

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591146

研究課題名（和文）臍帯血移植後の移植片対白血病効果誘導を目的とした腫瘍関連抗原ワクチン療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel tumor-associated antigens peptide vaccine inducing a graft-versus-leukemia effect after umbilical cord blood transplantation

研究代表者

近藤 恭夫 (KONDO YUKIO)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：10322116

研究成果の概要（和文）：白血病細胞及び白血病細胞由来樹状細胞に発現している GITRL は、T 細胞上の GITR と結合することによって、腫瘍関連抗原である CDK2 に特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導を阻害し、CTL 活性も抑制した。また、GITR/GITRL 結合によって白血病細胞内ではインドールアミン酸素添加酵素が活性化され、細胞外に分泌されるキヌレニンによっても T 細胞の活性化が抑制された。臍帯血移植後に、CDK2 ペプチドワクチンと共に抗 GITR 抗体、あるいは IDO 阻害剤を同時に投与することによって、CDK2 特異的 CTL が効果的に誘導され、白血病再発を予防出来る可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The expression of GITRL was observed both on leukemic cells and leukemic dendritic cells. The binding of GITRL to GITR on T cells inhibited induction of CDK2, one of the leukemia-associated antigens, -specific cytotoxic T cells (CTL) and restrained CTL activity. The GITR/GITRL interaction also increased indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) activity even in leukemic cells and inducing kynurenine secretion from leukemic cells. The administration of anti-IDO agents or anti-GITRL blocking Abs combined with CDK2 vaccination may therefore effectively induce CDK2-specific CTLs in unrelated cord blood transplantation recipients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：血液内科

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：腫瘍関連抗原、ワクチン療法、臍帯血移植、樹状細胞、白血病、癌、GITRL

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation: allo-SCT) によって白血病患者の多くを根治させることが可能となった。Allo-SCT 後に白血病を治癒させるためには、白血病細胞上に発現している抗原をドナー由来 T 細胞が認識して免疫学的に白

血病細胞を排除する効果、いわゆる移植片対白血病 (graft versus leukemia: GVL) が重要である。一方、ドナー由来の T 細胞が患者の正常組織を障害する同種免疫反応が移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) であるが、allo-SCT の成績を向上させるためには白血病細胞に特異的なドナー由

来の免疫を誘導する方法を開発して GVL 効果と GVHD を分離しなければならない。

血縁者に主要組織適合抗原 (human leukocyte antigen: HLA) 適合ドナーが得られない場合の代替幹細胞ソースとして臍帯血が選択される機会が近年増加している。臍帯血移植 (umbilical cord blood transplantation: UCBT) の最大の特徴は、HLA 不適合移植であっても急性 GVHD の発症頻度が低く、発症しても重症化しにくいことである。この理由として臍帯血中の T 細胞の 99% がナイーブ T 細胞であり、健常人末梢血中のナイーブ T 細胞に比べて増殖活性と IL-2, IFN γ 等の炎症性サイトカイン産生能が低いと考えられている。その結果 UCBT 後には抗原特異的な免疫が誘導されにくい可能性があるが、一方で UCBT 後 43% の例では骨髄移植や末梢血幹細胞移植後と同様に移植後 4 週から 100 日までにヘルペス・ウイルスに対する特異的な細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell: CTL) が誘導され、その様な例では白血病の再発リスクが有意に低下していることから、移植された臍帯血のナイーブ T 細胞中に存している腫瘍関連抗原 (tumor-associated antigens: TAAs) 特異的 CTL の前駆細胞が、移植後 T 細胞の恒常性維持増殖 (homeostatic proliferation) やウイルス感染を契機に増殖することによって GVL 効果が誘導されている可能性も示唆されている。したがって、非特異的な同種免疫が起こりにくい UCBT 患者では移植後積極的に TAAs ペプチドをワクチンすることによって、GVHD のリスクを高めることなく臍帯血中のナイーブ T 細胞レパトアの中から効果的に TAAs 特異的 CTL のみを増幅し GVL 効果を高められる可能性がある。

