

日本血液疾患免疫療法学会  
Newsletter  
Vol.12



令和3年5月

**Japanese Society of Immunotherapy for Hematological Disorders  
(JSIHD)  
Newsletter (Vol. 12)**

— 目 次 —

1. 日本血液疾患免疫療法学会理事長からのご挨拶  
赤塚美樹（日本血液疾患免疫療法学会 理事長）  
名古屋大学大学院医学研究科特任研究部門／分子細胞免疫学・・・4
2. 日本血液疾患免疫療法学会前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 前理事長）  
東京大学 特任教授・・・5
3. 第12回 日本血液疾患免疫療法学会学術集会（JSIHD2020）を終えて  
岡 芳弘（第12回 日本血液疾患免疫療法学会 学術集会会長）  
大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座・・・6
4. 後天性血友病  
日笠 聡  
兵庫医科大学血液内科・・・8
5. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)：病態から治療まで  
富山 佳昭  
大阪大学医学部附属病院輸血部・・・9
6. 非悪性腫瘍血液疾患に対する免疫療法-血栓・止血分野における最新の知見-  
TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）に対する新規治療法  
松本 雅則  
奈良県立医科大学 輸血部・・・10
7. CAR-NK 細胞の初期開発に携わっての所感  
今井 千速  
新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野・・・11
8. PiggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子導入 T（CAR-T）細胞治療の  
タイへの技術支援  
Technical support from Nagoya University to Thailand for chimeric antigen receptor T-cell

(CAR-T cell) therapy using piggyBac transposon method

高橋 義行

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学・・・12

9. 遺伝子改変による CAR-T 細胞の改良開発

籠谷 勇紀

愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫応答研究分野・・・14

10. 急性骨髄性白血病の治癒を目指した WT1 ペプチドワクチン療法

中田 潤

大阪大学 生体病態情報科学・・・15

11. 新しい時代の免疫療法

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・・・16

12. 第13回日本血液疾患免疫療法学会 学術集会開催の挨拶

「造血器腫瘍の免疫療法 2021-新時代へ」

第13回日本血液疾患免疫療法学会学術集会 会長 藤井 眞一郎

国立研究開発法人 理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療リーダー

創薬・医療技術基盤プログラム 副プログラムディレクター・・・17

13. 編集後記・・・19

## 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 赤塚 美樹  
(名古屋大学大学院医学研究科特任研究部門／分子細胞免疫学)

本学会は、血液腫瘍に対する免疫療法の開発を志す医師・研究者に、最新の研究の発表と十分な時間をかけた討論ができる場の提供を目指して平成 21 年 4 月 1 日に造血器腫瘍免疫療法研究会 (SIHMA) として発足しました。平成 25 年には守備範囲を増やすために血液疾患免疫療法研究会と改名、平成 27 年には学会へと発展し、平成 30 年より現在の日本血液疾患免疫療法学会となりました。これらの変革は初代・杉山治夫前理事長と第二代・谷憲三朗理事長の、本学会を一層魅力的なものにしたいというご尽力の賜物と存じます。今回第三代理事長を引き継がせていただくに当たり、その重責を痛感しております。

さて私が 1986 年に名古屋第一赤十字病院で血液内科医として研修を始めた当時は、同種造血幹細胞移植はまだ黎明期にあり、手探り状態で経験を積み重ねていた時代でした。しかし不治の病であった進行期白血病が同種免疫の力で治癒するのを目の当たりにし、同種免疫の本態の解明と臨床応用研究を開始し、現在に至ります。時を同じくして、それまでは何度も期待されては消えて行ったがん免疫療法が、T 細胞抗原の同定やテトラマーなど特異的免疫反応の解析技術の発展で科学的な証明が可能となり、現在では従来の治療法に比肩するどころか、疾患によっては標準の治療法となりつつあります。他方で、まだ抗体・細胞免疫療法や免疫チェックポイント阻害剤等が効かない患者さんもたくさんおられ、不応性機序の解明やさらなる新規治療の開発が待たれております。折しもマスマイトメーターやシングルセル解析が身近なものになり、新たな解析ツールが増えてきましたが、同時に研究・開発のコストや技術のハードルは高くなる一方です。これらを克服するためには基礎研究レベルの向上や研究施設内外の垣根を越えた協力が重要であると思います。こうしたコラボは情報社会で育った若手研究者が得意とするところではないかと考えます。そのような若手の育成とマッチングの役割を本学会が少しでも担い、若手研究者のスキルアップができるような環境を提供できればと考えております。具体的にはまず「あり方委員会」を常設し、特に若手の委員を増やしてニーズを吸い上げ、それを速やかに具現化できるように尽力したいと考えております。

