

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22240089

研究課題名（和文） がんに対する免疫賦活化抗体療法の開発

研究課題名（英文） Development of immuno-stimulatory antibody therapy against cancer

研究代表者

八木田 秀雄（YAGITA HIDEO）

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：30182306

研究成果の概要（和文）：がん細胞に免疫原性細胞死を惹起する新たな手法を開発した。また、がんに対する免疫応答を増強する経路（4-1BB, CD27, Notch2 など）及び、逆に抑制する経路（CTLA-4, PD-1, TIM-3 など）を明らかにし、それらに対する活性化抗体あるいは阻害抗体を用いて、標準的な抗がん剤や放射線あるいはがん細胞を標的とした抗体療法によって惹起されるがんに対する免疫応答の新たな増強法を開発した。

研究成果の概要（英文）：We have developed novel strategies to induce immunogenic cell death of cancer cells. We have also developed novel strategies to augment anti-tumor immunity by using antibodies activating the immunostimulatory pathways (such as 4-1BB, CD27, and Notch2) and those blocking the immunosuppressive pathways (such as CTLA-4, PD-1, TIM-3) in combination with standard chemotherapy, radiotherapy, and antibody therapy targeting cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	12,400,000	3,720,000	16,120,000
2011 年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
2012 年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
年度			
年度			
総計	34,600,000	10,380,000	44,980,000

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍免疫学

キーワード：がん、免疫、抗体療法、キラーT細胞、4-1BB、CD27、CTLA-4、PD-1、TIM-3

## 1. 研究開始当初の背景

近年、非ホジキンリンパ腫を対象とした rituximab や乳がんを対象とした trastuzumab といった抗体療法が一般的に行われるようになってきたが、その臨床効果は未だ十分ではない。我々は、マウス腫瘍モデルにおいて、がん細胞にアポトーシスを誘導する抗 DR5 抗体と宿主の免疫系を活性化する抗 CD40 抗体及び抗 4-1BB 抗体を組み合わせる TrimAb 療法により、強力な抗腫瘍効果が

得られることを見出した (Nat Med 2006)。

## 2. 研究の目的

本研究においては、がん細胞を標的とする新規抗体及び宿主の免疫系を活性化あるいは免疫抑制系を阻害する新規抗体の探索により、がんに対する新たな免疫賦活化抗体療法の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

(1)がん細胞を標的とする新規抗体の探索：既に樹立済みのヒト及びマウス Fn14 に対するアゴニスト抗体 (ITEM-4) 及びその toxin conjugate の抗腫瘍効果を検討する。また、これまでに樹立したマウス及びヒト Notch1, Notch2, Notch3, Notch4, Jagged1, Jagged2, D111, D114 に対する抗体のマウス及びヒトがん細胞に対する効果を in vitro や担がんマウスへの投与によって検討する。

(2)免疫系を活性化させる新規抗体の探索：マウス CD8 T 細胞の活性化と memory CTL の誘導に関わる CD27, HVEM, Notch2, Tim-1 等に対するアゴニスト抗体を作製し、その抗腫瘍効果を検討する。

(3)免疫抑制系を阻害する新規抗体の探索：免疫抑制に関わる PD-1/B7-H1/B7-DC, BTLA/CD160/HVEM, B7-H3, B7-H4, Jagged1, Jagged2, Tim-3, Tim-4,  $\alpha$ V integrin 等に対する阻害抗体を作製し、その抗腫瘍免疫増強効果を検討する。

