

JACI

日本がん免疫学会

Japanese Association of Cancer Immunology

NEWSLETTER

VOL.17 NO.1

来年は愛媛でお会いしましょう

第18回日本がん免疫学会総会

日時:平成26年7月30日(水)~8月1日(金)

場所:ひめぎんホール

〒790-0843 愛媛県松山市道後町2丁目5-1 Tel:089-923-5111

http://www.ecf.or.jp/himegin_hall/

総会会長: 安川 正貴(愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学)

総会副会長: 石井 榮一(愛媛大学大学院医学系研究科 小児科学)

増本 純也(愛媛大学プロテオサイエンスセンター病理学部門)

山下 正克(愛媛大学大学院医学系研究科 免疫学)

* 目次 *

[2013年12月発行]

1. 「第17回日本がん免疫学会を振り返って」
.....岡 正朗 (第17回JACI総会会長 山口大学大学院 消化器・腫瘍外科学(第2外科))
2. 「日本バイオセラピー学会と日本がん免疫学会との合同特別企画」
.....河上 裕 (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)
3. 「シンポジウム“がんに対する免疫細胞療法の進展”に参加して」
.....地主 将久 (北海道大学遺伝子病制御研究所)
.....碓 彰一 (山口大学大学院 消化器・腫瘍外科学)
4. 「シンポジウム“がん幹細胞の研究と治療への応用”に参加して」
.....廣橋 良彦 (札幌医科大学医学部 病理学第一講座)
5. 「第5回若手研究奨励賞を受賞して」
.....塚本 博丈 (熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野)
.....杉山 大介 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学)
6. 「第17回JACI総会に参加して」
.....赤塚 美樹 (藤田保健衛生大学医学部 血液内科)
.....門馬 浩行 (島根大学医学部 消化器・総合外科)
.....石橋真理子 (日本医科大学 血液内科)
.....藤木 文博 (大阪大学大学院医学系研究科 癌免疫学)
7. 「がんと精子と幹細胞」
.....鳥越 俊彦 (札幌医科大学医学部 病理学第一講座)
8. 「シクロフォスファミド」
.....山田 亮 (久留米大学先端癌治療研究センター がんワクチン分子部門)

「第17回日本がん免疫学会を振り返って」

第17回日本がん免疫学会総会会長 山口大学大学院 消化器・腫瘍外科学(第2外科) 岡 正朗

この度、平成25年7月3日(水)～5日(金)にANA クラウンプラザホテル宇部において開催させていただきました第17回日本がん免疫学会総会にご参加いただきました皆様方、並びに多大なるご協力をいただきましたアドバイザー・理事・評議員の先生方をはじめ関係者の皆様方に心よりお礼申し上げます。

本学会をがん免疫研究の基礎と臨床の架け橋となることを目指し、テーマを「がん免疫維新 in 山口—臨床応用への架け橋—」として開催させていただきました。またトピックスとして、日本バイオセラピー学会との合同特別企画において「がんペプチドワクチン療法」を取り上げ、中村祐輔先生に基調講演を賜り、臨床試験の結果やバイオマーカーについて演者の皆様方と参加者で大変活発な討議をしていただきました。シンポジウムでは「がん免疫細胞療法の進展」、「がん幹細胞の研究と治療への応用」を取り上げ、日本を代表する研究をご発表いただきました。特別講演におきましては国内からは本庶 佑先生を招待し、今話題となっております抗 PD-1 抗体を用いた Immune checkpoint の阻害に関するご講演をしていただき、海外からは Ostrand-Rosenberg 先生(メリーランド大学)から腫瘍により誘導される MDSC の研究についてご講演いただきました。どちらのご講演も研究に対する熱い思いを語っていた

だき会場全体が高揚感に包まれたことを今でも思い出します。また、モーニングセミナーとして玉田耕治先生(山口大学)、中山俊憲先生(千葉大学)にお願いし、ランチョンセミナーで藤堂具紀先生(東京大学)、特別セミナーでは谷 憲三朗先生(九州大学)にそれぞれのがん免疫研究領域のトランスレーショナルリサーチの神髄をご講演いただきました。こちらも朝一番の講演あるいは昼食時にもかかわらず会場がほぼ満員となりました。

免疫療法は癌抗原の発見以来、樹状細胞療法、免疫チェックポイント標的治療、がんペプチドワクチン療法など新たな局面を迎えています。さらに抗癌剤や放射線に強い耐性を有する‘がん幹細胞’の概念は、がん治療における免疫療法の重要性を高めると思われます。このように、がん免疫療法が手術療法、化学療法、放射線療法に続く第4の治療として大きな柱となる日の“夜明け(=がん免疫維新)”に本学会がわずかではありますが貢献できたのではないかと考えております。

何分、教室員による手作りの学会運営であり、不手際も多数あったと反省しております。それでも多数の参加者を迎え、活発な討議ができましたのは、ご参加いただきました皆様の温かいご協力によるものと心より感謝を申し上げ、挨拶の言葉とさせていただきます。本当にありがとうございました。

