

血液疾患免疫療法学会
Newsletter
Vol.8



平成29年4月

Society of Immunotherapy for Hematological Disorders (SIHDS)

Newsletter (Vol. 8)

— 目 次 —

1. 「第8回血液疾患免疫療法学会学術集会を終えて」
小笠原 正浩（第8回血液疾患免疫療法学会学術集会 会長）
札幌北楡病院血液内科、免疫細胞療法センター長・・・3
2. 「がん細胞では異常な TAP 分子によりエピトープを提示する」
岡村 文子（愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部）・・・4
3. 「急性骨髄性白血病に対する WT1 ワクチン療法」
中田 潤（大阪大学医学部 癌ワクチン療法学寄附講座）・・・6
4. 「がん幹細胞を標的としたがん免疫療法の開発」
保仙 直毅（大阪大学大学院 医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座）・・・8
5. 「成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対するペプチドパルス樹状細胞療法の検討」
安藤 聡美（東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 免疫治療学分野）・・・10
6. 「ダサチニブ治療中のフィラデルフィア染色体陽性白血病患者におけるサイトメガロウイルス関連 NK 細胞の活性化」
石山 賢一（京都大学大学院 医学研究科 血液・腫瘍内科学講座）・・・12
7. 「DNAM-1 を分子標的とした急性 GVHD の治療法開発」
渋谷 和子（筑波大学 医学医療系 免疫制御医学研究室）・・・14
8. 「がん（腫瘍）微小環境における Interleukin-34」
Muhammad Baghdadi（北海道大学 遺伝子病制御研究所 免疫生物分野）・・・16
9. 「難治性血液悪性疾患に対する集学的 NK 細胞療法の開発研究」
田中 淳司（東京女子医科大学 血液内科学講座）・・・18
10. 「第9回血液疾患免疫療法学会学術集会の開催に向けて」
第9回血液疾患免疫療法学会学術集会 会長 渋谷 彰
（筑波大学生命領域学際研究センター 医学医療系、教授）・・・19
11. 編集後記 20
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8回血液疾患免疫療法学会学術集会を終えて

小笠原 正浩（第8回血液疾患免疫療法学会学術集会会長、
札幌北楡病院血液内科、免疫細胞療法センター長）

第8回血液疾患免疫療法学会学術集会を平成28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き、無事に終了できましたことを本学会に参加されました皆様、協賛企業、事務局の方々に心より感謝申し上げます。

当日は初秋の札幌としては少し蒸し暑い気候でしたが、穏やかな学会日和となりました。参加者数は、会員44名、非会員17名、招待者12名、研修医・コメディカル・学生42名で合計115名でした。昨年の257名の半分以下となりましたが、研修医・コメディカル・学生の参加が比較的多く、血液疾患の免疫療法に関心を持つ若い世代の参加者が増えたことは、本学会の発展に大いにプラスになるのではないかと思います。

今回は“造血器免疫のフロンティア”をテーマとしましたが、口演21題、ポスター発表11題の演題を頂き、感謝申し上げます。造血器免疫に関する最新の興味深い研究報告が多く、基礎研究も多数あったため、より充実した内容になったのではないかと思います。

免疫チェックポイント阻害薬の登場によってがん免疫療法への関心が高まっており、抗PD-1抗体がHodgkinリンパ腫に保険適応されるのが間近な状況でしたので、シンポジウムでは5名の先生に免疫チェックポイント阻害に加えて、CAR-T細胞、TCR遺伝子改変T細胞療法と幹細胞ワクチンに関する最新の話題を提供していただきました。

シンポジウムに先立つランチョンセミナーでは、慶応義塾大学の河上裕先生に、がん免疫療法の現状と今後の展望を詳細に総括いただき、イブニングセミナーでは、東京女子医大の田中淳司先生から造血器疾患免疫療法におけるNK細胞の役割についてご講演いただきました。

いずれの演題に対しても例年通りの活発かつディープな討議が多く、充実した学術集会になったと思います。

第4回学術集会から1日のみ開催となりましたので、今回もその形式を踏襲し、1日に集約しましたが、そのためには2泊しなければならない方が多く、結果的にご不便をお掛けしたのではないかと反省しています。

懇親会では、北海道の秋の味覚に舌鼓を打ちながら、大いに語り、親交を深め、夏バテを解消して、リフレッシュする良い機会になったのではないかと思います。

新たな局面を迎えた造血器疾患に対する免疫療法の基礎および臨床研究のさらなる発展に期待が高まる状況のなか、次回の学術集会は、渋谷彰会長（筑波大学医学医療系免疫学教授 兼 生命領域学際研究センター教授）のもと、平成29年9月30日一橋大学一橋講堂にて開催されます。9月に東京でお会いし、大いに語り合おうではありませんか。

がん細胞では異常な TAP 分子によりエピトープを提示する

岡村 文子 (愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部)

[研究背景]

