

講座名 免疫細胞治療学講座
代表者 特任教授 垣見 和宏
構成員 特任講師 松下 博和

【 講座概要 】

生体にはがんに対する免疫応答が存在します。標準治療として認められている手術、化学療法、放射線治療にも、がんに対する免疫応答が深く関与しています。この免疫の力を積極的に活用し、がんの治療法の一つとして確立するためには、腫瘍免疫を正しく理解することが重要です。

2004 年 6 月に開講した「免疫細胞治療学講座」は、分子免疫学的研究に基づいたがんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施し、がん治療における本治療技術の役割を明確にするとともに、がん治療としての基盤を確立することを目的として活動しています。本講座では、各種がんを対象としたがんワクチン治療や細胞移入治療(自己 γ δ T 細胞治療や樹状細胞治療)を主として、手術、化学療法、放射線治療との併用を含む様々なプロトコールで新しい治療技術の臨床研究を計画・実施しています。

この分野の研究が発展し、一人でも多くの患者さんが安心してこの治療を受けることができる日が来るよう講座一同努力しています。

【 研究内容 】

癌に対する免疫細胞治療として、

- ① γ δ (ガンマデルタ)T細胞を用いたがんに対する免疫細胞治療(先進医療)
- ② 樹状細胞ワクチン治療に関する研究
上記に使用するための特定細胞加工物製造施設を講座内へ設置運営している。
- ③ 抗CCR4抗体+抗PD-1抗体併用治療など免疫制御分子を標的とした治療(医師主導治験)

腫瘍特異的な免疫応答の誘導法の開発

- ① 次世代シーケンサーを用いた免疫モニタリング
- ② ネオアンチゲン、免疫シグネチャー解析の開発
に関する研究を実施した。

【 今後の展望 】

呼吸器外科、胃食道外科、泌尿器科と共同で肺癌、食道癌、胃癌、腎細胞がんに対する免疫細胞治療の臨床研究を実施しています。平成 26 年 11 月 25 日より施行された再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づき、東京大学認定再生医療等専門委員会の承認を得て適切に治療を提供しています。肺癌に対する γ δ T 細胞治療は、先進医療(B)として実施しています。また、肺癌、胃癌、食道癌に対する抗CCR4抗体と抗PD-1抗体併用治療は、呼吸器外科中島教授を試験責任医師とする医師主導治験として実施しています。

学内連携だけでなく、広く大学間、拠点病院間をつなぐ細胞治療センターとしての活動を実現するた

めに、慶應義塾大学、川崎医科大学、大阪大学、京都大学、名古屋市立大学、愛知医科大学、埼玉医科大学国際医療センター、国立がん研究センター東病院、がん研有明病院との共同研究を進めています。

東京大学のアカデミアにおける科学的な医学研究の裏付け、東大病院の学内連携による豊富な平成29年10月より、理化学研究所医科学イノベーション推進プログラム、健康医療データ多層統合プラットフォーム推進グループの、がん免疫データ多層統合ユニットとして活動することになりました。理化学研究所のAIチームと、東大を中心として、がん患者の臨床データをがん免疫の立場から解析することで、新しい疾患概念や、治療法の開発、また免疫チェックポイント阻害剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索などを行っています。

今後この領域を我が国において正しく発展させるための拠点として貢献していきたいと考えています。

【平成30年度活動実績】

<論文・著書>

■ 和文論文

1. 垣見和宏:免疫がんゲノム解析と免疫ogram Medical Science Digest 45巻2号29(91)-32(94)、2019年2月
2. 唐崎隆弘、垣見和宏:特集 がん免疫の最前線、複合がん免疫療法とバイオマーカー、北隆館 BIO Clinica 34巻 1号 Page35-39、2019年1月号
3. 西田 謙太郎、西塔拓郎、浦川 真哉、森 正樹、垣見 和宏、土岐 祐一郎、和田 尚:免疫関連臨床効果判定基準(irRC)を用いたがんワクチン症例の再検討、癌と化学療法社 癌と化学療法 45巻10号、1466-1468、2018年10月
4. 佐藤靖祥、垣見和宏:Theme免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用療法(効果と副作用)免疫制御分子を標的とした併用療法メディカルレビュー社 がん分子標的治療 別冊 16巻3号、10(240)-14(242)2018年9月