「日本バイオセラピー学会と日本がん免疫学会との合同特別企画」

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 河上 裕

日本バイオセラピー学会と日本がん免疫学会との合同特別企画「がんワクチン療法の成果と将来展望—新規バイオマーカーの探索」として、がん免疫療法におけるバイオマーカーに焦点を当てたシンポジウムが開催された。本シンポジウムは、現在、世界的に大企業も含めたがん免疫療法の開発が非常に活性化されている中で、解決が望まれている重要課題の一つである、免疫療法における適切な免疫モニタリング法の開発と効果が期待できる症例を選択できるバイオマーカーの同定に焦点が当てられたこと、国内外の学会交流による情報交換による免疫療法開発の発展が期待されている中での学会合同開催であったことが特徴的である重要なセッションであった。

シカゴ大の中村祐輔先生の基調講演では、次世代 DNA シークエンサーを用いたがんペプチドワクチンにおける免疫モニタリングの今後の新たな可能性が議論された。ヒト免疫研究においては、免疫介入臨床試験で得られた臨床検体のシステム生物学的解析が重要であり、単なる免疫モニタリングだけでなく、その解析結果からデータ駆動型の新たな仮説が得られる可能性が大変期待された。札幌医大の鳥越俊彦先生は、免疫染色法によるがん細胞 HLAクラスI発現の標準化・自動化と、それががんワクチンにおけるバイオマーカーになる可能性を報告され、久留米大の山田亮先生は、前立腺癌個別化ペプチドワクチンにおける血液サイトカインや免

疫細胞などの各種バイオマーカーの探索結果を報告され、岡山大の鶴殿平一郎先生は腫瘍浸潤 T 細胞の TIM3 等の発現がバイオマーカーになる可能性とインスリン抵抗性改善薬による T 細胞疲弊改善による抗腫瘍免疫応答増強の可能性を報告され、近畿大の西尾和人先生は、ペプチドワクチンにおける VEGF などの新たなバイオマーカーの可能性を報告され、慶應義塾大の河上は、腫瘍浸潤 T 細胞や血液サイトカインががんワクチンなどの免疫療法だけでなく、外科手術など広くがん治療の効果や予後を予測するバイオマーカーになる可能性を報告した。

日本においても、まだがんワクチンが主体ではあるが、臨床試験を通じた reverse translational research として、バイオマーカーの探索が精力的に進められていることが確認された。今後、immune-checkpoint 阻害などのより強力な免疫療法も含めて、免疫療法の効果予測や適切な症例選択に有用なバイオマーカーの同定による理想的な個別化免疫療法の確立、さらにそれらを指標として効果が得られない症例を効果が得られるように改善する治療法の開発につながる可能性が期待された。今後、バイオマーカーの生物学的な意義のさらなる解明により、免疫療法の効果増強法の研究開発が発展するであろうと考えさせられる素晴らしい合同企画であった。

「シンポジウム“がんに対する免疫細胞療法の進展”に参加して」

北海道大学遺伝子病制御研究所 地主 将久

まずは、第17回 JACI 総会シンポジウム「がんに対する免疫細胞療法の進展」にて、演者として研究成果を発表する機会を授けていただいた会長の岡先生はじめ関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

本セッションでは、私は自然免疫制御による新たな腫瘍免疫抑制機構という基礎的な話題について述べさせていただきましたが、他には iPS 誘導樹状細胞、HSP70 mRNA 導入樹状細胞や TCR 改変 T 細胞移入療法の話題など、臨床応用を視野に入れた話題で構成されており、大変興味深いものでした。また私の研究発表について第一線の専門家から多々ご意見、ご批判をいただき、今後の研究プロジェクトの参考になった点でも、大変に有意義な会となりました。

そもそも JACI は大学院のころから入会していたのですが、出席や発表はどちらかというと疎かであった状況でした。今回本会に出席し気付いたのですが、国内の腫瘍免疫の基礎・臨床研究の現状や問題点を網羅的に把握できるのみでなく、同分野の

諸先輩、同僚の方々と近しくコミュニケーションできることで、様々な情報の取得、共有が効率よく図れる点で、共同研究など今後の展開に繋げることができるまたとないベストな機会になる点で、大変メリットのある学会であると改めて認識した次第です。

昨今になり、ようやくがん治療のトレンドのひとつとなりつつある免疫療法のさらなる発展を図るためには、しかと地に根差した基礎研究による分子メカニズムの解明は必要であること、さらに、この基礎からの支えが将来における強固な創薬基盤となることは、CTLA-4 や PD1 の同定、基礎的解析から臨床応用に至る経緯をみても一目瞭然であります。一方、患者生存率や予後の改善を図るうえで、現状の免疫療法では至らない面も多く、まだまだ改良、開発の必要があるのも事実です。今後優れた基礎研究が、優れた治療薬の開発に直結することを信じて、これからもさらに一層腫瘍免疫の研究に邁進していきたいと考えております。

