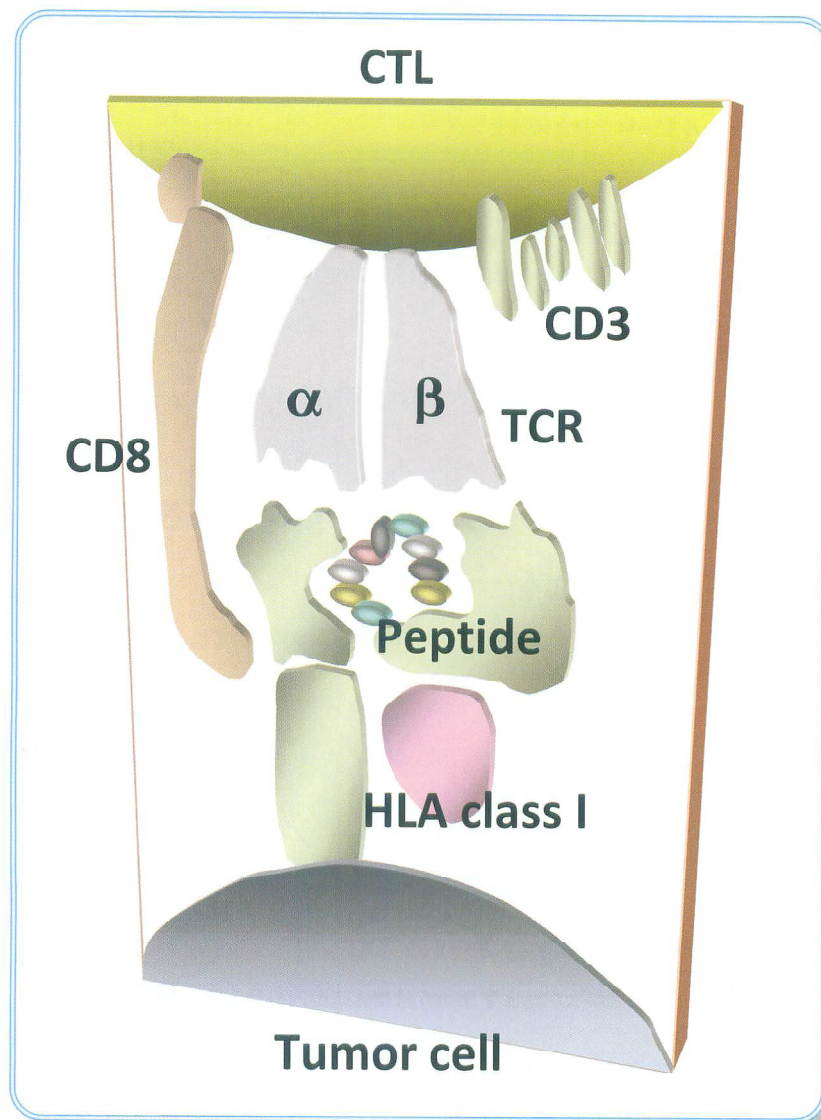


造血器腫瘍免疫療法研究会 Newsletter



目次

第1回造血器腫瘍免疫療法研究会を終えて	
大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学教授	杉山 治夫…………… 1
“つなぐ免疫療法”	
札幌北楡病院 血液内科	小笠原正浩…………… 2
ベンチが先か、ベッドが先か？	
筑波大学大学院人間総合科学研究科 基礎医学系・免疫制御医学	渋谷 彰…………… 4
免疫療法の黎明期を迎えて「最近の免疫療法に関する私見」	
国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 幹細胞移植療法室 医長	平家 勇司…………… 6
第一回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して	
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…………… 7
抗CCR4抗体治療研究における私の原点	
名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学	石田 高司…………… 8
最近の免疫療法に関する私見	
名古屋大学大学院医学研究科 小児科学	高橋 義行 ……………10
悪性腫瘍に対するペプチド免疫療法の今後	
高知大学医学部免疫学	宇高 恵子 ……………11
第1回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して	
自治医科大学内科学講座血液学部門	多々良礼音 ……………12
第1回学術集会に参加して	
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	北脇 年雄 ……………13
第1回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して	
大阪大学大学院医学系研究科 生体情報科学	保仙 直毅 ……………14
学術集会参加印象記(造血器腫瘍免疫療法研究会)	
愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学分野	越智 俊元 ……………15
第2回造血器腫瘍免疫療法研究会のご案内	……………16
編集後記	……………17

第1回造血器腫瘍免疫療法研究会を終えて

大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学教授 杉山 治夫

本研究会を終えて、心に強く残りましたことは、がんの免疫療法に対する関心が確実に高まっていることを実感できたことでもあります。おそらく、何年前でありますと、たとえ、このような研究会が発起されようとしても、研究会の創設は時期尚早ということで、多くの同志の賛同が得られず、本研究会は創設されなかったと思います。以前、がんの免疫療法は、大きな期待を集め、隆盛をむかえるかもしれないと思わせましたが、その後、大きな失望につつまれ、ほとんど省みられなくなりました。そしてがんの免疫療法という用語を使うこと自体が、何か、胡散臭く見られる時代が長くつづきました。しかし、近年、腫瘍免疫学の発展を基盤にした、サイエンスにもとづいたがんの免疫療法が行なえるようになり、そのため、だれしものが認めざるを得ない臨床結果が出現するようになり、最近には、がんの免疫療法が胡散臭い治療から大きく脱皮し、正真正銘のがんの免疫療法の時代の足音が近づいて来ているものと感じられるようになってきました。

