

血液疾患免疫療法学会
Newsletter
Vol.9



平成30年4月

Society of Immunotherapy for Hematological Disorders (SIHDS)

Newsletter (Vol. 9)

— 目 次 —

1. 「第9回血液疾患免疫療法学会学術集会を終えて」
渋谷 彰（第9回血液疾患免疫療法学会学術集会 会長）
筑波大学生命領域学際研究センター 医学医療系免疫制御医学・・・4
2. 「ナチュラルキラー細胞の長期生存型細胞への分化」
鍋倉 幸（筑波大学 生命領域学際研究センター）・・・5
3. 「多発性骨髄腫におけるヒトインバリアントNKT細胞をトリガーとするNK細胞活性連鎖応答機構」
伊豫田 智典（理化学研究所 生命医科学研究センター
免疫細胞治療研究チーム）・・・7
4. 「ハイリスク神経芽腫に対するKIR/KIRリガンド不一致同種臍帯血移植の有効性に関する研究」
西尾 信博／高橋 義行（名古屋大学大学院 医学系研究科・小児科）・・・8
5. 「造血器腫瘍に対するHSV-1ウイルス療法の開発」
石野 亮（京都大学大学院 医学研究科 血液・腫瘍内科学講座
香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学）・・・10
6. 「制御性T細胞はBリンパ球造血に必要な骨髄環境を維持している」
錦井 秀和（筑波大学 医学医療系 血液内科）・・・12
7. 「粘膜組織におけるアポトーシス細胞を介したTreg制御機構」
中澤 優太、小田 ちぐさ、渋谷 彰（筑波大学 医学医療系 免疫制御医学）・・・13
8. [特別寄稿] 造血器腫瘍の治療における免疫療法の位置づけ
門脇 則光（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学）・・・15
9. [特別寄稿] 私の研究事始め
安川正貴（愛媛大学プロテオサイエンスセンター免疫制御学部門）・・・16

10. 「第10回血液疾患免疫療法学会 学術集会 開催のお知らせ」
第10回血液疾患免疫療法学会学術集会 会長 高橋 聡
(東京大学医科学研究所 分子療法分野)・・・19
11. 編集後記 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
藤井 眞一郎 (理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム)

第9回血液疾患免疫療法学会学術集会を終えて

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）

平成29年9月30日、東京都千代田区学術総合センター内一橋講堂にて、第9回血液疾患免疫療法学会学術集会を盛会のうちに終えることができました。当日は日本癌学会と重なる日程でもあったにもかかわらず、合計122名の方に参加いただきました。ご多忙の中、ご参加頂きました皆様に厚くお礼申し上げます。

近年、免疫療法はがん治療の有用な手段として大きな注目を浴びています。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つつあります。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、次のブレークスルーを目指して、「新たな発見・更なる前進」をテーマとして掲げました。全国から26（口演15、ポスター11）の演題を発表頂き、熱い討論が繰り広げられました。また、特別講演では、免疫学、血液学・再生医学でそれぞれ世界をリードする坂口志文教授（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、革新的な医療の開発には優れた基礎研究が重要であることを改めて学ぶことができました。

会長シンポジウムでは、いかに基礎研究から臨床応用を推進させるかという観点から、産学連携開発研究をテーマといたしました。アカデミアから松島鋼治教授（東京大学）、珠玖洋教授（三重大学）、また産業界からは柴山史郎博士（小野薬品工業）、服部有宏博士（中外製薬）、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）をお招きし、それぞれの立場から講演をしていただきました。このような学術集会で産官学の研究者が一堂に会し、一つのテーマで議論することは、斬新な試みでもあり、大変好評を博しました。研究成果の社会実装は、我々研究者の目指すべきところの一つでもあります。今後もこのような取り組みを期待したいと思います。

今回は、東京大学医科学研究所の高橋聡先生にお世話頂き、記念すべき第10回の学術集会となります。さらに多くの方々にご参加いただければと思います。

ナチュラルキラー細胞の長期生存型細胞への分化

鍋倉 宰（筑波大学 生命領域学際研究センター）

[研究背景]

ナチュラルキラー（NK）細胞はウイルス感染細胞やがん細胞の排除に必須の免疫細胞である。NK 細胞は標的を傷害して死滅する短寿命の細胞だと考えられていた。しかし近年、マウスサイトメガロウイルス（MCMV）の感染後、活性化受容体 Ly49H を発現する NK 細胞が感染細胞上に発現する MCMV タンパク質 m157 を認識して増殖し、長期的に生存する記憶 NK 細胞に分化する事が示された。記憶 NK 細胞は強いエフェクター機能と二次増殖能を示す為、難治性ウイルス感染症に対するワクチンや抗腫瘍免疫療法の開発に於いて極めて有用である。しかし記憶 NK 細胞分化の分子機序は殆ど明らかにされていない。

[研究内容]

