

# 第34回 高峰カンファレンス プログラム

平成30年3月16日(金)  
如水会館

日時：平成30年3月16日(金)

13時00分～16時30分

会場：如水会館 2階 スターホール

# 第34回 高峰カンファレンス プログラム

## ■ 総合テーマ：

## 「ATLの病態・治療の最新の動向」

### ● ご挨拶

### ● 基調講演 (13:05～13:50)

座長： 京都大学名誉教授 **中西 重忠** 先生

演者： 京都大学大学院 医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 **小川 誠司** 先生

## 「成人T細胞白血病の遺伝学的基盤について」

(質疑)

コーヒー・ブレイク (10分)

### ● シンポジウム (14:00～16:00)

座長： 京都大学大学院 医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 **小川 誠司** 先生

演者1： 国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野／  
先端医療開発センター 免疫TR分野 分野長 **西川 博嘉** 先生

## 「免疫ゲノム解析によるがん免疫応答の解明」

(質疑)

演者2： 熊本大学大学院 生命科学研究部  
血液・膠原病・感染症内科学分野 教授 **松岡 雅雄** 先生

## 「ヒトT細胞白血病ウイルス1型の 生き残り戦略と病原性発現機構」

(質疑)

演者3： 東京大学大学院 新領域創生科学研究科  
メディカル情報生命専攻 病態医療科学分野 特任助教 **山岸 誠** 先生

## 「成人T細胞白血病における遺伝子発現制御の異常」

(質疑)

### ● 謝辞

おがわ せいし

# 小川 誠司



## 現職

京都大学大学院 医学研究科 腫瘍生物学講座 教授

## 学歴・職歴

昭和63年3月 東京大学 医学部 医学科 卒業

平成4年3月 東京大学大学院 医学研究臨床第一医学専攻 卒業

昭和63年6月 東京大学医学部附属病院 内科研修医

平成5年4月 東京大学医学部附属病院 非常勤医員

平成8年2月 日本学術振興会 特別研究員

平成9年4月 東京大学 医学部附属病院 第三内科 助手

平成14年9月 造血再生医療寄付講座 特任准教授

平成18年10月 21世紀COEプログラム 特任准教授

平成20年4月 東京大学 がんゲノミクスプロジェクト 特任准教授

平成25年4月 京都大学大学院 医学研究科 教授

平成27年7月 スウェーデン カロリンスカ研究所 客員教授 兼任

## 受賞歴

平成8年度 ベルツ賞 (共同受賞)

