

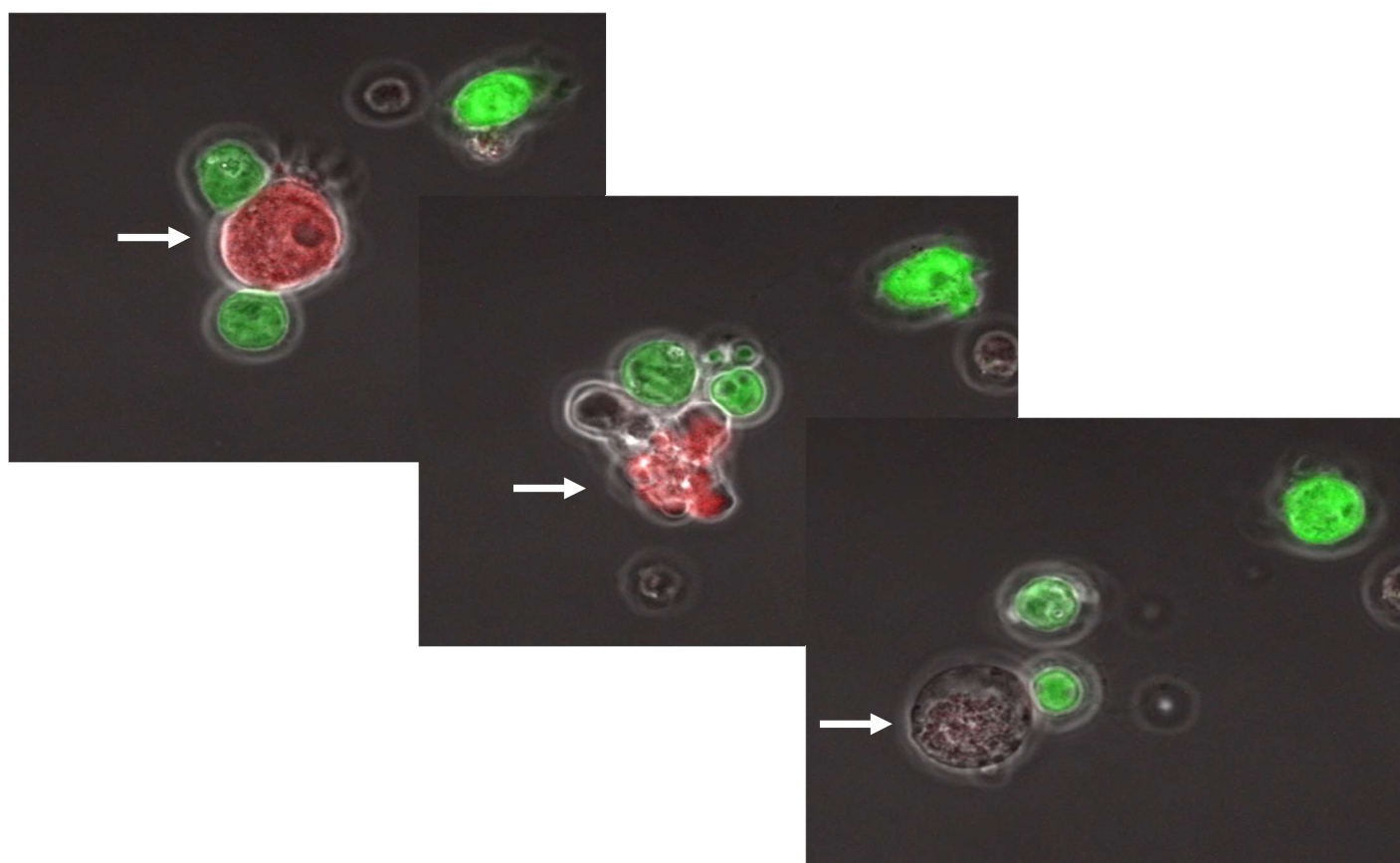
千里ライフサイエンスセミナーV3



第9回がんシリーズ

理想的ながん免疫療法の展開 ーがん免疫プレシジョン医療ー

講演要旨集



コーディネーター :

西川 博嘉 国立がん研究センター 研究所/先端医療開発センター 分野長

上野 英樹 京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 教授

日時 : 2023年9月12日(火) 10:30 ~ 17:00

会場 : 千里ライフサイエンスセンタービル5F

山村雄一記念ライフホール (WEB配信併用)

主催 : 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援 : バイオコミュニティ関西

表紙写真 :

(左上) 細胞傷害性T細胞(緑色)が、がん細胞(赤色)に接触している

(中央) がん細胞(赤色)がアポトーシスを起こしている

(右下) 細胞傷害性T細胞(緑色)の攻撃により、がん細胞(赤色)が破壊された

【名古屋大学大学院医学系研究科/国立がん研究センター 西川 博嘉 先生 提供】

プログラム

10:30~10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

10:35~10:50

はじめに 国立がん研究センター 研究所/先端医療開発センター 分野長 西川 博嘉

10:50~11:30

演題 1 免疫チェックポイント分子の作動メカニズム 4
東京大学定量生命科学研究科 分子免疫学研究分野 教授 岡崎 拓

11:30~12:10

演題 2 腸内細菌叢と肥満関連肝がん 8
~腸内細菌関連物質の肝移行によるがん微小環境形成~
大阪公立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 教授 大谷 直子

12:10~13:20

昼 食

13:20~14:00

演題 3 免疫ゲノム解析による腫瘍微小環境の免疫抑制機構の解明 12
国立がん研究センター 研究所/先端医療開発センター 分野長 西川 博嘉

14:00~14:40

演題 4 腫瘍微小環境の B 細胞 16
京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 教授 上野 英樹

14:40~15:20

演題 5 がん免疫病態の多様性とその制御：複合がん免疫療法の開発 20
国際医療福祉大学大学院医学研究科 医学専攻主任 免疫学 教授 河上 裕

15:20~15:30

休 憩

15:30~16:10

演題 6 Conditional Activation of Antibody Therapeutics 26
in the Tumor Microenvironment
中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部 本部長 井川 智之

16:10~16:50

演題 7 合成生物学的アプローチによるがん免疫療法の進化 30
慶應義塾大学医学部 先端医科学研究科 教授 籠谷 勇紀

16:50~17:00

おわりに 京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 教授 上野 英樹

※ 記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

<座長> 演題 1、2、3 : 上野 英樹 演題 4、5、6、7 : 西川 博嘉

はじめに

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 分野長

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫 TR 分野 分野長

名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学 教授

にしかわ ひろよし
西川 博嘉

近年の免疫チェックポイント阻害剤の成功により、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、胃がん、腎細胞がんなど様々ながん種において、がん免疫療法はがんの標準治療の一つとなっている。進行期のがん患者においても劇的な治療効果が認められる一方で、免疫治療薬の恩恵を受けられない患者もまだ多く存在する。そのため、個々の患者のがん免疫応答を詳細に解析することで、新規治療法開発につなげるとともに、レスポンドーとノンレスポンドーを層別化できるバイオマーカーを同定することで、より効果的ながん免疫治療戦略を開発する必要がある。本セミナーでは、新規がん免疫療法開発の成功に向けて効果的な抗腫瘍免疫応答の分子基盤について議論し、次世代がん免疫療法への進展につなげたい。

