

日本血液疾患免疫療法学会
Newsletter
Vol.10



令和元年 9 月

**Japanese Society of Immunotherapy for Hematological Disorders
(JSIHDS)
Newsletter (Vol. 10)**

— 目 次 —

1. 「日本血液疾患免疫療法学会理事長着任のご挨拶」
谷憲三朗（日本血液疾患免疫療法学会 理事長）
東京大学医科学研究所 ALA 先端医療学社会連携研究部門・・・4
2. 「第 11 回日本血液疾患免疫療法学会をむかえて思うこと」
杉山治夫（日本血液疾患免疫療法学会 前理事長）
大阪大学名誉教授・大阪大学大学院医学系研究科特任教授・・・5
3. 「第 10 回 血液疾患免疫療法学会学術集会（SIHDS 2018）を開催して」
高橋聡（第 10 回 血液疾患免疫療法学会 学術集会会長）
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・・・7
4. 「CD116 陽性骨髓系腫瘍を標的とした非ウイルス改変 CAR-T 療法の開発」
中沢洋三
信州大学医学部小児医学教室・・・8
5. 「制御性 T 細胞を標的とする新規免疫抑制療法の臨床開発：治療抵抗性慢性 GVHD
に対する低用量 IL-2 療法 I / II a 相試験」
松岡賢市
岡山大学 血液・腫瘍内科・・・9
6. 「多発性骨髓腫に対する活性型インテグリン $\beta 7$ を標的とした新規 CAR T 細胞療法」
長谷川加奈
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・・・10
7. 「NKp44 の抗原認識を用いた CAR-T 療法の開発」
笠原靖史、今井千速
新潟大学医学部 小児科学教室・・・11
8. 「活性化受容体 DNAM-1 による制御性 T 細胞の機能制御」
佐藤和貴
筑波大学生存ダイナミクス研究センター免疫学研究室、
筑波大学医学医療系免疫学研究室・・・12

9. 「B*54:01 欠失血球陽性再生不良性貧血は高率に男性に発症する」
細川晃平
金沢大学附属病院 血液内科・・・13
10. 「形質細胞様樹状細胞のリンパ球系起源および分化経路の解明」
永春圭規、大石晃嗣、片山直之
三重大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科・・・14
11. 「腫瘍免疫応答における可溶型 CD155 の役割」
奥村元紀
筑波大学 医学医療系 免疫制御医学研究室・・・15
11. 「第 11 回日本血液疾患免疫療法学会 学術集会 開催のお知らせ」
第 11 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会 会長 森尾友宏
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野・・・16
11. 編集後記 17

日本血液疾患免疫療法学会理事長着任のご挨拶

日本血液疾患免疫療法学会理事長 谷憲三朗
(東京大学医科学研究所 ALA 先端医療学社会連携研究部門)

このたび日本血液疾患免疫療法学会理事長を拝命いたしました谷 憲三朗と申します。日本血液疾患免疫療法学会は平成 21 年 4 月 1 日に設立された“造血器腫瘍免疫療法研究会 (Society of Immunotherapy for Hematological Malignancies)”を母体とし、さらなる発展を図るため、平成 25 年に“血液疾患免疫療法研究会 (Society of Immunotherapy for Hematological Disorders)”に名称変更が行われました。さらにその後、平成 27 年に“血液疾患免疫療法学会” (Society of Immunotherapy for Hematological Disorders (SIHDS))、平成 30 年に“日本血液疾患免疫療法学会” (Japanese Society of Immunotherapy for Hematological Disorders (JSIHD)) と名称変更が行われ今日に至っております。この間、本学会の発展を強力に推し進めてこられました杉山治夫前理事長よりこのたび本職を引き継がせていただくにあたり大変身の引き締まる思いです。

ご承知の様に白血病治療は造血細胞移植療法の発展により、私が血液内科医を志した当時の常識である「白血病治療には寛解という言葉はあるが治癒という言葉は無い」を見事に克服し、完治が可能な治療となってきました。この大きな成功は同種造血幹(前駆)細胞移植による同種免疫誘導による抗腫瘍免疫効果の発現・維持にあります。その開発の軌跡を 1 つのお手本に、造血器腫瘍を含む難治性血液疾患に対する新たな免疫療法の開発、臨床展開、そして会員間の情報交換を支援すべく本学会が設立されました。そして現在、血液腫瘍治療領域におきましては、抗 CD20、抗 CD38、抗 CD52、抗 CCR4、免疫チェックポイント阻害剤を含む各種抗体療法に加え、免疫細胞療法としてのキメラ抗原リセプター(CAR)-T 細胞療法が承認されてきており、この開発の勢いは今後も続くものと期待されます。

