

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390375

研究課題名(和文) 腫瘍の免疫逃避機構の解明と癌免疫療法への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the immunological escape mechanisms and its application for cancer immunotherapy

研究代表者

安元公正(YASUMOTO KOSEI)

産業医科大学・医学部・名誉教授

研究者番号：30150452

研究成果の概要(和文)： 癌免疫療法を確立するためには、癌の免疫逃避機構を克服することが重要な課題である。がん患者の癌病巣近くには、制御性Tリンパ球が集積しCTLの誘導を抑制していた。癌細胞のHLA class I欠失も免疫逃避の一つであるが、欠失したHLAの再構築によりCTLが誘導可能となり、CTLが認識する腫瘍抗原を同定した。免疫抑制状態にある全ての担癌患者から癌特異的CTLを誘導することは困難であり、これを克服するため腫瘍抗原特異的CTL cloneからT細胞受容体遺伝子を単離し、増殖させた $\gamma\delta$ T細胞に遺伝子移入することにより、in vitroおよびin vivoで腫瘍特異的な抗腫瘍効果を有するエフェクターを作成しえた。

研究成果の概要(英文)： It is the important issue to resolve immunological escape mechanisms for the establishment of effective immunotherapies in cancer patients. Regulatory T cells accumulated in draining lymph nodes and the tumor tissue in lung cancer patients. Depletion of regulatory T cells resulted in the successful induction of CTL in vitro. By restoration of HLA class I expression on tumor cells, we could identify the antigen that may be associated with immunoediting. Finally, to solve the difficulties in the induction of CTL in immunosuppressive cancer patients, we succeeded in the generation of gd cells specific for tumor cell in vitro and in vivo by transducing the engineered T cell receptor specific for tumor antigen.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科

キーワード：肺癌、腫瘍抗原、免疫逃避、制御性T細胞、HLA

## 1. 研究開始当初の背景

癌は本邦をはじめ多くの先進国で死因の第一位である。手術、抗癌剤、放射線療法などの標準的治療の進歩によって早期癌の一部は治癒できるようになってきている反面、進行例では標準的治療に抵抗性の症例もみられ、標準的治療の進歩だけでは今後の治療

成績の向上に多くは望めない。

近年、癌免疫療法の臨床試験が進み、一部の報告では有効性を支持する報告もなされている。しかし、一方で癌免疫療法を癌に対する標準療法として確立するためには、宿主免疫を増強し抗腫瘍障害を誘導することも大事であるが、癌の免疫逃避機構を克服する

ことも重要な課題である。癌の免疫逃避には、癌細胞の HLA class I の欠失や低下、癌細胞の抗原の欠失、癌細胞が分泌する液性因子による免疫制御、癌の局所における制御性 T リンパ球や抑制性樹状細胞による癌免疫の抑制が知られている。

## 2. 研究の目的

有効な癌免疫療法の構築するためには、癌の免疫逃避機構を解明し、克服することの重要性が提唱されている。そこで、本研究では、(1)HLA 発現異常を持つ癌細胞に対する免疫応答の解析、(2)癌患者由来制御性 T リンパ球および癌細胞が分泌する液性因子の免疫抑制の解析、(3)腫瘍の増殖や進展にかかわる免疫応答の解析、(4) 同定した抗原の治療応用に向けた検討を行うことにより、癌の免疫逃避機構を解明するとともに、今後の癌免疫治療の確立に寄与すると考えられる。

## 3. 研究の方法

(1) HLA 発現異常を持つ癌細胞に対する免疫応答の解析

HLA-class I を欠失した肺癌細胞株 C831L に、正常な  $\beta 2$  ミクログロブリン遺伝子移入により HLA 発現を回復させた C831L- $\beta 2m$  を用いて、CTL クローンを樹立し、cDNA 発現クローニング法で、CTL の認識する腫瘍抗原を同定する。

(2) 癌患者由来制御性 T リンパ球および癌細胞が分泌する液性因子の免疫抑制の解析

制御性 T リンパ球が、癌患者における CTL の誘導能に影響を及ぼすか検討する。自己のリンパ球と癌細胞の免疫応答に抑制を示すことを確認し、その抑制を解除する方法について検討癌細胞培養上清中の TGF- $\beta$  を測定し、CTL 誘導能との相関を検討する。

