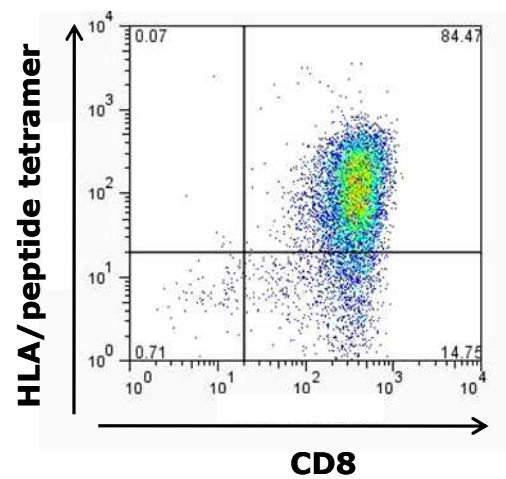
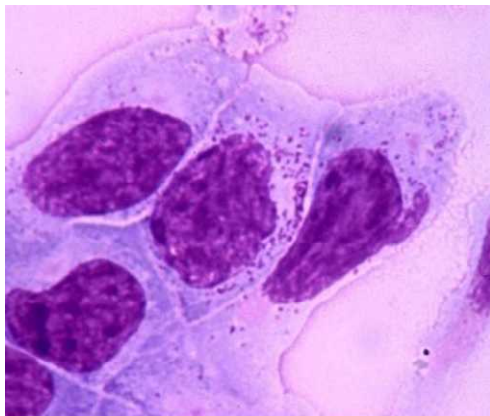


造血器腫瘍免疫療法研究会
Newsletter
Vol.3



平成24年4月

Society of Immunotherapy for Hematological Malignancy

Newsletter (Vol. 3)

— 目 次 —

1. 「第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会を終えて」
谷 憲三朗（九州大学病院 先端分子細胞治療科）・・・3
2. 「第3回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して」
宮崎 幸大（愛媛大学大学院医学系研究科 生体統御内科学）・・・5
3. 「第3回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して」
金子 新（東京大学・医科学研究所・幹細胞治療分野）・・・6
4. 「第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して」
藤田 貢（愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部）・・・8
5. 「第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して」
清水 佳奈子（理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫治療モデル開発研究ユニット・リーダー）・・・10
6. 「夢を追う臨床医・現場を知る研究者」
金谷 穰（筑波大学免疫制御医学）・・・11
7. 「第3回造血器腫瘍免疫療法研究会総会に参加して」
加藤 智則（名古屋大学医学部附属病院・血液内科）・・・13
8. SIHMA ジャーナルクラブ
「安全スイッチとして“自殺”遺伝子を導入した、養子細胞療法の臨床試験」
笹田 亜麻子（（東京医科歯科大学 免疫治療学））・・・14
9. 「第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に向けて」
第4回総会会長
金沢大学医薬保健研究域細胞移植学（血液・呼吸器内科）・中尾 眞二・・・16
10. 編集後記・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会を終えて

谷 憲三朗（第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会会長、
九州大学病院 先端分子細胞治療科）

2011年3月11日東日本大震災が発生してから1年が経ちました。ここに改めて、犠牲になられた多くの方々のご冥福を心よりお祈りいたします。また、現在も被災後の種々の困難な問題に立ち向かわれている多くの被災者の方々に心よりお見舞いを申し上げますとともに深甚なる敬意を表させていただきます。小生自身は当日出張で、東京都港区白金台にある東京大学医科学研究所の正面玄関から、研究所方向へ歩行中に、今までに感じたこともない大きな地響きとそれに続く強烈な揺れを感じたのを昨日のように思い出します。幾度にもわたる大きな揺れに、同研究所の3階建て赤レンガ建物がその装飾部分を弾き飛ばしながら、後ろにそびえる8階建て新築ビルと、異なる振幅で大きく揺れ動く様を目の当たりにし、「もし関東地区が震源地でなかったら、震源地近郊は大変なことになっているのではないか？」と直感、深く危惧した次第です。その後の状況は周知のごとくであり、自然の避けがたい脅威によりお亡くなりになった2万人近くの方々の犠牲という最悪の形で改めて認識させられたとともに、人為的ミスとも考えられるその後の福島第一原発損壊による甚大なる放射能被害は、われわれが現在有している危険に対する予防策がいかに脆弱であるかをも痛烈に認識させた次第でした。