今後とも、皆様方からの一層のご指導、ご協力を賜れば大変ありがたく存じます。

「シンポジウム“がんに対する免疫細胞療法の進展”に参加して」

山口大学大学院消化器・腫瘍外科学 裕 彰一

このたびはJACI NEWS LETTERに寄稿する機会を戴き感謝いたします。

本シンポジウムでは、北海道大学遺伝子遺伝子病制御研究所附属汗腺癌研究センターの地主将久先生から「自然免疫応答制御機構を標的とした新たながん免疫療法の開発」と題して、TIM-3 が自然免疫応答を負に制御することで抗腫瘍免疫応答を抑制する、さらにTIM-3とHMGB1の相互作用を阻害する抗体の投与によりDNAワクチンや抗がん剤の効果を劇的に高めることが報告された。腫瘍局所の慢性炎症によるがん免疫逃避機構にTIM-3が強く関与することからもTIM-3制御は負の免疫解除に極めて重要であると思われた。

熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野の千住 覚先生からは、「ヒトiPS細胞由来樹状細胞(iPS-DC)作成法の改善」と題して、iPS細胞からはじめにミエロイド細胞ラインを作成することで樹状細胞作成効率が飛躍的に改善すること、またTAP欠損iPS細胞にHLA-Class I遺伝子を導入することで、HLA型によらず全ての患者に対応可能なアロ iPS-DCの誘導が可能なが報告され、新しい樹状細胞療法の可能性が示された。

山口大学大学院消化器・腫瘍外科学 裕 彰一からは、「肝細胞癌(HCC)」に対するHSP70mRNA導入樹状細胞(DC)を用いた細胞免疫療法の展開」として、本研究のバックグラウンドとなる基礎研究、第I相試験の結果、第II相試験の構想と進捗状況を報

告した。会場からは今後の研究に有意義な多くの質疑・コメントを戴いた。

理化学研究所統合生命医科学研究センター免疫恒常性研究チームの堀 昌平先生からは「制御性T細胞による免疫制御メカニズム」と題して、ヒトの致死的自己免疫疾患(IPEX)の原因遺伝子として同定されたFoxp3がTreg機能で必須の役割を担うことが示されたこと、Tregが免疫寛容の中心的役割を果たしていること、Tregの末梢組織環境における恒常性維持メカニズムと抗腫瘍免疫における重要性が報告された。

最後に三重大学大学院医学系研究科遺伝子・免疫細胞治療学の池田裕明先生から「抗原受容体遺伝子改変T細胞輸注療法」として、レトロウイルスベクターを用いて抗原受容体遺伝子を患者末梢血リンパ球に体外で導入後に輸注する画期的な細胞療法が報告された。食道がんを対象にすでに第I相試験が終了し、安全性と抗腫瘍反応ならびに長期間の輸注細胞の生存が示された。今後、シクロフォスファミドの前処置併用や多くの癌抗原特異的なTCR遺伝子導入リンパ球の臨床試験が予定されており、新たな治療戦略として期待される。

本シンポジウムでは今後の免疫細胞療法の発展に極めて重要な考え方が数多く報告され、参加された会員に多大な裨益があったことと思います。個人的には外科臨床医として興味ある新たな知見を与えて戴いたことに深謝申し上げます。

「シンポジウム”がん幹細胞の研究と治療への応用”に参加して」

札幌医科大学・病理学第一講座 廣橋 良彦

この度は、第17回日本がん免疫学会総会に参加させて頂き、また、シンポジウムにて発表の機会を頂きまして誠に有難うございました。

シンポジウムは、山口大学・吉村 清先生がトップバッターで、廣橋が2番をつなぎ、九州大学・竹中克斗先生、慶応大学・永野 修先生という強力クリーンアップという構成でした。シンポジウムのタイトルにあるように、各先生方は臨床上問題視されているがん幹細胞に対し、各方面からのアプローチについて学ぶことが出来た。

吉村先生は、膵がん幹細胞を無血清培養法にて誘導に成功された。膵がん幹細胞は、幹細胞マーカーのみならず、間葉系マーカーおよびEMT関連分子の発現が高かった。膵がんという難敵を攻略する上で、膵がん幹細胞分子メカニズム解明は、がん幹細胞に対する有効な治療法を考慮する上で重要なインフォメーションとなる事が示唆される。

竹中先生は、白血病幹細胞の御発表で、正常造血幹細胞と、白血病幹細胞の遺伝子発現をマイクロアレイにてスクリーニングされ、白血病幹細胞に特異的に発現するTIM3という細胞表面分子を同定されている。抗TIM3抗体を用いた抗体療法モデルでは、ヒト白血病移植免疫不全マウスにおいて、治療効果を示し、白血病幹細胞標的療法の幕開けを感じさせる内容であった。また、ヒト白血病を再構築する上での免疫不全マウスの重要性から、C57/B6バックグラウンドマウスでの免疫不全マウス樹立され、

御報告された。永野先生は、固形がん幹細胞マーカーとしてはじめて見つかったCD44が、がん幹細胞でシスチントランスポーターを安定化することにより、がん幹細胞特有の抗がん剤耐性を獲得していることをしめされた。

がん幹細胞マーカーとして報告されている分子は、分子機能が不明なものが多い中、がん幹細胞の形質に直接関わっている事を示され、大変興味深く拝聴した。(同内容はオンコロジーのトップジャーナルであるCancer Cellに掲載されている)。最後に廣橋は、かねてから解析を進めてきたがん免疫療法と、がん幹細胞との接点を探り、化学療法、放射線療法、分子標的療法に抵抗性を示すがん幹細胞が、実は免疫細胞(CTL)には感受性を示し、免疫療法でアプローチすればがん幹細胞といえども治療可能であることを発表させて頂きました。