(3) 腫瘍の増殖や進展にかかわる免疫応答の解析

肺多形癌の原発巣 (G603L) と転移巣 (G603L-AD) から樹立した腫瘍細胞株に対し、反応性の違う CTL clone の認識機構の解析を進めるために、細胞数に限りのある CTL clone から TCR 遺伝子をクローニングし、cDNA 発現クローニング法により癌の転移過程で欠失した可能性のある抗原遺伝子の同定を行う。

(4) 同定した抗原の治療応用に向けた検討

腫瘍抗原特異的 CTL clone から T 細胞受容体遺伝子を単離し、増殖させた  $\gamma \delta$  T 細胞に遺伝子移入することにより、in vitro および in vivo での抗腫瘍効果・抗原特異性を検討する。

## 4. 研究成果

(1) HLA 発現異常を持つ癌細胞に対する免疫応答の解析

腫瘍細胞の HLA 発現異常に関しては、 $\beta 2$  ミクログロブリン遺伝子異常のために HLA を発現欠失した肺癌 C831L に、正常な  $\beta 2$  ミクログロブリン遺伝子を移入することにより HLA の発現を回復させることができた。HLA 発現を回復した肺癌細胞株 C831L と自己リンパ球の混合培養により HLA-B\*0702 拘束性 CTL クローンを樹立した。cDNA 発現クローニング法により、新規腫瘍関連抗原として leucine rich repeat containing eight family member A を同定した。さらに、同システムから樹立した別の HLA-A2 拘束性 CTL が認識する腫瘍抗原遺伝子の同定のために cDNA 発現クローニング法を行い、HLA-A2 拘束性に陽性反応を示す cDNA pool が得られたため、抗原遺伝子の単離・同定を進めている。

(2) 癌患者由来制御性 T リンパ球および癌細胞が分泌する液性因子の免疫抑制の解析

肺癌患者 84 例における所属リンパ節リンパ球および末梢血リンパ球の CD4 + CD25 + Foxp3+細胞の発現を細胞内 FACS にて解析したところ、肺癌患者における制御性 T リンパ球は、末梢血リンパ球では 2.8%であったのに対し、所属リンパ節リンパ球では 4.4%と有意に高い頻度で認め、腫瘍浸潤リンパ球では 10.4%とさらに高い頻度で存在していた。また、リンパ節の中でも転移陽性のリンパ節により多くの制御性 T リンパ球が認められた。肺扁平上皮癌細胞株 L1023L では他癌細胞株と比し TGF- $\beta$  を高く産生し、通常の腫瘍とリンパ球の共培養では CTL の誘導ができない。そこで、CD4+CD25+ regulatory T cell Isolation Kit を用いて、制御性 T リンパ球を除去したところ、腫瘍特異的 CTL の誘導が可能となった。

(3) 腫瘍の増殖や進展にかかわる免疫応答の解析

肺多形癌の原発巣 (G603L) を障害し、転移巣 (G603L-AD) を認識しない CTL clone を樹立したが、cDNA 発現クローニングには大量の CTL 細胞数が必要であるため、TCR 遺伝子をクローニングし安定した実験系の構築を進めた。CTL clone の TCR は V $\alpha$  34, V $\beta$  5.1 であり、各々をクローニングし 2A の linker で連結し、それを組み込んだ PMX レトロウイルスベクターを作成した。安定した抗原特異的エフェクターを得るために、作成した TCR-PMX ベクターを CD8 陽性 Jurkat MA 細胞に移入することにより、stable transfectant の樹立を進めている。

HLA class I が haplotype loss している肺腺癌株 H1224L を用いて自己腫瘍特異的 CTL clone を樹立し、これが認識する新規の過剰

発現腫瘍抗原として Ribosomal protein L19 (RPL19)を同定した。RPL19の機能解析のため siRNA を肺癌細胞株に作用させた結果、増殖抑制効果がみられ、cyclinD1, D3 の抑制と p27 kip1, p16 INK4A の増強を認め、さらに G1 期の割合の増加, S 期の割合の減少が観察されたことより、cell cycle に関与することが示唆された。

