

第6回基盤的癌免疫研究会総会賛助企業及び団体 (50音順)

旭化成株式会社	武田薬品工業株式会社
アストラゼネカ株式会社	田辺製薬株式会社
アプライドバイオシステムジャパン株式会社	中外製薬株式会社
アベンティスファーマ株式会社	帝国臓器製薬株式会社
三菱ウェルファーマ株式会社	帝人株式会社
エーザイ株式会社	日本化薬株式会社
株式会社エスアールエル	日本新薬株式会社
大塚製薬株式会社	日本たばこ産業株式会社
小野薬品工業株式会社	日本ロシュ株式会社
協和発酵工業株式会社	日本ワイスレダリー株式会社
キリンビール株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
クロレラ工業株式会社	株式会社バイオロジカ
グラクソ・スミスクライン株式会社	萬有製薬株式会社
三共株式会社	藤沢薬品工業株式会社
三光純薬株式会社	フロイント産業株式会社
シュering・プラウ株式会社	ブリストル製薬株式会社
塩野義製薬株式会社	株式会社プロディバイス
有限会社新幸印刷	明治製菓株式会社
株式会社新興精機	持田製薬株式会社
住友製薬株式会社	山之内製薬株式会社
正晃株式会社	ヤンセン協和株式会社
第一製薬株式会社	理科研株式会社
大正製薬株式会社	株式会社渡辺商会
大日本製薬株式会社	

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



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

NEWSLETTER

VOL.6 NO.1

来年は岡山でお会いしましょう

第7回基盤的癌免疫研究会

日時：平成13年 7 月17日(木) 18日(金)

場所：公立学校共済組合岡山宿泊所 まきび会館

〒830-0011 岡山県岡山市下石井 2 - 6 -41

Tel : 086-232-0511 Fax : 086-224-2995

総会会長：中山 睿一（岡山大学大学院医歯学総合研究科免疫学）

総会副会長：田中 紀章（岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・腫瘍外科学）

谷本 光音（岡山大学大学院医歯学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学）

* 目次 *

〔2002年10月発行〕

1. 第6回SFCIを振り返って・・・伊東恭悟（第6回SFCI総会会長・久留米大学医学部免疫学）
2. 特別講演「Immunotherapy of cancer」を聞いて
・・・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「抗体による癌免疫療法」より・・・佐々木茂（札幌医科大学医学部第一内科）
4. ワークショップ「がんワクチン」より
・・・角田卓也（東京大学医科学研究所先端医療研究センター外科・臓器細胞工学分野）
5. 一般演者より「第6回SFCI総会に参加して」（五十音順）
・・・梶野喜一（滋賀医科大学病理学第二講座）
・・・茶本健司（北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御部門）
・・・塚本 真（東京都立駒込病院輸血科）
6. SFCIに参加して・・・葛島清隆（愛知県がんセンター研究所）
7. 癌免疫徒然草・・・鶴殿平一郎（長崎大学医学部免疫機能制御学講座）
8. 温故知新・・・瀬谷 司（大阪府立成人病センター研究所）

探索的臨床研究をテーマとした 第6回基盤的癌免疫研究会総会を振り返って

久留米大学医学部免疫学 伊東恭悟（第6回SFCI総会会長）

第6回基盤的癌免疫研究会総会は、7月16日（火）と17日（水）の2日間、台風の接近にも関わらず初日より250人近い参加者（癌免疫を学ぶ研究者や開発担当企業の方々など）があり、活発的な討論がなされました。私どもは会運営が不慣れであり、また、久留米市は地理的にも不便であったにも拘らず、これまでのSFCI総会と同様多数のご演題をいただき、かつ多数お集まりいただきましたこと、会員の皆様やご参加の皆様にこの紙面をお借りして厚くお礼申し上げます。