#### 4. 研究成果

(1)宿主の免疫抑制系を解除する GITR や OX40 に対するアゴニスト抗体あるいは CTLA-4 や PD-1 に対する阻害抗体と trimAb の組み合わせを 4T1 乳がん移植モデル及び MCA 発癌モデルに投与し、以下の結果を得た。①GITR あるいは OX40 刺激または PD-1 阻害は、trimAb によって誘導される所属リンパ節細胞の 4T1 特異的な IFN- $\gamma$  産生や CTL 活性を増強したが、trimAb の抗腫瘍効果を増強しなかった。②逆に、CTLA-4 阻害は、trimAb によって誘導される所属リンパ節細胞の 4T1 特異的な IFN- $\gamma$  産生や CTL 活性を増強しなかったが、trimAb の抗腫瘍効果を増強した。③CTLA-4 阻害は、MCA 発癌モデルにおいても trimAb の抗腫瘍効果を増強し、Treg を含む CD4 T 細胞を除去してもこの増強は認められた。④trimAb 単独あるいは trimAb+抗 CTLA-4 奏功例においては、腫瘍内の FoxP3 陽性 CD4 T 細胞 (Treg) 及び Gr-1 陽性 CD11b 陽性 myeloid-derived suppressor cells (MDSC) の減少と CD8 T 細胞の増加が認められた。以上の結果から、抗 CTLA-4 抗体は、腫瘍局所での CD8 T 細胞の増殖と機能を亢進することによって trimAb の抗腫瘍効果を増強すると考えられ、抗ヒト CTLA-4 抗体 (ipilimumab) の有用性が示唆された。

(2)マウス CD27 に対するアゴニスト抗体を樹立し、EG7 白血病あるいは B16-OVA メラノーマ担癌マウスにおいて、抗 CD137 抗体に匹敵する強い抗腫瘍効果が得られ、主に CD8 陽性 CTL 誘導の増強によることを示した。

(3)マウス Notch2 に対するアゴニスト抗体を樹立し、EG7 担癌マウスにおいて CTL 誘導による強い抗腫瘍効果が得られることを示した。

(4)OVA, TRP-1 あるいは gp100 レンチウィルスを用いたワクチン系で誘導された抗原特異的 CTL は、腫瘍内では PD-1 の高発現によって不活化されており、PD-1 あるいは PD-L1 に対する阻害抗体の投与で回復し、強い抗腫瘍効果が得られることを示した。

(5)B16 メラノーマに対する Fvax 系で、PD-1 と CTLA-4 に対する阻害抗体の組み合わせが相乗的に抗腫瘍効果を増強することを示した。

(6)TWEAK の受容体である Fn14 が種々のヒトがん細胞に高発現していることを見出した。さらに、ヒト及びマウス Fn14 に対する抗体 (ITEM-4) にグロニン毒素を結合し、ヒト膀胱がんやメラノーマを移植したヌードマウスにおいて毒性無く強い抗腫瘍効果を認めた。

(7)抗がん剤耐性のがん細胞においては  $\alpha$ V $\beta$ 3 インテグリンの発現が亢進しており、 $\alpha$ V に対する阻害抗体が抗がん剤と相乗的な抗腫瘍効果を示すことを見出した。

(8)マウス乳がんモデルにおいて、抗 ErbB-2 抗体の抗腫瘍効果は IFN- $\gamma$  産生 T 細胞依存性であり、4-1BB に対するアゴニスト抗体や PD-1 に対する阻害抗体によって増強されることを示した。

(9)B16 メラノーマや CT26 大腸がんが産生する IL-18 は NK 細胞の PD-1 発現を誘導して転移促進に働き、PD-1 に対する阻害抗体によって転移が抑制されることを見出した。

(10)WT3 肉腫、MC38 大腸がん、B16 メラノーマ等を移植した担がんマウスにおいて、TIM-3 に対する阻害抗体が IFN- $\gamma$  産生 T 細胞依存性に抗腫瘍効果を発揮することを見出し、また、CTLA-4 や PD-1 に対する阻害抗体と相乗的に働くことを示した。さらに、メチルコラントレン誘発肉腫に対しても PD-1 や TIM-3 に対する阻害抗体が有効であることを示した。

(11)MC38 大腸がんや 3LL 肺がんにおいて、腫瘍内マクロファージが産生する MFG-E8 が、がん幹細胞の維持と抗がん剤耐性及び樹状細胞の不活化に関わることを見出し、MFG-E8 あるいはその受容体である  $\alpha$ V インテグリンに対する阻害抗体が単独あるいは種々の抗がん剤との併用で抗腫瘍効果を発揮することを示した。

(12)腫瘍内樹状細胞に高発現する Foxo3 は PD-L1 を含む種々の免疫抑制分子の発現を増強しており、PD-1 阻害抗体によってその免疫抑制が解除されることを見出した。

