



基盤的癌免疫研究会
Society for Fundamental Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.9 NO.1

来年は札幌でお会いしましょう

第10回基盤的癌免疫研究会

日時：平成18年 7月13日(木) 14日(金)

場所：札幌コンベンションセンター

〒003-0006 札幌市白石区東札幌6条1丁目1-1

総会会長：西村 孝司（北海道大学遺伝子病制御研究所、免疫制御分野）

総会副会長：今井 浩三（札幌医科大学学長）

近藤 哲（北海道大学大学院医学研究科、腫瘍外科）

* 目次 *

〔2005年10月発行〕

1. 「第9回基盤的癌免疫研究会総会を終えて」
.....河上 裕（第9回SFCI総会会長
慶應義塾大学医学部先端医科学研究所、細胞情報研究部門）
2. 「特別講演を聞いて」.....珠玖 洋（三重大学大学院医学研究科、腫瘍・免疫内科学）
3. 「シンポジウムに参加して」.....安川正貴（愛媛大学医学部第一内科）
4. 「ワークショップに参加して」.....田原秀晃（東京大学医科学研究所、外科）
5. 一般演者より「第9回SFCI総会に参加して」（五十音順）
.....藤井眞一郎（理化学研究所、免疫・アレルギー科学総合研究センター）
.....山野武寿（独立行政法人理化学研究所、RCAI 免疫シャペロ研究チーム）
.....和田 尚（大阪大学大学院医学研究科、外科学講座）
6. 「私の癌免疫研究 ~再び抗体研究へ~」.....加藤和則（札幌医科大学医学部分子医学）
7. 「進行癌に対する治療への思い」.....金子周一（金沢大学大学院がん制御学講座）
8. 「逃避機構からの回避」.....安元公正（産業医科大学第2外科）
9. 特別寄稿
「SFCIの活動を振り返って」.....高橋利忠（愛知県がんセンター、総長）

第9回総会を終えて

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 河上 裕 (第9回SFCI総会会長)

第9回総会は、東京の慶應義塾大学三田キャンパスで開催いたしました。240席の比較的小さな会場のところ、シンポジウム等を含めて全部で67演題となり、両日合わせて300名弱の参加者がありました。第1日目の午後は立ち見になってしまい、その上、熱心な会員の皆様の活発なご討議により熱気に満ちた会場となり、総会会長として準備不足で大変申し訳なく思う反面、事務局を預かっている者として、活発なSFCIの状況を肌で感じて大変安心もいたしました。SFCIでは、若手研究者の養成にも力を入れており、全員に短いながら口演をしてもらっていますが、ポスター前でのより深い議論をする時間が作れないのは、ここ最近の2日で行うSFCIの課題であります。若手研究者には、SFCIを学会での質疑応答、討論の練習の場として是非活用していただき、海外での学会で物怖じせずに討論できるようになってくれればと願います。

近年、ヒト腫瘍抗原の同定、免疫ネットワークの細胞分子機構の解明の進展にともない、新しい免疫療法が開発され、様々な臨床試験が実施されていますが、抗腫瘍効果という点では、まだまだ満足の得られる結果は得られておりません。しかし、それは理論的にも想定内のことであり、単純な腫瘍抗原の免疫だけで十分な抗腫瘍効果を得ることは難しく、まだまだ我々の知恵と工夫が必要です。最近、同定腫瘍抗原を用いることにより生体内抗腫瘍免疫応答の解析が可能になり、がんの免疫学的排除にいたる各ステップの問題点が分子レベルで明らかになりつつあり、その克服法の開発が大変期待されています。本総会では、科学的な免疫療法の開発の進展にともない、益々その重要性が認識されている「がん細胞の免疫回避」の問題に焦点を当ててみました。がん細胞免疫回避の分子基盤解明を通じて免疫療法に様々な工夫を試みている Johns Hopkins 大学の Drew Pardoll 教授に特別講演をしていただき、シンポジウムでは、「腫瘍の免疫回避機構とその克服」をテーマに、がん細胞における腫瘍抗原や HLA 欠失、免疫抑制分子産生、CTL 抵抗性、そして、樹状細胞や制