TAAs の多くは腫瘍細胞が過剰発現している自己抗原であり、有効な TAAs ワクチン療法の開発には抗腫瘍免疫のメカニズムに基づいた TAAs の同定が不可欠である。CTL の標的抗原に対する反応のしやすさは機能的結合性 (avidity) と呼ばれており、効率よく標的細胞を傷害する CTL は high-avidity CTL と定義される。自己抗原由来の TAAs に対する末梢の免疫寛容が不完全な個体では、自己抗原由来の TAAs をワクチンすることによって high-avidity CTL が容易に誘導され、抗腫瘍免疫が発揮されやすいと考えられる。Avidity を規定する最も重要な要因は抗原ペプチド/HLA 複合体と T 細胞レセプター (TCR) の親和性 (affinity) である。CTL をペプチド/MHC マルチマーでラベル後ペプチド/MHC マルチマー蛍光強度の減衰時間を測定し、その半減期 ($t_{1/2}$) を指標に TCR の affinity を評価する手法 (multimer dissociation assay) により、これまでに我々は、白血病細胞が過剰発現している CDK2 (cyclin dependent

kinase 2) 細胞周期調節タンパク由来の 9mer ペプチド (CDK2₁₅, CDK2₁₇₈) が HLA-A*2402 拘束性 TAAs であることを同定している。HLA 一致 allo-SCT ドナーの CD8⁺ ナイーブ T 細胞から誘導した CDK2 由来ペプチド特異的 CTL (CDK2-CTL) は、患者白血病細胞と正常細胞での CDK2 の発現量の差を認識して患者白血病細胞のみを特異的に傷害することを確認している。CDK2₁₅₈/HLA-A24 マルチマーと CDK2₁₇₈/HLA-A24 マルチマーを用いて、allo-SCT 後の CDK2 に対する免疫の誘導と、GVL 効果、GVHD との関連性を 16 例の HLA-A24 陽性移植例を対象として検討したところ、移植後寛解を維持している 11 例中 6 例で CDK2 に対する免疫の誘導が確認されたのに対し、再発した 3 例では CDK2 に対する免疫が誘導されなかった ($p=0.09$)。CDK2-CTL は移植 2 年後の末梢血中にも認められたことから、メモリー機能を有していることが確認された。また移植時血液学的に寛解で分子学的微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) が検出されていた 5 例は全例で CDK2 に対して免疫が誘導され 1 例の再発もなかった。白血病細胞由来樹状細胞 (dendritic cell; DC) は健常ドナーの T 細胞を刺激して CDK2-CTL を誘導できることから、移植時に MRD が有る例ではドナー由来の T 細胞が腫瘍細胞由来 DC にプライミングされることで移植後 high-avidity CDK2-CTL が効果的に誘導され、残存する白血病を特異的に傷害することが示唆された。GVHD の発症と CDK2 に対する免疫の誘導には相関がみられず、移植後 CDK2 に対する免疫の誘導は GVL 効果に特異的であった。以上のことから、新たに同定した TAAs の一つ CDK2 由来ペプチドは GVL 効果の標的抗原であることが確認された。

Avidity を規定する要因には、抗原ペプチド/HLA 複合体と TCR の affinity の他に、抗原提示細胞上に発現する CD86 などの補助刺激リガンドと CTL 上の補助刺激レセプターの結合も関与する。補助刺激分子には、T 細胞に正のシグナルを伝える活性型と、負のシグナルを伝えて不応答状態 (アナジー) を誘導する抑制型が知られているが、腫瘍細胞は活性型補助刺激分子の発現低下や、PD-L1 などの抑制性補助刺激分子を発現することによって患者免疫からエスケープしていることが報告されている。従って、UCBT 後効果的に TAAs 特異的 CTL を誘導するためには、TAAs ペプチドワクチンのみならず白血病細胞のドナー免疫監視機構からのエスケープ機序を破綻させる必要がある。

2. 研究の目的

UCBT 後、白血病細胞がドナーの T 細胞免疫からエスケープしているメカニズム打破すると同時に、CDK2 由来ペプチドをワクチンと

して投与することによって、CDK2-CTL を効果的に誘導し GVHD を起こすことなく移植後再発を予防できるか否かを *in vitro* で検討する。

3. 研究の方法

移植時に MRD が検出されていた例では、CDK2-CTL が誘導され1例の再発もなかったことから、移植時に残存する患者白血病細胞由来樹状細胞 (leukemic DC: LDC) のプライミングによって移植後ドナー由来 T 細胞から high-avidity CDK2-CTL が誘導され、残存する白血病が特異的に傷害される、との仮説のもとに以下の検討を行った。