このような追い風が吹く中で、本学会の血液診療において果たすべき役割は次第に大きくなっていくことは必至であります。すなわち、本学会がさらなる発展を遂げることで、造血器腫瘍を含めた多くの難治性血液疾患に対する新規免疫治療薬に関する基礎および臨床研究成果の発表の場としての設立時からの本学会の目的達成に加え、新規免疫治療薬に関する世界レベルでの情報収集・発信、厚生労働省への働きかけの団体としても、本邦の血液診療にさらに大きく貢献できるものと確信致しております。誠に微力ではございますが、本学会のさらなる発展にお役に立てますよう専心努力する覚悟でございます。会員の皆様の益々のご活躍と本学会へのご支援を引き続きよろしくお願い申し上げます。

令和元年 9 月吉日

第 11 回日本血液疾患免疫療法学会をむかえて思うこと

日本血液疾患免疫療法学会前理事長 杉山治夫
(大阪大学名誉教授・大阪大学大学院医学系研究科特任教授)

本学会の歴史をお伝えねばという私の個人的使命感から、最初に本学会の生い立ちについて述べさせていただきます。本学会は、免疫療法がほとんど相手にされなかった時代でありました。2009 年に、免疫療法についての知識・技術の相互研鑽、日本の免疫療法の発展を目指し、免疫療法の真のポテンシャルを感知しておりました安川 正貴、谷 憲三朗、中尾 眞二、赤塚 美樹、門脇 則光らの先生方と私が発起人として、造血器腫瘍免疫療法研究会として立ち上がったものであります。議論の末、まずは急いで学術集会を開催しようということになり、付け焼刃的に、真夏の猛暑の大阪で、私が主催させていただき、第 1 回造血器腫瘍免疫療法研究会（2009 年 8 月 29-30）が開催されました。その後、第 2 回 から 第 10 回までの学術集会が、安川 正貴（松山）、谷 憲三朗（別府）、中尾 眞二（金沢）、赤塚 美樹（名古屋）、門脇 則光（京都）、小澤 敬也（東京）、小笠原 正浩（札幌）、渋谷 彰（東京）、高橋 聡（東京）の各先生により開催され、第 11 回学術集会が、森尾 友宏先生により開催されます。第 8 回からは、研究会から学会へと名称の変更がはかられ、第 11 回からは、日本という冠称が付き、現在の名称になりました。

1970 年代の私がまだ医学生の頃、免疫療法によって癌を治せるのではないかという気運の高まりを強く感じました。癌をより強く異物化して免疫原性を高めようとする研究や BCG-CWS などの菌体成分を投与する方法が盛んに研究され、丸山ワクチン論争もあり、どのように展開するのかと、ワクワクしていた当時を思い出しております。その後、免疫療法は、前評判のような臨床効果が出ず、ゆっくりと失望が広がり、次第に無視され、忘れ去られました。この当時は、免疫療法という用語を使うこと自体が、何か胡散臭く見られる時代でした。この失敗の原因の 1 つは、MHC クラス I・II 分子の役割や、自然免疫・獲得免疫の知見が十分でないまま、scientific でない免疫療法が行なわれたためと思います。もう 1 つの失敗の原因としましては、免疫療法は当時隆盛を極めた抗癌剤療法をサポートするためのアジュバント療法であるとの位置づけに固守し、このコンセプトにそって、抗癌剤による強い免疫抑制状態の中で、免疫療法を行なうというミスをおかしたためと思います。その後、近年になり、基礎免疫学の発展に伴い、癌免疫における MHC クラス I・II の役割が明らかになり、樹状細胞を中心とする自然免疫系での Toll-Like Receptor の解明、NKT 細胞の機能解明、獲得免疫系でのキラーT 細胞、ヘルパーT 細胞の機能解明も進み、免疫応答機序にもとづいた癌免疫療法を開発しうる時代を迎えました。

