

VERITAS SCIENCE LETTER

HLA&TRANSPLANTATION

Diagnostic Research

 Vol. 7
 2012.09

**Joint 16th International HLA and Immunogenetics Workshop,
 26th European Federation for Immunogenetics Conference and 23rd
 British Society of Histocompatibility and Immunogenetics Conference**
 Liverpool, United Kingdom May 31st - June 3rd, 2012

Best Abstracts

理想的な癌抗原ペプチドとヒト iPS 細胞由来の樹状細胞を用いた癌免疫療法の開発

 西村 泰治¹、中面 哲也²、中村 祐輔³、千住 覚¹

1 熊本大学大学院生命科学研究部・免疫識別学分野
 2 国立がん研究センター東病院・臨床開発センター 免疫療法開発分野
 3 東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター

連絡先：〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1 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 電話：096-373-5310, Fax: 096-373-5314, Eメール：mxnishim@gpo.kumamoto-u.ac.jp

われわれは、ゲノムワイド cDNA マイクロアレイ解析を用いて、肝細胞癌 (HCC)、肺癌、膵臓癌、膀胱癌などの多様なヒト悪性腫瘍に過剰発現するが、精巣、胎盤、胎生期臓器を除く、多くの成人正常組織にはほとんど発現しない、理想的な癌抗原 (TAA) を 8 種類同定した。さらに、既存のアルゴリズムを利用して、日本人で頻度が高い HLA-A2 や HLA-A24 などの HLA クラス I 分子 (HLA-I) に結合する TAA ペプチドを推定し、これを合成した。このようなペプチドを負荷した樹状細胞 (DC) を HLA-I トランスジェニックマウスに接種し、*in vivo* でペプチド特異的マウス細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導できるペプチドを同定した (図 1)。

また、これらのペプチドで健常人ドナーおよび各種癌患者から採取した末梢血単核細胞 (PBMC) を刺激して、腫瘍反応性ヒト CTL を誘導できるものを選定した。さらに、HCC 患者 33 例を対象とした第 I 相臨床試験において、このようなペプチドを患者に接種することにより、重篤な有害事象を伴わずに TAA 特異的 CTL を増殖させることに成功した。また一部の HCC 患者では、腫瘍の縮小や増大抑制などの、良好な臨床効果が認められた。現在、根治手術を受けた患者を対象にして、HCC の再発および転移を予防することを目的とした第 II 相臨床試験を実施している。

さらに、すでに CTL エピトープペプチドを癌免疫療法に

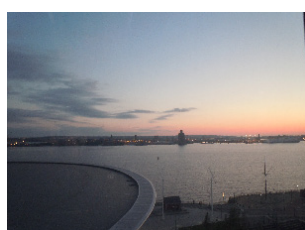
利用して有望な臨床成績をおさめている、いくつかの TAA について、日本人で頻度が高い複数の HLA クラス II 分子に結合して、CD4⁺ ヘルパー T (Th) 細胞を活性化するペプチドを同定している。

また、マウスおよびヒトの ES 細胞および iPS 細胞から、T 細胞への抗原提示機能を有する樹状細胞 (ES-DC および iPS-DC) を分化誘導する方法を確立した。この ES-DC および iPS-DC は、マウスモデルにおいて TAA 特異的 CTL と Th 細胞をともに活性化して、*in vivo* で腫瘍の増大を抑制した。またヒト iPS-DC で誘導した HLA-I に結合した TAA ペプチドに反応する CTL が、*in vitro* で腫瘍細胞を破壊することを証明した。さらに、1 種類のアロジェニック HLA-A2 分子とペプチドの複合体のみを発現する TAP 欠損ヒト iPS-DC を作製し、このような iPS-DC を用いて、HLA-A2 分子に結合した TAA ペプチドを特異的に認識して反応する CTL を *in vitro* で誘導することに成功した。今後はヒト iPS-DC に、がん抗原遺伝子を発現させて、腫瘍免疫を強力に誘導する細胞ワクチンを開発したい (図 2)。

TAA ペプチドとヒト iPS 細胞由来 DC を用いて、腫瘍細胞に反応する TAA 特異的 CTL および Th 細胞を共に誘導する癌免疫療法について、われわれの開発戦略を紹介する。(以上の内容は、Abstracts 08, 09 として発表)



BT Convention Centre (会場)



