



日本がん免疫学会

Japanese Association of Cancer Immunology

# NEWSLETTER

VOL.25 NO.1

来年は島根でお会いしましょう

第26回日本がん免疫学会総会

The 26<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Association of Cancer Immunology

日時:2022年7月20日(水)~7月22日(金)

場所:島根県民会館

〒690-0887 島根県松江市殿町 158

TEL : 0852-22-5506

[https:// www.cul-shimane.jp/hall/](https://www.cul-shimane.jp/hall/)

|        |       |                               |
|--------|-------|-------------------------------|
| 総会会長:  | 原田 守  | (島根大学医学部 免疫学講座)               |
| 総会副会長: | 田島 義証 | (島根大学医学部 消化器・総合外科学講座)         |
|        | 磯部 威  | (島根大学医学部 呼吸器・臨床腫瘍学)           |
|        | 田村 研治 | (島根大学医学部附属病院 先端がん治療センター・腫瘍内科) |

## \* 目次 \*

[2021年12月発行]

- 「第25回日本がん免疫学会総会—がん免疫の草点を極める—」を振り返って  
……山上 裕機(第25回 JACI 総会会長 和歌山県立医科大学 外科学第2講座)  
……尾島 敏康(第25回 JACI 運営事務局 和歌山県立医科大学 外科学第2講座)
- 「特別企画 バイオセラピー学会合同シンポジウム」について  
……鳥越 俊彦(札幌医科大学医学部 第一病理学)
- 「シンポジウム1 T細胞療法の最前線」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)
- 「シンポジウム4 がん免疫療法、“諦めない”研究の先にあるもの」  
……角田 卓也(昭和大学内科学講座腫瘍内科部門)
- 「シンポジウム5 ゲノム解析を基盤としたがん免疫の病態解明」について  
……橋本 真一(和歌山県立医科大学 分子病態解析研究部)
- 「シンポジウム6 がん治療における腫瘍微小環境の解析」について  
……神奈木 真理(関西医科大学 客員教授)
- 「シンポジウム7 製薬企業における基礎・臨床研究」について  
……杉山 治夫(大阪大学大学院医学系研究科特任教授・大阪大学名誉教授)
- 「シンポジウム8 代謝シグナルとがん免疫」について  
……垣見和宏(東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学)  
……井上徳光(和歌山県立医科大学 分子遺伝学)
- 「第13回若手研究奨励賞を受賞して」  
……安藤 眞(慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室)  
……内川 亮(中外製薬株式会社 研究本部)  
……王 博(京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門 金子研究室)  
……金丸 央(熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学講座)  
……室山 佑希 宮本 篤(和歌山県立医科大学 外科学第2講座)

## 「第25回日本がん免疫学会総会—がんと免疫の萃点を極める—」 を振り返って

第25回 JACI 総会会長 和歌山県立医科大学 外科学第2講座 山上 裕機

第25回 JACI 運営事務局 和歌山県立医科大学 外科学第2講座 尾島 敏康

このたび、第25回日本がん免疫学会総会会長を拝命いたしまして、2021年7月1日(木)～3日(土)まで和歌山市におきまして、本総会を開催させていただきました。会員の皆様には、多大なるご支援、ご協力賜りまして、無事に終了することができました。心より感謝申し上げます。コロナ第4波のなか、開催形式につきまして、医局員、学会事務局と議論を重ね、厳重な感染対策を行い、現地開催に踏み切りました。幸い、第4波と5波のはざまで感染者数は少ない時期であり、また総会関係者に新規感染発生の報告もなく、ほっと胸をなでおろしています。

本総会のテーマは「がんと免疫の萃点を極める」でした。萃点は和歌山県出身の世界的博物学者であります南方熊楠先生の造語であり、さまざまな物ごとの理(ことわり)が通過し、交差する地点を意味します。免疫チェックポイント阻害剤による免疫抑制シグナル伝達制御(ブレーキの解除)とT細胞活性化を促進するための免疫賦活増強(アクセル)のバランスが今後のがん免疫療法の課題であり、免疫療法が現実となった今、がんと免疫の萃点が見えてき

たといえるでしょう。

本総会は谷口維紹東大名誉教授の特別講演、Keynote Lecture(2演題)、特別企画(4演題)、8シンポジウム(38演題)からなる指定演題、ならびに一般演題ポスター61題、若手研究奨励口演46題の構成とし、徹底的な感染対策を行い、現地発表(指定演者の遠隔登壇可)で行いました。369名の来場者であり、また90%以上が現地発表でありました。1年半ぶりの対面での学会であり、活発な討議がなされ、大変盛り上がりました。第26回総会も原田守会長のもと、島根での現地開催にて、会員の皆様が一堂に会することができるよう祈念しております。

