

第14回 The 14th Annual Meeting of
Japanese Society of Immunotherapy for Hematological Disorders

日本血液疾患免疫療法学会 学術集会

テーマ

Exploring Cancer Immunotherapy for a Cure

プログラム・抄録集

会期 2022年6月11日(土)・12日(日)

会場 Web開催

会長 高橋 義行 名古屋大学大学院医学系研究科
小児科学 教授



第14回

日本血液疾患免疫療法学会 学術集会

The 14th Annual Meeting of Japanese Society of Immunotherapy for Hematological Disorders

プログラム・抄録集

テーマ

Exploring Cancer Immunotherapy for a Cure

会期 2022年6月11日(土)・12日(日)

会場 Web開催

会長 高橋 義行
名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 教授

事務局 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL: 052-744-2298 FAX: 052-744-2974
E-mail: ketsueki-ped-jim@med.nagoya-u.ac.jp

INDEX

会長挨拶	1
参加者の皆様へ(事前参加登録)	2
発表者の皆様へ	4
日 程 表	6
プログラム	7
抄 録	
シンポジウム1	15
シンポジウム2	23
共催セミナー1	31
共催セミナー2	35
共催セミナー3	43
一般演題(口演)	49
協賛企業一覧	79

会長挨拶

第14回日本血液疾患免疫療法学会 学術集会開催にあたってのご挨拶

「Exploring Cancer Immunotherapy for a Cure」



第14回日本血液疾患免疫療法学会学術集会

会長 高橋 義行

名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学 教授

このたび、第14回日本血液疾患免疫療法学会 学術集会の会長を拝命し、2022年6月11日(土)、12日(日)の2日間にわたって開催することとなりました。新型コロナウイルス感染拡大の中、完全 Web 開催または現地開催も含めたハイブリッド開催を視野に入れながら準備を進めておりましたが、2021年末より始まった第6波は過去最大規模の感染者数となり、これまではごくわずかであった子どもへの感染および子どもから家庭内への感染が拡大し、スタッフにも濃厚接触者もしくは陽性者が複数出る状況の中で、安全に参加者の方をお迎えして、安心して議論に集中していただくには完全 Web 開催とする結論とさせていただきます。対面で行う交流を楽しみにしておられた方々には大変申し訳なく、苦渋の決断ではありましたが、参加者の方にとりまして実り多い学会となるよう尽力いたしますのでご理解いただけましたら幸甚です。各セッションにおきましては座長2名をお願いして議論が活性化するように配慮し、また、若手研究者を対象とした優秀演題賞候補セッションを募集し、若い研究者の活躍を促進いたします。

今回の学術集会のテーマは、「Exploring Cancer Immunotherapy for a Cure」といたしました。2018年に本庶佑先生がPD-1分子の発見とその後のPD-1阻害薬の開発によりノーベル医学生理学賞を受賞され、2019年には我が国でもCD19を標的とするCAR-T細胞製剤「キムリア」が承認され、これまでの標準治療に抵抗性の患者さんが、がん免疫療法によってCureを目指せるようになりました。我々はがん免疫療法の突破口を得て、患者のCureのためにさらなる治療法の探求者であるという思いを込めました。CAR-T、CAR-NKT 関連国際シンポジウムでは、海外からカナダトロント大学のNaoto Hirano先生、米国バイラー医科大学のLeonid S. Metelitsa先生、中国Shenzhen Geno-immune Medical InstituteのLung-Ji Chang先生に御講演いただく予定です。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

参加者の皆様へ

参加登録期間：2022年3月11日（金）～6月12日（日）

※本会は完全 Web 開催となります。聴講される方および発表者はすべて事前参加登録が必要となります。

■ 参加費

一般会員	¥ 5,000
非会員	¥10,000
初期研修医・コメディカル・学生	無料*

※研修医・コメディカル・学生の方は、参加費無料ですが、必ず6月6日（月）までに仮参加登録をお済ませください。これ以降および当日受付はできません。また仮参加登録時に身分証明書または所属施設の写真入り ID（名札）など、身分を証明できるものの画像ファイルをアップロードしてください。

■ 抄録集

本会のプログラム抄録誌は学会会員の方には予め郵送いたします。会員以外に必要な方は学会事務局までお問い合わせください。なお、抄録誌 PDF は学会 Web 会場からダウンロード可能です。

■ 参加登録方法

学術集会ホームページからオンライン参加登録ができます。

ご回答は予約時に登録いただきましたメールアドレスへ自動送信されます。

1. 学術集会ホームページ (<https://sihds14.secand.net/sanka.html>) の「参加登録」ボタンをクリックしてお申込み画面へお進みください。
2. オンライン参加登録の「仮参加登録画面へ」をクリックし、個人情報をご入力ください。
*は必須項目です。
3. 登録後、入力いただいたメールアドレス宛にオンライン決済用の URL を記載した確認メールを送信いたします。
4. オンライン決済用の URL にアクセスいただき、メールアドレス、お名前とお支払い内容をご入力ください。間違いがなければ「お支払いと参加申込」ボタンをクリックしてお進みください。
5. お支払方法はクレジットカード払いのみとなります。
6. お支払い後、登録メールアドレスにお申込内容を記載した確認メールを送信いたします。なお、メールが届かない場合は、メールアドレスが間違っている可能性があります。必ず、確認メールの受信をご確認ください。
7. 学術集会参加証明証、領収書は Web 会場よりダウンロードが可能です。
8. Web 会場へのログインキーは、会期前にご登録のメールアドレスへご案内いたします。

■ 注意事項

参加者一名ごとに Web 上での登録を行ってください。

■ キャンセルおよび修正・変更について

1. 修正・変更内容と受付番号・ご登録者名をメールにて ketsueki-ped-jim@med.nagoya-u.ac.jp までお知らせください。
2. お電話での連絡はお受け致しかねますのでご了承ください。
3. お支払い頂いた参加費は、返金できませんので予めご了承ください。

■ 質疑応答について

1. ライブ配信での質疑応答は、Zoom の Q&A 機能を利用して質問していただきます。質問の際は、所属・氏名を明記して投稿してください。
2. 座長・演者には、マイクを通して回答いただきます。時間の都合などにより、質問に回答いただけない場合もありますので、予めご了承ください。
3. 後日配信されるオンデマンド配信では、質疑応答の録画データも配信される予定です。
4. 所属・氏名が読み上げられることを同意いただいたうえで、質問を投稿していただきますようお願いいたします。
5. オンデマンド配信では質疑応答はありません。メール等で事務局に質問をお送りいただいても、対応いたしかねますのでご了承ください。

■ 理事会

6月11日(土) 11:00～12:00

オンラインにて行います(理事の方へ、会期前に Zoom 会議 URL をお送りします)。

■ 評議員会

6月12日(日) 8:00～8:30

オンラインにて行います(評議員の方へ、会期前に Zoom 会議 URL をお送りします)。

■ 総 会

6月12日(日) 13:00～13:20

オンラインにて行います(Web 会場へのログインキーで参加可能です)。

■ 若手交流会『Meet the Experts』(事前申込必要)

6月11日(土) 17:45～18:15

オンラインにて行います。学術集会ホームページ「若手交流会」ボタンをクリックしてお申込み画面へお進みください。

■ 表彰式

6月12日(日) 17:00～17:10

オンラインにて行います(Web 会場へのログインキーで参加可能です)。

■ 問合せ先

事務局：第14回日本血液疾患免疫療法学会学術集会 事務局
名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学
TEL：052-744-2298 FAX：052-744-2974
E-mail：ketsueki-ped-jim@med.nagoya-u.ac.jp

発表者の皆様へ

座長、発表者の皆様へ

発表者は本学会会員でなければなりません。未入会の方は参加登録の際に入会申込をお願いします。また、本会は完全 Web 開催となります。発表時は事前に送付した役割者専用の Zoom URL からログインしてください。

座長へのお願い

1. セッション開始30分前に事前打ち合わせを行います。前日までに事務局よりご案内した URL へセッション開始30分前に必ずご接続ください。
2. 進行は、座長に委ねますが、セッションの終了時刻を厳守してください。
※予め Zoom のバージョンを最新のものにして、PC は参加前に再起動してから接続してください。接続後にマイク/スピーカーの動作確認をお願いいたします。
(チェック方法はこちら <https://bit.ly/3dxcvQP>)
3. 視聴者からの質問は、Zoom の Q&A 機能を用いテキスト形式で受け付けます。
質問の採否は座長に一任いたします。
採用した質問は、座長代読で進行をお願いいたします。
視聴者が Q&A 機能で質問を投稿すると、Q&A に数字が付きますので、クリックして質問内容をご確認ください。

発表者へのお願い

1. セッション開始30分前に事前打ち合わせを行います。前日までに事務局よりご案内した URL へセッション開始30分前に必ずご接続ください。
2. 予め Zoom のバージョンを最新のものにして、PC は参加前に再起動してから接続してください。接続後にマイク/スピーカーの動作確認をお願いいたします。
(チェック方法はこちら <https://bit.ly/3dxcvQP>)
3. 当日は発表者自身で画面共有の上、発表していただきます。
4. 発表時間は、事前にご連絡させていただいた発表時間を厳守願います。
一般口演：発表8分・質疑応答4分
シンポジウム1：発表25分・質疑応答5分
シンポジウム2：発表35分・質疑応答5分
共催セミナー：各共催メーカーよりご連絡
5. 発表データの事前送付について
当日のバックアップ用に下記要領にて必ず期日までにご提出ください。データは会期終了後事務局で責任をもって消去いたします。
 - データ提出期限：2022年6月10日(金) 17:00まで
 - 提出先：事務局より別途ご案内いたします。
 - ファイル名：セッション番号とお名前としてください。
例) 一般口演_3-2_高橋義行
6. 利益相反(COI)の開示をお願いいたします。

〈発表データ作成要領〉

1. Windows OS/PowerPoint (2016以上のバージョン)にて作成・編集をお願いします。
2. 文字化けを防ぐため、必ず標準フォント (MS/MSP ゴシック、MS/MSP 明朝、Arial、Times New Roman、Century など)にて作成してください。
3. 動画は PC の動画 (音声出力可能) を用いての発表に限定させていただきます。

〈動画を含んだプレゼンテーションをされる方〉

プレゼンテーションに動画が含まれる場合は、視聴者の環境や Zoom のアプリとの相性等により、動画の表示に不具合が出る可能性がありますので、ご了承ください。動画を使用される場合は各種エンコーダーを使用して適切な形式に変換してからスライドに挿入してください (挿入することができる動画のファイル形式は、.wmv、.mp4、.asf、.avi、.m4v、.mpg、.mpeg です)。

※ .mp4 は、PowerPoint 2016 以降の対応。会場 PC には Quicktime プレーヤーがインストールされていないため .mov ファイルはお避けください。また動画ファイルは「リンク」ではなく、「挿入」して埋め込んで PowerPoint 単独のファイルで動作するようにして提出してください。

オンデマンド配信について

当日 Zoom 上で録画したものを Web 会場内で一定期間配信いたします。

配信期間：6月14日(火)～6月30日(木) 予定

問合せ先

事務局：第14回日本血液疾患免疫療法学会学術集会 事務局
名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学
TEL：052-744-2298 FAX：052-744-2974
E-mail：ketsueki-ped-jim@med.nagoya-u.ac.jp

1日目 6月11日(土)

8:00	
9:00	
10:00	
11:00	11:00~12:00 理事会
12:00	
12:30~	受付
13:00	13:00~13:30 開会の挨拶
14:00	13:40~14:40 共催セミナー 1 多発性骨髄腫のがん微小環境について 座長：保仙 直毅 演者：中村 恭平 共催：ヤンセンファーマ株式会社
15:00	14:50~15:40 一般口演 セッション 1 若手優秀演題賞候補セッション 1 (1-1~1-4) 座長：高橋 聡、坪井 昭博
16:00	コーヒーブレイク
17:00	16:00~17:30 シンポジウム 1 がん免疫療法の新戦略 座長：赤塚 美樹 中沢 洋三 演者：渡邊 慶介 柳生 茂希 籠谷 勇紀
18:00	17:45~18:15 若手交流会 Meet the Experts

2日目 6月12日(日)

8:00~8:30	評議委員会
9:00~11:00	シンポジウム 2 (International Symposium) CAR-T, CAR-NKT cell therapy 座長：藤井 眞一郎 高橋 義行 演者：Naoto Hirano Leonid S. Metelitsa Lung-Ji Chang
11:10~12:10	共催セミナー 2 造血器腫瘍患者における COVID-19 対策 座長：豊嶋 崇徳 演者：岡本 晃直、土岐 典子、家原 知子 共催：ミヤリサン製薬株式会社
12:10~13:00	ランチブレイク
13:00~13:20	総会
13:30~14:20	一般口演 セッション 2 若手優秀演題賞候補セッション 2 (2-1~2-4) 座長：尾路 祐介、村田 誠
14:30~15:30	共催セミナー 3 DLBCL ~最新の治療戦略を考える~ 座長：西田 徹也 演者：鈴木 智貴、寺倉 精太郎 共催：中外製薬株式会社
	コーヒーブレイク
15:45~17:00	一般口演 セッション 3 (3-1~3-6) 座長：門脇 則光 金子 新
17:00~17:10	若手優秀演題賞表彰式・閉会式

プログラム

1日目 6月11日(土)

11:00～12:00 **理事会**

13:00～13:30 **開会の挨拶**

第14回日本血液疾患免疫療法学会 会長 高橋 義行

13:40～14:40 **共催セミナー1**

座長：保仙 直毅(大阪大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)

[多発性骨髄腫のがん微小環境について]

多発性骨髄腫のがん・免疫サイクルと免疫療法

The Cancer-Immunity Cycle and Myeloma Immunotherapy

中村 恭平(Nakamura Kyohei)

QIMR Berghofer Medical Research Institute

共催：ヤンセンファーマ株式会社

14:50～15:40 **一般口演 セッション1：若手優秀演題賞候補セッション1**

座長：高橋 聡(東京大学医科学研究所 臨床精密研究基盤社会連携研究部門)

坪井 昭博(大阪大学 大学院医学系研究科・癌ワクチン療法学)

1-1 HLA-A2+ATL 患者における Tax 特異的 CTL のレパトア解析と細胞免疫療法への展望 T-Cell Receptor Amino Acid Sequence Selected by Cytotoxic T Cells specific to HTLV-1 in HLA-A02:01-Positive ATL Patients

○楠田 待子(Kusuda Machiko)¹⁾、仲宗根 秀樹¹⁾、中村 侑平¹⁾、河村 匡捷¹⁾、竹下 絢子¹⁾、川村 俊人¹⁾、吉野 望¹⁾、三崎 柚季子¹⁾、吉村 一樹¹⁾、松見 信平¹⁾、後明 晃由美¹⁾、玉置 雅治¹⁾、亀田 和明¹⁾、和田 英則¹⁾、佐藤 美樹¹⁾、岡田 陽介¹⁾²⁾、木村 俊一¹⁾、谷原 亜紀¹⁾、賀古 真一¹⁾、神田 善伸¹⁾³⁾

