



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

NEWSLETTER

VOL.11 NO.1

来年は大宮でお会いしましょう

第12回基盤的癌免疫研究会

日時：平成20年7月2日(水)、3日(木)

場所：大宮ソニックシティ

〒330-8669 埼玉県さいたま市大宮区桜木町1-7-5
(財団法人)埼玉県産業文化センター

総会会長：遠藤 啓吾 (群馬大学大学院医学系研究科、画像核医学)

総会副会長：桑野 博行 (群馬大学大学院医学系研究科、病態総合外科学)

野島 美久 (群馬大学大学院医学系研究科、生体統御内科学)

竹吉 泉 (群馬大学大学院医学系研究科、臓器病態外科学)

* 目次 *

[2007年11月発行]

1. 「第11回SFCI総会を振り返って」
.....田原 秀晃 (第11回SFCI総会会長 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター)
2. 「特別講演を聞いて」
.....西川 博嘉 (三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 がんワクチン治療学)
3. 「シンポジウム“癌免疫療法のトランスレーショナル・リサーチ”に参加して」
.....門脇 則光 (京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学)
4. 「ワークショップに参加して」
.....加藤 和則 (札幌医科大学 医学部 分子医学研究部門)
5. 一般演者より「第11回SFCI総会に参加して」(五十音順)
.....塚原 智英 (札幌医科大学 医学部 第一病理)
.....本橋 新一郎 (千葉大学大学院 免疫細胞医学 免疫発生学)
.....谷口 智憲 (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)
.....柳本 泰明 (関西医科大学 外科学講座)
6. 「ラボ現場より」.....上中 明子 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 免疫学)
7. 「がんの免疫療法について最近思うこと」
.....千住 覚 (熊本大学大学院 医学薬学研究部 免疫識別学分野)
8. 「雑感」.....坪井 昭博 (大阪大学大学院 医学系研究科 癌ワクチン療法学)
9. 「Keyはimmunogenic ‘good’ cancer death」
.....原田 守 (島根大学医学部 微生物免疫学講座)
10. 「生活習慣病ワクチン」.....日野田 裕治 (山口大学大学院 医学系研究科 臨床検査医学分野)
11. 「橋渡し研究 (TR) に有用な情報源について」
.....珠玖 洋 (三重大学大学院 医学系研究科 病態解明医学講座)

「第11回SFCI総会を振り返って」

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 田原 秀晃

この度は、平成19年7月11日(水)と12日(木)の2日間、東京大学・鉄門記念講堂(本郷キャンパス・医学部教育研究棟 14F)で開催されました第11回基盤的癌免疫研究会に多数ご出席いただき有り難うございました。いろいろと至らぬ点多かったかとは思いますが、無事大役を果たすことができました。これも、皆様の素晴らしい発表の数々と活発なご議論のおかげであり、ご参加いただきました会員の皆様に厚く御礼いたします。お気づきの方も多と思いますが、本年度の総会では、例えば学生会員の参加費を思い切って減額するなど、いくつかの工夫がなされておりました。これは、この分野に興味を持つ若い研究者の皆様にできるだけ参加しやすい状況を作るべく、会長の珠玖先生や事務局代表の河上先生を始めとする幹事やアドバイザーの皆様のご発案により実現したものです。時が経てば、研究会も人間と同じように、その年齢に応じて成長し、社会的な役割も変わってくるように思います。そう考えれば、健全で着実な成長を遂げつつあるこの研究会は、次の世代の戦力やリーダーを育てる役割も担うべき段階へと到達したように思われます。

さて、第11回総会に参加された皆様のご印象はいかがでしたでしょうか? 開催者側という偏った立場から独善的印象を述べますと次の三点が私の印象として感じられたものです。第一には、一般口演の水準が高く、しっかりとした基礎的研究と論理的考察に基づいた素晴らしい発表が多かったことです。この研究会の会員の先生方が腫瘍免疫分野における急速な基礎研究の進展を見事に吸収しているだけでなく世界を先導するような仕事にまで発展させていることを確認できることは大変嬉しいことでした。これは、この分野で活躍されているグループがいか

に真剣に、かつ、生産的に仕事を進めているかということを示していると思います。第二には、そのような充実した内容のご発表に対して、比較的若い複数の研究者が、急所を突いた質問を臆することなく発する場となったことです。この分野で長く活躍されていて声も大きい特定の方のみが頻回に質問するのではなく(註: 特定の個人を想定しているわけではありません。念のため、、、)、このような活況を呈したことは、すでに述べたような「次世代への継承とさらなる発展」という、この種の研究会組織にとっては欠くべからざる要素が芽生えてきている証拠に違いありません。そして、第三に、基礎研究と臨床試験という、新規治療にとって欠くべからざる両輪が機能し始めている兆しははっきりと感じられてきたことです。臨床試験(研究)は、基礎研究に比べて、労力もお金もそして神経も遣うものの、その進展は動物モデルや *in vitro* の系における基礎研究とは明らかに異なる時間軸と複雑さ、そして制限を持つものです。また、その評価方法は、臨床の専門家が、化学療法の経験をもとに長い年月をかけて確立してきた方法ではあるものの、必ずしも免疫療法の評価に最適ではないものであることは事実です。しかし、免疫療法を、特殊な治療に終わらせるのではなく、一般臨床の場で制限なく使用できる治療法とするためには、科学的・客観的であり一般に認知された手法により検証される必要があります。臨床試験から得られた情報は、参加して下さった患者さんの御好意まで含まれたかけがえのないものであり、基礎研究結果からは想像もつかないようないろいろな意味での驚きを含んでいます。これらの結果を基礎研究へとフィードバックするという大切なループ構造がこの研究会の場で