本総会の開催にあたり、共催支援を賜りました多くの企業様、また日本バイオセラピー学会様にこの場をお借りして厚く御礼を申し上げます。本総会の準備ならびに運営にあたりまして、行き届かぬ点多々あったと思います。コロナ禍にて和歌山のおいしい食べ物、お酒もふるまえなかったのが、とても残念であります。会員の皆様には、今後ともご指導、ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

## 特別企画(日本バイオセラピー学会合同シンポジウム)

## 「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 2021～

札幌医科大学医学部 病理学第一講座 鳥越 俊彦

本特別企画は、MSD 株式会社との共催シンポジウムとして、学会初日の 15 時 30 分から大ホールにおいて対面形式で開催され、約 145 名の研究者(基礎系 49%、臨床系 22%、基礎・臨床いずれにも該当 7%、その他 22%)の参加がありました。参加者はあらかじめ準備された Note Pad もしくは自分の携帯を使って WEB サイトにアクセスし、質問事項を入力したり、アンケートに答えたりすることのできる双方向性の講演システムが採用されました。最初に、座長の日本バイオセラピー学会理事長山口佳之先生による絶妙なアイスブレイキング、「和歌山と言え何の思い浮かべますか？」から始まり、Note Pad の扱い方に慣れたところで、本番の講演に移りました。本シンポジウムでは、癌腫を越えて基礎から臨床までをカバーし、討論するのが目的でしたので、基礎系講師 2 名、臨床系講師 2 名がそれぞれ講演し、最後に全員でパネルディスカッションが行われました。基礎系からは和歌山医大先端医学研究所の改正恒康先生が、がん免疫における XCR1 陽性樹状細胞の重要性と免疫療法への応用について講演され、岡山大学免疫学の鵜殿平一郎先生が、がん微小環境の代謝制御による新たながん治療について講演されました。臨床系からは、福島医大呼吸器外

科学の鈴木弘行先生が、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)治療の進歩と効果予測バイオマーカーについての研究成果を講演され、埼玉医大国際医療センター呼吸器内科の各務博先生が、ICI 治療における末梢血 CD4 陽性 T 細胞クラスターの重要性について研究成果を講演されました。パネルディスカッションでは、ICI の効果予測マーカーとして、腫瘍局所と全身のどちらが重要であるかが討論され、シンポジウム開始時は全身 vs 腫瘍局所が 67% vs 21% であった回答が、終了時には 81% vs 6% と全身派が増加、すなわち「木を見て森を見ず」ということにならないようにすることの重要性に気づいた参加者が増えたことが印象的でした。最後に、4 名の講師の先生から基礎・臨床の課題とそれを解決するための提言についてメッセージをいただき、3 時間に及ぶ特別企画を終了しました。終了後のアンケートでは、96%の回答者から満足度 8 点～10 点(満点)を頂戴し、95%の回答者から次回も参加したいとの回答を頂戴して、座長をつとめた私ども大変うれしく思いました。

最後に、本シンポジウムを企画・共催してくださいました日本バイオセラピー学会と MSD 株式会社に心より御礼を申し上げます。

## 「シンポジウム1T 細胞療法の最前線」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

前身の基盤的癌免疫研究会を含め JACI には長年参加させて頂いておりますが、当初の頃と比べて発表される内容が基礎から実臨床までに及び、年々発展していく印象をシンポジウム1に参加させて頂き改めて感じました。

本シンポジウムは、長崎大学の池田先生、山口大学の玉田先生の座長の下で進行され、既に新規 CAR-T 療法の治験を開始されている大阪大学の保仙先生の御講演から始まりました。基礎研究から開始された活性化インテグリン  $\beta 7$  を標的とした骨髓腫を対象とする治験が順調に進行されている状況を報告され、さらには他の抗原を認識する独自に取得された抗体を用いた CAR-T 療法の前臨床を進められていることも発表されており、今後の展開を非常に期待させる内容でした。京都大学の平松先生からは、本邦での CD19 CAR-T 療法の先駆者として実臨床における最前線の講演をしていただきました。再発難治 ALL に対する治療戦略の選択肢が増え、これまでにない多様化しつつあること、また、CRS、抗原消失による再発リスクといった負の側面があるものの、改めて CD19 CAR-T 療法の有効性を再確認することができ、より早期に本邦において

広く普及することが望まれると感じられた内容でした。千葉大学の本橋先生からは、治験を開始されている iPS-NKT 細胞についての基礎/非臨床から、治験に至るまでの規制当局との相談を含めて発表を頂きました。我々も新規 CAR-T 細胞の治験を開始する直前ですが、同様に当局との相談を実際に経験しておりますので、非常に共感できる内容でありました。最後の演者である東京医科大学の横須賀先生からは CAR-T 細胞/TCR-T 細胞の「免疫シナプス」でのシグナル伝達分子の挙動を先進的な超解像イメージングシステムを用いながらその類似性、相違性を発表され、非常に明確で貴重な講演を頂けたと感じています。