..... MEMO

免疫チェックポイント分子の作動メカニズム

東京大学定量生命科学研究所 分子免疫学研究分野 教授

おかざき たく
岡崎 拓

勤務先

東京大学 定量生命科学研究所 分子免疫学研究分野

〒113-0032 東京都文京区弥生 1-1-1

学歴・職歴

1999年3月 京都大学医学部 卒業
2003年3月 京都大学大学院医学研究科 修了
2003年4月 日本学術振興会特別研究員
2003年8月 京都大学大学院医学研究科分子生物学・助手
2004年1月 京都大学大学院医学研究科 21世紀COE・特任准教授
2008年4月 徳島大学疾患ゲノム研究センターゲノム機能分野・教授
2019年11月 東京大学定量生命科学研究所分子免疫学研究分野・教授

学位 博士(医学)

受賞歴

2007年 日本免疫学会 研究奨励賞
2014年 日本癌学会 JCA-CHAAO 賞 (共同受賞、代表者: 本庶佑)
2021年 文部科学大臣表彰 科学技術賞 (研究部門)

所属学会 日本免疫学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本癌学会

専門分野 免疫学、分子生物学

主な著書 (欧文原著論文)

1. Maruhashi T et al, Binding of LAG-3 to stable peptide-MHCII limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity. *Immunity*, 55(5): 912-924.e8, 2022
2. Sugiura D et al, PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity. *Nat Immunol*, 23(3):399-410, 2022

3. Shimizu K et al, PD-1 preferentially inhibits the activation of low affinity T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 118(35): e2107141118, 2021
4. Shimizu K et al, PD-1 imposes qualitative control of cellular transcriptomes in response to T cell activation. *Mol Cell*, 77(5): 937-950, 2020
5. Sugiura D et al, Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. *Science*, 364(6440): 558-566, 2019
6. Maruhashi T et al, LAG-3 inhibits the activation of CD4⁺ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII. *Nat Immunol*, 19(12): 1415-1426, 2018

要 旨

抑制性免疫補助受容体 PD-1 の機能阻害によるがん免疫療法（いわゆる、免疫チェックポイント阻害療法）の成功により、がん細胞に特異的な T 細胞の活性化が PD-1 によって抑制されていること、PD-1 の機能を阻害することによりそれらを活性化してがんを治療し得ることが明らかとなった。そこで、PD-1 および PD-1 以外の抑制性免疫補助受容体を標的とした新規がん免疫療法の開発が世界中の研究者および製薬企業によって精力的に進められているが、各免疫補助受容体の分子機能の理解は必ずしも十分ではないというのが実情である。特に、抑制性免疫補助受容体はリガンドと結合することにより機能を発揮することから、これまでに認可されている免疫チェックポイント阻害薬は全て、受容体とリガンドの結合を物理的に阻害するようにデザインされている。新たな免疫チェックポイント阻害薬を開発する際にも、標的とする受容体とリガンドとの結合を阻害することが基本となるが、多くの免疫補助受容体についてリガンドが特定されていないという問題が存在する。また、受容体とリガンドとの結合を妨害する機構の存在が近年明らかとなったことから、各免疫補助受容体が実際に機能を発動する条件を理解することの重要性が高まっている。

本講演では、最近我々が明らかにした LAG-3 のリガンド特性（文献 1-3）および PD-1 と PD-L1 の結合を妨害することにより PD-1 の機能を制限する機構（文献 4-6）について概説する。

1. Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Takahashi S, Maeda TK, Shimizu K, and Okazaki T. LAG-3 inhibits the activation of CD4⁺ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII. *Nat Immunol*, 19(12): 1415-1426, 2018
2. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Ikubo J, Yoshikawa H, Maenaka K, Ishimaru N, Kosako H, Takemoto T, and Okazaki T. Binding of LAG-3 to stable peptide-MHCII limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity. *Immunity*, 55(5): 912-924.e8, 2022
3. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, Okazaki T. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J Immunother Cancer*, 8(2): e001014, 2020
4. Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, and Okazaki T. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. *Science*, 364(6440): 558-566, 2019
5. Sugiura D et al, PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity. *Nat Immunol*, 23(3):399-410, 2022
6. Sugiura D, Shimizu K, Maruhashi T, Okazaki IM, and Okazaki T. T cell-intrinsic and -extrinsic regulation of PD-1 function. *Int Immunol*, 33(12): 693-698, 2021

..... MEMO

腸内細菌叢と肥満関連肝がん ～腸内細菌関連物質の肝移行による がん微小環境形成～

大阪公立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授

おおたに なおこ
大谷 直子

勤務先

大阪公立大学大学院医学研究科・病態生理学

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

学歴・職歴

1988年3月 京都府立医科大学 医学部医学科 卒業
1988年6月 JR大阪鉄道病院 内科臨床研修（消化器内科医員）
1995年3月 京都府立医科大学大学院 医学研究科 博士課程修了 医学博士
1995年4月 京都府立医科大学 医学部医学科 公衆衛生学教室助手
1998年12月 英国 University of Manchester, Paterson Institute for Cancer Research
Cell cycle group, Post-doctoral fellow
2003年8月 徳島大学ゲノム機能研究センター 講師（2005年2月より助教授）
2008年1月 公益財団法人がん研究会 がん研究所がん生物部 主任研究員
2011年4月 独立行政法人 科学技術振興機構 さきがけ研究者 兼任（2016.3まで）
2014年4月 東京理科大学 理工学部 応用生物科学科 教授
2017年4月 大阪市立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授
2022年4月～ 大阪公立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授
（旧大阪府立大学との合併により、大学名称変更）
（現在に至る）

学位 博士（医学）

受賞歴

2022年12月 2022年度大阪公立大学 岡村賞（特別賞）
2017年9月 第1回 日本癌学会女性科学者賞 受賞
2014年6月 第19回 日本女性科学者の会 奨励賞 受賞
2012年10月 科学研究費審査委員 表彰
2003年12月 上村修三郎がん研究奨励賞 受賞
1997年2月 井上科学振興財団 井上研究奨励賞 受賞

1995年3月 京都府立医科大学 青蓮賞 受賞

所属学会 日本癌学会（理事）、日本がん免疫学会（理事）、腸内細菌学会（理事）、
日本分子生物学会（理事）、日本がん分子標的治療学会（評議員）、
日本消化器病学会（会員）、日本免疫学会（会員）、日本生理学会（会員）、
日本肥満学会（会員）、日本肝臓学会（会員）

