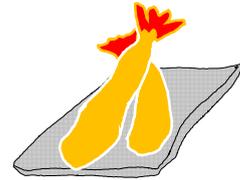
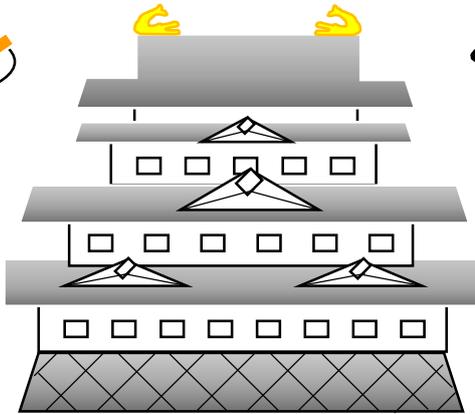
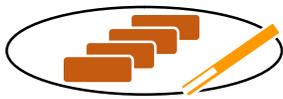




血液疾患免疫療法研究会
Newsletter
Vol.5



平成26年4月

Society of Immunotherapy for Hematological Disorders (SIHDS)

Newsletter (Vol. 5)

— 目 次 —

1. 「第5回造血器腫瘍免疫療法研究会を終えて」
赤塚 美樹（藤田保健衛生大学医学部 血液内科）・・・3
2. 「腫瘍細胞の圧倒的な進化能力=6pUPDを防ぐ戦略」
佐治 博夫（公益財団法人 HLA 研究所）・・・5
3. 「第5回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して」
岡村 文子（愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部）・・・9
4. 「思うこと」
佐藤 貴之（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学）・・・10
5. 「抗原特異的T細胞の単一細胞レベルでの解析」
岸 裕幸（富山大学大学院医学薬学研究部免疫学）・・・11
6. 「Physician Scientist の時代の幕開け」
平家 勇司（国立がん研究センター）・・・13
7. 「細胞治療が医療の表舞台に」
森尾 友宏（東京医科歯科大学(TMDU)大学院発生発達病態学分野
同医学部附属病院細胞治療センター）・・・14
9. 「第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会に向けて」
第6回総会会長
門脇 則光（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学）・・・16
10. 編集後記
藤井 眞一郎（理化学研究所・免疫細胞治療チーム）・・・17

第5回造血器腫瘍免疫療法研究会を終えて

赤塚 美樹 (第5回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会会長、
藤田保健衛生大学医学部 血液内科)

第5回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会は平成25年8月24日にウインクあいち(愛知県産業労働センター)で開催されました。今回は名古屋駅前という利便性と本研究会では初の2つの試みが功を奏してか、108名という過去最多の方にご出席いただくことができました。総会は6題のミニシンポジウム、17題の口演、13題のポスターとBuzz Session、ランチョンセミナーから成り、各所で大変活発な討論・意見交換が行われました。名古屋は新幹線や空港からの地の利がよいこともあり、第4回の中尾会長が試みられた土曜日一日方式を今回も踏襲しました。結果として日帰り出張が可能になったわけですが、参加者に忙しさを味あわせてしまったのではないかと反省しております。今回は折しも6学会による「免疫細胞療法細胞培養ガイドライン」の作成・公表を控えた最終の詰め段階に開催されると目論んで、このガイドライン作成の背景やねらい、現場における対策等を、行政とアカデミアそして企業の担当者の先生方にシンポジストとしてご発表いただくことで、学会後のメール審議と本会における意思統一を図る前の情報提供の場としました。

また全く新たな試みとして、Buzz Sessionを設けました。Meet-the-Expertに近い位置づけでしたが、会場を5パーティションに分け、中央に現在ホットな研究領域の専門家に座って頂き、それを取り囲む形で関心のある参加者が質疑応答したり、ディスカッションを聞くという形式で、移動も自由としていました。各専門家の先生には終了後5分程度で話し合ったポイントを発表頂き、参加者全員が途中で出た話題や将来への問題意識をシェアできるようにしました。感想を伺う機会があまり無かったのですが、パーティションによってはかなり掘り下げた議論がありました。身近で専門家に触れて頂けたのではないかと思います。ただちょっと会場が狭く、移動が思うようにならなかったことを申し訳なく思います。

今回は時間の関係で、発表者全員に口演とポスター両方の機会を与えてきた本会の重要なスタイルを変更することになり、1日開催の限界も感じました。ただ、ポスターオンリーになった演者の先生が、一連の口演が終了して研究会が終わった印象のタイミングでポスター前に立つことが無いよう、ポスター発表を午後早い時間に入れさせて頂きました。参加者全員がポスターを見る機会が出来、盛んなディスカッションがなされたようで胸をなで下ろしました。また第4回会長の中尾先生からは会長講演の復活が提案されておりましたが、これも時間不足で断念しました。他方、今回は2013年ASHでもスポットライトを浴びていたCAR-Tの演題が多く、1セッション出来てしまい、時代の潮流を感じます。

