

血液疾患免疫療法学会
Newsletter
Vol.7



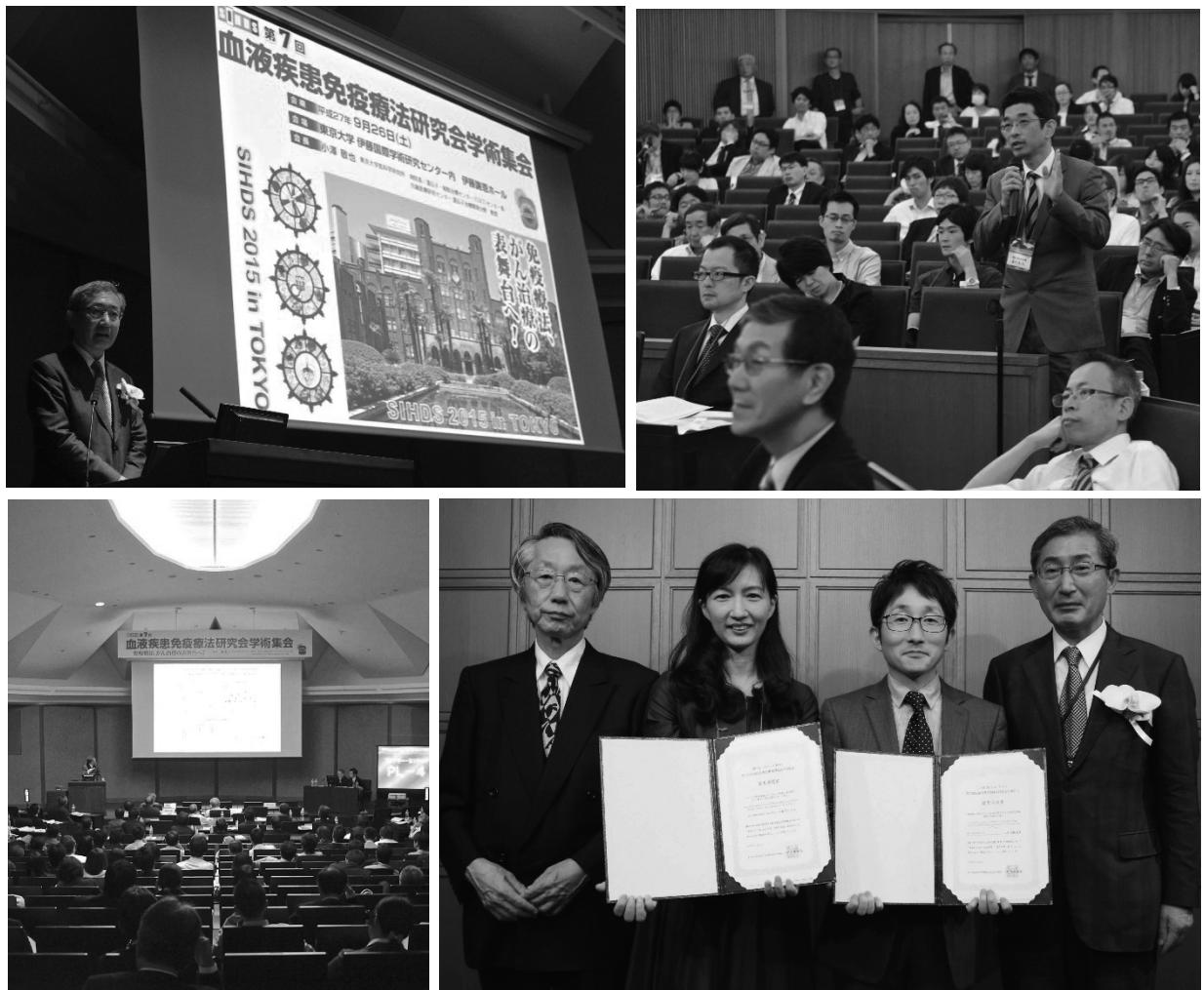
平成28年4月

**Society of Immunotherapy for Hematological Disorders (SIHDS)
Newsletter (Vol. 7)**

— 目 次 —

1. 「第 7 回血液疾患免疫療法研究会学術集会 (SIHDS 2015 in TOKYO) を終えて」
小澤 敬也 (第 7 回血液疾患免疫療法研究会学術集会 会長
東京大学医科学研究所 病院長、遺伝子・細胞治療センター長、遺伝子治療開発分野 教授) • • 4
2. 「Direct single cell 解析法を用いて同種造血幹細胞移植後の特異免疫再構築にせまる
～HLA-A2402 特異的サイトメガロウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞のレパートア解析に
着目して～」
仲宗根秀樹 / 斎藤 桐子 / 神田 善伸 (自治医科大学附属さいたま医療センター
総合医学 1 (血液科)) • • 5
3. 「慢性骨髓性白血病患者における白血病幹細胞に対する免疫反応の役割」
松下 麻衣子 (慶應義塾大学薬学部病態生理学講座) • • 7
4. 「ウイルス関連腫瘍に対する iPS 細胞由来若返り CTL 療法の臨床応用実現への試み」
安藤 美樹 (東京大学医科学研究所 幹細胞治療分野) • • 9
5. 「ウイルス特異的 T 細胞療法における評価系の確立」
立川 (川名) 愛 (国立感染症研究所エイズ研究センター /
東京大学医科学研究所附属病院エイズワクチン開発担当) • • 10
6. 「CD19 特異的キメラ抗原受容体 (Chimeric Antigen Receptor: CAR)を用いた養子免疫
療法の臨床開発」
大嶺 謙 (自治医科大学内科学講座血液学部門 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座) • • 12
7. 「腫瘍中の IDO による CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T 細胞の抑制」
二宮 空暢 (岐阜大学医学部附属病院 第一内科) • • 14
8. 「マイナーアンペア HA-1H を認識する CAR-T 細胞」
稻熊 容子 (藤田保健衛生大学医学部 血液内科学 助教) • • 15
9. 「免疫チェックポイント阻害剤の臨床開発と今後の展望」
北野 滋久 (国立がん研究センター中央病院 先端医療科) • • 17
10. 「特別寄稿 安全でより有効な免疫細胞療法の研究、開発」
平野 直人 (プリンセスマーガレットがんセンター、トロント大学) • • 19

