

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016031

研究課題名（和文）多価性がんワクチン

研究課題名（英文） Polyvalent cancer vaccine

研究代表者

珠玖 洋 (SHIKU HIROSHI)

三重大学・大学院医学系研究科・寄付講座教員・産学官連携講座教員

研究者番号：80154194

研究成果の概要（和文）：①腫瘍特異的T細胞の生体内動態と機能解析：GITR刺激による抗腫瘍効果増強及びその機序と、抗腫瘍免疫におけるCD8⁺T細胞のマルチファンクション性の重要性を見出した。②動物モデルにおける多価性がんワクチン有効性検証：GITR刺激によるがんワクチン増強を確認し、TCR遺伝子導入T細胞を開発しその輸注療法の有効性を確認した。③臨床応用可能な抗原ペプチド群同定：MAGE-A4, NY-ESO-1, SAGE由来のCD8⁺及びCD4⁺T細胞エピトープ群を同定した。

研究成果の概要（英文）：1) Analyses on *in vivo* kinetics and functions of tumor specific T cells: We found the mechanism of antitumor effect of GITR stimulation and the importance of T cell multifunctionality in antitumor immune response. 2) The verification of polyvalent cancer vaccine in animal models: We verified the enhanced antitumor effect of cancer vaccine by GITR stimulation. We developed TCR gene-modified T cells and verified the effectiveness of adoptive T cell therapy using TCR gene-modified T cells. 3) Identification of antigen peptides for clinical use: We identified the MAGE-A4-, NY-ESO-1-, and SAGE-derived antigen peptides recognized by CD8⁺ and CD4⁺ T cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	20,400,000	0	20,400,000
2006年度	21,100,000	0	21,100,000
2007年度	21,100,000	0	21,100,000
2008年度	21,100,000	0	21,100,000
2009年度	21,100,000	0	21,100,000
総計	104,800,000	0	104,800,000

研究分野：腫瘍免疫

科研費の分科・細目：特定領域の為、該当なし

キーワード：癌・精巢抗原、キラーT細胞、ヘルパーT細胞、マルチファンクション性T細胞、ペプチド抗原、GITR、TCR 遺伝子改変 T 細胞

1. 研究開始当初の背景

がんに対する免疫的治療への期待が強まっている。これは最近のがんに対する免疫応

答の研究の進歩、とりわけT細胞を中心とする免疫担当細胞の認識するがん抗原分子が多くの人癌で同定され、生体のがん拒絶にお

けるキラーT細胞とヘルパーT細胞、及び抗原提示細胞の大切な役割が明らかになってきたことによる。キラーT細胞の認識する抗原ペプチドの投与によるCD8⁺キラーT細胞の活性化を目指したがんワクチンの早期臨床試験も国内外で進行している。その成果には期待をいだきつつも、有効性を期待し得るがんワクチンの開発研究は端緒にすぎたばかりであり、今後の戦略的基盤研究が不可欠である。とりわけ生体内での腫瘍特異的T細胞の動態と役割の解明、それに基づく特異的免疫応答を効率よく増強するワクチンの工夫、より多数の患者さんに適応可能な抗原ペプチド群の同定等が重要である。本研究では、当教室に蓄積してきた研究成果、材料、更には研究環境を有効に活用しつつ、がんに対する免疫応答の詳細な解析研究を進め、CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の有効な活性化が可能な多価性がんワクチンの開発を目指す。

2. 研究の目的

1. がんに対する個体内 (*in vivo*) 免疫応答を、腫瘍抗原ペプチド特異的CD8⁺キラーT細胞の活性、量および動態について解析を進めると共に、それを活性化又は制御するCD4⁺ヘルパーT細胞とCD4⁺CD25⁺抑制性T細胞の活性と動態を明らかにする。
2. CD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞の認識抗原ペプチドの配列を含んだたんぱく分子、及びそれをコードするcDNAを用いたDNAワクチンと、遺伝子改変T細胞輸注による効果的な多価性がんワクチンをデザインし、動物実験モデルでその有効性を検証する。
3. 各種 HLA クラス I 分子に提示されるがん抗原ペプチドを、HLA クラス I 分子のトランスジェニック (Tg) マウス及び DNA ワクチンを用いた新たな方法でスクリーニングし、より多数の臨床応用可能な抗原ペプチド群を同定する。

