

JACI

日本がん免疫学会

Japan Association of Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.14 NO.1

来年は大阪でお会いしましょう

第15回日本がん免疫学会総会

日時：平成23年 6月30日(木)、7月1日(金)

場所：千里ライフサイエンスセンター

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2 Tel : 06-6873-2010

総会会長：杉山治夫（大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学）

総会副会長：森 正樹（大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

熊之郷淳（大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学）

* 目次 *

[2010年12月発行]

1. 「第14回JACI総会を主催して」
..... 西村 泰治（第14回JACI総会会長 熊本大学 大学院生命科学研究部・免疫識別学分野）
2. 「特別講演 中村祐輔先生 “がんペプチドワクチン療法のTRネットワーク：
がん難民の希望の光と科学的評価の両立を求めて” を司会して」
..... 今井 浩三（東京大学）
3. 「特別講演2を聞いて」
..... 中山 睿一（川崎医療福祉学部）
4. 「シンポジウム1 “がん免疫における橋渡し研究の進歩2010” に参加して」
..... 西田 純幸（大阪大学大学院医学系研究科 癌ワクチン療法学）
5. 「シンポジウム2に参加して」
..... 藤原 弘（愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学）
6. 「第2回若手研究奨励賞を受賞して」
● 水上 修作（独立行政法人 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫シャペロン研究チーム）
● 村岡 大輔（三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン治療部）
7. 「JACI総会に参加して」
● 猪爪 隆史（山梨大学医学部皮膚科学講座）
● 越智 俊元（愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学分野）
● 西尾 浩（慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 細胞情報部門）
● 脇田 大功（北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫制御分野）
8. 「がん免疫との出会い」
..... 北村 秀光（北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫制御分野）
9. 「1997年、夏」
..... 清野 研一郎（北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野）
10. 「若輩者のがん免疫よしなごと」
..... 早川 芳弘（東京大学大学院薬学系研究科 生体異物学教室）

「第14回JACI総会を主催して」

熊本大学 大学院生命科学研究部・免疫識別学分野 西村 泰治

第14回日本がん免疫学会(JACI)総会の開催に際しましては、猛暑の中を多数の皆様方に御参加を賜りまして誠にありがとうございました。お蔭様で、総会には述べ330名ほどの御参加を賜りまして、学術的にも経済的にも滞りなく総会を開催することが出来ましたことを、心より厚く、お礼申し上げます。

総会の主催に際しまして、まず開催日の設定に悩みました。熊本は梅雨前線が九州を上下する際に、その中心部分に位置しますために、6月中旬から7月中旬までは、時に豪雨を伴う非常に不安定な気候が続きます。今回は梅雨明け直後を狙っての開催でしたが、総会の3日前には豪雨に見舞われましたため、暑いながらも総会が晴天に恵まれ、またアイスランドの火山噴火の再燃もなく、Melief博士も予定通りに熊本に来訪されましたことで、総会は成功すると言う確信を持ってました。

JACIは基礎医学と臨床医学の橋渡し学会として成長しましたが、橋本先生らが第1回基盤的癌免疫研究会の総会を開催された時代に、誰も自分らの基盤的癌免疫研究の成果が、癌免疫療法として、これほどまでに臨床応用されるとは想像されなかったことと思います。SFCI/JACIは、医師主導型 Translational Researchの最先鋒を切り開いた稀有な学会であります。また欧米では重視されているHuman Immunologyについて、日本では中々、発展しにくい状況がございますが、JACIはHuman Immunologyでも先鋒を開拓していると確信しております。すでに定着した、鋭い切れ味を示す癌の抗体療法に続き、癌抗原を利用した細胞性免疫療法も、いよいよその効果が確実となりつつあることを、今回の総会で確信いたしました。

特別講演では、癌抗原ペプチド免疫療法

について、多くの診療科との共同研究により日本で最大スケールの臨床研究を実施され効果を観察しておられますが、JACIとの接点が少なかった中村祐輔先生に御講演を頂くことが出来ました。こうして日本の主な癌免疫療法に関する研究成果が会員に公開され、自由に議論を戦わせる場を提供させて頂くことが出来ましたことは、身に余る光栄でございました。またMelief博士のSynthetic long peptides (SLP)は、SimpleかつSophisticatedな癌免疫誘導ペプチドであり、これを効果が十分に期待できるHPV関連婦人科領域前癌病変の免疫療法に応用すると言う手堅いストラテジーは、プロフェッショナルな免疫学者に訴えるものがございました。

シンポジウムでは、今回は出来るだけ次世代のJACIを担う若手研究者の皆様方を中心にして御発表をいただきました。小規模の学会ではございますが、これだけ元気で優れた若手研究者が揃った学会は珍しく、熱気のこもった総会に爽やかな涼風が吹くのを感じ取りました。優れた若手研究者は学会の活力であり、JACIの将来は明るいと確信いたしました。一般演題も含め、それぞれに特色がある数々の臨床研究ならびに、次世代の癌免疫療法の萌芽となる優れた基礎あるいは前臨床研究の発表を堪能させていただくことが出来ました。さらに、会場の随所で共同研究の話に花が咲いておりましたことも、主催者冥利につきる経験でございました。

今回の総会を通じまして、会員の皆様方の御研究が益々加速されますことを、願って止みません。総会運営への御支援を賜りました、今井理事長を始めとする理事、評議員、講師、演者、会員ならびに参加者の皆様方、また経済的な御支援を賜りました企業ならびに財団等の皆様方に、心より厚く、お礼を申し上げます。御協力、誠にありがとうございました。