(13)マウス DR5 の細胞質部を破傷風毒素の C 断片 (アジュバント) に置換した融合タンパクを発現する DNA ワクチンを構築し、担がんマウスにおいて DR5 に対する自己抗体を惹起しうる手法を開発した。

(13)AT-3 乳がんを標的とした放射線療法との組み合わせにおいて、4-1BB に対するアゴ

ニスト抗体と PD-1 に対する阻害抗体の併用が最も効果的に CD8 T 細胞依存性の抗腫瘍効果を増強することを示した。

(14) 腫瘍内に浸潤している樹状細胞やマクロファージに高発現している TIM-3 は、アラミンである HMGB1 を介した細胞外核酸の取り込みによるこれらの細胞の活性化を抑制しており、TIM-3 に対する阻害抗体の投与によって、CpG-ODN や poly(IC) といった核酸アジュバントの抗腫瘍効果や DNA ワクチンの効果、さらには、化学療法によって生じる死細胞の免疫原性をも高めうることを見出した。

(15) B16 メラノーマ、MC38 大腸がん、LLC 肺がん、あるいは CT26 大腸がんを標的とした放射線療法の効果は CD8 T 細胞依存性であり、腫瘍内で活性化した樹状細胞上に発現する CD70 が重要な役割を果たすことを示した。

(16) BRAF-V600E 変異によるマウスメラノーマモデルにおいて、BRAF 阻害剤 PLX4720 の抗腫瘍効果は CD8 T 細胞依存性であり、4-1BB に対するアゴニスト抗体で相乗的に増強されることを示した。

#### 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 143 件)

- (1) Yasuda S, Sho M, Yamato I, Yoshiji H, Wakatsuki K, Nishiwada S, Yagita H, Nakajima Y: Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumor effect in vivo. *Clin Exp Immunol* 172: 500-506, 2013  
DOI: 10.1111/cei.12069
- (2) Knight DA, Ngiow SF, Li M, Parmenter T, Mok S, Cass A, Haynes NM, Kinross K, Yagita H, Koya RC, Greber TG, Ribas A, McArthur GA, Smyth MJ: Host immunity contributes to the anti-melanoma activity of BRAF inhibitors. *J Clin Invest* 123: 1371-1381, 2013  
DOI: 10.1172/JCI66236
- (3) Baghdadi M, Nagao H, Yoshiyama H, Akiba H, Yagita H, Dosaka-Akita H, Jinushi M: Combined blockade of TIM-3 and TIM-4 augments cancer vaccine efficacy against established melanomas. *Cancer Immunol Immunother* 62: 629-637, 2013  
DOI: 10.1007/s00262-012-1371-9
- (4) Zhou H, Ekmekcioglu S, Marks JW, Mohamedali KA, Asrani K, Phillips KK, Brown SA, Cheng E, Weiss MB, Hittelman WN, Tran NL, Yagita H, Winkles JA, Rosenblum MG: The TWEAK receptor Fn14 is a therapeutic target in melanoma: Immunotoxins targeting Fn14 receptor for malignant melanoma treatment. *J Invest Dermatol* 133: 1052-1062, 2013  
DOI: 10.1038/jid.2-12.402
- (5) Berrien-Elliott MM, Jackson SR, Meyer JM, Rouskey CJ, Nguyen TL, Yagita H, Greenberg P, Dipaolo RJ, Teague RM: Durable adoptive immunotherapy for leukemia produced by manipulation of multiple regulatory pathways of CD8+ T cell tolerance. *Cancer Res* 73: 605-616, 2013  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2179
- (6) Peng W, Liu C, Xu C, Lou Y, Chen J, Yang Y, Yagita H, Overwijk WW, Lizee G, Radvanyi L, Hwu P: PD-1 blockade enhances T cell migration to tumors by elevating IFN- $\gamma$  inducible chemokines. *Cancer Res* 72: 5209-5218, 2012  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2179
- (7) Ding ZC, Huang L, Blazar BR, Yagita H, Mellor AL, Munn DH, Zhou G: Polyfunctional CD4+ T cells are essential for eradicating advanced B-cell lymphoma after chemotherapy. *Blood* 120: 2229-2239, 2012  
DOI: 10.1182/blood-2011-12-398321
- (8) Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Fujioka Y, Ohba Y, Gorman JV, Colganb JD, Hirashima M, Uede T, Takaoka A, Yagita H, Jinushi M: Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol* 13: 832-842, 2012  
DOI: 10.1038/ni.2376
- (9) Feau S, Garcia Z, Arens R, Yagita H, Borst J, Schoenberger SP: The CD4+ T-cell help signal is transmitted from APC to CD8+ T-cells via CD27-CD70 interactions. *Nat Commun* 3: 948, 2012  
DOI: 10.1038/ncomms1948
- (10) Gupta A, Probst HC, Vuong V, Landshammer A, Muth S, Yagita H, Schwendener R, Pruschy M, Knuth A, van den Broek M: Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8+ T cells via dendritic cell activation. *J Immunol* 189: 558-566, 2012  
DOI: 10.4049/jimmunol.1200563
- (11) Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp

- LL, Galli M, West AC, McLaughlin NM, Duret H, Yagita H, Johnstone RW, Smyth MJ, Haynes NM: Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Res* 72: 3163-3174, 2012  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0210
- (12) Terme M, Ullrich E, Aymeric L, Meinhardt K, Coudert J, Desbois M, Ghiringhelli F, Viaud S, Ryffel B, Yagita H, Chen L, Mecheri S, Kaplanski G, Prevost-Blondel A, Kato M, Schultze JL, Tartour E, Kroemer G, Degli-Esposti M, Chaput N, Zitvogel L: Cancer-induced immunosuppression: IL-18-elicited immunoablative NK cells. *Cancer Res* 72: 2757-2767, 2012  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3379
- (13) Piechocki MP, Wu GS, Jones RF, Jacob JB, Gibson H, Ethier SP, Abrams J, Yagita H, Venuprasad K, Wei WZ: Induction of pro-apoptotic antibodies to triple negative breast cancer by vaccination with TRAIL death receptor DR5 DNA. *Int J Cancer* 131: 2562-2572, 2012  
DOI: 10.1002/ijc.27534
- (14) Jinushi M, Chiba S, Baghdadi M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yoshiyama H, Yagita H, Uede T, Takaoka A: ATM-mediated DNA damage signals mediate immune escape through integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3-dependent mechanisms. *Cancer Res* 72: 56-65, 2012  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2028
- (15) Tomihara K, Shin T, Hurez VJ, Yagita H, Pardoll DM, Zhang B, Curiel TJ, Shin T: Aging-associated B7-DC(+) B cells enhance anti-tumor immunity via Th1 and Th17 induction. *Aging Cell* 11: 128-138, 2012  
DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00764.x
- (16) Kojima Y, Nakayama M, Nishina T, Nakano H, Koyanagi M, Takeda K, Okumura K, Yagita H: Importin  $\beta$ 1 protein-mediated nuclear localization of death receptor 5 (DR5) limits DR5/tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced cell death of human tumor cells. *J Biol Chem* 286: 43383-43393, 2011  
DOI: 10.1074/jbc.M111.309377
- (17) Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, Masutomi K, Kinoshita I, Dosaka H, Yagita H, Takaoka A, Tahara H: Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 12425-12430, 2011  
DOI: 10.1073/pnas.1106645108
- (18) Terme M, Ullrich E, Aymeric L, Meinhardt K, Desbois M, Delahaye NF, Viaud S, Ryffel B, Yagita H, Kaplanski G, Prevost-Blondel A, Kato M, Schultze JL, Tartour E, Kroemer G, Chaput N, Zitvogel L: IL-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer. *Cancer Res* 71: 5412-5422, 2011  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0993
- (19) Zhou H, Marks JW, Hittelman WN, Yagita H, Cheung LH, Rosenblum MG, Winkles JA: Development and characterization of a potent immunoconjugate targeting the Fn14 receptor on solid tumor cells. *Mol Cancer Ther* 10: 1276-1288, 2011  
DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0161
- (20) Sierro SR, Donda A, Perret R, Guillaume P, Yagita H, Levy F, Romero P: Combination of lentivector immunization and low dose chemotherapy or PD-1/PD-L1 blocking primes self-reactive T cells and induces anti-tumor immunity. *Eur J Immunol* 41: 2217-2228, 2011  
DOI: 10.1002/eji.201041235
- (21) Yamazaki S, Okada K, Maruyama A, Matsumoto M, Yagita H, Seya T: TLR2-dependent induction of IL-10 and Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells prevents effective anti-tumor immunity induced by Pam2 lipopeptides in vivo. *PLoS One* 6(4): e18833, 2011  
DOI: 10.1371/journal.pone.0018833
- (22) Stagg J, Loi S, Divisekera U, Ngiew SF, Duret H, Yagita H, Teng MW, Smyth MJ: Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 7142-7147, 2011  
DOI: 10.1073/pnas.1016569108
- (23) Watkins SK, Zhu Z, Riboldi E, Shafer-Weaver KA, Stagliano KE, Sklavos MM, Ambs S, Yagita H, Hurwitz AA: FOXO3 programs tumor-associated DCs to become tolerogenic in human and murine prostate cancer. *J Clin Invest* 121: 1361-1372, 2011  
DOI: 10.1172/JCI44325