平成9年度 日本癌学会奨励賞

平成22年度 日本癌学会 Mauverney賞

平成24年度 2012年ナイスステップ研究者

平成25年度 日本血液学会賞

平成25年度 日本医師会医学賞

平成26年度 佐川特別賞

平成26年度 持田記念学術賞

平成28年度 高松宮妃癌研究基金学術賞

平成28年度 上原賞

平成29年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞

平成29年度 武田医学賞

# 成人T細胞白血病の遺伝学的基盤について

京都大学大学院 医学研究科 腫瘍生物学講座 教授

## 小川 誠司

成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、我が国を主要な流行地域の一つとするレトロウイルス、Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) の感染によって発症する極めて難治性の高いT細胞腫瘍である。しかし、HTLV-1のATL病態への関与に関しては、乳児期のHTLV-1の初感染からATLの発症にいたるまでに、通常、数十年の年月を要することから、その発症には、HTLV-1感染のみでは不十分で、HTLV-1感染に加えて、感染細胞のゲノムに蓄積する遺伝学的変異が、必須の役割を担うことが示唆されてきた。一方、こうした変異の具体的な遺伝子標的については、多くは不明で、長くその解明が待たれていた。我々は、300例を超えるATL患者コホートについて、全ゲノムシーケンスを含む、統合的なゲノム解析を行うことにより、T細胞受容体/NF $\kappa$ Bシグナル経路 (*PLC $\gamma$ 1*, *PKC $\beta$* , *CARD11*, *RHOA*, *IRF1*, *CD28/CTLA4*等) やT細胞分化に関わる一群の転写因子 (*IKZF2*, *GATA3*, *TBL1XR1*等)、G蛋白共役受容体 (*CCR4*, *CCR7*, *GPR183*) や、エピジェネシス制御因子、細胞周期やDNA修復に関わる遺伝子など、少なくとも50個以上の遺伝子群が、系統的に体細胞性変異を生じていることを明らかにした。中でも、とくに興味深いのは、ATLの全ゲノム解析から見いだされた*PD-L1*遺伝子の構造異常である。我々は、*PD-L1*遺伝子の3'-UTRを含む構造異常がATLの約1/4の症例で生じており、これによって*PD-L1*遺伝子の顕著な発現上昇が誘発されること、これによる免疫監視機構からの回避がATLの発症に決定的な役割を担っていること、同様のメカニズムが、ATLのみならず、他の悪性リンパ腫や固形腫瘍においても広く認められること、さらに、これらの異常を有する腫瘍の増殖がチェックポイント阻害剤によって抑制されることが明らかとなった。また、3'-UTRを介した*PD-L1*の新たな発現調節機構が見いだされたことは、*PD-L1*を介したがんの免疫回避のメカニズムの解明に新たな視点を提供するのみならず、3'-UTRを含む構造異常は、チェックポイント阻害剤が著効すると期待されるがん患者を同定するための有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆される。次世代シーケンスによって、これまで殆ど不明であったATLにおける遺伝子変異の全体像が一挙に解明されたことにより、ATLの分子病態の解明には大きな進展が認められた。今後、ATLで特異的に認められる主要な変異分子を標的とする新たな分子創薬が期待される。

にしかわ ひろよし

## 西川 博嘉



### 現職

名古屋大学大学院 医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学 教授  
国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野／先端医療開発センター  
免疫TR分野 分野長（クロスアポイントメント）

### 学歴・職歴

1995年 三重大学 医学部 医学科 卒業  
1995年 三重大学 医学附属病院 研修医  
1995年–1997年 松阪中央総合病院 研修医  
1997年–1998年 鈴鹿中央総合病院 内科医員  
1998年–2002年 三重大学大学院 医学研究科 内科学専攻 学位 博士(医学)  
2002年–2003年 三重大学 医学部附属病院 内科医員  
2003年–2006年 Memorial Sloan Kettering Cancer Center, リサーチフェロー  
2006年–2010年 三重大学大学院 医学系研究科 病態解明医学講座 講師  
2010年–2015年 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 特任准教授  
2012年–2015年 Department of Oncology, Roswell Park Cancer Institute,  
Adjunct Associate Professor  
2015年–現在 国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野／先端医療開発センター  
免疫TR分野 分野長  
2016年–現在 名古屋大学大学院 医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学 教授  
(クロスアポイントメント)

### 所属学会

日本癌学会（評議員）  
日本免疫学会（評議員）  
日本がん免疫学会（理事、評議員）  
American Association for Cancer Research (Active Member)  
American Society of Clinical Oncology (Member)  
Society for Immunotherapy of Cancer (Member)

### 受賞歴

平成15年度 三医会賞  
平成18年度 日本癌学会奨励賞  
平成20年度 Cancer Research Institute, Investigator Award  
平成25年度 Cancer Research Institute, CLIP Award  
平成29年度 JCA-Mauverny Award

# 免疫ゲノム解析によるがん免疫応答の解明

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 / 先端医療開発センター 免疫TR分野 分野長

西川 博嘉

1世紀程前にW. Coleyが免疫応答により悪性腫瘍が退縮することを見いだしてから、がん免疫研究はup and downを繰り返しながら発展を遂げてきた。免疫チェックポイント阻害剤 (ICB) の非小細胞肺癌などへの臨床導入により、がん免疫分野は新たな局面を迎えている。しかし、ICB単剤で臨床効果が認められる患者は限定的であり、抗腫瘍免疫応答の本態を明らかにし、レスポンドを識別するバイオマーカーの同定及び効果的ながん免疫療法の開発が緊喫の課題である。

