JSIHD2019

JSIHD

第11回
日本血液疾患免疫療法学会学術集会

The 11th Annual Meeting of Japanese Society of
Immunotherapy for Hematological Disorders

to the NEXT STAGE

会期：**2019年10月5日（土）**

会場：**伊藤国際学術研究センター**
（東京大学 本郷キャンパス内）

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、
同大学　創生医学コンソーシアム長）

目　　次

会長挨拶 …… 1

日程表 …… 2

会場アクセス …… 3

フロア案内図 …… 4

参加者へのご案内 …… 5

発表演者の皆さまへ …… 6

プログラム一覧 …… 8

特別講演 …… 22

ランチョンスポンサードシンポジウム …… 28

スポンサードシンポジウム …… 38

一般口演 …… 48

ポスターセッション …… 84

ポスター賞選考委員 …… 101

協賛企業一覧 …… 103

会長挨拶

第 11 回学術集会（JSIHD2019）開催にあたってのご挨拶



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 教授、
同大学　創生医学コンソーシアム長）

ここ数年、日本血液疾患免疫療法学会（JSIHD）がしっかりした立ち位置、存在感を示す学会となったことをひしひしと実感しております。そのような中、2019 年 3 月末には、CD19 標的 CAR-T 細胞が再生医療等製品として承認されました。また BiTEs や抗体医薬が血液疾患の治療戦略の中に重要な位置を占めるようになっています。このような年に第 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。実臨床の現場で使用されようとする中、治療戦略の組み立てについての議論や、実臨床での知識、課題や問題点の共有も重要になっています。そんな中､既にいくつかの post CD19 CAR-T もラインアップされています。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。

今回の学術集会ではこのような新規治療の立ち位置を議論し、将来展望を見据え、また免疫細胞治療の広がりを俯瞰しつつ、これらを支える基礎研究にも焦点をあてて議論を進められればと思っています。

特別講演では、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、造血器疾患に対する免疫療法とがんゲノム医療について、京都大学小川誠司先生にご講演いただきます。シンポジウムを 2 つ設け、「CAR-T 療法の現状と将来展望」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。

今年の学術集会では幸いにして数多くの演題を頂戴し、ここ数年では最大の数となっているようです。一般講演やポスターも充実していて、目を見張るばかりです。

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、絶え間ない基礎研究、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、講演会場で、ポスター会場で、そして懇親会で交流し、議論を尽くし、学術集会を楽しんでいただけるようにと願っています。皆様のご参加を心からお待ちしております。

日程表

講演会場（メインホール（B2 階 伊藤謝恩ホール））

8:20

8:20 ～ 8:50　**評議員会［3 階 中教室］**

8:55

8:55 ～ 9:00　**開会式**

9:00

9:00 ～ 9:40　**一般口演　セッション 1　免疫細胞療法①（O-01 ～ O-04）**
座長：金子　新（京都大学 iPS 細胞研究所）
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）

9:40

9:40 ～ 10:20　**一般口演　セッション 2　同種移植・抗体療法の臨床（O-05 ～ O-08）**
座長：高橋 義行（名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 ）
小笠原 正浩（特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 内科）

10:30

10:30 ～ 11:20　**特別講演①　PD-L1 の 3'-UTR の異常を介したがんの免疫回避のメカニズム**
座長：中尾 眞二（金沢大学医薬保健研究域医学系 細胞移植学）
演者：小川 誠司（京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座）

11:40

11:40 ～ 13:40　**ランチョンスポンサードシンポジウム 「CAR-T 療法の現状と将来展望」**
座長：森尾 友宏（東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野）
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）
LSS-1　CAR-T 療法の開発と近未来
小澤 敬也（自治医科大学 医学部 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座）
LSS-2　CAR-T 療法の実際とチーム医療体制
豊嶋 崇徳（北海道大学医学研究院血液内科）
LSS-3　再発・難治 ALL に対する新規治療　CAR-T vs. BiTE vs. ADC
神田 善伸（自治医科大学附属病院 附属さいたま医療センター 血液科）
LSS-4　CAR-T と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法
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）
共催：ノバルティス ファーマ株式会社

13:50

13:50 ～ 14:10　**総　会**

14:10

14:10 ～ 14:50　**ポスターセッション（P-01 ～ P-17）［展示スペース（B2 階 多目的スペース）］**

14:50

14:50 ～ 15:30　**一般口演　セッション 3　免疫細胞療法②／同種移植・基礎　（O-09 ～ O-12）**
座長：赤塚 美樹（名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学）
渋谷　彰（筑波大学医学医療系 免疫制御医学 生命領域学際研究センター）

15:30

15:30 ～ 16:20　**一般口演　セッション 4　CAR-T 療法　（O-13 ～ O-17）**
座長：中沢 洋三（信州大学 小児医学講座）
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部門）

16:30

16:30 ～ 17:50　**スポンサードシンポジウム 「次世代免疫細胞治療」**
座長：前田 嘉信（岡山大学 血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科）
村田　誠（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）
SS-1　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）
SS-2　TAM を標的とした免疫細胞治療抵抗性の克服戦略
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）
SS-3　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）
SS-4　iPS 細胞技術を用いた抗原特異的 CTL の量産
- 他家移植用 "off-the-shelf" T 細胞製剤の開発 -
河本　宏（京都大学 ウイルス・再生医科学研究所　再生免疫学分野）
共催：ミヤリサン製薬株式会社

18:00

18:00 ～ 18:50　**特別講演②　核内受容体 NR4a による T 細胞の寛容と疲弊**
座長：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）
演者：吉村 昭彦（慶應義塾大学 医学部 微生物学免疫学教室）

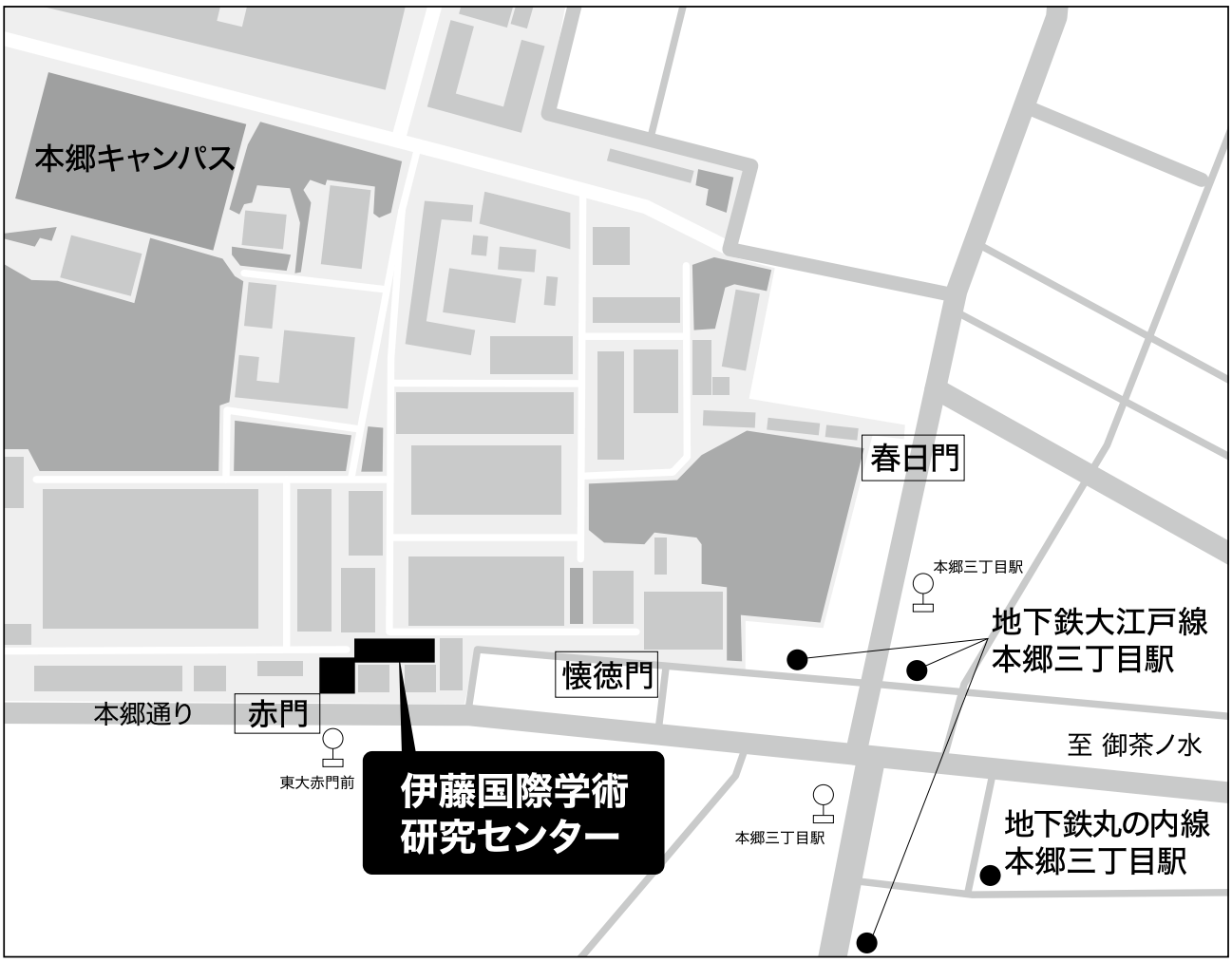
18:50

18:50 ～ 18:55　**閉会式**

19:00

19:00 ～ 20:30　**情報交換会［情報交換会会場（B2 階 多目的スペース）］**

会場アクセス



■地下鉄

本郷三丁目駅（地下鉄丸の内線）下車　徒歩 8 分
本郷三丁目駅（地下鉄大江戸線）下車　徒歩 6 分
湯島駅または根津駅（地下鉄千代田線）下車　徒歩 15 分

■御茶ノ水駅（JR 中央線、総武線）から乗り換え

地下鉄　丸ノ内線（池袋行）➡ 本郷三丁目駅 下車　徒歩 8 分
　　千代田線（取手方面行）➡ 湯島駅または根津駅 下車　徒歩 15 分
都バス　茶 51 駒込駅南口又は東 43 荒川土手操車所前行　➡ 東大（赤門前バス停）下車
学バス　学 07 東大構内行　➡ 東大（龍岡門、病院前、構内バス停）下車

■御徒町駅（JR 山手線等）から乗り換え

都バス　都 02 大塚駅前又は上 69 小滝橋車庫前行　➡ 本郷三丁目駅 下車 徒歩 6 分

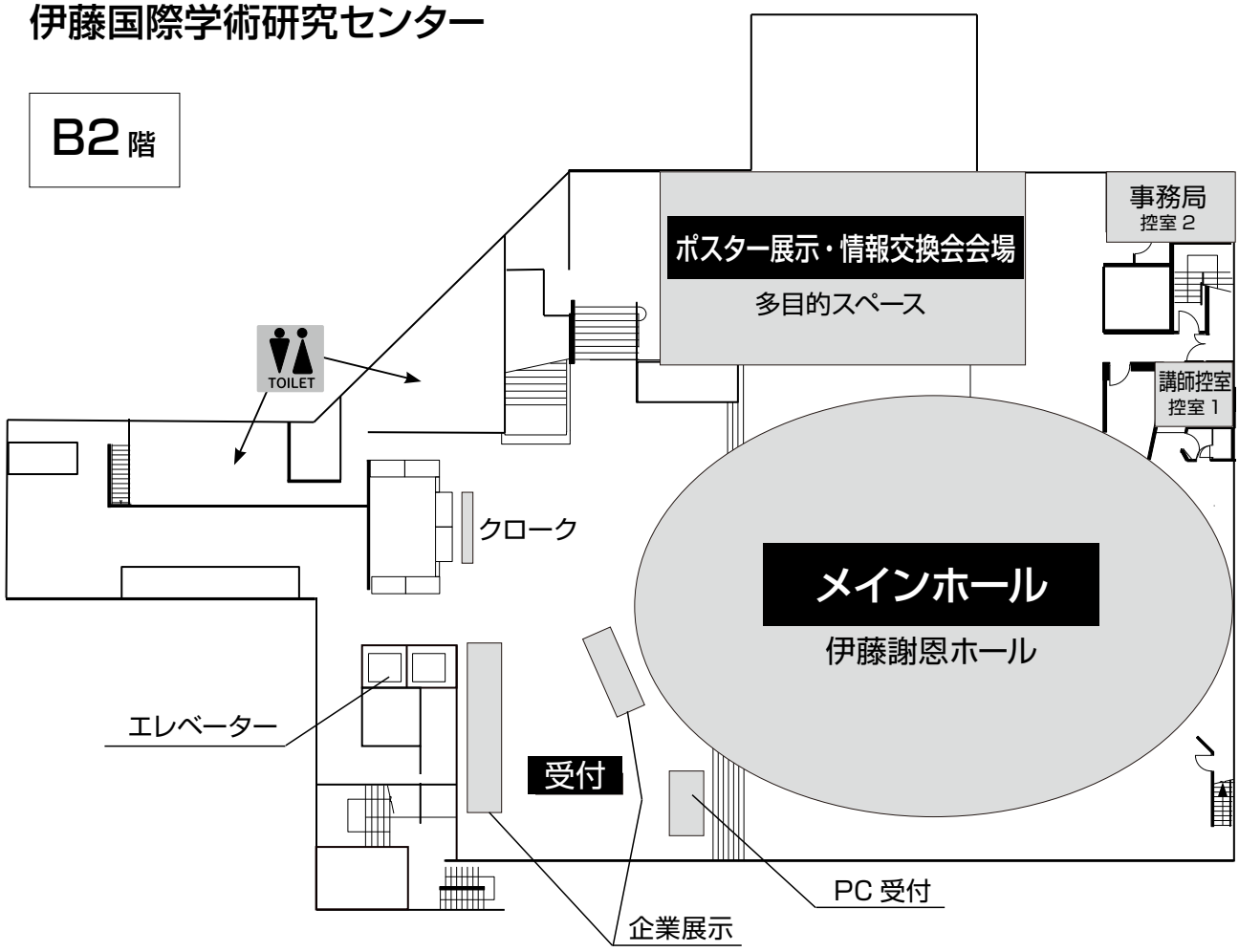
■上野駅（JR 山手線等）から乗り換え

学バス　学 01 東大構内行　➡ 東大（龍岡門、病院前、構内バス停）下車

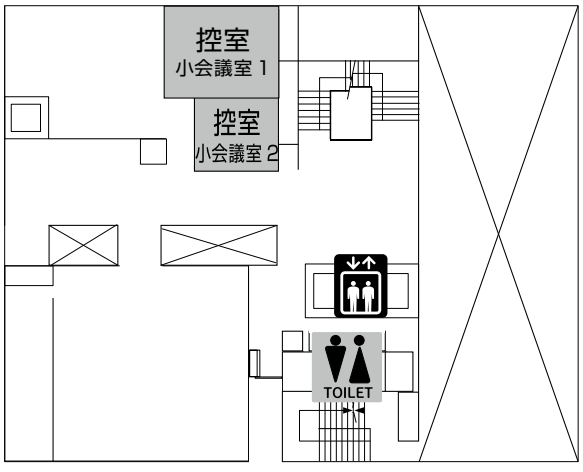
フロア案内図

伊藤国際学術研究センター

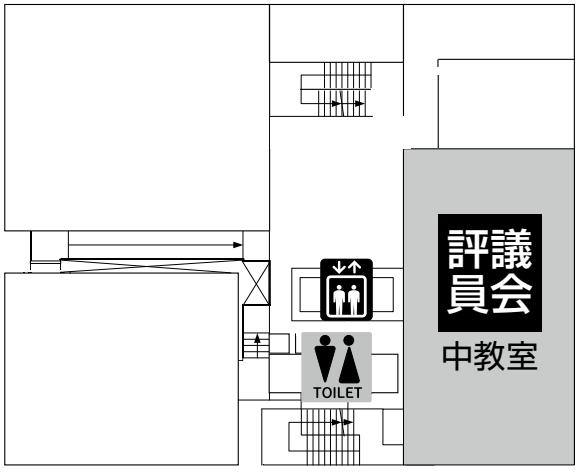
B2階



2階



3階



参加者へのご案内

□ 参加受付

場所：伊藤国際学術研究センター B2 階　ホワイエ

時間：2019 年 10 月 5 日（土）8:20 ～ 17:00

□参加費

本学会　会員	￥5,000
本学会　非会員	￥10,000
研修医・コメディカル・学生※	無料
プログラム・抄録集	￥2,000
情報交換会	￥3,000

参加費と引き換えに参加証をお受け取りの上、所属・氏名をご記入ください。

会期中は必ずご着用をお願いします。

※ 研修医・コメディカル・学生の方は、身分証明書または所属施設の写真入り ID（名札）、学生証など身分を証明できるものをご持参ください。

□ 抄録集

本学会会員へは事前にプログラム・抄録集を送付いたします。

当日お忘れなくご持参ください。

当日、受付にて 1 部￥2,000 で販売いたしますが、部数に限りがございますので予めご了承ください。

□ 評議員会

10 月 5 日（土）8:20 ～ 8:50

伊藤国際学術研究センター 3 階「中教室」にて開催します。

□ 総会

10 月 5 日（土）13:50 ～ 14:10

伊藤国際学術研究センター B2 階「メインホール（伊藤謝恩ホール）」にて開催します。

□ 情報交換会

10 月 5 日（土）19:00 ～ 20:30

伊藤国際学術研究センター B2 階「多目的スペース」にて開催します。

□ 表彰式

10 月 5 日（土）20:00 ～（予定）

上記、情報交換会内にて、優秀ポスター賞の表彰を行います。

発表演者の皆さまへ

1．受付ならびに入場について

演者は本学会会員でなければなりません。

未入会の方は学会当日に受付にて入会の手続きをお願いします。後日、学会事務局より振込用紙を送付させていただきます（年会費 5,000 円、学生・研修医は別途考慮します）。

2．口演発表時間

下記の通り、時間厳守でお願いします。

一般口演：10 分〔発表 7 分、質疑応答 3 分〕

※指定演題セッションの進行は座長に一任いたします。

3．発表形式

・セッション開始 30 分前までに PC 受付までお越しください（データは USB メモリスティックでご持参ください）。

・当日会場に準備する PC は、Windows のみです。

・Macintosh をご使用の方は、予め Windows で問題ないことを確認し、当日会場でデータをご提出ください。

※動画や音声がある場合のみ、PC 本体をお持ち込みください（ご自身の PC での発表の可能性があります）。

※当日は、Macintosh ご使用の演者以外の方は、ご自身の PC の使用は極力避けるようご協力をお願いします。（発表者ツールのご使用はできません）

・Macintosh ご使用の方は、MiniD-sub15 ピン、もしくは HDMI コネクタに適合するアダプターをご持参ください。また、USB 端子が使用できるアダプターのご持参もお願いします。

・ファイル名は、「ご自身の演題番号 _ 演者名 .ppt（または .pptx）」としてください。

・OS とアプリケーションは以下のものをご用意いたします。
Windows10、Microsoft Office PowerPoint 2010、2013、2016

・PowerPoint2003 以上で作成されたファイルは動作可能ですが、講演前に PC 受付で確認ください。また、動画使用を希望される方はご自身の PC をご使用いただく場合があります。

・スクリーンは 16：9 のワイドサイズです。

・USB で持ち込まれる発表データは事務局 PC にコピーしますが、発表後には責任を持って完全に消去いたします。

・ご持参いただいたメディアを介してのウイルス感染事例が報告されています。ご発表データをご持参いただく状態にした後、そのメディアのウイルススキャンを必ず行ってください。

・発表セッション開始時刻の 10 分前までに会場前方にご着席ください。

・ご発表の際は、演台に準備したモニター、操作パッド、マウスを用いて発表してください。（ご自身の PC を使用する場合を除く。また、ご自身の PC であっても発表者ツールはご使用できません。）

※時間厳守にご協力ください。

4．ポスターセッション

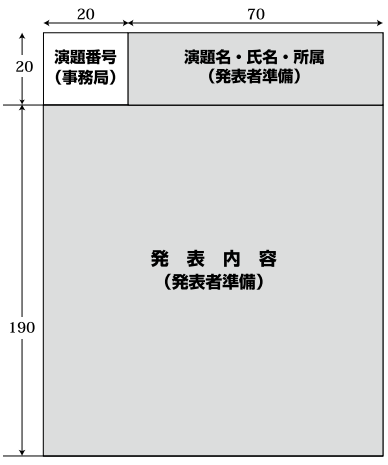
ポスター用の受付はございません。

演題ごとに演題番号をつけたポスターパネルをご用意いたしますので、8:20 ～ 9:30 の間に貼付をお願いします。なお、貼付有効面のサイズは、横 90cm× 縦 190cm となります（右図参照）。

ポスター討論は、14:10 ～ 14:50 です。フリーディスカッション形式となりますのでポスターの前で討論をお願いします。

ポスターの撤去は 17:30 ～ 19:00 の間に、行ってください。

撤去時間を過ぎても未撤去のポスターは、事務局にて処分いたしますのでご了承ください。



プログラム　一覧

プログラム

8：20 ～ 8：50　　評議員会

8：55 ～ 9：00　　開会式

9：00 ～ 9：40　　一般口演 セッション１　O-01 ～ O-04

「免疫細胞療法①」

座長：金子　　新（京都大学 iPS 細胞研究所）
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）

O-01　日本発の遺伝子改変 T 細胞の実用化を促進するための霊長類モデルを用いた安全性評価系の基盤整備

Infrastructure for nonclinical safety studies in non-human primates aiming for the clinical application of CAR T-cells

○田中（たなか）　美幸（みゆき）[1]、師川　紘一[1]、齋藤　章治[1]、望月　秀美[2]、下井　昭仁[2]、柳生　茂希[3]、
中沢　洋三[1]

1　信州大学　医学部　小児医学教室
2　株式会社イナリサーチ
3　京都府立医科大学　小児科学教室

O-02　同種 T 細胞免疫療法のため強化されたステルス特性を持つ「ユニバーサル iPS 細胞」の生成

Generation of “universal iPSC” with enhanced stealth ty on iPSC for allogeneic T cell immunotherapy

○王（おう）　博（はく）[1]、入口　翔一[1]、徐　　淮耕[2]、早稲田真澄[1]、上田　　樹[1]、上田　格弘[1]、
南川　淳隆[1]、植村　靖史[3]、堀田　秋津[2]、金子　　新[1]

1　京都大学　iPS 細胞研究所　増殖分化機構研究部門
2　京都大学　iPS 細胞研究所　臨床応用部門
3　日本国立がんセンター　免疫療法開発分野

O-03　NK 耐性がん細胞に対する NKG2A 発現抑制 NK 細胞による免疫細胞療法の開発

Blocking expression of inhibitory receptor NKG2A overcomes tumor resistance to NK cells.

○神谷（かみや）　尚宏（たかひろ）[1,2]、SeowSee Voon[2]、Wong Desmond[2]、森尾　友宏[1]、Campana Dario[2]

1　東京医科歯科大学　小児科
2　National University of Singapore Department of Paediatrics

O-04　既知無血清条件における、ヒト iPS 細胞由来 NK 細胞の誘導

Induction of Human Pluripotent Stem Cell-Derived Natural Killer Cells for Immunotherapy under chemically defined condition

○丹羽（にわ）　明（あきら）、松原　弘幸、中畑　龍俊、斎藤　　潤

京都大学　iPS 細胞研究所

9：40 ～ 10：20　　一般口演 セッション 2　O-05 ～ O-08

「同種移植・抗体療法の臨床」

座長：高橋　義行（名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学）
　　小笠原正浩（特定医療法人北楡会 札幌北楡病院 内科）

O-05　再発・難治性 CD22 陽性急性白血病に Inotuzumab ozogamicin を投与した 10 例の検討

Ten cases of relapsed or refractory CD22-positive acute leukemia treated with Inotuzumab ozogamicin

○小沼（こぬま）　亮介（りょうすけ）、名島　悠峰、丸毛　淳史、野口　侑真、迎　　純一、稲本　恭子、遠矢　　嵩、
五十嵐愛子、小林　　武、垣花　和彦、坂巻　　壽、大橋　一輝、土岐　典子

がん・感染症センター　都立駒込病院　血液内科

O-06　移植後シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致造血幹細胞移植後に再発した急性白血病に対するドナーリンパ球輸注の有効性および安全性に関する検討

Efficacy and safety profile for DLI in cases of relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic cell transplantation

○海老原（えびはら）理穂（みちほ）、篠原　明仁、竜崎　理子、飯塚　有希、渡邉　　彩、田中　紀奈、
石山みどり、風間　啓至、萩原將太郎、吉永健太郎、志関　雅幸、田中　淳司

東京女子医科大学病院　血液内科

O-07　神経芽腫に対する KIR リガンド不一致同種臍帯血移植後の移植片対腫瘍効果による骨髄 MRD の消失

Disappearance of MRD in bone marrow demonstrates graft versus neuroblastoma effect after KIR-ligand mismatched allogeneic CBT

○西尾（にしお）　信博（のぶひろ）[1,2]、市川　大輔[1]、今屋　雅之[1]、山森　彩子[1]、若松　　学[1]、三輪田俊介[1]、
成田幸太朗[1]、吉田　太郎[1]、北澤　宏展[1]、濱田　太立[1]、谷口理恵子[1]、西川　英里[1]、
川島　　希[1]、奥野　友介[1,2]、成田　　敦[1]、高橋　義行[1]

1　名古屋大学大学院　医学系研究科　小児科学
2　名古屋大学医学部附属病院　先端医療開発部

O-08　再生不良性貧血患者の白血球では、異なる HLA クラス I アレル間に共通するナンセンス変異が高頻度に検出される

Identification of a common nonsense mutation across different HLA class I alleles frequently detected in patients with aplastic anemia

○水牧（みずまき）　裕希（ひろき）[1]、細道　一善[2]、井美　達也[1]、材木　義隆[1]、細川　晃平[1]、片桐　孝和[3]、
高松　博幸[1]、小澤　龍彦[4]、東　　史啓[5]、岸　　裕幸[4]、田嶋　　敦[2]、中尾　眞二[1]

1　金沢大学　医薬保健研究域　医学系　血液内科
2　金沢大学　医薬保健研究域　医学系　革新ゲノム情報学分野
3　金沢大学　医薬保健研究域　保健学系　病態検査学講座
4　富山大学大学院　医学薬学研究部　免疫学教室
5　関東甲信越ブロック　血液センター　検査部検査三課

10：30 ～ 11：20　　特別講演①　SL-1

「PD-L1 の 3’-UTR の異常を介したがんの免疫回避のメカニズム」

座長：中尾　眞二（金沢大学医薬保健研究域医学系 細胞移植学）

SL-1　PD-L1 の 3’-UTR の異常を介したがんの免疫回避のメカニズム

Unique mechanism of cancer immune evasion through disrupted 3’-UTR of PD-L1

○小川（おがわ）　誠司（せいし）

京都大学大学院医学研究科　腫瘍生物学講座

11：40 ～ 13：40　　ランチョンスポンサードシンポジウム　LSS-1 ～ LSS-4

「CAR-T 療法の現状と将来展望」　　**共催：ノバルティス ファーマ株式会社**

座長：森尾　友宏（東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野）
　　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）