本シンポジウム全体を通して、抗チェックポイント抗体、CD19 CAR-T といった免疫療法が革新的に進展するのに伴い、これらが非常に大きな影響となっていることが強く感じられ、さらには講演者と聴衆との活発な討議も行われた非常に有意義なシンポジウムであったと思います。本シンポジウムに留まらず、JACI での全ての講演内容が年々進展するスピードが高まっている印象が強く、その意味でも来年の学会が非常に楽しみにになると強く感じました。

## 「シンポジウム 4 がん免疫療法、 “諦めない”研究の先にあるもの」

昭和大学 内科学講座腫瘍内科部門 角田 卓也

2020年7月2日(金)和歌山県立医科大学第二外科教授山上裕機先生が会長の第25回日本がん免疫学会総会でシンポジウム4「がん免疫療法 臨床研究の現状」を和歌山県立医科大学泌尿器科学教授原勲先生と座長をさせていただきました。

演者は、和歌山県立医科大学第二外科、勝田将裕先生。山口大学医学部 先端がん治療開発学、碓彰一先生。RIKEN-IMS, Lab for Immunotherapy、藤井 眞一郎。国立がん研究センター先端医療開発センター免疫療法開発分野、中面 哲也先生でした。いずれも以前より特異的ながん免疫療法の開発、それもペプチドをベースとしたがん免疫療法の更なる研究結果をご紹介頂きました。

私もかつて、開発者側からがんペプチドワクチン療法の早期臨床試験から pivotal 試験を実施致しました(1)。



進行再発膵臓がんに対し、当時は標準療法であった Gemcitabine に Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)2 特異的 HLA-A\*2402 拘束性エピトープペプチド(4)の併用により生存率が改善するかを“検証”する第 II-III 相臨床試験でした。残念ながら結果は negative でした。しかし、プラセボ群では一例もありませんでしたが、実薬群の10%に強い免疫反応が見られ、これら被験者は生存期間がその他と比較しほぼ倍に伸びておりました。このように次に繋がる“シグナル”も確認できました。サイエンスは予め結果が分かっているわけではありません。“ペプチドワクチン”という分野でなんとか患者さんの益になるエビデンスを諦めずに構築していく先生方のリサーチスタイルに強い感銘を受けました。これらの継続の先に明るい未来を感じました。何かきつと素晴らしいエビデンスがでます。先生方には流行にとらわれず、愚直に頑張ってくださいと心から応援しております。

1. Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study.

Yamaue H, Tsunoda T, et al., Cancer Sci. 106(7):883-90, 2015

2. Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2.

Wada S, Tsunoda T, et al., Cancer Res. 2005;65(11):4939-46



## 「シンポジウム5 ゲノム解析を基盤としたがん免疫の病態解明」

について

和歌山県立医科大学 分子病態解析研究部 橋本 真一

シンポジウム5 [ゲノム解析を基盤としたがん免疫の病態解明] のセッションでは、ライブ配信と現地参加からのハイブリッドでの発表並びに討論がなされた。どの演題内容もすばらしく、臨床現場の現状など示して頂き非常に有益なものであった。各発表の簡単なサマリーは以下の通りである。

SY5-1 消化器がんにおける免疫逃避機構の多様性

東京大学、柴田 龍弘先生

体細胞変異が多い腫瘍は免疫チェックポイント阻害剤の治療奏効率は高い傾向にあるが、胃がんにおいては治療抵抗性と変異数に相関性がない。日本人における胃がんの発症リスクを示す遺伝的要因の探索にゲノムシーケンスによるレアバリエントを用いて、血縁者を含めた緻密な治療戦略なども紹介され、ゲノム解析により PD-L1 遺伝子変異による免疫逃避機構を見出された。

SY5-2 がん免疫治療におけるゲノム検査の有用性  
慶應義塾大学、西原 広史先生

免疫チェックポイント阻害剤が適応する患者のスクリーニングに向けたバイオマーカーを探索するために、免疫関連遺伝子の遺伝子多型に着目し、がんゲノム検査の情報をを用いて免疫チェックポイント阻害剤が奏効あるいは不応だった患者の遺伝子多型の情報をリストアップされた。この情報から作成した免疫パネルを用いて遺伝子パネル検査を進めており、免疫チェックポイント阻害剤の適応に関するバイオマーカーとしてだけでなく、腫瘍免疫における分子機構の更なる理解にも役立つと考えられた。