■ 英文論文

1. Yamamoto M, Nomura S, Hosoi A, Nagaoka K, Iino T, Yasuda T, Saito T, Matsushita H, Uchida E, Seto Y, Goldenring JR, Kakimi K, Tatematsu M, Tsukamoto T. Established gastric cancer cell lines transplantable into C57BL/6 mice show fibroblast growth factor receptor 4 promotion of tumor growth. Cancer Sci. 2018;109(5):1480-92.
2. Kawashima M, Sato M, Murakawa T, Anraku M, Konoeda C, Hosoi A, Kakimi K, Nakajima J. Role of Toll-like Receptor 4 Expressed by Fibroblasts in Allograft Fibrosis in Mouse Orthotopic Tracheal Transplantation. Transplant Proc. 2018;50(10):3863-72.
3. Karasaki T, Qiang G, Anraku M, Sun Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato E, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Sato M, Murakawa T, Kakimi K, Fukayama M, Nakajima J. High CCR4 expression in the tumor microenvironment is a poor prognostic indicator in lung adenocarcinoma. J Thorac Dis.

2018;10(8):4741-50.

4. Imai Y, Hasegawa K, Matsushita H, Fujieda N, Sato S, Miyagi E, Kakimi K, Fujiwara K. Expression of multiple immune checkpoint molecules on T cells in malignant ascites from epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett.* 2018;15(5):6457-68.
5. Aoki H, Ueha S, Shichino S, Ogiwara H, Hashimoto SI, Kakimi K, Ito S, Matsushima K. TCR Repertoire Analysis Reveals Mobilization of Novel CD8(+) T Cell Clones Into the Cancer-Immunity Cycle Following Anti-CD4 Antibody Administration. *Front Immunol.* 2018;9:3185.

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 2018/7/2.Meet the Experts in Tokyo、東京都中央区(野村コンファレンスプラザ日本橋)垣見和宏、Elements of cancer immunity and the cancer - immune set point.
2. 2018/7/19.第 16 回 日本臨床腫瘍学会学術集会、兵庫県神戸市(神戸国際展示場)垣見和宏 γ δ T 細胞を用いたがん免疫治療
3. 2018/8/1.第 22 回 日本がん免疫学会総会(中山睿一先生追悼記念 学術講演会)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)垣見和宏、次世代シーケンサーを用いた免疫モニタリング
4. 2018/8/2.第 22 回 日本がん免疫学会総会(若手研究奨励賞)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)長岡孝治、唐崎隆弘、長山和弘、中島淳、松下博和、垣見和宏、免疫チェックポイント阻害剤治療によるイムノグラムの変動
5. 2018/8/3.第 22 回 日本がん免疫学会総会(口演)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)上羽悟史、萩原春、七野成之、菰原義弘、垣見和宏、松島綱治、Fascin and IL-12b provide a definitive cellular and molecular signature for CCR7⁺ tumor-infiltrating DCs
6. 2018/8/3.第 22 回 日本がん免疫学会総会(口演)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)二見淳一郎、本莊知子、吉岡実咲、勝河祐希、Ahmadi Hannaneh、木下理恵、藤枝奈緒、垣見和宏、抗がん抗原抗体で腫瘍免疫応答をモニタリングする MUSCAT-Assay
7. 2018/9/1.第4回 Immuno-Oncology Forum、東京都中央区(ロイヤルパークホテル水天宮)垣見和宏、がん免疫治療と腫瘍内免疫応答の評価
8. 2018/9/21.第 27 回 日本組織適合性学会大会、長野県松本市(まつもと市民芸術館)、垣見和宏、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法
9. 2018/9/27.第 77 回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)都築豊徳、石田高司、小島隆嗣、垣見和宏、飯田真介、岡三喜男、土岐祐一郎、西川博嘉、上田龍三、和田尚、モガムリズマブ、ニボルマブ二剤併用術前免疫療法第 I 相医師主導治験において得られた免疫組織染色結果の暫定的報告
10. 2018/9/28.第 77 回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)井元清哉、山口類、長谷川嵩矩、林周斗、垣見和宏、宮野悟、山上裕機、茶山一彰、中川英刀、肝臓がんにおける免疫制御機構のゲノム解析
11. 2018/9/28.第 77 回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)松下博和、織田克利、山本尚吾、浅田佳代、西島明、唐崎隆弘、池田悠至、藤原恵一、油谷浩幸、垣見和宏、卵巣漿液性癌におけるDNA相同組換え修復、ネオアンチゲンおよび局所免疫の関連