3. 研究の方法

研究目的 1

腫瘍抗原ペプチド特異的CD8⁺T細胞及びCD4⁺T細胞の担癌個体における動態とそれらの機能解析を行う。解析には同系腫瘍細胞の発現する抗原ペプチド特異的なCD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞のTgマウスとそれらのT細胞を受身移植した同系マウスを用いる。腫瘍担癌マウスの局所リンパ節、腫瘍内でのT細胞の数、活性および動態を解析する。とりわけ、抗原特異的CD4⁺ヘルパーT細胞およびCD4⁺CD25⁺抑制性T細胞の担癌個体における役割を中心に解析を進める。抗原特異的なT細胞のマルチファンクション性を多重染色フローサイトメトリー法により検討する。腫瘍特異的TCRをレトロウイルスベクターにより導入したヒトT細胞をNOGマウスに

輸注し、ヒトT細胞の*in vivo*解析を行う。

研究目的 2

免疫療法の開発にとっては、腫瘍内抗原分子を認識するCD4⁺ヘルパーT細胞の活性を増強し、CD4⁺CD25⁺抑制性T細胞の活性を制御することが極めて重要である。これまでにSEREX認識抗原の解析等において、我々は抑制性T細胞の活性制御には、IFN- γ またはIL-12+IL-18 が重要であることを実験的に明らかにした。これまでの検討を踏まえ、CD4⁺T細胞機能の人為的調節を伴った有効な多価性がんワクチン(DNAワクチン)をデザインし、実験動物モデルでの有効性を検証する。腫瘍特異的TCRをレトロウイルスベクターにより導入し腫瘍特異的T細胞を体外で大量に作製する技術と、その細胞を用いた細胞輸注療法を開発する。

研究目的 3

我々は、HLA-2402 及びHLA-A0201 を発現するTgマウスを作製した。Tgマウスを候補遺伝子の発現プラスミドで免疫し、脾細胞中CD8⁺T細胞と、候補遺伝子中の各HLAクラス I 分子親和性モチーフを有した合成ペプチドをパルスした抗原提示細胞との反応性を、エリスポットアッセイで検出する。がん精巢抗原の未知のHLA-A2402 又はHLA-0201 拘束性の抗原ペプチドを同定し、候補ペプチドのヒトにおける免疫原性と有用性の検証をすすめる。

4. 研究成果

1. 腫瘍特異的CD8⁺T細胞のGITR刺激による効果増強機序の解析

GITR(Glucocorticoid-inducedTNF・Receptor family)はCD4⁺CD25⁺ Treg およびその他のCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞に発現されておりGITRの刺激はTreg活性の抑制低下を引き起こす。BALB/c由来腫瘍CMS5 担癌マウスに、腫瘍拒絶抗原mutated ERK2 (mERK2) ペプチド特異的CTLクローン (C18) に由来するTCRのTgマウス (DUC18) のCD8⁺T細胞を輸注し、腫瘍退縮および*in vivo* CTL活性を検討した。In vitro の検討ではCD4⁺ T細胞非存在下での抗GITRアゴニスティック抗体DTA-1 添加により、DUC18 由来CD8⁺ T細胞の増殖亢進とIFN- γ 産生CD8⁺ T細胞数の増加を認めた。長期担癌個体における腫瘍増殖の検討ではDTA-1 非投与群では抗腫瘍効果は明らかではなかったが、DTA-1 投与群では腫瘍増殖抑制効果が認められ、40%の個体で完全退縮を示した。移入CD8⁺ T細胞の腫瘍局所リンパ節(DLN)および腫瘍内における分裂がDTA-1 投与群で促進していた。また、腫瘍浸潤T細胞 (TIL) の解析ではDLNと比べCD25^{high}, GITR^{high} の細胞集団が観察された。in vivo CTLアッセイでは、DLN、NDLNおよび脾臓において腫瘍抗原特異的なCTL活性が認められ、DTA-1 投与群ではすべ

