

# 免疫寛容プロジェクト

## 免疫治療研究センター研究紀要

【第一巻 2022年】





巻頭言

## 研究者にとって理想的な環境のもと、 世界に誇れる研究を続けています



順天堂大学 免疫治療研究センター  
センター長 奥村 康

順天堂大学免疫治療研究センターは2021年6月、本郷・お茶の水キャンパスの新研究棟にある健康総合科学先端研究機構内に設立されました。同種のセンターは各地の国立大学などでも立ち上がっておりますが、当センターは他に勝るとも劣らぬ組織であると自負しています。

そもそも私は臨床医を目指して千葉大学医学部に進みましたが、院生時代に免疫学の研究に出会い、その後免疫学上の大発見の現場に立ち会ったことで基礎研究の道を歩むことになりました。東京大学医学部講師を経て順天堂大学に移る際、当時皮膚科・アレルギー科の主任教授でいらした小川秀興 現・理事長に移植免疫についてお話をし、「大変夢のある研究だ」と受け入れていただいた経緯があります。最初にいただいた研究室は今は解体された元9号館にあり、私は「世界一狭い研究室」と呼んでいたのですが、ここに全国から優秀な院生が集まりました。狭いがゆえの利点で、他の研究室や臨床の先生方との距離も近く、多くの示唆や刺激をいただけて非常に有難い環境だったと、今も振り返っています。研究室から生まれた論文は発表数もクオリティも素晴らしく、世界的科学誌である『Nature』に10編掲載されるなど、高い評価をいただきました。その系譜を受け継ぐ当センターにはさらに優秀なスタッフが集まり、移植患者さんを免疫抑制剤から解放する誘導型抑制性T細胞（JB-101）の医師主導治験をはじめ、臨床プロジェクトや国際共同研究をスタートさせています。

順天堂は当時も今も変わらず診療科の数が多く、各科に優秀な臨床医が揃っており、研究や治験を行うにあたり多くの有用な助言やサポートをいただくことができます。さらに小川理事長・新井一学長の研究へのご理解が深いこと。出身校・国籍・性別による差別がない「三無主義」を学風とし、自由に研究ができる雰囲気があることは、私などもその恩恵にあずかっているひとりです。研究室や診療科の枠を超えて情報交換やアイデア提供もしやすく、研究者にとって得難い環境といえるでしょう。その中で多額の研究費をいただき、世界が注目する研究に携わっていることを、スタッフの皆さんには誇りを持っていただきたいと思いません。

どの研究分野でもいえることですが、ひとりの研究者ができる研究量はたかだか知れています。その研究を次から次へと引き継いで積み重ねていくことが重要で、優秀な研究者や院生を育てることも我々の重要なミッションです。院生の皆さんは、できる限り大きな疑問を抱いてください。そして海外も含めて多くの人に接し、自らも学びつつ人を指導できる人材へと成長していただきたいと願っています。

# 目次

## 巻頭言

研究者にとって理想的な環境のもと、世界に誇れる研究を センター長 奥村 康 ..... 3

## 当センターの特徴

多職種が力を結集することで、産官学連携を推進するノウハウを確立 副センター長 内田 浩一郎 ..... 5

## 免疫寛容誘導への挑戦

臓器移植後の免疫寛容を目指す画期的な細胞治療「JB-101」 ..... 7

## 治験実績

治験の実績&活動報告 ..... 9

## 研究実績

公的研究費等の採択実績（センター設立時点） ..... 12

論文発表（2021年6月～2022年3月） ..... 14

学会発表 ..... 16

シンポジウム ..... 29

## 活動報告

講演・セミナー ..... 30

寄稿 ..... 34

## その他

臨床研究・共同研究 ..... 36

## 巻末言

巻末に添えて 副センター長 竹田 和由 ..... 38

## 多職種が力を結集することで、 産官学連携を推進するノウハウを確立

副センター長 内田 浩一郎

患者さんに直接貢献ができる  
基礎医学研究を目指して

順天堂大学免疫治療研究センターの礎をつくられたセンター長の奥村康先生はもともと外科医でいらっしゃったご経歴もあり、長年の研究生生活において、「基礎医学研究者の立場から臨床や患者さんに直接関わりたい」という志を持ち続けてこられました。例えば希少疾患のためなかなか治療薬が開発されないとき、臨床医はその状況に疑問を感じるものです。奥村先生はそんな臨床医の想いに沿い、患者さんに直接関わる臨床研究や治験を次々に生み出していくことを目指して、当センターを設立されました。それは「サイエンスのためのサイエンスではなく、患者さんのためのサイエンスを」という時代の流れとも合致したものでした。



多職種のスペシャリストが集まり、  
かつてないプロジェクトに挑む

当センターの特長は奥村先生の志に加えて、多職種のスタッフが集まり、それぞれの専門知識や経験を活かして、誰も成し遂げることがないゴールに向かって力を結集しているところでしょう。

例えば、副センター長の竹田和由先生は歯学部出身で免疫学のエキスパートであり、臨床も理解できる基礎研究者です。一方、私は現在基礎研究に携わっていますが、米国医師免許を取得し、外科医として米国で移植医療の症例数を積み重ねてきた経歴があり、基礎研究を理解できる臨床医といえます。さらに、当センターには看護師出身のプロジェクトマネージャーが在籍し、治験・創薬におけるさまざまな規制を理解したうえで、倫理委員会、産学連携などを担当していますし、ほかに薬学部出身の研究者もおり、非常にバランスのよいスタッフ構成となっています。

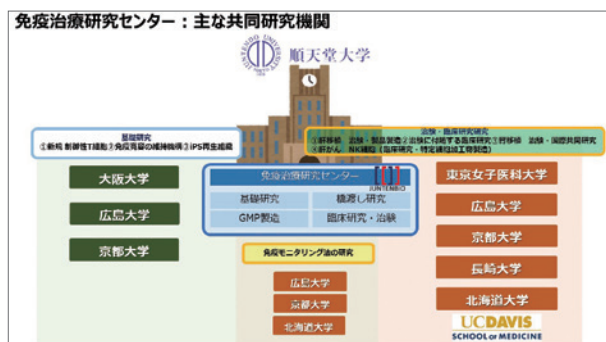
私たちが現在進行している誘導型抑制性T細胞 (JB-101) のプロジェクトは順天堂大学の中だけで進められるものではなく、他大学や医療機関、民間企業などの協力が必須です。学外でも理解していただけるルールに沿って進めなくてはなりませんし、さまざまな分野で活躍されている学外のプロフェッショナルをとりまとめていかねばなりません。そのためには医師だけでも、研究者だけでもない、多職種による多角的な視点が必要です。プロジェクトを通して多職種が連携することで、当センター内にはそのノウハウが確立されましたし、同時に免疫学と移植医療をベースにした橋渡し研究の実績も多数あり、当センターの強みとなっています。

順天堂大学の免疫細胞培養技術が評価され、  
次々に共同研究・共同治験が進む

2020年7月にスタートしたJB-101プロジェクト

は、現在5症例（2022年6月時点）を積み重ね、安全性を評価する第Ⅰ相を無事に終了し、今は有効性を評価する第Ⅱ相の段階にあります。世の中にない新しい試みのため、プロジェクトの進行と共にさまざまな課題が明らかになりましたが、メンバーの努力により一つひとつクリアし、今日に至っています。私をはじめメンバーは多忙を極めています、「再生医療等製品として患者さんにお届けする」というゴールに向かって、JB-101の製品化のみならず、安全に移植医療を提供するための仕組みづくりを鋭意推進中です。

また、免疫寛容プロジェクトをきっかけに、順天堂大学や株式会社JUNTEN BIO（本学発ベンチャー）の免疫細胞培養技術がより広く認知されるようになり、多くの大学・医療施設から免疫細胞治療や免疫診断方法の共同研究の要請をいただけるようになりました。具体的などころでは、広島大学との間で肝移植におけるナチュラルキラー細胞治療および血液検査により拒絶反応を早期に診断する免疫診断法の共同研究が進んでいます。他にも、肝移植で免疫寛容プロジェクトが順調に進んでいることから、順天堂大学の腎臓移植グループとともに腎移植での免疫寛容を目指すプロジェクトも発足間近です。さらに、拒絶反応診断方法の開発を目指す医療系企業との連携も進んでおり、当センターが得た知見を臓器移植だけでなく、がん治療チームや自己免疫疾患治療チームなどへ広げていくことも可能になりつつあります。



### 世界中の移植患者さんへ

#### 「免疫寛容」を届けるために

免疫寛容プロジェクトは世界を見据えており、日本発のこの画期的な治療法を日本よりもはるかに臓器移植症例の多い海外へ提供することは、多大な国際協力になると考えます。コロナ禍により一時停滞しましたが、当センターでも米国カリフォルニア大学デービス校と腎臓移植による第Ⅰ相トライアルを進めています。また、日本よりも肝移植の症例が多い韓国ソウル大学との共同研究も進めていく予定で、2022年11月には移植学会における日韓共同シンポジウムが予定されています。

着実に前進する免疫寛容プロジェクトですが、今後はより多くの医療関係者や患者さんに治療価値をご理解いただき、製品化の暁にはこの細胞治療法を世界中の患者さんへお届けしなくてはなりません。私も当センターの優秀なスタッフとともに、移植医療の未来に向けて努力を続けていく所存です。



## 臓器移植後の免疫寛容を目指す 画期的な細胞治療「JB-101」

基礎医学研究者の発想から生まれた

### 「免疫抑制剤フリー」

免疫学最大の疑問に、「自身のリンパ球がなぜ自分自身を攻撃しないのか」というものがある。リンパ球は外部から侵入する細菌や組織には反応するも、自分自身の組織には反応しない。ところが、時に自身の組織にも反応してしまうことがあり、これが関節リウマチや全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患にあたり、いずれも難病に指定されている。なぜリンパ球が自分自身を攻撃したりしなかったりするの、順天堂大学の研究グループでは鍵となる分子の研究を続け、T細胞を活性化するCD80/86という共刺激分子が非常に重要な役割を果たしていることを発見した。ちなみにCD80は米国で発見されたが、CD86は順天堂の研究グループが発見。『Nature』に論文掲載され、世界の免疫学者を驚かせることになった。さらに順天堂の研究グループはCD80/86を不応答化する抗体を作製し、大部分の免疫反応を止めることに成功。免疫学の教科書を書き換えることになった。

では、もっとも強い免疫反応とは何か？——いうまでもなく、移植片拒絶反応である。拒絶反応を抑制するために、世界中で多くの免疫抑制剤が投与され、多くの患者が副作用に苦しみ、臓器移植の歴史が長い欧米では副作用による死者も報告されている。「免疫抑制剤を減薬したい」という考えは世界の移植医療の共通認識である一方、日常臨床では不可逆的な拒絶反応を回避するため、高用量の免疫抑制剤を使用する傾向にある。

順天堂の研究グループは、移植臓器の生着を目

指し、患者の免疫系が移植臓器に対して応答しない状態(免疫寛容)に誘導できる細胞(誘導型抑制性T細胞)を用いた治療法の確立を目指して研究を進めてきた。

### 産官学が連携した医師主導治療

#### 「JB-101プロジェクト」

人における最初のトライアルは東京女子医科大学における生体腎臓移植16例で、同時期に同科で標準的免疫抑制療法を施行された患者28例と比較して免疫抑制剤を3分の1程度まで減薬することに成功したが、免疫寛容には至らなかった。次に北海道大学で生体肝臓移植10例に実施したところ、うち7例が免疫抑制剤を完全にゼロにする免疫寛容を達成した。北海道大学でのトライアルでは、米国留学から帰国して間もない副センター長の内田浩一郎も臨床に携わり、「移植手術後8年間、免疫抑制剤を全く服用していない」患者を診察する機会を得て、「外来で薬を処方しなくてもいいという“不思議な感覚”が忘れられない」と語っている。臓器移植の外来では、免疫抑制剤はもちろん、糖尿病薬や血圧降下剤や抗ウイルス薬など、予防的に大量の薬を処方される患者が多いが、薬フリーの状態が患者の生活の質をどれほど改善させるのか、目の当たりにしたという。

北海道大学での成功を受けて、2020年7月、順天堂大学を中心とした研究グループは、日本移植学会の後援のもと国立研究開発法人AMED、株式会社JUNTEN BIOと産官学連携し、「生体肝移植における誘導型抑制性T細胞(JB-101)による免疫寛容誘導能及び安全性を評価する第I/II相

臨床試験」の治験届を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出。医師主導治験を開始することとなった。

治験では、患者・ドナーともに参加基準をクリアしていることを確認後、両者からアフレーション法により免疫細胞を採取。治験薬GMPに準拠して、治験製品の製造及び品質管理ができる実施体制の下、順天堂大学CPCにてCD80/86抗体と共培養し、誘導型抑制性T細胞（JB-101）を製造する。肝移植手術後は通常通り免疫抑制剤を服用し、手術数日後にもともと体内に存在している免疫細胞を一時的に減少させるため、シクロホスファミドを投与する。その後、JB-101を投与。約1年半かけて拒絶反応がないことを確認しながら段階的に免疫抑制剤を減量し、最終的に投与を中止する計画だ（免疫抑制剤からの離脱）。免疫抑制剤離脱後、約1年間診察や検査を継続し、拒絶反応がないことを確認できれば、これを「免疫

寛容」と定義し、JB-101の効果を評価する。

治験実施施設については、これまでの移植実績と新たな再生医療へのアフィニティが高い医療機関を選定し、長崎大学、広島大学、東京女子医科大学、京都大学（京都大学は2022年度より参画）の4施設で実施。合計10例を実施する計画だ。本治験の結果は厚生労働省に提出され、効果と安全性が確認できれば再生医療等製品として承認される予定で、研究グループは2026年度中の実用化を目指している。

治験に参加した患者は約3年間、拒絶反応の有無をモニタリングしながら免疫抑制剤の減量・中断へと進むことになり、患者の安全性を担保していくことが最大の課題となる。今後は肝臓以外の移植手術へのトライアルなども計画されており、世界の移植医療に大きなインパクトを与える治験となっている。