特別講演者の米国NCI外科部門のSchwartzentruber博士からは、米国におけるペプチドワクチン臨床試験の最新情報を提供していただきました。2日目の特別講演者の花井陳雄博士（協和発酵工業㈱）は、世界の現状のみならず、抗体の作製から臨床試験までの実施についてご講演いただきました。シンポジウムでは、片岡史郎先生（キリンビール㈱）や佐々木茂先生（札幌医大）、佐藤 功先生（中外製薬㈱）、黒木政秀先生（福岡大）から、癌治療抗体の創薬及び基礎研究の実施についてご講演があり、活発な討

論がなされました。ワークショップではペプチドワクチン臨床試験が取り上げられ、これも新知見が多々ありました。

まとめますと、21世紀の医学研究の方向性である探索的臨床研究をテーマとした本総会は、全国の研究者に、懇親会での久留米ラーメンの味とともに良い印象を与え成功裏に終わったように思われます（自我自賛です）。

一方で反省点も多々ありました。まず、ポスター討論の時間が一般口演の延長の犠牲になったこと、また内面的なこととして、設立時からの課題である探索的臨床研究の具体的推進をテーマとしたにもかかわらず表面的に一般論に終わったことです。これらは次回の総会の課題となるように思われました。

SFCI設立時には予想もつかなかったほど科学はゲノムドラフト解明をうけて進展しました。まさに日進月歩ではなく時間単位で進歩しています。腫瘍免疫学研究もこの新しい時代の要求に答えて急速に進化しています。そのような時にSFCIが良い先導役の役目を果たせればと願っております。

温故知新

大阪府立成人病センター研究所 瀬谷 司

もう15年前のことである。杉村先生（当時国立がんセンター総長）が故明渡研究所長（当時、大阪府立成人病センター）に話されたメモがある。「今のがん研究に自分は満足していない。がん領域から見て少々荒っぽくてもヤバくてもいい、新しいがん研究を展望して欲しい。そこから真に治せるがん研究を展望してほしい」明渡所長は阪大蛋白研出身、がんではなく本来生化学畑の人である。感激して対がん10か年の企画を拝受された。

私が「補体のがん治療」などと言う看板で参加が許された背景も推定だがこの辺の事情にある。私の発見したCD46は自己マーカーで“存在すれば補体の細胞傷害を免れ、なければ細胞は傷害を受ける”分子であった。不幸にしてがん細胞は遍くCD46を高発現するので補体でがんを特異的に殺すことはできなかった。補体がんがんに有効でないという経験則に証明を与えるような結果であり、8年の努力と利害を越えた真理であった。当たり前のようにだが科学は真理を垣間見せる。

今、CD46は麻疹ウイルスレセプターと同定されたことも相まって感染免疫の領域で世界に引き継がれている。正しい結果は次世代の研究を育む。しかし、がん研究としてはどうであろうか？例えて話そう。親は子供に「バカでもいい、遅しく育って欲しい」と言うものである。だが、本当にバカで遅しく育った子を見ると、思い如何であろうか。杉村先生やご逝去の明渡先生も卑近ながん研究を求めるほど狭量

ではなかった。しかし、思いがけぬ発見からがんへの突破口（break-through）を期待する冒険心に溢れていたのだろう。その期待を外して育った私はこのままでは後ろめたかった。

私が補体から広義の自然免疫の理解を目指したのは豊島久真男先生（前大阪府立成人病センター総長）の示唆のおかげである。さががけ研究で発見した新種のアジュバントM161抗原、山村、東両先生以来のBCG-CWSなどは系を選ぶが同種移植がんを抑える。それでアジュバント療法だが、これは効能書きを私が述べるほど軽くない。歴史もあれば影もある。Toll-like receptorがアジュバントのレセプターに比定されるのはごく最近である。私のグループがTollなどの発展領域に自然に国際参入できているのはがんに近い環境で自然免疫研究を地道に続けられた財産と研究基盤が大きい。今日明日の立ち上げでtranslational researchに成果を期待するのはなおのこと難しい。十余年前の芽が枯れなかったこと、後ろめたさが多少軽減したことに感謝を覚えている。