いろいろ欲張った結果、懇親会の時間が遅くなり、参加を断念された方も多かったのではないかと反省しております。少しでも新たな情報と研究仲間を増やして家路についていただければ、会長としてこの上もない喜びです。最後に、本会を盛り上げていただいた世話人をはじめとする参加者の方々と、裏方で支援をしてくれた教室員に厚くお礼を申し上げます。門脇先生が京都で開催される第6回学術総会で皆様と再会できることを楽しみにしております。◆

腫瘍細胞の圧倒的な進化能力＝6pUPD を防ぐ戦略

佐治 博夫（公益財団法人 HLA 研究所）

生物学的な「進化」とは環境が選択する展開（Evolution）で適応ともいう。腫瘍細胞の環境は生体の多様な生命現象のすべてと、加療という人為的な環境変化である。DNA コピーエラーの修復ができない腫瘍細胞は圧倒的な進化能力（環境への適応能力）を得ていて、その結果を奇しくも同じ文字を使って「進行」とよぶ。これらの現象に「進む」という肯定的意味はないのでどちらもいわば誤訳といってよい。

腫瘍の治療は腫瘍細胞の圧倒的な進化・適応能力との闘いといえる。とくに、 $\alpha\beta$ TCR を Key 分子とするアロ免疫療法（移植）や抗腫瘍免疫療法は、TCR のリガンドである HLA の遺伝子消失や表現抑制現象が必発と考えられる。HLA LOH/ 6pUPD (loss of heterozygosity)/(染色体 6p 片親ダイソミ、HLA 遺伝子は 6p にある) はその一端である。固形腫瘍の進行期には HLA LOH/ 6pUPD (以下 LOH) が多くに起こっているが、血液腫瘍はその例外とされてきた。血液腫瘍細胞は全身に分散していて、正常細胞と Chimera の状態にあり、HLA LOH した細胞の検出が困難であったに過ぎない。血液腫瘍も他の腫瘍細胞と同様に LOH は例外的現象ではないことがわかってきた。以下、臨床腫瘍学とは異分野からの提言を述べる。

HLA LOH を防ぐ戦略を仮説とコンセプトに基づいて記述する。

HLA 拘束性免疫療法は、HLA LOH が惹起されると TCR の標的がなくなり無効になる。事例をあげる。A*02:01 (A2) 拘束性ペプチドワクチンは無効例が多く、その無効例の多くに LOH が起こっていることが推定される。一方で、A*24:02 (A24) 拘束性ペプチドワクチンに奏効例が多いのはなぜか。A*24:02 は LOH し難いからと考える。この 2 者、A2 と A24 の決定的な違いは「NK 抑制性 KIR リガンド」でない (A2) か、ある (A24) かである。A24 は Bw4 エピトープを持っていて、Bw4 は NK 抑制性 KIR3DL1 (日本人にほぼ 100% 分布) のリガンドである。もし A24 が LOH すると、KIR3DL1 をもつ NK クローンの抑制がとれて活性化され、A24 LOH 腫瘍細胞を攻撃し始めまる。それによって A24 の LOH は進化しなくなるはずである。A24 は A2 に比べて LOH し難いといえる。

・戦略 1：NK KIR リガンド HLA 拘束性免疫療法を狙う

腫瘍細胞の NK KIR リガンド HLA は LOH し難いことから、その HLA 拘束性のペプチドワクチン・抗腫瘍リンパ球の開発が戦略の第一歩となる。具体的には A24 (日本人

表現頻度=59%, Bw4 エピトープ) の他に A11 (=17.5%, 3DL2 リガンド、白人では A3) や、Bw4 (3DL1 リガンド) エピトープをもつ B 座 HLA (B52=21%, B51=17.4%, B44=12.6%など) が候補になる。KIR リガンド HLA は下記 URL に示す。

http://www.hla.or.jp/kir_ligand_match03/about_kir.html

・戦略 2：複数以上の HLA 拘束性免疫療法を準備する

HLA 拘束性免疫療法 (ペプチド・ワクチン、抗腫瘍 $\alpha\beta$ T 細胞輸注など) の標的分子は、高度に特異的で非常に限定された標的、すなわち、HLA 分子に提示される腫瘍抗原ペプチドである。移植すなわち、アロ免疫療法の場合はアロ HLA 分子そのものか、アロ HLA に表現されるアロ・マイナー組織適合性抗原ペプチドが標的である。これらの加療による HLA LOH は必発と考えたほうがよい。よって、LOH で残った HLA に拘束性の免疫療法を付加する必要性がでてくる。付加する拘束性 HLA は必ずしも KIR リガンドでなくてもよい。

