



日本がん免疫学会

Japanese Association of Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.24 NO.1

来年は和歌山でお会いしましょう

第25回日本がん免疫学会総会

The 25th Annual Meeting of Japanese Association of Cancer Immunology

日時:2021年7月1日(木)~7月3日(土)

場所:和歌山県民文化会館ホテルアバローム紀の国

〒640-8262 和歌山県和歌山市湊通丁北2-1-2

TEL : 073-436-1200

<https://www.avalorm.com/index.html>

総会会長: 山上 裕機 (和歌山県立医科大学 外科学第2講座)
総会副会長: 改正 恒康 (和歌山県立医科大学 生体調節機構研究部)
原 勲 (和歌山県立医科大学 泌尿器科学講座)

* 目次 *

[2020年12月発行]

- 「第24回日本がん免疫学会総会「コロナ大会」を振り返って」
……鳥越 俊彦 (第24回 JACI 総会会長 札幌医科大学医学部 病理学第一講座)
- 「シンポジウム1 バイオセラピー学会合同シンポジウム」について
……北村 寛 (富山大学学術研究部医学系 腎泌尿器科学)
- 「シンポジウム2 腫瘍微小環境とその制御」について
……小林 博也 (旭川医科大学 病理学講座 免疫病理分野)
- ワークショップ1「がんゲノムと免疫病理学」で見たがん免疫療法開発の展望
……門脇 則光 (香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学)
- ワークショップ3 について
……笹田 哲朗 (神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん免疫療法研究開発学部)
- 「新しい産学研究時代の始まり」
……藤井眞一郎 (理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム)
- ワークショップ5「T-cell therapy の新展開」について
……岡本 幸子 (タカラバイオ株式会社 創薬基盤技術開発センター)
- メラノーマ診療と研究から考えたがん免疫の現状と展望
……猪爪 隆史 (千葉大学大学院医学研究院皮膚科学)
- 「第12回若手研究奨励賞を受賞して」
……天石 泰典 (タカラバイオ株式会社 創薬基盤技術開発センター)
……加藤 宏治 (札幌医科大学医学部 病理学第一講座)
……菅田 謙治 (Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター)
……羽馬 直希 (北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫生物分野)
……室山 佑希 (University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Institute for Immunology, Philadelphia, PA, USA)

「第24回日本がん免疫学会総会「コロナ大会」を振り返って」

第24回 JACI 総会会長 札幌医科大学医学部 病理学第一講座 鳥越 俊彦

このたび、10月7日(水)～9日(金)(オンデマンド WEB 配信は10月30日まで、若手奨励賞授賞式・受賞記念講演は11月19日)に開催しました第24回日本がん免疫学会総会を無事終了することができました。会員の皆様には、多大なるご支援とご協力をいただきまして、誠にありがとうございました。本総会は、新型コロナウイルス感染拡大の影響を踏まえ、札幌会場での対面講演とWEB講演・WEB配信を併用したハイブリッドスタイルで開催させていただきました。国内学会のなかでも新しい試みではございましたが、医師、研究者、学生を含め、約490名のご参加をいただき、また貴重な発表と活発な討論をいただきまして、盛会のうちに無事終了することができたことを大変うれしく思います。

オープニングにおいて申し上げましたが、本総会は3つの3密を促進することを目標に特別講演、基調講演、シンポジウム、ワークショップを企画しました。すなわち、関連医学の3密(病理学、免疫学、ゲノム医学)、免疫学の3密(自然免疫、獲得免疫、人工免疫)、そして研究者の3密(基礎、臨床、製薬)です。3日間の熱い討論によってその目標は概ね達成されたのではないかと思います。会場における対面会議が盛り上がったのは、ひとえに座長の先

生のご尽力のお陰です。感染リスクのため、札幌までお出でになることをためらった先生もいらっしゃったと思いますが、札幌会場にご出席くださり、活発な討論を展開してくださった座長の先生に心より感謝申し上げます。また、札幌会場までお越しください、自然免疫の重要性を浮き彫りにしてくださいました特別講演講師の谷口維紹教授、地球の反対側からリアルタイムにWEB参加してくださいました基調講演講師のDietmar ZEHN教授と平野直人教授の先生方にも、心より御礼を申し上げます。

残念でしたのは、90演題を越える若手奨励賞候補演題および一般演題の皆様へ、口演の機会を提供できなかったことです。また、わざわざ札幌会場にご出席してくださいました参加者の皆様へ、懇親会の場を提供できなかったことも申し訳なく思います。来年度は山上会長の和歌山に一堂に会して、皆様の生口演を拝聴できることを祈っております。