ところで皆様もお気づきのように、各種学会において学会名に「免疫細胞治療」などの名前を冠するものが増えて来ています。このような学会が乱立する中で、日本血液疾患免疫療法学会は発足当初より将来を見据えて、その名の通り免疫療法研究に取り組んで参りました。本学会が将来を担う若手に選ばれ、どうしても外せない魅力的な学会になるように発展させて行きたいと考えております。皆様のご支援をどうかよろしくお願い申し上げます。

## 日本血液疾患免疫療法学会理事長退任のご挨拶

日本血液疾患免疫療法学会前理事長 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)

令和元年に日本血液疾患免疫療法学会理事長を拝命いたし、早いものでもう2年が経ってしまい、この度定年のため理事長を退任させていただくこととなりました。この間には会員の皆様、評議員・理事の先生方、事務局の皆様にご支援を頂き心より御礼を申し上げます。この間の一番大きな事件はなんと言っても新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）の日本および世界における感染拡大であることは間違いございません。この影響で大阪大学・岡 芳弘会長の2020年第12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会「治癒への挑戦」がWebハイブリッド開催となりました。また今年度の理化学研究所・藤井眞一郎会長の第13回日本血液疾患免疫療法学会学術集会「造血器腫瘍の免疫治療 2021-新時代へ」も同様の形式で実施される運びです。私事で甚だ恐縮ですが、学会等において対面で情報交換を行ってきまされたアナログ人間にとりましては、当初は慣れないことばかりでかなり戸惑いました。しかし最近はオンラインシステムにも慣れ、効率的な面も多々経験・認識し、情報交換の面でもデジタル化の波を体感する2年となりました。

もちろんこの間の血液腫瘍治療領域におきましては、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細胞療法薬が多数承認されてきており、本領域での免疫治療法開発の勢いは今後もさらに続くものと期待されます。このような追い風の中で、本学会の血液診療において果たすべき役割はさらに拡大してくることは必至であると思えます。

さて、ご存知のように今回のファイザー/ビオンテック、モデルナ社によるCovid-19mRNAワクチンの超速開発と、95%程度の予防効果は世界中が賞賛するとともに、人類にとっての明確な福音となっています。しかし一方で、中国に次ぐ流行初期に多くの新型コロナウイルス感染者を船上にて経験した日本において、またしてもワクチン開発競争の渦中にすら入っていけなかったことは重ね重ね残念であります。そして改めて日本におけるワクチン製造の基盤技術不足に加え、緊急時における治験実施を含む薬剤開発・承認の迅速化体制の脆弱さが明らかとなり、その早急な改善が今後の大きな課題であると考えられます。

本学会がさらなる成長を遂げることで、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・政府やマスコミへの説明・説得を積極的に行う団体としても、本邦の血液疾患診療の発展に大きく貢献できるものと確信致しております。

会員の皆様の益々のご活躍と本学会への引き続きのご支援を宜しくお願い致します。

## 第12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会（JSIHD 2020）を終えて

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）

2020年9月12日に、大阪府豊中市のライフサイエンスセンターにて、第12回日本血液疾患免疫療法学会学術集会を開催させていただきました。コロナ禍元年とも言うべきこの時期になんとか無事に開催することができ、安堵しております。皆様方もご存じのように、昨年は、多くの学術集会が延期あるいは中止となり、私自身も直前まで本学術集会を開催すべきか中止すべきか迷いましたが、当時理事長の谷憲三朗先生、初代理事長の杉山治夫先生、そして理事の先生方など多くの先生方と相談させていただき、また、それらの先生方からご指導いただき、最終的には、会場参加とWeb参加のハイブリッド形式で開催させていただきました。あらためて、会員・関係者の皆様方のご協力・ご支援に対しまして、この場をお借りしまして心より感謝申し上げます。