1) 自治医科大学大附属さいたま医療センター血液科

2) 防衛医科大学校病院 血液内科

3) 自治医科大学附属病院 血液科

1-2 移植後長期生存者における腸内細菌叢の変化

The gut microbiota in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell

○日野 彬央(Hino Akihisa)¹⁾、福島 健太郎¹⁾、中村 昇太²⁾、草壁 信輔¹⁾、元岡 大祐²⁾、加藤 恒¹⁾、保仙 直毅¹⁾

1) 大阪大学医学部附属病院 血液腫瘍内科

2) 大阪大学 微生物病研究所

1-3 若年健常者におけるがん抗原特異的細胞性免疫応答

TAA-specific cellular immune responses in young adults

○下門 遥 (Shimokado Haruka)¹⁾、鐘ヶ江 瑞稀¹⁾、高田 恭平¹⁾、中田 潤¹⁾、西田 純幸²⁾、藤木 文博³⁾、岡 芳弘⁴⁾、杉山 治夫⁵⁾、尾路 祐介¹⁾

- 1) 大阪大学 大学院医学系研究科 生体病態情報科学
- 2) 大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学
- 3) 大阪大学 大学院医学系研究科 癌ワクチン療法学
- 4) 大阪大学 大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学
- 5) 大阪大学 大学院医学系研究科 癌免疫学

1-4 CD19および CD37 を標的とする dual CAR-T 細胞療法の開発

Development of Dual CAR-T cells targeting CD19 and CD37

○竹内 裕貴 (Takeuchi Yuki)¹⁾、今井 奏衣¹⁾、寺倉 精太郎¹⁾、尾崎 正英¹⁾、安達 慶高¹⁾、奥野 真吾²⁾、葉名尻 良¹⁾、村田 誠¹⁾、清井 仁¹⁾

- 1) 名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
- 2) 公立陶生病院 血液・腫瘍内科

15:40~16:00 コーヒーブレイク

16:00~17:30 シンポジウム1

座長：赤塚 美樹 (名古屋大学 大学院医学系研究科 分子細胞免疫学)
中沢 洋三 (信州大学 医学部 小児医学教室)

[がん免疫療法の新戦略]

S1-1 T細胞性腫瘍を標的とした CART 細胞療法の開発

Development of CART cell therapy for T cell malignancies

渡邊 慶介 (Watanabe Keisuke)

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野

S1-2 非ウイルス遺伝子改変法による 遺伝子改変キメラ抗原受容体 T 細胞療法の開発と臨床応用

Development and clinical application of non-viral gene transfer mediated CAR-T cells

柳生 茂希 (Yagy Shigeki)

信州大学 学術研究・産学官連携推進機構 遺伝子・細胞治療研究開発センター

S1-3 エピジェネティクス改変による長期生存型 CAR-T 細胞の製造

Generation of long-lived CAR-T cells via epigenetic modification

籠谷 勇紀 (Kagoya Yuki)

愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野

CAR-T (成人悪性リンパ腫)：CAR-T の適応と今後の課題

司会：高橋 義行 (名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学)

エキスパート：下山 達 (Shimoyama Tatsu)

がん・感染症センター都立駒込病院 腫瘍内科

新井 康之 (Arai Yasuyuki)

京都大学医学部附属病院 細胞療法センター・血液内科

CAR-T (小児急性リンパ性白血病)：CAR-T 後の移植適応と今後の課題

司会：西尾 信博 (名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部)

エキスパート：平松 英文 (Hiramatsu Hidefumi)

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学

富澤 大輔 (Tomizawa Daisuke)

国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液腫瘍科

新規がん免疫療法の開発：新規治療開発の障壁と対応

司会：村松 秀城 (名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学)

エキスパート：尾路 祐介 (Oji Yusuke)

大阪大学大学院医学系研究科・生体病態情報科学講座

中沢 洋三 (Nakazawa Yozo)

信州大学医学部 小児医学教室

金子 新 (Kaneko Shin)

京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 免疫再生治療学

筑波大学トランスポーター医学研究センター がん免疫治療研究分野

8:00~8:30 評議委員会

9:00~11:00 シンポジウム2 (International Symposium)

座長：藤井 真一郎 (国立研究開発法人 理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム
科技ハブ産連本部 創薬・医療技術基盤プログラム)

高橋 義行 (名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学)

[CAR-T, CAR-NKT cell therapy]

S2-1 Safer and more effective CAR T cell therapy

Naoto Hirano

Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto

S2-2 Anti-GD2 CAR NKT cells are safe and produce antitumor responses in patients with relapsed/refractory neuroblastoma

Leonid S. Metelitsa

Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine

S2-3 The Next Generation Multi-target Chimeric Antigen Receptor T Cell (4SCAR2.0) Therapy

Lung-Ji Chang, PhD

University of Electronic Science and Technology of China, School of Medicine, Chengdu, Sichuan, China and Shenzhen Geno-immune Medical Institute, Shenzhen, China

11:10~12:10 共催セミナー2

座長：豊嶋 崇徳 (北海道大学 大学院医学研究科 血液内科)

[造血器腫瘍患者における COVID-19 対策]

B 細胞悪性腫瘍における COVID-19 ワクチンの反応性

COVID-19 vaccine reactivity in B-cell malignancies

岡本 晃直 (Okamoto Akinao)

藤田医科大学 血液内科

造血幹細胞移植における COVID-19 の現状と対策

Current status and strategies of COVID-19 on the hematopoietic stem cell transplantation

土岐 典子 (Doki Noriko)

がん・感染症センター都立駒込病院 血液内科

小児血液・腫瘍性疾患における COVID-19 感染症

COVID-19 in pediatric hematology and oncology patients

家原 知子 (Iehara Tomoko)

京都府立医科大学 小児科学

共催：ミヤリサン製薬株式会社

12:10～13:00 **ランチブレイク**

13:00～13:20 **総会**

13:30～14:20 **一般口演 セッション2：若手優秀演題賞候補セッション2**

座長：尾路 祐介 (大阪大学 大学院医学系研究科・生体病態情報科学講座)

村田 誠 (名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)

2-1 がん治療用 HSV-1 の効果発現に必要な自然免疫コンポーネント

Innate immune components critical to the effect of oncolytic virus therapy with HSV-1

○内田 俊平 (Uchida Shumpei)¹、瀬谷 司²、審良 静男³、佐藤 克明⁴、藤堂 具紀⁵、
門脇 則光¹

1) 香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学

2) 青森大学 青森ねぶた健康研究所

3) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

4) 宮崎大学 医学部 感染症学講座 免疫学分野

5) 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野

2-2 CAR-T 治療後に B 細胞無形成の早期消失を認め同種骨髄移植を実施した 再発 B 細胞性急性リンパ性白血病の 1 例

A pediatric case with relapsed B-ALL who received allo-BMT due to early loss of B cell aplasia
after CD19 CAR-T therapy

○湊 苑子 (Minato Sonoko)¹、牛腸 義宏¹、寶月 啓太¹、坂口 大俊¹、井口 晶裕¹、
出口 隆生¹、内山 徹²、小野寺 雅史²、富澤 大輔¹、松本 公一¹

1) 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

2) 国立成育医療研究センター 研究所 成育遺伝研究部

2-3 刺激抗体と複合サイトカインにより増幅したヒト NK 細胞の 遺伝子発現および機能解析

Transcriptomic and Functional Alterations of Human NK Cells Expanded by Stimulatory
Antibodies and Multiple Cytokines

○久保 暢大 (Kubo Nobuhiro)、馬場 みのり、申 将守、細貝 亮介、岩渕 晴子、今村 勝、
今井 千速

新潟大学 医歯学総合研究科 小児科学分野

2-4 CAR-T細胞の機能性におけるCD8分子の役割

The role of CD8 molecule involved in the functionality of T cells redirected with chimeric antigen receptor

- 小西 達矢 (Konishi Tatsuya)¹⁾、越智 俊元¹⁾²⁾、平川 直樹¹⁾、丸田 雅樹¹⁾、宮崎 幸大¹⁾、
谷本 一史¹⁾、安川 正貴²⁾³⁾、竹中 克斗¹⁾
- 1) 愛媛大学 大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学講座
 - 2) 愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 免疫制御学部門
 - 3) 愛媛県立医療技術大学

14:30～15:30 **共催セミナー3**

座長：西田 徹也 (日本赤十字社 愛知医療センター 名古屋第一病院)

[DLBCL ～最新の治療戦略を考える～]

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療成績改善の試み：過去と未来

Improving Treatment Outcomes in Diffuse Large B-cell Lymphoma : Past and Future

鈴木 智貴 (Suzuki Tomotaka)
名古屋市立大学医学研究科 血液・腫瘍内科学分野

DLBCL における CAR-T 療法 実際と今後の展望

CAR-T Therapy in DLBCL : Practice and Future Prospects

寺倉 精太郎 (Terakura Seitaro)
名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師

共催：中外製薬株式会社

15:30～15:45 **コーヒーブレイク**

15:45～17:00 **一般口演 セッション3**

座長：門脇 則光 (香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学)
金子 新 (京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 免疫再生治療学、
筑波大学トランスポーター医学研究センター がん免疫治療研究分野)

3-1 type I NKT 細胞における OX40 の関与機構の検討

The role of OX40 signaling in type I NKT cells

- 青島 萌乃歌 (Aoshima Honoka)、清水 佳奈子、山崎 哲、藤井 眞一郎
国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム

3-2 PiggyBac トランスポゾンを用いた TCR 遺伝子導入 T 細胞の開発

Development of TCR-gene modified T cells using PiggyBac transposon

○木村 実茂 (Kimura Saneshige)¹⁾²⁾、西尾 信博³⁾⁴⁾、勝山 直哉¹⁾、鈴木 哲³⁾、岡村 文子⁵⁾、
一戸 辰夫⁶⁾、高橋 義行⁴⁾、赤塚 美樹¹⁾

- 1) 名古屋大学 大学院医学研究科 分子細胞免疫学
- 2) 名古屋大学 医学部 医学科
- 3) 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先端医療臨床研究支援センター
- 4) 名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学
- 5) 愛知県がんセンター 研究所 腫瘍免疫制御 TR 分野
- 6) 広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

3-3 CD116陽性骨髄系腫瘍に対する GMR CAR-T 療法 FIH 医師主導治験

A first-in-human clinical trial of GMR CAR-T for CD116 positive myeloid malignancies

○齋藤 章治 (Saito Shoji)、田中 美幸、中沢 洋三

信州大学 医学部 小児医学教室

3-4 ALL に対する piggyBac トランスポゾン遺伝子改変 CD19CAR-T 細胞療法の 臨床第 1 相試験

Phase I study of CD19 chimeric antigen receptor-T cells generated by the piggyBac transposon vector for acute lymphoblastic leukemia

○西尾 信博 (Nishio Nobuhiro)¹⁾²⁾、葉名尻 良³⁾、石川 裕一³⁾、村田 誠³⁾、片岡 伸介²⁾、
谷口 理恵子²⁾、成田 敦²⁾、村松 秀城²⁾、高橋 義行²⁾

- 1) 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部
- 2) 名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学
- 3) 名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

3-5 WT1 キラーペプチドを用いた小児白血病患者における免疫応答の解析

Immune Responses induced by a WT1 peptide vaccine for pediatric acute leukemia patients

○橋井 佳子 (Hashii Yoshiko)¹⁾、岡 芳弘²⁾、尾路 祐介³⁾、保仙 直毅⁴⁾、中島 博子⁵⁾、
藤木 文博⁵⁾、森本 創世子²⁾、Alzaaqi Shouq³⁾、池島 彩香³⁾、中田 潤³⁾、
西田 純幸⁶⁾、坪井 昭博⁷⁾、杉山 治夫⁵⁾

- 1) 大阪国際がんセンター 小児科
- 2) 大阪大学 癌幹細胞制御学寄附講座
- 3) 大阪大学 生体病態情報科学講座
- 4) 大阪大学 血液腫瘍内科
- 5) 大阪大学 癌免疫学 共同研究講座
- 6) 大阪大学 呼吸器・免疫内科学講座
- 7) 大阪大学 癌ワクチン療法学寄附講座

3-6 当科における CAR-T 細胞療法の治療成績

Real World Experience of CAR-T treatment targeting CD19

○福島 健太郎 (Fukushima Kentaro)、上田 智朗、日野 彬央、草壁 信輔、数藤 孝雄、
藤田 二郎、加藤 恒、保仙 直毅

大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学

A series of horizontal dashed lines for writing.

シンポジウム1

がん免疫療法の新戦略

S1-1

T 細胞性腫瘍を標的とした CART 細胞療法の開発

Development of CART cell therapy for T cell malignancies

渡邊 慶介 (Watanabe Keisuke)

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野

成人 T 細胞性白血病・リンパ腫 (ATLL)、皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL)、末梢性 T 細胞性リンパ腫 (PTCL) など T 細胞性腫瘍の多くは従来の抗がん剤での治療が困難で、抗体薬、免疫調節薬 (IMiDs)、HDAC 阻害剤など新規治療法の実用化が進んでいるが依然予後不良である。キメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞 (CART 細胞) 療法は、B 細胞性腫瘍に対する効果が示され、本邦でも複数の CART 細胞製剤が上市されている。同フォーマットが T 細胞性腫瘍に対し効果的な治療法となることが期待されるが、先行研究では、自己に発現する T 細胞抗原に起因する CART 細胞の同士の相互作用の問題など課題が多く開発は順調ではない。我々は、様々な抗原親和性・エピトープをもつ抗 CCR4 単鎖抗体を基に CAR を構築、比較することで同士の相互作用の強度の違いが様々な CAR 特性を与えることを見出し、高い T 細胞増幅効率、遺伝子導入効率と抗腫瘍活性を誘導する抗 CCR4CAR を同定した。興味深いことに、同士の相互作用による CCR4 陽性制御性 T 細胞や Th2 細胞の消失は CART 細胞製剤の機能強化につながり、CD19/CCR4 共発現腫瘍モデルにおいて CCR4CART 細胞は CD19CART 細胞に比しより高い抗腫瘍活性を示した。さらに、同 CART 細胞は、ヒト T 細胞腫瘍株ゼノグラフトモデルにて抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 不応腫瘍にも治療をもたらした。腫瘍細胞の混入する ATLL 患者由来の末梢血から CCR4CART 細胞の試験樹立を試行し、高い遺伝子導入効率と CART 細胞製剤中の CD4⁺CCR4⁺CADM1⁺ の ATLL 細胞の消失を確認した。現在、本 CART 細胞療法の再発・難治 T 細胞性腫瘍を対象とした医師主導治験施行を目指し、GMP ウイルスベクターの製造と非臨床試験を進めている。



渡邊 慶介

略 歴

- 2005年 愛知医科大学 医学部 卒業
名古屋第一赤十字病院 臨床研修医師
- 2009年 名古屋第一赤十字病院 血液内科 医員
- 2011年 愛知県厚生連 安城更生病院 血液・腫瘍内科 医員
名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 博士課程
- 2015年 米ペンシルバニア大学 細胞免疫療法センター Carl H. June 研究室
博士研究員
- 2019年 名古屋大学 血液内科 医員
国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 主任研究員
- 現在に至る