(1) LDC の検出; 18 例の白血病細胞患者 (CML-CP 4 例, AML-M0 1 例, AML-M1 1 例, AML-M2 5 例, AML-M4 1 例, AML-M5 1 例, Ph⁺AML 1 例, Ph⁺ALL 2 例, CMMoL 2 例) の診断時末梢血と 5 例の健常者末梢血中を用いて、CD14, CD16 陰性, CD85k, CD33 陽性細胞として骨髓系樹状細胞 (myeloid DC: mDC) をフローサイトメトリーで検出すると、18 例中 4 例 (CML-CP, AML-M4, AML-M5, Ph⁺AML 1 例ずつ) で健常者に比べて多くの mDC が検出された [健常者 全白血球数の 0.01~0.6%, 白血病患者 2.13~5.44%]. CML-CP と Ph⁺AML 例の末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cells: PBMCs) から CD1c マイクロビーズ用いて純化した mDC は、bcr/abl 融合遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドプローブを用いた FISH (fluorescence in situ hybridization) 法にて Ph 染色体が陽性であったことから、白血病細胞由来であることが確認された。

(2) LDC による CDK2-CTL の誘導; HLA-A24 陽性白血病細胞患者の PBMCs から純化後 GM-CSF, IL-4, TNF α で成熟分化させた LDC を抗原提示細胞として、HLA-A24 陽性健常者および診断時の患者末梢血ナイーブ CD8⁺T 細胞を 14 日間繰り返し刺激して培養し、2 種類の CDK2 由来ペプチド (CDK2₁₅₈, CDK2₁₇₈) 特異的 CTL 誘導の有無を、フローサイトメトリーを用いたペプチド/HLA ペンタマー (CDK2₁₅₈/A24 ペンタマー, CDK2₁₇₈/A24 ペンタマー) 解析、及び IFN γ secretion assay で検出した。HLA-A24 陽性 AML-M4 患者由来の LDC との共培養前後で、同じ患者 CD8⁺T 細胞中にはペンタマー陽性細胞が検出されなかったが、HLA-A24 陽性健常者 CD8⁺T 細胞中には共培養後 CDK2₁₅₈/A24 ペンタマー, CDK2₁₇₈/A24 ペンタマー陽性細胞がそれぞれ 2.3%, 5.7% 検出された。健常者ナイーブ CD8⁺T 細胞から誘導された CTL は、ペプチドを添加していない HLA-A*2402 遺伝子導入 T2 細胞 (A24-T2) に反応して 0.5% のみが IFN γ を産生したのに対し、CDK2₁₅₈, CDK2₁₇₈ を添加した A24-T2 にはそれぞれ 2.3%, 1.6% が反応して IFN γ を産生したことから、CTL

の抗原特異性が確認された。

一方、臍帯血由来 CD8⁺T 細胞からは CDK2-CTL が誘導されなかったことから、LDC が CTL のプライミングを阻害する抑制性補助刺激分子を発現している、との仮説のもとに以下の検討を行った。

