

日本血液疾患免疫療法学会
Newsletter
Vol.11



令和2年8月

**Japanese Society of Immunotherapy for Hematological Disorders
(JSIHD)
Newsletter (Vol. 11)**

— 目 次 —

1. 「日本血液疾患免疫療法学会理事長からのご挨拶」
谷憲三朗（日本血液疾患免疫療法学会 理事長）
東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門 特任教授, 九州大学名誉教授・・・
4
2. 「第 11 回 日本血液疾患免疫療法学会学術集会（JSIHD2019）を終えて」
森尾友宏（第 11 回 日本血液疾患免疫療法学会 学術集会会長）
東京医科歯科大学大学院発生病態学分野・・・5
3. CAR-T 細胞療法の本格的実用化に向けた課題
小澤敬也
自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座・・・7
4. CAR-T 療法の実際とチーム医療体制
豊嶋崇徳
北海道大学 血液・腫瘍内科・・・8
5. 再発・難治 ALL に対する新規治療 CAR-T vs. BiTE vs. ADC
神田善伸
自治医科大学内科学講座血液学部門・・・9
6. 「CAR-T 療法の現状と将来展望」について思う事
藤原弘
三重大学大学院医学系研究科・個別化がん免疫治療学・・・10
7. エクソソームと腫瘍免疫
瀬尾尚宏
三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学教室・・・11
8. 腫瘍関連マクロファージを標的としたがん免疫療法抵抗性腫瘍の克服
村岡大輔
長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 腫瘍医学分野・・・12

9. 造血器腫瘍に対するウイルス療法
門脇則光
香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学・・・13
10. がん治療用 HSV-1 を用いた造血器腫瘍に対するウイルス療法の開発
石野亮
香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学・・・14
11. 子宮頸がんに対する iPS 細胞由来 CTL 療法の開発
本田匡宏
順天堂大学大学院医学研究科 血液学講座・・・16
12. 「第12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12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会 会長 岡芳弘
大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座・・・17
13. 編集後記 18

日本血液疾患免疫療法学会会員の皆様へ

日本血液疾患免疫療法学会理事長 谷憲三朗
(東京大学定量生命科学研究所 ALA 先端医療学社会連携部門 特任教授,
九州大学名誉教授)

各地に大きな被害をもたらした長い梅雨もようやく開けていよいよ夏本番を迎え、会員の先生方におかれましてはより一層ご清栄のことと心よりお慶び申し上げます。

ご承知のように今年の夏から秋にかけては例年と異なり、新型コロナウイルス感染拡大の第二波襲来を如何に抑え込むかに注力すべき時期になっておりまして、「天気晴朗なれど波高し」の状況下にあるものと思われます。このような中で第 12 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会を、大阪大学の岡 芳弘教授にご開催いただきますことは、正直申し上げまして恐縮の至りでございます。去る 2 月頃より国内外で計画されておりました医学系学術集会はほぼ中止もしくは延期となっております。しかし一方で、現在も多くの方々が新型コロナウイルス感染症以外の疾患で苦しんでおられることも事実であり、特に血液疾患患者様の多くは免疫低下状態に陥っていらっしゃることから、新型コロナウイルスから患者様を守り、通常の血液診療を継続、さらには発展させることが私共に課せられた重要な使命であることは論を俟ちません。そのためにも「血液疾患免疫療法」の最新の情報交換を継続していくことが極めて重要であると思います。この際、同一会場におきまして対面にて議論交換ができればよいのですが、今回はその多くを Web 会議システムに頼らざるを得ないことは誠に残念です。しかし会員の皆様の熱い志で多少の不自由は乗り越えることも十分に可能であると信じております。