御性 T 細胞の問題を討議していただきました。

最近、文部科学省・厚生労働省から臨床試験用の大型研究費ができるようになり、この Translational Research (TR) 分野では本 SFCI 会員の活躍が目立っておりますが、本総会でも、例年通り臨床試験の進捗状況を議論するために、ワークショップ「がん免疫療法臨床試験の展開」を設け、樹状細胞、NKT 細胞、腫瘍抗原蛋白・ペプチドなどを用いた臨床試験の進捗状況が各施設から発表されました。特別講演では、世界で最もがんの免疫療法の臨床試験を実施している NCI、NIH 外科 Steve Rosenberg 博士の研究室で長年 Senior Investigator として活躍されている外科医 Suzanne Topalian 博士に NCI 外科での最新の臨床試験の状況を伺いました。特別講演のお二人はご夫婦ですが、基礎的な免疫制御の話と実際の臨床試験の結果との相互のリンクを感じていただければ幸いです。長期間をかけて、免疫系をすり抜けてきたがんに対する免疫制御を考える場合、基礎研究と臨床試験の繰り返しによるサイクル的 TR の実践が大変重要です。まだまだ、がん免疫においては解決すべき多くの謎があるわけですが、SFCI としましては、その名の通り、地道な研究による基盤の解明を通じて、がん免疫生物学を理解し、最終的には、がん免疫療法の適応と限界を明らかにし、がんが苦しんでいる多くの患者さんに少しでも貢献できればと願います。

第9回総会では、こちらの不手際で最終日閉会時間が遅れてしまったにもかかわらず、最後まで多くの方が議論に参加していただき、本当にありがとうございました。このような会は多くの企業、財団のご支援により可能となりました。改めて御礼申し上げます。次回の総会では、SFCI 設立 10 周年記念として、北大西村会長の下で、基盤的癌免疫研究の一つの区切りがされるかと思えます。これからの一年、会員の皆様の益々の頑張りが期待されています。お互い、面白い成果をもち寄って、来年、札幌でお会いしましょう。

特別講演

「特別講演を聞いて」

三重大学大学院医学系研究科、腫瘍・免疫内科学 遺伝子・免疫細胞治療学 珠玖 洋

今年の研究会では、Johns Hopkins大学のDrew M. Pardoll博士とNCIのSuzanne L. Topalian博士お二人の特別講演を聞くことができた。お二人が今年の会長の河上先生の知己であり、又御夫婦でもあることによる取り合わせにもよるらしい。内容的には、今年の研究会の「がん免疫応答におけるエスケープ機構」という主題にふさわしく充実したものであった。Pardoll博士の講演からは腫瘍細胞自身におけるStat3の活性化を中心として、腫瘍の細胞の産出するVEGFやIL10が樹状細胞のStat3活性化と連なる機構解析が話された。その結果樹状細胞の活性化が阻害され樹状細胞によるトレランス誘導へと発展する仕組みである。更にT細胞の活性化をネガティブに制御するCTLA-4やPD-1分子等の働きとそのリガンド分子群の相互応答機構を人為的にマニピュレートすることによって、より有効な癌に対する免疫療法が開発されることが強調された。

一方のTopalian博士からは、様々なヒトCTLの標的抗原が、がんワクチンの標的分子として設定されメラノーマを中心とした臨床試験が行われて来た経緯と結果が報告された。その中で博士は、腫瘍細胞に抗原ロスを許してしまえる標的分子を用いる事は、

腫瘍のエスケープが生じ得ることを強調された。博士らは、多くの腫瘍細胞で構成的な活性化を行っている変異型BRAFでは、V599E変異が認められ、その配列を含めたペプチドによる腫瘍特異的T細胞免疫応答誘導を示し、癌のワクチン等で用いる重要な抗原分子の例であることが強調された。博士は又、T細胞のネガティブシグナルであるCTL A-4に対するブロッキング抗体の臨床試験における有用性を指摘し、がんに対する免疫的治療のより包括的アプローチの必要性を話された。

がんの自然発生における宿主の免疫サーベイランスとエスケープの存在については、今も討論が続けられている。一方では、がんに対する特異的免疫応答への介入を目指したがんワクチン等の試みでは、様々な機構による免疫的エスケープ機構が生じ得ることが示されて来ている。癌ワクチンの開発研究が可速化される現在、担癌宿主の抗腫瘍性免疫を直線的に増強するという努力が、がんに対する免疫応答の多面性の理解をベースとして、コンプリヘンシブなものへと発展することの必要性を考えさせる特別講演であった。

シンポジウム

第9回SFCI総会シンポジウム「腫瘍の免疫回避機構とその克服」に参加して

愛媛大学医学部第1内科 安川正貴

1990年代になってヒトT細胞が認識できるがん関連抗原が次々と明らかになるにつれて、分子基盤に基づいたがん免疫療法に対する期待が大きく膨らんできた。しかし、国内外で多くの臨床試験が開始されたが、一部の症例を除き、期待されたほどの臨床効果は得られていないのが現状である。この間、制御性T細胞（Treg）による免疫抑制機構やがん細胞でのMHC発現抑制機構などの解明が進み、効果的な免疫療法開発のためには、今一度、腫瘍細胞の免疫監視機構からのエスケープメカニズムを見直す必要があると思われる。このような背景のもと、今回のSFCI総会では、三重大珠玖洋教授と熊本大西村泰治教授のご司会のもとに「腫瘍の免疫回避機構とその克服」がシンポジウムのテーマとして取り上げられた。