このような大災害直後にあたります昨年8月20日および21日に、第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会を大分県別府市において開催させていただくことの是非につきまして、慎重に多くの方々のご意見を検討させていただきました結果、本分野研究の推進は多くの犠牲者の方々への鎮魂にもなりうるものと考え、開催を決断させていただきました。

先生方におかれましては極めてご多忙であられるにもかかわらず、被災地の福島県、岩手県を含め、日本中から遠方の地の別府市まで約70名の皆様にご参加いただき心より感謝申し上げます。お陰さまで演題総数32題を頂き、7つのセッションにおいて、熱い討議がなされました。ご周知のとおり、造血幹細胞移植療法（HSCT）は現在実施されている方法の中では安全性が比較的高く、極めて効果的な方法として、すでに臨床領域では本邦でも30年以上にわたり用いられている治療技術であります。しかし、その免疫学的、腫瘍学的観点からのより効果的で選択的な移植片対白血病効果（GVL）発現機序の解明は、長きにわたり不十分です。幸い近年の免疫学、腫瘍学の進歩は顕著であり、GVL効果についてもベールがとられ始め、今後さらに安全で有効な治療法への進化を遂げるものと期待されます。さらにここで明らかになった新知見が、次世代の悪性腫瘍に対する免疫療法開発研究にも大きな示唆を与えてくれるものと期待されます。一方で、各種腫瘍抗原ペプチド開発、遺伝子改変Tリンパ球開発およびリプログラミングによるCTLク

ローン増幅技術開発、免疫寛容克服法開発、さらにはこれらの新規技術をトランスレーショナルリサーチとして臨床で展開していく上で必須となる「免疫細胞療法開発に向けた指針作成案」などの新たな潮流についても今後さらに集中して討議され、次世代の治療法として育成されていくことが重要であると感じました。

私事で誠に恐縮ではございますが、これまでに患者さん1人1人に細心の注意を払いながら、日常診療およびトランスレーショナルリサーチを実施させていただいてきた1医師にとって、今回の大震災、大津波による多数の犠牲者の方々の無念さは想像を絶するものであり、この1年は医療の無力さとその意味について改めて深く考得ざるをえない1年でもありました。そして得た自分なりの結論は極めて陳腐なものではありますが、「己のできる限りの方法を用いて目の前の患者さんの診療にあたろう」というものでした。「免疫療法」がその1つの重要な方法として多くの方々へのレクイエムになり得るかどうかはまだ不明ですが、本研究会会員の皆様の日々のご努力と相互連携により、近いうちにめざましい結果が本会の成果の1つとして報告され、本邦で悪性腫瘍により死亡されている年間32万人の患者さんの数を少しでも減らすことができる日が来ることを心から願いながら、第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会会長の挨拶とさせていただきます。◆

平成24年3月11日

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して

宮崎 幸大（愛媛大学大学院医学系研究科 生体統御内科学）

別府での第3回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加させていただきました。前回は松山の道後開催で終日参加することができましたが、今回は臨床業務と重なり2日目後半だけの参加になってしまいました。短い時間の参加でしたが、最新の研究データに触れることができとても有意義な時間を過ごすことができました。「日本らしくない」とさえ感じるざっくばらんな質疑応答はとても新鮮で、この研究会の意義を改めて感じることができました。

今回発表させていただいた「ATLに対する hTERT 特異的 CTL を用いた細胞免疫療法」に対しても貴重な御意見をいただき有難うございました。この実験はようやく *in vivo* 実験まで進めることができています。ATL は高齢発症、薬剤抵抗性、易感染性という特徴を持ち、臨床の血液内科医にとっては最も治療に難渋する疾患のひとつです。重篤な副作用がほとんどないと期待される細胞免疫療法を使った今回のコンセプトが将来臨床に導入出来ればと、願っています。私たちの科では、研究の一つの柱として白血病抗原特異的 T 細胞受容体遺伝子を導入して作成した人工 CTL を用いる細胞免疫療法を開発していますが、本会で報告された、樹状細胞ワクチン、NKT 細胞を利用した細胞免疫療法など、私の今後の研究の方向性を考える上で色々なきっかけを頂いたと、感じております。造血器悪性腫瘍に対する細胞免疫療法の最も成功した例は、同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）ですが、最近の遺伝子改変 T 細胞を利用した細胞免疫療法は、この allo-HSCT の免疫療法の側面である移植片対白血病（GvL）効果を際立たせる形で、allo-HSCT の形をも変えてしまうかも知れません。本会がその可能性を提案できるのでは、と感じます。

