



基盤的癌免疫研究会
Society for Fundamental Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.10 NO.1

来年は東京でお会いしましょう

第11回基盤的癌免疫研究会

日時：平成19年7月11日(水)、12日(木)

場所：鉄門記念講堂

〒113-8654 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学本郷キャンパス内 医学部教育研究棟14F

総会会長：田原 秀晃（東京大学医科学研究所先端医療研究センター）

総会副会長：松島 綱治（東京大学大学院医学系研究科分子予防医学）

東條 有仲（東京大学医科学研究所先端医療研究センター）

* 目次 *

[2006年11月発行]

1. 「第10回SFCI総会を振り返って」
.....西村孝司（第10回SFCI総会会長 北海道大学遺伝子病制御研究所、免疫制御分野）
2. 「特別講演を聞いて」.....中山睿一（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、免疫学）
3. 「シンポジウムに参加して」.....高橋利忠（愛知県がんセンター）
4. 「ワークショップに参加して」
.....中面哲也（国立がんセンター東病院、臨床開発センター、機能再生室）
5. 一般演者より「第10回SFCI総会に参加して」（五十音順）
.....稲垣 淳（名古屋市立大学医学部、第二内科）
.....木庭幸子（信州大学医学部、皮膚科）
.....工藤千恵（慶應義塾大学医学部、先端医科学研究所、細胞情報研究部門）
.....野口正典（久留米大学医学部、泌尿器科学講座）
.....廣橋良彦（札幌医科大学、医学部第一病理）
6. 「大リーグボール2号」.....門脇則光（京都大学大学院医学研究科、血液腫瘍内科学）
7. 「癌の免疫療法について思うこと」.....杉山治夫（大阪大学医学部、機能診断科学）
8. 「治せる研究と治そうとする研究」.....竹田和由（順天堂大学医学部、免疫学講座）
9. 「Neuro-Oncology Center 開設に向けて」
.....山中龍也（久留米大学、先端癌治療研究センター）
10. 特別寄稿
「SFCI 10周年に際して」.....今井浩三（SFCI副会長、札幌医科大学）
「基盤的癌免疫研究会(SFCI)発足10周年に当たって」.....橋本嘉幸（共立薬科大学理事長）

「第10回SFCI総会を振り返って」

北海道大学遺伝子病制御研究所 西村 孝司

この度は記念すべき第10回基盤的癌免疫研究会を札幌で開催できたことを大変うれしく思っております。基盤的癌免疫研究会は、橋本嘉幸、高橋利忠、今井浩三、伊東恭吾、中山睿一、遠藤啓吾先生と小生が初代の幹事となり発足させ、平成8年に第一回学術総会を東京ガーデンパレスで開催しました。恩師、橋本嘉幸先生が会長をなされるということで、弟子である小生と八木田秀雄先生(順天堂大)が副会長として、幹事の先生方の指示を仰ぎながら奔走したことを思い出します。癌学会等の大きな癌関連学会があるのに「基盤的癌免疫研究会」という地味な学会に果たして全国から何人の研究者が東京に集結してくれるのだろうか？若い研究者は参加してくれるのだろうか？と200席の会場は用意したものの、不安一杯でその日を迎えたことを覚えています。しかし、幹事会が終わって会場に行くと、すでに会場は満席の状態、ほっと胸をなで下ろし、基盤的癌免疫研究会は日本の癌免疫研究の中心的学会として十分やっていけるだろうと確信はしておりました。

しかし、この10年間で、本会は予想を遥かに超える発展を遂げ、癌免疫に興味を持つ研究者が常に200~300人結集する有意義な学会で、小規模ながら、この研究会に参加すれば、癌免疫の最先端が全て解るとまで評されるようになり、我が国の基礎癌免疫学研究及びがんトランスレーショナル研究を推進するための中核的組織として発展したといえます。

今回は、「臨床研究推進における基盤的癌免疫研究の原点は？」をテーマに、特別講演やシンポジウムでは「樹状細胞」、「TLRs」「NKT細胞」「免疫バランス」「免疫制御性T細胞」、「Trafficking」「免疫記憶」などの免疫学研究に貢献した著名な

先生たちをお招きして、基礎免疫学のおもしろさと癌免疫学における基礎免疫学の重要性を若き研究者に学んでもらいました。またこの10年間、我国のがん免疫臨床研究を牽引してこられた先生方にはワークショップをお願いし、臨床研究の難しさ、その克服のためには何が必要かを癌治療に情熱をもつ若い医師にじっくりと考えていただきました。

Boonたちによる癌抗原の発見は、癌免疫研究を飛躍的に発展させ、癌特異的免疫療法の可能性を示してくれました。また、国の方針と相まってトランスレーショナルリサーチの旗頭として、特異的ながん免疫療法を目指す「がんTR」が推進されています。しかし、その方向性は常に欧米を追いかけられているのみで、日本で発見された独自の癌免疫研究が「がんTR」に発展し難いのは何故だろうか？医師主導型治験のインフラを作るまではしようがない面もあるが、欧米で既に結論がでたTR研究の追跡のみでは若者の情熱の炎に水をさすことに成りはしないか？実際、基盤的癌免疫研究会に集結し、議論に参加する研究者も同じ顔ぶれで、新たな若者の参入が減ってきているような気もする。「基盤的癌免疫研究」から「がんTR」へ、そして「がんTR」から得たEBMを再び、「基盤的癌免疫研究」へというサイクルを繰り返すことによって、より有効な癌免疫療法を開発できるだろうし、何よりも、今後の癌免疫研究を支える若い研究者の育成にも繋がるものと信じる。基盤的癌免疫研究会が、「基盤的研究包含型トランスレーショナルリサーチ」を推進し、日本発の癌免疫療法の開発と次世代を担う若い癌免疫研究者の育成に益々貢献し、がんに苦しむ患者を救うための中枢機関として発展することを祈念する次第である。