同時にこれから求められる成果について考えさせられる。新しいがん研究、真に治せるがん研究の展望。これは北大第1内科で臨床医を目指していた頃からの懸案でもある。ゴールは遠くても二番煎じよりは真理探究でありたい。当たりが見えず日陰で終わっても人まねで終わる人生よりは好ましくはないか。これは50才を越えた今でも信じている。15年前のメモ、これは果たして過去の佳言であろうか？

癌免疫徒然草

長崎大学医学部免疫機能制御学講座 鵜殿平一郎

7月4日の*Daily Mail* UKに“がんとの戦いに勝利した”という見出しが一面に躍った。UKでは禁煙推進により肺癌死亡者数（乳癌でも同様）がこの30年間で10万人中250人から100人に減少した。癌も生活習慣病であり、生活環境、例えば農薬や大量の添加物の入った食品、飲料水中の化学発癌物質、大気汚染、過度のストレスなどが遠因である場合が多々存在する。人工的に作り出した社会生活環境により人間は自分たちの首を徐々に絞めており、それに抗して我々は夢のがんワクチン作製に苦闘しているようでもあり、複雑な気がしないでもない。過去に衛生状態を改善してマラリアや結核が激減したように、癌も実はかなり予防できるのだらう。

がんワクチンとして期待されるT細胞認識エピトープの数は100近く存在するが全ての癌を網羅するにはまだ種類と数が不足している。同定法にはいくつかあるが、ポストゲノムにおけるLC/Mass, TOF/Massを中心としたプロテオーム技術の進歩は研究体制を一新する可能性がある。技術的には正常と癌細胞における個々の蛋白（RNAではなく）の発現の差を、又、癌細胞だけに発現するものも含めハイスループットで明らかにできる。こうして見つかる何十という分子から候補エピトープを選択すると何百という数に上る。これらエピトープによるT細胞の刺激応答性をマイクロアッセイにより検出し絞り込むことが可能である。ペプチドの選別にはHLA結

合モチーフが用いられるがヒットする確率は必ずしも高くない。それはペプチド産生機構の法則や抗原プロセッシングの精緻な機構が未解明なことによる。この詳細がわかればヒットする確率は飛躍的に高くなる。

各癌ペプチドレベルでの免疫応答が現在はモニターできるが、同時に新たな問題も提起した。確かに抗原ペプチドで刺激を行うと*vivo*で特異的CTLの増加をみるが、必ずしも腫瘍退縮とは相関しない。これは用いたエピトープの抗原性が弱いだけではなく（抗原性の弱い自己抗原に対して自己免疫病は存在する）その背後に森厳たる免疫回避機構が根をおろしているためである。マウスの実験ではいくつかの要因が示唆されているが、腫瘍全般に当てはまる確証的な回避機構は不明である。一方、自然免疫系の研究が進展するにつれ、これまで研究の中心であった獲得免疫系は自然免疫系のダウンストリームに位置することがはっきりしてきた。即ちT細胞が抗原を認識しても（それがOVAの様な強い抗原性のものでも）実際に標的細胞を攻撃するためには自然免疫系による信託が必要であるというのである。腫瘍を取り巻く微小環境と自然免疫系がT細胞免疫応答を制御するのであれば、その大元の流れを断ち切ることが最も重要である。ある意味、免疫学の基本命題“自己と非自己の識別”とは一体何なのかという哲学的な思索に我々はまた立ち戻るのかも知れない。