リヴァプールの夕照。会場近くの観覧車から撮影。



ウインダミア湖



リヴァプール大聖堂

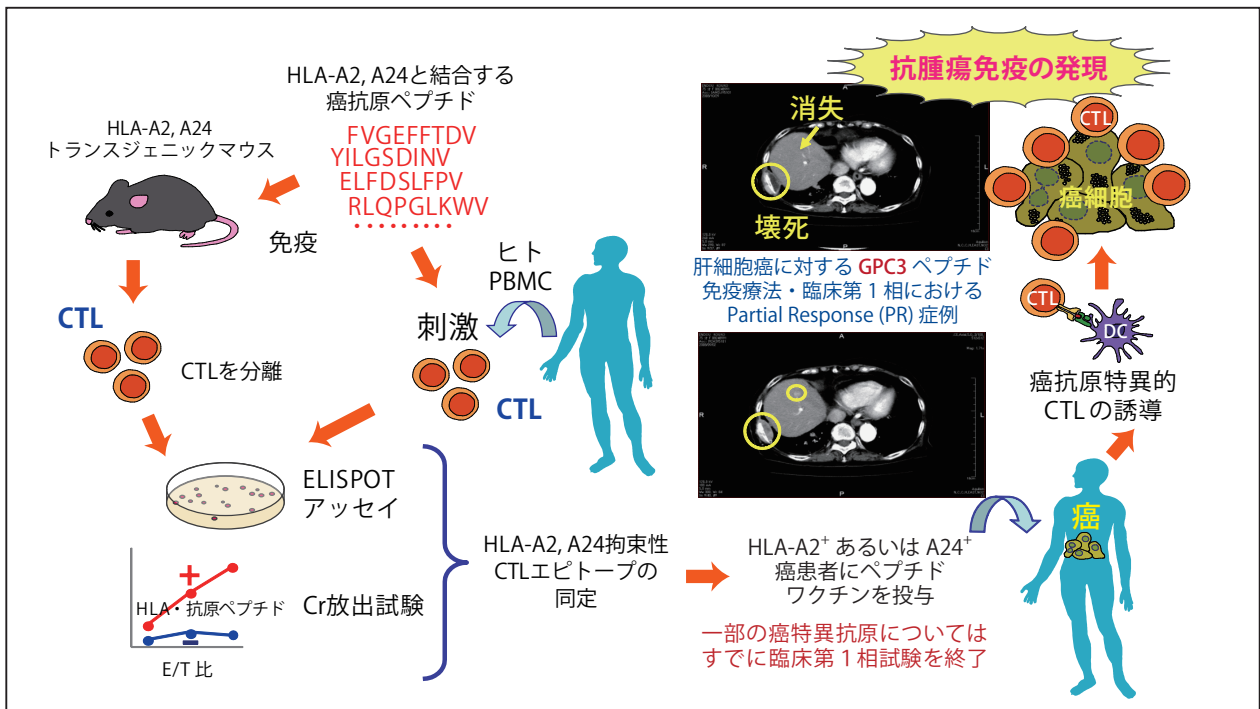


図1 HLA トランスジェニックマウスを用いて同定した、癌抗原 CTL エピトープの癌免疫療法への臨床応用

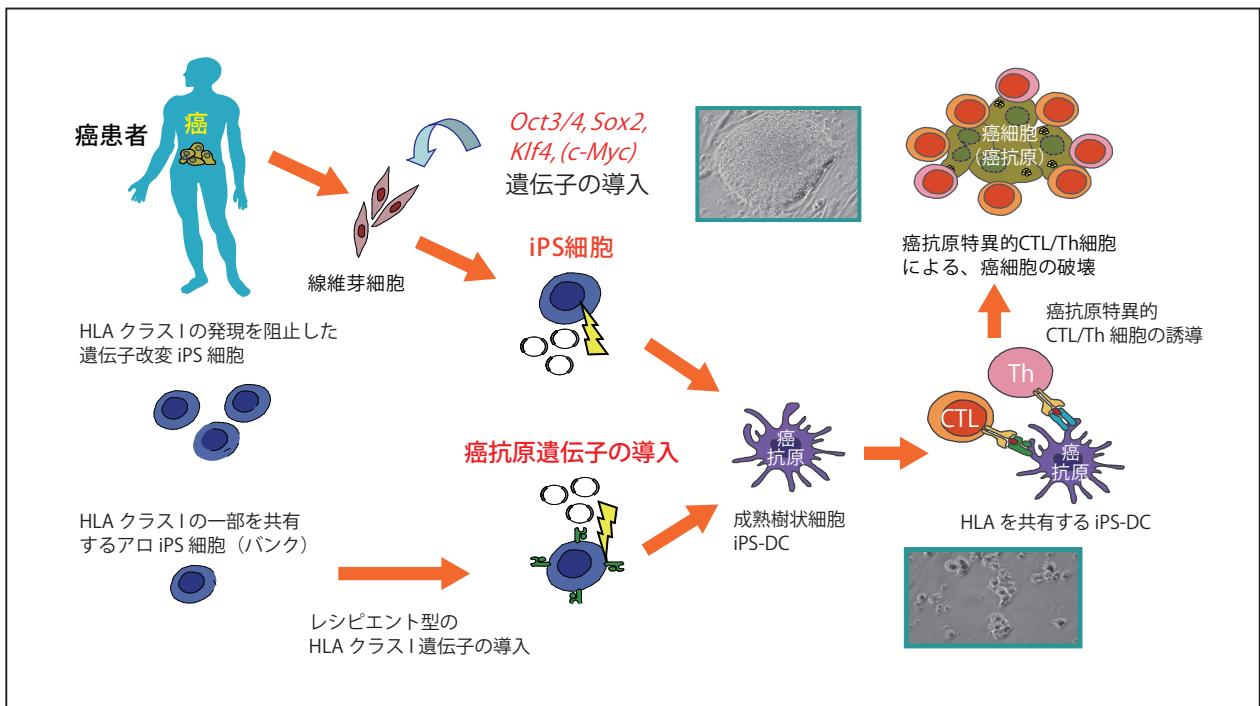


図2 癌抗原遺伝子を発現させた iPS-DC ワクチンを利用した、癌免疫療法の開発

第 16 回国際 HLA・免疫遺伝学ワークショップに参加して

小島 裕人 (一般財団法人 HLA 研究所)
一戸 辰夫 (佐賀大学医学部内科学講座)

はじめに：

2012 年 5 月 27 日、私たち 2 名は翌日から開催される 16th International HLA and Immunogenetics Workshop (IHIW) & 26th EFI and 23rd BSHI conference に参加するため、夕照のまばゆいリヴァプール (イギリス) の地に立っていた。

思えば小島にとって今回の参加は、昨年の夏頃に森島泰雄先生 (愛知がんセンター研究所) から Medhat Askar 先生の global haplotypes のプロジェクト参加について、HLA 研究所を紹介していただいたことが発端であった。

一戸にとっては、第 13 回のヴィクトリア (カナダ)、第 14 回のメルボルン (オーストラリア) に続いて 3 回目の参加となった。初日から最終日まで大盛況であった本学会で、われわれが感じたこと・考えたことをレポートする。

1 日目：

初日はイギリスにしては暑く、空はまさしく突き抜けるような青さであった。気合をいれてスーツ姿で会場の BT Convention Centre へ入っていくと、参加者のカジュアルな格好にびっくり！ワークショップ初日は Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Component だけの一会場開催で、入室していきなりこのワーキンググループのリーダーである Effie Petersdorf と出会い、挨拶を交わすことができた。