(4) 同定した抗原の治療応用に向けた検討

免疫抑制状態にある全ての担癌患者から自己腫瘍特異的 CTL を誘導・大量培養することは困難であり、これを克服するために新たな抗腫瘍エフェクター細胞の作成を行った。当科で同定した癌精巣抗原である KK-LC-1 を認識する腫瘍特異的 CTL clone から T 細胞受容体遺伝子を単離し、 $\alpha$ 鎖と  $\beta$ 鎖を 2A の liker で結合させ PMX レトロウイルスベクターに組み込み、増殖させた  $\gamma$   $\delta$  T 細胞に CD8 遺伝子とともに移入することにより、in vitro で original CTL clone と同様の活性を持つ、腫瘍抗原特異的なエフェクター活性を示した。SCID mouse モデルを作成し、in vivo でも抗原特異的な抗腫瘍効果が得られた。この養子免疫療法の治療モデルで、エフェクター移入の時期を遅らせると治療効果が認められなかったため、腫瘍細胞での HLA-class I, VEGF, FAS-L, TGF- $\beta$  の発現解析を行い、FAS-L の関与が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

- (1) Baba T, Hanagiri T, Takenoyama M, Shiota H, Shigematsu Y, Ichiki Y, Uramoto H, So T, Yasumoto K: Identification of a lung cancer antigen evading CTL attack due to loss of human leukocyte antigen (HLA) class I expression. *Cancer Sci* 101:2115-2120. 2010 査読有
- (2) Yasuda M, Hanagiri T, Takenoyama M, Yasumoto K: Tumor antigens and serological biomarkers for the diagnosis of asbestos-related malignancies. *Curr Res in Cancer* 4:39-40. 2010 査読有
- (3) 浦本秀隆, 下川秀彦, 馬場哲郎, 重松義紀, 永田好香, 小野憲司, 竹之山光広, 花桐武志: 悪性胸膜中皮腫の治療経験. *J UOEH* 32:257-264. 2010 査読有
- (4) Uramoto H, So T, Nagata Y, Kuroda K, Shigematsu Y, Baba T, So T, Takenoyama M, Hanagiri T, Yasumoto K: Correlation between HLA alleles and EGFR mutation in Japanese patients with adenocarcinoma of the lung. *J*

*Thorac Oncol* 5:1136-1142. 2010 査読有

- (5) Yasuda M, Hanagiri T, Shigematsu Y, Onitsuka T, Kuroda K, Baba T, Mizukami M, Ichiki Y, Uramoto H, Takenoyama M, Yasumoto K: Identification of a tumour associated antigen in lung cancer patients with asbestos exposure. *Anticancer Res* 30:2631-2639. 2010 査読有
- (6) Shigematsu Y, Hanagiri T, Shiota H, Kuroda K, Baba T, Mizukami M, So T, Ichiki Y, Yasuda M, So T, Takenoyama M, Yasumoto K: Clinical significance of cancer/testis antigens expression in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68:105-110. 2010 査読有
- (7) Kuroda K, Takenoyama M, Baba T, Shigematsu Y, Shiota H, Ichiki Y, Yasuda M, Uramoto H, Hanagiri T, Yasumoto K: Identification of ribosomal protein L19 as a novel tumor antigen recognized by autologous cytotoxic T lymphocytes in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 101:46-53. 2010 査読有
- (8) 花桐武志, 竹之山光広, 安元公正: 癌免疫療法—最近の話題から—。 *Biotherapy* 23:401-407. 2009 査読無
- (9) Shigematsu Y, Hanagiri T, Kuroda K, Baba T, Mizukami M, Ichiki Y, Yasuda M, Takenoyama M, Sugio K, Yasumoto K: Malignant mesothelioma-associated antigens recognized by tumor-infiltrating B cells and the clinical significance of the antibody titers. *Cancer Sci* 100:1326-1334. 2009 査読有
- (10) Nagata Y, Hanagiri T, Mizukami M, Kuroda K, Shigematsu Y, Baba T, Ichiki Y, Yasuda M, So T, Takenoyama M, Sugio K, Nagashima A, Yasumoto K: Clinical significance of HLA class I alleles on postoperative prognosis of lung cancer patients in Japan. *Lung Cancer* 65:91-97. 2009 査読有
- (11) 花桐武志, 竹之山光広, 安元公正: 肺癌の免疫療法の現況と展望. *呼吸器科* 15:132-138. 2009 査読無
- (12) 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: 選択的ワクチン療法: 非特異的免疫療法からの脱出?: 現状と展望 MAGE 抗原を用いた免疫療法の可能性. *Oncology* 6:72-80. 2009 査読無
- (13) Nose N, Sugio K, Oyama T, Nozoe T, Uramoto H, Iwata T, Onitsuka T,