MCMV 感染実験において記憶 NK 細胞を定義する為には、野生型マウス由来 Ly49H⁺ NK 細胞を Ly49H 欠損マウスへ移入する必要がある、これら少数のドナー Ly49H⁺ NK 細胞の長期的・経時的な検出が困難であった。この技術的問題点を解決する為、我々はマウス *Ncr1* 遺伝子支配下で CreERT2 を発現し、タモキシフェン投与後に NK 細胞のみが YFP を発現するトランスジェニック（NKp46-CreERT2 x *Rosa26*-YFP Tg）マウスを開発した。これらマウスに対し、MCMV 感染直後にタモキシフェンを投与する事で MCMV に応答する NK 細胞を YFP で標識し、これら NK 細胞の運命を高感度且つ長期的に追跡する事が可能になった。NKp46-CreERT2 x *Rosa26*-YFP Tg マウスに MCMV を感染させタモキシフェンを投与した所、感染後に YFP を発現する Ly49H⁺ NK 細胞が増殖し、感染後 1 ヶ月目に長期生存型の記憶 NK 細胞に分化している事が確認出来た。意外な事に、感染後 1 ヶ月目に YFP を発現する Ly49H⁺ NK 細胞が残存していた。これら長期生存型 Ly49H⁺ NK 細胞（サイトカイン活性化 NK 細胞）は、記憶 NK 細胞と同様に成熟 NK 細胞の表現型を示したが記憶 NK 細胞とは異なる独自の表現型を示した。加えて、サイトカイン活性化 NK 細胞は、*in vitro* 及び *in vivo* に於いて記憶 NK 細胞と同程度の強いエフェクター機能と抗腫瘍活性を示さなかった。一方で、サイトカイン活性化 NK 細胞は、記憶 NK 細胞よりも IL-15 に対して強い応答性を示し、MCMV 未感染マウスへ移入された際に記憶 NK 細胞よりも優れた生存能を示した。以上から Ly49H 刺激により Ly49H⁺ NK 細胞が記憶 NK 細胞に、炎症性サイトカインにより Ly49H⁺ NK 細胞がサイトカイン活性化 NK 細胞に分化する事が示された。従って、NK 細胞は異なる 2 つの長期生存型 NK 細胞サブセットに分化し得、ウイルス感染やがんに対する免疫応答に於いて、独自の機能を持っていることが強く示唆された。

[今後の展望]

これら異なる 2 つの長期生存型 NK 細胞サブセットが分化する際、各 NK 細胞サブセッ

トへの分化に決定的な役割を果たすサイトカイン及びシグナル伝達分子は未だ明らかになっていない。加え、これら NK 細胞サブセットで共通する遺伝子発現やエピゲノム修飾なども解析も含め、長期生存型 NK 細胞の分化に寄与する分子機序の解明が望まれる。

多発性骨髄腫におけるヒトインバリアント NKT 細胞をトリガーとする NK 細胞活性連鎖応答機構

伊豫田 智典（理化学研究所 生命医科学研究センター
免疫細胞治療研究チーム）

[研究背景]

多発性骨髄腫の治療では全生存期間の延長に成功しているものの、これらの治療では寛解には至らず 90%の患者は再発する。免疫学的解析より、多発性骨髄腫患者の NK 細胞は減少して機能も低下している一方で、骨髄腫細胞には NK 細胞に認識される NKG2D や DNAM-1 のリガンドが発現していることが明らかになっている。したがって、骨髄腫患者で低下している NK 細胞の機能を回復させることは抗腫瘍免疫応答を誘導する上で重要な起点となる。そこで、我々はインバリアント NKT 細胞を糖脂質抗原で刺激した際に産生される IFN- γ などの液性因子により NK 細胞が活性化する現象に着目して研究を行った。

[研究内容]

本研究では 34 名の骨髄腫患者からの末梢血と骨髄を解析した。NK 細胞の数と NK 細胞マーカーの NKG2D と DNAM-1 発現の解析から、これまでの報告と同様に患者では健常人に比べ NK 細胞が減少するだけでなく機能的にも低下していることが確認された。この NK 細胞の機能低下は病期進行ステージによる仕分けでは違いがないが、治療群においてステロイドを含む治療を受けている患者で低下が見られた。一方、インバリアント NKT 細胞はステージの進行やステロイドを含む治療により数が減少するものの、リガンド刺激に対する細胞増殖や抗腫瘍免疫応答で重要な役割を果たす IFN- γ 産生能はほぼすべての患者で維持されていた。骨髄と末梢血のこれらのエフェクター細胞の数や活性には高い正の相関が認められたことから、骨髄腫患者において末梢血を解析することで病変部のエフェクター細胞の機能を予測できると考えられる。上記のように、骨髄腫患者においても NKT 細胞は正常な活性を維持していることから、*in vitro* で NKT 細胞を活性化することで骨髄 NK 細胞の増殖および NK 細胞マーカーの発現上昇がほとんどの患者で確認された。そして、NKT 細胞により活性化した NK 細胞は骨髄腫細胞を NK 細胞マーカーで認識し、パーフォリン依存的経路で傷害する。

