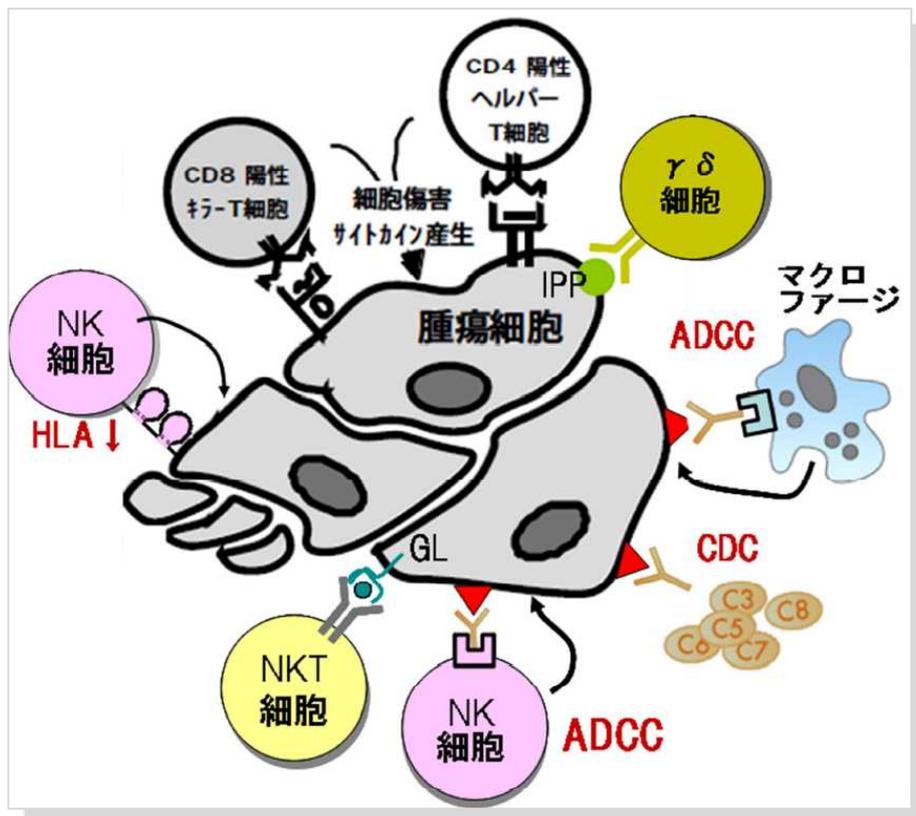


造血器腫瘍免疫療法研究会
 Newsletter
 Vol. 4



平成25年1月

Society of Immunotherapy for Hematological Malignancy Newsletter (Vol. 4)

— 目 次 —

1. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会を終えて」
中尾 眞二(金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学(血液・呼吸器内科))・・・3
2. 「これからの研究会が果たすことのできる役割」
尾路 祐介(大阪大学大学院医学系研究科・癌幹細胞制御学寄附講座)・・・4
3. 「同種移植・免疫細胞治療に思うこと」
高橋 聡(東京大学医科学研究所・附属先端 医療研究センター ・分子療法研究分野)・・・5
4. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して」
福田 哲也(東京医科歯科大学・血液内科)・・・7
5. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して」
七島 勉(福島県立医科大学医学部循環器・血液内科;福島県環境医学研究所)・・・8
6. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会総会に参加して」
太田 秀一(社会医療法人札幌北楡病院・血液内科)・・・10
7. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して」
高見 昭良(金沢大学病院輸血部・血液内科)・・・12
8. 「シアトルでちょっと見聞きしてきました」
寺倉 精太郎(名古屋大学病院 血液内科)・・・13
9. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して」
土方 康基(九州大学病院・先端分子・細胞治療科)・・・14
10. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して」
小川 公明(株式会社ベリタス・顧問)・・・15
11. 「第四回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して ～製薬企業からみたペプチドワクチン～」
佐藤 功(中外製薬株式会社 R&D ポートフォリオ部)・・・16
12. SIHMA ジャーナルクラブ「ジンクフィンガーヌクレアーゼ処理とレンチウイルス
ベクターによる遺伝子導入により白血病治療に適した抗原特異的 T 細胞の作製」
塚原 智典(自治医科大学・遺伝子治療研究部)・・・18
13. 「第5回造血器腫瘍免疫療法研究会に向けて」
赤塚 美樹(第5回総会会長藤田保健衛生大学医学部・血液化学療法科)・・・20
14. 編集後記・・ 21

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会を終えて

中尾 眞二（第4回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会会長、
金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学（血液・呼吸器内科））

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会は平成24年8月18日に金沢市文化ホールで開催されました。猛暑の中の学術集会であったにもかかわらず78人という多くの方にご出席いただき、28題の一般演題をめぐって活発な討論が行われました。開催にご尽力いただいた世話人、教室員の諸君、ことに今回の学術集会を一人で切り盛りした近藤恭夫君に深謝申し上げます。近藤君の奮闘なしには今回の学術集会は成し得なかったと思います。

今回の集会では私のわがままでいくつかの新しい試みを行いました。一つは、会期を従来の土・日二日から、土曜日一日だけにしたこと。これは、日曜日にできるだけゆっくりと観光をしていただきたいという意図があったためですが、実際には炎天下を観光された方は少なかったようです。8月下旬の土曜日という本集会の日程は、地方開催の楽しみを半減させることとなりますので、次々回の集会からは会期を9月上旬にずらしてはどうかと思いました。もう一つは、若手の先生方に発言の機会を与えるために、一セッションの座長のうち一人は、まだ研究を始めて間もない若い先生にお願いしました。どの方も大役をそつなくこなされており、また若い人ならではの斬新な質問も出ましたので、この試みは悪くなかったのではないかと思います。さらに、興味深い演題が沢山集まった関係で、できるだけ議論の時間を長くとりたいという意図から、私の会長講演はオミットしました。その分、ランチョンセミナーでは、名古屋市立大学の石田高司先生にATLと抗CCR4抗体に関する最新の情報を提供していただきましたので、皆さんには満足いただけたのではないかと思います。ただ、次期会長の赤塚美樹先生には会長講演を是非復活させていただきたいと思います。