最後になりましたが、素晴らしい会を主催されました会長の九州大学の谷憲三朗先生と教室員の皆様、またニュースレターを書く機会を下さいました藤田保健衛生大学の赤塚美樹先生に、この場をお借りしてお礼申し上げますと共に、今後ご指導くださいます様お願い致します。◆

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会に参加して

金子 新（東京大学・医科学研究所・幹細胞治療分野）

平成23年8月20日から21日にかけて、谷憲三朗先生のもと、残暑厳しい別府で第三回造血器腫瘍免疫療法研究会が開催されました。私は、自殺遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法の臨床研究と再生医学を応用した腫瘍免疫治療法の開発の二つのテーマについて、諸先生方にご指導ご鞭撻いただこうと、第二回から本研究会に参加しております。対象を造血器腫瘍の免疫療法に絞り、腫瘍免疫学に魅せられた研究者らが、臨床・基礎を問わず暑い真夏の温泉地で熱い議論を戦わせる、このスタイルが定番となりつつある本研究会から得られるものは大変多く、今年も真夏の金沢を訪れるのを心待ちにしています。

再生医療の根幹をなす幹細胞システム、ご存知の如く少数の構成細胞が自己複製能と多分化能をもち組織細胞を供給するという概念です。幹細胞は英語でも「幹（みき）となる」細胞（stem cells）ですが、イタリア語で何と呼ばれるかご存知でしょうか。cellule staminale（チェールレ スタミナーリ）、直訳するなら「スタミナ」細胞です。私はイタリアのサンラファエレ研究所に留学した際にこの単語を知りましたが、ES細胞やiPS細胞の増殖能、多分化能を語るにはこちらの方が適した表現であるように思います。既に多くの免疫担当細胞がそのスタミナによってES細胞/iPS細胞から誘導されることが分ってきています。この分野では日本人研究者の活躍は目覚ましく、私もスタミナ不足ながらも何とか貢献したいと思っています。

さて、本 Newsletter にふさわしい話題かどうか悩みましたが、どうしても記ささせていただきたいことがあります。筑波大学 HSV-TK 遺伝子治療臨床研究チームの黎明期から、基礎研究と臨床研究の双方で多大なる貢献をされた根本範子博士が平成24年1月に40代前半の若さで急逝されました。あまりにも早すぎる旅立ちでした。研究チームを代表して心から哀悼の意を表するとともに、この場を借りて造血器腫瘍免疫療法開発への博士の生前の貢献について記すことをお許しいただきたいと思います。筑波大学血液内科、小児科、免疫学を中心に、私たちが再発白血病に対する自殺遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法の臨床研究を開始したのは平成14年の年末のことです。臨床検査部門の技師であった彼女はその4年前から、病院業務後の夜間や休日に手弁当で本研究に参加してくれました。ドナーリンパ球への遺伝子導入における GMP 準拠培養系の開発で彼女はすぐに頭角を現し、筑波大学附属病院で行われたドナーTK リンパ球輸注療法の全てにおいて、セルプロセッシング業務の中核となってくれました。優れた西洋画家でもあった彼女の緻密さと粘り強さに、私は何度も助けられました。腫瘍免疫学、遺伝子治療学に新しい可能性を感じた彼女はその後、日本大学修士課程を経て筑波大学大学院血液病態制御医学専攻の博士課程に進学、一昨年の3月に医学博士となり、筑波大学次世代医療研究センターの細胞プロセッシング部門の専門職員として

多くの診療科の細胞療法を支えました。

彼女は婦人科領域の進行がんでした。あまりにも早い進行に有効な治療手段がなくなり、ご親族は巷に広告されている免疫治療を彼女に提案されたそうですが、「本当に効くものはまだまだ少ないから」と断ったそうです。「本当に効くもの」を作り上げようと努力していた彼女に起こった不幸に、彼女に支えられてきた全ての関係者が落胆しています。ご冥福を心からお祈りいたします。

本研究会で諸先生方の研究を拝聴していると、「本当に効く腫瘍免疫療法」が確立されていく瞬間に立ち会っていることを感じます。それと同時に、あと数年、彼女に起こった不幸が遅ければ転帰はまた違ったものになったとの思いを強くします。