LSS-1　CAR-T 療法の開発と近未来

Development of CAR-T therapy and future direction

○小澤（おざわ）　敬也（けいや）

自治医科大学 医学部 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座

LSS-2　CAR-T 療法の実際とチーム医療体制

Practical aspects of CAR-T cell therapy

○豊嶋（てしま）　崇徳（たかのり）

北海道大学医学研究院血液内科

LSS-3 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（かんだ）　善伸（よしのぶ）

自治医科大学附属病院　附属さいたま医療センター　血液科

LSS-4 CAR-T と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法

Combined immunotherapy using CAR-T cells and immune checkpoint inhibitors

○藤原（ふじわら）　弘（ひろし）

三重大学大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学

13：50 ～ 14：10　総会

14：10 ～ 14：50　ポスターセッション　P-01 ～ P-17

P-01　GVHD 治療中再発の難治性 ALL に対するブリナツモマブ、イノツズマブオゾガマイシンの使用経験

Blinatumomab and inotuzumab ozogamicin for relapsed ALL complicated with GVHD after unrelated bone marrow transplant

○山下（やました）　基（もとい）[1,2]、磯田　健志[1]、森下あおい[1]、神谷　尚宏[1,3]、岡野　翼[1,2]、友田　昂宏[1]、遠藤　明史[1,3]、柳町　昌克[1]、今井　耕輔[1,4]、金兼　弘和[1,2]、高木　正稔[1]、森尾　友宏[1]

1　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　発生発達病態学分野
2　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　小児地域成育医療学講座
3　東京医科歯科大学　医学部附属病院　臨床試験管理センター
4　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　茨城県小児・周産期地域医療学講座

P-02　ヒト急性 GVHD 組織浸潤高頻度 T 細胞クローンの経時的変化

Change over time of the human acute GVHD organ infiltration high-frequency T-cell clone

○岡崎翔一郎（おかざきしょういちろう）[1]、村田　誠[1]、小山　大輔[2]、堺　寿保[1]、牛島　洋子[1]、石川　裕一[1]、鴨下　園子[3]、奥野　真吾[4]、高木えり奈[4]、Jakrawadee Julamanee[1]、渡邊　慶介[1]、今橋　伸彦[1]、寺倉精太郎[1]、西田　徹也[1]、清井　仁[1]

1　名古屋大学　病態内科学講座　血液・腫瘍内科学
2　豊橋市民病院　血液・腫瘍内科
3　国立研究開発法人　国立長寿医療研究センター　血液内科
4　公立　陶生病院　血液・腫瘍内科

P-03　Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4（CTLA-4）遺伝子多型と aGVHD との関連性の検討

Analysis of the relationship between CTLA-4 gene polymorphism and the development of aGVHD following allogeneic stem cell transplantation

○小笠原正浩、宮島　　徹、須藤　啓斗、木村　弘幸、山川　知宏、岩崎　純子、
高橋正二郎、岡田　耕平、重松　明男、皆内康一郎、太田　秀一、小林　直樹、
今村　雅寛

札幌北楡病院　血液内科

P-04　不適合 HLA-DP 抗原を標的とした同種移植後細胞免疫療法の検討

Research on cell therapy targeting mismatched HLA-DP antigen following allogeneic stem cell transplantation

○赤塚　美樹[1]、勝山　直哉[1]、白石　圭子[1]、楫屋　良子[1]、岡村　文子[2]

1　名古屋大学　医学部　分子細胞免疫学
2　愛知県がんセンター研究所

P-05　同種造血細胞移植後における幹細胞様メモリー T 細胞の長期動態と慢性移植片対宿主病に及ぼす影響

T memory stem cells after allogeneic HCT: unique long-term kinetics and influence of chronic graft-versus-host disease

○神保　光児[1]、小沼　貴晶[1]、渡辺　恵理[2]、小原　千聖[1]、水上　素子[3]、永井　悦子[3]、
大岩　真希[1]、水澤　　舞[1]、磯部　優理[1]、加藤せい子[1]、高橋　　聡[1]、東條　有伸[1]

1　東京大学医科学研究所附属病院　血液腫瘍内科
2　東京大学医科学研究所　臨床 FACS コアラボラトリー
3　東京大学医科学研究所附属病院　検査部

P-06　Ptch1 結合ペプチドによる膵癌に対する抗 PD-1 抗体奏効率向上の可能性

Possibility for augmentation of response by anti-PD-1 antibody against pancreatc cancer using Ptch1-binding peptide

○村橋　睦了[1,2,3]、大山　康博[2]、大西　秀哉[2]、一宮　　脩[2]、中山　和典[2]、藤村　晶子[2]、
川元　　真[2]、山崎　章生[2]、中村　雅史[3]

1　九州大学病院　先端分子・細胞治療科
2　九州大学　腫瘍制御学
3　九州大学　臨床・腫瘍外科

P-07　抗腫瘍効果を発揮する長期記憶免疫 NKT 細胞

Long lived anti-tumor memory natural killer T cells

○植田　翔悟、清水佳奈子、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

P-08　癌抗原特異的 T 細胞受容体の functional avidity を効率よく正確に評価できる platform 細胞の作製とその応用例

Establishment of a novel platform cell line for efficient and precise evaluation of T cell receptor functional avidity and its application

○森本創世子[1]、藤木　文博[2]、近藤　健太[3]、中島　博子[2]、中田　　潤[3]、保仙　直毅[4]、
橋井　佳子[1]、坪井　昭博[1]、岡　　芳弘[4]、尾路　祐介[3]、杉山　治夫[2]

1　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
2　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
3　大阪大学大学院　医学系研究科　機能診断科学
4　大阪大学大学院　医学系研究科　癌幹細胞制御学寄附講座

P-09　再発脳腫瘍患者における WT1 ヘルパーペプチド併用 WT1 ペプチドワクチン療法の免疫モニタリング解析

Comparison of WT1-specific T cell responses in recurrent glioma patients received CTL + Helper peptide vaccine vs CTL peptide vaccine alone

○藤木　文博[1]、坪井　昭博[2]、森本創世子[2]、橋本　直哉[3]、稲留　美希[4]、中島　博子[1]、
中田　　潤[4]、保仙　直毅[5]、尾路　祐介[4]、岡　　芳弘[5]、杉山　治夫[1]

1　大阪大学　医学系研究科　癌免疫学（大塚製薬）共同研究講座
2　大阪大学　医学系研究科　癌ワクチン療法学
3　京都府立医大　脳神経外科学
4　大阪大学　医学系研究科　機能診断科学
5　大阪大学　医学系研究科　癌幹細胞制御学

P-10　造血幹細胞移植後の ATL 患者における新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定

Identification of a novel HTLV-1-specific CD4 epitope in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation

○Ganbaatar Undrakh[1]、長谷川温彦[1]、玉井洋太郎[1]、田野崎隆二[2]、前田　裕弘[3]、
崔　　日承[4]、末廣　陽子[5]、神奈木真理[1]

1　東京医科歯科大学　免疫治療学分野
2　慶応大学　医学部　輸血・細胞療法センター
3　大阪南医療センター　血液内科
4　九州がんセンター　血液内科
5　九州がんセンター　血液内科・細胞治療科

P-11　移植後シクロホスファミドは制御性 T 細胞およびエフェクター T 細胞の恒常性変容を修復することにより PD-1 阻害治療後の致死的 GVHD を抑制する

PTCy Ameliorates Lethal acute GVHD by Restoring Regulatory and Effector T cell Homeostasis in Recipients receiving PD-1 Blockade Therapy

○池川俊太郎、松岡　賢市、住居　優一、近藤　　匠、杉浦　弘幸、三道　康永、中村　　真、
岩本　美紀、廻　　勇輔、前田　嘉信

岡山大学病院　血液・腫瘍内科

P-12　子宮頸がんに対する iPS 細胞由来 CTL 療法の開発

Development of iPS-derived CTL therapy for cervical cancer

○本田（ほんだ）　匡宏（ただひろ）[1]、安藤　美樹[1,2]、安藤　　純[1]、石井　　翠[1,3]、崎山　祐未[2]、原田早希子[1]、
小原　和男[1]、豊田　釈子[1]、中内　啓光[2,4]、小松　則夫[1]

1　順天堂大学　医学部　血液学講座
2　東京大学　医科学研究所　幹細胞治療部門
3　順天堂大学　医学部　整形外科学講座
4　スタンフォード大学　医学部　幹細胞生物学・再生医療研究所

P-13　CD37 抗原に対する新規キメラ遺伝子導入 T 細胞療法の開発

The utility and safety of new chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD37

○奥野（おくの）　真吾（しんご）[1,2]、寺倉精太郎[1]、Jakrawadee Julamanee[1]、堺　　寿保[1]、今橋　伸彦[1]、
西田　徹也[1]、村田　　誠[1]、清井　　仁[1]

1　名古屋大学大学院　医学系研究科　血液・腫瘍内科学
2　公立陶生病院　血液・腫瘍内科学

P-14　Ewing 肉腫のネオアンチゲンを標的とする iPS 細胞由来細胞傷害性 T 細胞療法の抗腫瘍効果についての検討

Anti-tumor effects of the neoantigen-specific rejuvenated cytotoxic T lymphocyte (CTL) therapy targeting for Ewing sarcomas

○石井（いしい）　翠（みどり）[1,2]、安藤　美樹[1]、原田早希子[1]、本田　匡宏[1]、小原　和男[1]、末原　義之[2]、
安藤　　純[1]、小松　則夫[1]、中内　啓光[3]

1　順天堂大学順天堂医院　血液学講座
2　順天堂大学順天堂医院　整形外科・運動器医学講座
3　スタンフォード大学医学部　幹細胞生物学・再生医療研究所

P-15　単独 HLA 発現細胞パネルを用いた抗原特異的 T 細胞応答 HLA 拘束性の決定

Determination of HLA restriction in antigen-specific T cell responses with single HLA-expressing cell line panel.

○立川（たちかわ）（川名（かわな））愛（あい）[1,2]、高橋　　聡[3]、森尾　友宏[4]

1　国立感染症研究所 エイズ研究センター
2　東京大学医科学研究所　附属病院エイズワクチン開発担当
3　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
4　東京医科歯科大学大学院　発生発達病態学分野

P-16　抗原内包リポソームの抗原提示細胞への選択的輸送による抗腫瘍免疫の最適化
Optimization of therapeutic strategy involving antigen-containing liposomes through selective delivery to APCs

○伊豫田智典[1]、山崎　哲[1]、川村　雅美[1]、上田　一樹[2,3]、Kon Son[2]、伊藤　嘉弘[2,3]、清水佳奈子[1]、藤井眞一郎[1]

1　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
2　理化学研究所　創発物性科学研究センター　創発生体工学材料研究チーム
3　理化学研究所　開拓研究本部　伊藤ナノ医工学研究室

P-17　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
Oncolytic virus therapy with HSV-1 for hematologic malignancies

○石野　亮[1,2]、川瀬　有美[1]、北脇　年雄[1]、杉本　直志[3]、稲生　靖[4]、藤堂　具紀[4]、高折　晃史[4]、門脇　則光[2,4]

1　京都大学大学院　血液・腫瘍内科学
2　香川大学　血液・免疫・呼吸器内科学
3　京都大学　iPS 細胞研究所
4　東京大学医科学研究所　先端医療研究センター　先端がん治療分野

14：50 ～ 15：30　一般口演 セッション 3　O-09 ～ O-12

「免疫細胞療法②／同種移植・基礎」

座長：赤塚　美樹（名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学）
　　渋谷　彰（筑波大学医学医療系 免疫制御医学 生命領域学際研究センター）

O-09　急性骨髄性白血病に対する WT1 ワクチン療法の現状および今後の展望
Present status and future prospects of WT1 vaccine therapy against acute myeloid leukemia

○中田　潤[1]、中江　吉希[2]、川上　学[2]、森本創世子[3]、中島　博子[4]、藤木　文博[4]、西田　純幸[5]、保仙　直毅[6]、坪井　昭博[3]、尾路　祐介[7]、岡　芳弘[6]、杉山　治夫[4]

1　大阪大学　医学部　生体情報科学
2　日本生命病院　血液・化学療法科
3　大阪大学　医学部　癌ワクチン療法学寄附講座
4　大坂大学　医学部　癌免疫学共同免疫講座
5　大坂大学　医学部　呼吸器・免疫内科学
6　大坂大学　医学部　癌幹細胞制御学寄附講座
7　大坂大学　医学部　機能診断科学

O-10　腫瘍由来エクソソームを介した免疫受容体 CD300a による制御性 T 細胞の制御機構

CD300a regulates tumor infiltrating Treg cells through sensing tumor-derived exosomes

○中澤（なかざわ）　優太（ゆうた）[1]、小田ちぐさ[1]、渋谷　　彰[1,2]

1　筑波大学　医学医療系　免疫制御医学研究室
2　筑波大学　生存ダイナミクス研究センター

O-11　移植後シクロホスファミドは制御性 T 細胞増幅を介して B 細胞性免疫再構築を促進する

PTCy Promote Naïve B Cell Recovery coordinated with Early Treg Expansion; Possible mechanism for preventing chronic GVHD

○岩本（いわもと）　美紀（みき）、松岡　賢市、廻　　勇輔、杉浦　弘幸、池川俊太郎、近藤　　匠、中村　　真、
三道　康永、前田　嘉信

岡山大学　大学院　医歯薬総合研究科　血液腫瘍呼吸器内科学教室

O-12　MEK 阻害薬トラメチニブは異種移植において GVHD を抑制しつつ T 細胞免疫の再構築を促進する

MEK inhibitor trametinib enhances diverse T cell reconstitution with suppressing xenogeneic GVHD

○村主（むらぬし）　啓行（ひろゆき）[1]、板村　英和[2]、進藤　岳郎[1,2]、北浦　一孝[3]、岡田　誠治[4]、新井　　理[5]、
鈴木　隆二[6]、高折　晃史[1]、木村　晋也[2]

1　京都大学大学院　医学研究科　血液・腫瘍内科学
2　佐賀大学　血液・呼吸器・腫瘍内科
3　レパトアジェネシス株式会社
4　ヒトレトロウイルス学共同研究センター
5　ビッツ株式会社
6　相模原病院　臨床研究センター

15：30 ～ 16：20　　一般口演 セッション 4　O-13 ～ O-17

「CAR-T 療法」

座長：中沢　洋三（信州大学 小児医学講座）
　　安川　正貴（愛媛大学プロテオサイエンスセンター 免疫制御部門）

O-13　中枢神経白血病 xenograft mouse model を用いた *piggyBac* CD19 CAR-T 細胞脳室内直接投与の有効性の検討

Direct delivery of piggyBac CD19 CAR T cells has potent anti-tumor activity against CNS-ALL in a xenograft mouse model

○田中（たなか）　邦昭（くにあき）[1]、加藤　　格[1]、田中　美幸[2]、盛田　大介[2]、松田　和之[3]、高橋　義行[4]、
梅田　雄嗣[1]、平松　英文[1]、中畑　龍俊[5]、足立　壯一[6]、滝田　順子[1]、中沢　洋三[2]

1　京都大学大学院　医学研究科　発達小児科学講座
2　信州大学医学部 小児医学教室
3　信州大学医学部 保健学科
4　名古屋大学大学院医学研究科 小児科学
5　京都大学 iPS 細胞研究所 基盤技術開発部門　創薬技術開発室
6　京都大学大学院医学研究科 人間健康科学

O-14　新規一本鎖抗体作製技術を応用した次世代型 CAR-T 細胞の開発研究

Development of next-generation CAR-T cell therapy using antitumor scFvs optimized by a novel cell-based screening system

○越智（おち）　俊元（としき）[1,2]、丸田　雅樹[1]、谷本　一史[1]、藤原　　弘[3]、竹中　克斗[1]、安川　正貴[2]

1　愛媛大学　大学院医学系研究科　血液・免疫・感染症内科学講座
2　愛媛大学　プロテオサイエンスセンター　免疫制御学部門
3　三重大学　大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学

O-15　PD-1 リガンドを標的とした新規キメラ抗原受容体 T 細胞の作製

Development of novel chimeric antigen receptor targeting PD-1 ligands in cancer cells

○申（しん）　将守（ちゃんす）、久保　暢大、笠原　靖史、岩渕　晴子、今村　　勝、今井　千速

新潟大学医歯学総合病院　小児科

O-16　すい臓癌に対する腫瘍溶解ウイルス併用抗 mesothelin CART 細胞療法

Combined anti-mesothelin CART cells with cytokine-armed oncolytic adenoviruses for the treatment of pancreatic cancer

○渡邊（わたなべ）　慶介（けいすけ）[1,2]、Luo Yanping[2]、Da Tong[2]、Guedan Sonia[2,3]、Ruella Marco[2,3]、Scholler John[2]、
Keith Brian[2]、Young Regina[2]、Engels Boris[4]、Sorsa Suvi[5,6]、Siurala Mikko[5,6]、
Havunen Riikka[5,6]、Tähtinen Siri[5]、Carrascón Víctor[5,6]、Hemminki Akseli[5,6,7]、June Carl[2,3,8]

1　名古屋大学　血液内科
2　Center for Cellular Immunotherapies, University of Pennsylvania
3　Parker Institute for Cancer Immunotherapy, University of Pennsylvania
4　Department of Immuno-Oncology, Novartis Institutes for BioMedical Research
5　Cancer Gene Therapy Group, Faculty of Medicine, University of Helsinki
6　TILT Biotherapeutics Ltd
7　Helsinki University Comprehensive Cancer Center
8　Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania

O-17　難治性 EB ウイルス関連リンパ腫に対する iPS 細胞由来 LMP1-CART 療法の開発
iPSC-derived LMP1-CART therapy for EBV associated lymphomas

○原田早希子[1]、安藤　美樹[1,2]、安藤　　純[1]、山口　智之[2]、山崎　　聡[2]、石井　　翠[1,5]、
本田　匡宏[1]、小原　和男[1]、豊田　釈子[1]、中沢　洋三[3]、中内　啓光[2,4]、小松　則夫[1]

1　順天堂大学　医学部　血液学講座
2　東京大学　医科学研究所　幹細胞治療部門
3　信州大学　医学部　小児医学教室
4　スタンフォード大学　医学部　幹細胞生物学・再生医療研究所
5　順天堂大学　医学部　整形外科学講座

16：30 ～ 17：50　スポンサードシンポジウム　SS-1 ～ SS-4

「次世代免疫細胞治療」　　**共催：ミヤリサン製薬株式会社**

座長：前田　嘉信（岡山大学 血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科）
　　村田　　誠（名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

SS-1　エクソソームと腫瘍免疫
Exosomes in Tumor Immunology

○瀬尾　尚宏[1,2]

1　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
2　JST CREST

SS-2　TAM を標的とした免疫細胞治療抵抗性の克服戦略
A novel TAM-targeted antitumor drug for tumor immune resistance

○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

SS-3　造血器腫瘍に対するウイルス療法
Oncolytic virus therapy for hematological malignancies

○門脇　則光

香川大学　医学部　血液・免疫・呼吸器内科学

SS-4　iPS 細胞技術を用いた抗原特異的 CTL の量産
－他家移植用 “off-the-shelf” T 細胞製剤の開発－
Cloning and expansion of tumor antigen-specific CTLs using the iPSC technology: toward the development of “off-the-shelf T cells”

○河本　　宏

京都大学　ウイルス・再生医科学研究所　再生免疫学分野

18：00 ～ 18：50　特別講演②　SL-2

「核内受容体 NR4a による T 細胞の寛容と疲弊」

座長：谷　憲三朗（慶應義塾大学　医学部　微生物学免疫学教室）

SL-2　核内受容体 NR4a による T 細胞の寛容と疲弊

Tolerance and exhaustion of T cells by NR4a nuclear transcription factor

○吉村（よしむら）　昭彦（あきひこ）[1]、安芸　大輔[1]、近藤　泰介[1]、Srirat Tanakorn[1]、Rao Anjana[2]

1　慶應義塾大学　医学部　微生物学免疫学教室

2　La Jolla Institute/USA

18：50 ～ 18：55　閉会式

19：00 ～ 20：30　情報交換会

特別講演

SL1　特別講演①

PD-L1の3’-UTRの異常を介した がんの免疫回避のメカニズム

Unique mechanism of cancer immune evasion through disrupted 3’-UTR of PD-L1

おがわ　せいし
小川　誠司

京都大学大学院医学研究科　腫瘍生物学講座

2000 年代に始まったゲノムシーケンス技術の革新を背景として、過去 10 年間にがんの発症に関わる遺伝子・ゲノムの異常の全体像の解明が急速に進み、これらを標的とした新規薬剤の開発も進んでいる。一方、近年、免疫チェックポイント阻害剤の顕著な臨床効果が明らかにされたことにより、がんの発症における免疫の担う役割が再認識され、がん征圧のあたらな可能性として大きな注目を集めている。本講演では、高速シーケンス技術に立脚したがんの網羅的なゲノム解析を通じて明らかとなった、がんの免疫回避に関わる興味深いメカニズムについて紹介したい。成人 T 細胞白血病･リンパ腫（ATL）は、HTLV-1 の感染によって発症する高度に難治性の T 細胞腫瘍である。ATL の発症には、乳児期の初感染から ATL の発症にいたる数十年の間に感染 T 細胞に蓄積するゲノム変異が ATL の発症に必須の役割を担うことが示唆されてきたが、具体的な変異標的についての知見に乏しく、その解明が待たれていた。我々は、300 例を超える ATL 症例について、統合的なゲノム解析を行うことにより、T 細胞受容体 /NFκB シグナル経路や T 細胞分化に関わる一群の転写因子、G 蛋白共役受容体や、エピジェネシス制御因子、細胞周期や DNA 修復に関わる遺伝子など、新たな低分子阻害薬の標的を含む、少なくとも 50 以上の遺伝子群が、系統的に体細胞性変異を生じていることが明らかとなった。一方、全ゲノムシーケンスによる ATL のゲノム構造異常の探索によって、*PD-L1* 遺伝子の 3’-UTR を含む構造異常が ATL の約 1/4 の症例で生じていること、これによって *PD-L1* の顕著な発現上昇が誘発され、これによる免疫監視機構からの回避が ATL の発症に重要な役割を担っていることが明らかとなった。さらに、一万例を超える様々ながん種におけるゲノム解析から、同様のメカニズムが、ATL のみならず、他の悪性リンパ腫や固形腫瘍においても広く認められること、また、これらの異常を有する腫瘍の増殖がチェックポイント阻害剤よって抑制されることが明らかとなった。これらの結果は、*PD-L1* を介したがんの免疫回避のメカニズムの解明に新たな視点を提供するとともに、3’-UTR を含む構造異常が、チェックポイント阻害剤の効果を予測する有用なバイオマーカーとなる可能性を示唆している点で興味深いと思われる。

CURRICULUM VITAE

小川　誠司



略歴

1988 年　　東京大学医学部医学科卒業。
1993 年　　東京大学大学院医学部附属病院第三内科非常勤医員。
1996 年　　日本学術振興会特別研究員。
1997 年　　東京大学大学院医学部附属病院第三内科　助手。
2002 年　　東京大学大学院医学系研究科　客員助教授。
2006 年　　東京大学大学院医学系研究科　特任准教授。
2008 年　　東京大学大学院医学系研究科　特任准教授。
2013 年より京都大学医学研究科腫瘍生物学講座　教授。
2017 年よりカロリンスカ研究所　客員教授　　現在に至る

平成 8 年　ベルツ賞（共同受賞）
平成 9 年　日本癌学会奨励賞
平成 22 年　日本癌学会 Mauverney 賞
平成 24 年　2012 年ナイスステップ研究者
平成 25 年　日本血液学会賞
平成 25 年　日本医師会医学賞
平成 26 年　佐川特別賞
平成 26 年　持田記念学術賞
平成 28 年　高松宮妃癌研究基金学術賞
平成 28 年　上原賞
平成 28 年　文部科学大臣表彰　科学技術賞
平成 28 年　武田医学賞
平成 29 年　第一三共－高峰賞
平成 30 年　紫綬褒章

日本血液学会理事
日本癌学会評議委員

SL2　特別講演②

核内受容体NR4aによるT細胞の寛容と疲弊

Tolerance and exhaustion of T cells by NR4a nuclear transcription factor

○吉村（よしむら）　昭彦（あきひこ）[1]、安芸　大輔[1]、近藤　泰介[1]、Srirat Tanakorn[1]、Rao Anjana[2]

1　慶應義塾大学　医学部 微生物学免疫学教室

2　La Jolla Institute/USA

制御性 T 細胞（Treg）は、現在では免疫寛容の誘導や維持に必須の細胞として確立している。Treg は Foxp3 をマスター転写因子とし、多くは胸腺において自己抗原を介した強い TCR 刺激によって誘導される。我々は TCR 刺激によって誘導される核内受容体 NR4a ファミリーが Foxp3 の転写を直接活性化し Treg の分化に必須の役割を果たすことを見いだした（***Nature Immunol.*** 2013; 14: 230-237）。Treg 特異的 NR4a 欠損マウスの解析から NR4a は Treg の機能維持に必須の遺伝子であり、これを消失すると Treg は Th2 や Tfh に再分化することが明らかとなった（***J Exp Med***. 2015; 212: 1623-40）。また全ゲノムを対象とした ChIP アッセイにより Nr4a は炎症性サイトカインの遺伝子発現を抑制し Treg 関連の遺伝子の発現を促進していることが明らかとなった（***Cell Rep***. 2018; 24: 1627-1638.e6）。また NR4a は Treg のみならず PD-1 陽性の疲弊した CD8 陽性 T 細胞でも強く発現誘導されることがわかった。ゲノム解析の結果 Nr4a は PD-1 遺伝子のエンハンサー領域に結合し PD-1 の発現を安定化することがわかった。NR4a 欠損 T 細胞は疲弊化しにくく強い抗腫瘍効果を持っていた（***Nature.*** 2019; 567: 530-534）。Nr4a はオーファン核内受容体である。我々は抗がん剤であるカンプトテンシンに NR4a の転写活性を抑制する効果があることを見出した。担がん状態においてカンプトテンシンは Nr4a を阻害することによって、Treg の抑制と CD8T 細胞の活性強化を介して抗腫瘍免疫を増強することを見出した（***Cancer Res***. 2018, 78: 3027-3040）。このように NR4a は T 細胞のアナジーと疲弊の共通した現象を担う重要な転写因子であることが明らかとなった。

CURRICULUM VITAE

吉村　昭彦



学歴

1981 年 3 月	京都大学理学部　卒業
1985 年 6 月	京都大学理学研究科博士課程　修了
	理学博士（京都大学・1986 年）

職歴

1985 年 7 月	大分医科大学生化学教室・助手
1987 年 9 月	鹿児島大学医学部腫瘍研究施設・助手
1989 年 6 月	同　　助教授
1989-1991 年	アメリカ合衆国 MIT Whitehead ホワイトヘッド研究所の Lodish（ローデッシュ）博士のもとに留学
1995 年 6 月	久留米大学分子生命科学研究所・教授
2001 年 1 月	九州大学生体防御医学研究所・教授
2008 年 4 月	慶應義塾大学医学部・免疫微生物学教室　教授
2017 年より	AMED 革新的先端研究開発支援事業「適応修復」領域総括兼務　現在に至る

平成 10 年度	日本生化学会奨励賞
平成 13 年度	日本免疫学会賞
平成 19 年度	日本生化学会柿内三郎賞
平成 19 年度	持田記念学術賞

ランチョン
スポンサードシンポジウム

共催：ノバルティス ファーマ株式会社

LSS-1　ランチョンスポンサードシンポジウム

CAR-T療法の開発と近未来

Development of CAR-T therapy and future direction

小澤（おざわ）　敬也（けいや）

自治医科大学 医学部 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）の開発が急速に進んでおり、CAR（chimeric antigen receptor：キメラ抗原受容体）-T 細胞療法と TCR（T cell receptor：T 細胞受容体）-T 細胞療法に分けられる。これらは、T 細胞の腫瘍ターゲティング効率を高めるための新しいテクノロジーである。すなわち、がん細胞を認識する CAR あるいは TCR を発現させた T 細胞を体外増幅して輸注するという免疫療法である。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。投与された遺伝子改変 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（B 細胞の分化抗原）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、本格的実用化の時代に突入した。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いくものではなく、さらなる改良が必要である。特に、CAR-T 細胞の体内存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今後の課題である。副作用としては、早期にはサイトカイン放出症候群（CRS）が特徴的であり、その治療にはトシリズマブが有効である。CD19-CAR-T 療法の後期毒性としては、正常 B 細胞も破壊されるため（on-target, off-tumor 反応）、血清免疫グロブリンが低下してきた場合は補充療法が必要になる。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。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の臨床開発が進んでおり、注目される。今後の CAR-T 療法のさらなる発展には、CD19 抗原以外の治療標的の開発が重要課題となっている。