免疫チェックポイントインヒビターの大成功により、免疫療法が、急に日の当たる舞台に飛び出しました。樹状細胞療法やペプチド免疫療法などの他の免疫療法にもやさしい注目の眼差しが向けられるようになってきました。T 細胞レセプター遺伝子導入 T 細胞療法や CAR-T 細胞療法の臨床効果には目を見張ります。免疫療法は、手術、化学療法、放射線

療法の3大療法につぐ第4の治療法といわれるようになり、その臨床効果が確かなものになろうとしております。

がん幹細胞を完全に撲滅しなければ、がんを完治させないと考えられていますが、この静止期を維持している癌幹細胞を死滅させるのはがん免疫のみと考えられます。よって、近い将来、がんが発見され次第、最初に免疫療法を開始し、十分にがん免疫能を上げてから、その後、手術、化学療法、放射線療法などの3大療法といわれるがん治療を行ない、がんが完治したと確信できるまで免疫療法を継続するような時代が来るのではないかと考えております。化学療法と免疫療法は全く相容れず、敵対関係にあるというイメージがありましたが、それは間違いで、免疫療法を先行し、十分な免疫能をつけた状態で化学療法をおこなうと、相乗、相加効果が出ることがわかってきました。今後は、両者の適切な組み合わせにより、より大きな臨床効果を出しうると考えております。近々、免疫療法は、外科療法、化学療法、放射線療法と肩を並べるような治療法になるものと考えています。

このような幸運な時代の波に乗り、本学会も年毎に、その発展を実感できるようになってきました。本学会は、血液疾患に対する免疫療法を、基礎免疫学をベースに置きながら、網羅的に、かつ、他のどの学会で学ぶよりも深く学べる場になり、日本の血液疾患に対する免疫療法の発展に大きく貢献するものと思います。本学会のますますの発展を期待いたしております。



2018 年学術集会懇親会にて

第 10 回 血液疾患免疫療法学会学術集会（SIHDS 2018）を開催して

高橋 聡（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）

昨年（2018 年）9 月に開催されました第 10 回の学術集会を担当させて頂きました。特に血液疾患領域における免疫療法の研究結果が広く臨床現場で役立つようになったこの時期に、多くの参加者の間で意見交換の場を設けることに貢献できたことは大きな喜びでした。

当日は天気が心配されましたが幸い時折小雨がぱらつく程度で、彼岸花が咲く本郷の地に 182 名の参加者を迎えることができました。一般口演・ポスター発表 32 演題、プレナリーセッション 2 演題、会長シンポジウム 4 演題、ランチョン・イブニングセミナー各 1 演題の合計 40 名の先生方からご発表を頂き、大変有益な議論が行うことができました。今回は一部の理事の先生方に評価委員として演題内容について審査して頂き、優秀演題賞（プレナリーセッション演題）には大阪大学の長谷川加奈先生と新潟大学の笠原靖史先生が、若手奨励賞として筑波大学の佐藤和貴先生と金沢大学の細川晃平先生、そして優秀ポスターには三重大大学の永春圭規先生と筑波大学の奥村元紀先生が、それぞれ受賞されました。シンポジウムには、Baylor 医科大学の Ann Leen 先生、岡山大学の松岡賢市先生、National University of Singapore の Dario Campana 先生、信州大学の中沢洋三先生の 4 名の先生方をお招きし、免疫細胞療法・遺伝子治療についてのこれまでの開発の歴史から各プロジェクトの概要、そして将来展望に渡るまで幅広く紹介して頂きました。また企業共催セミナーでもがん研究所の中村祐輔先生と東海大学の安藤潔先生にレビューを頂き、活発な議論を進めることができました。

本学会も当初の研究会から、免疫療法の発展と共に組織として成長して学会となり、国際化の流れの中で学会名に「日本」が入るようになりました。初期の少人数ながら熱い議論を繰り広げてきた歴史を大切にしながら、国際的な視野で本領域をリードしていく若い研究者が常に限界に挑戦していくことを応援できるようなプラットフォームとして、益々発展していくことを心から祈っております。



各受賞者の先生方

CD116 陽性骨髄系腫瘍を標的とした非ウイルス改変

CAR-T 療法の開発

中沢洋三（信州大学医学部小児医学教室）

[研究背景]

