
.....安川 正貴（愛媛大学大学院医学系研究科 生態統御内科学 第1内科）
- 「シンポジウムに参加して」
.....宇高 恵子（高知大学医学部 免疫学）
- 「第3回若手研究奨励賞を受賞して」
 - 佐々木 敬則（札幌医科大学医学部 病理学第一講座）
 - 角田 健太郎（北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫制御分野）
 - 脇田 大功（北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫制御分野）
- 「JACI総会に参加して」
 - 信岡 大輔（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消火器外科学）
 - 前田 優香（大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学）
 - 細井 亮宏（東京大学大学院医学系研究科 免疫細胞治療学（メディネット）講座）
- 「医療の発展は医学の進歩から—第15回総会に参加して」
.....尾路 祐介（大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座）
- 「がんと免疫」と「がん免疫」
.....加藤 琢磨（三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 生体防御医学）
- 「まだまだ、長く、熱い戦いが続いている.....」
.....平家 勇司（国立がんセンター中央病院）
- 「特別寄稿」
 - 豊島 久真男（独立行政法人 理化学研究所）
 - 細川 真澄男（北海道大学 名誉教授）

Japanese Association of Cancer Immunology

「第15回日本がん免疫学会総会を振り返って」

第15回総会会長 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学 杉山 治夫

第15回日本がん免疫学会総会を振り返りますと、まっ先に思い浮かびますことは、出席者が予想外に多かったということでした。それも義理で出席するというよりも、何か新しいことを知りたい、つかみたいという気持が、出席の大きなドライビングホースになっているように感じました。近年のがん免疫療法が胡散臭いものではなく、科学的根拠にもとづいたもので、臨床効果が期待され、将来大きく化けるかもしれないという期待が、多くの人々の心の深層に芽ばえて来たのではないかと思っております。私は、日本の免疫学と造血幹細胞移植がlog phaseに入る直前の時期に出くわしました。免疫学では次々とサイトカインが発見され、免疫のしくみが分子レベルで明らかになるとうとする時期でしたし、造血幹細胞移植学では、日本での骨髄移植の成績が全例死亡から、たまに成功例が出るようになり、いかにして成功例を出すかについて白熱の議論が行なわれ、だれも席を立たないような時期でした。本学会の雰囲気、これらの雰囲気に似てきたような感じがしてきました。

本総会では2つのシンポジウムが行なわれました。シンポジウム「がん免疫療法の現状と将来」では、日本のがん免疫療法のリーダーから、現在日本で行なわれておりますペプチド免疫療法、NKT免疫細胞療法、TCR導入Tリンパ球療法などの最新の話があり、現在の日本の最先端がわかり、将来の進むべき道筋も暗示されました。またシンポジウム「がん免疫研究を支える基盤研究の進歩」では、新しい免疫療法の発想をかきたてるための基盤的研究(本学会のものと名称は、基盤的癌免疫研究会)が紹介され、その内容にワクワクし、その将来性の大きさに思いをはせることができました。

日本のがん免疫研究は、欧米よりも先行しているものが多々あると思いますが、日本では、諸状況によってきれいに包装し、リボンをかけて製品にするところで遅れをとってしまうのではないかと感じております。

日本がん免疫学会は、時代の大きな波にのり、今後、回を重ねるごとに、ますます隆盛するものと確信しております。本学会の発展に、今後とも御支援をお願い申し上げます。

「特別講演 1 : 岸本忠三先生」

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 西村 泰治

大阪大学教授(元総長)の岸本忠三先生が、「炎症と癌—IL-6の発見から抗体医薬開発へ—」と題して特別講演を発表された。おりしも岸本先生は平野俊夫先生とともに、4月にJapan Prizeを受賞されたばかりであった。岸本先生はライフワークであるIL-6とそのレセプター(IL-6R)を介したシグナル伝達系により担われる、多様な免疫応答に関する基礎研究のみならず、この経路を抗IL-6R抗体により阻止することにより、疾病を治療するTranslational Researchの成果を含めて、以下のような圧巻とも評すべき素晴らしい講演をされた。

岸本先生らは、T細胞に依存するB細胞による抗体産生の機序を解明すべく、T細胞から分泌されB細胞を活性化する可溶性因子としてB-cell stimulatory factor-2を同定して遺伝子を単離し、これが後にIL-6と命名された。その後、IL-6の受容体がIL-6Rとシグナル伝達に関わるgp130の複合体であり、gp130はCNTF、LIFならびにoncostatin Mほかのサイトカイン受容体にも共有されていた。IL-6とその受容体が結合すると、gp130はホモダイマーを形成し、細胞質内ドメインがJAKキナーゼとSTAT-1、3のリン酸化による活性化を介して、多様な遺伝子発現を誘導する。さらにJAK-STAT系は、JAKに結合してその機能を抑制することによりNegative feedbackをかけるSOCSの発現を誘導する。IL-6の受容体は広く多様な体細胞に発現しており、これがIL-6が実に多様な機能を発現する原因となっている。

岸本先生らは、IL-6が心臓ミキソーマ、関節リウマチ(RA)の罹患関節滑膜、さらにCastleman病患者の腫脹リンパ節で大量に産生され、これが慢性炎症を誘導することを

