

血液疾患免疫療法研究会 Newsletter Vol.6



編集・発行 血液疾患免疫療法研究会 SIHDS 事務局
大阪大学大学院医学系研究科・癌ワクチン療法学内
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
E-mail : menryo@cit.med.osaka-u.ac.jp
TEL & FAX : 06-6879-3677
SIHDS website: <http://sihma.org/>
(2015 年中に <http://sihds.org/> に移行予定)

平成 27 年 4 月

Society of Immunotherapy for Hematological Disorders (SIHDS)

Newsletter (Vol. 6)

— 目 次 —

1. 「第 6 回血液疾患免疫療法研究会学術集会を終えて」
門脇 則光（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学）・・・3
2. 「ウイルス特異的 T 細胞療法の開発—臨床応用実現に向けて」
藤田(西山) 由利子（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 分子療法分野）・・・4
3. 「腫瘍抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞を用いた抗白血病性細胞免疫療法の開発」
藤原 弘（愛媛大学医学部附属病院 第一内科）・・・6
4. 「ヘルパーT 細胞輸注療法について思うところ」
藤木 文博（大阪大学大学院医学系研究科癌免疫学（大塚製薬）共同研究講座）・・・7
5. 「CAR-T 細胞はどこまで発現の低い標的抗原を認識できるのか？」
渡邊 慶介（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）・・・9
6. 「キメラ抗原受容体を用いた養子免疫遺伝子療法の開発」
内堀 亮介（自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座）・・・11
7. 「造血器腫瘍治療のための新規キメラ抗原受容体導入 T 細胞作成の試み」
赤塚 美樹（藤田保健衛生大学医学部 血液内科）・・・13
8. 「iPS 細胞技術を用いた抗原特異的 T 細胞のクローニングと再生」
河本 宏（京都大学再生医科学研究所 再生免疫学分野）・・・15
9. 「iPS 細胞技術を用いた T 細胞調製法の開発」
河合 洋平、金子 新（京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門）・・・17
10. 「特別寄稿 ローゼンバーグ研究室の近況：腫瘍特異抗原を標的にする癌免疫療法」
花田 賢一（米国国立衛生研究所 癌研究所 外科）・・・20
11. 「第 7 回血液疾患免疫療法研究会学術集会の開催に向けて」
第 7 回血液疾患免疫療法研究会学術集会 会長
小澤 敬也（東京大学医科学研究所 病院長）・・・21
12. 編集後記・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
藤井 眞一郎（理化学研究所 統合生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム）

第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会を終えて

門脇 則光（第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会会長、
京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学）

平成26年9月6日、「免疫学が開く血液診療の新たな未来」をテーマとし、京都大学医学部構内・芝蘭会館にて第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会が開催されました。残暑にもかかわらず、110名というこれまで以上の方々にご参加いただきました。誠にありがとうございました。

免疫療法ががん治療の重要な選択肢として発展しつつある昨今の状況を反映して、この分野への参加者の関心も高く、一般口演の開始早々から活発な質疑応答が展開されました。造血器腫瘍に対して盛んに試みられているT細胞養子免疫療法で2つのセッションができ、また抗腫瘍ワクチンと免疫修飾も1セッションずつできて、全体としてバランスのよい演題構成となりました。ランチョンセミナーで理研の石川文彦先生、最後のシンポジウムでは基礎・臨床の各分野でめざましい成果を出し続けておられる先生方にご発表いただき、盛会裡に終えることができました。また、会の終了後には、味がよいと評判の向かいのレストランしらんで、懇親の場を十分お楽しみいただけたと思います。

口演発表でじっくりディスカッションできるよう、前回の赤塚会長が取り入れられた工夫を踏襲して、ポスターのみの演題を設定し、各口演の持ち時間と休憩を長めにしました。また、最後のシンポジウムの前、エネルギーの十分ある時間帯にポスターセッションを設定しました。これらにより、あまり時間オーバーすることなく、活発にディスカッションしていただけたと思います。

全体を通して、充実したハイレベルなご発表の数々、大変活発な質疑応答と、若い先生もベテランの先生も「来てよかった」と感じていただけたのではないのでしょうか。

TCR, CAR 遺伝子導入 T 細胞による養子免疫療法、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬を中心として免疫療法が急速に発展し、**cancer immunotherapy** が *Science* 誌の”**BREAKTHROUGH OF THE YEAR 2013**”に選ばれて以来、がん免疫療法の研究が加速しています。そして最近、免疫チェックポイント阻害薬がどのような患者さんに効くかという重要な知見が明らかになりつつあります。CAR-T 細胞や抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体の治験が国内外で計画、あるいは進行しつつあり、またこれらの治療はとりわけ造血器腫瘍に奏効します。同種造血幹細胞移植とともに、こうした新たな免疫療法という武器を得て、造血器腫瘍に対する免疫学的な治療法は今後大きく発展するでしょう。それとともに、本研究会の役割もますます重要になってきます。こうした中、小澤敬也先生が東京で開催される第7回学術集会でどのような議論が展開されるのか、今から楽しみです。

最後になりましたが、本会の開催にあたりご支援をいただいた多くの方々や教室員に厚く御礼申し上げます。それでは、次回東京でお会いしましょう。

ウイルス特異的 T 細胞療法の開発—臨床応用実現に向けて

藤田（西山）由利子（東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 分子療法分野）

[研究背景]

私の研究テーマは造血幹細胞移植後や免疫不全患者のウイルス感染症に対するウイルス特異的 T 細胞療法の開発です。化学療法薬や造血細胞移植療法が高度に複雑化する中、感染症対策は重要な課題になっています。特に移植後の CMV, EBV, HHV6 などのヘルペス属ウイルスに加え、BKV, AdV などによる重篤なウイルス感染症は予後に深く関与します。化学療法に依存する現行の感染症治療では免疫学的再構築が不十分な場合、長期投与による耐性や再発が問題となっています。それに代わる治療法として、ウイルス特異的 T 細胞を用いた細胞性免疫療法は化学療法不応例にも有効かつ持続性があると報告されています。

世界的には様々なウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)療法が移植医療に導入され、治療や予防として実践されています。また、造血細胞移植ドナーからウイルス特異的 CTL を作製した場合では HLA 不一致であっても grade II 以上の GVHD の頻度は低く、安全かつ有効な治療法として認識され、さらには医療経済的にも有利と試算されています。