Society for Fundamental Cancer Immunology

形成されつつあることを発見できたのは、大変喜ばしく、また誇らしいことでありました。

免疫を利用した癌の治療法を開発するという大きな目標に向かって日夜努力をしておられる参加者の皆様のために、何らかのお役に立てた総会でしたでしょうか？是非、皆様の忌憚りの無いご感想やご評価をお聞かせください。この大きな目標が少しでも果たせたとお感じになる会員の方がいらっしゃるのであれば、大変幸せです。

最後になってしまいましたが、この総会を開催するにあたって格別のご助力を頂いた橋本嘉幸先生、総会副会長の松島綱治先生ならびに東條有伸先生と御教室の皆様、事務局の鈴木良子様、佐藤まりも助教を中核として運営実務を何から何までこなしてくれた我が教室の面々、そしてここに書ききれない多くの協力者の皆様の一人一人の方に厚く御礼を申し述べたいと思います。皆様、どうも有難うございました。

「特別講演を聞いて」

三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 がんワクチン治療学 西川 博嘉

第11回のSFCI総会が歴史と伝統を感じさせる東京大学本郷キャンパスの鉄門記念講堂で開催された。第1日目の午後、総会会長講演に引き続き、Federica Sallusto博士 (Institute for Research in Biomedicine, Switzerland) による特別講演「Central and effector memory T cells in vaccination and immunotherapy」が行われた。講演で示されたデータは全て明快でわかりやすく、また最新のトピックであり強烈な印象として刻み込まれた。

まず博士は、私が博士の名前を知ることとなったヒトT細胞をCD45RA/RO及びCCR7をマーカーとして用いることにより、ナイーブ、メモリー(セントラル/エフェクター)細胞に分類可能であるという極めて重要な概念を紹介され、この様な細胞分化に最近報告された不均等分裂が関与している可能性が話された。現在種々のがんワクチン療法が試みられているが、腫瘍抗原特異的細胞を効果的に誘導するという試みに加え、誘導した抗原特異的細胞をメモリー細胞として如何に長く患者体内に存在させえるか、また担癌患者で観察される免疫応答をウイルスに対するものと比較し、効果的な免疫応答とは如何なるものかということを考える上で非常に有用な概念であると考えられる。

続いてマウスにて見いだされ、本総会でも腫瘍免疫応答との関わりが報告された新しいタイプのCD4⁺ヘルパーT細胞である

Th17が、ヒトにおいても存在し、CCR6を発現している分画に多く存在していることを示された。このことはTh17の組織分布、種々の自己免疫との関連を考える上で極めて意義深いものである。更に驚いたことに、マウスではTh17はナイーブ細胞からTGF- β 及びIL-6存在下で誘導されるが、ヒトではTGF- β は逆にTh17誘導を阻害しIL-1 β が主要なファクターであることを示された。これはマウスで示されてきたナイーブ細胞にTGF- β を単独で作用させると制御性T細胞(Treg)が誘導され、そこにIL-6が加わることによりTh17へと誘導の方向が変わるという概念は、ヒトでは更に複雑である可能性を示唆しており、今後Th17、Tregと腫瘍免疫応答との関わりを明らかにする上でとりわけ興味深い。

がん免疫療法は、依然として発展途上で満足いく臨床効果が得られていない。しかし担癌患者の抗腫瘍免疫応答を直線的に高めようという試みは、博士が最後に示されたように抗原提示細胞をも攻撃してしまい、引いては目的とする免疫誘導を弱めてしまう可能性も考慮する必要がある。加えてTregをはじめとした免疫抑制/免疫逃避機構の存在を解除することも重要な課題であり活発な研究が進行している。腫瘍に対するポジティブ、ネガティブ両方向で多彩な免疫応答を包括的な視野から考える必要があることを再認識した特別講演であった。

「シンポジウム“癌免疫療法のトランスレーショナル・リサーチ”に参加して」

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 門脇 則光

基礎免疫学の膨大な知見をいかにしてベッドサイドに結びつけるか、そのための方策を多面的に模索し展開するというSFCIの永遠のテーマを扱ったシンポジウム「癌免疫療法のトランスレーショナル・リサーチ」が行われ、わが国を代表する4名の先生方の刺激的な講演によって活発な議論が繰り広げられた。

まず、SFCI会長の珠玖 洋先生により、これまでの先生ご自身の軌跡と今後のたゆみない前進を印象づけるご発表がなされた。発表は、独自の抗原デリバリーシステムを用いた現在進行形の臨床試験、 $\alpha\beta$ TCRのみならず $\gamma\delta$ TCRも発現する強力な遺伝子導入T細胞による養子免疫療法の可能性、そして、制御性T細胞などに発現するGITRを利用して免疫反応を増強する基礎研究に関する広汎なもので、こうした免疫系の多面性を生かして免疫療法の大団円に至ろうという先生の限りなき意志を彷彿させた。