Japan Association of Cancer Immunology

「特別講演 中村祐輔先生 “がんペプチドワクチン療法のTRネットワーク:がん難民の希望の光と科学的評価の両立を求めて” を司会して」

東京大学 今井 浩三

第14回日本がん免疫学会総会(熊本市、西村泰治会長)において、本学会のアドバイザーを長年務めていただいている中村祐輔先生(東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長 兼国立がん研究センター研究所長)に特別講演をいただきました。

満員の会場の中、がんペプチドワクチン開発の標的(抗原)となる可能性のある分子の探索の戦略がまず述べられました。それは、1400症例以上の臨床材料を利用して3万種類以上の遺伝子の発現情報解析を実施し、そのデータベース化を行うとともに、以下の条件を満たすものであります。(1)がん遺伝子的機能を有し、遺伝子産物量を減少させると細胞増殖が抑制される、(2)対照臓器の正常細胞のみならず、他の正常組織でも発現がないか非常に少ない、かつ (3)抗原性が高い。

膨大なスクリーニングを経て、がん特異的たんぱくを同定し、その情報をもとに、細胞障害性T細胞誘導能の非常に高いペプチドのスクリーニングを行い、約60種類のペプチド抗原を同定する、気の遠くなるような作業です。このような系統的な研究をかつて行い得た研究者は、他にはいないと思います。ゲノムプロジェクトに深く関係し、マイクロアレイを戦略的に操ってきた中村研究室の真骨頂がここに、集約されています。

しかし、さらに驚きましたのは、これらのワクチンを活用するため、国内の約60の医療機関と連携して、がんペプチドワクチン臨床研究ネットワークを構築しようと努力されたことです。この情熱は、中村先生の「がん難民」を一刻も早くなくしたい、という熱いお気持ちのあらわれでしょう。

現在では、このネットワークで、すでに、1000症例を超す患者さんにワクチンが投与されており、筆者も最近、その全国の検討会に参加する機会をいただきましたが、中には、ワクチン単独で、CRに至っている症例や、SDを長く続けている症例があり、今後に期待が十分持てる感触を抱きました。また、当学会の他の研究室からも報告されているように、ワクチンによると考えられる副作用は、注射局所の炎症など、限定的であることも確認されました。

国際的にも、がんワクチンの効果が確認(前立腺がん)され、実用化の段階に入っている今、ワクチン研究を主導してきた本学会の先進的な研究者グループの成果を心からともに喜ぶとともに、分子生物学的手法から、この領域に新風を吹き込まれた中村祐輔先生のご業績に敬意を表し、今後のご発展に心からのエールを送りたいと思います。

「特別講演 2 を聞いて」

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 中山 睿一

Cornelis J.M. Melief博士は、オランダライデン大学免疫血液学の教授で、2008年からは、Immune System Activation (ISA) という会社の活動が主になっている。博士は、長鎖ペプチドのワクチンとしての有用性を明らかにしたが、今回の特別講演も興味深いものであった。そもそも、組換えウイルスや細菌をワクチンに用いた場合、抗原の競合が起こる。DNAの場合は、T細胞の誘導が弱い。DCは、ホーミングに難がある。短鎖エピトープペプチドは、プロフェッショナルAPC以外のどのような細胞にも提示されて免疫よりもむしろ寛容を引き起こしてしまう。このように、ワクチンとして用いる製剤あるいは細胞について、免疫誘導を効果的に起こすものは少ない。そこで、Melief博士は、28-35アミノ酸からなる合成長鎖ペプチド(synthetic long peptide、SLP)を免疫に用いることにより、強く確実なT細胞の反応を誘導することに成功した。驚くべきことに、DCによる抗原処理と提示の効率性は、長鎖ペプチドの方がタンパクよりも良い。さらに、長鎖ペプチドの抗原処理は、DCだけによって行われる。抗原は選んで用いるので抗原競合もおこらない。

最近の研究では、HPV16SLPワクチンを前癌病変と考えられているHPV16誘導外陰上皮内腫瘍(VIN3)患者に投与した。自然退縮は、2%の患者に認められるが、治療後の再発率は高い疾患である。第Ⅱ相試験で、VIN3 20症例にHPV16 E6およびE7の長鎖ペプチドをモンタナイドと共に3回皮下に投与した。ワクチン投与後3および12ヵ月後で、臨床反応は12/20(60%)と15/19(79%)に認められた。9症例は腫瘍が消失した。HPV16特異的なT細胞の反応は、腫瘍消失症例で残存症例よりも高かった。さらに、大きな腫瘍は、小さい腫瘍よりも臨床反応を認め難かったという。ワクチンがTregを誘導する可能性を示唆している。HPV16SLPワクチンは、VIN病変には明らかに効果があり、SLPワクチンのコンセプトを応用することにより、慢性感染症および癌に対する治療ワクチンとしての効果が期待される。特に、癌患者の場合には、他の化学療法および免疫修飾剤との併用が期待される。講演の最後に示された今後の計画では、ウイルス抗原だけでなく癌ワクチンの長鎖ペプチドの合成計画も多数リストアップされており、それらの成果が期待される。

