

第 35 回 H A B 研究機構市民公開シンポジウム

白血病のあたらしい治療

日時：2019 年 11 月 2 日（土） 13：00～17：00

会場：慶応義塾大学薬学部芝共立キャンパス 記念講堂

座長：多胡 めぐみ（慶応義塾大学薬学部）

深尾 立（千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）

開会の挨拶・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

深尾 立

（千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）

白血病の新規治療への期待と新たな問題点

～社会とともに歩んでいくために～・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

神田 善伸 先生

（自治医科大学）

妊孕性を温存する白血病治療

～白血病を克服した後でパパ、ママになるために～・・・・・・ 61

蘆澤 正弘 先生

（自治医科大学）

白血病に対する遺伝子導入細胞療法の開発

～免疫力を最大限に活用するために～・・・・・・・・・・・・・・・・ 103

木村 正伸 先生

（タカラバイオ株式会社）

総合討論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 133

あとがき・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 155

鈴木 聡

（HAB 研究機構事務局長）

開会の挨拶

深尾 立

(千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長)

皆さん、こんにちは。三連休の中、お越しいただきまして本当に感謝しております。HAB についてはお手元の小冊子に書いてありますし、またこの市民公開シンポジウムに何度も参加されていらっしゃる方は以前にもお聞きとは思いますが、初めての方もいらっしゃると思いますのでご説明したいと思います。

HAB というのは、Human & Animal Bridging ということで、これは人と動物の間を橋渡しするという意味でございます。何を橋渡しするかといいますと、薬をつくる時に、昔は、試験管の中でできた薬をまず動物に投与して、効くか効かないか、副作用があるかどうかということ調べて、安全だと有効だということが分かると人に使うという段階を踏んでいました。しかし、発売されても間もなくいろいろな副作用が出る、あるいは有効でなかったということが分かって、ものすごく巨額なお金をかけてつくった薬が市場から撤退することも相次ぎました。このようなことを繰り返してはいけないということで、世界的に動物実験の次にヒトの組織を使って有効かあるいは、副作用があるかどうかを調べた上で、臨床に使うようにということが、各国の当局から求められるようになって参りました。当然、日本もそれに従って薬をつくるようになっております。

しかし、問題はこのヒトの組織をどうやって手に入れるかということです。臓器移植のために臓器を提供する方が、日本は異常に少ないということを皆さんご存知だと思いますけれども、

他の国では盛んに臓器提供がされております。さらに、欧米では臓器提供をされる方の臓器の一部を研究用に使うようになりました。そして外科の手術でもってとられた組織の中の一部を研究用に使うということが一般化してきております。ところが残念ながら日本ではそれができないということでもって、HABでは25年前からアメリカ人の脳死で亡くなられた方の臓器の一部を必要に応じて送っていただいて、これを日本の大学や製薬会社の研究者に配分して、日本の創薬研究を進めております。いまは欧米から提供いただいた組織を薬効や安全性試験に使っていますが、HABとしては何とか日本国内においても試料を提供していただけるようにならなければと活動をしております。新薬の多くが海外で開発され、日本の国民保険の巨額なお金が全部欧米に流れていくという状況です。政府も何とか日本の製薬企業を盛んにして、日本発の薬をつくろうと努力をしております。HABもその動きに協力していろんな事業をしております。今回のこういうシンポジウムもひとつそういうことを皆さんに考えていただく、そういう場になればと年に2回企画をしております。

今日は白血病のお話です。池江璃花子さんが白血病になられて半年前ぐらいに大きな話題でしたけれども、白血病は日本で現在非常に増えております。また子供から若い人に結構多いということから、今回は白血病の現時点での治療法、あるいは考え方というものを3人の先生にお話をさせていただきます。まず最初に神田先生には総論的に白血病とはどんなものかということをお話いただきまして、2人目の蘆澤先生には精子、あるいは卵子が白血病の治療でもってダメージを受けるのではない

か、そういう方がきちんとした妊娠ができて、子供さんが産めるようにするためにどうしたらよいか、そういった観点からお話しいたします。そして最後に木村先生には、世界的に話題の白血病治療の CAR-T 療法に関しましてお話しいただくことになっております。どうぞ皆さま今日は白血病に関して十分な知識を得ていただいて、お家にお帰りになってそういった方々にお話をしていただけるとありがたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

叢書の目的

HAB 研究機構では身近な病気を主題に取り上げ、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演をいただく「市民公開シンポジウム」を開催しております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解いただければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が作り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬がつけられなかった病気が、難病として残ったともいえます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解していただきまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えていただければ幸いです。



白血病の新規治療への 期待と新たな問題点 ～社会とともに歩いていくために～

神田 善伸 先生

自治医科大学附属病院
附属さいたま医療センター血液科

略歴

- 平成 3 年 東京大学医学部医学科 卒業
- 平成 3 年 東京大学医学部附属病院内科 研修医
- 平成 4 年 JR 東京総合病院内科 研修医
- 平成 6 年 都立駒込病院血液内科 非常勤医員
- 平成 10 年 国立国際医療センター血液内科 医員
- 平成 12 年 国立がんセンター中央病院幹細胞移植療法室 医員
- 平成 13 年 東京大学医学部附属病院無菌治療部 助手
- 平成 17 年 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 講師
- 平成 19 年 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 教授
- 平成 26 年 自治医科大学内科学講座血液学部門 教授（兼任）
- 平成 26 年 自治医科大学臨床研究支援センター長（兼任）

役職など

- 日本血液学会（代議員、理事）、日本造血細胞移植学会（評議員、理事）
- 日本医真菌学会（代議員、理事）、日本がん・生殖医療学会（理事）
- 日本臨床腫瘍学会（評議員）、日本骨髓腫学会（幹事）、日本腫瘍循環器学会（評議員）
- 日本内科学会、日本輸血・細胞治療学会、日本癌学会、日本免疫学会
- 米国血液学会、米国臨床腫瘍学会

司会者：本日の司会を務めます HAB 理事長の深尾でございます。

司会者：同じく司会を務めさせていただきます慶応義塾大学薬学部の多胡めぐみと申します。よろしくお願いいたします。

司会者：最初の演者の自治医大の血液内科の教授、神田善伸先生をご紹介します。ご演題は「白血病の新規治療への期待と新たな問題点 ～社会とともに歩いていくために～」でございます。先生のご略歴はこの青い本に書いてありますので、簡単にお話ししますが、平成3年に東京大学をご卒業されまして、都立駒込病院やがんセンターなどいろいろな病院にお勤めになりまして、東京大学の血液内科の講師を務められ、その後自治医大に移られまして、現在は自治医大の血液学部門の教授をなさっております。役職などここに詳細に書いてあります。国内外で大変活躍されている先生でございます。それでは先生よろしくお願いいたします。

白血病の新規治療への期待と新たな問題点


～社会とともに歩んでいくために～

よろしく申し上げます。
ご紹介ありがとうございました。本日はお休みにもかかわらず、お集まりくださりましてありがとうございます。私は自治医科大学の神田と申します。血液の病気を治療することを専門

にしておりまして、私たちの病院の病棟には多くの白血病患者さんが入院されています。白血病の治療の進歩には目をみはるものがあります。私が医師になったのが1991年、いまから28年前ですが、そのころの治療成績といまの状況とは全くちがいます。私たちは患者さんが以前にかかった病気のことを既往歴といいますけれども、その既往歴が白血病という方が増えてきました。つまり白血病がもう治って、そのあとずっと長く生きていらっしゃる方がどんどん増えてきているということです。このように白血病の治療は年々進歩してきて、特に今日の後半でお話しするところでは、この数年にも大きな動きがありました。そんなところを本日はご紹介させていただきたいと思いません。