## 治験の実績&活動報告

### 1. 免疫抑制剤の要らない肝移植の普及に向けて～免疫学者と移植外科医の誘導型抑制性T細胞による移植片に対する免疫寛容誘導への挑戦～

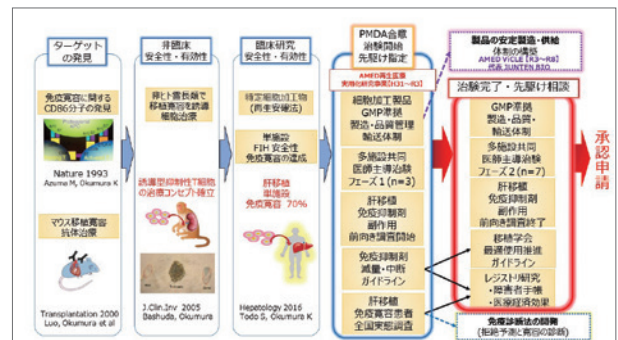
#### 1.1) 概要

臓器移植は、機能不全に陥った臓器に代わり、新しい臓器を植え込み、その機能を再生させる医療である。本邦における臓器移植には、国内最大の感染症であるウイルス性肝炎を背景とした肝硬変・肝細胞癌（本邦死因5位）に対する肝移植、総医療費の4～5%をしめる慢性透析を受けている腎不全患者に対しての腎臓移植、さらには1型糖尿病や拡張型心筋症などの希少疾患難病に対して実施される治療の3つがある。外科学と免疫治療学の発展により、臓器移植の成績は安定し長期予後十分に期待できる時代になったが、移植後も生涯継続して免疫抑制剤を内服しなくてはならないことによる重篤な感染症や発癌などの致死的な副作用にさらされるリスク、また医療経済的にも高価な薬剤費用負担の問題があり、新規治療法の開発が課題である。

当センターを中心とした研究グループは、日本移植学会の後援のもと、本学発ベンチャーの(株)JUNTEN BIOと産学連携し、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受け、「生体肝移植における誘導型抑制性T細胞（JB-101）による免疫寛容誘導能及び安全性を評価する第I/II相臨床試験」（以下、本治験）を2020年7月より開始した。

本製品は、2020年に先駆け審査指定制度の対象品目に指定されており、本治験の結果をもとに、先駆け審査指定制度を利用して製造販売承認申請

を行う計画である。また、本製品は新たな免疫抑制療法として免疫抑制剤を必要としないところが画期的な治療コンセプトとなるが、本治療法の実用化及び普及に向けては、本治療法の適正使用方法（前処置療法、感染症予防措置等）を確立し、本製品の有効性、安全性を長期的に評価できる体制整備が必要である。2022年度以降は、医師主導治験（治験製品の製造を含む）及び関連する臨床研究の実施に加え、申請予定企業とともに製造販売後臨床試験又は調査計画書の作成及び適正使用ガイドライン等整備の検討を進め、産学連携し、本製品の実用化を促進していく計画である。



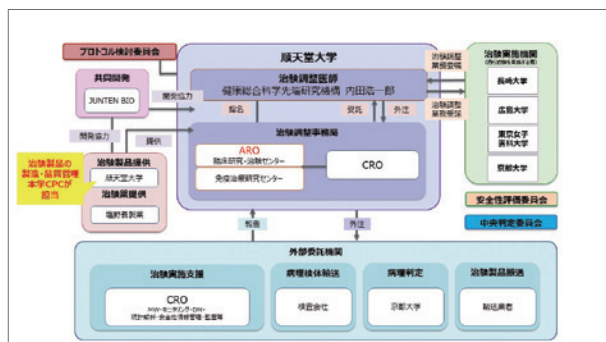
#### 1.2) 治験実施に係る規制当局（PMDA）対応

2019年7月に事前面談を実施し、相談事項及び対面助言資料として治験実施計画書等の整備を行い、2020年2月に医師主導治験のプロトコル等に関する対面助言を実施した。本治験は、非盲検非対照試験で実施されることより、本製品の投与により免疫抑制剤による副作用を実際に軽減可能であることを示すために、本邦における肝移植患者の日常診療下における免疫抑制剤副作用情報の収集が必要であるとPMDAより指摘を受けた。これを受け、臨床研究を計画し、研究計画の妥当性についてPMDA事前面談において合意に至った。被験製品の安全性・品質については、2020年1月

に再生医療等製品の品質及び安全性に係る相談を行い、使用する原材料、製造工程及び品質試験スキーム、並びに治験開始に必要な非臨床安全性データパッケージの充足性等について相談し、PMDAと合意に至った。

### 1.3) 治験実施体制

治験実施医療機関は、生体肝移植の実施数、本治験に関する先行臨床研究への参画、免疫寛容や免疫モニタリングに関連するテーマの臨床研究実施経験等を施設要件に定め、長崎大学、広島大学、東京女子医科大学、京都大学（京都大学は2022年度より参画）の4施設を選定した。治験調整事務局は、順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター内に設置し、当センターとハイブリッドの体制を構築した（一部CROへ委託）。また、本学CPCにおいて治験製品の製造・品質管理を実施するため、生物由来原料基準を満たす原材料の選定を行い、ベリフィケーションや原料、製品の輸送に係るドライランを実施し、本学CPCでの製造・品質体制を構築した。3例の治験製品はすべて出荷規格を満たし、計画通り治験製品の製造・輸送を行うことができた。



### 1.4) 医師主導治験の実施（2022年4月時点）

進捗状況	実施日
治験審査委員会の初回承認日	2020年6月16日
治験計画届出日	2020年7月3日
最初の被験者の投与(処置)開始日	2021年2月13日
試験(予定)期間	2020年7月～2025年12月
目標とする症例数	10例（実薬群10例）
登録例数	4例
投与(処置)実施症例数	3例

#### ・登録状況：

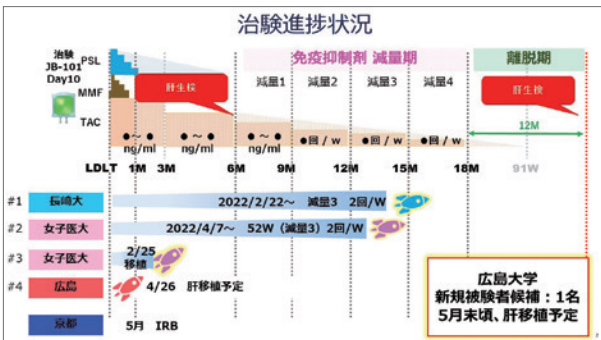
各施設の候補症例情報収集を開始した2020年8月から現在までの登録状況は同意説明をした8名のうち、登録4例であった（未登録の新規候補1名あり）。肝移植の対象となった患者は、41名であった。そのうち、本治験の対象とならなかった36名の主な理由は、除外基準に抵触が10名であり、高齢や緊急性が高いなどの治験責任医師等の判断によるものが14名であった。

医療機関名(コード)	移植患者数	同意取得例数	登録症例数
長崎大学病院(01)	18	1	1
広島大学病院(02)	13	2	1
東京女子医科大学病院(03)	10	2	2
計(候補1例含む)	41	5	4

※治験調整事務局で把握できた範囲の情報に限る。京都大学は2022年度より参画のため未反映。

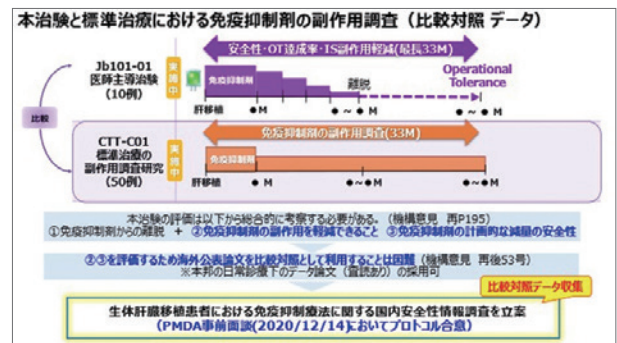
・症例進捗サマリー：

1、2例目は、肝移植後52週に到達しており、免疫抑制剤を週2回内服まで減量されている。登録された4例のうち1例でステロイド投与期間、及び徐放性製剤への切り替え時期の延長があった。また、同症例は免疫抑制剤による重篤な有害事象（サイトメガロウイルス感染）の発現により、肝移植後26週より前にプロトコル減量と同程度に減量されている。現在までに、移植片に対する拒絶反応、及びその他重要と考えられる有害事象は発現していない。第I/II相試験であることを踏まえ、本試験では試験継続の可否、試験実施計画書等の改訂要否等を評価する安全性評価委員会を第三者機関として設置している。試験薬及び試験製品が投与された最初の3例において、3例目の被験者の肝移植後4週の観察・検査終了後までに収集された有害事象発現状況（有害事象の発現頻度、重症度、及び重篤性）等の情報に基づき審議（2022年4月4日）され、第I相から第II相への移行可と判断された。



1.5) 本邦の生体肝移植後免疫抑制剤の副作用データの収集（2022年4月時点）

2021年10月19日に京都大学の倫理審査委員会（一括審査）にて承認を得た。現時点で5例（京大）登録されている。また、データ収集を加速するためトレーニングを受けたeCRF作成担当者が各施設との契約等に基づき、研究者のデータ入力を支援する体制を整備した。



研究実績

公的研究費等の採択実績(センター設立時点)

資金制度・研究費名	研究開発課題名等 (研究開発代表者)	採択期間	役割	配分額※
1. AMED 再生医療実用化研究事業 「企業の協力を得ながら プロトコールを組む再生 医療・細胞治療の医師 主導治験」	移植免疫寛容を誘導する再生医療等製品 「誘導型抑制性T細胞」の医師主導治験と 承認申請に向けた取り組み 順天堂大学 准教授 内田 浩一郎	令和元年度～ 令和3年度	代表	6,500万/年
2. 基盤研究(A)	免疫寛容の本質的解明に向けた 多次元解析 順天堂大学 特任教授 奥村 康	令和2年度～ 令和6年度	代表	3,560万
3. AMED 再生医療実用化研究事業 「企業の協力を得ながら プロトコールを組む再生 医療・細胞治療の医師 主導治験」	移植免疫寛容を誘導する再生医療等製品 「誘導型抑制性T細胞」の医師主導治験と 承認申請に向けた取り組み 順天堂大学 免疫治療研究センター 副センター長 内田 浩一郎	令和4年度～ 令和6年度	代表	6,500万/年
4. AMED 肝炎等克服緊急対策研究事業 「免疫学的手法を用いたC型肝炎治療の新たな展開に関する研究」	分化制御NK細胞を用いた免疫療法による 新規肝炎/肝癌治療の開発研究 広島大学 教授 大段 秀樹	令和4年度～ 令和6年度	分担	—
5. AMED 医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)	臓器移植において免疫寛容を誘導する誘 導型抑制性T細胞製剤の安定供給及び普 及のための技術開発 (株)JUNTEN BIO 河南 雅成	令和3年度～ 令和7年度	分担	—

※代表機関の場合のみ記載：研究開発課題の直接経費総額

## 6. 令和2年度の厚生労働省の先駆け審査指定制度対象品目に指定

### 6.1) 品目名 (申請者)

誘導型抑制性 T 細胞 (株式会社JUNTEN BIO)

### 6.2) 予定効能

肝移植後の免疫抑制剤の減量・中断

### 6.3) 指定理由

<p><b>治療法の画期性</b></p>	<p>本品は、肝移植患者由来の末梢血単核球を臓器ドナー由来の末梢血単核球等と共に培養して誘導される CD4+CD25+Foxp3+T 細胞及び CD8+CD45RA-T 細胞である。ドナー抗原反応性エフェクター T 細胞の活性化阻害、生体内での新規の抑制性 T 細胞の誘導によりドナー抗原特異的に拒絶反応を減弱すると考えられており、新規作用機序を有し、画期性が高い。</p>
<p><b>対象疾患の重篤性</b></p>	<p>肝移植を受けた患者では、移植臓器への拒絶反応の抑制のため免疫抑制剤の投与を生涯にわたり継続する必要があるが、免疫反応全般を抑制することによる易感染性、悪性腫瘍の発現、代謝疾患(高血圧、糖尿病等)への影響等の問題が知られており、肝移植後の主な死因とも関連している。</p>
<p><b>既存治療法との優位性</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内臨床研究(10例)において、生体肝移植後3年後の時点で7例(70%)で免疫抑制剤の中断が可能となっている。</li> <li>・国内での臨床試験を計画しており、世界に先駆けて日本で承認申請予定。</li> </ul>

### 6.4) 引用元 URL

- ・引用①  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_11859.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11859.html)
- ・引用②  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000639911.pdf>

## 研究実績

### 論文発表

(2021年6月～2022年3月)

ここに掲載する研究論文は、健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター所属の研究者が発表したもののうち、2021年6月のセンター設立時より2022年3月までの期間に学術雑誌等で発表したものである。

タイトル	1. Anti-CD80/86 antibodies inhibit inflammatory reaction and improve graft survival in a high-risk murine corneal transplantation rejection model
著者	Jun Zhu, Takenori Inomata, Masahiro Nakamura, Keiichi Fujimoto, Yasutsugu Akasaki, Kenta Fujio, Ai Yanagawa, <u>Koichiro Uchida</u> , Jaemyoung Sung, Naoko Negishi, Ken Nagino, Yuichi Okumura, Maria Miura, Hurrathon Shokirova, Mizu Kuwahara, Kunihiko Hirose, Akie Midorikawa-Inomata, Atsuko Eguchi, Tianxiang Huang, Hideo Yagita, Sonoko Habu, <u>Ko Okumura</u> & Akira Murakami
掲載情報等	Sci Rep 2022 Vol. 12 Issue 1 Pages 4853
タイトル	2. Analysis of therapeutic potential of monocytic myeloid-derived suppressor cells in cardiac allotransplantation
著者	Keiichi Fujimoto, <u>Koichiro Uchida</u> , Enzhi Yin, Jun Zhu, Yuko Kojima, Masateru Uchiyama, Yasuto Yamamoto, <u>Hisashi Bashuda</u> , <u>Ryu Matsumoto</u> , <u>Koji Tokushige</u> , <u>Masaki Harada</u> , Takenori Inomata, Jiro Kitaura, Akira Murakami, <u>Ko Okumura</u> , Kazuyoshi Takeda
掲載情報等	Transpl Immunol 2021 Vol. 67 Pages 101405