11.	「第8回血液疾患免疫療法学会学術集会の開催に向けて」	
	第8回血液疾患免疫療法学会学術集会 会長 小笠原 正浩（社会医療法人北楡会 札幌北楡病院 免疫細胞治療センター長、血液内科部長）	20
12.	編集後記	21
	藤井 真一郎（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）	



写真ご提供：小澤敬也先生

第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会（SIHDS 2015 in TOKYO） を終えて

小澤 敬也（第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会会長

東京大学医科学研究所 病院長

同 遺伝子・細胞治療センター（CGCT）センター長

同 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野 教授）

平成27年9月26日、第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会（東京大学伊藤国際学術研究センター内 伊藤謝恩ホールにて開催）を御陰様で盛会裏に終えることができました。御多忙の中、御参加いただいた会員の皆様に御礼申し上げます。

参加者数は、会員76名、非会員100名、招待者49名、研修医・コメディカル・学生32名で、合計257名に達し、例年よりも大勢の皆様に参加していただくことができました。広い会場も熱気に包まれ、準備を進めてきた主催者として安堵した次第です。

但し、会員の参加者数は例年と同様であり、非会員の方の参加が多かったのが目立ちました。おそらく、企業関係者、関東地区の血液内科／小児科医の参加者が増えたものと思われます。今回の学術集会では、メイン・テーマを「免疫療法、がん治療の表舞台へ！」と致しましたが、やはり免疫チェックポイント阻害薬やキメラ抗原受容体（CAR）発現Tリンパ球を用いた養子免疫遺伝子療法の登場で、がん免疫療法ががん治療分野の大きなトピックスとなっており、多くの皆さんの関心が高かったものと思われます。この傾向はしばらく続くものと思われ、本学術集会終了後に研究会から学会に移行した SIHDS (Society of Immunotherapy for Hematological Disorders) がさらに発展していく上で、追い風になっていると思います。

会長シンポジウムやプレナリーセッションなど、プログラムも幸い好評で、多くの興味深いご発表があり、質疑応答も活発でスケジュール進行が気になるほどでした。また、口演の中から3演題（付記）を選び、若手に優秀演題賞を贈呈致しました。さらなる研究のご発展を期待したいと思います。

閉会の後は、ホールの隣の多目的スペースを使って情報交換会を行いましたが、参加者の間で議論を一層深めると共に、ミニ演奏会なども楽しんでいただけたものと思います。

最後に、SIHDS 関係者や協賛企業、事務局の皆様の御支援・御協力に心より感謝すると共に、この分野がさらに大きく発展し、次回の SIHDS 2016 in SAPPORO（会長：小笠原 正浩先生；開催日：2016年9月3日予定）に繋がっていくことを願っております。

それでは、札幌の北大キャンパス（次回開催場所：北海道大学医学部学友会館 予定）でお会いしましょう。

【付記】優秀演題賞は次の3名が受賞されました。

・二宮 空暢（岐阜大学医学部 第一内科）

　演題名「腫瘍中のIDOによるCD19特異的キメラ抗原受容体発現T細胞の抑制」

・安藤 美樹（東京大学医科学研究所 幹細胞治療分野）

　演題名「ウイルス関連腫瘍に対するiPS細胞由来若返りCTL療法の臨床応用実現への試み」

・後藤 辰徳（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

　演題名「抗原特異的T細胞の誘導における抗原提示細胞に発現するPD-L1の役割」

Direct single cell 解析法を用いて同種造血幹細胞移植後の特異免疫再構築にせまる

～HLA-A2402 特異的サイトメガロウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞のレパートア解析に着目して～

仲宗根秀樹 / 斎藤 桐子 / 神田 善伸

(自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学1(血液科))

[研究背景]

同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)再活性化は、頻度の高い合併症の一つであり、常に移植担当医を悩ます問題の一つです。CMV再活性化は、CMV感染症の発症につながるだけではなく、移植片対宿主病(GVHD)のリスク因子としてもよく知られたものであります。一方で、急性骨髓性白血病においては、CMV再活性化症例においては移植後再発が少ないことが報告されており、CMVが再発抑制にも関わることも示唆されております。

こうして CMV の再活性化は移植後様々な合併症に影響を与えることが考えられますが、最終的な CMV の感染制御のためには、移植後の CMV 特異的免疫応答の再構築が必要と考えられます。しかし、患者体内において、移植後の CMV 再活性化を抑えるために、特異的細胞性免疫がどのように再構築し生体防御につながっているのか、その過程やパターンは未だに明らかになっている部分が少ないのが現状です。