私達はわが国でのウイルス特異的 T 細胞療法の臨床試験の実現と、第三者ドナーからのウイルス特異的 T 細胞のバンク化を目指しており、実現化により移植後や免疫不全患者のウイルス感染症の予後が大きく改善すると期待されます。

[当科の研究内容]

2006年から2年間留学した米国バイラー医科大学の Center for Cell and Gene Therapy で、Malcolm Brenner 博士と Cliona Rooney 博士に師事し、養子免疫療法の基礎研究とトランスレーショナルリサーチに従事したことがきっかけで、現在の分野の研究を始めました。

帰国後、東京大学医科学研究所の高橋聡先生と東京医科歯科大学の森尾友宏先生の元、オールジャパン体制のウイルス特異的 CTL バンクの設立を最終目標に、実臨床応用に向けたウイルス特異的 CTL 作製法の開発を行っています。

私達は米国バイラー医科大学との共同研究で、同施設開発のウイルス特異的 T 細胞迅速作製法(Mol Ther. 20(8): 1622-32. 2012)を導入し検証を行いました。本方法は、免疫低下状態で罹患率・死亡率が高い複数のウイルスの、免疫原性のある抗原の混合ペプチドで末梢血単核細胞(PBMC)を刺激し、T 細胞の生存と増殖を促進するサイトカイン(IL4+IL7)を用いてウイルス特異的 T 細胞を作製するというものです。3 ウイルス (CMV、EBV、AdV) ～7 ウイルス (CMV、EBV、AdV、HHV-6、BKV、JCV、VZV) の複数病原体特異的な CTL を全て同時に、10-12 日という短期間で安定的に作製することが可能です。本法は細胞表面マーカーやサイトカインを用いた従来の分離作成法とは異なり、多くの前

駆病原体特異的 CTL を要せず、特殊な試薬や機械を必要としない点は、臨床応用を見据えて極めて有用であると考えられます。また PBMC をペプチドで刺激することで、PBMC 中の抗原提示細胞に抗原を提示させ、同じ PBMC 中の T 細胞を刺激する方法をとるため遺伝子導入やウィルスベクターが不要である点は、斬新かつ安全な方法といえます。私達は特に日本での臨床応用の際の規制対応のために、無血清培養系で、複数ウィルス特異的 T 細胞の作製を試み、これに成功しました。

[今後の展望]

この迅速培養法により簡便かつ安全に多ウィルス特異的 T 細胞を無血清培養系で作製することができます。今後はウィルス特異的 T 細胞の HLA 拘束性とアロ反応性を解析する系を確立し、HLA 一部一致血縁ドナーを用いた臨床研究、さらにはバンクの樹立を目指しています。既に米国における探索的研究ではその安全性も検証されており(Leen, AM, 2013)、我が国においても CTL バンク整備に向けて幅広い分野との意見交換やコンセンサスの形成、そして支援を得る事が重要と考えています。

腫瘍抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞を用いた抗白血病性細胞免疫療法の開発

藤原 弘（愛媛大学医学部附属病院 第一内科）

【研究背景】

現在の Synthetic Immunology の著しい進歩は、抗ウイルス細胞性免疫応答で得られた知見を基礎に、担癌患者体内で起こっているであろうと推測されている抗腫瘍性細胞免疫応答を、腫瘍抗原特異的 T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子導入を用いてがん細胞応答性を付与した T 細胞 (TCR-T 細胞) の免疫反応として試験管内、さらにはヒトがん細胞を移植した免疫不全マウス体内で mimic することに成功した。加えて、CD19 特異的キメラ型受容体 (CAR) 遺伝子導入 T 細胞 (CD19-CAR-T 細胞) の B 細胞性腫瘍に対する著しい臨床効果は、T 細胞が生理的に受ける様々な制約の外でがん抗原特異的 T 細胞応答を実現出来ることを証明した。

B リンパ性腫瘍に対して、CD19-CAR-T 細胞療法が長足の進展を遂げている一方で、より疾患頻度の高い急性骨髄性白血病 (AML) に対する CAR-T 細胞は未だ研究途上にある。現在、白血病抗原 WT1 に対する TCR-T 細胞療法を用いる臨床試験が、世界で 3 つのグループによって、それぞれ特徴のあるセッティングで実施されている。

【当科の研究内容】

当科で樹立した HLA-A24 拘束性 WT1₂₃₅₋₂₄₃ エピトープ特異的な CTL クローン (TAK-1) から単離した TCR α/β 遺伝子を、タカラバイオ (株)・三重大学との共同研究開発である内因性 TCR 抑制型遺伝子導入ベクター (WT1-siTCR vector) を用いて遺伝子改変した患者自身の T 細胞を、前処置や IL-2 の後療法を用いず、WT1 ペプチドワクチンを 2 回追加するプロトコルで HLA-A24 陽性 AML/MDS 患者の治療に用いる第 I 相臨床試験を進めている。並行して進めて来た前臨床試験の結果と合わせて、この臨床試験が proof-of-concept となることを期待している。

【今後の展望】

現在まで得られた知見から、WT1-siTCR-T 細胞療法の有効性を規定する重要な因子が“輸注細胞の患者体内での長期生存 (persistence)”であることが明らかになりつつある。白血病を対象とする WT1-siTCR-T 細胞療法では、built-in property として骨髄への homing はほぼ担保されている。加えて、事前に危惧された腎臓や骨髄造血細胞など正常組織への On-target adverse event もクリア出来そうに見受けられる。今後はこの“persistence “の向上へ向けて、WT1 ペプチドワクチンによる Boosting 以外の方法、いわゆる lympho-depleting な前処置の併用、HLA 一致の健常者ドナー T 細胞の利用、免疫チェックポイント阻害効果の上乗せ等の現実的な取り組みを加えた臨床試験を進めて行くことを考えている。

ヘルパーT 細胞輸注療法について思うところ

藤木 文博（大阪大学大学院医学系研究科癌免疫学（大塚製薬）共同研究講座）

[はじめに]

T 細胞輸注療法のスペシャリストではございませんが、折角の機会を頂きましたので、ヘルパーT 細胞輸注療法について思うところ、を寄稿させていただきます。

[研究背景]