[今後の展望]

免疫機構は自然免疫と獲得免疫に大別されるが、これらは独立したものではなく、相互に影響を与え合って効果的な免疫応答を形成していく。今回、NKT 細胞を利用して自然免疫系で抗腫瘍応答に重要な働きをする NK 細胞を活性化できることが癌患者で確認できた。今後、NKT-NK 細胞の相互作用がより強力で持続的な免疫応答を誘導する T 細胞を中心とした獲得免疫応答にも作用するかを明らかにすることが望まれる。

ハイリスク神経芽腫に対する KIR/KIR リガンド不一致同種臍帯血移植の有効性に関する研究

西尾 信博／高橋 義行（名古屋大学大学院 医学系研究科・小児科）

[研究背景]

ハイリスク神経芽腫の予後は不良で、化学療法、手術、放射線治療、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/aPBSCT）を含む侵襲的な集学的治療にもかかわらず、その5年無増悪生存率は50%未満である。過去には graft-versus-tumor（GVT）効果を期待した同種造血幹細胞移植が国内外で試みられたが、生存率の改善には至らず、HDC/aPBSCTに対する優位性は示されていない。GVT効果が得られにくい要因の一つとして、神経芽腫はHLAクラスI分子の発現が無いか減弱しており、HLAクラスIに提示される各種のマイナー組織適合抗原や腫瘍特異抗原を認識・攻撃する細胞傷害性T細胞を介したGVT効果を期待しにくいことが推測されている。一方、natural killer（NK）細胞はHLAクラスI抗原の発現が減弱したウイルス感染細胞や腫瘍細胞を効率よく攻撃することができる。さらに、同種造血幹細胞移植のセッティングで、レシピエント細胞が発現する killer immunoglobulin-like receptor（KIR）リガンドからドナー由来NK細胞が発現するKIRに抑制シグナルが伝達されないレシピエント・ドナー間移植を選択した場合（KIR/KIR リガンドミスマッチ）、移植後に再構築されるドナーNK細胞は最大限のGVT効果を発揮することが期待される。

[研究内容]

我々はハイリスク神経芽腫患者に対して、標準治療である外科療法、化学療法、放射線療法、HDC/aPBSCTに加えてKIR リガンドミスマッチ同種臍帯血移植（CBT）を行い、その有効性を検討する前方視的臨床試験を行った。

対象は International Neuroblastoma Staging System の stage 4 かつ International Neuroblastoma Risk Group の high risk とされた18歳未満の新規に診断された神経芽腫患者で、以下の3つの予後不良因子を少なくとも1つ以上持つものとした。

- 1) 化学療法抵抗性（4コースの化学療法後のMIBGシンチグラフィーが陽性）
- 2) 診断時年齢10歳以上
- 3) MYCN 遺伝子増幅あり

HDC/aPBSCTの3ヶ月後にKIR/KIR リガンドミスマッチのCBTを非骨髄破壊的前処置で行った。レシピエントのKIR リガンドに抑制されないNK細胞（同種反応性NK細胞）をフローサイトメトリーで移植後1年まで追跡した。

2008 年から 2014 年までの間に 20 人の患者（17 人：化学療法抵抗性、9 人：MYCN 増幅あり、1 人：10 歳以上）が登録され、CBT が行われた。KIR/KIR リガンドのタイピングは、ドナー C1/C2→レシピエント C1/C1 が 19 例、ドナー A11+→レシピエント A11-が 1 例であった。19 人で生着を認め、拒絶された 1 人はバックアップしてあった自家末梢血幹細胞の輸注により骨髄回復した。20 人中 18 人（90%）が移植後観察期間 24-104 ヶ月（中央値 43 ヶ月）で生存中である。CBT 後の腫瘍の progression、再発、死亡を event とすると、3 年 EFS は 85% (95%CI: 60.4-94.9%)、3 年 overall survival は 90% (95%CI: 65.6-97.4%)であった。CBT 後再発したのは 1 人で、CBT 後 307 日で中枢神経再発をきたしたが手術と局所放射線治療により 1 年以上寛解を維持している。3 年の累積再発率は 5.0% (95%CI: 0.3-21%)にとどまった。II-IV の急性 GVHD は 3 人の患者で見られたが、慢性 GVHD の発症はなかった。死亡は 2 例で死因はいずれも前処置のブスルファンの副作用と思われる急性肺障害で、原病での死亡はなかった。患者体内で、CBT 後 1 年での同種反応性 NK 細胞の割合は、移植後 1 年後には有意な増加を認め ($p=0.0009$)、移植臍帯血と同レベルに達した。これらの研究結果より、KIR/KIR リガンド不一致臍帯血移植は骨髄再発を減少させ、生存率を改善することが示唆された。

[今後の展望]