中山俊憲先生による頭頸部癌に対するNKT細胞療法のご発表は、これまでの肺癌に対する臨床試験をさらに進めて、 α -galactosylceramideをパルスしたDCに、NKT細胞の動脈内投与を併用する方法で、良好な抗腫瘍効果が得られたというものであった。終末動脈に支配されるという頭頸部癌の特性を利用したユニークな手法で、個々の癌の特性に応じた治療法を開発することの有用性を如実に示す内容だった。

$\gamma\delta$ T細胞に関する湊 長博先生のご発表は、基礎免疫学者と臨床研究者がタイアップしたトランスレーショナル・リサーチの神髄を示すものだった。わが国の基礎免疫

学のレベルが高いことはよく知られているが、往々にしてマウスのレベルにとどまっており、これを担う基礎免疫学者と、その成果をヒトに応用する臨床研究者の間にギャップがあることは否めない。湊先生のご発表は、 $\gamma\delta$ T細胞という生理機能や抗原認識機構の面でいまだ謎を秘めた細胞の魅力を知らしめるとともに、今後基礎免疫学者と臨床研究者の協力が積極的に進められるであろうことを予感させるものであった。

最後に宮本新吾先生が発表された卵巣癌に対する分子標的療法のお話は、免疫療法とは毛色の異なるものであったが、腹水貯留という卵巣癌に特徴的な臨床所見に端を発して、HB-EGFという腹水中の腫瘍栄養因子を標的とし、さらに医師主導治験に進めようという一連のご努力に関するもので、聴衆を感銘させるに十分だった。また、医師主導治験がいかに大変かというご苦勞にも触れられ、これからそういう方向を目指すSFCI会員の気を引き締めるご発表だった。

本シンポジウムは、アカデミアの努力により、本格的な治験にもっていける免疫療法の有望なシーズが遠からず生まれることを感じさせた。その先には、こうした有望株を治験として実施するためのしくみを整えることが必要となる。臨床試験で有意義な結果を出し、それを普及可能な医療手段に結実させるまでの道筋は、相当の労力を要する。癌免疫に携わる基礎および臨床研究者がこの道なき道を粘り強く切り開くための支柱になることが、他の組織に替えられないSFCIの役割と考える。

「ワークショップに参加して」

札幌医科大学 医学部 分子医学研究部門 加藤 和則

第11回目を迎える今年のSFCIのワークショップは「臨床応用の期待される基礎研究」という話題の元で行われ、4名の演者にはC型レクチン、TLRとリガンド、細胞死および免疫機能調節抗体、ケモカインと受容体といった独自の視点から癌免疫という課題に対しての最新の知見を紹介して頂いた。毎年感じることはあるが、シンポジウムと同様またはそれ以上の情報量を限られた時間で効率よく本ワークショップでは聞くことができ、本セッションだけで学会を終日参加したぐらいの満足感を感じることができた。特に今回の発表はその研究成果が掲載されている学術雑誌のレベルの高さでも明らかのように、世界に向けて自信を持って発信できる研究内容であり、この研究成果が臨床研究へ直ぐにでも橋渡しできるような期待感を持つことができた。

特に印象的だったことは、免疫の本質を明らかにする上でまだまだ重要な新規の分子が残っているということである。今回のワークショップでもこれら免疫機能分子のノックアウトマウスや抗体、変異体等を用

いて、癌に対する免疫応答を如何に人為的に制御できるかを示して頂いた。癌ワクチン、抗体、エフェクター細胞等の癌抗原特異的な免疫に関する研究が最近の癌臨床研究の主流であるが、これまで不明確な部分が多い自然免疫システムと癌との新しい関係が科学的に証明されつつあり、改めて生体防御反応における自然免疫の大切さと奥深さを感じることができた。また抗体やケモカイン変異体を用いた癌免疫への挑戦も今後の生物性医薬品を考える上で大切であり、今後臨床応用を目指した産学連携研究への発展を期待したいし、SFCIでも今後は多くの産学連携研究を学術的な面でしっかりとサポートできるように考案が必要かも知れない。これまでにSFCIでは腫瘍抗原を同定やCTL誘導等の基礎研究成果からHLA結合性癌ワクチンの臨床応用研究までを一貫としてワークショップ・シンポジウムで取り上げ議論してきたように、今回の基礎研究成果から派生した臨床研究を設定し、近い将来SFCIの中核研究の一つとして継続できる研究として発展して頂くことを願いたい。

「第11回SFCI総会に参加して」

札幌医科大学 医学部 第一病理 塚原 智英

わたくしは整形外科の臨床トレーニングを6年間受けた後に、2001年より腫瘍免疫の研究に関わることになり、今に至ります。例年、整形外科関連の学会と日程が重なることからSFCIデビューはだいぶ遅く、初参加は2004年でした。そして今回がようやく4回目となりました。現在、CTLクローンのfeederとなる私自身のPBMC (8×10^7 個)に放射線照射をしながら本稿を執筆しております。