[当科の研究内容]

私たちは、レシピエント・ドナーともに HLA-A*2402 を有し、CMV 陽性患者を対象として、移植後 1・3 ヶ月毎にレシピエントの末梢血検体を採取し保存を行い、HLA-A2402 拘束性 CMV 特異的細胞傷害性 T 細胞(CMV-CTL)をテトラマー法により同定しております。その際、T 細胞性受容体(TCR-b)の同定と定量を同時に出来る direct single cell 解析法を用いることで、CMV-CTL クローンの移植後のレパートア変化を追うことになりました。

- (1) ドナーが血清学的 CMV 陽性で骨髄破壊的前処置を用いた同種移植ペア
(目的: donor T 細胞の adoptive transfer および新出 clone の台頭とレパートア再構築の関連をみる)
- (2) ドナーが CMV 陰性で同種移植を行ったペア (目的: 移植後 CMV-CTL の新出とキメリズム解析)

(1), (2)ともに、患者間で同一クローンはありませんでしたが、dominant clones の確固たる出現例において再活性化が抑えられている印象を持っております。数例に CDR3 内に特定の motif (GGGG, DPG, QGA など)が観察され、細胞傷害性の高い TCR を持つクローンの同定につなげていきたいと思っております。また興味深いことに(2)の場合、recipient 由来の clone が移植後も数年保持され CMV 再活性化を抑えている症例もあることが分かりました。

少數例の検討であり、臨床症状の変化と CMV-CTL クローンのレパートア変化の相関はまだ言えませんが、同種移植後 CMV 再活性化制御において、CMV-CTL の多様性の獲得よりは、細胞

傷害活性のある dominant clone の存在がより重要な可能性もあると思っております。

[今後の展望]

移植後の CMV 特異的免疫応答の再構築過程を明らかにすることにより、dominant clones の TCR を解析することで 1) 難治性移植後 CMV 感染症に対する細胞療法等につながる可能性が第一にあげられます。他方、CMV-CTL のレパートア再構築のパターンを見ることで 2) GVHD の発症や再発抑制にどのように関わるのか、または、3) CMV 特異免疫の再構築が、ウイルス、腫瘍、または同種抗原への特異免疫応答の再構築も反映しているととらえる事は可能なのか、なども今後検討していくべき課題だと思っております。

また、当科では、CMV だけでなく、当科では、成人 T 細胞性白血病に対し同種移植を受けた際の、HTLV-1 の Tax 抗原に対する細胞傷害性 T 細胞の解析も行っており、細胞傷害性の強い CTL の TCR を遺伝子導入した細胞療法の開発も行っています。こうした試みを通して、移植患者への抗腫瘍効果の増大と合併症を特異的に低下させることで、生存率と quality of life の向上につながることを期待しております。

慢性骨髄性白血病患者における白血病幹細胞に対する免疫反応の役割

松下 麻衣子（慶應義塾大学薬学部病態生理学講座）

【はじめに】

私は、研修医時代に、移植後の再発症例に接しがん免疫療法について勉強したいと思い、大学院入学と同時に血液内科の大先輩である、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報部門の河上裕教授の研究室に入れていただき、その後、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の Dr. Sadelain の下で CAR-T 細胞の基礎研究を行いました。今回、折角の機会をいただきましたので、現在行っております、白血病幹細胞 (LSC) に対する免疫反応の解析について紹介させていただきます。

【研究背景】

イマチニブを始めとするチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) により、慢性期 CML 患者の予後は大きく改善しましたが、TKI の長期投与による弊害が報告されております。そこでフランスの STIM (Stop Imatinib) 試験をはじめとする TKI 中止試験が行われた結果、TKI 中止後に遺伝学的再発を来す患者群と、CMR を維持できる患者群が約半数ずつ存在することが明らかになりました。*In vitro* の種々の検討により、再発の原因となる CML-LSC は TKI に耐性を示すことがわかっているため、CMR を維持できる患者さんでは、残存した CML-LSC が免疫系を含む何らかの機序で抑制されていると考えられます。

【当科の研究内容】

私達は、CML 幹細胞分画に高発現する新規がん抗原 KU-MEL9 およびその HLA-A*24:02 拘束性エピトープを同定し、このがん抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の有無とイマチニブ服用中止患者の予後の相関を解析し、新規がん抗原が CML の免疫治療に有用であるかどうかを検討しました。

慶應義塾病院血液内科で行われている KEIO-STIM trial でイマチニブを中止した 15 症例において、CMR を維持している 11 症例のうち 3 症例で、イマチニブ中止後 6 か月以内に KU-MEL9 特異的デキストラマー陽性 T 細胞が検出され、CML 患者体内で KU-MEL9 抗原に対する免疫反応が起きていることが示唆されました。一方、イマチニブ中止後 6 か月以内に遺伝学的再発を來した 4 症例では、KU-MEL9 特異的デキストラマー陽性 T 細胞は検出されませんでした。また、遺伝学的再発を來した症例では、CD8 陽性 T 細胞の割合が低く、制御性 T 紆の割合が高い傾向がありました。従って、KU-MEL9 抗原に対する免疫反応が、イマチニブ中止後の CMR の維持に何らかの役割を果たしている可能性があります。

【今後の展望】

KU-MEL9 については、症例数を増やしてさらに検討する必要がありますが、将来的に

は TKI を使用して CMR を一定期間維持した後に、TKI を中止し、KU-MEL9 を標的とした抗原特異的 T 細胞輸注療法やワクチン療法などの免疫療法を行うことで、少なくとも TFR(treatment-free remission)を目指せる可能性があると考えております。