本研究により、ハイリスク神経芽腫に対する KIR/KIR リガンド不一致同種臍帯血移植の再発抑制効果が示唆されたため、多施設による前向き共同臨床研究を開始している。多施設での実行可能性、および合併症の低減を目的に、定期的に参加施設が集まって検討を重ねている。

造血器腫瘍に対する HSV-1 ウイルス療法の開発

石野 亮 (京都大学大学院 医学研究科 血液・腫瘍内科学講座
香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学講座)

[研究背景]

免疫チェックポイント阻害薬の登場により、がん免疫療法が注目されている。しかし、単独療法では、限られた腫瘍の一部の患者においてのみ有効であるという課題がある。我々は、この課題を解決するために、免疫反応を誘導する治療と併用する必要があると考え、遺伝子組換えがん治療用ウイルス (oncolytic virus: OV) 療法に注目した。OV 療法は、正常細胞内で複製せず腫瘍細胞内で選択的に複製して直接的な殺細胞効果を発揮するとともに、腫瘍細胞の immunogenic cell death の誘導や OV 自体による自然免疫系の刺激により、免疫学的な抗腫瘍効果も発揮する。また、OV の中でも特に herpes simplex virus (HSV)-1 をベースにしたものは、開発が進み、GM-CSF 遺伝子を導入した遺伝子組み換え第二世代の HSV-1 (talimogene laherparepvec: T-VEC) による転移性メラノーマに対する治療が、2015 年 10 月 OV 療法として世界で初めて FDA に認可された。遺伝子組換え第三世代の HSV-1 である G47 Δ は、感染細胞の HLA クラス I 発現を増強させる目的で α 47 遺伝子を欠失させたものである。現在、日本において G47 Δ を用いた臨床試験が脳腫瘍と前立腺癌に対して行われている。一方、これまで種々のウイルス感染症の後に白血病やリンパ腫が退縮するという報告が多数あることから、造血器腫瘍は OV 療法に感受性が高い可能性がある。そこで、本研究では造血器腫瘍に対する HSV-1 ウイルス療法の臨床応用を目指した基礎的な検討を行った。

[研究内容]

本研究では、G47 Δ と同様の遺伝子変異を有する T-01 という HSV-1 ウイルスを用いた。最初に、T-01 が造血器腫瘍細胞株に対して直接的な殺細胞効果を示すのかについて検討をおこなった。14 種類の造血器腫瘍細胞株中、骨髄系、リンパ系を含む 10 細胞株で、T-01 の感染かつ細胞死を認め、直接的な殺細胞効果が示された。また、T-01 が感染し死滅した腫瘍細胞は、共存する樹状細胞の活性化・成熟を誘導した。次に、T-01 による殺細胞効果の有無について、エントリーレセプターとウイルス複製の観点から検討した。レセプターである nectin-1, HVEM, PILR- α , non-muscle myosin IIA, IIB のうち、T-01 に感受性のある細胞株で nectin-1 の発現がみられ、殺細胞効果と相関した。一方、DNA ウイルスゲノムを認識し I 型インターフェロン産生を誘導する細胞質内核酸センサーである cGAS と STING の発現は、殺細胞効果と相関しなかった。臨床検体においても、4 例中 3 例で T-01 による直接的な殺細胞効果が認められ、殺細胞効果が認められた 3 例は nectin-1 が発現していた。

[今後の展望]

T-01 が *in vitro* でさまざまな系列の造血器腫瘍細胞に感染し、殺細胞効果を示したことから、G47Δが広汎な造血器腫瘍に応用できる可能性が示された。また、HSV-1 で死滅した腫瘍細胞が、樹状細胞の活性化を介して抗腫瘍免疫を高めると考えられた。さらに、HSV-1 レセプターとして働く nectin-1 の発現が有効性のバイオマーカーになり得ることが示唆された。今後は、nectin-1 の発現と殺細胞効果の関係性について更に研究を進めると共に、どのような造血器腫瘍で nectin-1 が発現しているのかについても検討をおこなう予定である。ウイルス複製に関する抗ウイルス分子と殺細胞効果の関係についても研究をおこない、G47Δの造血器腫瘍への臨床応用を目指す。

制御性 T 細胞は B リンパ球造血に必要な骨髓環境を維持している

錦井 秀和（筑波大学 医学医療系 血液内科）

[研究の背景]

骨髓移植後等に起きうるリンパ球減少を伴う免疫不全症は、重症の感染症を引き起こす合併症である。制御性 T 細胞(Treg)は T 細胞活性を負にコントロールする事により過剰な免疫反応にブレーキをかける役割を担っており、自己免疫疾患や骨髓移植後の拒絶反応等の病態に関わっていると考えられていた。一方、体内で免疫反応をつかさどるリンパ球の産生には骨髓などの造血環境に存在する造血ニッチ細胞による支持効果が重要であると考えられているが、これらの相互作用は明らかになっていなかった。

[研究の内容]