「特別講演を聞いて」

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科免疫学 中山 睿一

SFCIも発足以来10年になるが、今年(平成18年)は、その記念となる会であった。西村総会会長のもとで、さまざまな有意義な企画が組まれた。その一つに、特別講演があったが、今年は、Rong-Fu Wang 博士の興味深い話を聞くことができた。

腫瘍の増殖に抑制性のT細胞が関与しているという証拠は、古くから知られていた。代表的な研究はNorthの実験で、Meth A 腫瘍の増殖の際に、腫瘍接種後6~9日に、抑制性のT細胞が出現するというものであった。彼はその後、各種の腫瘍を用いて同じ現象を確認した。われわれは、1994年にRL male 1のCD8認識抗原ペプチドを同定したが、この強い抗原があり乍ら、なぜRL male 1が増殖し続けるのか、その理由を探っているうちに、CD4⁺T細胞が腫瘍増殖を抑制していることを見出し、それが、CD4⁺CD25⁺であることを明らかにした。このような、われわれ自身の研究の経緯をもとに、Wang博士の話をあらためて思い返すと興味深いものがある。特に注目すべき点は、Wang博士の研究が、ヒトのT細胞の研究であるということである。ヒトT細胞の研究は、材料それ自体入手にさまざまな制約があることは勿論であるが、マウスT細胞とはかなり性質が異なり、培養、クローン化、機能解析には大変な困難がある。このようなヒトT細胞を用いて、TILからCD4⁺CD25⁺のTregクローンを多数樹立することに成功している事が、まず、大変な驚きである。Wang博士は、こうして得たTregがLAGEを認識することを以前に明らかにしたが、こうして不明であったTregの認識抗原が

明らかにされた。さらに、最近、Tregの機能に及ぼすCpGの効果を検討するうちに、Tregに直接作用して、その機能を抑制する物質を同定した。最初、それは、CpGだと考えたようだが、解析するうちに、CpGではなく、poly G、それも2、3、5個程度のguanidineが最も効果が強いことを明らかにした。さらに、これも予想と異なり、その抑制作用は、DCを介するものではなく、Tregに直接作用した結果であることを明らかにした。Tregには、TLR8が選択的に発現しており、poly GはTLR8に結合して、MyD88、IRAKを介してシグナルを伝達し、Tregの機能の抑制をもたらすことを明らかにした。TLR8の自然リガンドのssRNA40あるいは、ssRNA33も同様の機能を有することを明らかにした。このように、TLRは、DCを介して、また、Tregの機能を抑制することによって免疫応答を強めることが明らかになった。生体の中で実際に癌に対して起こる免疫応答を、TLRを介して強めて拒絶に導く、そのようなpoly G療法も近いうちに可能になるかも知れない。

Wang博士は、発想が極めて独創的で、T細胞認識MHCクラスII抗原の解析法をサイエンスに発表した時も驚いたが、今回のTLR8の話も、どうして研究をここまで発展させられたのかを考えると、その思考の深さは、普通の人間には理解し難い。今後の研究の展開が楽しみである。ただ、人間的には、心暖かな親しみやすい人で、ススキノの居酒屋で楽しそうにしていたのが懐かしい。

「シンポジウムに参加して」

愛知県がんセンター 高橋 利忠

SFCIの第10回という節目の総会を記念し、西村会長が企画されたシンポジウム「この10年間の腫瘍免疫に貢献した基礎免疫研究」は、タイトルにふさわしい日本の誇る5人の著名なシンポジストに御講演いただいた。以下が小生の理解し得た範囲での発表内容であるが、腫瘍免疫の進展のために不可欠な基礎免疫の知識を短時間で学ぶことが出来、有意義なシンポジウムであった。

最初の演者は、樹状細胞(DC)の発見者のお1人である稲葉カヨ先生であった。我々腫瘍免疫学者はもっぱら免疫増強に興味を持っており、そのためにDCを用いた抗原刺激の増強を試みているが、期待したような結果が常時得られていない。本講演によりDCは末梢免疫寛容においても重要な機能を担っており、DCの分化を厳密に制御出来ない限り安定した免疫増殖が得られないことが示唆された。

次演者に予定されていた審良静男先生に代わり、竹内理先生がTLRのシグナル伝達経路に関する最新の知見を発表された。がんワクチン療法ではTLRリガンドを用い、免疫増強を計ることを目指しているが、各々のTLRは異なった遺伝子発現を誘導し、その結果種々のインターフェロン、サイトカインが産生されるため、必ずしも免疫増殖につながらない可能性があることが示唆された。更に、TLR以外の病原体認識機構として新たに同定されたRIG-1、MDA-5についても紹介

があった。

第3番目の演者は、NKT細胞の発見者のお1人である谷口克先生であり、NKT細胞療法の第2相臨床試験に関する御講演であった。 α -GalCerという特異なリガンドを用いたNKTの活性化が基盤となっており、NKTによるIL-4の産生が心配されたが、患者レベルでの解析結果ではTh1を誘導するIFN- γ 産生が主であり、且つ長期に亘って認められるという望ましい結果が報告された。

4番目の演者は、制御性T細胞(Treg)の発見者である坂口志文先生であった。転写因子であるFoxP3はTregの機能発現に不可欠であるが、残念ながら細胞表面に発現していない。細胞表面マーカーとして既知のものより、より良いマーカーとしてmRNA発現解析によりFR4の同定に成功した。FR4はFoxP3陽性のTregの可成りをカバーしており、かつ、活性化T細胞には発現しておらず、将来臨床応用も可能なマーカーとして期待される。