シンポジウムを通して、がん幹細胞の問題点が見えてきつつあることを感じると同時に、免疫療法の標的としてがんを考える場合、がんにはがん幹細胞やEMTを起こす分画等、様々な形質の多様性を獲得しており、本当に効く免疫療法を樹立する上で、がんの多様性に対応出来る免疫療法を考えなければいけないことをつくづく感じさせられました。改めて、大変興味深いシンポジウムを企画された岡正朗総会会長およびプログラム委員の先生方、シンポジウムの座長を努められました佐藤先生および八木田先生に感謝を申し上げます。

「第5回若手研究奨励賞を受賞して」

熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野 塚本 博丈

腫瘍免疫の研究を開始して3年経ち、ようやく研究基盤を整えることができたと思っていた際に、この栄えある若手奨励賞を頂戴できたことは、本当にありがたく思います。

私の研究対象であるIL-6および、可溶性IL-6受容体(sIL-6R)は従来、担癌個体で増加し、がん細胞の増殖、生存を助けることから、がんの予後不良因子として注目されていました。一方、私が本学会で発表させて頂いた研究は、このIL-6/sIL-6Rが腫瘍特異的T細胞に作用して、Th1分化抑制を介して抗腫瘍免疫応答を妨げる、という可能性を示唆するものでした。腫瘍免疫分野の専門家の集まりである本学会において、この研究結果を聞いて頂き、少しでも足りないものを補えるフィードバックを得られたら、という動機で参加しました。実際に本会では、素晴らしい研究成果に触れ、多くの有用な情報を得て、示唆に富む意見、新たな疑問点などを頂きました。中でも私にとっての大きな収穫は、久留米大学の山田亮先生らや、近畿大学の西尾和人先生らにより行われた、ペプチドワクチンの効果を検討する臨床試験の結果と、それをもとにしたがん免疫療法の感受性を規定するバイオマーカーの探索において、IL-6が、がん免疫療法のレスポンドを判別するマーカーとなる可能性を示されていたことでした。これらの結果は、実際のヒトでの免疫療法においても、私の研究結果より示唆されたメカニズムが少なからず働いている可能性を推測させるものでした。本会ではこれらの諸先生方の臨床研究の成果に触れ、

私の基礎研究もがん患者さんに有効に活かすことができるかもしれないと感じさせて頂きました。そして何より若手奨励賞の受賞を通して、自分の研究が評価され受け入れられた、という心強い精神的後押し、および今後の研究を推進する大きなモチベーションを与えて頂きました。

若手奨励賞を受賞し、大変うれしく光栄に思うと同時に、今後は、その受賞資格がなくなり、若手研究者ではないのだよ、と諭された気がします。そのためこれからは、少なくとも自分の経験や専門分野にもとづいて構築された知識を基に適切なアドバイスを与えられる研究者であるべきだと気持ちをひきしめている次第です。これまで、大学院生、ポスドクという若手研究者の肩書きに守られつつ、研究に専念する時間を十分に楽しんできたつもりでしたが、若手研究者応募資格がなくなった後も、純粋な研究活動以外の仕事に追われながらも研究を楽しんでいこうと考えております。そして、この学会の発展、さらには社会に貢献できる研究を行わなければいけないと気持ちを新たにしております。

分野の中で極めて幅の広い情報の共有を維持できる規模として最適なグループである、このがん免疫学会の存在に感謝し、最後に、研究に対する自信と今後のモチベーションを与えて下さった、総会会長の岡正朗先生をはじめ、選考委員の諸先生、指導頂きました西村泰治教授、研究過程、また受賞に際し温かいお言葉を頂きました多くの先生方にお礼申し上げます。ありがとうございました。

「第5回若手研究奨励賞を受賞して」

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 杉山 大介

第17回日本がん免疫学会総会におきまして、第5回若手奨励賞を頂き大変光栄です。この度、本学会にて「エフェクター型制御性T細胞の選択的除去による抗原特異的免疫応答の増強」という演題を発表し、腫瘍に浸潤している制御性T細胞(Tregs)を特異的に除去することで抗腫瘍免疫応答が増強されることをヒトの検体を用いて証明致しました。Tregsは自己免疫応答を制御する重要な役割を担っていますが、一方で抗腫瘍免疫応答を負に制御することが、マウスモデルまたはヒト検体を用いた研究および臨床データより知られております。本研究は、悪性黒色腫患者由来の末梢血単核球(PBMC)および腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を用いてヒトTregsの詳細な解析を行い、Tregsを標的とした新たながん免疫療法の開発を検討致しました。

以前の報告でヒトTregsは“naïve-Tregs”・“effector-Tregs”・“non-Tregs”の3つに分類できることが示されており、これらの中でeffector-Tregsが最も強い抑制活性を有しております。悪性黒色腫TILのTregsを調べたところ、PBMCに比べてeffector-Tregsが有意に多く存在し、ケモカインレセプターCCR4を高発現していることが分かりました。