学会運営が不慣れであったため反省点もいくつかありました。これだけ中身の濃い学術集会でありながら、がん免疫に関心のある地元の研究者の参加が少なかったのは残念でした。ポスターによる宣伝や、私たちの大学における大学院セミナー単位認定の手続きをしておくべきでした。当日早朝から世話人会を開始したにもかかわらず朝食を用意できなかったことや、冷房が強すぎて参加者の皆さんに寒い思いをさせたことなども反省点です。二次会終了後に、一部の先生方を、会場から歩いて5分ほどの所にある長町の武家屋敷界隈にご案内したところ喜んでもらったので、夜の金沢徒歩ツアーも企画すべきであったと少々後悔しました。

ワクチン療法の臨床試験が次々と実施され、CARやTCR遺伝子導入T細胞療法の臨床試験もいよいよ開始されようとしています。また、最近のPD-1、PD-L1抗体による肺癌治療の成功により、抗腫瘍免疫療法は新たな局面を迎えています。難治性造血器悪性腫瘍患者の治療成績を向上させるために、がん免疫に関心のある本研究会会員は一層頑張らなければなりません。赤塚先生が名古屋で開催される第5回では今回以上の興奮が味わえることを期待しております。★

これからの研究会が果たすことのできる役割

尾路 祐介（大阪大学大学院医学系研究科癌幹細胞制御学寄附講座）

最近数年間で腫瘍に対する免疫療法の状況が大きく変化してきたのを感じます。

大阪大学では2001年からWT1を標的とした免疫療法の臨床試験を行なっています。当初は、様々な治療を経てターミナルステージに近い状態でご紹介を頂くケースが多く、中には主治医の先生から「ホスピスにしますか、それともWT1を試してみられますか？」と説明されて臨床試験にいられた方もおられたと聞いています。しかし最近、腫瘍の種類によっては予め治療の選択肢の上位に位置づけて治療計画の一環として免疫療法を患者さんに勧めて頂ける場合も増えてきました。また、免疫療法が少なくとも化学療法の効果を増強する可能性があるとお考え頂く先生も増えてきました。ここに至るまでには基礎研究における成果とともに臨床研究において腫瘍に対する免疫療法のポテンシャルを明らかにしてこられた多くの先生方の御努力があったことを思い、先達の先生方に対して感謝の念を新たにしています。

造血器腫瘍免疫療法研究会が発起人の先生方のご尽力で設立され、今年は第4回学術集会在金沢大学の中尾眞二先生のもと金沢で開催されました。さらに研究会からの情報発信の場として、Newsletterに加え研究会ウェブサイトが立ち上がりました。このように本研究会も御担当の先生方により陣容が整えられてきています。今後、造血器腫瘍領域で免疫療法が発展し治療法として確固たる地位を占めるためには、本領域の先生方の御研究のさらなる進展とともに、その成果の発信が重要であると思います。これらの両面において、本研究会は今後、

- ・ 学術集会において現在の個々の研究成果の発表に加えて教育講演や comprehensive なワークショップを組み込み、先生方が免疫療法の研究領域に新たに入ってこられるきっかけとなり、集中的に研究を進めるべき課題を参加者に提示する
- ・ 研究の更なる促進のために会員間のコラボレーションを促進する
- ・ 継続的な情報発信のための研究会ウェブサイトを活用する

などを通して多くの役割を果たすことができると思います。

本年（2012年）研究会の事務局を愛媛大学・安川正貴先生から大阪大学・杉山が引き継がせていただきました。事務局のスタッフ一同、会員の先生方のご研究の発展にお役に立ちたいと考えております。

今後も研究会の活動に皆様の御支援・御協力を賜りますようお願いいたします。★

同種移植・免疫細胞治療に思うこと

高橋 聡（東京大学医科学研究所附属先端 医療研究センター 分子療法研究分野）

馬術部と愛馬（ラディウス号）にのめり込み、学問とは程遠い学生時代でしたが、ある夜の飲み会で「幹細胞」の話で盛り上がったのが、私が現在に至る一つのきっかけになりました。その後、臨床実習中に、白血病に罹患した知人（医師）があつという間に亡くなってしまうという凄惨な事態に遭遇し、さすがに感じるどころがあり、血液内科・骨髄移植を目指すことにしました。

ちょうど医科研でも 80 年代初頭から始められていた骨髄移植が、先進医療という言葉と相まって、学生上がりの分際にはとても魅力的に感じられました。縁あって（？）1986 年に受け入れてもらった医科研では、患者さんと移植医療以外は考えなくてもよい、という大変恵まれた環境を与えてもらいました。とにかく一人でも多くの患者さんを白血病から生還させたい、という情熱だけは誰にも負けないと思いつながら、無菌病棟で移植医療に没頭できたのは幸せでした。第一世代の先達たちが切り開いてこられた骨髄移植療法の可能性と限界を肌で感じながら、患者さんや同僚と共に移植後再発や GVHD を相手に苦闘し続けたこの時代は、馬術部時代に続く私の第二の青春でした。80 年代半ばから 90 年代にかけては世界が“効果的な GVL”の誘導を目指して試行錯誤が続けていた時代であり、今から思うと無茶な試みも臨床現場で容認されていました。我々の世代にとって、この時代に様々な貴重な経験を積むことができたのは、幸運（患者さんにとっては悲運！）でありました。腫瘍免疫の臨床の場での脆弱性を実感させられる一方で、何とかこの状況を打破しなければと強い焦りを感じていました。若さと情熱だけでギリギリとやっていた現場から、外の世界で勉強させてください、と上司にお願いし続けて 10 年が経ち、そろそろ 40 代に差し掛かろうという頃になって、やっと留学許可が出ました。