12. 2018/9/29.第 77 回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)松下博和、野村昌志、田中将太、永江玄太、成田善孝、永根基雄、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、武笠晃丈、垣見和宏、齊藤延人、神経膠腫におけるネオアンチゲンと免疫微小環境の経時変化に関するマルチオミクス解析
13. 2018/10/3.Precision Medicine in Lung Cancer ~When and How?~,愛知県名古屋市(名古屋マリオットアソシアホテル)垣見和宏、Personalized and Combined Immunotherapy
14. 2018/10/12.第 36 回京都在がん研究会、京都府京都市(京都教育文化センター)垣見和宏、がん免疫治療:免疫チェックポイント阻害薬の先にあるものは?
15. 2018/10/19.第 56 回日本癌治療学会学術集会、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)垣見和宏、免疫腫瘍学の基礎科学
16. 2018/10/18.第 56 回日本癌治療学会学術集会、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)川合剛人、小林由香利、山田大介、佐藤悠佑、松本明彦、井川靖彦、垣見和宏、久米春喜、テムシロリムスは末梢血中の CD8 陽性 T 細胞における PD-1 の発現を減少させる
17. 2018/11/12.日本オミックス医療学会シンポジウム がん免疫療法—最新の展開、東京都文京区(東京医科歯科大学M&Dタワー)垣見和宏、がん免疫治療の個別化と複合化
18. 2019/2/23. 第 2 回 日本サルコーマ治療研究会学術集会、東京都千代田区(学術総合センター)、佐藤靖祥、船内雄生、仲野兼司、小林由香利、藤枝奈緒、平良眞一郎、友松純一、早川景子、谷澤泰介、松本誠一、阿江啓介、垣見和宏、高橋俊二、腫瘍浸潤 T リンパ球の解析による肉腫における免疫療法の可能性の探索
19. 2019/2/23.第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)垣見和宏、Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle
20. 2019/2/23.第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)孫長博、長岡孝治、細井亮宏、垣見和宏、The neoantigen landscape of murine lung cancer LLC-1 model
21. 2019/2/23.第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)長岡孝治、細井亮宏、孫長博、垣見和宏、抗腫瘍免疫応答における NK 細胞と抗 CTLA-4 抗体の関与について
22. 2019/2/23.第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)細井亮宏、長岡孝治、北浦一考、鈴木隆二、垣見和宏、RNA ベースの T 細胞受容体(TCR)レパトア解析に基づく腫瘍特異的 T 細胞の検出
23. 2019/2/23. 第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)黒瀬浩史、大植祥弘、唐崎隆弘、益田武、松下博和、山口博之、福田実、垣見和宏、岡三喜男、Serum Antibody against NY-ESO-1 and XAGE1 Predicts Clinical Responses to Anti-PD-1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer
24. 2019/2/23. 第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)佐藤靖祥、八木浩一、泉謙道、木村真之介、小林史弥、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、瀬戸泰之、食道癌に対する 5-FU、シスプラチン、ドセタキセル、3 剤併用(DCF)治療と活性化自己 γ δ T 細胞治療の併用に関する研究
25. 2019/2/23. 第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究

センター)佐藤靖祥、八木浩一、泉謙道、木村真之介、小林史弥、大塚裕美、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、瀬戸泰之、食道癌に対する活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の有効性及び安全性に関する研究

26. 2019/2/23. 第16回日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)松下博和、長谷川幸清、垣見和宏、高悪性度漿液性腺癌(HGSC)におけるネオアンチゲンの多寡と予後との関連
27. 2019/2/23. 第16回日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)松本明彦、佐藤悠佑、川合剛人、泉謙道、木村真之介、小林史弥、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、久米春喜、転移性腎癌に対する自己腫瘍ライセート樹状細胞ワクチンの安全性と有効性の評価