①抗原提示細胞による死んだ癌細胞の貪食、②抗原提示細胞による癌抗原の提示と癌抗原特異的 CD8+T 細胞 (CTL) の誘導、そして、③CTL による癌細胞の攻撃。この①→②→③→①という免疫反応のサイクルが繰り返されることが癌細胞の排除に重要である。このサイクルを円滑に回転させ、加速させる働きを持つ細胞が CD4+T 細胞 (ヘルパーT 細胞) であり、癌免疫療法の成功には不可欠と思われる。Hunder らは、NY-ESO-1 特異的ヘルパーT 細胞クローンをメラノーマ患者に輸注した結果、antigen spreading が起こり NY-ESO-1 以外のメラノーマ抗原に対する T 細胞応答が惹起されるとともに、腫瘍の完全な退縮に至ったことを報告した (N Engl J Med, 2008)。また、Tran らの報告では、腫瘍局所に存在した癌細胞に見られる変異抗原特異的ヘルパーT 細胞を大量培養したのち、元の患者に輸注したところ、癌細胞自体は HLA class II を発現していないにも関わらず、顕著な腫瘍の退縮が起こっている (Science, 2014)。これらの報告にあるようなヘルパーT 細胞輸注療法による抗腫瘍効果は、上記のサイクルがうまくまわったためで、これには癌細胞の HLA class II 発現は関与しない。一方、癌細胞自身の HLA class II 発現がヘルパーT 細胞輸注療法の効果にとって重要な場合もある。その 1 例として、白血病細胞株移植 NOG マウスに対する細胞傷害活性を持つ HLA class II 拘束性 WT1 特異的 TCR 導入ヘルパーT 細胞輸注療法について、昨年の血液疾患免疫療法研究会学術集会で報告させていただきました。

[当科の研究内容]

白血病細胞は、血液細胞を起源としているために固形癌と比較して HLA class II を高頻度に発現しており、HLA class II 拘束性 WT1 特異的 TCR 導入ヘルパーT 細胞の良い標的となりうると思われる。実際に、我々の研究において、HLA class II と WT1 をともに発現する白血病細胞を移植すると、HLA class II 拘束性 WT1 特異的 TCR 導入ヘルパーT 細胞が *in vivo* で急速に増殖し、白血病細胞の増殖を抑制することが確認できた。

現在行われている T 細胞輸注療法のほとんどが、HLA class I 拘束性の CTL に焦点を当てているが、この方法だと上記サイクルの③→①で止まってしまう可能性があり、その場合、antigen spreading が起こらないために癌細胞がエスケープする恐れがある。だからといって、複数の抗原に対する TCR を用意しておくのは大変である。ヘルパーT 細胞輸

注療法は、これを解決するとともに、antigen spreading を介して潜在的な neo-epitope (変異抗原) に対する CTL を次々と誘導することができるのではないだろうか。今後、ヘルパーT 細胞輸注療法に期待するとともに、少しでもこの分野の発展に貢献できるよう尽力する次第です。

CAR-T 細胞はどこまで発現の低い標的抗原を認識できるのか？

渡邊 慶介（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

[はじめに]

私は、2012 年に名古屋大学へ帰局した際、当時、シアトル FHCRC から戻られたばかりの寺倉精太郎先生の帰国後「初弟子」 大学院生とさせて頂き、主にキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞 (CAR-T 細胞)に関する研究を行っています。今回、貴重な機会を頂きましたので私達の研究内容について紹介させていただきます。

[研究背景]

CAR-T 細胞療法に関しては、2011 年に CD19CAR-T 細胞療法の CLL に対する著明な有効性が報告 (*N.Engl.J.Med.* 2011)されて以来、すばらしい結果が次々に報告されています。これほど有効な治療ですので、当然、あらゆる悪性腫瘍の治療への応用が期待されます。しかし、現在の所、HER2 や mesothelin に対する CAR 等いくつか臨床応用されているものの、CD19CAR 程の効果をあげているものは報告されていません。

CAR-T 細胞は、抗原陽性細胞をくまなく強力に殺していくという免疫療法としては多少エレガントさに欠ける治療でもあります。そもそも、C19CAR-T 細胞療法が成り立っているのは決してこの治療が腫瘍特異的だからではなく、CD19 陽性である正常 B 細胞が同時に攻撃されて身体からいなくなってもヒトは何とか大丈夫だからです。もし、この作用が他臓器に対してであれば臓器傷害が起こり治療として成り立ちません。実際に、大腸癌、乳癌に高発現する HER2 を標的とした CAR-T 細胞療法では、CAR-T 細胞が、正常肺上皮細胞にわずかに発現する HER2 を認識した事によって引き起こされた重篤な肺障害での死亡例が報告されています。(*Mol. Ther.* 2010) この様な標的抗原設定の難しさが新規 CAR-T 細胞療法を確立する上での大きな壁となっています。

[当科の研究内容]

私達は、そのような背景から、新規の標的抗原設定にあたり「CAR-T 細胞はどれくらいまで低発現の抗原を認識するのか？」もしくは、「どれくらい標的腫瘍外に発現していたら危険なのか？」はその効果を知る上でも、有害事象を回避する上でも極めて重要と考えました。

そこで、抗体との比較も視野に、すでに抗体療法の標的抗原としても確立している CD20 に対する CAR-T 細胞を樹立しました。そして、標的細胞として細胞あたり数百-数十万分子という様々な CD20 発現密度をもつ遺伝子改変細胞株 30 株を用い、標的抗原密度と CAR-T 細胞の作用の関連を検討してみました。その結果、CAR-T 細胞は細胞あたり数百分子の標的抗原密度があれば認識し傷害できる(傷害してしまう)事が明らかになりました。(*J. Immunol.* 2015) 抗体による CDC 活性を得るには 10,000 分子以上の CD20 発現が必要で

あった事や、臨床的に抗体療法が不応となった患者由来の B 細胞性腫瘍細胞株が 5,000-15,000 分子程度の CD20 発現であった事を考えると、この数百分子という数字がいかに低いかかがわかります。以上の事から、CAR-T 細胞の標的抗原設定には抗体療法よりはるかに厳密な腫瘍特異性が必要という事が言え、具体的な抗原密度が示された事は、今後の新規 CAR-T 細胞療法確立に際し重要な情報となると考えています。

[今後の展望]

これまでの報告をみると、改善すべき点は残されているものの B 細胞性腫瘍に対する CAR-T 細胞療法の有効性は間違いのないものの様に思えます。このような劇的な臨床効果をあげている CAR が、B 細胞性腫瘍に対してのみではなく、骨髄球系腫瘍や骨髄腫等他の血液腫瘍、固形腫瘍まで汎用性の高い治療法として確立されるのかがこれからの CAR 研究の一つの焦点かと思えますし、私達も現在の研究課題として取り組んでいます。末尾になりましたが、本会の益々の発展を祈念いたします。