・戦略 3：患者の HLA-A,B,C とハプロタイプを見て作戦を練る

ペプチド・ワクチン療法では、今のところ拘束 HLA の有無、例えば A 座だけを検査している。戦略 1,2 が整ったときは少なくとも HLA-A,B,C 座を検査して作戦を練ることになる。そのハプロタイプを推定し、LOH の起こり方を類推しながら、1 回目はこれで行こう、LOH が起こったら、これでフォローしよう、というような作戦である (異なる HLA 拘束性ワクチンを同時に併用することも可能であるが、理解しやすいように一解析しやすいように一 step by step で述べる)。単純な例をあげる。LOH は単座消失は少なくハプロタイプ消失が多いという現状からのコンセプトである。

・ A2 homozygote (A2,A2) であれば、A2 拘束性ワクチンを投与しても A2 allele 消失は起こりにくいはずで、もし A 座消失が起こったら、残った HLA 拘束性ワクチン (B 座拘束性ワクチン) や細胞で対応することになる。

・ A24 homozygote (A24,A24) のときは A24 拘束性ワクチンやリンパ球投与によるハプロタイプ LOH が起こっても、片方が残るので無効になることはないはずで、他の無効因子を考えることになる。もし A 座消失が起こったら、残った HLA 拘束性ワクチン (B 座拘束性ワクチン) や細胞で対応する。

・ A11 (白人では A3) は 3DL2 の特異的リガンドで、3DL2 をもつ NK クローンが存在する限り LOH は抑制されるはずであるがその保証はない。A11 表現型は、A11,2、A11,24、A11,11、A11,その他、の 4 種があり、それぞれ、A2→A11 (または A11→A2)、

A24→A11（または A11→A24）、A11→B 座拘束性、の順でワクチン投与をすることになり、あるいはその同時併用が考えられる。

・A24 ハプロタイプの対立ハプロタイプ上 (*trans* の位置に) B 座に Bw4 があるときは、A24 の LOH は起こりやすい。A24 が LOH しても Bw4 エピトープがなくなるわけではなく NK の活性化は抑制されるからである。その場合は残った HLA 拘束性ワクチンや細胞で対応することになる。

・HLA-C 座は例外なく KIR リガンドであり、その LOH は NK 活性化を惹起する。C1, C1 や C2, C2 の homozygote のときは片方の LOH では NK 活性化が期待できないが、C1, C2 heterozygote のときは片方が LOH することで、NK が活性化される。よって、それぞれに連鎖する A 座や B 座の型を見て作戦を立てることになる。C 座 HLA 拘束性ペプチド・ワクチンの開発はお勧めできない。細胞膜上の C 座抗原は低表現で、NK KIR リガンドとして特化していると考えられるからである。(C 座の分類: C1, C2 については前述の URL 参照)

・戦略 4 : ハプロ半合致移植へペプチド・ワクチンの併用

アロ免疫療法の一つであるハプロ半合致移植では、再発例に GVH 方向ミスマッチ・ハプロタイプの LOH が高率にみられる (1,2)。ミスマッチ HLA が GVL の標的となつて、腫瘍細胞が進化した結果と考えられている。この進化を見越してマッチ HLA 拘束性ペプチド・ワクチンを併用することは LOH の抑制に働くと考えられる。ミスマッチ HLA 拘束性ワクチンは LOH を亢進させることが推測されるので避けるべきであろう。

KIR をレセプターとし HLA をリガンドとする NK 免疫は、HLA が機能を開始し獲得免疫が進化したデボン紀の 3 億 2 千万年後 (約 8 千万年前)、哺乳類が卵胎生 (ジュラ紀) から胎生へ進化したころ (白亜紀) に機能し始めた。KIR の分子進化速度は HLA のそれをしのぐともいわれ、哺乳類の分岐後に獲得免疫を補完する形で進化したと思われる。腫瘍免疫療法へ獲得免疫と NK 免疫の補完性を利用することは進化の理にかなっているといえる。