専門分野 分子腫瘍生物学、細胞老化

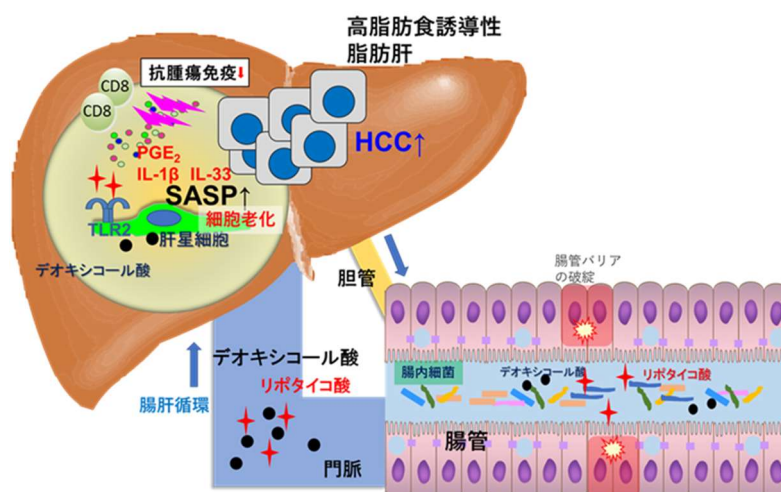
主な著書（欧文原著論文）

1. Yamagishi R, Kamachi F, Nakamura M, Yamazaki S, Kamiya T, Takasugi M, Cheng Y, Nonaka Y, Yukawa-Muto Y, Thuy LTT, Harada Y, Arai T, Loo TM, Yoshimoto S, Ando T, Nakajima M, Taguchi H, Ishikawa T, Akiba H, Miyake S, Kubo M, Iwakura Y, Fukuda S, Chen WY, Kawada N, Rudensky A, Nakae S, Hara E, Ohtani N. Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma. *Science Immunol.* 7(72):eabl7209 doi: 10.1126/sciimmunol.abl7209. (2022)
2. Okumura S, Konishi Y, Narukawa M, Sugiura Y, Yoshimoto S, Arai Y, Sato S, Yoshida Y, Tsuji S, Uemura K, Wakita M, Matsudaira T, Matsumoto T, Kawamoto S, Takahashi A, Itatani Y, Miki H, Takamatsu M, Obama K, Takeuchi K, Suematsu M, Ohtani N, Fukunaga Y, Ueno M, Sakai Y, Nagayama S, Hara E. Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion. *Nat Commun.* 12(1):5674. doi: 10.1038/s41467-021-25965-x. (2021)
3. Wakita M, Takahashi A, Sano O, Loo TM, Imai Y, Narukawa M, Iwata H, Matsudaira T, Kawamoto S, Ohtani N, Yoshimori T, Hara E. A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells. *Nat Commun.* 11(1):1935. doi: 10.1038/s41467-020-15719-6. (2020)
4. Takahashi A, Loo TM, Okada R, Kamachi F, Watanabe Y, Wakita M, Watanabe S, Kawamoto S, Miyata K, Barber GN, Ohtani N, Hara E. Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. *Nat Commun.* 9:1249. doi: 10.1038/s41467-018-03555-8.(2018)
5. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discovery.* 7:522-538, (2017)
6. Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, Imai Y, Hanyu A, Okuma A, Takasugi M, Yamakoshi K, Sorimachi H, Kanda H, Ishikawa Y, Sone S, Nishioka Y, Ohtani N, Hara E. Ablation of the p16INK4a tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. *Nat Commun.* 6, 7035. doi: 10.1038/ncomms8035 (2015)
7. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499,97-101 (2013)

公職・その他 AMED-CREST 早期ライフ領域 アドバイザー 等

要 旨

肥満は糖尿病や心血管性疾患だけでなく、様々な種類のがんを促進することが指摘されている。私たちは DMBA を用いた全身性の化学発癌マウスモデルを用いて、高脂肪食摂取により肥満したマウスにおいて肝がんの発症が著しく促進されることを見出した。そして、詳細な解析の結果、高脂肪食摂取により増加したグラム陽性腸内細菌から二次胆汁酸であるデオキシコール酸が産生され、腸肝循環により肝臓に運ばれたデオキシコール酸が、がん微小環境において肝星細胞の細胞老化と細胞老化随伴分泌現象（SASP, senescence-associated secretory phenotype）を誘導することがわかった。SASP 現象により、肝星細胞から様々な炎症性サイトカインやケモカイン、プロテアーゼや増殖因子等の分泌が促進され、それにより肝がん促進的ながん微小環境が形成されることを見出した。本肝がんモデルにおいては、グラム陽性細菌の細胞壁成分であるリポタイコ酸（LTA）が肝臓に蓄積し、TLR2 を介する経路により SASP 因子とシクロオキシゲナーゼ 2（COX-2）が発現上昇しており、その結果増加する PGE₂ が抗腫瘍免疫を抑制し、肝がんの進展に寄与することがわかった。さらに最近私たちは、肝臓に蓄積した LTA が、TLR2 依存性にカスパーゼ 11 の発現上昇を介してガスダーミン D の切断体を形成させ、その N 末端切断体により形成された肝星細胞の細胞膜上の小孔からから SASP 因子を放出させる機構を見出した。IL-33 の高発現とガスダーミン D の N 末端切断体の形成はヒトの NASH 関連肝がん腫瘍部における肝星細胞においても認められた。放出された SASP 因子のうち、IL-33 は ST2 陽性の制御性 T 細胞を活性化し、抗腫瘍免疫を抑制することが明らかになった。さらにガスダーミン D の阻害剤の投与により、肝がんが抑制されることもわかった。これらの一連の研究により、腸内細菌由来で肝臓に移行した LTA が、様々な自然免疫系の炎症を惹起し、肝がん進展に促進的に作用することが明らかになり、肝がん形成における腸管バリアの重要性が示された。また、SASP 因子の放出を抑制する薬剤ががん抑制に有効であることが示唆された。



- 参考文献： Yoshimoto et al. *Nature* 2013
Loo et al., *Cancer Discovery* 2017
Yamagishi et al. *Science Immunology* 2022

..... MEMO

免疫ゲノム解析による腫瘍微小環境の免疫抑制機構の 解明

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 分野長
国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫 TR 分野 分野長
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学 教授
にしかわ ひろよし
西川 博嘉

勤 務 先

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

学歴・職歴

1995 年 三重大学医学部医学科卒業
1995 年 三重大学医学部附属病院 研修医
1998 年-2002 年 三重大学大学院医学研究科内科学専攻
2002 年 学位 博士 (医学)
2002 年-2003 年 三重大学医学部附属病院 内科医員
2003 年-2006 年 Memorial Sloan Kettering Cancer Center リサーチフェロー
2006 年-2010 年 三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 講師
2010 年-2015 年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 特任准教授
2012 年-2015 年 Department of Oncology, Roswell Park Cancer Institute,
Adjunct Associate Professor (兼任)
2015 年-現在 国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 分野長 /
先端医療開発センター 免疫 TR 分野 分野長
2016 年-現在 名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座
分子細胞免疫学 教授 (クロスアポイントメント)

学 位 博士 (医学)

