

**JACI**

日本がん免疫学会

Japanese Association of Cancer Immunology

# NEWSLETTER

VOL.18 NO.1

来年は東京でお会いしましょう

(第19回日本がん免疫学会総会・第23回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム共同)

がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015

日時:平成27年7月9日(木)~7月11日(土)

場所:伊藤国際学術研究センター—伊藤謝恩ホール

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学本郷キャンパス内

<http://webpark1433.sakura.ne.jp/iccim/>

総会会長:松島 綱治(東京大学大学院医学系研究科分子予防医学)

\* 目次 \*

[2014年12月発行]

1. 「第18回 JACI 総会を振り返って」  
……安川 正貴(第18回日本がん免疫学会総会会長  
愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学)
2. 「Philip D. Greenberg さんの講演を拝聴して」  
……宇高 恵子(高知大学医学部 免疫)
3. 「シンポジウムに参加して」  
……垣見 和宏(東京大学大学院医学系研究科 免疫細胞治療学講座)
4. 「モーニングセミナーに参加して」  
……鶴殿 平一郎(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野)
5. 「第6回若手研究奨励賞を受賞して」  
……前田 優香(大阪大学大学院医学研究科 免疫学フロンティア研究センター)  
……吉川 聡明(国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野)
6. 「第18回 JACI 総会に参加して」  
……石山 賢一(京都大学大学院医学研究科 血液腫瘍内科学)  
……神原 佳織(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)
7. 「—がん免疫治療の架け橋研究に携わりまして—」  
……北村 秀光(北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫機能学分野)
8. 「がん免疫療法の時代が到来!？」  
……笹田 哲郎(神奈川県立がんセンター がんワクチンセンター)
9. “What’s new today?”— for the next cancer immunotherapies—  
……西川 博嘉(大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学)
10. 「行き止まり? レッドカーペット?」  
……和田 尚(大阪大学大学院 医学系研究科 臨床腫瘍免疫学共同研究講座)

## 「第 18 回 JACI 総会を振り返って」

第 18 回日本がん免疫学会総会会長 愛媛大学大学院医学系研究科  
血液・免疫・感染症内科学 安川 正貴

第 18 回日本がん免疫学会総会会長を務めさせていただいた愛媛大学の安川です。今回は四国で初めての開催となりましたが、429 名と過去最高の参加者をお迎えして、活発なご討議をいただき大変盛会裏に終了することができました。関係各位に厚くお礼申し上げます。今回の総会は、プログラム委員の先生方とご相談させていただき、最近のがん免疫研究の発展の原動力になっている免疫チェックポイント制御と遺伝子改変 T 細胞を大きな柱としてプログラムを編成しました。また、学会の国際化も意識して、英語発表のシンポジウムも増やすようにしました。

1 日目に開催した日本バイオセラピー学会との合同特別企画「免疫チェックポイント制御とがん免疫」では、この分野の第 1 人者である Lieping Chen 先生に招請講演をしていただきました。免疫チェックポイント制御によるがん免疫の治療効果を確信できる promising な内容に感激しました。また、北野滋久先生、西川博嘉先生、西村泰治先生、柴田昌彦先生による合同シンポジウムも大変有意義で活発なディスカッションが行われました。特別講演 1 では、Philip Greenberg 先生に主として TCR 遺伝子改変 T 細胞による養子免疫療法に関してご講演いただきました。この治療法開発はわが国でも開始されており、大いに参考になる内容でした。特別講演 2 では、私の恩師である笹月健彦先生に、免疫応答の中心を成す分子である HLA に関して、人類遺伝学的視点も含めてお話いただきました。HLA の多型性と多様性の意義を考えさせられる中身の濃い内容でした。シ

ンポジウム 1 「新たな手法によるがん免疫研究の進展」は presidential symposium として演者を選ばせていただきました。ヒト化マウス、iPS 細胞、生体分子イメージングの領域で最先端を走っておられる石川文彦先生、河本宏先生、横須賀忠先生に大変魅力あるお話を聴かせていただきました。シンポジウム 2 「がんに対する細胞治療の進展」では、岡村文子先生、垣見和宏先生、本橋新一郎先生、藤原弘先生、中沢洋三先生に、それぞれ APC、 $\bullet\bullet$  T 細胞、NKT 細胞、TCR- T 細胞、CAR-T 細胞を用いた細胞療法の最先端についてお話いただきました。その他、モーニングセミナーでは瀬谷司先生にアジュバント開発の最新情報を、また神奈木真理先生には成人 T 細胞白血病に対する免疫療法開発について興味あるご講演をいただきました。一般演題数も 100 題とこちらも過去最高となりました。

私は、「私のがん免疫研究の歩み - 感染免疫学からがん免疫学へ」と題して会長講演をさせていただきました。私が研究を開始した 30 数年前はまだがん免疫が学問として成熟しておらず、笹月先生からは標的が明らかなウイルス感染免疫学をやるように指導されたことを思い出しながら話をさせていただきました。昨年 Science 誌が Breakthrough of the year 2013 として Cancer immunotherapy を選出したように、がん免疫が真の治療として広く認知されるような時代がやっと到来したと感じています。このような時期に本学会総会を担当させていただいたことに、伊東理事長はじめ関係各位に改めてお礼申し上げます。