での部位における活性の増強が認められた。DTA-1 投与により *in vivo* CTL 活性が長期に渡り維持される傾向にあった。

2. GITRL 共刺激による特異的CD8⁺T細胞誘導の増強を目指したワクチン開発

上記 1. の結果に基づいて、CMS5 の腫瘍拒絶抗原、mERK2 のCTLエピトープ、9mの発現プラスミドを単独もしくはGITRLリガンド(GITRL)を発現するプラスミドとともに遺伝子銃を用いて免疫し、特異的CD8⁺T細胞誘導、*in vivo* 抗腫瘍活性を検討した。GITRLによる共刺激は、9m 特異的CD8⁺T細胞誘導を5-8倍増強した。初回、追加免疫の両者にGITRLによる共刺激を加えたもので最も効果的な増強効果が認められた。増強効果は抗CD4⁺抗体にて抑制されず、GITRLのCD8⁺T細胞への直接作用と考えられた。また抗CD25⁺抗体による相加・相乗効果も認められなかった。腫瘍拒絶モデルでは、腫瘍接種同日より免疫を開始した群で、9m単独免疫では腫瘍拒絶は認められなかったが、GITRLによる共刺激により腫瘍拒絶が認められた。GITR-GITRL 共刺激により、特異的CD8⁺T細胞誘導および*in vivo*抗腫瘍活性の増強が認められ、今後のがんワクチン療法への応用の可能性が示唆された。

3. $\alpha\beta$ - $\gamma\delta$ デュアル TCR 発現 $\gamma\delta$ T 細胞の作製と機能解析

我々は、腫瘍特異的CD8⁺CTLのTCR遺伝子を、癌患者のT細胞に導入・発現し、輸注する細胞療法の準備を進めている。末梢血に5%以下しか存在しない $\gamma\delta$ T細胞は細菌、ウイルスやその感染細胞だけでなく、腫瘍細胞に対しても細胞傷害性を有することが報告された。 $\gamma\delta$ T細胞は窒素含有ピスホスホン酸(アレディア等の)処理腫瘍細胞をTCR $\gamma\delta$ 鎖を使ってMHCクラスI分子発現にかかわりなく認識し、破壊する。我々は腫瘍特異的CTLの有するTCR $\alpha\beta$ 鎖遺伝子を $\gamma\delta$ T細胞へ導入して細胞療法に用いる可能性を検討した。癌精巣抗原MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ペプチド特異的なCD8⁺CTLクローン由来のTCR $\alpha\beta$ 鎖遺伝子とヒトCD8 $\alpha\beta$ 鎖遺伝子を、末梢単核球から2-メチル-3-ブテニル-1-ピロリン酸を用いて増殖させたV γ 9V δ 2陽性 $\gamma\delta$ T細胞にレトロウイルスを用いて導入した。MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁特異的CTLクローン由来TCR $\alpha\beta$ 鎖及びヒトCD8 $\alpha\beta$ 鎖は $\alpha\beta$ T細胞で高い効率で導入・発現された。目的遺伝子を導入した $\gamma\delta$ T細胞はMAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁パルスした腫瘍細胞だけでなく、アレディアをパルスした腫瘍細胞を認識し、サイトカイン産生および細胞傷害活性を示した。この事は、TCR $\alpha\beta$ 鎖とヒトCD8遺伝子を導入発現した $\gamma\delta$ 細胞は、 $\alpha\beta$ 及び $\gamma\delta$ の2つのTCR機能を持ち、 $\alpha\beta$ TCRに認識される抗原が消失したり、MHCクラスI抗原が消失/

減衰した癌細胞を認識破壊し得る可能性が示唆された。

4. 癌精巣抗原エピトープの同定

(1) 癌精巣抗原SAGE 由来のエピトープ SAGE₇₁₅₋₇₂₃、をHLA-A24Tgマウスを用いて同定した。HLA-A24陽性末梢血CD8⁺T細胞を、同定ペプチドでパルスされたCD8(-)細胞で単回刺激することにより、健康人6例中3例でSAGE₇₁₅₋₇₂₃-A24テトラマー陽性CD8⁺T細胞が誘導された。テトラマー陽性T細胞から得られたCTLクローンは、SAGE発現HLA-A24発現ヒト癌細胞株に特異的に反応を示しSAGE₇₁₅₋₇₂₃ペプチドは、内在性蛋白由来ペプチドとして提示されることが示唆された。