それとともに後半に、サブタイトルでつけたのは「社会とともに歩んでいくために」ということで、これは医学にかかわらずあらゆる科学はやはり社会ともに進んでいくべきであろうということでもあります。そうでないと科学の進歩が、時に間違った方向に進んでしまう。典型的な例はノーベル博士が人類のために開発したダイナマイトが戦争のために使われてしまったと

ということです。科学はしっかりと正しく進んでいかないと社会を壊してしまうリスクもありますので、今日はそこまで大げさな話ではないですけども、医学もいまどういふふうに進んでいかななくてはならないかという、答えはないのですが、考えるきっかけになればというふうに思っています。それではお話を始めます。

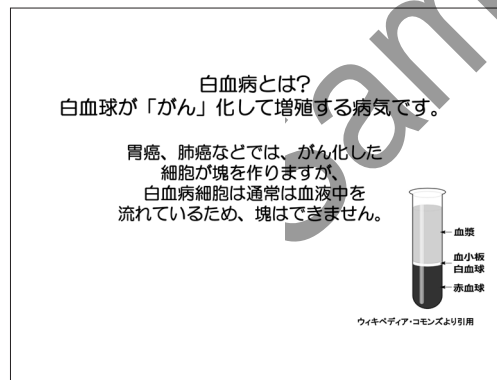


白血病とは？

「白血病とは？」というところから、まずお話しします。ご存知の方も結構多いのかと思いますけども、初歩的などころからお話しさせてください。

白血病のイメージを一般の方は、どういうふうにとられていますでしょうか。やはり「怖い病気かな」という印象の方が多いのではないかと思います。「治らない」、「不治の病」というふうなイメージもあるかもしれません。また「若い人に多い病気」、「若い人に多いがん」とそんなイメージを持っている方もいるかもしれません。そしてもう一つ「美人だけがかかる病気」とそんなイメージを持っている方もおられるのではないかと思います。おそらくその背景にあるのは、これだと思います。「赤い疑惑」

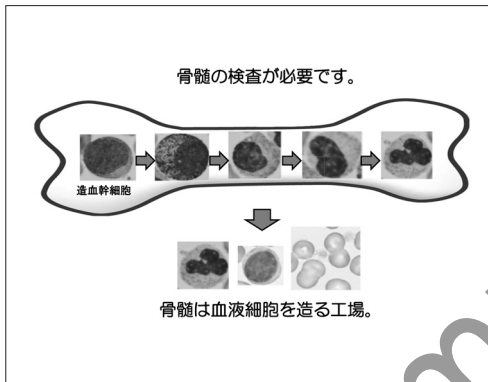
の山口百恵さんですね。このスライドに反応した人は、だいたいお年が分かっていますけども、1975年のドラマです。いまから44年も前ですが、ものすごいインパクトがあったドラマだったと思います。最近では夏目雅子さん、吉井怜さん、本田美奈子さんと有名な方々が白血病になって、克服された方もいるし、残念ながら亡くなられた方もいます。先ほど理事長の話にもありましたように池江さんも頑張って治療をされていると思います。そんな白血病のイメージが一般に持たれると思いますけれども、この「不治の病」ですか？という疑問に関しては、いまは「不治の病」と私たちは思っていません。ただ全員を治せるわけではないというのが、いまの現状であります。



白血病とは何か。血液のなかには白血球、赤血球、血小板といろんな大事なものがあるのですが、そのなかの白血球ががん化して増殖している病気です。ちょっと分かりにくいのは、胃がんとか肺がん

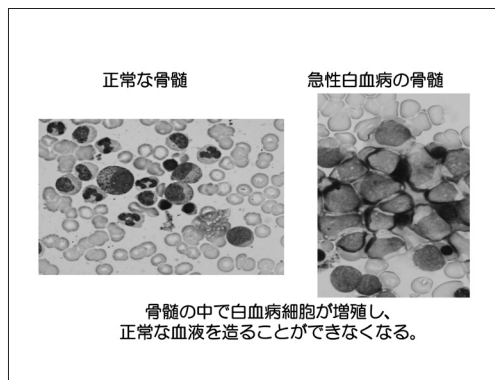
んというのは塊をつくるので、そこががんだと分かるのですが、白血病細胞というのは、血液中とか、骨のなかで血液をつくる工場である骨髄とか、そういったところを流れているので塊を通常はつくらぬのです。それでちょっと「分かりにくいがん」というイメージがあるのかもしれませんが。白血球がすごく増殖

した患者さんの血液をこうやって長く置いておくと、赤血球が下に沈んで、上澄みがあって、真ん中に白血球の層ができるのですが、白血病という名前の通り、この白血球の層がすごく分厚くなってきます。



白血病の診断は、通常は骨髄の検査が必要です。骨髄というのは、この骨の中にある赤い部分で、血液細胞をつくる工場です。まず骨髄のなかで造血幹細胞という一番もとになる細胞からだんだん成熟して、あ

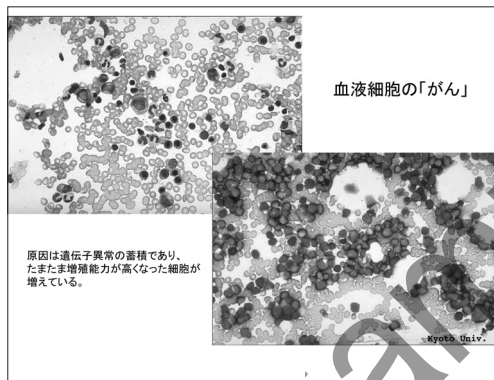
る程度育って働く細胞になったら、骨髄から外に出て血管のなかに流れ出すというふうになっています。だからこの骨髄のなかを見てみないと血液だけ見ても何が起きているかは分からないのです。工場のどこの部分に問題があるのかということは、やはり骨髄のなかを見ないと分からないということになります。



では骨髄を見るとどうなるか。骨髄はこういう腰骨などから検査するのですが、針を刺して細胞を採取して、スライドガラスの上に薄くひいて染色をして、顕微鏡で見ます。そうするとこんな感じで見えます。

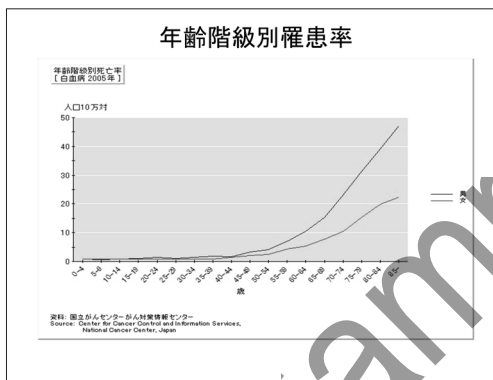
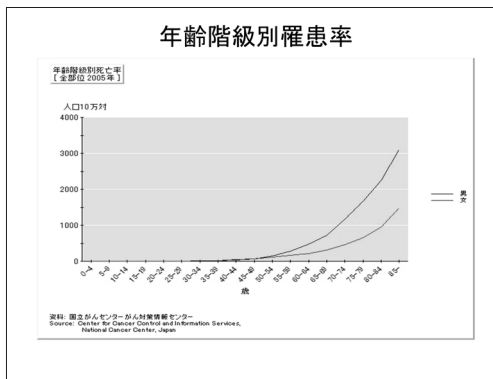
正常な骨髄はこんな感じです。この後ろにある薄い赤い色の丸いものが赤血球です。濃く染まっているのが白血球の仲間ということになるのですが、ご覧の通りいろんな形をした細胞がいるのが分かると思います。正常な骨髄はいろんな種類の血液細胞がいるのですが、右側は白血病患者さんの骨髄から採取したものです。急性白血病では1種類の似たような細胞ばかりが増えていきます。この細胞がどんどん増えて骨髄のなかを埋め尽くしてしまい、正常な血液をつくれなくなる、これが急性白血病という病気なのです。ですので、骨髄のなかで白血病細胞が増殖し、正常な血液をつくることのできないのが白血病の病態ということになります。