がん細胞は、免疫系からの攻撃を受けにくい免疫原性の低い (自己もどきの) がん細胞を選択する (免疫選択) とともに、生体に備わっている様々な免疫抑制機構を用いて免疫系から逃避 (免疫逃避) することで、生体内で増殖し「がん」となる。よってそれぞれのがん患者で、発がん過程での免疫選択と免疫逃避のバランスにより、がん細胞の遺伝子変異に伴って生じる抗原 (Neoがん抗原) とがん細胞内に存在する自己抗原由来のがん患者間で共通してみられる抗原 (Sharedがん抗原) の頻度が異なり、それががん免疫療法とりわけICBへの反応性と関連していることが示唆されている。

Neoがん抗原とSharedがん抗原に対する免疫抑制機構について検討したところ、Sharedがん抗原特異的CD8+T細胞は制御性T細胞により抑制され、免疫不応答状態に陥ることが明らかになった。一方でこれらの免疫抑制機構はNeoがん抗原特異的CD8+T細胞に対しては作動せず、CD8+T細胞の増殖が誘導されるものの、誘導された抗原特異的CD8+T細胞は免疫チェックポイント分子を強発現していることが示された。

また、がん細胞が持つ遺伝子変異が直接的に免疫細胞浸潤をコントロールすることも明らかになっている。EGFR変異非小細胞肺癌では、ICBの治療効果が低いことが明らかになっている。EGFRシグナルが免疫系に及ぼす影響を検討したところ、EGFRシグナルは直接的にエフェクターT細胞浸潤を阻害し、制御性T細胞浸潤を誘導していることが明らかになった。

以上より、個々のがん患者のがん細胞の特性をゲノム解析により明らかにするとともにがん局所での免疫応答を統合的に検討することで、今後は個々の患者のがん微小環境に十分に配慮した治療開発が必要である。

まつおか まさお

## 松岡 雅雄



### 現職

熊本大学大学院 生命科学研究部 血液・膠原病・感染症内科学分野 教授  
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 客員教授

### 学歴・職歴

1982年 熊本大学 医学部 卒業  
1988年 熊本大学大学院 医学研究科 医学博士取得  
1988年 カリフォルニア大学バークレー校 研究員  
1992年 熊本大学 医学部附属病院 第二内科 助手  
1998年 同 講師  
1999年 京都大学 ウイルス研究所 教授  
2010年 京都大学 ウイルス研究所 所長  
2016年 熊本大学大学院 生命科学研究部 血液・膠原病・感染症内科学 教授  
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 客員教授

### 受賞歴

1995年 日本血液学会奨励賞  
2011年 BMC Retrovirology prize  
2012年 日本白血病研究基金 荻村孝特別研究賞  
2012年 The Quality Award in Basic Science, International Retrovirology Association  
2016年 第3回 ウイルス研究所 卓越賞

ヒトT細胞白血病ウイルス1型の病原性発現機構と成人T細胞白血病の治療法開発について研究を行っている。



# ヒトT細胞白血病ウイルス1型の生き残り戦略と病原性発現機構

熊本大学大学院 生命科学研究部 血液・膠原病・感染症内科学分野 教授

松岡 雅雄

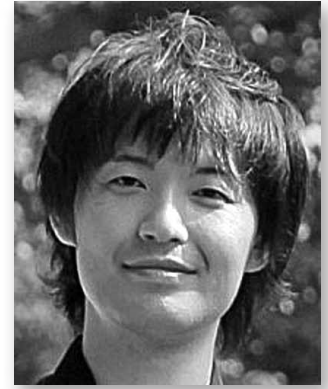
ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) の特徴は生きた感染細胞を介してのみ感染することであり、このため生体内でHTLV-1は感染細胞を増やすという戦略を取っている。ウイルスにとっては感染細胞を増やすことにより感染のチャンスを増すことができるという利点があり、またウイルス複製せずに自分のコピー数をふやすことができるため、ウイルス抗原発現を減らし宿主免疫を回避しやすくなるという点でも有利に働いている。生体内でHTLV-1は主にCD4+CCR4+CADM1+CD45RO+Tリンパ球に感染しており、ATLと同様の表面形質を有している。また、ATLでは高率にFoxp3陽性であることが報告されている。これは、HTLV-1が特殊なCD4陽性Tリンパ球分画を標的としていることを示している。エフェクター・メモリーTリンパ球は母乳、精液へ移行するためウイルス感染細胞が、このような免疫形質を獲得することは感染拡大にとって合目的である。