もともと造血幹細胞移植は免疫療法であるわけですが、今後、それ以外にも様々な形で免疫療法が造血器腫瘍の治療に組み込まれていくと考えられます。そのような状況の中で、本会の益々のご発展をお祈り申し上げます。

ウイルス関連腫瘍に対する iPS 細胞由来若返り CTL 療法の臨床応用実現への試み

安藤 美樹（東京大学医科学研究所 幹細胞治療分野）

[研究背景]

ウイルス関連腫瘍に対するウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)療法の高い有効性は既に確立されているが、慢性的な感染状態により CTL が疲弊、老化し、しばしば効果を発揮できないことが知られている。2013 年に我々は iPS 細胞から CTL を誘導することに成功した。iPS 細胞から誘導された CTL は抗原特異性を維持しつつ、より高い増殖能とテロメア長の伸展を認め、機能的な若返りを認めた。しかし今まで実際の抗腫瘍効果が証明されていなかったため、今回臨床応用に向け *in vivo* での抗腫瘍効果を検証した。また臨床応用に際し iPS 細胞由來の細胞を用いることの安全性が最も大きな懸念となりうるため、自殺遺伝子 iCaspase9(iC9)を導入し、iC9 による安全システムを備えた iPS 細胞由來 CTL を作成した。

[研究内容]

米国留学中、iC9 によるアポトーシス誘導システムを開発した Malcolm K. Brenner 教授のポスドクとして、iC9 を肺癌の治療に用いる研究開発に携わった。間葉系幹細胞を vehicle として用い肺癌細胞に iC9 を運搬し、アポトーシスを誘導するという新たな試みであった。カスペースによるアポトーシス誘導機構のみならず、臨床試験を施行中の遺伝子治療や、細胞療法の実際を間近に見ることができ、トランスレーショナルリサーチを学ぶ貴重な機会となった。帰国後は中内啓光教授のもと、当研究室で開発した iPS 細胞由來 CTL 療法の臨床応用を目指し、副作用発現時に症状を消失させることができる iC9 安全システムを構築した。iC9 を遺伝子導入した iPS 細胞から EB ウィルス特異的 CTL を再分化誘導し、マウスモデルで抗腫瘍効果を検証したところ、EB ウィルス感染腫瘍に対し腫瘍縮小効果を確認した。さらに iC9 のアポトーシススイッチを on にする化合物の投与により CTL が消失し、*in vivo* でも iC9 システムが有効に作動することが確認できた。このように安全性と有効性が確認されたことから、本プロジェクトは臨床応用に向けて大きく前進した。

[今後の展望]

現在は医師主導型臨床治験を目指し、前臨床試験を行なっている。具体的には EB ウィルス関連リンパ腫の患者検体を用い、非臨床 POC 取得を目指している。本システムは、iPS 技術を用いることにより CTL が若返るため増殖能の高い CTL を得ることができること、細胞数の確保が容易になること、また T-iPS の状態でストックしておけば、必要な時にいつでも CTL が誘導できるなど数多くのメリットを有する。さらに将来的には迅速性、コスト削減を目指し、バンク化も視野に入れて取り進める予定である。

ウイルス特異的 T 細胞療法における評価系の確立

立川（川名）愛（国立感染症研究所エイズ研究センター/
東京大学医科学研究所附属病院エイズワクチン開発担当）

【研究背景】

移植後のウイルス感染症に対して、試験管内で増幅したウイルス特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法が行われ、成果を挙げている。従来は特定のエピトープに対する T 細胞を増幅する方法が行われていたが、HLA 拘束性やエピトープ情報が明らかとなっている抗原についてのみ可能であり、一部の患者しか治療対象となり得ない。近年、米国のグループを中心に開発された、ウイルスタンパク質をカバーするオーバーラッピングペプチド (OLP) を用いて増幅させたウイルス特異的 T 細胞を用いた免疫療法の有効性が明らかとなってきた。OLP を用いた増幅培養では、未知のエピトープも含め、多様なウイルス特異的 T 細胞を網羅的に刺激・増幅させることができ、HLA 遺伝子型にかかわらず、全ての患者が免疫細胞療法の適応となり得る。さらに、ウイルス特異的 T 細胞をバンク化し、HLA 一部一致第三者から提供されたウイルス特異的 T 細胞による治療も良好な成績を示している。私たちは、我が国での OLP を用いたウイルス特異的 T 細胞療法の実臨床化を目指し、開発研究を進めている。（本研究は東京医科歯科大学の森尾友宏先生、東京大学医科学研究所の高橋聰先生との共同研究である。）

数百種類に及ぶ OLP を抗原とした T 細胞の刺激培養では、網羅的に、効率良くウイルス特異的 T 細胞を増幅できる一方で、増幅されたウイルス特異的 T 細胞の標的部位（エピトープ）や HLA 拘束性についての情報を得るのは困難である。「患者体内で真に抗ウイルス効果を発揮する T 細胞＝ドナー・レシピエント間で一致している HLA 拘束性のエピトープを認識するウイルス特異的 T 細胞」の頻度、特性を捉えることは、細胞製剤としての品質管理上必須であると考える。

