

JACI

日本がん免疫学会

Japanese Association of Cancer Immunology

# NEWSLETTER

VOL.23 NO.1

来年は札幌でお会いしましょう

第24回日本がん免疫学会総会

The 24<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Association of Cancer Immunology

日時:2020年6月10日(水)~6月12日(金)

場所:ロイトン札幌

〒060-0001 北海道札幌市中央区北1条西11丁目

TEL 011-271-2711

<https://www.daiwaresort.jp/royton/access/index.html>

総会会長: 鳥越 俊彦 (札幌医科大学医学部 病理学第一講座)

総会副会長: 竹政 伊知朗 (札幌医科大学医学部 消化器・総合・乳腺・内分泌外科学講座)

宇原 久 (札幌医科大学医学部 皮膚科学講座)

\* 目次 \*

[2019年11月発行]

1. 「第23回日本がん免疫学会総会をふりかえって」  
……宇高 恵子 (第23回JACI総会会長 高知大学医学部 免疫学)
2. シンポジウム1(バイオセラピー学会合同)  
「がん免疫療法実用化の時代」~あなたが抱く基礎・臨床の課題を皆で考える2019~  
臨床研究視点から考える免疫原性の重要性  
……濱西 潤三 (京都大学医学部附属病院 産科婦人科)
3. シンポジウム2「腫瘍微小環境と免疫抑制」について  
……清野 研一郎 (北海道大学遺伝子病制御研究所)
4. シンポジウム3「腫瘍抗原、ネオアンチゲン~個別化免疫療法への展望~について」  
……宮原 慶裕 (三重大学大学院医学系研究科 個別化がん免疫治療学)
5. シンポジウム4「がん免疫細胞療法」に寄せて  
……中沢 洋三 (信州大学医学部 小児医学教室)
6. 「今日の日本がん免疫学会とシンポジウム5をふりかえり」  
……茶本 健司 (京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学講座)
7. 「第11回若手研究奨励賞を受賞して」  
……加藤 侑希 (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)  
……新川 知世 (札幌医科大学病理学第一講座)  
……山本 快亮 (高知大学医学部医学科 免疫学教室)  
……藤原 健人 (大阪大学大学院薬学研究科附属創薬センター ワクチン・免疫制御学プロジェクト)  
……龔 博 (公財)がん研究会がん化学療法センター基礎研究部)

## 「第 23 回日本がん免疫学会総会を振り返って」

第 23 回 JACI 総会会長 高知大学医学部免疫学 宇高 恵子

第 23 回日本がん免疫学会総会を、2019 年 8 月 21～23 日、高知市文化プラザかるぼーとで開催しました。盛夏に南国まで足を運んでくださるか、不安の幕開けとなりましたが、初日のシンポジウムで度肝を抜かれました。まばらさを緩和するため、仕切りが必要か、といていた大ホールが埋まっています。感謝でいっぱいになりました。「腫瘍という場」をテーマに、会員によるシンポジウムの他、基礎科学の視点から、高倉伸幸先生に腫瘍血管の発生、横須賀忠先生に蛍光分子解析による CAR-T 細胞の抗原受容体の動態、岡崎拓先生に LAG-3 の作用機序、坂口志文先生に制御性 T 細胞とがん免疫のご講演をいただきました。海外からは、La Jolla Institute of Immunology の Anjana Rao 研から Joyce Chen さんが、CD8 T 細胞の応答機序について、吉村昭彦先生との共同研究の成果を発表してくださいました。夏季休暇やご家族の事情でヨーロッパからの招聘講演はかないませんでした。若手奨励・一般 WS では、口頭発表とポスター提示をお願いしました。理解が深まり、ポスターディスカッションの時間が足りない盛況となりました。学術的に質の高い発表が多く、参加者は約 570 名におよびました。免疫チェックポイント阻害抗体製剤に加え、さまざまながん免疫療法が臨床の場に投入され、がん免疫に対する期待が高まっているのでしよう。

個々の腫瘍に特化した遺伝子変異や HLA の多型性に依存するがん免疫を、より効果的で安全な治療法に発展させるためには、個別化と普遍的戦略を両輪で進める必要があります。がん免疫は、NGS によるゲノム解析や RNA-Seq による transcriptome profiling、mass spectrometry による HLA 結合性ペプチドの解析、mass cytometry による個々の T 細胞の機能解析、情報探索 IT など、先端技術が威力を発揮する分野でもあります。一方で、T 細胞培養や動物モデルでの検証、臨床試験には、地道なデータ収集の他、時間のかかる職人芸が必要とされます。珠玖洋アドバイザーが強調されたように、個々の技術やリソースを持ち寄り、all Japan 体制で進めるべきでしょう。研究は拠点化、集中化が進み、人材育成は手間より選択に重きがおかれるようになりました。大学院生を駆動力とする研究体制は、地方大学ではどうの昔に非現実的になっています。短時間に確実にまとまる分野への若者の流出も顕著です。その中であって、大勢の会員がはるばる足を運んでくださったことは、根っこでがんばるひとりひとりへのエールなのだろうと思います。参加者に盛り上げていただき、実に面白い会でした。また、多くの企業からご支援をいただきました。心よりお礼を申し上げます。