■ 国際学会

1. 2018/4/16, AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2018, McCormick Place North/South Chicago, Illinois, Akihiro Hosoi, Hirokazu Matsushita, Kazuyoshi Takeda, Ryuji Suzuki, Kazuhiro Kakimi. Diversity evenness of TCR repertoire in the tumor and periphery reflects antitumor activity and immune-related adverse events, respectively
2. 2018/4/18, AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2018, McCormick Place North/South Chicago, Illinois, USA. Hirokazu Matsushita, Kosei Hasegawa, Katsutoshi oda, Shogo Yamamoto, Kayo Asada, Akira Yabuno, Akira Nishijima, Takahiro krasaki, Yuji Ikeda, Keiichi Fujiwara, Hiroyuki Aburatani, Kazuhito Kakimi. Neoantigen load and HLA-class I expression characterize a subset of HR-proficient high-grade serous ovarian carcinomas with favorable prognosis and T cell-inflamed phenotype.
3. 2018/6/27, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan. Akihiro HOSOI, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Shoji IKEDA. Diversity evenness of TCR repertoire is associated with anti-tumor immunity and immune-related adverse events
4. 2018/6/27. THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan. Yukari KOBAYASHI, Kosuke ODAIRA, Kaori KAMBARA, Nao FUJIEDA, AKIhiro HOSOI, Koji NAGAOKA, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI. Detection of neoantigen-reactive T cell response in mice and human
5. 2018/6/28. THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy. SAPPORO, Japan. Kazuhiro KAKIMI. An Immunogram for the cancer-immunity cycle
6. 2018/6/28. THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy. SAPPORO, Japan. Hirokazu MATSUSHITA, Kosei HASEGAWA, Kazuhiro KAKIMI. Neoantigen burden and HLA -class I expression define a subgroup of HR-proficient high-grade serous ovarian carcinomas with T-cell-inflamed phenotype and better prognosis
7. 2018/6/28. THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy. SAPPORO, Japan. Yasuyoshi SATO, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Yasuyuki SETO. Phase I trial of autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell vaccination therapy after resection of stage IIA (T2N0, T3N0) esophageal cancer
8. 2018/6/28. THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy. SAPPORO, Japan. Koji NAGAOKA, Akihiro Hosoi, Tamaki IINO, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI. Dendritic cell vaccines induce phenotypically, metabolically and functionally distinct antigen specific memory CD8⁺ T cells from those by peptide vaccines
9. 2018/6/28. THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer

Immunotherapy. SAPPORO, Japan. Kosuke ODAIRA, Ikuo WADA, Hitokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Daisuke NOGUCHI. Integrated analysis of tumor-microenvironment (TIME) and tumor infiltrating cells in gastric cancer.

10. 2019/2/2, The 2nd International Cancer Research Symposium of Training Plan for Oncology Professionals, Osaka, Japan/ Sheraton Miyako Hotel Osaka, Kazuhiro Kakimi, Cancer immunotherapy: Harnessing our immune system to fight against cancer

<講演会・研究集会>

■ 産学連携メディカルフロンティアセミナー

- ・第75回産学連携メディカルフロンティアセミナー

日時:平成31年1月31日(木) 18:30~19:30

場所:東大病院中央診療棟Ⅱ 7階 大会議室

「次世代シーケンス最前線—シングルセル、微量サンプル解析はどこまで可能か?—」

講師:梅津秀樹(タカラバイオ株式会社)

- ・第77回産学連携メディカルフロンティアセミナー

日時:平成31年3月13日(水) 18:30~19:30

場所:東大病院中央診療棟Ⅱ 7階 大会議室

「医学研究におけるバイオインフォマティクスの技巧」

講師:山口茂夫(エイトコーポレーション 代表取締役)

■ 社会活動

- ・市民公開講座「あなたの治療を支えるがん相談—それぞれの体験・現場から—」

日時:2019年3月16日(土) 13:00~16:30(開場12:30)

場所:東京大学医学部附属病院 管理研究棟2階 第一会議室

主催:これからのがん医療を考える患者の会、東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学

共催:東京大学医学部附属病院がん相談支援センター、協力:がん治療新時代WEB