腫瘍免疫に関連した学会は他にもいくつかありますが、SFCIには一番聞きたい演題が集約されていて、参加を重ねるごとに会の価値がようやくわかってきました。また自分の発表以外ではあまりマイクに立つことはありませんでしたが、今年は先達の諸先生がほとんど発言されなかったことを受け、遠慮無く質問をさせていただきました。演者の皆さんのお話を聞いていると、次々と聞きたいことが湧き出てきます。それは実験手技上の極めて細かい点、例えば1ウェルにリンパ球は何個播くのかとかいった事であったり、または将来につながる夢であったり、あるときは寂しく浮き上がって来る問題点と実験の限界であったりして、質問が止まらなくなります。そんな私に貴重な時間をくださったフロア及び座長の先生、そして丁寧にご回答くださった演者の皆様には、心より感謝しております。後日、あれはちょっとしゃべりすぎではないかというコメントもあったのですが、それはさて置き次回からも懲りずに積極的に質問に立

つ所存であります。

SFCIはこの世界で同じ志をもってその道を進む仲間と定期的に顔を合わせられる場でもあります。質疑応答以外の場でも、励まし合ったり、慰め合ったり、時にはからかいあったりして、明日からまた頑張ろうというエネルギーをもらえ、また気持ちを新たにすることができます、ただひとつ寂しいのは、新規抗原やCTLエピトープ同定の報告が減ってきたことです。メラノーマでは抗原は取り尽くされた感がありますが、他のがんでは、まだまだ多くの抗原が発掘されずに眠っていると思います。私たちも次の抗原を目指して、日々骨軟部肉腫のprimary cultureを続けています。先日、後輩の村瀬が類上皮肉腫という極めて稀な肉腫の細胞株樹立に成功し、現在自家CTLを誘導しています。骨軟部肉腫におけるprimary cultureの成功率はせいぜい2-3%です。そしてこの細胞株の解析を進めたところで、その恩恵を受けられる患者は少ないかもしれません。しかし、メジャーながんもマイナーながんも、患者は等しく最先端の科学の恩恵にあずかれるべきであり、これは非常に価値ある仕事と思います。

さて、放射線照射が終わりましたので、今後のますますの腫瘍免疫の発展を祈念して本稿も終わりにいたします。最後になりましたが、この度はこのような栄えある執筆の機会を与えていただき誠にありがとうございます。

「第11回SFCI総会に参加して」

千葉大学大学院 免疫細胞医学・免疫発生学 本橋 新一郎

私がSFCIに初めて参加したのは、2001年7月に三重県津市で珠玖洋先生が会長として開催された第5回総会です。大学院生として初めて原発性肺癌症例におけるNKT細胞の機能解析に関して発表させていただきましたが、そこにいくつもの厳しい質問をして下さったのが、久留米大学の伊東恭吾先生でした。伊東先生にはその後、会場の外でお会いした際、しっかり頑張るようお声もかけていただき、会場での活発で熱いディスカッションとともに非常に心に残った学会参加となりました。それからほぼ毎年、本研究会の特徴である臨床につながるがん研究の研鑽の場としてSFCIには参加させていただいております。

私の所属しております千葉大学免疫発生学教室では、2001年より原発性肺癌に対するNKT細胞免疫系を用いた免疫細胞療法の臨床研究を施行しております。NKT細胞は自然免疫系に属し、MHCのrestrictionを受けず、CD1dに提示された糖脂質である α ガラクトシルセラミドにて活性化され、抗腫瘍効果を発揮します。このNKT細胞の示す抗腫瘍効果には直接の殺細胞作用とともに、いわゆるadjuvant効果として、NK細胞やCD8⁺T細胞の抗腫瘍効果を増強する作用を持つことが判明してきております。このようなことから、NKT細胞免疫療法の今後の展開として他の治療法とのcombinationを考えた場合、特異的

免疫療法との組み合わせが理にかなっていることから、SFCIでの諸施設からの特異的免疫療法の臨床研究に関する報告には特に注目し、勉強させていただきました。また臨床研究を施行するに当たっては、science以外のGMPなどregulationの問題や安全性の確保など普段非常に大変重荷に感じるが、しかしそれがなければ成り立たない部分を他の施設がどのような体制や姿勢で対峙しているかを学ぶには絶好の機会だと思っております。

臨床研究、特にがんの免疫療法は、一つの新規治療法開発ですべてが解決できるほど簡単な領域ではなく、何度も臨床研究の結果を基礎研究へとフィードバックすることを繰り返してアップグレードされていくべきものと思われまます。肺癌はつい数年前からすでに年間6万人以上の死亡者数となり、癌死の第1位となりました。この治癒が困難な肺癌の治療法の選択肢を増やすべく、諸先生方のご指導を仰ぎながら少しでも前進していけるよう努力していきたいと考えております。

最後に本会会長としてSFCIを主催されました田原先生をはじめとする東京大学医科学研究所のすべてのスタッフの方々には大変お世話になりました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