本総会の開催にあたっては、数多くの企業様および日本バイオセラピー学会から共催支援を賜りました。この場をお借りして御礼を申し上げます。

最後に、本総会の準備ならびに運営にあたりましては、行き届かぬ点多々あったことと存じますが、何卒ご寛容いただきますようお願い申し上げます。こ

のような栄誉ある機会を与えてくださいました会員の皆様へ、心より感謝を申し上げます。

第24回日本がん免疫学会総会
会長 鳥越 俊彦

「シンポジウム1 バイオセラピー学会合同シンポジウム」について

富山大学学術研究部医学系 腎泌尿器科学 北村 寛

本シンポジウムは日本バイオセラピー学会との合同シンポジウムであり、臨床の最前線と promising な基礎・トランスレーショナル研究で構成されたセッションとなりました。谷口維紹先生の特別講演に続いて始まったこともあるかもしれませんが、コロナ禍のハイブリッド開催にしては多くの聴講者が見受けられました。

前半の2題は臨床からの発表であり、近畿大学腫瘍内科の田中薫先生からは頭頸部癌における免疫チェックポイント阻害薬および化学療法との複合療法について、小生より腎癌における2種の免疫チェックポイント阻害薬による複合療法および免疫チェックポイント阻害薬＋分子標的療法の複合療法についてのエビデンスと実地診療における有用性が紹介されました。免疫療法単独から複合療法へと移りつつある現状がお分かりいただけたかと思います。続いて山口大学免疫学の玉田耕治先生より、免疫チェックポイント阻害薬とその相方となる様々な治療との複合療法の理論的根拠と期待される効果、さらに現在の課題と今後の展開について、詳細かつ

明解な解説が行われました。臨床の現場では免疫療法の non-responder に対する治療の確立が喫緊の課題になっていますが、現状を克服するための多くのヒントをご提供いただきました。最後に札幌医大第一病理の金関貴幸先生より、癌組織へ浸潤する免疫細胞や抗原情報の解析方法について最新の話題が紹介され、効果的な免疫療法を行うためのフィードバックの提案がありました。基礎研究者と臨床医の協働、特にネットワーク構築の重要性について、改めて認識させられました。

座長の鶴殿平一郎先生と山口佳之先生がリモート参加だったため、一瞬会話が途切れた場面もありましたが、シンポジウムのサブタイトル『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 2020～に相応しい多くのディスカッションが行われました。本シンポジウムにより、今後もこれまで以上に免疫療法を主体とした複合療法や、免疫療法の効果を増強するための診断・治療技術が発展していくことを確信しました。

「シンポジウム 2 腫瘍微小環境とその制御」について

Tumor Microenvironment and Therapeutic Implication に参加して

旭川医科大学 病理学講座 免疫病理分野 小林 博也

学会最終日の早朝からのハイブリッド開催でしたが、会場には多数の参加者がお見えになり、活発な討論が繰り広げられました。効果的な免疫療法が実行される際に、癌と対峙する T 細胞は、戦い易い環境にあった方が当然効果倍増になりますので、多くの研究者が注目する分野であると思います。昨年高知で開催された学会のメインテーマは、『腫瘍という場』でしたので、まさにその場の制御といったところです。

講演者は4名で構成されました。トップは、キーノートレクチャーとして、トロントからオンラインで、平野直人先生からの講演を拝聴しました。先生は、独自に工夫改良されたペプチド/HLA マルチマーを作成駆使し、多数の患者末梢血をきれいに染められて、複数の HLA 分子に提示されうる癌抗原ペプチドレパトアの解析を、これでもかというくらい見事に提示されました。驚愕でした。

京都大学の茶本健司先生はオンライン講演で、免疫チェックポイント阻害剤による抗腫瘍活性には T 細胞のエネルギー代謝とミトコンドリア活性が重要であることを示され、マウス肺癌細胞の一種が T 細胞のミトコンドリア活性を直接阻害する物質を放出し T 細胞を抑制することを紹介されました。そして将来の創薬に繋がる可能性を示されました。

北大の樋田京子先生はリアルで講演され、ライフワークである腫瘍血管内皮細胞と抗腫瘍免疫応答との関係を腫瘍微小環境制御の観点から示されました。またバイクリカンや IL-8 が内皮細胞に作用し腫瘍転移促進に関わることを提示されました。

千葉県がんセンター研究所の富樫庸介先生は最後にリアルで登壇されました。先生は、肺癌モデルを駆使して、抗 PD-1 抗体が制御性 T 細胞の抑制能を、むしろ活性化させる可能性や、血管新生阻害剤が腫瘍微小環境で制御性 T 細胞の減少を引き起こす可能性を明解に示されました。