そこで、PBMCおよびTILからCCR4陽性細胞を除去したところeffector-Tregsの減少が確認でき、それに伴い腫瘍抗原特異的なT細胞応答の増強が認められました。また、成人T細胞白血病患者に対する治療法として抗ヒトCCR4抗体を投与したところ、effector-Tregsの減少および抗腫瘍免疫応答の増強が確認できました。

これらの研究成果を基に、CCR4陽性Tregsを標的とした新たながん免疫療法の開発が進行中であり、大変喜ばしく思っております。本研究が若手奨励賞に選出されたことは、ヒトの検体を用いた基礎データの重要性を評価して頂いた結果だと拝察しております。これからもこの賞に恥じない研究を行い、より良いがん免疫療法の開発に携わっていく所存です。

最後になりましたが、本研究を遂行する上でヒト検体を提供して頂いた大阪大学医学部皮膚科学講座、同血液・腫瘍内科学講座の諸先生方、検体を解析して頂いた諸先生方実験の補佐をして頂いた技官の皆様は厚く御礼申し上げますと共に、研究の指導をして頂いた西川博嘉准教授・坂口志文教授に心より感謝申し上げます。

「第 17 回 JACI 総会に参加して」

藤田保健衛生大学医学部 血液内科 赤塚 美樹

この度、山口県宇部市で開催された第 17 回 JACI 総会に参加させていただきました。例年は猛暑のなかで行われて来た印象の強かった本学会ですが、今回はゲリラ豪雨に遭って初日に着くことができず、2日目の朝、山口からタクシーに乗って会場に着けば既に例年のような活発な発表と質疑応答が始まっていました。平成 12 年から毎年欠かさず参加しておりますが、発表者と参加者の距離が近い、まるでラボミーティングのような緊張した雰囲気、学会規模の拡大につれ少し和らいだとはいえ、脈々と受け継がれているのは本学会の素晴らしい点だと思っています。折しも小生が主催する第5回造血器腫瘍免疫療法研究会をその2ヶ月後に控えておりましたのでいろいろな意味で大変勉強させて頂きました。

各セッションのテーマを見ると当然のこととはいえ、がんとの戦いは総力戦なのだと実感いたします。一昨年の学会では自然免疫・アジュバントに焦点が当てられ、今回は臨床応用の際に障害となるような、腫瘍によって誘導される MDSC と、がんの根治における最終標的であるがん幹細胞に焦点が当てられました。また、CAR に関連する発表が増えてきたように思います。確立された技術は次々に臨床試験に入り、新しい技術ががん免疫研究のテーマとなっていく、この 13 年間参加する間に加速する時の流

れを目の当たりに感じます。リツキシマブによって B 細胞リンパ腫の治療成績が激変した時、大量生産できる抗体医療が細胞療法に取って代わるかと思いましたが、現在はその融合である遺伝子細胞療法が台頭しつつあります。血液腫瘍はがんのように強固な間質を作りにくいのが成功の一理由かとは思いますが、今後標的抗原が増えてくれば固形がんでも有効例が出てくると期待されます。そうこうするうちに、Bi-specific T-cell engagers (BiTEs)がもう期待の新星になってきました。これも抗体のように大量生産でき、患者毎に細胞調製をする必要が無いという点で製薬化に有利になります。

こうなってくると、斬新なアイデアやシーズ、それを迅速に具現化する技術とマンパワーの結集、トランスレーショナル研究体制を整えないと太刀打ちできないのではないかと思います。第 15 号の Newsletter で宇高恵子先生が提案されていましたが、がん免疫学会がオーガナイズするようなシステムづくりが今後のさらなる飛躍につながると信じます。とはいえ、そういったアイデアやシーズはやはり基礎研究の中から生まれるものであり、がんの特化した免疫研究の発表の場である本研究会は今後ますます重要性を増し、そこに私も少しでも貢献したいと思います。

「第 17 回 JACI 総会に参加して」

島根大学医学部 消化器・総合外科 門馬 浩行

このような寄稿の機会をいただきましてありがとうございます。「がん免疫学」の分野に関して若輩者である私としては大変恐縮しております。きっと初心者からの視点、そして JACI では少ない臨床医としての視点を求められているのでしょうか…と思い、そんな視点で学会を振り返ってみます。

私が JACI 総会に初めて参加したのは、2012 年の第 16 回総会でした。私は現在 11 年目の消化器外科医であります。腫瘍免疫の研究に足を踏み入れたきっかけは、学位取得にあたって以前より興味があった基礎系の研究がしたいという強い希望により、2011 年度より免疫学講座の原田先生のもとで勉強させて頂ける機会をもらいました。翌年、データもある程度たまったことだしそろそろ人前での発表を、という事での総会参加です。

初めて参加した時の総会の真剣さ、熱さというもののインパクトは非常に強く印象に残っています。まず朝 1 番のセッションに少し遅れて会場に到着したら、すでに立ち見が出るほどの参加者数。それまで外科系の学会には度々参加していましたが、そんな経験はありませんでした。そして熱い討論！！ほとんどの発表で時間いっぱいどころかオーバーするほどの質疑応答が繰り広げられていました。そして自分の発表ですが、フロアからの質問！かなり勉強したつもりで臨んだのですが、答えられないものもありました。腫瘍免疫学の裾野の広さを感じまし