再発・難治性急性骨髄性白血病（AML）に対する有効な治療法は未だ確立されていない。CD19 を標的とする CAR-T 療法は、再発・難治性 B 細胞性腫瘍に対してきわめて効果的で、世界初の CAR-T 細胞医薬品 tisagenlecleucel は米国、欧州に引き続き、日本でも製造販売が承認された。一方、AML に対する CAR-T 療法については、2010 年頃から様々な AML 関連抗原に対する CAR-T 細胞が開発されてきたが、これまで臨床的に有用な CAR-T 細胞は報告されていない。

われわれは、若年性骨髄単球性白血病（JMML）という乳幼児の骨髄系腫瘍に対して、GM-CSF 受容体（CD116/CD131 複合体、GMR）を標的とする非ウイルス遺伝子改変 CAR-T 細胞を開発し、GMR CAR-T 細胞が JMML 幹細胞のコロニー形成を強力に抑制することを報告している（Nakazawa Y, et al. J Hematol Oncol 2016）。GMR は AML 細胞株や患者 AML 細胞においても広く発現がみられることから、AML に対する GMR CAR-T 細胞の抗腫瘍効果を検討した。

[研究内容]

独自に開発した非ウイルス遺伝子改変技術 piggyBac トランスポゾン法を用いて、ナイーブ/ステムセルメモリー分画に富んだ GMR CAR-T 細胞を大量培養することに成功した。GMR CAR-T 細胞は in vivo で複数の AML 細胞株をほぼ完全に死滅させた。また、ヒト AML 化免疫不全マウスの 150 日非再発生存率を 100%までに改善させた。現在、AMED の支援のもと、非臨床試験、品質試験および細胞調整施設（CPC）の整備を進めている。

[今後の展望]

JMML、AML を含む CD116 陽性骨髄系腫瘍患者を対象とする、GMR CAR-T 細胞の医師主導治験を 2020 年度に計画している。

制御性 T 細胞を標的とする新規免疫抑制療法の臨床開発

：治療抵抗性慢性 GVHD に対する低用量 IL-2 療法 I/IIa 相試験

松岡 賢市（岡山大学 血液・腫瘍内科）

背景と目的：

慢性 GVHD は、移植後長期生存者の QOL に関わる重大な合併症であるもののステロイド抵抗性症例に対する二次治療は確立されていない。これまでに、移植後環境下での Treg の生体内恒常性（ホメオスタシス）の異常が慢性 GVHD を発症させる要因となっていることが報告され、さらに、Treg 恒常性異常は少量インターロイキン 2（IL-2）投与により可逆的に補正し得ることが米国での臨床試験で示された。今回の医師主導治験では、本邦ですでに抗腫瘍薬として承認されている IL-2 製剤テセロイキンについて、免疫抑制剤としての薬剤再開発を行い、慢性 GVHD 治療法の拡充を図ることを目的とした。

方法：

ステロイド抵抗性慢性 GVHD を対象とした。開始から 4 週間は IL-2 の連日皮下投与（導入期）、続く 8 週間は週 3 回の間欠投与（維持期）とする合計 12 週間の治療期間とした。12 週の本治療終了時に延長投与を希望する場合は、最大 1 年間までの投与継続を可能とした。テセロイキンの一回投与量は、 3×10^4 国際単位（IU）/m²、 1×10^5 IU/m²、 3×10^5 IU/m² の 3 段階を設定し、 3×3 の用量漸増を行った。NIH 基準による治療反応性評価および末梢血中のリンパ球サブセットの動態を評価した。

結果：

12 例が登録された。用量規定毒性の発現はなく、最大用量まで安全に投与可能であった。治験薬に関連ある有害事象として Grade3 の感染症が 1 例に見られた。Treg は、IL-2 用量依存的な増加がみられ、特に最大用量では導入期にベースラインの 10 倍に増加、続く維持期に 2-3 倍の増加を維持した。その他のリンパ球サブセットへの影響は軽微であった。92%（11/12）の患者が 12 週終了後の延長投与を選択した。投与終了時点での治療奏効率は、部分奏効 58%（7/12）、混合奏効 25%（3/12）、安定 17%（2/12）、進行 0%（0/12）であった。もっとも効果が見られたのは、関節症状であり、症状のある患者の 66%に反応が見られた。重症の肺 BO に著効を示す一例が見られた。

考察：

日本人の慢性 GVHD 患者に対する低用量 IL-2 は、これまで海外の報告と同等の奏効率が確認された。間欠投与にすることで、治療期間における IL-2 総投与量は米国試験の半量程度に抑えることができ、長期の治療維持が可能であった。本治療法に奏効が期待される慢性 GVHD の臨床像、バイオマーカーの検索を進め、多様な慢性 GVHD に対する治療オプションの一つになることを目指したい。