前列に着席すると、ほどなく 8 割くらいの席が埋まり、小島と一戸の隣にご老体の方が着座された。何と Jon van Rood であり、一戸は早速旧交を温めることができて、大喜びである。その造血幹細胞移植のセッションは Effie の力強いリーダーシップのもとに進められ、IHWG-HCT コンポーネントに集積された 21,777 例の移植成績の最新の解析結果の報告やさい帯血移植とハプロ移植の検体を集める新プロジェクトについての提案が行われた。その後は、人種間における移植成績の相違、臍帯血移植における IPA ミスマッチや NIMA ミスマッチの意義、HLA-DRB3/4/5 不適合の意義、HLA-DQ 不適合の意義、HLA-DPB1 の T Cell epitope に基づいたマッチング (参考: IMGT home page ; <http://www.imgt.org/>)、HLA-B の 97 番アミノ酸置換などアレル不適合の臨床的インパクトをアミノ酸の置換位置で推測する解析、など様々な切り口から造血細胞移植における HLA 適合性に関する多くの話題が発表された。

また、日本からこの WG に参加している森島聡子先生 (藤田保健衛生大学) は、HLA 領域とその付近のゲノムワイド haplotype の SNPs 解析の結果についての報告を行い、日本列島では HLA 領域の遺伝子配列が HLA 遺伝子群を含めて進化的に高度に保存されていることをあらためて理解できた。

この日の昼食は森島夫妻に同行させていただき、JMDP との共同研究で以前東海大学に来られていた Christian Harkensee 先生を囲んで、近くのバーレストランで Fish & Chips を楽しんだ。夕食はというと、初日のワークショップが終わって 19 時からの Welcome Reception に参加し、開催場所はマージサイド海事博物館のレストランでの立食だった。リヴァプールの博物館は無料で入場できる所ばかりで、この博物館も例外ではなく、悲劇から 100 年を迎えるタイタニックの運行会社がリヴァプールにあったということで、それに関係する展示が多く見られた。