がん細胞にはしばしば免疫細胞による攻撃から逃れる免疫回避機構が備わっている。PD-L1 や CTLA-4 といった免疫チェックポイント分子、IDO や arginase などの阻害物質、抗原提示機構の変化などである。中でも抗原提示機構において、提示している HLA 遺伝子や β_2 microglobulin 遺伝子、および抗原提示機構に関わる transporter associated with antigen processing (TAP) 遺伝子や tapasin 遺伝子の欠失を伴う非可逆的な変化と TAP 遺伝子や tapasin 遺伝子の発現低下といった可逆的な変化に大別される。TAP 分子に関してはウイルス由来阻害分子が発見されており、ウイルス感染細胞においては TAP を必要とする TAP 依存のエピトープと TAP を必要としない非依存のエピトープが存在することが明らかとなっている。一方、肺癌細胞株では TAP の一塩基置換によるアミノ酸変異により、TAP 依存のエピトープが産生されなくなることが報告されている。また多くのエピトープペプチドが TAP 依存で、TAP の変化に伴い供給されるペプチド量の減少により細胞表面の HLA の発現が低下することがわかっている。これまでがん細胞において TAP 遺伝子の変化に対する CTL 応答は詳しくわかっていないため、CRISPR/Cas9 システムにより TAP2 遺伝子を標的としてゲノム編集法を行って、TAP2 遺伝子改変がん細胞を作製して CTL による免疫応答を解析した。

[研究内容]

TAP2 を標的として CRISPR/Cas9 システムによりゲノム編集法を様々ながん細胞で行い、効率がやや良かった膵臓癌細胞株 KP-3 から限界希釈法にてクローンを樹立した。得られたゲノム編集クローンにおいて TAP2 遺伝子の DNA 配列を調べたところ、全くゲノム編集されていなかったクローン(intact 群)、ゲノム編集されていたが数個のアミノ酸変異を有していて TAP2 蛋白質の発現が微弱ながらも保持されていたクローン(アミノ酸変異群)、ゲノム編集の結果両アリルともにストップコドンの挿入により遺伝子が破壊されていたクローン(null 群)が得られた。細胞表面の HLA の発現は TAP2 遺伝子のゲノム編集に伴い、低下したものの全く発現しない状態にはならなかったことから何らかのエピトープが提示されていることが示唆された。続いてこれらの細胞に対して CTL 応答を調べた。エピトープ生成において TAP を必要とする CTL は TAP2 intact 群には反応したが TAP2 null 群には全く反応しなかった。一方で TAP の発現が低下した時や機能を阻害された時にのみエピトープが生成される CTL はアミノ酸変異群にのみ反応した。

[今後の展望]

これまでエピトープ生成の観点から TAP に関して依存性か非依存性かのみ論じられて

きた。しかしながら、TAP を必要としながらも、機能が低下している時にのみ生成されて提示されるエピトープが存在することが明らかとなった。このようなエピトープは CTL に抗原提示を行う樹状細胞においては生成されていないと推測される。すなわちがん患者体内において TAP 異常のあるがん細胞は CTL から逃避できるようになっていると考えられる。一方で TAP 異常時に提示されるエピトープはがん細胞でのみ提示されている、いわゆるネオアンチゲンの一種であると考えられている。こういったがん細胞を免疫の標的として逃さない工夫をこらした免疫療法を今後提案していきたいと考えている。

急性骨髄性白血病に対する WT1 ワクチン療法

中田 潤 (大阪大学医学部 癌ワクチン療法学寄附講座)

[研究背景]

我々のグループでは、WT1 蛋白を発現する様々な癌種に対し WT1 ペプチドワクチンを用いた臨床試験を行ってきた。急性骨髄性白血病の分野では WT1-mRNA は分子マーカーとして保険適応検査ともなっており、WT1 ワクチン療法のよいターゲット疾患の 1 つである。しかし、一方で急性骨髄性白血病は非常に急速進行性の疾患であり、腫瘍量が多い状況では腫瘍の勢いを抑えることが困難であり、ワクチン療法の適応や実施時期を適切にプランニングすることが治療戦略に重要と思われる。2001 年より実施した Phase I 臨床試験において、数例の分子残存症例が治癒したと思われた背景から、化学療法により血液学的に寛解となるも、分子残存を含め再発ハイリスクな症例に焦点を絞り、最終化学療法後に維持療法として WT1 ペプチドワクチンを行う Phase II 臨床試験を開始した。

[研究内容]

我々は 2011 年 5 月 12 日より「急性骨髄性白血病の化学療法後寛解例に対する WT1 ペプチド免疫療法の第 II 相臨床試験 多施設共同研究 (UMIN-ID:000015870)」を行っている。2015 年 7 月までにエントリーされた 20 例に対し中間解析を行った。20 例中 16 例が 60 歳以上と高齢白血病であり、13 例で分子マーカーの残存を認めており、いずれも早期の再発が予測される症例であったが、1 年 RFS が約 55%、2 年 RFS が約 23%、2 年 OS は 40% とよい臨床結果であった。特に CBFβ/MYH11 (疾患特異的遺伝子) 残存症例がワクチン後に分子寛解となり長期生存するなど、その効果が可視的な症例も散見された。