今回の学術集会は、『治癒への挑戦』をテーマとさせていただきました。それに即しまして、血液悪性腫瘍に対する新しい治療法に関する基礎研究・臨床研究など非常に興味深い演題をシンポジウムや一般演題、そして企業共催シンポジウム・セミナーでご発表いただきました。また、今回は、非悪性腫瘍血液疾患のシンポジウムも開催し、多くの先生方から非常に有益であった旨のご意見をいただきましてうれしく思っております。そして、特別講演はベルギーのアントワープ大学のバーネマン教授にお越しいただく予定でしたがコロナ禍のため来日不可能となり、Dendritic cell vaccination in cancer のタイトルのご講演をビデオ録画にてオンライン配信させていただき、質疑応答はライブでさせていただきました。今（2021年4月）、まさに、日本でも mRNA をベースとした新型コロナウイルスワクチン接種が開始されていますが、バーネマン先生のご講演は、悪性疾患患者由来の樹状細胞にがん抗原 WT1 mRNA を導入しそれを患者に戻してがん免疫応答を誘起するという樹状細胞療法が主な内容であり、『mRNA をベースとした核酸製剤を用いた医療の実装』という意味でもタイムリーなものであったと考えております。コロナ禍という制約の中でのハイブリッド開催でしたが、このように多くの先生方や関係者の皆様方のご協力により、何とか職責を果たすことができたのではないかと考えております。

次回の2021年の第13回学術集会は、理化学研究所の藤井眞一郎先生のもとで開催されます。次回の開催時もまだまだコロナの収束は見込めないと思いますが、ある意味、免疫学や免疫学的アプローチによる疾患コントロールの重要性を再認識させられる日々でもあります。次回の学術集会でも、現地あるいはオンラインでの活発な議論を期待したいと思っております。



第 12 回学術集会より

## 後天性血友病

日笠 聡（兵庫医科大学血液内科）

後天性血友病 A は、出血傾向の既往がないにもかかわらず、後天的に凝固第 VIII 因子に対する抗体（インヒビター）が出現し、様々な出血症状をきたす疾患である。

後天性血友病は自己免疫疾患や悪性腫瘍、分娩、薬剤投与などの基礎疾患から発病するケースが多いが、特に基礎疾患を有しない場合もある。比較的高齢者に発症することが多いが、女性の場合はしばしば妊娠・分娩に伴って発症する。男女比には差がない。

出血は皮下出血と筋肉内出血の頻度が高く、打撲部や採血・注射部位に生じやすい。一方、先天性血友病の主な出血症状である関節内出血は比較的少ない。

突然の出血症状があり、血小板数、PT、フィブリノゲンが正常で、APTT が延長、さらに第 VIII 因子活性の低下を認めた場合は本症を疑い、フォンヴィレブランド因子活性が正常、第 VIII 因子インヒビターが 1 ベセスダ単位/ml 以上の場合、後天性血友病と診断する。

後天性血友病の治療は、出血に対するバイパス止血治療と、インヒビターの抑制・根絶を目的とした免疫抑制療法が主体となる。

バイパス止血治療には、先天性血友病のインヒビター発症例と同様、活性型プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤、あるいは凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤が用いられる。

免疫抑制療法には、ステロイド単独、ステロイドと cyclophosphamide の併用あるいは、Rituximab などが用いられる。

免疫抑制療法開始後、寛解に達するまでの期間は中央値で約 4~6 週であるが、3 ヶ月あるいは半年以上を必要とする症例もある。

後天性血友病の死因は、出血とともに感染症が大きな割合を占める。このため、強力な、あるいは長期に及ぶ免疫抑制療法を行う際には、このことを念頭に置いて感染症の早期発見・予防にも務めねばならない。

## 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)：病態から治療まで

富山 佳昭 (大阪大学医学部附属病院輸血部)