## シンポジウム 1 (バイオセラピ学会合同)

## 「がん免疫療法実用化の時代」

～あなたが抱く基礎・臨床の課題を皆で考える 2019～  
臨床研究視点から考える免疫原性の重要性

京都大学医学部附属病院 産科婦人科 濱西 潤三

このシンポジウムは、免疫チェックポイント阻害薬ががん診療の場で汎用され始めているなかで、臨床医の視点から見えてきた疑問や課題について基礎研究を専門とする先生方と情報を共有し、これらを解決する方法を考えよう、という趣旨で企画され、数カ月前から協賛の MSD 社と準備をまいりました。

特に私が担当しましたのは、臨床の目から見た「免疫原性」という難しい問題でした。2018 年 12 月に抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブが「がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」に承認されました。がん腫横断的にバイオマーカーを用いた初めての適応承認(拡大)として非常に注目されました。

DNA に生じた塩基配列のミスマッチは、ミスマッチ修復(MMR)によって修復されますがこの遺伝子の変異やエピジェネティックな変化によってミスマッチ修復ができなくなると(dMMR)、ミスマッチ修復異常が蓄積し、DNA の繰り返し配列をもつマイクロサテライトという領域で塩基配列の異常な繰り返しが修復されることなく蓄積します。

このような状態を「高頻度なマイクロサテライト不安定性(いわゆる MSI-High)」といい、DNA エラーの蓄積から癌化が促進するとともに、多彩な遺伝子異常の増幅から、様々な変異した新規タンパクが生

成され、新規抗原(ネオアンチゲン)として細胞表面の MHC 上に提示されることとなります。

そしてネオアンチゲンに対する免疫応答は、免疫の恒常性により IFN $\gamma$  を介した PD-1 経路が誘導され(PD-L1 発現)、がんへの免疫は抑制されていると考えられており、このようながんに対して、PD-1 経路を阻害する抗 PD-1 抗体が有効であることから今回の承認に繋がりました。MSI-High がんの頻度は子宮体癌、胃癌、小腸癌、大腸癌の順に多く、抗 PD-1 抗体の奏効率は 40~50%と高く、京都大学でも MSI 検査を行った 180 例の固形癌のうち、MSI-High がんの陽性率は 4.4%(8 例)、子宮体癌が 33%(4/12 例)、大腸癌 3.5%(1/28 例)、ほか前立腺癌と不明癌が 1 例ずつでした。すでに当院では MSI-High の再発子宮体癌、多発リンパ節転移症例で著効を示しており、改めて免疫チェックポイント阻害薬の有用性を実感している。しかしながら MSI も決して万能なマーカーではない。同薬の承認資料となった治験では dMMR もしくは MSI-High の大腸癌(KEYNOTE164, n=94)および子宮体癌を含む非大腸癌(KEYNOTE158, n=61)にて奏効率は 28%と 37%と決して高いとは言えない。すなわちこれらの奏効例以外は、dMMR にも関わらず 60%近い症例は治療効果を認めなかったことから、これらの治療抵抗性(耐性)例にはどのようなことが起きているのかを解明することが必要です。

これまでに免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーとして PD-L1 発現や腫瘍遺伝子変異数 (TMB) とそれに今回 MSI (dMMR) ほかに免疫細胞浸潤やその遺伝子シグネチャー、さらには腸内細菌などの環境因子も複雑に絡まっている。これは、がん種による抗原性の違いや PD-L1 以外の他の免疫制御機構が働いているのかという疑問が出てくる。近年同じ TMB であっても、DNA 一塩基置換のような変異よりも挿入や欠失 (Indel) などのアミノ酸変化を伴うような大きい変異ががん抗原性を高めている可能性が示されている。また、同じ患者内の腫瘍でも、原発巣と転移巣 (spatial)、同一部位内 (intratumoral)、初発と再発 (temporal) など時・空間的ながん heterogeneity ががん治療の障壁の一つであり、MSI-high の子宮体癌にも同様の症例が報告されている。このような症例には今後どのような治