我々は今後も「本当に効く」腫瘍免疫療法の開発に一層精進していきます、彼女に見守られながら。◆

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して

藤田 貢 (愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部)

今回、造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に初めて参加させていただきました。私は脳腫瘍を専門としておりますので、造血器腫瘍を謳う本研究会に演題提出することは当初大変ためられました。しかし幸運にも演題採用していただき、本学術集会に初参加できる運びとなりました。

平成 23 年 8 月 20 日の午後、私は会場のある大分県別府市ホテル白菊を訪れました。由緒正しい温泉旅館の雰囲気にも多少の気後れを感じつつ、いそいそと参加者登録を済ませました。会場に入ってすぐに私を取り巻いたのはその熱い雰囲気でありました。各演題ごとに活発な議論が交されることにまず感嘆し、そして間もなく、参加者の多くは互いによく知る仲であって既に活発なディスカッションの素地があるのだと気付きました。私の発表は初日の遅い時間にあり、そこでは上記のごとく脳腫瘍免疫の話をしました。門外漢であることを気にしながらの発表だったのですが、私の心配とはうらはらに積極的なコメントを数点いただき、結果として快く受け入れてもらえたことに大変安堵しました。

ここで少しだけ簡単に私の研究内容を紹介させていただきたいと思います。Sleeping Beauty トランスポゾンという系を用いることで、生体内で遺伝子導入することが可能となります。本技術を応用し、生理的にマウス脳内に存在する神経幹細胞に複数の癌遺伝子を導入します。するとヒトグリオーマに類似した脳腫瘍を誘発することができます。本学術集会では、まずこのマウス脳腫瘍モデルを紹介し、さらに本モデルにおいて COX-2 を抑制することで脳腫瘍の発生および増殖抑制がみられることを示しました。次に COX-2 抑制による骨髄由来抑制細胞の量的質的变化を示しました。この知見を応用することで、脳腫瘍ハイリスク群における腫瘍発症予防が可能となるのではないかと私は考えております。

WT1 ペプチドワクチンの話題が極めて豊富であったことも私にとっては新鮮な出来事でした。本ペプチドはがん特異抗原ペプチドとして世界的に成功を納めている一例であることは間違いなく、その WT1 ペプチドワクチンについての議論が質・量ともに高いレベルでなされていたことにいたく感銘を受けました。本学術集会は WT1 について総括的に学ぶ大変良い機会でありました。

学会参加の醍醐味に人的ネットワークの拡大が挙げられます。私も本学術集会で数名の新しい知人と会うことができました。さらに温泉地開催ならではのサプライズとして、これらの方々とホテル白菊が誇る露天大浴場を楽しむ機会にも恵まれました。初参加にも関わら

ず、本研究会のあり方、腫瘍免疫のあり方などについて裸で話し合ったのも大変良い思い出です。

第 3 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して、私なりに考えたことがあります。脳外科領域においても、頭蓋内リンパ腫など造血器腫瘍で苦しむ患者さんは少なからずいらっしゃいます。本研究会のお力添えがあるのなら、これらの患者さんに貢献できるような研究ができるのではないかと考えるようになりました。いつか本研究会のみなさまにご報告できるよう、今後熟慮していきたい所存です。◆

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加して

清水 佳奈子 (理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫治療モデル開発研究ユニット・リーダー)

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会が開かれた別府は、私にとって留学から帰国し、今学会の会長を務められた谷憲三朗先生の教室で勉強させて頂いた思い出深い土地でした。今回が初めての参加となりましたが、普段実験動物を用いた研究を主としておりますので、実際の免疫療法の臨床応用や移植後の患者検体を丁寧に解析されている発表は大変印象的でしたし、別府のお湯も堪能でき、有意義な2日間を過ごさせて頂きました。

現在横浜の理化学研究所で、藤井眞一郎先生のもとで主にマウスモデルでの自然免疫から獲得免疫を誘導する機構を利用した免疫療法の開発を研究しております。もともと研修医時代の経験 — 化学療法で寛解に入らなかった白血病患者さんが、重症感染症から回復した時になぜ寛解になるのか — それが不思議で大学院で免疫学を専攻しました (Coley's toxinのことは知る由もありませんでした)。当時熊大二内科で大学院生だった藤井先生と講師の藤本幸示先生が樹状細胞の研究を始められておられて、「樹状細胞が如何にすごい細胞か」という話を伺い、そのグループに参加させて頂くことになりました。その時に慢性骨髄性白血病の患者さんでの初めての樹状細胞療法の効果を目の当たりにしたことも、腫瘍免疫の研究を続けるきっかけとなりました。また、大学院時代から卒後にかけて、久留米大学の伊東恭悟先生、留学先のラルフ・スタインマン先生、九州大学の谷先生の教室でヒト臨床検体からマウスの実験まで勉強させて頂いたこと、各々の先生方の研究に対する姿勢を傍で拝見できたことは研究を続ける上での大きな糧となっております。