下記の内容を第 12 回日本血液疾患免疫療法学会シンポジウム「非悪性腫瘍血液疾患に対する免疫療法-血栓・止血分野における最新の知見-」にて発表した。

発表内容を以下に記載する。

日常診療において、血小板減少は貧血に次いで遭遇する機会が多い血液異常である。血小板減少の病因は、血小板産生低下、血小板破壊・消費亢進、血小板分布異常に分類される。特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、血小板減少症の中でも頻度が高い疾患の一つであり、本邦においては約 2 万人が罹患していると推計される。ITP は血小板に対する自己免疫疾患であると考えられており、最近では primary immune thrombocytopenia (primary ITP) との名称も提唱されている。ITP では、主として血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa や GPIb-IX などに対する自己抗体により脾臓での血小板破壊が亢進すると共に、骨髄での血小板産生も障害されていることが明らかにされている。

このような ITP の病態解析の進歩にも関わらず、ITP の診断は未だ除外診断が主体である。PAIgG (Platelet-associated IgG、血小板関連 IgG) は 2006 年に保険収載されたが、ITP における疾患感受性は 90%以上と高いが、PAIgG は血小板に結合した (あるいは付着した) 非特異的な IgG も測定するため再生不良性貧血などの血小板減少時にも PAIgG が高値になることがあり、その特異性は低く 27%とも報告されている。そのため ITP の診断において PAIgG の診断的意義は少なく、PAIgG が高値であっても ITP とは診断できない。PAIgG に代わり網状血小板比率 (RP%) および血漿トロンボポエチン (TPO) 濃度測定が補助診断として有用である (保険適用外)。網状血小板は細胞質に RNA が豊富に存在する大型血小板で、巨核球から新たに産生された幼若血小板と考えられる。事実、ITP では RP%が増加しているが、再生不良性貧血ではそのような増加は検出されない。一方、血漿 TPO 濃度は、ITP においては血小板減少にも関わらず正常ないしは軽度増加しているのみであるが、再生不良性貧血や化学療法後の血小板減少では血漿 TPO 濃度は著増する。

ITP の治療に関して、筆者らは 7 年ぶりに「ITP 診療の参照ガイド 2019 年改訂版」を公開した (フリーアクセス)。ITP の治療目標は血小板数を正常化させることではなく、危険な出血を予防することであり、血小板数 3 万/ $\mu$ l 未満を治療開始の基準としている。血小板数を増加させるために多量の副腎ステロイドを長期間使用するは、患者 QOL からも慎むべきである。本邦では、H.pylori 感染症例に対してはその除菌療法が第一選択薬である。除菌療法が無効、あるいは H.pylori 陰性例では、副腎皮質ステロイドが第一選択となる。2019 改訂版では、以前第三選択であったトロンボポエチン受容体作動薬とリツキシマブを、脾摘と並列で第二選択として推奨している。第二選択治療において、どの治療を選択するかは、患者の状態や生活スタイルに合わせて個別に判断する必要がある。

## 非悪性腫瘍血液疾患に対する免疫療法-血栓・止血分野における最新の知見-

### TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）に対する新規治療法

松本 雅則（奈良県立医科大学 輸血部）

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は、無治療であれば 90%以上が死亡する致死的血栓症である。現在では血漿交換を中心とした治療を行い、80%以上の生存率となっている。ただし、希少疾患のため臨床医の経験が少なく、的確に TTP と診断することは容易ではない。TTP の診断は、原因不明の血小板減少と溶血性貧血で疑い、ADAMTS13 活性 10%未満で確定診断されるようになった。TTP には先天性と後天性があり、先天性は ADAMTS13 遺伝子の異常により、後天性は ADAMTS13 に対する自己抗体（インヒビター）によって、ADAMTS13 活性が著減する。ADAMTS13 は、von Willebrand 因子(VWF)を特異的に切断する酵素である。

後天性 TTP の治療は血漿交換とステロイド療法で開始されることが多い。これらの治療に不応である症例が時々あり、血漿交換によって ADAMTS13 インヒビターが急上昇する ADAMTS13 inhibitor boosting という現象が報告されている。このような難治例には、リツキシマブが有効であることが報告されている。リツキシマブによって抗体産生を特異的に抑制することが期待され、2020 年 2 月に後天性 TTP に対して適応が追加された。