CURRICULUM VITAE

小澤　敬也



略歴

1977 年	東京大学医学部医学科　卒業
1985 年	米国 NIH 留学（Fogarty Fellow）
1987 年	東京大学医科学研究所　講師
1990 年	東京大学医科学研究所　助教授
1994 年	自治医科大学分子生物学講座　教授
1998 年	自治医科大学内科学講座血液学部門　主任教授
1998 年	自治医科大学分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部　教授（兼任）
2008 年	自治医科大学分子病態治療研究センター　センター長（併任）
2011 年	自治医科大学免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座　教授（兼任）
2014 年	東京大学医科学研究所　附属病院長、先端医療研究センター・遺伝子治療開発分野　教授、遺伝子・細胞治療センター（CGCT）センター長
2014 年	自治医科大学　客員教授
2018 年	自治医科大学　名誉教授、免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座　客員教授、遺伝子治療研究センター（CGTR）シニアアドバイザー　現在に至る

LSS-2　ランチョンスポンサードシンポジウム

CAR-T療法の実際とチーム医療体制

Practical aspects of CAR-T cell therapy

豊嶋（てしま）　崇徳（たかのり）

北海道大学医学研究院血液内科

CAR-T 療法に向け、患者からアフェレーシスによって細胞を採取し、必要なら CPC 部門で凍結保存しドライシッパーで、凍結しない場合は冷蔵運搬によって CAR-T 細胞製造施設へ搬送する。ここで T 細胞の遺伝子改変、細胞増殖の過程をへて、生細胞率、感染のチェック後、病院に搬送される。この間に 4-6 週程度を要し、また製造不良となるリスクがある。輸注前には体内での細胞増殖効率を高めるため、患者はリンパ球除去化学療法を受ける。輸注後には T 細胞活性化に伴うサイトカイン放出症候群や神経障害が起こる可能性があり、発熱、血圧低下、呼吸困難、腎障害、けいれん、意識障害など重篤化する場合もあり、ICU での集中管理も必要となる。この重篤な副作用対応が CAR-T 細胞療法において最も重要であり、機を逸することなく、重症度に応じてアクテムラやステロイド投与を行う。このような病棟、アフェレーシス部門、CPC、ICU の連携と円滑な調整が重要となる。

CURRICULUM VITAE

豊嶋　崇徳



略歴

1986 年	九州大学医学部卒業
1996 年	岡山大学第二内科　助手
1997 年	米国ハーバード大学　ダナ・ファーバー癌研究所
2000 年	米国ミシガン大学内科　Faculty member
2002 年	岡山大学第二内科　助手
2004 年	九州大学病院遺伝子・細胞療法部　准教授
2012 年	北海道大学大学院医学研究院　血液内科学教室　教授　現在に至る

LSS-3　ランチョンスポンサードシンポジウム

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（かんだ）　善伸（よしのぶ）

自治医科大学附属病院　附属さいたま医療センター　血液科

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 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。現時点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るが、今後は微小残存病変の有無に基づく移植適応の決定が望まれる。

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）特異性抗体のブリナツモマブや、抗悪性腫瘍剤結合抗 CD22 抗体のイノツズマブ・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）。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今後の検討が必要である。

CURRICULUM VITAE

神田　善伸



略歴

1991 年 3 年　東京大学医学部卒業
1991 年 6 月　東京大学医学部附属病院内科研修医
1992 年 6 月　JR 東京総合病院内科研修医
1994 年 4 月　都立駒込病院血液内科医員
1998 年 4 月　国立国際医療センター血液内科医員
2000 年 4 月　国立がんセンター中央病院幹細胞移植療法室医員
2001 年 8 月　東京大学医学部附属病院無菌治療部助手
2005 年 8 月　東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科講師
2007 年 4 月　自治医科大学附属さいたま医療センター血液科教授
2014 年 9 月　自治医科大学内科学講座血液学部門教授
2014 年 10 月　自治医科大学臨床研究支援センター長　現在に至る

所属学会

日本血液学会（代議員、理事）、日本造血細胞移植学会（評議員、理事）、日本医真菌学会（代議員、理事）、日本がん・生殖医療学会（理事）、日本臨床腫瘍学会（協議員）、日本骨髄腫学会（幹事）、日本腫瘍循環器学会（評議員）、日本内科学会、日本輸血・細胞治療学会、日本癌学会、日本免疫学会
American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology

CAR-Tと免疫チェックポイント阻害薬の併用療法

Combined immunotherapy using CAR-T cells and immune checkpoint inhibitors

藤原（ふじわら）　弘（ひろし）

三重大学大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学

がんに対する免疫療法に臨床的なリアリティを実現した立役者はB細胞性血液がんに対するCD19-CAR-T細胞療法と免疫抑制シグナルであるCytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4（CTLA-4）抗体やProgrammed death（PD）-1/PD-ligand 1（PD-L1）系阻害抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitor; ICi）である。それらの臨床的な成功を背景に、がん治療のより一層の進展が期待されている。

しかし、前者は他がん腫、特に固形がんへの適応拡大に苦しみ、後者は奏効率向上の必要性に直面している。CAR-TとICiの投与患者に於ける新規技術を導入した詳細な免疫モニタリングを含む免疫機能解析結果は、一方でこれら治療法がより有効に働く患者を選択しようとするバイオマーカーの検討に繋がり、と同時に臨床的に有効ながん免疫療法を達成するためには、いわゆる“cancer immunity cycle”を活性化することに加えて、とりわけ免疫抑制性腫瘍微小環境（Tumor microenvironment; TME）を理解し制御する事の重要性を改めて浮き彫りにした。具体的には、ICi療法は、TMEで機能するエフェクター細胞の存在を必要とし、人為的に輸注されたCAR-T細胞はTMEで有効性を発揮するためには、免疫抑制性シグナルから守られる必要性がある。すなわち、CAR-T細胞療法とICi療法は、その作用機序においてプラスに作用する相補性を持っていると言える。加えて、抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体治療で認められる自己免疫疾患に類似した免疫関連有害事象を避ける方向として、より末梢性に腫瘍局所で機能していると考えらえるICに対する阻害抗体が検討されている。この様な“がん免疫療法”のリアリティに対する理解の必然的な結論として、これらの要素を併用する“複合的がん免疫療法”が登場し、停滞している固形がんに対するCAR-T細胞療法開発のブレークスルーになることも期待され、現在、複数の臨床試験が米国と中国を中心に進行している。

現時点では、まとまった臨床試験の報告は未だ無いが、本演題では、CAR-Tと免疫チェックポイント阻害剤の併用療法のコンセプトを改めて見直し、本治療法開発の現状を概観する。

CURRICULUM VITAE

藤原　弘



略歴

1986 年　　産業医科大学医学部　卒業
2005 年　　鹿児島大学医学部・歯学部附属病院　血液膠原病内科　助手
2007 年　　愛媛大学医学部附属病院・第一内科　講師
2018 年　　三重大学大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学分野 特任准教授　現在に至る

所属学会

日本内科学会（総合内科専門医）日本血液学会（専門医・指導医、評議員、プログラム委員）
日本造血細胞移植学会（造血細胞移植認定医、評議員、監事）日本癌学会　日本免疫学会
日本がん免疫学会（評議員、理事）日本 HTLV-1 学会　日本血液疾患免疫療法学会（評議員）
アメリカ血液学会　ヨーロッパ造血細胞移植学会

賞罰

第 29 回・日本造血細胞移植学会奨励賞（2007 年）
第 37 回 EBMT・van Bekkum Award（2011 年）
日本白血病基金　清水賞（2011 年）

スポンサードシンポジウム

共催：ミヤリサン製薬株式会社

SS-1　スポンサードシンポジウム

エクソソームと腫瘍免疫

Exosomes in Tumor Immunology

瀬尾（せお）　尚宏（なおひろ）[1,2]

1　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
2　JST CREST

エクソソームは、多胞性エンドソームの膜融合によって全ての体細胞から放出される直径 50 ～ 200 nm の脂質二重膜小胞であり、遠隔組織の標的細胞に内包する miRNA をはじめとする核酸や生理活性物質で情報を伝えることができる。がん細胞の放出するエクソソームは、腫瘍の微小環境を整え、がん細胞の浸潤や転移を促す。がん免疫応答で、がんの悪性化を助長する役目を持つ Treg 細胞、Th2 細胞、MDSC、M2 マクロファージなどのエクソソームには、がん進行を加速化させる役割が知られている。一方、がんの進行を抑える働きを持つ免疫細胞の放出するエクソソームについては、成熟樹状細胞のエクソソームが、細胞傷害性 T 細胞（CTL）の活性化を促す作用以外あまり知られていなかった。

我々は、がん細胞傷害の中心として働く CTL エクソソームの腫瘍内における機能についてマウスを用い詳細に検討した。その結果、CTL エクソソームには、間葉系幹細胞（MSC）やがん関連線維芽細胞（CAF）などの間葉系細胞で構成されるがん間質細胞傷害作用があること、この傷害作用には CTL エクソソーム内包分子が大きく関わること、CTL エクソソームによりがん間質を失った腫瘍のがん細胞は、浸潤や転移能を完全に失うことを明らかにした（Nat Commun 9: 435, 2018）。これらの成果を、がん進行阻害剤として臨床へと発展させるためには、ヒト CTL エクソソームに同様の作用があるかについての検証はもちろん、エクソソーム調製で克服すべき大きな課題がある。

マウス CTL エクソソームのがん進行阻害作用の検討では、世界標準となっている超遠心法で調製したエクソソームを使用している。超遠心法で得られるエクソソームは、培養液由来の不要なタンパク質を多く含み、凝集しやすいため活性が低下することが常に問題となっている。我々は、この課題を克服するため、世界初となる凝集が少なく精製度が高く、その上大量分取可能なエクソソーム調製法の検討を行っており、エクソソームの大きさと負電荷に注目し、750 kDa MWCO 中空糸限外濾過法で大量培養上清中からエクソソームを濃縮した後に、DEAE イオン交換法にかけることで、凝集の少ないエクソソームが 99.9％の精製度で大量調製できることを見出している。

本シンポジウムでは、現在のエクソソーム学の問題点を絡めながら、腫瘍免疫分野におけるエクソソームの役割について概説したい。

CURRICULUM VITAE

瀬尾　尚宏



略歴

1995 年	東京大学大学院医学系研究科修了
1995 年 -1996 年 6 月	日本学術振興会特別研究員 PD
1996 年 7 月 -2011 年	浜松医科大学 医学部 皮膚科学教室 助教
2001 年 -2011 年	和歌山県立医科大学 皮膚科学教室 非常勤講師
2012 年 - 現在	三重大学大学院医学系研究科 特任講師
2017 年 10 月 - 現在	JST CREST『細胞外微粒子』分担研究員　現在に至る

SS-2　スポンサードシンポジウム

TAMを標的とした免疫細胞治療抵抗性の克服戦略

A novel TAM-targeted antitumor drug for tumor immune resistance

むらおか　だいすけ
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

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、この様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、多くの腫瘍は治療効果が現れにくい難治性腫瘍であることが明らかになってきた。腫瘍が難治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。我々は、この様な難治性腫瘍に対する治療法の確立を目指し、詳細な腫瘍局所解析を進める中で、腫瘍に局在するマクロファージ（Tumor Associated Macrophage: TAM）が、当腫瘍を克服する為の鍵となる事を見出した。腫瘍は、TAM を非活性化状態に保ち腫瘍抗原の提示を欠落させることで、腫瘍浸潤 T 細胞（Tumor infiltrating Lymphocytes: TIL）による効率的な腫瘍殺傷を妨げ、種々の免疫療法に対して抵抗性を獲得が、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へと導くことが可能となることを見出した。また、TAM による抗原提示は TIL 上における免疫抑制性受容体の発現を減少させることも観察しており、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。本発表ではこれらの結果を含めて難治性腫瘍克服の標的としての TAM の可能性について議論したい。

CURRICULUM VITAE

村岡　大輔



略歴

2013 年　　三重大学大学院医学系研究科（博士（医学））
2006 年　　株式会社イミュノフロンティア　研究員
2014 年　　三重大学大学院　医学研究科　遺伝子免疫細胞治療学　助教
2016 年　　静岡県立大学大学院　薬学研究院　創薬探索センター　助教
2018 年　　長崎大学大学院　医歯薬総合研究科　腫瘍医学分野　准教授　現在に至る

SS-3　スポンサードシンポジウム

造血器腫瘍に対するウイルス療法

Oncolytic virus therapy for hematological malignancies

かどわき　のりみつ
門脇　則光

香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学

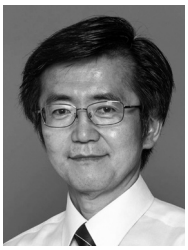
がんウイルス療法（oncolytic virus therapy）は、正常細胞内で複製せず腫瘍細胞内で選択的に複製するようにした遺伝子組換えがん治療用ウイルスを腫瘍内または静脈内に投与し、腫瘍細胞を直接的に殺傷する治療法として開発された。さらに、ウイルス療法は、腫瘍細胞の immunogenic cell death の誘導やウイルス自体による自然免疫系の刺激により腫瘍巣の免疫抑制環境を打破するとともに、放出されたさまざまな腫瘍抗原を腫瘍巣の活性化樹状細胞が貪食し、所属リンパ節において抗腫瘍 T 細胞を活性化して Cancer-Immunity Cycle を回転させる免疫療法としての側面をもつ。

ウイルス療法にはさまざまな DNA ウイルス（アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルスなど)、RNA ウイルス（麻疹ウイルス、コクサッキーウイルス、レオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、水疱性口内炎ウイルスなど）が使われており、これらのうち単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）が悪性黒色腫に対して欧米で承認され、次いでワクシニアウイルスが肝細胞がんに対し第 III 相試験に進んでいる。さらに、ウイルス療法と抗 PD-1 抗体の併用が有効であることが示されており、国内外で臨床試験が進んでいる。

もともとウイルス療法は、白血病やリンパ腫といった造血器腫瘍がウイルス感染後に自然退縮するという現象にヒントを得て始められたことから、ウイルス療法は造血器腫瘍に有効である可能性がある。これまでワクシニアウイルス、麻疹ウイルス、レオウイルス、水疱性口内炎ウイルスが多発性骨髄腫や急性骨髄性白血病に基礎研究レベルで試みられている。われわれは、HSV-1 が骨髄系、リンパ系のさまざまな造血器腫瘍に対して殺細胞効果を示し、その効果は HSV-1 レセプターである nectin-1 の発現によって決定づけられることを見いだしている。また骨髄腫に対しては、HSV-1 とレナリドミドの強い併用効果がみられる。今後免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬との併用により、固形がんのみならず造血器腫瘍に対してもウイルス療法が有望な選択肢になることが期待できる。

CURRICULUM VITAE

門脇　則光



略歴

1986 年　　京都大学医学部　卒業
1986 年　　天理よろづ相談所病院レジデント
1991 年　　京都大学大学院 医学研究科　血液病態学　大学院
1996 年　　米国 DNAX Research Institute ポストドクトラルフェロー
2000 年　　京都大学医学部附属病院　第一内科　助手
2005 年　　京都大学大学院 医学研究科　血液・腫瘍内科学　講師
2010 年　　京都大学大学院 医学研究科　血液・腫瘍内科学　准教授
2015 年　　香川大学医学部　血液・免疫・呼吸器内科学　教授　現在に至る

所属学会

日本内科学会（評議員）、日本血液学会（評議員）、日本癌学会、日本免疫学会（評議員）、日本造血細胞移植学会、日本 DDS 学会（評議員）、日本リンパ網内系学会、日本臨床腫瘍学会、日本がん免疫学会（評議員）、日本血液疾患免疫療法学会（理事）、米国血液学

iPS細胞技術を用いた抗原特異的CTLの量産 -他家移植用 “off-the-shelf” T細胞製剤の開発-

Cloning and expansion of tumor antigen-specific CTLs using the iPSC technology: toward the development of “off-the-shelf T cells”

かわもと　ひろし
河本　宏

京都大学　ウイルス・再生医科学研究所　再生免疫学分野

がんの免疫療法の領域では、細胞傷害性 T 細胞（CTL）を利用した養子免疫療法は一定の成績を上げているが、患者の末梢血の CTL は体外での増幅培養中にすぐに疲弊してしまうという問題点があった。この障壁を乗り越えるために、我々は iPS 細胞技術を用いた戦略を進めている。まず抗原特異的 T 細胞から iPS 細胞を作製する（T-iPS 細胞）。T-iPS 細胞には再構成された TCR 遺伝子が受け継がれているので、再分化誘導すると、元の T 細胞と同じ特異性をもつ CTL が再生する。iPS 細胞段階でほぼ無限に増やせるので、新鮮な CTL を必要なだけ得られる。このアイデアに基づいてまずメラノーマ抗原 MART-1 特異的 CTL の再生に成功した（Cell Stem Cell, 2013）。さらに最近、高品質な CTL の分化誘導に成功した（Cancer Research, 2016）。

最初の臨床応用へ向けては、T-iPS 細胞法ではなく、特定の TCR 遺伝子を iPS 細胞に導入することで T-iPS 細胞と同様の細胞をつくる方法の開発を進めている（TCR-iPS 細胞法）。この方法が有効であるかどうかを検証するために、WT1 抗原特異的 CTL 細胞を T-iPS 細胞法で再生し、その再生 CTL から TCR 遺伝子をクローニングして、T 細胞由来でない iPS 細胞に導入した（WT1-TCR-iPS 細胞）。その WT1-TCR-iPS 細胞から再生した CTL は WT1-T-iPS 細胞から再生した CTL と同等の抗原特異的細胞傷害活性を示したことから、TCR-iPS 細胞法は有効であると考えられた。

iPS 細胞に導入する TCR 遺伝子としては、臨床試験で有効性や安全性が確認されたものを用いようと考えている。また、CAR-T 細胞への応用も検討している。TCR 遺伝子あるいは CAR-T 遺伝子を導入する iPS 細胞としては、京都大学 iPS 細胞研究所が iPS 細胞ストックプロジェクトで作製している HLA ハプロタイプホモ iPS 細胞株を用いる予定であるが、HLA を欠失させた iPS 細胞あるいは ES 細胞を使う戦略も進めている。将来的にはこの方法を発展させて、再生 CTL バンクを構築したいと考えている。再生した CTL を凍結保存してバンク化しておけば、患者の HLA 型やがん抗原の種類に合わせた「即納可能な再生 CTL 製剤」として用いることができるようになると期待している。

CURRICULUM VITAE

河本　　宏



略歴

1986 年　京都大学医学部卒
1986 年　京都大学病院　内科研修医
1987 年　関西電力病院　内科
1989 年　京都大学病院第一内科大学院
1994 年　京都大学胸部疾患研究所　研修生
2001 年　京都大学医学部　助手
2002 年　理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター　チームリーダー
2012 年　京都大学再生医科学研究所　教授
2016 年　改組により京都大学ウイルス・再生医科学研究所　教授　現在に至る

一般口演

O-01

日本発の遺伝子改変T細胞の実用化を促進するための霊長類モデルを用いた安全性評価系の基盤整備

Infrastructure for nonclinical safety studies in non-human primates aiming for the clinical application of CAR T-cells

○田中（たなか）　美幸（みゆき）[1]、師川　紘一[1]、齋藤　章治[1]、望月　秀美[2]、下井　昭仁[2]、柳生　茂希[3]、中沢　洋三[1]

1　信州大学　医学部　小児医学教室
2　株式会社イナリサーチ
3　京都府立医科大学　小児科学教室

【背景】世界初の CAR-T 細胞医薬品 tisagenlecleucel が国内で承認され、他の血液腫瘍や固形腫瘍を標的とする新規 CAR-T 細胞の開発が期待されている。医薬品開発においては、第 I 相臨床試験の前に、非臨床安全性（毒性）試験のなかで最低限の安全性が担保される必要がある。しかし、従来の医薬品と異なり CAR-T 細胞の開発においては、サイトカイン放出症候群の評価、on-target/off-tumor 副作用の評価、xenograft モデルに起因する異種 GVHD の影響の排除、移入 CAR-T 細胞の用量設定など、従来の医薬品の毒性試験では評価・設定されていない重要項目が多く、開発の妨げとなっている。少なくとも、現在 CAR-T 細胞の開発に利用されている免役不全マウスへのヒト CAR-T 細胞の投与モデルでは、薬効・薬理評価は可能であっても、毒性の評価は困難である。そこで、1）ドナーとレシピエントの種が一致した自家モデル、2）ヒトとの抗原相同性が高い霊長類モデル、3）用量設定試験が可能な大動物モデルを用いた非臨床安全性評価系の確立が急務と考えられる。われわれは、AMED「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」のなかで、ヒトと約 95％の抗原相同性を有するカニクイザル（マウスは 50−60％の相同性）を用いた CAR-T 細胞の安全性評価系を開発しているので報告する。

【方法】医師主導試験に向けて開発を進めている､GM-CSF 受容体（GMR）CAR トランスポゾンベクターを用いて、カクニイザル末梢血から GMR CAR-T 細胞を作製した。ドナーとなった 3 匹のカニクイザルへそれぞれ 3 × 10^5/kg 個の自家 GMR CAR-T 細胞を投与し、全身状態、食餌量、体重を 2 週間観察した。その間、経時的に血液・生化学・凝固検査、サイトカイン測定、CAR-T 細胞動態検査を行い、投与 2 週間後には病理組織学的検査を施行した。

【結果】カニクイザル由来 GMR CAR-T 細胞は、11 ± 3％の抗ヒト GMR CAR を発現し、in vitro 共培養系においてヒト急性骨髄性白血病細胞株をほぼ完全に死滅させた。自家 GMR CAR-T 細胞を投与されたカニクイザル 3 匹すべての末梢血から GMR CAR-T 細胞が検出されたが、カニクイザルの一般状態に良好であった。1 匹において day 2 をピークとする一過性の IL-6 の軽度上昇がみられたが、他のサイトカインに変動はなかった。血液・生化学・凝固検査、病理学的検査の結果については本会で報告する。

【結論】日本初となる霊長類モデルによる CAR-T 細胞の予備毒性試験を実施した。5 年以内にアカデミアや国内企業が広く利用できる、遺伝子改変細胞の非臨床安全性試験のための国内基盤を整備したい。

MEMO

O-02

同種T細胞免疫療法のため強化されたステルス特性を持つ「ユニバーサルiPS細胞」の生成

Generation of “universal iPSC” with enhanced stealth ty on iPSC for allogeneic T cell immunotherapy

○王（おう）　博（はく）[1]、入口　翔一[1]、徐　淮耕[2]、早稲田真澄[1]、上田　樹[1]、上田　格弘[1]、南川　淳隆[1]、植村　靖史[3]、堀田　秋津[2]、金子　新[1]

1　京都大学　iPS 細胞研究所　増殖分化機構研究部門
2　京都大学　iPS 細胞研究所　臨床応用部門
3　日本国立がんセンター　免疫療法開発分野

A key to success of allogeneic iPSC-derived T-cell immunotherapy should be immunosuppressant-independent control of the T-cell graft rejection by host immunity. One approach to escape from the host immunity is to “stealth” the T-cell graft by antigen-modification at iPSC. Here we successfully generated cancer antigen-specific functional T cells derived from a *B2MG*, *CIITA*, and a NK-cell activating ligand triple knockout and single chain *HLA-E* transduced iPSCs. Such HLA Class I and II-null and NK-mediated killing resistant T-cell grafts were not recognized by CD8 T cells, CD4 T cells and NKG2A+ and/or DNAM+ NK cells of allogeneic recipient in vitro. Importantly, these T cells showed better survival than HLA-expressing parent iPSC-T cells in vivo model. These results suggest the feasibility of the generation of iPSC-derived T cells with a reduced allo-reactivity using CRISPR/Cas9 technology.

MEMO

O-03

NK耐性がん細胞に対するNKG2A発現抑制NK細胞による免疫細胞療法の開発

Blocking expression of inhibitory receptor NKG2A overcomes tumor resistance to NK cells.