SY5-3 がん組織の免疫ゲノムプロファイルによる腫瘍免疫の理解

理化学研究所、中川 英刀先生

肝臓がんと胆道がんにおける T 細胞や NK 細胞に発現している PRF1 遺伝子や GZMA 遺伝子の発現量から細胞障害性(CYT)を算出し、CYT が高い腫瘍を”HOT”、低い腫瘍を”COLD”として、がん局所の免疫反応性を分類された。その結果、HOT な腫瘍の患者ほど、再発・死亡の割合が低く予後が良いことを明らかにした。

SY5-4 ゲノム解析を基盤としたがん免疫の病態解明

近畿大学 医学部 ゲノム生物生物学、西尾 和人先生

原因不明がん(CUP)は原発巣が不明な状態で転移のみが出現するため、診断が難しい病態である。CUP 患者の網羅的遺伝子解析により、CUP の原発巣の推定に基づく分子標的薬の治療成績が良好であることを第Ⅱ相試験の結果から紹介された。

SY5-5 肝臓癌における組織微小環境変化

和歌山県立医科大学、橋本 真一先生

肝細胞がんになる過程並びにがんの多様性を明らかにする為、HCV-トランスジェニックマウスとNASHマウスモデルを使い1細胞遺伝子発現解析を行った。また、間質細胞の変化にも注目し内皮細胞の変化を明らかにした。さらに新たな技術である位置情報を維持したままで遺伝子発現解析する方法の紹介もあった。

## シンポジウム6「がん治療における腫瘍微小環境の解析」について

関西医科大学 客員教授 神奈木 真理

第25回がん免疫学会総会のシンポジウム6「がん治療における腫瘍微小環境の解析」は、学会最終日にもかかわらず多くの参加者の中で開催されました。

宇高恵子博士(高知大・免疫学)は、腫瘍特異的なCD4<sup>+</sup>ThやCD8<sup>+</sup>CTLが血管内皮細胞のMHCを認識して腫瘍組織に浸潤することを報告されましたが、今回さらに、腫瘍特異的制御性T細胞が同様に腫瘍組織に浸潤し、血管内皮細胞のMHC-IIを欠損したマウスではこの浸潤は阻止されることを証明されました。廣橋良彦博士(札幌医大・病理学第一)は、治療抵抗性につながる多様な遺伝子変異形成の要因について解説し、がん幹細胞様細胞や、細胞融合により獲得されるユニークな可能性について論じられました。富樫庸介博士(千葉県がんセンター)は、腫瘍微小環境や腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の詳細な解析方法として、最近普及し始めた病理組織切片からのシングルセル解析技術を紹介し実例を示して下さいました。今後の発展が期待されます。吉村昭彦博士(慶應義塾大)は、制御性T細胞(Treg)の分化に重要な核内受容体として以前発見されたNR4aが、Tregのみならず

PD-1陽性の疲弊したCD8陽性T細胞でも強く発現誘導されていることを報告し、さらに、NR4aを欠損あるいは抑制することにより、T細胞の疲弊化ならびにTregを抑制し、抗腫瘍免疫が増強されることを示されました。近藤稔和博士(和歌山県立医大・法医学)は、慢性炎症による皮膚発癌におけるCX3CL1-CX3CR1シグナルの役割を調べるため、DMBA-TPA塗布後の乳頭腫形成モデルを用い、CX3CR1遺伝子欠損マウスでは野生型に比べ乳頭腫形成が減少することを示されました。CX3CL1-CX3CR1発現細胞の多くはマクロファージであり、これらのマクロファージの浸潤が発癌を促進することが示唆されます。5人の演者の先生方には興味深いお話をありがとうございました。

腫瘍の微小環境というカテゴリーには、非腫瘍細胞、血管、サイトカイン、ケモカイン、受容体と多くの因子が含まれ、結局「がん免疫」そのものなのだと実感しました。会場に御参加くださいました皆様、ともに座長を務めて下さいました大阪大学の和田尚先生、鋭いご質問でシンポジウムを盛り上げていただきありがとうございました。