不在中に予想される多大なる迷惑にもかかわらず同僚からの温かい支援のもと、1998 年にヒューストンの Baylor 医科大学に「細胞・遺伝子治療センター」を開設したばかりの Malcolm Brenner 先生の研究室に押しかけることにしました。Brenner 先生は、医科研での上司である浅野茂隆先生とは性格も外見も全く異なっていたにもかかわらず、先を見通した洞察力とぶれない方針、という点でとても似たところがあり、また、お互いに強く尊敬しあっておられたことは、私にとっても大変な幸運でした。ヒューストンでの 3 年半は、厳しい議論と批判にさらされながらも、欧州からきていた多くのポスドク仲間と強い連帯感が生まれ、悪性疾患に対する免疫細胞療法の確立、という目標に向かって一丸となることができた素晴らしい時間でした。私の担当は遺伝子改変した造血器腫瘍ワクチンでしたが、90 年代後半から既にキメラ抗原受容体 T 細胞療法を目指していた仲間もいました。与えられた各々のテーマについて、前臨床試験から臨床研究を立ち上げて結果を出すところまでが各人に与えられたゴールでした。これまでの同センターでの 15 年の歩みをみていると、方向性を変えることなく着実に臨床への還元を成し遂げている彼らに対して強い畏敬の念を抱かざるを得ません。

その後、医科研での移植診療に戻り、臍帯血（胎児血）という、成人の造血・免疫細胞とは全く異なる魅力的な細胞ソースを用いた移植治療および臨床研究が生活の中心になり、あつという

間に 10 年以上が経ちました。この間に、移植療法の多様化と適応の拡大とともに、その成績は大きく向上しました。造血器腫瘍全体においても、分子標的や抗体を用いた免疫治療など目を見張る治療法の進歩がありました。それらに比べると決して派手ではありませんが、(遺伝子改変)免疫細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞など、細胞の製剤化を目指した臨床開発も確実に進んでいます。しかし、多くで指摘されている通り、基礎研究のレベルでは決してひけをとらないわが国の免疫細胞療法は、臨床開発という点で欧米に大きく水を開けられてしまいました。昨今の状況は、Baylor での昔の仲間と話す際に私個人が非常に寂しく感じるだけでなく、日本はこのままで良いのかという、またまた青春時代的な思いが強く湧いてきます。臨床研究を進めるうえで特に規制対応は、時間的制約が厳しい我々のような臨床医にとって、大きな負担になります。既に多くの研究グループで大変な労力を費やして当局とのやり取りを行い、臨床研究を進めようとしています。一貫した方針をもって、より効率的に、この部分を担当するシステムがあれば、我々も集中して臨床開発に取り組むことができるであろうし、規制当局側自体の方針の揺れも少なくなるのではないかと感じております。

思えば、25 年前に亡くなった「愛馬」のあとは「白血病細胞撲滅」を追い続けている生活ですが、全国で免疫・細胞療法を目指しておられる先輩・同輩・後輩らの皆さんと共に、基礎研究レベルでは世界屈指の知見の一刻も早い臨床現場への還元的一端を担うことができるように努力を続けたいと、心から思っています。★

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して

福田 哲也（東京医科歯科大学血液内科）

是非参加したいと思っておりました本研究会に、今回やっと参加させて頂くことが出来ました。噂以上の、参加者皆様の大変に熱心な討論と、極めて質の高い御発表に深く感銘致しました。

私も今回、我々が標的分子として研究している ROR1 という遺伝子についてご紹介をさせて頂きました。大変有益なご質問やご意見を頂くことが出来、参加して本当に良かったと思えました。ROR1 は元々 CLL に特異的に発現するチロシンキナーゼということで研究を始めましたが、最近では固形癌を含め多くの腫瘍細胞で重要な役割を果たしていることが報告されてきております。将来は第2の WT1 と呼ばれるよう研究を発展させて頂きたいと、皆様の御発表を聞きながら強く思いました。

今回開催された金沢には、高校時代に悪友達と冬休みに旅行した思い出があります。雪の兼六園にいたく感動致しました。是非また訪れたいと思っておりましたが、今回真夏の金沢に30年ぶりに訪れることが出来ました。研究会で中尾先生が金沢は良い街だと力説されていたのが印象的でした。短い滞在ではありましたが金沢の風情あふれた素晴らしさを再認識しました。研究会を主催して頂いた中尾先生、事務局の近藤先生を初め、ご尽力頂いた先生方に深く感謝致します。

さて、大学時代ろくに授業も出ず、ボートばかり漕いでいた私が内科に進路を決めたのは、ある先生から、「外科はいつか無くなって行く科だ」と聞いたからです。いつの日か全ての病気が手術無しで治る時代がくればということだと思います。残念ながら、今でも多くの患者さんが外科の先生のお世話になっています。固形癌が見つかった時に手術が出来ると聞くとホッとします。

外科に治せない病気を治したいと思って血液内科医になった私は、都立駒込病院で骨髄移植に従事する機会を得ました。治らないと思われた患者が移植で良くなるのは本当に素晴らしいと感じる反面、GVHD 等で苦しむ患者さんを見て、(多くの先生に怒られるのを覚悟で言うと、) なんて野蛮な治療法だろうと思いました。より洗練された細胞療法等が取って代わり、いつかなくなる治療法ではないかと思っておりました。しかしながら、骨髄非破壊的な前処置の普及とともに、移植治療は益々盛んになっています。現在では、私自身、骨髄バンクの連絡責任医師や調整医師を務め、移植の推進に日々邁進しております。

「良薬は口に苦し」等と言いますが、やはり最高の治療は患者さんに負担が無い「口に甘い」治療法だと思います。いつの日か、風邪が治るように造血器腫瘍が治る日がくることを念じ、副作用が無く効果的な免疫療法の開発を目指し研究を行いたいと思います。御指導御鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。★

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して

七島 勉（福島県立医科大学医学部循環器・血液内科；福島県環境医学研究所）

今回の研究会は、中尾真二会長の下、従来とは異なったスケジュールで行われました。運営委員会と研究発表が土曜日に一括して行われたため、当日は少々ハードでしたが、その前後の曜日に金沢を散策することが可能となりました。最近、「日本血液学会」の様な大きな規模の学会は多くの場合大都市での開催で、地方都市へ足を運ぶ機会がめっきり少なくなりました。その点、本研究会は小規模で、その谷間を埋めてくれるだけでも意味を持っているように思われます。また、小規模であっても、免疫療法に熱意を持った基礎の研究者や臨床の先生方のプレゼンテーションおよびディスカッションは、本当に勉強になるものばかりです。その意味では、本研究会には大変満足しているのですが、小生のように“本格的な造血器腫瘍”ではなく、PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）などの“比較的良性的造血器腫瘍”を研究対象としているものにとっては、各種の造血器腫瘍に対する免疫療法の基礎的背景、流れ、近況、将来への展望などのバックグラウンド（基礎知識）が不足しているため、ディスカッションに付いていけない場面もございます。短期間のスケジュールではなかなか困難かも知れませんが、「造血器腫瘍免疫療法」に関する Review をする様な機会を持って頂ければ、小生のようなものや若い先生方にとってはより有意義な研究会になるものと考えられます。