岡先生が掲げられました「治癒への挑戦」をテーマに、今回も皆様のご支援、ご声援で、各演題において熱い議論が活発に交わされますことを心より期待致します。

結びに、岡先生の本学術集会開催に向けた多くのご尽力に衷心より御礼を申し上げますとともに、ご盛會を心より祈念申し上げます。

令和 2 年 7 月吉日



2019 年学術集会懇親会にて

第 11 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会を終えて

森尾友宏（東京医科歯科大学大学院発生病態学分野）

第 11 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会は 2019 年 10 月 05 日に伊藤国際学術研究センターにて開催されました。2019 年は CD19 標的 CAR-T 細胞が再生医療等製品として承認され、BiTEs や分子標的医薬が、治療戦略において重要な位置づけを占める年になりました。そのような年に会長を務めることができ、今更ながらありがたく思っております。本学術集会は 1 日で密度の高い議論を行うことが特徴ですが、今年も小川誠二先生、吉村昭彦先生の特別講演や、CAR-T 療法の現状と将来展望、次世代免疫療法などのシンポジウムなどで活発な議論が繰り広げられました。

参加者は 140 名弱でしたが、コンパクトな議論が 1 フロアで行える良いサイズではないかと感じております。様々な疾患に対する治療の優劣の決定や、免疫の操作を複数組み合わせた治療による効果と副作用の検証は、今後益々重要になります。臨床試験や通常の解析では対応できず、今後 AI 等の助けを得ることが必要になるでしょう。そのためには質の高いデータ収集が必須です。一方、医学者、臨床医の集合知で現場での最適解を探る作業はまだ重要です。この領域で日本初の innovative な、挑戦的な、破壊的な研究が行われ、成果をあげることはさらに大切と考えます。この学会の果たす役割の 1 つだと思えます。

ここ数年は世界的には、感染症対応が大きな課題になります。この学会に参加する方々は、臨床現場では感染症の対応のエキスパートであり、また免疫学的観点からの対応についても意識が高い方々と認識しています。今後、日本血液疾患免疫療法学会が、世の中における様々なチャレンジに対して力を合わせて取り組み、成果をあげて行けることを心から願っています。

最後に第 11 回学術集会にご参集いただいた皆様、学会員の皆様に、改めて心からお礼を申し上げます。第 12 回学術集会、Hybrid でも Web でも、是非にご参集ください。盛会となることを心から祈念致します。



2019 年学術集会 開会式



2019 年学術集会 懇親会にて

CAR-T 細胞療法の本格的実用化に向けた課題

小澤 敬也（自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座）

遺伝子改変 T 細胞療法（gene-modified T cell therapy）としての CAR (chimeric antigen receptor: キメラ抗原受容体)-T 細胞療法の開発が急速に進んでいる。このような細胞療法は抗腫瘍活性が強力であり、一回の治療で大きな効果が得られる。投与された CAR-T 細胞は、体内で標的抗原による刺激を受けて増幅し、かなりの期間に亘って体内で持続する。特に、急性リンパ性白血病（ALL）や悪性リンパ腫などの B 細胞性腫瘍に対して、CD19 抗原を認識する CAR-T 細胞を用いた臨床試験で優れた治療成績が報告されている。2017 年には再発・難治性 ALL と悪性リンパ腫に対する CD19-CAR-T 療法が米国で承認され、その後、2018 年にはヨーロッパで、2019 年には我が国でも承認された。但し、長期的な治療成績はまだ満足のものではなく、さらなる改良が必要である。特に、CAR-T 細胞の体内持続性を高めることが重要であり、CAR の至適構築の検討、CAR-T 細胞の培養条件の工夫、CAR-T 細胞の再投与／繰り返し投与法などが大きな課題となっている。その他の方向性としては、ゲノム編集技術を応用し、同種 T 細胞を用いるユニバーサル CAR-T 療法の臨床開発も始まっている。この関係では、iPS 細胞技術の活用も注目される。また、遺伝子改変 T 細胞の PD-1 遺伝子を破壊し、PD-1/PD-L1 経路を遮断することによって細胞傷害活性を高め、一方で、抗体医薬の場合にみられる全身性の副作用を回避する方法も検討されている。今後の CAR-T 細胞療法の大きな発展には、固形がんを対象とした戦略の開発が重要課題となっている。