今後期待される治療法として、カプラシズマブがある。これは VWF A1 ドメインに対する nanobody であり、欧米ではすでに保険収載されている。VWF と血小板の結合を阻害することで、後天性 TTP の急性期における血栓症を予防することで、急性期の死亡を減らし、さらなる予後の改善が期待される。また、先天性 TTP に対する治療薬として遺伝子組換え ADAMTS13 製剤の治験が行われており、FFP による蕁麻疹の回避や輸注時間の短縮などが期待される。

## CAR-NK 細胞の初期開発に携わっての所感

今井 千速（新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）

私が CAR-NK 細胞の研究を始めた 2003 年当時、ヒト末梢血 NK 細胞は体外増幅も遺伝子改変も難しく、NK リンパ腫由来細胞株（e.g. NK-92）を用いた研究しかありませんでした。そこで私は、新たな NK 細胞培養法（+遺伝子改変）の開発に着手しました。CD19-BBz の開発が終わった直後だったことも手伝って、CAR 遺伝子作成の要領で膜結合型 IL-15（CD8 ヒンジ・膜貫通ドメインとのキメラ分子）を思いつき、これに加えて 4-1BB リガンドを高発現する K562 細胞株をフィーダーとして用いる手法を作成したところ、CD19-41BB CAR-NK 細胞の大量調整が可能となりました（Imai C. Blood 2005）。MD アンダーソンがんセンターのグループは、膜結合型 IL-21 および 4-1BB リガンドを発現する K562 細胞株を作成し、これを用いてヒト臍帯血由来の CAR-NK 細胞（CD19-CD28 CAR、IL-15、iC9 自殺遺伝子）を作成し、再発難治 B リンパ性腫瘍の 11 人を治療し、7 人で完全寛解を得たことを 2020 年に報告しています（Liu E. NEJM 2020）。治療反応は輸注後 30 日以内に認められ、輸注後 1 年を超えて患者体内で CAR-NK 細胞が検出されたと述べられており、さらに特筆すべきこととして、NK 細胞は HLA ミスマッチ（6 抗原中 1~4 抗原一致）であったにも関わらず、GVHD の発症は 1 例もなく、またサイトカイン放出症候群や神経毒性も認められませんでした。これらの結果は、' Off-the-shelf'（OTS）の同種 CAR-NK 細胞療法の可能性を強く示唆するものです。米国の Nkarta 社では私の開発した膜結合型 IL-15 と NKG2D-CAR を遺伝子導入した OTS CAR-NK 細胞の臨床試験を開始しましたし、Fate 社では iPS 細胞由来の OTS CAR-NK 細胞を開発しています。Nkarta の製剤は健常成人末梢血を用いて作成するため安価で、1 回分で 2000 ドル程度を想定しているそうです。私が CAR-NK 細胞の開発を始めた理由は、あくまで同種移植後の CAR 細胞治療における安全性を考慮したためでしたが、今日に至り、多数例の治療結果から同種移植後の CAR-T 療法に特段の問題はないことが判明しております。その点では私の考えは的外れだったわけですが、そのかわりに私の CAR-NK 研究が新たな OTS 製剤開発につながる端緒となったとも言えそうで、意図したものでないとしても、ひそかに嬉しく思っているところです。ゲノム編集技術（TCR 遺伝子破壊）による OTS CAR-T 細胞も期待されていますが、安全性と有効性、そしてコストの観点で、それぞれに開発を進めていく必要があると思われま

## **PiggyBac** トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子導入 T

### **(CAR-T) 細胞治療のタイへの技術支援**

#### **Technical support from Nagoya University to Thailand for chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T cell) therapy using piggyBac transposon method**

高橋 義行 (名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学)

再発または難治性の血液悪性腫瘍の細胞表面に発現する CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子導入 T (CAR-T) 細胞療法は、2017 年に世界で初めて米国で、日本でも 2019 年に薬事承認されました。骨髄移植後の再発患者にも有効な優れた治療法である一方で、現在承認されている CAR-T 細胞製剤は遺伝子導入にウイルスベクターを使用しているため、細胞培養者のウイルス暴露リスクや、ウイルスベクター専用施設による高額な製造コストの課題が問題とされているのが現状です。