特別講演

「Immunotherapy of cancer」を聞いて

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研部門 河上 裕

第6回SFCI特別講演の演者の一人として、Schwartzentruber博士が、近年米国National Cancer Institute (NCI), Surgery Branchで行われたメラノーマに対する各種免疫療法の臨床試験結果を、ペプチド免疫を中心に紹介された。博士は私と同時期にNCIのSteven Rosenberg博士の研究室で、癌の免疫療法に取り組んだ同僚である。外科医であり、一時、基礎研究も行っていたが、近年は、免疫療法の臨床試験、臨床研究を中心に仕事を進めており、現在、米国におけるメラノーマ抗原gp100ペプチド免疫の多施設共同臨床試験の責任者である。今回、博士は、抗腫瘍効果が得られなかった様々な臨床試験の結果を比較的淡々と紹介されたために、NCI外科での研究の全体像を十分に知らない聴衆には、ペプチド免疫をネガティブに捕らえた方もいたのではないかと思う。私も司会者として聞いていて、臨床試験で抗腫瘍効果の弱い理由、それに対する今後の対策、免疫療法の今後の方向性を、もう少し基礎研究の結果を交えながら話してくれればと感じていたが、Schwartzentruber博士ご本人も、発表後の質問からSFCIには癌免疫に詳しい聴衆が多いことを理解され、臨床試験結果の表面的なことに終始してしまったのは、まずかったかなと気にされていた。しかし、彼は決して誇大広告をしない正直・客観的な臨床家であり、それはそれで素晴らしいことである。SFCI終了後翌日に、慶應大学で2時間にわたるinformalセミナーをしていただいたが、ペプチド免疫に関するより詳しいデータや、まだpreliminaryのため学会では発表できないが、最近NCI外科で比較的良好効

果がみられ、期待されているgp100組み換えFowl poxウイルス免疫や、Cyclophosphamide・Fludarabine前処置後にbulk CD4+とCD8+の両方の腫瘍反応性T細胞を投与する養子免疫療法 (Science *xpress*, 19 September 2002) の話もされた。症例数が増えた段階で、これらの新しい臨床試験の結果を再び聞いてみたいものである。

最近では、米国でも、Pennsylvania大学での遺伝子治療の問題以降、臨床試験に対する規制が厳しくなっているとのことであった。日本でも、今年から、厚生労働省、文部科学省ともにtranslational study用の研究資金を出すようになった。今後、現在不十分な臨床試験実施のためのインフラストラクチャーをハード・ソフトの両面で早急に確立し、米国に負けない基礎研究をしっかりと加えた臨床試験の結果を世界に発信していく必要がある。最近の日本血液学会・臨床血液学会合同シンポジウムでもtranslational studyが取り上げられたが、そこで発表された臨床試験は全て癌の免疫療法であった。今後、この領域でのSFCI会員の貢献が重要であると感じられた。私どもは今年から伊東恭悟教授が一から築きあげられたSFCI事務局を引き継ぐことになった。会員の皆様のご意見を積極的に取り入れ、SFCIが免疫療法を科学的に開発していく集団として社会に貢献できるように、微力ながらお手伝いができればと願っていますので、免疫療法・SFCIの今後の発展のためにご意見があれば、是非、事務局にご連絡ください。

シンポジウム

「抗体による癌免疫療法」より

札幌医科大学第一内科 佐々木茂

シンポジウム「抗体による癌免疫療法」は、今井浩三先生、黒木政秀先生のご司会のもと、4人のシンポジストにより行われた。

まず、片岡之郎先生（キリンビール㈱）が「癌治療ヒト抗体の創薬研究」と題してご発表された。KMマウスを用い、種々の抗体を作製した。B細胞リンパ腫に対する抗HLA-DR抗体HD8G1はRituxanの100倍のADCC活性を有するものであった。また、アポトーシスを誘導するCD40アゴニスティック抗体も発表された。さらに、多発性骨髄腫の膜蛋白質BST2を標的として、高率にインターナライズする抗体を作製し、毒素などの修飾を加える事で、抗体治療の有用性を免疫不全状態の患者にも広げられる可能性も示唆された。今後、KMマウスを用いたヒト抗体の作製が益々加速される事が期待された。