平成17年7月14日に開催されたシンポジウムでは7名の演者によって多方面からの解析結果が発表され、参加者との活発な議論が展開された。産業医大花桐氏は、肺がん細胞を対象としてHLA発現抑制機能について論じた。それによると 2-microglobulin 遺伝子異常による発現抑制に加えて、HLA haplotypeの消失が高頻度に認められた。欠失したHLAを遺伝子導入することによって肺がん特異的CTLの誘導が可能であることも示された。札幌医大鳥越氏は、ホルマリン固定標本に使用可能な抗HLAクラスIモノクローナル抗体を独自に樹立し、これを用いた研究成果を報告した。驚くべきことに、乳がん、前立腺がん、肉腫などでは、約80%の症例でHLA発現の著しい低下または消失が認められた。また、HLA発現低下・消失と予後不良との関連も示された。愛媛

大安川は、標的抗原とHLA分子発現量以外にCTLの感受性を規定する因子の存在を示唆するデータを示した。パーフォリンに対する細胞膜の感受性の差がその一つであり、カテプシンBがその差を規定している因子の一つである可能性がある。滋賀医大梶野氏は、担がん宿主における樹状細胞の不活化という新たな視点から免疫抑制機構を論じた。腫瘍細胞そのものではなく、間質細胞から産生されるIL-10が樹状細胞不活化の主要な因子であるとの結論であった。東京大上羽氏は、ケモカインによるTreg制御について報告した。正常ならびに担がんマウス、ケモカイン欠損マウスを用いた詳細な解析から、Tregの免疫抑制の場は主として2次リンパ組織T細胞領域であり、これにはCCR7が重要な役割を演じていることが示された。久留米大山田氏は、これまで行ってきた大規模なテラーメイド型がんペプチドワクチン療法の現状と問題点につき論じた。低用量の抗がん剤併用療法の有用性などが提唱された。追加発言された東京医大佐藤氏は、がん組織中のTreg浸潤をCD25とFOXP3の2重染色で見事に検出し、多数例を対象とした免疫組織学的解析結果を、予後との関連も含めて報告した。

本シンポジウムでは、腫瘍細胞の免疫回避機構について様々な視点からの解析結果が報告された。効果的ながん免疫療法の開発に関して、解決すべき難問が山積していることを改めて知らされた次第である。今後、臨床試験の推進とともに、がんの免疫回避機構の解明とその克服を目標にした基礎研究の重要性も再認識させられた大変有意義なシンポジウムであった。

ワークショップ

「ワークショップに参加して」

東京大学医科学研究所、先端医療研究センター 外科 臓器細胞工学分野 田原秀晃

第9回SFCIのワークショップでは“がん免疫療法臨床試験の展開”について7施設からの発表がありました。このテーマはSFCIの主たる関心事項の一つであり、これまでの総会でも継続的に取り上げられてきたものです。よって、本邦の代表的施設での臨床研究についての最新情報をまとめて拝聴できる場であったと同時に、発表者にとっては「一年間のプロGRESS・レポート」をご報告しご意見をいただけるまたとない機会でした。この貴重な場に参加できたものとして、個人的な感想を述べさせていただきます。

まずは、「日本でもがん免疫療法の早期臨床試験（第Ⅰ相～Ⅱa相）が着実に、継続的に進められている。」という事実が再確認され嬉しく思いました。今回ご発表になられた施設の多くは、これまでも過去複数回、同様の臨床試験についてご発表になっておられますが、着実に新しい内容が付加されてきており、がん免疫療法が臨床の場でも実行可能で、安全性も担保されつつあることが発表されました。そして、通常の抗がん剤（化学療法剤）では薬物動態（試験薬が体にどのように吸収され排泄されるか）に相当すると考えられる、試験薬投与による免疫反応の解析についても、まだ免疫モニタリング法の「定石」となる手法と理論こそ確立されておられません。種々の創意工夫がなされて実際の臨床試験での情報が集積されつつあります。

また、プロジェクトとして比較的成熟しているものにおいては、もうすでに患者における治療効果の探索（効果を有する可能性があるか否か）を主要な目的とする早期第Ⅱ相臨床試験の始まっているものもあり、実際にその効果の可能性を示唆する結果もこのワークショップで提示されました。