①Treg を薬剤選択的に取り除く事が可能な遺伝子改変マウス(Foxp3-DTR マウス)を用い Treg 除去マウスを実験的に作成し、正常骨髓細胞を Treg 除去マウスに投与する骨髓移植実験を行ったところ、正常骨髓細胞由来の B リンパ球産生が著しく障害される事が明らかとなった。

②Treg 除去マウスでは、リンパ球産生に必須のサイトカインであるインターロイキン 7 (IL-7)の分泌が顕著に低下している事が明らかとなった。

③IL-7 を分泌している細胞は、造血ニッチの構成細胞であり、骨髓内では細血管近傍に位置する ICAM1 陽性ストロマ細胞である事が明らかとなった。ICAM1 陽性ストロマ細胞は骨形成を維持する骨前駆細胞であった。

④Treg 除去マウスでは ICAM1 陽性ストロマ細胞の機能障害により IL-7 分泌障害がおきており、その結果リンパ球産生障害が起きている事が明らかとなった。

[今後の展望]

本研究により、骨形成と免疫システムの相互作用に Treg が関わっている事が明らかとなり、リンパ球産生障害による免疫不全症に対する新規治療法への応用が期待される。その一方、造血ニッチを構成する細胞の中で ICAM1 ストロマ細胞の IL-7 分泌障害が Treg 除去により選択的に誘導される原因は明らかでなく、今後更なる研究が必要である。現在、疾患特異的ヒト造血ニッチ障害と免疫システムの関連を明らかにするために、臨床検体・疾患モデルマウスを用いて研究を進めている。

粘膜組織におけるアポトーシス細胞を介した Treg 制御機構

中澤 優太、小田 ちぐさ、渋谷 彰（筑波大学 医学医療系 免疫制御医学研究室）

[研究背景]

我々の体内では、毎秒 100 万個もの細胞がアポトーシスによって細胞死に至る。細胞がアポトーシスに陥ると、それまで細胞膜の内側に存在していたフォスファチジルセリン (PS) が細胞膜の外側に露出する。腸管や皮膚、気道粘膜などの環境と接する上皮では、常にターンオーバーに伴って、PS を露出したアポトーシス細胞が垢となり、体外に排出される。しかし、このターンオーバーによって死にゆく細胞に隠されたメッセージは誰にも明らかにされていなかった。これまでに、我々は膜型免疫受容体である CD300 分子群を同定し、その機能を解析してきた。その中でも、CD300a が、骨髄球系細胞に発現しており、PS をリガンドとして認識することや、発現細胞に抑制性シグナルを伝えることを明らかにした。しかし、生体で常に発生するアポトーシス細胞と CD300a の関係性については不明であった。

[研究内容]

CD300a 遺伝子欠損マウス (*Cd300a*^{-/-}) は、他の PS 受容体を欠損させたマウスで観察されるような自己免疫疾患様の表現型を示さなかった。そのため、我々はアポトーシス細胞が常に観察される粘膜組織において CD300a の機能を解析することにした。腸管における免疫細胞分画を解析した結果、*Cd300a*^{-/-} マウスで制御性 T 細胞 (Treg) の割合が多いことを明らかにした。さらに、アポトーシス細胞と CD300a の結合を阻害するタンパク質を投与することで、野生型マウスでも Treg の割合を増加させることを明らかにした。また、無菌の *Cd300a*^{-/-} マウス及び Toll like receptor 4 (TLR4) のシグナル分子である TRIF と CD300a の二重欠損マウスの腸管では、Treg の増加が観察されなかった。これらの結果から、*Cd300a*^{-/-} マウスでの腸管における Treg の増加には、腸内細菌依存的な インターフェロンβ (IFN-β) の産生が関与していることを明らかにした。膜上の TLR4 が LPS を認識し、細胞質内に移行することで、TLR4-TRIF-IFN-β の経路が伝達することが知られている。TLR4 の細胞内への移行には、CD14 を介した活性化シグナルが必要である。実際に、*Cd300a*^{-/-} マウス由来の樹状細胞では、CD14 と TLR4 複合体の細胞質内への移行が野生型マウス由来の樹状細胞よりも亢進していた。TLR4 の局在変化を調整することで、CD300a は IFN-β の産生をコントロールしていることが示唆された。

[今後の展望]

以上の結果は、Nature immunology 誌に掲載され、初めてアポトーシス細胞と Treg を結びつけた研究成果である。今後は、毎秒 100 万個もの細胞から発信されるダイニングコードをひも解くことで、アポトーシス細胞と疾患の関与及び CD300a を標的とした治療法