最後の演者は、古典的ケモカインであるIL-8の発見者のお1人として著名な松島綱治先生であり、CTLメモリー細胞の誘導に於けるケモカインの役割に関し講演された。また、ケモカイン並びにケモカインレセプターに対する抗体を用いてのがん抗体療法の可能性についても言及された。最後の演者の松島先生には、十分な講演時間が残されておらず、大変失礼な結果に終わったことを残念に思っている。

「ワークショップに参加して」

国立がんセンター東病院 臨床開発センター 機能再生室長 中面 哲也

栄えあるSFCI NEWS LETTERの執筆者に選ばれた。今回は、前回「第7回SFCI総会に参加して」で、自己紹介も兼ねて登場させて頂いた(SFCIホームページ参照)。今回は「ワークショップに参加して」の執筆依頼。格上げ?となると、知性あふれる文章で気の利いたことを言わねばと筆が遠のいていたが、気づいたらもう9月10日、明日がメ切である。相変わらずの稚拙な文章でご容赦願いたい。

第10回SFCIは、私が熊本から千葉県柏に移り、新しい研究室を立ち上げさせてもらってから最初の参加となった。東病院には免疫学の専門家は誰一人おらず、私のような若造がその中で免疫療法を立ち上げていかなければならない状況で、井の中の蛙にならぬよう、諸先輩方のご意見や最新の知見を得ようと、3題の一般演題を持ち込んで参加した。現在、我々も肝細胞がんを対象としたペプチドワクチンの臨床試験を計画している。ペプチドワクチンは進行がんにはあまり有効でないにしても、がんの再発予防や予防には効果が期待できるのではないかと考えており、根治的治療後の再発率が高い肝細胞がんにおける再発予防効果の有無、および慢性肝炎・肝硬変の患者における肝細胞がんの予防効果の有無を証明したいと考えている。我々の発表にも貴重なご意見を多数頂き、SFCIの存在に大いに感謝している。橋本嘉幸先生は未だにご自分で実験をなさっているそうで、頭が下がる思いである。私もそうありたい。

ワークショップ「この10年間におけるがん免疫療法臨床試験の進歩」では、日本のがん免疫臨床研究を牽引してきた教室の先生方から貴重なお話があった。中でも河上裕先生の「大切なことは、臨床試験と基礎研究を繰り返すこと」という一言が、私の心にしっかりと刻まれた。臨床試験を行うことが目標でもなく、またやりっ放しでもいけない。我々は「効くのか効かないのか」、真実を一步一步確実に証明していかなければならないし、その結果をより良いものにするために、アイデアを絞り、まさに臨床試験と基礎研究を繰り返すことで、着実に前進していかなければならない。

西村会長の意図された「臨床研究の難しさ、その克服のためには何が必要かをがん治療に情熱をもつ若い医師にじっくりと考えてほしい」という目的は達成されたであろうか? 数人の大学院生に感想を聞いてみると、「何かいつも聞いている話ばかりでした」という答えばかりが返ってきた。それはこのテーマだから当たり前のことであって、それで終わってはいけないのだよ。「じゃあ、君たちはどうしたらいいと思うか?」を常に考えなきゃ。諸先輩方の努力によって、この10年で日本でも免疫療法の臨床試験が行われるようになったのだ。次は我々が、そして君たちが、諸先輩方の意志を継いで、それを発展させていかないと。いつの日か免疫療法ががん治療・予防法のスタンダードになることを目指して。

「SFCI総会に参加して」

名古屋市立大学医学部第二内科 稲垣 淳

私は、基盤的癌免疫研究会に今回始めて参加させて頂きました。「この10年間の癌免疫療法の進歩」というテーマのもと、基礎から臨床まで幅広く知識を習得することができ、有意義な時間を過ごすことができました。

腫瘍組織内の制御性T細胞の免疫抑制をいかにして解除するかは、癌免疫療法の成否の鍵を握っています。シンポジウムでは、CD25, GITR, CTLA-4, FR4等をTargetとしたマウスモデルでの前臨床試験の結果が詳細に報告され、興味深く聞かせていただきました。投与時期等の条件によって免疫抑制の解除効果に差があるなど未だ困難が多々あるものの、ケモカインレセプターであるCCR4をTargetとし、抗CCR4抗体を用いた制御性T細胞の免疫抑制の解除効果についての実験に励む私共にとって非常に刺激的であり、多くのseedsが生まれつつある現況を感じることができました。

Class I 発現低下は、さまざまな癌腫で予後不良因子であり、またNK細胞活性・ADCC活性を高めることから、抗体療法における影響について強い関心を持っています。

Discussionの中でClass I が発現低下して

いる腫瘍の周囲に必ずしもNK細胞が集まらないとの発言があり、今後の自らの研究を考えるにあたり、注目すべき点であることを認識できました。

2日目の臨床試験の発表では、癌免疫療法の科学的な基盤に基づく進歩には目を見張るものがありました。特に前立腺癌に対するテラメイド型ワクチンに関する発表では、効果や副作用だけでなく、治験の態勢、投与方法の工夫など、実に様々な事を学ぶことができました。私は、癌免疫療法は、癌治療だけでなく、発癌予防、術後adjuvant療法、維持強化療法など様々な設定での臨床応用が現実化できるのではないかと考えており、「癌免疫療法で癌の撲滅を！」という夢を大いに感じることができました。