療を行っていけばよいのかを考えていかないといけないと思います。

今後、免疫チェックポイント阻害薬単剤で治療効果を認める症例を選別するバイオマーカーの開発、同薬を補完するような併用療法開発と同併用の治療効果予測マーカーの同定、それらの副作用や医療費高騰に対する対策などこれから克服する対策を考えた基礎・臨床研究が急務であると考えます。

最後に本シンポジウム講演の機会を頂戴しました学会長宇高恵子教授、座長河上裕教授、山口佳之教授ならびに、本セッションの基礎部門からのご質疑の設定を事前に何度も打ち合わせをさせていただきました札幌医科大学金関貴幸先生、本協賛ならびにアンケート含め参加型シンポの企画、事前準備などに尽力いただきました MSD 社各位に心から感謝申し上げます。

## シンポジウム2「腫瘍微小環境と免疫抑制」について

北海道大学遺伝子病制御研究所 清野 研一郎

腫瘍微小環境における免疫抑制機構の存在については、以前からその重要性が指摘され、多くの研究が行われてきた。特に近年は免疫チェックポイント阻害剤の実用化に伴い、まさに免疫抑制機構の理解とその解除法の開発が喫緊の課題となっており、注目を集めている。その注目の高さからか会場は満員で、順天堂大学の八木田先生、大阪大学の和田先生の座長のもと本シンポジウムは行われた。

最初の演者である長崎大学の村岡先生は、腫瘍局所マクロファージの抗原提示能に注目した研究内容を報告された。難治性のがんではマクロファージの活性化状態ならびに抗原提示能が低い状態にあるが、これを改善することで細胞性免疫が復活するというものである。その一つの方法として CHP ナノゲルワクチンを紹介された。ここではロングペプチドを抗原として使われていた。免疫チェックポイント阻害剤の時代にあっても、ワクチンにより免疫賦活化することはがん免疫において重要な方向性と思われる。

2 番目の演者は私自身で、腫瘍微小環境に IL-34 が存在すると強い免疫抑制が誘導され、抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体の効果も著しく減弱するという内容を報告した。慶應大学の吉村先生から「なぜ IL-34 なのか？(なぜ重要なのか?)」というご質問をいただいたが、うまく答えられなかったように思う。現在、CSF-1 や CSF-1R との関連について解析を行い、それに対する一つの回答が得られたように考えているので、次の機会にご報告したい。

3 番目は愛知がんセンターの松下先生で、ネオアンチゲンと immune evasion に関する報告であっ

た。グリオーマを対象にネオアンチゲンの発現を調べたところ、再発腫瘍においてその発現の比率が低下していた。この現象は特に”high-affinity”, “clonal”, “passenger gene-derived”であるネオアンチゲンにおいて顕著であった。ネオアンチゲンの発現率低下は TIL の浸潤とも関係しており、immune evasion を形成していると考えられた。がん免疫を考える上ではやはり抗原が何かということは非常に重要であり、確実性かつ抗原性の高い分子が同定されることが望まれる。

最後に東京医大の佐藤先生は、蛍光多重標識による腫瘍微小環境の組織学的解析について報告された。綺麗な写真が何枚も出てきたが、やはりこのような「見た目」はいつになっても重要であると思う。昨今は FACS はもとより CyTOF、シングルセル解析なども登場し、腫瘍微小環境の解析方法についても大きく変化してきている。もちろん新しい方法にも良い点が多々あり、(予算と機会があれば)是非解析してみたいところではあるが、組織学的にどのような細胞にどの分子が発現しており、三次元的にどのように相互作用しているのか、「感覚として」認識することは重要であろう。何れにしても、研究を進める上では方法論を整理し的確に使用することが重要であると感じた。

高知の町は市電が通り、どことなくノスタルジックな雰囲気であった。市電の音は個人的には「千と千尋の神隠し」を想起させ、座席にちょこんと座ると「カオナシ」になった気分であった。「カオナシ」は誰の心の中にも存在するのかもしれない。