免疫動態の解析では、WT1 特異的 CTL の頻度(% / CD8 T 細胞)が、WT1 ワクチン投与前、投与 1 か月後の双方で、予後良好群において予後不良群より有意に高く、ワクチン治療開始前の WT1 特異的 CTL 頻度が予後予測因子となりえた。また、この頻度は WT1 ワクチン投与により、投与前よりも増加していた。以上の免疫動態の解析結果から、化学療法中に WT1 特異的 CTL が誘導されており、化学療法後早期に WT1 ワクチンを開始することで、その WT1 特異的 CTL が維持・増強され、臨床効果につながったと推察された。

[今後の展望]

昨今、ペプチドワクチン療法や check point 阻害剤などの抗腫瘍免疫療法と、既存の化学療法や放射線療法との併用効果がクローズアップされている。本臨床試験でも化学療法に続いて WT1 ワクチン療法を開始することで、化学療法中に誘導された WT1 特異的 CTL がワクチン療法で増強・維持され、よい臨床結果につながったと思われた。現在は化学療法後に造血が回復するのを待ってから介入しているが、今後は化学療法中などより早期に介入することで併用効果を期待するとともに、ヘルパーペプチド等のさらなる治療効果の

増強因子の併用を考えている。また、本臨床試験の結果に基づき、今後は大規模スタディを組み治療の有効性のエビデンスを確立していく予定である。

がん幹細胞を標的としたがん免疫療法の開発

保仙 直毅 (大阪大学大学院 医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座)

[研究の背景]

多くのがんが未だに治癒できないのは、がんの中に存在するがん幹細胞が既存の治療法によって排除できないからである。したがって、がん幹細胞を排除するためには、既存の治療法とは異なる戦略が必要である。中でも、抗体療法を含めた免疫療法は、既存の殺細胞性の薬剤や分子標的薬とは作用機序が異なり、特に dormant な細胞に対しても効果を発揮するという点から、がん幹細胞の排除に役立つと考えられている。

[研究の内容]

私は大阪大学の杉山治夫先生の研究室で白血病細胞および正常造血幹・前駆細胞における WT1 遺伝子の発現を single cell RT-PCR 法で検討するということから研究を開始し、正常造血前駆細胞にも WT1 遺伝子を高発現する細胞が非常にわずかに存在し、それが白血病患者では著増するということを明らかにした。この研究を通して、私はヒトが白血病になるには、まずその親となる“白血病幹細胞”ができ、それが白血病クローンを拡大していくのだから、白血病を治癒するためには、その“白血病幹細胞”を排除する方法を考えることが重要であると考えた。そこで、2003 年から、ちょうど“がん幹細胞”の研究に重点を置こうとはじめていた Stanford 大学の Weissman 研究室に留学し、“白血病幹細胞”の研究を開始し、ヒト急性骨髄性白血病幹細胞に特異的な抗原として CD96 を同定した。2007 年に帰国してからは、対象疾患を同じ血液がんである多発性骨髄腫に変え、同じように“がん幹細胞を同定し、それを標的とした抗体療法を開発する”という戦略で研究を続けている。急性骨髄性白血病では未分化な細胞ががん幹細胞であるのと異なり、多発性骨髄腫幹細胞は終末分化細胞である形質細胞のレベルに存在することを明らかにした。したがって、骨髄腫幹細胞を排除するためには、すべての骨髄腫形質細胞に発現する抗原を標的とすれば良い。そこで、CD138 陰性の未分化な細胞も含め全ての骨髄腫細胞に発現している抗原でかつ著明な抗骨髄腫効果を持つ抗体として CD48 抗体を同定した。CD48 抗体は海外の製薬企業によって実用化され、今後骨髄腫に対する治験が行われる予定になっている。我々は、さらにがん特異的な抗原を求めて、研究を続けた。具体的には、抗骨髄腫細胞モノクローナル抗体ライブラリーを自作し、その中から骨髄腫特異的抗体を同定し、さらにその抗原を明らかにするという戦略である。その結果、骨髄腫特異的タンパクではなく、立体構造や翻訳後修飾を認識する非常にユニークな骨髄腫特異的抗体を得ることができた。また、これらの基礎研究と並行して、私は杉山先生の研究室の一員として、WT1 ワクチン免疫療法、特にその造血幹細胞移植後への応用を臨床研究としてさせていただいており、移植でも難治な患者群において WT1 ワクチンによる再発予防の可能性を示してきた。非常に幸運なことに、その中で蓄積してきた T 細胞を用いた免疫療法の知

識と、私が長年行ってきた抗体療法の研究とをうまく融合させるテクノロジーである CAR T 細胞療法がここ数年の間に急速に進歩し注目を集めている。そこで、我々も、前述の骨髄腫特異的抗体を用いた免疫療法の開発へと研究を進め、新規抗骨髄腫 CAR T 細胞の開発に成功した。現在医師主導治験に向けての準備が行われている。

[今後の展望]