## 「Philip D. Greenberg さんの講演を拝聴して」

高知大学医学部 免疫 宇高 恵子

Greenberg さんは、WT1 および mesothelin をモデル抗原として、抗原特異的 TCR 遺伝子を導入した自家 CD8 T 細胞を用いた抗腫瘍免疫療法の開発の様子を紹介してくださいました。彼らは、免疫寛容を逃れた TCR は至適 affinity を持ちにくいことから、TCR に MHC-ペプチドに対する affinity を高める変異を導入する工夫をしました。まず、phage display 法を用いて TCR の変異を網羅的に探索し、次に、それら高 affinity TCR の遺伝子を CTL に導入しました (Schmitt et al., Blood 122, 348-356, 2013)。その結果、供与された TCR を発現する高 affinity CTL は、効率よく WT1 腫瘍抗原を発現する細胞を認識し、また、移入した CTL は、WT1 を組み込んだ LCMV をマウスに感染させることにより、in vivo でも、低 affinity CTL に比べて、よく増殖することが明らかになりました。一方、懸念されていた WT1 を自然に発現する正常組織に対する攻撃は観察されませんでした。これは、彼らがヒトへの応用を想定して、endogenous TCR を発現する CD8 T 細胞に重ねて TCR 遺伝子を導入するデザインを採用しており、endogenous TCR との heterodimer による反応性が出現してもおかしくない状況であることをふまえると、勇気づけられる結果です。

今回 Greenberg さんはさらに、これら高 affinity CTL の、担がんマウスにおける抗腫瘍活性について発表をされました。高 affinity CTL は、担がんマウスに移入当初は高い抗腫瘍活性を発揮するものの、腫瘍に浸潤した CTL は一ヶ月ほどで low affinity

CTL 同様、抗腫瘍活性が減弱しました。これら CTL には、PD1, Lag3, 2B4, CTLA-4, CD160, granzyme B などの発現が高まり、慢性的な抗原曝露の結果起こった機能的な変化であろうと推測しています。これは、腫瘍の微小環境を理解することの必要性を改めて喚起させる結果です。腫瘍免疫の開発は単に T 細胞誘導に留まらず、抗腫瘍反応の“場”を誘導する工夫が必要であることを強調する発表であったと印象に残りました。

今後、免疫療法の modality が免疫チェックポイント阻害剤、ペプチド免疫、CAR 等の option を含めて検討される中で、免疫応答の“場”の誘導が共通した課題であるのは疑いのないところです。一方、臨床応用を考えると、導入する TCR のアロ反応性の検討はより慎重に行う必要があると感じました。胸腺で正の選択を経て成熟した自己 MHC 拘束性の T 細胞レパートリーには、特定のアロ MHC 分子に反応する T 細胞が 100 個に 1 個程度の頻度で存在します。人類の集団には数百を超える多様なアロ MHC 分子が存在することから、大半の T 細胞は何かのアロに反応性を有することが推測されています。動物実験では、TCR 移入の結果、アロ反応による GvHD も観察されています。近い将来、臨床試験で特定の腫瘍抗原を認識する TCR の導入療法が試される過程で、アロ反応性の程度も複数の TCR について明らかとなるでしょう。TCR 導入療法の将来像も、そのすだれ越しに、より鮮明かつ堅牢に見えて来るのではないかと楽しみにしています。

## 「シンポジウムに参加して」

東京大学大学院医学研究科 免疫細胞治療学講座 垣見 和宏

このたびは、第18回日本がん免疫学会のシンポジウムにて、発表の機会をいただきましたこと、また、JACI NEWS LETTER に寄稿する機会をいただいたことに感謝いたします。

本総会のシンポジウムでは、いずれも今後のがん免疫治療の発展において重要なテーマに関する演題が集結し、iPS、免疫チェックポイント、TCR 遺伝子導入、CAR といったキーワードが組み込まれ、大変興味深く拝聴しました。このようなシンポジウムを企画していただきました会長の安川先生と関係各位に深謝申し上げます。

シンポジウム1では、理研の石川先生が、ヒト由来のリンパ球をもつ免疫系ヒト化マウスを構築され、CD8 陽性 T 細胞が HLA 拘束性のサイトカイン産生と細胞傷害性を示したことを発表された。また、白血病をマウス体内で再現し、白血病幹細胞の分子標的医薬の探索に用いる研究について発表され、ヒトでは実施困難な in vivo 研究に有用なツールとなる可能性を示された。

京都大学の河本先生は、T 細胞から iPS 細胞を樹立し、これを増殖させた後、再度 T 細胞に分化させるという方法で CTL を大量に取得する研究内容について報告された。この、一旦 iPS 細胞に巻き戻したあと増殖・分化させた T 細胞(T-iPSC)のバンクを構築し、アロ移植へ応用することについても構想されており、これまで大量に投与することが困難で