PNHは補体による血管内容血、血栓症、骨髄不全を主徴とする後天性の血液疾患です。自然免疫を担当する因子の一つである補体が補体制御因子を欠損している赤血球を破壊し、それに引き続き破壊された赤血球が血栓形成に関与します。破壊された赤血球から遊離ヘモグロビンが放出されるのに伴い、一酸化窒素(NO)の減少が起こることが血栓形成に深く関与します。この機序の正当性は、エクリズマブ（C5ヒト化モノクローナル抗体）の投与により、PNH症例での血栓症の発症がほぼ予防されたという結果により実証されました。無論、PNHにおける血栓形成機序はNO減少によるだけではなく多彩ですが、何れにせよ補体の活性化からもたらされます。ただ、本邦のPNH症例では欧米の症例と比較して明らかに血栓症の頻度が低いという事実の説明が未解決のままとなっております。補体溶血に始まる血栓形成機序の過程では両者間の相違はないと考えられており、血栓形成に関与するその他の因子における体質遺伝学的相違が有るのかも知れません。エクリズマブ不応症例の存在は本邦特有の現象であり、この可能性も否定できないことを示唆します。また本邦のPNH症例では欧米と比較して骨髄不全型の頻度が高いことが関連しているのかも知れません。今後、解決されるべき課題の一つと思われます。PNHの骨髄不全は再生不良性貧血と同様に、自己免疫学的機序により起こると考えられておりますが、未だに詳細は不明のままです。再生不良性貧血ではエフェクターT細胞に対する幾つかの標的抗原が報告されていますが、PNHでは未だの状況です。PNHが発症するためにはPNHクローン（PIG-A遺伝

子の体細胞突然変異に伴い、GPI アンカー膜蛋白を欠損した血液細胞集団)の拡大が必要ですが、自律性増殖が弱いクローンであることが報告され、拡大機序には PNH クローンの免疫学的選択が関与していると考えられております。GPI アンカー膜蛋白を標的とした CD4+T 細胞ないし NK 細胞による Negative selection 仮説が有力視されております。

以上の如く、PNH は血管内容血と血栓症発症には補体（自然免疫）が関与し、また骨髄不全発症や PNH クローン拡大には獲得性免疫が一義的に関与する正に、免疫病と言っても過言ではないと思われる疾患です。将来的に後者に対する適切な免疫療法が開発されれば、発症を予防する或いは根治可能な疾患と考えられます。この様な観点からも、本研究会は小生にとって大切な位置づけにあり、今後とも可能な限り演題を出し、免疫療法の専門の先生方のご意見を拝聴できればと思っております。★

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会総会に参加して

太田 秀一（社会医療法人札幌北榆病院・血液内科）

本会に初めて参加させていただきました。今回は、北陸の金沢で本会が行われ、参加する前から免疫療法に対する学術的な興味と同じくらい金沢の町の歴史や文化、風土に触れることができることを大変楽しみに出向いた次第です。しかし、2泊3日と短い時間のため大した観光はできませんでしたが、金沢の中心街をわずかながらに散策し、地元のおいしい料理やお酒を堪能しつつ各先生方と楽しい時間を過ごすことができました。もちろん本会で各分野の様々な先生方から貴重なご意見をいただき、有意義なディスカッションが何よりの成果であったのは言うまでもありません。今回このような素晴らしい総会を運営していただいた中尾教授をはじめとして金沢大学の先生方には大変感謝いたしております。

私は約5年前に北海道大学から現職の札幌北榆病院血液内科へ移動となり、大学在職時代から専門としてきた血液疾患の診療とともに造血細胞移植などを継続して行っております。以前には造血幹細胞における増殖とアポトーシスのシグナル伝達などの基礎研究も行っていましたが、北榆病院に移ってからは基礎研究から離れて100%臨床に費やす日々を送っております。しかし、血液学や造血細胞移植の分野では基礎研究と臨床が密接に絡み合い、お互いの探索があつてこそ進歩があります。特に悪性腫瘍の治療において化学療法のみで患者を根治へ導くのは非常に難しいため、臨床医は移植という最終兵器を患者に提案し実行しています。そこで移植を成功させるカギとなるのが免疫であり、基礎研究によっていかに効果的な免疫療法を開発しそれをうまく利用するかによって移植の成績は左右します。ところが我々移植医は「抗腫瘍免疫を有効活用しているのか？移植片対宿主病（GVHD）を上手にコントロールできているのか？」と問われると素直にYesと言えないのではないのでしょうか。時には抗癌剤で傷んだ患者をGVHDでさらに苦しめてしまう場合もある様に思います。このような失敗をそのまま終わらせることの無いよう、臨床医が臨床だけにとらわれていることなく様々な病態メカニズムの解明に積極的にかかわる、すなわちBench-to-Bedside、Bedside-to-Benchのループが絶えず形成される必要があると思います。

札幌北榆病院はプライベート病院でありながら、人工臓器・移植・遺伝子治療研究所を併設しており、臨床応用に向けた様々な基礎研究を行って来ました。2008年からは免疫細胞療法センターが開設され、小笠原正浩センター長を中心に癌抗原（主にWT-1ペプチド）を用いた樹状細胞療法を難治性および進行癌患者を対象に開始しています。これまで、樹状細胞療法を施行した患者は約300例で、疾患別には主に膵臓癌、肺癌、消化管癌などの固形癌が多数を占めております。造血器腫瘍は急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群にも行い、今回は悪性リンパ腫に対する樹状細胞療法の症例を発表させて頂きました。しかし、今のところ対象患者数も少なく十分な検討とはいえませんが、今後も免疫細胞療法の適応、化学療法や他の治療法との有効な組み合わせを検討し、最終的には難治性血液がん根治を導く腫瘍免疫と移植医療の融合を目標として活動していきたいと思っています。