S1-2

非ウイルス遺伝子改変法による 遺伝子改変キメラ抗原受容体 T 細胞療法の開発と臨床応用

Development and clinical application of non-viral gene transfer mediated CAR-T cells

柳生 茂希 (Yagyu Shigeki)

信州大学 学術研究・産学官連携推進機構 遺伝子・細胞治療研究開発センター

キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法は、従来の治療法では治療することができなかった難治性がんに対しても高い治療効果を発揮することから大きな注目を浴びており、多くの研究者、製薬企業が開発を行っている。従来ウイルスベクターを用いた細胞製造が行われてきたが、安全性や製造コストの問題など、CAR-T 細胞製剤の臨床応用が可能となった現在でも解決すべき課題は多い。我々のグループは、非ウイルス遺伝子改変法の中でも、ピギーバックトランスポゾン (PB) を用いた CAR-T 細胞の製造開発に注目し、安全性と社会実装コスト削減、さらには、機能向上を目指した CAR-T 細胞製剤開発に取り組んできた。我々は、PB 法による CAR-T 細胞製造法を最適化することに製造効率を向上させてきた。興味深いことに、PB 法による CAR-T 細胞製造において、末梢血単核球の CD45RA 陽性分画に遺伝子導入されやすく、培養工程の中で CD45RA/CCR7/CD95/CD28 陽性となる Stem cell-like memory T 細胞分画が有意に増殖することが明らかとなった。さらに、Stem cell memory 分画を有意に含む PB-CD19 CAR-T 細胞は、複数回の抗原刺激でも疲弊しにくく、持続的な抗腫瘍効果を示すことを証明した。これらの特性は、CD19 CAR-T 細胞のみならず、GMR CAR-T 細胞、HER2 CAR-T 細胞、GD2 CAR-T 細胞、EPHB4 CAR-T 細胞など、CAR の標的分子に関わらず共通して認められる特性であることから、PB 法による CAR-T 細胞は、メモリー機能を有し、疲弊しにくい特徴を持ち、持続的な抗腫瘍効果を示すことが期待される。現在、我が国における PB CAR-T 細胞開発では、急性 B リンパ性白血病に対する CD19 CAR-T 細胞療法、急性骨髄性白血病に対する GMR CAR-T 細胞療法、骨軟部腫瘍・婦人科がんに対する HER2 CAR-T 細胞療法の臨床試験が開始されており、また、複数の CAR-T 細胞製剤が前臨床試験で評価されている。本講演では、CAR-T 細胞製剤の特性と臨床的効果の関連について概説し、PB 法による CAR-T 細胞の特性と、国内外における PB CAR-T 細胞製剤の開発状況を紹介する。



柳生 茂希

略 歴

2000年3月31日 京都府立医科大学 医学部医学科 卒業
2000年4月27日 医師免許取得(第408311号)
京都府立医科大学附属病院 小児科 研修医
2001年4月1日 大津市民病院 小児科
2003年4月1日 京都市西京区役所
2005年4月1日 京都府立医科大学 大学院医学研究科 入学
2009年3月31日 京都府立医科大学 大学院医学研究科 卒業
博士(医学)取得
2009年4月1日 京都府立与謝の海病院 小児科
京都府立医科大学 小児科 併任助教
2011年4月1日 京都府立医科大学 小児科学教室 助教
2013年2月4日 アメリカ合衆国 ベイラー医科大学 博士研究員
2015年8月1日 京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学 助教
2018年4月1日 京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学 講師(学内)
2022年4月1日 信州大学 学術研究・産学官連携推進機構 教授
現在に至る

S1-3

エピジェネティクス改変による長期生存型 CAR-T 細胞の製造

Generation of long-lived CAR-T cells via epigenetic modification

籠谷 勇紀 (Kagoya Yuki)

愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野

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、T 細胞そのものの寿命によって CAR-T 細胞の機能低下・消失が生じることが原因と考えられている。

養子免疫療法は体外で T 細胞を培養・増殖させる過程を含むことが他の免疫療法と異なる点で、この間に細胞自体の様々な加工、すなわち遺伝子レベルでの修飾・改変を行うことが容易である。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。特にエピジェネティック因子は、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られることから、治療効果改善への応用が期待される。我々は最近、T 細胞のエフェクター機能に重要なエピジェネティック因子である PRDM1 のノックアウトが CAR-T 細胞の長期生存能獲得に寄与することを報告しており、本講演では同データを中心に、持続的な治療効果を誘導するために必要な T 細胞機能について議論したい。



籠谷 勇紀

略 歴

2007年	東京大学 医学部 卒業
2007～2009年	関東労災病院 初期臨床研修医
2009～2013年	東京大学 大学院医学系研究科・内科学専攻博士課程において博士(医学)取得。
2013～2014年	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 特任研究員、同助教
2014～2018年	Princess Margaret Cancer Centre (カナダ・トロント、平野直人研究室)リサーチ・フェローとして、がん免疫療法の基礎研究に従事。
2018～2019年	東京大学医学部附属病院 無菌治療部 講師
2019年10月～	現職において、CAR-T細胞、腫瘍浸潤T細胞療法などの養子免疫療法を中心とする、がん免疫療法に関する基礎・臨床橋渡し研究を進めている。
2020年4月～	名古屋大学 大学院医学系研究科 がん先端診断・治療開発学講座 細胞腫瘍学分野 連携教授兼任。

A series of horizontal dashed lines for writing.

シンポジウム2

(International Symposium)

CAR-T, CAR-NKT cell therapy

S2-1

Safer and more effective CAR T cell therapy

Naoto Hirano

Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto

Adoptive cell therapies with autologous T cells expressing chimeric antigen receptor (CAR) specific for CD19 and BCMA have been approved to treat patients with B cell malignancies. Many groups are developing next generation CAR therapies to benefit patients with other types of cancer including solid tumors. Our own efforts to devise safer and more effective CAR therapy will be discussed.

PROFILE

CV

Degrees

1983 Apr–1989 Mar	MD, University of Tokyo, Tokyo, Japan
1989 Apr–1993 Mar	PhD, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Postgraduate, Research and Specialty Training

1989 Apr–1993 Mar	Intern and Resident, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan
1993 Apr–1996 Mar	Clinical Fellow, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan,
1998 Apr–2000 Dec	Research Fellow, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, US

Appointments

1996 Apr–1998 Mar	Staff Physician, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan
2001 Jan–2007 Dec	Instructor, Harvard Medical School, Boston, MA, US
2008 Jan–2011 Aug	Assistant Professor, Harvard Medical School, Boston, MA, US
2011 Apr–2015 Aug	Scientist, Princess Margaret Cancer Centre
2011 Jul–2018 Jun	Associate Professor, University of Toronto
2011 Apr–2021 Jul	Clinician Scientist, Ontario Institute for Cancer Research
2011 Apr–present	Associate Director for Research, Tumor Immunotherapy Program, Princess Margaret Cancer Centre
2015 Jul–present	Network Investigator, BioCanRx
2015 Sep–present	Senior Scientist, Princess Margaret Cancer Centre
2018 Jul–present	Professor, Medicine, University of Toronto
2019 Jan–present	Visiting Professor, Medicine, Chiba University, Chiba, Chiba, Japan
2021 Aug–present	Senior Investigator, Ontario Institute for Cancer Research



Naoto Hirano

Brief Biography

Dr. Hirano received his MD and PhD from the University of Tokyo and did his post-doctoral training at the Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School. Before moving to Toronto in 2011, Dr. Hirano was Assistant Professor of Medicine at the Harvard Medical School. He is currently Senior Scientist at the Princess Margaret Cancer Centre, and Professor of Medicine in the Department of Immunology at the University of Toronto. He is also Associate Director for Research of the Tumor Immunotherapy Program at the Princess Margaret Cancer Centre.

The overarching goal of Dr. Hirano's research is to devise novel anti-tumor immunotherapeutic modalities that can cure cancer. His laboratory is particularly interested in understanding how the interactions between T cells and antigen-presenting cells affect priming, expansion, persistence and differentiation of T cells. He also seeks to clarify how this leads to the subsequent generation and maintenance of T cell memory.

Dr. Hirano has received prestigious awards and honors including the American Society of Hematology Scholar Award, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) Investigator Award, and UHN Inventor of the year award. He has been continuously obtaining extramural funding for his research program. He is, or has been, a PI on many grants since 2008, including grants from the NIH, CIHR, OICR, Networks of Centres of Excellence (BioCanRx), Terry Fox Research Institute, Canada First Research Excellence Fund (Medicine by Design), Ira Schneider Memorial Cancer Foundation, and Princess Margaret Cancer Foundation. Dr. Hirano has been Editorial Board Member of Cancer Immunology Research and Cancer Science, the official journals of American Association for Cancer Research and Japanese Cancer Association, respectively. He is also Scientific Co-Founder of TCRyption/Treadwell Therapeutics.

S2-2

Anti-GD2 CAR NKT cells are safe and produce antitumor responses in patients with relapsed/refractory neuroblastoma

Leonid S. Metelitsa

Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine

V α 24-invariant natural killer T cells (NKTs) have antitumor properties that can be enhanced via transgenic expression of tumor-specific receptors. We previously reported the feasibility of clinical-scale manufacturing and safe infusion of autologous NKTs expressing a GD2-specific chimeric antigen receptor (CAR) with interleukin-15 in three children with neuroblastoma (NB, NCT03294954). New interim analysis summarizes results from 12 patients treated at 4 dose levels in that study. Primary and secondary objectives were to assess safety and anti-tumor responses, respectively, with immune response evaluation as an additional objective. One patient had grade 2 cytokine-release syndrome controlled with tocilizumab and no dose-limiting toxicities occurred. Five patients progressed, four had stable disease (SD), two had a partial response (PR), and one achieved durable complete response (CR). To identify predictors of outcome, patients were divided into 7 non-responders and 5 responders (3 PR/CR and 2 SD with a quantified reduction of tumor lessons). The frequency of CD62L⁺ cells in infused products correlated with CAR-NKT expansion in patients and was higher in responders than non-responders (71% vs 35.3%, p=0.002). Transcription factor LEF1 was a top overexpressed gene in CD62L⁺ vs CD62L⁻ NKTs; loss-of-function experiments showed that LEF1 is required for central memory differentiation in NKTs. NKTs co-expressing a GD2-CAR and LEF1 resisted exhaustion during in vitro serial tumor challenge and had superior antitumor activity in a xenogeneic NB model. Thus, CAR-NKTs are safe, produce objective responses in NB patients and their therapeutic potency can be further enhanced via promotion of central-memory differentiation.



Leonid S. Metelitsa

PROFILE

CV

2021–current	Director, Center for Advanced Innate Cell therapy Associate Director, Texas Children’s Cancer and Hematology Center, Professor (with tenure) Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX.
2015–2021	Professor (with tenure) Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX.
2012–2015	Associate Professor (with tenure) Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX.
2009–2012	Associate Professor (tenure track), Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX.
2002–2008	Assistant Professor, Department of Pediatrics, University of Southern California, Los Angeles, CA
1996–2002	Postdoctoral fellow, Children’s Hospital Los Angeles, University of Southern California, Los Angeles, CA
1992–1995	Ph.D. Clinical and Research Fellowship, N.N. Blokhin Memorial Cancer Research Center, Moscow, Russia
1984–1992	M.D., Pediatrics. Tver State Medical University, Tver, Russia

Brief Biography

Dr. Leonid Metelitsa is an Endowed Chair in Cancer Immunotherapy at Texas Children's Hospital, Director of the Center for Advanced Innate Cell Therapy, and Professor of Pediatrics-Oncology at Baylor College of Medicine in Houston, Texas, USA.

Dr. Metelitsa earned his MD at Tver State Medical University in Tver, Russia and his PhD in Hematology/Oncology from the N.N. Blokhin Memorial Cancer Research Center of Russian Federation in Moscow, Russia. He completed his postdoctoral fellowship in Tumor Immunology at Children’s Hospital Los Angeles/Keck School of Medicine at University of Southern California, where he remained as Assistant Professor in the Department of Pediatrics and Division of Hematology-Oncology. He then accepted an Associate Professor position at Baylor’s Department of Pediatrics, where he remains today as a tenured Professor. After becoming an independent investigator in 2003, he has focused on understanding the mechanisms of natural killer T (NKT) cell localization to the tumor site and the function of these cells in the context of the tumor microenvironment. His lab was the first to describe the critical role that inflammation plays in the biology and clinical behavior of neuroblastoma. His research has been continuously supported by grants from the National Institutes of Health/National Cancer Institute, the US Department of Defense, the Cancer Prevention and Research Institute of Texas, Leukemia and Lymphoma Society, and other competitive sources. The technologies developed in his lab for human NKT-cell isolation, genetic modification with chimeric antigen receptors (CAR), and expansion to clinical scale have led to the first-in-human clinical trials of CAR NKT cells (NCT03294954) and “off-the-shelf” allogeneic NKT cells (NCT03774654) with licensing to industry.

S2-3

The Next Generation Multi-target Chimeric Antigen Receptor T Cell (4SCAR2.0) Therapy

Lung-Ji Chang, PhD

University of Electronic Science and Technology of China, School of Medicine, Chengdu, Sichuan, China and Shenzhen Geno-immune Medical Institute, Shenzhen, China

Studies based on the 4th generation CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells (4SCAR19) targeting B cell malignancies have demonstrated improved remission responses even in very late-stage of disease. Nevertheless, many still face relapses and become CD19 CAR-T-resistant. To improve the treatment persistence, we developed a CAR2.0 strategy with improved safety and efficacy based on sequential infusions of multi-target CAR-Ts. Tumor specimens were stained for various target antigens including CD19, CD20, CD22, CD30, CD38, CD123, CD70 and PSMA. The choice of CAR-T targets was based on strong positive staining results. T cells were transduced with an apoptosis-inducible lentiviral CAR with intracellular signals including CD28/CD27/CD3 ζ -iCasp9 (4SCAR). The comparison between single versus double CAR-Ts clearly illustrates an increased response rate for the double CAR-T cohorts. For relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HCT) is a standard treatment. We studied a cohort of 30 B-ALL patients who relapsed after HCT. The patients received one or two types of 4SCAR-Ts. In summary, total 29 patients achieved negative MRD remission within 2 months of therapy with little adverse effects. Twelve patients relapsed after in remission for a median 6.3 months and 17 are in continued remission. GVHD developed in seven patients after donor source CAR-T infusion, but all responded well to treatment. Thus, the donor- or recipient-derived 4SCAR2.0 therapy is well tolerated in patients who relapsed after allo-HCT and it may prolong life expectancy while maintaining good quality of life.



Lung-Ji Chang

PROFILE

Dr. Chang obtained a doctorate (Ph.D.) in Microbiology from the University of Iowa, Iowa City. Dr. Chang is a tenured Full Professor in University of Florida College of Medicine (1997-2020 retired), and has served as President of Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (GIMI), Shenzhen, China since 2016.