Society for Fundamental Cancer Immunology

「第11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 細胞情報研究部門 谷口 智憲

今回、第11回SFCIに“Role of Wnt/beta-catenin Signaling Pathway in Production of an Immunosuppressive Cytokine, IL10, by Melanoma Cells”という演題で参加させていただきました。今年は大学院博士課程3年目にあたり、SFCIでの発表は二回目となりますが、その存在を知ったのは医学部学生の時にかのぼります。学生の時、現在ご指導頂いている河上教授が受け持ちのセミナーを受講し、免疫療法で縮小したメラノーマのスライドを見て、医学の勉強を始めたばかりであった私は“免疫療法ってすごいなあー。面白そう。”と純粋な感動を受けました。今から考えると、この時が腫瘍免疫学との最初の出会いだったと思います。学部のカリキュラムには、基礎の教室で研究する期間があり、それを機会に、研究をさせて頂き、研究の面白さというものを実感しました。当時は、癌抗原のスクリーニングがラボで盛んに行われており、私もそのプロジェクトに加えて頂きました。クローニングした抗原候補の一つは、原田守先生が第四回SFCIで発表なさったAIM-1であり、大学に提出する報告書に参考文献で書いたのを覚えています。当時SFCIに参加した訳ではありませんでしたが、大学院生の先生方からその雰囲気、“全員が口頭発表であり、勉強不足で行くと(かなり勉強していても??)演者そっちのけで白熱した議論が繰り広げられる恐ろしい(?)ほど活発な学会”と聞いておりました。医学部卒業後は、二年間内科医として研修した後、臨床面もまだ学ばなければならない事が沢山ありましたが、若いうちに本腰を入れて研究をしたいと思い、大学院に入学、本格的に自分の研究をスタートする事になりました。前回のSFCIでは、未熟ながらも自分の研究成果を発表する初めての学会となりましたし、

今回はさらにデータを付け加えて、発表させて頂くことが出来ました。晴れて、SFCIに発表者として参加することが出来た訳ですが、その雰囲気は以前から伝え聞いていた通りであり、他の大きな学会よりも、より多くのつつこんだ的確な質問やアドバイスを頂き大変励みになりました。SFCIは私の中では、しっかり勉強していかなければと、最も気を引き締めていかなければならない学会の一つとなり、良い発表が出来るようにと毎年の目標にしております。

腫瘍免疫を初めて知った日から数えても、まだ8年余り。自分で体験した腫瘍免疫学の歴史は、ほんの数年程度で、また、腫瘍学、免疫学両方に精通していなければならない腫瘍免疫学の全体像も、まだおぼろげにしか捉えられていませんが、それでもSFCIに参加し第一線の先生方の講演、議論を聞いていると、日本の腫瘍免疫学がいかに発展してきたか、何が問題になっているのかが感じられるようになってきます。諸先輩方の足跡、努力をみて、その次の世代の我々は、どんな研究テーマで、何をしなければいけないか、を今回のSFCIでは考えさせられました(まだ、明確な答えは分かりませんが、、、)。SFCIの役割の一つに若手研究者の育成があると聞きますが、その育成とは、積極的に議論に参加し、そして自分は何をしなければいけないかを考える“場”を提供して頂いている事なのだと思います。今後もこの“場”を最大限に活用していきたいと思います。最後に、若手研究者の育成にもう一つ大事な事、それはこの分野に興味をもつ若手研究者を増やすことですが、幸いにも今年から、新たに3人の同年代の内科、外科の先生方と一緒に研究をすることとなりました。彼らと切磋琢磨し、又来年のSFCIに参加できるよう、今年一年頑張りたいと思います。

「第11回SFCI総会に参加して」

関西医科大学 外科学講座 柳本 泰明

今回初めてSFCI総会に参加し、「進行膵癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン/塩酸ゲムシタピン併用療法 -第I/II相臨床試験-」について発表させていただきました。久留米大学免疫学講座、伊東恭悟先生らに勧められるまま、全く事前情報なしで参加したのですが(実際、発表当日に入会して初めてプログラムをいただいたため、ポスターも用意しておりませんでした)、会場となる鉄門記念講堂はほぼ満席であり、その熱気に圧倒されました。

私は外科の中でも過酷な分野である肝胆膵外科に身を置きながら、とくに膵癌・胆道癌の手術療法、切除不能癌および術後患者さんに化学療法を施行しております。特に切除不能膵癌患者さんにペプチドワクチンを用いた免疫化学療法を導入し、臨床試験を行なっています。なぜこのように超人的な多忙となる道を選んだのかと時に後悔することがしばしばあります。しかし肝胆膵外科を志望して以来、最難治癌と名高い膵癌患者さんの診療を担当していますとやはり何かをしなければならないという使命感に近い思いにかられ、久留米大学の伊東先生の門をたたきました。しかし、その当時卒後6年目の私がどれほどペプチドワクチン治療に対する熱意を伝えようとしてもそれは儚い夢と同じで簡単にはいきませんでした。しかしあきらめの悪いところが私のいいところなのだと思自負しているのですが、約4年間しつこくお願いに申し上げたところ共同研究のお許しを得ることができたのです。