コロナ禍の開催でしたが、開かれた10月は、札幌を含む道内の感染状況が落ち着いており、本州からも多数の先生が参加され、特にリアルな進行時にはたくさんの質問や熱いディスカッションがされているように感じました。しかし今これを書いているのですが、特に北海道は感染爆発前と言っても過言でない状況で、私の住んでいる旭川は医療崩壊が始まっております。免疫を多少なりともやっている身として、SARS-CoV-2 感染炎症の“場”で、何が起きているのか、制御出来はしないかと、思うばかりです。

最後に共催して頂きました、中外製薬株式会社様に御礼申し上げます。

ワークショップ 1「がんゲノムと免疫病理学」で見えた がん免疫療法開発の展望

香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学 門脇 則光

免疫チェックポイント阻害薬の出現はさまざまながんの治療戦略に大きな変革をもたらしたが、有効例は限定されている。本ワークショップでは、免疫チェックポイント阻害薬の効果を左右する因子を明らかにし、有効例を増やす方策を見いだす試みが発表された。

まず札幌医科大学・塚原智英先生が、長年取り組んでおられる腫瘍特異抗原の同定とそのペプチドワクチンへの臨床応用を発表され、特異的 T 細胞反応の誘導と免疫チェックポイント阻害薬併用の展望を述べられた。

国立がん研究センター研究所・平岡伸介先生は、膵がん組織内の血管内皮細胞とリンパ球の相互作用を解析し、内皮細胞の機能を改善しリンパ球の血管外遊走を促進する薬物療法の有効性を発表された。

免疫チェックポイント阻害薬の有効例を限定する要因として、がん細胞や免疫細胞の症例間での多様性が挙げられる。東京大学・垣見和宏先生は、Cancer-Immunity Cycle のどのステップが阻害されているかを、網羅的遺伝子解析データの Cancer Immunogram による視覚化で明らかにし、個々の症例に適した治療法を判断するバイオマーカーを見いだす試みを発表された。

症例個別的で免疫原性が高いネオ抗原は、がんの多様性に対応するうえで有望な免疫標的である。山口大学・恒富亮一先生は、各種消化器癌組織 DNA, RNA の網羅的解析から、原発巣・転移巣に共

通するネオ抗原の免疫原性が低いことを報告され、治療標的に適したネオ抗原を同定する道筋を示された。

マイクロサテライト高度不安定性がんではネオ抗原が高頻度に生じ、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が高まるが、なおも半数以上で奏効が得られない。国立がん研究センター研究所・河津正人先生は、ロングリードシーケンサーを用いた高精度の変異解析を行い、ネオ抗原変異のみならず抗原提示分子の変異も免疫チェックポイント阻害薬の有効性を左右することを報告された。

最後に慶応義塾大学・西原広史先生が、ヒトのほぼ全遺伝子を対象とした遺伝子パネル検査である PleSSision-Exome 検査により、免疫関連遺伝子の変異を同定することが免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予測するのに有用であることを報告され、免疫パネル開発の重要性を示された。

以上により、免疫チェックポイント阻害薬のような汎用性のある治療と組み合わせることで抗腫瘍免疫を増強するためには、免疫原性の高いがん抗原を用いること、がんの免疫微小環境を抗腫瘍性に変容させることが重要であり、その鍵となる分子を個々のがん患者で同定し個別化治療を実現するために、網羅的ながんゲノム解析が威力を発揮することが示された。今後多角的・複合的なアプローチによりがん免疫療法がさらに発展することを確信させる有意義なワークショップであった。

ワークショップ 3 について

神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん免疫療法研究開発学部 笹田 哲朗

免疫チェックポイント阻害薬の登場によりがん免疫療法が「第4の治療法」として公認されたが、今後、次世代のがん免疫療法を発展させるためには、特異的腫瘍免疫、特に、T 細胞を介した抗腫瘍免疫応答のさらなる解明が望まれる。ワークショップ3では、5名の先生方が「がん免疫研究の新技术」というテーマで、分子レベルでの抗腫瘍免疫応答の解明を目指した最先端の研究結果を報告された。

第1演者の金関貴幸先生(札幌医科大学)は、大腸がん細胞株のプロテオミクス解析により新規がん抗原として非コード領域遺伝子(long noncoding RNA)由来の抗原を同定し報告した。現在、bioinformatics による in silico 解析によりがん抗原(候補)が同定されることが多いが、精度が低いため新たな抗原同定法の開発が望まれている。本研究では、あまり報告のない非コード領域遺伝子由来がん特異抗原をプロテオミクス解析という新しい手法で同定できることが示され、今後の展開が期待された。第2演者の村田憲治先生(Princess Margaret Cancer Centre)は、800 種以上の共通がん抗原由来ペプチドを搭載した新規高親和性 HLA class I (25 種類)ダイマーを作成し、悪性黒色腫患者 TIL の抗原特異性を網羅的に解析した結果を報告した。安価で簡便な手法であり、免疫療法のモニタリングや特異的 TCR 同定などに今後広く応用可能な技術と期待された。第3演者の宇高恵子先生(高知大