Japan Association of Cancer Immunology

「シンポジウム1 “がん免疫における橋渡し研究の進歩2010”」に参加して

大阪大学大学院医学系研究科 癌ワクチン療法学 西田 純幸

最初に、「シンポジウム1 “がん免疫における橋渡し研究の進歩2010”」において発表の機会を頂きましたこと、会長の西村泰治先生に御礼申し上げます。私は、このシンポジウムのタイトルを見たとき、最初に“10”という数字に注目しました。杉山治夫先生を中心にWT1ペプチドを用いた癌の免疫療法の臨床応用が大阪大学で開始されたのは、10年前2001年のことです。10年の節目ということもあり、今回のシンポジウムではWT1ワクチン療法が臨床応用され始めてからの10年を振り返ってみました。

2001年、癌治療を大きく変えることができるのでは？という期待のもと始めた第I相臨床研究でありました。予想以上の効果を認めた症例を経験し、本治療法への期待が一層膨らんだことを覚えています。

2004年以降、癌の対象を拡大した第II相試験を行い、今日に至っています。当初は抗癌剤と同じ効果を免疫療法に期待し、RECIST判定をもとにした臨床効果判定を行ってきましたが、十分に本治療法の効果・特徴を表現できないことがわかり、科学的に免疫療法の臨床効果を証明するための臨床試験の組み立て、進め方の困難さを知りました。近年世界の研究者が提唱するように、免疫モニタリング方法も含め、がん免疫療法の特性を加味した臨床効果判定方法を確立することが必要であること目を向けるようになった点は、この10年の進歩であります。

2008年以降、我々は1)進行膵癌に対するゲムシタビンとの併用、2)悪性神経膠腫に対するテモゾロミドとの併用、3)慢性骨髄性白血病に対するイマチニブとの併用といったWT1ワクチン療法を既存の治療と組み合

わせ、集学的治療の1つとして確立させていくことに注目し臨床試験を行っています。10年前であれば、骨髄毒性のある抗癌剤に免疫療法を組み合わせることは難しいと言われていたでしょう。しかし、今回の総会でも既存治療と免疫療法を併用した臨床研究やその実施可能性や実施根拠を示す基礎研究の発表が多くあったように、抗癌剤の中には免疫療法の効果を犠牲にするのではなく、免疫療法の効果をより強めることで、両者の治療の相乗効果が得られると期待しています。

最後に、今回の総会を通じて私が感じたことを述べます。私が初めて総会に参加したのは2年前の「第12回 基盤的癌免疫研究会総会」です。この時は「基盤的」という名の通り、臨床研究というよりむしろ基礎的研究の演題が多く、臨床中心の私にとっては、その内容を理解することが大変でありました。同時に、これらの結果をどのように臨床応用へと発展させていくのか？実施可能性は？と疑問を持っていました。しかし、昨年そして今回の総会の演題内容を見ますと臨床研究の発表が多くなり、また、基礎研究であっても今後の臨床応用を見据えた内容の発表が多くなってきた印象でした。基礎研究を行う者と臨床研究を行う者が本気で意見を互いにぶつけ合える学会はそう多くありません。これまで培われてきました癌免疫の基盤研究の成果を、今後どのように臨床の場に生かしていくか、本学会ならではの特徴を生かし“がん免疫における橋渡し研究”の世界をリードする学会へと発展していかれることを期待しています。

「シンポジウム2に参加して」

愛媛大学生体統御内科 藤原 弘

今回のがん免疫学会は、西村泰治総会長の元、「がん免疫療法橋渡し研究の現状と将来への展望」と題して開催されました。このシンポジウム2は、まさに後半の「将来への展望」を担当するものでした。

北海道大学の志馬先生は、担がん宿主におけるTLRを介した樹状細胞の活性化とエフェクター細胞の動員による抗腫瘍免疫応答の活性化機構を示されました。札幌医大第一病理学の鳥越先生は、がん治療戦略として最重要課題の一つである“がん性幹細胞”自体を標的とした分子標的薬と細胞性免疫療法の開発研究成果を示されました。次に、熊本大学の千住先生がiPS細胞から誘導した樹状細胞を用いる、新たな細胞ワクチン療法の可能性を示されました。克服すべき問題点もクリアにされており、現在のペプチドワクチン療法で得られている臨床効果と比較して大幅な改善が期待されます。次いで、慶應大学の河上先生から、がん細胞の免疫逃避機構に関する詳細な検討と、その対応手段の開発等が紹介されました。SnailとEMT(Epithelial to Mesenchymal Transition)、固形がんの転移活性の増強と担がん宿主の抗腫瘍免疫抑制能の昂進など重要な点が指摘されました。次に、札幌医大第一内科の石田先生から、肝細胞がん・胃がんを標的とした新規モノク

ローナル抗体療法の開発研究の現状が示されました。がん細胞に対するモノクローナル抗体療法は、標的や抗体構造に応じて、抗腫瘍活性を発揮する機序が多彩です。最後に、東京大学医科学研究所の田原先生からautophagyの抗腫瘍免疫における役割とMFG-E8抗体を用いた介入により、担がん宿主の抗腫瘍免疫を生体内のがん細胞自体を使って強化できる可能性が示されました。