○神谷（かみや）　尚宏（たかひろ）[1,2]、Seow See Voon[2]、Wong Desmond[2]、森尾　友宏[1]、Campana Dario[2]

1　東京医科歯科大学　小児科

2　National University of Singapore Department of Paediatrics

ペプチド結合 HLA-E による NKG2A/CD94 レセプター刺激は、NK 細胞における最大の活性化抑制機構の一つであり、腫瘍細胞の NK 細胞耐性に関与していることが知られている。約 10,000 の腫瘍サンプルにおける遺伝子発現解析の結果、NKG2A/CD94 と HLA-E の発現に相関関係がみられ、腫瘍環境において HLA-E が NK 細胞に対する免疫チェックポイントとして働いていることが示唆された。この HLA-E による抑制機構を回避するため、我々は NKG2A 陰性の活性化 NK 細胞を作成することに成功した。小胞体に結合する細胞内シグナルドメインを抗 NKG2A 一本鎖抗体に付加して PEBL（protein expression blocker）コンストラクトを作成した。このコンストラクトをレトロウイルスベクターを用いて活性化 NK 細胞に遺伝子導入したところ、細胞表面 NKG2A の効果的な抑制効果が得られた。こうして作成した NKG2A 陰性 NK 細胞は、HLA-E 陽性の腫瘍細胞に対して高い細胞障害性を示した。PEBL を用いた NKG2A 発現抑制 NK 細胞による高い細胞障害性は、抗 NKG2A 中和抗体による作用よりも強固であった。その他 NKG2A 陰性細胞においても、NKG2A の新規発現を抑制する効果が認められた。一方、細胞増幅能などの NK 細胞としての基本的な性質は NKG2A 抑制によって阻害されなかった。さらに免疫不全マウスを用いた Xenograft モデルにおいても、NKG2A 陰性 NK 細胞は HLA-E 陽性腫瘍細胞に対して高い細胞障害性を示した。以上のように NKG2A 発現を抑制することで、HLA-E による NK 細胞に対する免疫チェックポイント作用の阻害効果が得られた。この抗 NKG2A PEBLNK 細胞は既存の免疫細胞調製プロトコールで作成可能であり、今後早期に臨床応用に向けた取り組みを進めていく予定である。

MEMO

O-04

既知無血清条件における、ヒトiPS細胞由来NK細胞の誘導

Induction of Human Pluripotent Stem Cell-Derived Natural Killer Cells for Immunotherapy under chemically defined condition

○丹羽（にわ）　明（あきら）、松原　弘幸、中畑　龍俊、斎藤　　潤

京都大学　iPS 細胞研究所

次世代に向けた免疫療法の発展には、T 細胞を用いる従来型手法に加え、より幅広い標的を攻撃する自然免疫細胞の活用も重要と考えられる。その観点から、MHC 非依存的に傷害活性を発揮する NK 細胞を用いた細胞療法は、T 細胞療法を補完する手段として期待される。ヒト多能性幹細胞（hPSC）はそうした治療用 NK 細胞を得るリソースになりえるが、これまでの手法では白血病由来細胞株や血清含有培地の使用、バッチ依存性など克服すべきいくつかの問題が残されていた。そこで本研究では上記の問題を克服し、異種動物成分を含まない条件で機能的な NK 細胞を誘導することを目指した。

hPSC 株を二次元培養し、中胚葉誘導サイトカインを用いて中胚葉細胞に分化した後、造血サイトカインを順次投与することにより造血前駆細胞を経由して NK 細胞へと段階的に分化誘導を試みた。その結果、NK 細胞マーカーの一つである CD56 陽性細胞率を 80％程度の純度で選択的に誘導することが可能であった。この条件で誘導された細胞は NKG2A（抑制性 NK 受容体）や NKG2D や NKp44（活性受容体）の発現が確認でき、形態的にも直径 10−20μm で核 / 細胞質比が小さく、クロマチン網工は粗荒で細胞内顆粒を有するなど、NK 細胞の特徴をよく示していた。

次に hPSC-NK 細胞の機能を in vitro、in vivo で評価した。51Cr で標識した K562 細胞と共に 37℃で 4 時間培養したところ、hPSC-NK 細胞の殺傷害率は 23.3％と、末梢血 NK 細胞の約 50％程度の活性を示した。一方、免疫不全 NOG マウスに hPSC-NK 細胞と Luciferase 発現 K562 細胞を移植して発光強度を経時的に観察したところ、hPSC-NK 細胞共移植群で Luciferase 発光強度が有意に低下し、また生存時間解析からも共移植群でのマウス寿命の延長が観察できた。

これらの結果から、本研究の手法により無血清条件下に誘導した hPSC-NK 細胞は in vitro での白血病細胞株に対する細胞障害能、および in vivo での腫瘍増殖に対する抵抗性を発揮することがわかった。今後は、自家 PSC 由来ストロマとの共培養など、NK 細胞誘導率および機能をさらに改善する工夫も重要と考えられる。

MEMO

O-05

再発・難治性CD22陽性急性白血病に Inotuzumab ozogamicinを投与した10例の検討

Ten cases of relapsed or refractory CD22-positive acute leukemia treated with Inotuzumab ozogamicin

○小沼（こぬま） 亮介（りょうすけ）、名島　悠峰、丸毛　淳史、野口　侑真、迎　　純一、稲本　恭子、遠矢　　嵩、五十嵐愛子、小林　　武、垣花　和彦、坂巻　　壽、大橋　一輝、土岐　典子

がん・感染症センター　都立駒込病院　血液内科

序論：予後不良である再発・難治性リンパ芽球性白血病（ALL）に対し、効果が期待される Inotuzumab ozogamicin（InO）が保険適用となったが､同種移植への bridging therapy としての評価は定まっていない。
方法：2018 年 5 月から 2019 年 6 月までに InO 投与を受けた再発・難治性 CD22 陽性急性白血病の 10 例を対象に、InO の治療効果と合併症について後方視的に検討した。
結果：InO 投与を受けた患者の内訳は、Philadelphia 染色体陰性 ALL 8 例、Philadelphia 染色体陽性 ALL 1 例、混合表現型急性白血病 1 例であった。InO 投与時点での病期は、全 10 例のうち再発 7 例（うち同種移植後再発 2 例）、寛解導入不応 1 例、血液学的寛解（細胞表面抗原検査で残存病変あり）1 例、評価不能 1 例であった。InO 投与サイクル数は 1 サイクル 5 例、2 サイクル 5 例であった。InO 投与後、全 10 例のうち 9 例で完全寛解が得られ、細胞表面抗原検査で指摘可能な病変の残存は認めなかった。Philadelphia 染色体陽性 ALL の 1 例で、骨髄は寛解に至ったが中枢神経浸潤と髄外再発を認めた。2019 年 6 月 20 日の時点で全例が生存、9 例は血液学的寛解を維持していたが、1 例で同種移植後再発を認めた。観察期間の中央値は 256.5 日（range, 17−408）であった。10 例中 8 例で同種移植を施行、2 例で同種移植を調整中であった。移植前処置は骨髄破壊的前処置 3 例、骨髄非破壊的前処置 5 例であった。5 例で InO 投与後に同種移植を実施､3 例で InO 投与後同種移植前に追加治療を行った（Blinatumomab 2 例、MA 1 例）。InO 最終投与から前処置開始までの日数の中央値は 42 日（range, 21−132）であった。同種移植後 3 例で肝類洞閉塞症候群（SOS）を発症した。SOS 重症度は 2 例が severe に該当したが、集学的治療が奏効した。1 例は moderate に該当し、治療継続中であった。
結論：再発・難治性 CD22 陽性急性白血病に InO が奏効し、10 例中 9 例で完全寛解を達成した。8 例で同種移植を施行し、3 例で移植後 SOS を合併した。InO は bridging therapy として有効と考えられたが、今後症例数を増やした長期の検討が必要と考えられた。

MEMO

O-06

移植後シクロフォスファミドを用いたHLA半合致造血幹細胞移植後に再発した急性白血病に対するドナーリンパ球輸注の有効性および安全性に関する検討

Efficacy and safety profile for DLI in cases of relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic cell transplantation

○海老原理穂（えびはらみちほ）、篠原　明仁、竜崎　理子、飯塚　有希、渡邉　　彩、田中　紀奈、
石山みどり、風間　啓至、萩原將太郎、吉永健太郎、志関　雅幸、田中　淳司

東京女子医科大学病院　血液内科

【背景】移植後シクロフォスファミド（PTCy）を用いた血縁者間 HLA 半合致造血幹細胞移植は、難治性血液疾患に対する安全性と有効性が確立されつつあり、国内外で施行例が増加している。しかし、移植後再発は依然として大きな問題であり、ドナーリンパ球輸注（DLI）の安全性や有効性の確立が待たれている。

【方法】2014 年 1 月以降に当院で施行された PTCy を用いた血縁 HLA 半合致末梢血幹細胞移植について、後方視的に検討した。全例施設内の倫理委員会または医療安全を検討する会議の承認のもとに施行された。対象症例は再生不良性貧血 3 例と造血器腫瘍 10 例で、造血器腫瘍 10 例中 6 例が移植後に再発がみられた。このうち 4 例で DLI を施行しており、有効性と安全について検討が可能であった。

【症例】DLI を施行した症例の原疾患は急性骨髄性白血病（AML）2 例、急性リンパ性白血病（ALL）2 例（Ph 陽性と陰性各 1 例）、移植時の年齢中央値は 59.5 歳（31 - 63）、性別は女性 3 例、男性 1 例であった。移植時の病期は寛解期 2 例、非寛解期 2 例（寛解導入不応 1 例、臍帯血移植後再発 1 例）、前処置は JSCT 研究会プロトールに準じて FLU/Bu/TBI 4Gy（3 例）、FLU/TBI 12Gy（1 例）、GVHD 予防は全例で tacrolimus/mycophenolate mofetil + PTCy を用いた。好中球生着中央値は移植後 16 日（15 - 18）であり、2/4 例で Grade Ⅱの急性 GVHD を認めた。移植後再発までの期間は中央値 128 日（96 - 292）、再発後初回 DLI 開始までの期間は中央値 46.5 日（27 - 64）、生存者の DLI 後観察期間は中央値 78 日（41 - 96）、生存者の移植後観察期間は中央値 288 日（205 - 426）であった。ALL2 例は再発後に blinatumomab を投与し血液学的寛解が得られ、その追加治療として blinatumomab の休薬期間に DLI を施行した。AML2 例は移植後再寛解導入療法に不応であり、救援療法として DLI を施行した。DLI の回数の中央値は 2 回（1 - 5）、1 回あたりの投与 CD3 陽性リンパ球数は、初回は全例 1 ～ 5 × 10^5/kg とし、重篤な副作用がないことを確認し、2 回目以降は 2 ～ 5 倍ずつ漸増した。なお、全ての症例で T cell キメリズムがドナー型であることを確認した。DLI 後の副作用としては、1 例は初回 DLI 後に一過性の発熱と気管支炎症状を認めた。1 例は 2 回目の DLI 後に発熱と紅斑を認め、1 例は 4 回目の DLI 後に紅斑を認めた。いずれも DLI 後の GVHD 様反応と推定されステロイド全身投与により改善し、後遺症はみられなかった。全例で DLI 後に治療効果が認められ、AML の 2 例は病勢の進行を抑制できた。1 例は感染症により再発後 486 日に死亡したが、1 例は再発後 160 日以上が経過し生存している。ALL の 2 例は現在も血液学的寛解を維持しており、再発後日数の平均値は 106 日であった。

【結語】血縁 HLA 半合致末梢血幹細胞移植後急性白血病再発に対して 4 例に DLI を施行し、いずれも有効であった。DLI 後に GVHD 様反応がみられたが、ステロイド投与により改善した。DLI の初回投与量を 1 ～ 5 × 10^5/kg とし、以後漸増するプロトコールは有用性と安全性が推認された。今後症例数を増やして検討していくことが必要と考えられる。

MEMO

O-07

神経芽腫に対するKIRリガンド不一致同種臍帯血移植後の移植片対腫瘍効果による骨髄MRDの消失

Disappearance of MRD in bone marrow demonstrates graft versus neuroblastoma effect after KIR-ligand mismatched allogeneic CBT

○西尾（にしお） 信博（のぶひろ）[1,2]、市川 大輔[1]、今屋 雅之[1]、山森 彩子[1]、若松 学[1]、三輪田俊介[1]、成田幸太朗[1]、吉田 太郎[1]、北澤 宏展[1]、濱田 太立[1]、谷口理恵子[1]、西川 英里[1]、川島 希[1]、奥野 友介[1,2]、成田 敦[1]、高橋 義行[1]

1 名古屋大学大学院 医学系研究科 小児科学
2 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部

【背景】高リスク神経芽腫（NB）は、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）を含む集学的治療にも関わらず予後不良で、新規治療法の開発が急務である。近年、急性骨髄性白血病に対する同種移植において、ドナー NK 細胞が、レシピエントの HLA に抑制されない killer immunoglobulin like receptor（KIR）を持つ場合（KIR リガンド不一致）、移植後の再発が有意に低下することが報告されている。また NB においても、NK 細胞が自己の HLA に抑制されない KIR を持つ場合、HDC/aPBSCT 後の生存率が有意に良好であったと報告されている。我々は高リスク NB 患者に対し、同種免疫による抗腫瘍効果を期待した、KIR リガンド不一致臍帯血移植（CBT）を行ってきたが、骨髄転移のある NB 患者においては、骨髄 MRD を測定することにより治療反応性の評価が可能である。そこで我々は、KIR リガンド不一致 CBT 前後に骨髄 MRD を測定することにより、CBT による治療反応性を評価した。

【対象と方法】当院で KIR リガンド不一致 CBT が行われた患者のうち、CBT 前に骨髄 MRD が陽性であった 7 例を対象とした。骨髄 MRD の評価には、リアルタイム PCR 法を用いて、PHOX2B、TH を測定した。骨髄サンプルは両側後腸骨棘より採取し、PHOX2B か TH のどちらか一方が検出感度以上であった場合、陽性とした。

【結果】診断時年齢は中央値 4.1 歳（範囲 2.8−7.7 歳）、CBT 時年齢は中央値 5.8 歳（範囲 5.3−8.8 歳）であった。CBT 前の化学療法は中央値 16 コース（範囲 13−24 コース）で、5 例は HDC/aPBSCT が行われていた。移植前の病期は全例部分寛解であった。移植前の前処置は、メルファラン 180 mg/m2＋TBI 12Gy が 4 例、フルダラビン 120mg/m2＋メルファラン 140 mg/m2＋TBI 2Gy が 3 例であった。HLA は血清 5/6 マッチが 3 例、4/6 マッチが 4 例であった。KIR/KIR リガンドの不一致は、ドナー C1/C2 からレシピエント C1/C1 が 5 例、ドナー Bw4＋かつ A11＋からレシピエント Bw4- かつ A11- が 1 例、ドナー A11＋からレシピエント A11- が 1 例であった。移植後のフォローアップ期間は中央値 2.0 年（範囲 1.2−3.7 年）であった。全例で生着が得られ、また全例で急性 GVHD、慢性 GVHD を発症しなかった。移植後 2、3、8、10、12 カ月で 7 人中 5 人（71％）が CBT 後に MRD 陰性となった。とりわけ 2 例では MRD は最終的に移植後 8、12 カ月で陰性となり、最終フォローアップ 23、36 カ月まで陰性を維持している。MRD 陰性を達成しなかった 2 例中、1 例は移植後 11 カ月時点で 2 log 以上 MRD が増加し脳転移を発症したが、1 例では CBT 後 1 年以上再燃していない。

【結語】移植後数ヶ月ののちに MRD が消失している症例では、KIR リガンド不一致同種臍帯血移植後の移植片対腫瘍効果を示唆している。

MEMO

O-08

再生不良性貧血患者の白血球では、異なるHLAクラスIアレル間に共通するナンセンス変異が高頻度に検出される

Identification of a common nonsense mutation across different HLA class I alleles frequently detected in patients with aplastic anemia

○水牧（みずまき）　裕希（ひろき）[1]、細道　一善[2]、井美　達也[1]、材木　義隆[1]、細川　晃平[1]、片桐　孝和[3]、
高松　博幸[1]、小澤　龍彦[4]、東　史啓[5]、岸　裕幸[4]、田嶋　敦[2]、中尾　眞二[1]

1　金沢大学　医薬保健研究域　医学系　血液内科
2　金沢大学　医薬保健研究域　医学系　革新ゲノム情報学分野
3　金沢大学　医薬保健研究域　保健学系　病態検査学講座
4　富山大学大学院　医学薬学研究部　免疫学教室
5　関東甲信越ブロック　血液センター　検査部検査三課

【背景】再生不良性貧血（AA）は、造血幹細胞（HSC）上の特定の HLA class・アレルによって提示される何らかの自己抗原ペプチドを細胞傷害性 T 細胞（CTL）が認識することによって発症するとされている。一部の AA 患者に検出される「6 番染色体短腕のヘテロ接合性喪失（6pLOH）による HLA クラス I アレル欠失白血球（HLA-LL）」の存在は、CTL による HSC の攻撃によって AA が発症する最も直接的な証拠と考えられている。我々は、6pLOH 陽性 AA 患者顆粒球の HLA 遺伝子を次世代シーケンサーで詳細に解析したところ、*A*02:06*、*B*40:02*、*B*54:01* などの限られた HLA クラス I アレルに機能喪失型変異が高頻度に検出されることを明らかにした。さらにその解析過程で、欠失が起こりやすい HLA クラス I アレルの exon 1 に、異なる HLA 間で共通するナンセンス変異（X 変異）がしばしば検出されることを明らかにした。この X 変異を検出する簡易な方法が開発できれば、HLA タイピングを事前に行うことなく、免疫病態の有無を迅速に判断することができるようになる。
【方法】X 変異を高精度で検出するため、HLA-A, B 遺伝子のそれぞれの exon 1 領域を増幅させるプライマーセットと、X 変異および正常配列に特異的にハイブリダイズするプローブセットを設計し、AA 患者の末梢血由来 DNA を QX200 Droplet digital PCR（ddPCR）system（Bio-rad 社）用いて解析した。カットオフ値は、X 変異 DNA の希釈系列を用いた感度検定と、健常者 24 名の結果から 0.07％とした。【結果】AA 患者 328 例（男性 158 例、女性 170 例；年齢中央値 63.5 歳（11 ～ 93 歳）；6pLOH 陽性 83 例、6pLOH 陰性 245 例）を検索したところ、X 変異は、6pLOH 陽性 83 例中 55 例（66％）、6pLOH 陰性 245 例中 41 例（17％）、AA 患者全体では 328 例中 96 例（29％）で検出された。X 変異の VAF 中央値は 0.6％（範囲、0.074−21.3％）であり、ディープシークエンスでも検出できない「VAF が 1％未満の例」は X 変異陽性 96 例中 61 例（64％）であった。6pLOH 陽性例 55 例において X 変異を持つクラス I アレルは *A*02:06*（n ＝ 11）、*A*31:01*（n ＝ 3）、*B*40:02*（n＝26）、*B*54:01*（n ＝ 6）、その他（n ＝ 9）であった。未治療 AA 例 272 例を対象として、別の免疫病態マーカーである PNH 型血球と X 変異との関係をみたところ、125 例（46％）が PNH 型血球のみ陽性、52 例（19％）が PNH 型血球と X 変異両者陽性、23 例（9％）が X 変異のみ陽性、71 例（26％）が両者とも陰性であった。従来は免疫病態の有無を判断することが困難であった「PNH 型血球陰性例」94 例中 23 例（24％）で VAF 0.087−8.7％の X 変異が検出された。6pLOH 単独陽性例を合わせると、328 例中 124 例（38％）が HLA-LL 陽性と判定された。HLA-LL 陽性例と HLA-LL 陰性例を比較すると、HLA-LL 陽性例は HLA-LL 陰性例よりも有意に重症度が高く（$P < 0001$）、免疫抑制療法の奏効率が高い傾向がみられた（$P = 0.07$）。
【結語】ddPCR を用いて X 変異を検出することにより、造血不全における免疫病態を、HLA をタイピングすることなく、迅速に診断できることが示された。また、微少な X 変異を検出することにより、これまでは AA の自己抗原提示に関与していないと考えられていた 8 種類のクラス I アレルが、新たに AA のリスクアレルとして同定された。

MEMO

O-09

急性骨髄性白血病に対するWT1ワクチン療法の現状および今後の展望

Present status and future prospects of WT1 vaccine therapy against acute myeloid leukemia

○中田　潤[1]、中江　吉希[2]、川上　学[2]、森本創世子[3]、中島　博子[4]、藤木　文博[4]、
西田　純幸[5]、保仙　直毅[6]、坪井　昭博[3]、尾路　祐介[7]、岡　芳弘[6]、杉山　治夫[4]

1　大阪大学　医学部　生体情報科学
2　日本生命病院　血液・化学療法科
3　大阪大学　医学部　癌ワクチン療法学寄附講座
4　大阪大学　医学部　癌免疫学共同免疫講座
5　大阪大学　医学部　呼吸器・免疫内科学
6　大阪大学　医学部　癌幹細胞制御学寄附講座
7　大阪大学　医学部　機能診断科学

血液学的寛解の獲得後にどのように寛解維持率を高めるかは、急性骨髄性白血病の治療戦略において重要な要素の 1 つである。この観点において、化学療法完遂後の維持療法としての WT1 ペプチドワクチン療法が注目されている。2017 年～ 2018 年に本邦・米国・欧州のそれぞれ独立したグループより、化学療法後の維持療法としての WT1 ペプチドワクチン療法がヒストリカルコントロールに比し有望な臨床結果を示す論文が報告された。我々のグループは「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：000015870）を行い、2017 年に 20 例での中間結果を論文報告した。中間解析では 2 年無病生存率が 25%、2 年全生存率が 40%とヒストリカルコントロールに比し極めて良好な結果であった。2019 年現在では症例の集積は完遂しており解析可能症例は 30 例となっている。2 例がまだ観察期間中ではあるが 30 例の全症例解析でもほぼ同等の結果である。また、免疫動態の解析結果からは、WT1 ワクチン療法前の WT1 特異的 CTL 頻度が治療効果の予測因子となりうることが分かった。我々はこの WT1 特異的 CTL をシークエンスレベルで 1 細胞ごとに TCR 同定し、WT1 ワクチン療法中のクロナリティの推移を数例において解析した。WT1 ワクチン療法前より WT1 特異的 CTL は数種類のクローンを中心としたオリゴクロナリティを認めた。また、WT1-235 ペプチドに対する免疫反応は患者毎に違うクローンを利用することが分かった。更に治療効果が一過性で再発した 1 症例では再発時には主クローンは消失しオリゴクロナリティも消失していた。一方、治癒したと思われる 1 症例では主クローンが 1 年以上の長期にわたり高頻度に保持されることが明らかとなった。これらの免疫解析の結果は WT1 ワクチン療法は化学療法中に誘導された WT1 特異的 CTL 反応を増強・維持することによりその臨床効果を示すことを示唆した。

本臨床試験結果を受け、我々は次のステップとして WT1 を標的とした治療用がんペプチドワクチンを用いた医師主導 Phase2 試験を 2020 年度より実施できるよう計画している。本治験の概要やデザインについて紹介する。

MEMO

O-10

腫瘍由来エクソソームを介した免疫受容体CD300a による制御性T 細胞の制御機構

CD300a regulates tumor infiltrating Treg cells through sensing tumor-derived exosomes

○中澤（なかざわ）　優太（ゆうた）[1]、小田ちぐさ[1]、渋谷　彰[1,2]

1　筑波大学　医学医療系　免疫制御医学研究室
2　筑波大学　生存ダイナミクス研究センター

制御性 T 細胞（Treg）や、腫瘍細胞より放出されるエクソソームは、抗腫瘍免疫に大きな影響を与えることが近年の報告から明らかとなってきた。しかし、腫瘍内の Treg がどのように腫瘍微小環境に蓄積し、維持されているのか、また腫瘍由来のエクソソームが、いかにして抗腫瘍免疫応答を逃避しているかは未だ不明な点が多い。

当研究室では、樹状細胞上の抑制性免疫受容体 CD300a が、死細胞上のフォスファチジルセリン（Phosphatidylserine; PS）と結合し、腸管において共生細菌からの IFN-b 産生シグナルを抑制することで Treg を制御していることを明らかにしてきた（Nakahashi-Oda et al. *Nat Immuol*）。しかし、腫瘍環境における CD300a の機能は未だ不明であったため、B16 メラノーマ細胞を皮内移植する担癌モデルを CD300a 遺伝子欠損マウス（CD300a KO）を用いて作製した。その結果、野生型（WT）と比べて CD300a KO で腫瘍径が増大し、生存率並びに $CD8^+$ 細胞からの IFN-g 産生が低下し、その一方で Treg の割合が増加していた。また、コンディショナル KO マウス（*Cd300a*$^{fl/fl}$*Itgax*Cre ）でも同様の結果が認められた。また、CD300a KO 由来の腫瘍浸潤樹状細胞では、*Ifn-b*mRNA の発現が WT と比較して亢進していた。CD300a KO 由来の骨髄由来樹状細胞（BMDCs）では、B16 細胞の培養上清を加えたのみで *Ifn-b*mRNA 発現が亢進したことから、培養上清中に IFN-b の産生を促す物質、および CD300a のリガンドである PS が含まれていることが示唆された。PS は死細胞のみではなく、小型膜小胞であるエクソソームにも露出していることから、B16 細胞培養上清よりエクソソームを単離して、BMDCs に加えたところ、CD300a KO BMDCs ではやはり、*Ifn-b*mRNA 発現が亢進した。また、エクソソームの合成阻害薬（GW4869）を B16 担癌マウスに投与すると、WT および CD300a KO マウスにおける腫瘍径、および腫瘍に浸潤する Treg の割合に有意な差を認めなくなった。以上より、腫瘍由来のエクソソームが、樹状細胞からの IFN-b の産生を介して、腫瘍内 Treg を増加させている経路が示唆され、この経路をエクソソーム上の PS をリガンドとする免疫抑制受容体 CD300a が抑制していると考えられた。この結果は、腫瘍進展における免疫抑制性受容体 CD300a の新たな機能を明らかにしたとともに、腫瘍由来エクソソームが腫瘍に浸潤する Treg の数を制御している可能性を示した。

MEMO

O-11

移植後シクロホスファミドは制御性T細胞増幅を介してB細胞性免疫再構築を促進する

PTCy Promote Naïve B Cell Recovery coordinated with Early Treg Expansion; Possible mechanism for preventing chronic GVHD

○岩本（いわもと）　美紀（みき）、松岡　賢市、廻　　勇輔、杉浦　弘幸、池川俊太郎、近藤　　匠、
中村　　真、三道　康永、前田　嘉信

岡山大学　大学院　医歯薬総合研究科　血液腫瘍呼吸器内科学教室

移植後シクロホスファミド（PTCy）は、アロ反応性活性化 T 細胞を選択的に除去する一方で、制御性 T 細胞の再構築は阻害しないことが知られており、非常に有効な急性 GVHD 予防法として確立した。しかしながら、PTCy 後の T 細胞系列の再構築についての検討が進む中、B 細胞系列の再構築については不明な点が多い。我々は今回、PTCy ハプロ移植後の B 細胞回復を、マウスモデルおよびヒト臨床検体から検討した。まずマウスモデルでは致死的照射後の BDF1 レシピエントに B6 ドナーより移植し、day3 にシクロフォスファミド 100mg/kg を投与、day21 の B 細胞サブセットの組成を検討した。PTCy 群では、非 PTCy 群に比して、day21 における脾臓中の総 B 細胞数が大きく増加していた（median 28.0 vs 3.74, $p < 0.05$）。PTCy 群の B 細胞はほとんどがドナー幹細胞から分化したナイーブ B 細胞であったが、非 PTCy 群の B 細胞ではドナーグラフト由来の活性化 B 細胞の残存が認められた。この差は、移植時のグラフトから制御性 T 細胞を除去すると部分的にキャンセルされた。次に様々な方法で移植を実施された 31 名の患者より、経時的に血液検体を採取し、末梢血単核球をフローサイトメトリーで解析した。HLA 不適合移植では、HLA-flow 法によりサブセット別に移植後早期キメリズムをフォローした。ATG-haplo、CBT と比較して、PTCy-haplo では、移植後 2 週時点でのドナーキメリズムの獲得は最も遅い結果であったが、4 週目までに各サブセットで完全ドナーキメリズムの獲得を確認した。8 週目の B 細胞サブセット解析では、ATG-haplo と比べて PTCy-haplo と CBT では B 細胞中の transitional B 細胞の割合が高く（average; 8.5％ vs 76.0％ vs 71.2％）、B 細胞中の switched memory B 細胞の割合は低いことがわかった（average; 21.6％ vs 2.8％ vs 1.1％）。興味深いことに、HLA 適合移植においては、血縁・非血縁を問わず、transitional B 細胞の割合が高く switched memory B 細胞の割合が低い患者では急性 GVHD grade Ⅱ以上の発症が少なく、transitional B 細胞の割合が低く switched memory B 細胞の割合が高い患者では急性 GVHD grade Ⅱ以上の発症が多いことがわかった。さらに PTCy-haplo 移植において、移植後 4 週目の CD4 中の Treg の割合と移植後 8 週目の B 細胞中の switched memory B 細胞の割合は逆相関を示した（$r^2 = 0.82$）。これらの結果から、移植後早期の強力なアロ反応は B 細胞再構築の異常を誘導しうること、PTCy 法は移植後早期の免疫反応を調整することで B 細胞再構築を正常化すること、この効果には少なくとも部分的にドナー由来 Treg の増加が関与していることが示唆された。

MEMO

O-12

MEK阻害薬トラメチニブは異種移植においてGVHDを抑制しつつT細胞免疫の再構築を促進する

MEK inhibitor trametinib enhances diverse T cell reconstitution with suppressing xenogeneic GVHD

○村主（むらぬし）　啓行（ひろゆき）[1]、板村　英和[2]、進藤　岳郎[1,2]、北浦　一孝[3]、岡田　誠治[4]、新井　　理[5]、
鈴木　隆二[6]、高折　晃史[1]、木村　晋也[2]

1　京都大学大学院　医学研究科　血液・腫瘍内科学
2　佐賀大学　血液・呼吸器・腫瘍内科
3　レパトアジェネシス株式会社
4　ヒトレトロウイルス学共同研究センター
5　ビッツ株式会社
6　相模原病院　臨床研究センター

＜緒言＞同種造血幹細胞移植において、GVHD を制御しつつ免疫再構築を促進することは重要である。MEK 阻害薬が GVHD を抑制しつつ抗ウイルス免疫や GVT 効果を温存することを、我々は示してきた（Shindo, *Blood.* 2013; Itamura, Shindo, *JCI Insight.* 2016）。本研究では異種移植モデルにおいてヒト T 細胞受容体（T-cell receptor：TCR）レパトアの解析を行い、MEK 阻害薬が免疫再構築に与える作用について検討した。