タイトル	3. Anti-CD321 antibody immunotherapy protects liver against ischemia and reperfusion-induced injury
著者	Enzhi Yin, Takeshi Fukuhara, Kazuyoshi Takeda, Yuko Kojima, Kyoko Fukuhara, Kenichi Ikejima, Hisashi Bashuda, Jiro Kitauro, Hideo Yagita, <u>Ko Okumura &amp; Koichiro Uchida</u>
掲載情報等	Sci Rep 2021 Vol. 11 Issue 1 Pages 6312

タイトル	4. Anti-Donor Regulatory T-Cell Therapy in Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: A Case Report
著者	Susumu Eguchi, <u>Koichiro Uchida</u> , Mitsuhsa Takatsuki, Satomi Okada, Masaaki Hidaka, Akihiko Soyama, Takanobu Hara, Hajime Matsushima, Tomohiko Adachi, Kazuhiro Nagai, Masaaki Watanabe, Akinobu Taketomi, <u>Ko Okumura</u> , Kenichiro Yamashita, Satoru Todo
掲載情報等	TransplantProc202153,2570-2575

研究実績

学会発表

1. 第57回日本移植学会総会・東京  
(2021.9.19 (日))

1.1) 題目

マウス心臓移植における単球系骨髄由来免疫抑制細胞の治療有効性の検討 (ポスター)

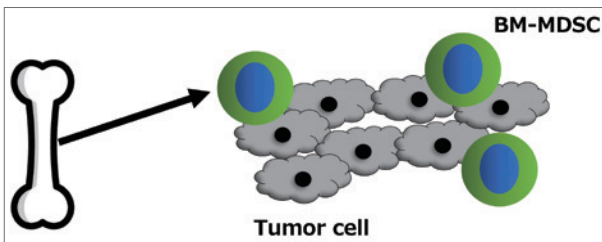
1.2) 著者

原田 昌樹<sup>1) 2)</sup>、内田 浩一郎<sup>1)</sup>、藤本 啓一<sup>1)</sup>、松本 龍<sup>1)</sup>、徳重 宏二<sup>1)</sup>、奥村 康<sup>1)</sup>、竹田 和由<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター

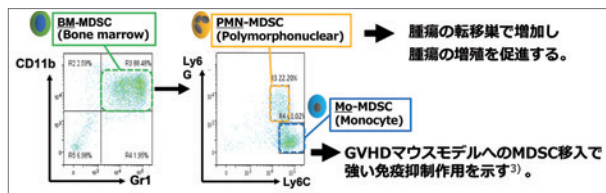
2) 九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科

1.3) 背景



・骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSCs : Myeloid-derived suppressor cells) は、癌・感染症・炎症などの状況下で骨髄より誘導される免疫抑制作用をもつ heterogenous な細胞集団である<sup>1)</sup>。

・heterogenous で未分化な細胞集団であるため、分画や分化度が多様で、免疫抑制作用やその機序は多彩である<sup>2)</sup>。



・マウスでは CD11b, Gr1+ をマーカーとする BM-MDSC があり、そのサブセットは大きく、多核球系 (PMN) の MDSC と、単球系 (Mo) の MDSC の2つに分類される。

・PMNは腫瘍の転移巣で増加し、腫瘍増殖を促進する。

・MoはGVHDマウスへのMDSC移入において高い免疫抑制作用を示すという報告があり、環境や誘導条件によりサブセットの働きは大きく異なる。

1) T.A. Dietlin, et al. Biol. 2007.

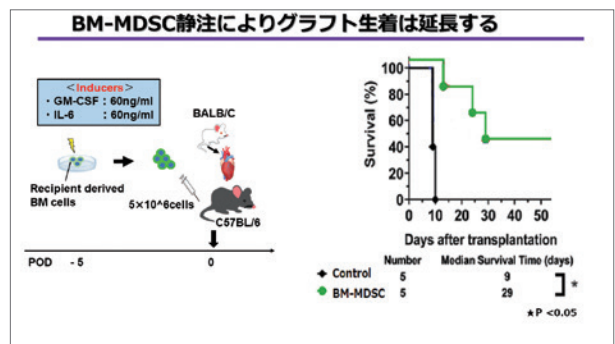
2) Y.M. Mahmoud, et al. Front. Med 2021.

3) S.L. Highfill, et al. Bood. 2010.

1.4) 目的

マウス心臓移植の induction phase における Mo-MDSC、PMN-MDSC の免疫抑制作用とその機序について探索する。

1.5) 方法・結果



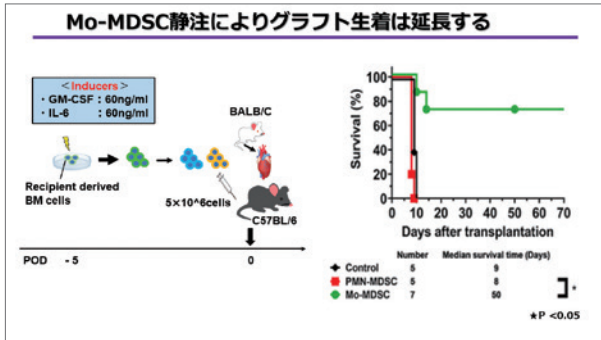
・vivoでBM-MDSCのグラフト生着を評価した。

・GM-CSFとIL-6をinducerとしてレシピエント由来の骨髄細胞からBM-MDSCを誘導した。

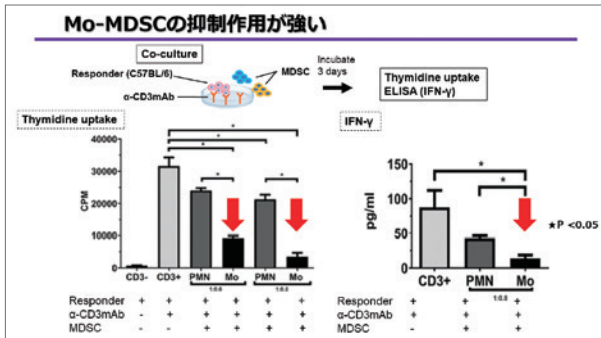
・アロ心臓移植を行ったマウスに移植日同日、BM-MDSCを単回、静脈投与した。

・結果、MDSC治療群においてグラフト生着延長を認めた。

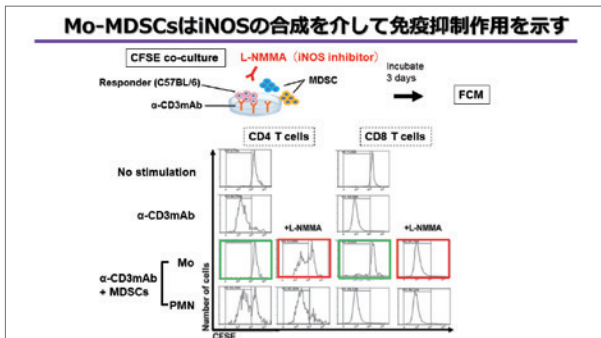




- BM-MDSC 2つのサブセットのグラフト生着を評価した。
- 誘導した BM-MDSC から Mo/PMN の MDSC を sorting し、それぞれ移植後マウスに静脈投与した。
- 結果、Mo 治療群において長期のグラフト生着を認めた。



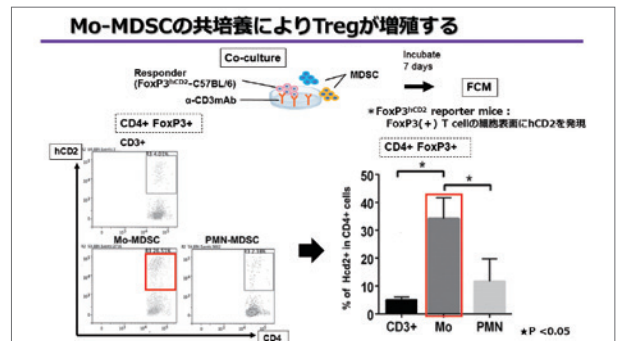
- in vitro において、2つの MDSC の抑制機能の評価した。
- B6 の脾細胞を responder として CD3 刺激抗体、MDSC を共培養し、3H と IFN- $\gamma$  を測定した。
- 結果、PMN と比較し、Mo は 3H、IFN- $\gamma$  ともに強く抑制した。



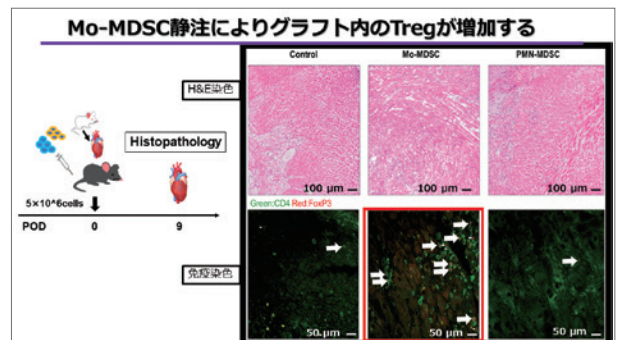
- 抑制メカニズムについて、MDSC の抑制機序の

一つとして考えられている iNOS の検証を行った。

- Responder の脾細胞を CFSE でラベリングし、先の実験と同様の共培養をし、分裂能をフローサイトメトリー (FCM) で評価した。
- 結果、CD4T 細胞において CD3 刺激により T 細胞が分裂したのに対し、Mo 共培養においてのみ、分裂が抑制された。
- iNOS の阻害薬である L-NMMA を培養液に添加すると、Mo において免疫抑制が解除された。CD8T 細胞についても同様の結果であった。
- Mo-MDSC は iNOS を介して T 細胞の分裂を抑制することが示された。



- さらなる抑制メカニズムに関して、MDSC による Treg の発現変化に注目した。
- B6 バックの FoxP3 のレポーターマウスを用いて、先ほどと同じ共培養を行い、Treg の発現を FCM で評価した。
- CD3 単独刺激群、PMN 共培養群と比較して Mo 共培養群で有意な Treg の増殖を認めた。



- Mo/PMN MDSC を静脈投与したマウスの、移植後9日目のグラフトの病理画像で評価した。

- ・免疫染色では、Mo治療群でTregが増加していることが判明した。
- ・Moはグラフトに浸潤するTregを増やし、グラフト生着を延長させると考えられた。

### 1.6) まとめ

- ・BM-MDSCのサブセットの中で、Mo-MDSCのみがアロ心臓移植のグラフト生着を延長させた。
- ・Mo-MDSCはiNOSの合成を介した直接的な免疫抑制作用を示した。
- ・Mo-MDSCはグラフト内のTregを増加させる間接的な免疫抑制作用を示した。

## 2. 第57回日本移植学会総会・東京 (2021.9.19(日))

### 2.1) 題目

肝移植後の免疫抑制剤使用、および免疫寛容樹立に関する全国アンケート調査(ポスター)

### 2.2) 著者

松本 龍<sup>1)2)</sup>、原田 昌樹<sup>1)</sup>、徳重 宏二<sup>1)</sup>、竹田 和由<sup>1)</sup>、奥村 康<sup>1)</sup>、内田 浩一郎<sup>1)</sup>

- 1) 順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター
- 2) 鹿児島大学 消化器乳腺甲状腺外科

### 2.3) 背景

- ・近年、欧米や本邦を中心に免疫寛容(トレランス)を目指した様々なトライアルが行われ、限られた症例において免疫寛容樹立が可能な時代となっている。
- ・今後より多くの患者が免疫寛容の恩恵を享受するためには、免疫寛容を予測するバイオマーカーの発見が必要不可欠である。
- ・免疫抑制剤の中断(免疫寛容)、または最低量化は解決策として大きく期待される。
- ・長期間肝機能安定症例  
成人：41%(41例/98例)

(Benitez et al. Hepatology 2013)

小児：60%(12例/40例)

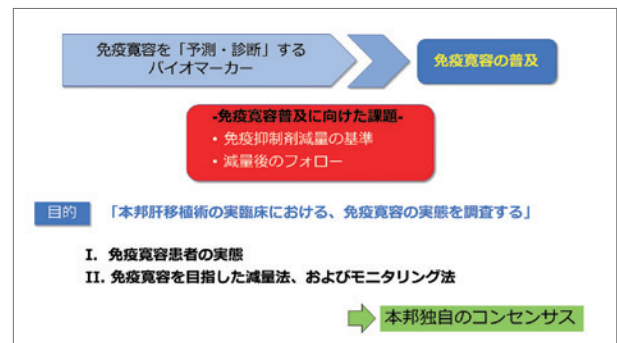
(Feng et al. JAMA 2012)

- ・Tregを中心とした免疫制御

成人：70%(7例/10例)

(Todo et al. Hepatology 2016)

「誘導型抑制性T細胞療法(JB-101)による免疫寛容誘導能及び安全性を評価する第I/II相臨床試験」



### 2.4) 方法

全国の医療機関を対象とした肝移植後の免疫寛容樹立に関する本邦初の大規模調査を行った。

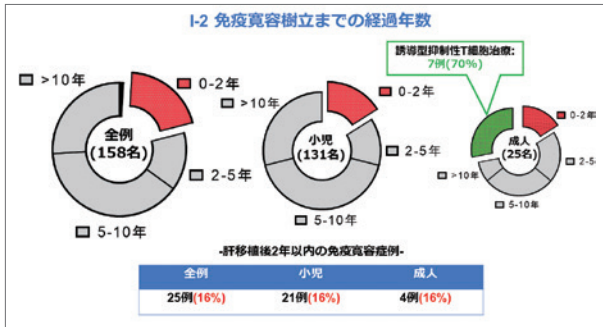
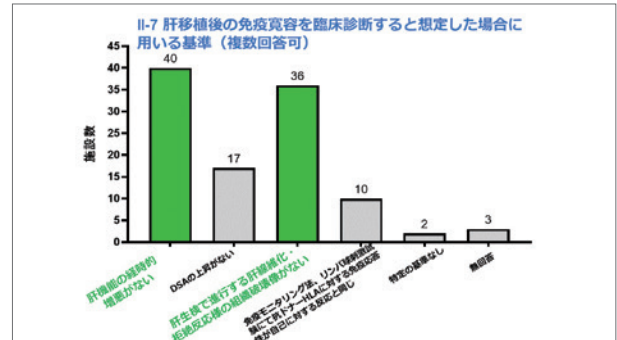
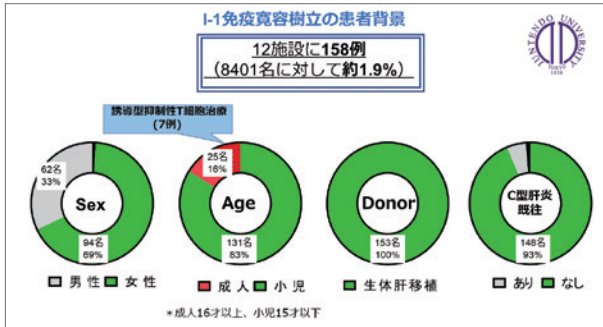
- ・施設：肝移植の実施経験がある医療機関65施設。
- ・対象：本邦で2019年末までに肝移植術を施行された全症例。
- ・方法：日本肝移植学会と連携し、医療従事者に対してWEBアンケート調査を実施。
- ・免疫寛容：免疫抑制剤を1年以上服用していない患者。