最後に、腫瘍免疫療法において基礎研究の進歩こそ未来の臨床がさらに発展するために必須であり、本研究会の発展が腫瘍免疫の基礎と臨床に大きく影響することでしょう。また、本総会に参加して様々な研究発表を目の当たりにし、多くの先生方とも交流できたことで今後もいろいろな情報交換や新しい治療法が共有できると期待し、臨床の現場から大いに関わっていきたいと思っております。★

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して

高見 昭良（金沢大学病院輸血部・血液内科）

ご発表・ご参加の先生方、中尾会長、近藤事務局長はじめ準備にかかわられた方々、お疲れ様でした。第4回目にして、しかも地の利を活かしての初参加でしたが、大いに刺激を受けました。研究会前日は札幌北楡病院の太田先生、小笠原先生と、研究会後はご参加の先生方と意見交換し、見識を広げることができました。この場をお借りして感謝申し上げます。

どの演題も大変興味深いものでしたが、今回は特に4題を紹介いたします。筑波大学の金谷先生は、可溶性 DNAM-1 が急性 GVHD 発症のバイオマーカーになりえることを見出し、多数例の解析結果を報告されました。最近注目度が高い領域ですが、米国の限られた施設を中心に研究が進んでいる印象を持っていただけに、今後の展開が益々楽しみです。研究会後の意見交換会でも、名古屋大学の村田先生とこの演題に関して熱く議論いたしました。香川大学の久保先生は、末梢血 WT1 MRD 解析が、骨髄再発だけでなく髄外再発の早期マーカーにもなり得ることを報告されました。同種移植後髄外再発対策は、重要なアンメットニーズであり、価値ある報告と考えます。藤田保健衛生大学の赤堀先生らは、HLA-A2 拘束性 HA-1H ペプチドに対する抗体の単離に成功し、報告されました。赤塚先生が世界をリードしてきた分野であり、着実に成果をあげていることに感動いたしました。同じくこの分野の第一人者である愛媛大学の藤原先生も、WT1 を標的として白血病幹細胞を制御する研究を報告され、大きな注目を浴びました。本研究会と会員の研究が益々発展されますことを心より祈念いたします。★

シアトルでちょっと見聞きしてきました

寺倉 精太郎 (名古屋大学病院・血液内科)

2008年から2011年まで3年間シアトルのフレッド・ハッチンソン癌研究所 (FHCR)にてお世話になった。言わずと知れた同種造血幹細胞のメッカである。私自身は3年間全く臨床にはかかわらなかったため、本当のところは分からないが、いくつか見聞きしたことを元を書いてみたいと思う。先に述べたようにほんの聞きかじった程度のことであるので実情とは異なるかもしれないし、他の先生方のご意見とも異なるかもしれない。ご容赦願いたい。

米国の一流施設の臨床レベルはさぞかし高いだろう。多くの先生方がそう思われているだろうと想像するし、私もそう思っていた。実際に何度か臨床よりのカンファレンスのようなところでの症例検討のようなものに参加したことがある。前列のほうに私でも知っているような高名な先生がずらっと並んでいる。お昼ごはんを食いつつ (これが目的で参加していた)、和やかな感じで数例の症例検討が進んでいく。あるとき、司会の先生が最後に、「追加の検討症例ありませんか」みたいなことを聞いたとき、若い先生が手を挙げて「私の患者さんで移植適応ではないような状態の悪い人が、死んでもいいから移植してくれって言うんですけど、どうしたらいいですか?」と言った。日本でもよく目にする光景である。Sandmaier先生が回答されたが、お答えは「リスクを説明して、どうしてもって言うんなら仕方ないんじゃない?」だった(と思う)。「なあーんだ。やっぱりどこでもおんなじなんだな。」と思った。当たり前だが、研究的なこと以外は結局のところあんまり変わらないんだなというのが私の感想である。向こうで病院にかかってみたりすると余計にそう思うようになる。私の見たところ日本とあまり変わらなかった。あるいはもっと雑だったかもしれない。違うところは、すくなくともFHCRでは移植の経験豊富な先生がいっぱいて、経験の層が厚いので、たまたま経験の薄いところにぶち当たって”あり得ないこと”にはならない、というところだろうか。そういうところは、日本も経験をシェアするようなシステムを作って、経験の薄いところを相互にカバーすべきだろうと思っている。

臨床試験・研究のことも同様に思うことはいくつかあったが、これ以上書くと出入り禁止になっても辛いのでこの辺にしておくが、私の思ったのは日本も完璧を求めるのではなく、現実的な出来る範囲でいいものやっつけていこうよ、ということである。日本に戻ってきて本研究会など、いろんなところで、いいシーズをお持ちの先生方のお話を伺うことが出来た。しかしながらそれらをどう臨床研究に生かしていこうかということになると、いまのところ日本はかなりの周回遅れになっていると思う。ゼロリスク探求症候群のままでは、何もできないままである。偉い先生方で厚労省に働き掛けて頂いて、現実的な範囲で有効かもしれない治療がもっともっとトライできるようになりませんか (^)。★

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して

土方 康基（九州大学病院・先端分子・細胞治療科）

～あかあかと日は難面(つれなく)も秋の風～

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会が金沢で開催されました。さすが加賀百万石の城下町、風流な雰囲気そうさせたので、討論も形式張らない粋な内容で活発に行われたように思います。また、今回から新たな取り組みの一つ、口頭で発表した演題を夕方に再度ポスター形式で行う討論会では、飲みながら、ざっくばらんに情報交換を行うことができました。各先生と話しやすい雰囲気を作って頂き、公の前では言いづらいことや聞きにくいことをそれとなく収集できる有意義な場となりました。

さて、私は第2回の本研究会から続けて当科における臨床試験免疫細胞療法の発表の場を頂きました。私の演題は固形腫瘍を対象にした免疫細胞療法の臨床試験のため、完全に研究会の文字通りの対象疾患(造血器腫瘍)から外れており、毎年アウェイ状態であることを気にしての発表でした。しかし、そんなことは毎年杞憂に終わり、本試験の進捗状況に対し、多くの貴重なコメントを頂き有り難く感謝しております。