＜方法＞ NOJ マウス（NOD/Scid/Jak3^{null}）に全身放射線照射を行い、ヒト末梢血単核球を経静脈的に輸注した。カルシニューリン阻害薬タクロリムスと MEK 阻害薬トラメチニブで治療介入を行った。TCR レパトア解析は次世代シークエンサーを用いて adapter ligation PCR 法で解析した（Shindo, *Oncoimmunol.* 2018）。

＜結果＞トラメチニブを day 0 から 30 まで投与すると、無治療群に比較して生存期間が延長した（中央値：88 日 vs 46 日、$p < 0.01$）。さらに末梢血へのヒト白血球の生着が促進されたが（day 30 の末梢血中ヒト CD45$^+$細胞：11.0％ vs 2.5％）、肺へのヒト白血球浸潤は抑制されていた（day 60 の肺内ヒト CD45$^+$細胞：1.5％ vs 6.5％）。無治療群では day 30 の脾臓、肝臓、肺において TCR レパトアが特定のクローンに偏っていたが、トラメチニブ群ではそれらの臓器において TCR レパトアの多様性が維持されていた。次に day 14 まで無治療として GVHD の徴候発現を確認した後、day 15 から 28 までトラメチニブまたはタクロリムスによる治療介入を行った。タクロリムス群では day 14 から 28 にかけて GVHD スコアの改善を認めたが TCR レパトアの偏りはさらに悪化した。しかしトラメチニブ群では GVHD スコアの改善を認めただけでなく、TCR レパトアの多様性が維持されていた。

＜結語＞ GVHD の発症は TCR レパトアの偏りと関連しており、トラメチニブは GVHD を制御しつつ T 細胞免疫の多様な再構築を促進した。本結果は MEK 阻害薬の選択的免疫抑制を T 細胞クローンレベルで説明するもので、本薬剤の臨床応用が期待される。

MEMO

O-13

中枢神経白血病 xenograft mouse model を用いた *piggyBac* CD19 CAR-T細胞脳室内直接投与の有効性の検討

Direct delivery of piggyBac CD19 CAR T cells has potent anti-tumor activity against CNS-ALL in a xenograft mouse model

○田中（たなか）　邦昭（くにあき）[1]、加藤　　格[1]、田中　美幸[2]、盛田　大介[2]、松田　和之[3]、高橋　義行[4]、
梅田　雄嗣[1]、平松　英文[1]、中畑　龍俊[5]、足立　壯一[6]、滝田　順子[1]、中沢　洋三[2]

1　京都大学大学院　医学研究科　発達小児科学講座
2　信州大学医学部　小児医学教室
3　信州大学医学部　保健学科
4　名古屋大学大学院医学研究科　小児科学
5　京都大学 iPS 細胞研究所　基盤技術開発部門　創薬技術開発室
6　京都大学大学院医学研究科　人間健康科学

背景：CD19 CAR-T 細胞治療は、再発・難治の B 細胞性急性リンパ性白血病に対する非常に有効な治療として報告されている。しかし、活動性の中枢神経病変（CNS-ALL）を合併した症例、及び、中枢神経単独再発症例は治療対象から除外されていることが多い。そのため、CNS-ALL に対する治療効果の検討は少数例の報告にとどまり十分な検討はなされていない。また、CD19 CAR-T 細胞治療では致命的なサイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome; CRS）及び神経毒性の有害事象が報告されている。CNS-ALL に対して CAR-T 細胞治療はより有効な治療方法と期待されるが、臨床応用には pre-clinical な検討が必要不可欠である。そこで今回我々は、マウスの脳室内に直接細胞を投与する実験系を確立し、CNS-ALL に対する新しい治療方法としての CAR-T 細胞髄注治療の有効性と安全性を検討した。
方法と結果：CD19 CAR-T 細胞は、健常成人から提供された T 細胞に piggyBac system を用いて CAR 遺伝子を導入することによって作成した。まず、NOD/Shi-scid/IL-2Rγnull（NOG）マウスに Luciferase を発現した pre-B ALL 細胞株を脳室内に移植し、7 日後に生着を確認した後、CD19 CAR-T 細胞を脳室内直接投与、もしくは、尾静脈より静注した。その後、IVIS imaging、体重、体温、臨床徴候を経時的に評価した。CAR-T 投与後 40 日の時点で、Mock-T 脳室内投与群で 5 個体中 2 個体（2/5）が腫瘍死し、CAR-T 静注群では 2/5 の個体で病変が消失しなかった。一方で CAR-T 脳室内投与群では 6/6 の全ての個体が生存し病変が消失していた。投与後 4 日の時点で flowcytometry 及び病理学的に中枢神経組織を検討すると、CAR-T 静注投与群では ALL 細胞の残存を認め human CD3 陽性細胞が検出されなかった。一方、CAR-T 脳室内投与群では ALL 細胞が消失し human CD3 陽性細胞が検出された。CAR-T 投与に伴う有害事象の評価については、CAR-T 脳室内投与群で投与後に体重減少・体温低下が認められたが、数日後には完全に回復した。明らかな神経症状は全ての個体で認められず、中枢神経を病理学的に検討したが重篤な有害事象に伴う変化は認めなかった。投与後 4 日・10 日のタイミングで髄液・血清で、同時にヒト細胞由来、マウス細胞由来のサイトカインを測定したが、Mock-T 脳室内投与群、CAR-T 静注投与群、CAR-T 脳室内投与群で有意な差は検出されなかった。
結語：免疫不全マウスを用いた CNS-ALL 異種移植モデルにおいて、CD19 CAR-T の脳室内投与は重篤な CRS や神経毒性は認めることなく、静脈内投与よりも優れた効果が認められた。

MEMO

O-14

新規一本鎖抗体作製技術を応用した次世代型CAR-T細胞の開発研究

Development of next-generation CAR-T cell therapy using antitumor scFvs optimized by a novel cell-based screening system

○越智（おち） 俊元（としき）[1,2]、丸田　雅樹[1]、谷本　一史[1]、藤原　　弘[3]、竹中　克斗[1]、安川　正貴[2]

1　愛媛大学　大学院医学系研究科　血液・免疫・感染症内科学講座
2　愛媛大学　プロテオサイエンスセンター　免疫制御学部門
3　三重大学　大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学

【背景】がんに対する免疫療法は新たな治療法として注目されている。その中の 1 つとして、キメラ抗原受容体（CAR: chimeric antigen receptor）遺伝子導入 T 細胞は、難治性 CD19 陽性造血器腫瘍に対して目覚ましい治療効果を発揮した。CAR の抗原認識部位である一本鎖抗体（scFv: single chain fragment variable）は、T 細胞を適切に活性化するために重要な働きを担っているが、これまでに報告された scFv は、標的抗原への結合性を視点にスクリーニングされており、scFv 作製方法と CAR 遺伝子作製方法との間に解離が生じている。今回我々は、CAR と scFv ライブラリーとを組み合わせ、T 細胞を用いてスクリーニングを行い、CAR に適した scFv レパトアを作製する新規手法を見出した。本手法を用いて、がん細胞表面に表出している HLA/ ペプチド複合体、HLA と異なる標的抗原をそれぞれ認識する scFv レパトアの同定が可能か検討を行った。

【方法】HLA-A*02：01/NY-ESO-$1_{157-165}$ ペプチド複合体（A2/NY-ESO-1_{157}）、ならびに CD19 分子をモデル抗原とした。ヒト末梢血 B 細胞を回収した後、5'RACE 法を用いて免疫グロブリン可変領域遺伝子ライブラリーを構築した。既知の A2/NY-ESO-1_{157} 特異的抗体（clone 3M4E5）、CD19 特異的抗体（clone 18）の軽鎖、もしくは重鎖可変領域遺伝子と、重鎖もしくは軽鎖ライブラリー遺伝子とをリンカー配列で繋いで、標的特異的 scFv ライブラリーを作製した。scFv ライブラリー遺伝子を第二世代 CAR（CD28/CD3ζ）に組み込んで CAR ライブラリーとし、末梢血 T 細胞に遺伝子導入後、増幅した抗原特異的 CAR-T 細胞を回収して新規 scFv を同定した。T 細胞の標的特異性を確認するために、HLA テトラマーに加え、CD19 細胞外ドメインをもとに CD19 ダイマーを作製して解析に用いた。また、細胞内サイトカイン染色、CD69 染色により CAR-T 細胞の機能的解析を行った。

【結果】既知の A2/NY-ESO-1_{157} 特異的重鎖ならびに軽鎖を利用した scFv ライブラリーから、新しい scFv を構成する軽鎖、重鎖を同定した。片鎖を変化させることで、A2/NY-ESO-1_{157} に対する結合的親和性と機能的親和性は幅を持って変化した。新たに同定した clone L1 は、内在性に発現する A2/NY-ESO-1_{157} を認識し、既存の scFv と比較して高い標的親和性を示した。一方、標的ペプチドのアラニン置換解析によって、交差反応性のリスクは既存の scFv と比較して低いことも明らかとなった。重要なこととして、一部の新規 scFv（clone L52）においては、ペプチド配列に依存せず HLA-A*02：01 分子を認識したことから、本手法によって scFv 立体構造と標的認識様式とをある程度大きく変化させることが可能であることも示唆された。CD19 scFv に関しても、scFv ライブラリーを導入した CAR-T 細胞を作製し CD19 ダイマー陽性細胞を得たため、新規 CD19 特異的 scFv を構成する軽鎖、重鎖の同定を現在行っているところである。

【結論】scFv ライブラリーを CAR-T 細胞に組み込み、CAR-T 細胞療法に適した scFv の同定に成功した。本手法は様々な標的抗原に応用可能であると考えられ、scFv が重要な役割を担う次世代免疫療法の発展に繋がる可能性がある。

MEMO

O-15

PD-1リガンドを標的とした新規キメラ抗原受容体T細胞の作製

Development of novel chimeric antigen receptor targeting PD-1 ligands in cancer cells

○申（しん）　将守（ちゃんす）、久保　暢大、笠原　靖史、岩渕　晴子、今村　　勝、今井　千速

新潟大学医歯学総合病院　小児科

【目的】キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法は難治性の造血器腫瘍に対し顕著な効果を示したが、固形腫瘍に対する有効性は十分に示されていない。固形腫瘍における CAR-T 療法の効果を低減する機序として様々な免疫回避機構が知られており、その一つである免疫チェックポイント分子による CAR-T 細胞の疲弊化に対し抗 PD-1 抗体を併用する試みが報告されている。一方で、CAR-T 療法後の再発機序として腫瘍細胞表面からの標的抗原の消失による CAR-T 細胞の認識回避が報告されている。その克服のためには腫瘍において必要不可欠な抗原を CAR の標的として選択する必要がある。今回我々は、腫瘍の免疫回避機構に重要な役割を果たしている PD-1 リガンドを標的とする CAR（Anti-PDL CAR）を作製し、小児固形腫瘍細胞株に対してその効果を検証した。

【方法】PD-1 の細胞外ドメインを CAR の抗原標的部位として用いた。CD8α、CD28、41-BB といった様々な分子のヒンジ、細胞膜貫通ドメイン、細胞質内ドメインと組み合わせ、CAR の細胞表面発現について検討した。次に、様々な固形腫瘍細胞株において PD-1 リガンドの発現を検討した。また、CAR-T 療法後の腫瘍における PD-1 リガンド誘導を確認するため、CD19-CAR-T 細胞と Raji（Burkitt lymphoma 腫瘍株）を共培養した上清（Conditioned medium, CM）により各種細胞株を刺激し、PD-1 リガンド発現の変化を調べた。最後に、Anti-PDL CAR-T と各種細胞株とを共培養し、その細胞障害性について検討した。

【結果】PD-1 のヒンジドメインと、PD-1 もしくは CD28 の細胞膜貫通ドメインを使用した CAR は良好な細胞表面発現を認めたが、CD8αのヒンジおよび膜貫通ドメインを持つ CAR は細胞表面発現を認めなかった。細胞表面発現が良好であった Anti-PDL CAR を T 細胞へ遺伝子導入したところ細胞の増殖は不良であった。T 細胞自身が活性化後に PD-1 リガンドの強い発現を認めたことから fratricide が起こるものと考えられ、遺伝子導入後の初期に培養液中へ抗 PD-1 抗体を加えることで良好な細胞増殖が得られた。次に、小児期に好発する固形腫瘍である骨肉腫（NOS10、SaOS2、U2OS）、神経芽細胞腫（SK-N-SH、IMR32）、横紋筋肉腫（RMS-YM）、さらに膠芽腫（A172、T98G、U251MG）といった細胞株について PD-1 リガンドの発現を確認したところ、全ての細胞株において PD-L1 の発現を認めた。また、各種細胞株を CM で刺激したところ、全ての腫瘍株で PD-L1 の発現が増強された。Anti-PDL CAR-T はこれらの腫瘍に対して細胞障害性を認め、CM 刺激による PD-1 リガンド誘導後では細胞障害性のさらなる増強を認めた。

【結論】PD-1 リガンドは様々な固形腫瘍に発現しており、CAR の標的抗原として有用である可能性がある。脳腫瘍を含む小児固形腫瘍では適切な標的抗原が限られており一次治療としての利用可能性もある一方で、PD-1 リガンドは腫瘍の免疫回避機構において重要な抗原であり、CAR-T attack 後に強く誘導され得ることから、Anti-PDL CAR は別の分子を標的とした CAR-T 療法に続く二次治療、もしくは他の標的抗原と組み合わせた dual targeted CAR-T の候補となり得るのではないかと思われる。

MEMO

O-16

すい臓癌に対する腫瘍溶解ウイルス併用抗mesothelin CART細胞療法

Combined anti-mesothelin CART cells with cytokine-armed oncolytic adenoviruses for the treatment of pancreatic cancer

○渡邊（わたなべ）　慶介（けいすけ）[1,2]、Luo Yanping[2]、Da Tong[2]、Guedan Sonia[2,3]、Ruella Marco[2,3]、Scholler John[2]、Keith Brian[2]、Young Regina[2]、Engels Boris[4]、Sorsa Suvi[5,6]、Siurala Mikko[5,6]、Havunen Riikka[5,6]、Tähtinen Siri[5]、Carrascón Víctor[5,6]、Hemminki Akseli[5,6,7]、June Carl[2,3,8]

1　名古屋大学　血液内科
2　Center for Cellular Immunotherapies, University of Pennsylvania
3　Parker Institute for Cancer Immunotherapy, University of Pennsylvania
4　Department of Immuno-Oncology, Novartis Institutes for BioMedical Research
5　Cancer Gene Therapy Group, Faculty of Medicine, University of Helsinki
6　TILT Biotherapeutics Ltd
7　Helsinki University Comprehensive Cancer Center
8　Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania

---

CD19 に対するキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞（CD19-CART 細胞）療法は、急性リンパ性白血病および非ホジキンリンパ腫に対する有効性が証明され、二つの CD19-CART 細胞製剤（Kymriah™、Novartis および Yescarta™、Kite）が米 FDA に承認された。しかしながら、CART 細胞療法の固形腫瘍に対する明らかな有効性は未だ示されていない。実際、ペンシルバニア大学細胞免疫療法センターではすい臓癌等に発現する mesothelin を標的とした CART 細胞（meso-CART 細胞）療法を臨床応用しているが、その免疫抑制的な腫瘍環境等の影響により効果は不十分である。そこで、我々は、サイトカイン（TNF-a/IL-2）をコードした腫瘍溶解アデノウイルス（OAd-TNFa-IL2）を併用する事で、すい臓癌の免疫抑制的な腫瘍環境を打破し、CART 細胞や宿主の免疫細胞の機能を高める事により meso-CART 細胞療法の効果を改善しようと考えた。ヒトすい臓癌細胞株生着免疫不全マウスモデルにて、同併用療法は、各単独療法では得られなかった腫瘍効果および生存の改善を認めた。特筆すべき事に、同併用療法は、腫瘍の転移を完全に阻止した。また、OAd-TNFa-IL2 の併用は、CART 細胞の著明な腫瘍内浸潤、生着、維持を促進した。さらに、我々はこのアプローチを、新規に樹立したマウス由来抗マウス mesothelin CART 細胞（mmeso-CART 細胞）および、自発すい臓癌由来同系腫瘍移植マウスを用いた、免疫系が完全、かつ、腫瘍微小環境を再現し得るモデルで評価した。同併用療法は、治癒を含めた著明な抗腫瘍効果を示し、また、アデノウイルスによって届けられたマウス TNF-a/IL-2 は、CART 細胞依存性、CART 細胞非依存性の宿主免疫両者の抗腫瘍効果を引き出すとともに、マクロファージの M1 化、樹状細胞の成熟を含む抗腫瘍的な腫瘍微小環境をつくり出した。また、同アプローチは CXCL10, RANTES など、免疫細胞誘引性ケモカインの腫瘍環境内での産生を促進する事で、CART 細胞を含めた免疫細胞を腫瘍内へ誘引している事が示唆された。以上から、同併用療法は免疫抑制的な腫瘍環境を改善し、CAR 依存性および CAR 非依存性両者の免疫能を高める事で、CART 細胞療法の効果を改善する事が期待される。

MEMO

O-17

難治性EBウイルス関連リンパ腫に対するiPS細胞由来LMP1-CART療法の開発

iPSC-derived LMP1-CART therapy for EBV associated lymphomas

○原田早希子[1]、安藤　美樹[1,2]、安藤　　純[1]、山口　智之[2]、山崎　　聡[2]、石井　　翠[1,5]、
本田　匡宏[1]、小原　和男[1]、豊田　釈子[1]、中沢　洋三[3]、中内　啓光[2,4]、小松　則夫[1]

1　順天堂大学　医学部　血液学講座
2　東京大学　医科学研究所　幹細胞治療部門
3　信州大学　医学部　小児医学教室
4　スタンフォード大学　医学部　幹細胞生物学・再生医療研究所
5　順天堂大学　医学部　整形外科学講座

【背景】エプスタイン・バールウイルス（EBV）関連リンパ腫はアジアに多く、概して予後不良な疾患である。我々の研究グループでは抗原特異的細胞傷害性 T 細胞（CTL）を iPS 細胞に変換し、CTL へ再び分化誘導することで、元の抗原特異性を維持しながら機能的に若返った T 細胞（rejuvenated T cell ,rejT）を誘導する技術開発に成功している。この iPS 技術をキメラ抗原受容体 T 細胞（CART）療法にも応用し、難治性 EBV 関連リンパ腫に対する iPS 細胞由来 LMP1-CAR/LMP2-rejT を開発した。また副作用発現時に症状消失できるよう、自殺遺伝子 iCaspase9（iC9）による安全システムを導入した。

【方法】LMP2 抗原特異的 CTL から樹立した T-iPS 細胞にレンチウイルス由来 iC9-LMP1-CAR を遺伝子導入し、iC9-LMP1-CAR-T-iPS を作成した。その後分化誘導を行い LMP1-CAR/LMP2-rejT を作成した。次に EBV 関連悪性リンパ腫に対する細胞傷害性を評価するため 51Cr 放出試験及び共培養を行った。in vivo ではルシフェラーゼで標識した節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型（ENKL）細胞株を免疫不全マウスに腹腔内投与し、無治療群、LMP2-rejT 投与群、LMP1-CAR/LMP2 rejT 投与群の 3 群で腫瘍量の経時的変化とマウスの生存期間を比較した。また、低分子化合薬 CID 投与 48 時間後に LMP1-CAR/LMP2-rejT のアポトーシスの割合をフローサイトメトリーで確認した。

【結果】51Cr 放出試験において、E：T 比 20：1 で LMP1-CAR/LMP2-rejT は ENKL に対して 87.7％の抗腫瘍効果を認めたのに対し、末梢血由来 LMP1-CART は 58.7％であった。共培養試験では 9 日目に LMP1-CAR/LMP2-rejT が ENKL を排除できた。また HLA 不一致の LCL に対しても、11 日目に LMP1-CAR の抗腫瘍効果により腫瘍の増殖抑制を確認できた。更に in vivo で LMP1-CAR/LMP2-rejT は効率よく ENKL を縮小し、LMP1-CAR/LMP2-rejT 治療マウスでは 100 日間の観察期間中全てのマウス（n＝5）が生存し、無治療群と比較し、有意な生存期間延長効果を確認できた。安全システムについては CID 投与 48 時間後に LMP1-CAR/LMP2-rejT の 90％にアポトーシスを誘導できた。

【結論】EBV 関連リンパ腫の LMP1 抗原および LMP2 抗原を認識する LMP1-CAR/LMP2-rejT の作成に成功した。LMP1-CAR/LMP2-rejT は末梢血由来 LMP1-CART や CAR 非導入 LMP2-rejT と比較し、優れた抗腫瘍効果を認めた。この手法は他の難治性腫瘍にも応用が可能と考えられる。

MEMO

ポスターセッション

P-01

GVHD治療中再発の難治性ALLに対するブリナツモマブ、イノツズマブオゾガマイシンの使用経験

Blinatumomab and inotuzumab ozogamicin for relapsed ALL complicated with GVHD after unrelated bone marrow transplant

○山下（やました）　基（もとい）[1,2]、磯田　健志[1]、森下あおい[1]、神谷　尚宏[1,3]、岡野　翼[1,2]、友田　昂宏[1]、遠藤　明史[1,3]、柳町　昌克[1]、今井　耕輔[1,4]、金兼　弘和[1,2]、高木　正稔[1]、森尾　友宏[1]

1　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　発生発達病態学分野
2　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　小児地域成育医療学講座
3　東京医科歯科大学　医学部附属病院　臨床試験管理センター
4　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　茨城県小児・周産期地域医療学講座

近年、再発・難治の白血病に対して様々な分子標的療法が試みられるようになっている。ブリナツモマブはCD3とCD19の二重特異性モノクローナル抗体であり、CD19を発現する腫瘍細胞に対してCD3を発現するT細胞を誘導してT細胞による細胞障害活性により抗腫瘍効果を発揮する。イノツズマブオゾガマイシンは抗CD22モノクローナル抗体にカリキアマイシン誘導体の抗腫瘍抗生物質が結合したもので、CD22を発現する腫瘍細胞に結合してエンドサイトーシスによって腫瘍細胞内に取り込まれ、オゾガマイシンにより腫瘍細胞のDNAが切断される。

我々は移植後再発のB前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）の症例において、ブリナツモマブを投与するも移植片対宿主病（GVHD）コントロールのために免疫抑制をかけざるを得ず、ブリナツモマブの効果が得られずに芽球が増加した例を経験した。その後、イノツズマブオゾガマイシンを開始し病勢コントロールを得ることができた。

症例は7歳男児で､3歳時発症のBCP-ALLに対して標準的治療を行なった。治療終了後早期に再発し、HLA一致非血縁者間骨髄移植をおこなった。移植後にGVHDが遷延して移植後8ヶ月が経過してもステロイドとタクロリムスを中止することができず､移植後253日（8ヶ月）の時点で第二再発をきたした。寛解導入型の化学療法によりサイトリダクションを図ったが、GVHDコントロールのためプレドニゾロン（1.3−2 mg/kg/日程度）、タクロリムス（0.1mg/kg/日、トラフ5ng/ml程度）を併用下に一時的にデキサメサゾンを使用しブリナツモマブを導入せざるを得なかった。ブリナツモマブ開始9日目に末梢血への芽球出現を認め、プレドニゾロン、タクロリムスの減量を試み、GVHD症状の増悪をきたしたが、末梢血の芽球は低下傾向となった。しかし、骨髄検査で芽球比率の増加があり、投与13日目でブリナツモマブは中止し､翌日よりイノツズマブオゾガマイシンを投与した。投与開始直後は発熱､凝固異常、LDH上昇などが見られたが、投与開始4日目頃よりこれらの異常は改善傾向となった。

移植後、活動性のGVHDに対して治療を継続しながらブリナツモマブを投与した報告は非常に少ない。自己のT細胞の細胞傷害活性を以て抗腫瘍効果を発揮するため、免疫抑制状態が効果に影響を与える重要な因子となる。GVHD存在下では抗腫瘍効果とGVHD症状抑制のバランスを取らなくてはならないため、免疫抑制のコントロールが非常に難しい。一方で、イノツズマブオゾガマイシンは患者の免疫抑制状態に依存しないため、本症例においても抗腫瘍効果を得ることができた。

再発・難治の白血病における治療選択については患者の免疫状態も考慮して治療選択をすることが重要である。特に患者のT細胞による細胞傷害活性を利用するブリナツモマブは移植後の活動性GVHDがある患者においては慎重な適応の判断と免疫抑制剤の調整が必要であることが示唆された。

P-02

ヒト急性GVHD組織浸潤高頻度T細胞クローンの経時的変化

Change over time of the human acute GVHD organ infiltration high-frequency T-cell clone

○岡崎翔一郎[1]、村田　誠[1]、小山　大輔[2]、堺　寿保[1]、牛島　洋子[1]、石川　裕一[1]、
鴨下　園子[3]、奥野　真吾[4]、高木えり奈[4]、Jakrawadee Julamanee[1]、渡邊　慶介[1]、
今橋　伸彦[1]、寺倉精太郎[1]、西田　徹也[1]、清井　仁[1]

1　名古屋大学　病態内科学講座　血液・腫瘍内科学
2　豊橋市民病院　血液・腫瘍内科
3　国立研究開発法人　国立長寿医療研究センター　血液内科
4　公立　陶生病院　血液・腫瘍内科

同種造血幹細胞移植後の急性GVHDはアロ反応性ドナーT細胞によって引き起こされる。最近我々は、ヒトGVHD発症時の組織内T細胞が僅か数クローンのアロ反応性ドナーT細胞によって占められていることを報告した（Koyama D et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019）。今回、GVHD組織内高頻度T細胞クローンや末梢血内T細胞クローンを治療前後に渡って経時的に解析する機会を得たので、結果を報告する。急性GVHDを発症した移植患者3症例から治療前後のGVHD組織を採取し、組織内T細胞のT細胞受容体（TCR）塩基配列を次世代シークエンサー（NGS）により網羅的に決定した。高頻度T細胞クローンを治療前後で比較するとともに、シンプソンの多様性指数によりT細胞レパトアの多様性を評価した。またそのうち2症例については末梢血も経時的に採取し、NGSによりTCR塩基配列を網羅的に決定して、GVHD組織内高頻度T cell cloneを追跡した。症例1：Colon GVHDの一次治療開始直前（day46）、一次治療不応時（day56）、二次治療開始直前（day91）における組織内頻度1位のT細胞クローンは全て異なっていた。T細胞レパトアの多様性に関して著しい変化は認められなかった。またday56の組織内頻度1位のT細胞クローンはドナー末梢血で0.026％認めていたが、day31の末梢血では0.613％と著明に上昇して、治療開始直前のday45では0.0001％に減少し、その後はday45、day59、day73と増えることはなかった。症例2：Skin GVHDの一次治療開始前（day18）組織内頻度1位T細胞クローンは一次治療不応時（day46）にも頻度1位だったが、day46のGVHD組織内には新たに2種類の高頻度T細胞クローンが出現していた。T細胞レパトアの多様性に関して一次治療不応時にはさらに低下していた。症例3：Skin GVHDの一次治療開始直前（day38）、一次治療効果不応時（day50）における組織内頻度3位までのT細胞クローンは全て異なっていた。T細胞レパトアの多様性に関して著しい変化は認められなかった　GVHD組織内高頻度T細胞クローンは、治療開始後に入れ替わる症例もあれば、新たなクローンが加わる症例もあった。すなわちこのことは、一次治療によりGVHD組織内のあるアロ反応性ドナーT細胞クローンを抑えたとしても、その後に異なるアロ反応性ドナーT細胞クローンが出現しGVHDが治療抵抗性となる可能性を示唆している。末梢血中におけるアロ反応性ドナーT細胞の増減も含め、さらなる症例の蓄積が求められる。