### 2.5) 結果

本邦の肝移植術の実態を適切に反映した結果が得られた。

医療機関	回答数/率 (%)	詳細
対象医療機関 (全65施設)	45施設 (69.2%)	
内、High volume center <sup>1)</sup> (全31施設)	30施設 (96.8%)	
対象患者数 (全9,242名 <sup>2)</sup> )	8,401名 (90.9%)	成人5,404名、 小児2,997名

- 1) High volume center: 肝移植経験50例以上の医療機関
- 2) 2019年末までに本邦で実施された肝移植症例数は9,242例 [5]

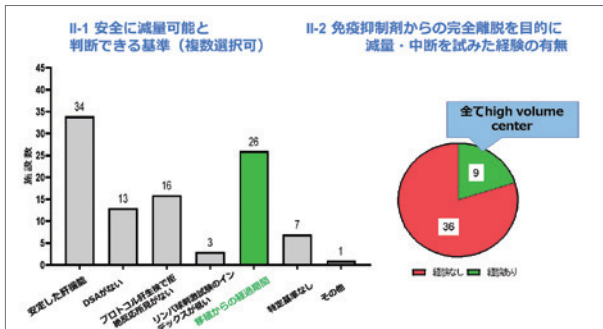


2.6) まとめ

I. 免疫寛容患者の背景

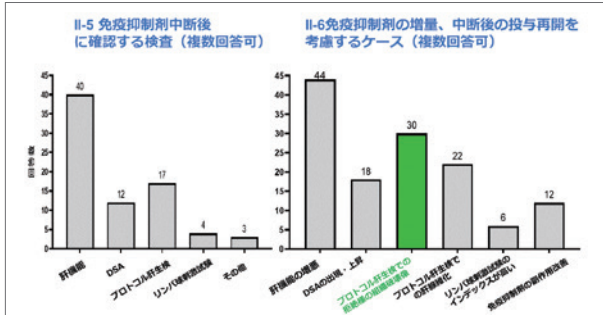
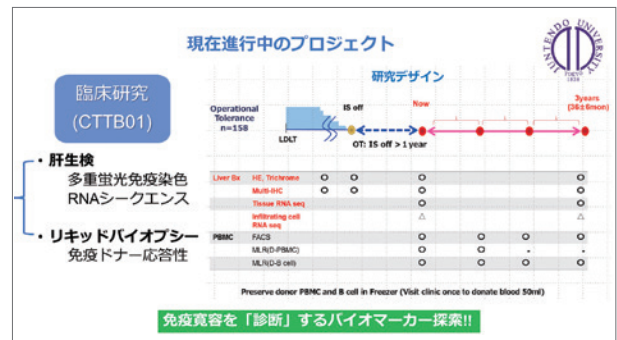
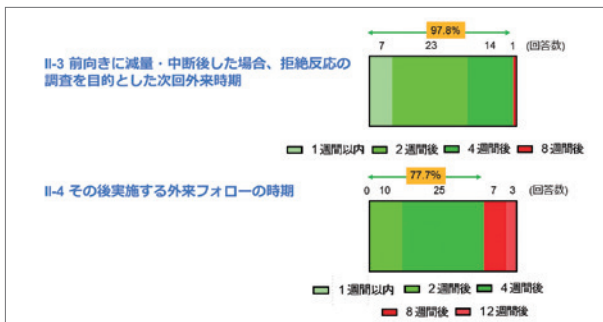
- 本邦に肝移植後免疫寛容患者は158名(成人: 25名、小児: 131名)存在し、全肝移植症例のわずか1.9%であった。
- さらに、早期(2年以内)に免疫寛容を樹立した症例は16%と稀であった。一方で誘導型抑制性T細胞療法による免疫寛容樹立患者は70%(7/10例)であった。

II. 免疫寛容を目指した減量法、およびモニタリング法



- 免疫抑制剤の減量は、安定した肝機能、移植からの経過時間を基準にした施設が多かった。

- 免疫抑制剤を減量可能と判断できる基準として、多くの施設が「安定した肝機能(34施設)」と回答したが、その他の回答は分散していた。
- 減量・中断後の次回外来時期は、「4週間以内」でコンセンサスが得られた。



### 3. 第57回日本移植学会総会・東京

(2021.9.19 (日))

#### 3.1) 題目

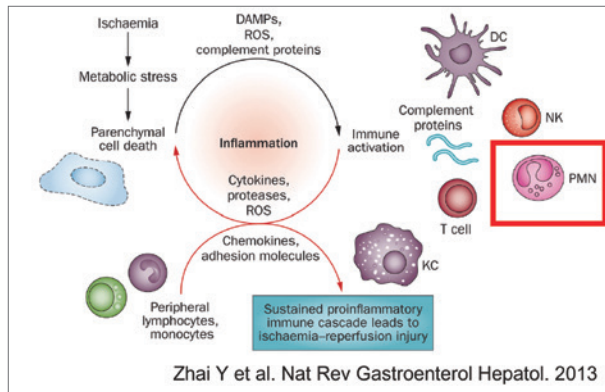
肝臓虚血再灌流障害における抗CD321抗体投与の有用性 (ポスター)

#### 3.2) 著者

徳重 宏二<sup>1)</sup>、殷 恩智<sup>1)</sup>、松本 龍<sup>1)</sup>、原田 昌樹<sup>1)</sup>、竹田 和由<sup>1)</sup>、奥村 康<sup>1)</sup>、内田 浩一郎<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター

#### 3.3) 背景



肝臓の虚血再灌流障害 (IRI)

- ・虚血期と再灌流期の2つの段階で構成され主に再灌流期に発生する。
- ・白血球の組織浸潤がIRI増悪に関わることが報告されている<sup>1)</sup>。
- ・trans-endothelial migration (TEM) のIRIへの影響の検討が必要<sup>1)</sup>である。

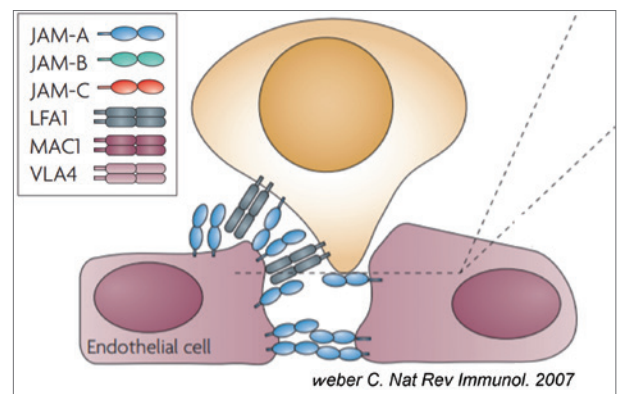
1) Oliveira THC et al. Lab Invest. 2018.

- ・肝臓の虚血再灌流障害は虚血期と再灌流期の2つの段階で構成され主に再灌流期に発生する。機序としては①活性酸素種 (ROS) によるクッパー細胞の活性化、フリーラジカル、サイトカイン、ケモカインの産生とそれに追従する白血球の活性化や②細胞死で放出された DAMPs などによるものなどが挙げられるが、中でも好中球の組織浸潤がIRI増悪に関わることが報告さ

れている。

- ・組織障害の過程において、白血球が血管より組織部位に血管外遊走する trans-endothelial migration (TEM) が、予後や病状に影響を与えるメカニズムについては未だ不明な点も多く検討が必要であると考えられている。

#### 3.4) 目的



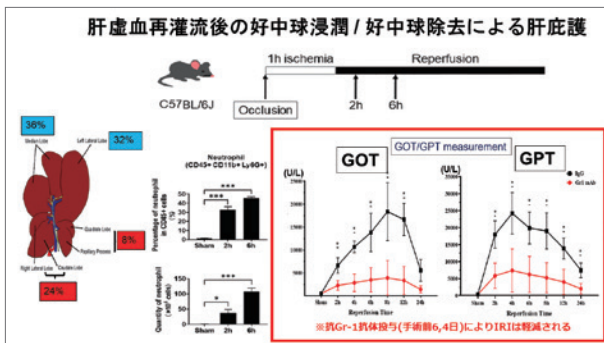
trans-endothelial migration(TEM)

- ・肝臓におけるIR後の白血球のTEMに関わる因子を明らかにする。
- ・因子阻害による肝臓IRIの治療効果について検討する。
- ・肝臓IRIにおける白血球の組織浸潤、特にtrans-endothelial migrationに関わる因子に着目し、その因子を明らかにすることと、そこで明らかになった因子阻害の肝臓IRIに対する治療効果について検討する。
- ・低酸素環境や炎症環境下に血管内皮に発現し、白血球に発現しているリンパ球機能関連抗原1(LFA-1)との相互作用により、炎症組織への白血球遊走に関わるCD321に着目した。CD321はF11 receptor (F11R), JAM-A, JAM1としても知られているイムノグロブリンのスーパーファミリーであり、CD321/LFA-1による炎症細胞遊走は腹膜炎、皮膚炎、髄膜炎、心筋梗塞などの治療標的としても注目されている。しかし、肝臓のIRIにおいてこのCD321/LFA-1との関わりは

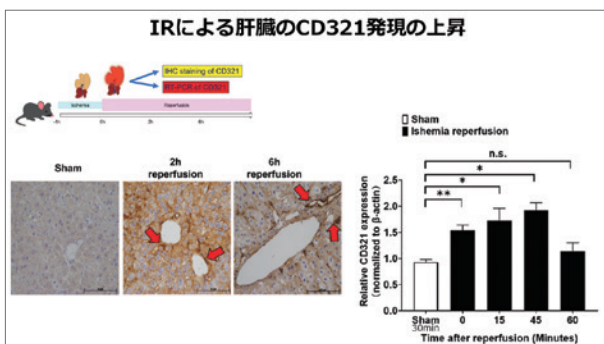
不明。そこで、CD321/LFA-1に着目し、CD321阻害剤による肝臓のIRI予防における効果を評価する事を目的とした。

- ・炎症環境で血管内皮に発現し、白血球上のリンパ球機能関連抗原1(LFA-1)と相互作用し炎症細胞の組織への血管外遊走を促進する。CD321 KO マウスモデルにおける心筋梗塞（心臓IRI）への抗炎症効果が報告されている。

### 3.5) 方法・結果



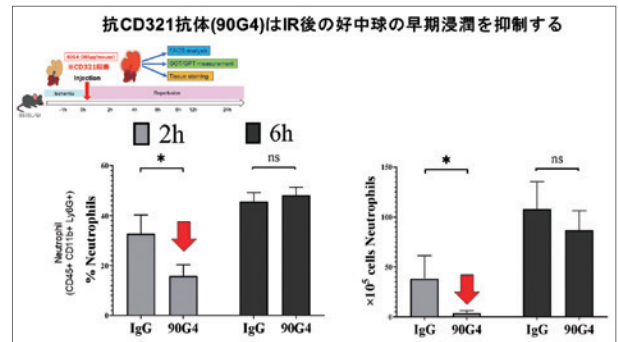
- ・門脈クランプにより肝臓の70%を1時間虚血にし、その後のクランプ解除により再灌流を起こすマウスの肝臓虚血再灌流障害 (IRI) モデルにおいてIR後に肝臓に浸潤している白血球を調査した。
- ・結果、肝臓内に浸潤する好中球の割合は他の白血球種よりも有意に高い結果が得られた。
- ・虚血再灌流障害モデル手術時に前もって好中球のdeletionをすることでIRIが再灌流後2時間～24時間においてどのタイミングでも抑制されている事を明らかにした。



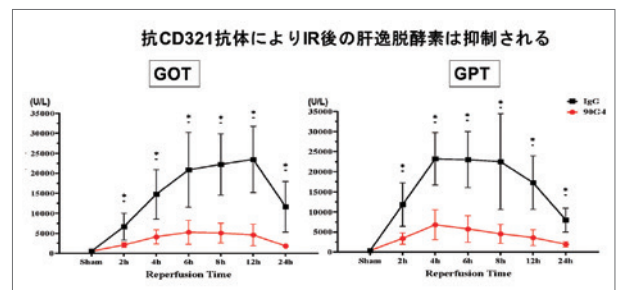
- ・肝臓の70%虚血再灌流障害モデルにおいて再灌流後の2時間後、6時間後に白血球の trans-

endothelial migrationに関わる因子を検討したところ、IR後の肝組織における免疫染色では2時間後、6時間後いずれにおいても肝臓の類洞内皮細胞に白血球上のリンパ球機能関連抗原1(LFA-1)と相互作用し炎症細胞の組織への血管外遊走を促進する因子であるCD321が発現していることが分かった。