これらの発表から、現在のがん免疫治療は「治療効果の程度についての検証」ならびに治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的とする試験をどう組み立てて、いかに実行してゆくかということを探る段階に達しつつあると考えられます。橋本嘉幸先生を始めとするフロアの先生方からも「今後どうやって試験薬の承認の際に適切な根拠となるデータを得るのか？」ということに関連するご質問がありました。言うまでも無く、免疫療法（剤）は、化学療法剤のような直接の殺細胞効果を持たぬ場合が多いため、化学療法のみを念頭において編み出されてきた現在の標準的抗がん剤開発手法には、免疫治療には当てはまらない部分も存在すると感じられます。特に、腫瘍の縮小を依然として重要視する「効果判定」手法などは、大きな問題点であると考えます。ただ、既存の開発方法は統計学的解析法や試験の組み立て方に関しては、さすがに長年の英知の結集されたものであり、論理的なものです。がん免疫療法の特殊性を強調するがゆえに普遍性の乏しい開発方法に陥らぬよう更に勉強を続け、意見交換をしてゆく必要があるように思われました。

個人的には、科学的・客観的検証を伴い承認薬となりうる経路を見据えたもののみが「科学的免疫療法」と呼ばれるべきであると考えており、自分のプロジェクトに関してもSFCIの会員の皆様から及第点がいただけるよう更なる努力を続けて行きたいと思えます。結局、アカデミアが「科学的免疫療法」をどんどん進めて行く事こそが、現在巷に蔓延している不適切な「免疫療法」の駆逐につながる根本的解決策になるのではないかと考える今日この頃です。

SFCIの持つ大きな社会的責任を痛感したワークショップでした。

一般演者より

「基盤的癌免疫研究会総会に参加して」

理化学研究所、免疫・アレルギー科学総合研究センター 免疫細胞移植戦略研究ユニット・リーダー 藤井眞一郎

今回SFCI総会に初めて参加させていただきまして、諸先生方が癌患者の治療を目標に挑まれておられ、真夏の暑さに負けないような熱い討論が繰り広げられていると実感いたしました。また総会の進め方と発表方法において通常の学会と異なりユニークで発表者と質問者の垣根がなく非常にフレンドリーな雰囲気を感じました。

生命科学の分野ではポストゲノム時代が到来し様々な遺伝情報から得られる酵素・制御分子などが明らかになってきております。癌免疫療法ではこの点から免疫担当細胞の生体内での動態を解明することが課題になっていくと考えられます。その際ヒトの細胞研究は必須でありますし、患者の臨床データをまとめ末梢血や組織を中心とした解析研究から普遍的のものを発見することが更に重要になることは言うまでもありません。昨今では、個人情報などの問題でサンプルの確保ひとつをとってもヒトを対象とした研究をすすめることが容易でなくなっておりますが、一方では倫理基準に当てはまるトランスレーショナル研究が積極的に奨励されていることは喜ばしいことかと思えます。基礎実験からヒトの臨床研究まで多様な結果をつき合わせて有効な方法を探索し協議することを目指しておられる本研究会の意図まさしくこのようなところにあるのではないかと思います。

本研究会のご発表の中では、特にこれまで同定されてきた様々なペプチドが実際に治療に応用されるようになり有効性が認められる段階に至っていること、免疫療法後の癌に対するT細胞免疫応答のみな

らず抗体も指標になりうることや樹状細胞の腫瘍内投与における局所免疫療法の有効性の演題は、実に生体内の免疫応答を反映しているヒトの研究であり興味のあるものでした。

私は昨年まで5年間米国に留学いたしまして自然免疫から獲得免疫の移行に興味を持ちそのなかで生体内における樹状細胞の成熟化と免疫応答がいかに確立されていくかのテーマを研究してまいりました。今回の本研究の課題テーマの「癌細胞の免疫回避」は、私の進めて参りました研究と重複する部分がかかなりあり、癌免疫の分野では避けて通れない重要な課題と思えます。この中には癌自体の変異遺伝子の存在や宿主側の免疫抑制などの様々な要因による免疫回避が存在するため、様々な問題が含まれると思えます。特に現在注目されている制御性T細胞やTr1細胞など抑制系の細胞と腫瘍発症との関わりやそれに関与する分子と役割を明らかにする研究が重要な位置を占めていることと思えます。