何が、この感染細胞の特異性を決定しているのでしょうか？ HTLV-1がコードする遺伝子では、taxとHTLV-1 bZIP factor (HBZ) の重要性が明らかになっている。CD4陽性Tリンパ球にHBZあるいはtaxを発現するトランスジェニックマウスを作製して解析すると、HBZトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) ではCCR4+CD45RO+Tリンパ球が増加しており、Foxp3陽性細胞も増加していた。一方、taxトランスジェニックマウス (tax-Tg) では、そのような変化は認められない。この結果は、HBZがHTLV-1の標的細胞を決定していることを示している。

HBZは感染細胞の形質を変化させ、感染持続と新規感染に有利になるように作用している。一方、Taxは新規感染に必須であるが、免疫原性が高く細胞傷害性Tリンパ球の標的となるため、その発現は間歇的である (Magoub M, et al., PNAS, 2018)。このようにプロウイルスの表と裏にコードされるTaxとHBZは異なる機能を担い感染細胞の増殖、新規感染を効率よく起こすように働いている。この戦略により一部の感染者では、発がんに至るものと考えられる。HTLV-1に生き残り戦略と病原性の関連について解説したい。

やまぎし まこと

## 山岸 誠



### 現職

東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻  
病態医療科学分野 特任助教

### 略歴

2004年 東京理科大学 理学部 化学科 卒業  
2006年 東京理科大学大学院 理学研究科 化学専攻 修士課程修了  
2009年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 博士課程修了 博士(生命科学)  
2009年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 客員研究員  
2011年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 特任研究員  
2015年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 特任助教

### 受賞歴

2010年 Travel award at the Workshop on Viruses, Genes and Cancer in Venus, Italy  
2013年 日本血液学会 EHA Travel Award for JSH Young Hematologist  
2013年 第16回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議 Young Investigator Award  
2015年 米国血液学会(ASH) Abstract Achievement Award  
2016年 第3回日本HTLV-1学会学術集会 Young Investigator Award  
2016年 米国血液学会(ASH) Abstract Achievement Award  
2017年 第18回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議 優秀ポスター賞  
2017年 第18回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議 優秀口演賞  
2017年 日本血液学会 奨励賞

### 学会

日本HTLV-1学会 評議員

### 雑誌編集

Scientific Reports (Nature publishing group) Editorial board

# 成人T細胞白血病における遺伝子発現制御の異常

東京大学大学院 新領域創生科学研究科 メディカル情報生命専攻 病態医療科学分野 特任助教

山岸 誠

成人T細胞白血病 (ATL) の原因はHTLV-1による影響と長期の潜伏期に獲得する複雑なゲノム異常である。一方で、ATL細胞の性質を理解し、さらに有効な分子標的治療法の開発を実現するには、遺伝子発現によって規定される腫瘍細胞の表現型を解明する必要がある。mRNA発現及びmicroRNA発現の包括的解析の結果から、ATL細胞やHTLV-1感染細胞の独特な遺伝子発現パターン (Transcriptome) が明らかになった。例えば、ATL細胞の極めて高い細胞増殖能や炎症反応などの特徴は遺伝子発現パターンによって色濃く反映されている。

膨大な数の発現変動は一見ランダムに見えたが、ヒストンのメチル化パターンを加えた統合解析の結果から、遺伝子発現異常の背景にあるゲノムワイドなエピジェネティック異常が示唆されている。特にヒストン分子の翻訳後修飾に起因するクロマチン構造の変化は、HTLV-1感染後の初期から悪性化の後期過程に至るまでの遺伝子制御に対して継続的に影響し、HTLV-1感染細胞の運命を決定すると考えられる。影響を受ける遺伝子にはがん抑制遺伝子のほかに、転写制御因子、microRNA、エピジェネティック因子などが含まれ、さらに複雑な遺伝子発現制御ネットワークを形成する。

さらに、HTLV-1感染から発症までの複数のシグナル伝達経路の活性化と遺伝子発現推移 (=表現型の推移) も徐々に明かされつつある。本シンポジウムでは、基礎研究の成果から複雑な遺伝子発現制御ネットワークを紐解き、ATLのTranscriptional addictionと新規治療法のコンセプトについても考察したい。