会長招宴にて

CAR-T 療法の実際とチーム医療体制

豊嶋崇徳（北海道大学 血液内科）

再発・難治B細胞リンパ腫、白血病に対する CAR-T 療法は従来の治療法の成績を凌駕し、とくに完全奏功例では長期寛解が期待できる。しかし、実際には疾患の急速な進行、合併症などで治療にたどり着けない例も少なくない。そのため、紹介施設と治療施設間での正しい情報共有が必要である。CAR-T の製造は米国で実施されており、製造枠の割り当てが、国レベル、病院レベル、患者レベルと 3 層にわたる複雑な調整が行われている。また前治療はリンパ球採取や T 細胞の質に影響するため、アフエレーシス前にさまざまな治療の中止基準がある点にも注意を要する。CAR-T の製造には数週間を要し、その間の疾患のコントロールのための bridging chemotherapy がしばしば必要となる。CAR-T 輸注時に腫瘍量が多いと治療効果が低下するのみならず、サイトカイン放出症候群などの重篤な副作用発現にリスクとなる。

CAR-T 療法実施施設の基準は日本造血細胞移植学会、移植施設認定カテゴリー 1 施設が基本である。さらに製品ごとにアフエレーシスや細胞調整部門の要件を満たす必要がある。このように院内の様々な分野との緊密な連携が求められる。このような従来なかった新規治療を展開していくには、まず治験に参画して経験を積んだ認定施設から、屋根瓦式に教育、手順、マニュアル、副作用対策などの情報共有体制を構築する必要がある。一方、CAR-T 療法は移植施設で実施されるため、いかに移植医療を縮小することなく負担増に対応していくのか調整が必要である。

また治療例は日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理 TRUMP への登録が義務付けられている。TRUMP と北米の CIBMTR、欧州の EBMT との国際データシェアリングによって国際的な追跡体制が整備されつつある。CAR-T 療法は誕生後間もないため、日々進歩しており、常に情報収集しておくことが重要である。

再発・難治 ALL に対する新規治療 CAR-T vs. BiTE vs. ADC

Novel treatments for relapsed or refractory B-ALL. CAR-T vs. BiTE vs. ADC

神田善伸（自治医科大学 内科学講座血液学部門）

成人急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia: ALL）の治療は、小児 ALL と比較して満足できる結果が得られていない。フィラデルフィア(Ph)染色体の有無で治療方針が大きく異なり、Ph 陽性 ALL の治療は以前は著しく予後の悪い白血病であったが、チロシンキナーゼ阻害薬併用化学療法によって治療成績が向上した。一部の症例は移植を行わなくても長期生存できるようになる可能性があるが、現時点では第一寛解期に積極的に同種造血幹細胞移植が行われている。一方、Ph 陰性 ALL は、多剤併用化学療法によって 75～90%に完全寛解が得られるものの、高い再発率のために長期の無病生存率は低下する。思春期・若年成人（Adolescent and young adult、AYA 世代）の ALL は強力な小児型化学療法の適用によって長期予後が改善されたが、一般成人にどこまで強力な治療を適用できるかは現在の課題である。これまでは一部の予後良好群を除いて第一寛解期に同種造血幹細胞移植を行うことが推奨されていたが、日本国内でも微小残存病変の検査が可能となったため、今後は微小残存病変の有無に基づく移植適応の決定が重要となるであろう。