あった CTL を臨床に用いるための一つの克服法を示された。

理研の横須賀先生は、イメージングの手法を用いて T 細胞の活性化や TCR のダウンレギュレーションのメカニズムを明らかにされ、CTLA4 と PD-1 の 2 つの抑制分子はそれぞれ異なるメカニズムで TCR の活性化を抑制していることを示された。イメージングによって TCR とそれに関与する分子を時間的・空間的に解析することで、相互関係を直接確認できる説得力のある報告であった。

シンポジウム2では、愛知県がんセンターの岡村先生が artificial APC を用いた CTL 誘導について発表され、がん細胞が TAP 非依存的に抗原提示を行っている可能性を示唆された。千葉大学の本橋先生は、高度医療に認定された非小細胞肺癌における  $\alpha$ -GalCer pulsed APC を用いた NKT 活性化療法について報告された。愛媛大学病院の藤原先生は TCR 遺伝子導入 T 細胞療法の現状と課題について、信州大学の中沢先生は CAR-T 細胞の概要と展望について発表が行われた。

シンポジウムを通じ、がん免疫の分野で克服しなければならぬ課題と、今後の展望を再認識することができた。がん免疫の分野ががん治療のなかで注目され始め、急速な発展が見込まれる時期にあるなか、本学会の重要性と社会に対する責任を感じることができた。

## 「モーニングセミナーに参加して」

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野 鵜殿 平一郎

愛媛での大会では瀬谷先生のモーニングセミナーを座長として拝聴させていただき光栄を得た。免疫チェックポイント制御が世界を席卷するこのタイミングで先生のお話を歴史的背景とともに聴く機会を得て、改めて瀬谷先生の研究者としての“ぶれない姿勢”、執念のようなものを感じた。早朝にもかかわらず多くの聴衆があった。

1989年、故ジェーンウェインが Immunologist's dirty little secret (=免疫アジュバント) について発表し、既に25年が経過した。Pathogen-associated molecular pattern (PAMP) に加え、マツインガーにより Danger theory, Danger (damage)-associated molecular pattern (DAMP) という概念が提唱された(1994年)。異物であっても危険でなければ攻撃しない、という仮説であったが本邦の古典的免疫学者の間ではすこぶる不人気であった。その後、瀬谷先生、審良先生を初めとした本邦の俊英らによってこの分野は熟成し、遂にスタインマン先生らがノーベル医学生理学賞を受賞するに至った。然るべき Toll 様受容体アゴニストと複数のがん抗原ペプチドの投与で、がんワクチンは飛躍的な進歩を遂げると予測されたが以外にも落とし穴があった。Toll 様受容体により活性化された抗原提示細胞に何が起こるのか？一言で言えば免疫増強作用であるが、必ず

負の側面をもつということである。特に核酸認識システム (TLR3, 7, 9) の破綻 = 免疫の破綻を意味し、核酸系免疫アジュバントの危険性が喧伝されたのである。内因性の核酸は素早く分解されて炎症を誘発することは無い。しかし、エンドライソソーム内に取り込まれた dsDNA はライソソーム内の DNA 分解酵素が消失すれば大量の IFN 産生により胎生致死をもたらす。血中の分解酵素が消失すれば SLE 様症状を誘発するなどの事象を見てもわかるように、外来の dsDNA アジュバントの危険性は明らかである。これは RNA の場合も恐らく同様で、エンドサイトーシスにより取り込まれた dsRNA (ポリオウイルス) は細胞質にリークし MDA5/RIG-I をも活性化して、過剰な I 型サイトカインの産生を引き起こす。瀬谷先生のグループは一本鎖 RNA であっても、ある二重構造をとったものは TLR3 には認識されるが MDA5/RIG-I に認識されないことを発見し、この事実を基に麻疹ウイルス由来の二重構造 RNA 鎖を用いた化学合成 TLR3 アジュバントを作製した。CTL 誘導能はそのままでサイトカインを出さないアジュバントの作製に世界で初めて成功されたわけで、安全性の担保された本格的なアジュバントになる。今後の臨床応用を見据えたご研究から益々目が離せないと感じた。



## 「第6回若手研究奨励賞を受賞して」

大阪大学大学院医学研究科 免疫学フロンティア研究センター 前田 優香

この度は、第6回日本がん免疫学会若手奨励賞を賜り誠に有難うございました。総会長である安川正貴先生、選考委員の諸先生方に厚く御礼申し上げます。また、急用により参加できなかったことが大変残念ですが、この場をおかりしてお詫び申し上げます。

今回私共は制御性 T 細胞 (Regulatory T cell : Treg) の免疫抑制機構の詳細について発表しました。Treg は免疫自己寛容に必要な不可欠な存在です。しかしながら、Treg がどのように腫瘍抗原などの自己抗原反応性 T 細胞を安定的にコントロールするのか、というメカニズムに関しては明らかになってはいませんでした。本研究によって私共は、Treg が抗原提示細胞の共刺激機能のコントロールを介し、High affinity 自己反応性 T 細胞は apoptosis により排除し、Low affinity 自己反応性 T 細胞を強力なアネルギー状態にすることにより自己反応性 T 細胞を抑制していることを見出しました。特に Treg の分画や分化の面でヒトとマウスは大きく異なるためヒトにおいてこのような重要なメカニズムを明らかに出来たことは今後の研究に大きなインパクトを与えられたと自負しています。さらに、このアネルギー状態の T 細胞は CCR7 陽性でありながら様々な Co-inhibitory 分子を共発現しており、1 回分裂後分裂を停止する、というユニークな特徴を有していました。培養ウェル中の APC の共刺激分子の発現も低下しており、Treg は APC を介して自己反応性 T 細胞を抑制していました。単に“アナージックな T 細胞が免疫寛容を成立させている”といった従来の曖昧だった概念から、“アナージックな T 細胞”を細胞表面マーカーにより同定出来るということが明らかになり、腫瘍抗原に対する免疫寛容について今後さらに研究を進めていきたいと考えております。本研究を遂行