多発性骨髄腫に対する活性型インテグリン $\beta 7$ を標的とした

新規 CAR T 細胞療法

長谷川加奈 （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）

我々は、多発性骨髄腫に対する多発性骨髄腫特異的細胞表面抗原を標的としたがん免疫療法の開発を目指し、プロジェクトを開始した。トランスクリプトーム／プロテオーム解析などの従来の網羅的解析では同定できないような糖鎖修飾や立体構造の違いといった翻訳後修飾の違いによって生じる骨髄腫特異的抗原を同定するために、まず、骨髄腫特異的抗体を単離し、その後その抗原の形状を解析することにした。はじめに骨髄腫細胞に結合する抗体を 10,000 クローン以上作製し、その中から健常人末梢血中の正常血球には結合しない抗体を約 500 クローン選択した。次に、骨髄腫患者由来の骨髄を染色することにより、骨髄腫細胞には結合するが同じ患者の正常白血球には結合しない抗体として、MMG49 を同定した。次に、MMG49 の抗原を発現クローニング法により同定したところ、インテグリン $\beta 7$ であったが、インテグリン $\beta 7$ タンパク自体は様々な正常血液細胞分画に発現していた。さらなる詳細な解析により我々は、1) MMG49 はインテグリン $\beta 7$ の活性型構造のみを特異的に認識していること、2) 骨髄腫ではインテグリン $\beta 7$ の恒常的活性化が起こっていること、により MMG49 は骨髄腫に特異的に結合することを見出した。さらに、インテグリン $\beta 7$ の mRNA の発現は血液細胞のみに限定されていることが分かっていたが、タンパクレベルで非血液細胞には発現していないことを様々な臓器の免疫染色により確認した。以上の結果より、MMG49 が非常に優れた骨髄腫特異的抗体であると考えられたので、それを元に MMG49 CAR T 細胞を作製した。MMG49 CAR T 細胞は *in vivo* において非常に強い抗骨髄腫効果を示した。現在、その MMG49 CAR T 細胞療法の医師主導治験に向けての準備を進めている。

NKp44 の抗原認識を用いた CAR-T 療法の開発

笠原靖史、今井千速（新潟大学医学部 小児科学教室）

「研究背景」

NKp44 は活性化 NK 細胞に選択的に発現する NK 細胞の活性化レセプターの一つである。2013 年に MLL5 のスプライスバリエントがリガンドと同定され、幅広い腫瘍細胞での発現が確認されたが、正常組織ではほぼ発現を認めなかった。このことから NKp44 の細胞外ドメインを抗原認識部位に用いた CAR(NKp44-based CAR)は多様な腫瘍細胞に対する有効性が期待できる。

「研究内容」

ヒンジ部位と膜貫通部位を様々に改変した複数の第一世代 NKp44-based CAR を作成し、CAR 発現や機能を検討し最適構造を決定した。同様に 4-1BB を副刺激伝達ドメインに持つ第二世代 NKp44-based CAR の最適構造を決定した。多様な白血病細胞株（T 細胞性、B 細胞性、骨髄性）、小児に好発する固形腫瘍細胞株(骨肉腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫)、グリオーマの細胞株に対し強い細胞障害性を認めた。我々は、NKp44 のヒンジ部位が受容体機能に関与し、改変により機能が減弱する事を明らかにした。また、同じ NK 細胞の活性化レセプター群に属する NKp30 を抗原認識部位に用いた CAR-T 細胞と比較したところ、NKp44-based CAR-T 細胞は前述の固形腫瘍細胞株に対し有意に優れた細胞傷害性を示した。

「今後の展望」

2013 年の報告以来、NKp44 に対するリガンドが相次ぎ報告されている。一方で、細胞ストレスによるリガンド誘導が報告されている NKG2D とは異なり、NKp44 に対するリガンドは脱メチル化剤やインターフェロン γ の投与によって誘導されなかった（未発表）。今後、リガンドの特性を明らかにすることで、NKG2D を抗原認識に用いた CAR との差異化が進み、ひいては NKp44-based CAR-T 細胞の有効性がより強固になることが期待される。