Yasumoto K: Association between estrogen receptor-beta expression and epidermal growth factor receptor mutation in the postoperative prognosis of adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol 27:411-417. 2009 査読有

- (14) Hanagiri T, Takenoyama M, Yasumoto K: Current status and perspectives on immunotherapy for lung cancer. Curr. Res. in Cancer 3:75-87. 2009 査読無
- (15) Hanagiri T, Sugio K, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K: Significance of Smoking as a Postoperative Prognostic Factor in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 3:1127-1132. 2008 査読有

[学会発表] (計 34 件)

- (1) 小野憲司, 花桐武志, 永田好香, 下川秀彦, 重松義紀, 馬場哲郎, 浦本秀隆, 竹之山光広, 安元公正: 食道癌における HLA class I 分子の発現に関する検討. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 京都. 2010 年 10 月 28-30 日
- (2) 竹之山光広: 悪性胸膜中皮腫に対する腫瘍特異的免疫応答の解析. 第 28 回産業医科大学学会総会 北九州. 2010 年 10 月 12 日
- (3) Shigematsu Y, Kuroda K, Baba T, Ichiki Y, Ono K, Yasuda M, Uramoto H, So T, Takenoyama M, Hanagiri T, Yasumoto K: Diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma: Serum antibody against antigens recognized by antibodies produced from tumor infiltrating B cells. The 10th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group Kyoto, Japan. 2010 年 8 月 31 日 -9 月 3 日
- (4) 重松義紀, 黒田耕志, 馬場哲郎, 永田好香, 下川秀彦, 小野憲司, 浦本秀隆, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: T細胞受容体移入  $\gamma$   $\delta$  T細胞による養子免疫療法への応用. 第 14 回日本がん免疫学会総会 熊本. 2010 年 7 月 22-23 日
- (5) 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 宗哲哉, 小野憲司, 浦本秀隆, 宗知子, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: T細胞受容体移入  $\gamma$   $\delta$  T細胞による治療効果の検討. 第 31 回癌免疫外科研究会 大阪. 2010 年 5 月 20-21 日
- (6) 黒田耕志, 竹之山光広, 馬場哲郎, 重松義紀, 宗哲哉, 市来嘉伸, 小野憲司,

安田学, 菅谷将一, 浦本秀隆, 宗知子, 花桐武志, 安元公正: 局所進行期乳癌に対する術後補助療法としての HER2 蛋白ワクチンの検討. 第 31 回癌免疫外科研究会 大阪. 2010 年 5 月 20-21 日

- (7) 重松義紀, 黒田耕志, 馬場哲郎, 宗哲哉, 安田学, 小野憲司, 浦本秀隆, 宗知子, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: 悪性胸膜中皮腫関連抗原の同定と機能解析. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会 仙台. 2010 年 5 月 13-14 日
- (8) 黒田耕志, 竹之山光広, 塩田広宣, 馬場哲郎, 重松義紀, 宗哲哉, 水上真紀子, 市来嘉伸, 小野憲司, 安田学, 菅谷将一, 浦本秀隆, 宗知子, 花桐武志, 安元公正: 肺癌に高発現する新規腫瘍抗原 ribosomal protein L19 の機能解析. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会 仙台. 2010 年 5 月 13-14 日
- (9) 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 宗哲哉, 小野憲司, 浦本秀隆, 宗知子, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: 癌精巢抗原 KK-LC-1 を認識する T細胞受容体移入  $\gamma$   $\delta$  T細胞を用いた養子免疫療法への応用. 第 110 回日本外科学会定期学術集会 名古屋. 2010 年 4 月 8-10 日
- (10) 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 宗哲哉, 小野憲司, 浦本秀隆, 宗知子, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: T細胞受容体移入  $\gamma$   $\delta$  T細胞を用いた特異的癌免疫療法の開発. 第 63 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会 北九州. 2009 年 11 月 26-27 日
- (11) 黒田耕志, 竹之山光広, 宗知子, 塩田広宣, 馬場哲郎, 重松義紀, 永田好香, 宗哲哉, 市来嘉伸, 安田学, 小野憲司, 浦本秀隆, 花桐武志, 安元公正: 新規腫瘍抗原 Ribosomal protein L19 の発現と機能の解明. 第 63 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会 北九州. 2009 年 11 月 26-27 日
- (12) 重松義紀, 黒田耕志, 馬場哲郎, 宗哲哉, 小野憲司, 浦本秀隆, 宗知子, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: 腫瘍浸潤 B細胞にて同定した悪性中皮腫関連抗原とその抗体価の臨床的意義. 第 63 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会 北九州. 2009 年 11 月 26-27 日
- (13) 竹之山光広, 花桐武志, 宗知子, 安田学, 市来嘉伸, 宗哲哉, 永田好香, 馬場哲郎, 重松義紀, 黒田耕志, 小野憲司, 浦本秀隆, 安元公正: 肺癌における細胞障害性 T細胞が認識する腫瘍抗原の同