最後に、今回の第10回基盤的癌免疫研究会して一番の収穫は、癌免疫を用いて、癌を治すのだという諸先生方のプロとしての執念を直接感じる事ができた事です。諸先生方に頂いたエネルギーを基に、自分自身でもエネルギーを発散し、癌免疫療法研究に貢献できるよう気持ちを新たにしています。

「第10回SFCI総会に参加して」

信州大学皮膚科 木庭 幸子

このたび、第10回SFCI総会におきまして「前立腺癌におけるRegulatory T cellの解析」という演題で参加させていただきました。私にとりまして、3年間の米国留学後の久しぶりの日本の学会における口演の機会となりました。多くの先生方からご質問や貴重なサジェスチョンをいただき、今後の課題が明確になるとともに、おおいにモチベイトされました。

米国留学中に、CD4⁺T細胞が認識するメラノーマ抗原を同定する仕事に取り組んでいた中で、腫瘍特異的CD4⁺T細胞の中からTregが樹立されたことに、当初私は半信半疑でありました。その後、前立腺癌の組織を300例ほど培養した結果、腫瘍特異的T細胞の樹立が非常に困難であったことなどから、前立腺癌における免疫抑制状態にあることを想定して、Tregの解析に着手いたしました。現在は、Tregがどのような機序で抑制性にはたらくのか、またTregそのものを排除する、あるいは、その抑制的機能をovercomeする方法が臨床応用できる形で開発できるかに関心を寄せております。また、Treg以外の抑制的免疫応答にも注目が集まっていることも興味深いところです。

SFCIには、慶應義塾大学の河上裕教授に師事させていただいていた1999年から参加いたしておりますが、初めて参加したときから、他の学会では見られない活発なdiscussionが交わされる自由な雰囲気毎に毎回感動し励まされます。今回は、第10回と

いう区切りとして、ワークショップ、シンポジウムともに、わが国における癌免疫研究の歩みを振りかえり、今後を展望するという大変意義深い内容であったと感じました。今年も多数演題が寄せられていましたが、日本の各地において、癌ワクチンの臨床試験が行われるようになった今、その評価や取り組むべき課題について、先駆的な諸先輩がたからのきめ細やかなご意見が伺える貴重な場であるSFCIは、臨床医として心強いばかりです。こうした研究成果が、一日も早く癌治療に還元されることを願ってやみません。

今年の総会においては、私の在米中のボスであるDr. Rongfu Wangによる招請講演が企画されておりました。Rongfuからは、「日本における癌免疫研究の分野は研究者の層が厚い、彼らと話すのはとても刺激的だ」と常々聞かされておりました。しかも、今回は、癌免疫研究を支える基礎免疫学の優れた研究者達にも会えると、招請講演のお話があったときには大変喜んでいる様子でした。また、3年連続で訪れている札幌は、彼にとって親しみやすく美食に溢れる特別の地であるということで、ご家族とともに楽しまれたようです。私個人といたしましても、この学会のお蔭で、Rongfuのファミリーに再会できましたことも合わせまして、会頭の西村教授をはじめとする学会関係者の皆様に厚く御礼申し上げる次第です。

「第10回SFCI総会に参加して」

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 工藤 千恵

基盤的癌免疫研究会 (SFCI)との出会いは昨年のこと。現所属先の河上教授が、米国での研究生生活を謳歌していた私に、日本のSFCIが如何に素晴らしいかをじっくり語って下さった。そして、今回、私にとって帰国後初の成果発表の場ともなるSFCIに、彼の言葉から大きな期待を抱いて参加した。私にとって、巨大な学会は、深さは浅い傾向にあるものの、最新の情報を幅広く収集できる利点があり、できるだけ参加することによって自分の新地開拓を図る場になっている。しかし、やはり、自分好みの狭いテーマに焦点を絞った小規模の学会・研究会は、研究に役立つ情報が溢れている場合が多く、自分の研究をああでもない、こうでもない、と深く考え、発展させる最高の場であり、満足いく場合がほとんどだ。今年SFCIはまさに後者の一例であり、10周年記念にふさわしい構成であったと思う。

シンポジウムでは、私が研究者を志して以来の免疫学・腫瘍免疫学の大家が集結しており、とても感激した。私は、免疫学を始めた学生の頃、稲葉先生の樹状細胞研究に魅せられ、松島先生にいただいたIL-8を使った実験で免疫学的研究の面白さを知り、谷口先生のNKT研究で抗腫瘍免疫学の奥深さを学んだ。また、米国では、坂口先生の活発なTreg研究ぶりに刺激を受けつつ、Treg

制御を応用した癌ワクチン療法の研究開発に燃えていた。彼等の講演は研究的情報だけではなく、何か初心を思い出させる懐かしさ／研究に対する意気込みを与えてくれた。一方、ワークショップでは、これまで自分が深く関わってきた研究分野である癌ワクチン療法や細胞療法などが取り上げられ、日本の現状を知るのに絶好の機会であった。私自身も集中して取り組んできたTranslational Researchを日本で地道に実践なさっている珠玖先生や田原先生など、多数の著名人のご講演から得たものはとにかく大きい。特筆すべきは、総会会長の西村先生の“熱い語り”である。彼のご講演から研究に対する大きな熱意を感じ、同時に、「自分とよく似ている」とも感じた。今後日本社会で潰れないように、彼のように大物になるべく、より一層研究に励んでいかねばと決意した。

学問的な詳細なことは敢えて省略してSFCI参加の感想を述べてきた。数多くの興味深い一般講演も含め、これからの研究生生活にとって有用な情報と大いなる希望を与えてくれた本研究会に、心から感謝する。ついでに、エネルギーに満ちあふれたよさこい踊りと、多数の素晴らしいワイン、素晴らしい北海道料理を用意していただいた懇親会にも。