た。

そして 2 回目の総会発表。ポスターの部屋で声をかけられ自分の発表内容についてたくさん話をしました。やっぱり答えられない質問あり。でもそれが次なる展開のきっかけになったりします。ポスターとオーラルの両方があるのが本総会のいいところでもありますね(冷や汗をかくシーンも 2 倍ですが)。

今年の総会で印象に残ったのは、特別講演の本庶先生の抗 PD-1 抗体のお話でした。自分の中で「去年受けたがん治療認定医試験でも出た薬だ」と気づくところから始まりました。すでに臨床で使われている薬の、分子レベルのメカニズムの話から開発・研究の経緯、臨床応用まで、これぞトランスレーショナルリサーチというご講演でした。がんペプチドなどもそうですが、JACI は基礎研究と臨床研究の近さを感じる学会だと思います。基礎のテーマがほとんどなのですが、臨床医の心をくすぐる内容が非常に多いのです。

こうして JACI 総会に行くと、熱い気持ちをもらって帰ります。今年の 4 月から研究メインの生活は終わり臨床医へ戻り、人手不足のため毎日手術に明け暮れています。しかし新しいデータが出たときの嬉しさが忘れられず、仕事の合間をぬって実験を続けています。基礎と臨床のつながる研究ができればと考え、そしてまた JACI 総会で熱い討論ができることを楽しみにしています。

「第 17 回 JACI 総会に参加して」

日本医科大学 血液内科 石橋 真理子

私は、血液腫瘍、主に多発性骨髄腫 (multiple myeloma) と骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes) における腫瘍免疫と腫瘍病態をテーマに研究を行っています。“がん免疫”の研究に携わるようになり、まだ、2~3 年の新人であります。今回、山口大学医学部大学院医学系研究科細胞シグナル解析学の玉田耕治先生に JACI 総会にお誘い頂いて参加することになりました。これをきっかけに、恥ずかしながら、初めて抄録提出の 1 カ月前に JACI の存在を知りました。このため、色々な発表を聞いて勉強しようという意気込みで今回の”第 17 回 JACI 総会”に参加させて頂きました。参加して一番驚いたことは、他の学会総会と異なり、様々な研究者が”がん免疫”という共通のテーマのもと、熱い議論がなされていてとても刺激的な学会だったことです。

我々が取り組んでいる多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群では、一般的に腫瘍増殖が緩徐なため、腫瘍微小環境の異常、主に、骨髄ストローマ異常や免疫異常が病態の進行に大きく関与すると考えられています。このため、腫瘍免疫の異常に関心があり、特に、”癌微小環境周辺”や”Myeloid-derived Suppressor Cells (MDSCs)”というテーマはとても興味深かったです。多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群における免疫抑制の機序に関してはまだまだ不明な点が多いため、発表を聞きながら、次に何をしようとするモチベーションを上げながら、ワクワクと聞かせて頂きました。

今回、私は、「多発性骨髄腫における B7-H1 と PD-1 の相互作用による免疫回避応答と薬剤耐性の獲得」という演題で発表させて頂きました。B7-H1 (PD-L1) を発現した骨髄腫細胞 (腫瘍化した形質細胞) が、PD-1 との相互作用を介して T 細胞の活性化を抑制するだけでなく、骨髄腫細胞自身が薬剤耐性を獲得し、骨髄種の悪性化が誘導されることを報告しました。今回の総会においても本庶佑先生が「抗 PD-1 抗体によるガン治療の基礎と臨床応用」の特別講演の中でもお話をされていましたが、抗 PD-1 抗体が種々の腫瘍において臨床治験が行われ、高い有効性が示されています。多発性骨髄腫においても、抗 PD-1 抗体だけでなく、抗 B7-H1 抗体、更に抗 IL-6 抗体など含む様々な抗体治療が治験段階にあります。このように免疫治療等の臨床に少しでも繋げられる基礎研究を目指して研究に取り組んでいきたいと思っています。

また、基礎研究に携る身として、腫瘍の複雑な分子病態を解明するには、腫瘍細胞側の異常だけでなく、腫瘍微小環境や免疫応答の異常を複合的に捉える広い視野が必要だと常に思っているのですが、今回 JACI 総会に参加し、改めて強く感じました。更に、基礎研究だけでなく、どう臨床研究に応用するのかという事に関して考えるいい機会となったと思います。JACI 総会で感じたワクワク感やドキドキ感を大切にして、次回に良い研究成果を発表できるように、日々努力していきたいと思っています。

「第 17 回 JACI 総会に参加して」

大阪大学大学院医学系研究科 癌免疫学 藤木 文博

私が初めてこの会に参加させて頂く機会を得たのが、修士1年の7月に久留米で開催された第6回基盤的癌免疫研究会でした。CD4+T 細胞を活性化できる WT1 タンパク由来のヘルパーペプチドを探索する際に使用する樹状細胞を、論文を頼りに見よう見まね・半信半疑? で誘導していた私にとって、ポスター会場などで諸先輩方からアドバイスを頂戴し、研究者同士の情報交換の重要性を初めて実感できた場でありました。また、それと同時に、時間超過をまるで意に介さないかのように繰り広げられるディスカッションを通じて、腫瘍免疫学の熱さにシビれたことを、思い出します。このときの抄録集を開いてみると、一般口演の 54 題には臨床試験に関するものはなく、すべて新規癌抗原の同定、新規免疫療法の方法論、マウスモデルを用いたがんを取り巻く免疫の解析などユニークな基礎研究であることに驚かされます。あの激しいディスカッションの背景には、それらの基礎研究から得られたユニークな結果を、それぞれ摺り合わせて、なんとか腫瘍免疫を理解し、がんを免疫の力で治療する糸口を見つけたい、という熱い想いがあったのではないのでしょうか。また、このことが、その後の本学会ならびに日本のがん免疫研究の発展の原動力となったように感じられます。