私は、造血器悪性腫瘍専門医ですが、血液がん患者のより一層の治療成績の向上の為には、再発の抑制が必須だと日々実感して診療に当たっています。免疫療法がそれに寄与するには「白血病性幹細胞を免疫系が排除できるか？」ということをはっきりさせる必要があります。In vitroで白血病性幹細胞分画を、白血病抗原特異的CTLが傷害出来ることは明らかですが、生体内、特に、骨髄ischemic nicheで、抗がん剤抵抗性のdormantな細胞集団を排除できるかどうかは明らかではありません。本シンポジウムに参加して、臨床と研究に取り組もうという気持ちを、また新たに致しました。このような素晴らしいシンポジウムを企画下さり、また、その深い知見をご提示頂いた諸先生方に心よりお礼申し上げます。最後になりましたが、乱筆乱文を深くお詫び申し上げます。

「第2回若手研究奨励賞を受賞して」

独立行政法人 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

免疫シャペロン研究チーム 水上 修作

この度は若手研究奨励賞を賜り誠に有り難うございました。まず大会長の西村泰治先生、選考委員の諸先生に御礼申し上げます。今回の演題は「抗原提示細胞膜表面Hsp90に対するmAbワクチンの可能性検討」という演題名でお話をさせていただきました。抗原提示細胞の細胞膜表面Hsp90の発現を認識する抗体を初めて得て、更に同抗体を抗原デリバリーシステムに応用して効率の良い細胞性免疫の誘導が行えたことは、我々に同抗体の臨床応用に対する期待を抱かせるものでした。今回いただいた若手研究奨励賞には更にそこへ向かう背中を押していただいたような気がしています。

今回諸先生が素晴らしい臨床試験の結果を多く発表なされる中で我々の研究は未だモデル抗原とマウスを用いている段階でした。*In vivo*, *in vitro*それぞれ興味深い結果を得ているとは思っておりますが、Hsp90の細胞膜表面での発現様式など今後解明しなければいけない課題も多くございます。そのため非常に光栄に感じながらも何故我々が賞を頂けたのかについては私自身頭を悩ませました。結果私としては叱咤激励のために賜ったと受け止めさせて頂きました。当チームはこれまで一貫して熱ショックタンパク質(Heat shock protein:HSP)に照準を

定め、その抗原提示機構との関りやアジュバントとしての可能性などについて愚直に研究を行って参りました。今回はHSPに対する抗体を用いており今までの我々の報告とは若干毛色が異なりますが一貫した流れの一部だと認識しております。時流に流されずにonly oneを目指す姿勢を応援していただいた、また、やると決めたことを(速やかに)行えと激励をいただいたと感じております。

私が本学会の前身の基盤的癌免疫研究会総会に初めて参加させていただいたのは2003年岡山での大会でした。その当時、全ての演者が口頭発表を行い、質疑応答では高名な先生からも鋭い質問が飛ぶ様子に恐れ戦いたのを記憶しております。当時ラボで最年少の大学院生だった私も今は、若いメンバーの多いラボの中では決して若く無くなりました。荣誉有る賞をいただき今後は更に身を引き締め、微力ではございますががん免疫研究に貢献出来るよう研究に精進致したいと思います。本研究はチームリーダーの鶴殿平一郎先生のご指導とチームメンバーの協力が有って初めて行えたものです。最後になりましたがこの場をお借りして感謝申し上げます。有り難うございました。

「若手奨励賞を受賞して」

三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン治療部 村岡 大輔

この度、若手奨励賞受賞の榮譽を賜わり誠にありがとうございました。この度の受賞にあたり、日本がん免疫学会関係者の皆様並びにこれまでご指導を賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

私は、就職を機にがん免疫の研究に携わることとなったのですが、今年で5年目となりました。当然ですが、入社直後は、免疫や癌に関する知識が乏しく、研究室で行われるディスカッションを理解することも困難な状況でした。そんな中、初めて参加した第10回基盤的癌免疫研究会総会は私にとり大きな転機となりました。質の高い演題が次々と発表され、それに関する質疑応答も盛んであり、なんて勉強になる素晴らしい会なのだろうと衝撃を受けたのを今でもはっきりと記憶しています。

当初、私は弊社で開発中であったCHP-タンパク質ワクチンの治験申請に必要なデータの収集を行っておりました。その様な研究を進めていく中、今回若手奨励賞を頂いたテーマに出会いました。ペプチドワクチンは臨床試験も行われており、がん免疫療法の中でも開発が進んでいるワクチンの一つになります。しかしその様な状況の一方、それらの動物実験に関する報告は少ないことや、ペプチドワクチン投与により免疫寛容が引き起こされる事などについては、あまり注目されていないのが現状です。そこで、私はがん・精巢抗原であるヒトNY-ESO-1を抗原として、担癌マウスにペプチドワクチンをする事により、ワクチンによる腫瘍

増殖と抗原特異的CD8+T細胞に対する影響について検討しました。その結果、ペプチドワクチンは抗原特異的CD8+T細胞のアポトーシスを誘導すると同時に、細胞表面上の抑制性受容体を発現上昇させ、更には腫瘍増悪を引き起こすことが分かりました。一方、それらの誘導はTLR9のアゴニストであるCpGをペプチドワクチンと併用することにより抑制可能であることも示しました。以上より、ペプチドワクチンを行う際は、CpGの様なアジュバントを併用することが重要であり、それにより、ワクチンの薬効を増強することが可能となると考えております。

現在、がんワクチン療法は非常に早い速度で研究が進められておりますが、このようなアジュバントの作用を更に研究することにより、本分野が大きな進歩を遂げるきっかけを与えてくれるのではないかと考えております。

今後も本賞の受賞に恥じる事のない様に尽力いたしまして、日本のがん免疫研究の発展に貢献したいと考えておりますし、また日本がん免疫学会発のがんワクチンを開発すべく精進をしていきたいとも考えておりますので、何卒ご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