「第10回SFCI総会に参加して」

久留米大学医学部 泌尿器科学講座 野口 正典

今回初めて発表者としてSFCI総会に参加させていただきました。今年は第10回という節目の年に行われた総会であり、特に北海道大学遺伝子病制御研、西村考司先生の「免疫バランス制御を考慮した癌ワクチン・細胞治療」と題した総会会長講演は、この10年間の腫瘍免疫学の急速な進歩を詳しく、情熱を持って語られたのが印象に残りました。また、シンポジウムでの「この10年間の腫瘍免疫に貢献した基礎免疫研究」ならびにワークショップでの「この10年間におけるがん免疫療法臨床試験の進歩」は、日本における腫瘍免疫学10年間の変遷を総括する意味で、タイムリーで意義あるものと思われました。

私は、泌尿器科医として多くの前立腺癌患者さんの治療を行っていますが、ご存じの様にホルモン不応性再燃前立腺癌は有効な治療法が無く予後不良な癌の一つです。患者さんにとっても泌尿器科医にとっても非常にやっかいで頭の痛い病気です。そのような中、テーラーメイド型がんペプチドワクチン療法の開発を進められている久留米大学免疫学講座、伊東恭悟先生と2000年より共同研究を開始しました。幸いにも、

再燃前立腺癌においてはこれまでの臨床試験で安全性、有効性が確認でき、久留米大学のベンチャー企業であるグリーンペプタイド社が厚労省の許可のもと2006年4月より第I相臨床試験を開始するに至っています。共同研究開始時は、がん免疫療法臨床試験は少なくそれも少数患者を対象とした第I相あるいは早期第II相試験が始まったばかりでした。これらの臨床試験が進むなかで適切な免疫モニタリングの方法、免疫療法における治療効果の判定方法などが問題となりこれまでのSFCI総会でも議論されています。臨床試験を行うことで新しい知見が得られ基礎研究にフィードバックされることで基礎研究がさらに進歩すると思います。とくに今回の本総会においてもがんの免疫回避機構の解明とその克服を目的とした基礎研究の発表が数多くあり、基礎研究の重要性を再認識させられました。

普段、われわれ臨床医はSFCIの様な基礎研究を中心とした学会に参加する機会は少ないのですが、がん免疫の基礎研究結果に基づいて臨床応用を目指すという本会の主旨に賛同しこれからも参加していきたいと考えています。

「第10回SFCI総会に参加して」

札幌医科大学 第一病理 廣橋 良彦

今年もSFCIに参加し貴重な時間を過ごさせて頂きました。思えば、私が初めてSFCIに参加させて頂いたのは、8年前、愛知県がんセンター研究所高橋利忠先生が総会長をなされた第2回総会になります。当時、私は研修医として耳鼻科～麻酔科を研修していた頃、癌（特に進行癌）に対する新しい治療法の必要性を強く感じていた時に、恩師和歌山医大耳鼻科教授山中昇先生の薦めもあり、佐藤昇志先生の下札幌医大第一病理学教室で腫瘍免疫の研究に携わらせて頂くことになったばかりでした。以来、英米国への留学期間を除いては毎回出席させて頂いており、毎年夏の楽しみの一つになっています。その8年前のフレッシュな気持ちを思い出しつつ、駄文であり大変恐縮ではありますが癌免疫に対する想いを書かせて頂きます。

私は卒後、癌の患者さんの治療に携わる事が出来るという事と、外科系であり手術を直接行えるという理由で耳鼻科に入局しました。頭頸部領域は、消化器や、呼吸器と比べて悪性腫瘍の患者さんは比較的少ない方ではありますが、それでもそこで体験できたのは進行癌に対して有効な治療がいかにか難しいか、進行癌の前では医師はどれだけ無力であるかを知らされることになった。頭頸部領域でいえば、特に上咽頭癌等は、比較的若い年齢層の方も罹患され、有効な治療もなく討ち取られていく。新しい癌の治療法はないものか？このもどかしさに対する答えを札幌で模索している間に、幸いに

も慶應大学河上先生も御活躍されました、NCIローゼンバーグ先生の仕事を知る機会がありました。私自身、悪性黒色腫もまた非常に予後の悪い悪性腫瘍の一つとの認識でありましたが、IL-2と抗原ペプチドを用いた免疫療法で、一定の割合の患者さんには腫瘍退縮が見られたとのことで、非常に興奮したのを覚えています。以来、多くのグループが抗原ペプチドを用いた癌免疫療法の報告を積み重ね、癌免疫療法が、in vitroでもin vivoでも効果があることは解ってきました。しかしながら、癌免疫療法が、癌治療の標準的な選択肢の一つとなる為には、越えなければならない壁は大変大きい。科学としての癌免疫療法を確立するために、新たな治療法として癌免疫療法を確立するために必要な事、それは、基礎医学と臨床医学の互いへのフィードバックによる問題解決であり、それはまさしく非常に感慨深かった第9回SFCI総会長河上先生が御紹介された慶應大学初代医学部長北里柴三郎先生の「基礎医学と臨床医学の連携重視」の精神であり、第10回SFCI総会長西村先生が企画されました臨床治験のワークショップであると思います。何時か癌免疫療法が新たな癌治療の標準となり多くの患者さんに受けて頂けるようになる事を夢見て、今年もまたSFCIで学ばせて頂いた事を肝に銘じつつ、いかに臨床にフィードバック出来るかをテーマに新たな1年間頑張ってみようと思います。