## シンポジウム3 腫瘍抗原、ネオアンチゲン ～個別化免疫療法への展望～について

三重大学大学院医学系研究科 個別化がん免疫治療学 宮原 慶裕

近年のがん免疫療法の進展によって、がん治療における抗腫瘍免疫応答の重要性に益々注目が集まっている。実際に、腫瘍抗原である NY-ESO-1 抗原を標的とした TCR-T 療法開発が本邦において進展しつつあり、さらには抗チェックポイント抗体治療等の進展によってもたらされた知見を背景として、個々の腫瘍患者の腫瘍ゲノムがコードする遺伝子変異に由来する変異抗原(ネオアンチゲン)を標的とした治療開発に大きな期待が集まるようになってきている。今回の第 23 回総会で開催されたシンポジウム3では、久留米大学の山田 亮先生と国立がん研究センターの中面哲也先生の座長の下で、これらダイナミックに動いているがん免疫治療開発に向けての進展状況が報告され活発に討議された。まず、中面先生からは先生らがこれまで実施されて来られた腫瘍抗原グリピカン3(GPC3)を標的としたワクチン療法の概要が報告され、さらには企業と共に現在開発中である、ネオアンチゲンを標的としたワクチン療法開発に向けての準備状況が報告された。医薬品開発における規制を含め様々な乗り越えるべき課題が提起されたが、欧米を中心として活発に行われつつあるこれら臨床試験が本邦においてもいよいよ開始されることになる期待が大きくなる内容

であった。

次に、長崎大学の池田先生からは NY-ESO-1 抗原を標的とした TCR-T 療法の有効性と CRS を中心とする TCR-T 輸注療法の負の側面が報告された。また、健康人 T 細胞を用いた TCR-T 療法開発に向けた「ステルス T 細胞」の作製に向けた準備状況が報告された。CD19 抗原を標的とする CAR-T 療法においても世界的にアロ T 細胞を用いる同様な開発アプローチが多く行われつつあり、今後の進展に期待感が高まる内容であった。続いて筆者からは、マウス及びヒトにおけるネオアンチゲン同定における自験例を報告させていただいた。マウスにおける失敗とも言えるネオアンチゲン探索での経験を含め、ヒト大腸がんでのネオアンチゲン同定に至る過程を提示させていただいた。今回のシンポジウムでは、演者及び出席者全員で腫瘍抗原・ネオアンチゲンを標的とする治療開発に関わる具体的な課題を共有できたと感じている。近年では、治療効果に結び付く抗腫瘍免疫応答に対する理解と実践のスピードは著しく、これらの課題が近未来には克服されるものと期待される。その意味でも非常に有意義なシンポジウムであったと考えられた。

## シンポジウム4「がん免疫細胞療法」に寄せて

信州大学医学部小児医学教室 中沢 洋三

免疫チェックポイント阻害薬の登場は、がん免疫療法の効果を疑う長年の議論に終止符を打つとともに、がんの治療戦略を短期間で大きく変革させました。しかしながら、患者の体内にエフェクター細胞自体が存在しなければ、免疫チェックポイント阻害薬の効果は期待できません。そこで、次世代がん免疫療法として、がん患者のエフェクター細胞の数と機能の向上を図った遺伝子改変 T 細胞療法や HLA が適合しない第三者ドナー由来の他家免疫細胞療法が注目されています。CD19 CAR-T 細胞が B 細胞性白血病・リンパ腫患者の生命予後を劇的に改善させ、国内でも薬事承認されたことは周知のとおりです。現在、世界中で様々ながん種に対して、多種多様な自家・他家の加工免疫細胞の開発と臨床試験が行われています。ここ日本においても、米国に追いつけ追い越せと、新しい技術が生み出されていることが本シンポジウムで実感されました。

藤原先生は、TCR 遺伝子治療において、エフェクター細胞を  $\alpha/\beta$  T 細胞から GVHD の起こりにく

い  $\gamma/\delta$  T 細胞に代替する技術について講演されました。

金子先生は、iPS 細胞から CAR-T/TCR-T を樹立する技術について講演されました。

藤井先生は、人工アジュバントベクター細胞を用いて、内因性の NKT 細胞、NK 細胞を活性化させる技術について講演されました。

吉村先生は、エフェクター T 細胞を持続の長い Tscm に戻す技術について講演されました。

私は長年研究している、piggyBac トランスポゾンを用いた非ウイルス遺伝子改変 CAR-T 細胞の製造技術とそれに基づいた 2 つの臨床開発(骨髄性白血病に対する GMR CAR-T 療、骨肉腫に対する HER2 CAR-T 療法)について紹介させていただきました。