キメラ抗原受容体を用いた養子免疫遺伝子療法の開発

内堀 亮介（自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座）

【研究背景】

日本の癌による死亡者数は社会の高齢化とともに増加の一途をたどり、現在では死因の第一位となっている。近年、新たな診断や治療法の開発とともに治癒率の改善が認められるようになってきたが、依然として難治性の癌に対する治療成績向上のためには一層の努力が必要であり、その手段の一つとして細胞遺伝子治療に大きな期待が寄せられている。

キメラ抗原受容体は（chimeric antigen receptor; CAR）、腫瘍などの標的細胞を特異的に認識する抗体と T 細胞抗原レセプター（T-cell receptor; TCR）のシグナルドメインを遺伝子工学的に結合したキメラ抗原受容体が開発されている。がん抗原特異的な TCR を T 細胞に遺伝子導入して治療に用いる TCR 遺伝子治療では、HLA（human leukocyte antigen）拘束性であるために適応可能な患者に限られるという短所がある。しかし、CAR を用いた治療戦略においては HLA 非拘束性に標的細胞を殺傷することが可能であるため、適応範囲は幅広く、これが利点の 1 つとなっている。ペンシルベニア大の研究チームが、リツキシマブ（rituximab、抗 CD20 抗体）とフルダラビンによる治療への反応性が悪くなった患者に対して、患者本人から採取した T 細胞に遺伝子操作を行って上述の CAR を発現させ、CD19 を発現するがん細胞を標的とした新たな治療法を試みた研究結果を報告している。CAR 発現 T 細胞を用いた養子免疫遺伝子療法は、既存の化学療法に対して抵抗性を示す腫瘍に対しても有効な治療法となりうるため、さらなる発展が期待されている。

当研究室は、CAR 発現 T リンパ球を用いた遺伝子治療の研究開発ならびに臨床開発を推進することを目的として、平成 23 年 4 月 1 日付でタカラバイオ株式会社からの寄附金により寄附講座として設置され、平成 26 年度からは共同研究講座として運営をしている。悪性リンパ腫などの造血器腫瘍を対象とした CAR 遺伝子治療の臨床開発や、新規の CAR 関連技術の研究開発を進めている。

【当科の研究内容】

①キメラ抗原受容体からの活性化シグナルに応答する分子スイッチ機能を有したプロモーターの開発

CAR は今後の更なる発展が期待されている一方で、投与した T 細胞が生体内でどのくらい生存するかといった点や、抗腫瘍活性の持続性、さらには投与する T 細胞の抗腫瘍活性を高める工夫が重要な課題として挙げられている。治療効果の増強法としては抗腫瘍性サイトカインの併用が考えられる。しかし、組換え製剤を全身投与する戦略では、副作用の出現頻度が高くなるため、ベネフィットが上回るとは言い難い。さらに、血中半減期が短いために頻回投与を必要とする問題もある。頻回投与を避けるには、遺伝子の形

で投与し、ある程度の期間は体内での持続的な発現が期待できることが望ましい。また、全身性の副作用を極力抑えるためには、がん組織局所で抗腫瘍性サイトカインを発現させ、局所で働かせるシステムが必要となる。そこで、まず第1に、CAR 発現リンパ球が抗原（標的となるがん細胞）と結合すると細胞内シグナルが活性化することに着目し、CAR 由来のシグナルによって発現が誘導される分子スイッチ機能を有したプロモーターを構築した。

②難治性多発性骨髄腫を標的とした CAR 療法の開発

多発性骨髄腫（multiple myeloma; MM）の発症頻度は人口 10 万人に対して 3～4 人程度であるが、高齢化社会の到来とともに増加傾向が認められてきている。MM の治療法は未だ治療法が確立されておらず、どれだけ延命できるか、症状を緩和出来るかということが治療の目的であり、根治は期待出来ない。分子標的治療薬（ベルケード、デキサメタゾン）や免疫調節薬（サリドマイド、レナリドミド）の臨床開発が進み治療成績も向上しつつあるが、再発・難治例も依然として多く、満足できるとは言い難い。造血幹細胞移植と大量化学療法の併用による治療においても一定の効果が認められているが、治療の適応が 65 歳以下に限られるといった制限がある。そこで、従来の治療法とはコンセプトの全く異なりかつ全患者に施行可能な新しい治療法として CAR を用いた養子免疫遺伝子療法に注目し、その開発に着手している。

[今後の展望]

まもなく自治医科大学附属病院において、CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究が実施される。この研究では CAR 療法の安全性や治療有効性の検証が評価項目となるが、得られる知見を活用し、新規 CAR 療法の開発に向けて基礎分野からの研究の推進にも尽力したい。

造血器腫瘍治療のための新規キメラ抗原受容体導入 T 細胞作成の試み

赤塚 美樹（藤田保健衛生大学医学部 血液内科）

【研究背景】

造血器腫瘍に対する免疫療法の標的抗原として WT-1 は魅力的であり、すでに多くの臨床研究が進んでいる。他方、同種造血幹細胞移植（Allo-HCT）は化学療法抵抗性の造血器腫瘍に対し治癒をもたらさうる治療法として現在も重要なポジションを占めているが、GVHDをはじめとした移植関連合併症はまだ高い。我々は造血器の分化抗原上のアミノ酸多型を認識するマイナー抗原特異的 CTL を樹立し複数の抗原を同定してきた。ただ遺伝子多型は非常に多く、HLA との組み合わせと免疫学的ヒエラルキーのため、同定したエピトープの抗原性の強さは変動してしまう。このため能動的免疫より、受動的免疫（養子免疫）の方にアドバンテージがあると思われるが、安定的な特異的 CTL の誘導はいまだ困難であり、TCR 遺伝子導入が国内外で試みられてきた。内在性 TCR とのキメラ形成を防ぐさまざまな技術が報告されているが、自験例では期待される結果がなかなか得られていない。他方 CD19 -CAR に代表される CAR の発現は安定しており、キメラ受容体形成もない。このため、HLA に提示されるエピトープを認識する抗体を樹立し、CAR-T 細胞療法に向けられないか、いわゆる”TCR-like”抗体の作成を試みられており、海外からは CMV, HBV, PR1 などのエピトープを認識する抗体作成と一部 CAR-T への応用が報告されている。