自分で言うのも何なのですが、私も外科医としては発表慣れしていると思っていたのですが、総会会場に入ってから他の演題内容やその熱心な質疑応答内容のレベルの

高さから、足がすくんでしまいました。このようなハイレベルな研究会だとは全く予想外であり、演題を取り消してすぐにでも大阪に帰りたいという気持ちになりました。勇気を振り絞って壇上にあがりましたが、あまりに場違いな気がしたため、冒頭で「今回の発表は臨床効果を中心にまとめてあり、基礎的なデータは用意できておりません」と断りをつけたくらいでした。しかしながら発表を終えるとフロアからは好意的な質問をいただき、さらにはフロア外でも今回の臨床試験の結果に対し高い評価をしてくださる先生もおられました。この時感じた事ですが、本研究会のシンポジウムにもあるように、これこそまさにトランスレーショナルリサーチなのだと思います。基礎的研究をしている先生方だからこそ、苦労して実施された臨床研究の結果を真摯に聞いてくださり、そして自分たちの結果と何が違うかを本当に真剣に考えられているのだと思います。それはまさしく基礎的研究者と臨床医が一体となって取り組むことがとても重要であることを意味し、私は久留米大学の伊東先生、山田先生ならびに他の多くの先生方やリサーチナースやテクニシャンの方々と常に良好な関係であることを誇りに思いました。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、癌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。

最後になりますが、このような執筆の機会を与えて下さった学会本部に深謝すると同時に、乱文のほどお許しただけでしたら幸いです。

「ラボ現場より」

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 免疫学 上中 明子

1980年代初めT細胞の抗原認識機構が未だ明らかでない時、私は、向こうが全く見えない壁の前でもがき、純系マウスに腫瘍細胞を免疫し、細胞表面のがん抗原に反応するモノクローナル抗体のスクリーニングに明け暮れていました。当時、がんに対する免疫反応を、感染免疫に対する反応のように抗体価の動きやT細胞反応の動きを追うことができればと夢みていました。その後のT細胞の抗原認識機構の解明やMHCの結晶解析による構造の解明、CTL認識エピトープペプチドの抽出パルス法、腫瘍抗原同定法としてのcDNA発現クローニング法の開発は、腫瘍抗原を分子基盤で扱えるようにしてくれました。これらの免疫学の進歩およびそれに基づく技術の進歩に、今更乍ら感謝して実験台に向かっています。マウス実験腫瘍の系で、白血病RLmale1とメチルコラントレン誘発肉腫Meth AのCTL認識抗原を同定する機会を得、酸抽出ペプチドのHPLCによる分画に、また、スクリーニングに明け暮れていました。RLmale1では、原がん遺伝子*Akt*の非翻訳部分がウィルス由来LTRの挿入により翻訳され、宿主免疫系にドミナントな抗原として認識されていることが判明いたしました。一方、Meth Aでは、*ramp*の別経路

スプライシングがもたらしたイントロン部分が宿主免疫系にCTL抗原として認識されていましたが、ドミナントな抗原ではありませんでした。この結果はワクチン療法を展望する際の抗原の選択の重要性を教示してくれました。

さて、いよいよ、ラボでも癌免疫療法へむけてNY-ESO-1蛋白ワクチン第1相臨床試験が開始され、免疫モニタリングを行うこととなりました。貴重な臨床サンプルを損なうことなく、そのシグナルを読むことは重大で緊張の連続でした。私たちは、末梢血T細胞のモニタリングに*in vitro*一回刺激培養後、IFN γ キャッチアッセイで評価する方法を用いました。蛋白量100 μ g1回のワクチン投与で、CD4 T細胞の著しい増加が観察され、抗体価の著しい上昇が見られた例もありました。CD4 T細胞およびCD8 T細胞の反応が、ワクチン回数によって増加するのがみられました。壁の前でもがいていた時代を考えると、驚きであり大きな進歩を感じました。一方、モニタリングでみる末梢血T細胞のがん抗原に対する反応から、腫瘍現場でのエフェクター細胞の動態を、どのように推測できるのだろうか。と、今日も、模索しながらベンチの前です。

「がんの免疫療法について最近思うこと」

熊本大学大学院 医学薬学研究部 免疫識別学分野 千住 寛

がんの免疫療法は、今日、やっとスタンダードな医療として認知されるようになってきました。以前の「がん免疫療法には有効だと言う明確なエビデンスがない」という状況から、過去10年間の進歩により「必ずしも高い有効率ではないが、明確なエビデンスがあり」、また「今後の改善によりもっと有効なものになりうる」免疫療法が登場しています。しかし、現状ではまだ、他の治療法と肩をならべるものとして認知されているとは言えないでしょう。がん免疫の研究するもの、「手術でも化学療法でも治せないが、免疫療法でなら治せる」という状況を目指すべきでしょう。

世の中を見渡せば、今日なお「がんの免疫療法」といえばエビデンスのはっきりしないものの方がまかり通っていることは、周知のとおりです。多くのがん患者が、健康保険の効かないなんらかの「がんの免疫療法」を頼っているのは事実です。エビデンスがないということは、効かないということではないでしょうが、どれくらいの有効性があるかについての客観的な指標のないものがまかり通っている現状は、見過ごしてはならないでしょう。エビデンスを伴う免疫療法をもっと確立すること、そして、エビ