・戦略 5 : HLA 非拘束性免疫療法を準備する

$\alpha\beta$ TCR 免疫療法が無効な時は HLA 非拘束性の免疫療法を考えるべきである。話題の CAR-T (Chimeric antigen receptor T 細胞) もその一つで、腫瘍細胞の表面抗原に直接結合する T 細胞であるから、HLA をリガンドとはしない。 $\gamma\delta$ T 細胞の非特異的な抗腫瘍性を利用するガンマデルタ T 細胞療法も HLA 非拘束性である。いずれも患者自身の細胞をつかうパーソナル医療で高コスト性が問題である。HLA ホモ iPS 細胞バンク (山中 HLA ホモ細胞ストック) から、日本人に多い HLA ハプロタイプ・ホモの CAR-T

や γ δ T 細胞を大量に作って供給することができれば、高コスト性の現状を脱却した健保適用の実地医療になろう。通常は HLA homo to hetero の細胞治療は GVHD のリスクが高いので避けられるが、iPS 細胞を経由してアロ反応性のない HLA ホモのエフェクター T 細胞が製造でき、HLA ハプロタイプ・ヘテロ接合のヒトへ供給できれば、拒絶率の低い細胞療法が可能になる。また、抗体療法、B 細胞療法なども考えられる。◆

1. Vago L, Perna SK, Zanussi M et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 478–88.
2. Villalobos IB, Takahashi Y, Akatsuka Y et al. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010; **115**: 3158–61.

第5回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して

岡村 文子（愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部）

本研究会に初めて参加させていただきました。以前からお声かけくださった先生方に不義理をしていた私にとって、ここ名古屋で行われることは良いきっかけでした。8月下旬の名古屋にしては比較的涼しかったこと、早めに到着したにもかかわらず参加者が多く受付で列をなしており、会場も満員で活気のある研究会だったことが印象に残っております。

私は数年前から愛知県がんセンター研究所にて葛島清隆先生のもとで腫瘍特異的CTLの研究を行っております。当日は、慢性骨髄性白血病細胞株であるK562をベースとしてHLA-A24や共刺激分子遺伝子を導入して作製した人工抗原提示細胞を用いて誘導したCTLが認識する抗原の提示機構に関する研究をポスターで発表させていただきました。誘導に使用したK562細胞とK-ras遺伝子の活性化変異を有する膀胱癌細胞ではオートファジーが異常に活性化しており、そのオートファジーを介してHLAクラスI拘束性に産生されるエピトープを報告しました。オートファジーは栄養が不足して飢餓状態におちいった時に細胞内タンパク質を栄養源として細胞が生存できるように備わっているシステムで、酵母からは乳類まで保存されている機能です。ユビキチンという目印による選択的なタンパク質分解を行うプロテアソームに対して、おおむね非選択的な分解を行うことでも知られています。二重膜に覆われたオートファゴソームとライソソームが融合してできたオートライソソームによって分解反応が行われるため、メンブレントラフィッキングといった細胞生物学の分野で花開き、現在では癌との関連についても研究が盛んに行われています。限られた細胞での風変わりな抗原提示機構に関するデータですが、ポスター討論では興味を持っていただいた先生方から貴重なご意見を頂き、少し場違いかなと思っていた私はほっとしたのを覚えております。

当日の発表は多岐にわたる免疫療法の研究が発表されていきました。会長の赤塚先生が以前同じ研究室に在籍されていたことから、血液疾患に対する免疫療法研究に関して耳慣れていたこともあり、普段触れない研究について拝聴できる貴重な時間でした。門外漢ではありましたが本研究会へ参加したことで新しい研究のアイデアを見つけることができ、新鮮な気持ちにさせられました。

今後の本会の益々の発展をお祈り申し上げます。◆

思うこと

佐藤 貴之（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学）

今回の学術集会に参加して、一大学院生の立場から感じたことを率直に述べさせていただきます。

まず、当研究会は免疫療法をテーマにした研究会であり、参加者の先生方が臨床応用に強く関心があることをあらためて強く感じました。実際、ほとんどの発表は臨床応用を強く意識した内容でした。そのような中で私は腫瘍免疫とは関連の薄い基礎研究の発表をしました。現在の我が国は、iPSなどの臨床応用に直結した研究に重点的に予算を投じており、一方で、臨床応用と直接結びつかないような基礎研究は軽視される傾向があります。しかし、将来のことを考えると、臨床応用から距離がある基礎研究も並行して進めるのが重要と思います。当研究会でも、そのような幅広い内容をこれからも議論していただければと思います。

次に、発表時間についてです。当研究会は参加者の利便性を考え会期を1日だけにしていていると思いますが、一方で演題数が増え、発表やシンポジウムが収まりきらなくなっているように思います。そうした中、当研究会の魅力である質疑応答の時間を確保しようと思えば、発表時間を厳守することがより重要になってきます。準備の段階からこのことを心がけることが、ひいては当研究会の活性化に寄与すると思います。