活性化受容体 DNAM-1 による制御性 T 細胞の機能制御

佐藤 和貴（筑波大学生存ダイナミクス研究センター（TARA）免疫学研究室、筑波大学医学医療系免疫学研究室）

急性移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）は同種造血幹細胞移植における主要な合併症である。現行の治療は副腎皮質ステロイドが第一選択であるが、抵抗性を示すことも多く、より優れた治療法の開発が急務である。急性 GVHD は、アロ抗原によって活性化したドナー T 細胞がレシピエント細胞に傷害をきたすことで発症する。病態に関与するエフェクター T 細胞は、細胞傷害性 T 細胞や、Th1、Th2、Th17 細胞など多岐にわたり、それらが時空間的に各臓器や組織に複雑に作用することで GVHD 病態は形成されるため、包括的な免疫応答の抑制機構に着目した治療戦略の開発が必要とされる。

制御性 T 細胞 (Treg 細胞) は、多様な免疫応答に対する抑制機構を備える抗炎症性の Th サブセットであり、その異常は自己免疫疾患や炎症性疾患の発症に深く関与している。Treg 細胞の機能は、T 細胞受容体の他に様々な環境要因によるシグナルによって変化し、炎症下における Treg 細胞の免疫抑制能は一部制限されることが知られているが、その分子機構の全容は不明である。本研究では、炎症に暴露された Treg 細胞における活性化受容体 DNAX accessory molecule 1 (DNAM-1/CD226) の機能を検証することを目的とした。

マウス GVHD モデルにおいて、野生型 Treg 細胞移植群と比較して、DNAM-1 欠損 Treg 細胞移植群において有意に生存期間が延長し、エフェクター T 細胞の増殖が有意に抑制されていたことから、Treg 細胞上の DNAM-1 が Treg 細胞の機能を抑制していることが示された。また、Treg 細胞のマスター転写因子である Foxp3 の発現が、GVHD 誘導後に野生型 Treg 細胞では顕著に減少していたが、DNAM-1 欠損 Treg 細胞では Foxp3 発現が維持されていた。これは、DNAM-1 によって免疫抑制機構の中核である Foxp3 発現が制御されていることを示唆しており、DNAM-1 は炎症下における Treg 細胞の機能を亢進させる有用な治療標的であることを示唆している。今後、DNAM-1 標的療法は炎症を契機とした Treg 細胞の機能不全による自己免疫疾患や炎症政党疾患などへの治療応用が期待される。

B*54:01 欠失血球陽性再生不良性貧血は高率に男性に発症する

細川 晃平（金沢大学附属病院 血液内科）

[背景]

再生不良性貧血（再不貧）は、造血幹前駆細胞（hematopoietic stem progenitor cell: HSPC）に対する細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T lymphocyte: CTL）の攻撃がきっかけとなって発症する自己免疫疾患である。再不貧の約 13%において、第 6 染色体短腕の片親性ダイソミーにより一側の HLA ハプロタイプを欠失した loss of heterozygosity 血球（6pLOH 血球）が検出される。また、6pLOH によって欠失するハプロタイプにもっとも高頻度に含まれる HLA-B*40:02 に着目し、このアレルを持つ再不貧患者を詳細に検討したところ、全体の 75% が B*40:02 欠失血球を保有しており、その 80%に B*40:02 の機能喪失型変異による B*40:02 単独欠失血球が検出された。さらに、HLA-B*40:02 を保有しない患者においては、6pLOH を有する患者で最も高頻度に認められたのは HLA-B*54:01 であった。

[目的]

再不貧の免疫病態における HLA-B*54:01 の役割を明らかにする。

[結果]

- ① HLA-B*40:02 を除く再不貧例において、最も HLA 欠失の頻度が高い HLA クラス I アレルは HLA-B*54:01 であった。
- ② 6pLOH により HLA-B*54:01 を欠失した再不貧例は高率に男性（91%）であり、そのうち一例では HLA-B*54:01 の機能喪失型変異による HLA-B*54:01 単独欠白血球を認めた。
- ③ その症例から正常細胞、6pLOH 細胞、HLA-B*54:01 変異細胞由来の単球から作成した iPS 細胞由来 HSC は BRGS マウスにおいて同等に造血を再構築した。
- ④ アンドロゲン受容体遺伝子（AR）の CAG repeat 数の短縮は AR の高発現と関連している。HLA-B*54:01 を保有する再不貧例では、男性に多い疾患である強直性脊椎炎と同様に repeat 数が短縮していた。