【当科の研究内容】

これまでの TCR-like 抗体作成報告は、基本的に通常の抗体作成同様、ペプチド/MHC 複合体によるマウスの免疫と脾細胞からの抗体産生細胞のクローニングもしくはファージライブラリのスクリーニングである。成功例しか報告されないと考えられるので、どの程度の成功率か不明であるが、一番大きな課題は異種抗原に対する抗体産生の回避であった。このため HLA-A2 トランスジェニックマウス（A2-Tg、B6 バックグラウンド）に HLA-A2 拘束性の HA-1H マイナー抗原をモデル抗原として実験を行った。HLA-A2 の α 3 ドメインをマウス Kb で置換したものを大腸菌発現し蛋白を精製した。これと HA-1H、 β 2m とで refolding を行いビオチン化した後、アビジンでテトラマーとした。さらに不完全アジュバントでエマルジョンとし A2-Tg マウスに免疫した。3 回免疫後に脾細胞を取り出し、これより PCR で γ グロブリン重鎖、軽鎖をクローニングし、ファージライブラリに組み込んだ。次いで HA-1H/A2-Kb を担体にコーティングして、ファージのパニングを行った。この際、さらに MAGEA4 ペプチドを組み込んだ HLA-A2 分子を遊離状態で添加し、HLA-A2 のフレームワーク等に反応する抗体をブロックした。このパニングを 3 回繰り返して得られたファージを ELISA にて HA-1H/A2 と MAGEA4/A2 に対する反応性を同時評価したところ 144 クローン中 18 個が HA-1H/A2 特異的であった。この中で高親和

性、中親和性の単鎖化抗体を選び更に特異性を評価したところ、少なくとも Flu-A, HBV, Her2 を組み込んだ A2 とは反応せず、HA-1H と 1 アミノ酸違う HA-1R とは非常に弱く反応した。このクローンに CD28-TM と CD3- ζ を付加し CAR-T 細胞を誘導した。結果として、HA-1H ペプチドを添加した HLA-A2 導入 K562 や T2 細胞を特異的に傷害した。ただし、ミニ遺伝子として HA-1H を導入した K562/A2 の傷害性は弱く、IFN- γ 等の産生は認めることができた。この感受性の低さについて抗体の親和性が強すぎるため、非常にコピー数の少ない内在性 HA-1H を認識するための T 細胞の Rolling による Serial ligation が上手く進まない可能性があったが、少なくとも 20 倍程度親和性が低い抗体に置換しても有意差は認められなかった。CD19 のように 1 細胞当たり 1,000~10,000 分子が出ている場合はシグナル伝達に問題はない（むしろ AICD が起こりうる）が、MHC 上の特にコピー数が低いエпитオプの場合は T 細胞の感受性を高める他のシステムの存在が予想された (Inaguma et al., Gene Ther. 21:575, 2014)。HLA-A2 拘束性に PR1 を認識する単鎖抗体による AML 細胞の共焦点顕微鏡解析の報告では、細胞表面が満遍なく染まっており、補体依存性傷害活性が誘導されている (Sergeeva et al., Blood 117:4262, 2011)。TCR-like 抗体作成にあたっては、ある程度の抗原が MHC 上に発現されているものを狙うべきと考えられた。

[今後の展望]

今回は A2-Tg マウスの使用により比較的効率良く TCR-like 抗体の作成が出来ることを確認出来たが、機能面では必ずしも満足できるものではなかった。上述のように、標的抗原を慎重に選定すること、抗体の親和性も低コピー抗原の場合は必ずしも高いものが良いとは限らないことを念頭において、幅広く候補クローンを検討していくことで実用の高いものが得られるのではないかと考えられる。また CD19-CAR-T でも根治を目指せない悪性度の高い腫瘍の場合、allo-HCT 前のつなぎや、移植後の再発予防といった使い方が提唱されている。このように考えれば、造血器腫瘍に限っていえば、腫瘍を含む造血細胞を根絶しうるような CAR-T で前処置した後に、さらに輸注 CAR-T 細胞も根絶する免疫抑制をおこなって allo-HCT を実施するシーケンシャルな治療も想定され、抗原選択の幅が広がるものと考えている。

iPS 細胞技術を用いた抗原特異的 T 細胞のクローニングと再生

河本 宏（京都大学再生医科学研究所 再生免疫学分野）

[研究背景]

がんの免疫療法はこの数年で大きく進展した。例えば免疫チェックポイント阻害抗体が一部のがんの有効であることが示されたことや、がん抗原を標的にした T 細胞レセプターを用いた養子免疫療法の有効性が示されたことなどである。これらの知見は、がん患者でもがん細胞を殺せる細胞傷害性 T リンパ球（CTL）が存在すること、そしてそれらを自在に操ることができればがんに対抗できることを示している。しかし、CTL を大量に作製するためには、遺伝子導入法を用いるしかなかった。

[当科の研究内容]

筆者らは、もし T 細胞のクローニングと再生が自由自在にできれば、この問題は解決すると考え、「リプログラミング（初期化）の技術を用いてクローニングする」というアプローチを用いることにした。筆者を含む理研のグループでは、以前は核移植技術を用いて T 細胞から ES 細胞を作製する研究を行っていたが、iPS 細胞技術の登場以後は初期化に iPS 細胞技術を用いている。まず T 細胞から iPS 細胞をつくる。iPS 細胞の段階ではほぼ無限に増やせるので、そこから順次 T 細胞を分化誘導させれば、新鮮な T 細胞をいくらかでも産生できる。

筆者らはまず悪性黒色腫に特有の MART-1 抗原に特異的 CTL から iPS 細胞を作製した。次に作製した iPS 細胞から T 細胞を分化誘導したところ、再生 T 細胞は、ほぼ全てが MART-1 抗原を認識する T 細胞レセプターを出していた(Cell Stem Cell, 12: 31, 2013)。生成した T 細胞が抗原特異的な細胞傷害性活性を示す事も確認している。

[今後の展望]