最後に、当研究会の存在意義についてです。学会、研究会は最新の情報を収集すること、有意義なディスカッションをすることが目的ですが、自分たちの研究を広く知ってもらう場としての意味も大きいと思います。一方で、大学院生の立場からすると、学会や研究会で発表させて頂くことは有り難いのですが、研究会の準備をする間、研究会に参加する間は実験ができなくなります。だからこそ、大学院生のレベルでも研究会に参加して本当に良かったと思える必要があります。日本がん免疫学会など類似の学会、研究会がありますが、他の学会、研究会との差別化を強く意識して、当研究会でしかできないことを常に考えていく必要があると思います。その意味でも今回の研究会は大成功であり、会長の赤塚美樹先生、委員の先生方、藤田保健衛生大学のスタッフの方々のご尽力に深謝申し上げます。◆

抗原特異的T細胞の単一細胞レベルでの解析

岸 裕幸（富山大学大学院医学薬学研究部免疫学）

第5回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加させていただきありがとうございました。私どもの研究室は、抗原特異的なリンパ球の単一細胞レベルでの解析を得意としています。10年ほど前より、抗原特異的なヒトのBリンパ球を単一細胞レベルで解析することを始めました。当時、北陸・富山の大学の工学系の研究室と富山県の工業技術センターと共同で、リンパ球がちょうど1個入る大きさ・形状の微小ウェルが約23万個規則正しく配置された1cm角ほどのチップを作製しました。そして、その各ウェルに生きたBリンパ球を入れて、抗原特異的Bリンパ球を同定し、そのBリンパ球から抗原特異的抗体のcDNAを取得する技術の開発を行いました。初めころは、チップを使って抗原特異的ヒト抗体のcDNAを取得することができても、非常に効率が悪く、実際には使えそうにない技術でした。共同研究者の多大なご支援と試行錯誤、また、ちょっとした発想の転換などの結果、チップを用いて、ヒトの末梢血リンパ球の中から抗原特異的な抗体産生細胞を検出し、検出した単一Bリンパ球より抗体cDNAを効率良く取得し、抗原特異的ヒト抗体を作製する技術を完成させることができました。その後、単一リンパ球より目的cDNAを取得する技術を生かして、抗原特異的Tリンパ球を検出し、検出したTリンパ球よりその抗原受容体であるT細胞受容体（TCR）を取得する技術の開発を始めました。抗原特異的なTリンパ球の解析はそれまで経験したことがありませんでしたので、愛知県がんセンター研究所の葛島先生に教えていただきながら、EBウイルスに特異的なTリンパ球を抗原ペプチド/MHCテトラマーを用いて染色し、セルソータで検出・分離することから始めました。試行錯誤の結果、分離した単一Tリンパ球よりTCR cDNAを増幅し、それを、内因性TCRを発現していないマウスTG40 T細胞株で発現させ、発現させたTCRの抗原特異性を検証するシステムを作成することができました。その結果、分離したTリンパ球の5割から7～8割の細胞よりTCRの α 鎖、 β 鎖のペアを増幅することができ、しかも、最短10日間で全工程を行うことができる、非常に効率の良いシステムをつくることができました。Tリンパ球解析の最終的な目標の一つは、がん患者あるいは健常人のTリンパ球の中らからがんの特異的なTリンパ球を検出し、そのTCRを取得し、TCR遺伝子治療の材料として使えないか、ということでした。私どもの研究室は基礎医学の研究室で、患者さんとの接点はありません。そのような中で共同研究先を探しておりました時、がんに対するペプチドワクチンの研究をされている金沢大学第一内科の金子先生を紹介していただき、私どもの研究を紹介させていただく機会を得ました。金子教授に私どもの研究に興味を持っていただき、すぐに共同研究を始めさせていただくことができました。金子先生の積極的なサポートのお陰様で、私どもの技術を使って、ペプチドワクチンで効果のあった患者