現在、私の所属しております免疫アレルギーセンターでは、免疫の基礎研究を基に癌・アレルギー・自己免疫疾患に対する治療を目指した研究を進めております。今後、諸先生方のご指導を仰ぎながら、私共の研究室では現在のテーマを癌免疫研究の分野に進め臨床研究に少しでも展開させていけるように努力したいと考えております。最後に本会の会長をなさいました河上先生をはじめ癌患者の治療に対する熱意を教えていただいた諸先生方の素晴らしい会に参加させていただきましてことを大変感謝申し上げます。

第9回SFCI総会に参加して

独立行政法人理化学研究所、RCAI 免疫シャペロン研究チーム 山野武寿

今年もまたSFCI総会にて発表する機会を頂き有り難うございました。本総会での発表は、私にとって貴重な口頭発表の場であり、発表及び発表後の討論を通して鍛えられ研究者として育てて頂いていると感じています。又本総会の演題は、細胞性免疫の要である細胞表面上のMHCクラス I 結合ペプチドのワクチンとしての臨床応用、ワクチンペプチドの開発、抗原提示細胞を取り巻く分子メカニズム、NKT細胞に代表される他の細胞による制御メカニズム等非常に多岐にわたり毎年2日間参加させて頂くことにより癌免疫についての最新の知見のレクチャーを拝聴出来るのと同時に、活発な討論から今年度も非常に刺激受けることが出来、日々の研究に対するモチベーションが大いに刺激されました。私は現在横浜鶴見区に昨年4月よりスタートした理研免疫・アレルギー総合研究センターの一研究員として鶴殿先生のもと研究を行っています。専門は細胞内のMHCクラス I 結合ペプチド産生システムにおける熱ショックタンパク質（細胞内に最も豊富に存在するタンパクである）の関与の解析で研究内容の性格から研究を行っている我々は免疫のシステムを解明しているつもりですが端から見ると半ば分子生物学研究室のようにも見える様です。私が研究を始めた当初は、熱ショックタンパク質はMHCクラス I 結合ペプチドの細胞内のキャリア分子でありこのことから腫瘍から精製した熱ショックタンパク質で免疫することにより腫瘍に対する細胞性免疫を刺激できる強力なツールとしてのみ認識されていました。実際私は岡山大学第一外科（現 消化器腫瘍外科）の大学院生生活

を始めるにあたって研究チームの上司からヒトの癌を熱ショックタンパク質にて治療したいので学んで来て欲しいと中山睿一先生の教室におられる鶴殿先生のもとに派遣されたのが研究生活の始まりです。現在では樹状細胞に代表される抗原提示細胞が熱ショックタンパク質を取り込むレセプターが多くの研究グループにより同定され熱ショックタンパク質はワクチンの強力なツールとして揺るぎないものになったと考えられています。では我々は何をしているかということ、熱ショックタンパク質の中の特にhsp90が単なるMHCクラス I 結合ペプチドのキャリア分子として機能するのではなく細胞内のほぼ全てのタンパク分解を担うプロテアソームの機能を制御することによりMHCクラス I 結合ペプチドの産生を制御するという知見を最近得たため今回の本総会ではこの内容について報告させて頂きました。この知見は今後MHCクラス I 結合ペプチドをタンパク質のアミノ酸配列からスクリーニングする新たなツールの開発につながると考えています。因みに、将来ペプチドワクチンの分野と我々の様な基礎的な研究がリンク出来るようになればと思いながら本総会に参加させて頂いていました。様々な研究者が本総会に集まりその研究手法は異なりますが癌免疫により臨床応用を目指すという共通の目的に乗っ取って議論する場に毎年参加させて頂き刺激を受けていると切実に感じると同時に、来年の総会にて発表という形で参加出来るようこれから1年間頑張りたいと考えています。

第9回SFCIに参加して

大阪大学医学部第二外科学 和田 尚

毎年SFCI総会に参加するたびに、癌免疫療法の臨床試験が量・質ともに変遷して行っている事に、驚きとともに感動を覚えています。

私が初めてSFCI総会に参加したのが1999年、大阪での第3回総会でした。欧米では癌抗原やサイトカイン、樹状細胞などを用いた臨床試験がすでに多く行われていた時代に、日本ではヒトに対する癌免疫療法などまだまだ絵空事であった様に思います。使用できる抗原の問題とは別に、人体への実験の環境が整っていなかったのです。研究成果とは別に、ヒトからの試料採取、臨床系と基礎系の関係、そしてヒトを実験対象とすること、などの環境が。私もまた、臨床材料の入手に非常に苦労した経験があります。外科医として基礎を知らなかった私が、1991年に現岡山大学免疫学教室教授の中山睿一先生に師事し始めた頃は、マウス移植免疫を、次いでマウス腫瘍抗原解析と、のべ数千匹のマウスにお世話になりました。Ludwig癌研究所Lloyd Old先生の下で初めてヒトの癌を研究することになったのですが、ヒト試料が入手できず、悪性黒色腫患者血液を用いたELISPOT解析が出来るようになったのは留学2年目が終わる頃でした。帰国後は臨床系に身を置き、かなり自由に癌患者から組織や血液を入手可能になると今度は研究がおろそかになってしまいました。