私どもの研究室ではこの数年、アロ細胞を用いた「人工アジュバントベクター細胞」ワクチンの開発を行って参りました。これはアロ細胞に腫瘍抗原と NKT 細胞リガンドを発現させたものです。今回発表しましたように、このシステムでは細胞関連抗原であっても NKT 細胞のアジュバント効果を利用することによって、ウイルス感染のように記憶免疫まで誘導できることがわかっています。現在ようやく前臨床試験の終了の目途がつけました。将来の「人工アジュバントベクター細胞」のセルバンクを作るためには、まだまだ難題、障壁があるのですが、なんとかこの細胞製剤を完成させたいと思っております。マウスでのコンセプトをもとにストラテジーを開発し、臨床応用へ、そしてヒトでの問題点をもういちどマウスモデルで検証するというサイクルを積み重ねることによって、免疫療法の最適化を図りたいと考えておられて、今後とも皆様には御指導御鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。最後に素晴らしい会に参加できましたことに、本会の会長をなさいました谷先生をはじめ諸先生方に感謝申し上げます。◆

夢を追う臨床医・現場を知る研究者

金谷 穰（筑波大学免疫制御医学）

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会に参加させて頂きました。「トランスレーショナルリサーチの活性化にむけて」のテーマのとおり、演題を一題一題聞くにつれ、免疫療法に対する基礎的な視点、臨床的な視点が自分の頭の中で相互の融合していくように感じられ、非常に興味深い学術集会でした。

私事で恐縮ですが、札幌北楡病院血液内科において、同種移植・免疫療法の臨床を経験させて頂いたこと、そして現在、北海道大学血液内科今村雅寛教授のご紹介で、筑波大学免疫制御医学渋谷彰教授の元で、免疫学研究に携わらせて頂いている経緯から、「造血器腫瘍免疫療法」について私が感じていることを書かせて頂きたいと思います。

血液内科とりわけ、移植の臨床は非常にシビアです。

先日、NHKの「プロフェッショナル仕事の流儀」にて虎の門病院血液内科部長の谷口修一先生の特集がなされていました。医療ドキュメント、医療ドラマは数あれど、それらは医者側でいえば「ER」や「神の手を持つ外科医」であり、患者側でいえば「難病をかかえた小児」や「残された時間を過ごすがん患者さん」などに光があてられたものが大半と思います。今回、リアルな造血幹細胞移植医療の現場、つまり治癒を目指す移植医と移植患者さんのありのままが非常に丁寧に取材・放映されていたと思います。血液内科医のはしくれとして、谷口先生を始めとする虎の門病院の医師・スタッフならびにNHKの方々の御苦労、そして何より患者さん達に頭が下がる思いでした。

しかし、私の周囲にいる非医療関係者の同番組に対する反応は意外なものでした。どうやら虎の門病院血液内科の特集は、医療ドキュメントにありがちな、感動とか感嘆とかを有に越えてしまっており、むしろ現実の悲惨さが目立つあまり、視聴者が一步引いてしまうような内容であったようです。僕が話を聞いたのは、いずれも免疫学研究に携わっている非医療関係者ですので、一般的なポピュレーションに比べれば、少なからず医療に理解のある人々と思います。この番組を見た一般視聴者は果たしてどのような思いを抱いたのでしょうか。リアリティ、という意味では番組の質の高さを示しているのだろうとは思いますが……。

患者さんにとっては、自分が白血病である、リンパ腫である、というのは、どこまでもリアルな真実だと思います。そして、化学療法医は、クールなリアリストであると思います。一方、移植医は化学療法医のクールさを持ち合わせつつも、治癒という夢を追うロマンチストのような面がある人種だと私は思っています。そして、がん免疫療法の研究者は、いわば、

がん治療の理想を追求する人々であると思います。免疫療法が進歩し、いざ実地臨床にコミットする、という今の時期になると、「免疫療法」という言葉が放つ、その理想的な響きが、「癌診療」という、非情なまでのリアリティに、うまく受け止めない、というのも致し方ない部分があるのかもしれない、と感じています。