の末梢血リンパ球の中からワクチンに用いたペプチドに特異的なTリンパ球を検出し、その抗原ペプチドに特異的なTCRを取得できることを示すことができました。完成した技術は、上でも書きましたように非常に効率が良く、また、再現性も高く、ある程度の実験技術を持った人ならだれでもできる技術に仕上がっています。現在、臨床に関わっておられる研究機関との共同研究にて、がん治療においてどのようなTリンパ球が実際に末梢血中に出現してきているかを調べたり、また、将来のTCR遺伝子治療を目指してTCR遺伝子治療の材料となるがん特異的TCRを取得したりすることを、いっしょにさせていただいています。取得したTCR遺伝子の中から、将来TCR遺伝子治療に有効なTCRが得られればと期待しています。また、私どもは確立した技術をもとに、抗原未知のがん特異的のTCRを取得し、その抗原を同定するシステムを樹立したいと考えており、第5回造血器腫瘍免疫療法研究会で会長を務められた藤田保健衛生大学の赤塚先生や愛知県がんセンター研究所の葛島先生に多大なご支援をいただきながら研究を進めています。今後も、臨床の先生方と連携をとりながら、血液疾患またがんの免疫療法に貢献していければと考えています。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしく願いいたします。◆

Physician Scientist の時代の幕開け

平家 勇司 (国立がん研究センター)

近年、免疫チェックポイント抗体を用いたがん治療が注目を集めています。この治療は、腫瘍局所を含む末梢性の免疫寛容を解除し抗腫瘍免疫を賦活化しがんを縮小させることができますが、正常臓器における末梢性免疫寛容も解除するため、自己免疫様の有害事象を引き起こすことも知られています。私は、造血幹細胞移植患者の免疫解析を行っていましたので、このデータを見たとき、移植片対腫瘍反応(GVT)と移植片対宿主病(GVHD) とのあまりの類似性に驚くとともに、新しい免疫治療の時代の幕開けを感じました。

同種造血幹細胞移植は両刃の剣です。移植したドナー由来の免疫細胞が、がん細胞を異物として攻撃する (GVT) だけなら良いですが、正常臓器への攻撃 (GVHD) が強いと、患者さんがメリットを享受することはできません。また、一度移植すると移植前の状態には戻れない上、ドナーと患者の組み合わせはさまざまであるため、一期一会の治療とも言えます。患者さんだけでなく、担当医の大変さは、移植患者の免疫解析を行ってとよくわかりました。免疫チェックポイント抗体は、この「引き返せない、一期一会」の治療を、普通の治療に近づけることができるのではないかと期待しています。(ただし、自己免疫反応で破壊された非再生臓器は再生せず、重大な問題として残ります)。免疫チェックポイント抗体の臨床開発成功のもう一つの大きな功績は、「ヒトの免疫をコントロールすることによって、がんの治療が行える」ことを示したことです。このことは、「ヒトの免疫モニタリングの重要性」を認識させることにつながり、結果、欧米の製薬会社はヒト免疫を解析する部門を立ち上げ、産学が連携してその基盤づくりに力を入れています。新しい治療法の開発は、*in vitro* の実験や動物実験が欠かせませんが、ヒトと動物では大きな違いがあるため、ヒト免疫の状況を詳細に解析することは、最重要課題です。

これらを実施できるのは、いわゆる **Physician Scientist** です。Evidence Based Medicine (EBM) の重要性が叫ばれていますが、一方で EBM Based Medicine では現場を反映しないと批判もされています。最先端の治療法を開発するためには、Evidence も重要ですが、それが真実 (事実ではない) なのかどうか、前提条件も含め冷静・科学的にみる **Scientist** としての視点も欠かせません。そのためには、最新の生物学、分子生物学の知識も理解した、臨床医 **Physician Scientist** の働きが欠かせません。それこそが、既存の壁を打ち破る新しい治療法の開発につながると思います。

免疫チェックポイント抗体の開発の成功は、**Physician Scientist** の重要性を再認識させました。この治療法の開発はまだまだ途に就いたばかりで、原因究明を要する課題もたくさん残っています。これらを科学的視点で解明していける、**Physician Scientist** の育成が急務と感じるこの頃です。◆

細胞治療が医療の表舞台に

森尾 友宏 (東京医科歯科大学(TMDU)大学院発生発達病態学分野
同医学部附属病院細胞治療センター)

感染症は昔も今もおそらく未来も、生物の生存を妨げる最大の敵であり、特に乳幼児にとっては大きな脅威になっています(従ってワクチンや抗菌薬のない国での乳幼児死亡率は高い)。このような外敵に対して抗微生物薬で対抗できるようになったのは素晴らしいことですが、その歴史はまだ100年にも足りません。いずれ微生物が **strike back** してくることが容易に予想されます。微生物に対しての最も優れた治療は、個々の免疫系を最大限に活かし、時に人類以外の生物にも学ぶことだろうという思いは学生のころから変わることがありません。