学)は、末梢血中の抗原特異的 T 細胞の培養・解析法の最適化・標準化について報告した。抗原提示細胞や血漿の種類、抗 CD28 抗体による共刺激、抗原特異性の検出法など各 step が詳細に検討され、高感度で再現性の高いヒト T 細胞培養・解析法の確立に有用な情報が提供された。第4演者の小林栄治先生(富山大学)は、microarray chip を用いた抗原特異的 TCR 同定法(T-ISAAC 法)について報告した。モデル抗原を用いて短期間に抗原特異的 TCR 同定が可能であることが示され、TCR 遺伝子改変 T 細胞療法などへの臨床応用が期待された。第5演者の中津川宗秀先生(東京医科大学)は、TCRと pHLA の結合性を insilico で評価するシステムを開発し報告した。コンピュータ上での分子モデリングにより結合性を予測する、非常に新規性の高い研究であり、さらに精度が高まれば T 細胞免疫応答の解明に大きく寄与する手法と思われた。

本ワークショップでは、がん抗原同定から特異的 T 細胞の検出・TCR 同定まで、現在の腫瘍免疫学研究での課題を克服すべく独創性の高い新規手法が提案されたが、いずれも今後大きな展開を期待させる内容であった。最後に大変興味深いセッションを作ってくださった会長の鳥越俊彦先生ならびに組織委員の先生方に、この場をお借りして深く感謝申し上げます。

「新しい産学研究時代の始まり」

理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム 藤井 眞一郎

今回の学会の特徴の一つで、製薬企業の基礎研究の紹介とアカデミアによる治験のご発表があり座長をさせていただきました。従来の産学官連携による共同研究は、「研究成果の創出」に向けた技術支援の要素が強く、純粋な研究活動が主であるアカデミアの技術を企業に移転し、企業で応用、発展させることが主のように思っておりました。今回演題を出された高い基礎研究力を有する企業の研究者の方々のご発表を拝聴しておりますと企業が進める製薬化、新しい薬のメカニズムを含めた次世代製剤の開発、或いは免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカー探索など製薬へ向けた基礎、臨床、製薬の流れの研究として明確なビジョンを持った研究が進められていることを感じました。このように免疫チェックポイント阻害剤をはじめとする免疫効果に関する新しい薬剤の出現は、臨床での治療方針に影響を与えただけではなく、研究の方向性も変えていると思います。免疫治療薬は薬理機構が複雑で、様々な細胞に複合的な影響を与えることもあり、治療薬として使用された後も、臨床データから様々な免疫効果のエビデンスが創出されることが少なくありません。このような意味からも製薬会社が進められている研究も変化してきていることを感じました。

益々国際競争が激化する癌免疫分野の中において、変化しつつある今後の産学共同研究の方向性を考えますと、基礎研究、応用研究から企業にお

ける実用化に至るまでのトランスレーショナルリサーチ(TR研究)を視野に入れる必要があることがあげられます。このTR研究の発展に向けては、今後二つの要素が重要な気が致します。一つは、若い研究者のこのイノベーション分野への参画です。既に人工知能や情報技術の分野は近年目覚ましい進歩を遂げております。この理由は、若い研究者がこの分野を切り開いていったためと思います。癌免疫の分野も新規解析技術、機器の出現により目覚ましい進歩を遂げている分野です。医学系の研究者のみならずこの領域を支える幅広い分野の学生さん、若手の研究者の方々に治療法の実用化研究から解析技術、機器の開発まで含めた革新技术に寄与する分野へ興味を持っていただくことが望まれる時代であると感じます。もう一点は、橋渡し研究には、基礎研究と異なり多額の研究費がかかるため体制が必要です。その為には、企業と大学・各研究所が連携し、スピード感を持って新しい技術開発を創出していくイノベーション創出を担う有力なベンチャー企業生まれ、持続的に発展できるような環境ができることが望まれる気がします。がん免疫解析及び治療法の開発は、今後益々会員の皆様、及び異分野の皆様に参加していただき、この分野に関与する産官学の協力を得ながら進んでいく新しい時代に移行していることを改めて感じました。

ワークショップ 5「T-cell therapy の新展開」について

タカラバイオ株式会社 創薬基盤技術開発センター 岡本 幸子

近年、CAR 及び TCR 遺伝子導入 T 細胞療法は、有望な癌の免疫療法として非常に注目されている。その一方、CAR-T 療法における再発率の高さや、固形癌に対する不十分な臨床効果が今後の課題であり、癌組織に浸潤し、生体内で長期間、機能を維持したまま生存可能な CAR-T の開発が重要である。また、現在の遺伝子導入 T 細胞の製造では、患者の細胞の状態が非常に大きく影響し、細胞の質や十分な細胞数の確保が問題となっており、質の高い“off the shelf”の細胞の開発が不可欠である。