(2) 癌精巣抗原MAGE-A4由来のMHCクラスI結合性ペプチド(HLA B4002結合性)および2種のMHCクラスII結合性ペプチド(HLA DP9およびDR9結合性)を同定した。各々のペプチドに反応するT細胞クローンは、MAGE-A4のmRNA導入細胞(HLA B4002拘束性CD8⁺CTLクローンの場合)および組み替えMAGE-A4蛋白前処理抗原提示細胞(HLA DP9およびDR9拘束性CD4⁺T細胞クローンの場合)と反応し、全てナチュラルペプチドであることが示された。

(3) NY-ESO-1は、メラノーマ、食道癌、前立腺癌等多くの癌において発現頻度が高いがん/精巣抗原のひとつであり、本抗原発現腫瘍癌患者において、自発的に液性および細胞性免疫応答誘導が認められる極めて免疫原性の高い抗原であることが明らかにされ、有望ながん免疫療法の標的として多くの臨床試験が試みられている。BALB/cマウスにおけるNY-ESO-1に対するCD8陽性T細胞エピトープを同定し、CD8陽性T細胞およびCD4陽性T細胞の活性化の検出系を確立した。NY-ESO-1 DNAワクチンにより、ヒトにおいても多数のHLA拘束性エピトープが同定されている、NY-ESO-1₇₁₋₉₀、NY-ESO-1₈₁₋₁₀₀に反応するCD8⁺T細胞が誘導された。その活性は、抗Dd抗体でブロックされ、Dd拘束性であることが示唆された。さらに短縮ペプチドを作成し、最小のCTLエピトープは、NY-ESO-1分子の81アミノ酸(アルギニン)から88アミノ酸(ロイシン)の8merであることを同定した。NY-ESO-1蛋白ワクチンおよびDNAワクチンにより、NY-ESO-1に対するCD8陽性T細胞およびCD4⁺T細胞が誘導された。この際誘導されたCD8⁺T細胞は前述のNY-ESO-1₈₁₋₈₈を認識する事が確認された。

5. 抗腫瘍免疫におけるT細胞マルチファンクション性獲得の重要性の発見

疾患のT細胞によるコントロールにおいて、単一細胞レベルでサイトカインや細胞障害性顆粒の分泌等多機能を持つマルチファン

クシオン性T細胞の重要性が指摘されている。マウスのT細胞移入療法のモデルを用いて、*in vivo*における腫瘍抗原特異的T細胞のマルチファンクシオン性 (IFN γ 、TNF α 、CD107aを指標)につぎ検討した。腫瘍の進展に伴い、移入細胞のマルチファンクシオン性獲得が阻害され、T細胞移入療法の抗腫瘍効果が減弱すること、その阻害には制御性T細胞が関与することが判明した。さらに、*in vivo*における抗原ペプチド投与やGITR刺激により担癌状態でも移入細胞のマルチファンクシオン性を改善し抗腫瘍効果を向上させ得た。ヒトリンパ球にレトロウイルスベクターを用いて腫瘍抗原MAGE-A4特異的TCR遺伝子を導入したリンパ球を作製し、このヒトT細胞を用いた移入療法の*in vivo*評価系を免疫不全NOGマウスを用いて確立した。本評価系においても移入T細胞のマルチファンクシオン性獲得が良好な抗腫瘍免疫応答の指標となることが判明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 78 件)