上記のケースは、「自家移植」を想定した戦略である。しかし自家移植の場合は、「医療費が高くつく」「時間がかかる」「iPS 細胞や再生 CTL の質がばらつく」などの問題がある。では「他家移植」として使えばよさそうなものであるが、実際には T 細胞は「他家移植」にはほとんど使われなかった。その主な理由は、移入した T 細胞がレシピエントを攻撃する、すなわち移植片対宿主病（graft vs host disease; GVHD）を起こす危険性があるからである。T 細胞は多様な反応性をもつ細胞集団であるから、中にはレシピエントの HLA などに反応してしまういわゆる「アロ反応性 T 細胞」が存在しており、それらが GVHD を起こすのである。

しかし、もしも T 細胞を完全に「クローン」として増やして、その T 細胞がレシピエントに対してアロ反応性がないことが確認できれば、他人に投与しても問題がないはずである。本稿で紹介した iPS 細胞技術を用いてクローニングした場合は、クローンであるため

に、他家移植で使える。

筆者らは、他家移植の系を実現するために、T-iPS 細胞バンクを設立するという構想を抱いている。HLA ハプロタイプホモの健常人からあるがん抗原に特異的な CTL を誘導し、その CTL から T-iPS 細胞を作製する。その T-iPS 細胞から再生した CTL の有効性を確認した上で、T-iPS 細胞をバンクとして保存する。同じ HLA ハプロタイプホモあるいはヘテロの人が同じがん抗原を発現するがんになった場合に、即座に使えることになる。こうすれば、患者ごとに iPS 細胞をつくるというコストを減らせる、品質が保証される、速やかに治療が受けられるなどの利点がある。さらに、他人の T 細胞はいずれは拒絶されるであろうから、「移入した細胞ががん化する」という危険性も回避できるという利点もある。

現在、WT1 抗原を発現する急性骨髄性白血病を対象とした臨床応用に向けた開発研究を、iPS 細胞研究センターや京大病院血液腫瘍内科と共同で進めている。再生した T 細胞の有効性と安全性の検証を行うと同時に、大量培養法の開発も必要である。また、効率よく進めるためには、細胞製造に関しては事業化も重要な事項である。これらの課題を連携させながら進めることにより、臨床応用へ向けての研究を加速させたいと考えている。

iPS 細胞技術を用いた T 細胞調製法の開発

河合 洋平、金子 新（京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門）

[研究背景]

悪性腫瘍や慢性難治感染症の制圧には、疾患関連抗原に特異的な T 細胞を用いた細胞療法が極めて有効な可能性がある。現状では、腫瘍浸潤 T 細胞の拡大培養やナイーブ T 細胞への抗原特異的 TCR 遺伝子導入などが試みられているが、①*In vitro*における拡大培養はナイーブ/メモリー T 細胞の細胞老化を誘導し、免疫活性を著しく低下させる、②外来性 TCR の導入は内在性 TCR との mis-pairing を起こし、avidity の低下や非標的抗原に反応する TCR の誤誘導を招く、③ソースの T 細胞が特定の極性に分化している場合、有効な T 細胞種への転換が困難である、等の問題を抱えている。

我々の研究室ではヒト末梢血 cytotoxic T cell (CTL) から iPS 細胞 (T-iPSC) を誘導することに成功し、またその T-iPSC を *in vitro* で再分化させて CTL を得ることに成功した (Cell Stem Cell 12: 114-126, 2013)。この手法により細胞老化を誘導することなく CTL を効率的に無尽蔵に調製できる可能性が出てきたのである。また本法で再分化した CTL は元の末梢血 CTL クローンの TCR 配列を保持しており、新たな TCR の導入は不要である。そして T-iPSC まで幼若化させることにより、治療効果が期待できる遺伝的改変や免疫極性の調節がより容易になると考えられる。

このように iPSC 技術を応用した画期的な CTL 調製法が現実味を帯びつつある一方、臨床応用のためには①T 細胞系列への高い分化能を持つ T-iPSC 樹立法の確立②高反応性 CTL を効率的に再分化させる培養系の確立、③動物由来成分の培養系からの除去、④膨大な数のフィーダーを必要とする現状の培養系からフィーダーフリー培養系への転換等が必須である。中でも②について、治療効果を最大化するためには成熟 CTL への再分化完了後もエフェクター細胞まで分化を進行させるのではなく、より増殖能、抗腫瘍活性が高いとされるナイーブ/セントラルメモリー細胞の形質を一部残しつつ拡大培養する工夫も必要である。本研究では再分化過程に焦点をおいて培養系のフィーダーフリー化、動物成分の除去を行いながら、作製された CTL の特性把握とそれに応じた培養系の最適化を行った。

[当科の研究内容]

本研究ではまず臨床応用上必須である拡大培養系の開発を試みた。サイトカインの存在下で TCR に対する刺激入れることにより、我々は再分化 CTL を CD62L (リンパ節へのホーミングに関わり、免疫監視において重要な分子) の発現を維持しながら、100 万倍以上に増幅させることに成功し、臨床応用に十分たえうることが示された。オリジナル CTL クローンに比べてテロメアの伸長が再分化 CTL において確認されており、T-iPSC への幼若化のプロセスが良好な増殖能をもたらした可能性がある。100 万倍増幅した後で

再分化 CTL の機能アッセイを行ったところ、オリジナル CTL と同様の抗原特異性による細胞傷害活性、そして高い抗腫瘍活性をもつ Th-1 サイトカイン (INF- γ 、TNF- α など) の産生が認められた。以上の結果から再分化 CTL はオリジナル CTL の抗原特異性と、高いエフェクター機能を共に引き継ぎ、かつそれらを拡大培養後も維持できることが明らかとなった。

通常の CTL では CD4/CD8 double-positive (DP) ステージにおいて cognate 抗原ではなく、自己抗原による微弱な TCR 刺激が入ることにより最終分化が進行する。しかしながら本研究では cognate 抗原刺激に相当する強い TCR 刺激を導入しているため、再分化 CTL において通常の CTL とは異なるいくつかの特性が認められた。①CD56 や NKG2D といった natural killer (NK) 細胞関連分子を発現している、②co-receptor である CD8 α α ホモダイマーである、③活性化マーカーである CD69 を恒常的に発現している等である。これらの特性は NK 細胞と α β T 細胞の中間的な性質を持つ innate-like T 細胞の特性に合致している。Innate-like T 細胞には γ δ T 細胞、Intra-epithelial lymphocyte (IEL) といった DP ステージに入る前に比較的強い TCR シグナルが入ると分化する細胞が含まれ (Immunity 22: 595-606 2005, JEM 202: 111-21 2005)、TCR を強く刺激する現培養系での出現は妥当である。自然免疫系の表面形質に合致するように、再分化 CTL は抗原非存在下でもターゲット細胞を傷害するナチュラルキラー活性をもつことが本研究で初めて明らかとなった。再分化 CTL は抗原特異的に傷害活性を惹起する機構も維持しているため、この細胞は抗原特異的に働く adaptive α β CTL の形質と抗原非依存的に働く NK 細胞の形質を併せ持つことになる。