次に、私（佐々木茂）が「アポトーシス誘導抗erbB-2モノクローナル抗体CH401」と題して発表させていただいた。私たちが作製した抗体CH401は癌細胞に直接的にアポトーシスを誘導する抗体であり、Trastuzumabとは全く異なる抗癌機序を示した。CH401はMAPkinaseの経路に関与しアポトーシスを誘導することを明らかにし、今後、Trastuzumabとは全く異なる機序の抗体として、臨床使用が期待されることを発表させていただいた。

佐藤功先生（中外製薬㈱）は「悪性腫瘍随伴性症候群（高カルシウム血症、悪液質）及び乳癌骨転移

に対するヒト型化抗体PTHrP抗体の効果」と題してご発表された。ヒト型化抗PTHrP抗体を用い、悪性腫瘍に伴って生じる癌悪液質や高カルシウム血症の改善を検討し、非常に高い有効性を示した。さらに、この抗体が乳癌における骨転移を抑制する効果を有することも明らかにした。癌細胞自体を標的とせず、癌細胞から産生されるPTHrPを標的とするという視点が注目された。

最後に、黒木政秀先生（福岡大・医）が「癌胎児性抗原CEAに対するヒトモノクローナル抗体の作製と性状解析」と題してご発表された。種々の抗CEAヒト抗体を作製し、マウス抗体と比べて、affinity constantにおいて遜色ないものであり、また、ADCCassayでは、約40～65%の高い細胞傷害活性を有する事を示した。今後のCEA発現腫瘍の診断及び治療における有用性が大いに期待されるものであった。

現在、モノクローナル抗体を用いた癌治療は、バイオ医薬の発展の旗手的存在であり、最も注目されている分野といって過言ではない。様々な施設において、急速に多種多様な抗体が作製されていく事が期待される現状において、これと足並みを揃えて発展していく事が必要不可欠であるのがTranslational Clinical Research、臨床研究を行う体制作りと思われる。本基盤的癌免疫研究会を通して、本邦発のモノクローナル抗体が世界に羽ばたいて行く事が大いに期待される。

SFCIに参加して

愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部 葛島清隆

私は、名古屋で開かれました第2回総会から基盤的免疫研究会に参加させていただいていますが、まず感じたことはclass による抗原提示とT細胞応答に多くの人が関心を寄せている、という驚きでした。これには、私が数年間研究の現場から離れていたという事情があります。それ以来、SFCIを通して多くのことを学び、多くの先生と知り合うことができました。また、SFCIの講演や発表を聞いて、自分の研究の方向付けや、着想などを得てきたと思っています。

大学院時代にはHSVおよびminor histocompatibility antigenに対するT細胞応答を研究していましたが、当時、HLA分子の結晶解析がnature誌に掲載されました。この報告では培養細胞株から分離したclass 分子を結晶化に用いたのでantigenic peptideの微細な情報はありませんでした、いわゆるantigen binding grooveの存在が視覚的に示されたことは大きな衝撃でした。長く続いたaltered onselfとdual recognitionの論争に決定的な終止符を打った、結晶解析というmodern technologyに驚嘆した記憶があります。時期を同じくしてA. Townsendの論文をよく読んでいました。

大学院卒業後に、Albert Einstein College of Medicineに留学する機会を得、allo-class responseに関わるself peptideの生化学的解析を行いました。指導教授のNathenson博士は、同じラボのGrada van Bleekが決定したVSV由来octamer peptideを用いてH-2Kb分

子のin vitro refoldingとその結晶解析を開始していました。留学してまず感じたことは、class antigen presentationとT細胞応答の研究者の層の厚さでした。特にアメリカ東海岸は、北はJackson LaboratoryのあるMain州から南はNIH、NCI、NIAIDのあるMaryland州まで、名だたる研究室が多く、人や情報が頻繁に行き交っていました。そんな中で、腫瘍特異的なCTLが認識するエピトープが初めて同定され、それはtyrosinase由来であるというnewsを同僚の一人が教えてくれたことを記憶しています。