## 「シンポジウム7 製薬企業における基礎・臨床研究」について

大阪大学大学院医学系研究科特任教授・大阪大学名誉教授 杉山 治夫

製薬企業は、新規な医薬品の開発のために、膨大な基礎研究・臨床研究を遂行されておられます。しかし、アカデミアなどの基礎研究・臨床研究データに比し、製薬企業のデータは、特許の取得が優先されるなどの事情もあり、その内容が公表される機会は少ないと思います。今回の本シンポジウムでは、製薬企業の、アカデミアでは困難と思われる基礎研究・臨床研究の一端が発表されました。中外製薬・杉本正道氏は、腫瘍の PD-L1 の発現が陰性であっても、腫瘍所属リンパ節での PD-L1 阻害による T 細胞プライミングが、がん免疫サイクルを回すのに重要である可能性を示され、抗 PD-L1 抗体の有効性予測には、T 細胞プライミングと T 細胞誘導の両者をモニターできるバイオマーカーが有効である可能性を示されました。MSD・嶋本隆司氏は、免疫チェックポイント阻害剤 Pembrolizumab が、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん、頭頸部がん、食道扁平上皮がんまで、適応拡大していることや、MSI-High があれば、癌腫を超えて適応されることを述べられ、さらに、免疫チェックポイント阻害剤と抗がん剤、血管新生阻害剤、や PAPR 阻害剤 Opaparib との併用療法の開発も活発化していることを述べられました。そして、Antigen-Conjugate Drugs の展望についても述べられました。小野薬品・小谷透氏は、長年のプロスタグランジン PGE2 の研究から、PGE2 が、EP4 を介して腫瘍免疫を抑制することを見出し、新規 EP4 拮抗剤 ONO-4578 を創製されました。EP4 は、T 細胞、NK 細胞、単球、樹状細胞に発現しており、PGE2 で活性化され、炎症性サイトカイン・ケモカインを発現している単球は、ONO-4578 の処理で、INF- $\gamma$  や

I 型インターフェロンの産生が亢進しました。そして、小谷透氏は、このことは、ONO-4578 は、新規な腫瘍免疫賦活剤になることを示唆し、胃がんを対象に P1/1b の治験中であると述べられました。アストロゼネカ・藤田伴子氏は、進行卵巣がんに対してデュルバルマブ(本邦初の抗 PD-L1 抗体)と化学療法及びベバシズマブとの併用投与後に、デュルバルマブ、ベバシズマブ及びオラパリブを維持療法として投与する DUO-O 試験、そして、進行胆道がん、ゲムシタビン+シスプラチンとの併用療法におけるデュルバルマブの追加投与を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対象国際共同治験(TOPAZ-1 試験)を紹介されました。同じく、アストロゼネカの村山皇翔氏は、免疫チェックポイント阻害剤の効果の予測・モニターするためのバイオマーカーについて述べられました。HUDSON 試験 HUDSON プラットフォーム試験(非小細胞肺癌に対する抗 PD-1/PD-L1 抗体+プラチナ製剤)や MERMAID-1 試験(Stages II/III, 非小細胞肺癌に対する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対象国際共同治験)は、患者毎の微小残存腫瘍量を ctDNA をモニターされ、画期的な個別化医療と思われました。

本シンポジウムは、免疫チェックポイント阻害剤については、responder を投与する前に診断すること、治療中の効果をモニターすることの重要性を示し、そして、腫瘍免疫のいわゆる「アクセル」と「ブレーキ」論において、「ブレーキ」を外し、腫瘍免疫能を上げる治療法についての多くの知見が示し、大変意義深いものになったと思います。



## シンポジウム 8「代謝シグナルとがん免疫」について

東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学 垣見 和宏

和歌山県立医科大学 分子遺伝学 井上 徳光

近年、がん免疫の分野においても「免疫代謝」が熱い。代謝プロセスが免疫応答に深く関与しており、その制御が新しい治療法への道を開いていると期待されている。本シンポジウムでは、特に代謝シグナルに焦点を当て、5 人の演者が最新的话题を提供した。

慶應大学の曾我先生は、がん代謝と免疫のクロストークが注目される中、大腸癌組織の代謝オミックス解析を行い、驚くべきことに、代謝のリプログラミングは、良性腫瘍の段階ですでおこり、がんの進展によって変化しないことを報告した。さらに、その代謝制御を Myc 遺伝子が担っているというきわめて興味深い報告をした。

岡山大学の西田先生は、2 型糖尿病治療薬であるメホルミンが、CD8+T 細胞のミトコンドリアに作用し、IFN $\gamma$  産生と細胞増殖を促進するシグナルを明らかにした。メホルミンによる T 細胞の代謝調節が、腫瘍細胞との相互作用を通じて腫瘍微小環境 (TME) の形成に影響を与える分子メカニズムの解明は、新しい治療法の開発の可能性を感じさせた。

国立がん研究センターの小山先生は、RHOA 遺伝子変異を持つ胃癌では、遊離脂肪酸の産生亢進による制御性 T 細胞の増殖と、PI3K-AKT シグナ

ル活性化により、腫瘍内 CD8+T 細胞浸潤が低下していたことを報告した。癌遺伝子による腫瘍細胞の代謝変化が免疫応答に影響し、癌治療への障壁となる示唆に富んだ報告であり、「がんゲノム」から「免疫がんゲノム」医療の時代の到来を感じさせた。

北海道大学の清野先生は、IL-34 が CSF1 とは異なる部位の CSF1R に結合し、M2 マクロファージの分化誘導、AKT を介したがん細胞の生存を明らかにした。これまで CSF1 の作用と考えられていたものが実は IL-34 の作用であった可能性も指摘され、過去の常識にとらわれず新しいシグナル分子の作用を解明したエキサイティングな報告であった。