これらの国産技術が日本のがん免疫療法を変革することを信じて、今後も研究開発に邁進したいと思います。

## 今日の日本がん免疫学会とシンポジウム5をふりかえり

京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学講座 茶本 健司

今回で日本がん免疫学会は23回目になり、がん免疫治療が臨床に浸透する時代と共に大きく成長していることを感じる学会であった。全体として演題数も多くなり、マウス・臨床検体、両方を題材にした研究が混在していた。本学会は、基盤的癌免疫研究会(基盤癌)としてスタートしたことを鑑みると、基礎・臨床いずれの場合においても、深い切り口でメカニズム解明を目指す演題が多いことは、嬉しい限りである。しかし今回は、自分の中で相反する2つの思いが交錯した。がん免疫が認められれば認められるほど学会が大きくならざるを得ない。そうすると一つの会場で皆が詰めかけ、基盤癌から引き継がれた白熱した議論を展開できるがん免疫学会特有の「良さ」が、薄れていくような気がする。一方で、大きくなることは喜ばしいことであり、欲をいえば、これだけ国際的にがん免疫治療が実行・研究されるので、もう少し学会を大きくし幾つか英語のセッションを設け、海外勢の参加も呼びかけてもいい時期ではないかという思いもある。同様のことを感じられている先生方も多いのではないだろうか。

シンポジウム5は代謝とがん免疫、免疫応答のモニター法というタイトルで座長は鶴殿先生、垣見先生の下とり行われた。どのようにしてがん反応性T細胞の分化・活性化を制御するのか?この議題は20年以上の間、様々な角度から議論されてきたが、疲弊T細胞の制御一つとってもまだまだ制御できないことから考えると、まだまだ知らないことが多いものだと謙虚にならざるを得ない。近年の多くの研

究より、がん免疫治療においても、代謝によるT細胞の分化・活性化制御が重要であることが明らかになってきた。またバイオマーカーとしては膨大なデータの中からいかに意味のあるものを抽出するかという競争時代に突入している。第一演者は東大の籠谷先生の発表で、エピジェネティック制御剤等を介して、T細胞の代謝を制御し、いかにして細胞療法に適したT細胞を誘導するかということに焦点が当てられてた。第二演者として私が発表させていただいたが、患者検体を用いたPD-1抗体治療法の治療効果を予測・モニタリングするマーカーを発表した。数多くのマーカーを探索した結果、腸内細菌を反映する代謝産物や、ミトコンドリア関連のT細胞マーカーが上がってきたことは興味深い。第三演者は東京理科大学の上羽先生で、T細胞のTCRレパトア解析を通じて末梢血と腫瘍局所の同クローンのT細胞を追跡し、CD4を除去した時に起こる強い抗腫瘍効果への考察を進めた。第四演者は理研の藤田先生で、肝臓がん患者のがん組織遺伝子発現シグネチャーをもとにCIBSORT等の技術を駆使し、免疫学的特徴とがん関連遺伝発現を合わせてクラスタリングを行った。いずれも最先端の技術と知識の集大成であり、臨床に直結し得る重要課題であった。

最後に大変興味深いセッションを多く作っていただいた会長の宇高恵子先生ならびに、組織委員の先生方にご場をお借りして深く感謝申し上げます。

## 「第 11 回若手研究奨励賞を受賞して」

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 加藤 侑希

この度、第 23 回日本がん免疫学会総会におきまして、第 11 回若手研究奨励賞を賜わり、心より感謝申し上げます。また、受賞にあたりまして、日本がん免疫学会理事長の河上裕先生、大会会長の宇高恵子先生、選考委員の先生方、ならびに、学会関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

私は以前、精子が運動能や受精能を獲得する“精子成熟”の分子メカニズムを明らかにする研究に携わっておりました。分子レベルの基礎研究に没頭していた私は、患者検体を用いた臨床研究への憧れから、3年前に、現所属の慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 細胞情報研究部門の門をたたきました。全く新しい分野である腫瘍免疫の世界に足を踏み入れ、刺激的な日々を過ごせたことは、私の研究者としての財産となっております。現在は、同研究室の特任助教として、腫瘍免疫学において、脂質代謝・がん遺伝子シグナルとがん免疫抑制環境の研究を行っております。

さて、本大会では、「脂肪酸不飽和化酵素 Stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1)の阻害は抗腫瘍免疫応答を増強させ、抗 PD-1 抗体の効果を増強する」という演題で発表させていただきました。近年、抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬は各国で認可され、予後延長を伴う、明らかな臨床効果を示しております。しかしながら、単独療法の効果は限定的で、不応例に対しては、併用療法の開発が重要な課題となっております。免疫チェッ

クポイント阻害薬の治療効果は、治療前の CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤数に相関すること、また一方で、エネルギー代謝、糖代謝、アミノ酸代謝、核酸代謝および脂質代謝が T 細胞の増殖やエフェクター機能を増強し、さらには T 細胞の腫瘍内浸潤に密接に関与することが報告されております。そこで我々は、脂質代謝関連酵素である SCD-1 の抗腫瘍免疫応答への関与及び、それを標的としたがん免疫療法の可能性を検討致しました。その結果、SCD-1 阻害薬が樹状細胞及び CD8 陽性 T 細胞に直接作用し、その機能を増強する作用を持つ可能性、更には、SCD-1 阻害薬によって抗腫瘍 T 細胞応答を増強でき、免疫チェックポイント阻害薬の効果を増強できる可能性を見出しました。