1. Imai N., Ikeda H., Tawara I., Shiku H.: Tumor progression inhibits the induction of multifunctionality in adoptively transferred tumor-specific CD8⁺ T cells. *Eur. J. Immunol.* 39:241-53, 2009. (査読:有)
2. Hiasa A., Nishikawa H., Hirayama M., Kitano S., Okamoto S., Chono H., Yu SS., Mineno J., Tanaka Y., Minato N., Kato I., Shiku H.: Rapid alphabeta TCR-mediated responses in gammadelta T cells transduced with cancer-specific TCR genes. *Gene Ther.* 16:620-8, 2009. (査読:有)
3. Imai N., Ikeda H., Tawara I., Wang L., Wang L., Nishikawa H., Kato T., Shiku H.: Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor stimulation enhances the multifunctionality of adoptively transferred tumor antigen-specific CD8 T cells with tumor regression. *Cancer Sci.* 100:1317-25, 2009. (査読:有)
4. Aoki M., Ueda S., Nishikawa H., Kitano S., Hirayama M., Ikeda H., Toyoda H., Tanaka K., Kanai M., Takabayashi A., Imai H., Shiraishi T., Sato E., Wada H., Nakayama E., Takei Y., Katayama N., Shiku H., Kageyama S.: Antibody responses against NY-ESO-1 and HER2 antigens in patients vaccinated with combinations of cholesteryl pullulan (CHP)-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with OK-432. *Vaccine* 27:6854-61, 2009. (査読:有)
5. Okamoto S., Mineno J., Ikeda H., Fujiwara H., Yasukawa M., Shiku H., Kato I.: Improved Expression and Reactivity of Transduced Tumor-Specific TCRs in Human Lymphocytes by Specific Silencing of Endogenous TCR. *Cancer Res.* 69:9003-11, 2009. (査読:有)
6. Saito K., Torii M., Ma N., Tsuchiya T., Wang L., Hori T., Nagakubo D., Nitta N., Kanegasaki S., Hieshima K., Yoshie O., Gabazza EC., Katayama N., Shiku H., Kuribayashi K., Kato T.: Differential Regulatory function of resting and preactivated allergen-specific CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in Th2-type airway inflammation. *J. Immunol.* 181:6889-97, 2008. (査読:有)
7. Nishiakwa H., Kato T., Hirayama M., Orito Y., Sato E., Harada N., Gnjjatic S., Old LJ., Shiku H.: Regulatory T cell-resistant CD8⁺ T cells induced by glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor signaling. *Cancer Res.* 68: 5948-54, 2008. (査読:有)
8. Tsuji K., Hamada T., Uenaka A., Wada H., Sato E., Isobe M., Asagoe K., Yamasaki O., Shiku H., Ritter G., Murphy R., Hoffman EW., Old LJ., Nakayama E., Iwatsuki K.: Induction of immune response against NY-ESO-1 by CHP-NY-ESO-1 vaccination and immune regulation in a melanoma patient. *Cancer Immunol. Immunother.* 57:1429-37, 2008. (査読:有)
9. Kageyama S., Kitano S., Hirayama M., Nagata Y., Imai H., Shiraishi T., Akiyoshi K., Scott A., Murphy R., Hoffman E., Old L., Katayama N., Shiku H.: Humoral immune responses in patients vaccinated with 1-146 HER2 Protein complexed with cholesteryl pullulan nanogel(CHP-HER2). *Cancer Science.* 99:601-7, 2008. (査読:有)
10. Hiasa A., Hirayama M., Nishikawa H., Kitano S., Nukaya I., Yu SS., Mineno J., Kato I., Shiku H.: Long-term phenotypic, functional and genetic stability of cancer-specific T cell receptor(TCR) $\alpha\beta$ genes transduced to CD8⁺T cells. *Gene Ther.* 15:695-9, 2008. (査読:有)
11. Nishikawa H., Tsuji T., Jager E., Briones G., Ritter G., Old LJ., Galan JE., Shiku H., Gnjjatic S.: Induction of regulatory T cell-resistant helper CD4⁺T cells by bacterial vector. *Blood.* 111:1404-12, 2008. (査読:有)
12. Wang L., Toda M., Saito K., Hori T., Horii T., Shiku H., Kuribayashi K., Kato T.: Post immune UV-irradiation induces Tr1-like regulatory T cells