これらの問題を克服するため、我々は非ウイルスベクター遺伝子導入法である piggyBac トランスポゾン法を用いて、より安全で低コストの CAR-T 細胞療法の開発を行ってきました。当初は遺伝子導入効率が課題でしたが、名古屋大学と信州大学の共同開発した特許技術により、現在はウイルスベクター法に遜色ない導入効率を実現できるようになりました。国内ではすでに名古屋大学病院における臨床第 I 相試験でヒトへの投与が始まっています。この特許技術は 2018 年に富士フィルムグループの株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) とライセンス契約を締結し、J-TEC が製造する CAR-T 細胞製剤の薬事承認を目指して治験を 2021 年中に予定しています。

2018 年にタイのチュラロンコン大学から要請を受けた名古屋大学は、この特許出願技術を用いた CAR-T 細胞製造の技術支援を行う契約を大学間で締結し、non-commercial use を条件に CAR-T 製造に必要な臨床グレードのプラスミドの無償提供、培養方法に関する技術提供、名大病院の製品標準書、研究計画書の英訳版の提供を行い、タイでの臨床試験実施へ支援を行っています。2019 年 5 月から 2 ヶ月間、チュラロンコン大学より培養技術者 2 名を名古屋大学小児科に受け入れ、CAR-T 細胞製造技術指導を行いました。2020 年 7 月にタイ FDA により急性リンパ性白血病および悪性リンパ腫に対する臨床第 I 相試験実施が承認され、2020 年 12 月に 1 例目が投与されました。タイにおける CAR-T 細胞製剤は、日本の製剤とは製造場所が異なるものの、同一方法で製造した CAR-T 細胞であるため安全性情報の共有を行うことを PMDA とも協議しています。本邦発の知財による安価な CAR-T 製剤の開発は、我が国のみならず、特に発展途上国における白血病・がん治療成績向上への貢献が期待されています。



図 1 : タイ、チュラロンコン大学から名古屋大学へ訪問、CAR-T 細胞培養技術支援に関する MTA を締結 (2018 年 12 月)



図 2 : タイから培養技術者 2 名が名古屋大学病院で CAR-T 細胞製造トレーニング (2019 年 5 月)

## 遺伝子改変による CAR-T 細胞の改良開発

籠谷 勇紀（愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫応答研究分野）

CD19 に対する CAR-T 細胞療法は再発・難治性 B 細胞性腫瘍に対して予想を上回る著しい臨床効果を示し、既に実臨床でも用いられている。現在は十分な治療効果が得られていない固形がんに対する改良開発が世界中で進められているが、一方 CD19 に対する CAR-T 細胞療法に目を向けても、例えば慢性リンパ性白血病では長期的な奏効率は 20-30%にとどまっており、CAR-T 細胞療法のコストを考えると決して満足できる治療成績ではない。輸注された CAR-T 細胞をいかに長期間存続させるか、また特に固形がんにおいては抗腫瘍 T 細胞の本来のエフェクター機能が損なわれる疲弊状態の誘導をいかに抑制するかが治療効果の向上にとって重要であり、我々は T 細胞を遺伝子レベルで改変することによりこれらを達成することを目指している。

近年、終末分化状態・疲弊状態に至った T 細胞の遺伝子発現プロファイル変化の全容が複数の研究から示され、加えて同プロファイルに寄与するエピジェネティック変化もほぼ明らかにされつつある。そこで我々は T 細胞の分化・疲弊に中心的に関わるエピジェネティック因子や転写因子を修飾することにより、これらに耐性を持つ T 細胞を作製できるという仮説のもと、様々な遺伝子改変を試行している。現在のところ T 細胞の分化に関わる複数の転写制御因子、エピジェネティック因子を同定しており、今後はこれらの因子を遺伝子レベルで修飾した CAR-T 細胞の治療効果・安全性の評価を着実に進めて、早期の臨床応用を目指したい。細胞療法分野ではこれまで一貫して造血器腫瘍に対する治療法の研究開発・臨床経験が先陣を切っていることから、本学会がディスカッション、意見交換等の場として果たす役割がますます大きくなっていることを、学会参加を通じて痛感した。

## 急性骨髄性白血病の治癒を目指した WT1 ペプチドワクチン療法

中田 潤 (大阪大学 生体病態情報科学)