受 賞 歴

2006 年 日本癌学会奨励賞
2008 年 Cancer Research Institute, Investigator Award

2013年 Cancer Research Institute, CLIP Award
 2017年 JCA (Japanese Cancer Association)-Mauvernay Award
 2020年 AAAS (American Association for the Advancement of Science), Fellow 2020
 2020年 Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), SITC Team Science Award
 2022年 文部科学大臣表彰 科学技術賞 (研究部門)
 2022年 JCA (Japanese Cancer Association)-永山賞
 2022年 日本免疫学会 ヒト免疫研究賞
 2022年 安田医学賞
 2023年 高松宮妃癌研究基金 学術賞
 2020, 2021, 2022年 Highly cited researchers (Web of Science)

所属学会 日本がん免疫学会 (理事、評議員)、日本癌学会 (評議員)、日本免疫学会 (評議員)
 American Association for Cancer Research (AACR, Active Member)
 American Society of Clinical Oncology (ASCO, Member)
 Society for Immunotherapy of Cancer (SITC, Member)

専門分野 免疫学、腫瘍学

主な著書 (欧文原著論文)

1. Itahashi K, et al: BATF epigenetically and transcriptionally controls the activation program of regulatory T cells in human tumors. *Science Immunology*. 14;7(76):eabk0957 2022.
2. Kumagai S et al: Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*. 40(2):201-218.e9 2022.
3. Maeda Y, et al: Depletion of central memory CD8⁺ T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. *Nature Communications*. 12(1):7280 2021.
4. Takeuchi Y, et al: Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape. *Science Immunology*. 6(65):eabc6424 2021.
5. Kumagai S, et al: The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cell predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nature Immunology*. 21(11):1346-1358 2020.
6. Kumagai S, et al: An oncogenic alteration creates a tumor microenvironment that promotes tumor progression by conferring a metabolic advantage to regulatory T cells. *Immunity*. 53(1):187-203.e8 2020.
7. Sugiyama E, et al: Blockade of EGFR improves responsiveness to PD1 blockade in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer. *Science Immunology*. 5(43). pii: eaav3937 2020.

主な著書 (総説・書籍等)

1. もっとよくわかる腫瘍免疫学 西川博嘉編 羊土社 2023年2月
2. 標準免疫学 宮坂昌之監修 西川博嘉分担執筆 (第10章 腫瘍免疫) 医学書院 2021年3月

3. 新臨床腫瘍学 改訂 第5版 石岡千加史ら編 西川博嘉分担執筆 南江堂 2018年7月
4. 免疫学コア講義 熊ノ郷淳ら編 西川博嘉分担執筆 南山堂 2017年11月
5. がん免疫療法ハンドブック第1版 西川博嘉編 メディカルレビュー 2016年7月

要 旨

がん免疫療法の臨床での成功により、その治療効果が患者毎に異なることが明らかになった。その原因として、患者毎に発がんの過程で免疫系の関わりに違いがあり、高免疫原性および低免疫原性腫瘍と呼ばれる違いが生じるためと考えられている。発がん過程での免疫系との関わりをまとめたがん免疫編集説に従えば、がん細胞は免疫系からの攻撃を受けにくい免疫原性の低いがん細胞を選択する(免疫選択)とともに、生体に備わっている様々な免疫抑制機構を用いて免疫系から逃避(免疫逃避)することで、生体内で増殖して臨床的がんとなる。患者毎に発がん過程での免疫選択と免疫逃避への依存性が異なることにより腫瘍微小環境の違いが生じる。よって、個々のがん患者のがん細胞の特性を明らかにするとともに、腫瘍微小環境での免疫応答を統合的に検討する(免疫ゲノム解析)ことにより、がん免疫療法の治療効果を層別化するバイオマーカーや治療抵抗性機序に基づいた免疫プレシジョン医療の展開が求められている。

我々は、生検組織などの微細ながん組織を用いて腫瘍微小環境での免疫応答をがん細胞のゲノム変異と統合的に検討する手法を確立して、がん免疫療法のバイオマーカーやがんゲノム異常による治療抵抗性機序を見出した。腫瘍微小環境の解析から、CD8 陽性 T 細胞と制御性 T 細胞に発現する PD-1 の発現比が抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体の治療効果と相関する精度の高い効果予測バイオマーカーとなることを明らかにした。またこの様に制御性 T 細胞のみで PD-1 分子発現が増強する機構を検討したところ、糖代謝が亢進している肝転移病変および MYC 増幅腫瘍で制御性 T 細胞に PD-1 が高発現することを見出した。これは制御性 T 細胞が乳酸代謝を介した独自の PD-1 発現機構を持っているためであることを発見した。つまり、腫瘍微小環境での代謝環境を変化させることで制御性 T 細胞の増殖・活性化を誘導してがん局所に免疫抑制環境を形成し、免疫チェックポイント阻害剤への抵抗性に関与していることが示された。

また、がん細胞自身が持つドライバー遺伝子変異シグナルが直接的にがん局所の免疫応答の調節に関わっていることを解明した。例えば、非小細胞肺がんの *EGFR* 変異はケモカイン産生の調節により直接的に腫瘍組織へのエフェクター T 細胞の浸潤を阻害し、免疫抑制性の制御性 T 細胞浸潤を誘導させることで制御性 T 細胞の増殖・活性化を誘導してがん局所に免疫抑制環境を形成し、免疫チェックポイント阻害剤への抵抗性に関与していることを明らかにした。

以上より、腫瘍微小環境を免疫ゲノム解析により詳細に解析し、がんが有する様々な免疫抑制機構を詳細に解明し、それに基づいた適切ながん治療、すなわち免疫ゲノムプレシジョン医療を展開することが重要であると考えられる。

腫瘍微小環境の B 細胞

京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 教授
京都大学 高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 副拠点長
京都大学 免疫モニタリングセンターKIC センター長
うえの ひでき
上野 英樹

勤務先

国立大学法人 京都大学
〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町

学歴・職歴

1992 年 京都大学医学部 医学科 卒業
2001 年 京都大学大学院 医学研究科 医学博士取得
2001 年 9 月 米国、テキサス州ダラス、
Baylor Institute for Immunology Research (ベイラー免疫研究所)
ポストドクトラルフェロー
2003 年 9 月 同上 高級ポストドクトラルフェロー (昇任)
2004 年 6 月 同上 Assistant Investigator (助教相当) (昇任)
2004 年 6 月 同上 免疫モニタリングコア Director を兼任 (2016 年 3 月末まで)
2009 年 6 月 同上 Associate Investigator (准教授相当) (昇任)
2011 年 6 月 同上 Full Investigator (教授相当) (昇任)
2016 年 4 月 米国、ニューヨーク州ニューヨーク、
Icahn School of Medicine at Mount Sinai (マウントサイナイ医科大学)
Department of Microbiology 教授 兼
Global Health and Emerging Pathogens Institute 教授
2019 年 7 月 京都大学医学部医学科 免疫生物学 教授着任 (クロスアポイントメント)
2021 年 4 月 クロスアポイントメント終了
京都大学医学部医学科 免疫生物学 教授 専任
2022 年 9 月 京都大学免疫モニタリングセンターKIC センター長 着任
2023 年 4 月 京都大学 高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 ASHBi 副拠点長 着任