最後になりましたが、本研究を行うにあたりまして多くのご指導ご意見を頂きました、三重大学 珠玖先生、大阪大学 西川先生、株式会社イミュノフロンティア原田先生を初め多くの先生方にお礼申し上げます。本当に、ありがとうございました。

「第14回JACI総会に参加して」

山梨大学 皮膚科 猪爪 隆史

私は今回、4年間留学した米国NCI外科で行った研究を発表させていただいた。こちらに留学させていただいたのは、以前にお世話になった慶應大学の河上裕先生のご厚意による。本会に参加するのは昨年を引き続いてであるが、その前の参加は5年前である。留学中はNCI外科で行われている臨床試験の結果に一喜一憂しながらそれらを改善するために必要な研究を行うことに没頭していたため、恥ずかしながら日本の癌免疫研究の動向をしっかりとフォローできていなかった。そのせいもあり、聞いた発表のすべてが新鮮に感じられた。特記すべきは臨床試験とそれに関する研究結果の発表がかなりの割合を占めていたことで、ワクチン療法と抗体療法が主流であると感じた。

NCI外科で行われている細胞移入療法、とくにTIL療法は免疫療法の中で効果が高いと考えられる治療の1つである。議論は多いと思うが、少なくともRECISTで判定した場合には現時点で最も効果の高い免疫療法と言えるであろう。それでもまだ無効例が半数存在すること、適応が狭いこと(現時点ではメラノーマのみ)、そして方法が煩雑でコストがかかるため、他施設での実施が困難なことが大きな欠点である。しかしそれを十分認識しており、それらの欠点を克服するための様々な研究が行われている。私の今回発表させていただいた内容も、TIL療法を簡便化、一般化するために行った研究である。培養前のTIL中の腫瘍特異

的 T cell を、認識抗原に関係なく簡単に回収するためのバイオマーカーを検索した結果、PD-1が有用であったという内容である。臨床応用にはまだまだ解決すべき問題が山積であるが、こうしたバイオマーカーが存在すれば煩雑なTIL樹立のステップを大幅に簡略化できると考えている。

私自身、現状のTIL療法を日本で実施できるとは考えていない。しかし、TIL療法の臨床試験で時折観察される進行期メラノーマの完治例は、ストラテジーに関わらず癌免疫療法が秘める大きな可能性を示していると考ええる。もし、TIL療法をとことん簡便化して、例えばシリンジ1本のわずかな T cell を単独投与するだけで現在と同程度かそれ上の効果が得られるようになれば、そのときはTIL療法が癌の標準療法の1つになりうるかもしれないという期待は持っている。

私は留学を通して、臨床試験を通して得られた問題点を克服するために必要な研究を行い、それをさらに臨床試験に反映させる、という地道な繰り返しによって癌免疫療法は発展しようということを学んだ(ありきたりな結論で申し訳ないですが、身にしみてそう思いました)。今後もJACIには毎年参加し、各施設で行われている臨床試験やそれに関する研究結果を勉強し、免疫療法を発展させるために少しでも役立つ研究を行っていきたいと思う。

「第14回JACI総会に参加して」

愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学分野 越智 俊元

がん免疫学会に参加させて頂くようになってから今年で4年目になるが、その内容の濃さには毎年圧巻させられる。そして私自信、本学会を1つの目標にして研究を進めている。そんな私と本学会のことを少し振り返ってみると、まず、初めて演題を出させて頂いた4年前のインパクトのある討論時間を思い出す。その当時の私の仕事は、CTLが認識できる、がん関連抗原Aurora-A kinase由来のエピトープを同定したという内容であった。免疫学がかねてより好きで、その延長で腫瘍免疫という分野に参戦した新米の発表に対しても、先輩の諸先生方は多くの質問をして下さり、改善点や今後の方針を含めていろいろと御提案下さった。とにかく討論が熱く、そして厚いものであり、自分の勉強不足を痛感するとともに、その後、研究の方向性や必要な実験の計画を立てるにあたって非常に役に立ったことを記憶している。例えば、cold target inhibition assay。このassayでは標的ペプチドをパルスしたcold targetを用いるが、標的ペプチドがassay中に遊離してしまったり、用いるCTLの機能がよいとhot targetを容赦なく傷害してしまうためなかなか抑制を検証することが難しい。だが、reverse immunologyという手法の中で、この実験が非常に重要であることを、本学会での討論で学ばせて頂いた。もちろん、現在も討論を通じて自分の研究内容の軌道修正を行うべき大事な学会であること

に変わりはない。あわせて、本学会を通じて、がんの治癒を目指して研究を重ねる多くの先生方と面識ができ、そのような先生方と再会できる機会としても毎年楽しみに出席させて頂いている。

もともとがんに対する免疫療法はトランスレーショナルリサーチの要素が強い分野であるが、今回の学会に参加させて頂いて、各演題の内容がベンチからベッドサイドへ向けてさらに大きく動いていくターニングポイントにあるように感じた。がん特異的細胞免疫療法においては、理想的な標的抗原とアジュバントを含めてがん特異的T細胞を体内、および体外で効率よく安全に増幅する戦略・手法に焦点が当てられた。ワクチン療法のデータも集積され、がん特異的T細胞の体内における詳細な動態と治療効果の改善に向けた検討がされていたように思う。また、がん細胞が形成する、がん特異的細胞免疫を負に制御するネットワークも詳細になってきている。今後はこれらの知見を集約して、患者さんの全身状態、免疫状態や腫瘍の量・種類に応じて抗原や治療法を選択し、患者さんに最適ながん免疫療法を提供できることが理想であろうかと思う。「がんの治癒を目指す」その共通の目標に向かって、本学会はきっと基点となり、諸先輩方、研究仲間との討論とモチベーションの共有が、将来の理想的ながん免疫療法に繋がっていくものと信じている。