P-03

Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4（CTLA-4）遺伝子多型とaGVHDとの関連性の検討

Analysis of the relationship between CTLA-4 gene polymorphism and the development of aGVHD following allogeneic stem cell transplantation

○小笠原正浩（おがさわらまさひろ）、宮島　徹、須藤　啓斗、木村　弘幸、山川　知宏、岩崎　純子、
高橋正二郎、岡田　耕平、重松　明男、皆内康一郎、太田　秀一、小林　直樹、
今村　雅寛

札幌北楡病院　血液内科

【目的】CTLA-4 は活性化 T 細胞に発現され、活性化の抑制性に重要な分子である。これまでに、自己免疫疾患、抗腫瘍免疫などでの役割が明らかになっている。最近、CTLA-4 遺伝子多型と GVHD やウイルス感染との関連が示唆されているが、多型性には人種差があり、今回、自験例について CTLA-4 遺伝子多型と aGVHD との関連性を検討した。

【対象・方法】当院で施行した HLA 一致同胞間同種造血幹細胞移植症例のうち解析可能な 24 例と健康人対照 30 人を対象とした。前処置は Full 移植 15 例、RIST9 例で、19 例で TBI を含むレジメンを用い、GVHD 予防は全例で短期 MTX＋CsA を用いた。患者とドナーの末梢血あるいは骨髄血から DNA を抽出し、PCR-RFLP 法を用いて CTLA-4 遺伝子の Exon1（＋49 A/G）と 3-UTR 領域（CT60 A/G）の遺伝子多型を検出した。

【結果】CT60A/G の genotype（AA,AG,GG）は donor がそれぞれ 16.7％、33.3％、50.0％、recipient が 16.7％、37.5％、45.8％だった。aGVHD（I ～ IV 度）の発症頻度は donor の AA 型、AG 型、GG 型でそれぞれ 75％、50％、16.7％、recipient では、それぞれ 50％、55.6％、18.2％であり、donor の AA 型に高かった。一方、＋49 A/G の genotype（AA,AG,GG）は donor がそれぞれ 20.8％、41.7％、37.5％で、recipient もほぼ同様の分布だった。aGVHD（I ～ IV 度）の発症頻度は donor の AA 型、AG 型、GG 型でそれぞれ 60％、40％、22.2％で、recipient では 40.0％、45.5％、25.0％であり、donor の AA 型に高い傾向を認めた。

【結語】HLA 一致同胞間造血幹細胞移植後の aGVHD の合併に donor の CTLA-4 遺伝子多型が関連していることが示唆された。

P-04

不適合HLA-DP抗原を標的とした同種移植後細胞免疫療法の検討

Research on cell therapy targeting mismatched HLA-DP antigen following allogeneic stem cell transplantation

○赤塚（あかつか）　美樹（よしき）[1]、勝山　直哉[1]、白石　圭子[1]、楫屋　良子[1]、岡村　文子[2]

1　名古屋大学　医学部　分子細胞免疫学
2　愛知県がんセンター研究所

難治性白血病を根治させる手段として同種造血細胞移植があるが、移植後の 5 年生存率は 45％前後である。そのうち死因の約半数を原疾患の再発が占めており、移植後再発白血病の治療法の確立は大きな課題である。同種移植はドナー・患者間の遺伝的な違いに基づくアロ免疫により難治性白血病の根治を目指しているが、アロ免疫誘導が不十分であることが再発の原因の一つである。今回、日本人で不適合の生じやすい HLA-DP 座の不適合のうち、HLA-DPB1*09：02/A1*02：01 をモデル抗原として、これを認識する T 細胞を健常人より誘導し、その特異性や問題点について予備的な検討行なったので報告する。

【方法】HLA-DPB1*09：02 を有しない健常人ドナーより説明と文書同意の後採血を行ない、CD4＋CD45RA＋のナイーブ T 細胞を純化した。人工抗原提示細胞として CD80 と HLA-DPB1*09：02/A1*02：01 を遺伝子導入した K562 細胞（K562/B9A2）を用いた。2 回刺激後に T 細胞が急速に増殖する 3 週時点で再度同じ人工抗原提示細胞で刺激し、活性化マーカーの発現を指標として磁性ビーズ法でポジティブセレクションを行ない、限界希釈法にてクローニングを行なった。増殖を認めたウェルについて K562 と K562/B9A2 への interferon-γ産生性から後者に反応したもののみを拡大培養し、さらに特異性について検討した。

【結果】2 名のドナーから血液採取を行なった。ナイーブ CD4＋ T 細胞を 2 回刺激した時点の T 細胞株について K562/B9A2 に対し活性化する分画は 23％および 10％程度であった。前者の T 細胞株についてさらに 1 回刺激培養後の反応性を検討すると、K562/B9A2 に対して 39％、HLA-DPB1*09：02 を強制発現した HeLa、U937、MEGO1 に対してそれぞれ 31％、21％、9％であった。他方 2 回刺激後の T 細胞株よりクローニングと特異性のスクリーニングおよび拡大培養を行なった結果、それぞれ 3 クローン、9 クローンが K562/B9A2 に対して interferon-γを有意に産生した。クローンの詳細な特異性は現在検討中である。

【考察】予備的な検討のため結論づけは出来ないが､K562 ベースの人工抗原提示細胞で刺激をした場合、比較的容易にナイーブ CD4＋ 分画から不適合 HLA-DP 分子を認識する T 細胞が得られることが分かった。HeLa 細胞を非血液細胞の代表と仮定すると、HLA-DPB1*09：02 拘束性の T 細胞分画の半数以上はユビキタスに発現する抗原を認識していた。造血系細胞に特異的な T 細胞クローンを効率良く樹立するためには事前に非血液細胞反応分画を除去する必要性が示唆された。今後は他の HLA-DP アリルについても検討を行なう予定である。

P-05

同種造血細胞移植後における幹細胞様メモリーT細胞の長期動態と慢性移植片対宿主病に及ぼす影響

T memory stem cells after allogeneic HCT：unique long-term kinetics and influence of chronic graft-versus-host disease

○神保（じんぼ）　光児（こうじ）[1]、小沼　貴晶[1]、渡辺　恵理[2]、小原　千聖[1]、水上　素子[3]、永井　悦子[3]、
大岩　真希[1]、水澤　　舞[1]、磯部　優理[1]、加藤せい子[1]、高橋　　聡[1]、東條　有伸[1]

1　東京大学医科学研究所附属病院　血液腫瘍内科
2　東京大学医科学研究所　臨床 FACS コアラボラトリー
3　東京大学医科学研究所附属病院　検査部

【背景】幹細胞様メモリー T 細胞（TSCM）は未分化なメモリー T 細胞であり、自己複製能と全てのメモリー・エフェクター T 細胞への分化能を有する。TSCM はマウスモデルにおいて移植片対宿主病（GVHD）形成能を持つことが知られ、ヒトにおいては遺伝子改変 TSCM が同種造血細胞移植後長期にわたり分化能を保ちながら保持されることが報告されている。しかし、通常の臨床経過における同種造血細胞移植後の TSCM の動態や慢性 GVHD に及ぼす影響は明らかにされていない。
【方法】東京大学医科学研究所附属病院において同種造血細胞移植をうけた患者のうち 1 年以上再発のない 152 例を対象に横断研究を行った。2015 年 7 月から 2017 年 12 月の間に外来で診療を受けた際の末梢血液検体を凍結保存し、フローサイトメトリーを用いて TSCM 分画（$CD4^+$ もしくは $CD8^+$細胞の中で $CCR7^+$、$CD45RA^+$、$CD27^+$、$CD95^+$の分画）の解析を行った。また、TSCM の ICOS 及び PD-1 の発現、サイトカイン分泌能、分化能の評価も行った。
【結果】対象患者の年齢の中央値は 52 歳（範囲 19−69 歳）であり、移植からサンプル採取までの期間の中央値は 78 ヶ月（範囲 12−390 ヶ月）であった。34 例（22％）は血縁間骨髄 / 末梢血幹細胞移植（RBMT/PBSCT）、11 例（7％）は非血縁間骨髄移植（UBMT）、107 例（70％）は非血縁間臍帯血移植（CBT）を受けた。サンプル採取時に 48 例（32％）は軽症、32 例（21％）は中等症、10 例（7％）は重症の慢性 GVHD を有し、20 例（13％）は全身免疫抑制療法を受けていた。$CD4^+$TSCM の割合（$P=0.010$）及び絶対数（$P=0.037$）は RBMT/PBSCT 後と比較し CBT 後で有為に高値であった。また $CD4^+$ TSCM の割合は CBT 後の期間（月）と負の相関があったが（$P<0.001$）、その他の細胞源を用いた移植では一定の傾向を示さなかった。CBT 後 1 年以内の動態を調べるため 21 例の CBT 後 2 ヶ月、5 ヶ月、10 ヶ月の検体を解析すると $CD4^+$TSCM は CBT 後 2 ヶ月が有為に最も高値であった。CBT 後は RBMT 後と比較して $CD8^+$TSCM の IFN-γ（$P=0.008$）、IL-2（$P=0.002$）産生能が有為に低く、$CD4^+$TSCM のセントラルメモリー T 細胞への分化能も有為に低かった（$P=0.035$）。また、軽症及び中等症 / 重症の慢性 GVHD を有する患者は慢性 GVHD のない患者と比較し $CD4^+$TSCM が割合（$P=0.004$、$P=0.012$）、絶対数（$P=0.048$、$P=0.039$）共に有為に高く、$CD8^+$TSCM の ICOS 発現も有為に高値であった（$P=0.048$、$P=0.024$）。全身免疫抑制療法の有無は TSCM 割合や $CD8^+$TSCM の ICOS 発現と有為な関連はなかった。
【結論】TSCM の移植後 1 年以降の動態やサイトカイン分泌能、分化能は移植細胞源により異なり、CBT 後では $CD4^+$TSCM 割合が経過とともに減少を呈することが示唆された。また、$CD4^+$TSCM 割合及び絶対数と $CD8^+$TSCM の ICOS 発現は慢性 GVHD と関連があることが示唆された。

P-06

Ptch1 結合ペプチドによる膵癌に対する抗PD-1抗体奏効率向上の可能性

Possibility for augmentation of response by anti-PD-1 antibody against pancreatc cancer using Ptch1-binding peptide

○村橋（むらはし）　睦了（むつのり）[1,2,3]、大山　康博[2]、大西　秀哉[2]、一宮　　脩[2]、中山　和典[2]、藤村　晶子[2]、
川元　　真[2]、山崎　章生[2]、中村　雅史[3]

1　九州大学病院　先端分子・細胞治療科
2　九州大学　腫瘍制御学
3　九州大学　臨床・腫瘍外科

【背景】膵癌は免疫治療抵抗性であり、その一因として膵癌が示す強い線維化が、膵癌組織への免疫細胞浸潤を阻害し免疫寛容を引き起こしている可能性がある。膵癌の線維化には Hedgehog（Hh）シグナル経路の関与が報告されており、Hh シグナル経路の抑制で膵癌の線維化を減少できれば、癌浸潤リンパ球が増加し、免疫治療効果が増強する可能性がある。

【目的】Hh シグナル阻害剤：Ptch1 結合ペプチドにより、膵癌線維化を抑制し、癌浸潤リンパ球を増加させ、膵癌に対する免疫治療の効果を増強すること。

【材料と方法】膵癌細胞株 AsPC-1 および膵癌から樹立した癌関連線維芽細胞株 CAF を混合し免疫不全マウスに皮下腫瘍を形成させた。PBMC、活性化リンパ球、抗 PD-1 抗体は腹腔内に投与した。Ptch1 結合ペプチドは腫瘍局所に投与した。治療による腫瘍の抑制効果（腫瘍径計測）、線維化の程度（Masson trichrome 染色）、癌浸潤リンパ球数（CD3、CD4、CD8 染色）、PD-L1 発現を評価した。

【結果】1）コントロールペプチド投与群、及び Ptch1 結合ペプチド投与群の 2 群に PBMC を投与する系で行った。Ptch1 結合ペプチド投与群において、腫瘍体積の減少、腫瘍線維化の抑制、浸潤 CD3 陽性 T リンパ球数の増加、および PD-L1 発現増強が認められた。2）この結果を受け次の治療実験は、①活性化リンパ球＋抗 PD-1 抗体投与群、② Ptch1 結合ペプチド単独投与群、③活性化リンパ球＋Ptch1 結合ペプチド投与群、および④活性化リンパ球＋Ptch1 結合ペプチド＋抗 PD-1 抗体投与群の 4 群で行った。④群で有意な形成腫瘍体積の減少、癌浸潤 CD3 陽性 T リンパ球数増加、および脾臓における CD3 陽性 T リンパ球数の低下を認めた。

【結論】膵癌において、抗 PD-1 抗体と Ptch1 結合ペプチドの併用により、癌浸潤 T リンパ球数増加および癌増殖抑制効果増強の可能性が示された。これら結果は、膵癌に対する抗 PD-1 抗体の奏効率向上に大きく寄与すると考えられる。

P-07

抗腫瘍効果を発揮する長期記憶免疫NKT細胞

Long lived anti-tumor memory natural killer T cells

○植田（うえだ）　翔悟（しょうご）、清水佳奈子、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

［背景］従来免疫記憶は、獲得免疫に属するリンパ球に特有の性質であると考えられていたが、近年自然免疫リンパ球である NK 細胞や gdT 細胞がメモリー機能を有することが報告されている。我々は、NKT リガンドである a-GalCer を付加した樹状細胞でマウスを免疫すると、肺において長期に抗腫瘍効果を発揮するメモリー NKT 細胞が誘導されることを明らかにした（Shimizu K, et al., 2014 PNAS）。これまでの研究で、このメモリー NKT 細胞の特徴として KLRG1 分子を発現し、Th1 タイプの形質を有すること、さらに転写因子 Eomes を発現していることを見出した。Eomes は $CD8^+$T 細胞においてエフェクター T 細胞やメモリー T 細胞への分化・維持に関与することが知られているが、NKT 細胞での Eomes の役割は明らかになっていない。そこで今回我々は、Eomes のコンディショナルノックアウト（cKO）マウスを用い、胸腺及び末梢組織における NKT 細胞を解析することにより、NKT 細胞での Eomes の働きを明らかにすることを試みた。

［結果］Eomes の cKO マウスを用いて、胸腺における NKT 細胞の分化、末梢組織（肺）におけるメモリー NKT 細胞の誘導について検討を行った。

胸腺においては、野生型マウスに比べて、NKT 細胞の細胞数が減少しており、分化段階を詳細に調べると、Stage3 の NKT 細胞が減少していた。さらに NKT サブセット分類で比較すると、NKT1 細胞への分化が障害されていることが判明した。定常状態の胸腺 NKT 細胞の Eomes の発現は、他の NK 細胞や T 細胞に比べ低いことが知られている。そこで我々は qPCR 法を用い、野生型マウスで分化各段階の NKT 細胞の Eomes 発現レベルを比較検討したところ、Stage0（CD1d-tetramer$^+$CD24$^+$CD44$^-$NK1.1$^-$CD69$^+$）の NKT 細胞において Eomes の発現が最も高いことが明らかとなった。Stage0 NKT 細胞は胸腺での positive selection の間、最も強い TCR シグナルを受けていることが報告されている。そこで、TCR 刺激により NKT 細胞で Eomes の発現が上昇するかどうか検討したところ、確かに Eomes の発現は TCR 刺激により誘導されることが判明した。

一方、野生型マウスに NKT 細胞のリガンドを付加した樹状細胞を投与すると、肺で KLRG1$^+$NKT 細胞が誘導される。しかしながら、Eomes cKO マウスではこのような KLRG1$^+$NKT 細胞の誘導が認められなかった。このことから、Eomes は KLRG1$^+$NKT 細胞への分化を制御していることが示唆された。

［結論］これらの結果より、Eomes は胸腺における NKT1 細胞の分化のみならず、末梢組織においてメモリー KLRG1$^+$NKT 細胞に分化を制御する働きがあることが示された。

P-08

癌抗原特異的T細胞受容体のfunctional avidityを効率よく正確に評価できるplatform細胞の作製とその応用例

Establishment of a novel platform cell line for efficient and precise evaluation of T cell receptor functional avidity and its application

○森本創世子[1]、藤木　文博[2]、近藤　健太[3]、中島　博子[2]、中田　　潤[3]、保仙　直毅[4]、
橋井　佳子[1]、坪井　昭博[1]、岡　　芳弘[4]、尾路　祐介[3]、杉山　治夫[2]

1　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
2　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
3　大阪大学大学院　医学系研究科　機能診断科学
4　大阪大学大学院　医学系研究科　癌幹細胞制御学寄附講座

【背景】TCR 遺伝子治療は、近年癌免疫療法の一つとして注目を浴びている治療法の一つであり、高い治療効果を得るためには候補となる多くの癌抗原特異的 TCR の中から高い腫瘍細胞傷害活性と高い増殖能を T 細胞に付与できる TCR を選択することが重要である。そのような TCR を選択するために、一般的に・TCR affinity・TCR avidity・TCR functional avidity のいずれかが評価基準として用いられている。しかしながらいずれの評価基準もその評価方法に欠点があり、TCR 導入 T 細胞の抗腫瘍効果を簡便かつ正確に評価できる評価方法は今のところない。そこで、我々は TCR functional avidity を評価基準として用いる際の問題（primary T 細胞における共刺激分子の発現や endogenous TCR 発現と導入 TCR とのミスペアリング）を改善することで、効率よくかつ正確に TCR functional avidity を評価できる platform 細胞の作製を試みた。

【方法】endogenous TCR を欠損し、human CD8 分子を発現している Jurkat76.7 に NFAT-GFP レポーター遺伝子を遺伝子導入した 2D3 細胞を樹立した。2D3 細胞に 4 種類の異なる HLA-A*24：02 拘束性 WT1 特異的 TCR（WT1-TCR）を遺伝子導入し、それぞれの TCR avidity を GFP 発現を指標に評価した。さらに、得られた TCR avidity と WT1-TCR 導入ヒト $CD8^+$ T 細胞の WT1 ペプチドへの反応性が相関するかを評価した。さらに、ヒト CD4 分子を発現させた CD4−2D3 細胞を樹立し、CD4−2D3 で評価した HLA class II 拘束性 WT1-TCR の functional avidity と WT1-TCR 特異的ヒト $CD4^+$ T 細胞の WT1 ペプチドへの反応性が相関するかを調べた。

【結果】4 種類の WT1-TCR のうち High avidity TCR を導入した $CD8^+$ T 細胞は WT1 ペプチドに対して高いサイトカイン産生能、増殖能および WT1 細胞傷害活性を示した。また、HLA class II 拘束性 WT1-TCR の functional avidity も評価可能であることが分かった。以上より、2D3 細胞は TCR 遺伝子治療のための TCR 選択に有用な platform 細胞であると考えられる。

P-09

再発脳腫瘍患者におけるWT1ヘルパーペプチド併用WT1ペプチドワクチン療法の免疫モニタリング解析

Comparison of WT1-specific T cell responses in recurrent glioma patients received CTL + Helper peptide vaccine vs CTL peptide vaccine alone

○藤木（ふじき）　文博（ふみひろ）[1]、坪井　昭博[2]、森本創世子[2]、橋本　直哉[3]、稲留　美希[4]、中島　博子[1]、中田　潤[4]、保仙　直毅[5]、尾路　祐介[4]、岡　芳弘[5]、杉山　治夫[1]

1　大阪大学　医学系研究科　癌免疫学（大塚製薬）共同研究講座
2　大阪大学　医学系研究科　癌ワクチン療法学
3　京都府立医大　脳神経外科学
4　大阪大学　医学系研究科　機能診断科学
5　大阪大学　医学系研究科　癌幹細胞制御学

【背景】理想的な抗腫瘍免疫応答の惹起には、癌抗原特異的 CTL のみならず癌抗原特異的 CD4＋ヘルパー T 細胞も同時に誘導することが求められる。これまでに我々は、WT1 タンパク由来のヘルパーペプチドである $WT1_{332}$ を同定し、in vitro において $WT1_{332}$ 特異的 CD4＋ヘルパー T 細胞を誘導できること、また、WT1 特異的 CTL の誘導を $WT1_{332}$ 特異的 CD4＋T 細胞が増強できることを明らかにしてきた。しかしながら、実際に $WT1_{332}$ が癌患者体内において CD4＋ヘルパー T 細胞を誘導できるか、さらには WT1 特異的 CTL の誘導やその機能を増強できるかは明らかではなかった。

【方法】 WT1-CTL ペプチドと $WT1_{332}$ を併用投与された再発脳腫瘍患者（併用群：n＝11）の末梢血単核球（PBMC）を分離し、ワクチン投与前後における WT1 特異的 CTL および CD4＋ヘルパー T 細胞の誘導を tetramer assay と intracellular cytokine staining を用いて評価した。また、コントロールとして WT1-CTL ペプチドのみを投与された再発脳腫瘍患者（単独群：n＝11）から得られた PBMC も同様に解析を行うことで $WT1_{332}$ 併用による効果を評価した。

【結果】 併用群の 11 名中 10 名の患者において $WT1_{332}$ 特異的に IFN-γ、TNF-αおよび IL-2 を産生する CD4＋T 細胞が誘導されており、$WT1_{332}$ による高い Th1-type CD4＋ヘルパー T 細胞誘導効果が明らかとなった。重要なことに、単独群と比較して併用群では、WT1-tetramer 陽性 CD8＋T 細胞が強く誘導されていること、また、TNF-α産生能が亢進していることが明らかとなった。さらに、併用群における $WT1_{332}$ 特異的 CD4＋ヘルパー T 細胞のサイトカイン産生能と WT1 特異的 CTL の頻度およびサイトカイン産生能には相関関係が認められ、$WT1_{332}$ 併用による Th1-type CD4＋ヘルパー T 細胞の誘導が機能的な WT1 特異的 CTL 誘導増強の一因であったことが示唆された。

【結論】本研究により、ヘルパーペプチド $WT1_{332}$ を従来の WT1 ペプチドワクチンと併用投与することで、WT1 特異的 CTL の誘導・機能を増強することが明らかとなった。したがって、$WT1_{332}$ 併用 WT1 ペプチドワクチン療法の強い臨床効果が期待される。

P-10

造血幹細胞移植後のATL患者における新規HTLV-1特異的CD4エピトープの同定

Identification of a novel HTLV-1-specific CD4 epitope in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation

○ Ganbaatar Undrakh[1]、長谷川温彦[1]、玉井洋太郎[1]、田野崎隆二[2]、前田　裕弘[3]、崔　　日承[4]、末廣　陽子[5]、神奈木真理[1]

1　東京医科歯科大学　免疫治療学分野
2　慶応大学　医学部　輸血・細胞療法センター
3　大阪南医療センター　血液内科
4　九州がんセンター　血液内科
5　九州がんセンター　血液内科・細胞治療科

Background: Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) causes adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), a $CD4^+$ T cell malignancy with a poor prognosis, in approximately 5% of infected individuals. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment for ATL. Earlier, we reported that donor-derived HTLV-1 Tax-specific CTLs might contribute to elimination of ATL cells (graft-versus-leukemia effect; GVL effect) in some patients who achieved complete remission after allo-HSCT.

Objective: Generally, it is believed that $CD4^+$ T cells are required for induction and maintenance of optimal CTL response during infection. There are not yet many reports of HTLV-1-specific helper T (Th) cell responses, apparently because of their susceptibility to HTLV-1 infection. Previously, we determined a novel HLA-DRB1*01:01-restricted Th epitope, $Tax_{155-167}$, which was capable of boosting Tax-specific $CD8^+$ T cell expansion by stimulating $Tax_{155-167}$-specific $CD4^+$ T cells. Further studies will be required to confirm the role of Th cells in GVL effect using other HTLV-1-specific $CD4^+$ T cell epitopes. In this study, we identified a novel HLA-DR15-restricted dominant $CD4^+$ T cell epitope and examined its potential role in GVL effect after allo-HSCT.

Materials and Methods: In this study, we established an HTLV-1-specific $CD4^+$ T cell line from an ATL patient (HLA-A*24:02^+, HLA-DRB1*15:02^+) with complete remission after allo-HSCT from seronegative donors and found an epitope that was recognized by the HTLV-1-specific $CD4^+$ T cell line. To evaluate the helper function of epitope-specific $CD4^+$ T cells on an antigen-specific CTL expansion, PBMCs from ATL patients after allo-HSCT were co-stimulated with both CD4 and CD8 epitope peptides.

Results: Epitope mapping revealed that the CD4+ T cell line recognized Env gp46 #5 (25mer), an epitope restricted by HLA-DRB1*15:02. Most importantly, a co-stimulation of PBMCs with both the CD4 epitope (Env gp46 #5) and HLA-A*2402-restricted CTL epitope ($Tax_{301-309}$) led to robust expansion of $Tax_{301-309}$-specific CTLs. In addition, we found that the CD4 epitope was also presented by HLA-DRB1*15:01.

Conclusion: Our results suggest that donor-derived HTLV-1-specific $CD4^+$ T cells can be induced in ATL patients after allo-HSCT from seronegative donors and may contribute to GVL effect through efficient induction of donor-derived HTLV-1-specific CTL responses.