当研究室の渋谷彰教授が、十数年の血液内科臨床を経て、30歳代後半から免疫学の世界に飛び込み、同定した分子が DNAM-1 (DNAX accessory molecule-1, CD226)です。この DNAM-1 が、急性 GVHD の抗体療法の標的分子であること、そしてその可溶性分子である soluble DNAM-1 が、臨床的に急性 GVHD の早期診断に使える可能性が示唆されることを今回の学術集会にて発表させて頂きました。

私が、夢を追う臨床医（移植医）、もしくは現場を知る研究者として、science と art の架け橋になるような仕事に関わることができれば、望外の喜びです。そして、DNAM-1 が GVHD の診断、治療の両面において臨床応用される日を夢見ながら、そしてそれに自分が微力ながらも貢献できることを夢見ながら、研究に励みたいと思っています。◆

第3回造血器腫瘍免疫療法研究会総会に参加して

加藤 智則 (名古屋大学医学部附属病院・血液内科)

私は、造血器腫瘍免疫療法研究会総会に前回に引き続き参加させて頂きました。開催地である別府へは学生時代に一度だけ車で通ったことがありましたが、今回はそれ以来約15年ぶりの別府の地でした。8月の猛暑の中でしたが、海と山に囲まれた風光明媚な場所で落ち着いた雰囲気の中、各々の研究について活発に討論できました。そして、この研究会総会の規模と質が年々上がっていると感じました。道後から別府へと温泉地が続いたのは、この研究会総会がゆったりとした気分で討論出来るようにご配慮して頂いたことと思います。会長の谷憲三朗先生を筆頭に、今回の研究会総会を企画運営された先生方の大変なご尽力に感謝致します。

私はこれまで血液内科医としての臨床経験を通じて、血液腫瘍の再発メカニズムにおける腫瘍免疫の関与や造血幹細胞移植後の免疫再構築について興味を持っています。抗癌剤など種々の治療法に抵抗性を持つ難治性血液疾患に対して、造血幹細胞移植は根治が望める治療ですが、その主役を担うのがまさしく免疫です。免疫を理解することは、難治性血液疾患を治療する血液内科医として必須の知識だと思います。

我々の研究室では、主に抗原特異的細胞傷害性T細胞の機能解析を行っております。今回我々は、同種造血幹細胞移植後の克服すべき課題として、①白血病再発に関する機能解析、②難治性サイトメガロウイルス感染に関する機能解析について発表させて頂きました。これまでの基礎研究の中で苦労していることは、抗原特異的細胞傷害性T細胞の研究を行う上で、その周囲にある免疫担当細胞やサイトカイン等の複雑なネットワークを完全に理解していないと病態が解明できないという点です。この研究会総会は、普段自分が扱っていない専門外の免疫の分野まで幅広く最先端の勉強が出来るため、大変有意義な学術集会だと思います。日々の臨床の中で、難治性血液疾患の病態について疑問に思うことはたくさんあります。その中でも免疫が関与する病態もあり、まだ十分に解明されていません。臨床の疑問点を基礎へ戻って研究し、基礎研究がいずれ臨床に応用できるようにすることが医学の原点であり、我々研究者達は常に原点を忘れずに研究をする必要があると思います。

最後に、この造血器腫瘍免疫療法研究会総会は次回で4回目となります。今後益々、この学術集会が発展していくことを祈念しております。◆

「安全スイッチとして“自殺”遺伝子を導入した、 養子細胞療法の臨床試験」

笹田 亜麻子（東京医科歯科大学・免疫治療学）

出典：New England Journal of Medicine, 2011;365:1673-83

著者：Antonio Di Stasi, et al.