デンスのあるものかないものが、明確に区別して社会に認知されるようになるよう努めることも、がんの免疫療法の研究者の果たすべき役割であると思います。

今年度の研究会の発表を聴くにつきましても、免疫療法の新たな方法あるいはがん抗原等、国内の研究者からも数多く提案されています。この中には、将来的に臨床応用され、有効なものとして確立される可能性のあるものもあるし、そうでないものもあるでしょう。現時点で研究段階にある治療法の中で、どれがより有望であるかを評価し、臨床試験を行うにあたっての優先順位をつけることともに、それぞれに有効性が期待される治療法のどれとどれを組み合わせるとより有効であるか、という議論がこの研究会でなされることが、是非必要だと思えます。

過去長きにわたって、日本人の死因の第一位は、がんです。しかしながら、がん細胞さえ除いてしまえば治せるという意味では、がんは、たちの良い病気であり、遠くない将来に十分に克服可能であると思います。私個人としては、今後十年で、樹状細胞とT細胞による細胞治療を実用化し、がん克服の一翼を担いたいと思っています。

「雑感」

大阪大学大学院 医学系研究科 癌ワクチン療法学 坪井 昭博

我々のグループではWT 1 の遺伝子産物を標的とした癌特異的免疫療法の開発を行っている。2001年から臨床試験を開始し、基盤的癌免疫研究会でも結果の一部を報告させていただいている。

振り返れば同じ研究グループにいた先輩医師がWT 1 遺伝子が白血病で高発現している事を明らかにしたが、その直後から指導教官の岡先生の発案でWT 1 を標的とした免疫療法により腫瘍拒絶ができないかと研究が始まった。当初まさに海のものとも山のものともつかない状態で、その当時の指導教授をされていた免疫学の大御所の岸本忠三教授には「そんなもんやめてしまえー」などと言われていた。癌抗原といっても自己抗原でもあるものを標的として免疫誘導ができるはずがないという考えからだと思われる(今では若干懐疑的ではあるが応援していただいています)。それでも自由に研究に打ちこめる雰囲気があり、WT 1 は白血病のみならず癌種を問わず高頻度に発現している事や、強い免疫原性有していることが明らかになった。その後杉山教授のリーダーシップの下臨床試験にこぎつけたのである。第 I 相臨床試験で安全性を明らかにし、さらにWT 1 特異的CTLの誘導と臨床的効果の相関性も得られた(PNAS Sep. 21, 2004, 13885)。脳腫瘍での反応は比較的よく症例数は少ないもののTemozolomideを上回るprogression free survivalを得られた

(Journal of Neurosurgery, in press)。症例により効く効かないがあるが、その効果の有無もかなりの確率でpredictionできることも分かってきている。しかし効果の程度はまだ満足できるレベルに到っていないのも事実である。この数年免疫学の基礎分野の進歩も著しく自然免疫の活性化やそれに続く獲得免疫の成立に関する分子レベルでの解明が進んできたり、腫瘍の免疫監視からのescape機構も明らかになってきている。これらの理解は腫瘍免疫療法をさらに効果的にするための方法の開発に繋がると思われる。また現在癌免疫療法は、salvage therapyとして臨床試験に組み込まれている事が多いが、腫瘍量が非常に多い状態や全身の免疫状態が抑制された状態に行うのは、本来の効果を期待できない。化学療法や放射線療法を併用する事でfirst lineのメニューに組み込まれることで化学療法単独以上の効果を出せたらと考えている。当初化学療法との併用は免疫抑制などマイナス面が問題とされたが、TregやMSCの抑制、homeostatic proliferation、腫瘍崩壊による腫瘍局所炎症の惹起などプラス面で期待できるのではという発想に変わりつつある。

基盤的癌免疫研究会で知恵を出し合い癌免疫が癌治療の一翼を担えるようなればと期待しております。

「key は immunogenic ‘good’ cancer death」

島根大学医学部 微生物免疫学講座 原田 守

1989年に九大生医研で大学院生として癌免疫の研究を始め18年が経った。残りの研究者人生を考えるとちょうど折り返し点である。昨年の9月に、島根大学に移り、小さいながらも自分の研究室をもつことができたのだが、正にゼロからの再出発で、研究が思うようにできないストレスはあるが、癌免疫研究について考える時間に困ることはない。

九大生医研時代には、マウスモデルを用いた研究をしていた。留学直前まで行っていた研究では、担癌マウスにIL-12を投与した場合、IL-12投与終了後も維持される癌抑制効果が、担癌生体内で惹起された免疫応答の結果産生される内因性IL-12に依存し、その産生の場所が局所リンパ節であることを明らかにした。分かりきった結論と言われるかもしれないが、生体内での抗腫瘍効果の持続的発現には、免疫療法後に二次的に発現する内因性免疫応答が重要なのかと妙に納得したことを覚えている。

留学から帰国後は、久留米大学の免疫学教室でヒト検体を用いた研究を行った。その研究の中で、私が以前に抱いていた疑問を検討する機会があった。癌反応性CTLを誘導するクラス I 分子結合性癌抗原ペプチドのワクチン療法を受け、治療に反応したと考えられる患者内で、同一抗原由来ながら異なる抗原ペプチドを認識するCD4陽性T細