- ・虚血再灌流後の偽手術30分後との相対的なCD321の発現を比較したところ、IR後直後よりCD321は発現し45分をpeakとして維持される事が分かった。

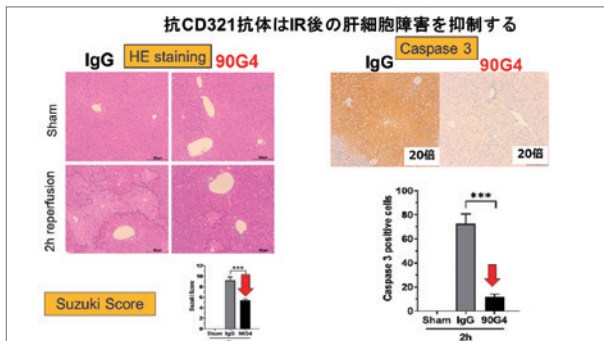


- ・虚血再灌流後の肝臓における好中球の浸潤をフローサイトメトリーにて定量化したものの、抗CD321抗体(90G4)を投与したものは、再灌流後2時間で肝臓に浸潤している好中球の数が有意に減少し好中球の早期浸潤を抑制する事が分かった。



- ・血清学的検査では、抗CD321抗体(90G4)を投与すると、再灌流後2～24時間のいずれにおいても、血清GOTおよびGPTレベルがIgG投与マウスに比べて有意に低下した。この事より抗CD321抗体(90G4)が虚血再灌流後の肝臓への

組織障害を抑制する事が分かった。



・同様に組織学的評価を行った。HE染色にて破線内は壊死細胞を表すが、抗CD321抗体(90G4)投与群にて有意に壊死細胞範囲が減少しており、スズキスコアも抗CD321抗体(90G4)投与群にて有意に低い事が分かり、組織評価においても、抗CD321抗体(90G4)投与により肝臓IRIが軽減された事が分かった。

### 3.6) 結果

- ・CD321はIR後45分をpeakとし肝臓類洞内皮周囲に発現した。
- ・抗CD321抗体はIR後早期での肝臓への好中球浸潤を抑制し、肝臓IRIの抗炎症作用を示した。
- ・抗CD321抗体は、肝臓IRIへの新たな有効な治療法となることが期待される。

## 4. 第21回CRCと臨床試験のあり方を考える会 in 横浜 (2021.10.2 (土))

### 4.1) 題目

再生医療等製品の医師主導治験における原料及び治験製品輸送の治験事務局による調整に関する課題(第1報)(ポスター)

### 4.2) 著者

広田 沙織<sup>1)</sup>、藤村 操<sup>1)</sup>、大村 美幸<sup>2)</sup>、内田 浩一郎<sup>1)</sup>

1) 順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター

2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター 研究開発企画室

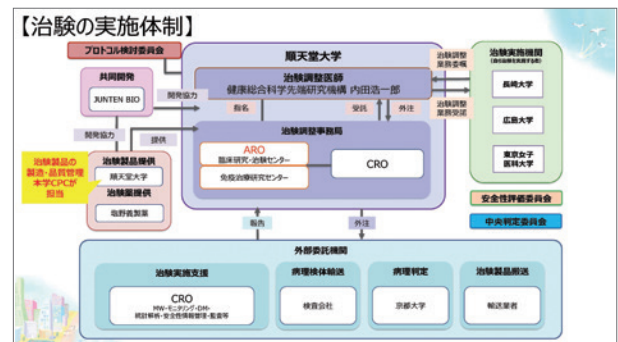
### 4.3) 目的

再生医療等治験<sup>※</sup>製品の原料、及び治験製品の輸送について、調整に係る課題を実態に基づき抽出し、リスク低減措置につなげる。

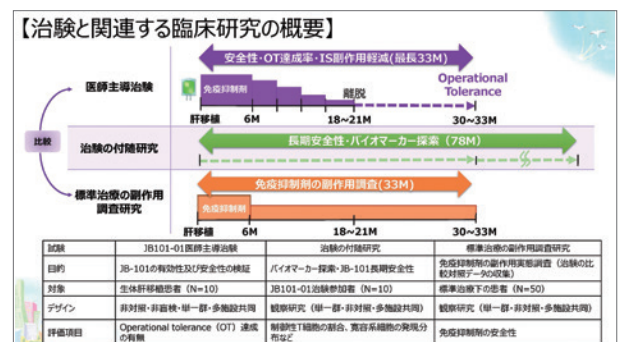
※「生体肝移植における誘導型抑制性T細胞(JB-101)による免疫寛容誘導能及び安全性を評価する第I/II相臨床試験」(jRCT2073200067 NCT04950842)

本治験の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)再生医療実用化研究事業【課題番号21bk0104085h0003】の支援を受けた。

### 4.4) 治験の実施体制



### 4.5) 治験と関連する臨床研究の概要



### 4.6) 方法

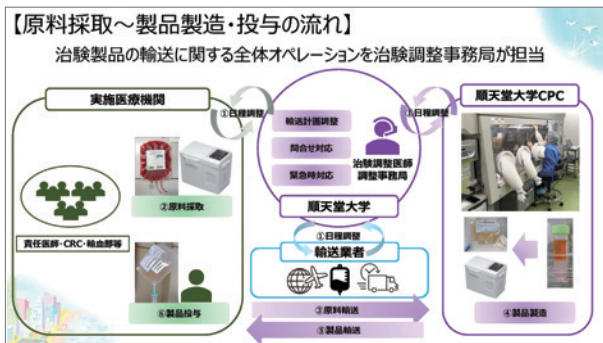
以下のドライラン及び実製造・輸送の結果に基づき、①～③の課題を抽出した。① 輸送条件(温度、振動) ② 輸送計画(日程調整、輸送経路) ③ 実施体制(院内動線、役割分担、手順)。

	対象	実施時期
ドライラン (Step1)	製造者・ 輸送業者のみ	2020年6月～ 7月
ドライラン (Step2)	+実施3施設	2020年9月～ 12月
実製造・輸送	+実施2施設 (各1例)	2021年1月～ 3月

治験製品製造者：順天堂大学CPCセンター

治験実施施設：東京女子医科大学、広島大学、長崎大学

#### 4.7) 原料採取～製品製造・投与の流れ



#### 4.8) ドライラン計画

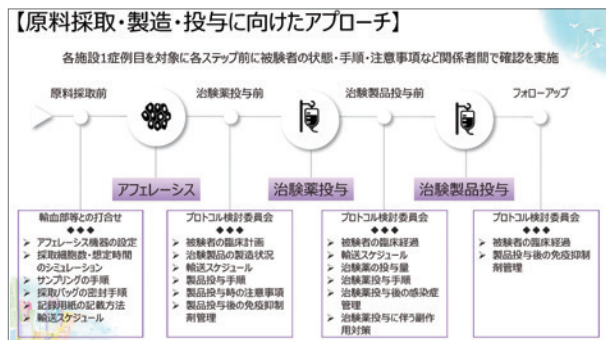
Step1
<p>目的：健康成人検体を用いて輸送による①細胞製造及び②製剤安定性への影響を評価。</p> <p>対象：順天堂大学・輸送業者</p> <p>実施時期：2020年6月～7月</p> <p>実施結果：計画していた輸送方法による製品の製造・品質への影響なし。</p>



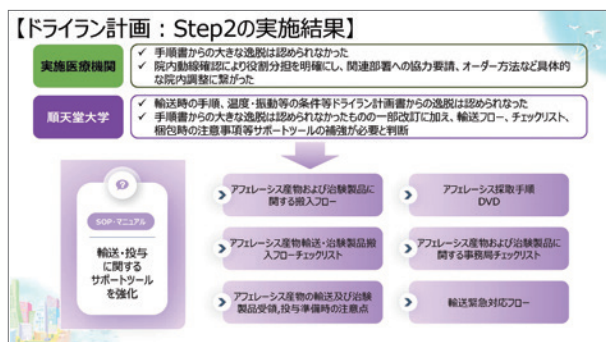
Step2
<p>目的：模擬検体等を用いた輸送条件、輸送計画、実施手順・体制の実施状況の評価。</p> <p>対象：実施医療機関・順天堂大学・輸送業者</p> <p>実施時期：2020年9月～12月</p>

Step3
治験における主な役割・実施体制
実施医療機関
<p>治験責任医師：被験者の安全確保、製品投与。</p> <p>CRC：関連部署間の動線・役割分担確認、原料・製品輸送スケジュール調整。</p> <p>輸血部等：原料採取(アフエーシス実施)。</p>
輸送業者
原料・製品の輸送：輸送スケジュールの立案、輸送経路の確定・手配、輸送。
順天堂大学
<p>治験調整医師(調整事務局)：各種SOPの整備、関連機関間の疑義事項等調整、原料・製品輸送スケジュール調整、使用資材の調達・提供。</p> <p>治験製品製造：製品製造、品質試験、製品の発送。</p>
ドライラン時の確認事項
実施医療機関
<ul style="list-style-type: none"> <li>・輸送スケジュール調整</li> <li>・役割分担</li> <li>・院内動線</li> <li>・手順 (原料採取・梱包・発送、製品受領・保管・投与)</li> <li>・院内工程の所要時間</li> </ul>
輸送業者
<ul style="list-style-type: none"> <li>・輸送スケジュール調整</li> <li>・手順(受領・輸送・提供)</li> <li>・輸送条件(温度・振動)</li> </ul>
順天堂大学
<ul style="list-style-type: none"> <li>・輸送スケジュール調整</li> <li>・手順(原料受領・製品発送、各種SOP等の改訂要否、必要文書(メール報告含む)の流れ)</li> <li>・輸送条件(温度・振動)</li> <li>・全体工程の所要時間</li> </ul>

#### 4.9) 原料採取・製造・投与に向けたアプローチ



#### 4.10) ドライラン計画：Step2の実施結果



#### 実施医療機関

- ・手順書からの大きな逸脱は認められなかった。
- ・院内動線確認により役割分担を明確にし、関連部署への協力要請、オーダー方法など具体的な院内調整につながった。

#### 順天堂大学

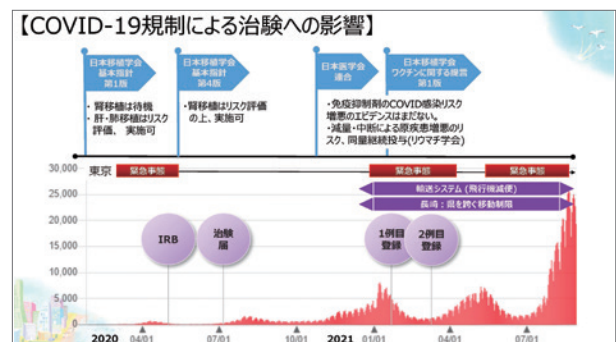
- ・輸送時の手順、温度・振動等の条件等ドライラン計画書からの逸脱は認められなかった。
- ・手順書からの大きな逸脱は認められなかったものの一部改訂に加え、輸送フロー、チェックリスト、梱包時の注意事項等サポートツールの補強が必要と判断した。

#### 4.11) 原料採取・実製造・輸送の実施結果：

#### 日程変更要因の調整



#### 4.12) COVID-19規制による治験への影響





4.1.3) 輸送計画立案方法などの見直し結果：

輸送業者との調整

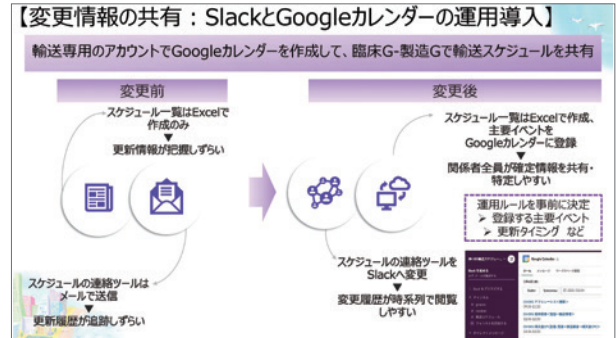
①～④の日程変更要因により計画立案時から当日まで頻繁なスケジュール変更が発生した。

変更前	変更後
輸送計画の立案方法	
① 初回計画は、主計画とバックアップ(1計画)を立案。 ② 輸送計画の調整をメールベースで実施(事務局輸送業者)。 ③ 双方が運用のためのスケジュール表を作成または更新。 ④ 変更の都度、双方で航空便を調べ、実施可否等を相談。	① 利用可能性のある全経路のスケジュールを輸送業者より提示。 ▼ 変更の都度の調査・相談を削減。 ② 輸送計画立案時のフォーム共有化。 ▼ 双方同一のツールで共有することでスケジュール表の更新管理を軽減。
計画変更時の対応	
① 原則、土日祝日の輸送受入れは想定していないため事前協議が必要。 ② 医療機関への事前調査の結果等より、早朝・深夜の輸送想定はなし。	① 変更後の計画が土日祝日になる場合、対応は許容。 ② 早朝・深夜の対応については、現状、契約事項の見直しは不要。事例に応じて適宜協議とする。

※変更後の対応は、本治験の契約に基づく対応可能範囲内で実施。

4.1.4) 変更情報の共有：

Slack と Google カレンダーの運用導入



4.1.5) 考察

自家細胞を原料とする再生医療等製品の特性により、原料採取と輸送の過程は製品の品質への影響が大きい。輸送計画の変更が必要な場合に、迅速に対応できる関係者間共有ツールの有用性は高いと考える。引き続き、治験製品等の輸送実績に基づき今回実施した措置の効果等検討を継続する。

5. 日本臨床試験学会第13回学術集会総会 (2022.2.4 (金) - 2.5 (土))

5.1) 題目

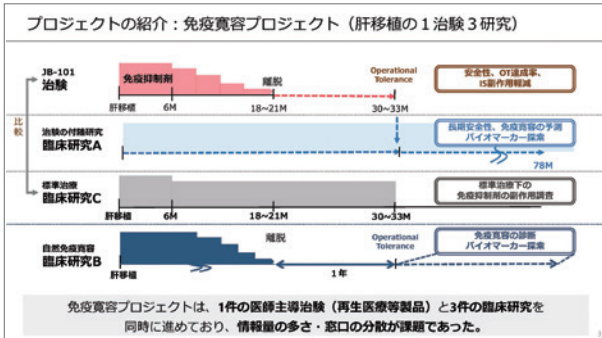
順天堂大学免疫寛容プロジェクトにおけるアカデミアとCROのワークマネジメントツールを活用したチームビルディングの取組みについて。(ポスター)