開発した新規 CAR T 細胞療法の実用化を行う。特に、米国で行われているような translational research をわが国でも可能にするためにも、わが国で臨床試験まで持つて行くことが大切だと考えている。さらに、同定した標的分子は骨髄腫幹細胞とニッチとの interaction において重要な機能を有しており、その解析を深めることにより、再度、がん幹細胞の分野への貢献を試みている。

成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対するペプチドパルス樹状細胞療法の検討

安藤 聡美 (東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 免疫治療学分野)

[研究背景]

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染によって引き起こされる極めて予後不良の CD4⁺ T 細胞の悪性腫瘍であり、感染者の約 5% に発症します。現在、化学療法や造血幹細胞移植に加え、抗 CCR4 抗体による治療法が新たに加わり、ATL の治療成績は向上してきましたが、再発・再燃、移植関連死なども多く依然として長期寛解率は高くないのが現状です。また、無症候性キャリア (AC) に対する ATL 発症予防ワクチンも未だ開発されていません。

ウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) はウイルスやウイルス感染細胞の増殖を制御する重要な役割を担っていますが、ATL 患者では HTLV-1 特異的 CTL、特に感染者体内でドミナントに存在する HTLV-1 Tax 特異的 CTL (Tax-CTL) 応答が非常に低くその役割を果たせていないと考えられています。また、ATL 患者の樹状細胞 (DC) が数的にも機能的にも低下していること、感染者から誘導した単球由来 DC (MoDC) は健常者に比べて成熟しにくいことが報告され、抗原提示細胞の機能低下は Tax-CTL が本来の役割を果たせない要因の 1 つとなっていると考えられています。一方、同種造血幹細胞移植で長期寛解を維持している ATL 患者では、細胞傷害活性を持つ Tax-CTL が保持されていることがわかり、Tax-CTL もまた長期寛解に寄与していることが示唆されています。これらの知見を考慮すると、感染者から機能的な MoDC を誘導できれば、ATL/感染細胞に特異的な CTL の誘導にはウイルス (外来抗原) を標的とした DC 免疫療法が適していると考えられ、前治療を受けた ATL 患者における残存病変の制御、寛解維持への貢献が期待されます。

[研究内容]

私たちは、九州がんセンター、九州大学と共同で ATL に対する Tax ペプチドパルス樹状細胞療法の臨床研究を実施し、Tax-CTL を中心に免疫解析を行ってきました。その結果、本試験に参加されたすべての患者 (3 名) で、ワクチン接種後、機能的な Tax-CTL が誘導されていました。1 名の患者は Tax を発現できない ATL 細胞が増殖してきたため、他の治療を開始しましたが、残りの 2 名は無治療期間が 3 年以上続いており、Tax-CTL の機能も保持されていることがわかりました。また、この 2 名の患者では NK 細胞の頻度と ATL の腫瘍マーカーである soluble IL-2 receptor (sIL-2R) が逆相関関係にあることがわかり、Tax-CTL だけでなく NK 細胞もこの 2 名の患者の長期寛解に貢献している可能性が考えられました。

HTLV-1 の主要感染経路である経口感染により HTLV-1 感染させたラットでは、Tax-CTL が抗原に対して不応答になっており、このような持続感染ラットに対して Tax エピトープペプチドを提示させた骨髄由来 DC を接種すると、増殖能および IFN γ 産生能を保持した Tax-CTL が誘導され、結果的に持続感染量を下げることがわかりました。さらに、ほとん

どの ATL 患者や AC から誘導した MoDC は、抗原特異的 CTL を効率良く増殖させる能力を持っており、DC 療法のツールとして使用可能であることがわかりました。以上の結果から、DC 療法は免疫抑制状態下でも機能的な Tax-CTL を誘導し、結果的に ATL 細胞や感染細胞の増殖を制御できる可能性が示唆されました。

[今後の展望]

これら臨床研究と基礎研究の結果から、DC 療法は HTLV-1 特異的 CTL 応答が低く、抗原提示細胞の機能低下が認められる ATL に対して有効であることが期待されますが、抗原にペプチドを用いているため、特定の HLA 型を持つ患者に適応が制限されています。また、以前私たちは Tax-CTL の著しい機能低下を示す AC が存在することを報告しておりますが、このような AC に対しても、発症予防ワクチンとして使用できると考えられます。今後は、どの HLA 型の患者にも適用可能な DC 療法の確立を目指して研究を進めていくつもりです。

[謝辞]

本研究は、当研究室の長谷川温彦助教、神奈木真理教授のご指導の下進めており、末廣陽子先生（九州がんセンター）、前田裕弘先生（大阪南医療センター）に血液検体を提供していただいております。

略儀ながら紙上をもって深くお礼申し上げます。

ダサチニブ治療中のフィラデルフィア染色体陽性白血病患者における サイトメガロウイルス関連 NK 細胞の活性化

石山 賢一（京都大学大学院 医学研究科 血液・腫瘍内科学講座）

[研究背景]