帰国後、EBV、CMV等のウイルスに対するCTL応答の研究をしていましたが、本年度からは腫瘍免疫学部に異動したこともあり、これまでウイルスを抗原として得て来た知見等を、がん細胞に対するCTL応答研究に生かしたいと思っています。

現在、我が国では様々な分野でtranslational researchが重視されており、腫瘍免疫学においてはSFCIが先導的な役割を果たしていると思います。この潮流を質の高いものとして、かつ継続させるために、今なにをすべきかを考えています。SFCIに参加することで、とかく狭くなりがちな研究の視野を広げていただいていると感じております。取り留めの無い寄稿になってしまいましたが、SFCIのさらなる発展に微力ながら貢献したい所存です。今後とも皆様の御指導を賜りますようお願い申し上げます。

「第6回SFCI総会に参加して」

東京都立駒込病院輸血科 塚本 真

今回の研究会が私にとり大変新鮮で有意義であったのは、これが5年振りの日本の学会であった、という理由からだけではない。本会の姿勢が常に癌患者の治療を視野に入れているのが、明確であったからである。癌の生物学的理解と治療法は近年著しく進歩したが、その病名が一般に与える脅威は相応に減ったとは言い難い。癌の研究や学会に関して久しいが、現実の治療現場とは若干の距離を感じるのが常であった。その点本会において、会長を始め運営委員の方々の情熱により、ヒトの治療に根ざした裾野の広い領域の方々からの発表を拝聴することができ、新鮮な驚きと喜びを感じた次第である。

この機会に、本会の感想と期待を述べる。まず、演題が臨床から基礎的なことに移った時、一部の方々が引き潮のように退席され、若干会場が寂しくなる場面があった。基礎と臨床の壁を見る気がして少し残念であった。癌の治療開発の為には、基礎も臨床もない。また、免疫系が癌を排除できるとしても、狭い領域の知見で治療が成功するとは思えず、広い知見に基づく全身免疫系の動員が必要である。癌治療の進歩を遅らせない為にも、基礎と臨床の一方のみに片寄らない本会の姿勢を、怯むこと無く今後も貫いて戴きたい。次に、人類の敵との戦いに誰もが分け隔てなく参加する機会を、本会は開放し続けて戴きたいのである。末期癌の患者が、藁にも縋る思いであらゆる方法で癌と戦うのは当然である。問題は効果不明な代替療法とそれに懸かる高額な費用である。現在、一部民間で行われている養子免疫療

法は、重大な副作用もなく一定の効果が期待され、今や代替医療とは言い難い。しかし、その高額な費用故に患者の経済力に応じた医療格差が生じている現実、健全なことであろうか。安全な先端医療が多く的一般病院で行える道が開かれれば、例え保健適用外でも費用が下がり、多くの人に希望を与えるのではないかと。一方、保健外で免疫療法を行う医療施設は、果たして利益を上げる事のみが目的であろうか。大学病院等の先端的医療機関は、受け入れ患者数に限りがあるだけでなく、受け入れる患者の条件も厳しく、広く国民の要望に応えることはできない。現実的見地からも、もはや後が無い患者に対して新たな道が普及するよう、国民の理解と法整備を進める為にも、本会が科学的意見の発信地たることを期待するものである。同時に民間施設も積極的に情報公開すべきであり、本会はその場を提供し続けて戴きたいのである。今回も一部発表があったが、より多くの施設からデータが公開され、科学的検討と評価をされる必要がある。以上、種々の意見もあるだろうが、機会があれば御叱責戴ければ幸いである。

今回の素晴らしい研究会を開催された、伊東恭悟会長をはじめとする関係者の方々に、深い敬意を表するとともに、今後益々の学術的かつ社会的な御発展を期待する次第である。(最後に、参加の御援助を戴いた千葉大学の斉藤 隆教授、参加の契機を戴いた慶應大学の河上 裕教授、さらに寄稿の機会を戴いたことに深謝申し上げます。)