そのような中、奮闘されていたのが久留米大学・伊東先生や慶応大学・河上先生でした。第5回SFCI

総会で、ヒトに対して免疫療法を始めているということ報告されたときにはやっと日本でもと感動したことを覚えています。抄録集を見ると、第6回ではMAGEとgp100を用いた癌ワクチンが登場し、第7回にはDC、NKTと次世代免疫治療の臨床報告とともに、IAP、WT1が加わりました。これらは第8回総会ではワークショップ内で一同に会し、さらにHER2が加わりました。次なる問題は、その有効性と評価です。有効性はもっと先の話だ、とおっしゃる先生方も多いと思います。特に基礎系の先生方は、臨床系の先生は結果をすぐに追い求めすぎる、と。しかし、効果が判然としないものに興味を持続させることは難しいのが当然です。今回の第9回では、DCや東大・田原先生の多価ワクチン、珠玖先生のHER2総蛋白の利用などが登場したのは自然な流れだと思います。

このような中で、私たちが行っているCHP-NY-ESO-1を用いた癌ワクチンの臨床試験を今回報告できたことは、非常に光栄なことであり、やっと癌免疫臨床応用のスタートラインに立てたという感慨があります。回り道だったのか、それとも最短距離であったかは別として（考えないようにして）、走り始めたがゆえに出てくる更なる問題・障害（災難？）を、先鞭を付けられた諸先生方のお知恵をお借りしながら何とか乗り越えて行きたいと切に望む今日この頃です。

私の癌免疫研究 ～再び抗体研究へ～

札幌医科大学、分子医学 加藤和則

私は大学生時代から数えてこれまでに6つの研究室を渡り歩いて研究を行って来ていますが、幸運にも癌に対する免疫研究という中心テーマを変えることはなく研究を続けることができています。東北大学大学院生当時私が所属希望していた講座は橋本嘉幸教授（現、共立薬科大学理事長）が担当していた東北大学薬学部の衛生化学講座で、講座名とは異なり癌に対する免疫応答の研究をしていた研究室でした。橋本研を希望した理由は話が前後しますが私は大学1年生の頃から、薬学部の教員、大学院生が主体となった様々な自主ゼミのなかで“免疫ゼミ”に興味があり参加していました。この“免疫ゼミ”は当時、衛生化学講座の助手であった西村孝司先生（現、北海道大学遺伝子病制御研、教授）が企画し、癌と免疫の関係を私たち学生に詳しく、丁寧かつ情熱を持って（今でもその姿勢は変わっていませんが）説明してくれたゼミでした。西村先生の影響があり、橋本研を希望し大学院修士課程、博士課程と進み、癌抗原に対するモノクローナル抗体の作製の仕事から始まり、卒業時には細胞性免疫応答と接着分子の研究を行っておりました。

その後、博士課程卒業時に大学での研究を希望していた私にとって声をかけて頂いたのが大学院生時代、私が共同研究でお世話になったことがある順天堂大免疫学の奥村教授と同じ橋本門下生である八木田助教授でした。順天堂大での約6年間は研究ばかりではなく、これから研究を続けていくにあたって多くのことを学ぶことができた時期でした。順天堂大では免疫応答機序を解明するためにやはり数多くのモノクローナル抗体を作製してきました。当時は研究のために必要な抗体を自前で作ることで、様々な研究に活用でき、動物実験などでその治療効果等を証明してきましたが、順天堂で行っていた基礎免疫学の研究をもう少し臨床的に発展させたいと考え、奥村教授の紹介によりUCSDの血液腫瘍学のKipps教授のところへ留学をする機会に恵まれました。

ここで初めて自分で手がけた基礎研究が臨床研究へ移行できる貴重な体験ができて、今でも一つの宝

物であると思っています。3年間の留学後、縁があって国立がんセンター研究所の若杉部長の下でお世話になり、日本での癌研究の大切さとプロジェクトの仕組みを勉強させて頂きました。3年半ほど前から現所属の札幌医科大学に赴任したわけですが、これも濱田教授と約10年前から共同研究していた繋がりです。癌に対する基礎研究を臨床研究につなげたいという濱田教授の熱意を感じ、毎日のように討論しながら研究を行っております。ご存じのように濱田研では癌に対する遺伝子治療を中心とした研究を行って来ていましたが、最近1年間は癌に対する標的抗体のプロジェクトが主流となっています。これは基本的な考え方は私が20年前に橋本研で研究を開始したときに橋本先生が報告した、癌のミサイル療法概念と同じであると思っています。20年間かけて様々な角度から癌に対する免疫応答の研究を続けてきましたが、再び抗体研究に回帰している自分に気づきました。