タイトル：Inducible Apoptosis as Safety Switch for Adoptive Cell Therapy

【背景】

養子細胞療法は、悪性腫瘍に対する治療として効果が期待される一方、正常臓器障害など副作用が懸念されている。

副作用を回避する目的にて、輸注細胞に“自殺”遺伝子を導入する方法が試みられており、単純ヘルペスチジミンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子などを臨床応用した報告があるが、確実な長期的臨床効果は得られていない。

著者らは、FK506 結合蛋白に、アポトーシスシグナル経路分子の一つである caspase 9 を融合させた“iCasp9”蛋白を輸注細胞に発現させ、GVHD など副作用が現れた場合には、薬剤投与により iCasp9 が二量体形成し活性化することにより、アポトーシス経路下流の caspase 3, 6, 7 を活性化し、iCasp9 発現輸注細胞にアポトーシスを起こさせるメカニズムを用いた臨床試験を行った。

【方法】

レシピエント：再発後、HLA 半合致ドナーからの CD34⁺ 造血幹細胞移植にて生着を確認した、3~17 歳の白血病患者 5 人。

遺伝子改変ドナーT細胞作製：ドナーPBMC とレシピエント由来 LCL の共培養にて alloactivation 後、ドナーの alloreactive CD25⁺ T 細胞を allodepletion し、SFG レトロウイルスベクターを用いて iCasp9、2A linker 配列、選択マーカーとして CD19 を導入し、マーカー分離にて CD3⁺ CD19⁺ である iCasp9 発現ドナーT細胞を得た。

ドナーT細胞輸注とアポトーシス誘導：移植後 30~90 日間に、レシピエントの免疫構築促進目的にて、作製したドナーT細胞を $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 個/kg 輸注した。GVHD を認めた場合、iCasp9 二量体誘導薬剤である AP1903 を 0.4mg/kg 投与した。

【結果】

すべてのレシピエントで、輸注 3~7 日後に CD3⁺ CD19⁺ iCasp9 発現ドナー T 細胞の増殖を認めた。輸注後も混合キメラ状態であった 1 人は、ドナー型完全キメラ状態を目的とし、2 回目の輸注を追加した。

5 人中 4 人で、ドナー T 細胞輸注後、皮膚もしくは肝臓の acute GVHD を認めたが、AP1903 投与 30 分後、FACS 解析と iCasp9 の定量 Real-Time PCR により、末梢血中ドナー T 細胞の 90% 消失を確認した。GVHD 症状は 24 時間以内に消失し、GVHD 再発は認めなかった。AP1903 の即時および遅延性副作用も認めなかった。

GVHD 消失後、レシピエント体内にて残存 CD3⁺ CD19⁺ iCasp9 発現ドナー T 細胞の再増殖を認め、輸注 9 ヶ月経過後も *in vitro* で AP1903 に対する感受性を示した。

輸注前ドナー T 細胞の TCR Vβ 領域は polyclonal であり、ADV (アデノウイルス)、CMV、EBV ペプチドに対する IFN-γ 産生を認めた。AP1903 投与後に再増殖したドナー T 細胞も同様の性質で、経過中ウイルス再活性化や、他の重篤なウイルス感染症を認めなかった。患者 PBMC において、ドナー T 細胞の 2A linker 配列ペプチドに対する IFN-γ 産生など、ドナー T 細胞に対する免疫反応は認めなかった。

GVHD が出現しなかった 1 人と、GVHD 出現後 AP1903 投与した 4 人中 3 人は、移植後 3~12 か月以上完全寛解を保っている。白血病増悪により死亡した 1 人は、非寛解時に移植を行っていた。

【結論と考察】

iCasp9 によるアポトーシス誘導システムは、養子細胞療法の安全性を高めることを示した。本システムは、内在性アポトーシス経路に働くため、速やかに細胞死が誘導できることが利点であり、本システムを用いた免疫細胞療法における、移植後感染症や悪性腫瘍再発コントロールの評価など、更なる研究が待たれる。

【コメント】

免疫細胞に副作用コントロールを可能とする安全スイッチを組み込み、臨床応用した興味深い論文である。HLA 不適合造血幹細胞移植における免疫構築促進の安全性を向上させることのみならず、他の免疫療法や対象疾患への応用も期待される。◆

∞∞ 第4回造血器腫瘍免疫療法研究会のご案内 ∞∞

ご挨拶

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会に向けて

金沢大学医薬保健研究域細胞移植学（血液・呼吸器内科）中尾 眞二

「白血病が免疫によって治る」ことが日本で初めて示されたのは、1978年の金沢でした。非寛解状態の急性リンパ性白血病に対する同種骨髄移植の成功です。当時は大量の放射線・化学療法によって白血病細胞が根絶されたと考えられていましたが、それだけで移植後26年もの間、患者さんが寛解状態で生存したとは考えられません。血液腫瘍に対する免疫療法の最初の成功を目の当たりにしたこの金沢で、第4回造血器腫瘍免疫療法研究会を開催できることを嬉しく思います