Introduction

Dr. Chang obtained a doctorate (Ph.D.) in Microbiology from the University of Iowa, Iowa City, USA. Dr. Chang is a tenured Full Professor in University of Florida College of Medicine, and appointed as President of Shenzhen Geno-immune Medical Institute (GIMI), Shenzhen, China. He has published more than 150 scientific publications and filed more than 30 US/International patents. Dr. Chang develops novel molecular biology and gene therapy tools and participates in individualized medical treatments in multiple clinical trials applying gene and cell based therapeutics. He served as Scientific Consultant for United Nations from 2002-2009, and a Special Government Employee for US Food and Drug Administration (FDA) as advisor for Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee from 2010-2018. He served as a member of International Committee and Viral Vector Committee of the American Society for Gene and Cell Therapy (ASGCT), Editor-in-Chief of Current Gene Therapy and editorial board member in multiple international journals. Dr. Chang's research interests have been in developing lentiviral vectors as gene transfer tools and using innovative approaches to study the development of stem cells and functional immune cells. The emphasis of his research has been to translate basic scientific discovery into clinical applications.

A series of horizontal dashed lines for writing.

共催セミナー1

多発性骨髄腫の がん微小環境について

共催：ヤンセンファーマ株式会社

多発性骨髄腫のがん・免疫サイクルと免疫療法

The Cancer-Immunity Cycle and Myeloma Immunotherapy

中村 恭平 (Nakamura Kyohei)

QIMR Berghofer Medical Research Institute

悪性腫瘍に対する獲得免疫応答の機構は、がん・免疫サイクル (Cancer-Immunity Cycle) と呼ばれる概念で説明されている。この概念はがん抗原の放出から、T細胞によるがん細胞の傷害までの過程を7つのステップに分けて捉える枠組みであり、このサイクルを効率よく循環させることが免疫療法の効果向上の鍵と認識されている。当然のことながら、がん種によって免疫微小環境は大きく異なり、がん・免疫サイクルは標準治療によっても影響を受けることから、疾患特異的ながん・免疫サイクルを理解することが重要と考えられる。多発性骨髄腫 (Multiple myeloma : MM) は、骨髄内に免疫抑制性の微小環境を形成し、がん・免疫サイクルの各ステップが様々な負の制御を受けていることが明らかになってきている。本講演では、MMにおける複雑な免疫抑制機構をがん・免疫サイクルの観点から解説するとともに、免疫療法の効果向上のための戦略に関して議論する。



中村 恭平

略 歴

- | | |
|------------|---|
| 2008年 | 東北大学 医学部 卒業 |
| 2008～2015年 | 東北大学 大学院医学系研究科 血液免疫病学分野 |
| 2015年 | Research Officer, QIMR Berghofer Medical Research Institute |
| 2018年 | Senior Research Officer, QIMR Berghofer |
| 2019年～ | Adjunct Associate Professor, School of Biomedical Sciences,
Faculty of Health, Queensland University of Technology/
Honorary Fellow, School of Biomedical Sciences, University of
Queensland |
| 2020年～ | Team Head, Immune Targeting in Blood Cancers Laboratory,
QIMR Berghofer |

A series of horizontal dashed lines spanning the width of the page, intended for writing or drawing.

共催セミナー2

造血器腫瘍患者における COVID-19 対策

共催：ミヤリサン製薬株式会社

B細胞悪性腫瘍における COVID-19 ワクチンの反応性

COVID-19 vaccine reactivity in B-cell malignancies

岡本 晃直 (Okamoto Akinao)

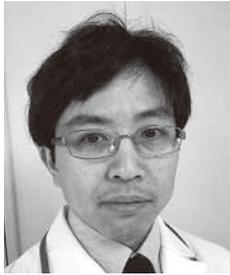
藤田医科大学 血液内科

新型コロナワクチンは、COVID-19感染症対策の重要な柱の一つである。二回接種した健康人におけるオミクロン株への予防効果は、25週を過ぎると約20%まで低下するが、3回目の接種を用いることで約70%まで再上昇することが知られており (Nick A et al, N Engl J Med. 2022)、健康者成人への3回目の接種には一定の効果が期待される。

血液疾患患者におけるオミクロン株感染への予防効果は未だ不明であるが、デルタ株以前のデータでは、ワクチンを2回接種していても、健康者に比べて治療中の血液疾患患者の重症化率は9.0倍 (CI: 3.13-35.1)、死亡率は19.3倍 (CI: 3.95-30.72) と極めて高く、さらに、リンパ腫患者においては重症化率は12.1倍 (CI: 4.03-48.5) で、死亡率は15.1倍 (CI: 3.68-46.3) との報告があり (Moshe M, et al, Blood. 2022)、血液疾患患者のワクチン効果は限定的である。しかし、抗CD20抗体を用いたリンパ系腫瘍の患者においても、抗CD20抗体使用後9か月程度を経ると一部の患者において特異的抗体が獲得されることが報告されており (Paola G et al, Blood. 2021)、高リスク患者であるからこそ、反応性のある患者へはワクチン接種を適切に行う必要がある。

我々は、ワクチン接種の適正化を目指すため、血液疾患患者263名と健康者41名についてワクチン接種前後の抗体価と、リンパ球サブセットおよび、免疫グロブリンを同時に測定することで特異抗体獲得と各因子との関連性について検討した。結果、治療中のリンパ系腫瘍患者 (48人/51人 94%) ではほとんど特異抗体が産生されない事、抗CD20抗体使用患者においては、CD19陽性細胞数 ($r = 0.844$) および、血清IgMの値 ($r = 0.531$) の回復が特異抗体の産生と相関があることを見出した (Okamoto A et al, Blood avd. 2022)。また、血清IgMが20 mg/dl以下である時や、CD19陽性細胞が回復していないとき (20/ μ l未満) では特異抗体は全く産生されていなかったが、CD19細胞数が20/ μ lを超えると特異抗体は全例で上昇傾向が確認された。一方で、抗CD20抗体使用中の患者においても細胞性免疫は保たれているという報告もあり (Jon R et al, Br J Haematol. 2022. Daniel R et al, Nat Commun. 2022)、抗体価のみでワクチンの効果を評価するには限界があるため注意が必要である。

健康者における COVID-19感染症の重症化率、死亡率は減少傾向であるが、依然としてリンパ系腫瘍患者を中心とした血液疾患患者は COVID-19感染における重症化の高リスク患者であり、ワクチン効果も十分ではないことから、本人のみならず家族、関係者へは適切な予防対策を継続していく必要がある。



岡本 晃直

略 歴

平成 18 年 3 月	藤田保健衛生大学 卒業
平成 18 年 4 月	名古屋第二赤十字病院 初期研修医
平成 21 年 4 月	同 血液・腫瘍内科 医師
平成 22 年 4 月	藤田保健衛生大学 血液内科 助教
平成 28 年 4 月	藤田保健衛生大学 血液内科／感染対策室(兼任) 助教
平成 29 年 4 月	同 講師
平成 31 年 4 月	藤田医科大学 血液内科 講師

造血幹細胞移植における COVID-19 の現状と対策

Current status and strategies of COVID-19 on the hematopoietic stem cell transplantation

土岐 典子 (Doki Noriko)

がん・感染症センター都立駒込病院 血液内科

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) による新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, COVID-19) は、2020年3月に pandemic disease と発表された。COVID-19の重症化リスク因子として、高齢者や肥満、糖尿病、心血管疾患や慢性肺疾患などが知られている。

造血幹細胞移植や chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) 治療を受けた免疫不全患者に関する予後は、海外から多数報告され始めている。同種・自家移植後で第一波の流行期に COVID-19 を発症した患者において、感染後6週後の死亡率は約25%、第二波の流行期では20%未滿と報告されている (Leukemia 2021 ; 35 : 2885)。CAR-T 療法後の COVID-19 発症者において、感染後24週の死亡率は50%との報告もある (Leukemia2021 ; 35 : 3585)。このように健康人と比較し、移植・細胞治療後の患者は、COVID-19による死亡率が非常に高い。このため新型コロナウイルス感染予防が急務であり、ワクチンへの期待が高まっている。しかし、ワクチン接種後の COVID-19 発症者も報告されている。ワクチン接種後の血液疾患患者において、COVID-19 発症者の死亡率は、12.4%と EHA から報告されている (Blood 2022 ; 139 : 1588)。

本発表では、造血幹細胞移植における COVID-19 対策の現状に関して、当院の現状と海外の動向を含めて議論したい。



土岐 典子

略 歴

平成9年3月 旭川医科大学 医学部医学科 卒業、医師免許取得
平成9年4月 群馬大学医学部附属病院 血液内科 入局
以降 済生会前橋病院、深谷赤十字病院など群馬県近郊に勤務
平成18年4月 東京大学医科学研究所 細胞療法分野(北村俊雄教授研究室)
大学院生、Postdoctoral fellow として勤務
平成23年11月 がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科 医員
平成29年8月 がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科 医長
令和3年10月 がん・感染症センター 都立駒込病院 血液内科 部長
現在に至る

【資 格】

日本内科学会 認定医・総合内科専門医・指導医
日本血液学会 専門医・指導医・評議員
日本造血細胞移植学会 認定医・評議員

【受賞歴】

日本血液学会総会学会 奨励賞(平成20年)

小児血液・腫瘍性疾患における COVID-19 感染症

COVID-19 in pediatric hematology and oncology patients

家原 知子 (Iehara Tomoko)

京都府立医科大学 小児科学

2019年12月から現在まで、新型コロナウイルス (SARS-COV-2) の感染が世界的にパンデミックを引き起こしている。SARS-COV-2感染症 (COVID-19) の重症化リスクは高齢者、糖尿病、呼吸器疾患、免疫抑制者との報告があり、小児は一般的に軽症であるとされてきた。しかし、最近の世界的なオミクロン株をはじめとする感染患者の増加に伴い、小児での感染者数の増加が報告されつつある。一方で、小児血液・腫瘍性疾患患者は免疫抑制状態にあり、新型コロナウイルス感染の高リスクであることが推定される。そのため、日頃から徹底した感染防止策を行うこと、さらに、小児血液・腫瘍性疾患患者が感染した際の対応を適切かつ迅速に行うことが極めて重要である。本講演では、COVID-19の小児患者における特徴、小児血液・腫瘍性疾患患者が罹患した場合の報告例、そのマネジメント、流行により生じてきた小児血液・腫瘍性疾患患者における問題点について概説する。



家原 知子

略 歴

- | | |
|-------|--|
| 1990年 | 京都府立医科大学 卒業 |
| 1995年 | 米国 MGH リサーチフェロー |
| 1996年 | 京都府立医科大学 小児科 助手 |
| 1999年 | 京都第二赤十字病院 小児科 |
| 2008年 | 京都府立医科大学 小児科 講師 |
| 2012年 | 京都府立医科大学附属病院 感染対策部 副部長(兼任) |
| 2013年 | 京都府立医科大学 小児科 准教授 |
| 2021年 | 京都府立医科大学附属病院 感染対策部 部長(兼任)
京都府立医科大学 小児科 教授 |

A series of horizontal dashed lines for writing.

共催セミナー3

DLBCL

～最新の治療戦略を考える～

共催：中外製薬株式会社

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療成績改善の試み： 過去と未来

Improving Treatment Outcomes in Diffuse Large B-cell Lymphoma : Past and Future

鈴木 智貴 (Suzuki Tomotaka)

名古屋市立大学医学研究科 血液・腫瘍内科学分野

西暦2000年代前半にR-CHOP(リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法が未治療びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の標準治療として確立されて以来、さらなる治療成績の改善を目指して多くの工夫がなされてきた。具体的には1)既存の殺細胞性抗がん剤の投与方法を改良する、2)自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法をup frontに行う、3)維持療法を行う、などの試みであるが、いずれもR-CHOP療法を超える治療成績を示すことができなかった。

一方で近年、染色体検査、遺伝子発現解析や次世代シーケンサーによる遺伝子異常解析などの新しい技術を用いた解析手法が飛躍的に進歩した。その成果として、病理・免疫組織学的な所見のみに基づいたヘテロな集団を包含する腫瘍として捉えることが限界であったDLBCLにおいて、分子遺伝学的な特徴に基づくサブグループの存在が明らかとなりつつある。

具体的には、cell of originに基づくサブグループ(遺伝子発現解析によるgerminal center B-cell-like [GCB]・activated B-cell-like [ABC]・unclassifiedや、免疫染色によるGCB・non-GCB)が提唱され、臨床的な意義としてABCあるいはnon-GCBタイプはGCBタイプと比較して予後不良であることが報告された。予後不良サブグループであるABCあるいはnon-GCBタイプをターゲットとして、レナリドミドやイブルチニブといった小分子化合物をR-CHOP療法と併用する治療開発が試みられたが、現時点では成功を収めていない。しかし、将来的には次世代シーケンサー等を用いた解析により、各患者の腫瘍で異常亢進している遺伝子やシグナル伝達経路に基づくgeneticなサブグループをターゲットとした、より有効性の高い治療薬を効率よく選択できるようになる可能性がある。

さらに近年は、リツキシマブに続く免疫療法の進歩が著しい。新規のnaked抗体薬、抗体薬物複合体、二重特異性抗体、キメラ抗原受容体T細胞療法などの免疫学的な作用機序を利用した薬剤開発がDLBCLを含む造血器腫瘍に対して進んでいる。

特に抗CD79b抗体と、モノメチルアウリスタチンE(微小管重合阻害作用)を結合させた抗体薬物複合体であるpolatuzumab vedotin(Pola)を含む多剤併用化学療法は、再発難治DLBCLのみならず、未治療DLBCLに対しても新たな治療選択肢として注目される。

本発表では、DLBCLに対する治療開発に関して、その歴史および近未来の展望について紹介する。



鈴木 智貴

略 歴

- | | |
|-------|------------------------|
| 2009年 | 安城更生病院 初期研修 |
| 2010年 | 名古屋市立大学病院 初期・後期研修医 |
| 2013年 | 豊川市民病院 血液内科 |
| 2016年 | 国立がん研究センター中央病院 がん専門修練医 |
| 2018年 | 名古屋市立大学病院 臨床研究医 |
| 2019年 | 名古屋市立大学病院 病院助教 |
| 2022年 | 名古屋市立大学病院 助教 |

DLBCL における CAR-T 療法 実際と今後の展望

CAR-T Therapy in DLBCL : Practice and Future Prospects

寺倉 精太郎 (Terakura Seitaro)

名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師

キメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法は、再発・難治非ホジキンリンパ腫 (NHL)・急性リンパ性白血病 (ALL) に対する有効性が示され、我が国ではキムリア®、イエスカルタ®、ブレヤンジ®の三剤が承認されるに至った。CAR-T 細胞療法は、NHL では 20～30%、ALL では 40% 程度の治癒を含む長期寛解が得られ、同種造血幹細胞移植に加えて治癒をもたらしうる治療選択肢となった。治療が行われ始めた当初、治療に関連する毒性として CD19 抗原のある限り非常に強い免疫反応が起こり、それをどのようにコントロールするかが話題の中心であった。これらサイトカイン放出症候群 (CRS) の実臨床の経験を踏まえて、どの程度の CRS が起こるのかについて経験を共有したいと考えている。

一方で CAR-T 療法後、依然半数以上の患者において治療不応、再発をきたしている。CD19CAR-T 療法後の再発では CD19 の発現低下が見られる症例があり、B-ALL では約半数にのぼるとされている。自験例でも再発時の CD19 発現はかなり低下していた。これらを踏まえて CD19/CD37 bispecific CAR-T の開発をおこなっているため、そのことを含めて今後の展望について論じる。



寺倉 精太郎

略 歴

1997年4月	名古屋第一赤十字病院 嘱託研修医・血液内科
2003年4月	名古屋大学 大学院医学系研究科 博士課程
2006年6月	名古屋大学 大学院医学系研究科 COE 研究員
2008年4月	名古屋大学 大学院医学系研究科 客員研究員
2008年9月	FredHutchinsonCancerResearchCenter (米国)
2011年10月	名古屋大学医学部附属病院 血液内科 医員
2014年4月	同 病院助教
2015年6月	同 助教
2019年7月	同 病院講師
2021年4月	同 講師
現在に至る	

A series of horizontal dashed lines for writing.