発見された。さらにIL-6Rに対するアンタゴニスト・マウス単クローン抗体を限りなくヒト化した抗体製剤 Tocilizumab を開発され、2008年に日本で、2009年に欧州で、2010年には米国で医薬品として認可された。最初にCastleman病患者を対象として著明な奏功を認め、その後RA患者に投与され、特に骨や関節破壊が著明に阻止された。In vitroでは抗IL-6R抗体は、末梢血単球からの破骨細胞の分化を抑制した。さらにTocilizumabの特定のアミノ酸を置換することにより、エンドソームにおけるPHの低下により抗体がIL-6Rから容易に解離し、リサイクリング経路により再び体液中に戻る事が明らかとなった。このような変異抗体を用いることにより、患者さんに投与する抗体量を減らすことが可能になる。

近年、IL-6とTGF- β はマウスでTh17細胞を誘導し、Tregの分化を抑制することが証明された。岸本先生らはIL-6がTh17を誘導する培養条件で、CD4⁺T細胞にAryl hydrocarbon receptor(Ahr)が発現し、さらにAhrがTh17の誘導を抑制するSTAT1と結合して、これを抑制することを示した。IL-6シグナルによるSTAT3の活性化と、Ahrを介したSTAT-1の抑制がTh17の誘導を促していると考えられる。Ahr遺伝子標的破壊マウスでは、Th17細胞の誘導が抑制されコラーゲン誘導関節炎の症状も軽減した。さらに同マウスの樹状細胞をLPSやCpGで刺激した際に、免疫抑制機能を有するIL-10やTryptophanの代謝産物kynurenineの産生が減少し、Tregの誘導能が弱くTh17の誘導能が増強していた。つまり、Ahrは樹状細胞の免疫学的機能を調節していると考えられた。

Japanese Association of Cancer Immunology

「特別講演2を聞いて」

愛媛大学大学院医学系研究科 生体統御内科学 第1内科 安川 正貴

第15回日本がん免疫学会総会は、大阪大学杉山治夫会長のもとで、「がん免疫療法—躍進と未来への展望—」をテーマに開催された。特別講演2では、「Clinical and immunological effects of WT1 vaccination -the Berlin experience」と題して、ベルリンCharité Comprehensive Cancer CenterのUlrich Keilholz先生が、彼らのこれまでのがんワクチン開発の経験を中心に話された。Keilholz先生は、これまでにWT1を中心とした臨床開発研究を活発に展開しており、本学会会長の杉山先生とは、WT1に関する国際シンポジウムを定期的で開催するなど、この領域のリーダーである。まさにWT1ペプチドワクチン開発における世界の東西両横綱の揃い組みの感がある学会であった。

改めて申すまでもなく、WT1は白血病細胞に高発現しており、白血病微少残存のバイオマーカーとして広く用いられ、その定量検出検査は保険適応ともなっている。また、多くの固形がんでも幅広く発現が認められ、いわゆるユニバーサルながん関連抗原として認識されつつある。他方、本学会での発表にもあったように、一部の悪性腫瘍での発現には疑問を投げかける意見もあり、その結論には更なる解析が必要と思われる。いずれにせよ、これまでの多くの研究成果の蓄積から、WT1はがん免疫において最も有効な標的分子の一つとして多くの期待が寄せられている。

特別講演2でKeilholz先生は、欧米の臨床研究で広く用いられているHLA-A*0201拘束性CTL認識エピトープ由来ペプチドを用

いた臨床研究につき白血病を中心に述べられた。彼らのグループは主として、GM-CSFとKLHをアジュバントとして使用している。講演の中で提示された症例には、化学療法抵抗性急性白血病でワクチン投与後、数週ないし数か月を経たのちに寛解に至った症例が複数例あった。ペプチドワクチンの抗腫瘍効果誘導にはある程度の時間が必要である事を考慮すると、比較的進行スピードが緩やかな症例や一旦化学療法で浅い寛解に至った高齢者白血病などが良い適応になるのではないかと思われた。また、彼らは、末梢血のみならず白血病幹細胞が存在する骨髄におけるWT1特異的CTL頻度をきめ細やかに解析していた。このような解析は、固形がんでは困難な場合が多く、病変の中心部である臓器サンプルが比較的容易に採取できる白血病を対象とした研究成果は、他の固形がん研究にも多くの示唆を与えるものと感じられた。

Keilholz先生の講演は、WT1ペプチドワクチンの効果を大いに期待させる内容であった。他方、彼自身が述べていたように、がん細胞の腫瘍免疫からの様々なエスケープ機構や、免疫系の負の制御機構に対する戦略など、解決すべき問題が多いのも事実である。講演を聞きながら、今後、分子標的薬を含む化学療法や放射線療法との併用など、WT1ペプチドワクチンの集学的がん治療における位置付けを明らかにしてゆくことで、がん治療成績向上に真に貢献できる日が来るであろうと感じた次第である。

「シンポジウムに参加して」

高知大学医学部 免疫学 宇高 恵子

はじめて「がん免疫学会」に参加させていただきました。もっと早くに参加していればよかった、と正直、思いました。私らしい天然ぼけで、実は「がん免疫学会」の存在を知りませんでした。高知に移り、限られた環境下、四苦八苦の中で、すっかり宇宙人に戻っていました。今回は、先輩グループの研究から、たくさん学ばせていただきました。抗腫瘍免疫を口にすることがはばかれる時代が過去になりつつあることを実感する一方、肝心な点は、基礎科学の視点からも、臨床研究の視点からも、これから掘るところだらけだと思いました。これを機会に、盛り上げたいです。