の開発を目指して、研究していきたい。

【特別寄稿】 造血器腫瘍の治療における免疫療法の位置づけ

門脇 則光（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学）

悪性腫瘍がしばしば固形癌と造血器腫瘍に分けて語られるように、造血器腫瘍は他の悪性腫瘍と一線を画した立ち位置を占めている。これは、造血系というさまざまな薬剤に感受性が高い細胞に由来するところが大きいと思われる。そして、今急速に発展している免疫療法に対してもまた、造血器腫瘍は固形癌に比べて感受性が高いと期待でき、実際これは、同種造血幹細胞移植が固形癌ではなく造血器腫瘍に対して有効であることで実証済みである。また、抗 CD19 CAR T 細胞療法や Hodgkin リンパ腫に対する抗 PD-1 抗体の有効性は目を見張るものがある。このような造血器腫瘍に対する免疫療法の有効性は、抗腫瘍エフェクター細胞であるリンパ球が末梢血、骨髄、リンパ組織といった造血器腫瘍の病変部位に生理的にアクセスしやすいことが大きな要因と考えられる。現時点では、免疫療法は再発・難治例を対象に行われているが、一定の安全性と有効性が確立すれば、多発性骨髄腫に対する新規薬剤がそうであるように、次第に初回治療に組み込まれていくことは想像に難くない。そのときに、幸い造血器腫瘍は既存の化学療法や、また次々と開発される分子標的療法で腫瘍量を大きく減らすことができるため、その後に地固めの免疫療法を行うことで、安全性・有効性がさらに上がることが期待できる。

一方で、今後議論が進むのが、新しい治療の費用対効果である。今後、効果を下げずに安くすることが重要になり、例えば CAR T 細胞療法でも、自分の細胞ではなく他家細胞を用いた off the shelf の細胞製剤の臨床試験が進んでいる。また、二重特異性抗体を用いて ex vivo の培養を要さず in vivo の T 細胞を活用する方法も開発が進んでいる。さらに、免疫反応の最上流である自然免疫、樹状細胞を活性化するがんワクチン療法も、免疫チェックポイント阻害療法との併用で有用性が見直されることが期待できる。このような大量生産可能で簡便な免疫療法薬の開発が、医療経済や臨床現場の観点からは非常に重要である。

免疫療法が長らく日の目を見ず、2000 年代初頭の ASH などでも片隅で少しだけしか発表されていなかった頃、免疫療法のポジションを引き上げ、若手に魅力的な領域にするために、本学会の前身である血液腫瘍免疫療法フォーラムが 2006 年に初めて開催された。その後、免疫療法はこの分野に取り組んでいる研究者の予想をも超えるスピードで発展し、がん治療に携わる多くの研究者・臨床医が注目するところとなったが、実際のところまだ本格化して間もなく、発展性や方向性を予測しがたい。また、免疫学という独特の世界をもった学問領域を基盤にしているためか、この領域以外の研究者・臨床医にとって入り込みにくい面がある。それに、日本血液学会でも、疾患別のカテゴリー分類が基本のため、免疫関係の演題が分散しがちである。このように考えると、血液内科医が丸一日免疫療法、そしてさらには免疫学的機序による血液疾患や同種移植に伴う同種免疫反応を集中的に議論する場合は、免疫の観点から血液診療を俯瞰し発展させる上で大変貴重な場である。今後の本学会と免疫療法の発展に大いに期待したい。

[特別寄稿] 私の研究事始め

安川正貴（愛媛大学プロテオサイエンスセンター免疫制御学部門 特命教授）

私は本年3月をもって、愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学教授を定年退職した。引き続き、愛媛大学プロテオサイエンスセンター特命教授として、遺伝子改変免疫細胞を用いたがん免疫療法開発ならびに難治性ウイルス感染症の病態解明と治療法開発に携わってゆくことになったが、これを機会に私のこれまでの研究履歴を少し振り返ってみたい。

私は1977年に秋田大学医学部を卒業と同時に、故郷四国の新設愛媛大学医学部第1内科（小林 譲教授）に入局した。当時、研究室では前任地に引き続きヘモグロビン異常症のスクリーニングを実施していたが、たまたま私が研修医1年目に受け持った患者が、HbA2が完全欠損していることが明らかとなった。健常成人にはHb α 鎖と β 鎖からなるHbAに加え、Hb α 鎖と δ 鎖から構成されるHbA2が量的にはわずかであるが存在している。 δ 鎖の欠損による δ サラセミアは当教室の太田善郎助教授（当時）によって前任地の九州大学で、世界で最初に発見されており、本患者は世界で2例目であった。驚いたことにその後、愛媛県で独立した家系が4家系相次いで発見された。研修医1年目の私は太田先生からこれら5家系のヘモグロビンの生化学的解析をやってみないかと声をかけていただいた。私は喜んで研究室に出入りし、病棟での仕事を終えた夕方から、研究室でカラムを詰めてヘモグロビンを分離し、夜遅くまで生化学的解析を行った。論文は1980年にBr. J. Haematol.に載ったが、私にとっては記念すべき英文原著第1号となった。私にとっては、医師になって1年目から医学研究の面白さを体験できた貴重な経験であった。