私自身は、医学生の時に聞いたシアトルのThomas博士やBuchner博士の話に触発され、同種造血幹細胞移植の世界に入りました。つらい移植を経て、せつかく良くなったと喜んでいた患者さんに白血病が再発することほど残酷なことはありません。その結果、再発を防ぐためにはGVL効果を増強するしかないと信じてがん免疫に関わるようになりました。その後30年間の免疫学の進歩には目を見張るものがありますが、免疫によって血液腫瘍を治せるようになったかという、道はなお険しいと言わざるを得ません。抗腫瘍免疫に取り組む研究者や血液内科医は、アイデアや新知見を結集させて治療成績を向上させる必要があります。

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会は平成24年8月18日（土）に金沢市文化ホールで開催されます。これまでの本研究会は土・日の二日間に渡って開催されていましたが、日曜日の午前中までプログラムがあると、遠方から参加されている先生方は観光の余裕もなく帰路につくこととなります。見どころの多い金沢まで来られて、研究会に出席しただけで帰るのはいかにももったいないので、今回は日程を前倒しすることにしました。これまで土曜日の昼に行っていた評議員会を金曜日の夜に開催し、研究会のプログラムは土曜の朝から開始します。評議員の先生方には早めに勤務先を発って頂く必要がありますが、非評議員の先生方には夜遅くに金沢に入っていただくことも可能です。懇親会は土曜日のプログラム終了後に予定しています。

研究会の一般演題は口頭発表としますが、同時にポスターも用意していただき、懇親会会場に展示する予定です。食事をしながら、研究内容について存分に議論して頂くのが良いのではないかと思います。18日（土曜日）のランチョンセミナーでは、まもなく薬価収載される抗CCR4抗体の最新の話題を紹介して頂く予定です。

18日中に金沢を発たねばならないお忙しい先生もいらっしゃるかもしれませんが、せつかく金沢に来られていますので、もう一泊されて、19日（日）の午前中に兼六園や金沢城公園などを散策されてはいかがでしょうか？

真夏の研究会ではありますが、沢山の先生方の来沢をお待ちしております。◆

会 告

第4回造血器腫瘍免疫療法研究会を下記の日程で開催いたします。是非とも皆様のカレンダーに御予定を頂き、活発なご参加を宜しくお願い致します。

日時：平成24年8月18日（土）

場所：金沢市文化ホール <http://www.bunka-h.gr.jp/index.html>

〒920-0864 金沢市高岡町15番1号

TEL 076-223-1221（代） FAX 076-223-1299

会長：金沢大学医薬保健研究域細胞移植学（血液・呼吸器内科）中尾 眞二

編 集 後 記

大変遅くなりましたが、造血器腫瘍免疫療法研究会の Newsletter 第3号をお届けいたします。平成23年8月20日と21日に大分県の別府温泉で開催された第3回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会は谷 憲三郎会長の下、九州大学先端分子細胞治療科の教職員の方々の多大なるご尽力で盛会にとり行われました。大震災で多くの学会が自粛する中で、腫瘍免疫研究の推進が犠牲者の方々への鎮魂にもなりうるものと考えられ開催を決断された谷会長に敬意を表したいと思います。今回も研究会参加の諸先生方から熱いメッセージを頂きました。基礎腫瘍免疫研究を臨床へトランスレーションするのはまだマラソンの折り返し地点であり、臨床試験の効果の検証を行い、さらに良いものを目指した次なる戦略を考えることは産みの苦しみでもあり楽しみでもあります。日本における臨床研究は規模も予算も小さく、時には挫折しそうになることもあるかと思います。そういう時こそ本会のような志を一つにする仲間からの助言やネットワークが完走への強い応援になる、そうした研究会ができつつあることは、発起人の一人として嬉しい限りです。今年は金沢市にて金沢大学・中尾眞二先生を会長として第4回学術集会在開催されます。これまでの研究会とは異なったスケジュールと発表形式が試みられます。血液疾患だけでなく、さまざまながんの研究者を巻き込んで、また熱い議論ができることを心より楽しみにしております。

編集担当 藤田保健衛生大学医学部血液内科・赤塚美樹

編集・発行 造血器腫瘍免疫療法研究会・事務局
大阪大学大学院医学系研究科・機能診断科学
癌ワクチン療法学寄附講座内
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL & FAX : 06-6879-3677
E-mail : menryo@cit.med.osaka-u.ac.jp