Japan Association of Cancer Immunology

「第14回JACI総会に参加して」

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所、細胞情報部門 西尾 浩

このたび、熊本市にて開催された第14回JACI総会に参加させていただきました。本学会がSFCIの呼称であった時代から含め、私にとって今回が初めての参加でした。関東に住んでおりますと熊本の地に赴く機会はなかなか少ないものですが、熊本で生まれ、8歳まで熊本市内で育った私にとって、学会場のすぐそばにある熊本城とその武者返しの石垣や市街の中心を走る路面電車を目にしますと、まだ幼かった当時の思い出や街並みが想起され、久しぶりに熊本の地に戻ったというだけで感慨深い滞在になりました。

さて私は医学部卒業後6年間、産婦人科医として勤務した後大学院に進学し、学生時代にお世話になった河上先生の研究室で昨年度より研究生活を開始したばかりの研究‘素人’であります。当然ながら自分の始めて間もない拙い研究内容を、癌免疫を専門とされる諸先生方の前で発表するなどおこがましい限りで、今回の参加の目的は今、癌免疫におけるtopicを学ぶことでした。学会場に入りますと、会場の前方に座られている‘大御所’の先生方や若手の先生方を中心に活発な議論が展開され、それに割って入れない自分にもどかしさを感じると同時に、参加されておられる諸先生方の癌免疫学に対する確かな情熱を肌で感じ、もっと真摯に研究に取り組まねばという意欲が湧いてきました。

今改めてプログラムを見直してみますと、これまで長らく積み重ねられてきた基礎研究の成果を実地臨床で応用されている発表も数多く、特別講演で御講演なされた中村祐輔先生の全国規模でのペプチドワクチン療法の試みには驚かされました。また私は婦人科腫瘍を専門としておりますので、HPV感染を契機とするVINの免疫治療をされておられるMelief教授の講演を拝聴できたことは、何よりの収穫でした。現在、私は癌免疫逃避機構の基礎的な研究を少しずつ進めておりますが、最終的な帰結として実地の癌治療につながる研究をすることが、何よりの願いです。半分自分でありながら、半分alienとして免疫から逃れやがては自分をも蝕んでしまう癌とどう対峙していくのか、本学会で数々のヒントを得た気がします。

最後になりますが、我々、若手研究者は先代から脈々と流れてきた学問の潮流をさらに発展させ、次につなげていく義務があります。免疫療法ががん治療の第4の治療法として確固たる地位を確立すべく、その有用性を実証し、また、問題点を追究し、成果を世に示していかなければなりません。癌免疫学における、何か新しい自分なりのnicheを見つけられれば、いや見つけたいという強い思いとともに今後も研究に励んでいきたいと思えます。

「第14回JACI総会に参加して」

北海道大学 遺伝子病制御研究所 免疫制御分野 脇田 大功

本年も、JACI総会に参加し、大変貴重なご講演、ご討論を拝聴させて頂きました。私は、岡山で開催された第7回SFCI総会より毎年参加させて頂いています。初めて参加した当時は、大学院修士課程へ進学したばかりの頃で、1つのホールで濃密な発表と討議が時間を気にすることなく(?)繰り返される本学会のスタンスに感銘を受けたことを思い出します。また、本学会は、毎年、がん免疫研究における最前線のテーマにふれることができる貴重な機会であり、自分の行っているがん免疫研究の意義等を再認識し、研究意欲をかき立てる原動力となっています。

今回は、「発癌過程および腫瘍増殖におけるIL-17産生細胞の意義とその遺伝子支配」という演題で発表させて頂きました。近年、IL-17は多くの自己免疫疾患や炎症性疾患への関与が報告されていますが、がんにおける意義は未だ混沌としています。私どもの検討では、 $\gamma\delta$ T細胞から産生されるIL-17が腫瘍増殖の促進に寄与する結果を得ています。すなわち、生体内で腫瘍が増殖する過程では、本来宿主を守るべき免疫システムががんを守る側へと寝返る『謀反』が重大なイベントであり、だからこそ、その手口を読み解き、本来の免疫応答を蘇らせることが有効ながん免疫療法の基盤となると信じて研究を展開しています。本総

会では、新たな抗体療法、がん幹細胞やがん免疫逃避機構を標的とした新規免疫療法開発など、非常に興味をそそる演題が多く、いろいろな想像を巡らせることができました。

このような、基盤的ながん免疫研究に加えて、JACI総会では、がん抗原ペプチドワクチン療法、抗体療法など、トランスレーショナルリサーチに関するシンポジウム、演題が非常に充実しており、がん免疫治療が毎年、進展していることを実感します。実際、本年は、私の所属分野の西村孝司教授が代表を務めるNEDOプロジェクトにてがんワクチン療法の臨床研究が開始され、がん患者での免疫応答、臨床効果を目の当たりにすることで、自らが行っている基盤研究の意義を認識することができました。