本ワークショップは「T-cell therapy の新展開」というテーマで、長崎大学の池田先生と山口大学の玉田先生の座長の下、5名の演者により CAR 及び TCR-T 細胞の様々な観点からの改良に関する発表が行われた。

まず、山口大学の後藤先生により、IL7/CCL19 産生型 CAR-T 細胞の、優れた腫瘍への浸潤能と固形癌に対する強い抗腫瘍活性が示され、固形癌に対する臨床効果が非常に期待される。次は、愛媛大学の越智先生による、CAR の抗原認識部位である scFv の新規スクリーニング方法の発表であり、scFv の反応特異性のみならず、CAR-T 細胞の活性やトニックシグナル等も併せて評価可能な、非常に有用な手法であると考えられる。3番目は京都大学の永野先生による、HLA ハプロタイプホモ iPS 細胞に TCR 遺伝子を導入し、T 細胞に分化させる

CTL 作製法の紹介であり、目的の TCR をゲノムの特定の位置に簡単に挿入できる改良型の開発も進んでおり、“off the shelf”の細胞の大量調製法として期待される。4番目は長崎大学の安井先生により、T 細胞の内在性 TCR 及び MHC Class I の発現の抑制による GVHD の回避や、HLA-E の発現による NK の標的からの回避の可能性が示され、今後これらを組み合わせたアロ細胞を用いた“off the shelf”のステルス細胞の開発に期待したい。最後に私より、ヒンジ領域や scFv の構造等の CAR 構造によるトニックシグナルへの影響、さらに、最適な T 細胞の活性化及び増殖に必要なシグナルであるサイトカインシグナルを伝達できる新規 JAK/STAT-CAR の優位性データと共に、CAR 構造の最適化の重要性に関して発表させて頂いた。本ワークショップは、本学会の取りを務める最後のセッションであり、web では非常に多くの参加者の皆さんに遅くまでご参加頂き、台風接近の影響により一部の会場参加者が予定を早めて帰路につかざるを得ないというトラブルもあった中、フロアでは例年と変わらず非常に活発な質疑応答や議論が行われ、有意義なワークショップであった。

最後になりましたが、コロナ禍の大変な中、新たな形での盛大な学会を開催して頂きました会長の鳥越先生、全関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

メラノーマ診療と研究から考えたがん免疫の現状と展望

千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 猪爪 隆史

私は現在 22 年目の皮膚科医であるが、当初有効な治療法が皆無であった進行期メラノーマを免疫で“治す”ことを夢見て、河上裕先生のもとで3年、河上先生の師である Dr. Rosenberg SA のもとでの 4 年を含む 20 年間で、がん免疫研究を継続させていた。長きにわたり私にモチベーションを維持させたのは、TIL 療法によって一部の進行期メラノーマが治るという事実であった。そして 2014 年以降は本邦でも免疫チェックポイント阻害剤(ICI)が登場し、米国の最先端の研究施設から報告されてきたような劇的な効果を、私の勤務する大学の外来でもコンスタントに経験できるようになった。この現状は、メラノーマに携わる臨床医としても研究者としても、大変な幸運であると感じている。

がん免疫研究のみならずがん医療までも著しい速さで大きく発展させた ICI の功績は計り知れない。しかし勉強不足な私でも、ICI のレスポンド由来のサンプルを最新技術で解析して得られた昨今の知見に関しては、既視感を覚えることが多い。PD-1

など exhaustion marker 陽性 TIL の役割、腫瘍特異的 T 細胞の腫瘍内におけるクローナルな増殖、腫瘍の不均一性と免疫編集、免疫逃避、遺伝子変異由来タンパク質抗原の重要性など多くは、ICI 登場前から繰り返し報告されている。つまり過去の優れた基礎研究によって唱えられてきた多くの説が、昨今の ICI のレスポンド解析によって検証、証明されているのではないだろうか。しかし、がん免疫はまだまだ分からないことだらけであり、現状の ICI も課題山積である。今後も最新の解析技術によって従来の研究手法では得られない情報が得られてゆくであろうが、結局 in vitro, in vivo における働きや影響を検証するためには長年培われてきた細胞実験や動物実験の手技も欠かせない。この先がん免疫研究をさらに発展させてゆくためには、がん免疫の研究や医療に関わる様々な立場の人間が自身の役割を理解し、特技を生かし、力を合わせていくことが不可欠と考えている。