【研究内容】

HLA 遺伝子型の分布は人種により大きく異なるため、我が国での本細胞療法の臨床応用を考える上で、日本人集団でのウイルス特異的 T 細胞について詳細に解析し、高頻度に認識されているエピトープと、その HLA 拘束性を明らかにすることは非常に重要である。3 ウィルス由来の 6 抗原（CMV-pp65, IE1, EBV-EBNA1, LMP2, BZLF1, AdV-Penton）をカバーする OLP は 718 種類に及ぶため、個々の OLP に対する反応性を確認することは細胞数の制約から事実上不可能である。私たちは 718 種類の OLP を用いてマトリックスを作成し、96well プレート 1 枚で IFN- γ ELISpot assay を行うことで、ウイルス特異的 T 細胞の標的となっている候補 OLP を決定する系（エピトープマッピング）を構築した。少量（10-20mL）の末梢血を用いてエピトープマッピングを行い、標的部位を決定することが可能となった。HLA 拘束性の決定については、HLA 拘束性予測ソフトを用いての検討や、HLA 既知の LCL を用いての検討を行うとともに、HLA 単独発現細胞の構築を検討中である。

[今後の展望]

移植後のみならず、免疫不全状態で問題となる各種ウイルスについて、日本人集団においてウイルス特異的T細胞の標的となっているエピトープ情報のデータベース化を目指す。我が国でのウイルス特異的T細胞療法の発展に貢献できれば幸いである。

CD19 特異的キメラ抗原受容体 (Chimeric Antigen Receptor: CAR) を用いた養子免疫療法の臨床開発

大嶺 謙 (自治医科大学内科学講座血液学部門、
免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座)

[研究背景]

2011 年以来、米国の複数の施設から難治性 B 細胞性腫瘍に対する CD19 特異的キメラ抗原受容体(CD19-CAR)療法の優れた臨床成績が報告されている。遺伝子改変 T 細胞を用いた養子免疫療法は、次のがん治療戦略の大きな柱になる可能性があることから脚光を浴びており、近年、この分野へバイオベンチャーや製薬企業の積極的な参入がみられている。米国ではアカデミアと企業が連携した複数の臨床開発が進行し、2015 年の米国血液学会年会では、単施設で 100 例を超える臨床試験や企業が主導する治験の成果も報告された。中国からもまとめた臨床試験の結果が報告されている。一方、本邦においては、アカデミアあるいは企業が主導する複数の臨床試験が準備されている。

[研究内容]

2011 年 4 月に自治医科大学とタカラバイオ株式会社の間で、CAR 遺伝子治療の臨床開発ならびに新規 CAR 技術の研究開発を目的として共同研究契約が締結された。現在、自治医科大学附属病院において「再発・難治性 CD19 陽性 B 細胞リンパ腫患者に対する CD19-CAR 発現 T 細胞(CAR-T)を用いた遺伝子治療の第 1/2 相臨床研究」が進行中である。本臨床研究では、米国メモリアル・スローンケタリングがんセンターが開発した CD19-CAR 遺伝子搭載レトロウイルスベクター・SFG-1928z を利用している。治療の流れは以下である。(1)患者の末梢血有核細胞をレトロネクチンと OKT3 により刺激培養する。(2)レトロネクチン存在下に SFG-1928z を遺伝子導入する。(3)その後 10 日間までの拡大培養を経て回収した CAR-T を凍結保存する。(4)前処置としてシクロホスファミドまたはベンダムスチンを投与した後、CAR-T を 2 日間で分割輸注する。十分な CAR-T 細胞が得られ、輸注後に一定の治療反応が認められれば、2 回目の輸注も許容される。これまでに 3 例の患者が本試験に登録され、末梢血から十分な CAR-T 細胞の作製に成功した。

[今後の展望]

輸注前処置による患者制御性 T 細胞の抑制やサイトカインなどの細胞環境を調節することで、輸注された CAR-T の体内での增幅と存続の増強が期待できる。最近の臨床試験ではフルダラビンを取り入れた前処置が積極的に用いられているが、適切な治療プロトコールを確立するためには、更なる基礎的及び臨床的検討が必要である。臨床試験の患者検体を用いて、制御性 T 細胞を解析や、輸注された CAR-T における疲弊化・老化分子を解析することで、新規薬剤との併用の可能性や遺伝子改変に用いる T 細胞の適正化をはかるまでの検討材料としたい。

CD19 以外の分子を標的とした CAR の開発も積極的に行われている。米国では B 細胞性腫瘍に対する CD22 特異的 CAR などの臨床試験が既に開始されている。我々の研究室でも骨髄腫を標的とした CAR の開発が進行中である。

腫瘍中のIDOによるCD19特異的キメラ抗原受容体発現T細胞の抑制

二宮 空暢 (岐阜大学医学部附属病院 第一内科)

【研究背景】

CD19特異的キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR)発現T細胞療法は、既存の化学療法に対して抵抗性を示す急性リンパ性白血病に対して、寛解率90%という良好な成績が臨床試験で、すでに報告されている。しかし、B細胞性リンパ腫に対しては十分な効果が見られていない。同じターゲットがCD19ではあるが効果に違いがあるのは、腫瘍形態の差であると考えられる。また、固形腫瘍に対するCART細胞療法の治療成績向上は現在の検討課題である。