毎年の免疫学会への参加にも苦心の教室運営の中、参加をしてみて、免疫学会で聞き逃した話題を聞くだけの会にしてはもったいないなあ、と感じました。こうして人が集まるのなら、がんの免疫療法にかかるもろもろの問題を打開する推進力にしないと。まあ、それに今頃気づくのは、私だけなのでしょうが。研究費の捻出はもとより、がんの免疫療法にかかる医薬品の評価基準の見直し、医師主導型臨床試験の支持体制、費用や補償の問題、知恵を絞ってアイデア

を発信する母体となれば、すばらしいと思います。

そもそも、今までの生化学的な1分子1薬剤の発想では、がん免疫の治療薬は作っていけないのではないのでしょうか。自己、非自己の見分けの限界にチャレンジする腫瘍免疫では、抗原提示、TCRの親和性、サイトカインや補助刺激のあるなし、細胞間の空間的出会い、時間軸、いずれもピンポイントで規定されない遊びが許される一方、それらがすべて揃ってはじめて、選択的な腫瘍細胞の殺傷が可能になる必然があるように思います。「反応を操作する医薬品」ではなく、「反応の場を作る医薬品」のデザインが必要なのではないのでしょうか。こんなことを日本で言ってもしょうがないのかもしれないませんが、まあ、宇宙人のたわごとなら聞き流していただければいいでしょう。

今回は、教室の若手が行きたいと、積極的に手をあげてくれたことも、初めてのうれしい経験でした。臨床経験のないペーパードクターの私が臨床研究に関わることには、今も迷いがあります。今後も軸足をぶれさせることなく、基礎の立場から、核心に切り込んでいきたいと思っています。

「第3回若手奨励賞を受賞して」

札幌医科大学医学部 病理学第一講座 佐々木 敬則

この度は、第3回日本がん免疫学会若手奨励賞を賜り、誠に光栄に存じます。選考委員の先生方、また今までお世話になりました諸先生方、研究補助員の皆様方に心よりお礼を申し上げます。

がん免疫療法のさらなる発展には癌細胞の持つ免疫逃避機構への対策が必要と思われます。癌細胞のもつ免疫逃避機構の一つとして細胞表面MHC I発現の低下が知られており、ストレス状態の細胞においても細胞表面MHC I発現低下が起こることが報告されております。癌細胞は多かれ少なかれ小胞体ストレス状態にあり、細胞表面MHC I発現低下の原因の一つと考えられます。一方で本研究により、小胞体ストレスが小胞体における抗原ペプチドのプロセッシングに影響を与え、通常みられない新規抗原が発現する可能性が示されました。この新規抗原の正体を明らかにしターゲットとすることができれば、免疫逃避機構を持つ癌細胞に対する、新たながん免疫療法開発ができるのではと考えております。

研究を始めて間もないころは、小胞体ストレスの条件設定に苦労しました。小胞体ストレスの誘導は、低酸素培養、グルコース無添加培地による培養、Tunicamycinのような試薬を用いた方法がありますが、小胞体ストレスが強すぎれば細胞は死滅してしまい、逆に弱すぎればまったく小胞体ストレスが誘導できないといったことになり実験結果に大きな影響を与えます。適度なストレス条件は細胞種により異なり、腫瘍細胞と正常細胞でも全く異なります。各実験を行う前に使用する細胞株に合った小胞体ストレスの条件設定を行うことが、本研究で重要なポイントでありました。

本賞の受賞を励みとして、今後の研究生活に一層邁進していければと思っています。これからも、新たながん免疫療法の開発に繋がるような研究成果を発信できるよう精進したいと思います。今後とも日本がん免疫学会の先生方のご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

「第3回若手奨励賞を受賞して」

北海道大学 遺伝子病制御研究所 免疫制御分野 角田 健太郎

この度は、第3回若手奨励賞を賜り誠に有り難うございました。まず、大会長である杉山治夫先生、選考委員の諸先生に厚く御礼申し上げます。正直に申しますと、学位も持たない腫瘍免疫学をかじった程度の学生である私にとって、この様な栄誉ある賞は手の届かないものだと思っておりました。諸先生が興味深い、素晴らしい臨床試験や研究の結果を発表される中で、この様な若輩者である私が栄誉ある奨励賞を頂けることを光栄に思います。奨励賞受賞に恥じぬよう研究に精進し、微力ながらもがん免疫研究に貢献できるよう、日々の研究に全力を尽くしたいと思っております。今後とも、ご指導ご鞭撻の程宜しくお願い致します。

今回私は、『細胞表面AMP代謝酵素CD73を介した担癌生体MDSCの新規免疫抑制機構』という演題名で発表をさせて頂きました。CD73(ecto-5'-nucleotidase)分子は膜結合型酵素であり、同分子の有する5'-nucleotidase活性によってAMPを脱リン酸化することによりアデノシン産生に関与し、T細胞活性を抑制することが知られています。特に、腫瘍内環境において、

CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 制御性T細胞がCD73を発現しており、抗腫瘍免疫を抑制していることが報告されています。我々は、MDSC(myeloid-derived suppressor cells)においてAMPを代謝してアデノシンを産生する細胞表面CD73がTGF- β 依存的に発現誘導され、担癌生体における新たな免疫抑制機構に関与することを明らかにしました。TGF- β /CD73を介したMDSCの新規免疫抑制機構を制御することによって、より効果的な癌免疫治療が期待できると考えております。

実際、NEDOプロジェクトにおきまして、ヘルパーエпитープとキラーエпитープの融合ペプチドであるHelper/Killer hybrid epitope long peptide(H/K-HELP)を用いた癌ワクチン療法の臨床研究を実施しており、腫瘍局所におけるMDSCによる免疫抑制機構を打破することで、より高い癌ワクチン治療効果が期待できると考えております。

最後になりましたが、本研究の機会を与えて頂き、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御分野・西村孝司教授に心より深謝申し上げます。

Japanese Association of Cancer Immunology

「第3回若手奨励賞を受賞して」

北海道大学 遺伝子病制御研究所 免疫制御分野 脇田 大功

この度は、第3回日本がん免疫学会若手奨励賞を賜り、誠にありがとうございました。まず、受賞にあたり、総会会長の杉山治夫先生をはじめ、選考委員並びに学会関係者の諸先生に深く御礼申し上げます。腫瘍免疫研究に励む中で、日本がん免疫学会より栄えある若手奨励賞を頂いたことは大変な光栄であり、今後の研究活動の大きな励みとなります。

私は、第8回SFCI総会より毎年、演題を発表させて頂いており、今回で8回目の参加となりました。がん免疫学の高名な諸先生が揃うJACI総会での演題発表は、毎回、非常に緊張する瞬間であります。大変貴重な討議の場であり、自分の研究のがん免疫における意義を認識する良い機会となっております。JACI総会における若手奨励賞は一つの大きな目標であり、この度の受賞は大変嬉しく思います。一方で、本賞に恥じることはないよう、さらに研究に尽力していく気持ちを新たに致しました。

今回は、「慢性炎症微小環境におけるIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞制御機構とその発がんへの関与」という演題で発表させて頂きました。慢性炎症が発がんの促進に寄与することは非常に古くより提唱され、実証されてきておりますが、本演題ではIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞

という非常にユニークな細胞が発がん過程において、局所へと浸潤、集積し、慢性炎症の微小環境を構築することによって、腫瘍の発生を促進していることを示しました。ご存知のように、腫瘍内の微小環境において、免疫システムはがん細胞を排除する非常に重要な役割を担っています。しかしながら、近年、がん免疫監視機構を担うはずのT細胞が、むしろ炎症応答を介して腫瘍増殖の促進に寄与する側面が注目されつつあります。 $\gamma\delta$ T細胞も抗腫瘍エフェクター細胞の一つとして報告されていますが、我々は発がん微小環境において、 $\gamma\delta$ T細胞が発がん細胞生存、増殖のサポーターとして一翼を担っていることを見いだしました。このようにがん細胞のサポーターと化したT細胞群の性質を解明し、本来の抗腫瘍エフェクターT細胞群へと蘇らせる機構を見いだすことが、新たながん免疫治療の糸口となると考え、研究を展開したいと考えております。今後も、がん免疫研究の発展に貢献できるように、努力していきたいと思っておりますので、ご指導のほど何卒よろしくお願い申し上げます。最後になりましたが、本研究の遂行にあたりご指導頂きました西村孝司教授をはじめ、共に研究している教室員に深謝申し上げます。

「第15回JACI総会に参加して」

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器外科学 信岡 大輔

私は卒後11年目の消化器外科医です。そんな私がJACI総会に参加するようになったのは、本学会でも有名人である、国立がん研究センター東病院・臨床開発センター・がん治療開発部・機能再生室長の中面哲也先生との出会いがあったからであります。今から約3年前、私が国立がん研究センター東病院・上腹部外科にて外科医として研修中に、中面先生に熱心に勧められて腫瘍免疫の研究に足を踏み入れることとなりました。

研究室では2年間お世話になりましたが、その間、中面先生が推進するペプチドワクチン臨床試験のプロトコール管理やデータ整理などの手伝いをさせていただきました。「新しい治療体系を作りだすんだ」という中面先生の熱意を間近で感じながら新規治療開発に関わることは、外科医である私にとって非常に貴重な体験でありました。しかしその中で、まれに著効を示す患者さんがいる一方で、免疫療法の臨床応用にはまだまだ越えなければならぬ壁がたくさんあると感じました。そこで、基礎研究においては「がんに対する免疫療法の効果増強を目指したペプチド腫瘍内注入」というテーマを与えられ、ご指導いただきました。

私は今回、3回目のJACI総会の参加にて、初めて発表の機会をいただきました。自分が2年間真剣に取り組んだ研究内容に関する発表であり、研究生活のまとめとして気合十分で臨んだつもりでしたが、密かに狙っていた若手研究奨励賞はおろか、発表後の聴衆の反応もイマイチで、質問も座長の先

