

第61回 幹細胞治療研究フォーラム

日時：平成25年7月25日（木）18時00分～

場所：病院棟 8F会議室

（内部講演者）

18:00-18:30 藤田 由利子（分子療法分野）
実臨床応用に向けたウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞療法の開発

（外部講演者）

18:30-19:30 田中 淳司（東京女子医科大学血液内科学講座）
NK 細胞の免疫細胞療法における役割

20:00- 懇親会

主催：幹細胞治療研究センター



共催：(株)リプロセル



---お願いとお知らせ---

- * 来聴者は必ず受付にて記名をお願いいたします。
- * 8月のフォーラムはお休みです。
- * 9月（第62回）フォーラムは平成25年9月26日（木）18:00～トミーホールの予定です。
- * 幹細胞治療研究フォーラムの講演者として推薦されたい方（所内・所外）がいらっしゃいましたら stb_ctr@ims.u-tokyo.ac.jp、担当宮内までご連絡下さい。

実臨床応用に向けたウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞療法の開発

藤田 由利子, 小野 敏明, 落合 央, Ann M Leen, 長村 文孝, 森尾 友宏, 高橋 聡
(分子療法分野)

化学療法薬や造血細胞移植療法が高度に複雑化する中、感染症対策は重要な課題になっている。特に造血細胞移植後の CMV, EBV, HHV6 などのヘルペス属ウイルスに加え、BKV, AdV などによる重篤なウイルス感染症は予後に深く関与する。化学療法に依存する現行の感染症治療では、移植後のような免疫学的再構築が不十分な場合、長期投与による耐性や再発などが問題となっている。

世界的には、様々なウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 治療が移植医療に導入されており、多種ウイルス特異的 CTL 療法も治療や予防として実践されている。ドナー由来ウイルス特異的 CTL 療法は、HLA 不一致であっても grade II 以上の GVHD 頻度は極めて低く、安全かつ有効な治療として認識されている。また医療経済的にも有利との試算や報告もある。

一方、作成に時間がかかる問題点があり、その対策として迅速培養法が開発されつつあり、更には CTL バンクの樹立も模索されている。第三者からの CTL を安価かつ容易に樹立し、保存しておくことができれば必要時に、あるいは臍帯血移植、非感染ドナーからの移植レシピエントに投与することが可能であり、既に米国における探索的研究ではその安全性も検証されつつある。わが国においてもウイルス特異的 CTL 療法の導入・検証と展開が求められる。

我々は Baylor 医科大学で開発を進めている 7 種類のウイルスに対する多種ウイルス特異的 CTL 療法の技術を導入し、樹立方法の検証を開始した。多ウイルスの多種類の peptide mixture を用いて抗原刺激とし、さらにサイトカインにて増幅する方法であり、手法の最適化によりウイルスフリーかつ遺伝子導入不要で、短期間で投与可能な技術とされている。

我々はこの手法を用いて、造血移植後の罹患率、死亡率の高い CMV, EBV, AdV 3 ウイルスを対象に CTL 生成を行った。20×10⁶ 個の PBMC から開始し、約 1 2 日間で 100-150×10⁶ 個の細胞数を得ることができ、これらは 9 割以上が CD3 陽性細胞であり、約 20% の細胞が抗原刺激に対し IFN γ を産生しその特異性を確認した。我々はさらに日本での臨床応用の際の規制対応も見越して無血清培養系での、同方法での CTL 生成を安定して行えることを確認した。今後はこれらの CTL の異種反応や細胞傷害活性を確認し、さらに対象ウイルスを HHV 6 と BKV を加えた 5 種類に拡大する予定である。

一方で、日本における CTL バンク整備については、幅広い分野との意見交換とコンセンサス形成、支援を得ることが死活的に重要と考えている。

NK 細胞の免疫細胞療法における役割

田中 淳司（東京女子医科大学血液内科学講座）

自己の MHC class I 分子をリガンドとする抑制性 NK 細胞受容体を発現した細胞は、HLA class I 分子を発現しないかその発現の低下している腫瘍細胞を障害するが（移植片対白血病/腫瘍、Graft-versus-leukemia/tumor, GVL/T 効果誘導）、一方で自己の HLA class I 分子を発現している正常細胞や組織の障害は抑制することになる（移植片対宿主病、Graft-versus-host disease, GVHD 抑制）。また同種造血幹細胞移植において HLA class I を認識するドナーの抑制性 NK 細胞受容体 KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor) とそのリガンドである患者 HLA class I の不適合によってもたらされる同種反応性 NK 細胞は、患者白血病細胞を障害し GVL 効果を発揮するとともに、抗原提示細胞である患者樹状細胞をも障害し GVHD 発症を抑制すると考えられ GVHD/GVL 制御に重要な役割を有するものと考えられる。腫瘍細胞の免疫監視機構において T 細胞は抗原特異的で腫瘍抗原などが HLA class I によって提示されている腫瘍細胞を認識して攻撃する。一方、NK 細胞は抗原非特異的で HLA class I の発現が減弱ないし消失した腫瘍細胞を認識して攻撃する。腫瘍細胞が免疫監視機構から逃避する場合、一般には HLA class I の発現が低下して T 細胞による攻撃から逃れる。このとき腫瘍細胞攻撃の主役は T 細胞から NK 細胞へと交代し、NK 細胞が HLA class I の発現が低下した腫瘍細胞を攻撃できるようになるのである。従って、免疫細胞療法においては T 細胞だけではなく NK 細胞を有効に利用することが腫瘍細胞の根絶につながるものと考えられる。本講演においてはこのような NK 細胞の免疫細胞療法における役割について概説したい。