一般演題(口演)

1-1 HLA-A2+ATL 患者における Tax 特異的 CTL のレパトア解析と細胞免疫療法への展望

T-Cell Receptor Amino Acid Sequence Selected by Cytotoxic T Cells specific to HTLV-1 in HLA-A02: 01-Positive ATL Patients

○楠田 待子¹⁾(Kusuda Machiko¹⁾、仲宗根 秀樹¹⁾、中村 侑平¹⁾、河村 匡捷¹⁾、竹下 絢子¹⁾、川村 俊人¹⁾、吉野 望¹⁾、三崎 柚季子¹⁾、吉村 一樹¹⁾、松見 信平¹⁾、後明 晃由美¹⁾、玉置 雅治¹⁾、亀田 和明¹⁾、和田 英則¹⁾、佐藤 美樹¹⁾、岡田 陽介¹⁾²⁾、木村 俊一¹⁾、谷原 亜紀¹⁾、賀古 真一¹⁾、神田 善伸¹⁾³⁾

1) 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

2) 防衛医科大学校病院 血液内科

3) 自治医科大学附属病院 血液科

Purpose: Adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) is an aggressive peripheral malignancy of T cells caused by human T cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1). Its prognosis remains very poor. Tax is the most important regulatory protein for HTLV-1, which is associated with the proliferation of host cells. Tax has been considered as an important target antigen for CD8⁺ cytotoxic T cells (CTLs). We aimed to reveal such a unique sequence of complementarity-determining region 3 (CDR3) of the T cell receptor (TCR)- β and - α chain of HLA-A* 02: 01-restricted Tax₁₁₋₁₉-specific CTLs.

Methods: We serially analyzed Tax-specific CTLs from ATL patients with HLA-A* 02: 01 who received allogeneic hematopoietic cell transplantation (all-HCT), chemotherapies only, and didn't receive any treatment. Tax-specific CTLs were defined as a living CD3⁺ CD8⁺ Te-tramer⁺ cells. After sorting Tax-specific CTLs directly from actual patient samples, TCR- β and - α chains of individual CTL clones were determined by the next-generation sequence (NGS) method with SMARTer technology.

Results: Peripheral blood samples were obtained from 7 patients (Pt-1, -2, -3, -4, -5, -6 and -7). Pt-1 received allo-HCT and the samples were available 270 days, 1 year, 3 years, 5 years and 7 years after allo-HCT. Samples before treatment were available in the other 5 patient (acute ATL Pt-2, -3, and -6; chronic ATL, Pt-4; carrier, Pt-5) and after treatment in 1 patient (aATL Pt-7). Tax-specific CTLs were detected in 0.03-0.58% of total peripheral blood mononuclear cells, and 144-1000 cells (median; 250 cells) were analyzed, and 2 to 30 Tax-specific CTL clones were identified for each patient. Tax-specific CTLs seemed oligoclonal, and their usage of BV and BJ genes were restricted in BV6, 28 and BJ2 for TCR- β chain. The unique motifs of "LAG" in TCR- β , and "DSWGK" in TCR- α at CDR3 were observed in all ATL patients. We established Tax₁₁₋₁₉-specific CTL clones from a single cell of Pt-4, which showed killing activities against Tax-CTL clone against Tax-peptide-pulsed HLA-A2⁺ T2 cells. These Tax-CTL clone assay may help us to develop the novel cell therapy against ATL in the future.

A series of horizontal dashed lines for writing.

1-2 移植後長期生存者における腸内細菌叢の変化

The gut microbiota in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell

○日野 彬央 (Hino Akihisa)¹⁾、福島 健太郎¹⁾、中村 昇太²⁾、草壁 信輔¹⁾、元岡 大祐²⁾、加藤 恒¹⁾、保仙 直毅¹⁾

1) 大阪大学医学部附属病院 血液腫瘍内科

2) 大阪大学 微生物病研究所

近年、腸内細菌叢の変化が、免疫疾患や消化器悪性腫瘍を中心としたさまざまな病態と関連していることが知られてきている。

同種造血幹細胞移植領域においても、移植周術期の死亡率や、感染、急性GVHDの発症との関連が報告されている。

しかし、そのほとんどが移植早期から1年以内の腸内細菌叢の変化に着目した報告であり、移植後晩期合併症である慢性GVHDや二次発がんなど移植後晩期合併症との関係性については明らかになっていない。

我々は、移植後長期生存者の腸内細菌層の変化に着目し、移植後合併症との関連性を明らかにした。

本研究は、同種造血幹細胞移植後1年以上生存している59人の長期移植患者を対象とし、年齢、性別を対応させた健常コントロール(59名)との腸内細菌叢の比較を16S rRNAベースのメタゲノム解析を用いて行った。

その結果、移植後長期生存者の腸内微生物叢は健常コントロールと比較して、 α 多様性の低下と、 β 多様性の変化が認められた。

特に、移植後長期生存者ではBacteroidetes門が増加する一方で、Actinobacteria門やFirmicutes門が有意に低下していた。

この腸内細菌叢の変化は、移植後の時期にかかわらずすべての時期で確認され、改善や、増悪の傾向は認めなかった。また、性別や年齢でも変化が見られなかった。

このことから、移植後腸内細菌叢は健常人と同じ生活を行っているにもかかわらず長期にわたって回復しないことが確認された。

また、腸内細菌叢に影響する外的要因であるプロバイオティクスと抗生物質の使用も腸内細菌叢に有意な影響を与えず、外的要因で容易に変化しない安定性を得ていることも確認した。

A series of horizontal dashed lines for writing, starting below a solid top line and ending above a solid bottom line.

1-3 若年健常者におけるがん抗原特異的細胞性免疫応答

TAA-specific cellular immune responses in young adults

○下門 遥(Shimokado Haruka)¹⁾、鐘ヶ江 瑞稀¹⁾、高田 恭平¹⁾、中田 潤¹⁾、西田 純幸²⁾、藤木 文博³⁾、岡 芳弘⁴⁾、杉山 治夫⁵⁾、尾路 祐介¹⁾

1)大阪大学 大学院医学系研究科 生体病態情報科学

2)大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

3)大阪大学 大学院医学系研究科 癌ワクチン療法学

4)大阪大学 大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学

5)大阪大学 大学院医学系研究科 癌免疫学

年齢はがん発症の最も強い危険因子のひとつである。体内には日々多くのがん細胞が発生するが、免疫監視機構により除去され臨床的ながんを発症しないと考えられている。しかしながら若年健常者におけるがん抗原特異的な免疫応答の詳細については明確ではない。本研究では、若年健常者 9名(年齢22～30歳、男性 3名、女性 6名、HLA-A*24:02を有する)の末梢血単核球 PBMC における癌抗原 WT1、NY-ESO-1、eEF2、PD-L1に対する細胞性免疫応答を ELSIPOT アッセイにより解析した。9名のうち8名のPBMCがペプチド刺激無しにTNF- α 優位、残りの1名のPBMCがIFN- γ 優位にサイトカインを産生・分泌した。9名全員のPBMCがペプチド抗原刺激特異的にいずれかのエピトープに対してTh1タイプのサイトカインであるIFN- γ またはTNF- α およびTh2タイプのサイトカインであるIL-10を産生・分泌した。これらのサイトカイン産生のパターンは様々で、30項目のクラスタリング解析により9名は3群に分けられた。また、興味深いことにエピトープによりペプチド抗原刺激特異的に優位に産生・分泌するサイトカインが異なっていた。ペプチドワクチン癌免疫療法に用いるWT1-235 CTL エピトープに対してはTNF- α 優位であったが他の複数のエピトープに対してはIL-10優位であった。これらの結果は、若年健常者においてがん抗原特異的な細胞性免疫応答が様々なバリエーションで存在すること、さらにこれらの細胞性免疫応答は抗原エピトープによりタイプが異なる可能性があることを示す。

A series of horizontal dashed lines for writing, starting below a solid top line and ending above a solid bottom line.

1-4 CD19およびCD37を標的とする dual CAR-T 細胞療法の開発

Development of Dual CAR-T cells targeting CD19 and CD37

○竹内 裕貴 (Takeuchi Yuki)¹⁾、今井 奏衣¹⁾、寺倉 精太郎¹⁾、尾崎 正英¹⁾、安達 慶高¹⁾、
奥野 真吾²⁾、葉名尻 良¹⁾、村田 誠¹⁾、清井 仁¹⁾

1)名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

2)公立陶生病院 血液・腫瘍内科

【背景】 CD19抗原に対するキメラ抗原受容体遺伝子導入 T (CAR-T) 細胞療法は、難治性 B 細胞性腫瘍に対し高い治療効果を示している。その一方で CAR-T 細胞療法により一旦寛解を達成した患者でも約半数が再発することが報告されている。その一因として CD19 抗原喪失による免疫回避が指摘されており、複数抗原を同時に標的とする CAR-T は標的抗原のエスケープリスクを低減させ、治療の有効性を高める可能性がある。そこで我々は、CD19 と CD37 を同時に標的とする CAR-T 細胞を開発し、抗腫瘍効果を評価することを目的として本研究を行った。

【方法】 CD19 CAR 遺伝子および CD37CAR 遺伝子を発現させるため、それぞれ設計、パッケージングした2種類の lentivirus vector を作成した。それらを単独および同時での T 細胞への遺伝子導入を行い CD19 もしくは CD37 single CAR-T 細胞、さらに dual targeting CAR-T 細胞を作成し、in vitro における CD19 または CD37 発現腫瘍細胞株に対する抗腫瘍効果を評価した。また、CD19 あるいは CD37 を発現しない細胞を含んだ細胞株を作成し、single CAR-T および dual targeting CAR-T 細胞療法それぞれの効果を検討した。

【結果】 CD19CAR、CD37CAR の単独および同時遺伝子導入により CD19 または CD37 single CAR-T 細胞、および各 single CAR-T 細胞と CD19、CD37 bispecific CAR-T 細胞の3分画を含む dual targeting CAR-T 細胞を作成した。dual targeting CAR-T 細胞において、CD19、CD37 抗原を両方あるいは単独で発現する腫瘍細胞株に対して IFN- γ 、IL-2 の産生を認めた。細胞内リン酸化タンパク質染色による評価では、CD19、CD37 両抗原陽性 B 細胞腫瘍による刺激に対して、dual CAR-T 細胞と各 single CAR-T 細胞で同等のシグナル伝達を認めた。CD19、CD37 両抗原陽性 B 細胞腫瘍細胞株に対する細胞傷害効果は各 single CAR-T 細胞と同等であった。さらに、CD19 および CD37 の抗原発現が不均一な腫瘍に対しては、dual CAR-T 細胞は各 single CAR-T 細胞よりも有意に優れた細胞傷害効果を示した。

【結論】 CD19、CD37 dual targeting CAR-T 細胞は、CD19 および CD37 両抗原陽性細胞株の双方に対する抗腫瘍効果を認めた。また CD19、CD37 を一部発現しない細胞株に対して、in vitro においてエスケープ現象を予防することが示され、難治性 B 細胞腫瘍に対する有効な治療法となる可能性が示唆された。現在、in vivo において更なる検討をおこなっている。

A series of horizontal dashed lines for writing.

2-1 がん治療用 HSV-1 の効果発現に必要な自然免疫コンポーネント

Innate immune components critical to the effect of oncolytic virus therapy with HSV-1

○内田 俊平¹⁾(Uchida Shumpei)¹⁾、瀬谷 司²⁾、審良 静男³⁾、佐藤 克明⁴⁾、藤堂 具紀⁵⁾、
門脇 則光¹⁾

1) 香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学

2) 青森大学 青森ねぶた健康研究所

3) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

4) 宮崎大学 医学部 感染症学講座 免疫学分野

5) 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野

【背景・目的】 遺伝子組換えがん治療用ウイルス (oncolytic virus) は、正常細胞内で複製せず腫瘍細胞内で選択的に複製して直接的な殺細胞効果を発揮するとともに、腫瘍細胞の immunogenic cell death の誘導やウイルス自体による自然免疫系の刺激により腫瘍巢の免疫抑制環境を打破し、Cancer-Immunity Cycle を効率よく回転させると考えられる。実際に第三世代の遺伝子組換え herpes simplex virus (HSV)-1 である G47Δ は難治性神経膠腫に対して高い治療効果を示しており、さらに多くの癌種への応用が期待されている。HSV-1 がマウス腫瘍細胞株に感染しにくいいため、マウス in vivo の実験系を用いた HSV-1 ウイルス療法の免疫学的な解析が困難であったが、HSV-1 の感染に必要な受容体であるヒト nectin-1 をマウス腫瘍細胞株に発現させることにより、in vivo で本治療を行うことのできる動物実験モデルを確立した。各種の免疫コンポーネントを欠失したマウスを用いることにより、HSV-1 ウイルス療法の in vivo における免疫学的作用機序の本質を明らかにすることを目指した。

【方法】 C57BL/6 マウス由来の悪性黒色腫細胞株 B16、悪性リンパ腫細胞株 EL4 にヒト nectin-1 を発現させた B16-nectin-1、EL4-nectin-1 をマウスの両側腹部皮下に移植し、腫瘍の生着を確認したのちに片側の腫瘍のみに T-01 (G47Δ と同様の遺伝子改変を施した HSV-1) 2×10^6 PFU (plaque-forming unit) を2日おきに2回腫瘍内に直接投与して、経時的に腫瘍の大きさを測定した。また同様の実験を細胞質 DNA センサー経路のアダプター分子である STING のノックアウトマウス、Toll 様受容体 (TLR) のアダプター分子である MyD88 のノックアウトマウス、ジフテリア毒素投与で一時的に plasmacytoid DC (pDC：形質細胞様樹状細胞) を除去できるマウスを用いて行った。

【結果】 T-01 非感受性である B16、EL4 は、ヒト nectin-1 の遺伝子導入により in vitro で T-01 による殺細胞効果を示した。C57BL/6 マウスに形成した皮下腫瘍の片側に T-01 を投与すると、投与側の腫瘍の縮小のみならず非投与側の腫瘍の有意な縮小も認められた。非投与側の腫瘍では T-01 ウイルスは検出されなかった。STING ノックアウトマウスでは非投与側の治療効果が有意に残存しているものの減弱し、MyD88 ノックアウトマウスと pDC 除去マウスでは非投与側の治療効果が著しく減弱した。

【考察】 がん治療用 HSV-1 を用いたウイルス療法は、投与部位への直接的な殺細胞効果に加えて、STING 経路や TLR 経路を介して惹起される全身性の抗腫瘍免疫反応によって、遠隔部位への抗腫瘍効果をもたらすと考えられた。また HSV-1 刺激により大量の I 型インターフェロンを産生する pDC は、HSV-1 による抗腫瘍免疫の誘導に重要であると考えられた。

A series of horizontal dashed lines for writing, starting below a solid top line and extending to the bottom of the page.