生からの1件のみという寂しい結果でありました。他の演題のような白熱した質疑応答を期待していたので、非常に残念です。5分間という短い発表時間内に内容をうまくまとめられず、研究内容のおもしろみを十分に伝えられなかったことが原因の一つであったかもしれません。次の機会がいつになるのかはわかりませんが、必ずやりベンジしたいと考えています。

他の発表は非常に興味深いものが多く、熱い討議を聞いて、こんなにも多くの人たちががん免疫の研究に従事しているのかと驚きつつ、普段病院内では感じることはない「がん免疫療法の明るい未来」を感じずにはいられませんでした。杉山治夫会長が閉会の挨拶で述べられていたように、がん免疫研究の熱い盛り上がるの場面に居合わせることができ、私も腫瘍免疫学研究者のはしぐれとして、心地よい興奮を覚えながら大阪の地を後にいたしました。

私は既に国立がん研究センター東病院での研究生活に終止符を打ち、本年4月からは岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科・消化器外科学に帰局して現在は外科臨床医として働いております。ですから現在の仕事はがん免疫に直結するものではありませんが、がん免疫療法の魅力や可能性を知る者として、また国立がん研究センター東病院でトランスレーショナルリサーチを学んできた者として、今後がん免疫療法の開発に関する基礎研究・臨床研究に関わっていきたいと考えております。

Japanese Association of Cancer Immunology

「JACI総会に参加して」

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 前田 優香

今回の第15回SFCI総会の参加で発表は2回目、トータルの参加は4回目となりました。初めて参加した大宮ソニックシティでの第12回総会は修士課程に入学したばかりで、発表者の方が発する聞き慣れない専門用語と、スライドに映し出される意味不明のアルファベットをとにかく必死にノートに写し取る事しかできませんでした。1つのホールで1日中缶詰状態。発表毎に交わされる濃密な質疑応答。“ああ、これが学会というものか。多少時間がおしても関係ないんだな。”と初めての学会参加で強烈な印象をわたしに植え付けてくれました。

もともとわたしは臨床工学という分野を専攻していました。卒論作成時に講座の先生から、もっと視野を広げなさいと臨床講座でがん・精巢抗原であるNY-ESO-1の発現機構の研究に1年間従事させていただきました。1年後、せっかくがん免疫の世界のことを知れたのだからもう少し知りたい。臨床工学技士として病院で働くのはもう2年先延ばしにしよう決めました。

NY-ESO-1というキーワードを頼りに修士課程に進学すべき大学を探し、三重大大学の珠玖 洋先生の講座を見つけることができました。こちらの講座では、がん免疫療法という自己の免疫システムを用いて腫瘍を駆逐するという画期的な治療法の研究を臨床と連携しておこなっていました。わたしは、抗CTLA-4抗体による免疫賦活化とステロイドによる免疫抑制の関連について研究し、第14回総会で成果を発表させていただ

きました。さらに、がん免疫の概念や実験テクニック、海外での学会参加などわたしは様々な知識と経験を得ることができました。2年後は迷うことなく博士課程への進学を選択しました。

現在わたしは大阪大学の坂口志文先生の講座で制御性T細胞(Treg)と腫瘍の関係をテーマに研究を進めています。自己の免疫システムを操るという夢を実現するには、自己の免疫を抑制するTregをコントロールすることが必至です。Tregがエフェクター細胞の機能を抑制するメカニズムを明らかにし、がん免疫療法が治療の“第1選択”となるように日々研究に精進していきたいと思っています。

総会に参加する毎に成長する自分を実感しています、と書きたいところですが理解できることが増えた代わりに疑問の数も増えています。これを都合良く“成長”とできるほど甘い世界ではない、ということもこの総会で学ぶことができました。わたしたち若手研究者は学ぶべきことがたくさんあり、それを教えてくれる先輩方もたくさんいます。今の幸せな研究生生活を満喫しつつ、世の中に成果を還元できるように努力したいと思っています。

最後になりましたが、今総会では若手奨励賞の受賞は北海道大学西村孝司先生の講座が圧倒していましたので、第16回総会では関西勢が一矢報えるようにがんばりたいと思っています。

「第15回JACI総会に参加して」

東京大学大学院医学系研究科 免疫細胞治療学(メディネット)講座 細井 亮宏

この度、大阪府豊中市で開催された第15回JACI総会に参加させていただきました。初めてJACIに参加したのは2006年に札幌で開催された第10回基盤的癌免疫研究会でしたが、当時のことは今でも鮮明に記憶しています。がん免疫研究に関わる著名な研究者によって基礎から臨床まで情熱のこもった発表がなされ、ディスカッションが繰り返されていました。その光景を目の当りにし、自分の発表ではきちんと発表できるだろうか、質問に答えられるだろうか、と発表が始まるまで生きた心地がしなかったことを覚えています。しかしながら、そのような若輩者の発表でも諸先生方は質問を下され、その後の研究を進める上で大変、貴重な示唆を頂きました。以来、毎年夏に開催されるJACIに参加し発表をすることを一つの目標として、日々、実験を行っています。

私は、東京大学免疫細胞治療学(メディネット)講座の垣見和宏先生のご指導のもと、研究を行っています。当講座では、より効果の高い免疫細胞治療法を開発することを目的として研究を行っていますが、その中で私はマウスモデルを用いた研究を担当しています。マウスモデルを用いて免疫