我々は現在、SCD-1 の阻害がなぜ抗腫瘍 T 細胞応答を増強するのか、そのメカニズムの解明を進めております。本大会の、口頭発表およびポスター発表の場で戴いた、多くの専門家の先生方や製薬企業の方々からの貴重なアドバイスをもとに、今後より一層精進していく所存でございます。

最後となりますが、この度の受賞は、河上裕先生をはじめ、多大なるご助言とご協力を賜りました研究室のスタッフ・学生の皆様のおかげであると強く感じております。特に、本研究を、チームリーダーとして導いてくださった谷口智憲先生にこの場をお借りして感謝申し上げます。

## 「第 11 回若手研究奨励賞を受賞して」

札幌医科大学病理学第一講座大学院生 新川 知世

この度は、第 23 回日本がん免疫学会総会において名誉ある若手奨励賞を賜り、誠に有難うございました。学会を運営して頂きました先生方、若手奨励賞選考委員の先生方に深く御礼申し上げます。そして、日頃からご指導いただいております鳥越俊彦教授、金関貴幸先生を始め、札幌医科大学病理学第一講座の皆様にご心より御礼申し上げます。

私は現在大学院生として実験をさせていただいており、今回「遺伝子変異由来ネオアンチゲンの立体構造変化と T 細胞識別メカニズム」というテーマで発表をさせていただきました。アンカーモチーフ以外に変異を有する非アンカー型ネオアンチゲンにおいて、実際に患者さんの体内において T 細胞応答を引き起こしうるネオアンチゲンの予測方法は確立されていません。私たちは、プロテオゲノミクス HLA リガンドーム解析により大腸癌細胞 HCT15/ $\beta$ 2m の HLA-A24 ペプチドームを解析したところ、1146 個の通常型ペプチドに対し、4 個のネオアンチゲン提示を確認しました。これらのネオアンチゲン、野生型のペプチドを用いて健常人 4 人で抗原特異的 T 細胞の誘導を行なったところ、P8 に変異

(N>K)を有する 9-mer ネオエピトープ AKF9 において高い誘導率を認めました。そこで、今回 P8 アミノ酸のみが異なる AXF9 ペプチド(P8:N, K, I, D, H, S, T, Y)を用意し、1アミノ酸変異毎の構造変化と免疫原性の関連性を検証しました。結果、7種類のネオエピトープの免疫原性は均一ではなく、T 細胞応答を誘導し得た K, H, I, Y では野生型に対するペプチド体積の変化量が大きいことがわかりました。この結果は、ネオアンチゲンの免疫原性がアミノ酸変異による立体構造変化量と相関する可能性を示しています。

この度は初めて日本がん免疫学会に参加をさせていただきましたが、口演発表、ポスター発表ともに数多くの貴重なアドバイスを頂くことができ、大変勉強になりました。今回の受賞を励みに、今後も一層研究に精進して参りたいと思っております。日々ご指導くださり、研究の面白さを教えてくださいました鳥越俊彦教授、金関貴幸先生、そして若手奨励賞受賞に選出をしてくださりました先生方、JACI newsletter 関係者の方々に深く感謝申し上げます。

## 「第 11 回若手研究奨励賞を受賞して」

高知大学医学部医学科 免疫学教室 山本 快亮

この度は第 23 回日本がん免疫学会総会におきまして、第 11 回若手研究奨励賞を賜りましたこと、大変光栄に感じております。受賞にあたりまして、日本がん免疫学会理事長の河上裕先生、選考委員の先生方並びに学会関係者の皆様方に厚く御礼申し上げます。

私は現在高知大学医学部医学科に在籍しており、2 回生の頃から高知大学免疫学教室にて宇高教授のご指導の下がん免疫の研究を始め、今年で 3 年目となります。そのため本学会の様な全国規模の学会への参加も、ましてや発表も初めての経験で、このような活気ある総会に参加し多くの先輩や先生方と交流させて頂いたことはとても貴重な経験となりました。発表においても、ハイレベルな議論が交わされる中で様々なご意見やご指摘を頂き、それらにやや気圧されながらも学ぶことが非常に多く、大変有意義な時間を過ごさせて頂きました。