また、臨床研究を通して、「なぜ効いたのか?」、「なぜ効かなかったのか?」といったご講演、議論が特に印象的でした。基礎研究から臨床研究への橋渡しの重要性とともに、臨床研究での問題点を、基礎的検討によって解決する点こそ、実験モデル動物による自らの基礎研究を実際の治療応用へと行かせる道ではと感じます。まだまだ、がん免疫学をかじったばかりの若輩者ですが、以上のような思いをもって、日々の研究に没頭したいと思います。

「がん免疫との出会い」

北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫制御分野 北村 秀光

この度は、日本がん免疫学会NEWSLETTER誌に寄稿の機会をいただきまして有り難うございます。これまで私は日本国内の4大学と国内外の2つの研究所にて19年間、研究を続けることができました。その中で、免疫学とくにがん免疫学に出会ったことが、今日までの私の研究人生におきまして非常に大きいものであったと感じております。本稿では、このがん免疫の世界での出会いとその思いにつきましてご紹介したいと考えております。

平成10年4月、東海大学医学部・遺伝子工学細胞移植研究センターにて西村孝司先生とお会いし、はじめて免疫学の世界に入りました。当時、右も左も分からなかった状態で昼夜を問わず無我夢中で実験を行ないました。そこで糖脂質抗原による免疫賦活機構を検討した結果、樹状細胞(DC)がNKT細胞と相互作用しながらIL-12を産生する一方で、NKT細胞がIFN- γ を著しく産生し、逆にDCを活性化するという、抗原特異的ループ活性化機構が存在することを証明しました。この発見は自然免疫と獲得免疫との架け橋となる現象を説明する初めてのモデルケースで、免疫学に対して一つの大きなパラダイムを提唱する成果であったと思われれます。第2回基盤的癌免疫研究会にて発表させて頂き、恥ずかしながら愚直にも諸先生方にご説明申しあげていたことが今でも思い出されます。

その後米国留学を経て、理研RCAI平野俊夫先生の研究室に博士研究員として帰国、サイトカイン信号伝達経路とDC活性化に関する分子メカニズムおよびヘルパーT細胞

を介した免疫活性化の制御機構について研究を行いました。平成18年4月、北海道大学遺伝子病制御研究所西村研究室に赴任し、当時、三重大学珠玖洋先生との連携で行っているがんTR事業にて、DCワクチンによるがん治療の臨床試験研究に参加させて頂きました。さらに平成20年度より、西村教授を代表と致しますNEDO事業「ヘルパーT細胞を中心とした革新的がん免疫治療法の開発」プロジェクトに参画し、臨床試験プロトコル作成、免疫モニタリングの整備、ヘルパーコンソーシアムと致しまして、ワクチン投与される諸先生方との連絡・報告などをさせて頂いております。私はこれまで基礎研究をおこなって参りましたが、実際にベッドサイドに立たれている先生方と直接お話をさせて頂く機会を得たことは、非常にありがたく感じております。

最近、本学会はもとより、今年度開催されました国際免疫学会、さらに日本癌学会におきましても、がんワクチン・細胞治療はますます注目を集め、確かに高いハードルも存在いたしますが、がん免疫治療は三大標準がん治療に続き、第四の治療法として確立される日も近づいていると強く感じております。そのなかで、私をこのように育てて頂きました「がん免疫」の今後の発展に、微力ではありますが、少しでも貢献できれば幸いに思います。

最後に、これまで親身にご指導頂きました北海道大学遺伝子病制御研究所西村孝司教授、私を支えてくれました諸先輩、研究室の仲間、スタッフ、そして学生さん達に深く感謝申し上げます。

「1997年、夏」

北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野 清野 研一郎

JACI News Letterから原稿依頼をいただき、何を書いていいか途方に暮れていたが、がん免疫学会(というより基盤的癌免疫研究会)に関して思いを巡らすうちに13年前の記憶がまざまざとよみがえってきた。

1997年7月、私はそこにいた。東京ガーデンパレスで開催された記念すべき第一回基盤的癌免疫研究会。会長はもちろん橋本嘉幸先生である。私は当時順天堂大学免疫学教室で国内留学生としての最終年度を過ごしていた。新しい研究会が出来るということで、先輩たちに連れられ大学から徒歩で行ける会場に向かった。その頃研究していたFas/Fas ligandに関する発表をポスターで行い、当時まだご所属が米国国立癌研究所だった河上裕先生のご発表に果敢にも質問に立ったことを覚えている。新しい研究会が出来るということの意味を当時はまだよく理解できていなかったように思うが、何とも言われぬ高揚感がそこにはあった。

高揚感と言えば、当時の私は順天堂大学免疫学教室に於いて奥村康先生、八木田秀雄先生の薫陶を受け、免疫学研究におけるある種の高揚感に浸っていたように思う。もとは外科学教室から勉強に来ていたのであるが、「免疫システムは面白いなあ」「免疫の力は偉大だなあ」と日々驚き、いつし

かこの巧妙な生体システムを活かした新しい治療法開発などに携われればと思うようになっていた。

時は下って2010年、西村泰治会長のもと熊本で開かれた第14回がん免疫学会に参加させていただいた。私自身、北海道大学に異動して初めてののがん免疫学会である。往路、入道雲の間を縫うように飛行機が降りて行ったのが印象的であった。