臨床研究において innate-like CTL に相当する細胞として cytokine-induced killer (CIK) 細胞が知られている。この細胞は PBMC を特定条件で *ex vivo* 培養した際に得られる細胞で多くは α β CTL 由来であり、再分化 CTL と同様 α β TCR と CD56 を共発現し、NK 細胞と α β CTL の dual functionality を示す (Cellular immunology 287: 18-22 2014)。重要なことにこの細胞は第一相、第二相の臨床試験においてメラノーマや各種血液系腫瘍に対して高い抗腫瘍活性を示す一方、移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) が比較的軽微であることが報告されている。CIK 細胞の持つ dual functionality はがん細胞の escape variant に対して特に有効であると言われており、再分化 CTL にも同様の効果が期待される。

[今後の展望]

現培養条件で作製される CTL が持つ自然免疫系の特性は、抗原特異性が高いため escape variant に対応できないなどの獲得免疫系の弱点を補う可能性がある一方、獲得免疫系が本来持っている強みを損なっている可能性もある。獲得免疫に先行して免疫の最前線で動員される自然免疫系の CTL には adaptive CTL に比べて①多様性の限られた抗原レセプター、②ある程度恒常的に活性化状態にあるため免疫反応は迅速だが、概して微弱、③免疫反応は増殖よりエフェクター機能を優先し、かつメモリー細胞の産生効率が高くな

いため、反応期間は短命、等の特性が本来的に備わっている。抗原レセプターの多様性についてはオリジナル T 細胞の TCR をそのまま引き継ぐため再分化 CTL では問題にならないが、微弱かつ短命な抗原特異的反応は免疫療法において重大な弱点となりうる。再分化 CTL この特性を反映している可能性があり、innate-like CTL に加えて本来の目的である adaptive CTL の再分化法も今後確立する必要がある。単一の T-iPSC から innate-like と adaptive の異なる二種類の CTL を作製し、互いの短所を補うように治療戦略に組み込むことができるならば、免疫療法の効果は劇的に改善する可能性がある。我々は既にフィーダーフリー培養系でより adaptive-like な特性をもつ CTL の作製に部分的に成功している。

CTL 機能をサポートする細胞種としてのヘルパー T 細胞の活用も今後の免疫療法における重要な課題である。現状では CTL に比べて調製が難しいためその免疫療法における利用は限られているが、iPS 細胞技術を用いた大量調製法が確立されればその有用性は極めて高い。iPS 細胞まで幼若化させるため現在では不可能である病態に応じた免疫極性の変換も可能になるだろう。ヘルパー T 細胞からの iPS 細胞の樹立は CTL より容易であるため再分化法の確立が最重要課題であるが、adaptive CTL の作製法が確立できれば同じ adaptive T 細胞であるため、その知見を応用できるものと考えている。

最後に、innate-like CTL である $\gamma\delta$ T 細胞や IEL、adaptive CTL にヘルパー T 細胞などの細胞の分化をより詳細に *in vitro* で再現できるようになれば、ES 細胞や iPS 細胞を使って現状では難しいヒト T 細胞系列の分化解析も可能になるだろう。さらにより詳細で生理的条件に近い疾患特異的 iPS 細胞モデルが T 細胞系列において構築可能となり、その病態解析に貢献できるだろうと考えている。

[特別寄稿]

ローゼンバーグ研究室の近況：腫瘍特異抗原を標的にする癌免疫療法

花田 賢一（米国国立衛生研究所 癌研究所 外科）

[背景]

悪性黒色腫においては腫瘍浸潤リンパ球(TIL)に腫瘍抗原特異的な細胞が存在し、TIL による養子免疫療法は臨床的にも有効で、完治も望めることが知られている。TIL の中には組織特異抗原に特異的な T 細胞、そして患者特有の遺伝子変異に特異的な T 細胞の両方が含まれているが、MART1, gp100 等の組織特異抗原に対する TCR 遺伝子導入による養子免疫療法の不十分な成果は、遺伝子変異抗原に対する免疫反応も含む治療法の開発が必要であることを示唆していた。しかしながら、患者特異的な変異抗原の同定には患者毎の腫瘍株の樹立が必要で、時間的にも技術的にも変異抗原を標的にすることは困難であった。そのような中、近年の次世代シーケンス解析の進歩は、癌の遺伝子変異を短時間に同定することを可能とし、自己樹状細胞、B 細胞等に変異遺伝子を導入することで、腫瘍株無しでも変異抗原に対する免疫反応の解析を短時間に行うことが可能となった。

[当科の研究内容]

非小細胞肺癌は遺伝子変異数が悪性黒色腫並に高いこと、抗 CTLA4 抗体、抗 PD1/L1 抗体等のいわゆるチェックポイント・インヒビターが有効であることが知られている。チェックポイント・インヒビターの有効性は、非小細胞肺癌の TIL には遺伝子変異に特異的な T 細胞が含まれることを示唆していた。この仮説に基づき、我々の研究室では次世代シーケンシングにより腫瘍遺伝子変異の同定の上、腫瘍浸潤リンパ球からそれらの遺伝子変異を攻撃するリンパ球を選択し養子免疫療法を行うという臨床治験を開始した。一例目ではいくつかの腫瘍に完全退縮が観察されたものの、複数存在していたリンパ節転移病変の一つに増悪が認められたため、RECIST Progressive Disease と判定された。この症例では、増悪している腫瘍のバイオプシーを行い、投与した T 細胞に認識されていた抗原が失われていないかどうか解析する予定である。

[今後の展望]

まだ非小細胞肺癌の治験は始まったばかりであり、遺伝子変異のスクリーニング、TIL の培養法、変異抗原特異的な TIL の選択法、等々改善の余地を残している。また血液疾患を専門にされる方々には TIL は馴染みが薄いかもしれないが、我々は末梢血からの変異抗原特異的な T 細胞の採取も試みている。今のところまだ効率に改善の余地があるが、将来的には血液疾患に対しても変異抗原特異的な T 細胞を用いた免疫療法の実現が期待される。