記念すべき第1回目の基盤的癌免疫研究会の開催された時は残念ながら留学直前であったために参加できず、橋本門下生としてはお手伝いできずに申し訳なく思っていたのですが、帰国後は続けて参加させていただいています。参加するたびに基盤的癌免疫研究会で取り上げている中心テーマには特色があり、癌免疫研究の流れを論文・他の学会よりもReal-Timeで感じ取れる研究会であると確信しています。特にここ数年、新規癌抗原ペプチドの探索研究と臨床応用研究の話題で持ちきりであります。このような成果を上げているのも癌に対する免疫研究に真剣に取り組んでいる研究者の並々ならぬ努力の結果であり、私もこの姿勢を見習いながら癌免疫研究に取り組むべきであると強く感じています。第1回が開催される前もそうでしたし、私が帰国後に参加した2000年の総会前にも橋本先生に“癌に対する抗体の仕事をしっかりとやるべきだ”と言われていました。最近企業主体での抗体医薬の開発研究が進んでいますが、できる限り基礎研究分野の基盤をしっかりとした抗腫瘍抗体の開発に寄与できたらと思いつつ研究を続けています。

進行癌に対する治療への思い

金沢大学大学院がん制御学講座 金子周一

私の所属する教室は消化器内科です。病棟は、再発によって、あるいは発見されたときから進行癌で、亡くなっていく患者さんで溢れています。今、行える治療ということで最先端の化学療法に取り組み、良い成績を示してきました。製薬企業の開発治験にも積極的に参加し、数年後に登場する化学療法の手応えも感じています。

このように進行癌の治療においては製薬企業の実力は大変に大きなものです。しかし、大学から発信して治療法の開発に貢献したいとの思いから1990年代から遺伝子治療の研究をはじめました。雑誌、Human Gene Therapyの編集に携わりながら国内外の研究成果を拝見してきましたが、進行癌には期待されたような治療成績を得ることが出来ない状態です。当初からいくつかのbreakthroughがなければ、進行癌の治療はむずかしかろうと想像されていたとおりです。そのbreakthroughのひとつが免疫であろうと思っています。その癌免疫を利用した治療法も、

いくつかの要素をひとつずつ解決している段階です。遠い道のりを思いながらも、免疫学の成果が出る度に心を躍らせているというのが実情です。そんな中、今年の3月にKeystone Symposiaで開催されたBasic Aspects of Tumor ImmunologyのSteven Rosenbergの講演は、例え遠い道のりであって、周りをしながらでも着実に進むことの重要性を感じさせてくれて、大きく勇気づけられました。

教室では遺伝子治療、免疫療法の基礎研究に加えて、肝癌に対するペプチド療法および樹状細胞療法の安全性臨床治験を35例に行うなど積極的に癌免疫療法にアプローチしています。教室は、知恵・人・物・金と足りないものだらけですが、思いだけは著しく充実しています。道すがら、あちらこちらでもされる明かりに心をときめかせながら、自分もどこかに明かりのひとつをともし、道しるべのひとつになり、なんとか進行癌で苦しむ患者を救いたいと思っています。

逃避機構からの回避

産業医科大学第2外科 安元公正

今年の第9回基盤的癌免疫研究会の河上 裕会長はシンポジウムに“腫瘍の免疫回避機構とその克服”を取り上げられ6名のシンポジストによりそれぞれの立場からの発表ならびに討論がなされた。HLA class I の発現異常とその克服、癌細胞のperforin感受性、腫瘍におけるDCの不活性化機構、Treg細胞による抗腫瘍免疫抑制等が科学的根拠をもとに活発に討論された。

腫瘍の逃避機構を考える時に忘れてはならないもっとも重要な事は研究者自身の研究からの逃避である。この道の偉大な先駆者のお一人である菊池浩吉先生の「周り道免疫学」の中に癌免疫研究の盛衰として、癌免疫研究はサインカーブを描き、楽観と悲観が交互に極端に入れ替わると記されている。直近で思い出されるのが非特異免疫療法華やかなりし1970～1980年代の多くの臨床家、研究者、薬業界を