- 定. 第 62 回日本胸部外科学会定期学術集会 横浜. 2009 年 10 月 11-14 日
- (14) Yasumoto K : Immunotherapy for Lung Cancer. 11th Meeting of Chinese Lung Cancer Tianjin, China. 2009 年 8 月 27-29 日
- (15) Shigematsu Y, Yasumoto K: Diagnostic Markers for Malignant Pleural Mesothelioma: Serum Antibody against Antigens Recognized by Antibodies Produced from Tumor Infiltrating B cells. 2009 4th China Medical Biotech Forum Dalian, China. 2009 年 8 月 8-10 日
- (16) Yasumoto K: Identification of Tumor Associated Antigens Recognized by CTL in Patients with Lung Cancer. 2009 4th China Medical Biotech Forum Dalian, China. 2009 年 8 月 8-10 日
- (17) Hanagiri T, Yasuda M, Kuroda K, Shigematsu Y, Baba T, So T, Ono K, Uramoto H, So T, Takenoyama M, Yasumoto K: The identification of tumor antigens associated with asbestos-related lung cancer. 13th World Conference on Lung Cancer San Francisco, USA. 2009 年 7 月 31 日-8 月 4 日
- (18) 馬場哲郎, 黒田耕志, 重松義紀, 永田好香, 宗哲哉, 市来嘉伸, 宗知子, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: 進行乳癌に対する術後アジュバンドとしての CHP-HER2 ワクチンと免疫学的モニタリング. 第 13 回日本がん免疫学会総会 北九州. 2009 年 6 月 24-25 日
- (19) 安田学, 花桐武志, 黒田耕志, 鬼塚貴光, 重松義紀, 馬場哲郎, 永田好香, 宗哲哉, 小野憲司, 浦本秀隆, 宗知子, 竹之山光広, 安元公正: 石綿関連肺癌に対する液性免疫応答の解析. 第 13 回日本がん免疫学会総会 北九州. 2009 年 6 月 24-25 日
- (20) 黒田耕志, 竹之山光広, 馬場哲郎, 重松義紀, 宗哲哉, 市来嘉伸, 小野憲司, 安田学, 浦本秀隆, 宗知子, 花桐武志, 安元公正: HLA 発現異常を有する肺癌に対する腫瘍特異的 T リンパ球の解析. 第 13 回日本がん免疫学会総会 北九州. 2009 年 6 月 24-25 日
- (21) 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 宗哲哉, 市来嘉伸, 小野憲司, 浦本秀隆, 宗知子, 竹之山光広, 花桐武志, 安元公正: T 細胞受容体移入  $\gamma \delta$  T 細胞を用いた特異的癌免疫療法の開発. 第 13 回日本がん免疫学会総会 北九州. 2009 年 6 月 24-25 日
- (22) 安元公正: 肺癌における免疫標的の探索と治療への応用. 第 13 回日本がん免疫学会総会 北九州. 2009 年 6 月 24-25 日
- (23) 竹之山光広, 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 市来嘉伸, 花桐武志, 安元公正: 腫瘍抗原特異的 T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子移入による抗腫瘍エフェクター細胞の誘導 (第 2 報). 第 62 回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部春季学術講演会 那覇. 2009 年 5 月 23 日
- (24) 黒田耕志, 馬場哲郎, 竹之山光広, 重松義紀, 宗哲哉, 市来嘉伸, 安田学, 宗知子, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: HLA class I 発現陰性肺癌細胞に対する腫瘍特異的細胞性免疫応答の解析. 第 30 回癌免疫外科研究会 久留米. 2009 年 5 月 21-22 日
- (25) 黒田耕志, 塩田広宣, 重松義紀, 馬場哲郎, 水上真紀子, 市来嘉伸, 安田学, 大賀丈史, 竹之山光広, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: 非小細胞肺癌における HLA 発現と免疫応答の解析. 第 26 回日本呼吸器外科学会総会 北九州. 2009 年 5 月 14-15 日
- (26) 竹之山光広: 肺癌患者の腫瘍特異的免疫応答の解析と免疫療法の構築. 第 26 回日本呼吸器外科学会総会 北九州. 2009 年 5 月 14-15 日
- (27) 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 永田好香, 水上真紀子, 市来嘉伸, 安田学, 竹之山光広, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: 悪性胸膜中皮腫における腫瘍抗原の同定と新規腫瘍マーカーとしての意義. 第 109 回日本外科学会定期学術集会 福岡. 2009 年 4 月 2-4 日
- (28) 黒田耕志, 竹之山光広, 馬場哲郎, 塩田広宣, 重松義紀, 水上真紀子, 市来嘉伸, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: 肺癌における HLA class I 分子の発現と細胞性免疫応答. 第 21 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 東京. 2008 年 11 月 18-19 日
- (29) 花桐武志, 重松義紀, 黒田耕志, 馬場哲郎, 市来嘉伸, 浦本秀隆, 大賀丈史, 竹之山光広, 杉尾賢二, 安元公正: 腫瘍の免疫逃避機構の解明とその克服. 第 21 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 東京. 2008 年 11 月 18-19 日
- (30) 馬場哲郎, 塩田広宣, 黒田耕志, 重松義紀, 水上真紀子, 市来嘉伸, 竹之山光広, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: HLA class I 発現を欠失した肺癌症例での新規癌関連抗原の同定. 第 49 回日本