今回私は「Cross-presentation by ECs augments anti-tumor responses in targeting a natural tumor antigen in prostate cancer」という演題で発表させて頂きました。本研究では、体細胞にユビキタスに発現する核タンパク SN 由来の野生型ペプチドに対しても、CpG と共に、ミセル溶剤に溶かして免疫することにより、生体内で長期にわたって細胞傷害活性を維持する堅牢な CTL を誘導可能であること、担癌マウスモデルを用いて、殺細胞性ホルモン療法剤である CEM (enzalutamide)に加えて血管内皮細胞および樹状細胞の抗原提示能力を促進すると、

上記の SN を標的としたがん免疫療法の効果を高めることができることを示しました。自己抗原である SN ペプチドを免疫源として長期にわたり繰り返し免疫をしても自己免疫反応は見られず、今後さらに効果や安全性を検討して、臨床応用の可能性を探っていきたいと考えております。標準治療として用いられている免疫療法はまだ限られており、研究開発が盛んに進められている中で、昨年ノーベル医学生理学賞を受賞し関心が集まっている免疫チェックポイント阻害剤との併用も可能なこのペプチド免疫療法は、今後ますます注目が集まり、新たな原理に基づく治療法として確立されていくのではないかと期待しております。

私はまだ研究の世界に触れてから日も浅く、知識も経験も拙く、これから学ぶべきことはまだまだ山積みであります。本学会の参加にあたり得た経験や、多くの先生方から頂きましたご指南ご薫陶を胸に、より一層気を引き締めて今後とも日々精進していく所存でございます。

最後となりますが、学生の身分でありまだまだ未熟である私がこのような名誉ある賞を頂けたのは、ひとえに宇高教授をはじめとした高知大学免疫学教室の先生方や、ご支援頂きました皆様のご教授ご協力の賜物であると強く感じております。この場をお借りしまして、改めて心より厚く御礼申し上げます。今後ともご指導ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

## 「第 11 回若手研究奨励賞を受賞して」

大阪大学大学院薬学研究科 附属創薬センター ワクチン・免疫制御学プロジェクト 藤原 健人

この度は、第 11 回若手研究奨励賞受賞の栄誉を賜り、誠に光栄に存じます。受賞にあたり、本総会会長の宇高恵子先生、日本がん免疫学会理事長の河上裕先生をはじめ、学会関係者の先生方に厚く御礼申し上げます。

私の中での日本がん免疫学会総会は、本年度で 4 回目の参加となりますが例年のごとく最先端のがん免疫研究成果に関して、また若手研究発表の一演題としての当研究室の成果に関して深く議論できる機会であり、一年で最も楽しいイベントでございます。当研究室では、固形がんに対して腫瘍血管傷害性 CAR-T 細胞療法の開発を進めるとともに、高い有効性と安全性を兼ね備えた CAR-T 細胞医薬を開発するための CAR の構造設計に関する方法論の確立を目指した基礎研究を進めております。本総会では「CAR の細胞外領域に適した scFv 構築法の確立に向けた基礎的検討」の演題名で発表させて頂き、CAR の膜発現効率が CAR-細胞外領域に用いる scFv の構造安定性に規定されること、また難発現性を示す CAR に対しては scFv の構造改変によってその発現効率を向上させられることを

報告致しました。この研究の背景には、我々がこれまでに単離してきた有望な scFv を CAR へと応用したものの、その多くが T 細胞膜上に発現させられることが出来ずに開発を断念したことがあります。また、このような事例は我々だけでなく多くの先生が経験されており、これまでの総会での発表時にどうにか出来ないかと相談いただいたこともありました。今回の発表では、全ての scFv を CAR へと円滑に適用できる万能な方法論を提示することはできませんでしたが、同様の経験で困っていた先生方にとって少しでもお役に立てますと幸甚に存じます。今後とも、薬学の観点から CAR 構造設計に関する理論構築に邁進する所存でございますので、一層の御指導・御鞭撻を頂けると大変有難く存じます。

最後になりますが、本研究を遂行するにあたり、時には厳しく、時には優しくご指導くださいました当研究室教授の岡田直貴先生にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。がん免疫研究の更なる発展に少しでも貢献できるよう、今回の受賞を励みにして激烈に努力致します。