細胞治療後の腫瘍局所と末梢の他の臓器における免疫応答を詳細に解析し、より効果の高い免疫細胞治療法を開発するための手がかりを得たいと考えています。また、腫瘍局所における免疫応答をPBMCや血清中のサイトカイン濃度を解析することで治療効果をモニタリングする手法を開発したいと考えています。

今回、私は「抗CD137抗体併用による腫瘍特異的CTL移入治療の増強」という演題で発表させていただきました。より効果の高い免疫細胞治療法を開発することを目的とした研究です。本総会ではペプチドワクチンからNKT療法、TCR遺伝子導入T細胞による輸注療法、さらにはiPS細胞を用いた治療法の開発まで様々な報告がなされていました。効果的な免疫細胞治療法を開発し、がんの治療に貢献したいと研究意欲をかき立てられました。

実験では失敗ばかりしてきましたが、ようやく、マウスモデルを用いて腫瘍局所と腫瘍以外の末梢組織における免疫応答を解析する武器がそろってきたところです。これらの武器を使って、効果的な免疫細胞治療法を開発することを夢見て、あきらめることなく研究に邁進したいと思います。

「医療の発展は医学の進歩から—第15回総会に参加して」

大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座 尾路 祐介

会員の皆様、6/30～7/1に大阪で開催されました第15回総会に多数の先生方にご参加頂き誠に有り難うございました。予想を大幅に上回る379名の方々にご参加頂き、ランチョンセミナーで用意したお弁当が足らなくなってデパ地下に40個のお弁当を買いに走ったり、立ち見の方多数で発表のQ&Aタイムごとにイスを通路に増設したり、と参加の先生方にはご不便をおかけしましたが、事務局としましては大変嬉しい悲鳴を上げさせていただきました。また、発表時間中、会場は活発な討議で熱気ムンムンで、その分会場外に人影はなく、企業展示や書籍販売をお願いしておりました担当としては心配になるほどでした。今回の学会に参加させていただき、癌治療における免疫療法の果たすべき役割とそれに対する期待の大きさを強く感じました。私自身はWT1ペプチドワクチン療法の実験を通して、診療の中で癌免疫療法を体験させていただいています。その中で、確かに効い

た！と手応えを感じる際には、自分は医療に変革が起きている現場に立ち会っているのだ、との思いを強くしています。総会での先生方のご発表を聞かせて頂き、熱い議論の会場に身を置きますと、医療の発展は医学の進歩によってもたらされる、という事実を改めて認識しまして、自分も少しでもそれに貢献致したいと考えております。基盤癌免疫研究会の時代から日本がん免疫学会へと我が国のがん免疫研究をリードして来られました諸先生方のこれまでの御努力に敬意と感謝を表しますとともに、本学会での熱い議論が明日の医療の発展につながることを期待しています。

末尾になりましたが、本総会の開催にあたりまして多大なるご援助を賜りました団体、企業の皆様に深く感謝いたしますとともに、開催の実務についてご助言・お助けを頂きました学会事務局の慶應大学鈴木良子様と第14回総会事務局の熊本大学入江厚先生に心より御礼申し上げます。

「「がんと免疫」と「がん免疫」

三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 生体防御医学 加藤 琢磨

この度は日本がん免疫学会NEWS LETTERに執筆の機会を与えて頂いて大変にありがとうございます。私は京大理学部で村松繁先生の研究室で、宇野賀津子先生(現ルイ・パスツール医学研究センター)や稲葉カヨ先生(現京大)の指導のもと博士前期課程を終え、後期課程に進学しました。後期課程における村松先生の指導方針は、「理学博士取得に必要な条件は、自分でサイエンティフィックに意義のある研究テーマをみつけて、それを明らかにする研究計画が立案でき、また遂行できる実験手技を身につけていること」で、ありました。ということで、博士後期課程に入ると全く放置され、自分で立てたテーマがマクロファージの抗原提示細胞機能に及ぼすGM-CSFの作用を調べるといふもので、とにかく我流でがむしゃらに実験し、上述の学位取得要件をいえるとは思えませんでした。1990年に博士号を取得しました。その後、東大医科研においてT-DC相互作用によるIL-12の産生誘導とTH1活性化機構の研究(+その他)を経て、2000年に三重大医学部栗林景容先生の教室に移籍しました。栗林先生はがん免疫をやろうと言われたのですが、蓋を開けると、「押しつけられたテーマじゃやる気にならんだろう」と言われ、またしてもがん免疫に直接関わることなく数年がたち、その後やっと、珠玖洋先生との共同研究からがん免疫の研究を本格的(?)に始めた浅学非才の身です。どうぞよろしくお願ひ申し