【当科の研究内容】

我々は、リンパ腫の腫瘍微小環境中でCART細胞が抑制されているのではないかと考え、腫瘍中のトリプトファン代謝酵素であるIDOに注目して検討を行った。これまで、IDO陽性のDLBCLは予後不良であることを我々は明らかにしている。IDO陽性および陰性B細胞性リンパ腫マウスモデルを用いてCD19CART(CD19-28z)の効果を検討した。CD19CART細胞はIDO陰性腫瘍(Raji)の増殖を有意に抑制したが、IDO陽性腫瘍(Raji-IDO)の増殖を抑制することはできなかった。In vitroでの細胞障害性は両腫瘍細胞に対して同等であり、またin vivoでのCART細胞の両腫瘍への集積も同等であったことから、IDOによって形成される微小環境がCARTに抑制的な影響を与えると考えられた。そこで、IDOによるトリプトファンの代謝産物がCART細胞に与える影響を検討したところ、トリプトファン代謝産物はCART細胞の増殖、IL2およびIFN γ の産生を抑制し、アポトーシスを誘導していることがわかった。これらの抑制作用は、3rd generation CART細胞(CD19-28-41BBz)においても同様に認められた。また、CD19CART細胞療法の臨床試験において、前処置の化学療法薬として用いられているFludarabineとCyclophosphamideがIDO陽性細胞株および患者CLL細胞のIDO発現を抑制することを明らかにした(Blood.125(25):3905-16.2015)。IDO阻害剤を併用することでIDO陽性腫瘍に対するCART細胞療法の効果を向上させる可能性がある。

【今後の展望】

CART療法をはじめとする免疫療法を固形腫瘍に対しても有効なものにするためには、なぜ効果が抑制されるのかを解明しなくてはいけない。今回の研究により、腫瘍中のIDOはCART療法における重要な抑制因子であることが明らかになったため、今後はIDOが作る微小環境中においても抑制されないCARTの作製をめざしていく。

マイナーアントител HA-1H を認識する CAR-T 細胞

稻熊容子（藤田保健衛生大学医学部 血液内科学 助教）

【はじめに】

藤田保健衛生大学は各講座(基礎・臨床)研究室以外に総合医科学研究所を有しており、基礎と臨床の分野を結び病態解明・新規治療の開発などを進める先進的な研究の場となっています。私が担当した研究の基盤となる特定の抗原を認識できるファージ抗体の作成は当時同研究所所属(現三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学/複合的がん免疫療法リサーチセンター)の赤堀泰先生に協力いただきました。血液内科研究室のある共同利用研究所では赤塚美樹教授の指導の下、研究における基本的な手技から解析まで幅広く学ぶ事ができ、このような恵まれた研究環境で勉強できたことは私にとってまたとない幸運であったと思います。そして、これが免疫療法研究の魅力に引き込まれるきっかけとなりました。

【研究背景】

同種移植は予後不良の血液悪性疾患における根治的治療の一つですが、移植後の再発治療・予防として細胞内のマイナーアントителを標的同種抗原とした CAR-T 細胞治療を想定しました。細胞内抗原ペプチドは pMHC として細胞表面に提示され T 細胞により認識されますが、移植後の再発治療・予防として応用するためにはマイナーアントителの成因となる 1 塩基多型によるアミノ酸置換を見分ける特異性が必要です。それら抗体の抗原に対する親和性の違いと CAR-T 細胞の細胞傷害性解析を研究課題としました。

【当科の研究内容】

異種反応を抑える目的でヒト MHC を導入してある HLA-A2 (HHD)マウスを HA-1^H/HLA-A2 tetramer で免疫し、脾臓細胞から 5×10^8 クローンからなるファージ抗体ライブラリを作成しました。その中からより効率的に HA-1^H/HLA-A2 に結合する抗体を抽出するため、プレートに無関係の抗原(MAGEA3/A2)を固層して HLA-A2 フレームワークに対して反応するクローンを除去し純化を進め、7 つの HA-1^H/HLA-A2 に特異的な抗体を獲得しました。このうち BIACore 解析で K_D 値 14.9nM という最も結合性の高いクローン#131 抗体を含む 3 種類のクローンを用いて、CAR-T 細胞を作成し解析を行いました。HA-1^H/HLA-A2 テトラマーによる染色性は EH6-CTL (HLA-A2 拘束性に HA-1^Hペプチドを認識する CTL クローン)と同様であり、ペプチドパルスで提示した抗原を認識し EH6 には劣るもの細胞傷害性も確認できました。しかしながら、標的抗原を内在性に強制発現させたモデルではサイトカインの放出は認めたものの有意な細胞傷害活性は認められず、今後の追加研究を踏まえ改善の余地があります。

【今後の展望】

CD19/20 を標的とした CAR-T 療法の B 細胞性悪性腫瘍における成績は素晴らしい、その好成績は標的抗原の腫瘍での発現密度が高く認識されやすいこと、また正常組織における局在により On target 効果による重篤な有害事象を回避できている点にあると考えます。この研究では移植後の再発治療・予防に CAR-T 細胞応用の幅を広げ、HA-1^H以外の細胞内のマイナー抗原も標的抗原に加えて行くことで、より腫瘍細胞特異的に細胞傷害できる可能性を含んでいます。また、今後は細胞傷害性や特異性のさらなる向上につながるようなシグナル伝達および抗原受容体部分の工夫に発展できると考えています。今後ともご鞭撻のほど宜しく御願いいたします。

免疫チェックポイント阻害剤の臨床開発と今後の展望

北野 滋久（国立がん研究センター中央病院 先端医療科）

(免疫チェックポイント阻害剤の開発状況)