- that suppress humoral immune responses. *Int. Immunology*. 20:57-70, 2008. (査読:有)
13. Nishikawa H., Sato E., Briones G., Chen LM., Matsuo M., Nagata Y., Ritter G., Jager E., Nomura H., Kondo S., Tawara I., Kato T., Shiku H., Old LJ., Galan JE., Gnjjatic S.: In vivo antigen delivery by a Salmonella typhimurium type III secretion system for therapeutic cancer vaccines. *J. Clin. Invest.* 116:1946-54, 2006. (査読:有)
 14. Naota H., Miyahara Y., Okumura S., Kuzushima K., Akatsuka Y., Hiasa A., Kitano S., Takahashi T., Yuta A., Majima Y., Shiku H.: Generation of peptide-specific CD8(+) T cells by phytohemagglutinin-stimulated antigen-mRNA-transduced CD4(+) T cells. *J. Immunol. Methods*. 314:54:66, 2006. (査読:有)
 15. Kitano S., Kageyama S., Nagata Y., Miyahara Y., Hiasa A., Naota H., Okumura S., Imai H., Shiraishi T., Masuya M., Nishikawa M., Sunamoto J., Akiyoshi K., Kanematsu T., Scott AM., Murphy R., Hoffman EW., Old LJ., Shiku H.: HER2-specific T-cell immune responses in patients vaccinated with truncated HER2 protein complexed with nanogels of cholesteryl pullulan. *Clin. Cancer Res.* 12:7397-405, 2006. (査読:有)
 16. Nishikawa H., Kato T., Tawara I., Ikeda H., Kuribayashi K., Allen PM., Schreiber RD., Old LJ., Shiku H.: Interferon- γ controls the generation/activation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in anti-tumor immune response. *J. Immunol.* 175:4433-40, 2005. (査読:有)
 17. Miyahara Y., Naota H., Wang L., Hiasa A., Goto M., Watanabe M., Kitano S., Okumura S., Takemitsu T., Yuta A., Majima Y., Lemonnier FA., Boon T., Shiku H.: Determination of Cellularly Processed HLA-A2402-Restricted Novel CTL Epitopes Derived from Two Cancer Germ line genes, MAGE-A4 and SAGE. *Clin. Cancer Res.* 11:5581-9, 2005. (査読:有)
 18. Nishikawa H., Kato T., Tawara I., Takemitsu T., Saito K., Wang L., Ikarashi Y., Wakasugi H., Nakayama T., Taniguchi M., Kuribayashi K., Old LJ., Shiku H.: Accelerated chemically induced tumor development mediated by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in wild-type hosts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102:9253-7, 2005. (査読:有)
- [学会発表] (計 59 件)
1. Okamoto S, Mineno J, Ikeda H, Fujiwara H, Yasukawa M, Shiku H., Kato I: Specific silencing of endogenous TCR with siRNAs in human lymphocytes improved expression and anti-tumor reactivity of transduced tumor-specific TCRs. 24th Annual Meeting of International Society for Biological Therapy of Cancer. 2009年10月28日~11月1日, Washington DC, USA
 2. Ikeda H, Shirakura Y, Hiasa A, Hirayama M, Nishikawa H, Sato E, Nukaya I, Yu SS, Mineno J, Ito M, Kato I, Shiku H. : Cancer regression in immunodeficient NOG mice by transfer of human T cellstransduced with MAGE-A4-specific $\alpha \beta$ type TCR genes. 16th Meeting in the Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium Series and the 2008 Meeting of the Cancer Vaccine Consortium. 2008年9月15日~17日, NY, USA
 3. Imai N, Ikeda H, Tawara S, Mineno J, Kato I, Shiku H.: Appearance of multifunctional CD8⁺ effector T cell in vivo is a critical determinant of successful tumor eradication. 16th Meeting in the Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium Series and the 2008 Meeting of the Cancer Vaccine Consortium. 2008年9月15日~17日, NY, USA
 4. Nishikawa H, Kato T, Harada N, Gnjjatic S, Ritter G, Old LJ, Shiku H. :Regulatory T cell-resistant CD8⁺ T cells induced by G1TR signaling 16th Meeting in the Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium Series and the 2008 Meeting of the Cancer Vaccine Consortium. 2008年9月15日~17日, NY, USA
 5. Hirayama M, Nishikawa H, Aoki M, Ueda S, Kanai M, Takabayashi A, Sato E, Kageyama S., Shiku H. : Vaccination with CHP-NY-ES0-1 to esophageal cancer patients elicits high-affinity NY-ES0-1-specific CD8⁺ CTLs recognizing tumor cells 16th Meeting in the Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium Series and the 2008 Meeting of the Cancer Vaccine Consortium. 2008年9月15日~17日, NY, USA
 6. Hirayama M, Hiasa A, Nishikawa H, Shirakura Y, Ikeda H, Kitano S, Tajima K, Nukaya I, Yu SS, Mineno J, Ito M, Kato I, Shiku H. :Functional analyses of T cells transduced withMAGE-A4-specific $\alpha \beta$ type TCR genes American