フィラデルフィア染色体(Ph)陽性白血病の治療はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の登場によって劇的に改善された。現在本邦ではイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ(DA)の3つのTKIが第一選択薬として使用可能である。近年、DA治療中の一部の患者においてNK細胞やCD8陽性T細胞からなる顆粒リンパ球(Large granular lymphocyte : LGL)の増加を認め、これが高い治療効果と相関することが報告されている。LGLの増加はほぼサイトメガロウイルス(CMV)既感染者にのみ見られるが、CMVの再活性化を認める患者はごく一部であることから、CMVの関与は明らかにされていない。一方で、CMV感染はNK細胞の分化を促進し、NKG2C、CD57陽性の高分化型NK細胞の割合を増加させることが報告されている。我々は、DA服用患者において、主にNK細胞が増加していることを見出したことから、詳細にNK細胞マーカーを解析し、NK細胞増加のメカニズムを探索した。

[研究内容]

CMV既感染(CMV⁺)のDA服用患者では30名のうち17名でNK細胞の増加を認め、CMV再活性化は9名に認めた。一方でCMV未感染(CMV⁻)のDA服用患者6名ではNK細胞増加を認めなかった。NKG2C、CD57の発現割合はCMV⁺群でCMV⁻群より有意に高かったが、TKI間の違いは明らかではなかった。しかし、主成分分析(PCA)によって、CMV⁺DA患者ではほぼ全例において、CMV関連高分化型NK細胞が増加していることが明らかになった。更に、Ph陽性白血病患者の約半数は、初診時に既に健常者群より高分化型NK細胞の割合が増加し、そのような患者ではDA治療後早期にNK細胞が増加し、高い治療効果を獲得した。以上のことより、DA治療中に増加するLGLの主体がCMV関連高分化型NK細胞であることから、LGL増加のメカニズムとして無症候性のCMV再活性化の関与が強く示唆された。更に白血病発症によってもCMV関連高分化型NK細胞が増加し、治療前の高分化型NK細胞の割合はその後のDA治療によるLGLの増加を予測する重要な因子と考えられた。

[今後の展望]

慢性骨髄性白血病のダサチニブ治療中止後の無治療寛解(TFR)維持例ではNK細胞が有意に多いとの報告があり、活性化したCMV関連NK細胞がTFR維持に寄与している可能性がある。今後、TFR維持例においてどのようなNK細胞が増えているか検討する必要があると考えられる。また、ダサチニブによるNK細胞の活性化を捉えるのは詳細な解析を必要とし、実臨床では困難なため、現在、NK細胞が活性化していることを示す簡便な

バイオマーカーを探索している。また、活性化した一部のNK細胞はPD1を発現したアナジューな表現型を示すことから、抗PD1抗体を用いたNK細胞の機能解析も行っている。

DNAM-1 を分子標的とした急性 GVHD の治療法開発

渋谷 和子（筑波大学 医学医療系 免疫制御医学研究室）

[研究背景]

急性移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)は、骨髄移植における最も重篤な合併症であり、移植の成否を左右するばかりでなく、生命予後にも直接影響する。我が国の骨髄移植症例の約 3 分の 2 に合併するなど発症頻度は高いが、現在、治療はステロイドなどの非特異的な免疫抑制剤が主体であり、急性 GVHD に対する特異的な治療法の早急な開発が望まれている。

急性 GVHD 病態は、移植されたドナー T 細胞がレシピエントのアロ抗原を非自己として認識し、レシピエント細胞に対し細胞傷害をきたすことで発症する。近年、この反応には CD8⁺T 細胞の細胞傷害活性や、Th1 型免疫応答が関与していることが明らかになってきており、これらの免疫応答の人為的制御法の開発が急性 GVHD の克服につながると考えられる。

[研究内容]

DNAM-1 は T 細胞や NK 細胞をはじめとした免疫細胞に発現する活性化受容体である⁽¹⁾。これまでに私たちは DNAM-1 が CD8⁺T 細胞の細胞傷害活性の惹起や CD4⁺T 細胞の Th1 分化誘導などの機能を有することを明らかにしてきた⁽²⁻⁸⁾。さらに、私たちはマウスの急性 GVHD モデルにおいて、DNAM-1 が病態の増悪に関与していること、DNAM-1 を分子標的とした抗体療法にて急性 GVHD の病態が改善することを見出した⁽⁹⁾。しかし、ヒトの急性 GVHD 病態においても DNAM-1 が分子標的療法の対象となりうるかについては不明であった。

今回、ヒトの急性 GVHD における抗ヒト DNAM-1 抗体投与の病態改善効果を検証するために、私たちは超免疫不全マウス(NOG マウス)にヒト DNAM-1 のリガンドであるヒト CD155 を遺伝子導入し、ヒト CD155 発現 NOG トランスジェニックマウスを樹立した。さらに、このマウスをレシピエントとして、ヒト末梢血を移入し、ヒト型急性 GVHD 病態をマウス体内で再現する系を確立した。また、新たに抗ヒト DNAM-1 抗体 31 クローンを樹立し、リガンドに対する中和能がもっとも高い 1 クローンを選択した⁽¹⁰⁾。これらを用いて検証した結果、抗ヒト DNAM-1 抗体投与により、マウス体内で再現されたヒト型急性 GVHD に対する予防効果ならびに治療効果を認めた。このことより、ヒトの急性 GVHD においても DNAM-1 が分子標的療法の対象となりうる可能性が示唆された。