巻き込んだフィーバーぶりとその後の水の引いたような冷たい環境と悪口雑言の氾濫であった。現在のペプチドワクチン療法を中心とした興味の高まりにもその種の危うさを感じるのは私だけであろうか？1991年にThierry Boonらによって初めてヒトの癌拒絶抗原遺伝子が同定されて以来始まったこの度のフィーバーは多くの人々に短絡的に癌抗原ペプチドワクチン療法への過剰な期待をもたらした。ここでわれわれが基盤的癌免疫研究会として取り組まなければならない事は、癌免疫療法が効く根拠と効かない根拠を明らかにし、効かない機構を効く機構に変える努力をする事である。

効果の出やすい癌すなはち青い鳥はいるかもしれないが、これを求めて徘徊することは科学を捨てる逃避の一種であることを銘記すべきである。

第9回基盤的癌免疫研究会総会賛助企業及び団体 (50音順)

アステラス製薬
アベンティスファーマー株式会社
岩井化学薬品株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品株式会社
株式会社伊藤園
株式会社ツムラ
株式会社ヤクルト
株式会社和科盛商会
協和発酵工業株式会社
キリンビール株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
興和株式会社
三共株式会社
塩野義製薬株式会社
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
住友製薬株式会社
第一製薬株式会社
タイコヘルスケアージャパン

大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺製薬株式会社
中外製薬株式会社
鳥居薬品株式会社
日本化薬株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
萬有製薬株式会社
ファイザー株式会社
ブリistol・マイヤーズ株式会社
三菱ウェルファーマ株式会社
ミルテニーバイオテク株式会社
明治製菓株式会社
ワイス株式会社

財団法人東京生化学研究会
三井生命科学研究振興財団

特別寄稿

SFCIの活動を振り返って

愛知県がんセンター、総長 高橋利忠

1994年にOld博士の下にNew Yorkで開催されたシンポジウム“Cancer Vaccine”に橋本嘉幸先生らとともに出席した時、患者レベルでの解析結果の確かさに大きな感銘を受けた。それ以後、橋本先生から日本でも腫瘍免疫を討議できる研究会の必要性を度々伺うようになり、浜岡利之、今井浩三、伊東恭悟先生ら幹事会の先生方と数回に亘り討議した結果、現在のSFCI総会の様な研究会としての発足となった（橋本嘉幸, News Letter Vol.1, p.2, 1997）。

腫瘍免疫学の進展を背景にし、1997年開催の第1回SFCI学術総会以後年々発表内容が充実してきており、今や腫瘍免疫学研究者の多くが出席するようになり、また幹事会も既に29回開催されている。初期の頃は実験動物腫瘍を用いた研究発表が主であったが、数年前より種々の障害を越え開始された臨床試験の研究結果も、総会で活発に討議されるようになった。しかし、メラノーマという腫瘍免疫にとっては格好な標的腫瘍を主とした欧米の研究に比べると、日本での情報は残念ながらまだ極めて少ないというのが現状である。日本人患者のための腫瘍免疫研究を短期間に推進するためには、目前の論文発表のみにとらわれず、当面、緊密な共同研究を施行し、基本的な知識と技術を日本レベルで共用していく必要があると考える。一方、研究における独創性

は極めて重要で、欧米の研究を追い越すためには日本独自の発想法に基づいた研究が推奨されるべきであり、特に若い研究者の方々に大いに期待している。

また、この2～3年幹事会で活発に議論された課題としては、ペプチドワクチン等の新規免疫療法薬の開発に関する規制緩和、自己活性化リンパ球を用いた細胞療法に対する見解の公表、等があるが、結論が出ないまま推移している。また、免疫療法のプロトコルのホームページにおける開示も残念ながらまだ不十分である。これら以外にも種々の懸案事項を残して会長を退くことになるが、これも小生の力不足によるものと責任を感じている。しかしながら、来年4月からは珠玖洋先生を会長とした新役員組織がスタートすることが、この7月の運営委員会で承認されており、これら問題点も徐々に解決されていくものと信じている。

今やがんの免疫療法はがん研究者のみならず、がん患者も大きな関心を示している研究分野であり、本研究会は、腫瘍免疫研究を推進するためのインターネットの役割を果たしていくとともに、その成果を研究者並びに一般の方々に向けて情報発信する基地としての役割を果たすべきであると考えている。会員の皆様方のこれまでの御支援、御協力に感謝するとともに、今後の御研究の発展を祈っている。

発行：基盤的癌免疫研究会

事務局 〒160-8582 新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所

細胞情報研究部門内

TEL 03-5363-3884 FAX 03-5362-9259

E-mail : ryoko-s@sc.itc.keio.ac.jp