- Association for Cancer Research 99th Annual Meeting, 2008年4月12日～16日, San Diego, USA
7. Hiasa A, Nishikawa H, Hirayama M, Kitano S, Okamoto S, Chono H, Yu SS, Mineno J, Tanaka Y, Minato N, Kato I, Shiku H :Rapid ab TCR-mediated responses in gd T cells transduced with cancer-specific TCR genes American Association for Cancer Research 99th Annual Meeting, 2008年4月12日～16日, San Diego, USA
8. Ueda S, Aoki M, Nishikawa H, Hirayama M, Kitano S, Hayashi E, Kanai M, Takabayashi A, Shiku H, Kageyama S :Combination cancer vaccine of CHP-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with immuno-adjuvant, OK-432, for chemorefractory metastatic or recurrent esophageal cancer patients American Association for Cancer Research 99th Annual Meeting, 2008年4月12日～16日, San Diego, USA
9. Imai N, Ikeda H, Nishikawa H, Yamashita Y, Tawara I, Kato T, Shiku H :GITR stimulation enhances anti-tumor effect of adoptive cell therapy restoring activation of antigen-specific CD8⁺ T Cells 15th Cancer Research Institute Annual symposium, 2007年10月4日～6日, NY, USA
10. Kitano S, Kageyama S, Nishikawa H, Hirayama M, Hiasa A, Ikeda H, Old LJ, Shiku H: A clinical trial of CHP-HER2 vaccine with adjuvant GM-CSF:A case representing antigen spreading 15th Cancer Research Institute Annual symposium, 2007年10月4日～6日, NY, USA
11. Katayama N, Shiku H : Ex vivo generation of human peripheral blood monocyte-derived antigen presenting cells. International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages and Dendritic Cells 2006. 2006年6月10日, Tokyo, Japan
12. Kitano S, Hirayama M, Kageyama S, Nagata Y, Nishikawa H, Scott AM, Murphy R, Hoffman EW, Old LJ, Shiku H :Humoral immune responses in patients vaccinated with HER2 protein complexed with a novel antigen delivery system of cholesteryl pullulan(CHP-HER2) 97th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, 2006年4月1日～5日, Washington DC, USA

〔図書〕(計1件)

①珠玖 洋、池田裕明、他 中山書店
内科学書 内科学総論 2009 vol1 P34-42

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

①名称: :特異的遺伝子の発現方法
発明者: 峰野純一、岡本 幸子、住岡 理早、
北川 正成、珠玖 洋、加藤 郁之進
権利者: 国立大学法人三重大学、タカラバイオ株式会社

種類: 特許

番号: WO2008/153029 (国際公開番号)
08777135.8 (欧州移行出願番号)
12/6674133 (米国移行出願番号)
2010-7000445 (韓国移行出願番号)
2009-519261 (日本国移行出願番号)
未着 (中国移行出願番号)

出願年月日: 2008.06.10(国際出願日)

2007.06.11(優先権主張日)

国内外の別: PCT 出願 (欧州、米国、韓国、
日本国へ移行済み)

②名称: 細胞傷害性 T リンパ球

発明者: 珠玖洋、日浅 厚則、奥村悟司、直
田 浩明、宮原慶裕

権利者: 国立大学法人三重大学、タカラバイオ
株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2004-290785、特開 2006-101735

出願年月日: 2004.10.1 (日本国)

国内外の別: 日本、米国、韓国、台湾に出願

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.shikuken.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

珠玖 洋 (SHIKU HIROSHI)
三重大学大学院医学系研究科・寄付講座教
員・産学官連携講座教員
研究者番号: 80154194

(2) 研究分担者

影山 慎一 (KAGEYAMA SHINICHI)
三重大学大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 80194695