「大リーグボール2号」

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学 門脇 則光

そうむずかしく考えなくても、癌免疫療法を成功させるためには、免疫系本来の機能である感染免疫で起こっていることを腫瘍免疫でも再現すれば道が開けると思っている。免疫系から見た病原微生物と癌細胞の大きな違いは、片や Toll-like receptor のリガンドを持っていてくれて、免疫系が簡単に反応できるのに対し、片やそういうものを持たず、何もしなければ免疫反応がほとんど起こらないばかりか、免疫抑制的な環境を作り出している、という点である。こうした問題を打破するためには、ひとつには適切なアジュバントを使って樹状細胞を活性化し、適当な腫瘍抗原(これが何かの問題であるが)に対する特異的T細胞反応を誘導することだが、これだけをせせと行っても、そのT細胞が腫瘍塊に到達するかどうか、また何とか到達したT細胞も、癌組織の荒涼とした免疫抑制砂漠を目の前にしてへたり込んでしまうだろう。したがって、感染巣がそうであるように、やはりアジュバントを使って腫瘍巣に炎症反応を起こしてやれば、T細胞は行きやすくなるし、そこで元気に活躍するであろう。炎症性環境によってTregなんかも蹴散らすことができるし、腫瘍細胞によるクラスIの発現が消失したりしていても、NK細胞などが適当に頑張ってくれて、何とか腫瘍を押さえ込んでくれそうだ。このように、DCで活性化した燃えるT細胞を、炎症で燃えさかる腫瘍巣に送り込んでやる。これはまさに、昔の野球漫画「巨人の星」にあった大リーグボール2号(消える魔球。若い方はご存じないかもしれませんが…)の極意である「青い虫が飛んでゆき、

青い葉に留まる。」に通ずるものがあり、癌免疫療法の極意もここにあるのではないかと思う。いずれにせよ、100年前のColey's toxinが、今の癌免疫療法よりはるかによく効いていたことを考えると、自然免疫の力を活かすことが成功のためには必須であろう。能書きを並べて、それじゃあどうやってそれを実現するの?ということになるが、簡単にできれば誰も苦勞はしないので、おいおい考えるということにします。また、上記のような推測だらけの楽観論には落とし穴がいっぱいあるだろうから、よく考えるようにします。

癌免疫療法に携わることは大変なことで、まず腫瘍免疫自体が免疫学の究極の応用問題であり、感染免疫、自己免疫、自然免疫、獲得免疫、トレランス、樹状細胞、T細胞、NK細胞、NKT細胞、サイトカイン、ケモカイン、… これらすべてが関係し、頭がはち切れんばかりである。しかも基礎研究で終わらせずに、マウスだけではなくヒトの癌を実際に治療しようと思えば、臨床試験にまつわる諸々の作業をくぐり抜ける必要がある。こんなことをついつい考えてしんどくならないように、癌免疫療法の明るい未来を想像してみた。実際、濾胞性リンパ腫や肝細胞癌の腫瘍組織における免疫環境が予後や転移のしやすさを大きく左右するというアレイのデータを見たりすると、「やはりこれからは免疫だ」と元気づけられるのは私だけではないと思います。多くの人の努力で、癌免疫の研究が発展することを確信しています。

「癌の免疫療法について思うこと」

大阪大学大学院医学研究科 機能診断科学 杉山 治夫

1970年代の医学生の頃、免疫療法によって癌を治せるのではないかという気運の高まりを強く感じました。癌をより強く異物化して免疫源性を高めようとする研究やBCG-CWSなどの菌体成分を投与する方法が盛んに研究され、丸山ワクチン論争もあり、どのように展開するのかと、ワクワクしていた当時の自分を思い出しております。その後、免疫療法は前評判のように臨床効果が出ず、ゆっくりと失望が広がり、次第に無視され、忘れ去られました。この失敗の原因の1つは、MHCクラスI・II分子の役割や、自然免疫・獲得免疫の知見が十分でないまま、scientificでない臨床試験が行なわれたためと思います。もう1つの原因は、免疫療法は、抗癌剤療法をサポートするアジュバント療法との位置づけを固定的に考え、このコンセプトにそって実施したため、抗癌剤による免疫抑制状態の中で、免疫療法を行なうというミスをおかしたためと思います。その後、近年になり、基礎免疫学の発展に伴い、癌免疫におけるMHCクラスI・IIの役割が明らかになり、癌抗原ペプチドを設計

できるようになり、自然免疫でのToll-like Receptor系の役割も明らかになり、免疫応答機序にもとづいた癌免疫療法を開発する時代を迎えました。癌の免疫療法は、その強弱は別として、明らかに臨床的に有効であり、しかも基本的には重篤な副作用は出ないことが明らかになってきました。現在は、強力なアジュバントと、強力な癌抗原の研究は、別々に行なわれておりますが、将来、最適なアジュバントと癌抗原の組み合わせが明らかになり、より一層強い癌の免疫療法が開発されるものと思います。世界の製薬企業の癌免疫療法に対する興味も本格化してきているように思います。おそらく、近い将来、免疫療法は、外科療法、化学療法、放射線療法と肩を並べるような治療法になるような気がしております。そして、この4つの治療法を集学的に組み合わせ（現在は、免疫療法が最後に来ますが、将来は、最初に来たり、中頃に来たりすると思います）、癌を治す時代が来るように思います。