(3) GITR/GITRL 結合阻害による臍帯血由来 CD8⁺T 細胞から CDK2-CTL の誘導; 成熟分化した AML-M4 由来 LDC には CD83, CD40 とともに (Glucocorticoid-induced TNFR-related protein) のリガンド (GITRL) がフローサイトメトリーで検出された。LDC 刺激による CDK2-CTL の誘導に LDC 上の GITRL が与える影響を検討するために、LDC 上の GITRL と CD8⁺T 細胞上の GITR との結合を阻害する抗 GITR 抗体の添加の有無で、CDK2-CTL 誘導の変化を検討したところ、抗 GITR 抗体を添加しなかった場合に HLA-A24 陽性健常者ナイーブ CD8⁺T 細胞を刺激後検出された CDK2₁₅₈/A24 ペンタマー陽性細胞が 0.37%, CDK2₁₇₈/A24 ペンタマー陽性細胞が 0.45% であったのに対し、抗 GITR 抗体を添加した場合陽性細胞はそれぞれ 1.17%, 1.64% に増加したことから、GITR-GITRL 結合阻害によって CDK2-CTL の誘導増強が確認された。一方健常者の単球由来 DC 上には GITRL は検出されず、ペプチドをパルスした GITRL 陰性単球由来 DC を抗原提示細胞として HLA-A24 陽性健常者ナイーブ CD8⁺T 細胞を刺激して CDK2-CTL を誘導する際に、抗 GITR 抗体添加による CTL 誘導増強効果は認められなかった (CDK2₁₅₈/A24 ペンタマー 0.8% vs 0.77%, CDK2₁₇₈/A24 ペンタマー 0.64% vs 0.76%)。同じ AML-M4 由来 LDC で HLA-A*2402 陽性 UCB 由来ナイーブ CD8⁺T 細胞を抗 GITR 抗体の存在下で繰り返し刺激したところ同程度に CDK2-CTL の誘導がペンタマー解析で確認された (CDK2₁₅₈: 1.52%, CDK2₁₇₈: 1.83%)。このことから、UCBT 後に抗 GITR 抗体を投与してすることによって効果的に臍帯血由来ナイーブ CD8⁺T 細胞から CDK2-CTL を誘導できる可能性が示唆された。

GITRL は LDC のみならず、白血病細胞上にも高頻度 (58.3%) に認められたことから、GITRL が CDK2-CTL のプライミングのみならず、T 細胞の活性化に与える影響を検討した。

(4) sGITRL の検出; 7 例の AML 患者の診断時血清と 4 例の健常人血清および GITRL⁺ 単球性白血病細胞株 THP-1 細胞上清中の可溶性 GITRL (soluble GITRL; sGITRL) を ELISA で検出すると、AML 患者の初診時血清および THP-1 細胞上清中には健常人血清に比べて高濃度の sGITRL が検出された [白血病患者 (0.10-0.76) ng/ml, THP-1 0.52 ng/ml, 健常人 0.31-0.21 (0.14-0.25) ng/ml]。

(5) sGITRL の T 細胞増殖活性に与える影響;

健常人のPBMCsからマイクロビーズを用いて純化した汎T細胞, CD4⁺T細胞, CD8⁺T細胞の抗CD3/CD28ビーズ刺激する際にsGITRLを含むTHP-1細胞上清で培養すると, 完全培地で培養した場合に比べてそれぞれ45.0%, 36.4%, 34.2%増殖が抑制されたが, 抗GITR抗体を添加してGITR/GITRL結合を阻害するとT細胞の増殖が回復することがCFSE assayで確認された.

(6) 白血病細胞由来GITRL⁺ exosomeの検出とGITRL⁺ exosomeのT細胞増殖活性に与える影響; 超遠心したTHP-1細胞の培養上清からexosomeを分離し, HLA class IIマイクロビーズとインキュベーションしてHLA class II⁺ exosomeをビーズに飽和させたexosome/ビーズ複合体にGITRLの発現がフローサイトメトリーで確認された. リン酸バッファーを用いてexosome/ビーズ複合体からGITRL⁺ exosomeを溶出純化した. GITRL⁺ exosomeは濃度依存性に汎T細胞, CD4⁺T細胞, CD8⁺T細胞の増殖を抑制した(CFSE assay; 10 μl exosomeの増殖抑制はそれぞれ27.5%, 54.1%, 27.9%). 以上の結果から, sGITRLやGITRL⁺ exosomeとしてGITRL⁺白血病細胞から細胞外に放出されたGITRLは, T細胞表面上でGITRと結合してT細胞の活性化を抑制していることが明らかとなった.

GITRを含むTNFRスーパーファミリー分子は, レセプターとリガンドの結合によって両方向性にシグナル伝達されることが知られており, GITRLを細胞表面に発現しているマウス形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC: pDC)では, GITR/GITRL結合によって細胞内のインドールアミン酸素添加酵素(indoleamine 2,3-dioxygenase: IDO)活性が上昇し, IDO活性が高まったpDCによってCD11c^{hi}DCの抗原提示能が低下して同種抗原に対する寛容が誘導されることが報告されている. また一部のAML患者の血清ではIDOの基質であるトリプトファン(tryptophan; trp)と代謝産物であるがキヌレニン(kynurenin; kyn)の比(trp/kyn)が低下しており, IFN γ 刺激によってAML細胞内のIDO活性が亢進することが報告されている. そこでGITR/GITRL結合が白血病細胞内でのIDO活性に与える影響を検討した.