本研究会では、非悪性造血器疾患から悪性造血器疾患までの広範囲の疾患に対する分子標的療法、抗体療法、細胞療法、ペプチド免疫療法に関する発表がなされ、議論も活発に行なわれ、本研究会も力強く、第一歩を踏み出すことができたと感じました。一般的には、まだまだ免疫療法の偉力が認知されていないように感じます。がんの完治にはがん幹細胞の撲滅が必須と考えますと、がんの治療では、私見ではありますが、がんが診断されればすぐに免疫療法を始め、免疫療法のバックグラウンドの上で、従来確立され、オーソライズされた手術療法、化学療法、放射線療法を駆使し、4つの治療法のいいところ取りをすべきと考えております。免疫療法は、がん幹細胞を完全に撲滅させるために、必ず、どこかにステップに使うべきと考えます。第2回目は、来年8月28-29日、愛媛大学の安川正貴先生の会長のもとで行なわれますが、ますます充実した内容の研究会になるものと期待いたしております。

今後、本研究会が、大きく発展し、血液疾患に対する免疫療法の発展に大きく寄与することを期待いたしながら、研究会の終了報告にさせていただきます。

“ つなぐ免疫療法 ”

札幌北楡病院 血液内科 小笠原 正浩

免疫療法は以前から外科（手術）、放射線、化学療法に次ぐ第四のがん治療と言われてきたが、抗体療法を除くと、いまだに治験段階にとどまっており、がん治療の一翼を担っているとは言い難いのが現状である。

免疫の最大の利点は特異性と記憶である。細胞性免疫を介したがん免疫療法は非特異的なLAKから特異性が高いTILへと進み、それにもなって抗腫瘍効果が向上した。腫瘍特異的T細胞を用いて、腫瘍関連抗原がクローニングされ、ペプチドやタンパク、DNAをアジュバントやサイトカインとの併用、複数ペプチドの使用、遺伝子導入、あるいはウイルスや樹状細胞の使用などいろいろな工夫を加えた腫瘍ワクチンの臨床試験が90年前半から開始されたが、NIHのRosenberg博士が総括したように（Nature Med 2004;10:909-915）、奏功率（PR+CR）は数パーセントと非常に限定的である。

最近、固形がんでは、がん局所の微小環境の重要性が指摘され、末梢性免疫寛容の維持に重要な役割を果たしているTreg、tolerogenicDCやMDSCなどの抑制細胞やTGF β 、IL10など抑制性サイトカインによる免疫制御をいかにして解除するかという点がさかんに検討されている。また、ヘルパーT細胞、特にTh1細胞の協調が重要であることが明らかになり、ヘルパーペプチドやTh1細胞の併用による免疫制御の解除も期待されている。さらには、アジュバントの改良、なかでも自然免疫機構の解明に伴ってTLRを介する補助刺激の開発も精力的になされている。

もともとT細胞が認識するがん抗原は、ウイルスや変異抗原を除き、大部分は変異のない自己抗原であり、胸腺での中枢性免疫寛容が成立しているため、これを打破することは容易ではない。しかし、CYとfludarabineを用いて強力な免疫制御をかけてから、IL2とともに腫瘍特異的TILを大量に投与すると劇的な腫瘍の退縮（奏功率約50%）がみられることが進行期の悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験で判明した（J Clin Oncol 2005;23:2346-2357）。このメカニズムとしては、リンパ球のhomeostatic proliferationのほか、Tregの抑制、がん局所での微小環境の変化などが指摘されている。いずれにしても、細胞性免疫によるがん治療の可能性を実証し、希望が膨らむ報告である。さらに全身放射線照射（12Gy）を併用すると奏功率が72%に上昇するという驚異的な腫瘍退縮効果を最近、Rosenberg博士らが報告した（J Clin Oncol 2008;26:5233-5239）。TIL投与前の治療は、骨髄破壊的造血幹細胞移植の前処置と全く同じであり、自己のCD34⁺末梢血幹細胞も投与されているため、造血器腫瘍に対してそのまま応用できる。ただし、自家末梢血幹細胞移植とは異なり、大量化学療法による抗腫瘍効果を期待しているわけではなく、局所での腫瘍特異的CTLの増殖、活性化の維持と細胞障害活性を十分発揮できる環境の整備が主眼であり、いかにして腫瘍特異的CTLを短期間の培養で大量に作製することができるかがこの治

療の成否の鍵を握っている。この技術的な問題点を克服するために、彼らはメラノサイト分化抗原特異的TCR遺伝子を導入したT細胞を骨髄非破壊的前処置後投与する臨床試験を行っている(Blood 2009;114:535-546)。それによると、奏功率は前述のTILを用いた場合より低いものの、19~30%であり、皮膚、眼、耳の正常メラノサイトの破壊による白斑、ぶどう膜炎、聴神経障害等の有害事象を認め、標的抗原の選定を慎重に考慮しなければならないことが示唆された。日本でも、三重大や愛媛大で改変型TCR遺伝子治療の研究が精力的に進められており、今後の展開が大いに期待される。