和歌山県立医科大学の井上は、Warburg 効果によってがんから大量に放出される乳酸が、免疫細胞に与える影響について報告した。乳酸によるヒストンのラクチル化が注目されているが、乳酸が cAMP-Epac 経路依存的な免疫細胞の H3K27 のアセチル化を増強することを報告した。さらに、FDG-PET 検査が M2 様マクロファージ浸潤の良い指標となることを示した。

本シンポジウムは、がん代謝研究が未来のがん免疫療法のブレイクスルーとなる日も近いと感じさせた。

## 「第 13 回若手研究奨励賞を受賞して」

慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 安藤 眞

この度は、第 13 回若手研究奨励賞を賜りまして、大変嬉しく思います。理事長の鳥越俊彦先生、総会会長の山上裕機先生、選考委員の諸先生方ならびに学会関係者の皆様に御礼申し上げます。

私は現在慶應義塾大学の吉村昭彦教授指導の下、がん免疫研究を始めて今年で4年目となります。がん免疫学会総会で発表する機会は初めてでしたが、様々な視点からのご意見やアドバイスを賜ることができ、とても勉強になりました。頂いたご意見も踏まえ、今後はより優れた CAR-T 療法の開発およびがん免疫研究の発展に貢献できる様、より一層邁進していきたいと思っております。

私は今回、「フィーダーフリーシステムによるステムセルメモリー様 CAR-T 細胞の誘導と抗腫瘍免疫応答」という内容で発表させていただきました。T 細胞は生体内や試験管内で繰り返し刺激を受けることで“疲弊”と呼ばれる機能不全の状態へと陥ってしまいます。ステムセルメモリーT 細胞は長寿で、機能的に優れていることから T 細胞移入療法に最適な T 細胞ですが、エフェクターや疲弊 T 細胞からステムセルメモリーT 細胞を作製する手法は未だ報告されていませんでした。

我々は以前に CAR-T 細胞を OP9-hDLL1 と呼ばれるフィーダー細胞と共培養することで、ステムセルメモリー様 CAR-T 細胞 (CAR-iTSCM) へと転換することに成功していました。しかしながら、CAR-iTSCM 誘導法は異種由来成分の混入リスクや共培養のスキルを要することから、必ずしも臨床応用には適していませんでした。本研究ではフィーダーフリーシステムとして IL-7、IGF-I、CXCL12、NOTCH リガンドの4因子を用いることで、CAR-T 細胞をステムセルメモリー様 CAR-T 細胞へと若返らせることに成功しました。また、フィーダーフリー誘導 CAR-iTSCM では CAR-T 細胞の疲弊が解除され、ステムセルメモリー様の性質を示すようになり、CAR-T 細胞に比べて強力な抗腫瘍効果が認められました。本研究成果は、より効果的な CAR-T 療法の開発を可能とするものであり、早期に臨床応用できることが期待されます。

最後になりますが、この度の受賞はいつも暖かくご指導くださった吉村昭彦教授や近藤泰介先生をはじめとした皆様方のご協力あつてのものだと強く感じており、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

## 「第 13 回若手研究奨励賞を受賞して」

中外製薬株式会社 研究本部 内川 亮

この度は第 25 回日本がん免疫学会にて若手研究奨励賞に選出いただき、大変光栄に存じます。受賞にあたりまして、日本がん免疫学会理事長の鳥越俊彦先生、総会会長の山上裕機先生をはじめ、選考委員の先生方、ならびにスタッフの方々に厚く御礼申し上げます。

今回は「腫瘍選択的抗 CD137 アゴニスト抗体 STA551 の創製とその全身性免疫反応に関する検討」という演題で発表させていただきました。CD137 は共刺激分子の一つであり、T 細胞を初めとする様々な免疫細胞の活性化に関与しています。CD137 に対するアゴニスト抗体は腫瘍免疫応答を誘導することから、抗腫瘍効果が期待されて過去に複数の臨床試験が実施されていますが、未だ承認には至っていません。最大の課題は重篤な肝毒性と全身での免疫活性化であり、抗 CD137 抗体の開発を進めるにはこの安全性に対する課題を解決する必要がありました。毒性軽減を狙った一つの方法として腫瘍特異的抗原と CD137 を標的とする二重特異性抗体も開発されていますが、その効果は標的抗原の発現に依存してしまいます。そこで我々は、腫瘍組織に高濃度に存在し、正常組織にはほとんど存在しないことが知られている細胞外 ATP に着目し、ATP 存在下でのみ CD137 に結合し T 細胞