急性白血病とは？



今日は急性、慢性と分けて話していきますけれども、急性白血病、これは先ほどと同じです。京都大学の写真を拝借しましたけれども、正常な状態においてはいろいろな形をした細胞が見えます。急性白血病になると同じような形をした細胞だけが増えており、正常な細胞が全然いなくなっているのです。これが血液細胞のがんであることを示す写真です。

では「何で白血病になるのですか？」といわれると基本的には何か生活習慣が悪かったからなるとか、遺伝でなるとかそういうものではありません。殆どが偶然の産物です。人間の体のなかでは、常に遺伝子異常が起こっているわけですが、通常は遺伝子異常が起こっても、それが何かおかしいことにならない。遺伝子異常を生じた弱い細胞は消えていくということになるわけですが、たまたま増殖能力が高くなるような遺伝子異常が積み重なると、その細胞が増え出してしまふ、そんなイメージでとらえていただくといいと思います。白血病の原因は遺伝子異常の蓄積であり、偶然によって起こるものなのです。



では、どういう世代に白血病が多いか。様々な悪性腫瘍の中では、白血病は確かに若い方に多いのです。これは全部位のがんの罹患率（上図）、すなわち、あらゆる種類のがんを対象とした罹患率を年齢別に発症する患者さんがどれくらいおられるかというを示している図です。国立がん研究センターから出しているデータですが、小児や若い方は殆どいないわけです。ところが40、50歳ぐらいからどんどん増えてき

ます。特に男性にはがんが多いということになります。見てお分りの通りだいたい40歳ぐらいまでは殆ど平らなのです。

これを白血病だけで見ると子供のころから一番下のゼロの線よりちょっと上にいっています。（下図）先ほどのすべてのがんで見ると殆どゼロのラインですけれども、白血病で見るとちょっと上にあります。つまり小児でも起こっているが、やっぱり成人で多い、特に高齢の方が多いということです。全体としては同じなのですが、若い年代のがんだけで見ると白血病というのは相対的に多いということになります。このことから白血病は若い人のがんというイメージが持たれているのだと思います。

白血病の基礎知識

罹患数

白血病の罹患数は、人口10万人あたり男性では約6人、女性では4～5人程度

症状

急性白血病

- 貧血症状（疲労、倦怠感）
- 発熱（悪寒、寒戦）
- 出血（紫斑、点状出血、粘膜出血）
- 骨痛
- 皮下腫瘍、リンパ節腫脹
- 体重減少

慢性白血病

- ※ 顕著な自覚症状がないため、発見が遅れることもしばしばある。
- 脾腫による左上腹部の不快感
- 心窩部痛
- 倦怠感、体重減少、盗汗（盗汗）、微熱
- 白血球増加

原因

原因は完全には解明されていないが、①ウイルス、②放射線、③抗癌剤、④食物中の発癌物質などが考えられている

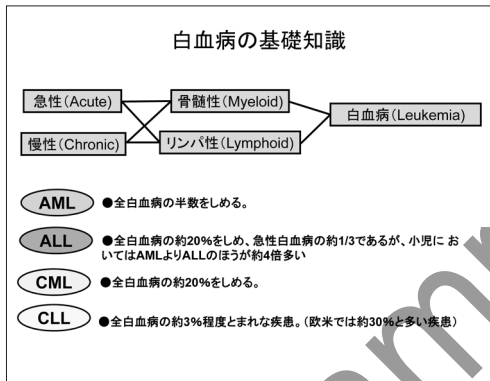
引き続き、白血病の基礎知識です。数字のイメージでいいますと、だいたい人口10万人あたりで1年間に男性で6人くらい、女性で4～5人程度が発症するといわれています。

このなかにはいろんなタイプの白血病がありますがまず大きく急性と慢性で分かります。急性の方がやはり激しい症状が出やすいです。どんな症状が出るかという、骨髓のなかで白血病細胞だけが増えて、正常な血液細胞がいなくなりますから、貧血症状を呈します。だるくなったり、倦怠感、それからドキドキしたりする症状が出てきたり、正常な白血球が無くなるとばい菌と戦う免疫力が落ちますから、熱を出しやすくなります。それから血小板という出血を止める役割をしているものが無くなると出血しやすくなるわけです。こんな症状が最初に出ることが多いです。

一方、慢性の白血病は無症状で見つかることが多いです。健康診断で白血球が多い。それでちょっと受診しましたという流れで見つかったりするような例が多いです。その他、ご自身で何か症状があるという場合には、例えば脾臓というこの左の肋骨の下のところにある内臓が腫れてきたり、ちょっと違和感があったりとか、胃の痛みなどの症状で出てくることなどがあります。

原因は先ほど申し上げたように遺伝子異常の蓄積によるもので、それがなぜ起こるのかということは、はっきりしたことは

いえません。この遺伝子異常を起こしやすい背景としては、ウイルスに感染している状態、放射線を浴びた場合、抗がん剤の治療を受けた場合とか、発がん物質などががんの原因として考えられています。日常、全くただ普通にしているなかでも、ある確率で起こってきます。



今度は白血病を分類してみましよう。先ほど、急性と慢性があるというお話をしました。また白血球のなかには骨髄性の細胞とリンパ性の細胞というのがあります。ですから、急性の骨髄性、急性のリンパ性な

のか、慢性の骨髄性、慢性のリンパ性なのかということで2×2で4通りに分類されるわけです。急性のAcuteを略してA。慢性のChronicを略してC。骨髄性がMyeloidのM。リンパ性がLymphoidのLであり、白血病がLeukemiaのLですから、私たちは、通常略してAML、ALL、CML、CLLと呼んでいます。日本人のなかで一番多いのは急性骨髄性白血病（AML）で、全白血病の半数を占めるといわれています。残りの半分のうち、急性リンパ性白血病（ALL）と慢性骨髄性白血病（CML）が多いです。日本ではこの慢性リンパ性白血病（CLL）というのは非常に少ないので、こちらの話は時間の関係で省略させていただきまして、残りの3つについてお話いたします。

白血病の診断

白血病を疑う臨床症状

- ・急性白血病では正常白血球減少による発熱、貧血による易疲労感・息切れ・動悸、血小板減少による出血・紫斑などが初発症状となる。肝脾腫やリンパ節腫脹を呈することもある。中枢神経に浸潤すると嘔気、頭痛などの症状が出る。末梢血中への芽球の出現から急性白血病が疑われることが多い。
- ・慢性白血病は無症状で健康診断などで白血球増多を指摘されて診断に至ることが多いが、脾腫による腹部膨満、全身倦怠感、発熱、体重減少などが初発症状となることもある。

白血病をどのように診断していくかですけれども、正常な白血球が無くなるので、感染症を起こして発熱しやすい、貧血によってだるさや息切れによりドキドキする動悸が起こりやすい。血小板が無くなると出血や痔があり、紫斑が出やすいなどが症状になることがあります。その他、ときどき肝臓や脾臓が腫れたり、リンパ節が腫れたりすることが最初の症状になる方もいます。また、脳に白血病細胞がいつてしまうこと