上げます。

さて、基礎免疫学から出発した私のがん免疫研究の中心的興味は「がんと免疫」です。即ち、“がん”が“がん”になる過程と、“がん”として存在し続ける過程で、自然免疫系と適応免疫系がどの様に“がん”と接しているのかを明らかにしたいと考えております。免疫系が必ずしも常にがんをおさえ続けているだけでなく、例えば抗腫瘍免疫に重要な役割を果たすTH1細胞も炎症を加速することで発がんに関与しうるだろうし、逆に担癌個体において抗腫瘍免疫応答を抑制している制御性T細胞も、炎症関連発がんの初期過程においては炎症を抑制することで発がんを抑制していることが明らかになってきつつあります。また、悪名高い腫瘍随伴マクロファージも時として強い抗腫瘍活性を発揮することも明らかになってきました。したがってある特定の免疫細胞のがんへ関与のしかたはフェーズごとに異なっているでしょう。また、ある特定のサイトカインも同様、共存する他のサイトカインのセット(コンテキスト)がフェーズによって変わるので、protumorであったりantitumorであったりしうるということが予想されます。Cancer immunoeditingを明らかにしたMCA発がんのみならず、他の発がん誘発実験系を用いて、「がんと免疫」を研究することで、「がん免疫」を強化する手助けができなかと考えております。

Japanese Association of Cancer Immunology

「まだまだ、長く、熱い戦いが続いている・・・」

国立がん研究センター中央病院 平家 勇司

「まだまだ、長く、熱い戦いが続いている・・・。」所用のため、がん免疫学会を途中退席するさいに、会場を振り返りながら思ったことである。

この学会の熱さの原因は、参加している先生方の熱意にほかなりません。発表そのものにも、他の研究者の発表に対する質問やコメントにも、それぞれの先生方の熱い思い、意気込みを感じ、圧倒されます。“日本のがん免疫研究は世界トップレベル”と言われていますが、それはこのような先生方によって支えられているのは間違いありません。

近年、既存の化学療法の限界を克服できる治療法として、がん免疫療法が注目されています。わが国は、研究者の責任において自由に臨床試験を行える環境下にあることから、がん免疫療法の臨床応用も数多く行われています。この中には、がんワクチンのように治験にまで進んでいるものもあれば、多くの細胞免疫療法のように研究と自由診療が混在しているもの、遺伝子導入リンパ球を用いた遺伝子治療のような最先端の臨床研究まで含まれています。その研究の形態は様々ですが、本研究会では、目を見張るような臨床試験結果が多数報告されていました。

私は最近、海外の臨床研究者、特に免疫療法の臨床開発に携わる研究者と接する機会に恵まれます。驚くのは、彼らは日本のがん免疫研究(特に基礎免疫)を称賛するものの、日本で行われている臨床研究をほとんど知らないことです。無論、日本発の論文はちゃんと読んでおられ、「日本ではすごいことがやられているらしい」ということは知っています。しかし、探索的研究結果の発表につづくはずの、次のステップの論文がなかなか出てこないため痺れを切らし、彼らの言葉を借りれば、「砂漠の中の泉(ものすごくきれいな水がこんこんと湧き上がるものの、知らないうちに消えてなくなっている)」に見えるのだそうです。その原因にはいろいろなことが考えられますが、TRの重要性が叫ばれる今、私たちはこの原因をどう考え、どう修正していくかを真剣に考える時期に来ているような気がしています。

「私が開発している免疫治療」という考えから一歩離れ、臨床試験とは何か、どうすべきなのかという原点に立ち返り、熱い気持ちをぐっと抑えて、臨床開発の経験豊富なチームを巻き込んだ臨床開発を行う時期に来ているのではないのでしょうか。

「特別寄稿：これからのがん治療の主役は免疫で」

独立行政法人 理化学研究所 豊島 久真男

第15回JACI総会で、がん治療の流れがやっとがん免疫へ向かい始めた、という感を強くした。その大きなポイントは、JNCIががん免疫に対して大きな関心を持ち始め、日本でも、がん免疫の企業主導型の治験が開始される、というニュースであった。加えて、特別講演の中で、杉山博士が、がん免疫をあらゆる治療に先駆けてスタートさせるのが最も有効であると言い切ったことはとても印象に残った。

がん免疫の研究者が、がん免疫療法の開発に苦勞してきた要因の一つが、新しいがん療法は、他に治療法がない末期がんの患者さんでテストするという原則であった。この中から多くのがん免疫研究者が見出してきた一つの流れは、免疫療法に入る前から反応の見られる抗原については、一般にその後のがん免疫療法に対する反応が良いという傾向であった。杉山博士もwt-1を用いた免疫療法で、同じ思いに達したものが、前述の発言になったのであろう。

がんの基礎研究は目覚しく発展し、複雑な発がんのメカニズムも徐々にベールをはがされつつある。その結果明らかになってきたことは、がんは本来生体の持つ機能の変異や調節異常に由来するものが殆どであり、人が長生きする限りがんは避けて通れないものであるという事である。

がんの治療については、早期発見、早期

治療で、多くのがんの5年生存率は目覚しく上昇した。それでも、がんによる死亡は社会の高齢化に伴って増加し続けている。発見の遅れたがんや、再発がんも、化学療法の進歩により一時的な小康状態を得る確率は飛躍的に高まった。しかし、残念なことに、化学療法によるがんの完全な治療はほとんど望めないため、末期の患者さんは、より強力な化学療法を受け苦しむことが多い。今まさにがんの免疫療法が真正面から検討されなければならない時期に達しているといえよう。

がん免疫の開発で重要なことは、抗原ペプチドやタンパクの選択にあることは言うまでもない。今一つ忘れてはならないのは自然免疫の刺激で、抗原提示を行うための自然免疫活性化に必要な、適切なアジュバントの開発と選択で、これからの大きなポイントになると考える。