するにあたり意義や目的に深い賛同をして頂いた多くの方、特に健康人ドナーとしてサンプルの供与に多くの協力を頂きました。心から厚く御礼申し上げます。

私は現在、ニューヨークにある Memorial Sloan Kettering Cancer Center の Dr. Jedd Wolchok の研究室に在籍しております。こちらの教室では主に Immune Checkpoint Blockade による臨床治験、Pre-clinical study としてマウスモデル使用した併用療法の研究を行っています。本邦でも初めて Immune Checkpoint Blockade である Nivolumab (Anti-PD-1 mAb) が承認されました。米国ではすでに多くの薬剤が承認され Immune Checkpoint Blockade 同士の併用療法の検討がなされています。さらに、他の経路や分子に着目した新たな薬剤 (e.g. BRAF/MEK inhibitor, anti-CCR4 mAb...) がぞくぞくと登場し、これらと免疫療法の併用も進んでいます。一方抗 CCR4 抗体は日本発の抗体医薬として成人 T 細胞白血病に対して治療実績があり、固形がんに対してもその効果が期待されています。しかし、ツールが増えてもその効果を適正に評価する技術なくしては治療法として確立することは不可能です。今後は海外で実績のある薬が日本へ、また日本発の薬剤が海外へと動く、まさにボーダーレスな時代がやって来ます。その時に適正な判断が下せるよう、少しでもお役に立てるようにこちらで研鑽を積みしたいと思います。

最後になりましたが大学院時代からご指導頂いております、大阪大学 坂口志文先生、西川博嘉先生、教室員の皆様に感謝申し上げます。初めて本学会に参加してから7年目に目標としていた奨励賞を頂戴することができました。今後もこの榮譽に恥じないよう精進してまいります。

## 「第6回若手研究奨励賞を受賞して」

国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野 吉川 聡明

この度は若手奨励賞を賜り誠にありがとうございました。受賞にあたり、日本がん免疫学会関係者の皆様並びにこれまでご指導を賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

私は、第11回基盤的癌免疫研究会から本総会に参加させて頂いております。いつも活発な議論が繰り広げられる熱い雰囲気には刺激を受けるとともに、質の高い議論の内容から多くのことを学ばせて頂いております。また、参加されている先生方との距離がとても近く、直接話し、知識や技術をご指導いただけることもこの総会の魅力であり大変感謝しております。

私は国立がん研究センターに勤務して8年目になりますが、主にペプチドワクチン臨床試験での患者検体を使用した免疫モニタリングを行ってきました。ワクチン投与後に患者体内で特異的免疫が誘導されているかを確認するだけでなく、効果が得られた人は何故効いたのか、効かなかった人との違いは何か、などを明らかにすることを目指して研究しております。

今回の発表演題「Glypican-3(GPC3) ペプチドワクチン投与後の投与局所及び腫瘍局所でのペプチド特異的 CTL の解析」では、ワクチン投与後の患者組織検体からペプチド特異的 CTL の検出を試み、その機能解析を行いました。ペプチドワクチンの臨床試験はこれまでに数多く行われておりますが、末梢血を使用した免疫モニタリングは行われていても、一番大事な腫瘍局所での免疫応答を患者で調べることは困難であることが現状です。我々は、

ワクチン投与後の腫瘍組織から樹立した GPC3 ペプチド特異的 CTL クローンと、末梢血中で増加したペプチド特異的 CTL の TCR が同一であったことを示し、ワクチン投与後に患者体内で誘導された GPC3 ペプチド特異的 CTL が腫瘍局所に浸潤したことを明らかにしました。また、ワクチン投与部位の皮膚生検組織においても GPC3 ペプチド特異的 CTL が存在していることも示しました。今回の結果から、GPC3 ペプチド特異的 CTL が腫瘍局所に浸潤したことを示しましたが、その数はそれほど多くなく、課題も浮き彫りになったと考えております。全体を見ても多くの患者で効果が得られたわけではありませんが、数例の患者では大量の CTL の腫瘍内浸潤とともに腫瘍の縮小効果が見られており、このような反応を全ての患者で起こすための改良を、今後基礎研究の成果をさらに積み上げることで進めていきたいと考えております。

この度、奨励賞というかたちで皆様から研究成果を評価して頂いたことは、大変光栄であり、今後の大きな励みになりました。また、これまでの研究成果は多くの患者さんからご提供いただいた検体を用いて得られたものであり、新しい治療法を開発し患者さんに届けることができるようにこれからも努力していきたいと思っております。