造血器腫瘍を免疫学的機序で治療可能かという問題は、RISTやDLIにより証明されているが、治療の効果と安全性を高めるという点では、マイナー抗原や腫瘍抗原を標的とした新たな免疫療法の開発が必要である。造血器腫瘍に対する免疫療法は、分子標的薬の華々しい台頭により、なんとなく“おたく的”様相を呈しているが(?)、本年度のリーグ覇者の日本ハムのつなぐ野球のように、あきらめず、一步ずつ着実に前進していく姿勢が勝利を引き寄せるうえで非常に重要であり、私も微力ながら頑張りたいと決意を新たにしているところです。

ベンチが先か、ベッドが先か？

筑波大学大学院人間総合科学研究科

基礎医学系・免疫制御医学 渋谷 彰

自己寛容とクローン選択の概念を唱え、1960年にノーベル医学生理学賞を受賞したオーストラリアの理論免疫学者であるマクファーラン・バーネット（1899-1975）は、ヒトの体内では毎日3,000個におよぶ癌細胞が生じているが、免疫系が癌の発症を未然に防いでいるとの仮説（癌免疫監視説）を提唱した。しかし、その詳細な分子メカニズムについては現在に至るまで不明であった。そもそも、自己の体内から発生する癌を、非自己を特異的に認識する免疫系が攻撃するということが、すなわち、いわゆる"癌免疫"が存在するのだろうか？

この素朴で基本的な疑問に対して、癌免疫の存在を実証したのがメチルコラントレンを用いたマウスの繊維肉腫発癌実験である。メチルコラントレンにより誘導した繊維肉腫を切除した後に、切除した腫瘍をその元のマウスに移植すると拒絶されるが、ナイーブマウスでは生着する。しかし拒絶したマウスの脾臓から取り出したCD8⁺T細胞を移入したナイーブマウスでは拒絶することから、CD8⁺T細胞による腫瘍拒絶（癌免疫）の存在が初めて示されたのである（補足1）。この実験は近年の腫瘍免疫療法開発の理論的根拠となり、CD8⁺T細胞が認識する癌抗原の同定と癌ワクチンの開発へとつながっていったことは周知の通りである。

一方、細胞性免疫の主体であるCD8⁺T細胞の他に、SEREX法などの開発により液性免疫をになう癌抗原特異的抗体の存在も知られ、またこれらの獲得免疫の感作に必須である樹状細胞の重要性がクローズアップされてきた。さらに自然免疫系のNK細胞、NKT細胞、マクロファージ、顆粒球、肥満細胞でさえ、種々の局面で癌に対する免疫に働いていることがわかってきた。これらに対して、制御性T細胞やIL-10、TGF- β などをはじめとする免疫抑制、免疫逃避に働く細胞、分子などが存在し、研究すればするほど免疫システムは一筋縄ではいかないことがわかってきたのである。科学的証拠に基づく免疫療法の開発には、このような複雑な免疫システムを理解し、制御しなければならぬことから、安易な臨床応用は厳に慎み、まだまだ膨大な研究が必要であろうというのは免疫学を専門とする私の率直な感想であったのである。

ところで、筆者は血液内科医としてどっぷりと臨床に浸かって12年もたった頃、勤務先の大学に辞表を提出し、DNAX研究所でNK細胞の研究をするために家族を連れて米国へ渡った。今から16年も前のことである。それからはすっかり臨床を忘れ、免疫学の研究だけに没頭した。サイエンスの楽しさと苦しさ、そして喜びを味わいつつ、幾つかの新しい分子もクローニングし、充実していた日々であった。帰国後も含め基礎研究者としてのキャリアが臨床医としてのそれを超えた頃から、改めて自分の研究の原点を問い直した時に、現在の臨床の世界の状況も再勉強してみようと思ったのである。そこで私が目の当たりにしたのは、当時からは様変わりの世界であった。CMLに対する第一選択は今や分子標的療法だという。移植もできずに、また移

植をしても、助けられなかった多数のCMLの患者さんの顔が今でも生き生きと脳裏に浮かぶ。あの方達が10年後の時代に生きていたなら、と思う。B細胞系腫瘍やリウマチ等の自己免疫疾患には抗体療法だという。もちろん、治療法の開発ばかりでなく、診断技術の進歩も目覚ましい。十年一昔というが、医療の現場でのこの期間は、意味のある十分な長さであったことが実感させられる。これらはベンチからベッドへの橋渡しの成功例であろう。医学の基礎研究者にとっては勇気づけられることではある。しかし、たとえば抗体療法を一つとっても、必ずしもそのメカニズムの全貌が理解されている訳ではない。これはちょうどエドワード・ジェンナー (1749-1822)による牛痘ワクチンを先駆けとして種々のワクチン療法が開発されたような状況に似ているかもしれない。一方、歴史的な事実はジェンナーによる牛痘ワクチンの開発が免疫学の勃興と発展の契機となったことを教えてくれている。我々は、現在に至るまで、ワクチンがなぜ感染症の予防に効くのかという命題に答えるために、免疫の特異性、多様性、記憶の問題、すなわち免疫システムの全貌の解明に取り組んでいるのである。これはベッドからベンチへの流れである。そしてその先に目指すものは、感染症のみならず、癌の、アレルギーの、また自己免疫病の患者さんの横たわる、またベッドである。おそらく、ベンチとベッドは常に双方向性に流れ、巡回していることが、明日の医療を切り開くために必須のことであると思う。