があつて、それが吐き気や頭痛などの症状になることもあります。

通常、いきなり骨髄検査をするということは無くて、通常の血液検査をします。そのなかで、白血病の形をした細胞である芽球がきゅうと呼んでいるものが見られることがあります。その際には、これはもしかしたら急性白血病かもしれないということで、骨髄検査に進んでいきます。

一方、慢性白血病は健康診断で見つかる方が多く、脾臓が腫れてお腹が張っているとか、だるさや体重が減るなどの症状がでることもあります。



妊孕性を温存する白血病治療 ～白血病を克服した後で パパ、ママになるために～

蘆澤 正弘 先生

自治医科大学附属病院 血液科

略歴

- 平成 17 年 福井大学医学部医学科 卒業
- 平成 17 年 総合病院土浦協同病院 研修医
- 平成 19 年 総合病院土浦協同病院血液内科 医員
- 平成 22 年 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科臨床 助教
- 平成 24 年 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教
- 平成 26 年 さいたま市民医療センター血液内科 科長
- 平成 27 年 自治医科大学内科学講座血液学部門 助教

資格・その他

日本血液学会、日本造血細胞移植学会、日本臨床腫瘍学会
日本がん・生殖医療学会、日本内科学会

司会者：では次は自治医科大学の血液科の助教でいらっしゃいます蘆澤正弘先生に「妊孕性を温存する白血病治療 ～白血病を克服した後でパパ、ママになるために～」という題名でご講演いただきます。先生は平成17年に福井大学医学部をご卒業されまして、総合病院土浦協同病院などへのご勤務を経て、現在の自治医科大学内科学講座血液学部門の助教をされております。妊孕性という漢字が難しいのでよく分からなかった方もいたかもしれませんが、先生どうぞよろしく願いいたします。



ご紹介ありがとうございます。皆さん、こんにちは。自治医大血液科の蘆澤と申します。今日は「妊孕性を温存をする白血病治療」というテーマでお話をさせていただきますのですが、固形がんと比べますと血液が

んの妊孕性の温存というのは、非常に難しいです。ただ、やはり妊孕性のことを考えるあまり、がん治療が遅れてしまうのはよくないことです。私は血液内科医なので、がん治療医からの視点で、生殖医療について患者さんや患者さんのご家族に知っていただきたいことを今日はお話をさせていただこうと思います。


妊孕性温存のために

妊孕性とは
妊娠できるちからのこと

血液がんの治療には抗がん剤や放射線を使用
性腺(卵巣や精巣)は抗がん剤や放射線に非常に影響を受けやすい臓器

血液がんの治療後に妊孕性を残すためには
治療前や治療中から、妊孕性温存のための治療計画が必要

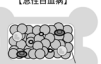
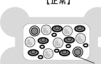


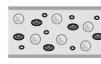

育児を希望される患者さんが
一人でも多くの赤ちゃんを出産できるように何が出来るのか



まず、先ほど妊孕性という言葉が難しいとお話がありました。聞きなれないかもしれませんが、簡単にいいますと妊孕性というのは、妊娠できる力のことを表しています。血液がんの治療には抗がん剤や放射線

線を使うわけですが、卵巣や精巣などの性腺というのは、抗がん剤や放射線の影響を非常に受けやすい臓器といわれておりまして、血液がんの治療後に妊孕性を残すためには、治療前や治療中から妊孕性温存のための計画が必要になってきます。今日は白血病患者さんが一人でも多く出産できるように、何が出来るのかということと一緒に考えていただきたいと思います。

白血病の病態

	【急性白血病】	【正常】	【慢性骨髄性白血病】
骨髄			
末梢血			
	骨髄中で白血病細胞が増殖し正常造血が抑制される 赤血球減少: 貧血 白血球減少: 易感染性 血小板減少: 出血症状 急速に進行することが多い		造血幹細胞の異常で各成熟段階の白血球が増加し赤血球、血小板の増加も見られることがある 緩徐に進行することが多い

急性白血病の場合、化学療法前の妊孕性温存の処置(採卵等)は困難

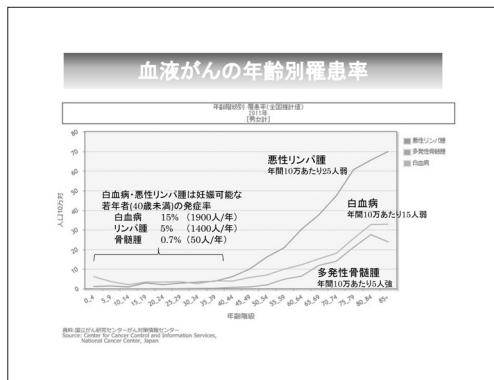
先ほど、神田先生のお話にもありましたけれども、白血病の病態を簡単に見た模式図になります。正常な血液をつくる力というのは、真ん中ですが、骨髄という場所で血液はつく

られますが、造血幹細胞という血液のおおもとの細胞、種の細胞がいて、そこから赤

血球、白血球、血小板などができてきます。

急性白血病というのは、この未熟な段階の血液細胞ががん化してしまったような状態で、骨髓の中にぎっしり白血病細胞が詰まってしまうわけです。そうしますと正常な赤血球、白血球、血小板などがつくられないことによって、赤血球が少なくなれば、動悸、息切れ、めまいなどの貧血症状が出ますし、白血球はばい菌をやっつけてくれる細胞ですので、それが減ってくれば感染症を起こしやすいような状態になりますし、血小板は血を止めてくれる効果がある細胞ですので、減れば出血症状が出やすくなってくるといことで、急性白血病は非常に急速に進行することが多いのが一般的です。

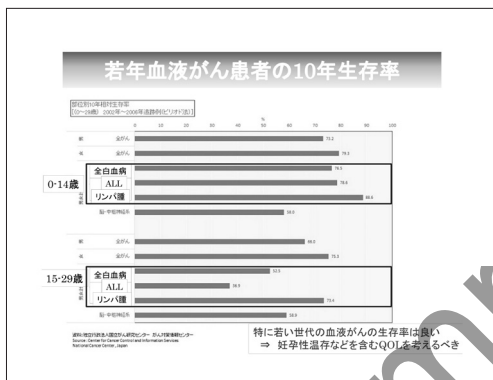
一方で慢性骨髄性白血病は、この造血幹細胞、このおおもとの細胞に異常が起きまして、急性白血病とは異なり3系統の細胞が増えてしまうような状態です。なので、白血球が増えたり、赤血球が増えたり、血小板が増えたりします。急性白血病と比較しますと非常に緩徐に進行することが多いのが一般的です。



これは先ほどもありましてけれども、年齢別の罹患率になります。白血病は年間10万人あたり15人弱ぐらいの発症率で、悪性リンパ腫という病気は10万人あたり25人弱ぐらいと

妊孕性を温存する白血病治療～白血病を克服した後でパパ、ママになるために～

いうふうにいわれています。妊娠可能な若年者だけで見てみま
すと 40 歳未満ではだいたい白血病で年間 1,900 人ぐらい。リン
パ腫だと年間 1,400 人ぐらいの発症数ということが分かっ
ています。



若年の血液がん患者さんの治療成績は、非常によいです。15 歳未満ですとリンパ腫も白血病もだいたい 10 年生存率が 8 割ぐらいといわれています。15 歳から 29 歳になりますとやや生存率は落ちるの

ですが、近年治療法の改良に伴いましてどんどん治療成績がよくなってきていますので、若い世代の血液がん患者さんは発症数が少ないのですが、生存率が非常によいので、妊孕性温存を含む QOL も重要なテーマの一つになってきています。