最後に、本研究を行うにあたり、思い切り研究できる環境を整え、研究への情熱を近くで見せて下さる中面哲也先生をはじめ、ご指導ご協力を頂きました多くの先生方に御礼申し上げます。ありがとうございました。

## 「第 18 回 JACI 総会に参加して」

京都大学大学院医学研究科 血液腫瘍内科学 石山 賢一

この度、第 18 回 JACI 総会に初めて参加させて頂きました。これまで“がん免疫”に対して興味を抱いていたものの参加できずにおりましたが、今回発表する機会を頂いて参加し、多くのことを学ばせて頂きました。私は造血器腫瘍に対する NK 細胞の免疫学的な意義の解明をテーマに研究に従事してまいりました。研究期間としては 3 年ほどでまだまだ若輩者であり、それ以前は臨床医として造血器腫瘍の診療に従事しておりましたので、今回の JACI で様々ながん免疫治療に関する演題を拝聴しながらも、自分自身が、実臨床としての可能性といったような臨床的な観点から見ていることを改めて認識致しました。シンポジウムの「がんに対する細胞治療の進展」は非常に印象深く、治療効果はもちろんのことですが、その利便性や将来性といったものも、それらが治療法として確立していくための重要な要因であることを改めて感じました。造血器腫瘍においてはご存じのように同種移植という、いわば大胆な免疫療法ともいえる治療法が多くの施設で可能になってきています。同種移植は臨床的な経験に基づいて up to date され、広く普及してきていますが、その治療効果のメカニズムに不明なところも多く、実臨床が基礎医学より先行してしまっている側面もあるかと思えます。今回の JACI で発表された、多くの固形癌に対するがん免疫療法の開発、応用に関する

演題は、これまでの基盤的がん免疫研究に基づいた確かな臨床的可能性を提示しており、臨床のための基礎研究の重要性を改めて認識しました。また、今回の JACI のテーマにもありますように、免疫機構を利用した癌治療の臨床応用への躍進ぶりを目の当たりにするとともに、この躍進が可能になるまでに地道で膨大な基礎研究が積み重ねられてきたことを感じずにはられませんでした。また、ペプチドワクチン、細胞療法などの演題は、研究と臨床を上手く繋げて発展させてきた内容が多く、自分の行っている研究も両方に発展できればという期待を抱きました。これまで造血器腫瘍の診療に従事しておりましたので、中でも愛媛大学、三重大学が進めておられます T 細胞受容体遺伝子導入 T 細胞を用いた細胞免疫療法の分野は、これまでの繊細とはいえない同種移植に対抗する洗練されたオーダーメイド的免疫遺伝子治療の橋掛けとなり得る分野として、大変興味深く拝聴させて頂きました。この学会は、何よりも学会全体を通してがん免疫治療という目標を明確に持った先生方の熱意が充満して自分もそれに引っ張られるような雰囲気があり、今後の研究にあたって大きな刺激となりました。今後も、この JACI から多くのがん免疫治療を学び、自分も発表することができればと思います。



## 「第 18 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 神原 佳織

この度、第 18 回 JACI 総会に初めて参加させていただき、また、このような若輩者に JACI News Letter に寄稿の機会を与えていただきまして有難うございます。

初の学会発表にむけての準備期間、愛媛、それも道後温泉が近いという立地のおかげで、発表の緊張が募る中、この日を楽しみに準備を進めることができました。

開会当日、大きなホールと会場と座りきれないほどの参加者数に圧倒されつつも、各発表者の方々による興味深いプレゼンテーション、そして会場からの積極的な質疑に自分も議論に加わるように勉強しなくてはと、熱い気持ちになりました。

2 日目、いよいよ自分の発表の時が迫ると、緊張のあまり壇上へ上がる足が震えていましたが、あっという間に 5 分が経過し発表を終えると、数名の先生方からご質問をいただき、貴重なご意見を頂きました。発表後、関心を持っていただいた先生とお話しする機会があり、ディスカッションすることができたため、今後の実験を進める上で非常に良い経験をさせていただきました。このような交流ができるのも、活気ある JACI 総会があつての事と感謝するばかりです。

私の所属する東京大学免疫細胞治療学(メディネット)講座では、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施しています。私は主に垣見和宏先生のご指導の下、臨床研究のデータを取得、解析等を行っております。

そんな中で、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞を静脈投与する臨床研究では  $\gamma$   $\delta$  T 細胞が体内に蓄積する傾向が得られた一方で、腹水中に投与する臨床研究においては、なぜか殆ど蓄積が確認できませんでした。その「なぜ」から始まった検討が  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の表面マーカーでした。 $\gamma$   $\delta$  T 細胞の抑制マーカーで特に顕著だったのが、活性化すると強く発現する Tim-3 で、Tim-3 は Galectin-9 と結合することで Th1 細胞にアポトーシスを誘導される事が知られていますが、その作用を阻害できれば、より効果的な  $\gamma$   $\delta$  T 細胞治療を行えるのではないかという考えから実験を重ね、今回の発表のテーマとしました。

実験では予想通りにはいかない結果が得られる事も多々ありますが、思い込みにとらわれず、一つ一つのデータに表れる真実を見極めながら、実験を進めていきたいと考えています。そしてまた JACI 総会に参加し、熱いディスカッションできる日を楽しみにしています。