補足1：我々は最近、バーネットによる癌免疫監視説のメカニズムの一端を、歴史的なメチルコラントレンの発がん実験を用いて示すことができた。我々はCD8⁺T細胞やNK細胞に発現するDNAM-1(CD226)を同定し、さらにそのリガンドとしてCD155とCD112の2つの分子を同定した。最近、DNAM-1遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比較し、メチルコラントレンをはじめとする化学誘発癌が高率に発症してくることを突き止めた。この結果は、DNAM-1が癌免疫監視に働いていることを示している(Iguchi-Manaka, et al., J Exp Med, 205, 2959-2964, 2008)。

免疫療法の黎明期を迎えて「最近の免疫療法に関する私見」

国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部

幹細胞移植療法室 医長 平家 勇司

近年、がんに対する免疫療法が、化学療法の隙間を埋める治療法として脚光を浴びています。しかし、そのポテンシャルは多くの研究者、臨床医が認めるものの、造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植をのぞき、治療的有用性が客観的に認められたものはないというのが実情です。ペプチドワクチンや免疫アジュバントをはじめ、欧米の大手製薬企業が国際共同治験を精力的に行っていますが、それらの結論もまだ得られていません。それにもかかわらず、大手新聞やテレビを含め、免疫療法の有効性が確かめられたかのようなわが国の報道のされかたは、世界的にも奇異な存在であり、冷静に見ていく必要があると感じています。

ここ数年、トランスレーショナルリサーチの重要性が叫ばれ、文部科学省、厚生労働省も予算を重点配分してきました。とりあげられた課題の中には、いくつかの免疫療法も含まれています。それらの過程で、GMPやGCPなどの臨床試験実施上守るべき規範の重要性が、免疫療法の臨床開発を目指す研究者間でも広く認知されました。また、平成20年には、細胞製剤の製造基準に関する指針や、高度医療制度が始まるなど、免疫療法臨床研究に関する規制(行政)面の基盤も整ってきました。

今後、免疫療法の安全性、有用性を客観的に認めさせ、標準治療の体系の中に組み込んでいくためには、科学的側面に加え、規制(行政)面も考慮した臨床研究を展開していく必要があると考えます。そのことが、結果として、免疫療法の有用性が正当に評価され、いち早く患者のもとに届けることにつながると考えます。

そのためには、免疫療法の臨床開発を進める上で、免疫療法の有用性を信じる開発者自身による臨床試験ではなく、臨床開発にたけた腫瘍内科医の手による、客観的な目線で免疫療法の有効性を評価する試験を実施することが重要と考えます。その場合、免疫学的な専門知識を持っている研究者は、それを支えることに徹することが求められます。また、腫瘍内科医を動かすためには、研究者の手による初期探索的臨床研究においても、承認へ向けた開発のデザインを明確にし、腫瘍内科医が食指を動かすようなデータを蓄積する必要があります。その上で、最終的な治療の有効性の評価は、多くの臨床試験の経験を有し、疾患の治療体系全般を見渡せる専門家に託すという、勇気をもった決断が必要と考えます。「急がばまわれ」です。

第一回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して

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

第一回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加させていただいて、本研究会は、発表者と質問者の垣根がなく非常にフレンドリーで活発な雰囲気であることを感じました。基礎実験から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が、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した。実際、本研究会のご発表の中では、特に杉山先生、安川先生が精力的に進められているWT1ペプチド療法で効率よく治療効果が認められており、免疫療法の有効性が明らかになりつつあると思いました。この抗原は血液疾患をはじめ多くの腫瘍に発現しており、更に癌免疫療法の発展に向けた可能性を感じました。

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制御分子などが明らかになってきており、これらの情報を如何に利用するかがこれからの課題かと思われまます。造血器疾患に対する臨床研究をトランスレーショナルリサーチに進めるためには、患者の臨床解析をまとめた臨床研究と動物実験を通したin vivoでの研究結果を照らし合わせて、分子レベルでの普遍的なエビデンスを構築するステップが重要になることと思います。また、今後の免疫療法の成功のためには、腫瘍抗原の開発、抗腫瘍免疫誘導、制御性免疫除去、バイオマーカーの同定などの多方面での専門家が協力してストラテジーを開発していく必要があると思います。私共の研究室では、自然免疫から獲得免疫への免疫移行とその方法論の樹立に興味を持って進めており、その中でも特に生体内における樹状細胞の成熟化を誘導するためのアジュバントをテーマにして研究しております。今後、先生方のご指導を賜りながら免疫治療モデルの開発を進め臨床研究に少しでも貢献できるように努めて参りたいと考えております。

最後に素晴らしい会に参加できましたことに、本会の会長をなさいました杉山先生をはじめ、癌治療に対する熱意を教えていただいた諸先生方に大変感謝申し上げます。

抗CCR4抗体治療研究における私の原点

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学 石田 高司

1996年に名古屋市立大学医学部を卒業した私は、2年間の研修医生活後の1998年4月、名古屋第一赤十字病院、小寺良尚先生の下で血液内科医の第一歩を踏み出した。当時の名古屋第一赤十字病院血液内科は日本一の同種骨髄移植の伝統と症例数を誇っており、スタッフは小寺部長以下、本会運営委員である村田誠先生はじめ、まさに一騎当千の名血液内科医がそろっていた。私が第一日赤のメンバーに加わって間もなく、先輩Drから『チームというのは一人でもだめなのがいると、全体がだめになってしまうんだ。』と教えられた。その瞬間は、その言葉の真意がわからなかったが、間もなく『たとえ君一人だけでも“だめな医者”がいるとチーム全体のレベルが下がるから、しっかりやってくれ。』という意味であることを理解した。同種移植患者さんを中心に常に80名をこす入院患者さんを抱える同血液内科においては、研修医あがりの若手であっても、適時適所で適切なdecision makingが求められるのは当然のことであった。厳しくも、実に暖かいチームであった。第一日赤で始まった私の血液内科医生活は、まさに同種骨髄移植という免疫療法との本格的な出会いであり、また同種骨髄移植後に私を驚愕させた『GVL効果』が、その数年後、私の研究の方向性を『免疫』に誘ったと思っている。