「治せる研究と治そうとする研究」

順天堂大学医学部免疫学講座 竹田 和由

これまで癌免疫の研究をしてきましたが、癌増殖の抑制はできても、ある程度の大きさになった癌を拒絶させることはできず、また、癌を接種した日に治療を開始しなければならないことも多く、正確に言うならば、自分の手で癌を治す事はできませんでした。しかし、今年やっと、免疫療法で癌を治せる可能性を、私なりに報告することができました(Nature Med. 2006: 6: 693-698)。この論文に否定的な意見が出るのは初めから分かっていました。オリジナリティーに乏しいでしょうし、CTLの誘導メカニズムを知っていれば予想される当然の結果でもあるでしょう。特許に無知な人間の無意味な研究として、プログで扱き下ろされてもいた様でした。reviewerの反応も分かれましたが、2名に「MCAで誘導した抗原が不明な癌をも、いくつかの癌抗原に対するoligo clonalなCTLを抗治療法で効率良く誘導できれば治療可能である」というコンセプトを良く理解して頂け、幸いでした(その意味では、化学発癌を治療したdata以外は必要無いのですが)。しかし、残りの1名の判定は、「抗原の明らかな癌を用いた実験系ではないのでCTL特異性の解析が甘く、reject」でした。rebuttalを繰り返しましたが、最後まで折り合いがつかず、最終的にはeditorの裁定によりacceptされました。この間、癌免疫の研究モデルと研究のあり

方について考えさせられました。OVAやHAを遺伝子導入した癌を用いた研究は、癌免疫メカニズムの基礎的解析には非常に有用です。しかし、外来性のOVAやHAの様な、強い抗原を発現した癌が生体にできるのでしょうか？これらの癌は治り易く、臨床での癌をmimicしているとは個人的には思えません。今回の論文の様な臨床応用を模索する研究では、特定の癌を用いて治せたことをいたずらに強調するより、可能な限り臨床に近い治療困難なモデルを用いることの方が重要ではないのでしょうか。思惑通りには治せない原因を探り、克服し、そして、その癌を治していくことが、臨床応用を目指す癌免疫研究の重要課題だと思うのです。最近では、治ってしまう癌や、治りやすい癌を使った研究、また、治るに決まっている(結果が出るに決まっている)研究を、時折見受けます。しかし、免疫療法で癌を治せる(治る場合、治せるモデル癌がある)ことは既知の事実でしょう。それならば、結果が出なくて悲嘆に暮れる日々が続くことも容易に予想されますが、臨床とは違い、癌が治らなくても患者さんや関係者から責められることのない基礎研究をしているのであれば、治りにくい癌を治そうとするチャレンジを、もっと試みても良いのではないのでしょうか(マウス君、ごめんなさい。多謝多謝)。

「Neuro-Oncology Center開設に向けて」

久留米大学先端癌治療研究センター 山中 龍也

私は、米国NIHおよび新潟大学脳研究所脳神経外科に在籍中から、悪性脳腫瘍の研究・診療に従事いたしております。既存の治療法では治療困難な悪性脳腫瘍へ分子生物学・免疫学からアプローチしてまいりました。悪性神経膠腫に対する樹状細胞療法・ペプチドワクチン療法の臨床研究を60症例あまりに施行し、治療の安全性と、高い有効率ではありませんが臨床効果につきまして報告してまいりました。悪性神経膠腫は膵臓癌などと並び、最も難治性の腫瘍のひとつです。この20~30年間、サイエンス、高磁場MRIなどの診断機器、ガンマナイフ、手術学およびその周辺機器などはすさまじく進歩をとげ、テモゾロマイドをはじめ数多くの抗癌剤・分子標的薬が既に臨床の現場で使用されているのにも拘らず、神経膠芽腫患者の生存期間はせいぜい2~3ヶ月延長したのにとどまります。神経膠芽腫患者は初期治療でComplete remissionが得られる場合も多いのですが、1年も経たないうちに再発し、運動、言語機能ばかりか人格、意識までも奪われた状態に追い込まれてしまいます。新しい治療法開発の初期臨床研究には、再発後化学療法などがこれでもかと施行され骨髄機能も疲弊した症例が選択される場合が多いのが現状です。神経膠芽腫の再発予防のプロトコールでペプチド療法を受け、4年近く元気に通院している20歳代の患者を診察するたびに、免疫療法を予

防的治療法として定着させる努力もまた推奨されるべきではなかろうかと思われま

す。伊東恭悟教授と共同研究をさせていただいたご縁から、本年7月に久留米大学先端癌治療研究センターに赴任いたしました。久留米大学では「先端的癌治療研究」の実施を目標に、臓器別には既に、肝癌センター、前立腺センターが設立され、今後、悪性脳腫瘍に対する先端的治療研究、診療を行う機関としてNeuro-Oncologyセンターを設立することを目指しております。臨床の現場から生じた問題から研究を行い、その成果を再び臨床に還元するTR研究を展開していくにはClinical Oncologist・Neuro-Oncologistの役割が大変重要になってまいります。米国ではNeuro-Oncologistとよばれる悪性脳腫瘍の研究と臨床を専門に行う医師が、幅広い知識を持ち膨大な数の質の高い臨床試験をこなし、また高いレベルのTR研究を実施しております。一方、わが国では、悪性脳腫瘍の診療・研究は多忙な脳神経外科医が携わるのが現状で、特に臨床研究においては欧米にまだまだ遅れをとっているものと思われま

「SFCI 10周年に際して」

SFCI 副会長、札幌医科大学 今井 浩三

基盤的癌免疫研究会(SFCI)は、10年前に橋本嘉幸先生の発案で開始されました。Boonが癌特異抗原をペプチドレベルで明らかにして数年、ようやく世界の研究者がこの癌抗原ペプチドへ殺到しようとしたときでした。このとき実は、CD20に対するモノクローナル抗体について臨床に応用される準備が着々と進められていました。(今この抗体医薬は、すべての抗がん剤のなかで売り上げ第一位(2005年)となり、その有用性は益々明らかとなってまいりました。)そのような時期に、全国の癌免疫研究者を糾合し、わが国から世界に発信できる研究成果を挙げる基盤をつくるため、この研究会は創設されました。