学位

1992 年 京都大学医学部 医学科 卒業
2001 年 京都大学大学院 医学研究科 医学博士取得

受賞歴

- 2002年 上原記念生命科学財団リサーチフェローシップ
2019年 AMED-CREST 早期ライフ 「ヒト新生児期、乳児期アレルギー発症に関与する Tfh2 反応メカニズムの解明」 代表研究者
2020年 武田科学振興財団 報奨医学研究助成

所属学会 日本免疫学会、日本癌学会、日本臨床免疫学会、日本がん免疫学会、
日本肝臓学会 など

専門分野 ヒト基礎免疫学、ヒト臨床免疫学

主な著書（欧文原著論文）

1. Horiuchi S, Wu H, et al. Tox2 is required for the maintenance of GC TFH cells and the generation of memory TFH cells. *Sci Adv.* 2021;7(41)
2. Wu H, Witzl A, Ueno H. Assessment of TCR signal strength of antigen-specific memory CD8(+) T cells in human blood. *Blood Adv.* 2019;3(14):2153-63.
3. Ueno H, Banchereau J, Vinuesa CG. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. *Nat Immunol.* 2015;16(2):142-52.
4. Jacquemin C, Schmitt N, et al. OX40 Ligand Contributes to Human Lupus Pathogenesis by Promoting T Follicular Helper Response. *Immunity.* 2015;42(6):1159-70.
5. Schmitt N, Liu Y, et al. The cytokine TGF-beta co-opts signaling via STAT3-STAT4 to promote the differentiation of human TFH cells. *Nat Immunol.* 2014;15(9):856-65.
6. Bentebibel SE, Lopez S, et al. Induction of ICOS+CXCR3+CXCR5+ TH cells correlates with antibody responses to influenza vaccination. *Sci Transl Med.* 2013;5(176):176ra32.
7. Morita R, Schmitt N, et al. Human blood CXCR5(+)/CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity.* 2011;34(1):108-21.

主な著書（総説・書籍等）

実験医学 2022年1月 「夜明けを迎えたヒト免疫学」 特集 企画 など

公職・その他

NIH グラント Study Section Ad-hoc reviewer panel など、世界各国でのグラントレビュー多数

要 旨

免疫細胞は腫瘍微小環境 (tumor micro-environment: TME) において重要な機能を持ち、免疫応答の質と量の違いが腫瘍の縮小・増大に大きく関与する。TME におけるマクロファージや CD8+ 細胞障害性 T 細胞の研究は比較的進んでいるが、TME において B 細胞がどのような役割を果たすのか、未だに不明点が多い。

B 細胞は抗体産生細胞に分化し抗体を産生する以外に、T 細胞に対する抗原提示細胞としての機能、サイトカイン産生細胞としての側面を持つ。マウスモデルを用いた研究では、TME における B 細胞は多様性に富み、その表現型、遺伝子発現パターン、サイトカイン産生によって、抗がん作用とがん増殖作用の両者に貢献しうることが示されている。しかし、ヒト TME において、どのような B 細胞が抗がん作用と関与し、どのような B 細胞ががん増殖を誘導するか不明である。さらに、多くのがんでヒト TME での B 細胞の頻度が良好な予後と相関する一方、B 細胞が直接的に抗がん作用を発揮するのか、あるいは間接的に TME での抗がん免疫応答の構築に重要なのか明らかでない。

我々は scRNAseq, scBCRseq を用いて子宮体癌 TME における B 細胞をシングルセルレベルで解析し、多様性の評価と予後への相関を評価した。子宮体癌では一部の症例で IgG へのクラススイッチを起こした形質細胞が oligoclonal に増殖することを見出した。さらに、病理組織学的な解析においては、TME における B 細胞の頻度ではなく、B 細胞の IgG/IgA 比が高い症例で予後が良好であった。従って、TME における IgG 発現 B 細胞クローンの選択的拡大が有効な抗がん作用に重要であると考えられる。

では、これら IgG 発現 B 細胞は TME 内でどのように分化誘導、クローン増殖を行うのか？ IgG 発現 B 細胞の前駆細胞は IgA 発現 B 細胞とどう異なるのか？ IgG 発現 B 細胞が産生する IgG は何を認識しているのか？これらの疑問に答える新規データを紹介しつつ、本セミナーではヒト TME における B 細胞の抗がん作用について考察したい。

..... MEMO

がん免疫病態の多様性とその制御： 複合がん免疫療法の開発

国際医療福祉大学 大学院医学研究科 医学専攻主任 免疫学 教授
慶應義塾大学 名誉教授

かわかみ ゆたか
河上 裕

勤務先

国際医療福祉大学 大学院医学研究科 免疫学

〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-3

学歴・職歴

1980年 慶應義塾大学医学部卒業
1980年 慶應義塾大学病院 内科研修医
1982年 国立大蔵病院 内科
1984年 慶應義塾大学医学部 血液感染リウマチ内科 助手
1985年 南フロリダ大学医学部免疫学教室 Research Associate
1987年 NIH 国立がん研究所外科 Visiting Fellow-Visiting Scientist
(1989年：カリフォルニア工科大学生物学教室 Visiting Researcher)
1997年 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 教授
2005年 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 所長
2015年 慶應義塾大学医学研究科 医学研究科委員長
2017年 北京大学基礎医科学部 招聘教授
2017年 慶應義塾大学医学部 医学部長補佐 (研究・大学院連携担当)
2019年 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 特任教授
2019年 国際医療福祉大学医学部 医学部長、免疫学教授
2019年 慶應義塾大学 名誉教授
2023年 国際医療福祉大学 大学院医学研究科 医学専攻主任 免疫学教授

学位 博士 (医学)

受賞歴

2000年 日本白血病基金 ウェラ賞
2005年 Thomson ISI highly cited researcher
2005年 SGH 特別賞 (栗和田賞)

2006年 慶應義塾大学医学部三四会 北里賞
 2018年 慶應義塾大学 義塾賞
 2018年 日本免疫学会 ヒト免疫研究賞
 2020年 日本癌学会 長與又郎賞

所属学会 日本がん免疫学会（アドバイザー）、日本臨床免疫学会（監事）、
 日本癌学会（名誉会員、Cancer Science, Editor）、日本臨床腫瘍学会（功労会員）、
 日本血液疾患免疫療法学会（功労会員）、日本免疫学会（評議員）、日本再生医療学会、
 日本内科学会、日本血液学会、American Association for Cancer Research (AACR)、
 American Association of Immunologists (AAI)、Society for Immunotherapy of
 Cancer (SITC) など