P-11

移植後シクロホスファミドは制御性T細胞およびエフェクターT細胞の恒常性変容を修復することによりPD-1阻害治療後の致死的GVHDを抑制する

PTCy Ameliorates Lethal acute GVHD by Restoring Regulatory and Effector T cell Homeostasis in Recipients receiving PD-1 Blockade Therapy

○池川俊太郎（いけがわしゅんたろう）、松岡　賢市、住居　優一、近藤　　匠、杉浦　弘幸、三道　康永、
中村　　真、岩本　美紀、廻　　勇輔、前田　嘉信

岡山大学病院　血液・腫瘍内科

同種造血幹細胞移植（allo-SCT）後の移植片対宿主病（GVHD）は今なお予後に影響する重要な合併症である。移植後早期における制御性 T 細胞（Treg）の安定な回復は免疫寛容導入に重要な役割を果たすが、移植前後の免疫チェックポイント阻害療法が Treg を含む T 細胞系列の再構築に及ぼす影響は明らかになっていない。最近の臨床観察から、移植前の PD-1 阻害剤投与は重症 GVHD の危険因子である可能性が指摘されているものの、GVHD 重症化のメカニズムについては未だ不明である。この問題を解決するために、我々はドナー T 細胞上の PD-1 発現による、allo-SCT 後 T 細胞再構築および GVHD に与える影響についてマウス BMT モデルを用いて研究を行った。PD-1$^{+/+}$ もしくは PD-1$^{-/-}$C57BL/6J（B6）マウス由来の脾臓細胞と PD-1$^{+/+}$ B6 マウス由来の骨髄細胞を移植片として、致死的全身照射を受けた B6D2F1 レシピエントマウスに経静脈的に移植を実施し、移植後の生存、臨床 GVHD スコア、病理スコア、免疫学的再構築を経時的に解析した。骨髄移植後 GVHD スコアは有意に PD-1$^{-/-}$ 群で上昇し（$P < 0.05$）、生存率は有意に PD-1$^{-/-}$ 群で低下した（Median survival：7 days vs 46 days, $P < 0.001$）。PD-1$^{-/-}$ ドナー群では、移植直後にエフェクター T 細胞（Teff）と Treg の両者とも、PD-1$^{+/+}$ ドナー群に比して、急激な増加を認めたが、その後 PD-1$^{-/-}$ 群では Treg のアポトーシス感受性が上昇し、Treg の継続的な増加を維持できず、Treg/Teff バランスの低下を認めた（$P < 0.01$）。病理組織学的検討では、皮膚、肝臓、胸腺において PD-1$^{-/-}$ 群で PD-1$^{+/+}$群と比較して重症の GVHD 組織像が確認された。次に PD-1$^{-/-}$T 細胞の免疫再構築不全に対する移植後 cyclophosphamide（PTCy）の効果について検討した。PTCy は PD-1$^{-/-}$ ドナーによる GVHD を効果的に抑制し、PD-1$^{+/+}$群と同等の生存率を示した。移植後 2 週間での細胞解析では PD-1$^{-/-}$Tregs が増殖能を維持し、ドナー T 細胞サブセットの良好な再構築を認めた。また、病理組織学的にも PTCy 後はドナーグラフトの PD-1 発現の有無で GVHD 標的臓器に重症度の差を認めなかった。更に、Treg 除去した PD-1$^{-/-}$ ドナーグラフトを移植すると、PTCy 後も有意に生存が低下した。これらの結果より、allo-SCT 後の環境において PD-1 発現が T 細胞に与える影響は T 細胞サブセットにより異なり、PD-1$^{-/-}$ ドナー T 細胞はアンバランスな T 細胞再構築を生じ、その結果致死的 GVHD を発症することが示唆された。また､PTCy は PD-1$^{-/-}$T 細胞の恒常性を回復し､GVHD を軽減することが示された。以上より PTCy は PD-1 阻害剤投与後の GVHD への効果的な予防として有効であると考えられる。

P-12

子宮頸がんに対するiPS細胞由来CTL療法の開発

Development of iPS-derived CTL therapy for cervical cancer

○本田（ほんだ）　匡宏（ただひろ）[1]、安藤　美樹[1,2]、安藤　　純[1]、石井　　翠[1,3]、崎山　祐未[2]、原田早希子[1]、
小原　和男[1]、豊田　釈子[1]、中内　啓光[2,4]、小松　則夫[1]

1　順天堂大学　医学部　血液学講座
2　東京大学　医科学研究所　幹細胞治療部門
3　順天堂大学　医学部　整形外科学講座
4　スタンフォード大学　医学部　幹細胞生物学・再生医療研究所

【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、HPV 感染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、実際に *in vivo* モデルで EB ウイルス関連リンパ腫に対し強力な腫瘍縮小効果を確認した。この技術を適用し、子宮頸がんに恒常的に発現している HPV E6 抗原をターゲットとした rejT 療法の有効性を検証した。

【方法】HLA-A*24：02 を有する健常人ドナーの末梢血単核球からハイリスク型である HPV16 の E6 抗原特異的 CTL（HPV-CTL）を誘導した。誘導した HPV-CTL をシングルセルクローニングし､CTL クローンを樹立した。その後センダイウイルスベクターを用いて T-iPS 細胞を樹立後、HPV-rejT を再分化誘導した。子宮頸がんに対する細胞傷害性を評価するため ^{51}Cr 放出試験と、より長期的な腫瘍抑制効果を確認するために、リアルタイムセルアナライザーを用いた共培養実験を行った。

【結果】^{51}Cr 放出試験において、HPV-rejT は、HLA-A*24 を有する HPV16 陽性の子宮頸がん細胞株に対し、エフェクター：ターゲット比 10：1 で 75.6％の細胞傷害活性を認めたのに対し、HLA-A*24 を有するが HPV に感染していないコントロールの細胞株に対しては 11.7％であった。子宮頸がん細胞株に対するもとの末梢血由来 HPV-CTL と HPV-rejT の細胞傷害性を比較するために、エフェクター：ターゲット比 1：1 で共培養したところ、共培養開始後 5 時間後に HPV-rejT は 75.5％の細胞傷害活性を示したのに対し、HPV-CTL は 25％だった。また 85 時間後には、HPV-rejT が 93％、HPV-CTL が 46％の細胞傷害活性を示し、HPV-rejT は観察期間中、子宮頸がん細胞株の増殖を完全に抑えた一方で、もとの末梢血由来 CTL と共培養した場合には子宮頸がん細胞株の再増殖を認めた。

【結論】もとの末梢血由来 HPV-CTL と比較し、HPV-rejT は HPV16 陽性の子宮頸がんに対し、迅速で持続的な細胞傷害性を示した。進行期子宮頸がんに対する効果的な新規治療法になることが期待できる。

P-13

CD37抗原に対する新規キメラ遺伝子導入T細胞療法の開発

The utility and safety of new chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD37

○奥野（おくの）　真吾（しんご）[1,2]、寺倉精太郎[1]、Jakrawadee Julamanee[1]、堺　　寿保[1]、今橋　伸彦[1]、
西田　徹也[1]、村田　　誠[1]、清井　　仁[1]

1　名古屋大学大学院　医学系研究科　血液・腫瘍内科学
2　公立陶生病院　血液・腫瘍内科学

【背景】キメラ抗原受容体（CAR）遺伝子導入 T 細胞（CAR-T）療法は難治性悪性腫瘍に対する最も期待される治療法の一つであり、中でも CD19 に対する CAR-T 療法は一般臨床への適用も進んでいる。しかし CD19 抗原の欠失などによる再発が報告されており、その長期予後は十分に満足できるものではなく、新たな治療標的が必要と考えられている。CD37 は主に B 細胞に発現する 4 回膜貫通型の蛋白質であり、B 細胞性悪性リンパ腫などに強く発現する。CD37 に対する新規 CAR-T 細胞（CD37CAR-T）を開発し、その有用性と安全性を評価した。

【方法】既存の抗 CD37 抗体からデザインした単鎖抗体を用いて第 2 世代 CAR を作成し、レトロウイルスを用いて CD8 陽性 T 細胞へ遺伝子導入した。CD37CAR-T の In vitro, In vivo における抗腫瘍効果、正常血液細胞への反応を評価した。

【結果】T 細胞上にも CD37 が発現することによる“同士討ち”が懸念されたが、CD37CAR はレトロウイルスを用いて CD8 陽性 T 細胞への遺伝子導入が可能であり、十分な細胞増殖が得られた。CD37CAR-T は標的細胞表面の CD37 を抗原特異的に認識し、有意な細胞傷害活性・サイトカイン産生を示した。CD37 発現量の異なる様々な腫瘍細胞株と共培養すると、CD37CAR-T は CD37 発現の乏しい腫瘍細胞株に対しても良好な増殖抑制効果を示した。NOD/Shi-scid,IL-2RγKO Jic（NOG）マウスに Raji（Burkitt リンパ腫由来の腫瘍細胞株）を移植したモデルにおいて、CD37CAR-T はコントロールと比較して NOG マウスの生存期間を有意に延長した。

正常ヒト末梢血細胞において、CD37 は B 細胞に強く発現し、好中球・単球・T 細胞などの他の血液細胞ではごく弱く発現していた。In vitro では CD37CAR-T は B 細胞に対してのみ有意なサイトカイン産生を示した。NOG マウスにヒト CD34 陽性細胞を輸注し、ヒト造血を再現したマウス（Humanized NOG mouse, HuNOG mouse）を作成した。HuNOG mouse に CD37CAR-T を輸注した結果、CD37 高発現の B 細胞が消失し、T 細胞、好中球、CD34 陽性細胞には明らかな変化は認められなかった。

【結論】CD37CAR-T は CD37 を発現する腫瘍細胞株に対し良好な細胞傷害活性、サイトカイン産生を示した。CD37CAR-T は B 細胞以外の正常血液細胞に明らかな反応を示さなかった。CD37CAR-T 療法は安全で効果的な治療選択肢となる可能性がある。

P-14

Ewing肉腫のネオアンチゲンを標的とするiPS細胞由来細胞傷害性T細胞療法の抗腫瘍効果についての検討

Anti-tumor effects of the neoantigen-specific rejuvenated cytotoxic T lymphocyte (CTL) therapy targeting for Ewing sarcomas

○石井（いしい）　翠（みどり）[1,2]、安藤　美樹[1]、原田早希子[1]、本田　匡宏[1]、小原　和男[1]、末原　義之[2]、安藤　純[1]、小松　則夫[1]、中内　啓光[3]

1　順天堂大学順天堂医院　血液学講座
2　順天堂大学順天堂医院　整形外科・運動器医学講座
3　スタンフォード大学医学部　幹細胞生物学・再生医療研究所

【目的】Ewing 肉腫は小児に多く、転移性タイプでは 3 年生存率が 20％と予後不良の疾患である。相互転座によって生じる融合遺伝子が発癌原因となっており、その中の約 85％は EWS/FLI1 であり最も頻度が高い。この EWS/FLI1 融合部位のネオアンチゲンを標的とする細胞傷害性 T 細胞（CTL）療法が新規治療として有効と考えられるが、固形がんに対する CTL 療法は CTL の疲弊と老化が問題となることが多い。そのため我々は、iPS 技術を用いて機能的に若返った EWS/FLI1 融合遺伝子特異的 CTL（rejuvenated CTL：rejT）を開発し、その抗腫瘍効果について検討した。

【方法】健常人末梢血より EWS/FLI1 融合部位特異的な CTL クローンを誘導した。その CTL クローンから T-iPS 細胞を樹立し、EWS/FLI1 特異的 rejT を再分化誘導した。EWS/FLI1 特異的 rejT の細胞傷害性を調べるため、リアルタイムセルアナライザーを用いて Ewing 肉腫細胞株との共培養を 48 時間以上行い、接着細胞である Ewing 肉腫細胞株の増殖率を電気抵抗測定により評価した。さらに、NOG マウスにルシフェレースで標識した Ewing 肉腫細胞株を経静脈投与し、無治療群と末梢血由来 CTL 投与群と rejT 投与群に分けて治療後、腫瘍縮小率と生存期間を検討した。

【結果】健常人末梢血単核球からの EWS/FLI1 融合遺伝子に対する特異的 CTL の誘導効率は 0.1％以下と非常に低かった。CTL クローンより T-iPS 細胞を樹立、さらに再分化誘導し EWS/FLI1 特異的 rejT を得た。EWS/FLI1 特異的 rejT は Ewing 肉腫細胞株との共培養直後から速やかに腫瘍細胞を殺傷し、腫瘍増殖率は解析終了時まで持続して -0.03（E：T 比 ＝2：1）であり、EWS/FLI1 特異的 rejT の Ewing 肉腫細胞株に対する強力な腫瘍増殖抑制効果が確認出来た。一方、EWS/FLI1 特異的末梢血由来 CTL はある程度の細胞傷害性を示したが（10 時間後 0.89）その後再び腫瘍が増殖した。*In vivo* では、rejT 投与群は無治療群と比較して治療開始後約 3 週間で腫瘍増加率に 20 倍以上の差を認めた。また、rejT 投与群と無治療投与群の間に生存期間の有意差を認めた。

【結語】EWS/FLI1 特異的 rejT の Ewing 肉腫細胞株に対する高い細胞傷害性が証明できた。Ewing 肉腫のネオアンチゲンを標的とした iPS 由来融合遺伝子特異的 CTL は、重症患者に対する新規治療法になることが期待できる。

P-15

単独HLA発現細胞パネルを用いた抗原特異的T細胞応答HLA拘束性の決定

Determination of HLA restriction in antigen-specific T cell responses with single HLA-expressing cell line panel.

○立川(川名)　愛[1,2]、高橋　　聡[3]、森尾　友宏[4]

1　国立感染症研究所　エイズ研究センター
2　東京大学医科学研究所　附属病院エイズワクチン開発担当
3　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
4　東京医科歯科大学大学院　発生発達病態学分野

【背景】移植後免疫不全状態における難治性ウイルス感染症に対して、欧米ではウイルス特異的 T 細胞免疫療法が有効な治療法として活用されており、我が国においても臨床実用化が待たれている。ウイルス特異的 T 細胞の刺激培養にはウイルスタンパク質をカバーするオーバーラッピングペプチド（OLP）が使用されており、特異的な T 細胞を網羅的に増幅できる一方で、その T 細胞応答の HLA 拘束性についての情報を得ることが困難である。HLA 一部一致ドナー由来のウイルス特異的 T 細胞を用いての免疫療法を考える際、真に効果のある T 細胞応答を正確に把握するため、HLA 拘束性決定は品質管理上重要である。本研究では抗原特異的 T 細胞の HLA 拘束性決定法を確立した。

【方法】日本人に高頻度に見られる HLA-A（9 種類）、B（8 種類）、C（7 種類）、DRB1（3 種類）について、レンチウイルスベクターを用いて K562 細胞株に遺伝子導入を行い、単独 HLA 恒常発現細胞（sHLA/K562）パネルを作製した。HLA タイピングを行なった 15 名の日本人健常成人より提供された末梢血単核球（PBMC）を、CMV（pp65, IE1）、EBV（EBNA1, LMP2, BZLF1）、AdV（Penton）の 3 ウイルス 6 タンパク質をカバーする OLP を抗原として末梢血単核球（PBMC）を IL-4/IL-7 存在下で刺激培養し、ウイルス特異的 T 細胞を増幅した。T 細胞応答が見られた各 OLP について、各ドナーが保有する HLA を発現する sHLA/K567 パネルを用いて、HLA 拘束性を決定した。

【結果】今回作製した sHLA/K562 パネルを用いることで、HLA-A,B,C 6 座位については 15 名中 14 名で 5 座位以上について解析することが可能であり、37 種類の OLP について HLA 拘束性を決定できた。また、13 種類の OLP に対して、HLA-DRB1 拘束性の T 細胞応答が確認された。本研究で作製した sHLA/K562 細胞パネルを用いることで、抗原特異的 T 細胞応答の HLA 拘束性の決定が可能となった。

P-16

抗原内包リポソームの抗原提示細胞への選択的輸送による抗腫瘍免疫の最適化

Optimization of therapeutic strategy involving antigen-containing liposomes through selective delivery to APCs

○伊豫田智典[1]、山崎　哲[1]、川村　雅美[1]、上田　一樹[2,3]、Kon Son[2]、伊藤　嘉弘[2,3]、清水佳奈子[1]、藤井眞一郎[1]

1　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
2　理化学研究所　創発物性科学研究センター　創発生体工学材料研究チーム
3　理化学研究所　開拓研究本部　伊藤ナノ医工学研究室

Recent immunotherapies have demonstrated clinical success. In particular, vaccines based on particulate antigen (Ag) are expected to be implemented based on their efficacy. In the current study, we describe a strategy entailing Ag-encapsulating poly(ethylene glycol)-modified liposomes (PGL-Ag) as antigen protein delivery devices and show that the success of the liposome depends on the antigen-presenting cell (APC) capacity; after administration of PGL-Ag, dendritic cells (DCs) in particular take up the Ag and subsequently prime T cells. For the generation of antitumor T cell responses in the lymphoid tissues, the function of encapsulated Ag-capturing DCs in vivo could be a biomarker. We next designed a prime-boost strategy to enhance the antitumor effects of the PGL-Ag. In the tumor sites, we show that Ag retention in nanoparticle-capturing DCs promotes a robust antitumor response. Thus, this efficient particulate Ag-based host APC-delivery strategy provides a bridge between innate and adaptive immune response and offers a novel therapeutic option against tumor cells.

P-17

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

Oncolytic virus therapy with HSV-1 for hematologic malignancies

○石野（いしの）　亮（りょう）[1,2]、川瀬　有美[1]、北脇　年雄[1]、杉本　直志[3]、稲生　　靖[4]、藤堂　具紀[4]、高折　晃史[4]、門脇　則光[2,4]

1　京都大学大学院　血液・腫瘍内科学
2　香川大学　血液・免疫・呼吸器内科学
3　京都大学　iPS 細胞研究所
4　東京大学医科学研究所　先端医療研究センター　先端がん治療分野

【背景・目的】遺伝子組換えがん治療用ウイルス（oncolytic virus：OV）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、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。我々はこれまでに、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、複数の造血器腫瘍細胞株、in vivo、臨床検体で直接的な殺細胞効果を示すこと、T-01 が感染し死滅した腫瘍細胞が、共存する樹状細胞の活性化・成熟を誘導することを報告した。本研究は、感受性細胞と抵抗性細胞の違いを明らかにすることを目的とした。

【方法】細胞への感染を左右する因子として、細胞株・臨床検体上の HSV-1 エントリーレセプターの発現レベルと殺細胞効果の定量的相関を調べた。さらに、HSV-1 エントリーレセプターの一種である nectin-1 のノックダウン細胞における HSV-1 のエントリー量と、nectin-1 強制発現細胞における殺細胞効果を調べた。感染後の複製を左右する因子として、細胞内抗ウイルス分子 cGAS-STING 経路、PKR-eIF2α経路の発現や、IFN-β産生能と殺細胞効果の相関を検討した。

【結果】細胞株･臨床検体において、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。正常のリンパ球や単球に nectin-1 は発現していなかった。臨床検体では、再発例で殺細胞効果がみられる一方、初発例では nectin-1 の発現、殺細胞効果ともみられなかった。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、nectin-1 強制発現細胞において殺細胞効果が誘導された。一方、HSV-1 エントリーレセプター HVEM の発現レベルと殺細胞効果に相関はみられなかった。cGAS-STING 経路、PKR-eIF2α経路の発現や IFN-β産生能と殺細胞効果にも相関はみられなかった。

【考察】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は、再発・難治例において有効である可能性が示された。殺細胞効果は、nectin-1 を介したエントリーに強く規定され、造血器腫瘍においては nectin-1 の発現量が有効性のバイオマーカーになると考えられた。一方、腫瘍細胞自体の抗ウイルス免疫機構は殺細胞効果に大きな影響を与えないことが示唆された。

第 11 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会
ポスター賞選考委員

大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座
岡　芳弘

大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学
杉山　治夫

東京大学医科学研究所 ALA 先端医療学社会連携研究部門
谷　憲三朗

聖路加国際病院 免疫・細胞治療科
平家　勇司

東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野
森尾　友宏

※五十音順

協賛企業一覧

寄 付

アストラゼネカ株式会社
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
株式会社バイオテック・ラボ

展 示

株式会社エル・エム・エス
株式会社島津製作所
ソニーイメージングプロダクツ＆ソリューションズ株式会社
PHC 株式会社

共催セミナー

ノバルティス ファーマ株式会社
ミヤリサン製薬株式会社

広 告

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
大塚製薬株式会社
株式会社キーエンス
グラクソ・スミスクライン株式会社
サーモフィッシャーサイエンティフィック ライフテクノロジーズジャパン株式会社
CSL ベーリング株式会社
JCR ファーマ株式会社
セルジーン株式会社
株式会社高長
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社
東レ株式会社
トミーデジタルバイオロジー株式会社
日水製薬株式会社
日本血液製剤機構
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
ファイザー株式会社
ベックマン・コールター株式会社
ミヤリサン製薬株式会社
ミルテニーバイオテク株式会社
ムンディファーマ株式会社
理科研株式会社

2019 年 8 月 28 日現在　50 音順

本学術集会の開催にあたり、上記の企業の皆さまよりご協力を賜りました。
ここに深甚なる感謝の意を表します。

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**



抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼインヒビター　薬価基準収載

アイクルシグ®錠15mg

ICLUSIG® tablets 15mg　ポナチニブ塩酸塩錠

劇薬　処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

●効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等は、添付文書をご参照ください。

Otsuka
＜製造販売元＞
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

＜資料請求先＞
大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

〈'17.10作成〉



ブレークスルー・サイエンスに
基づくバイオ医薬品を、
日本の患者さんへ。

日本の医療ニーズに応えつづけるアステラス製薬と、
世界のバイオ医療をリードするアムジェン。
ふたつの企業のDNAを受け継ぎ、誕生したのが、
私たちアステラス・アムジェン・バイオファーマです。

現在、「循環器領域」「骨代謝領域」「がん領域」「中枢神経領域」の分野で
新薬を開発するプロジェクトを進行中。
この国のアンメット・メディカル・ニーズに応えるべく、
革新的なバイオ医薬品をお届けしていきます。

astellas AMGEN
BioPharma

www.aabp.co.jp





抗悪性腫瘍剤　ヒト化抗CD20モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

薬価基準収載

新発売

ガザイバ®点滴静注1000mg

GAZYVA®

obinutuzumab

オビヌツズマブ（遺伝子組換え）注

*注意－医師等の処方箋により使用すること

®F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

※「効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む
使用上の注意」等詳細につきましては、添付文書をご参照ください。

製造販売元［資料請求先］
CHUGAI 中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

販売［資料請求先］
日本新薬株式会社
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

2018年8月作成



BD FACSymphony™ フローサイトメーター

ハイパラメーター細胞解析のためのカスタマイズソリューション

実験に応じたカスタマイズ設計で最大50 パラメーター測定が可能、希少な細胞から多くの情報を取得することを可能にする強力な解析ツールです。

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
本社:〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
カスタマーサービス　**0120-8555-90**

bdbiosciences.com/jp/

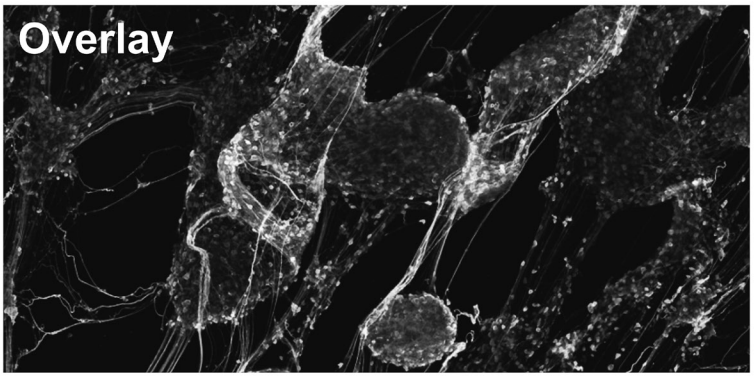
©2019 BD。BD、BDロゴ及びその他の全ての商標は、Becton, Dickinson and Companyの商標です。

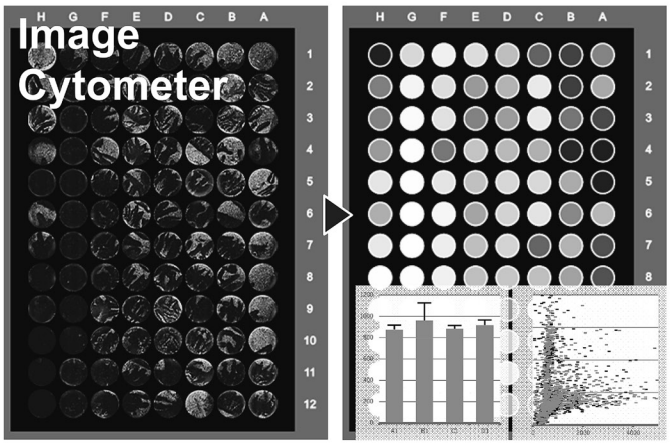
BD

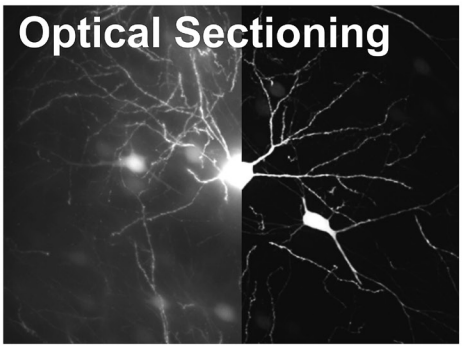
KEYENCE

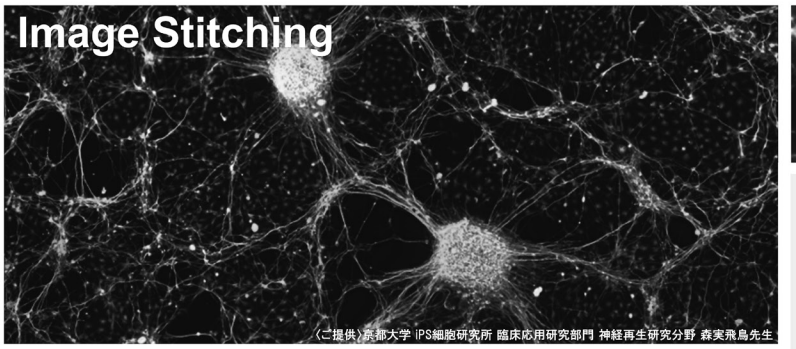
オールインワン蛍光顕微鏡
BZ-X800

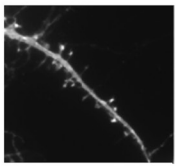
1台で何役も。進化する顕微鏡。



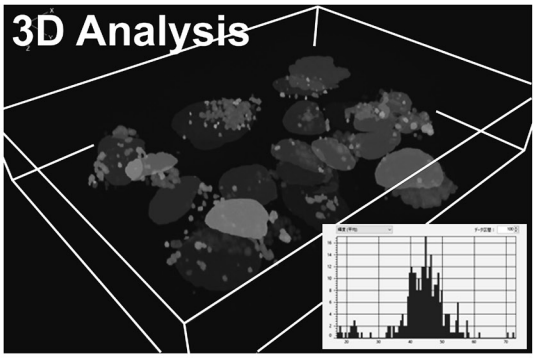






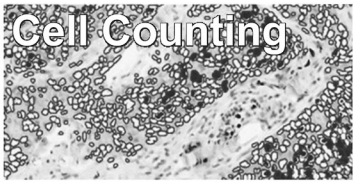




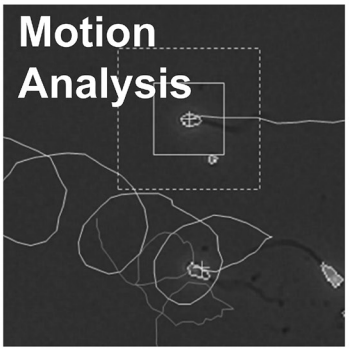


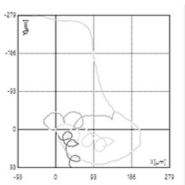
データ撮りのご依頼はこちらまで

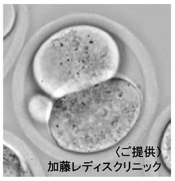
www.keymsp.jp/BZ











株式会社 キーエンス
本社・研究所／マイクロスコープ事業部
〒533-8555 大阪市東淀川区東中島1-3-14 Tel 06-6379-1141

顕微鏡
お客様相談窓口 フリーダイヤル 0120-739-007

Copyright© 2018 KEYENCE CORPORATION. All rights reserved.