## 「-がん免疫治療の架け橋研究に携わりまして-」

北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫機能学分野 北村 秀光

この度は、日本がん免疫学会 NEWSLETTER 誌に寄稿の機会をいただきましてありがとうございます。前回、平成 22 年に寄稿のお話を頂いて以来、今回で 2 回目となります。これまで、がんワクチン・細胞治療の開発に向けて、多施設共同・産学連携体制にて架け橋研究(トランスレーショナルリサーチ)を行なう機会を得ましたので、その中で感じたことなど述べさせて頂ければと思います。

私は、これまで宿主免疫調節の中枢を担う樹状細胞とヘルパーT 細胞に焦点をあて、免疫機能の制御メカニズムを解明するとともに、がんに対する新しい免疫療法への応用に繋ぐための基礎研究を行ってまいりました。そこで得られた基盤的がん免疫研究成果をもとに、北海道大学病院・大学院医学研究科、さらに全国の大学・大学病院の医師・研究者と連携した臨床研究に従事する機会を得ました。

平成 18 年に北大に赴任した当初、がん患者さんからアフエーシスにより回収したリンパ球より誘導した樹状細胞を用いたワクチン治療臨床試験に携わりました。その際、前職であった理研 RCAI 時代にマウスモデル実験で学んだとおり、樹状細胞は非常に優れた抗原提示能を持つ免疫担当細胞であることをあらためて強く認識することができました。当時ご担当の先生から「樹状細胞治療後も他の治療の効きが良いですね」というお言葉をかけて頂いたことが非常に記憶に残っております。

引き続き、平成 20 年より、がん抗原ヘルパーエピトープとキラーエピトープとを結合したロングペプチドを使用したがんワクチン治療開発に携わり、実際に樹状細胞により持続的に提示され、抗原特異的ヘルパーT 細胞とキラーT 細胞を効率的に誘導・

活性化することが全臨床試験系で示されるとともに、ワクチン投与により、がん患者さんの生体内にても本当に強く抗原特異的免疫応答が惹起されることに非常に感銘いたしました。さらに、一部の症例に有益な知見が得られたことに加え、ワクチン投与を担当された先生にモニターと一緒に見ながら「マーカーが下がったんだよ!」と突然声をかけられ、驚かれたことが、私自身にとっても望外の喜びでした。

一方、ワクチン投与後に誘導された抗腫瘍免疫応答が臨床効果に直接結びつかない症例や、ワクチンの頻回投与による抗腫瘍免疫応答の疲弊が生じた症例も認められたことから、個々のがん患者の治療前、およびがんワクチン治療過程での免疫応答性について解析を行い、より詳細にがん患者さんの免疫状態を評価し、被験者の選択・治療の判定基準として活用するシステムの構築の必要性を強く感じました。

当然のように、ヒト免疫システムは千差万別であり、一人ひとりの患者さんに応じた安心・安全かつ効果の高い個別化医療の実施には、被験者の免疫状態を判定する標準化された解析・評価方法の確立が必須と考えています。そこで現在、私たちは個々の免疫体質を判定する新規バイオマーカーの探索と同定を行い、精度の高い免疫モニタリング法の確立を目指した研究を行っています。

最後に、がん免疫治療は三大標準がん治療に続き、第四の治療法として確立される日も近づいていると強く感じております。そのなかで、今後のがん免疫治療の発展に、微力ではございますが、少しでも貢献できれば幸いに思います。

## 「がん免疫療法の時代が到来！？」

神奈川県立がんセンター がんワクチンセンター 笹田 哲朗

米科学誌 Science は 2013 年の重要な科学業績 “Breakthrough of the Year” の第一位に “Cancer Immunotherapy” を選んだ。抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1/PD-L1 抗体などの immune checkpoint inhibitor やキメラ抗原受容体 chimeric antigen receptor (CAR) を用いた遺伝子改変 T 細胞療法などの臨床試験での治療成績が評価された結果である。また、今年6月の American Society of Clinical Oncology ( ASCO ) 総会では “Cancer Immunotherapy” のセッションが各臓器ごとに設けられており、がん治療におけるパラダイムシフトが起こりつつあると感じられた。つい最近まで腫瘍免疫学を専門としない研究者、臨床医よりがん免疫療法に対して懐疑的な視線を向けられることも少なくなかったことを思うと、隔世の感があり大変喜ばしいことである。

とはいうものの、現時点では、限られたがん種の限られた患者に有効性が確認されたに過ぎず、がん免疫療法が本当の意味で第4のがん治療法として公認されるにはまだまだ乗り越えるべき壁も多いと考える。たとえば、最近注目されている immune checkpoint inhibitor は免疫学的な視点からは“非特異的免疫療法”に他ならず、非特異的に活性化されたT細胞集団の中にかん特異的なT細胞が含まれる場合にのみ抗腫瘍効果が得られるようだ。一方、活性化されたT細胞集団のなかには自己抗原特異的なT細胞が高頻度に含まれ自己の正常組織を攻撃するため、自己免疫疾患をしばしば合併する。従って、今後 immune checkpoint inhibitor の臨床効果を高め汎用性をもたせるためには、がん特異的なT細胞を選択的に増やす“特異的免疫療法”との併用が望ましいと考える。