肺癌学会総会 北九州. 2008年11月  
14-15日

- (31) 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 永田好香, 水上真紀子, 市来嘉伸, 安田学, 竹之山光広, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: 自己肺癌特異的CTL誘導における制御性T細胞の影響. 第12回基盤的癌免疫研究会総会 さいたま. 2008年7月2-3日
- (32) 馬場哲郎, 塩田広宣, 黒田耕志, 重松義紀, 水上真紀子, 市来嘉伸, 安田学, 竹之山光広, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: 発現回復させたHLA class I分子に提示される新規肺癌抗原の同定. 第48回日本呼吸器学会学術集会 神戸. 2008年6月15-17日
- (33) 重松義紀, 塩田広宣, 黒田耕志, 馬場哲郎, 水上真紀子, 市来嘉伸, 安田学, 竹之山光広, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正: 肺癌所属リンパ節における制御性Tリンパ球の発現と機能解析. 第108回日本外科学会定期学術集会 長崎. 2008年5月15-17日
- (34) Yasumoto K, Hanagiri T, Takenoyama M, Baba T: Immune evasion of lung cancer cells by loss of expression of HLA class I. 1st European Lung Cancer Conference Geneva, Switzerland. 2008年4月23-26日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安元 公正 (YASUMOTO KOSEI)  
産業医科大学・医学部・名誉教授  
研究者番号：30150452

### (2) 研究分担者

花桐 武志 (HANAGIRI TAKESHI)  
産業医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：30299614  
竹之山 光広 (TAKENOYAMA MITSUHIRO)  
産業医科大学・医学部・非常勤医師  
研究者番号：10309966  
馬場 哲郎 (BABA TETSURO)  
産業医科大学・医学部・助教  
研究者番号：10506348  
重松 義紀 (SHIGEMATSU YOSHIKI)  
産業医科大学・医学部・助教  
研究者番号：10546469

(H21→H22: 研究分担者)

市来 嘉伸 (ICHIKI YOSHINOBU)  
産業医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80419837

(H20: 研究分担者、H21→H22: 連携研究者)