入局3年目のある日小林教授に呼ばれ、免疫遺伝学という面白い学問をやって米国スタンフォード大学から帰国された笹月健彦先生という立派な先生が東京医科歯科大学にいたので、そこで勉強して来いと言われた。はい、分かりましたと、何の知識もないまま東京に行き、東京医科歯科大学人類遺伝学教室での研究生活が始まった。当時の笹月研には西村泰治先生（元熊本大学教授）や太田伸生先生（元東京医科歯科大学教授）はじめ多くの大学院生が夜遅くまで実験に明け暮れており、若い研究者の熱気がみなぎっていた。笹月先生に何をやりたいのかと聞かれたので、がん免疫に興味がありますと言ったところ、あれは免疫学ではないと返された。相手が見えない（抗原が明らかでない）免疫応答を探っても、何の成果も期待できないというのである。それよりも標的抗原が明らかなウイルスを対象にした方が面白いだろうということで、単純ヘルペスウイルス（HSV）特異的細胞傷害性T細胞（CTL）の誘導を開始した。当時は、主要組織適合抗原（MHC）拘束性が華やかな頃であり、1980年にはBaruj Benacerraf、Jean Dausset、George Davis Snellが「細胞表面において免疫反応を調節する遺伝的に決定された構造（すなわちMHC）に関する発見」でノーベル生理学・医学賞を受賞し、我々も大いに刺激を受けたものである。当時は、Rolf ZinkernagelとPeter Dohertyらによって、マウスの系でMHC拘束性が示されてい

たので、ヒトにおいて HLA 拘束性を明らかにすることを研究テーマにした。なお、Zinkernagel と Doherty は約 20 年後の 1996 年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。

なにぶん T 細胞クローン技術などなかった時代であったので綺麗なデータではなかったが、HSV 特異的ヒト CTL の誘導の仕事を Infect. Immun. に学位論文として発表することができた。学位論文をまとめている最中に、笹月先生から米国留学の紹介をいただいた。留学先のミネソタ大学免疫生物学研究所の Fritz Bach 教授は移植免疫学の大家であり、混合リンパ球反応 (MLR) を世界で初めて発見したことで有名である。私の直接の指導者 Joyce Zarling 准教授は、世界で初めて白血病特異的ヒト CTL を誘導したことで著名であり、これに関する一連の仕事を、1976 年、1978 年、1979 年、1980 年と立て続けに全て Nature に発表していた。私はここで初めてがん免疫がやれるものと期待していたが、彼女の反応は意外であった。「あの仕事はもう終わった。お前が日本でやってきた HSV 特異的 CTL の仕事に興味がある。」と言うのである。彼女も当時のがん免疫研究に限界を感じていたのであろう。当時はまだリコンビナント IL-2 など手に入らなかった時代であったが、ミネソタ大学はマウスならびにヒト T 細胞クローニングの最先端を走っており、幸いにもその技術を修得できたのが帰国後の仕事にも大いに役立った。ミネソタ大学では多くの HSV 特異的ヒト CTL クローンを樹立したが、不思議なことにそのほとんどが CD4 陽性 T 細胞クローンであった。最初は用いた抗体を間違ったのかと思ったが何度やっても CD4 陽性であった。その拘束分子も HLA クラス II であることが明らかとなった。当時は CD4 と CD8 はそれぞれヘルパー T 細胞と CTL のマーカーとされていたので、HLA クラス II 拘束性 CD4 陽性 CTL の存在には驚かされた。上述したように、Joyce Zarling 先生は Nature の常連であったので早速論文に纏め Nature に投稿した。Reviewer の一人はフリーパスで OK であったが、もう一人のコメントは、”interesting but not surprising” というもので reject された。Zarling 先生はすぐに Nature の編集オフィスに直接電話をかけ、第 3 の reviewer に回すべきとクレームを申し入れたが却下された。編集者が言うには、「Nature は免疫学専門誌でなく総合科学雑誌。免疫学の論文は毎週 1 編に限る。その時その時の、免疫学領域内での競争」。このような悲劇は他にもいろいろとあったのであろう。今や雨後の筍のように様々な姉妹誌が刊行され、いずれも権威ある雑誌になっている。

帰国後も、ウイルス特異的ヒト CTL の機能解析とウイルス感染によるヒト T 細胞の機能不全のメカニズムを研究していたが、1991 年の Boon 博士らのヒト T 細胞が認識できる腫瘍関連抗原の発見に触発され、1990 年代後半からやっと腫瘍免疫の研究を開始した。ビギナーズラックであったのか、手始めに行った bcr-abl ペプチド特異的 T 細胞クローンの樹立に成功し、意外と簡単に腫瘍関連抗原由来ペプチド特異的ヒト T 細胞クローンの誘導が可能であった。米国で苦労して修得した T 細胞クローン樹立技術のお陰だと思っている。

さて、本来であればここから私のがん免疫研究を紹介させていただくべきであるが、すでに文字数も 3000 字近くになってしまった。この続きは学会でお会いした際にでもお話しできればと思っている。がん免疫研究を開始した時には、まさかこれほどまでにがん免疫療法が注目されるとは夢にも思っていなかった。大学在職中に、がん免疫療法の大き