2-2 CAR-T 治療後に B 細胞無形成の早期消失を認め 同種骨髄移植を実施した再発 B 細胞性急性リンパ性白血病の 1 例

A pediatric case with relapsed B-ALL who received allo-BMT due to early loss of B cell aplasia after CD19 CAR-T therapy

○湊 苑子 (Minato Sonoko)¹⁾、牛腸 義宏¹⁾、寶月 啓太¹⁾、坂口 大俊¹⁾、井口 晶裕¹⁾、
出口 隆生¹⁾、内山 徹²⁾、小野寺 雅史²⁾、富澤 大輔¹⁾、松本 公一¹⁾

1) 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

2) 国立成育医療研究センター 研究所 成育遺伝研究部

【はじめに】 CD19 標的 Chimeric antigen receptor-T (CAR-T) 治療は、再発 / 難治 CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) / びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する免疫療法として導入され、近年、リアルワールドエビデンスが報告されている。B 細胞無形成 (BCA) は CAR-T 治療の持続的効果を反映し、BCA の早期消失は再発の危険因子であり、計画的同種造血細胞移植 (allo-HCT) の適応ともされている。

【症例】 生後 8 か月に乳児白血病 (MLL 再構成なし) を発症し、MLL98 プロトコールで治療を行った。治療終了後 6 か月 (3 歳時) で第一再発 (晩期骨髄単独再発) を認め、UKALL 型再発 ALL 療法で治療を行った。寛解導入療法後 MRD 陰性であったため allo-HCT なしで治療継続したが、維持療法中に第二再発 (骨髄単独再発) を認め、CAR-T 治療の適応となった。オンコピン・プレドニン・ロイナーゼの 3 剤による治療 (VPL 療法) で寛解を認めた。アフエレーシスを施行し、VPL 療法で橋渡しし、フルダラビンとシクロフォスファミドからなるリンパ球除去療法の下、チサゲンレクルユーセル輸注 (3.5×10^6 cells/kg) を行った。輸注前骨髄は血液学的寛解かつフローサイトメトリー (FCM) 法 -MRD 陽性 (0.02%) であった。輸注後の合併症として ASTCT grade 1 のサイトカイン放出症候群および CTCAE grade 4 の白血球減少を認めた。輸注後 28 日目と 58 日目の骨髄検査では寛解維持と FCM-MRD 陰性を確認した。FCM にて末梢血中の CAR-T 細胞を追跡し、輸注後 7 日目および 22 日目には検出されたが、58 日目には検出できなくなった。同時に、28 日目には末梢血の BCA が維持されていたが、58 日目には末梢血中に B 細胞出現 (BCA 消失) を認めた。BCA 早期消失は再発リスク因子であり、本症例は allo-HCT 歴なく、臓器障害もなく、かつ調整を進めていた非血縁ドナーが存在したため、寛解状態での allo-HCT を計画した。ブリナツモマブ 1 サイクル後、移植前骨髄は FCM-MRD 陰性であった。輸注後約 4 か月 (6 歳 3 か月時) で全身放射線照射 (12Gy) とメルファラン 180 mg/m^2 による前処置を行い、HLA8/8 アリルー致非血縁者間骨髄移植を行った。Grade 1 急性 GVHD 以外に大きな急性合併症を認めなかった。現在、移植後 8 か月経過し、全身状態良好かつ再発なく経過している。

【結語】 CAR-T 治療後に BCA 早期消失を認めた症例に対して allo-HCT を実施することで良好な経過を得ることができた。CAR-T 治療後の allo-HCT の適応として、輸注後 28 日目の MRD 陽性、輸注後 6 か月以内の BCA 消失、MLL 再構成 ALL での lineage switch 症例などが提唱されているが、移植歴の有無、移植関連合併症リスク、利用可能なドナーソースなどを考慮する必要があり、治療最適化に向けて、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

A series of horizontal dashed lines for writing.

2-3 刺激抗体と複合サイトカインにより 増幅したヒトNK細胞の遺伝子発現および機能解析

Transcriptomic and Functional Alterations of Human NK Cells Expanded by Stimulatory Antibodies and Multiple Cytokines

○久保 暢大 (Kubo Nobuhiro)、馬場 みのり、申 将守、細貝 亮介、岩淵 晴子、今村 勝、
今井 千速
新潟大学 医歯学総合研究科 小児科学分野

【背景】 Natural Killer (NK) 細胞による免疫細胞療法は再発難治血液腫瘍疾患への効果が期待されている。B 細胞性腫瘍に対する CD19 標的キメラ抗原受容体遺伝子 (CAR) の導入などの遺伝子改変も試みられている。NK 細胞による免疫治療の臨床応用には NK 細胞の体外増幅が必須であるが、体外増幅により NK 細胞の性質は変化する。今回我々はフィーダー細胞を用いずにヒト NK 細胞の体外増幅と遺伝子改変を行い、採血分離した直後の NK 細胞と増幅された NK 細胞の性質を比較した。

【方法】 末梢血単核球を健常成人より採取して CD2/NKp46 刺激抗体およびサイトカイン (IL-2, IL-12, IL-18, IL-21) を加え、ウシ胎児血清 10% 含有培地を用いて体外増幅を行った。分離直後および増幅後にフローサイトメトリーで NK 細胞の割合および表面マーカーを比較した。また、分離直後と増幅後の RNA を抽出し RNA-seq 解析を行い、K562 に対する脱顆粒と細胞障害活性を比較した。レトロウイルスベクターを用いた緑色蛍光タンパク質 (GFP) の遺伝子導入率を比較した。

【結果】 増幅開始前に $16.8 \pm 9.2\%$ であった NK (CD56+ CD3-) 細胞割合は 10 日後に $82.4 \pm 9.7\%$ 、21 日後に $91.2 \pm 7.5\%$ に上昇し、NK 細胞数は 10 日後に 75.0 ± 57.1 倍、21 日後に $1,549 \pm 880$ 倍 ($n=14$, 平均 \pm 標準偏差) まで増加した。培養後には NKp30, NKp44, NKG2D, 2B4, CD25 などの表面発現が増加した。分離直後と培養後の RNA シークエンスの主成分分析 (PCA) では、PC1 78.41%、PC2 8.59% であった。培養後にアップレギュレーションされた遺伝子は 3,027、ダウンレギュレーションした遺伝子は 2,784 であった。活性化や細胞障害につながる遺伝子発現の増加がみられ、サイトカインレセプターなどの遺伝子発現が減少した。K562 に対する脱顆粒は、分離直後では $10.2 \pm 1.2\%$ で CD107a が陽性であったが、培養後では陽性率は $29.2 \pm 5.8\%$ と増加した ($p < 0.05$)。4 時間の細胞障害活性は ET 比 8:1 および 1:1 で培養前がそれぞれ $49.8 \pm 3.1\%$ 、 $13.0 \pm 4.0\%$ であったが、増幅後では $75.1 \pm 3.2\%$ 、 $30.2 \pm 4.6\%$ ($p < 0.001$, $p < 0.01$) であった。遺伝子導入では増幅開始 3 日目、6 日目および 10 日目に遺伝子導入を行い NK 細胞中の GFP 陽性率はそれぞれ $68.7 \pm 11.4\%$ 、 $65.7 \pm 14.7\%$ 、 $77.4 \pm 6.7\%$ であった。GFP 陽性 NK 細胞数は遺伝子導入時の NK 細胞数の 5.7 ± 1.5 倍、 56.4 ± 14.1 倍、 12.7 ± 5.8 倍まで増加した ($n=3$)。

【結語】 本研究で用いた培養法により NK 細胞の増幅と活性化、レトロウイルスによる遺伝子導入が可能であり、CAR-NK 細胞の作成にも応用可能と考える。

A series of horizontal dashed lines for writing.

2-4 CAR-T細胞の機能性におけるCD8分子の役割

The role of CD8 molecule involved in the functionality of T cells redirected with chimeric antigen receptor

○小西 達矢 (Konishi Tatsuya)¹⁾、越智 俊元¹⁾²⁾、平川 直樹¹⁾、丸田 雅樹¹⁾、宮崎 幸大¹⁾、谷本 一史¹⁾、安川 正貴²⁾³⁾、竹中 克斗¹⁾

1) 愛媛大学 大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学講座

2) 愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 免疫制御学部門

3) 愛媛県立医療技術大学

【背景】 T細胞受容体(TCR)の共受容体であるCD8分子は、標的細胞に発現するHLA class I分子の α 3ドメインと結合することで、T細胞におけるTCRからのシグナル伝達を増強すると考えられている。しかし、キメラ抗原受容体(CAR)導入T細胞(CAR-T細胞)におけるCD8分子の役割は未だ不明である。本研究では、TCR欠損CD8陰性T細胞株(Jurkat 76)に、CAR及びCD8分子をそれぞれ遺伝子導入したT細胞を用いて、CAR-T細胞の機能に関わるCD8分子の役割を解析した。

【方法】 HLAペプチド複合体と非HLAペプチド複合体をそれぞれ標的抗原モデルとして用いた。5種類のHLA-A*02:01/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅(A2/NY-ESO-1₁₅₇)特異的一本鎖抗体(scFv)と、5種類のCD19特異的scFvを用いて、第2世代CAR遺伝子(CD28 ζ)を作製した。そして、それぞれのCAR遺伝子を、Jurkat 76およびCD8を発現させたJurkat 76へ個別に導入して、異なる20種類のCAR-T細胞株を樹立した。また、A2/NY-ESO-1₁₅₇特異的TCR遺伝子を導入したTCR-T細胞株も樹立した。これらのT細胞株の標的結合性・標的反応性・活性化シグナルを比較解析しながら、CAR-T細胞におけるCD8分子の役割を検討した。標的結合性の評価には、A2/NY-ESO-1₁₅₇テトラマーおよび可溶性CD19ダイマーを用いた。また、標的細胞と各T細胞株とを共培養して、各T細胞株におけるCD69分子の発現およびLckのリン酸化レベルを比較検討することにより、標的反応性の評価を行った。

【結果】 A2/NY-ESO-1₁₅₇を標的としたとき、CD8分子はTCR-T細胞の標的結合性を増強したが、CAR-T細胞の標的結合性には影響しなかった。その一方で、CD8分子を発現するA2/NY-ESO-1₁₅₇特異的TCR-T細胞およびCAR-T細胞は、CD8分子を発現しない場合と比較して、標的抗原に対してより強い活性を示した。CD19特異的CAR-T細胞でも同様に、CD8分子は標的結合性に影響しない一方、標的抗原に対するCAR-T細胞の反応性を増強した。さらに、CD8分子を発現するCD19 CAR-T細胞において、標的細胞のHLA class I分子の発現の有無は、その反応性にほとんど影響しなかった。重要なこととして、TCR-T細胞および各CAR-T細胞を標的細胞と共培養すると、CD8を発現するTCR-T細胞およびCAR-T細胞において、Lck(Tyr394)のリン酸化レベルがさらに上昇した。

【結論】 TCR欠損T細胞株を用いた検討の中で、CAR-T細胞におけるCD8分子は、HLA class I分子との結合性に関係なく、CAR-T細胞の標的反応性を高めた。このことは、CD8分子がLck分子を動員して、細胞内シグナルを増幅する役割を担う可能性を示唆する。本研究結果は、抗腫瘍免疫応答を最適化させる次世代CARの開発に有用であると考えられる。

A series of horizontal dashed lines for writing, starting below a solid top line and extending to the bottom of the page.

3-1 type I NKT 細胞における OX40 の関与機構の検討

The role of OX40 signaling in type I NKT cells

○青島 萌乃歌 (Aoshima Honoka)、清水 佳奈子、山崎 哲、藤井 眞一郎
国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム

OX40は腫瘍壊死因子受容体 (tumor necrosis factor receptor ; TNFR) スーパーファミリーの一つで、主に T 細胞、特に活性化 T 細胞、制御性 T 細胞 (Treg) に発現する、T 細胞共刺激分子であり、T 細胞の増殖や生存、エフェクター機能の増強に働く。一方、制御性 T 細胞に対してはその機能を抑制することが報告されている。そのため、抗 OX40 アゴニスト抗体は抗腫瘍免疫に作用することが期待され、現在抗腫瘍免疫療法として治験が行われている。NKT 細胞は、自然免疫に属する NK 受容体と T 細胞受容体 (TCR) を有する細胞で、抗原提示細胞に発現する CD1d 上の糖脂質を認識して活性化する。type I NKT 及び type II NKT 細胞に分類されるが、特に type I NKT 細胞は invariant TCR Va 鎖を有するため iNKT 細胞と呼ばれ、活性化すると大量のサイトカインを産生し、感染免疫、腫瘍免疫における免疫を調整するアジュバント機能を有する細胞として機能する。この iNKT 細胞の活性化を利用した抗がん免疫療法が臨床で応用されているが、iNKT 細胞において OX40 のシグナルがどのように作用するかについてはこれまで殆ど報告がない。本研究では iNKT 細胞の活性化において、OX40 シグナルがどのような影響を与えるか、さらに iNKT 細胞の活性化を利用した抗がん免疫療法における OX40 シグナルの意義について検証することを目的とする。マウス iNKT 細胞株を用いた in vitro 試験での OX40 シグナルのもたらす効果及び in vivo 実験として α -GalCer を付加した CD1d 発現細胞を免疫したマウスにおける iNKT 細胞の応答を検討したので本学会において発表する。

3-2 PiggyBac トランスポゾンを用いた TCR 遺伝子導入 T 細胞の開発

Development of TCR-gene modified T cells using PiggyBac transposon

○木村 実茂 (Kimura Saneshige)¹⁾²⁾、西尾 信博³⁾⁴⁾、勝山 直哉¹⁾、鈴木 哲³⁾、岡村 文子⁵⁾、
 一戸 辰夫⁶⁾、高橋 義行⁴⁾、赤塚 美樹¹⁾

1)名古屋大学 大学院医学研究科 分子細胞免疫学

2)名古屋大学 医学部 医学科

3)名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先端医療臨床研究支援センター

4)名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学

5)愛知県がんセンター 研究所 腫瘍免疫制御 TR 分野

6)広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

【はじめに】昨今の遺伝子改変 T 細胞療法における遺伝子導入法の主流はレンチウイルスベクターないしはレトロウイルスベクターによるものである。ウイルスベクターは遺伝子導入効率が高いが、生きたウイルスを用いるため製造コストが高いことが課題である。PiggyBac トランスポゾンは非ウイルス性ベクターで扱いが容易かつ安価とされ、国内外でキメラ抗原受容体導入 T 細胞の製造に用いられ始めている。本研究では PiggyBac トランスポゾンが T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子の導入にも応用可能かを検討した。