その後、静岡済生会総合病院血液内科での勤務を経て、2001年4月に名古屋市立大学臨床分子(現 腫瘍・免疫)内科学(上田龍三教授)の大学院生となり2002年～2004年の3年間は、病棟担当患者さんフリーとなり、CCR4を分子標的とする抗体療法の基礎実験に大いに没頭した。抗体の作用機序は多様であるが、私たちが取り組んでいる抗CCR4抗体はADCCのみを、その作用機序とする。またCCR4が健常組織においてTh2、Tregというヒト免疫を担うmain playerに選択的に発現していることは、抗CCR4抗体治療の免疫学的色合いを一層強くしている。同種造血細胞移植後のGVLまたはGVHDを実体験しているが故に、『免疫』の底知れぬ強力なパワーは造血器腫瘍に対する決定的な治療法になりうると確信に近い考えをもち、抗CCR4抗体治療研究を続けている。本研究を通じて、常に私たちはヒトの細胞を用い、かつ『autologous setting』を心がけている。免疫研究において、マウス細胞ではなくヒト細胞を用いることは、明らかに実験系を困難にする。しかし、免疫研究のなかでも、臨床に近い場所に位置する私たちに、時に決定的な違いを有するマウスとヒトの間の免疫システムは、抗CCR4抗体治療研究を同系マウスの実験で終始させることを許容しない。また、ヒト『autologous setting』にこだわるのも、現役造血細胞移植医として、実に繊細かつバラエティーに富む同種免疫反応を実体験しているからである。

本会の先生方を含む多くの先生方のお力をお借りして推進している抗CCR4抗体のトランスレーショナルリサーチは、日本発世界初の抗体薬を目指し、現在臨床第II相試験(治験)のまっただ中である。今後は、抗CCR4抗体を造血器腫瘍患者さんに投与

した際の感受性規定因子の同定、免疫学的モニタリングなど、リバーストランスレシヨナルリサーチも重要な研究テーマである。本会員皆さまからの、ますますのご指導・ご鞭撻を切にお願い申し上げ、拙文を終わりとす。

最近の免疫療法に関する私見

名古屋大学大学院医学研究科 小児科学 高橋 義行

第1回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会が8月29日、30日に大阪で開催され、この分野における専門家が集まり、内容の濃い活発な議論がかわされた。研究会の発表演題をみると、今回はペプチドワクチン、樹状細胞、CTL、NK細胞を利用した免疫療法に分類される演題が多かった。このことは、腫瘍に対する免疫療法も複数の免疫担当細胞を利用した治療法があり、それぞれの研究が進んだ後の将来にはそれらを組み合わせた治療法へ向かうと感じさせる。

腫瘍免疫という分野が生まれてまだ間もなく、その研究のアプローチは、薬物療法研究と同様に、基礎研究の積み重ねから臨床応用をめざしていく方法が王道であることは疑いない。一方で、特に造血器腫瘍に対しては造血細胞移植という治療法が、当初はそれと気がつかずに行っていたという特殊性がある。すなわち同種造血細胞移植が、今では健常人ドナーの免疫細胞を利用した免疫療法でもあることが明らかとなっている。このことは造血器腫瘍に対する免疫療法を研究する上で、ユニークなアプローチを可能にする。

つまり、特異的免疫療法の王道のアプローチだけでなく、同種移植では臨床の効果や副作用が先にありきで、そこからいかに副作用を減らすことができるか？免疫療法としての効果のメカニズムを抽出して明らかにするという研究手法が可能となる。アプローチは異なるが、進むべきゴールは同じである。同種造血細胞移植のアロ免疫反応は特異的な免疫療法のプロトタイプであり、合併症の問題は小さくないものの、現時点では治癒をめざすことのできる最大の免疫療法であると言える。

同種造血細胞移植における腫瘍免疫に関する近年のトピックは、HLAが半分しかあっていない家族間ドナーからのHLA半合致移植が可能となったことと、NK細胞上の抑制性に働くKiller immunoglobulin like receptor (KIR) のリガンドが不一致である組み合わせの移植では、アロ反応性NK細胞が誘導され、特に急性骨髄性白血病においては有意に再発を減少させ、生存率を向上させることである。前者はこれまで不可能であった移植が可能となったことで、不一致HLAに対する免疫反応という、自家の系では起こりえない強いアロ免疫反応をどう制御し、抗白血病効果としてどのようなメカニズムがかかわるか研究が進んでいる。後者においてはInnate immunityが果たす役割が腫瘍免疫の分野においてヒトで証明されたことは大変興味深い。T細胞免疫のみならずNK細胞や他の免疫担当細胞の関与が臨床上的効果を得る上では重要であることを示唆している。