[今後の展望]

ヒト化マウスを用いて、マウス体内でヒト型急性 GVHD 病態を再現したモデルにおいて、抗ヒト DNAM-1 抗体投与による急性 GVHD 予防効果と治療効果を認めた。今後は本抗体

の CDR をもとにヒト化抗体を作製し、臨床応用をめざす。

(参考文献)

1. Shibuya A, Campbell D, Hannum C, Yssel H, Franz-Bacon K, McClanahan T, Kitamura T, Nicholl J, Sutherland GR, Lanier LL, Phillips JH. DNAM-1, a novel adhesion molecule involved in the cytolytic function of T lymphocytes. *Immunity* 4:573-81 1996
2. Shibuya K., Lanier L.L., Phillips J.H., Ochs H.D., Shimizu K., Nakayama E., Nakauchi H. and Shibuya A. Physical and functional association of LFA-1 with DNAM-1 adhesion molecule. *Immunity*. 11:615-623. 1999
3. Kojima H., Kanada H., Shimizu S., Kasama E., Shibuya K., Nakauchi H., Nagasawa T., Shibuya A. CD226 mediated platelet and megakaryocytic cell adhesion to vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 278:36748-36753, 2003
4. Shibuya K., Shirakawa J., Kameyama T, Honda S-I, Tahara-Hanaoka S., Miyamoto A., Onodera M., Sumida T., Nakauchi H., Miyoshi H., Shibuya A. CD226 (DNAM-1) is involved in LFA-1 costimulatory signal for naïve T cell differentiation and proliferation. *J. Exp. Med.* 198:1829- 1839, 2003
5. Tahara-Hanaoka S., Shibuya K., Onoda Y., Zhang H., Yamazaki S., Miyamoto A., Honda S., Lanier L., Shibuya A., Functional characterization of DNAM-1 (CD226) interaction with its ligands PVR (CD155) and Nectin-2 (PRR-2/CD112) *Int. Immunol.* 16:533-538, 2004
6. Shirakawa J, Shibuya K, Shibuya A. Requirement of the serine at residue 329 for lipid raft recruitment of DNAM-1 (CD226). *Int Immunol.* 17:217-23. 2005
7. Tahara-Hanaoka S., Shibuya K., Kai H., Miyamoto A., Morikawa Y., Ohkochi N., Honda S., Shibuya A. Tumor rejection by the poliovirus receptor family ligands of the DNAM-1 (CD226) receptor. *Blood.* 107:1491-1496. 2006
8. Iguchi-Manaka A., Kai H., Yamashita Y., Shibata K., Tahara-Hanaoka S., Honda S., Yasui T., Kikutani H., Shibuya K., Shibuya A. Accelerated Tumor Growth in Mice Deficient in DNAM-1 Receptor. *J. Exp. Med.* 205:2959-2964. 2008
9. Nabekura T., Shibuya K., Takenaka E., Kai H., Shibata K., Yamashita Y., Harada K., Tahara-Hanaoka S., Honda S., Shibuya A. Critical role of DNAM-1 (CD226) in the development of acute graft-versus-host disease in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107:18593-18598. 2010
10. Okumura G., Abe F., Hirochika R., Shibuya A., Shibuya K., Development and characterization of novel monoclonal antibodies against human DNAM-1 *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.* 2017 in press