前臨床試験では一定の評価が得られたものであっても、“first in human”臨床試験の様々な困難な道のりを今後もアピールしていきたいと思えます。膨大なコスト問題以外にも実際医師が通常診療業務の傍らに GMP 準拠の無機質な Cell Processing Center に入り宇宙服のような格好をして細胞培養を行うと同時に試験の管理・遂行も行う超人的な対応を行っているのが現状です。また保険診療が認められていない分野であることから、何か事故があった際の補償制度がなく、携わる者の精神的、肉体的負担は多大であります。さらに、国家財政難の中、目先の利益を生まない臨床試験自体が病院内で中々理解が得られない風潮になっているなど、残念ながら国内では臨床試験が満足に行える環境ではないように思えます。どうか、この会でもそれを推進するための基盤整理の重要性を世へ発信し訴えていただき、免疫療法を含めた悪性腫瘍に対する新規治療法の臨床開発に携わる者の人的質的確保ならびに地位確立など、免疫療法の開発研究がより積極的に行われやすい環境を早期に整備されることを願っております。

本学術集会の醍醐味は、やはり全国の名所で行われることでしょう。毎日の無機質な生活から各土地の脈々と受け継がれてきた伝統やそこから学ぶ自然観などに触れ合い、忘れかけてしまいがちな、医療従事者には決して忘れてはならない人心を再び呼び覚ます場であると常々感じております。

この会が益々の発展を遂げられることを祈っております。

～彼の芭蕉も抱いた金沢への発ちがたき旅情 我も思へり～★

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して

小川 公明 (株式会社ベリタス・顧問)

私は、1979年より HLA 検査に関わってきました。以前より HLA と疾患感受性には、強い興味を持っていました。当時は、HLA-DNA タイピング等は確立しておらず、血清学的な HLA 抗原レベルで研究がなされていました。80年代後半より、HLA-DNA タイピングが普及し、アレルレベルまで、識別できるようになり、疾患感受性はよりシャープになったのを思い起こします。当時は、A*0201、A*2402 と表記されていたアレル拘束性の WT1 ペプチドや、HLA テトラマー等が作りだされ、また骨髄移植の普及により、HLA をアレルレベルで検査することの重要性が認識され、興奮したことを昨日のことに思い起こします。このような背景から、造血器腫瘍免疫療法研究会には、杉山先生が主催された、第1回研究会より参加しております。この時より感じ入る事なのですが、演者と参加者の熱意のこもったアットホームな雰囲気は、本研究会の特徴をなしていると思います。第4回研究会においても、立派に継承されていると、感じております。

第4回研究会においては、免疫療法としての症例も、末期のがん患者への応用から、徐々に免疫能力が維持されているより早い段階での応用に進んできたことも感じ取ることが出来ました。特に CML におけるグリベックと、WT1 ペプチドワクチン併用により、微量残存病変が検出できなくなるレベルの実現、ミニ移植との併用など、副作用が小さいと言われた免疫療法の本領が発揮され、将来、大きな期待がもたれるテーマでした。今後この分野が発展し、健常者に対する予防接種へと進み、がんの撲滅を強く期待するものであります。

私は、NPO 法人 白血病研究基金を育てる会として、日本白血病研究基金にも、関与しています。日本白血病研究基金の受賞者が本研究会で活躍されている事を誇りに思います。来年も、5月から研究の公募を行いますので、皆様ぜひとも、ご応募ください。

素晴らしい集会を主催された金沢大学の中尾 眞二先生と教室員の皆さま、ニュースレターを書く機会を下さいました藤田保健衛生大学の赤塚美樹先生に、この場をお借りしてお礼申し上げますと共に、今後ともご指導くださいます様お願い申し上げます。★

第四回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して

～製薬企業からみたペプチドワクチン～

佐藤 功（中外製薬株式会社 R&D ポートフォリオ部）

8月中旬に金沢で開催された第四回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加させて頂きました。この時期の金沢は思いのほか暑く、ちょっとした避暑気分で金沢を訪問した私には、少し意外な感じがしました。造血器腫瘍免疫療法研究会には、第三回の別府温泉に引き続き参加させて頂きましたが、本研究会は、樹状細胞やT細胞を使った免疫療法、ペプチドワクチンや造血幹細胞移植など多岐に渡る最新の演題があり、質疑応答時間にも十分な時間を取っているため、企業から参加する私たちにも大変参考になる議論が多くて刺激的な研究会です。

必ずしも造血器に限定されませんが、ペプチドワクチン開発に関わる一製薬企業の間人として、日々感じている事をご紹介します。

これまでの抗腫瘍免疫は、免疫賦活作用のある物質を投与して、非特異的な免疫活性を惹起しようというもので、細菌由来やキノコ類由来する多糖類が主なものでした。具体的には、BCG、結核菌（丸山ワクチン）、OK-432（溶連菌由来）、レンチナン（シイタケ由来）、クレスチン（サルノコシカケ由来）などがありましたが、抗腫瘍効果の点からすれば十分とは言えず、むしろ免疫による抗腫瘍効果に限界を感じさせるものでした。実際、抗腫瘍剤の開発は、化学療法剤や抗体医薬、分子標的薬の研究開発が進むことになり、腫瘍免疫に興味があったとしても、企業ではなかなか取り組む事ができない領域でした。

製薬企業にとっては、抗腫瘍免疫を利用した抗がん剤の開発は、「ヒトでも動物と同様の抗腫瘍効果がみられるか」との疑問と戦う日々でしたが、2010年に米国FDAが、転移性でホルモン療法抵抗性の前立腺癌患者を対象としてProvengeを承認した事で、抗腫瘍免疫に微風が吹き始めました。翌2011年の悪性黒色腫を対象とする抗CTLA4抗体の承認によって、癌種によるのかもしれませんが、ヒトでも免疫による抗腫瘍効果が示されました。これまでは「免疫では腫瘍を縮小させることはできない」と言った風潮から、「免疫でも抗腫瘍効果が得られるかもしれない」になってきました。さらに、2012年のASCOでは、PD-1やPD-L1を標的とする抗体による抗腫瘍効果が示され、ヒトでも免疫による抗腫瘍効果がはっきりと示されました。但し、これら抗体は、いずれもImmune checkpoint blockadeであり、免疫抑制作用を解除する事が作用機序となっております。がん抗原に対するペプチドワクチンとは作用機序が異なるため、ペプチドワクチンによる抗腫瘍効果は、今後の臨床試験の結果を待たなくてはなりません。