を活性化する STA551 を創製しました。STA551 は全身の免疫活性化を誘導することなく、また、腫瘍特異的抗原に依存することなく薬効を発揮することを期待した、前例のないコンセプトを持つ抗体です。

薬理評価の結果から、確かに STA551 は in vitro において ATP 依存的な CD8+ T 細胞の活性化能を示し、in vivo では従来の抗 CD137 抗体と同等以上の薬効を発揮することがわかりました。また、正常組織の解析では、従来の抗 CD137 抗体で誘導される全身の免疫活性化が STA551 では認められないことも判明しました。さらに、抗 PD-L1 抗体との併用により相乗的な抗腫瘍効果が見られるにもかかわらず、正常組織での免疫反応の惹起は限定的でした。これらの結果は、STA551 が細胞外 ATP 依存的に作用し、腫瘍選択的に免疫細胞を活性化する安全性の高い抗 CD137 アゴニスト抗体であることを示しています。

最後になりましたが、本研究成果は中外製薬において様々なバックグラウンドを持つ多くの研究員が互いに知恵を出し合い、真摯に科学と向き合ってきた長年の努力が実を結んだものです。この場を借りて関係者の皆様に心より御礼申し上げます。この度の受賞を励みに創薬研究により一層邁進していく所存です。

## 「第 13 回若手研究奨励賞を受賞して」

京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 金子研究室 王 博

この度、第 25 回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。コロナ禍の中、大会開催にご尽力頂いた大会長である山上裕機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。

本総会では「Generation of hypoinmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic iPS cells for off-the-shelf cancer immunotherapy」という演題で発表させていただきました。がんや感染症の治療法として CAR 遺伝子や、TCR を導入した T 細胞療法が注目され、研究が進んでいます。しかし、患者さん自身の細胞を移植する自家移植においては、時間と費用がかかることから広く普及するのは容易ではありません。そこで近年は、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen:HLA) の型を気にすることなく誰にでも使用可能な「ユニバーサルドナー細胞」を開発して免疫療法の細胞供給源とすることで、上述した自家移植の問題点を回避しようとする試みが広がっています。我々は宿主の CD4 陽性 T 細胞・CD8 陽性 T 細胞・CD94(NK group 2 member A: NKG2A) 陽性 NK 細胞および CD226(DNAX accessory molecule-1:DNAM-1)陽性 NK 細胞によ

る認識を回避し得る機能的な細胞傷害性 T 細胞の供給源として、1)HLA class I および class II 分子の発現に必須の遺伝子である b2-ミクログロブリン (Beta-2-Microglobulin: B2M) とクラス II トランスアクティベーター (Class II major histocompatibility complex transactivator: CIITA) のノックアウト、2) NK 細胞抑制性リガンドとして機能する 1 本鎖 HLA-E の強制発現、3) iPS-T 細胞にて発現上昇が認められ、NK 細胞活性化受容体 DNAM-1 のリガンドとして機能する CD155(Poliavirus receptor: PVR) のノックアウト、を iPS 細胞株に対して実施しました。得られた改変 iPS 細胞由来 T 細胞は改変していない細胞と比較して、同種抗原反応性の免疫細胞が存在する条件での in vitro および in vivo 試験において細胞の生存が有意に延長することが明らかとなりました。ゲノム編集と iPS 細胞の技術活用し、今後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金子先生に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。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 13 回若手研究奨励賞を受賞して」

熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学講座 金丸 央

この度は若手研究奨励賞を賜り、誠にありがとうございました。日本がん免疫学会理事長の鳥越俊彦先生、総会会長の山上裕機先生、選考委員の先生方、学会関係者の皆様に深く御礼申し上げます。私が今回の研究を行った最初のきっかけは、悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害剤の効果が患者さんごとに非常に様々であることを臨床の現場で目の当たりにしたことです。全く効かない症例があるのに対し、わずか 1 回の投与ですべて腫瘍が消失した症例を経験したこともあり、現在の治療法の効果を最大化するためには腫瘍免疫の機序の解明が必須であると考えました。日中は診療および大学の業務があったため、集中して実験に取り組めたのは夕方以降や休みの日でしたが、途中から医学部の学生や大学院生が実験を手伝ってくれる等、多くの人々の支援があつて研究を進めることができました。乳酸が樹状細胞において IL-12 の発現を抑制し、転写因子 EGR1 を誘導したことから、初めは EGR1 が IL-12 の発現に関与している仮説を立てていましたが、結果的にこの仮説は誤りで、別の機序を検討する必要があることが分かりました。その後 CD80 の発現に変化があることに気付き、