パーティー開始から数時間が経ち、日も暮れてきたと思うと実はもう 22 時前。ビートルズ生誕の地、そしてサッカーが有名であるリヴァプールは緯度 53°C に位置し、日本で言うと北海道稚内市よりも北である。イギリス海域の暖流によって寒さは感じられず、「1 日のうちに四季がある」という言葉があるように天気は予想がつかない。この学会中も急な雨が数回あったと記憶している。

2 日目：

2 日目からは各セッションで同時進行しているために前日からプログラムを確認して出席したわけだが、特に小島が主に参加した HLA 抗体検査に関するセッションの内容に関しては 3 日目のところでまとめる。

ひとつ驚いたことは、4 時間枠のセッションが 2 時間くらいで終わってしまうことである。その後は少人数の輪が多くできあがり、そこでそれぞれが議論したり情報交換したりしている光景が多く目にされ、時間的な余裕が多く議論を生んでいる印象だった。(あとで聞いたところでは、全体セッションが短くて、そのテーマにファミリアな少人数の個別討論がワークショップの特徴とのことである)。ただし、造血幹細胞移植のセッションは 2 日目も大盛況で、午前中は時間いっぱい発表があり、TNF をはじめとするサイトカイン遺伝子多型の影響、HY 不適合の影響など興味深い研究成果が次々と発表されていた。とりわけ、ドナー KIR タイプとレシピエント HLA アロタイプについての Katharine Hsu による発表が興味深く、KIR2DS1 陽性ドナーからの移植後の再発リスクにドナー HLA-C アロタイプが与える影響、ドナー KIR3DL1 アレルの Bw4 結合特異性の相違が移植後再発に与える影響などの解析結果が報告された。

午後から、小島はかなり遅れてエピトープデータベース構築のセッションに参加したが、100 人近く入れそうな会場に立ち見はもちろん、床に座っている参加者もいて興味の強さを感じた (もちろん、小島も床に座った)。また、この日は HLA 研究所が参加した「Global HLA haplotypes」のセッションがあり、小島と一戸も日本人のハプロタイプデータ (HLA 研究所ホームページ <http://www.hla.or.jp/hapro/top.html>) を韓国、台湾、中国との比較という観点から紹介した。日本列島における HLA-A、-B、-DR のハプロタイプ頻度は、上位から、A24-B52-DR15 (第 1 位)、A33-B44-DR13 (第 2 位)、A24-B7-DR1 (第 3 位)、A24-B54-DR4 (第 4 位)、A2-B46-DR8 (第 5 位) と続くわけだが、台湾臍帯血バンク、中国漢族における上位 10 位のハプロタイプを眺めてみると、A2-B46-DR8 が台湾臍帯血バンク第 9 位となっている以外、これらのハプロタイプは含まれていない。一方、韓国における上位 10 位のハプロタイプの中には、日本列島における上位 10 位のうち 6 種類が含まれており (表 1)、日本列島人の祖先は朝鮮半島から来たことが推察できる、というシナリオである。当日の持込みの発表であったにもかかわらず、時間をとることに快諾くださった Askar 先生に感謝。また、このグループに集積されている全データのうち HLA 研究所のデータが 3 分の 1 程度を占めていたことを知り、それなりに大きな貢献ができたことを実感しながらこの日を終えた。



表1 日本、韓国、中国、台湾における上位10位ハプロタイプの比較(資料1,2より)(太字は日本列島における上位10位のハプロタイプ)

	日本	韓国	中国漢族	台湾臍帯血バンク
第1位	A24-B52-DR15	A33-B44-DR13	A30-B13-DR7	A33-B58-DR3
第2位	A33-B44-DR13	A33-B58-DR13	A2-B46-DR9	A2-B46-DR9
第3位	A24-B7-DR1	A24-B7-DR1	A33-B58-DR3	A11-B60-DR9
第4位	A24-B54-DR4	A24-B52-DR15	A2-B13-DR12	A11-B60-DR4
第5位	A2-B46-DR8	A33-B44-DR7	A33-B58-DR13	A11-B75-DR12
第6位	A26-B61-DR9	A30-B13-DR7	A2-B75-DR15	A24-B60-DR11
第7位	A11-B62-DR4	A2-B46-DR8	A11-B75-DR12	A2-B38-DR16
第8位	A24-B61-DR9	A11-B62-DR4	A1-B37-DR10	A11-B60-DR15
第9位	A24-B59-DR4	A24-B54-DR4	A2-B61-DR9	A2-B46-DR8
第10位	A11-B54-DR4	A24-B62-DR4	A2-B46-DR8	A11-B75-DR4