個別化医療の必要性、重要性が取り沙汰されている昨今、製薬企業が、がんペプチドワクチンを開発するためには、同時にバイオマーカーを探索する事が重要になります。すなわち、腫瘍組織における標的抗原の発現を確認する免疫組織化学染色やペプチドが結合するHLA-A分子の発現確認、抗腫瘍効果を発揮するCTL細胞のイムノモニタリングや免疫を抑制する制御性T細胞の分布などを網羅的に解析する必要があり、そのための測定系の確立と標準化が必須になります。もう一つ、製薬企業として考慮すべき事は、HLAのタイプです。特にclass Iの場合は、日本人はA*24:02が主流で約60%がこのタイプになりますが、世界的に見ると、この様に一つのタイ

プに偏った民族は極めて稀です。Caucasian の場合は、最も頻度の高い A*02:01 でも 40-45%程度で、A*24:02 に至っては 10 数%です。アジア人ですら、A*24:02 を持つ人種は、最も高い Korea で 35-40%程度ですし、Chinese は 10 数%しかありません。そのため、A24 タイプのペプチドの開発は、必然的に日本を中心に行うことになります。一方、A*02:01 の頻度は、Korea が 40-45%、Chinese が 30-35%、Japanese が A*02:06 と合わせて 40-45%あります。日本発のペプチドワクチンを世界に発信するためには、A2 のペプチドとの組み合わせは必須になります。また、いろいろな HLA タイプを持つ患者さんにペプチドワクチンを使おうとすると、数種類の HLA タイプのペプチドを組み合わせる必要があります。あるいは、ヘルパーペプチドとの組み合わせも、考慮する必要があるかもしれません。実際、海外のベンチャー企業は、複数の HLA タイプを組み合わせたり、ヘルパーペプチドとのカクテルを開発したりしています。

日本の製薬企業としても、負けている訳にはいきません。腫瘍免疫の基礎研究のレベルが高い日本から、世界に向けた抗腫瘍免疫治療薬を何として発信したいと、アカデミアの先生方と協力しながら努力していきたいと思っております。★

「ジンクフィンガーヌクレアーゼ処理とレンチウイルスベクターによる遺伝子導入により白血病治療に適した抗原特異的 T 細胞の作製」

塚原 智典（自治医科大学・遺伝子治療研究部）

出典：Nature Medicine **18** (5): 807-815, 2012.

著者：Elena Provasi, et al.

タイトル：Editing T cell specificity towards leukemia by zinc finger nucleases and lentiviral gene transfer

【背景】

新たな癌免疫療法として、担癌患者の T 細胞に遺伝子改変で腫瘍に対する特異性を高め、増幅して体内に戻す養子免疫遺伝子療法が注目されている。T 細胞の特異性を高めるアプローチの 1 つには、腫瘍特異的 T 細胞から単離した T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子を T 細胞へ安定的に導入する方法がある。しかし、この TCR 遺伝子の導入は、外因性と内因性 TCR 鎖間の細胞表面での発現の競合やミスペアリングを引き起こし、導入 TCR の発現効率の低下や、有害となりかねない予想外の抗原特異性を持つといった問題がある。

著者らは、上記の問題を克服するため、まず、内因性の TCR α 及び β 鎖遺伝子を遺伝子操作ツールの一つであるジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN) でノックアウトを行った。次に、内因性 TCR をノックアウトした T 細胞に癌抗原の一つであるウィルムス腫瘍 1 (WT1) 特異的 TCR 遺伝子をレンチウイルスベクターで導入し、抗原特異的 T 細胞の作製及び機能解析を行った。

【方法】

T 細胞の内因性 TCR をノックアウトするため、TCR α 及び β 鎖遺伝子の定常部を標的とした ZFN を設計した。これらの ZFN は、組み込み能欠損型レンチウイルスベクター又はアデノウイルスベクターで抗 CD3 及び CD28 抗体で活性化したヒト末梢血 T 細胞に一過性に導入し、目的細胞として TCR/CD3 複合体の発現が消失した T 細胞 (CD3 陰性分画) を FACS ソーティングにより分離した。ZFN 標的部位周辺の遺伝子破壊は、塩基配列決定法で確認した。分離した T 細胞に WT1 特異的 TCR 遺伝子 (WT1-TCR) をレンチウイルスベクターで安定的に導入した。WT1-TCR の発現効率や T 細胞の表現型は、特異抗体の染色による FACS で解析し、抗原特異的なサイトカイン IFN- γ 産生量は、ELISPOT で測定した。これらの WT1-TCR 発現 T 細胞の HLA 一致 WT1 陽性急性骨髄性白血病 (AML) 細胞に対する細胞傷害活性は、クロム放出試験で評価し、*in vivo* における抗腫瘍効果は患者由来の AML 細胞を移植した免疫不全マウス (NSG マウス)

の系で評価した。

【結果】

ZFN 処理により段階的に TCR α 及び β 鎖遺伝子両方をノックアウトした T 細胞に WT1-TCR を導入し、選択操作と IL-7 及び IL-15 存在下で増殖させることで、WT1-TCR 陽性かつ内因性 TCR 陰性 T 細胞を最終的に高純度 (WT1-TCR の発現は 90%以上) で調整することに成功した。コントロールとして、ZFN 処理をせずに、WT1-TCR 遺伝子を導入した T 細胞も作製した。いずれの T 細胞もセントラルメモリー (CD62L+CD27+CD28+IL-7R α +) の表現型を示した。コントロールに比べて、ZFN 処理 WT1-TCR 発現 T 細胞は、抗原特異的な IFN- γ 産生能や細胞傷害活性が有意に高いことが *in vitro* で示された。安全性試験として、免疫不全マウスに ZFN 処理 WT1-TCR 発現 T 細胞を投与した群では、成育に何ら異常は認められなかったが、コントロール投与群では、ミスペアリングが原因と考えられる致死的な移植片対宿主病 (GVHD) が認められた。担癌免疫不全マウスによる治療実験では、ZFN 処理 T 細胞投与群は強力な抗腫瘍効果を示した。一方、コントロール投与群では、GVHD が発症し、その抗腫瘍効果の評価はできなかった。