白血病と言われたら

【症例】

24歳女性、未婚。1週間前からの怠さを自覚し、昨日からの全身にあざが出来たため病院を受診。血液検査を実施した結果、白血球増多、貧血、血小板減少を指摘。骨髓検査を実施した結果、急性骨髄性白血病と診断。同日緊急入院し、翌日より化学療法を開始する予定。

患者さんは診断を告げられ混乱の中、緊急的に化学療法が開始される。病態や治療とともに、不妊になる可能性も説明されるが…



このような状況の中…
患者さんは不妊について考えられるのだろうか？
実際に妊孕性温存の処置をどのようにすればいいのか？

これは白血病と診断されたら、どのように治療に至るのかという経過を簡単に見た症例ですが、患者さんは24歳の女性です。まだ結婚していません。1週間前から怠さを自覚しまして、前日から全身にあ

ざができたため病院を受診しています。血液検査を実施したら白血球が増えている。貧血がある。血小板が下がっていると指摘されまして、何か血液の病気があるのではないかとということで、骨髓検査を実施したら、急性骨髄性白血病と診断されました。その日のうちにすぐ入院して、翌日から抗がん剤治療を開始するというのが、典型的な急性白血病の診断から治療までの流れになると思います。患者さんには緊急的な化学療法は必要だということとか、白血病がどういうものか、治療はどういうものかということを説明するのですけれども、その中に治療に伴い不妊になる可能性もありますよということをわれわれはお伝えしています。ただ、突然白血病といわれて、これだけの状況で不妊について考えられるかということ、まず命のことが最優先になると思いますのでなかなか難しいと思います。

血液がんにおける妊孕性温存への障壁

- 血液疾患に対して緊急的に治療が必要ながある疾患の進行が速い場合は、診断後すぐに治療が必要になる時間的余裕が無い
- 出血傾向や易感染状態である
血小板減少や凝固異常による出血
正常な白血球減少による感染のリスク
治療開始前、治療中の処置が困難
- 患者さんが状況を受け入れることが出来ない
パニックで正確に状況を理解できない
「病気を乗り越えること」が唯一の目標になってしまう
妊孕性温存を考えられる精神状態にない

治療開始前の妊孕性温存の処置は困難なことが多く、長期的な計画が不可欠となる

先ほど、固形がんに比べると血液がんの妊孕性温存は、非常に難しいとお伝えしましたが、血液がん特有の障壁というのがあります。

第1点としましては、先ほど申し上げましたけれ

ども、血液疾患に対しては緊急的な治療が必要になることが多くて、妊孕性温存の処置を行うような時間的な余裕がありません。

2点目としましては白血球や血小板が減っていますので、感染しやすかったり、出血しやすいような状況で、採卵という卵子をとるような処置を治療前や治療中に行うのは、非常に難しいです。

3点目としましては、患者さんが白血病といわれて精神的にパニックになってしまって、病気を乗り越えることが唯一の目標になってしまうことが多くて、妊孕性温存を考えられるような精神状態にないということです。よって、治療開始前に妊孕性温存の処置というのは、困難なことが多くて長期的な治療計画が必要になってきます。

妊孕性温存を考える上で

最も優先されるべきことは患者さんの生命である
妊孕性の温存に固執するあまり、患者さんを致死的状況に招くようなことは絶対あってはならない

【患者さんに情報提供する前に】

（検討すべき事項）

がん治療による妊孕性喪失のリスク
患者さんの予後
がん治療開始の遅れによるリスク
将来的妊娠が及ぼすがん再発への影響
ホルモン治療によるがんそのものに与える影響



- どこまでのリスクなら許容されるのか？
- 妊孕性を温存できる可能性が低いことが予想される時に、どこまで情報提供をするか？
- 再発リスクや死亡率が高い疾患に罹患した患者さんに対する妊孕性喪失についての情報提供に関しては、倫理的側面から議論の余地がある

【患者さんに情報提供する際に】

- 治療を受ける患者さんに不利益にならないように、常に最新の生殖医療の情報提供に配慮すること
- 将来的に変わり得る生殖医療の現時点での限界にも配慮すること

妊孕性温存を考えるうえで大前提となるのは、最も優先されるべきことは患者さんの命であるということです。妊孕性温存に固執するあまり、患者さんを致死的状況に招くようなことは絶対あってはいけません。

と考えています。それを踏まえたうえでどこまでのリスクだったら許容されるのか、妊孕性温存はできる可能性が低いことが予想される場合や再発リスクや死亡リスクが高いような病気にかかってしまった患者さんに対して、妊孕性温存に対してどこまで説明、情報提供をしていくべきかということも考えながら、患者さんに応じてわれわれは情報提供を行っています。

医師の妊孕性への意識

造血幹細胞移植に携わる血液内科医に妊孕性に関するアンケート調査 (n=144)

【医師の説明行動と説明内容】 【化学療法後に子供をもつことへの医師の意識】

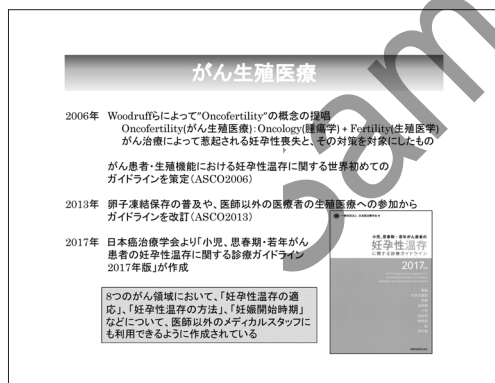
	n (%)	子どもをもうけたい (回答あり)	子どもをもうけたくない (回答あり)
生殖年齢にある患者に対しての胎前診断の有無について説明する (n=144)			
説明している	94 (67.3)	36 (38.3)	58 (61.7)
説明していない	50 (34.7)	13 (26.0)	37 (74.0)
無回答	1 (0.7)		
情報提供した経路のある内容 (複数回答可) (n=142)			
治療と生殖年齢の医学的問題について	124 (86.1)	36 (28.3)	88 (71.7)
胎前診断の必要性・可能性について	108 (75.3)	36 (33.3)	72 (66.7)
不妊になる確率を数値で提示	52 (36.1)	13 (25.0)	39 (75.0)
精子凍結保存について	126 (87.3)	36 (28.3)	90 (71.7)
卵子凍結保存について	83 (57.8)	36 (42.9)	47 (57.1)
精子凍結保存の紹介	94 (65.3)	36 (38.3)	58 (61.7)
卵子凍結保存の紹介	44 (30.3)	36 (81.8)	8 (18.2)
不妊カウンセリングの紹介	11 (7.0)	36 (100.0)	0 (0.0)

(調査元、癌と化学療法 2007; 34: 881-8)

比較的好妊性の温存への意識は高まってきているが、全例に説明するのは40%弱。化学療法後に子供を持つことへ、真の意識を持っている医療者も少なからず存在。医療者が正しい知識と妊孕性温存への積極的な意識をもつことが不可欠

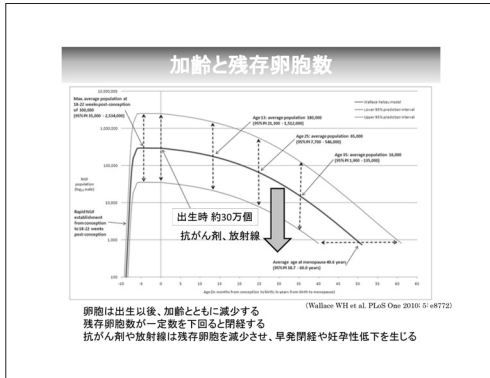
これは少し古いデータになりますが2007年のものになります。医師の妊孕性への意識ということで造血幹細胞移植に携わる血液内科医に妊孕性について行ったアンケート調査になります。治療前の段階で不妊について説明していると答えた医師の9割以上は不妊について説明して