特異的腫瘍免疫療法と同種免疫療法は、今後お互いに補完しあう関係で、研究が進むと確信している。

悪性腫瘍に対するペプチド免疫療法の今後

高知大学医学部免疫学 宇高 恵子

造血器腫瘍どころか、臨床を知らない私が寄稿するのは、気後れ甚だしいものがあります。加えて、免疫療法には、社会の期待も高まる一方であり、今後、製薬系の推進力があって、はじめて患者さんの手に届く形になることを考えると、この世的なことに仙人的ピンボケ状態の私に関わるのは、場違い極まります。今回、愛媛大の安川正貴先生、阪大の杉山治夫先生にお誘いをいただき、基礎の身で研究会に参加させていただいた理由は、腫瘍免疫が面白いからです。腫瘍免疫は、自己、非自己の識別という点において、究極の問題を提示してくれます。1. TCRレベルでの識別、2. T細胞1個のレベルでの識別、3. ThやTregとの細胞間相互作用、4. 自然免疫系に属する抗原提示細胞との関わり、さらに、5. 生体内での免疫細胞の動きの理解なくしては、1個体としての腫瘍免疫を理解することはできません。

現在、治療成績が出つつある免疫療法では、細胞傷害性T細胞(CTL)誘導性ペプチドを単独で使ったものが主であり、その治療効果は限られています。しかし、これは序の口で、今後、上記の課題を理解できれば、それぞれの段階でできる工夫は、いくつもあると思います。我々は、固形腫瘍に対する免疫応答について、上記解析を進めています。その結果、ペプチドのみでは、CTLの数を増やすことはある程度できても、標的腫瘍の殺傷に必要な、細胞傷害性顆粒が十分に充填されていないことがわかりました。そこで、顆粒の成分を新たに合成して蓄積するのに必要とされるTh細胞の誘導が同時にできるよう、免疫賦活剤を添加する工夫をしました。これには、Th1誘導型物質の中で、ヒトに投与実績があるため、臨床研究に持ち込みやすい百日咳全菌体ワクチンを利用しました。百日咳菌は、腫瘍抗原とは異なり、免疫寛容が起こっていない、抗原性の高い外来の異物であるため、ペプチド免疫をした局所リンパ節で十分なTh1活性を提供でき、動物実験でも、強いCTL活性を誘導できました(Yano 2007)。固形腫瘍を対象とした臨床第I/II相試験においては、ペプチド単独では、約2割の症例で、RECIST基準でSD以上の腫瘍制御効果が見られたのに対し、百日咳菌を加えた免疫方法では、腺様のう胞がんや前立腺がんなど、ゆっくり成長する腫瘍を中心に、3-4割の症例で腫瘍制御効果がみられました(論文準備中)。ただし、ヒトT細胞機能の解析には苦勞をしています。この研究会の先生方と共同して、国際標準にできるような、T細胞機能のモニター法を確立できれば、と願っています。今後も、臨床の先生方のお話に、新鮮な驚きとinspirationをいただきながら、基礎の立場から、1個体としての腫瘍免疫について研究を進め、臨床への応用を試したいと考えています。

第1回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して

自治医科大学内科学講座血液学部門 多々良 礼音

先日の第1回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加した印象記を書くようにとのメールを頂きました時、戸惑いがありました。

といいますのも、(プログラムを頂いた時から薄々気付いてはいたのですが)参加されている方々のテーマが、免疫を賦活化することに主眼をおいたものが多かったからです。私の研究テーマは間葉系幹細胞の免疫抑制能に関するものです。同種骨髄移植時のGVHDなどの合併症治療、すなわち免疫を抑制する事を目標としたものですから、多く演題とは全く逆方向のテーマであり、皆さんの内容を十分に理解したとは言い難かったからです。

いざ参加してみると、同じ免疫の世界にもかかわらず、DCやNK細胞に関する発表がやはり多く、一方TregやTh17など、CD4陽性T細胞に関する話が少なく感じられ、視点の違いを新鮮に感じました。普段、臨床の場で重症GVHDの治療に難儀しておりますと、免疫はすぐに活性化される印象を持ってしまっているのですが、意図したとおりに活性化させることの難しさも感じました。

WT1関連の発表では、膵癌や脳腫瘍など、固形腫瘍に対するWT1ワクチンの有効例が紹介され、こんなに効くものなのかと驚きました。また、MDSに対する効果についても期待がもてそうだという印象を受けました。一方、いずれも症例報告であり、今後大規模な無作為化試験等による有効性・安全性の裏付けが待たれるという印象も持ちました。終末期に近い方や高齢者にも比較的安全に行えるようでしたし、その点はWT1免疫療法の強みとも思いました。

その他の発表では、百日咳の菌体をアジュバントとして利用したペプチド免疫療法の報告(高知大学の宇高先生)や、腫瘍抗原探索を目的とした人工抗原提示細胞システムについての報告(愛知県がんセンターの葛島先生)が、記憶に残りました。

最後に、第1回ということもあり、大阪大学のスタッフの方は大変なご苦勞がおありだったと思います。会場では非常に親切に案内していただき、若輩の私もあまり萎縮し過ぎる事もなく参加できました。絶対的な知識の不足からディスカッションに参加する事はできませんでしたが、スタッフの方の誠意や会長の杉山先生の熱い講演は、印象的でした。次に参加させて頂く機会があった時には、もう少し説得力のあるデータを示し、ディスカッションにも参加できたらと考えています。