再発・難治例に対する治療は再寛解導入療法を行ってから同種造血幹細胞移植を行うことが唯一の根治への道筋であった。再寛解導入療法としては、長い寛解期間を経てからの再発であれば初回寛解導入療法と同様の治療で効果が期待できるが、早期再発の場合は治療の変更が望ましい。ネララビン、クロファラビンなどの新薬が承認されたが、単剤での効果は限定的である。近年は免疫力を活用した新規治療が相次いで導入され、2018 年に再発・難治性の B 細胞急性リンパ性白血病に対して、腫瘍細胞の表面抗原を標的とする二重 (CD3 と CD19)特異性抗体(BiTE)のブリナツモマブや、抗悪性腫瘍剤結合抗 CD22 抗体 (ADC)のイノツズマブ・オゾガマイシンが承認された。さらに、2019 年には CD19 に対するキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞療法(CAR-T)が国内承認となった(適応は小児・AYA 世代のみ)。ブリナツモマブやイノツズマブ・オゾガマイシンは造血幹細胞移植へのつなぎの治療として、CAR-T 療法は、願わくは単独で根治を狙うことができる治療として期待されている。ただし、いずれも超高額医療となること、それぞれ特有の有害事象を有することから、再発難治性 ALL におけるこれらの治療の位置づけや、どのような患者群にこれらの治療を適用すべきかについては慎重な検討が必要である。

「CAR-T 療法の現状と将来展望」について思う事

藤原 弘 （三重大学大学院医学系研究科・個別化がん免疫治療学）

第 11 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会で、森尾友宏会長から「CAR-T 療法の現状と将来展望」をテーマとするシンポジウムで講演する機会を頂きました。シンポジウムの主題である B cell malignancy に対する CD19 CAR-T 療法の成功は、がん治療の基本概念を変えました。同時に、その臨床的パワーは別として、CD19 CAR-T 療法が突き付けた、特有の有害事象、治療後再発、さらに極端な高価格は、新たな発想による問題解決を私達に迫っています。

私達の教室は、珠玖洋教授の強力なリーダーシップの下、CAR-T/TCR-T 細胞療法のシーズ開発から臨床試験を実施し、細胞製剤として先駆け審査制度指定を受けた NY-ESO1 siTCR-T 細胞を開発した実績があります。

CAR-T は、「どのがん種」の「どの分子」を「どの様に認識させるか」、或いは「どの免疫細胞に導入するか」でも、その動態が変わります。例えば、細胞外ドメインの抗原親和性を高めるだけでは、CAR の tonic signal 増強に繋がりがねず、必ずしも良い結果にはなりません。さらに、抗体、ワクチン、低分子化合物、抗がん剤・放射線治療との併用でも、有効性と有害事象に繋がるその体内動態を変えます。即ち、現在の CAR-T は、まだまだ改良出来る余地が多いと言えます。

今後、CAR-T 療法が、がん治療の現場に広く貢献できることを期待するには、上記の取り組みに加えて、CAR-T 療法の clinical availability と accessibility を確保するための製造コスト削減が必須です。一つの具体的な方法として「CAR-T 細胞製造ラインの簡略化」があります。今、私達が取り組んでいる重要な課題の一つです。

最後に、本執筆の機会を頂きました谷憲三朗先生、高橋聡先生に深謝致しますとともに、本学会の今後の益々のご発展を祈念致します。

エクソソームと腫瘍免疫

瀬尾尚宏 (三重大大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学教室)

あらゆる細胞から放出されるエクソソームは、多胞性の後期エンドソームを由来とした直径 50-200 nm の脂質二重膜小胞である。細胞はエクソソームの他に、マイクロベシクルやアポトーシス小体と呼ばれる細胞膜を起源とし、生物学的な機能を持たないとされ平均粒子径がエクソソームよりも大きな小胞を放出する。これら細胞外小胞(EV)は、フォスファチジルセリンの外膜への反転により負電荷を帯びている。エクソソーム調製では、現在でもなお超遠心法が世界標準になっており、この方法ではエクソソーム以外の粒子や凝集タンパク質が混在するため、このことがエクソソーム研究の信頼性を著しく低下させていることはもちろん、創薬でのエクソソームの利用を阻んでいる。また、超遠心法で調製したエクソソームを用いた研究論文の査読では、エクソソームという表記を EV に変えるよう指示されることが多い。