いると答えている一方で、実は生殖年齢にある患者さんに全員に説明すると答えたのは40%弱ぐらいで意外に少ないんです。その背景としましては、「がん治療が児に及ぼす催奇形性」があるのではないかということであるとか、「治療を控えた患者さんにとって不妊の問題は優先順位が低い」であるとか、「命に係わる病気なのだから不妊のことを気にしている場合ではない」というような負の意識を持っている医療者が、まだ少なからず存在しておりまして、われわれ医療者も正しい知識と妊孕性温存にもっと積極的な意識を持つことが大事だということを感じさせられた結果でありました。



最近になりまして「がん生殖医療」という言葉が使われるようになってきました。「がん生殖医療」というのは、がん治療によって引き起こされる妊孕性の喪失とその対策を対象にした学問のことを表しています。

世界的にみれば2006年から徐々に広まってきておりまして、やっと日本でも2017年にがん治療学会から「妊孕性温存に関するガイドライン」ができました。これによってわれわれ、がん治療を専門とする医療者でも妊孕性温存に関する情報提供を患者さんにしっかりできるようになってきました。



これは加齢と残存する卵胞数、卵子の数を見たグラフになります。生まれた時には人間は、個人差はありますがけれどもだいたい30万個ぐらいの卵子をもっているというふうにいわれています。生まれてきた以後

というのは、年齢とともにどんどん減少していきまして、残存卵胞数がある一定数を下回ってしまいますと閉経に至るわけです。抗がん剤や放射線というのは、このグラフをぐっと下に押し下げることで、残存卵胞数を減らしてしまって、一気に閉経に至ってしまったり、月経が回復をしても閉経までの時間が短くなってしまうという早発閉経を起こしたりすることがあります。われわれは月経が回復したらよいというわけではなくて、早発閉経の可能性も考えて妊孕性温存を考えていかないといけないと思います。



白血病に対する 遺伝子改変 T 細胞療法の開発 ～免疫力を最大限に活用するために～

木村 正伸 先生

タカラバイオ株式会社 取締役
遺伝子医療事業部門 本部長

略歴

- 1989年 静岡薬科大学（現静岡県立大学）薬学修士課程 修了
同年大鵬薬品工業株式会社 入社
主に国内臨床試験および海外臨床試験を担当
- 2001年 第一製薬株式会社（現第一三共）入社 欧米の治験を担当
- 2007年 株式会社イミュノフロンティア 入社 がん免疫療法を手掛ける
- 2010年 ICON 入社 がん免疫療法の治験に携わる
- 2012年 Parexel 入社 がん免疫療法の治験に携わる
- 2014年 タカラバイオ株式会社 入社
- 2017年 同取締役 遺伝子医療事業部門 本部長（現職）

司会者：それではここから座長を交代させていただきます。第三席ではタカラバイオの木村先生からご講演をいただきます。皆さまの中からもキムリアという治療薬についてお話を聞きたいという質問が出ていたということですが、おそらく最新のいま話題になっている治療法に関して、こちらの木村先生からご講演があると思います。まず木村先生のご略歴ですが、1989年に静岡薬科大学、現在の静岡県立大学の薬学修士課程を修了され、そのあと大鵬薬品工業株式会社に入社されました。そちらの方では国内外の臨床試験を担当されていたということですし、そのあと現在の第一三共株式会社の方では欧米の治験を担当され、またそのあともがん免疫療法、そして現在、2014年からはタカラバイオ株式会社の方では2017年から取締役ということで遺伝子医療事業部門の本部長をされています。それでは木村正伸先生にご講演をいただきたいと思います。「白血病に対する遺伝子改変T細胞療法の開発 ～免疫力を最大限に活用するために～」というタイトルになります。どうぞ木村先生よろしく願いいたします。

どうもありがとうございます。私はタカラバイオの木村正伸と申します。タカラバイオでは遺伝子医療事業部門がございまして、そちらの方の本部長をしております。本日は、CAR-Tをメインにお話をさせていただきますが、タイトルとしましては「白血病に対する遺伝子改変 T 細胞療法の開発」というところでお話をさせていただきます。

それで副題に「～免疫力を最大限に活用するために～」というふうにございますが、今日のお話をする際にどうしても免疫療法のお話は避けて通れませんので、そちらの方で10～15分ぐらいお時間をいただくことになってと思いますがご容赦ください。

私のお話を始めます前にまずちょっと皆さんにお尋ねいたしますが、ご家族あるいはご親族の方が白血病でいらっしゃるって、今日いらっしゃる方はいらっしゃいますか？分かりました。ちょっと比重を変えて治験等のお話を中心にするようにいたします。

まず、今日私がお話しする予定のものでございますけれども、がん免疫療法について最初にお話をさせていただきます。その次に遺伝子改変 T 細胞療法、これは現在 TCR、T セルレセプターというものと先ほど神田先生のお話をいただきましたし、いまもお話がありましたキムリアが日本では承認されております CAR (シーエーアール) の CAR (カー) というものですね。以上の2つがありますのでこれらについて簡単にご紹介したあと、

CD19CARにつきましてお話しをさせていただきます。またご親族などにがん患者の方がいらっしゃるのでしたら、特に臨床試験情報というのが非常に大事なものになると思いますので、そちらの方のお話とそれから現在日本で行われている血液がんの治験の紹介をさせていただこうと思います。

まず、がん免疫療法についてお話しする前にどうしても触れなくてはならないのが、がん免疫療法というのはごく最近注目されてまいりまして、第4のがん治療というふうにいわれております。がんは基本的には固形がんの時代ですけれども、手術でとるとというのがまずございまして、その次に放射線療法をやる。3番目に出てきましたのが、化学療法あるいは標的療法というものが出てきて、がん免疫療法というのは、最近特に注目されるようになって、2011年にチェックポイント阻害剤の第一段でありますイピリムマブというのがアメリカで承認され、その後にニボルマブというのが2015年に承認されまして、このイピリムマブとニボルマブが去年ノーベル賞をとった本庶先生と James Allison 先生のものですけれども、そういうことで一躍がん免疫療法が注目されて、現在すごくシフトしてきております。

2017年にアメリカで CAR-T 細胞療法が初めて承認されたのですが、あと他にもがん免疫療法としましては、腫瘍溶解ウイルスというものもございまして、これは固形がんに使うのですが腫瘍を溶かして、それからがん抗原が外に出てくるものを使

うというふうなものがございます。

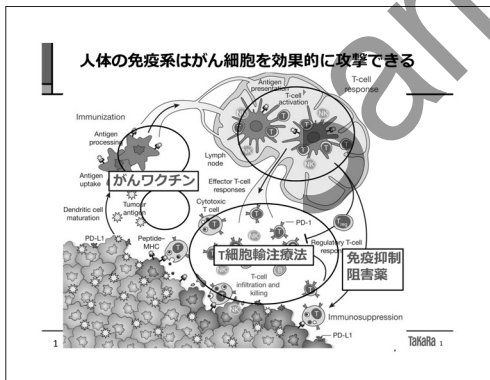
ちなみに余談でお話させていただきますが、恐竜のティラノザウルスがいましたけれども、がんを持っていた化石がアメリカの自然史博物館にあるぐらいで、がんはずっとあるわけです。ヒトでは紀元前 1600 年の段階でエジプトの方でも記録として残っています。