「第 12 回若手研究奨励賞を受賞して」

タカラバイオ株式会社 創薬基盤技術開発センター 天石 泰典

この度は、第 12 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。総会会長の鳥越俊彦先生をはじめ、選考委員並びに学会関係者の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

私のがん免疫の分野に関わるようになり、初めて参加した学会が 2011 年の第 15 回がん免疫学会総会でした。最先端の研究発表と活発なディスカッション、会場の熱気に圧倒されたのをよく覚えています。数年他業務に移ったのち、2 年前に改めて参加させていただきましたが、活気も規模も拡大しており、がん治療のスタンダードとなりつつある免疫療法の発展を身を感じました。そのような学会で今回受賞させていただいたこと、大変光栄に思っています。

今回、「抗 CEA-GITR-CAR の構造最適化による Tonic Signal 抑制と抗原特異的反応性向上」というテーマで CAR-T 療法に関する発表をさせていただきました。簡潔に申しますと、CAR のデザインを最適化することで抗原非特異的な活性化を抑制することができ、不要な疲弊を抑制し、一方で抗原に対しては高い反応性を有する質の良い CAR-T 細胞の調製が可能になった、というものです。今回発表させていただいた抗 CEA-GITR-CAR については

固形がんを対象とした治験準備も進行中です。

私自身は直接携わっていないものの、同じオフィスには実際にウイルスベクターや CAR-T 細胞を製造しているメンバーもおり、患者様に投与されるグレード・スケールで製品を製造することの難しさ、大変さを感じてはおりますが、より質の高い製剤を簡易に製造できることがより多くの患者様の治療につながると考え様々な技術の改良に取り組んでおります。特に CAR-T・TCR-T 細胞療法については、本総会で皆様にご発表されていまして、腫瘍微小環境の理解や新たながん抗原を標的とした治療法の開発、ゲノム編集技術の応用、アロ細胞の使用など、ますますの発展が見込まれる分野です。最新の知見を取り入れた治療法として確立できるよう、私自身も本賞の受賞を励みにさらなる開発に一層邁進していきたいと思っています。

最後になりましたが、本研究にあたり共同研究先の三重大学珠玖先生、加藤先生、王先生には数々のご助言を頂くと共に、in vivo での有望な非臨床データを取得いただきました。また、タカラバイオ株式会社の諸先輩方、創薬基盤技術開発センターの皆様からたくさんのご指導・ご協力を頂きました。この場を借りて心より深謝申し上げます。

「第 12 回若手研究奨励賞を受賞して」

札幌医科大学医学部 病理学第一講座 加藤 宏治

この度は、第 24 回日本がん免疫学会総会において若手研究奨励賞を賜り、誠にありがとうございます。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、第 24 回日本がん免疫学会総会会長の鳥越俊彦先生、選考委員ならびに学会関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

私は札幌医科大学の大学院生としてがん免疫の研究を行い、今年で 3 年目となりました。本総会では「Identification of a spliced peptide as a CD8+ T-cell epitope using mass spectrometry-based HLA-ligandome analysis」という演題で発表させていただきました。今日、様々な腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害剤の臨床効果が明らかになり、免疫がどのような腫瘍抗原を認識しているのか多くの報告がされ、注目されています。今回、私達の研究チームで行っているマスマスペクトロメリーを用いたがん細胞表面にナチュラルに提示される抗原ペプチドの網羅的解析により、大腸がん細胞株の HLA-A24 に提示されるスプライスペプチドを検索し、同定に成功しました。スプライスペプチドは、タンパクがプロテアソームで分断された後、プロテアソーム内でも

ともと連続しない 2 つのペプチドが癒合し生成される抗原ペプチドであります。スプライスペプチドが存在することで、理論上、抗原ペプチドの種類は飛躍的に増えることが予想され、新たな治療標的抗原になりうる可能性があります。

今回、私の研究では、マスマスペクトロメリーを用いた検索でのスプライスペプチドの免疫原性について確認することができました。現在はスプライスペプチドの産生のメカニズムについて検討、解析を行っております。また、他のスプライスペプチドの検索も行っており、遺伝子変異を含むスプライスペプチドなど同定できれば、今後有用な治療標的抗原になりうることを期待され、さらなる研究の発展と新しい成果報告ができるよう日々邁進していく所存です。

最後となりますが、この度の受賞は鳥越俊彦先生をはじめ多くのご助言・ご協力いただきました皆様あつてのことだと強く感じております。特に研究チームリーダーの中津川宗秀先生・金関貴幸先生にはこの場をお借りして感謝申し上げます。今後ともご指導ご鞭撻をどうぞよろしくお願い申し上げます。