因みに、東博士と故山村雄一博士が開発したBCG-CWSのアジュバントのみによる免疫刺激を外科療法に併用した複数のグループから、がんの外科手術に当たりリンパ節廓清の有無と、免疫強化の有効性を比較したところ、リンパ節廓清を行わない方の生存が良かったとの報告が出ている。まだまだ慎重な検討を要するとしても、今問題にするべき点を鋭く指摘している。

「特別寄稿：がん免疫40年」

北海道大学 名誉教授 細川 眞澄男

毎年、学術総会に参加して、新しい研究の成果を勉強させてもらっている。この度、編集者から何かを述べる機会をもらったので、筆者のがん免疫研究の40年を振り返ってみたい。筆者の願いは、がんの免疫療法が一人でも多くの人を救うようになることである。筆者が「がんの免疫」を研究し始めたのは1966年である。北海道大学医学部では第一病理武田勝男教授のがんの免疫が注目されていたが、まだ、全国的にはがん免疫が働くことが認知されてはいなかった時代である。筆者が師事した小林 博教授は武田先生の研究を引き継ぎ、発展させたお1人である。菊地浩吉先生もご夫婦で武田研究室のがん免疫研究を支えておられた。当時のがん免疫は可移植性のがん細胞の増殖が、予めがん細胞で免疫された同系動物で抑制できることの観察が主とした目的であった。しかし、免疫後に移植されたがん細胞の増殖は完全に抑制されても、すでに動物に増殖しているがんを免疫で抑制することは容易ではなかった。それではがん患者で免疫治療は全く期待できないことになる。その時代に、筆者らはウイルス誘発がんを用いた実験で、抗原性が高ければがん細胞は非免疫の正常同系宿主に増殖しないことを観察した¹⁾。それでは同系宿主に増殖する腫瘍すなわちがん患者で増殖している腫瘍は全て抗原性が低いのか。そうではないことも明らかになった。抗原性が高い腫瘍も増殖してくることがある。それは宿主がその高いがん抗原に無反応状態（一般的には免疫学的寛容状態をいう）になっている場合である。抗原性の高いウイルスがんの可移植系を樹立する時に宿主をウイルス抗原に寛容にしておくとも正常宿主では増殖しない腫瘍が増殖するのである。これらの研究は以下のことを教えてくれた。

1) 抗原性が高ければ癌細胞も免疫学的に拒絶される。2) がん患者で増殖しているがん細胞は抗原性が低だけでなく、生体の免疫学的攻撃を逃れる逃避機構を作り上げてしまっている。

次に筆者が解析したのは、免疫逃避機構を打ち破る手段の開発であった。筆者は早くから、免疫療法と化学療法の併用を試みた²⁾が、その併用効果を解析していて、化学療法が免疫逃避機構を打破する作用があることに気がついた³⁾。がん抗原に反応するT細胞にTcとTs (Treg)があるとすると、Tsの方がTcより化学療法剤に感受性が高く、低用量の化学療法ではTc活性が残る²⁾。もちろん強力な化学療法はTc活性も失われる。また、低用量の化学療法はマクロファージの抗腫瘍活性を増強するし⁴⁾、がん細胞のTGF- β 産生を抑制する⁵⁾。

このような実験成績から、筆者は低用量の化学療法を推奨したところで、研究が終わってしまった。免疫逃避からの脱却の手段としては、いやしくも免疫を研究している者であれば、例えばTreg細胞のマーカーであるCD25に対する抗体を用いることを考えるべきだろう。しかし、免疫逃避機構は複雑で多種多様である。同一のがん患者で複数の逃避機構が成立している可能性もある。低用量の化学療法はそれぞれに応じて働いてくれるので、免疫逃避からの脱却には抗がん剤を利用する手段があるような気がする。

参考文献

- 1) Cancer Res., 29: 1385, 1969.
- 2) Gann, 62:57, 1971.
- 3) 癌と化学療法, 11: 2700, 1984
- 4) Cancer Res, 45:1502, 1985
- 5) Cancer Immunol. Immunother., 45: 71, 1997.

Japanese Association of Cancer Immunology

第15回日本がん免疫学会総会寄付企業・賛助企業会員および団体(50音順)

寄付企業

財団法人大阪臨床免疫研究奨励会
大日本住友製薬株式会社
中外製薬株式会社

企業展示協力企業

ILS株式会社
株式会社医学生物学研究所(MBL)
株式会社エムエステクノシステムズ
株式会社キーエンス
東レ株式会社
株式会社ペプチド研究所
ミネルヴァテック株式会社
株式会社明治

書類販売協力企業

神陵文庫

広告協力企業

アステラス製薬株式会社
塩野義製薬株式会社
第一三共株式会社
大日本住友製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
日本イーライリリー株式会社
ファイザー製薬株式会社
株式会社プライミュン
ヤンセンファーマ株式会社

賛助企業会員

ILS株式会社
株式会社医学生物学研究所
グラクソ・スミスクライン株式会社
三洋電気株式会社
塩野義製薬株式会社
田辺三菱製薬株式会社
第一三共株式会社
中外製薬株式会社
日本メジフィジックス株式会社
ベックマン・コールター株式会社