実際に手術でとるようになったのは、16 世紀ごろからといわれていますが、ここで X 線が出てきて、X 線とそれからラジウムの発見などがあって、19 世紀の終わりから放射線療法が出てきて、がん免疫療法としては、1890 年代ぐらいからコーリーという方、アメリカのメモリアルスローンケタリングキャンサーセンターにいらっしゃった方ですが、コーリートキシンという化膿性連鎖球菌を使いまして、その死んだ菌を患者さんに打つことで、中にはがんが治る方がいらっしゃるということで始めたのが最初というふうにいわれております。

化学療法に関しましては、1949 年に毒ガスですけれども、ナイトロジェンマスタード、アルキル化剤といいますけれども、いまでもシクロホスファミドがその誘導体ですが、それが 1949 年に承認されたのが最初です。ちなみに 1943 年にイタリアのバーリ港にアメリカが不法にナイトロジェンマスタードを貯めこんでいたのをドイツ軍が爆撃しまして、アメリカの兵士がそれを浴びてしまって、数多くお亡くなりになっています。そのときに白血球の数が減っているということが分かって、これはもしかしたら白血病に使えるのではないかというのがきっかけになりまして、1949 年にナイトロジェンマスタード、それ

からそれ以後化学療法がずっと使われてきたというような状況になっております。

がん免疫療法の歴史は、ただいま申し上げましたコーリートキシンというのが最初に出るのですが、初期のころは非常に活発に研究されていたのですが、1985年から1997年ぐらいの間は暗黒の時代を迎えまして、がん免疫療法は効かないというふうに疑われていたわけです。それが1997年ごろから抗体の方でリツキサンというのが出てきまして、それから現在に至るまでチェックポイント阻害剤などが出てきて、がん免疫療法が今日では非常に大事な4本目の柱となってきているというふうな状況になっています。



このスライドは三重大大学の珠玖先生からいただいたのですが、がん免疫というのはどういうふうな感じかというお話になっています。イメージ的には固形がんがイメージされておりますけれども、こうい

うふうにがんがあったら、ここでがんの細胞が死んだり、何かのきっかけでがんの抗原が出てきます。それを樹状細胞が捕食、食べまして抗原提示といっていますけれども、タンパク質を分解してペプチドにして提示します。ペプチドというのは、アミ

ノ酸がいくつか集まっているものですが、それを提示してそれがリンパ球、リンパ節のところにまいて、リンパ節のところで T 細胞やナチュラルキラー、NK 細胞といますけれどもそういったものが、この抗原に対して攻撃をかけるようにトレーニングを受けるわけです。それが出てまいて、その抗原を持っているがん細胞をたたくという一連の流れになっております。

このときにチェックポイント阻害剤、本庶先生と James Alison 先生がとったのは、本庶先生の場合は PD-1 ですが、PD-1 というのは T 細胞の表面にございまして、自分の抗原をたたかないように調整されています。PD-1 がこちら側に PD-L1 というものがここに出ていますけれども、PD-1 と PD-L1 が結合しますとこの T 細胞はがん細胞を殺しにきたのですが、そこで止まってしまってがんを殺しません。ということでこの PD-1 の抗体あるいは PD-L1 の抗体というものを打ってやれば、たとえば自分の抗原であろうとも T 細胞が攻撃を始めます。よくこれは「ブレーキを外す」といわれていますけれども、免疫は自分の体の細胞を殺さないように常に PD-1 とか CTLA-4 というもので、ブレーキをかけています。そのブレーキを外す、抗体を入れてやることで、何でもかんでも抗原を持っているものに攻撃を始める状態になります。ですので、チェックポイント阻害剤を使用しますと副作用として自己免疫疾患と申しますけれども、自分の抗原、自分の身体を叩くような状況になるといわれています。

あともう一つセーフティーがありまして、レギュラトリー T

セルとここにありますがけれども、制御性T細胞です。免疫が亢進しすぎて自己免疫疾患にならないようにブレーキの役割を持っていて、T細胞に「落ち着け、落ち着け」といって自己免疫疾患にならないようにします。こういったものを使いますので、がん免疫療法といいましても、Tumor antigen、これを使うもの、がん細胞が分解されるプロセスでタンパク質が小さく分解されてペプチドになるところ、ここを使う。それから、リンパ節の中でT細胞やNK細胞を教育してやる。それからこちら、そういった教育されたものを即戦力となるようなT細胞などが外に出てきて戦えるようにしてやるというようなプロセスがありまして、ここのがん抗原、あるいはそのプロセスにより分解されたペプチド、がん抗原に関係しているペプチドを大量に入れてやると、これががんワクチンというふうな形になります。それでこれがリンパ節の方に行きまして、即戦力となるT細胞を増やしてあげる。それで患者さんの体の中に入れて、戻してあげるとT細胞輸注療法という形になりまして、先ほど申し上げましたけれども、制御性のT細胞をブロックして暴走させるといったことをやるのが免疫抑制阻害薬を加えることで起きるといふところがあります。あとはチェックポイント阻害剤のポイントがありますので、大きく分けると4つ攻めどころがあるわけです。

今日、お話しする遺伝子改変T細胞療法というのは、ここでですね。T細胞の輸注療法になりますけれども、ではT細胞の数としてどのぐらい入るかということ、先日三重大大学の珠玖先生とお話しした際に、通常の健常人の方の中にあるリンパ球として

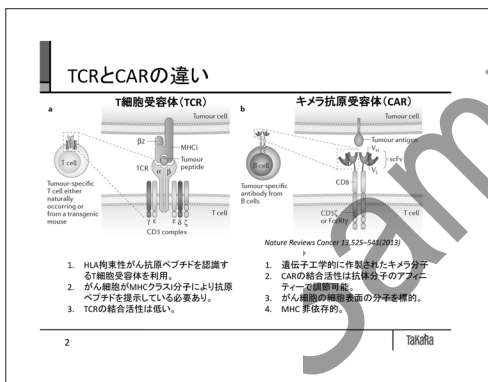
は、1,010 個と伺いました。実際にこれからお話しします CAR や TCR を身体に打つときは 109 です。ですので、だいたい 10% ぐらい、1 桁少ないぐらいのレベルのものを入れるというお話になるのですが、分かりにくいと思いますので、例え話でもう 1 回同じ話をさせていただきます。

イメージとしては、宇宙人が侵略してきた、宇宙人が地球で増殖していこうとしている状況があるとイメージしてください。それで、そのときに宇宙人の特徴ですね。例えば耳がとんがっているとか、それから宇宙人特有な身分証明書を持っているとか、そういったものを認識して危ないやつがいるぞと、そのときにその宇宙人の特徴をこの大量にばらまいて認識されやすくするのががんワクチンです。

それでその宇宙人の特徴の情報がリンパ節という司令塔にやってきまして、ここで T 細胞などを教育するわけですけども、そのときにここで出てきた宇宙人の特徴を手配書みたいな感じで、「こんなやつがきた、こいつをすぐに見つけて殺せ」というふうに教育するわけですね。それで外に出てきて、即座にその特徴をもったやつを見つけて叩いていくのですが、そのときに B 細胞は抗体という飛び道具を使います。抗体自体は細胞とかウイルスを殺しません。ですけども B 細胞は抗体をつくってやることで、コンビニなどで強盗が入るとカラーボールを使いますが、犯人に向けて投げて犯人を分かりやすくします。あんなイメージで B 細胞はやるわけです。