ただし、白血病に対する CD19 を標的とした CAR 遺伝子改変 T 細胞療法などを除き、残念ながら“特異的免疫療法”として特筆すべき臨床成績は少ない。“特異的免疫療法”がこれまで苦戦してきた原因の一つとして、標的とする抗原の免疫原性の低さが指摘されている。これまでに実施されてきた“特異的免疫療法”臨床試験のほとんどが遺伝子変異のない野生型自己抗原を標的としており、抗原に対する低い免疫反応(負の選択や免疫寛容による high avidity なT細胞の消失)に問題があると推測されるため、我々は“特異的免疫療法”の標的として遺伝子変異由来の抗原(neoantigen)に注目している。遺伝子変異由来の抗原(neoantigen)は、免疫系からは“非自己”として認識されるために high avidity な特異的T細胞が存在するうえに、癌悪性化に関与する突然変異遺伝子(Driver mutation)を標的とすれば癌細胞での抗原喪失による免疫監視機構からの逃避も起こりにくい、と期待される。実際、たとえば immune checkpoint inhibitor による治療効果は、紫外線や喫煙などの影響により遺伝子変異を多く認めるがん種(悪性黒色腫や肺扁平上皮がんなど)で高いと報告されている。抗がん剤の世界において、その主流が正常細胞にも存在する野生型分子を標的とした“殺細胞性抗がん剤”から遺伝子変異分子を標的とした“分子標的薬”に移行しつつあるように、がん免疫療法においても遺伝子変異由来の抗原(neoantigen)を標的とした個別化治療がブレイクスルーになると期待している。

希望と失望を繰り返してきたがん免疫療法の臨床開発であるが、今後数年間に飛躍的な進展を期待したい。

## 「“What’s new today?” – for the next cancer immunotherapies –」

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 西川 博嘉

私は今井浩三会長のもと札幌で開催された第4回総会から日本がん免疫学会に参加しています。当時は新たながん抗原が次々と同定されるとともにペプチドワクチンの臨床試験が開始され、がん免疫療法が将来新しいがん治療として受け入れられるのでは、という期待が高まった時期でした。それから15年が経ち、本年の第18回総会では Dr. Lieping Chen が特別講演で示されたように、悪性黒色腫をはじめとする様々ながん腫で免疫チェックポイント阻害剤の臨床応用が進み、また Dr. Philip Greenberg の講演にあった様に細胞療法でも劇的な臨床効果が示され、まさにがん免疫療法はがん治療の選択肢の一つとなりつつあります。

1998年に三重大学珠玖洋教授のもとで腫瘍免疫の研究を始め、その後 Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dr. Lloyd J. Oldのもとに留学しました。その頃 NIH の Dr. Rosenberg からペプチドワクチンに対する否定的な総説が出され、MSKCCにも Dr. James Allison が赴任され、免疫チェックポイント阻害剤、とりわけ抗 CTLA-4 抗体が開発されていくところを目の当たりにしました。そんな中で私は現在も継続している制御性 T 細胞ががん免疫応答に与える影響を検討し、がん・精巢抗原 NY-ESO-1 に対する抗体反応および CD4+T 細胞応答と制御性 T 細胞抑制の関連を明らかにしました。本学会を支えてこられた高橋、珠玖、上田、中山先生方も学ば

れた Dr. Old 研では、夕方になると表題の言葉を皮切りにその日の進捗を Dr. Old に報告します。これは大変なプレッシャーではあるのですが、今ではその日の自分のデータを咀嚼し、次の実験を考える上で大変重要な機会だと思っています。私などはなかなかデータが出ず”Dr. Not Yet”というあだ名までつけられる始末でしたが、、

帰国後も”What’s new today?”が”What’s new this week?”に変わり、引き続き Dr. Old から腫瘍免疫学を学ばせて頂きました。2011年11月に他界される直前の電話で、CD8+T 細胞に対する制御性 T 細胞の抑制機構はどうなっているのか?について議論し、”Talk it soon”と電話を切ったのが最後になりました。本年の第18回総会で私達のグループから自己抗原(腫瘍抗原)特異的 CD8+T 細胞は、制御性 T 細胞を介した抗原提示細胞の活性化の抑制を介して特徴的なアネルギー状態に陥っていることを報告し、若手奨励賞を頂くことができました。少し”Dr. Not Yet”を脱したのではないかとホッとしております。他方、このメカニズムが明らかになったことにより、さらに効果的ながん免疫療法の開発の糸口が見えてきました。今後、がん免疫療法がさらに発展し、がん治療のより重要な選択肢になっていくことに少しでも貢献できる様、研究を続けていきたいと思っています。



## 「行き止まり?レッドカーペット?」

大阪大学大学院 医学系研究科 臨床腫瘍免疫学共同研究講座 和田 尚

アメリカではベンケーシーを着こなし、昭和には黒いマントをはおり顔に斜めの傷跡でどこにでもあらわれ、ドクターヘリに乗れば崩落現場にも、遡れば坂本竜馬を治し抗生剤を自主生産、背中に龍を浮かばせ夜な夜な屋上で手術イメージトレーニングもすれば、白い巨塔の主からは疎まれながらも「私、失敗しないので」とうそぶく。毎日、無影灯下の術野をのぞき込み、夜は臨床カンファに明け暮れる、というイメージを持って外科医を志したはずなのですが…