今回、私は HLA class II 拘束性 WT1 ヘルパーペ

プチド特異的 T 細胞受容体遺伝子導入により誘導した CD4+ヘルパーT 細胞が、WT1 特異的 CD8+T 細胞の誘導を増強するのみならず、それ自身が、HLA class IIとWT1を発現する白血病細胞を直接障害しうることを報告させて頂きました。これにより、癌抗原特異的 CTL の養子免疫療法に癌抗原特異的ヘルパーT 細胞を加えることで、その効果増強が期待できます。また、この方法を使うことで簡単に癌抗原特異的ヘルパーT 細胞を作製できるので、腫瘍免疫における癌抗原特異的ヘルパーT 細胞の詳細な役割をヒトの細胞を用いて明らかにできるかもしれません。ヘルプとは何か? この問いに対して、これまでに様々な報告がありますが、未だ完全には解明されていないと思います。また、私がCD4+T細胞に興味を抱いた始まりの疑問です。時間がかかりましたが、ようやくこの疑問にアプローチするための材料が揃って参りました。近いうちに、本学会の場を借りて、皆様にご紹介できればと思っております。

最後になりましたが、本学会が変わらず熱くシビれるものであり続ける一助となれますように、本庶佑先生が特別講演の中で説かれた『基礎研究の大切さ』を忘れず、臨床研究に負けないくらいのユニークな基礎研究を継続していこうと決意を新たにしております。

「がんと精子と幹細胞」

札幌医大医学部 病理学第一講座 鳥越 俊彦

昨年のことになるが、全ゲノム配列情報の解読によって興味深い知見が発見された。自閉症または統合失調症の子供をもつアイスランド人 78 家族のゲノム解析によって、親にはなく、子供にだけみられる新規の体細胞遺伝子変異を解析したところ、子供に見つかった変異遺伝子のほとんどは父親由来の遺伝子であることが判明した。すなわち、父親の精子の遺伝子に変異があり、それが子供に遺伝していたのだ。卵子と比べて、精子にははるかに高い確率で遺伝子変異が見つかるという。しかも、高齢男性の精子には、若年男性と比べて 2 倍以上の高い遺伝子変異が認められる。従来、高齢男性の子供は自閉症、統合失調症、てんかんなどの精神科疾患のリスクが高いことが知られていたが、その原因はどうか精子にあるらしい。やはり、娘を嫁がせるなら若い男子でなければならぬものだ。話が逸れてしまったが、成人女性の卵巣で新たな卵子が産生されることはないが、成人男性の精巣では毎日 100 万個の精子が産生されている。精子における高い遺伝子変異 (spelling error) は、このような活発な細胞増殖の結果として発生しているのではないかと考えられている。女性が保守的で、男性が革新的なのは、卵子と精子のレベルですでに運命づけられていたのである。

ところで、精子の遺伝子変異にはどのような意義があるのだろうか。多くの遺伝子変異は無害なのだそうだが、ゲノム刷り込み (imprinting) によって父親由来の遺伝子しか発現しないような遺伝子にエラーが生じると、有害な影響を及ぼす。このような遺伝子の多くは中枢神経機能と関係しているらしく、精神疾

患のリスクが高くなるわけである。しかし、精子がもたらす遺伝的多様性という側面を考えると、必ずしも悪いことばかりではない。とんでもない天才や芸術家が生まれる可能性もあるだろうし、環境ストレスに高い耐性や順応性をもった子孫が生まれるかもしれないのである。精子の遺伝子変異は、偶然ではなくむしろ積極的に促されている可能性もある。生物の進化はオスが担ってきたのかもしれない。残念ながら現在の技術では、当たり精子か、はずれ精子か、まだ見抜くことはできない。当たりの確率は宝くじと比べてどちらが高いだろうか。またまた話がずれてしまったが、なぜこんな話を日本がん免疫学会のニュースレターに？と思われるだろう。実は、ここからががん免疫の話だ。がん幹細胞抗原の探索を行っている、たくさんの精巣特異抗原に遭遇する。がんと精子と幹細胞？ いったい何の関係があるのだろうか。ここからは私の妄想であるが、がん細胞は精子幹細胞のもつ無限再生能力や遺伝子変異能力を獲得しているに違いない。その証拠に、精巣特異遺伝子をノックダウンすると、がん幹細胞は造腫瘍性を失ってしまう。考えてみれば、無限再生能力と遺伝子変異能力を同時に持ち合わせている幹細胞は、ヒトの身体の中では精子幹細胞しかないのである。このようながん幹細胞・精巣抗原 (Cancer Stem/Testis antigen, CST antigen) は、がんワクチン療法の最適な標的抗原であることは言うまでもない。そればかりでなく、副作用の少ない分子標的治療の標的ともなり得る。残念ながら、子供をつくることはあきらめてもらわなければならないが。がんと精子と幹細胞、秋の夜長に妄想してみてもいいかが？