【結論と考察】

ZFN 処理により内因性の TCR をノックアウトした上で、抗原特異的 TCR を T 細胞に導入することで、ミスペアリングを防ぎ、安全かつ腫瘍特異的な T 細胞の作製に成功した。本研究の結果は、GVHD を回避し、抗腫瘍効果のみを発揮する安全な癌に対する免疫遺伝子療法を確立していく上で重要な知見である。

【コメント】

遺伝子改変で T 細胞に特異性を付与する別のアプローチとして、TCR ではなく、キメラ抗原受容体を導入する方法がある。キメラ抗原受容体発現 T 細胞は、MHC 非拘束的に腫瘍細胞を殺傷できるという特徴をもつ。最近、キメラ抗原受容体発現 T 細胞にも ZFN 処理による内因性 TCR のノックアウトが応用され、その有効性と汎用性が報告された (Torikai, et al. Blood, 2012)。★

∞∞ 第5回造血器腫瘍免疫療法研究会のご案内 ∞∞

ご挨拶

第5回造血器腫瘍免疫療法研究会に向けて

藤田保健衛生大学医学部血液・化学療法科 赤塚 美樹

同種造血幹細胞移植の強力な抗腫瘍効果とその裏腹にある life-threatening な GVHD や感染症を乗り越えて、患者さん曰く「生まれ変わった第2の人生」が始まることに感動したのが25年前のことでした。同種造血幹細胞移植のみならず、造血器腫瘍を根絶するためのあらゆる免疫療法の可能性を基礎から臨床まで議論できる「造血器腫瘍免疫療法研究会」の第5回学術集會を、国内初の公的バンクである「東海骨髓バンク」発祥の地で開催できることをとても嬉しく思います。

最近では次世代ゲノムシーケンシングなどの手法を駆使して、さまざまな遺伝子変異と治療標的となる遺伝子を同定する分子標的療法研究が花盛りです。すでに CML や APL では治癒と思われる症例も出始めておりますが、まだまだ他の造血器腫瘍ではかならずしも promising な標的は同定されておらず、特に微小残存病変の時期における有効な免疫療法の開発は急務と言えます。第5回学術集會では、『新たなシーズの開発と臨床試験から見えてきた新たな課題』というサブテーマで取り組みたいと考えています。とかく臨床に直結する研究成果が求められ、基礎研究に十分な研究費と時間を投資しづらくなってきているように感じますが、5年や10年先を見越した新しいシーズの開発を続けられない限り未来は開けません。また、臨床試験に至ったものの proof of concept が十分達成できない時こそ、その原因の究明のため bench へのフィードバックは重要です。このようなテーマの演題を特に歓迎します。

第5回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集會は平成25年8月24日（土）に名古屋駅前のウインク愛知で開催されます。今回も第4回学術集會に倣って運営委員会と研究会のプログラムは土曜日の朝から開始します。運営委員の先生方には早めに勤務先を発って頂く必要がありますが、関東や中国地方の非運営委員の先生方は新幹線で当日に名古屋に来ていただいても十分間に合います。懇親会は土曜日のプログラム終了後に会場近くのホテルで予定をしています。お出しする予定の「名古屋めし」は最近知名度を上げてきておりますので、懇親会で是非ご堪能下さい。

研究会は演題数により口頭発表とポスターに分けることも考えております。どちらでも議論の時間を十分取れるように考えます。また、ニューズレターに寄せられた学術集會のあり方への希望もできる限り汲み上げていきたいと思っております。24日（土曜日）のランチオンセミナーでは、現在期待のかかる抗体製剤の最新の話題を紹介して頂く予定です。

名古屋は日本の中心地にあり、交通の便も非常に良好です。市内にも徳川美術館や世界最大のプラネタリウムなど、観光スポットは盛りだくさんです。1泊してお楽しみの上、余裕をもって帰路についていただければと思います。

例によって真夏の研究会ではありますが、免疫療法に興味のある先生方のご参加を心待ちにしております。★

会 告

第5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。是非とも皆様のカレンダーに御予定を頂き、活発なご参加を宜しくお願い致します。

日時：平成 25 年 8 月 24 日（土）

場所：ウインク愛知（愛知県産業労働センター） <http://www.winc-aichi.jp/>

〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅 4 丁目 4-38

TEL: 052-571-6131（受付 9:00～20:00） FAX: 052-571-6132

会長：藤田保健衛生大学医学部・血液化学療法科 赤塚 美樹

編 集 後 記

造血器腫瘍免疫療法研究会の Newsletter 第 4 号をお届けいたします。私自身が次期会長を務めさせていただくためか、例年になくずいぶん早く仕上げてしまいました。

平成 24 年 8 月 18 日に石川県金沢市内で開催された第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会は中尾眞二会長の下、金沢大学医薬保健研究域細胞移植学の教室員の方々のご尽力のお陰をもちまして大変盛会にとり行われました。今回は初の土曜日開催への変更、座長への若手の起用、タイムリーな講演内容のランチョンセミナーなど、中尾会長のさまざまな新たな試みがなされ、好評を博しました。

さて今回も研究会参加の諸先生方から熱いメッセージを頂きました。せっかくのシーズを持ち合わせながら、研究者一人で臨床試験まで持っていくまでに燃え尽きてしまう日本の医学研究環境の悲哀が、欧米でのスケールの大きさと対照的に伝わって参ります。まじめ過ぎる日本人に関する寺倉先生の言及は考えさせられるものがありました。しかしご執筆いただいた多くの方々が、本会に参加して大変勇気づけられて帰路につかれたと感じられていることは、発起人の一人として嬉しい限りです。今年は名古屋市にて私、赤塚美樹が会長として第 5 回学術集会を担当させていただきます。中尾先生の試みやニューズレターでのご意見を参考にしつつ、より充実した会を目指します。さまざまながんの臨床家と研究者を巻き込んで、また熱い議論ができることを心より楽しみにしております。

編集担当 藤田保健衛生大学医学部血液化学療法科・赤塚美樹

編集・発行 造血器腫瘍免疫療法研究会・事務局
大阪大学大学院医学系研究科・機能診断科学
癌ワクチン療法学寄附講座内
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL & FAX : 06-6879-3677
E-mail : menryo@cit.med.osaka-u.ac.jp