がん（腫瘍）微小環境における Interleukin-34

Muhammad Baghdadi（北海道大学 遺伝子病制御研究所 免疫生物分野）

【研究背景】

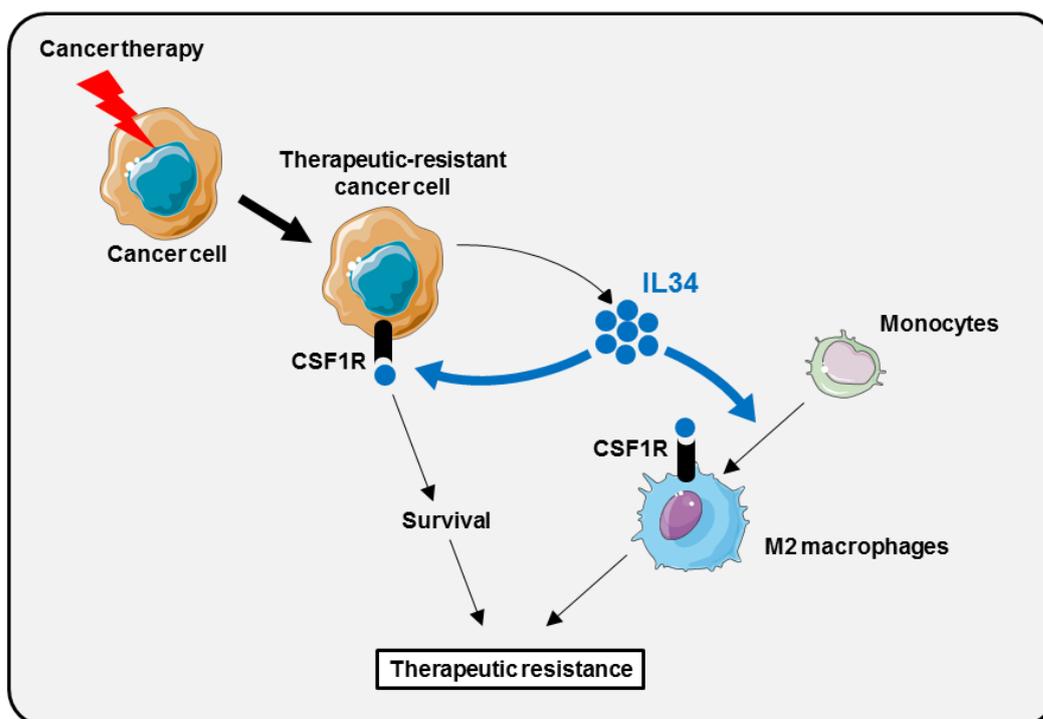
がん（腫瘍）は、がん細胞だけでなく様々な細胞集団も含めて成り立っている。がん微小環境において、免疫細胞はがんを排除しその増殖を抑制する働きがあるとされるが、がんは免疫抑制因子を産生することで、自己の増殖を助けていることが知られている。我々は最近、あるがん細胞由来のサイトカイン Interleukin (IL) -34 が腫瘍微小環境を免疫抑制化することで、抗がん剤耐性に関与していることを発見した。IL-34 は、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) と同様に、単球やマクロファージに発現する CSF1 レセプター (CSF1R) に対するリガンドとして 2008 年に発見された (Lin H, et al. 2008)。IL-34 は、M-CSF と同様に骨髄細胞の CSF1R シグナルを活性化することで骨髄細胞の分化・増殖・生存に関与する他に、生理的に皮膚のランゲルハンス細胞や脳のミクログリアの発生に関わる特徴を持つことが報告されている。IL-34 と M-CSF ではアミノ酸配列レベルでの相同性は乏しく、また CSF-1R における結合部位および親和性も異なり、相違する作用が注目されている。その為、免疫抑制に働く腫瘍関連マクロファージ (TAM) の分化誘導への関与を含め、その機能の解明は非常に重要である。

【研究内容】

我々の研究では、肺癌細胞株 (A549) に、抗がん剤であるドキソルビシンの刺激を継続的に行うことで、ドキソルビシン耐性獲得株、A549-Doxorubicin resistance (A549-DR) を作製したところ、その A549-DR では IL-34 の産生が非耐性株と比較し顕著に亢進していることがわかった。さらに、我々の各種検討において、産生された IL-34 は、腫瘍微小環境においてがん細胞自身の生存能を強化させ、さらに、腫瘍関連マクロファージ (TAM) の分化を促進させることでがん細胞自身の生存延長に寄与していることを発見し報告した。(Baghdadi, et al. 2016)

【今後の展開】

我々は様々ながんに着目しているが、その中のひとつに卵巣がんがある。卵巣がんの治療は、手術療法が第一選択となるが、多くの場合、術後抗癌剤治療が必要となる。一般的に、卵巣がんの初回抗がん剤治療の奏功率は良いとされているが、半数以上で抗がん剤耐性を獲得し再発してしまうことから、現在我々は抗がん剤耐性卵巣がんと IL-34 の関連を研究している。その他にも、抗がん剤のみならず、治療抵抗性を獲得した様々な種類のがん細胞と、IL-34 の関連の研究も行っているところである。



がん治療抵抗性における IL34 の役割

Reference

Baghdadi et al. Chemotherapy-induced IL34 enhances immunosuppression by tumor-associated macrophages and mediates survival of chemoresistant lung cancer cells. *Cancer Research* 76 (20): 6030 – 6042 (2016)

難治性血液悪性疾患に対する集学的NK細胞療法の開発研究

田中 淳司（東京女子医科大学 血液内科学講座）

[研究背景]

血液疾患免疫療法における同種免疫応答や抗腫瘍免疫においてNK(natural killer)細胞は、T細胞と比較して重要度は低くいわば脇役と考えられてきました。しかしNK細胞とT細胞の細胞障害作用のベクトルは全く反対であり、まさに鏡の表と裏の関係にあるため、抗腫瘍免疫においてはお互いが補完し合う関係にあるとも言えます。NK細胞は事前の感作を必要とすることなくHLA class I分子の発現が低下してT細胞による免疫監視機構から逃れた腫瘍細胞を即座に障害する能力を有しています。さらにNK細胞はCD20に対する抗体（リツキシマブ）などの抗体療法の際に抗体依存性抗腫瘍効果ADCC (Antibody dependent cellular cytotoxicity)を誘導するエフェクター細胞そのものであるため、血液疾患免疫療法においても重要な役割を有するものと考えられます。

[研究内容]