免疫学的ながん細胞傷害の中心として働くキラーT 細胞の放出するエクソソームが、腫瘍に対してどのような作用を持つのか、超遠心法で調製した EV や、エクソソーム放出阻害薬処理したキラーT 細胞を用いて研究した結果、キラーT 細胞の EV は、がん関連線維芽細胞(CAF)や間葉系幹細胞(MSC)など、がんの浸潤や転移を促進する役割を持つがん間質細胞群に取り込まれ、それら細胞を傷害することによりがんの進行を強力に抑える役割を持つことを見出した。

がん進行阻害に関わるキラーT 細胞 EV がエクソソームであることを証明するために、キラーT 細胞培養上清を限外濾過濃縮後にイオン交換法を行うことにより得られる、粒子の負電荷の強さの違いによる、99.7 %以上除タンパクされた高純度 EV フラクシオンを詳細に解析した。その結果、低い負電荷の EV フラクシオンにエクソソームが観られ、がん間質の傷害作用とがん浸潤・転移阻害能があることを見出した。一方、高い負電荷を持つ EV フラクシオンにはがん間質傷害作用はなく、DNA を多量に含んだ核酸カーゴとしてのマイクロベシクルやアポトーシス小体が存在することを確認した。

限外濾過法とイオン交換法を組み合わせたエクソソーム調製法は、大量の培養上清を処理できる世界で唯一の方法であるため、培養上清を多量に分取できる免疫細胞エクソソームを用いたがん免疫研究、アレルギー研究、自己免疫疾患研究などの研究領域の飛躍的な進展に寄与できる可能性が高い。

腫瘍関連マクロファージを標的としたがん免疫療法抵抗性腫瘍の克服

村岡大輔（長崎大学大学院 医歯薬総合研究科 腫瘍医学分野）

【研究背景】

免疫チェックポイント阻害療法や腫瘍特異的 T 細胞輸注療法などの細胞性免疫応答を主体としたがん免疫療法が国内外で承認され、その研究・開発が盛んに行われている。しかし近年、このような治療法の効果が得られるのは一部の癌患者に限られており、治療効果が低い難治性腫瘍に対する対策が問題となっている。腫瘍免疫療法に対し抵抗性となる要因として、免疫抑制機構による腫瘍特異的 T 細胞の不活化や腫瘍特異的 T 細胞の腫瘍内への浸潤抑制などがあげられるが、依然として不明な点が多い。

【研究内容】

我々は、腫瘍が免疫療法抵抗性になる機構を解明すべく、免疫療法抵抗性腫瘍と感受性腫瘍の腫瘍局所の解析を行った。網羅的遺伝子解析およびフローサイトメトリー解析の結果、抵抗性腫瘍と感受性腫瘍の間で、腫瘍関連マクロファージ（Tumor Associated Macrophage: TAM）の活性化状態が異なる事を見出した。また、TAM の抗原提示能を検討した結果、感受性腫瘍の TAM に比して抵抗性腫瘍の TAM は、抗原提示能が欠落していることも明らかにした。以上の知見から、TAM の抗原提示能の欠落が抵抗性腫瘍の要因であるならば、TAM に抗原提示能を付与することで治療抵抗性を感受性へと転換できるのではと考えさらに検討を進めた。その結果、微粒子性ワクチンにより TAM の抗原提示能を向上させることで免疫療法に対する感受性を飛躍的に上昇させ、免疫療法抵抗性腫瘍を感受性腫瘍へと転換できることが明らかになった。また、TAM の抗原提示は、TIL 上の免疫抑制性受容体の発現を減少させることも観察され、これが局所における腫瘍殺傷効率の向上に寄与していると考えられた。