胞が誘導されていることを見出した。クラス I 分子結合性癌抗原ペプチドのワクチンにより免疫反応性の拡大、所謂epitope spreadingが起きていたのだ。個人的には、免疫療法に伴うepitope spreadingは、新たな反応性というよりも、担癌生体内に不十分ながらも起こりかけていた免疫応答が、免疫療法が引き金となって顕在化したものと思っている。そうならば、免疫療法後のepitope spreadingも内因性免疫応答の発現と見なすことができる。

免疫療法後の内因性免疫応答の発現はどういう状況の時に生じるのであろうか。私は、免疫療法により誘導されたエフェクターによる癌細胞の死が、immunogenicかnon-immunogenicかの違いに左右されていると思っている。内因性免疫応答発現のkey eventは、immunogenic ‘good’ cancer deathが起きるかどうかであり、key processは、樹状細胞によるapoptotic cancer cellsの取り込みであろう。immunogenic ‘good’ cancer deathは、局所療法や抗体、さらに、ある種の抗癌剤や分子標的療剤によっても誘導することもできる。担癌生体内で癌に対する内因性免疫応答を発現させるためには、単独の免疫療法よりもimmunogenic ‘good’ cancer deathを誘導できる他の治療法との併用が有用だと思っている。

「生活習慣病ワクチン」

山口大学大学院 医学系研究科 臨床検査医学分野 日野田 裕治

国立がんセンターホームページでは、1960年、1980年、2000年の3ポイントにおける年齢別がん死亡率を見ることができる。がん種別に見ると、この40年間で死亡率が顕著に増加したものと減少したものが一目でわかる。40年で日本人の遺伝子に大きな変化があるはずもなく、治療法の進歩や疾病構造の変化を考慮しても、環境因子の影響が大であることは明らかである。環境因子は生活習慣と密接に関連しており、がんの一部は生活習慣病と見なされている。

21世紀は地球規模で高齢化が進む。現在60歳以上の人口は約6億だが、今後50年で3倍以上に膨らむと予想されている。その頃には現在のわが国同様、生活習慣病が最大の健康問題となろう。過去の感染症での経験から、大規模な疾病予防はワクチンに限るというわけで、生活習慣病のためのワクチン療法開発が進められている。

喫煙、肥満、逆流性食道炎、高コレステロール血症、高血圧症、アルツハイマー病などが臨床試験の対象になっているが、最初の3つはがんのリスクファクターでもある。禁煙ワクチンの原理は、ウイルスや細菌毒素の蛋白にニコチンを結合した複合体を投与して抗ニコチン抗体を体内で産生させる

ことである。その結果、血中ニコチンレベルが低下して禁煙が容易になる。実際、血中抗ニコチン抗体が検出され、禁煙の促進効果が報告されている。肥満、逆流性食道炎に対しては、それぞれGhrelin(血中レベルが食欲と関連する)とGastrinが標的になっている。ニコチンと同様にウイルスや細菌毒素蛋白を結合させたワクチンによる臨床試験が進んでいる。

実用化するには解決すべき問題が多いように感じてしまうが、「禁煙外来」などで行われているような懇切丁寧な指導(しかもその成功率は20%程度といわれる)や、最近の遺伝子診断試薬のコスト問題を考えると、開発途上国を含めた億単位の人が相手では、可能性の1つとして肯定せざるをえないように思われる。

安全かつ有効なワクチンができれば、スタチン系やNSAIDを長年月にわたって服用し続けるよりも、忘れた頃にブースターをすればよいだけのワクチンの方がはるかに低コストで高コンプライアンスな予防法になることは明らかである。がんのリスクファクターに対するワクチンも真面目に考える時期に来ているのかもしれない。

Society for Fundamental Cancer Immunology

「橋渡し研究(TR)に有用な情報源について」

三重大学大学院 医学系研究科 病態解明医学講座 珠玖 洋

昨年設立されました、NPO健康医療開発機構（理事長：癌研有明病院院長 武藤 徹一郎先生）は、日本のアカデミアにおけるトランスレーショナルリサーチの推進支援を目指しています。

そのホームページ(<http://www.tr-networks.org/index.html>)には、TR推進に

関する情報が多数掲載されています。文部科学省や厚生労働省のTRや、治験に関する委員会情報、TR実施のための指針、予算についての考え方などが含まれています。比較的タイムリーな情報も多く、SFCI会員の方々に利用して頂けると幸いです。

第11回基盤的癌免疫研究会総会賛助企業及び団体(50音順)

アステラス製薬株式会社	ダコ・ジャパン株式会社
エーザイ株式会社	大日本住友製薬株式会社
株式会社MSテクノシステムズ	武田薬品工業株式会社
株式会社大塚製薬工場	田辺製薬株式会社
小野薬品工業株式会社	東レ株式会社
ガンプロ株式会社	萬有製薬株式会社
協和発酵工業株式会社	三菱ウェルファーマ株式会社
キリンビール株式会社	ミルテニーバイオテク株式会社
株式会社キアゲン	ヤンセンファーマ株式会社
三洋電機バイオメディカ株式会社	Z L B B e h r i n g
塩野義製薬株式会社	
第一三共株式会社	財団法人東京生化学研究会
株式会社クレハ	財団法人三井生命科学研究振興財団



発行：基盤的癌免疫研究会事務局

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:03-5363-3778、Fax:03-5362-9259、E-mail:ryoko-s@sc.itc.keio.ac.jp