「シクロフォスファミド」

久留米大学先端癌治療研究センター がんワクチン分子部門 山田 亮

今年の夏はとにかく暑かった。全国各地で史上最高気温の記録更新が続いた。そんな中、今年のがん免疫学会総会は宇部市で開催された。初日は豪雨で、博多発の新幹線は駅の無い山間で立ち往生、やっとの思いで新山口に着いたところが在来線やバスはすべて運休。タクシーで何とか会場に到着。こんな状況だから会場には誰も来ていないだろうと思いでアを開けたところ、会場はほぼ満席で熱気むんむん。一瞬目を疑った。岡会長のご尽力もさる事ながら会員諸先生方の学会にかける意気込みに敬服した。あとで聴いたところでは、宇部空港着のフライトは定時運行だったとのことである。

さて、表題のシクロフォスファミドであるが、近年、がん免疫の世界では Treg の抑制剤として定着し、がんワクチンと併用した臨床試験をしばしば見うけるようになった。数多くある抗がん剤の中でもシクロフォスファミドに対して私は特別な想いを持っている。九州大学生体防御医学研究所に在籍した大学院の学生時代、マウスの血清中に遅延型アレルギーを増強する抗原特異的因子が存在することを指導教官だった姫野國助先生(元九州大学教授)が発見し、野本亀久雄教授(当時)よりその解明をテーマに頂いた。シクロフォスファミド前投与には高用量では細

胞性免疫を、低用量では液性免疫を増強する作用があることがその数年前に報告されていた。そこで、マウスにシクロフォスファミドを投与しその2日後に抗原をフロイント完全アジュバントとともに免疫し、1週後に採血して血清分離を行った。遅延型足蹠反応という *in vivo* のアッセイ系を用いていたために大量の血清が必要であり、毎週数百匹のマウスを4年間ひたすら免疫・採血し続けた。当時はサプレッサーT細胞という概念があり、シクロフォスファミド投与によりサプレッサーT細胞が除去されると考えられていた。その後、免疫学研究の大半が *in vitro* の研究になるにつれ、免疫学者の頭の中からシクロフォスファミドは忘れ去られた存在になっていた。Tregの発見によりシクロフォスファミドは一旦は再認識されたものの、ほとんど注目されないままであった。それが今や免疫療法の研究者は臨床・非臨床いずれにおいてもシクロフォスファミドを治療レジメンに加えるかどうか一度は考慮すべきいわば時代の表舞台の薬剤の一つになった。抗がん剤の中でも極めて古くからあり時代に埋もれていたシクロフォスファミドが今脚光を浴びていることは、わが子が長年の苦勞の末、世間に認められるようになったようで、何となくうれしい気がする。

Japanese Association of Cancer Immunology

第17回日本がん免疫学会総会寄付援助企業・賛助企業会員および団体(50音順)

寄付援助企業

ILS 株式会社
 味の素製薬株式会社
 アステラス製薬株式会社
 アストラゼネカ株式会社
 アボットジャパン株式会社
 株式会社医学生物学研究所
 海井医科器械株式会社
 株式会社エムエステクノシステムズ
 MSD 株式会社
 大塚製薬株式会社
 株式会社大塚製薬工場
 小野薬品工業株式会社
 カナヤ医科器械株式会社
 杏林製薬株式会社
 協和発酵キリン株式会社
 株式会社クレハ
 神戸天然物化学株式会社
 サノフィ株式会社
 CSL ベーリング株式会社
 塩野義製薬株式会社
 ジョンソンエンドジョンソン株式会社
 正晃株式会社
 ゼリア新薬工業株式会社
 第一三共株式会社
 大日本住友製薬株式会社
 大鵬薬品工業株式会社
 武田薬品工業株式会社
 中外製薬株式会社
 株式会社ツムラ
 ティーアンドケー株式会社
 トミーデジタルバイオロジー株式会社
 鳥居薬品株式会社

日本化薬株式会社
 ファイザー株式会社
 株式会社平和医療器械
 株式会社ペプチド研究所
 丸石製薬株式会社
 ミネルヴァテック株式会社
 ミルテニーバイオテック株式会社
 株式会社メディネット
 メルクセローノ株式会社
 持田製薬株式会社
 株式会社ヤクルト
 社団法人山口総合健診センター
 株式会社ラボテック

賛助企業会員

ILS 株式会社
 株式会社医学生物学研究所
 小野薬品工業株式会社
 グラクソ・スミスクライン株式会社
 株式会社グリーンペプタイド
 小林製薬株式会社
 塩野義製薬株式会社
 大鵬薬品工業株式会社
 第一三共株式会社
 中外製薬株式会社
 株式会社ツムラ
 Bio Legend 株式会社
 フロイント産業株式会社
 バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社
 株式会社メディネット
 ベックマン・コールター株式会社