一方、ヒトの命は有限で、長命になれば遺伝子変異が蓄積し、腫瘍化することは避けられないことのように思えます。その中で学生時代に担当し、また研修医時代に受け持った小児白血病患者さんの出会いは強烈でした。こどもの病気というのは偶然に発生するのではなく、遺伝的背景が濃厚ということが特徴です。

感染症、遺伝的背景からの疾患…、私は自然に小児科を専門に選ぶようになりました。そして小児科の中では、感染症にも脆弱性を示し、腫瘍の頻度も高く、また自己免疫疾患も合併する原発性免疫不全症を専門に選びました。生体防御系は精緻に組み立てられていて興味が尽きません。そんなシステムの中で、なぜ人は重症な感染症にかかり、腫瘍になり、自己を攻撃するのか? 単一遺伝子異常による疾患を解析することにより、その答えの一端が見いだせるのではと思いました。私の一貫した研究テーマは、原発性免疫不全症の責任遺伝子探索や、責任遺伝子産物の生体応答における機能解析で、地道な基礎研究です。「医者が行う研究」と言われないように、臨床からの疑問を科学的に突き詰めることが課題です。

一方私にとって細胞治療は研究テーマではなく、治療手段の1つ、しかも必須の治療方法の1つと捉えています。1983年に研修医になり、いきなり遭遇した重症複合型免疫不全症に対する父親からのT細胞除去骨髄移植。その当時骨髄バンクはなく、同胞にHLA合致者がいなければ、ドナーは親以外にありませんでした。E-rosette法とSBAでT細胞を除去していた時代を経て、5年後にはCD2/CD6抗体+immunomagnetic beadsでT除去を行うようになりました。無菌室隔離以外に生存方法はなかった疾患に対する画期的な治療法となりました。初期にこのような移植で軽快した患者さんの多くはその後、EBV-LPDやCMV網膜炎・肺炎で、お別れをいって、私たちの目の前から立ち去ることになりました。完全な免疫学的再構成を得ることもできなかったし、早期発見する技術も未熟でした。抗ウイルス薬も限られていました。

腫瘍化の一旦はウイルスや微生物が担っており、それはEBウイルス、パピローマウ

ウイルス、肝炎ウイルス、ピロリ菌などと腫瘍の関係からも明らかです。まず、ウイルス特異的 T 細胞療法にしっかり取り組もうと思い始めました。腫瘍を異物と認識することは難しくてもウイルスは必ず認識できるはずですが、しかし、どのような細胞治療も一人や二人の気持ちだけではできません。幸いにして東京医科歯科大学には 2003 年に立ち上がった細胞治療センターというインフラがありました。しかし特異的 T 細胞の作成には技術が必要だし、基礎的な研究も必要です。免疫に関する多テーマに係わる中、どうしようと思っていたところに、東京大学医科学研究所の高橋聡先生が目の前に現れ、私を引っ張ってくれました。助成金を取得され、それが倍のプロジェクトになり、研究に携わる医師や研究者を引き寄せて、ようやく本格的な多ウイルス特異的 T 細胞療法プロジェクトが始まりました。

考えてみれば研究も人との出会いからしか始まらず、その成否の多くも気持ち（心意気？）と人にかかっているように思われます。細胞治療センターを立ち上げたときも、清水則夫先生（難治疾患研究所・ウイルス治療学分野）が先端的な品質保証技術を提供され、共に苦しみながら ISO9001 を取得しました。その素地のもとに特異的免疫療法が立ち上がりつつあります。

幸いにして本研究会には志が高く、患者さんを第一に考える **physician-scientist** が数多く在籍しています。皆さんに教えていただきながら、一日も早く多ウイルス特異的 T 細胞治療を世に問いたいと願っています。本研究会の益々の発展をお祈りします。◆

第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会に向けて

門脇 則光（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学）

このたび、第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会の会長を仰せつかり、9月6日（土）の京都での開催に向けて、鋭意準備を進めております。

この研究会は2009年に「造血器腫瘍免疫療法研究会」として発足し、昨年8月に、血液疾患全般を対象とする研究会として現在の名称に変更しました。今回は通算6回目の学術集会になりますが、この間血液疾患における免疫学的研究は着実に進歩しています。本研究会で多くの研究者・臨床医が一堂に会し、このような流れをどんどん大きなものにしていければと思います。

翻って、造血器腫瘍に対する免疫療法は、同種造血幹細胞移植という強力な「細胞免疫療法」によって、免疫ががん効くことの **proof of principle** を如実に示してきました。そして、GVHD と GVL をいかに分離するかという課題に対し不断の努力が続けられています。一方、固形がんを試みられているさまざまな「自家」免疫療法は、長年多くの研究者が挑戦するも、目立った効果が得られず停滞が続いていました。これは、自己由来のがんという元来免疫原性が弱い、さらには免疫抑制的なものを攻撃しようというわけですから、容易でないのは当然といえます。