さて、第14回がん免疫学会。第一回研究会同様の熱気を帯びつつも成熟しつつある同学会で緒先生方の発表を拝聴し、また感慨を新たにした。特に長期間にわたる基礎的な研究の臨床試験への展開などのご発表を聞くにつけ、今後の研究の方向性について貴重なご示唆をいただいたものと考えている。そんな中、私はがん免疫研究に何かしらの新しいコンセプトが持ち込めないかと考え、iPS細胞を用いた新しい免疫制御なるものについて模索を行っているが、(もちろん)なかなか一筋縄にはいかない。しかし、あの第一回基盤的癌免疫研究会の頃の初心を忘れず、がん診療に活かすことが出来るような基本的原理の発見を目指して、今後とも北の大地で頑張っていきたい。緒先生方のご指導ご鞭撻を心からお願いする次第である。

「若輩者のがん免疫よしなしごと」

東京大学 大学院薬学系研究科 生体異物学教室 早川 芳弘

がんと言う病態を研究する事に興味を惹かれ大学院でがん転移研究を始めて、これまで若輩者なりにがんと言う病態における免疫応答の不思議について流(さ)れるままに研究をしてきたつもりです。私が免疫の勉強をはじめた当時(といってもそんなに昔ではありませんが…)はTh1/Th2セオリーとその分化を制御するサイトカインに非常に注目が集まっていた(昨今のTh何とかがじゃんじゃん出て来る感じとよく似ていて少し面白いなと思っています)。関連してがん免疫の分野ではIL-12のTh1分化における重要な役割と、抗腫瘍免疫応答における有用性が盛んに学会で議論されていたのを鮮明に覚えています。またT細胞活性化におけるcostimulatory moleculeの重要性が示された事で、効果的な抗腫瘍免疫の誘導においても抗原認識に加えてこれらの副刺激が重要である事が数多く報告されていました。一方、今や免疫システムにおいて非常に重要なTregに関して当時はまだ現象論的な話であり、抗CD25抗体投与により認められる不思議な腫瘍拒絶のメカニズムについて初期のデータが発表されていた事も思い出します。また抗腫瘍エフェクター細胞としては自然免疫系に属する新たなエフェクター細胞に注目が集まりつつあり、私自身もNK細胞やNKT細胞の研究に惹かれてのめり込んでいきました。当時これらエフェクター細胞のセッションでは攻撃的(エフェクター)な先生が多く、学会発表の質疑がとても恐ろしかったのを覚えています。一方で90年代の後半から2000年始めにはノックアウトマウスの活躍によって

“腫瘍免疫監視機構”の存在が証明された非常に重要な時期であったと思います。私も免疫監視の研究に興味を持ち、後先考えずに流れるようにメルボルンに向かい、流れるままにNK細胞による腫瘍免疫監視とNK細胞の分化について自分なりに少しずつ疑問を解いてきたつもりです。その後は考えるところあって某メガファーマの研究所にて創薬研究を志すも、突然の研究所閉鎖はどうする事も出来ずに困っていたところ、昨年東大の入村達郎先生に拾って頂き、初心に戻って再び流れに任せて研究する毎日です。新薬開発が簡単でない事は解っていたつもりでしたが、短いながらも企業での創薬研究を通じて“現実には想像以上に困難”である事を知り、“がんを治そう”と志す研究の大事さを再認識した次第です。本学会ではがんワクチンを始めとする“がんを治す”事を目的とする数多くの基礎および応用研究が議論されており、私のような流れに任せた自己満足的超基礎研究者はイカンといつも自戒しています。近年のがん研究の流れの中で“微小環境”というキーワードが非常に重要になりつつあり、免疫応答は言わずとも腫瘍微小環境を構成する大きな要素の1つである事は間違いない事実です。改めてがん病態を免疫応答の“場”として捉える事でなんとか私なりにがん治療に結びつくような研究が出来れば良いなと思いつつ、まだまだ若輩者(のつもり)ですのでこれからも流れに身を任せ、がん免疫のよしなしごとをそこはかたく綴ってみようと懲りずに思っています。

Japan Association of Cancer Immunology

第14回日本がん免疫学会総会賛助企業及び団体(50音順)

展示

アズワン株式会社
 株式会社医学生物学研究所
 シーケノム株式会社
 東京メディカルシステムズ株式会社
 株式会社プライムミューン
 ミルテニーバイオテック株式会社
 ミネルバテック株式会社

広告

味の素製薬株式会社 九州支店熊本営業部
 アステラス製薬株式会社
 小野薬品工業株式会社 福岡支店熊本営業所本病専課
 株式会社エムエステクノシステムズ
 株式会社メディネット 細胞医療推進部 学術企画チーム
 三洋電機株式会社バイオメディカ事業部
 塩野義製薬株式会社
 シーケノム株式会社
 武田薬品工業株式会社 福岡支店熊本営業所
 ティーアンドケー株式会社
 東芝メディカルシステム株式会社
 ノバルティスファーマ株式会社
 ブリストルマイヤーズ株式会社
 ベックマン・コールター株式会社ライフサイエンス営業本部

寄付

味の素製薬株式会社 九州支店熊本営業所
 アステラス製薬株式会社
 大塚製薬株式会社
 大鵬薬品工業株式会社
 株式会社バイオロジカ
 株式会社プライミューン
 武田薬品工業株式会社 福岡支店熊本営業所
 第一三共株式会社
 大日本住友製薬株式会社
 中外製薬株式会社
 ファイザー製薬株式会社MEG-J事務局教育プログラム支援チーム
 内藤記念科学振興財団