(7) GITR/GITRL結合後の白血病細胞内IDO活性亢進によるkyn生成誘導. Try代謝試験; 細胞内のIDOの代謝によって培養上清中に蓄積するkynを吸光度法で測定し, 培養上清にトリクロロ酢酸を添加後混和遠心し, 上清にエールリッヒ試薬を加えてマイクロプレート上で発色させ, マイクロプレートリーダー(492nm)で0-100 μMのkynで標準曲線をもとに比色定量すると, sGITR-Fcを添加して細胞表面上のGITRLと結合させたTHP-1の培養

4日目の上清中にkynが検出された. このkyn産生は, sGITR-Fcと共にIDO抑制剤(1-methyl tryptophan; 1-MT)を添加することによって抑制された(sGITR-Fc; 8.6 μM, GITR-Fc+1MT; 1.0 μM, p<0.05). AML患者5例の診断時白血病細胞にsGITR-Fcを添加して3日間培養したところ, sGITR-Fcを添加しなかった場合に比べて高濃度のkynが検出された(sGITR-Fc+; 2.1 μM, GITR-Fc-; 0.2 μM). kynは, 汎T細胞, CD4⁺T細胞, CD8⁺T細胞の増殖を濃度依存性に抑制した(100 μM kynの増殖抑制はそれぞれ24.5%, 12.3%, 18.3%)ことから, GITR/GITRL結合によって白血病細胞内でIDO活性が高まり, その結果白血病細胞でtrpが代謝され, 細胞外に分泌されるkynによってT細胞活性が抑制されることが明らかとなった.

最後に, CDK2₁₅₈をパルスしたA24-T2を抗原提示細胞として, HLA-A24陽性健常者末梢血および臍帯血由来ナイーブCD8⁺T細胞を繰り返し刺激し誘導したCDK2₁₅₈-CTLを用いて, 白血病細胞上のGITRLがCDK2₁₅₈-CTLの活性化に与える影響を検討した.

(8) CDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞に対するCDK2-CTLの細胞増殖活性; CDK2₁₅₈-CTLとCDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞を共培養し, 抗GITR抗体添加によるCDK2₁₅₈-CTL上のGITRと白血病細胞上のGITRLとの結合阻害がCDK2₁₅₈-CTL増殖活性に与える影響を, ペンタマーを用いたCFSE assayで比較検討したところ, CDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞と5日間共培養したCDK2₁₅₈-CTLの分裂回数は1回であったが, 共培養の際に抗GITR抗体を添加すると分裂回数は4回に増加した. 1-MTを添加することにより, 分裂回数は3回に増加した.

(9) CDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞に対するCDK2-CTLの細胞増殖活性細胞増殖活性; CDK2₁₅₈-CTLのCDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞に対する細胞傷害活性をIFN γ secretion assayで検討したところ, CDK2⁺GITRL⁺骨髄性白血病細胞と共培養後, CDK2₁₅₈-CTLの5.3%がIFN γ 陽性であったが, 共培養の際に抗GITR抗体を添加することによってIFN γ 陽性細胞は9.1%に増加した(CDK2₁₅₈-CTLのみの培養ではIFN γ 産生細胞は2.2%). 以上の結果から, GITR/GITRL結合の阻害, およびGITR/GITRL結合の結果白血病細胞内で活性が高まるIDOの働きを抑制することによって, 臍帯血由来CDK2₁₅₈-CTLのCDK2⁺GITRL⁺白血病細胞に対する細胞増殖活性, 細胞障害活性を増強出来ることが明らかとなった.

4. 研究成果

今回の検討により以下の事柄が明らかとなった.