### [研究背景]

急性骨髄性白血病の治療は化学療法、分子標的療法、免疫療法の3つの治療法から構成される。免疫療法としては造血幹細胞移植が最も普及しているが、急性骨髄性白血病では高齢者が多く移植に踏み切れない症例も多い。このような症例に対し WT1 を標的としたペプチドワクチン療法が新規の免疫療法として期待されている。有望な臨床効果を示した報告はこれまでに13報あり、特に近年血液学的寛解期を標的とした Phase2 試験の結果が日本、ベルギー、米国より相次いで報告され、いずれも2~5年の全生存率で約40-47%と有望な成績を示した。今回、我々が2011年より行ってきた第2相臨床試験 (UMIN:000015870) についてその治療成績および免疫動態の解析を報告する

### [研究内容]

血液学的寛解ではあるが再発リスクが高い症例を対象とし、30例の症例集積で年齢中央値は67歳、WT1-mRNAの残存例が23例、第2寛解期以降の症例が8例であった。2年無病生存率は約26.7%、2年全生存率は約46.7%とヒストリカルコントロールと比較して良好な生存率を示した。サブ解析では、染色体結果によるリスク分類、治療前の WT1 特異的 CTL 頻度と2年無病生存率との間でそれぞれ有意な相関を認めた。特にワクチン療法前より WT1 特異的 CTL が検出され、この頻度が高い症例で有効な治療成績を示した。本結果は「化学療法中の腫瘍崩壊に伴い抗白血病免疫が誘導され、WT1 ペプチドワクチン療法はその抗白血病免疫を増強・維持する」ことで臨床効果につながることを示唆した。

### [今後の展望]

臨床試験の結果の解析から、WT1 ペプチドワクチン療法は予後良好群、中間群の血液学的寛解例において治癒につながる治療戦略となりうると考えた。そこで我々はこの仮説を検証するために新たなランダム化比較試験を2021年より開始する。

## 新しい時代の免疫療法

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）

免疫作動薬としての免疫チェックポイント阻害剤やCAR-T細胞などの新しい薬の出現は、臨床での治療方針に影響を与えただけではなく、研究の方向性も変えていると思われる。明確にメカニズムを含めた次世代製剤の基礎的探索研究から製薬へ向けた応用研究の流れが本学会でも進められるようになってきていると感じます。このような免疫治療薬は薬理機構が複雑で、様々な細胞に複合的な影響を与えることもあり、治療薬として使用された後も臨床データから様々な免疫効果のエビデンスが創出されることが少なくないと言える。このような意味からもアカデミアと製薬会社がともに進める研究の方向性も変化してきていると言える。

益々国際競争が激化する癌免疫分野の中において、基礎研究から実用化に至るトランスレショナルリサーチ(TR研究)の発展に向けては、今後二つの要素が重要な気がする。一つは、若い研究者のこのイノベーション分野への参画が必要である。例えば人工知能や情報技術の分野は近年目覚ましい進歩を遂げているが、この分野は若い研究者が切り開いていったと言える。癌免疫の分野も 新規解析技術、機器の出現により目覚ましい進歩を遂げている分野の一つであり、医学系の研究者のみならずこの領域に関係する幅広い分野の学生さん、若手の研究者の方々に少しでも参画していただくように願いたい。治療法の実用化研究から解析技術、機器の開発まで含めた革新技术に寄与する分野へ興味を持っていただくことが望まれる。もう一点は、橋渡し研究には、基礎研究と異なり多額の研究費がかかるため体制作りが必須である。その為には、企業と大学・各研究所が連携し、スピード感を持って新しい技術開発を創出していくイノベーション創出を担う有力なベンチャー企業が生まれ、持続的に発展できるような環境ができることが望まれる。このようにがん免疫解析及び治療法の開発は、今後益々会員の皆様、及び異分野の皆様に参加していただきながら、この分野に関与する産官学の協力を得て進んでいく新しい時代に移行しているような気がする。

## 第13回日本血液疾患免疫療法学会 学術集会開催の挨拶

### 「造血器腫瘍の免疫療法 2021-新時代へ-」

第13回日本血液疾患免疫療法学会 会長 藤井 眞一郎

(国立研究開発法人 理化学研究所

生命医科学研究センター 免疫細胞治療リーダー

創薬・医療技術基盤プログラム 副プログラムディレクター)