専門分野 免疫学、腫瘍学、血液内科学

主な著書（欧文原著論文）

1. Ohta S, et al, Melanoma antigens recognized by T cells and their use for immunotherapy, *Exp Dermatol.* 32: 297, 2023
2. Kato Y, et al, Inhibition of stearyl-CoA desaturase 1 (SCD1) enhances the anti-tumor T cell response through regulating β -catenin signaling in cancer cells and ER stress in T cells and synergize with anti-PD-1 antibody, *J ImmunoTher Cancer.* 10:1-14e004616, 2022
3. Nakajima T, et al, Multicenter Phase I/II Study of Nivolumab Combined with Paclitaxel Plus Ramucirumab as Second-line Treatment in Patients with Advanced Gastric Cancer, *Clin Cancer Res.* 27:1029, 2021
4. Kinoshita T, et al, Inhibition of vascular adhesion protein-1 enhances the anti-tumor effects of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 112:1390, 2021
5. Hirai I et al, Adoptive cell therapy using tumor-infiltrating lymphocytes for melanoma refractory to immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 112:3163, 2021
6. Kato D, et al, GPC1 specific CAR-T cells eradicate established solid tumor without adverse effects and synergize with anti-PD-1 Ab. *e-life.* 9:e49392, 2020
7. Kawakami Y et al, Immune-resistant mechanisms in cancer immunotherapy. *Int J Clin Oncol.* 25:810, 2020
8. Hayakawa T et al. Enhanced anti-tumor effects of the PD-1 blockade combined with a highly absorptive form of curcumin targeting STAT3, *Cancer Sci.* 111: 4326, 2020
9. Osawa Y, et al, Programed cell death ligand 1 (PD-L1) blockade attenuates metastatic colon cancer growth in cAMP-response element-binding protein (CREB)-binding protein (CBP)/ β -catenin inhibitor-treated livers. *Oncotarget.* 10:3013, 2019
10. Tanoue, T, et al, A defined consortium of human gut commensals induces CD8 T cells and modulates host microbial and cancer immunity, *Nature* 2565:600, 2019

11. Pagès F, et al, International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 391:2128, 2018
12. Nakamura K, et al, Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. *Cancer Sci.* 2018,109:54, 2018
13. Kinoshita T, et al, Determination of poor prognostic immune features of tumor microenvironment in nonsmoking patients with lung adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 86:15, 2017
14. Nakamura S, et al, TGF- β 1 in tumor microenvironments induces immunosuppression in the tumors and sentinel lymph nodes and promotes tumor progression. *J Immunother.* 37:63, 2014
15. Yaguchi T, et al, Immune suppression and resistance mediated by constitutive activation of Wnt/ β -catenin signaling in human melanoma cells. *J Immunol.* 189:2110, 2012
16. Kudo-Saito C, et al, Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during EMT of cancer cell. *Cancer Cell* 16:195, 2009
17. Sumimoto H, et al, The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer immune evasion in human melanoma cells, *J Exp Med.* 203:1651, 2006
18. Ishikawa T, et al, Tumor-specific immunological recognition of frameshift-mutated peptides in colon cancer with microsatellite Instability, 63:5564-5572, *Cancer Res.* 63:5564, 2003
19. Rosenberg SA, et al, Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma, *Nature Med.* 4:321,1998
20. Restifo NP, et al, The loss of functional beta 2-microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 88:100,1996
21. Kawakami Y et al, Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor, *PNAS* 91:3515,1994

公職・その他 日本学術会議（連携会員）、NPO 法人健康医療開発機構（理事）、
NPO 法人がんネットワークジャパン（外部評価委員）など

要 旨

1980年代、我々はIL2投与や腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法により、ヒト悪性黒色腫ではCD8⁺T細胞が進行がんの排除も可能にすることを明らかにしたが、当時は悪性黒色腫と腎がんは免疫療法が効く「特殊ながん」と考えられていた。その後、免疫チェックポイント阻害薬は、多くのがん腫でCD8⁺T細胞をエフェクターとして治療効果を示すことが明らかになった。また我々はヒト大腸がんや肺がんなどの解析により、CD8⁺T細胞は術後予後、さらに化学療法の効果にも関与する可能性を示した。一方、免疫チェックポイント阻害薬単独投与での奏効率は5-20%程度と限定的であり、がん免疫療法の改良のためには「抗腫瘍免疫応答」と「免疫抵抗性」の細胞・分子機構の解明が必要となった。ヒトがんの免疫病態は多様であり、我々は悪性黒色腫をプロトタイプとして、さまざまなヒトがん種での解析を進めている。特に、マルチオミックス解析、シングルセル解析、ゲノム編集技術、ヒト化マウスなどの各種新技術を駆使したPD-1/PD-L1抗体治療の奏効例と非奏効例の詳細な比較解析や適切なマウス腫瘍モデルを用いた研究が重要である。

「抗腫瘍免疫応答」の研究では、DNA修復機構異常により高頻度で起こる突然変異に由来する高免疫原性ネオ抗原などのT細胞が認識する腫瘍抗原の解明、抗PD-1/PD-L1抗体投与後のCD8⁺T細胞やCD4⁺T細胞サブセットの動態解析によるがん細胞の排除機構の解明などを進めているが、比較的がん種共通な機構も多く、今後、抗腫瘍T細胞サブセットやT細胞を活性化する樹状細胞の制御法の開発が必要である。「免疫抵抗性・抑制性」の研究では、がん細胞を起点としたprimary immune-resistanceと誘導された抗腫瘍T細胞を起点としたadaptive immune-resistanceの機序の解明が重要である。Primary immune-resistanceでは、遺伝子異常によるがん細胞の性質が特に重要であるが、免疫原性腫瘍抗原が少ない症例、腫瘍抗原が存在しても免疫誘導機構の問題や免疫抑制機構（がん遺伝子活性化、間葉系微小環境、代謝異常、HLA欠失など）のために抗腫瘍免疫応答が十分に起こらない症例がある。その機序は、がん腫ごと、同じがん腫でもサブタイプごとに異なり、それぞれ特有な機序に対応した治療標的の同定と制御法の開発が効果的な複合がん免疫療法開発のために重要である。Adaptive immune-resistanceでは、PD-1/PD-L1経路が重要であるが、その他さまざまな機序も存在し、PD-1/PD-L1阻害以外の制御法の開発も期待されている。我々は、がん免疫応答における重要な調節分子を制御する低分子化合物や抗体をスクリーニングしている。がん免疫病態の構築においては、がん細胞の性質に加えて、患者の遺伝的な免疫体質、喫煙、腸内細菌、常用薬などの環境因子や生活習慣も関与し、その全貌の解明は、診断バイオマーカー同定による治療効果が期待できる症例や適切な免疫療法の選択、また治療継続必要性の評価、さらに治療効果の高いがん免疫療法の開発など臨床的な重要課題の解決につながる。

本講演では、ヒトがんの免疫病態の多様性とその細胞・分子機構、それに対応した抗PD-1/PD-L1抗体を基軸とした個別化・複合がん免疫療法開発の可能性、また、患者自身の抗腫瘍免疫応答が期待できない場合、CARTなどの人工的に作製した抗腫瘍T細胞利用の可能性など、我々の研究例を紹介して、今後のがん免疫療法開発の方向性について議論したい。