道を踏み外した外科医。免疫学界の某重鎮に最初に言われたのが、岡山大学・免疫学教室での助手時代でした。大阪大学・消化器外科での研修を終え、学位の研究を中山睿一先生に指導いただいた縁で、軽い気持ちでその職を得た1990年代始め、まだまだ外科医に戻るつもりで、その言葉を聞き流していました。その某重鎮に2度目に同じ言葉を言われたのが、消化器外科教室に戻りながらも NY-ESO-1 抗原を用いた臨床研究やがんワクチン臨床試験を始めていた2004年のことです。思い返すと、それぞれの時期に私の免疫研究において個人的にエポックメイキングな出来事があり、関連付けてよく覚えています。前者はマウス腫瘍細胞株RL♂1の腫瘍抗原Aktの発見であり、他方はヒト腫瘍抗原 NY-ESO-1 によるがんワクチンの著効患者さんとの邂逅です。後者の時期は確かに外科医としての臨床経験を基礎研究の年数が上回り、免疫療法の面白さにのめり込んでいた時期でもあり、漠然と臨床と

基礎の狭間を歩んでいるなあと、その言葉に少し納得していました。トランスレーショナル・リサーチというカッコいい言葉はその頃から公民権を得始め、その時流に乗って、手術場から距離を置くようになってもう十数年、結局、某重鎮の言葉が現実となりました。

ではどこに迷いこんだのでしょうか。当院消化器外科では、担当のがん患者への術前後からの化学療法ラインを多く持っており、私が行っているような多彩な免疫療法も再発など進行癌には試験・治験の枠の中で選択肢の一つとして認知してもらっています。特にPD-1やCCR4抗体医薬臨床治験を実施して以来、免疫療法も周知となり、外科医が片手間にできるほど試験や治験は手続きや手順は簡単ではないこともあり、多くの患者さんを紹介してもらい、一手に引き受けています。そんな中、大阪大学に最先端医療イノベーションセンターが新設され、消化器外科の森正樹・土岐祐一郎両教授と免疫学フロンティア研究センター・坂口志文教授のお世話になり、臨床腫瘍免疫学共同研究講座に新たな職を得ることとなりました。研究の方向性は変わりません。迷い込んだ先にトランスレーショナルな架け橋が存在していた感があります。

しかしですよ、橋の先はどこにつながっているのか未だ見えていません。行き止まり?崖?いばら道?ご協力、ご援助のほど何卒よろしく願いいたします。

Japanese Association of Cancer Immunology

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Japanese Association of Cancer Immunology

## 第17回日本がん免疫学会総会寄付援助企業・賛助企業会員および団体(50音順)

ご協力いただいた企業

## ● 広告

アステラス製薬株式会社  
 アレクシオンファーマ  
 医療法人順天会放射線第一病院  
 エーザイ株式会社  
 大塚製薬株式会社  
 小野薬品工業株式会社  
 グラクソ・スミスクライン株式会社  
 サノフィ株式会社  
 塩野義製薬株式会社  
 四国八州薬品株式会社 松山営業所  
 住商ファーマインターナショナル株式会社  
 セルジーン株式会社  
 大日本住友製薬株式会社  
 武田薬品工業株式会社  
 田辺三菱製薬株式会社  
 株式会社ツムラ  
 帝人ファーマ株式会社  
 日本製薬株式会社  
 日本臓器製薬株式会社  
 ノーベルファーマ株式会社  
 ノベルティスファーマ株式会社  
 ファイザー株式会社  
 富士製薬工業株式会社  
 藤本製薬株式会社  
 ブリストル・マイヤーズ株式会社  
 ファイザー株式会社  
 富士製薬工業株式会社  
 ブリストル・マイヤーズ株式会社  
 ベイ バイオサイエンス株式会社  
 ミヤリサン製薬株式会社

持田製薬株式会社  
 ヤンセンファーマ株式会社  
 和光純薬工業株式会社

## ● 寄付

アステラス製薬株式会社  
 MSD 株式会社  
 正晃株式会社  
 第一三共株式会社  
 大日本住友製薬株式会社  
 帝人ファーマ株式会社  
 日本製薬株式会社  
 富士製薬工業株式会社  
 株式会社ヤクルト本社

## 賛助企業会員

ILS 株式会社  
 アフィメトリクス・ジャパン株式会社  
 株式会社医学生物学研究所  
 小野薬品工業株式会社  
 グラクソ・スミスクライン株式会社  
 小林製薬株式会社  
 塩野義製薬株式会社  
 第一三共株式会社  
 大鵬薬品工業株式会社  
 中外製薬株式会社  
 バイオ・ラッド・ラボラトリーズ株式会社  
 Bio Legend 株式会社  
 フロイント産業株式会社  
 ベックマン・コールター株式会社  
 株式会社メディネット  
 SEPPIC