(1) 移植後CDK2-CTLが検出される機序とし

て、移植前に残存するLDCがドナーのナイーブCD8⁺T細胞を刺激してCDK2-CTLを誘導する。

(2) LDCは抑制性補助刺激分子の一つであるGITRLを発現しており、GITR/GITRL結合が臍帯血由来ナイーブCD8⁺T細胞からCDK2-CTLの誘導を抑制している。

(3) 白血病細胞およびLDC由来sGITRL, GITRL⁺esosomeがT細胞の活性を抑制する。

(4) GITR/GITRL結合によって白血病細胞内でIDO活性が高まり、その結果白血病細胞内でtrpが代謝され、細胞外に分泌されるkynによってT細胞の活性が抑制される。

(5) 臍帯血由来ナイーブCD8⁺T細胞から誘導したCDK2-CTLとGITRL⁺骨髄性白血病細胞を共培養する際に抗GITR抗体、あるいはIDO阻害剤を添加することによって、GITRL⁺骨髄性白血病細胞に対するCDK2-CTLの細胞増殖活性と細胞傷害性が増強する。

これらの結果から、UCBT後にCDK2ペプチドをワクチンする際に抗GITR抗体、あるいはIDO阻害剤を同時に投与することによって、CDK2を標的としたGVL効果を効果的に誘導できることが示唆された。ワクチンの効果を増強させるために白血病細胞のドナー免疫監視機構からのエスケープ機序を破壊させ、抗腫瘍免疫のメカニズムに基づいて抗原特異的CTLのavidityを指標に同定したTAAsをワクチンする試みは国内外ともに行われておらず独創性が高い。UCBTでは移植される細胞数は少なく、また乳幼児ドナーからのリンパ球採取が困難であるため移植後再発に対してドナーリンパ球輸注の様な受動免疫療法は行えない。このため、再移植しか選択肢のない移植後再発UCBT患者に、今回得られた知見をもとにCDK2ペプチドワクチンの臨床応用をすすめていくことによって、安全で有効性が高いワクチン療法を開発できる可能性がある。

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3件)

1. Kondo Y, Espinosa L, Katagiri T, Qi Z, Nakao S: GITR Ligation with GITR Ligand On Leukemic Cells Suppresses Induction of Leukemia-Associated Antigen Specific T cells by Increasing Indoleamine 2, 3-Dioxygenase (IDO) Activity Leading to Kynurenine Secretion. BLOOD, 114 (2009), 1379, 査読有

2. Kondo Y, Katagiri T, Ohata K, Nakao S: GITR Ligand on Leukemic Myeloid Dendritic Cells Suppresses Induction of Leukemia-Associated Antigen-Specific CTLs from Naïve CD8⁺ T Cells. BLOOD, 112

(2008), 817-818, 査読有

[学会発表] (計9件)

1. 近藤恭夫、ルイス エスピノーザ、片桐孝和、中尾眞二. GITR-GITR リガンド結合を介した白血病細胞によるCTLの抑制：白血病細胞内インドールアミン酸素添加酵素(IDO)の関与. 第32回日本造血細胞移植学会総会, 2010年2月20日, アクトシティ浜松(静岡県)

2. Kondo Y, Espinosa L, Katagiri T, Qi Z, Nakao S: GITR Ligation with GITR Ligand On Leukemic Cells Suppresses Induction of Leukemia-Associated Antigen Specific T cells by Increasing Indoleamine 2, 3-Dioxygenase (IDO) Activity Leading to Kynurenine Secretion. 51st annual meeting of the American Society of Hematology. 2009.12.6. Ernest N. Memorial Convention Center (USA)

3. 近藤恭夫、大畑欣也、祁志榮、中尾眞二. 白血病細胞は抑制性補助刺激分子を発現してLAAs特異的CTLの誘導を抑制する. 第71回日本血液学会総会, 2009年10月25日, 国立京都国際会館(京都府)

4. Kondo Y, Katagiri T, Ohata K, Nakao S: GITR Ligand on Leukemic Myeloid Dendritic Cells Suppresses Induction of Leukemia-Associated Antigen-Specific CTLs from Naïve CD8⁺ T Cells. 50th annual meeting of the American Society of Hematology. 2008.12.9. Moscone Convention Center (USA)

5. 近藤恭夫、大畑欣也、石山謙、中尾眞二. 白血病細胞由来樹状細胞は健常者のT細胞を刺激してCDK2ペプチド特異的CTLを誘導する. 第3回血液腫瘍免疫フォーラム, 2008年4月6日. 大和屋(愛媛県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 恭夫 (KONDO YUKIO)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号：10322116