ところがここに来て、ひとつには、遺伝子を改変した抗腫瘍 T 細胞を輸注してがんに対する免疫寛容を克服しようという T 細胞の養育免疫療法、そしてもうひとつには、T 細胞に対する抑制シグナルを阻害して、体内に眠っている抗腫瘍 T 細胞を目覚めさせようという抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害療法がめざましい効果を示し、免疫療法の分野が活況を呈しつつあります。その結果、「がん免疫療法」がサイエンス誌の”BREAKTHROUGH OF THE YEAR 2013”に選ばれました。さらに、がん免疫を高めるための新たな手法が次々と臨床試験に移され、免疫療法は進化を続けるでしょう。

またそれ以外にも、骨髄不全の免疫病態や抗体療法など、血液疾患における幅広い分野での免疫研究が着実に進歩しています。

このように免疫学の基礎研究が臨床応用に結実しつつある流れの中、今年の学術集会では、「免疫学が開く血液診療の新たな未来」をテーマに掲げ、血液疾患に対する免疫学的な新規治療をわが国で開発する道筋を発展させたいと思います。そのために、一般演題で活発な議論を展開するのはもちろん、シンポジウム、ランチョンセミナーにハイレベルの研究を展開されている先生方をお招きして、参加された方々が「来てよかった」と感じられる学術集会にしたいと思います。

皆様のお越しを心よりお待ちしております。◆

編集後記

編集担当 藤井眞一郎(理化学研究所・生命統合医科学研究センター・免疫細胞治療チーム)

本年より新しく Newsletter を編集担当させていただきます理化学研究所・生命統合医科学研究センターの藤井眞一郎でございます。これまで赤塚先生が、多くの先生方からのご意見やメッセージをうまく編集されておられたので、その勢いを止めないようにと重責を実感しております。今後は、2度目のお願いになる先生方も多いかと思いますが、今後ともご協力賜われますよう、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

さて平成 25 年 8 月 24 日にウインクあいち(愛知県産業労働センター)で開催されました第 5 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会は、赤塚美樹会長のもと、藤田保健衛生大学医学部血液内科の教室員の方々のご尽力のおかげをもちまして、大変盛会にとり行われました。現在、注目を集めております抗原特異的な TCR 細胞や CAR-T 細胞の作製法や工夫点に関する研究発表を中心に、多数の興味深いご発表が続きました。今回は、免疫細胞療法細胞培養ガイドラインに関する大詰め段階を迎えた時期ということで、これに関するタイムリーなディスカッションが出来ましたことは、幸運だったかと思います。また赤塚先生の新たな試みとして「Buzz session」が行われ、専門家の先生とより身近に議論の機会を得て、ご参加の先生方は大変有意義な時間をお過ごしされたことと思います。

今回も、研究会参加者の諸先生方から、多方面にわたる熱いメッセージをいただきました。ご協力に深謝致します。この中には最新の基礎研究が含まれておりますし、造血器腫瘍特有の治療である造血器移植の際の HLA について、注意点と今後の細胞療法を考える上でのポイントを詳細に紹介していただいております。一方で、造血器疾患への細胞療法に向けた「physician scientist からの視点」ということでお二人の先生にご寄稿していただきました。

ご寄稿いただいた先生方のご意見を拝読させていただきますと、造血器疾患に対する治療法の開発には、固形腫瘍と異なり基礎、臨床面からの研究のみならず、多方面からの情報と英知を結集させることが必要であると改めて痛感致します。これは免疫担当細胞である血液細胞の腫瘍であることを考えますと当然ともいえます。

今年は、平成 26 年 9 月 6 日より京都で京都大学・門脇則光先生を会長として、また名称も新たに第 6 回血液疾患免疫療法研究会学術集会在開催されます。門脇先生が特徴のある研究会を企画されておられます。血液疾患に対して臨床研究と基礎研究の両方から熱い議論が秋の京都で繰り広げられることを楽しみに致しております。

会 告

第6回血液疾患免疫療法研究会学術集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26年9月6日（土）

場所：京都大学医学部構内・芝蘭会館 山内ホール <http://www.med.kyoto-u.ac.jp/shiran/>

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

TEL 075-753-9336 FAX 075-753-9457

会長：京都大学大学院医学研究科（血液・腫瘍内科学）門脇 則光

編集・発行 血液疾患免疫療法研究会・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