参考文献：

1. Ohta S, et al, Melanoma antigens recognized by T cells and their use for immunotherapy, *Exp Dermatol.* 32: 297, 2023
2. Kawakami Y et al, Immune-resistant mechanisms in cancer immunotherapy. *Int J Clin Oncol.* 25:810, 2020

..... MEMO

Conditional Activation of Antibody Therapeutics in the Tumor Microenvironment

中外製薬株式会社 参与 トランスレーショナルリサーチ本部 本部長
いがわ ともゆき
井川 智之

勤務先

中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

学歴・職歴

2001年	東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 修士課程修了
2001年	中外製薬株式会社、動態物性研究所配属
2007年	ゲノム抗体医薬研究部
2011年	東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 (博)
2011年	探索研究部
2016年	バイオ医薬研究部長
2017年	中外ファーマボディ・リサーチ Pte. Ltd. CEO
2021年	トランスレーショナルリサーチ本部長
2022年	参与、トランスレーショナルリサーチ本部長

学位 博士 (工学)

受賞歴 第4回 (2020年) バイオインダストリー大賞

専門分野 抗体工学

主な著書 (欧文原著論文)

1. Novel myostatin-specific antibody enhances muscle strength in muscle disease models. *Sci Rep.* 2021 Jan 25;11(1):2160.
2. Exploitation of Elevated Extracellular ATP to Specifically Direct Antibody to Tumor Microenvironment. *Cell Rep.* 2020 Dec 22;33(12):108542.
3. Antibody to CD137 Activated by Extracellular Adenosine Triphosphate Is Tumor Selective and Broadly Effective In Vivo without Systemic Immune Activation. *Cancer Discov.* 2020 Aug 25.

4. An anti-glypican 3/CD3 bispecific T cell-redirecting antibody for treatment of solid tumors. *Sci Transl Med*. 2017 Oct 4;9(410):eaal4291.
5. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep*. 2017 Apr 24;7(1):1080.
6. Sweeping antibody as a novel therapeutic antibody modality capable of eliminating soluble antigens from circulation. Igawa T, Haraya K, Hattori K. *Immunol Rev*. 2016 Mar;270(1):132-51.
7. Inhibitory FcγRIIb-Mediated Soluble Antigen Clearance from Plasma by a pH-Dependent Antigen- Binding Antibody and Its Enhancement by Fc Engineering. *J Immunol*. 2015 Oct 1;195(7):3198-205.
8. Engineered antibody Fc variant with selectively enhanced FcγRIIb binding over both FcγRIIa(R131) and FcγRIIa(H131). *Protein Eng Des Sel*. 2013 Oct;26(10):589-98. doi: 10.1093/protein/gzt022.
9. Engineered monoclonal antibody with novel antigen-sweeping activity in vivo. *PLoS One*. 2013 May 7;8(5):e63236..
10. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One*. 2013;8(2):e57479.
11. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012 Oct;18(10):1570-4.
12. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol*. 2010 Nov;28(11):1203-7.
13. Reduced elimination of IgG antibodies by engineering the variable region. *Protein Eng Des Sel*. 2010 May;23(5):385-92.

要 旨

Since the success of antibodies against PD1/PDL1, cancer immunotherapy of various mode of action including checkpoint inhibitor, immune agonist and synthetic immunity have been explored. Despite the effort among academia and industries, number of successful new product is still small due to various limitation identified through preclinical and clinical development of new products. In my presentation, I will present how antibody engineering can overcome some of the limitation of cancer immunotherapy.

..... MEMO

合成生物学的アプローチによるがん免疫療法の進化

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究部門 教授

かごや ゆうき
籠谷 勇紀

勤務先

慶應義塾大学医学部

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

学歴・職歴

2007年3月 東京大学医学部医学科卒業
2007年-2009年 関東労災病院 初期臨床研修医
2009年-2013年 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻博士課程
2010年-2013年 日本学術振興会 特別研究員
2013年-2014年 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科・助教
2014年-2018年 プリンセス・マーガレットがんセンター リサーチ・フェロー
(カナダ・トロント)
2015年-2017年 日本学術振興会 海外特別研究員
2018年-2019年 東京大学医学部附属病院 無菌治療部・講師
2019年-2022年 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野・分野長
2020年-2022年 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞腫瘍学分野・連携教授
2023年-現在 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所がん免疫研究部門・教授

学位 博士 (医学)

受賞歴

2020年 日本免疫学会若手免疫学研究支援事業
2020年 日本免疫治療学会江川賞
2018年 日本がん免疫学会若手研究奨励賞
2017年 日本癌学会奨励賞
2017年 Guglietti Fellowship Award
2017年 Canadian Society of Immunology, CSI Award
2016年 American Association for Cancer Research, Scholar-in-Training Award
2013年 Summit for Cancer Immunotherapy 2016, Travel Award
2015年 American Society of Hematology Abstract Achievement Award

2013 年 日本血液学会奨励賞

所属学会 日本癌学会（評議員）、日本免疫学会、日本内科学会、日本血液学会（評議員）、
日本がん免疫学会（評議員）、日本免疫治療学会（シニア運営委員）、
American Association for Cancer Research (AACR)

専門分野 免疫学、腫瘍免疫学

主な著書（欧文原著論文）

1. Wu Z, Yoshikawa T, Inoue S, Ito Y, Kasuya H, Nakashima T, Zhang H, Kotaka S, Hosoda W, Suzuki S, **Kagoya Y**. CD83 expression characterizes precursor exhausted T cell population. *Commun Biol*. 2023;6:258.
2. Yoshikawa T, Wu Z, Inoue S, Kasuya H, Matsushita H, Takahashi Y, Kuroda H, Hosoda W, Suzuki S, **Kagoya Y**. Genetic ablation of PRDM1 in antitumor T cells enhances therapeutic efficacy of adoptive immunotherapy. *Blood*. 2022;139:2156-2172.
3. **Kagoya Y**, Guo T, Yeung B, Saso K, Anczurowski M, Wang CH, Murata K, Sugata K, Saijo H, Matsunaga Y, Ohashi Y, Butler MO, Hirano N. Genetic Ablation of HLA Class I, Class II, and the T-cell Receptor Enables Allogeneic T Cells to Be Used for Adoptive T-cell Therapy. *Cancer Immunol Res*. 2020;8:926-936.
4. **Kagoya Y**, Saijo H, Matsunaga Y, Guo T, Saso K, Anczurowski M, Wang CH, Sugata K, Murata K, Butler MO, Arrowsmith CH, Hirano N. Arginine methylation of FOXP3 is crucial for the suppressive function of regulatory T cells. *J Autoimmun*. 2019;97:10-21.
5. **Kagoya Y**, Nakatsugawa M, Saso K, Guo T, Anczurowski M, Wang CH, Butler MO, Arrowsmith CH, Hirano N. DOT1L inhibition attenuates graft-versus-host disease by allogeneic T cells in adoptive immunotherapy models. *Nat Commun*. 2018;9:1915.
6. **Kagoya Y**, Tanaka S, Guo T, Anczurowski M, Wang CH, Saso K, Butler MO, Minden MD, Hirano N. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nat Med*. 2018;24:352-359.
7. **Kagoya Y**, Nakatsugawa M, Ochi T, Cen Y, Guo T, Anczurowski M, Saso K, Butler MO, Hirano N. Transient stimulation expands superior antitumor T cells for adoptive therapy. *JCI Insight*. 2017;2:e89580.
8. **Kagoya Y**, Nakatsugawa M, Yamashita Y, Ochi T, Guo T, Anczurowski M, Saso K, Butler MO, Arrowsmith CH, Hirano N. BET bromodomain inhibition enhances T cell persistence and function in adoptive immunotherapy models. *J Clin Invest*. 2016;126:3479-3494.
9. **Kagoya Y**, Yoshimi A, Tsuruta-Kishino T, Arai S, Satoh T, Akira S, Kurokawa M. JAK2V617F+ myeloproliferative neoplasm clones evoke paracrine DNA damage to adjacent normal cells through secretion of lipocalin-2. *Blood*. 2014;124:2996-3006.
10. **Kagoya Y**, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M. Positive feedback between NF- κ B and TNF- α promotes leukemia-initiating cell capacity. *J Clin Invest*. 2014;124:528-542.