第 1 回 学術集会に参加して

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 北脇 年雄

本学会のような、造血器腫瘍の免疫療法についての専門性の高い学会ができたことをとてもうれしく思います。まず、うれしく思う点は、この分野において質量ともに非常に優れたコミュニケーションの場ができたことです。この分野は全国規模の組織がこれまでなく、他の関連分野と一緒に学会が行われてきました。そのため、時間的な制約などからディスカッションに心残りが生じることも多々ありましたが、本学会ではこの分野の発表だけを高密度に聞くことができ、また、ディスカッションも大いに盛り上がり、知的好奇心が大いに満たされました。また、この分野を専門とする多くの先生方とお会いできたことも、この学会ができてよかったと思う点です。他の領域の研究者の間では依然として免疫療法に対する懐疑的な見方がなくはないですが、本学会では、共通の目標をもった、いわば同志のような先生方が全国に沢山おられることを確認することができ、心強く感じました。

演題の内容は分子メカニズムから臨床まで幅広い範囲にわたっており、いろいろなアプローチによる免疫療法の開発の話聞くことができ大変参考になりました。私は門脇則光先生の研究室で、樹状細胞による免疫療法の開発を目指し研究をしていますが、臨床効果を高めて有効な治療法を開発していくには、樹状細胞療法単独では限界があり、T細胞のレベルや腫瘍による免疫抑制機構の解除などのアプローチも併用していかなければならないことを実感しています。たとえば、腫瘍特異的TCRを遺伝子導入したT細胞による免疫療法などは、樹状細胞療法と相補的な関係にあり、組み合わせることによって相乗効果をもたらすと思います。免疫療法は今後さまざまなアプローチを組み合わせる方向へと進んでいくと思います。本学会でできた人的な繋がりがきっかけとなり、そういった新しい併用療法の開発へと結実すれば大変素晴らしいと思います。

また、いまでも楽しく思い出されることは、高知大学の宇高恵子先生が、「自分は造血器腫瘍が専門ではないのでこの学会に参加するが迷ったが、ラボの大学院生に『先生は少し外れているところがあるから、研究分野が少々外れていても気にしないでいいですよ』と言われて参加することにした」と仰ったことです。もちろん私は宇高先生のことをそのように思っていませんが、今後もこの学会が、専門が多少異なっても、患者さんの予後やQOLを少しでも良くしたいという思いを持って研究されている先生方に広く開かれた学会として発展していくと思っていますし、そう願っております。

最後になりましたが、会長の杉山教授をはじめ、委員の先生方、また、会の準備・進行にご尽力された大阪大学機能診断科学講座のスタッフの方々に感謝申し上げます。

(2009年10月26日記)

第1回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して

大阪大学大学院医学系研究科 生体情報科学 保仙 直毅

このたび、記念すべき第1回の造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加させていただき、大変感銘を受けました。私が今まで参加した研究会とは違ったユニークな会であり、また、非常にアカデミックな雰囲気でありました。発表の内容も多岐にわたり、しかもあまりテクニカルな内容に拘泥せず、大きな流れを感じさせるものが多く、分野外の人でも十分に理解できるものが多かったと思います。私は、幹細胞、特に腫瘍幹細胞を自分の中心的研究分野とし、近年は腫瘍幹細胞を制御しようとするモノクローナル抗体を作ることを夢見て研究をしております。一方、臨床面では、微力ながら杉山 治夫先生の開発されたWT1ワクチンの臨床試験のお手伝いをしております。免疫療法の臨床にたずさわるものとしては、特に1日目の午後に行われましたワクチン療法のsessionでの様々な免疫療法の有効例の報告に勇気づけられました。一方、研究面では、1日目に行われたsessionでいくつかの重要な抗体療法に関する報告が行われ、モノクローナル抗体の治療薬としての切れ味を改めて実感しました。2日目の基礎免疫学のsessionも私にとって、きわめて興味深く、私が常々考えております、“腫瘍幹細胞はどのようにして免疫監視機構から逸脱して発生してくるのか”という疑問に対する答えを見出すためのsuggestionを多く見出せたように感じました。このような素晴らしい研究会において、臨床家は自らが行っている治療の基盤となっているサイエンスを学び、基礎研究者は素晴らしい臨床の成果をもとにして新たな研究課題を見出していくことができると思われました。血液内科で行われている医療は、いわゆる免疫療法だけでなく、一つの大きな柱である移植医療も免疫療法の一つであり、今後、さらに多くの血液内科医、基礎免疫学者を巻き込んで、新たな血液悪性腫瘍の治療を生み出すため、活発な議論が続けていけるとと思います。私も若手(?)研究者および医師の一人として微力ながら役立っていきたいと思います。

学術集会参加印象記(造血器腫瘍免疫療法研究会)

愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学分野 越智 俊元

私は学生の頃より免疫学が大好きであった。「抗体」が如何にして多様性を身につけるかや、体内における「自然免疫」、「獲得(細胞性)免疫」の成立とその役割、また、細胞性免疫において中心的な役割を果たしているT細胞が、「体内で自己と非自己をどのように見分けて攻撃するのか」、その成り立ちなど、初めて免疫という学問を知ってから、その奥の深さと臨床への応用の広さに感動を覚えたことを今でも忘れない。そんな風であったから、卒業時の進路は「血液内科」であり、大好きな免疫学に携わりながら、研究を治療に直結させる、いわゆるトランスレーショナルリサーチに取り組みたいと考えていた。そこで出会ったのが、今も熱く取り組んでいるテーマである、「がんに対する免疫療法」である。数ある治療法の中でも、同種造血幹細胞移植が証明するように、がんを治癒できる可能性を秘めたこの分野の研究に非常に魅力を感じている。今回、第1回造血器腫瘍免疫療法研究会が開催され、発表させて頂く機会にも恵まれた。がんに対する免疫療法を行うに当たり最も重要なのが、「自己」の細胞であるがん細胞を、どのように体内で効率よく「非自己」と認識させるかである。研究会の場ができたことで、効率のよいがん関連抗原の同定や、がん幹細胞を標的とできるかどうかなど、この分野の研究を進めていく上で重要な点を、抗体療法、がんワクチン療法、養子免疫療法さらには免疫遺伝子治療までさまざまな視点から広く(狭く?)深く討論することができるようになったことは幸せなことであると思う。同時に、血液内科・がん免疫を専門とする分野で研究されている先生方と交流を深めて、適切なアドバイスだけでなくその研究に対する熱いモチベーションもわけて頂くすばらしい機会にもなった。本研究会が今後も益々発展していくこと、そして同じ分野で研究されている先生方と今後も絶え間ない交流と高いモチベーションの共有ができることを楽しみにしています。

最後に、第2回研究会は愛媛、松山で開催されます。温泉だけでなく、料理(特に魚)は格別ですので、来年松山でまたお会いでき、そして再び熱い討論ができることを楽しみに待っています。

第2回造血器腫瘍免疫療法研究会のご案内

第2回造血器腫瘍免疫療法研究会を下記の日程で開催いたします。詳細につきましては改めてご案内いたします。

日 時：平成22年8月28日(土)～29日(日)

場 所：道後温泉 大和屋本店 <http://www.yamatoyahonten.com/>

〒790-0842 愛媛県松山市道後湯之町20-8

TEL(089)935-8880 FAX(089)935-8881

会 長：愛媛大学大学院生体統御内科学 安川正貴

第2回造血器腫瘍免疫療法研究会のお世話をさせていただく愛媛大学の安川です。第1回本研究会は、杉山先生はじめ大阪大学の皆様のご尽力で、100名を越す参加者のもと、大変盛会裡に終了することができました。基礎ならびに臨床の両面から、学問的基盤に基づいたがん免疫療法のトランスレーショナルリサーチを推進しようとする本研究会のスタートは順調に切られたと思います。本研究会が今後大きく発展するためにも、第2回研究会を充実したものにしたいと思っております。

松山は文学の町。俳人正岡子規やノーベル賞作家大江健三郎を輩出しましたし、夏目漱石の「坊っちゃん」の舞台でもあります。また、今年から放映になる「坂の上の雲」の主人公、秋山兄弟が生まれ育った町でもあります。第2回本研究会は、松山市道後温泉の宿をお借りして開催することにいたしました。近くには、「子規記念博物館」や「坂の上の雲ミュージアム」などもあります。本研究会で血液学・腫瘍学・免疫学について熱く語ると同時に、明治・大正時代の文人に思いを馳せ、温泉に浸かって俳句でも捻ってみてはいかがでしょうか。会員の皆様のご参加を心よりお待ちしております。



編集後記

血液疾患の免疫制御に関するさまざまな研究は、内容的に互いに関連するにもかかわらず、既存の学会活動の枠組みではともすれば別々の領域に分散しがちです。このような分野に携わる臨床研究者、基礎研究者が横断的に集って、一堂に会して議論を深めようという目的で、今年6月に本研究会が立ち上げられました。

そして、去る8月29日、30日の2日間にわたって、大阪にて第1回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会被開催され、杉山治夫会長を初めとする大阪大学の先生方の並々ならぬご尽力により成功裡に終わりました。血液内科の臨床研究者のみならず基礎免疫学に携わる先生も交え、発表内容も、ペプチド療法、細胞療法、抗体療法、同種免疫、非腫瘍性疾患の免疫制御と多岐にわたり、大変活発な質疑応答が行われました。近い分野ながらも少しずつ違った多彩な内容を集中的に議論することができ、参加者は一様に充実した気持ちで帰途につかれたことと思います。

今回、第1回の学術集会被記録にとどめるべく、参加されたいろいろな立場の先生方からご寄稿を募ってNewsletterの第1号を発刊しました。いただいたご寄稿からも、免疫療法や新しい領域の開拓に対する熱意がひしひしと伝わってきて、皆さんの明日への研究、診療に対する気持ちをいやが上にもかき立てるものと思います。

来年は、松山にて、愛媛大学・安川正貴先生を会長として学術集会被開催されます。文学と温泉の街・松山で、また熱い討論が繰り広げられることを楽しみにしています。そして、本研究会が、「血液疾患の免疫制御」を目指した研究組織として、新たな地歩を固めることを期待いたします。

編集担当

京都大学 血液・腫瘍内科 門脇 則光

編集・発行

愛媛大学大学院 生体統御内科学 内 造血器腫瘍免疫療法研究会

〒791-0295 愛媛県東温市志津川

電話 089-960-5296

FAX 089-960-5299

E-mail menryo@m.ehime-u.ac.jp