【今後の展望】

TAM は免疫抑制能を有し、がん免疫療法の治療効果を低下させるとの報告が多くあり、現在までは、TAM を除去することで、治療効果を向上させる試みがなされてきた。しかし、本研究では、TAM を利用にすることでより効果的な治療戦略を確立できる可能性を示唆しており、今後の発展が期待される。

造血器腫瘍に対するウイルス療法

門脇 則光（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学）

がん治療の選択肢として免疫療法の地位が確立し、がんに対する免疫反応をさらに高めるさまざまなアプローチが試みられている。どのような方法を取るにせよ、がん免疫を活性化するための基本的なコンセプトは、2013年に提唱された **Cancer-Immunity Cycle** である。がん免疫は、腫瘍巣でネオ抗原が放出され樹状細胞に取り込まれるステップから始まり、T細胞が腫瘍細胞を殺傷するステップに至る円環状のプロセスで、これがうまく回転すれば自己増幅的で持続的な抗腫瘍効果が得られる。この過程で最大の障壁になるのが腫瘍巣の免疫抑制環境で、これこそが免疫療法の効果を妨げる大きな要因だった。この問題を解決し **Cancer-Immunity Cycle** を回転させる方法のひとつが、がんウイルス療法(**oncolytic virus therapy**)である。がん細胞を殺傷するとともに自然免疫を活性化するウイルスを腫瘍内に到達させることにより、ネオ抗原の放出、樹状細胞の活性化、免疫抑制の打破を一気に実現する合理的ながん免疫療法といえる。

そもそもこのウイルス療法は、ウイルス感染症の後に造血器腫瘍が縮小するという **anecdotal** な現象にヒントを得て考案された方法であることから、造血器腫瘍に対してはウイルス療法がとりわけ効きやすいと考え、現在この治療法の先頭を走っている単純ヘルペスウイルス 1 型(**HSV-1**)を造血器腫瘍に適用した。**HSV-1** は正常の血液細胞を殺傷しないことから造血器腫瘍には効かないと信じられていたが、試してみると、過半数のヒト造血器腫瘍細胞株や患者由来新鮮腫瘍細胞を殺傷した。さらに、この殺傷には腫瘍細胞上の **HSV-1** レセプターである **nectin-1** が重要であること、またマウス **in vivo** の系を用いて、**HSV-1** の腫瘍内投与が免疫誘導を介して遠隔腫瘍にも有効であることを示した。

現在 **HSV-1** ウイルス療法と抗 **PD-1** 抗体の併用第 III 相試験がメラノーマに対して行われているが、今後造血器腫瘍を含めたさまざまながんに対して、ウイルスを用いたこのような複合的免疫療法が実用化されるかもしれない。究極的には、静脈内投与によって全身の腫瘍巣に **preferential** に送達されるようなウイルスあるいはそれに類似した **immunogen** が、免疫本来の働きである感染免疫を腫瘍巣に誘導する免疫療法のひとつの完成形になるかもしれない。現在進行しているウイルス療法は、この究極の目標に向けた重要な途上にあるのではないだろうか。

がん治療用 HSV-1 を用いた造血器腫瘍に対するウイルス療法の開発

石野 亮（香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学）

[研究背景]

遺伝子組換えがん治療用ウイルス（oncolytic virus: 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腫瘍巣の免疫抑制環境を打破し、Cancer-Immunity Cycle を回転させる。これまで、第三世代の遺伝子組換え herpes simplex virus (HSV)-1 である G47Δ を用いた臨床試験が脳腫瘍と前立腺癌に対して行われ、さらに多くの癌種への応用が期待されている。一方、正常の血液細胞に HSV-1 が感染しないことから、造血器腫瘍は oncolytic HSV-1 による治療の対象にならないと考えられてきた。しかし、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と考え、我々は oncolytic HSV-1 を造血器腫瘍に適用できないか検討した。

[研究内容]