第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会（SIHDS 2015 in TOKYO） の開催に向けて

会長 小澤 敬也（東京大学医科学研究所 病院長）
（ 同 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野 教授）

この度、第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会の会長を拝命し、来る平成27年9月26日（土）に東京大学伊藤国際学術研究センター内の伊藤謝恩ホールにて開催することとなりました。本郷通りに面した東大赤門の隣に洒落た建物がありますが、その地下にある楕円形の講堂です。

本学術集会では会員や関連分野の医療従事者等の皆様の研究発表及び学術交流を通じて、血液疾患の免疫学的研究並びに免疫療法の発展に少しでも役立つ機会となるよう、鋭意努力する所存でございます。

ここ数年、がんに対する免疫療法の発展には目を見張るものがあります。特に、造血器腫瘍では免疫療法の効果が出やすいと考えられます。そこで、今回の学術集会のメイン・テーマを「免疫療法、がん治療の表舞台へ！」と致しました。会長シンポジウムではこのテーマを取り上げ、基礎・臨床の両面から注目すべき成果を出しておられる先生方に御発表いただき、活発な議論を展開できればと思います。前回の第6回学術集会でも同様のシンポジウムが企画されましたが、今回は研究がさらに一段と進んでいることを期待したいと思います。

また、本学術集会の中心となる一般演題では、数多くの魅力的な御発表を会員の皆様にお願ひしたいと思います。研究会の名称が「造血器腫瘍免疫療法研究会」から「血液疾患免疫療法研究会」に変更になっていますので、造血器腫瘍以外の血液疾患に関する免疫学的研究や免疫学的治療（免疫抑制療法など）についても、これまで以上に積極的に演題を応募していただきたいと思います。

その他、ランチョン・セミナーやイブニング・セミナーといった共催セミナーも予定しており、1日ではありますが、できる限り充実したプログラムになるよう、準備を進めております。

「免疫」をキーワードに、テーマを絞って血液疾患に関する議論を200人規模で集中的に行うこの学術集会は、大変貴重で有意義な機会になるものと確信しております。現在、この「研究会」を「学会」に発展させる準備も進められているようですので、今回の学術集会はその意味でも是非とも成功させたいと考えております。

会員の皆様の御理解と御支援をいただきたく、何卒宜しくお願ひ申し上げます。

会長シンポジウム「免疫療法、がん治療の表舞台へ！」

1. 制御性T細胞コントロールによる効果的ながん免疫療法開発
西川博嘉（国立がん研究センター）
2. CD19 特異的キメラ抗原受容体（CAR）発現 T 細胞を用いた養子免疫療法の臨床開発
大嶺 謙（自治医科大学）
3. より安全で、効果的な T 細胞受容体遺伝子治療の開発
平野直人（Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto）
4. 免疫学的チェックポイント阻害療法の現状と今後の展望
田原秀晃（東京大学医科学研究所）

編集後記

理化学研究所
統合生命医科学研究センター
免疫細胞治療研究チーム
チームリーダー
藤井 眞一郎

血液疾患免疫療法研究会の Newsletter 第 6 号をお届け致します。平成 26 年 9 月 6 日に、京都大学医学部・芝蘭会館で開催されました第 6 回血液疾患免疫療法研究会学術集会は、門脇則光会長のもと、京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍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。現在の免疫療法の問題点から血液疾患への応用をテーマにした質の高い、そして興味深い一般口演の研究発表が沢山続きました。また今回門脇先生が企画された **from basic to clinical application** をテーマとしたシンポジウムは、T 細胞受容体(TCR)やキメラ抗原受容体(CAR)遺伝子改変 T 細胞治療、iPS 由来 T 細胞作製、新規がんワクチン、がん免疫における免疫逃避と治療反応性の流れで進められ、今回初めて参加された血液内科の臨床医の研究会参加者の先生方にも免疫療法の最先端を知り、興味を持っていただく良い機会になったことと思います。

CAR 遺伝子導入療法は、悪性リンパ腫や急性リンパ性白血病など B 細胞腫瘍を対象として始められ、従来の治療法では抵抗性、難治性である対象症例での効果が発表されるようになり、免疫療法の分野で造血器腫瘍が改めて注目されていると言えます。今回のニュースレターは、シンポジウム、及び一般演題でも演題数の多かった「新しい考えに基づく T 細胞養子免疫療法」に関する発表演題に着目して、ご発表の先生方をお願いして編集させていただきました。今回発表いただいた先生方には、TCR、CAR 遺伝子導入療法のトランスレーショナルリサーチに向けた工夫と次世代型 TCR、CAR 遺伝子導入療法の開発へ向けた最新の基礎研究が含まれております。そこで執筆いただいた先生方には、このような改変 T 細胞治療の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。また一方で、海外からの情報をいただけるように NIH のローゼンバーグ研究室に研究されている花田賢一先生にもお願いして米国での状況に関してご寄稿いただきました。米国の多忙の時期に無理にお願い致しまして、ご協力いただけましたこと、心より感謝申し上げます。

今回のニュースレターは、其々の先生方をお願い致しまして、専門外の方々にもわかりやすいように、「背景」と「ご自身の研究内容」、「今後の発展に対するご意見」をいただきました。皆様にはご多忙ながらご協力いただき、深謝致します。本研究会における先生方の研究発表と討論による発見と情報の集結こそが、新しい治療法の成功と次世代治療法開発につながっていると思っております。

今年は、平成 27 年 9 月 26 日より東京で東京大学医科学研究所・小澤敬也先生を会長として、第 7 回血液疾患免疫療法研究会学術集会が開催されます。小澤先生が血液疾患に対する基礎研究から臨床研究まで研究発表の企画をされておられます。東京大学伊藤国際学術研究センターで熱い議論が繰り上げられることを楽しみに致しております。

編集担当 理化学研究所・統合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

表紙説明

(左上)京都タワー・(中)京都大学時計台・(右下)紫蘭会館

写真提供：理化学研究所 伊豫田智典先生

会 告

第7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。

開催日程：2015年9月26日（土）午前・午後（その後、懇親会）

開催場所：伊藤国際学術研究センター・伊藤謝恩ホール（東大本郷キャンパス）

<http://www.u-tokyo.ac.jp/ext01/iirc/index.html>

会長：小澤 敬也（東京大学医科学研究所 病院長、教授）