な進展を目の当たりにすることができ、また我々が樹立した WT1 特異的 CTL クローン由来 T 細胞レセプター遺伝子改変 T 細胞の臨床研究も実施できたことは望外の喜びであった。引き続き研究を続ける予定であるので、今後とも会員の皆様のご支援をお願いして結びとしたい。

第10回血液疾患免疫療法学会 学術集会 開催のお知らせ



第10回血液疾患免疫療法学会 学術集会
会長 高橋 聡
(東京大学医科学研究所 分子療法分野
准教授)

第10回血液疾患免疫療法学会 学術集会を平成30年9月22日に東京で開催いたします。

当初は造血器腫瘍免疫療法研究会として発足し年に一度、志のある先生方が集まり車座になって熱く意見を交換し合いながら続けられてまいりました本学術集会も早いもので10年目を迎えました。最近、各種悪性疾患治療としての免疫療法に関する breakthrough が相次ぎ、さらには上市された免疫療法製品も飛躍的に増加し、この領域の基礎および臨床研究の activity が年々高まってきたことを反映して、1日の会期に収めるのが難しくなっているほどまで学術集会の内容も益々濃くなってきております。これまでと同様に今回も臨床最前線への還元をめざした最新の研究内容をご提供いただき、各研究者が広く議論を深めることができるような場を準備したいと考えております。

本年度の学術集会のテーマは、限界への挑戦、とさせていただきます。10年ほど前までは臨床現場で最も有効な血液疾患に対する免疫効果という造血幹細胞移植に伴ってみられた同種免疫による、いわゆる GVL (graft-versus-leukemia) 反応でした。その後、特異性を高めた抗体療法あるいは移入免疫細胞療法、さらには免疫系を統合的に調整する免疫抑制細胞やがん微小環境における免疫抑制機構への介入法等の臨床開発を目指した基盤・臨床研究が精力的にすすめられ、次々と目覚ましい結果が得られてきております。これら近年の免疫療法の急速な進歩は、抗原特異性を基盤とした戦略と、免疫システムの包括的な調整法との大きく2つの方向性をもって進められております。一方で、我々は今もなお免疫療法のもつ限らない可能性に挑戦しつつ、治療不応や副作用などの限界にも悩まされながら、best efforts を模索し続けています。今回の学術集会では、現在の免疫療法の立ち位置を俯瞰すると共に、その臨床効果をいかに効果的に患者さんに届けることができるようになるか、という観点からいくつかの企画を計画しております。また、限界に挑戦し、次のステップに進むためには臨床現場で起こる知見の feedback によって得られる新しい発想、そして若い能力が必ず必要になります。若手研究者への支援という観点からも、本学術集会が少しでもその契機になるように努めたい、と考えております。

高齢化に伴い血液悪性疾患罹患者のさらなる増加が見込まれ、免疫療法への期待は益々高まっております。本学会がそのような社会的要請に応えるべく、今回も皆様によって質の高い学術集会に育てて頂ければ幸いです。実りの秋を迎える東京に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 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 9 号をお届け致します。平成 29 年 9 月 30 日に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が東京都千代田区学術総合センター内一橋講堂で開催されました。渋谷 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。今回渋谷先生の御挨拶の中で「科学上の最も大きなブレークスルーとしてのがん免疫療法から、次のブレークスルーを目指した新たな発見・更なる前進の時期」と紹介されましたが、まさしく CAR-T 細胞や免疫チェックポイント阻害剤など臨床の場で免疫療法の有効性が益々明らかになった年かと思います。また今回の特徴として各分野の第一人者の先生方によるレビュー及び、最先端の研究紹介をいただきました。今回のニューズレターでは、一般発表の興味深い演題の中から Treg および NK 細胞のバイオロジーをテーマに発表者の中からご寄稿いただきました。また門脇先生、安川先生に免疫療法研究への思いの特別寄稿をいただきました。ご協力を賜りました皆様に心より深謝致します。

今年は、9 月 22 日に東京で東京大学医科学研究所 分子療法分野・高橋聡先生を会長として、第 10 回血液疾患免疫療法学会学術集会「限界への挑戦」をテーマに開催されます。東京大学 伊藤国際学術研究センターで熱い議論が繰り広げられることを楽しみに致しております。

末筆ながら、2014 年より本年まで 4 年間ニューズレターを担当させて頂きましたが、今回が最後の担当になります。ニューズレター編集の機会をいただきましたこと誠に有り難く、ここに御礼を申し上げる次第です。

表紙説明

総合センター内一橋講堂

写真提供：理化学研究所 生命医科学研究センター・免疫細胞治療チーム

伊豫田智典

会 告

第10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：2018年9月22日（土）午前・午後

開催場所：東京都文京区 東京大学 伊藤国際学術研究センター

会長：高橋 聡（東京大学医科学研究所 分子療法分野、准教授）

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
-------	--