5.2) 著者

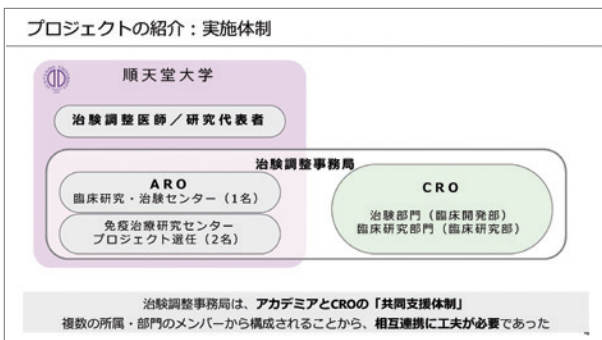
広田 沙織<sup>1)</sup>、藤村 操<sup>1)</sup>、大村 美幸<sup>2)</sup>、木本 千恵子<sup>3)</sup>、神道 幹代<sup>3)</sup>、藤原 久子<sup>3)</sup>、北林 佳奈<sup>3)</sup>、北島 隆行<sup>3)</sup>、小林 俊光<sup>3)</sup>、多田 好<sup>3)</sup>、内田 浩一郎<sup>1)</sup>

- 1) 順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター
- 2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター 研究開発企画室
- 3) 株式会社エスアールディ

### 5.3) 免疫寛容プロジェクト (肝移植の1治験3研究)



### 5.4) 実施体制



### 5.5) 目的

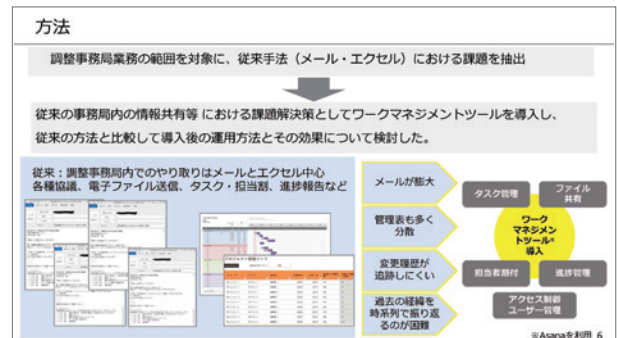
順天堂大学が主幹となり実施する免疫寛容プロジェクトは、1件の医師主導治験（再生医療等製品）と3件の臨床研究を同時に進めている。

アカデミアとCROで構成される事務局体制において、発生する膨大なタスクの役割分担や課題・スケジュール設定の不明瞭化はプロジェクト遅延のリスクとなっていた。

リスクを回避し、プロジェクトを推進するため、調整事務局内にワークマネジメントツールを導入することとした。

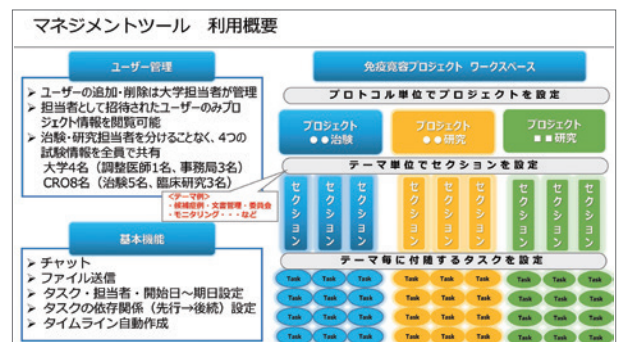
従来手法（メール・エクセル）との比較を通して、導入後の運用方法と、調整事務局業務への効果について検討する。

### 5.6) 方法



調整事務局業務の範囲を対象に、従来手法（メール・エクセル）における課題を抽出、従来の事務局内の情報共有等における課題解決策としてワークマネジメントツールを導入し、従来の方法と比較して導入後の運用方法とその効果について検討した。

### 5.7) マネジメントツール利用概要



5.8) 運用の比較

項目	従来手法 (メール・ エクセル)	ワーク マネジメント ツール
各種協議	メール、TEL、 会議など	ツール上のチャット、TEL、会議など
ファイルの送信	メールに添付で送信(パスワード必要、クラウドでシェア)	ツール上に添付(パスワード不要)
タスク管理： 期日	メール・TEL等 で相談してエクセルに反映	ツール上で相談して入力
タスク管理： 役割分担	メール・TEL等 で相談してエクセルに反映	ツール上で相談して入力
ガント チャート	メール・TEL等 で相談してエクセルに反映	自動作成

5.9) マネジメントツールを導入していない試験での困った事例

**マネジメントツールを導入していない試験での困った事例**

メールが情報交換の主役になると・・・

- 膨大な情報量をやり取りしなければならぬ中、複数メールにわたると情報が分散され、集約するための手順が新たに発生、集約時の見落としのリスクにもつながる。
- 送信漏れ・誤送信のリスクもある上、さらに、メール作成の手間から時間も要していた。

あて先ミスによる誤送信は大問題!

添付ファイルには圧縮ファイルでパスワードを設定する必要あり。パスワードは別途メールで送るなどひと手間かかる。

タスク管理面では「メールで決定→エクセルに反映」と2stepが必要

増設メールにわたると情報が分散してしまい、集約するための手順が新たに発生、集約時の見落としのリスクもある。

ビジネスメール特有の書き方となり、文字量が多くなる。

1件のメールで複数の内容を盛り込むと、返信の過程で抜け落ちてタスク漏れが発生しがち。

業務や担当者の割り振りがあいまいなまま、進んでしまつ可能性もある。

Sample 9

課題を以下に分類し、マネジメントツールを使用することで改善したかを検討した。

・従来の課題①

膨大な情報量をやり取りしなければならぬ中、

複数メールにわたると情報が分散され、集約するための手順が新たに発生、集約時の見落としのリスクにもつながる。

送信漏れ・誤送信のリスクがある上、さらに、メール作成の手間から時間も要していた。

・従来の課題②

1件のメールで複数タスクの協議をすると、タスク漏れが発生していた。業務の割り振りがあいまいなままプロジェクトを進行することがあった。

・従来の課題③

タスクの進捗をエクセルベースで管理する場合、メールで情報を入手してからエクセルに反映するため手間がかかる。また、変更理由・履歴がタイムリーに追跡できず、タスクを別の担当者が把握・引き継ぎ時に労力を要していた。

5.10) 導入結果①

**導入結果①**

従来の課題①  
膨大な情報量をやり取りしなければならぬ中、複数メールにわたると情報が分散され、集約するための手順が新たに発生、集約時の見落としのリスクにもつながる。送信漏れ・誤送信のリスクもある上、さらに、メール作成の手間から時間も要していた。

タスクごとに会話することで情報が散乱せず、過去のやり取りも確認しやすい

ビジネスメール特有の前置き省略で、よりタイムリーなやり取りが実現  
※平均約13件/日・多い時には20件以上も(集計期間：2021年10月～12月)

ファイルはパスワード不要なのでメール添付に比べて短絡になる

タスクに関する相談・協議事項、資料が時系列に集約

タスクに紐づく情報(相談・協議事項・資料)が時系列に集約・一元化

11

タスクに紐づく情報(相談・協議事項・資料)が時系列に集約・一元化できた。

5.11) 導入結果②

**導入結果②**

従来の課題②  
1件のメールに複数タスクの協議をすると、タスク漏れが発生していた。業務の割り振りがあいまいなままプロジェクトを進行することがあった。

タスクごとの期日を設定しないまま進むことがなくなった

役割(担当者割付)、期間設定が明確になった

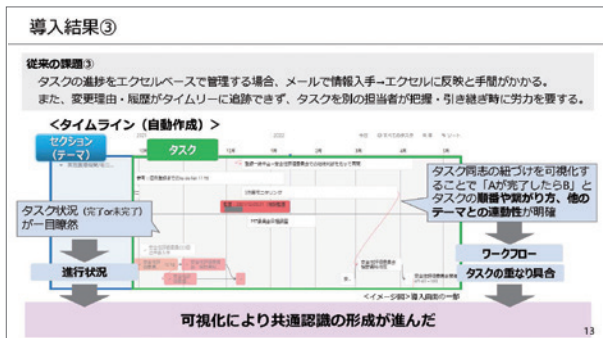
これは「CROの〇〇さんが担当!」と明確

役割(担当者割付)、期間設定が明確になった

12

役割(担当者割付)、期間設定が明確になった。

### 5.1.2) 導入結果 ③



可視化により共通認識の形成が進んだ。

### 5.1.3) 導入結果 ④

新たな課題も浮かび上がってきた。

#### ・重要なやり取りの記録の残し方

従来であれば、メールをそのまま保存することで「重要なやり取りの記録」とできた。現在はメールを使用しないため、記録を残すように別途会議の議事録やメールで協議し保存する必要がある。

#### ・全てを一元化できない

マネジメントツールで対応しきれない管理表は、別途作成、管理する必要がある。特に、エクセルの特性（計算）を生かした管理表は、置き換えが難しい。

【例】工数管理表：手順書作成にどのくらいの時間がかかったかを計算させる。

【例】スケジュールの変遷：当初の計画に対してどの程度スケジュールが変更したか（前倒し・後ろ倒し）。

#### ・新たなシステム導入へのハードル

組織のセキュリティポリシーにより利用できない場合もある。有料版の場合、費用がかかる。メンバーの積極的な利用がないと効果的な運用はできない。

### 5.1.4) 考察

調整事務局業務を行う上で、マネジメントツールを導入した。従来のメールやエクセルがメインと

なる手法と比較して、以下の改善が期待できることがわかった。

#### ・情報の集約方法の一元化

タスクに付随する協議情報も併せて集約することでプロジェクト全体のタスク・進捗状況が把握可能となる。

#### ・役割（担当者割付）、期間設定の明確化

意識的な役割分担、期間設定を行い共有することで双方の認識のズレから生じるタスク漏れや重複を防ぐことができる。

#### ・可視化による共通認識の形成

上記①・②からワークフロー、テーマ・タスク間の関連性、役割分担、タイムライン、進捗状況が視覚的に把握しやすくなることで双方共同で考え、行動するコラボレーションの促進につながる事が期待できる。

一方で、従来のやり方が優れている点もあり、引き続き検証を続けていきながら、より活用できる方策を考えたい。

## シンポジウム

名称/会期	題目	発表概要
1. AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト研究開発交流会/2021.9.8(水)	AMED 事業における研究成果	世界に先駆けて日本での早期開発・薬事申請を行う体制、及び世界に向けての“新たな移植医療”として発信するための海外との連携体制について。
2. 第28回日本輸血・細胞治療学会・秋季シンポジウム/2021.10.8(金)~9(土)	移植免疫寛容を目指した新規再生医療治験～輸血・アフェレーシス部門との連携～	JB-101という細胞製剤の特性を考慮した品質管理戦略、その戦略に基づく原料採取手順の標準化への取り組みなど、アフェレーシス部門との連携体制構築の重要性について。
3. 中日友好医院創立37周年記念シリーズイベント第二回日中臓器提供・移植学術会議/2021.10.15(金)	再生医学、幹細胞関与による臓器移植術後の拒絶反応抑制についての研究	私たちが取り組んできた免疫寛容についての研究の歴史と成果および現在実施中の治験のデザイン。
4. A New Normal in Transplant 移植患者の長期成績向上・副作用軽減を目指した個別化医療/2021.11.27(土)	誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植における免疫寛容誘導を目指した第1/2相多施設共同医師主導治験	免疫寛容誘導に関する先行臨床研究では、移植患者の長期的な免疫寛容状態を得られていることなど、誘導型抑制性T細胞という革新的免疫治療薬について。
5. 第21回日本再生医療学会総会/2022.3.17(木)~19(土)	再生医療(細胞療法)と臓器移植のクロストーク	臓器移植患者さんが直面する免疫抑制薬の生涯服用に伴う課題の解決策として、誘導型抑制性T細胞を用いた免疫寛容の誘導という細胞療法の有用性について。

## 活動報告

# 講演・セミナー

## 1. 「第1回 免疫治療研究センター主催セミナー」(2021.9.30(木))

免疫治療研究センター主催セミナー

**医薬品等の開発の全体像をとらえる！  
～製品が患者さんに届くまでの道のりと課題～**

**講師：芹生 卓 先生**

日時：2021年9月30日(木) 15:00～17:00  
場所：順天堂大学7号館7階カンファレンス  
(ZOOMによる同時配信)

概要：開発とは・・・を出発点に製品として患者さんに届けるまでにクリアすべき課題や必要なこと、そして医療として患者さんに届いた後に続く安全対策など各段階を追って企業の具体的な取り組み事例を交えながらご説明いただきます。本講演では、アカデミアにおいて臨床開発に携わる方々を対象に開発の全体像を知り、現状における課題の見直しや振り返りの機会となることを目的とします。

**芹生先生の紹介**  
兵庫県出身  
京都府立医科大学卒  
第三内科入局、大学院(第三内科)医学博士  
総合内科・血液内科・消化器病専門医  
1993年 独 Ulm大学、Heidelberg大学Medical Research Scientist (白血病臨床研究)  
1997年 独 Schering社 臨床開発部長 (癌、神経、腎・循環、診断、放射性医薬品)  
2004年 米國製薬会社 Bristol-Myers Squibb社 統括部長、執行役員  
2012年 大塚製薬株式会社専務執行役員、取締役  
現在 アプサーライフサイエンス、取締役会シニアアドバイザー  
京都薬科大学客員教授

【ZOOMでのご参加方法】  
Zoomミーティングに参加する  
<https://zoom.us/j/95434860889?pwd=UmU0a1p6a2lKQ2ROTFR1d040Q0ZzZz69>  
ミーティングID: 954 3486 0889  
パスコード: 6P5TMK

【お申し込み・お問い合わせ】  
順天堂大学  
免疫治療研究センター  
電話 03-3813-3111(代表) (内線: 2196)  
電報: 広田

### 1.1) 題目

医薬品等の開発の全体像をとらえる！～製品が患者さんに届くまでの道のりと課題～

### 1.2) 講師

アプサーライフサイエンス、取締役会シニアアドバイザー、京都薬科大学客員教授 芹生 卓 先生

### 1.3) 概要

製薬企業の医薬品開発と育薬に関する最近のトピックにはじまり、医薬品開発のプロセスに沿ってコンセプトの立案から承認申請、製造販売後の対策まで企業の具体的な取り組み事例を交えながら、幅広いご講演をいただきました。臨床試験の実施に加え、企業と共同開発を進めるにあたり、適切な知的財産の管理、製品を安定供給できる生産体制の構築、海外展開の可能性、市販後の適正