要 旨

がん抗原を特異的に認識する抗腫瘍T細胞を体外で準備して患者に輸注する養子免疫療法の中でも、キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) 導入T細胞療法はB細胞性腫瘍、多発性骨髄腫などの造血器腫瘍を中心に実臨床への導入が進んでいる。しかし長期観察では再発例が多く、また今後適用が期待されている固形がんに対しては客観的な有効性が十分に示されておらず、標準的な治療法として確立されていない。T細胞そのものの寿命、及びがん細胞やその周囲微小環境などが惹起する免疫抑制シグナルにより抗腫瘍T細胞の機能低下が生じ、持続的な治療効果が得られないことが原因であると考えられる。また治療効果に加えて、サイトカイン放出症候群のような重篤な副作用をどのように制御するかという観点も重要であり、これらを両立させるための工夫が求められる。同時に汎用性を獲得するために製造に伴うコストを下げるかという視点も現実的には重要な研究開発課題である。

体内の免疫細胞に働きかける他のがん免疫療法とは異なり、CAR-T細胞療法は体外でT細胞を培養・増殖させる工程を含むことから、製造段階で細胞自体をシグナル伝達経路、遺伝子レベルで様々に加工することが可能である。とりわけ近年の遺伝子工学技術の進展に伴い、特定の遺伝子の導入・ノックアウトや人工遺伝子の導入を自在に行えるようになった。これに加えてT細胞の生存能や機能低下(疲弊)に関わるメカニズムの遺伝子レベルでの解析が進んだことで、修飾を行うべき遺伝子群が明らかとなってきている。例えばエピジェネティック因子は、クロマチン構造のリモデリングによって、単一因子の修飾によってもT細胞機能を広範に変化させることができる。我々の研究例ではアセチル化ヒストンを認識する転写因子 BET bromodomain の薬剤による阻害、複数のエピジェネティック因子と共役して転写抑制性複合体の形成する Blimp-1 の遺伝子レベルでの欠損が、それぞれ異なるメカニズムでT細胞の長期生存能更新に寄与することがわかっている。また、サイトカインシグナルは従来からT細胞機能における重要性が知られているが、免疫細胞療法に即した有用性という見地から研究が進み、新たな知見が得られている。汎用性の向上については、健常人からCAR-T細胞を大量に製造する Universal CAR-T細胞の開発が盛んで、アロ免疫を遺伝子改変によりどのように制御するかが焦点となる。一方、二重特異性T細胞誘導體 (bispecific T-cell engager: BiTE) に代表されるように、薬剤を用いて内在性のT細胞に抗原特異的な細胞傷害活性を付与することも可能であり、多角的な研究開発が展開されている。

本セミナーでは、養子免疫療法全般、特にCAR-T細胞療法に関して、治療効果・安全性を高めるための戦略として、我々が開発を進めているT細胞改変方法の一部を紹介したい。

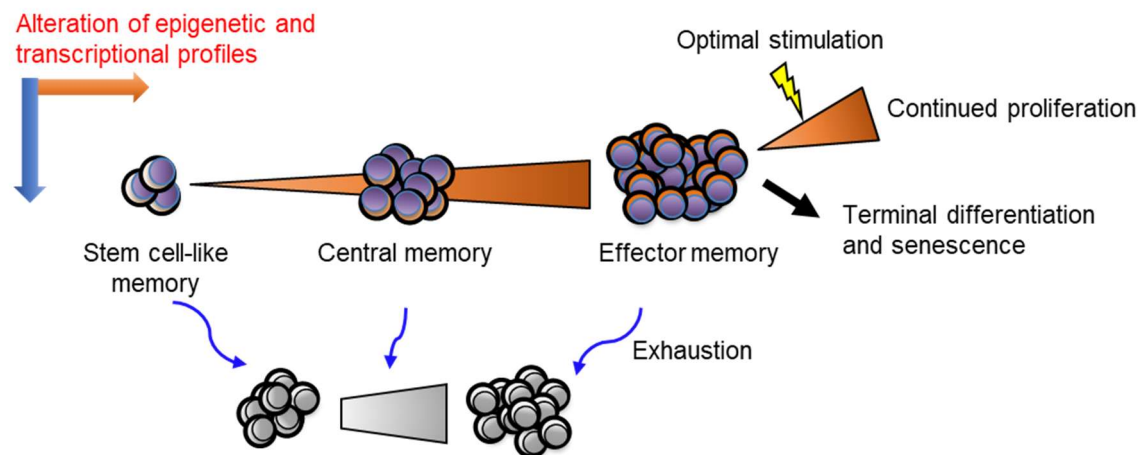


図. 抗原刺激、増殖に伴うエピゲノム、遺伝子発現プロファイルの変遷を背景とした T 細胞の性質変化

参考文献

1. Gattinoni L, et al. Paths to stemness: building the ultimate antitumour T cell. *Nat Rev Cancer*. 2012 Oct;12(10):671-684.
2. Kaech SM, et al. Transcriptional control of effector and memory CD8⁺ T cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(11):749-761.
3. Ito Y, Kagoya Y. Epigenetic engineering for optimal chimeric antigen receptor T cell therapy. *Cancer Sci*. 2022 Nov;113(11):3664-3671.
4. Kagoya Y. Dissecting the heterogeneity of exhausted T cells at the molecular level. *Int Immunol*. 2022;34(11):547

おわりに

京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 教授

京都大学 高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 副拠点長

京都大学 免疫モニタリングセンターKIC センター長

うえの ひでき
上野 英樹

..... MEMO



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

TEL : 06-6873-2001 FAX : 06-6873-2002

E-mail : mtp-2022@senri-life.or.jp