「第 12 回若手研究奨励賞を受賞して」

Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 菅田 謙治

この度、日本がん免疫学会において若手研究奨励賞を賜ることができ、大変ありがとうございました。元々私はウイルス学出身だったこともあり、今回の学会が初めての参加になりました。期間中は興味深い様々な講演を聞くことができ、非常に有意義な時間を過ごすことが出来ました。コロナ禍の中、大会開催にご尽力頂いた大会長である鳥越先生をはじめ運営委員の皆様方、奨励賞の選考委員の皆様方、JACI ニュースレターの編集委員の皆様方に厚く御礼を申し上げます。

今回の学会での発表させて頂いた演題は 2016 年 4 月から 4 年間ほど研究員として留学しておりましたトロントの Princess Margaret Cancer Centre 平野直人研究室で行ってきた研究内容になります。大学院生・ポストド時代の私はヒト T 細胞白血病ウイルスのワクチン開発をマウス・サルで行ってきたこともあり、留学の際はヒト細胞を用いた研究を是非行いたいと考え、平野研究室の門を叩きました。

本研究で私達は新規 HLA class-II マルチマーとして “Class-II ダイマー”を開発しました。HLA/ペプチド複合体(モノマー)と TCR の結合は非常に弱いので、モノマーを 4 量体化させることでそれらの結合を安定化させてフローサイトメトリーでの TCR 検出を可能にします(テトラマーの場合)。私達の方法では 2 量体(ダイマー)を用いるので、通常の

HLA class-II では勿論 TCR を検出することは出来ません。しかし、「HLA class-II は TCR と結合すると同時に CD4 とも結合する」という点を利用し、CD4 と高い親和性を持つ HLA class-II 変異体を作成しました。通常の class-II を用いた場合では不安定になる HLA/ペプチド複合体と TCR の結合をこの class-II 変異体を使用することで安定化させ、フローサイトメトリーでの CD4+T 細胞の TCR 検出を可能にすることを私達は示しました。製薬メーカーのカタログなどで一度はご覧になったことがあると思いますが、これまで生産技術の困難さや染色性の悪さから市販の HLA class-II マルチマーは少なく、それらを用いた解析はあまり進んでいませんでした。この Class-II ダイマーを用いることで CD4+T 細胞での TCR の解析が進むことを期待しております。

本研究の遂行にあたりご指導頂きました平野直人先生、また同僚であった村田憲治先生、西條浩先生、松永幸子先生をはじめ全てのラボメンバーにこの場をお借りして御礼申し上げます。現在私はトロントから帰国し、熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センターで腫瘍ウイルスに関する研究を再開しております。今後は腫瘍ウイルスの研究で得られた知見をがん免疫学会で発表できるよう今後より一層精進していく所存です。

「第 12 回若手研究奨励賞を受賞して」

北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫生物分野 羽馬 直希

この度、第 24 回日本がん免疫学会総会にて若手研究奨励賞に選出していただいたこと、本当に嬉しく思います。権威と歴史ある学会において荣誉ある賞を賜ったことは、私のこれからの研究人生において大きな励みとなります。受賞にあたりまして、COVID-19 の感染拡大という未曾有の事態の中、本総会を取り仕切ってくださいました日本がん免疫学会理事長の河上裕先生、総会会長の鳥越俊彦先生、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。

今回の学会ポスターに記された“がん免疫療法：次なる飛翔への挑戦”という言葉は、私を始め、皆様の心を打つものだと感じました。20 世紀の終わりに 21 世紀の始まり頃、がん免疫がこれほどまでに密接に関係していることを説く人は少なく、諸学会におけるこの分野のセッションは小さなものだったと伺ったことがあります。それが今や当分野は世界中のがん研究の基盤となり、多くのがん患者さんの希望となっている。そして本庄先生がノーベル賞を受賞されたことを追い風に、さらなる飛翔への挑戦が始まっている。そのようなターニングエイジに、私自身もがん免疫の研究に従事できていることを感慨深く思います。

本学会で私は「腫瘍由来 Interleukin-34 を標的とした新規がん治療法の確立」という演題で発表させていただきました。腫瘍微小環境における免疫の構築を語る上で、腫瘍関連マクロファージ(TAM)の存在を外すことはできません。マクロファージは腫瘍内に浸潤する免疫細胞の中でも特に大きな割合