[考察]

HLA-B*54:01 を保有する再不貧例において、6pLOH を有する症例の頻度が高かったことや、HLA-B*54:01 に体細胞変異を有する症例が認められたことから、HLA-B*54:01 は HPSC における CTL への自己抗原提示に重要な役割をしている可能性が示唆された。6pLOH により HLA-B*54:01 欠失血球を認める症例は高率に男性であり、AR の CAG repeat 数が短縮していた。このため、AR が HLA-B*54:01 欠失血球陽性例の再不貧発症に可能性している可能性が考えられた。

形質細胞様樹状細胞のリンパ球系起源および分化経路の解明

永春圭規、大石晃嗣、片山直之（三重大大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科）

[研究背景]

形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell ; pDC)はウイルス感染に対する免疫応答等において中心的な役割を果たしている抗原提示細胞である。pDC は、骨髄球系のみならずリンパ球系前駆細胞を起源とすることが知られていたが、リンパ球系分化経路の詳細は未だ明らかにされていない。近年、単球への分化能を持つリンパ系前駆細胞 (多能性リンパ前駆細胞; MLPs)が同定され、この MLPs が pDC へ分化能も保持していることが報告された。我々は、不死化ヒト骨髄由来ストローマ細胞との共培養系が様々なリンパ球系分化を支持することを見出し、本培養系を用いてヒトリンパ球系分化における *flt3 ligand* や *CXCL12/CXCR4* 軸の役割について報告してきた。今回、本培養系を用いて pDC のリンパ球系前駆細胞の起源について検討したので報告する。

[研究内容]

臍帯血より分離した造血幹・前駆細胞 (HSPCs; CD34+CD38-CD45RA-CD7-CD10-)、MLPs (CD34+CD38-CD45RA+CD10+)、従来 B/NK 前駆細胞と呼ばれてきた CD34+CD38+CD45RA+CD19-CD10+CD7- 細胞 (以後 10SPs と略す)等をさらに細分化し、それらの細胞の分化能について本培養系を用いて検討した。その結果、pDC は、HSPCs や MLPs のみならず 10SPs の一部からも分化することを見出した。この結果は、pDC は比較的リンパ球系に分化偏向性をもつリンパ球系前駆細胞からも分化することを示すとともに、これまで B/NK 前駆細胞と考えられてきたリンパ球系前駆細胞が他の細胞系列の細胞への分化能を保持していることを示唆する重要な知見と考えられた。

[今後の展望]

現在、10SPs のどの細胞分画が pDC への分化能を保持しその細胞がどのような分化能を保持しているか、さらにその細胞から pDC への分化制御機構について研究を進めている。将来的には、pDC を用いた免疫療法の開発や、pDC 由来とされる芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の起源や発症機構についても研究を展開していくことをめざしている。

腫瘍免疫応答における可溶型 CD155 の役割

奥村元紀（筑波大学 医学医療系 免疫制御医学研究室）

がん細胞は免疫システムによる監視を受け排除される。ところが、がん細胞には様々な免疫逃避機構が備わっていることが知られており、その解明はがん治療の発展に重要な役割を持つと考えられる。我々はこれまでに、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞に発現する活性化受容体 DNAM-1 が腫瘍細胞に高発現する膜型 CD155 に結合して、がんの排除に寄与することを明らかにしてきた。また、CD155 は、近年免疫チェックポイント分子として着目されている TIGIT や CD96 のリガンドとして、抗腫瘍免疫を負に制御することも知られている。一方で、CD155 には膜貫通領域を欠損したスプライシングバリエーションである可溶型 CD155 が存在する。しかし、可溶型 CD155 の腫瘍微小環境における機能については全く明らかでなかった。

これまでに我々は、可溶型 CD155 ががん細胞で強く発現し、健常人に比べ、種々のがん患者血清中で濃度が高いことを見出した。さらに、胃がんでは血中可溶型 CD155 濃度がステージと相関していた。次に、マウスメラノーマ細胞株 B16/BL6 を用いて、マウス可溶型 CD155 産生腫瘍と非産生腫瘍を樹立し、肺転移モデルにて可溶型 CD155 の機能を調べた。その結果、野生型マウスにおいて可溶型 CD155 産生 B16/BL6 は非産生 B16/BL6 に比べて、有意に多く肺に転移した。一方で、NK 細胞を除去したマウスでは二種腫瘍間で転移に差は認められなかった。このことから、可溶型 CD155 は NK 細胞の機能を阻害することで、腫瘍免疫逃避に働いていることが明らかになった。今後は、可溶型 CD155 が新規がん免疫療法の分子標的となり得るかを検討していく予定である。