以後癌ワクチンの研究、樹状細胞、NK あるいは NKT細胞、T細胞subset、抗体の研究などが活発に実施されてまいりました。先

進的なグループは、すでにオリジナルな癌抗原ペプチドを見出し、これを臨床治験として開始しつつあります。会長も橋本教授以後、濱岡教授、高橋(利忠)総長、珠玖教授と、世界に誇る研究者がご担当下さっております。

しかし、一方でトランスレーショナルリサーチ(TR)を推進するには、いくつかの大きな問題が横たわっております。その解決のために、本年も本研究会(伊東教授ら)や他学会が中心となり、全国的なシンポジウムが開催されております。早急にTRを推進するための国家的な支援が是非とも必要と考えられます。また今後は、この研究会のレベルをさらに上げ、一刻も早く、わが国発の癌免疫治療薬を作り上げたいものです。SFCI 10周年、会員諸氏の一層の飛躍を願っております。

第10回基盤的癌免疫研究会総会賛助企業及び団体(50音順)

旭硝子株式会社
株式会社アミノアップ
イムノサイエンス株式会社
エーザイ株式会社
株式会社MSテクノシステムズ
小野薬品工業株式会社
有限会社川尻工業
関販テクノ株式会社
協和発酵工業株式会社
キリンビール株式会社
株式会社キアゲン
グラクソ・スミスクライン株式会社
株式会社クレハ
三共株式会社
塩野義製薬株式会社
鈴木善法先生
生化学工業株式会社(中央研究所所長川村秀樹)
第一アスピオファーマ株式会社
第一製薬株式会社
大正製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺製薬株式会社
日本化薬株式会社

中外製薬株式会社
日本製薬株式会社
日本たばこ産業株式会社
東レ株式会社
萬有製薬株式会社
藤村卓先生
株式会社フロンティアサイエンス
北海道バイオシステム株式会社
北海道和純薬株式会社
三菱ウェルファーマ株式会社
ミネルヴァテック株式会社
株式会社ムトウ
株式会社メディカルライフライン(BD)
横内浩先生
株式会社ラゴ

財団法人東京生化学研究会
財団法人三井生命科学研究振興財団
財団法人秋山記念生命科学振興財団
財団法人伊藤医薬学術交流財団
北海道大学21世紀COEプログラム
「バイオとナノを融合する新生命科学拠点」
事業構成員主催シンポジウム開催経費支援

「基盤的癌免疫研究会(SFCI)発足10周年に当たって」

共立薬科大学理事長 橋本 嘉幸

基盤的癌免疫研究会(SFCI)が10周年を迎えた。この時に当たり、札幌で珠玖会長のもと、西村孝司総会会長により記念の意味も含めて研究会が開催された。記念会に相応しい見事な会であった。SFCIの創立から関わってきたものとして感謝している。

1961年、米国留学中にカロリンスカ研究所のKlein夫妻の講演を聴く。マウスのMC誘発自家癌において移植免疫が誘導しうることを見事に示した研究報告であった。それまで癌免疫はもとより免疫研究にも接したことがなかったが、この講演でいわゆるカルチャーショックを受けた。帰国後の1962年、札幌で癌免疫のシンポジウムが開催され、やじ馬的な興味で参加した。北大病理の武田一門を中心にしたシンポジウムで菊地浩吉博士らはMC誘発ラット自家癌で移植免疫が成立することを話された。それ以後、癌免疫研究に対する意欲が湧いた。

癌治療を目的として多くの癌免疫療法の研究が世界各国で行われるようになり、各種の細菌製剤、多糖類や低分子化学物質の研究が行われた。特にBCGは米国やフランスを中心に広くその臨床的な効果が検討されたが期待した程の効果は得られなかった。

やがて癌関連抗原に対するヒト型の単クローン抗体が作成されるようになり、ハーセプチン、リツキサシなど明確に臨床で効果を示す抗体が登場し、一方、T. Boon 博士のメラノーマ抗原ペプチド、MAGEの発見を契機にキラーT細胞誘導に働く種々の癌抗原

ペプチドが開発され、それらの臨床効果が検討されるに至ったのは衆知のことである。

わが国においても癌抗原ペプチドの開発とその臨床応用の研究が進んだが、科学的根拠に乏しい癌免疫療法も試みられていた。

癌免疫療法をより科学的に推進するためには研究会を組織し、そこでの発表、討論の後にその結果を臨床応用することが必要であるとの考えのもとに、基礎研究者と臨床家が一体となってSFCIが組織され、発足した。SFCIにおいては癌免疫療法の中心となる抗体とキラーT細胞誘導に関わる癌関連抗原ペプチドに関しての検討委員会がそれぞれ設けられ、臨床応用を行うに当たってのガイドラインの検討も含めて運営されてきている。

癌免疫研究は近代的なバイオサイエンスの軌道にのって科学的に進められているものの、未だ正確な癌免疫概念に欠けた基礎研究や臨床も多く行われている。これは前臨床研究における移植癌の解釈の不備など前臨床研究と臨床との間のギャップの把握が十分でないことによる。このような発表に対しては毎年、同じような質問とコメントを続けている。

今後ともSFCIは新しい抗体作成やペプチド療法の樹立を志向し、癌免疫療法を確固たる癌治療法の一つとすべく基礎と臨床の密接な協力のもとに推進されることを願っている。

SFCI

発行：基盤的癌免疫研究会

事務局：〒160-8582新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 細胞情報研究部門内

Tel:03-5363-3884、Fax:03-5362-9259、E-mail:ryoko-s@sc.itc.keio.ac.jp