を占め、腫瘍内の免疫を強力に制御します。中でも、抗腫瘍免疫を抑制する免疫抑制性の TAM は、がんの治療標的として有用であると考えられており、様々なアプローチで TAM 標的療法が試みられています。本研究で我々が着目した Interleukin-34 (IL-34)は、マクロファージの分化や増殖に必須な CSF-1/CSF-1R のシグナルを司る第二のリガンドとして同定されました。定常時におけるその発現が限定的(脳および皮膚等)であることに加え、近年この IL-34 が悪性度の高いがん細胞から産生されることが示され、腫瘍微小環境内においてがん細胞自身の増殖や生存、周囲環境の抑制性の TAM の分化に寄与するとされています。今回我々は、腫瘍が産生する IL-34 が、PD-1 および CTLA-4 を標的とした免疫チェックポイント阻害療法(ICB)への抵抗性の獲得に起因することを初めて明らかにしました。また、腫瘍由来 IL-34 の働きを阻害することで、腫瘍内における T 細胞および、抗腫瘍免疫の活性を高める炎症性の TAM の割合が増加すること、そして、腫瘍が ICB 感受性を有するようになることを示しました。今後、IL-34 標的療法の非臨床 POC を強固なものにすると共に、IL-34 を基軸として構築される免疫環境をより明解にしていきたいと考えています。

最後になりますが、本研究を推進するにあたり一緒に頑張ってくれた研究室のメンバー、多大なご協力をいただいた先生方、そしていつも暖かくご指導くださった清野研一郎先生に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。いただいた賞に恥じぬよう、これからも邁進していく所存です。

「第 12 回若手研究奨励賞を受賞して」

University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Institute for Immunology,

Philadelphia, PA, USA 室山 佑希

この度は若手研究奨励賞の栄誉を賜り、誠に光栄に存じます。理事長の河上裕先生、総会会長の鳥越俊彦先生をはじめ、選考委員並びに評議員の先生方、学会関係者の皆様に厚く御礼を申し上げます。

今回は「T cell intrinsic DNA damage and repair response as a novel marker associated with clinical response to PD-1 blockade.」という演題で発表させて頂きました。PD-1 阻害薬の臨床効果関連指標として、これまで高い tumor mutational burden (TMB) や T 細胞の反応性増殖・活性化といった免疫学的反応等が提唱されてきましたが、これらの条件を満たす腫瘍においても依然治療抵抗性が見られることから、新たな治療効果指標の探索が重要課題となっていました。そこで私は新規パラメーターとして、T細胞自体の DNA 損傷修復機構(T cellintrinsic DNA damage and repair response (DDR))に注目致しました。従来DDRは化学放射線療法の抗癌作用の観点から、主に増殖能の高い癌細胞側で研究されておりました。しかし、免疫細胞側、特に高い増殖能を持つにも拘らず、T細胞自体のDDRについてはあまり注目されておりました。私は、T細胞が外因性のDNA損傷や増殖等で誘導されるストレスに如何に対応して生存と機能を維持できるか、その能力ともいえるT cellintrinsic DDRが、T細胞の

biology 及び癌免疫療法の治療効果に大きな影響をもたらすという仮説を立てました。この仮説をヒト検体で検証するため、私はDDRとT細胞の機能や分化等の免疫学的指標を、複合的に蛋白質・single cell レベルで解析できるDDR-Immune platformを立ち上げました。そしてヒトT細胞サブセット・DNA損傷の種類に特異的なDDRのパターンを見出すことができました。更にこのアッセイを mismatch repair deficiency (MMRd)の子宮体癌の患者検体に適応したところ、従来の指標であるTMBやT細胞の免疫学的反応のみでは説明できなかったPD-1阻害薬の臨床効果の違いが、T cellintrinsic DDRの差異で関連付けられることが示唆され、新たな治療効果指標となる可能性があることを発見しました。今後もこの免疫細胞自体のDDRという新たな切り口から、免疫細胞の新たなbiology、臨床効果の予測、新規治療戦略の開発へと更に研究を進めて参りたいと考えております。

最後になりましたが、日本がん免疫学会の先生方並びに関係者の皆様、Dr. John Wherryと研究室のメンバー、コラボレーター、そして、これまで御指導下さいました先生方、お世話になりました皆様に厚く御礼を申し上げます。今回の受賞を励みに、一層精進して参る所存でございますので、今後とも皆様の御指導御鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

[illegible]

第24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)

●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

Bio Legend 株式会社

●共催セミナー・シンポジウム

アストラゼネカ株式会社

株式会社医学生物学研究所

MSD 株式会社

小野薬品工業株式会社

10×Genomics/株式会社スクラム

中外製薬株式会社

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

●展示

Axion BioSystems,inc

サーモンフィッシャーサイエンティフィック株式会社

株式会社ダイセル

10×Genomics/株式会社スクラム

ノバ・バイオメディカル株式会社

ロンザ株式会社

●広告

Axion BioSystems,inc

アストラゼネカ株式会社

イノムサイエンス株式会社

サーモンフィッシャーサイエンティフィック株式会社

札幌臨床検査センター株式会社

ストレックス株式会社

10×Genomics/株式会社スクラム

株式会社ダイセル

株式会社ホクドー

ノバ・バイオメディカル株式会社

ロンザ株式会社