Pfizer Oncology

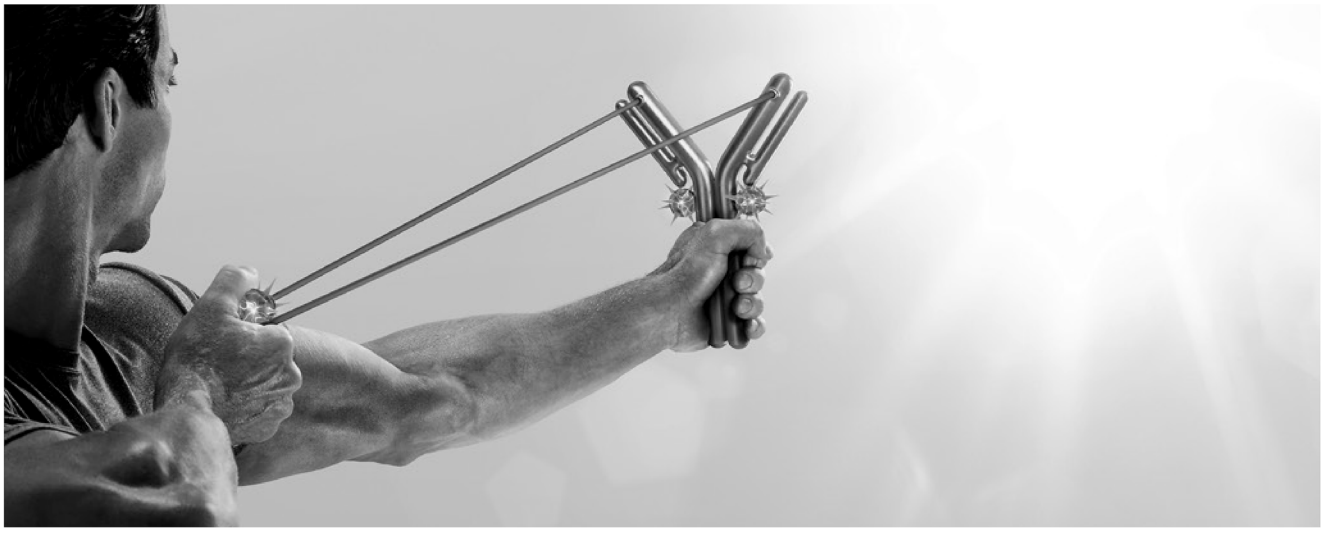


抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼインヒビター　薬価基準収載

ボシュリフ®錠100mg

Bosulif® tablets　ボスチニブ水和物錠

劇薬　処方箋医薬品注)　注意－医師等の処方箋により使用すること



抗悪性腫瘍剤

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体

薬価基準収載

ベスポンサ®点滴静注用1mg

BESPONSA® Injection 1mg　イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品　毒薬　処方箋医薬品注)　注意－医師等の処方箋により使用すること

●「効能・効果」「用法・用量」「警告、禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売（輸入）　ファイザー株式会社
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
資料請求先：製品情報センター

BES72I004B　2019年2月作成



ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

新発売

ジビイ® 静注用

500 1000 2000 3000

Jivi® for iv injection 〈ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）〉 薬価基準収載

生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

効能・効果、用法・用量、使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

http://byl.bayer.co.jp/

PP-JIV-JP-0033-14-09

（2019年2月作成）

Biotherapies for Life™ CSL Behring



★効能・効果、用法・用量、
禁忌を含む使用上の
注意等については
添付文書をご参照ください。

資料請求先：

CSLベーリング株式会社 くすり相談窓口

TEL:0120-534-587

製造販売：

CSLベーリング株式会社

〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目7番12号

生物学的製剤基準

pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

薬価基準収載

Hizentra® ハイゼントラ® 20% 皮下注 1g/5mL 2g/10mL 4g/20mL

Hizentra® 20% S.C. Injection

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2015年10月作成

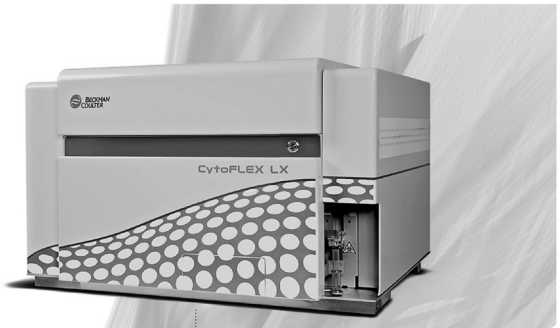


細胞解析を変える
ベックマン・コールター

コンパクトフローサイトメーター
CytoFLEX ファミリー

革新的な分解能で細胞解析をサポートします。

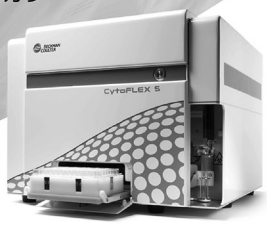
- ☑ 優れた感度
- ☑ 微生物やナノ粒子の解析
- ☑ 豊富な交換フィルターセット
- ☑ 容易なアップグレード
- ☑ マルチカラー解析を加速する
  インタラクティブなソフトウエア



CytoFLEX LX
最大 6 レーザー 21 カラー



CytoFLEX
最大 3 レーザー 13 カラー



CytoFLEX S
最大 4 レーザー 13 カラー

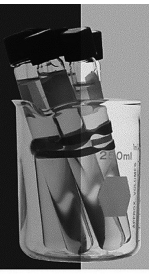
ベックマン・コールター株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエストタワー
お客様専用 0120-566-730　URL http://www.beckmancoulter.co.jp/

BECKMAN COULTER
Life Sciences

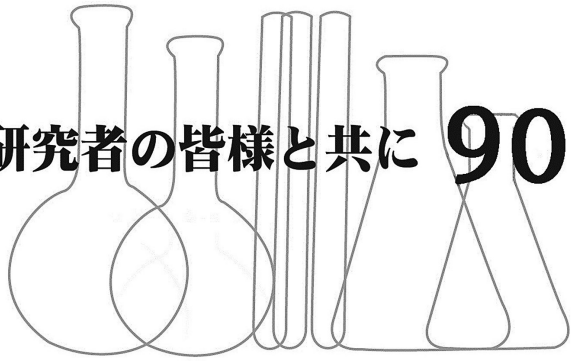
試薬／実験機材の総合ディーラー

試薬メーカーとの連携で、新製品の開発を完全サポート



TAKACHO

http://www.takacho.biz



研究者の皆様と共に 90年

近年、科学技術の発展は目覚しくそれに伴い、バイオサイエンスの分野においても各種の新製品が開発され、めまぐるしく進歩を遂げております。
弊社は試薬のトップメーカー各社との緊密な連携により、エンドユーザーのニーズに適した試薬や機材の紹介・納入を迅速かつ確実に実行することをモットーとして営業活動を行っております。

株式会社 髙長　〒113-0021 東京都文京区本駒込 5-2-10

本社 TEL 03-3941-7161 FAX 03-3946-3980
多摩営業所 TEL 0425-74-8371 FAX 0425-74-8372
柏営業所 TEL 0471-41-0081 FAX 0471-41-0082
福島営業所 TEL 024-525-3881 FAX 024-525-3882
川崎営業所 TEL 044-221-5155 FAX 044-221-5156

善意と医療のかけ橋

善意の献血による血液製剤を通じ高い倫理観と使命感をもって人びとの健康に貢献します

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注
0.5g/10mL,1g/20mL,2.5g/50mL,5g/100mL,10g/200mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注
0.5g/5mL,2.5g/25mL,5g/50mL,10g/100mL,20g/200mL
（生物学的製剤基準　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）献血

血漿分画製剤
献血アルブミン5%静注 5g/100mL 12.5g/250mL「JB」
献血アルブミン20%静注 4g/20mL 10g/50mL「JB」
献血アルブミン25%静注 5g/20mL 12.5g/50mL「ベネシス」
赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL
（生物学的製剤基準　人血清アルブミン）献血

血漿分画製剤［静注用人免疫グロブリン製剤（液状）］
献血ポリグロビン®N5%静注 0.5g/10mL 2.5g/50mL 5g/100mL
献血ポリグロビン®N10%静注 2.5g/25mL 5g/50mL 10g/100mL
生物学的製剤基準「pH4処理酸性人免疫グロブリン」献血

血漿分画製剤（血液凝固阻止剤）
ノイアート®静注用 500単位・1500単位
（生物学的製剤基準　乾燥濃縮人アンチトロンビンIII）献血

血漿分画製剤
クロスエイトMC静注用 250単位・500単位 1000単位・2000単位
生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子」献血

薬価基準収載　特定生物由来製品　処方箋医薬品
（注意-医師等の処方箋により使用すること）
※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元
一般社団法人
日本血液製剤機構

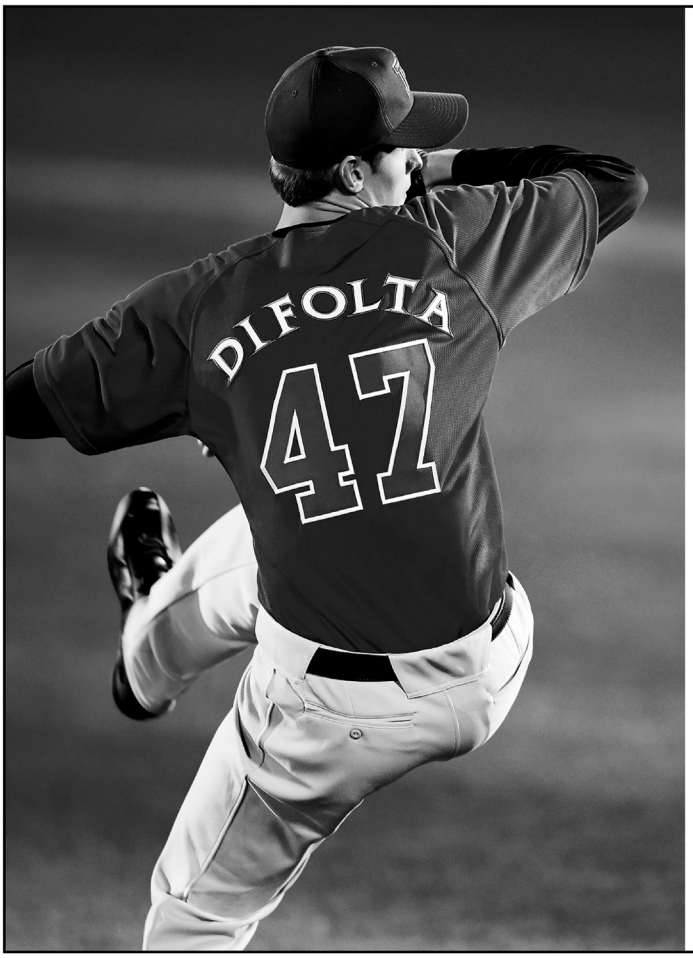
血液凝固阻止剤
アコアラン®静注用600・1800 600国際単位、1800国際単位／バイアル
（アンチトロンビン　ガンマ（遺伝子組換え）静注用）

薬価基準収載　生物由来製品　処方箋医薬品　（注意-医師等の処方箋により使用すること）
※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元
協和キリン株式会社

販売元
一般社団法人
日本血液製剤機構

［資料請求先］
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
〒105-6107 東京都港区浜松町 2-4-1　医療関係者向け製品情報サイト　https://www.jbpo.or.jp/med/di/
（A4 1/2）2019年7月作成



劇薬　処方箋医薬品[注1)]

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

ジフォルタ®

注射液20mg（一般名：プララトレキサート）

DIFOLTA® Injection 20mg

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等の
詳細については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元

mundipharma

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019　東京都港区港南 2-15-1

Ⓡ：ジフォルタ及びDIFOLTAはムンディファーマの登録商標です。

JP-DIF-P0131-V2-0219
2019年2月作成

gsk

生きる喜びを、もっと

Do more, feel better, live longer.

GSKは、より多くの人々に
「生きる喜びを、もっと」を届けることを
存在意義とする科学に根差した
グローバルヘルスケアカンパニーです。

http://jp.gsk.com

グラクソ・スミスクライン株式会社

東レの急性血液浄化システムは
救急・集中治療をバックアップします。



多用途血液処理用装置
TR 55X-II
(販売名：AcuFil® Multi 55X-Ⅱ)

コンパクトボディと精確な流量制御機構で幅広い血液浄化療法に対応します。
医療機器承認番号：22500BZX00373000
製造販売業者：日本ライフライン株式会社

エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器
トレミキシン®

グラム陰性菌感染症あるいはエンドトキシン血症に伴う全身性炎症反応症候群(SIRS)病態の改善に。
医療機器承認番号：20500BZZ00926000
製造販売業者：東レ株式会社

持続緩徐式血液濾過器
HEMOFEEL® CH
(販売名：ヘモフィール® CH)

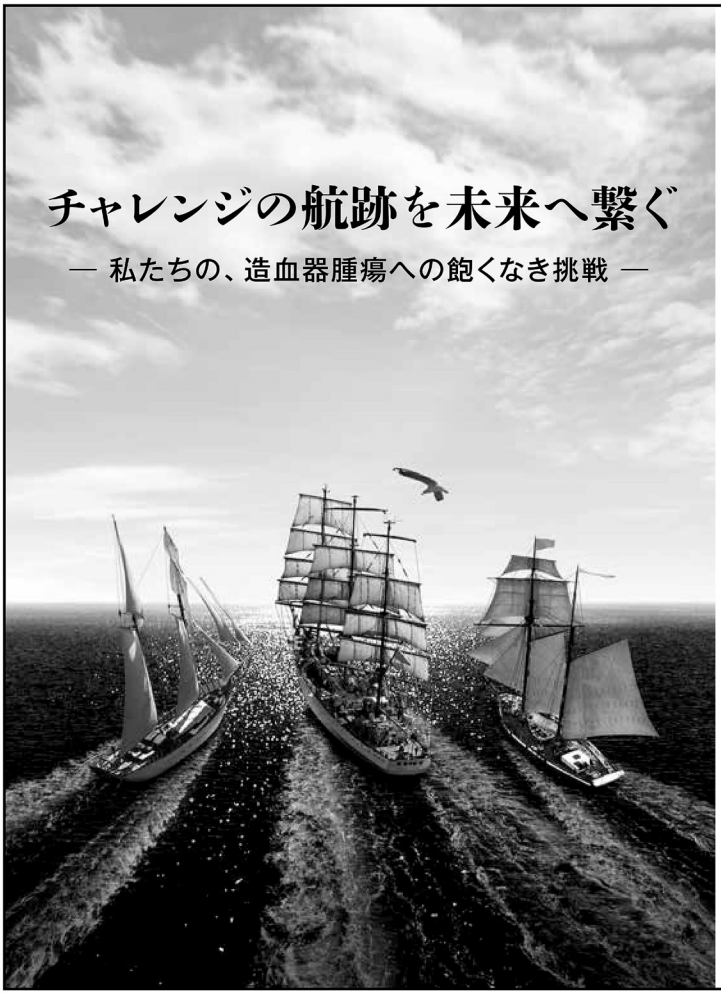
PMMA中空糸膜により生体適合性を保ちます。
医療機器承認番号：20300BZZ00624000
製造販売業者：東レ株式会社

持続緩徐式血液濾過器
HEMOFEEL® SNV
(販売名：ヘモフィール® SNV)

東レ独自のNVポリマー技術により性能劣化を防ぎ,持続性に優れています。
医療機器承認番号：23000BZX00297000
製造販売業者：東レ株式会社

効能・効果,使用方法,警告・禁忌及び使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

販売業者 東レ・メディカル株式会社 http://www.toray-medical.com/



抗造血器悪性腫瘍剤 薬価基準収載
レブラミド® カプセル 2.5mg 5mg
Revlimid® Capsules
レナリドミド水和物カプセル
毒薬 処方箋医薬品*
※注意－医師等の処方箋により使用すること

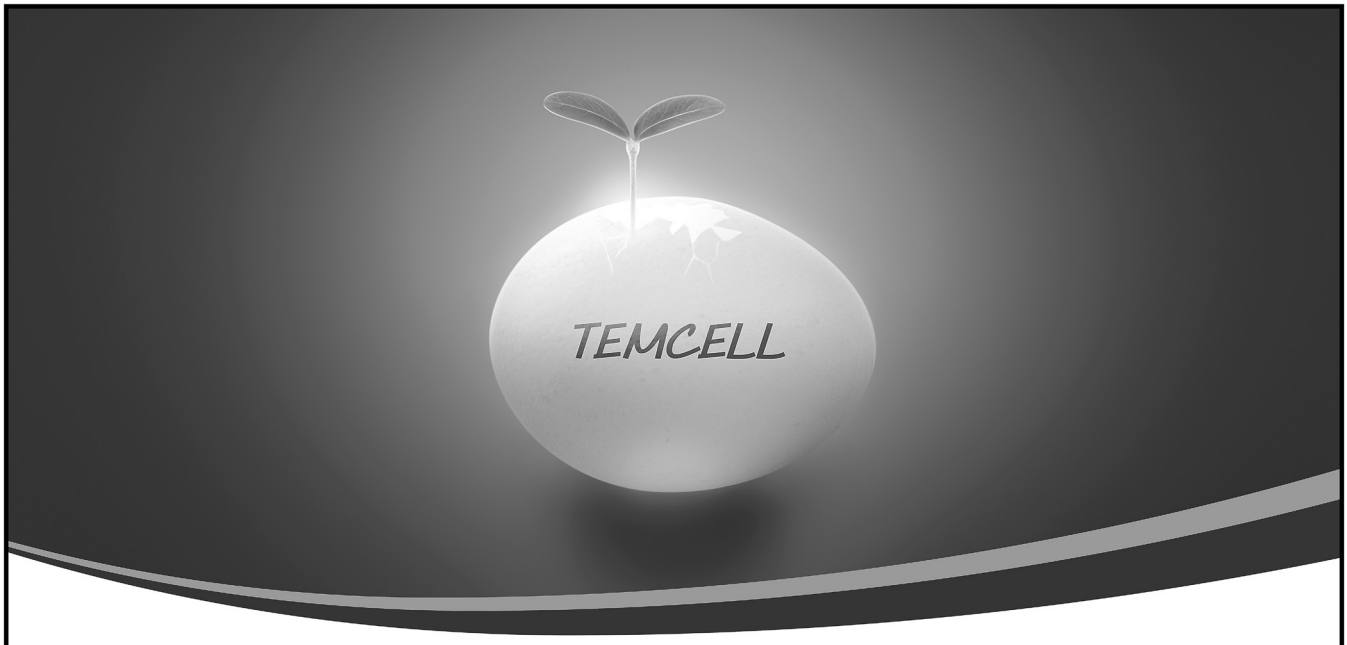
抗造血器悪性腫瘍剤 薬価基準収載
ポマリスト® カプセル 1mg 2mg 3mg 4mg
Pomalyst® Capsules
ポマリドミドカプセル
毒薬 処方箋医薬品*
※注意－医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤
ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤 薬価基準収載
イストダックス® 点滴静注用 10mg
ISTODAX® Injection
ロミデプシン注射用
劇薬 処方箋医薬品*
*注意－医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

Celgene
製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
セルジーン株式会社
〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

(1904)



ヒト体性幹細胞加工製品　薬価基準収載

テムセル®HS注

ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞

指定再生医療等製品

効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、警告、禁忌・禁止を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご覧ください。

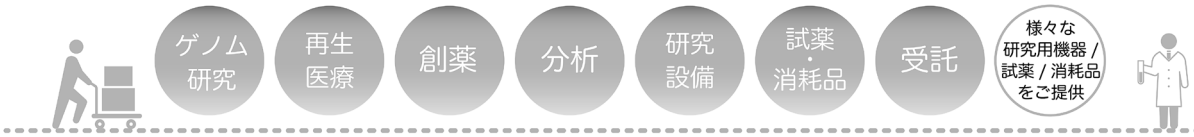
製造販売元

JCRファーマ 株式会社

兵庫県芦屋市春日町3番19号

〈資料請求先〉マーケティング部 兵庫県芦屋市春日町3番19号
TEL 0797-32-3635

2017年1月作成



RIKAKEN 理科研株式会社

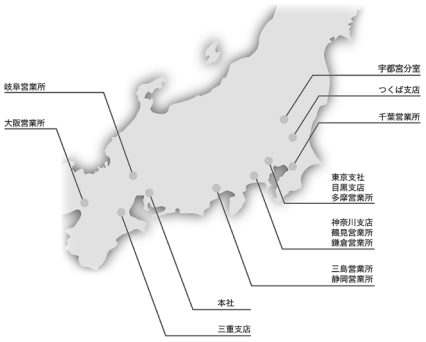
www.rikaken.co.jp

● **本社**　〒460-0007　名古屋市中区新栄一丁目 33 番 1 号
TEL: 052-241-5351 (代)　E-mail: honsya@rikaken.co.jp

● **三重支店**　〒514-0103　三重県津市栗真中山町 43 番地 1
TEL: 059-236-5511　E-mail: mie@rikaken.co.jp

● **岐阜営業所**　〒500-8225　岐阜県岐阜市岩地二丁目 25 番 2 号
TEL: 058-240-0721　E-mail: gifu@rikaken.co.jp

● **大阪営業所**　〒562-0035　大阪府箕面市船場東三丁目 6 番 62 号
TEL: 072-726-5351　E-mail: osaka@rikaken.co.jp



● **東京支社**　〒113-0033　東京都文京区本郷三丁目 44 番 2 号
TEL: 03-3815-8951 (代)　E-mail: tokyo@rikaken.co.jp

● **目黒支店**　〒153-0042　東京都目黒区青葉台三丁目 12 番 6 号
TEL: 03-3477-7251　E-mail: meguro@rikaken.co.jp

● **多摩営業所**　〒187-0022　東京都小平市上水本町二丁目 18 番 20 号
TEL: 042-329-8651　E-mail: tama@rikaken.co.jp

● **つくば支店**　〒305-0074　茨城県つくば市高野台三丁目 16 番地 2 号
TEL: 029-839-1251　E-mail: tsukuba@rikaken.co.jp

● **宇都宮分室**　〒321-0932　栃木県宇都宮市平松本町 805-45
TEL: 028-613-3451

● **千葉営業所**　〒260-0842　千葉市中央区南町三丁目 2 番 1 号
TEL: 043-305-1751　E-mail: chiba@rikaken.co.jp

● **神奈川支店**　〒227-0045　横浜市青葉区若草台 1 番地 5
TEL: 045-530-0151　E-mail: kanagawa@rikaken.co.jp

● **鶴見営業所**　〒230-0033　横浜市鶴見区朝日町一丁目 49 番地
TEL: 045-500-4551　E-mail: tsurumi@rikaken.co.jp

● **鎌倉営業所**　〒248-0036　神奈川県鎌倉市手広六丁目 1 番 1 号
TEL: 0467-39-2151　E-mail: kamakura@rikaken.co.jp

● **三島営業所**　〒411-0943　静岡県駿東郡長泉町下土狩 217 番地 1
TEL: 055-980-1101　E-mail: mishima@rikaken.co.jp

● **静岡営業所**　〒422-8005　静岡市駿河区池田 379 番地
TEL: 054-208-5351　E-mail: shizuoka@rikaken.co.jp



Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から支援活動にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp

Takeda

LEGENDplex™

Multi-Analyte Flow Assay Kits

フローサイトメーターによる多項目タンパク同時定量解析キット



LEGENDplex™は、一つのサンプルから多項目の可溶性タンパクを同時に定量できるフローサイトメーター用ビーズアッセイキットです。

LEGENDplex™ の特徴

最大13項目まで同時測定が可能

Pre-defined Panel、Mix & Match からキットを選べます

① Pre-defined Panel
特定の測定項目を組み合わせ、必要な試薬をすべて含んだReady to Useなキットです。

② Mix & Match
測定項目を同一パネル内で自由に組み合わせ、カスタムパネルを作成することができます。

3カラー解析ができる一般的なフローサイトメーターで測定可能

専用ソフトウエアによる迅速・簡便なデータ解析

（ソフトウエアはキットに含まれます。Windows/Macのいずれにも対応可能です）

総販売元

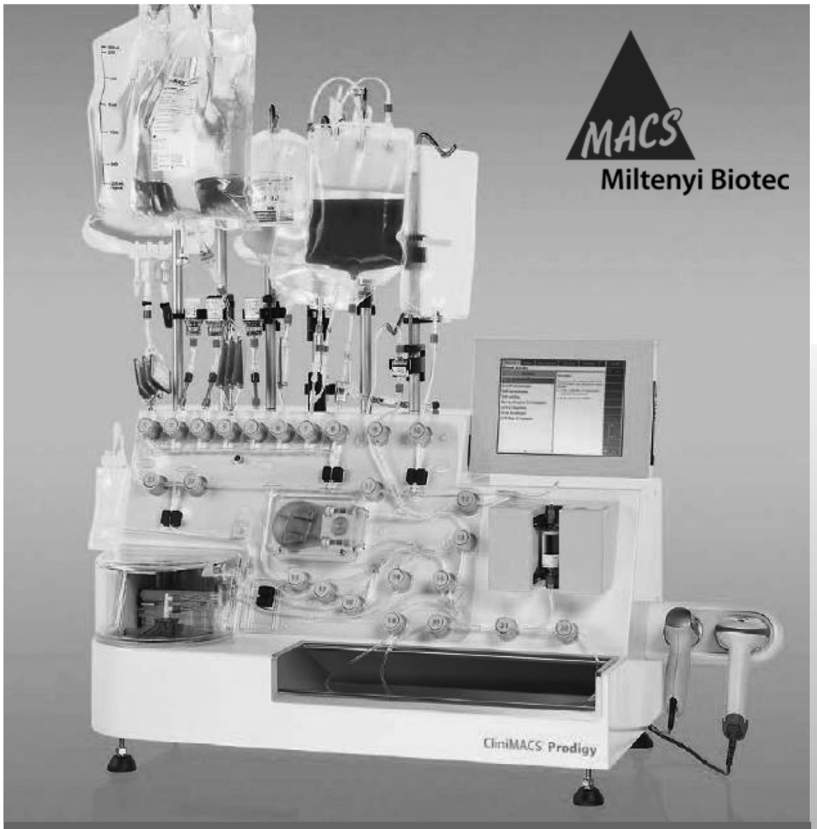
Digital Biology®

トミーデジタルバイオロジー株式会社
〒112-0002 東京都文京区小石川1-1-17
日本生命春日駅前ビル 3階
TEL：03-6240-0843
http://www.digital-biology.co.jp/allianced/

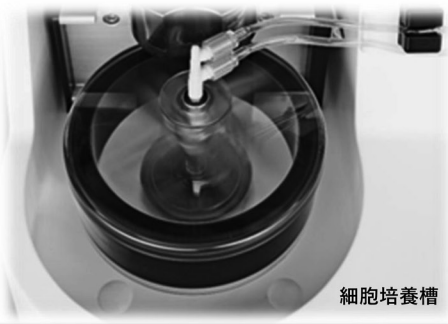
製造元

BioLegend
The path to legendary discovery™

http://www.biolegend.com/



完全閉鎖式自動細胞調整装置
CliniMACS Prodigy®
細胞プロセシングの全工程の自動化と統合化を実現


細胞培養槽

CliniMACS Prodigy®は
細胞調整プロトコルを統合化した
自動細胞製造工程を実現する
完全閉鎖式自動細胞調整装置です。

［自動化プログラム一例］

- 凍結臍帯血からの細胞分離培養
- 単球由来樹状細胞作製
- 遺伝子導入によるCAR-T細胞作製
- 抗原特異的T細胞の分離培養

■ 販売元
ミルテニーバイオテク株式会社
〒135-0041 東京都江東区冬木16−10 NEX永代ビル5F
TEL：03−5646−8910(代) FAX：03−5646−8911
【ホームページ】 www.miltenyibiotec.co.jp
【E-mail】 macs@milten ibiotec. p

日水製薬は再生医療へソリューションを提供します

弊社は食品衛生検査と臨床診断薬の細菌検査のリーディングカンパニーとして、豊富な経験により培った製品開発のノウハウを活かし、再生医療等関連の細胞培養や安全性試験分野に貢献いたします。

細胞培養



培地開発製造受託

- 粉末および液体培地に対応可能
- 原料は生物由来原料基準に対応
- 徹底した品質管理に基づく製造

マイコプラズマ否定試験



マイコプラズマ遺伝子検出キット
Myco Finder

- 第 17 改正日本薬局方に対応
- 試薬調製不要、操作は 4 ステップ
- PCR 増幅開始から約 60 分で検出

環境モニタリング



環境用常温培地

- SCD 寒天培地シリーズ
- ガンマ線滅菌済み 3 重包装
- 安心の国内生産

日水製薬株式会社
〒110-8736 東京都台東区上野3-24-6
URL：https://www.nissui-pharm.co.jp
お問い合わせ先：カスタマーサポート Tel.03（5846）5707

Next TechVision!
Nissui Pharma.
その意思を明日へつなげていく
Change Mind.