ワークショップ

「がんワクチン」より

東京大学医科学研究所先端医療研究センター外科・臓器細胞工学分野 角田卓也

第6回SFCI総会のワークショップ「がんワクチン」の座長を北海道大学第一外科、佐藤裕二先生と務めさせて頂き、また現在我々の施設で施行中である「悪性黒色腫に対するエピトープペプチドを用いたがんワクチン療法の臨床第 相試験の中間報告」をさせていただきました。ワークショップは、今回のSFCI会長であられる伊東恭吾教授の教室で同定されたエピトープペプチドを用いた臨床第 相試験のご発表が主たるものでした。T. Boon博士らのグループが悪性黒色腫において、腫瘍を認識するCTLから世界で初めて標的分子を同定し、エピトープペプチドを決定してから10年たちましたが、本邦でもやっと臨床第 相試験から第 相試験に展開しつつあることが実感として感じられました。

がんワクチン療法の、がんの根本治療として成立するのではないかと考えている私自身としては、トランスレーショナルリサーチの推進こそがこの分野に大いなる進歩を約束するものであると考えております。その意味で、今回座長をさせていただいて感じたことを少し述べます。まず、臨床第 相試験の意味、目的が本当に理解されているか？という素朴な疑問です。臨床第 相試験は、あくまでも有害事象を観察することが第一の目的であり、臨床効果などは副次目的です。この意味から、試験プロトコルは厳守しなくてはなりません。プロトコルを遵守していないと何を観察しているのかまったく目的

が不明となり、将来的に見て、科学的に見て価値のない臨床試験となってしまいます。実際は、このプロトコルバイオレーションの主たる動機は、臨床試験施行医の怠慢や不注意ではなくて、少しでも臨床効果を求めようとするところから発生していることが多いと考えられます。この薬と併用したほうがいいのではないか？この投与方法を変更した方がいいのではないか？などです。しかし、本来臨床試験を推進する我々の究極の目的は、世の中に臨床的に有効なものをその病気で悩んでおられる患者様に提供することがもっとも優先されるべきことであり、近視眼になってはならないと思います。抗癌剤の臨床第 相試験では、臨床効果などなくても推奨投与量を副作用の発現から決定しますので、臨床効果が全くなくても第 相試験に移行します。我々の取り組んでいる治療は、本来備わっている自己の免疫能を高めることでがんを排除する治療法ですから、もちろん完全ではありませんが、免疫モニタリングによる判定ができることが、抗癌剤による治療と大いに異なる点です。

第 相臨床試験で得られた結果をふまえて、臨床効果を検証するための第 相試験に移行して本当に臨床効果はどうか？の解答を導き出す時期であると痛感いたします。Boon博士がMAGEを発見して10年。次の10年はその実際の有用性が問われる期間でしょうか？

一般演者より

「第6回SFCI総会に参加して」

滋賀医科大学病理学第二講座 梶野喜一

「腫瘍免疫は存在するか？」というテーマについて、医学生あるいは大学院で免疫学を専攻するようになってからも時々考えていました。そもそも自己から発生したもの（腫瘍）に対して免疫機構は非自己として認識できないだろうというのが、当時の私の考えでした。その考えに変化が生じたのは、留学から戻ってきて滋賀医科大学に赴任した際、小笠原教授から「腫瘍免疫をやらないか？」と言われたのがきっかけでした。当初は大学院生の高田君が抗CD40抗体と共に腫瘍抗原を担癌マウスに投与して腫瘍の縮小を図りましたが、なかなか上手く行かなかったのを記憶しています。そこで我々が着目したのは、発想的には安易ですが、TGFβ1をブロックするということでした。TGFβ1の中和抗体の入手は困難だったことや、活性型TGFβ1のみをブロックするという意図もあったので、高親和性TGFレセプターに免疫グロブリンのFcをつけて生体での保持性を高めたキメラ分子を作製しました。このキメラ分子と腫瘍抗原をマウスの腫瘍近傍に同時投与したところ、驚いた事に投与後2～3日から腫瘍が急速に