第 11 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会開催にあたって

森尾友宏（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野、
同大学・創生医学コンソーシアム長）



CD19 標的 CAR-T 細胞が再生医療等製品として承認され、実臨床で用いられるようになった年に第 11 回の日本血液疾患免疫療法学会学術集会の会長を務めさせていただくことになり、大変光栄に存じております。

CAR-T 療法の承認に当たっては、効果に加えて、その費用についても大きなニュースになりました。今後の血液系悪性腫瘍の治療戦略に大きな影響を与える細胞治療ですが、既にいくつかの post CD19 CAR-T もラインアップされています。2018 年には bispecific T-cell engager (BiTE)抗体製剤や antibody-drug conjugate (ADC)も治療現場に登場し、造血細胞移植では post-transplant cyclophosphamide(PTCY)を用いた HLA 半合致移植が幅広く検証されています。ゲノム研究、多階層 Omics 解析からの発症病態解明も進み、いずれ治療手段の開発に繋がることが予想されます。血液疾患に対する治療は、大きな転換期に立っていることは間違いと思われます。

臨床の立場からは、新規治療の立ち位置、有効性最大化への道を議論し、現状そして今後の課題を抽出することが大切です。本学術集会では、シンポジウムを 2 つ設け、「CAR-T 療法の現状と将来展望: CAR-T in practice」では実応用における諸課題と展望について、「次世代免疫細胞治療」ではこれからの免疫細胞療法の展開について、議論したいと思っております。

JSIHD は、基礎↔臨床の双方向性の議論ができることが強みです。その先の免疫細胞治療を見据えて、これらを支える基礎研究を推進することも死活的に重要です。そのような願いから、特別講演は基礎的な内容を選ばせていただきました。T 細胞の寛容と疲弊について、慶應義塾大学吉村昭彦先生に、造血器腫瘍ゲノム解析からの免疫療法の展開について、京都大学小川誠司先生にご講演いただきます。

この節目となる年を鑑み、今回の学会のテーマは「to the NEXT STAGE」としました。次の段階への展開には、ベテランの知恵と、若者の斬新なアイデア、そして臨床医の質の高い診療が必須です。1 日という短い時間ですが、議論を尽くしていただけるようにと願っています。数多くの皆様のご参加をお待ちしております。

編集後記

高橋 聡（東京大学医科学研究所 分子療法分野）

残暑も厳しい中、さらに災害を伴うような不順な天候が続いておりますが皆様お変わりなくお過ごしのことかと存じます。本年も当学会のニュースレターをお送りさせていただきます。

今年のニュースレターでは発足以来、研究会から学会へと素晴らしいリーダーシップで我々を導いてくださった**杉山治夫先生**から原稿を頂くことができました。また、本年度より「日本血液疾患免疫療法学会」と改名した学会を新たに率いられる**谷憲三朗先生**からは決意のご挨拶を頂いております。

さらには、昨年度の学術集会でのシンポジスト、および優秀演題賞（プレナリーセッション演題発表者）、若手奨励賞、優秀ポスター賞を受賞なさった各先生方より、今後のご研究の方向なども含めて大変魅力的な内容の文章を頂き、掲載することができましたことには心から嬉しく思っております。今年度の学術集会会長の**森尾友宏先生**は心躍るような様々な企画をご準備なさっており、10月の学会は本当に楽しみで待ち遠しく思います。

昨年まで長い間、編集委員長をお勤め頂いた理化学研究所の**藤井眞一郎先生**がお纏めになられてこられたニュースレターに比べて、素晴らしい原稿のお蔭で内容は遜色ないものになったこと嬉しく思いますが、私の怠慢で発行時期が大変遅れてしまい、学会事務局をはじめ皆様にご迷惑をお掛けしてしまったこと、心からお詫び申し上げます。

2019年9月

会 告

第 11 回日本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：2019 年 10 月 5 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：森尾友宏（東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野、教授）

編集・発行 日本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: jsihd@cit.med.osaka-u.ac.jp
Web site: <https://www.jsihd.org/>