EGR1 が CD80 のプロモーターに直接結合する可能性を考えて実験を進めましたが、これも実験の結果誤りであることが分かりました。そこで過去の報告から EGR1 と直接作用する因子を網羅的に調べ、最終的に SRF という転写因子が EGR1 と共に CD80 の発現に関与することが分かりました。本研究は上記以外にも何度も紆余曲折があり、多くの反省点が残っていますが、最終的に機序の一端にたどり着けたことを大変嬉しく思っています。総会での発表時、論文はまだリバイス中で膨大な量の追加実験を求められており、越せない山を登るような感覚でしたが、本賞に励まされたのはもちろん、多くの方々の支援を得られ、最終的に iScience にアクセプトをいただくことができました。

本研究の遂行にあたりご指導頂きました尹浩信先生、福島聡先生をはじめ、全ての関係者の方々に感謝申し上げます。現在私は英国の Imperial College London に留学し研究を継続しています。今後の研究で得られた成果を再び日本がん免疫学会で発表できるよう、ベストを尽くしていきたいと思いますので、今後とも皆様の御指導を賜りますようお願い申し上げます。

## 「第 13 回若手研究奨励賞を受賞して」

和歌山県立医科大学 外科学第 2 講座 宮本 篤

この度は、第 25 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。日本がん免疫学会理事長の鳥越俊彦先生、第 25 回日本がん免疫学会総会会長の山上裕機先生、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。

COVID-19 の終息の見えぬ中、本総会は、徹底的な感染対策のもと、多くが現地発表で行われました。オンラインでの学会が当たり前となっている昨今、最先端の研究発表とそれに対する活発なディスカッションを肌で感じることができ、非常に刺激的な 3 日間でした。

さて、私は、「XCR1+ DC をターゲットにした whole-cell-vaccine の開発」について発表させていただきました。当教室では以前より腫瘍免疫、特にがんワクチン療法に関する研究を積極的に行って参りました。私も、大学院生としてがんワクチン療法に関する基礎研究に携わるようになったのですが、樹状細胞(DC)による腫瘍抗原の取り込みやそれに続く cross-presentation の不確実性という点が、がんワクチン療法の課題の一つとして挙がって参りました。強力な CTL 誘導活性を有し、抗腫瘍免疫にお

いて重要な役割をはたしていることが近年明らかとなっているケモカイン受容体 XCR1 を発現する樹状細胞サブセット(XCR1+ DC)へ、選択的・効率的にがん抗原を送達することができれば、この問題点を解決できるのではないかと考え、本研究を開始、その成果を発表させていただきました。まだまだ、問題を完全に克服できたとは言えませんが、一つの解決策として有望であると信じております。昨今、免疫チェックポイント阻害剤が隆盛を極めて一方、がんワクチン療法はいまだ一般的とはいえません。しかしながら、がんワクチン療法は免疫チェックポイント阻害剤との相性もよいと考えられ、非常に魅力的な治療法であることは変わりないと考えております。今後がんワクチン療法にこだわり研究を継続して参りたいと考えております。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり山上裕機先生、改正恒康先生、勝田将裕先生をはじめ、多くの先生方に、ご指導・ご協力頂きました。この場をお借りして、厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに、さらに研究をつき進めていきたいと考えておりますので、引き続き、ご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

[illegible]

## Japanese Association of Cancer Immunology

## 第25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  
BioLegend Japan 株式会社

## ●共催セミナー

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  
大鵬薬品工業株式会社  
中外製薬株式会社  
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
ミヤリサン製薬株式会社

## ●企業展示

abcam  
インビボサイエンス株式会社  
大塚化学株式会社  
オーリンク株式会社  
株式会社カネカメディックス  
キコーテック株式会社  
コヴィディエンジャパン株式会社  
サーモンフィッシャーサイエンティフィック株式会社  
ジェノダイブファーマ株式会社  
ジョンソンエンドジョンソン株式会社メディカルカンパニー  
株式会社ダイセル  
中外製薬株式会社  
バイオストリーム株式会社

富士フイルム和光純薬株式会社  
株式会社リプロセル  
ロンザ株式会社

## ●プログラム・抄録集広告

アステラス製薬株式会社  
株式会社医学生物学研究所  
小野薬品工業株式会社  
キャノンメディカルシステムズ株式会社  
サノフィ株式会社  
シスメックス株式会社  
株式会社大黒  
竹内化学株式会社  
帝人ヘルスケア株式会社  
テラ株式会社  
トミーデジタルバイオロジー株式会社  
ニッポーメディカル株式会社  
日本化薬株式会社  
日本光電工業株式会社  
日本セルヴィエ株式会社  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
ファイザー株式会社  
マイラン EPD 合同会社  
宮野医療機器株式会社  
メルク株式会社  
持田製薬株式会社  
株式会社ヤクルト本社

## ●HP バナー広告

Crown Bioscience Inc  
ノバ・バイオメディカル  
BioLegend Japan 株式会社  
Repertoire Genesis 株式会社