皆様におかれましては、時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。このたび、第13回日本血液疾患免疫療法学会 学術集会の会長を拝命し、2021年6月18日(金)から19日(土)の2日間にわたって開催致します。当初、神奈川県葉山湘南国際村センターにおいて行う予定で準備しておりましたが、世界規模の新型コロナウイルスの感染拡大遷延の影響により、2021年1月神奈川県議会の決定を経て予定地が軽症者宿泊療養施設として指定され、会場として使用できなくなりました。急遽、皆さま方が安心、安全にご参加いただけるよう、都心を通らずアクセスできる会場に重点をおき選定し直し、2021年2月に「新型コロナウイルスの感染予防対策の徹底」をモットーに設備を充実させ新規OPENしたカンファレンスホテルL stay & growに変更致しました。各セミナー会場には安心の換気・空気清浄システムとして24時間連続換気システムに加え、ウィルスや菌の抑制効果も報告されている天井埋め込み型の空気循環ファンが設置されているなど、会場および宿泊施設を含めきめ細やかな感染防止対策を行っている施設です。また本会場の近隣は、学会ポスターに掲載しておりますように本年開催されるオリンピック会場に選ばれている地域です。少しでも、その気分を味わっていただけましたら幸いです。

ご存じのように近年がん免疫療法は、免疫チェックポイント阻害薬、次世代型がんワクチン、CAR-Tなど新しい遺伝子改変T細胞療法、新しい免疫療法抗体製品など画期的ながん免疫療法が開発され、臨床応用が飛躍的に進みつつあります。特に造血器腫瘍の分野は、改変型T細胞療法や細胞療法などが最も進んでいる分野ですが、病気の克服に更にブレークスルーが期待されております。その意味からも、本研究会のメインテーマは、「造血器腫瘍の免疫療法2021-新時代へ-」に致しました。今年度の学会では二つの目標を掲げております。一つは、基礎研究の成果を実際の医療に活用するための橋渡し研究の進展にスポットをあて研究の飛躍的な進歩に関して情報を共有することです。幸いにも最先端の研究を進めておられる国内外の多くの著名な研究者の方々にご講演をいただけることになりました。もう一つは、本会は初期より熱い議論を繰り広げてきた歴史から、国際的な視野で血液免疫学の領域をリードしていく若い研究者が成長できる場を提供したいと考え、若手研究者の発表セッションを設けました。主催者側として本学術集会が難治性血液疾患における病態解明や新規免疫治療法に関する基礎及び臨床研究に携わる研究者間の活発な討議の場となりますよう、尽力して参ります。

最後に、本会場と web のハイブリッド方式で進めて参りますが、参加者会員の皆様に満足していただけるような相互の研究の御縁になる会になりますように準備をしたいと考えております。「造血器腫瘍の免疫療法 2021-新時代へ」の言葉をご覧になった皆様が、其々の思いで新しい時代をご想像いただけるきっかけになれば幸いに考えています。最後に、一日も早くコロナが終息し、本学術集会が皆様と face to face の学会に戻ることを心より願う次第です。

## 編集後記

高橋 聡（東京大学医科学研究所 臨床精密研究基盤社会連携研究分野）

パンデミックの勢いは衰えませんが、ワクチン接種が少しずつですが進み、この状況打破に一縷の望みをつないでくれています。このような状況のなかですが、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昨年度から理事長として本学会を率いて頂いておられる**赤塚美樹先生**と、前理事長の**谷憲三朗先生**、そして素晴らしい学会を開催された**岡芳弘先生**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をお勤めくだ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**藤井眞一郎先生**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、6月の学会は本当に楽しみです。

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。

2021年5月

## 会 告

第 13 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：2021 年 6 月 18 日(金)・19 日(土)

開催場所：L stay & grow 南砂町（東京都江東区）

会長：藤井 眞一郎先生（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）

---

---

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](mailto:jsihd@cit.med.osaka-u.ac.jp)  
Web site: <https://www.jsihd.org/>

---

---