【方法】遺伝子導入効率の検討には CMV pp65 蛋白に存在する HLA-A24 拘束性エピトープ QYDPVAALF を認識する TCR、および HLA-A24 拘束性マイナー抗原である ACC1 (DYLQY/CVLQI) を認識する TCR を用いた。CD19 CAR-PiggyBac トランスポゾンより CAR コンストラクト部分を除去し、ここに①ヒトコドン適正化のみの TCR、②TCR 定常領域をマウス化したもの、③マウス化に加え TCR-BC1 に対する siRNA 遺伝子の配列 (siTCR[®]: タカラバイオより供与) を併用したものを搭載した。末梢血 T 細胞への遺伝子導入は Morita ら (Mol Ther Methods Clin Dev. 2017; 8: 131-140.) の方法に従って実施した。電気穿孔後 2 週間の時点で遺伝子導入効率や TCR 発現強度、導入細胞の細胞形質などを評価した。

【結果・考案】5名の健康人より末梢血を採取し、1群当たり $5.9 \sim 10 \times 10^6$ 個の末梢血単核球に3種類のベクターをそれぞれ遺伝子導入した。フィーダー細胞を交換する7日目まで総細胞数は減少したが、1例を除きその後増殖した。各ベクターにより T 細胞の増殖に差があったものの、一定の傾向は認められなかった。しかし CMV テトラマー陽性細胞割合を検討するとマウス化 + siTCR (平均値 29.4%)、次いでマウス化のみ (平均値 23.2%)、コドン適正化のみ (平均値 13.4%) の順に良好な傾向が認められた。さらにテトラマー陽性細胞について、体内生存率が高いとされる T_{SCM} 細胞の表面形質 (CD45RA 陽性および CCR7 陽性) をもつ細胞比率を評価したところ、TCR 取得元の CMV 特異的クローンは著しく低く、対して PiggyBac トランスポゾンを導入した T 細胞では半数前後が T_{SCM} の表現形質を示した。

以上より、PiggyBac トランスポゾンによって CAR のみならず、TCR も効率良く発現できることが確認された。また TCR 定常領域のマウス化、および siTCR の追加組込は導入 TCR の発現割合を相加的に増加しうること、さらに発現強度も高める (データ示さず) ことが分かった。Morita らは PiggyBac で導入された CD19 CAR-T 細胞の多くが T_{SCM} の表現形質を保持することを報告したが、本研究では TCR 導入においても同様の結果が得られたため、実際に養子免疫に応用した場合、良好な体内増殖・長期生存が期待される。

A series of horizontal dashed lines for writing, starting below a solid top line and extending to the bottom of the page.

3-3 CD116陽性骨髄系腫瘍に対する GMR CAR-T 療法 FIH 医師主導治験

A first-in-human clinical trial of GMR CAR-T for CD116 positive myeloid malignancies

○齋藤 章治 (Saito Shoji)、田中 美幸、中沢 洋三
信州大学 医学部 小児医学教室

再発難治骨髄系腫瘍の予後は不良であり、新規治療法の開発が求められている。われわれは、骨髄系腫瘍に高発現する GM-CSF レセプター (GMR) を標的とした、新規の CAR-T 細胞 (GMR CAR-T) を開発した。GMR α 鎖である CD116 は、骨髄系腫瘍の中でも特に急性骨髄性白血病 FAB 分類: M4・M5、および若年性骨髄単球性白血病と慢性骨髄単球性白血病において高発現が認められた。また、GMR CAR-T 細胞は、前臨床試験モデルにおいて、CD116 陽性骨髄系腫瘍に対し優れた抗腫瘍効果と安全性を示した。これらの結果を受けて、2021 年 3 月から難治性骨髄系腫瘍に対する GMR CAR-T 療法の FIH 医師主導治験を信州大学医学部附属病院にて開始した。

本治験は、phase I / II・単施設・非盲検・用量漸増試験であり、CD116 を高発現する骨髄系腫瘍のうち、寛解導入不能もしくは移植後再発の症例を対象とする。主要評価項目は GMR CAR-T 療法の安全性・有効性と CAR-T 細胞の薬物血中動態とした。*piggyBac* トランスポゾン法を用いて CAR 遺伝子を導入し、当院に設置する細胞プロセッシングセンター内で、GMR CAR-T 細胞を作製する。コホート 1 は成人、コホート 2, 3 は成人と小児患者の両方を対象とし、輸注細胞数は、コホート 1 と 2: 3×10^5 /kg、コホート 3: 1×10^6 /kg とした。リンパ球除去化学療法 (フルダラビン + シクロホスファミド) の後に GMR CAR-T 細胞を輸注し、輸注後 day 56 までに造血幹細胞移植を行う。現在コホート 1 の対象患者の受け入れを行っている。本治験にて GMR CAR-T 細胞の安全性・有効性を明らかにしていく。

A series of horizontal dashed lines for writing.

3-4 ALL に対する piggyBac トランスポゾン遺伝子改変 CD19CAR-T 細胞療法 の臨床第1相試験

Phase I study of CD19 chimeric antigen receptor-T cells generated by the piggyBac transposon vector for acute lymphoblastic leukemia

○西尾 信博(Nishio Nobuhiro)¹⁾²⁾、葉名尻 良³⁾、石川 裕一³⁾、村田 誠³⁾、片岡 伸介²⁾、谷口 理恵子²⁾、成田 敦²⁾、村松 秀城²⁾、高橋 義行²⁾

- 1) 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部
- 2) 名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学
- 3) 名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

【緒言】 CD19を標的とするキメラ抗原受容体T細胞(CD19. CAR-T細胞)は、再発/難治のB細胞性血液悪性腫瘍の患者において高い寛解率をもたらした。この治療が世界的に、特に発展途上国において普及するための障壁の1つは、その高い製造コストである。我々は、安価で高い臨床効果を発揮するCAR-T細胞療法の開発を目的とし、piggyBacトランスポゾンを用いた非ウイルス遺伝子導入法を用いたCAR-T細胞を開発し、CD19. CAR-T細胞の毒性、最大耐用量および臨床効果を明らかにするために臨床試験を開始した(jRCTa040190099)。

【方法】 今回、再発・難治性のB前駆体急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)患者に対する自家CD19. CAR-Tの安全性と有効性を評価したコホート1の結果を報告する。

CD19. CAR 発現トランスポゾンベクターと piggyBac トランスポザゼ発現ベクターを用いて、CD19. CAR-T細胞を作製する。この第I相試験は、修正3+3デザインで、小児および成人の再発/難治性のB-ALL患者3-12名を対象とする。コホート1(16~60歳)および2(1~15歳)では、CAR-T細胞 1×10^5 個/kgが投与される。コホート3、4(ともに1~60歳)では、それぞれ 3×10^5 個/kg、 1×10^6 個/kgのCAR-T細胞が投与される。全例に $25 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ のフルダラビンと $250 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ のシクロホスファミドを3日間投与し、その後CAR-T細胞を単回投与する。

【結果】 コホート1で3名の患者が登録され、 1×10^5 個/kgのCAR導入T細胞が投与された。全例が同種造血幹細胞移植の既往があった。1) グレード4以上の非血液毒性、2) グレード4以上のサイトカイン放出症候群(CRS)、3) グレード4の移植片対宿主病(GVHD)、または4) CAR-T注入後4週間以内にグレード2に改善しないグレード3の非血液毒性およびグレード3のCRS、として定義される用量制限毒性(DLT)は認められなかった。グレード3以上の非血液学的有害事象の発生はなかった。CRSは1例に認められ(グレード1)、CAR-T細胞の髄液への浸潤が認められた。輸注後28日目に完全奏効が1例、不完全な血液学的回復を伴う完全奏効が1例に認められた。この2名はその後輸注後26カ月、16カ月と完全奏効を維持している。あと1例の患者では28日目に分子学的に再発し、その後血液学的な再発が見られた。血清サイトカイン値の上昇は全例で認められ、そのピークは輸注後7~21日目であった。

【結論】 piggyBacトランスポゾン遺伝子改変CD19. CAR-T細胞療法は、本研究のコホート1において安全で、DLTを発症した患者はいなかったためコホート2へ移行した。すでに予定3例の投与を終了しており、コホート2の3例を追加した安全性情報も報告する予定である。

A series of horizontal dashed lines for writing, starting below a solid top line and ending above a solid bottom line.

3-5 WT1 キラーペプチドを用いた小児白血病患者における免疫応答の解析

Immune Responses induced by a WT1 peptide vaccine for pediatric acute leukemia patients

○橋井 佳子 (Hashii Yoshiko)¹⁾、岡 芳弘²⁾、尾路 祐介³⁾、保仙 直毅⁴⁾、中島 博子⁵⁾、
藤木 文博⁵⁾、森本 創世子²⁾、Alzaaqi Shouq³⁾、池島 彩香³⁾、中田 潤³⁾、
西田 純幸⁶⁾、坪井 昭博⁷⁾、杉山 治夫⁵⁾

- 1) 大阪国際がんセンター 小児科
- 2) 大阪大学 癌幹細胞制御学寄附講座
- 3) 大阪大学 生体病態情報科学講座
- 4) 大阪大学 血液腫瘍内科
- 5) 大阪大学 癌免疫学 共同研究講座
- 6) 大阪大学 呼吸器・免疫内科学講座
- 7) 大阪大学 癌ワクチン療法学寄附講座

【目的】 WT1 遺伝子は白血病の成り立ちに重要な役割を果たしており、がん抗原として高い抗原性をもつ。今回我々は小児急性白血病患者に対し同種移植後に WT1 ペプチドワクチンの投与によって生じた液性および細胞性免疫と予後との関連をあきらかにする。

【方法】 小児急性白血病再発高リスク患者 17 人を対象に、WT1 ペプチドワクチンを allo-SCT 後に接種する第 II 相多施設共同臨床試験をおこなった。接種ペプチドは 15 名が改変型 WT1 (235m)、2 名が自然型 WT1 (126) であった。接種ははじめの 12 回は 1 週間に 1 回、その後は 2 ~ 3 週間に 1 回接種し、接種開始後 1 年以上は 1 ヶ月に 1 回接種し、3 年以上継続した。アジュバントはモンタナイドを用いた。WT1 特異的キラー T 細胞 (WT1-CTL) 割合、遅延型過敏反応 (DTH)、WT1 特異的抗体、リンパ球からのインターフェロン γ (IFN- γ) 産生からなる免疫パラメーターと予後との関連性を検討した。

16 週間以内の WT1-CTL 割合がワクチン開始時と比較して 2 倍以上の増加もしくはワクチン開始後 12 週時点の DTH が陽性例を WT1 specific immune responder とした。いずれも陰性例を WT1 specific immune nonresponder とした。さらに 1 年間寛解を維持した症例を clinical responder、再発もしくは死亡した症例を nonclinical responder とした。

【成績】 WT1 specific immune responder (n=14) では 3 年 overall survival は 85.7% (95% CI, 57.3-96.4%)、nonresponder (n=3) は 0% であり immune responder では nonresponder と比較して有意に (p=0.0002) 予後が良好であった。またリンパ球からの IFN- γ 産生は clinical responder では nonresponder より高値であった。また WT1 特異的 IgG 抗体陽性例は 5 例中 4 例で生存が認められた。

【結論】 予後良好例では IFN- γ 産生など CD8 陽性 T 細胞が機能し、かつ CD4 陽性細胞による CD4T 細胞ヘルプが働いたと考えられる。

A series of horizontal dashed lines for writing.

3-6 当科における CAR-T 細胞療法の治療成績

Real World Experience of CAR-T treatment targeting CD19

○福島 健太郎(Fukushima Kentaro)、上田 智朗、日野 彬央、草壁 信輔、数藤 孝雄、藤田 二郎、加藤 恒、保仙 直毅
大阪大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

【緒言】 再発難治性 DLBCL に対する CD19 を標的とした CAR-T 療法としてチサゲンレクルユーセル(キムリア[®]、Tisa-cel)が実臨床で使用可能となり約2年が経過する。当院では2019年4月より実施可能施設となり、治療成績向上のため適応症例を慎重に検討し治療をおこなってきた。今回は実臨床における治療成績と、治療成績向上のための課題について報告する。

【方法】 当院で行なったキムリア[®]19例について、リンパ球除去療法の種類、治療成績およびサイトカイン放出症候群、ステロイドの投与の有無による予後への影響につき、後方視的解析をおこなった。

【結果】 Tisa-cel 投与前のリンパ球除去療法はシクロホスファミドおよびフルダラビン(18例)ベンダムスチン単剤(1例)でおこなった。Tisa-cel 療法後の観察期間中央値は219日(16~570日)で、年齢の中央値は65歳(53~74歳)、男性9例、女性10例であった。1年生存率は81.7%であった。19例のうち15例は部分寛解または寛解が得られた。5例は Tisa-cel 投与後早期再発しうち2例は救済的同種造血細胞移植(血縁 HLA 半合致移植)を行い寛解し生存している。2例は病勢進行のため死亡した。サイトカイン放出症候群は19例中18例に認め、トシリズマブの投与を必要とした。トシリズマブでコントロール困難な症例につきメチルプレドニゾロンの投与をおこなった。

短期の観察であるが、メチルプレドニゾロンの投与は明らかな再発の増加を示していないものと考えられた。Tisa-cel 投与による合併症としては、前述のサイトカイン放出症候群の他に、汎血球減少、低フィブリノーゲン血症、低ガンマグロブリン血症が観察された。血小板減少が高度な症例については、血小板輸血およびトロンボポエチン受容体作動薬の投与が有効であり、外来にてマネジメント可能であった。

【結語】 化学療法抵抗性の再発難治 DLBCL に対して良好な成績を示した。特に、70歳以上の自家移植困難症例については、QOL を維持しながら治療を完遂できるものと考えられた。1回目の化学療法にて再発した症例のより早期の CAR-T 療法の有効性も報告されており、早期化学療法抵抗性症例の CAR-T 療法の適応および長期予後、再発時の同種移植の効果はまだまだまとまった治療戦略はなく、今後症例の蓄積が必要と考えられた。

A series of horizontal dashed lines for writing.

A series of horizontal dashed lines for writing.