G47Δ と同様の遺伝子改変を施した HSV-1 である T-01 を用いて調べたところ、予想に反して過半数のヒト造血器腫瘍細胞株、臨床検体が T-01 で殺傷された。この効果を規定する因子として、HSV-1 エントリーレセプターのひとつである nectin-1 の発現レベルと殺細胞効果に定量的な正の相関がみられた。また、nectin-1 のノックダウン細胞において HSV-1 のエントリー量が減少し、強制発現細胞において殺細胞効果が誘導された。さらに、リンパ腫細胞株をマウス皮下に2か所接種し、一方のみに T-01 を腫瘍内投与したところ、投与側のみならず非投与側の腫瘍にも抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞が多数集積し、抗腫瘍効果を発揮した。

[今後の展望]

本研究により、がん治療用 HSV-1 を用いたウイルス療法は、nectin-1 陽性の造血器腫瘍に対して有効である可能性が示された。HSV-1 は血流を介して拡散しにくいいため腫瘍内投与がおもな投与経路になり、リンパ腫のような腫瘍形成性疾患の腫瘍内に投与するのに適し、これによって局所のみならず全身的な抗腫瘍効果が誘導される。また、HSV-1 が正常の造血細胞を傷害しないことから、造血器腫瘍の病変の主座である骨髄内への投与も安全に施行できるかもしれない。メラノーマに対する HSV-1 と抗 PD-1 抗体の併用療法が有望視されており、今後こうした自然免疫を活性化する方法と免疫チェックポイント阻害薬による複合的免疫療法が、がん治療の有力な選択肢になることが期待される。



2019 年学術集会 懇親会でのポスター賞表彰式

子宮頸がんに対する iPS 細胞由来 CTL 療法の開発

本田匡宏（順天堂大学 血液内科）

【背景】 子宮頸がんは、ヒト・パピローマウイルス (HPV) の感染により発症する。HPV ワクチンは、子宮頸がん発症予防に有効であるが、がん発症後の治療には効果はなく、さらに手術適応のない進行期子宮頸がんに対する有効な治療方法が確立されていない。我々の研究グループは、抗原特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)を iPS 細胞に変換し、再び分化誘導することで、もとの抗原特異性を維持しながら機能的に若返った CTL (rejuvenated T cell ; rejT)を誘導する技術開発に成功し(Nishimura et al. Cell Stem Cell 2013)、実際に in vivo モデルで効率よく腫瘍を縮小できることを証明した (Ando M et al. Stem Cell Reports 2015, Haematologica 2018)。今回 HPV16 E6 抗原特異的 rejT を作製し、腫瘍増殖抑制し、子宮頸がんの新規治療となりうるか検証した。

【研究内容】 HPV16 E6 抗原特異的 CTL(HPV-CTL)を HLA-A*24:02 を有する健常人ドナーの末梢血から誘導後 CTL クローンを樹立し、センダイウイルスベクターを用いて T-iPS 細胞を樹立した。CTL クローンを初期化する際に、今まで山中 4 因子だけでは初期化できなかったため、樹立効率を上げるために SV40 large T 抗原を用いていた。本研究では、より安全な T-iPS 細胞樹立を目指し、SV40 large T 抗原を併用せず、LIN28 と NANOG の 2 因子追加することにより T-iPS 細胞樹立に成功した。次に、T-iPS 細胞の再分化誘導により得られた HPV-rejT と、もとの末梢血由来 HPV-CTL のメモリーフェノタイプ解析したところ、HPV-rejT でより豊富なステムセルメモリー分画の細胞が認められた。さらに、細胞増殖能解析でも、HPV-rejT は、HPV-CTL より高い増殖能を示した。さらに、in vitro での HPV-CTL と HPV-rejT の HPV16 陽性子宮頸がん細胞株に対する細胞傷害性を比較検討した。HPV-rejT は、共培養開始後速やかに子宮頸がん細胞の増殖を完全に抑え、その効果が 85 時間以上持続したのに対し、HPV-CTL は一時的に腫瘍増殖抑制効果を示したものの、共培養後 30 時間以降は子宮頸がん細胞の再増殖が認められた。また、免疫不全マウスを用いた in vivo モデルでも HPV-rejT は HPV-CTL に比較して、より強力な腫瘍縮小効果と生存延長効果を示した(Molecular Therapy in press)。