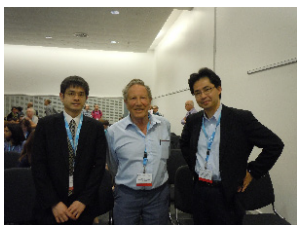
参考資料:

1. 盛山芳恵, 加藤和江, 村徹, 十字猛夫: MHC, Vol. 12 No 3: 183-201, 2005
2. The Allele Frequency Net Database ホームページ (<http://www.allelefrequencies.net/default.asp>)

3日目:

3日目は午前中の5会場すべてのセッションが4時間枠の2時間程度で終了した。なかでも午前の抗体検出頻度のセッションは参加者が多く、途中で大きい部屋に移動するくらいだった。HLA抗体は特にDSA (Donor Specific Antibody) が臓器移植(特に *de novo* 抗体)、造血幹細胞移植における拒絶に関与しているが、Luminex法では non-HLA抗体との交差反応などの臨床的に意義のないと思われる抗体反応まで検出している可能性があることや、また、施設間のばらつきが抗体価の低い領域で大きいことが指摘されていた。技術面からは、21施設を対象とした同一検体での検査結果の報告があり、細かい部分まで検査方法を統一することによって測定値の施設間較差が改善する傾向がみられたため、今後も測定の標準化を目指してこのプロジェクトを継続するということがあった。解析面からはエピトープ解析の話題があり、エピトープの特異性や命名法などのデータベース化が目指されているようであった。エピトープ解析の技術が向上すれば、より正確にHLA特異的抗体を非特異的抗体と識別することが可能となると考えられるため、今後の進展に大いに興味を持たれる。

抗体に興味集中しているのかと思いきや、午後からのNext Generation Sequencing(NGS)のセッションはこのワークショップで一番多くの参加者を集めたのではないかと、思えるほどの人気であった。NGSは断片化した遺伝子の塩基配列を読んで、最終的に組み合わせるとい手法であり、パズルを組み立てるようなものである。HLA領域のみならずKIR領域でもその有用性が期待されているが、今回は少数検体数の結果から得られたそれぞれの次世代シーケンサーの特徴の紹介にとどまっていた。次回のワークショップにおいては、HLA領域のNGSのデータがさらに蓄積されていることを期待したい。



左から小島、Jon van Rood先生、一戸

4日目:

4日目は中休みで、湖水地方へのエクスカージョンに参加した。私たち以外の日本人として、徳永勝士先生(東京大学)ご夫婦、徳永研に在籍中の上田真由美先生(京都府立医大眼科)、ロンドンに留学中の上田先生の娘さんも参加されていたので、日本語での会話はずみ、大変楽しいツアーとなった。ツアーのコースは桂冠詩人ワーズワースゆかりの地を巡るもので、ボウネスから船を乗り継いでウインダム湖の北側に渡り、ワーズワース家の人々が眠るグラスミアのオズワルド教会を訪れた後に、ワーズワース最後の宿りとして有名なライダル・マウントに立ち寄るとい贅沢なものだった。午前中は雨も残るイギリスらしい曇天下ではあったが、たおやかな緑の山々に囲まれてたたずむ静かな湖と美しい庭園は、まるでおとぎの国の風景だった。リヴァプールに戻って、有名ナリヴァプール大聖堂の見学にも行った。運が良いことに、この日は101メートルの高さでそびえる聖堂の最上段まで登ることができて、暮れなじむリヴァプールの街並みを眼下に一望するという経験もでき、ほんの一部であるがイギリスを満喫できた。夕食は大聖堂近くの中華街で久しぶりにアジアの味を楽しんだ。

5日目以降は26th EFI and 23rd BSHIの合同開催となった。全開催期間中を通じて、われわれが会った日本人の参加者は高々10名程度であったが、その演題の質の高さは、学会のheadquarterにも高く評価されていたようである。特に徳永先生の研究室の宮寺浩子先生が最優秀演題賞(van Rood賞)を受賞されたことは大きく特筆されなければならない。最後となるが、今後、日本からも臓器移植や造血細胞移植にかかわる臨床家も含めて、このワークショップに多数の参加が得られることを祈念して筆をおきたい。なお、次回第17回ワークショップは2015年カリフォルニアのスタンフォードで開催される予定である。



ライダルマウントの庭園

日本総代理店

株式会社

ベリタス

〒105-0001 東京都港区虎ノ門 2-7-14 八洲ビル
TEL.03-3593-3211(代) FAX.03-3593-3216
E-mail: veritas@veritastk.co.jp

<http://www.veritastk.co.jp/>