我々は臍帯血から活性化NK細胞の培養増幅に初めて成功し報告しています(Tanaka J et al, *Leukemia* 26:1149-1152, 2012; *Blood* 119: 6175-6176, 2012)。このように従来は培養増幅が困難と考えられていた活性化NK細胞を我々の開発した培養技術を用いて、悪性リンパ腫患者末梢血などから効率的に増幅させてCD20に対する抗体（リツキシマブ）と併用する臨床研究（CD20陽性B細胞性悪性リンパ腫に対する自家培養NK細胞とリツキシマブ併用化学療法の安全性と有効性に関する研究（臨床第I/II相試験））を現在行っています。

[今後の展望]

悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病などの血液悪性疾患患者から活性化NK細胞を培養増幅し、リツキシマブやエロツズマブなどの抗腫瘍抗体や抑制性NK細胞受容体の抑制性シグナルをブロックする抗KIR抗体、さらには免疫チェックポイントを制御する抗PD-1抗体などと併用する活性化培養自家NK細胞療法の研究を推進していきます。また抑制性NK細胞受容体・リガンドミスマッチによって誘導される同種反応性NK細胞を利用した活性化培養同種NK細胞療法についても検討を行い、難治性血液悪性疾患に対する集学的NK細胞療法の開発を目指し研究を続けていきたいと考えています。

第9回血液疾患免疫療法学会学術集会の開催に向けて



第9回血液疾患免疫療法学会学術集会
会長 渋谷 彰
(筑波大学生命領域学際研究センター、
医学医療系、教授)

この度、第9回血液疾患免疫療法学会学術集会を担当させて頂くことになり、平成29年9月30日(土)に東京都千代田区学術総合センター内一橋講堂にて開催することといたしました。本学会は、2009年に血液疾患免疫療法研究会として発足し、2015年には、血液疾患免疫療法学会へと改称し、発展を遂げてきました。毎年開催する学術集会においては、基礎、臨床の一線の研究者が集い、最新の研究成果を発表し活発な討論を行うなど、この領域の研究者にとって、益々重要な学会となってきました。今回、本学術集会を初めて基礎の研究者が主催させて頂くことになりましたが、是非皆様のお力添えを賜りたく、どうぞよろしくお願い申し上げます。

2013年、科学誌サイエンスが、その年の科学上の最も大きなブレイクスルーとして、“Cancer Immunotherapy”を取り上げて以来、名実ともに免疫療法は癌治療の表舞台に立ちました。実際、免疫チェックポイント阻害薬をはじめとして、がんワクチン、遺伝子改変T細胞などを用いた画期的ながん免疫療法が登場し、さらにiPS細胞を利用したがん免疫療法なども開発されようとしています。しかし、それでもなお、がんは我々人類の最強の敵であり、その克服はいまだ道半ばにあります。

そこで、第9回学術集会では、次のブレイクスルーを目指して、自由闊達に、かつ徹底的に討論したいと思います。そのためには再度、がん細胞と免疫細胞との相互作用の基本に立ち返る必要があるかと思えます。そこで、今回は、「新たな発見・更なる前進」をテーマとして掲げました。第9回学術集会では、一般公演のほか、特別講演で坂口志文教授(大阪大学)ならびに中内啓光教授(東京大学、スタンフォード大学)にお話し頂きます。また会長シンポジウムは、産学連携開発研究をテーマとして、アカデミアから松島綱治教授(東京大学)、珠玖洋教授(三重大学)、また産業界から小野薬品工業、中外製薬の企業研究者、またアカデミアと医薬開発政策の立場から石井健教授(医薬基盤研究所、阪大、AMED)をお招きし、討論を予定しています。多数の皆様のご参加を心よりお待ちしております。

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

血液疾患免疫療法学会の Newsletter 第 8 号をお届け致します。平成 28 年 9 月 3 日に札幌で札幌北楡病院血液内科 免疫細胞療法センター長 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北海道大学医学部学友会館「フラテ」で開催されました。小笠原会長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。今回小笠原先生の御挨拶の中で「本年は、造血器腫瘍の免疫療法の結果に注目が集まった年で、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、抗 PD-1 抗体の非常に高い奏効率が示され、一方遺伝子改変 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ありました」と紹介されましたが、まさしく免疫療法の分岐点になったと思います。またこの様な最先端の内容の発表が多く、会員の皆様に興味深い演題が多くあったことと存じます。今回のニュースレターでは、「がん細胞の免疫逃避機構、ペプチド療法及び抗体療法」をテーマに発表者の中から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 30 日に東京で筑波大学生命領域学際研究センター・渋谷彰先生を会長として、第 9 回血液疾患免疫療法学会学術集会「新たな発見・更なる前進」をテーマに開催されます。東京都千代田区学術総合センター内一橋講堂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・免疫細胞治療チーム
藤井眞一郎

表紙説明

上 北海道大学医学部学友会館 “フラテ”

下左 クラーク像

下右 北海道庁赤レンガ庁舎

写真提供：札幌北楡病院血液内科、免疫細胞療法センター長 小笠原 正浩 先生

会 告

第9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：2017年9月30日（土）午前・午後

開催場所：東京都千代田区学術総合センター内一橋講堂

会長：渋谷 彰（筑波大学生命領域学際研究センター、医学医療系、教授）

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