【今後の展望】誘導困難な HPV-CTL でも、一度誘導して T-iPS 細胞を樹立すれば質の良い治療用 T 細胞を無限に供給可能となるのが、この方法の大きな利点である。難治性子宮頸がんの有効な新規治療になることが大いに期待できる。一方で、患者末梢血から HPV-rejT を作成するには作製コストと時間がかかり現実的でない。その問題を解決するために、我々の研究グループでは健常人ドナーから HPV-CTL を誘導し、T-iPS 細胞樹立後 HLA ゲノム編集を行い、多くの患者に使用できるよう他家 HPV-rejT 療法を展開する計画を進めている。

第 12 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会の開催に際しまして

岡 芳弘（大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座）

日本血液疾患免疫療法学会会員の皆様、平素よりお世話になりましてありがとうございます。第 12 回の学術集会会長を仰せつかっております。今年は、9 月 12 日（土）に、大阪府豊中市の千里ライフサイエンスセンターで開催予定です。

ただ、現在、新型コロナウイルス感染症により社会活動は種々の面で制限・制約をうけており、学術集会の開催もその例外ではありません。理事長の谷先生をはじめ多くの先生方のご助言を得ながら、なんとか開催にこぎ着けようと知恵をしぼっています。感染予防対策として『密』を避けるためには、例年のような通常の方式ではとうてい開催は無理で、今年度は、Web システムを導入することにより『会場参加と Web 参加』のいわゆるハイブリッド方式での開催を目指すことに致しました。Social distancing を保つためには会場参加人数を制限する必要がある、会員の皆様方にはご迷惑をおかけすることとなりますが、ご理解いただきますようお願い申し上げます。

しかしながら、もちろん、プログラムの構築にはベストをつくしておりまして、多くの先生方のご協力により、悪性腫瘍および非悪性腫瘍血液疾患に対する免疫療法に関するシンポジウム、そして、特別講演の開催を計画することができました。また、企業共催セミナー・シンポジウムを開催していただける企業が 3 社あり、魅力的な御講演を皆様方にお届けできると思っています。さらには、一般演題のご応募も多数いただき、会員の皆様方にはたいへん感謝しております。

今後もウイルス感染状況は日々変化すると思いますが、できる限りの安全性の確保に努め、開催に向けて努力を続けたいと思います。引き続き、ご支援・ご指導いただきますよう、なにとぞよろしくお願い申し上げます。



2019 年学術集会 懇親会にて

編集後記

高橋 聡（東京大学医科学研究所 分子療法分野）

パンデミックに加え災害を伴うような不順な天候に続き、暑さも厳しい中、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今年度まで理事長として本学会を率いて頂きました**谷憲三朗先生**と昨年、素晴らしい学会を開催された**森尾友宏先生**から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、心から嬉しく思っております。今年度の学術集会会長の**岡芳弘先生**には不確実な状況による様々な制約の中にも関わらず、心躍るような様々な企画をご準備なさっており、9月の学会は本当に楽しみで待ち遠しく思います。

今年もニュースレターの発行に際して、学会事務局をはじめ皆様に大変お世話になりました。この場をお借りして御礼を申し上げます。

2020年8月

会 告

第 12 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：2020 年 9 月 12 日（土）午前・午後

開催場所：千里ライフサイエンスセンター（大阪府豊中市） ライフホール

会長：岡 芳弘（大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座、寄附講座教授）

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/
-------	---