使用推進など、一緒に取り組んでいく課題について整理する貴重な機会となりました。

## 2. 「第2回 免疫治療研究センター主催セミナー」(2021.10.26(火))

**免疫寛容誘導法の探索**  
～ Peripheral toleranceから捉える中枢性移植免疫寛容～

**講師：平井 敏仁 先生**

日時：2021年10月26日(火) 15:00～17:00  
場所：順天堂大学7号館11階カンファレンス室

**講演内容**  
「Invariant Natural killer T細胞の活性化を利用した新規免疫制御プロトコルの開発」  
「細胞レセプター工学を用いたTreg細胞特異的増殖と移植免疫寛容」

**講演者 平井 敏仁 先生**  
金沢大学医学部卒、同大学 医学博士  
東京女子医科大学 泌尿器科・腎臓移植 講師  
八千代医療センター 泌尿器科 講師  
専門：泌尿器科、免疫学、移植免疫学

**海外留学**  
Stanford 大学  
Division of Blood and Marrow Transplantation

【お問い合わせ】  
順天堂大学  
免疫治療研究センター  
☎ 03-3813-3111(代表)  
(内線: 2186)  
担当：原田・金本

### 2.1) 題目

免疫寛容誘導の探索～Peripheral tolerance から捉える中枢性移植免疫寛容～

### 2.2) 講師

東京女子医科大学 八千代医療センター 泌尿器科 講師 平井 敏仁 先生

### 2.3) 概要

「Invariant natural killer T細胞の活性化を利用した新規免疫制御プロトコルの開発」、「細胞レセプター工学を用いたTreg細胞特異的増殖と移植免疫寛容」のテーマを中心にこれまでの基礎研究の成果に関してご講演いただきました。講師の平

井先生は、東京女子医大学、理化学研究所、スタンフォード大学と様々な研究機関において、免疫寛容誘導法のアプローチの改良を続けられており、当センターとは異なる免疫寛容誘導のアプローチを拝聴でき、今後の研究活動の参考となる貴重な講演会となりました。

### 3. 「順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター主催 2021年度臨床研究研修会」(2021.12.22(水))



2021年度 臨床研究研修会

## 順天堂大学における 医師主導治験の実際

～くすりの要らない肝移植を目指して～

**2021.12.22 [水]**  
14:00 ~ 15:30

この講義では、本学で実施している医師主導治験を題材に治験デザイン・製品コンセプトの立案～製品の品質・非臨床安全性に関する戦略～治験製品の製造～治験調整事務局の支援体制～資金調達・企業連携など一筋縄では進んでいかない治験の実態について研究チームのメンバーからパト形式でご紹介したいと思います。

◆対象は臨床研究支援者向け(初中級)ですが、どなたでも受講可能です。

Zoomによるライブ配信

順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター  
内田 浩一郎 先生・広田 沙織 さん  
JUNTEN BIO 株式会社  
前原 由依 さん・河合 文隆 さん  
順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター  
大村 美幸 さん

申込フォーム・QRコードよりお申し込みください。  
締切日/12月21日[火]16:00  
<https://forms.gle/KJt6Codd79h8YP7j8>

順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター  
臨床研究教育事務局  
E-Mail) [c.kyoiku@juntendo.ac.jp](mailto:c.kyoiku@juntendo.ac.jp) 研修会情報) <https://www.juntendo.ac.jp/jcrtc/>

#### 3.1) 題目

順天堂大学における医師主導治験の実際～くすりの要らない肝移植を目指して～

#### 3.2) 講師

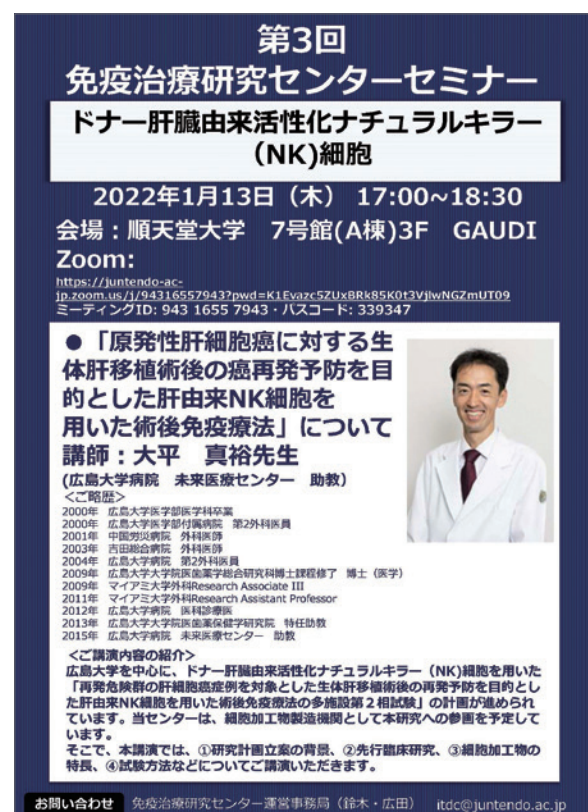
順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター 内田 浩一郎・広田 沙織  
株式会社JUNTEN BIO 前原 由依・河合 文隆  
順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治

験センター 大村 美幸

#### 3.3) 概要

本学主催の臨床研究研修会において、免疫治療研究センターが主体となって実施している医師主導治験「生体肝移植における誘導型抑制性T細胞(JB-101)による免疫寛容誘導能及び安全性を評価する第I/II相臨床試験」を題材に治験デザイン・製品コンセプトの立案～製品の品質・非臨床安全性に関する戦略～治験製品の製造～治験調整事務局の支援体制～資金調達・企業連携など一筋縄では進んでいかない治験の実態について研究チームのメンバーによる講演を行いました。

### 4. 「第3回 免疫治療研究センター主催セミナー」(2022.1.13(木))



## 第3回 免疫治療研究センターセミナー ドナー肝臓由来活性化ナチュラルキラー(NK)細胞

2022年1月13日(木) 17:00~18:30  
会場：順天堂大学 7号館(A棟)3F GAUDI Zoom:  
[https://juntendo-ac.jp\\_zoom.us/j/94316557943?pwd=K1Evazc5ZUxBRk85K0t3VjJwNGZmUT09](https://juntendo-ac.jp_zoom.us/j/94316557943?pwd=K1Evazc5ZUxBRk85K0t3VjJwNGZmUT09)  
ミーティングID: 943 1655 7943 ・ パスコード: 339347

●「原発性肝細胞癌に対する生体肝移植術後の癌再発予防を目的とした肝由来NK細胞を用いた術後免疫療法」について  
講師：大平 真裕先生  
(広島大学病院 未来医療センター 助教)

＜ご略歴＞  
2000年 広島大学医学部医学科卒業  
2000年 広島大学医学部附属病院 第2外科医員  
2001年 中野実業病院 外科医師  
2003年 吉田総合病院 外科医師  
2004年 広島大学病院 第2外科医員  
2009年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了 博士(医学)  
2009年 マイアミ大学外科学Research Associate III  
2011年 マイアミ大学外科学Research Assistant Professor  
2012年 広島大学病院 内科診療医  
2013年 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 特任助教  
2015年 広島大学病院 未来医療センター 助教

＜ご講演内容の紹介＞  
広島大学を中心に、ドナー肝臓由来活性化ナチュラルキラー(NK)細胞を用いた「再発危険群の肝細胞癌症例を対象とした生体肝移植術後の再発予防を目的とした肝由来NK細胞を用いた術後免疫療法の多施設第2相試験」の計画が進められています。当センターは、細胞加工物製造機関として本研究への参画を予定しています。そこで、本講演では、①研究計画立案の背景、②先行臨床研究、③細胞加工物の特長、④試験方法などについてご講演いただきます。

お問い合わせ 免疫治療研究センター運営事務局(鈴木・広田) [itdc@juntendo.ac.jp](mailto:itdc@juntendo.ac.jp)

#### 4.1) 題目

「原発性肝細胞癌に対する生体肝移植術後の癌再発予防を目的とした肝由来NK細胞を用いた術後免疫療法」について

#### 4.2) 講師

広島大学病院 未来医療センター 助教 大平 真裕 先生

#### 4.3) 概要

広島大学が主機関となり、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「多機能幹細胞を用いた免疫賦活化療法による新規肝炎/肝癌治療の開発研究」事業を実施しています。

セミナーでは、この事業の一環として実施する「原発性肝細胞癌に対する生体肝移植術後の癌再発予防を目的とした肝由来NK細胞を用いた術後免疫療法」の臨床研究計画についてご講演いただきました。当センターは、細胞加工物製造機関として研究に参画する予定で、製造や輸送方法、米国で実施した先行臨床研究に関する規制当局とのやり取りなど活発な質疑応答が行われ、単施設で実施してきた研究を多施設へ展開する際の課題について議論する貴重な機会となりました。

#### 5. 「第4回 免疫治療研究センター主催セミナー」(2022.3.9 (火))

**第4回 免疫治療研究センターセミナー**  
臨床アレルギー疾患に関する免疫寛容の誘導・維持メカニズムの up to date

2022年3月9日 (水) 17:00~18:30  
会場: A棟5階 SNカンファレンスルーム  
Zoom: <https://juntendo-ac-jp.zoom.us/j/98604873215?pwd=amtFZUx5SmFrQVd6VWw2RTBhRjZlZDZ0Z09>  
ミーティングID: 986 0487 3215 / パスワード: 735777

「臨床における花粉症に対する免疫寛容誘導・維持について」

【ご講演内容】  
アレルギー性鼻炎の診療の現状と免疫寛容誘導・維持の方法やメカニズムの知見に加え、中村先生が現在取り組まれているアレルギー性鼻炎の最新治療法や診断法の開発について、ご講演いただきます。

【講師ご紹介】 専門分野: アレルギー 内視鏡下鼻副鼻腔手術  
2010年 大阪医科大学医学部 卒業  
2016年 順天堂大学医学研究科 アトピー疾患研究センター所属 (鼻粘膜上皮バリア機能の基礎研究に従事)  
2021年 順天堂大学医学部附属順天堂医院耳鼻咽喉・頭頸科 助教

中村 真浩 先生

「臨床における食物アレルギーに対する免疫寛容誘導・維持について」

【ご講演内容】  
食物アレルギーにおける診療の現状と、米山先生が現在取り組まれている食物アレルギーの免疫寛容の誘導・維持の機序解明に関する研究について、ご講演いただきます。

【講師ご紹介】 専門分野: 食物アレルギー、気管支喘息  
2012年 新潟大学医学部 卒業  
2016年 順天堂大学医学研究科アトピー疾患研究センター所属 (食物アレルギーの免疫寛容の研究に従事)  
2020年 順天堂大学医学部附属浦安病院小児科 助教

米山 俊之 先生

お問い合わせ  
免疫治療研究センター運営事務局 (TEL) [itdc@juntendo.ac.jp](mailto:itdc@juntendo.ac.jp)

#### 5.1) 題目

臨床アレルギー疾患に関する免疫寛容の誘導・維持メカニズムの up to date

#### 5.2) 講師

順天堂大学医学部附属順天堂医院 耳鼻咽喉・頭頸科 助教 中村 真浩 先生

順天堂大学医学部附属浦安病院 小児科 助教 米山 俊之 先生

#### 5.3) 概要

臨床アレルギー疾患に関する免疫寛容の誘導・維持メカニズムの最新の知見について、ご講演いただきました。アレルギー疾患である花粉症及び食物アレルギーに対する診療の現状、免疫療法の位置づけ及びその想定される機序について、ご説明いただきました。質疑応答では、舌下免疫療法や経口免疫療法の使用方法や臨床データ、想定されるメカニズムに関する活発な議論が行われまし



た。移植分野以外の疾患において、臨床で実施されている免疫寛容戦略から、当センターで実施している移植分野の研究の意義や臨床実装に向けた対応等を考える機会になりました。

## 6. 「第5回 免疫治療研究センター主催セミナー」(2022.3.24(木))

**第5回  
免疫治療研究センターセミナー**

『生体肝移植の現状：  
～長崎大学の臓器移植多職種チームで実施している  
臨床・基礎研究について～』

**日高 匡章 先生**  
長崎大学大学院  
医歯薬学総合研究科  
移植・消化器外科 准教授

《講演内容》  
長崎大学 移植・消化器外科より、日高匡章 先生にお越し頂きます。  
長崎大学における、生体肝移植の現状について、さらに教室で実施されている様々な臨床研究、基礎研究について御講演頂きます。

<講師紹介>

1999年	長崎大学 第二外科 入局
2007年	長崎大学大学院 博士課程 卒業
2008年	The department of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Liver Transplantation, Hospital Steujen-University, Paris 14, France 留学
2013年	長崎大学病院 移植・消化器外科 助教
2019年	長崎大学病院 移植・消化器外科 講師
2019年-10月	Department of Surgery/Liver and kidney transplant unit, Uidne University, Visiting professor
2020年 4月	長崎大学病院 移植・消化器外科 准教授

2022年 **3/24** (木) 16:00 ~ 17:30  
会場：順天堂大学 7号館 (A棟) 1階カンファレンスルーム

Zoom :  
<https://juntendo-ac-jp.zoom.us/j/95603930339?pwd=Wmp5aXVZbzUxdlR0cUJYdXl6REFRdz09>  
ミーティングID: 956 0393 0339 パスワード: 435528

お問い合わせ先：免疫治療研究センター運営事務局 (鈴木) itdc@juntendo.ac.jp

疫抑制剤を可能な限り術後早期の段階から減量コントロールすることの臨床的意義について理解を深めることができました。また、当センターが実施する「生体肝移植における誘導型抑制性T細胞(JB-101)による免疫寛容誘導能及び安全性を評価する第I/II相臨床試験」に参加されている被験者の臨床経過、臨床医としての所見について拝聴することができました。