現時点での同剤の国内での承認状況は、進行悪性黒色腫に対して、抗 PD-1 抗体の nivolumab が 2014 年 7 月承認、抗 CTLA-4 抗体の ipilimumab も 2015 年 7 月に承認（海外では 2011 年承認）を得ております（1）。2015 年度のがん免疫療法のトピックスとして、進行非小細胞肺がんで抗 PD-1 抗体が大規模臨床試験（CheckMate017, および 057 試験）において二次治療としてこれまでの標準治療の docetaxel を上回る成績を示し、2015 年 12 月には nivolumab が国内でも承認を得ました（2, 3）。さらに、腎細胞がんについても同様に抗 PD-1 抗体が大規模臨床試験（CheckMate025 試験）で二次治療としてこれまでの標準治療の everolimus を上回る有効性を示し、2015 年 11 月に海外で承認を得ており（4）、国内でも承認申請が開始されております。さらに、既治療進行がん（非小細胞肺がん、腎細胞がん、頭頸部がん、膀胱がん、胃がん、食道がん等）に対して後期臨床試験（第 III 相試験）で各種の抗 PD-1 抗体および、PD-1 分子のリガンドである PD-L1 分子をブロックする抗 PD-L1 抗体療法が施行および準備されています。早期試験においては、ホジキンリンパ腫（5）、B 細胞系の悪性リンパ腫、肝細胞がん、小細胞肺がん等でも有効例が報告されています。また、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体の開発に成功につづき、他の T 細胞活性化を制御（活性、抑制）する抗体療法の開発が始まってきております。また、各種がんで単独療法での成功が見えつつある中、今後は併用療法の開発競争がますます盛んになっていくことでしょう（6）。

(私自身の研究の取り組みについて)

[研究背景]

免疫チェックポイント阻害剤についての安全性と臨床効果が確かめられてきておりますが、重篤な有害事象を伴う場合もあり、一部の患者では長期生存を認めることができますものの、多くの進行固形がんにおいて免疫チェックポイント阻害剤単剤で奏功する患者は 20-40% 程度にすぎません。近年、進行がん患者において、制御性 T 細胞（regulatory T cells）、骨髓由来抑制細胞（Myeloid Derived Suppressor cells; MDSCs）が増加し、これらの細胞がエフェクター T 細胞の抗腫瘍効果低下させることがわかってきております。

[研究内容]

抗免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験登録患者（7）や切除不能大腸がんで一次標準化学療法を施行された患者（論文投稿中）における解析結果からは治療前末梢血 MDSCs の数量と予後（OS、PFS 等）との関連があることを見出し報告しております。さらに、がん患者の腫瘍組織から骨髓由来抑制細胞や腫瘍関連マクロファージを分離し、これらの細胞の細胞内外の標的抗原を探索し、免疫抑制解除を目指す新規治療開発にも取り組んで

おります。さらには、将来的には、現時点での免疫チェックポイント阻害剤は抗体製剤であるがゆえに高額ですので医療経済状況を鑑み、より低分子化した製剤の開発も目指しています。

私自身が携わっているものも含め、免疫チェックポイント阻害剤に免疫抑制細胞の働きを抑える作用を持つ薬剤を併用投与について検証する早期臨床試験（免疫チェックポイント阻害剤免疫チェックポイント阻害剤 + IDO 阻害 / anti-VEGF 作用を持つ薬剤 / 抗CCR-4 抗体など）が開始及び準備されております。免疫抑制細胞を取り除くことが動物モデル同様、臨床的に抗腫瘍効果を高めることができるかについて臨床試験を通じて検証を続けていきたいと思います。

(参考文献)

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010 Aug 19;363(8):711-23. PubMed PMID: 20525992. Pubmed Central PMCID: 3549297.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015 Jul 9;373(2):123-35. PubMed PMID: 26028407.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015 Sep 27. PubMed PMID: 26412456.
4. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26406148.
5. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015 Jan 22;372(4):311-9. PubMed PMID: 25482239.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015 Jul 2;373(1):23-34. PubMed PMID: 26027431.
7. Kitano S, Postow MA, Ziegler CG, Kuk D, Panageas KS, Cortez C, et al. Computational algorithm-driven evaluation of monocytic myeloid-derived suppressor cell frequency for prediction of clinical outcomes. *Cancer immunology research*. 2014 Aug;2(8):812-21. PubMed PMID: 24844912. Pubmed Central PMCID: 4125466.

[特別寄稿]

安全でより有効な免疫細胞療法の研究、開発

Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto

Naoto Hirano

平野 直人（プリンセスマーガレットがんセンター、トロント大学）

[研究背景]

がんに対する治療法として、化学療法、外科手術、放射線療法、標的療法等がこれまで行われてきた。しかしながらこれらの治療法の有効性は一般的に十分ではなく、新たな治療法の出現が長い間待たれていた。免疫療法は、ヒトが本来もつ免疫力を強化してがんを治療する療法で、これまでの治療法とは作用機序が異なる。最近になり、これまで否定的に捉えられていた免疫療法の有効性が、客観的、科学的データに基づいて認められ、がんに対する新たな治療法として 日本を含む各国で認可されつつある。

[研究内容]