縮小する現象が観察され、更には縮小途中の腫瘍標本を免疫染色してみると内部にCD8陽性細胞が数多く浸潤していたのです。このような事実を目の当たりし、「腫瘍免疫は存在する」と確信せざるを得なくなりました。以上の経緯から腫瘍免疫の研究を続けており、今回SFCI総会に初めて参加させて頂くことになりました。

実際に参加してみると、このSFCI総会は免疫学会とは違った意味で期待以上にエキサイティングな学会でした。腫瘍免疫に特化し、腫瘍拒絶のための戦略的な手法のみならず、基礎的なことをも包括した有意義な会だったと感じます。現在私は、樹状細胞によるCTL誘導と免疫寛容の面から研究を進めていますが、樹状細胞についても多くの演題が出されており、大変参考になりました。また、免疫学的手法の臨床への応用も予想以上に進歩している事がわかり、我々としてもうかうかしていられないという心境です。今後も本総会に参加して諸先輩方から学びとともに、この分野の発展に少しでも貢献して行きたいと思います。

「第6回SFCI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 茶本健司

札幌から九州への出発の前日、台風が九州に上陸することを知りました。我々は以前雪によって飛行機が飛ばず学会に出席できなかったという苦い経験をしており、たとえ飛行機が飛ばなくともSFCIには必ず出席してやるという強い決意のもと、長旅覚悟で新幹線にのって北海道から九州まで長々縦断しました。そんな苦労とは裏腹に福岡では台風どころか雨すら降っておらず気分屋な天候にはなはだ憤慨しましたが、久留米に到着し伊東恭悟先生のもとへご挨拶にうかがい「友よ遠方より来る」と大きなスイカと満面の笑みで我々北海道勢を迎えていただいたときは、暗い空気もいっきに晴れわたり苦労も報われた思いでした。

久留米大の研究室を見学させていただいたとき、ちょうどリサーチナースが患者に癌ペプチドを投与しにいくところに遭遇し、はじめて見た基礎研究と臨床の連携プレーに感激したばかりでなく、今回のSFCIのタイトルである「癌特異的免疫療法の臨床研究」を実際に身をもって体験でき、基礎研究者である我々はあらためてやりがいを感じることができました。第6回SFCIでも癌ペプチドワクチン療法の臨床試験に関する演題が多く、中でも基礎と臨床を橋渡しするリサーチナースによる臨床試験の中間報告は非常に印象的でした。このような臨床における

基礎応用の報告は毎年かなり演題に多数含まれるべきであると思います。SFCIに参加する演者は少なからず自分の基礎研究が臨床で応用されることを念頭に置いているはずであり、癌治療における免疫療法がトランスレーショナルリサーチを介して世界的にも認められ始めている今、基礎と臨床の綿密な情報交換がますます重要になってくると思われるからです。

私の今の研究は、非特異的Th1にレトロウイルスを用いて癌特異的TCR遺伝子を導入し、このTh1に特異性を付与することで癌特異免疫治療を開発することです。この方法が癌治療に有効であることは、一応マウスのモデルで証明できましたがまだまだ未完成であり幾つもの問題が残されています。しかし懇親会において私のボス西村先生の師匠であり、初代会長を務められた橋本嘉幸先生から激励のお言葉を頂いたとき、何としてでも今の治療法を完成させ、少しでも日本の癌免疫の発展に貢献したいと思いました。現在当教室で医師とともにこの治療系の臨床化を夢見つつ日夜研究に励んでおります。どの学会よりも純粋に癌免疫を研究し真剣に深く議論できるSFCIで研究成果を発表したいという思いが、研究生生活の糧になっています。