## 「第 11 回若手研究奨励賞を受賞して」

(公財)がん研究会がん化学療法センター基礎研究部 龔 博

この度は第 23 回日本がん免疫学会総会において、第 11 回若手研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。私は 4 年前の 2015 年よりがん免疫チェックポイント阻害薬の治療耐性に関わる研究を始めました。2015 年は、がん免疫療法が Science 誌において“Breakthrough of the Year”に選ばれた年であり、がん免疫チェックポイント阻害薬が新たながん治療法としてそれまでの 3 本柱であった外科治療・放射線療法・化学療法に加わり始めた年でありました。ちょうどこの年の日本癌学会学術総会において日本がん免疫学会理事長であります河上裕先生がランチョンセミナーでご講演され、偶然にも拝聴していた私は、河上先生のご講演に大変感銘を受け、がん免疫研究の虜になりました。それから 4 年後に、このような名誉ある若手研究奨励賞を賜ることができ、改めまして日本がん免疫学会理事長の河上裕先生、第 23 回日本がん免疫学会総会会長の宇高恵子先生、選考委員並びに学会関係者の皆様に心より深く御礼申し上げます。

本総会では「分泌型 PD-L1 スプライシングバリエントを介した免疫チェックポイント治療薬耐性機構の発見」という演題名で発表させていただきました。現在、免疫抑制性分子の PD-L1 や PD-1 等を標的とする免疫チェックポイント阻害抗体はメラノーマ並びに肺がんを始めとする様々ながん腫に対して有効性を示す一方で、いったん治療によって腫瘍縮小が観察されたにも関わらず再増悪する獲得耐性症

例も増えてきており、問題となっています。そこで、私たちは同意の得られた患者様の協力を得て、抗 PD-L1 治療抗体に獲得耐性となった治療前後の腫瘍検体を RNA シークエンス等の網羅的な遺伝子解析を行い、治療耐性検体特異的に RNA スプライシング関連遺伝子の異常と治療抗体の標的である PD-L1 に異常な RNA スプライシングにより産生される分泌型 PD-L1 バリエントの存在を見出しました。また、この分泌型 PD-L1 スプライシングバリエントは抗 PD-L1 治療抗体の“デコイ”となり、競合的にその中和活性を抑制し、治療耐性を誘導することを証明しました。さらに、私たちはその克服法の一つとして抗 PD-1 治療抗体の可能性を示唆しました。本研究を通して、免疫チェックポイント阻害薬治療に関わる新規耐性メカニズムを発見し、その耐性克服法の候補を明らかにいたしました。本成果は、今後の免疫チェックポイント阻害薬の治療の進歩に貢献できるのではないかと期待しています。

最後となりますが、今回の受賞はがん化学療法センター基礎研究部・部長の片山量平先生、がんプレジジョン医療研究センター免疫ゲノム解析グループ・グループリーダーの清谷一馬先生、京都大学ウイルス・再生医科学研究所再生免疫学分野・教授の河本宏先生を始め、多くの皆様にご協力を頂いたおかげだと心より感謝しております。この場を借りて厚く御礼申し上げるとともに、今後とも一層精進して参りたいと思います。



## Japanese Association of Cancer Immunology

## 第23回日本がん免疫学会総会賛助企業および協賛団体(50音順・敬称略)

## ●賛助企業会員

アストラゼネカ株式会社  
MSD 株式会社  
小野薬品工業株式会社  
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  
フリューダ임株式会社

## ●共催セミナー

アストラゼネカ株式会社  
イルミナ株式会社  
MSD 株式会社  
小野薬品工業株式会社  
中外製薬株式会社  
ブリストル・マイヤーズ スクイプ株式会社

## ●展示・書籍

アステック株式会社  
株式会社医学生物学研究所  
イルミナ株式会社  
インビボサイエンス株式会社  
株式会社エムエステクノシステムズ  
株式会社エル・エム・エス  
エービークロンバイオテクノロジー株式会社  
有限会社金光堂書店  
株式会社スクラム  
SEPPIC  
ソニーイメージングプロダクツ&ソリューションズ株式会社  
株式会社ダイセル

タカラバイオ株式会社

トミーデジタルバイオロジー株式会社  
日本チャールス・リバー株式会社  
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社  
ノバ・バイオメディカル株式会社  
株式会社パーキンエルマー・ジャパン  
BiowireCo.,Ltd  
富士フィルム和光純薬株式会社  
ルミネックス・ジャパン株式会社

## ●広告

株式会社医学生物学研究所  
化研テクノ株式会社  
田辺三菱製薬株式会社  
東和薬品株式会社  
ノバ・バイオメディカル株式会社  
富士ソフト・ティッシュエンジニアリング株式会社  
フリューダ임株式会社

## ●寄付

NEC  
アステラス製薬株式会社  
アストラゼネカ株式会社  
サノフィ株式会社  
第一三共株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
中外製薬株式会社  
日本イーライリリー株式会社  
ヤンセンファーマー株式会社

## ●協力団体

公益財団法人高知県観光コンベンション協会