免疫療法の中でも T 細胞を用いた免疫細胞療法は、がんに対する免疫学的記憶を患者体内に樹立することができる点が特徴である。我々は、独自の基礎研究、橋渡し研究、臨床研究を通して、少なくとも一部の患者においては、T 細胞を用いた免疫細胞療法が期待通りがんに対する免疫学的記憶を樹立でき、抗腫瘍効果をもたらすことを示してきた。しかしながら、看過できない有害事象（副作用）を時として伴うことも事実である。免疫細胞療法の有効率をさらに引き上げること、対象となるがんの種類を広げること、そして有害事象（副作用）を軽減することを目標に、免疫細胞療法の基礎研究、橋渡し研究、臨床研究を続けている。

[今後の展望]

今後、免疫細胞療法を含めた免疫療法ががん治療の根幹の一つをなしていくことは間違いない。安全で、より有効な免疫療法、及び免疫療法と化学療法、放射線療法、標的療法との併用療法を研究、開発することが、今後のがん治療の発展のために重要であろう。

第8回血液疾患免疫療法学会学術集会の開催に向けて

このたび、第8回血液疾患免疫療法学会学術集会を本年9月3日に札幌市の北海道大学医学部学友会館“フラテ”にて開催させていただくことになりました。本学術集会を主催させていただきますことは、大変光栄なことであり、会員の皆様には心よりお礼申し上げます。

本学会は、血液疾患の免疫療法に関する基礎ならびに臨床研究に携わる研究者間の活発な討論の場を形成し、この分野の発展に寄与することを目的として2009年に発足しました。これまで7回を重ねてきた血液疾患免疫療法研究会を、さらなる発展をはかるべく、昨年、学会と改称いたしました。この大切な時期に学術集会を主催することとなり、大きな責任を感じております。

近年のがん免疫療法の進歩はめざましく、2013年米国科学雑誌サイエンスのブレークスルーに選ばれたことは記憶に新しいと思います。まさに免疫療法ががん治療の表舞台に登場し、再び脚光を浴びています。そこで、今回の学術集会のテーマは、開催地の地理的な面と学術上の最先端という意味で、“造血器免疫のフロンティア”というざっくりした形にしました。最近のがん免疫療法への関心の高さの大きな要因は、免疫チェックポイント阻害薬の登場と考えられます。CTLA-4、PD-1、PD-L1などに対する抗体薬は、悪性黒色腫の治療スキームに変革を生じ、肺癌などでも大きな変化が起きようとしています。一方、造血器腫瘍では、自家移植やブレンツキシマブベドチン不応例を多数含む再発・難治性のHodgkinリンパ腫患者を対象とした臨床試験において、PD-1抗体の非常に高い奏効率が示され、注目されています。また、造血器腫瘍においては、遺伝子改変T細胞療法、特にCD19-CAR T細胞療法の優れた治療効果が示され、再発・難治性ALLに対して70～90%という驚異的な効果が報告されています。このような状況から免疫療法への期待感が高まっていますので、免疫チェックポイント阻害、CAR-T細胞、TCR遺伝子改変T細胞療法の現状と将来を展望するシンポジウムを企画する予定です。

昨年の学術集会は、小澤敬也会長のもと257名という過去最多の参加者を数えました。今回もこの上昇ムードを維持し、さらに参加者増を目指したいと思います。9月は暦では初秋とは言え、本州はまだうだるような残暑の季節。初秋の札幌で、北海道の秋の味覚を堪能していただき、夏バテを解消して、リフレッシュする良い機会になると思います。涼しい札幌で、大いに語り合おうではありませんか。北海道新幹線開業で、ぐっと身近になつた北の大地で、皆様の参加を心よりお待ちしております。

第8回血液疾患免疫療法学会学術集会
会長 小笠原正浩
(社会医療法人北楡会 札幌北楡病院 血液内科)

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 真一郎

血液疾患免疫療法研究会の Newsletter 第 7 号をお届け致します。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東京大学伊藤国際学術研究センターで開催されました。小澤会長のもと、東大医科研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。今回小澤先生が企画された血液疾患に対する基礎研究から臨床研究まで研究会は、まさしく血液疾患に関する基礎研究と臨床研究の双方の極めて興味深い演題が沢山続きました。また小澤会長の御尽力で各方面から大勢の参加者がいらっしゃったのも今回の特徴で、良い交流の場となった学術集会でございました。今回のニュースレターでは、「新しい考えに基づく T 細胞養子免疫療法」をテーマに発表者の中からご寄稿いただきました。また、海外からの情報をいただけるように Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto で研究室を主宰されている平野直人先生にもお願ひして米国での状況についてご寄稿いただきました。ご寄稿いただきました皆様に、ご協力いただきましたこと心より深謝致します。

今年は、9 月 3 日に札幌で社会医療法人北楡会札幌北楡病院血液内科・小笠原正浩先生を会長として、第 8 回血液疾患免疫療法学会学術集会が開催されます。小笠原先生が免疫チェックポイント阻害、CAR-T 細胞、TCR 遺伝子改変 T 細胞療法の現状と将来を展望するシンポジウムを企画されておられます。北海道大学医学部学友会館“フラテ”で熱い議論が繰り広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
藤井真一郎

表紙説明
東京大学伊藤国際学術研究センター
写真提供：理化学研究所 伊豫田智典先生

会 告

第8回血液疾患免疫療法学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：2016年9月3日（土）午前・午後

開催場所：北海道大学学術交流会館“フラテ”

<http://sihds8.hkdo.jp/>

会長：小笠原正浩（社会医療法人北楡会 札幌北楡病院 がん免疫細胞療法センター長 血液内科部長）

編集・発行 血液疾患免疫療法学会・事務局
大阪大学大学院医学系研究科
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: info@sihds.org