協賛企業一覧

共催セミナー

中外製薬株式会社
ミヤリサン製薬株式会社
ヤンセンファーマ株式会社

広告 Web 配信

株式会社カーク
メルク株式会社
第一生命保険株式会社

プログラム広告

旭化成ファーマ株式会社
アステラス製薬株式会社
アムジェン株式会社
大原薬品工業株式会社
サーモフィッシャーサイエンティフィック
ライフテクノロジーズジャパン株式会社
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
住友ファーマ株式会社
武田薬品工業株式会社
日本新薬株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
ファイザー株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
ミルテニー バイオテック株式会社
JCR ファーマ株式会社

(五十音順、アルファベット順)

本学術集会を開催するにあたり、上記の企業の皆様よりご協力を賜りました。
ここに深甚なる感謝の意を表します。

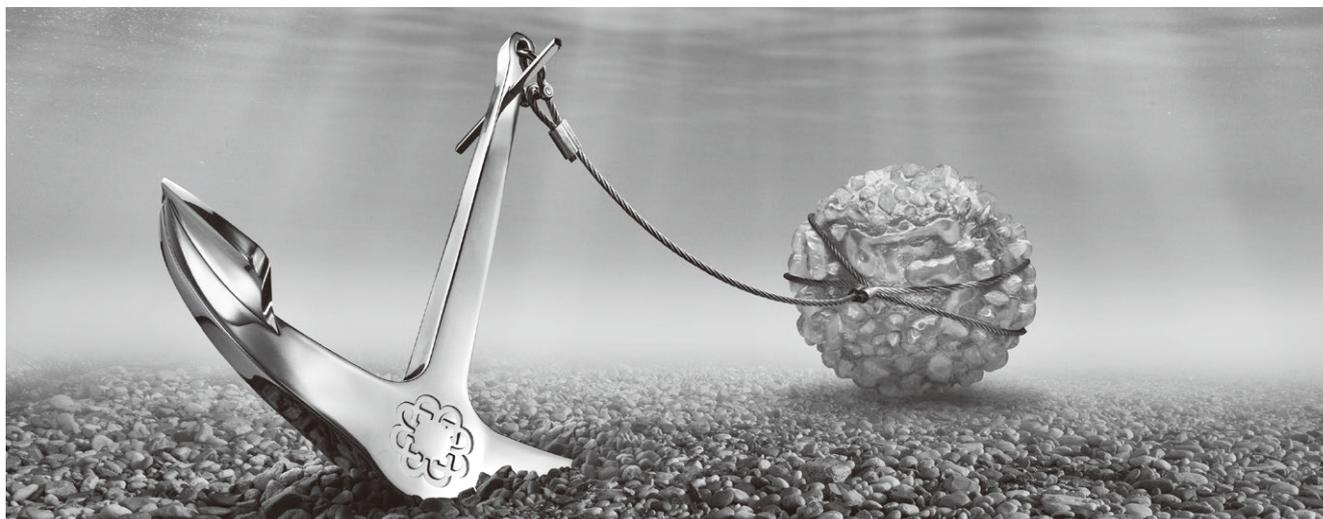
第14回日本血液疾患免疫療法学会学術集会
会長 高橋 義行

第14回日本血液疾患免疫療法学会学術集会
プログラム・抄録集

2022年5月23日発行

事務局：名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL：052-744-2298 FAX：052-744-2974
E-mail：ketsueki-ped-jim@med.nagoya-u.ac.jp

印刷・製本：株式会社セカンド
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025
<https://secand.jp/>



抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼインヒター

薬価基準収載

ボシュリフ錠 100mg

Bosulif[®] tablets ポスチニブ水和物錠

創薬 処方箋医薬品[※] 注意-医師等の処方箋により使用すること



抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体



ベスポンサ点滴静注用1mg

BESPONSA[®] Injection 1mg イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 毒薬 処方箋医薬品[※]

注意-医師等の処方箋により使用すること

●「効能・効果」「用法・用量」「警告、禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売(輸入) **ファイザー株式会社**

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び問い合わせ先: 製品情報センター

BES721004C

2021年2月作成



Miltenyi Biotec

試験研究用

遺伝子細胞治療の基礎研究から 臨床開発までをサポート

細胞治療の新しい可能性を切り開く

MACSQuant[®] Tyto[®]

閉鎖系カートリッジ式セルソーター

- ディスポーザブルの閉鎖系カートリッジにより無菌セルソーティングが可能
- サンプルのキャリーオーバーなし
- 液滴形成・光軸調整不要で、誰でも簡単に操作可能
- エアロソルが発生せず高い安全性を実現
- 低圧力・無荷電のため細胞に優しい
- GMP (GCTP) に準拠したセルソーティング



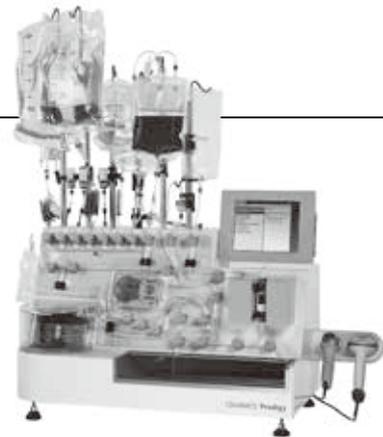
MACSQuant Tyto Cartridge

細胞プロセッシングの自動化と統合化を実現

CliniMACS Prodigy[®]

完全閉鎖式自動細胞調製装置

- 磁気細胞分離、バッファー交換や培地交換、密度勾配遠心分離、細胞培養、遺伝子導入など、細胞プロセッシングの各工程をGMP (GCTP) 環境下で自動処理
- 標準化された細胞プロセッシングによる高い信頼性と再現性
- 顧客ニーズに合わせた柔軟なプラットフォームを提供するカスタマイズプログラム
- CliniMACS[®] Electroporatorと組み合わせることで、閉鎖系かつ自動化された効率的な遺伝子導入が可能に
- クリーンルーム設備の縮小に貢献



組織・器官まるごと3Dイメージングでバイアスのない観察を

UltraMicroscope Blaze

優れたユーザビリティの光シート蛍光顕微鏡

- 透明化されたマウス・ラットの器官(脳や肝臓など)の3Dイメージングに最適
- 改良された光シート光学系と専用の多浸液対応の対物レンズ
- 複数サンプルの撮影のバッチ処理が可能
- ソフトウェアによる対物レンズ交換・オートフォーカシングなどの簡単な操作性
- 水から有機溶媒までほとんどの屈折率の透明化試薬に対応



Xenograft of human pancreatic carcinoma cell line with infiltrating chimeric antigen receptor (CAR) T cells



Miltenyi Biotec

特に記載がない限り、Miltenyi Biotec の製品およびサービスは試験研究用です。治療・診断目的で使用することはできません。
CliniMACS、CliniMACS Prodigy、MACSQuant、Miltenyi BiotecロゴおよびTytoはMiltenyi Biotecおよびその関連会社の登録商標または商標です。
Copyright © 2020 Miltenyi Biotec and/or its affiliates. All rights reserved.

ミルテニー バイオテック株式会社

〒135-0041 東京都江東区冬木16-10 NEX永代ビル5F
TEL : 03-5646-8910(代) FAX : 03-5646-8911
【ホームページ】 www.miltenyibiotec.com
【E-mail】 macsjp@miltenyi.com

学術的なお問い合わせ
03-5646-9606

9:00~12:00
13:00~17:00
(土日祝日除く)

機器修理のお問い合わせ
☎ 0120-03-5645

9:00~17:00
(土日祝日除く)

在庫・納期のお問い合わせ
03-5646-8566

9:00~12:00
13:00~17:00
(土日祝日除く)

gibco



Close your system, free your process

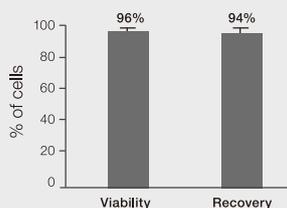
NEW

柔軟性が高く、細胞ダメージを抑えた 閉鎖系自動細胞処理システム

Gibco™ CTS™ Rotea™ Counterflow Centrifugation System は、細胞の分離、洗浄、濃縮など、目的や用途に応じた幅広いプロトコルの作成・最適化が可能です。また、穏やかな処理プロセスにより、高い細胞回収率と細胞生存率が得られます。研究開発時のプロトコルをそのまま商業生産へ移行できるため、細胞治療の実現を合理化および迅速化します。

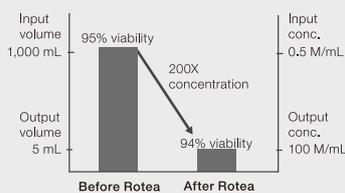
高い細胞回収率と生存率

T細胞の洗浄濃縮における 生存率および回収率



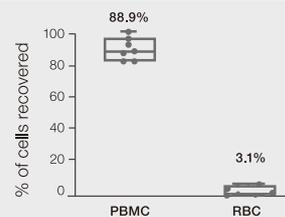
細胞に優しい処理が、T細胞の洗浄、濃縮において90%を超える高い回収率と生存率を実現。10回以上の試験にて高い再現性を確認

T細胞の200倍濃縮で 97%の回収率を実現



CTS Rotea システムを用いて、5億個のT細胞を含む1,000 mLの初期容量を5 mLまで濃縮した結果、94%の生存率を維持したまま97%の細胞回収率を達成

Leukopak bag からの 高いPBMC回収率



CTS Rotea システムは、複数のドナー由来のLeukopak™ bag (n=7) から溶血液と組み合わせさせてPBMCを回収し、約90%の回収率を達成

CTS Rotea システムの詳細はこちらをご覧ください thermofisher.com/rotea

研究用または細胞、遺伝子あるいは組織を使用した製品の製造に使用できません。
© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.
All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. Leukopak is a trademark of StemExpress, LLC.
GIB100-A2103OB

サーモフィッシャーサイエンティフィック
ライフテクノロジーズジャパン株式会社

TEL : 03-6832-9300 FAX : 03-6832-9580
thermofisher.com

ThermoFisher
SCIENTIFIC



Better Health, Brighter Future

タケダは、世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献するために、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業として、革新的な医薬品やワクチンを創出し続けます。

1781年の創業以来、受け継がれてきた価値観を大切に、常に患者さんに寄り添い、人々と信頼関係を築き、社会的評価を向上させ、事業を発展させることを日々の行動指針としています。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



To serve patients

患者さんのために、今できるすべてを

アムジェン株式会社の
詳細につきましては
こちらをご覧ください



アムジェンは1980年、バイオテクノロジーの黎明期に米国カリフォルニア州ロサンゼルス近郊にて産声を上げました。

バイオテクノロジーを患者さんのために役立てることを決意し、以来、探求を重ねてきました。

40年を経た現在、アムジェンは世界最大規模の独立バイオテクノロジー企業へと成長しました。

日本では、循環器疾患、がん、骨疾患、炎症・免疫性疾患、神経疾患の領域に重点を置き、アンメット・メディカルニーズに応える製品開発を進めています。

アムジェン株式会社 **AMGEN**[®]

Creating for Tomorrow

昨日まで世界になかったものを。

私たち旭化成グループの使命。

それは、いつの時代でも世界の人びとが“いのち”を育み、

より豊かな“くらし”を実現できるよう、最善を尽くすこと。

創業以来変わらぬ人類貢献への想いを胸に、次の時代へ大胆に伝えていくために—。

私たちは、“昨日まで世界になかったものを”創造し続けます。

AsahiKASEI

旭化成ファーマ株式会社



日本の再生医療の発展をめざして。

私たちは、ヒトの組織や臓器等の再生医療製品と同時に、再生医療という「産業」をつくっています。
医療の質的变化をもたらすティッシュエンジニアリングをベースに、組織再生による根本治療を目指し、
21世紀の医療そのものを変えてゆく事業を展開します。

www.jppte.co.jp

J-TEC 企業理念

再生医療の産業化を通じ、社会から求められる企業となる。
法令・倫理遵守の下、患者様のQOL向上に貢献することにより、
人類が生存する限り成長し続ける企業となる。
その結果、全てのステークホルダーがより善く生きることを信条とする。

J-TEC の事業内容

「再生医療製品事業」

患者さまご本人の細胞を培養し、患者さまご本人に移植するための自家培養表皮と自家培養軟骨を製造販売しています。

「再生医療受託事業」

自社製品の開発を通じて蓄積したノウハウと確立したシステムにより、再生医療等製品の製品開発・製品製造支援・開発業務受託や、再生医療等安全性確保法に則ったコンサルティング、特定細胞加工物製造受託を行っています。

「研究開発支援事業」

高度な培養技術を応用し、研究用ヒト培養組織ラボサイト開発・製造・販売しています。

証券コード 7774



株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

〒443-0022 愛知県蒲郡市三谷北通6丁目209番地の1
TEL: 0533-66-2020 (代表) FAX: 0533-66-2019
E-mail: jtec-info@jppte.co.jp

J-TEC 検索



なんとかしたい。
だから、挑む。

人類の歴史にはさまざまな挑戦者がいた。どんなに失敗しても、彼らの熱意や想いが何度も立ち上がらせ、その結果、常識を打ち破り新しい世界を見せてくれた。医薬はどうだ。空を自由に飛び、宇宙にまで届く時代に、私たちの体の中には未解決の課題が山積している。私たちにはやるべきことがある。助けなければならない人がいる。だから、挑む。大日本住友製薬は、2022年4月1日に住友ファーマと改め、革新的な医薬品や医療ソリューションの研究開発をより加速させるステージに立つ。研究重点3領域の精神神経、がん、再生・細胞医薬に加えて、感染症、糖尿病、医薬品以外のフロンティア領域で存在感を高めるために、挑み続けます。

大日本住友製薬から、住友ファーマに。

 **Sumitomo Pharma**
Innovation today, healthier tomorrows



詳しくはこちら



OHARA

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤 抗GD2モノクローナル抗体 ジヌツキシマブ(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

 **ユニツキシン[®]点滴静注17.5mg/5mL**
UNITUXIN[®] I.V. injection 17.5mg/5mL

*注意-医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報は電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元

大原薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15

ユニツキシン[®]専用サイト[URL] <https://unituxin.jp>

【文献請求先及び問い合わせ先】
大原薬品工業株式会社 お客様相談室
〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階
☎ 0120-419-363 [FAX] 03-6740-7703 [URL] <https://www.ohara-ch.co.jp>

UN99220501P①

新しい生きろさ、創る。



独自技術で難病に挑み、ひとりの「生きる」に希望をとどける。
ユニークな機能性食品で、みんなの「生きる」を健やかにする。
新しい時代の、新しい生きろさを、わたしたちは、創っていく。

健康未来、創ります
 **日本新薬**



JCRは、1975年の創業以来、希少疾病をターゲットとした独自の技術開発と製品創製に取り組んできました。そのチャレンジ精神の結晶として、世界で初めて「有効成分を脳内に届ける技術」の実用化に成功し、日本においてその技術を適用した新薬の製造販売承認を取得しました。希少疾病であるライソゾーム病の治療に新たな道を拓くこの新薬を、日本だけでなく世界の患者の皆さんに一日でも早くお届けするために、グローバルでの臨床開発を加速しています。JCRは、「医薬品を通して人々の健康に貢献する」という企業理念の実現に向け、「チームJCR」の総力を結集し、高度なバイオ技術を生かした果敢な挑戦を続けます。

**希少疾病の
世界を変える。
チームJCRが
変える。**



希少疾病に、
JCRのできるごと。

**Together
We Soar.**

ともに未来へ飛翔する。JCR



まだないくすりを 創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

www.astellas.com/jp/

明日は変えられる。



astellas

アステラス製薬株式会社

Novartis Pharma K.K.



新しい発想で医療に貢献します

ノバルティスのミッションは、より充実した、
すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献することです。
イノベーションを推進することで、
治療法が確立されていない疾患にも積極的に取り組み、
新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 NOVARTIS

ノバルティス ファーマ株式会社

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



サイエンスを通じて、 患者さんの人生に違いをもたらす™

深刻な病と闘う患者さんに革新的な医薬品を開発し、提供する。私たちは、この使命を胸に、世界中であくなき挑戦を続けます。ひとりでも多くの患者さんに、新たな希望をお届けするために。患者さんの人生に違いをもたらすイノベーションを起こす。それが、私たちの務めです。

 Bristol Myers Squibb™
ブリストルマイヤーズスクイブ