### 6.1) 題目

生体肝移植の現状：～長崎大学の臓器移植多職種チームで実施している臨床・基礎研究について～

### 6.2) 講師

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 准教授 日高 匡章 先生

### 6.3) 概要

本邦のみならず世界の移植医療の実際について、幅広くご講演頂きました。脳死移植では本邦におけるドナー不足の課題、生体移植では術後早期の感染症予防、術後後期の悪性腫瘍再発、胆管不全、慢性腎障害 (CKD) の発症予防に関して免

活動報告

寄稿



科学評論社『臨床免疫・アレルギー科』第76巻 第1号 (2021年7月発行)

—「臓器意欲と免疫寛容」松本 龍、徳重 宏二、原田 昌樹、奥村 康、内田 浩一郎—

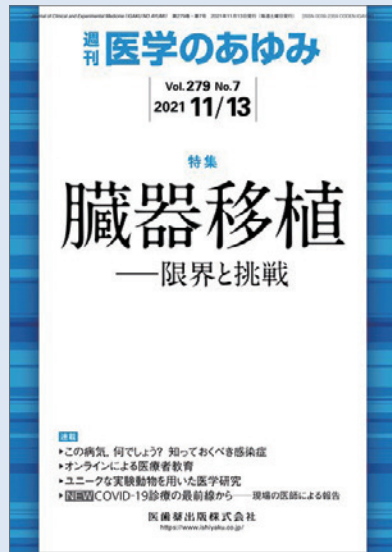
※科学評論社より許諾を得て転載

概要

臓器移植は、免疫抑制療法や外科手術および周術期管理の発展により、非代償性臓器機能不全に対する標準的治療として確立している。臓器移植後は、複数の免疫抑制剤を組み合わせることで、移植片に対する拒絶反応を抑え、臓器移植後の短期成績は著しく改善した。

一方で、免疫抑制剤の生涯内服に伴う副作用の問題が顕在化している。近年、肝移植後の長期成績に関する大規模な報告があり、驚くべきことに長期成績は過去30年ではほぼ改善しておらず、長期生存例の死因として発がん(16.4%)や感染症(10%)など、長期化の免疫抑制状態に関連した死因が多数を占めていた。臓器移植の長期成績向上、および患者の生活を少しでも改善させるためには、免疫抑制剤の最定量化、そして究極的には免疫抑制剤の中断(免疫寛容の樹立)が必要である。

(本文より一部抜粋)



医歯薬出版株式会社『週刊医学のあゆみ』第279巻 第7号（2021年11月13日発行）

— 「免疫寛容誘導への挑戦」徳重 宏二、内田 浩一郎 —

※医歯薬出版より許諾を得て転載

### 概要

免疫抑制剤の開発により、臓器移植は標準医療としての位置を確立した。しかし拒絶反応発症予防のための免疫抑制剤の生涯内服による合併症リスクは避けられず、移植後の長期予後・QOLの改善は現在の臓器移植の最大の課題である。生体の維持に必要な免疫反応は維持しながら、ドナー抗原に対する免疫応答を抑える免疫寛容の誘導は理想的な治療となりうる。臓器移植における免疫寛容誘導のアプローチは、造血幹細胞移植を併用するキメリズム誘導と生体内でドナー抗原に選択的な制御性T細胞（Treg）を増幅させる方法で実現されているものの、寛容の誘導と維持に関わるメカニズムや診断のバイオマーカーなど普及に向けて解決すべき課題は多い。わが国発の臨床研究にてドナー抗原選択的な抑制性T細胞を用いることで肝移植では免疫寛容を誘導することが可能となった。この免疫寛容誘導法のさらなる普及に向けて多施設共同の医師主導治験が実施中である。

（本文より一部抜粋）

その他

## 臨床研究・共同研究

### 1. 概説

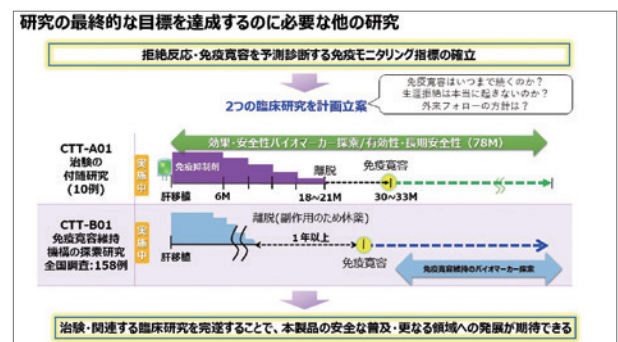
慢性拒絶を起こすことなく安全に免疫抑制剤を減量・中止するためには、客観的な免疫モニタリング指標（バイオマーカー）が必要となる。肝生検は、拒絶反応を確定診断できる唯一の方法であるも、その医療行為の侵襲性の高さや合併症から、拒絶反応が疑われる際、若しくはその可能性が否定できない場合以外には通常実施されない。そのため、より低侵襲かつ簡便に実施できる検査法が課題となっている。

#### 【肝生検における課題】

1. 侵襲性及び合併症リスクが高い
2. 移植片生検の組織学的診断（組織破壊像・リンパ球浸潤・線維化）が経時的にないという除外診断が困難
3. グラフト機能が維持されている、拒絶反応がない等の臨床所見による総合判断が困難
4. 抗体・細胞関連の慢性拒絶反応につながる同種異形反応の検出が困難

当センターでは、ドナー抗原特異的な免疫抑制療法の開発と並行し、治験の附随研究として、外来診療時の採血で実施できる抗ドナー免疫応答性の新しい定量評価法となるドナーB細胞を用いたCFSEリンパ球混合試験（B cell-MLR）をはじめ、肝生検検体を用いた多重蛍光免疫染色法、RNAシーケンス等の指標候補の測定・推移の検討を行っている。また、全国調査において本邦に150人程度（全肝移植患者8,401例（小児：2,997例、成人：5,404例）中の約0.2%）で肝移植後の自然免疫寛容の患者が経過観察されていることが明らかになった。これら生体肝移植後 operational tolerance の状態にある患者及び免疫抑制剤を継

続している患者を対象とした臨床研究において、肝組織及びリンパ球における炎症制御機構の推移、遺伝子発現変動を解析することで移植片に対する免疫寛容の誘導・維持及び拒絶反応の分子メカニズム、バイオマーカーを検討するとともに、リンパ球混合試験と肝生検との相関性、基準値の検討を進めている。これらの研究結果より拒絶反応や免疫寛容の状態を定量化し、診断の閾値を指数化する目的でデータの収集・解析を進めている。

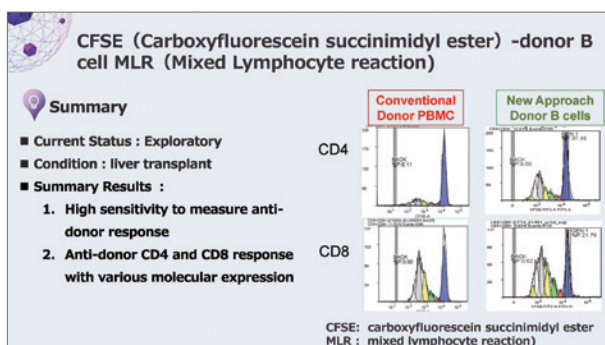
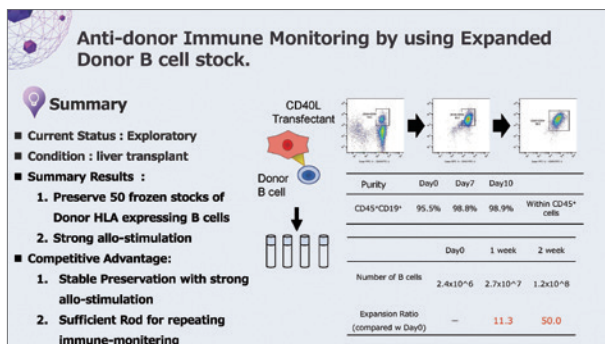


### 2. 免疫モニタリング法の研究

#### 2.1) B cell-MLR

B cell-MLRは、B細胞を用いてドナーアロHLA抗原クラスIとクラスIIに対するレシピエントCD4 T細胞およびCD8 T細胞の増殖・分裂能を定量化し、免疫応答性を評価する方法である。免疫抑制剤を減量・中断する免疫寛容が誘導される過程において、抗ドナー免疫応答性を経時的に評価し、拒絶反応や免疫寛容を予測する免疫モニタリングを安定して実施する必要があるが、アロ抗原としてドナーのリンパ球を長期的かつ十分量確保することは困難である。当センターは、ドナーの末梢血単核球からB細胞を抽出し、フィーダー細胞及びサイトカインと共培養することで、活性化したドナーB細胞の大量培養に成功し、MLR

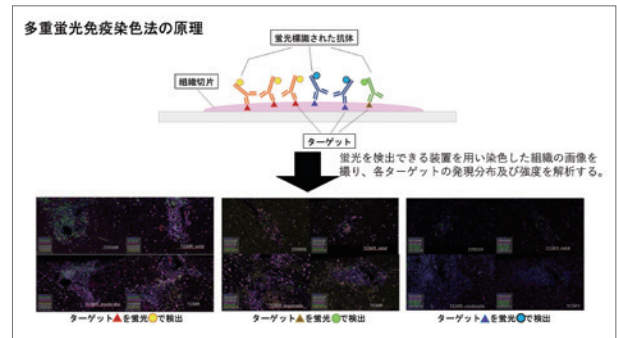
10回分以上のアロ抗原の確保を可能とした。また、活性化したB細胞は、リンパ球よりも強いアロ抗原刺激が入るため、抗ドナー免疫応答性の評価が安定する。このB cell-MLRの免疫モニタリング法としての価値を検証し、安定的な手法として普及を目指している。



## 2.2) 多重蛍光免疫染色法

多重蛍光免疫組織染色法は、蛍光標識された複数の抗体を用いて生検組織を染色し、標的分子の発現分布・強度の解析を可能にする新たな診断法として期待される。今回、この診断法を用いて、免疫寛容との関係性が示唆されている制御性T細胞などの標的分子の発現分布及び強度を網羅的に解析することで、臨床的数値（肝機能など）では判別できない軽度の拒絶反応や、免疫寛容の傾向を示すような特徴的なターゲットの発現分布や強度を明らかにしていく。さらに、「免疫抑制剤を中止しても臓器機能が維持されている患者 (operational tolerance)」及び「今後免疫寛容を目指して免疫抑制剤を減量、中断していく患者」のサンプルを評価・解析することで、免疫寛容の

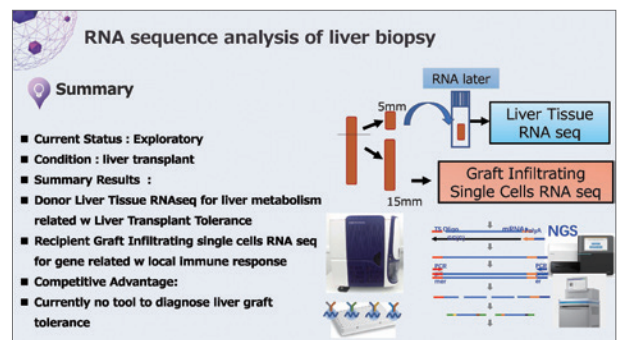
誘導もしくは維持の新たな指標が明らかになることが期待される。



## 2.3) シングルセルRNA解析

### (Single-cell RNA sequencing)

ひとつの細胞に含まれる全てのメッセンジャーRNAから逆転写反応によりcDNAを作成してPCRにより増幅した産物を次世代シーケンサーにより読み取ることで、ひとつの細胞に含まれる全遺伝子の発現量を定量解析する手法である。「免疫抑制剤を中止しても臓器機能が維持されている患者 (operational tolerance)」及び「今後免疫寛容を目指して免疫抑制剤を減量、中断していく患者」の肝臓移植片内に存在する白血球細胞 (肝移植片組織でのRNA解析も同時に実施) の遺伝子発現プロファイルを経時的かつ網羅的に解析することで、免疫寛容が誘導・維持される過程における遺伝子の発現変化や特徴的遺伝子を明らかにする事が期待される。



巻末言

## 巻末に添えて

副センター長 竹田 和由

2021年6月に順天堂大学お茶の水キャンパスの新研究棟内にある健康総合科学先端研究機構の中に当センターが設立され、早1年が過ぎました。これまでに、2020年7月頃から免疫寛容プロジェクトとしてスタートしていた生体肝移植における誘導型抑制性T細胞（JB-101）の医師主導治験は第I相を無事に終了し、現在は有効性を評価する第II相の段階に入っています。基礎研究者と臨床医の連携を必須とするこのプロジェクトは、当初の我々の想像を超え、本学のみならず、他大学や複数の医療機関、民間企業などの協力のもとで進められており、感謝の念に堪えません。

免疫抑制細胞は、本邦での基礎研究の多大な功績により明らかにされた細胞ではありますが、本邦内での臨床応用の開発研究は少なく、免疫寛容プロジェクトは画期的なものと自負しています。一方世界では、多様な免疫抑制細胞を用いて腎移植における拒絶反応の制御力を比較するコンテストの様な初期第I/II相試験がONE-Studyとして行われ、効果の認められた細胞治療は次のステップへ進もうとしています。

2010年からの順天堂大学と北海道大学の共同研究において、生体肝移植で10例中7例にOperational toleranceを誘導したことで世界中の注目を浴びた誘導型抑制性T細胞ですが、残念ながら世界的には後塵を拝する様相となっており、これは私達の力不足と反省至極です。

巻き返しを狙い、本邦内での治験の計画と並行して、米国カリフォルニア大学デービス校と腎臓移植による第I相トライアルを進めており、また本邦よりも肝移植の症例が多い韓国ソウル大学との共同研究も計画中です。この様な国際共同研究を今後はより積極的に進め、当センターが基礎研究とその成果をいち早く臨床応用する世界をリードする施設となる様、スタッフ一同努力を続けて行く所存です。今後とも、ご指導、ご鞭撻、ご協力の程、よろしくお願い致します。





# 免疫寛容プロジェクト 免疫治療研究センター研究紀要

【第一巻 2022年】

お問い合わせ

順天堂大学免疫治療研究センター  
〒113-8421 東京都文京区本郷2丁目1番1号  
順天堂大学7号館(旧A棟)12階  
TEL 03-5802-0436(ダイヤルイン) 内線:2186  
<https://citd.juntendo.ac.jp/>