T 細胞の方は、実際に戦うときは 1 対 1 で戦うのですけれども、そのときにチェックポイント阻害剤は身分証明書みたいな

ものです。「私は宇宙人ではありませんよ。私はちゃんと身分証明書を持っています。パスポートや免許書を持っていますので見逃してください」と宇宙人側はいうのですが、「そんなもの無効だ!」というふうにやるのがチェックポイント阻害剤。証明書を持っていても、PD-1で「そんなものは無効だ」というふうにしてしまって、徹底的に叩くというのが、チェックポイント阻害剤というようなイメージで覚えていただければ、この絵が少し理解していただきやすくなるのではないかと思います。



それでは遺伝子改変T細胞療法についてお話いたします。先ほど申し上げましたが、遺伝子改変T細胞療法を大きく分けましてT細胞受容体 (Tセルレセプター)、TCRというふう

にいております。それとCAR、キメラ抗原受容体ですけれども、こういった大きく分けて2つがございます。

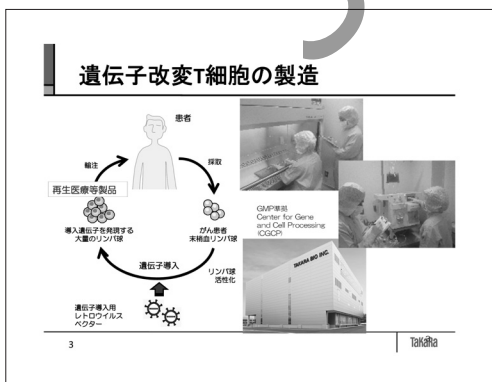
TCRは専門的になってしましますが、基本的に遺伝子は組み換えておりません。天然にあるT細胞受容体の中からがん抗原に反応するものだけを選んできて、その遺伝子をT細胞に導入してやるというやり方になります。このときにがんのMHCクラス1というタンパクがあるのですが、ここにがんの抗原、ペ

プチドですね。がん関連のペプチドがこう揭示されてくるわけです。それをこの T セルレセプターが、だいたいお皿のような感じで、両手を合せて広げた形になっていまして、この真ん中のところの抗原を認識するというような状況です。こちらは遺伝子を組み換えてはおりませんが、ただ結合能は少し低いという問題があるのと、先ほど神田先生のお話にもありましたが、T 細胞、リンパ球には血液型があります。そのリンパ球の血液型がマッチしないとこれを使えないというデメリットがあります。

一方でこちら右側の CAR ですけれどもこれは遺伝子工学で完全につくったものでして、いま現在大きく 3 つに分かれております。頭が抗原に対する抗体部分です。そこで膜貫通部分というのと、それから細胞内ドメインというふうに大きく分けて 3 つに分かれています。CD19CAR というときには、この抗体が CD19 という抗原を認識して、その際はその細胞の表面にある抗原しか認識できない。ちなみに TCR では、細胞の中にあるタンパクが分解されて出てきた場合に、細胞内の抗原も認識できるという特長があります。これは利点です。こちらは細胞の表面にあるものしか認識ができないけれども、2 つ重要なポイントがありまして、結合性の調節が可能、こちらは結合性が弱いですがけれども結合性の調節が可能で、TCR に比べると結合性がどちらかという強いです。ただ、弱点は細胞表面しかターゲットにできないです。一方で CAR は T 細胞の型、白血球も型が重要ですがけれども、こちらはこれを気にすることなく投与ができるという強みがあります。

CARのCはキメラといいますけれども、キメラは何かといいますと、ギリシャ神話に出てくるのですが、頭がライオンで体がヤギで尻尾が通常は蛇の尻尾というふうになっています。こういう3つの違うものが1つになっているものをギリシャ神話でキメラといわれています。

ちなみに日本でも同じようなものがありまして、頭がサルで体がタヌキ、足がトラで尻尾が蛇というふうなものが平家物語に出てくるそうですけれども、鶴ぬえですね。ちなみにこの絵とこの絵、インターネットでうちの妻が探してくれたのですが、両方とも17世紀に描かれている同じころのものなので、あえて選んでいます。キメラというのが生物学の方では違うものをくっつけたときにキメラといっております。ただ私が翻訳をやっていたら、鶴というふうにしていただけた可能性が非常に高いですけれども、キメラといった方がスマートに聞こえますね。



遺伝子改変T細胞療法、CARであってもTCRであっても基本的な作り方は一緒です。患者さんからリンパ球をとってきます。ただ、このときに血液がんの場合でしたら、成分採血で患者さんからリンパ球を

とってきていただきます。このリンパ球を活性化しまして、こ

ここに CAR あるいは TCR の遺伝子導入をレトロウイルスベクターというのを使って行います。遺伝子導入したら、それを増殖して数を増やします。先ほど申し上げました 109 個レベルまで増やしてあげて、これを患者さんの体内に戻してあげるというふうなやり方になっています。

これは実際に製造している様子ですが、2 人 1 チームで製造しておりまして、手を動かすのは 1 人です。後ろで間違いがないかどうかというのをずっとチェックしております。このように GMP 基準で行っています。製造上これが必須なものです。私共タカラバイオはこの写真のような設備がございまして、いまこの後ろに延べ床面積 2 倍ほどの大きさのものをもう 1 つつくりました。これは新幹線の京都駅を出まして 7 分後ぐらいに左側をご覧くださいと見えますので、ここだけは宣伝させていただきます。

ちなみに先ほど神田先生から少しお話があった製造スペースですけれども、CAR などは製造できる場所が非常に限られています。それは何故かといいますとこれが原因になったんです。2010 年にシプロイセル-T と書いてありますが、これはデンドレオンという会社のものとして、前立腺がんでリンパ球を患者さんの体からとってきて、体外で PSA、前立腺がんの特異的な抗原ですが、これで刺激をして体外ワクチンといわれていました。それでトレーニングをしたあと、体内に戻すというのでデンドレオンという会社が最初から製造工場をものすごく大きなものをつくりました。そうしましたらその会社、それで経営が傾いてしまいまして、いま現在は経営者が代わりまして、いま

は中国の方が会社のオーナーになっています。デンドレオンがつくったその製造施設はノバルティスが、そのあとご購入になって、現在 CD19CAR の製造場として使っていらっしやいます。こういうことがありますと企業の間人として、やはり投資するのがなかなか難しくなってしまうと、一挙に手を広げるのではなくて、実績を見ながら徐々に製造か所を広げていくというような考え方にどうしてもなってしまうので、これが先ほどの神田先生の製造か所に関するお答えの 1 つになっております。

TCR-T 細胞療法をもう 1 回お話しいたしますが、腫瘍細胞の MHC クラス I というところにこれは MAGE-A4 というペプチドの場合ですけれども、ここにペプチド、がん特異抗原タンパクが分解されたものが出てきます。そうしますとこちらが遺伝子改変 T 細胞療法で手がこういうふうにお腕になったような状態のものが、がん特異抗原のペプチドを認識して、認識するといいますのはここで信号が入ります。そうしますと顆粒あるいはサイトカインと書いてありますが、パーフォリン、グランザイム、これらが細胞を直接壊す、細胞傷害活性を持っているものですが、それからサイトカインも放出して直に腫瘍細胞を殺す。このときには 1 対 1 で戦うような状況になっています。

第 35 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム Proceedings
白血病のあたらしい治療

2020年3月26日 印刷・発行

編集責任者 理事 山元 俊憲 (広報担当)
理事 中島 美紀 (広報担当)
発行責任者 理事長 深尾 立
発行所 特定非営利活動法人 HAB 研究機構
〒272-8513
千葉県市川市菅野 5-11-13
市川総合病院 角膜センター内
TEL : 047-329-3563
FAX : 047-329-3565

※本書の内容を無断で複写・転載することを禁じます。