- (24) Ngiew SF, von Scheidt B, Akiba H, Yagita H, Teng MW, Smyth MJ: Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN- $\gamma$ -mediated anti-tumor immunity and suppresses established tumors. *Cancer Res* 71: 3540-3551, 2011  
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0096
- (25) Takenouchi M, Hirai S, Sakuragi N, Yagita H, Hamada H, Kato K: Epigenetic modulation enhances the therapeutic effect of anti-IL13R $\alpha$ 2 antibody in human mesothelioma xenografts. *Clin Cancer Res* 17: 2819-2829, 2011  
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2986
- (26) Martin BP, J Frew A, Bots M, Fox S, Long F, Takeda K, Yagita H, Atadja P, Smyth MJ, Johnstone RW: Anti-tumor activities and on-target toxicities mediated by TRAIL receptor agonist following co-treatment with panobinostat. *Int J Cancer* 128: 2735-2747, 2011  
DOI: 10.1002/ijc.25594
- (27) Yoriki R, Akashi S, Sho M, Nomi T, Yamato I, Hotta K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Yagita H, Nakajima Y: Therapeutic potential of the TWEAK/Fn14 pathway in intractable gastrointestinal cancer. *Exp Ther Med* 2: 103-108, 2011  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977477>
- (28) Zhou Q, Xiao H, Liu Y, Peng Y, Hong Y, Yagita H, Chandler P, Munn DH, Mellor A, Fu N, He Y: Blockade of programmed death-1 pathway rescues the effector function of tumor-infiltrating T cells and enhances the antitumor efficacy of lentivector immunization. *J Immunol* 185: 5082-5092, 2010  
DOI: 10.4049/jimmunol.1001821
- (29) Yokosuka T, Kobayashi W, Takamatsu M, Sakata-Sogawa K, Zeng H, Hashimoto-Tane A, Yagita H, Tokunaga M, Saito T: Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. *Immunity* 33: 326-339, 2010  
DOI: 10.1016/j.immuni.2010.09.006
- (30) Roberts DJ, Franklin NA, Kingeter LM, Yagita H, Tutt AL, Glennie MJ, Bullock TN: Control of established melanoma by CD27 stimulation is associated with enhanced effector function and persistence, and reduced PD-1 expression of tumor infiltrating CD8+ T cells. *J Immunother* 33: 769-779, 2010  
DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181ee238f
- (31) Muraoka D, Kato T, Wang L, Maeda Y, Noguchi T, Harada N, Takeda K, Yagita H, Guillaume P, Luescher I, Old LJ, Shiku H, Nishikawa H: Peptide vaccine induces enhanced tumor growth associated with apoptosis induction in CD8+ T cells. *J Immunol* 185: 3768-3776, 2010  
DOI: 10.4049/jimmunol.0903649
- (32) Haynes NM, Hawkins ED, Li M, McLaughlin NM, Hammerling GJ, Schwendener R, Winoto A, Wensky A, Yagita H, Takeda K, Kershaw MH, Darcy PK, Smyth MJ: CD11c+ dendritic cells and B cells contribute to the tumoricidal activity of anti-DR5 antibody therapy in established tumors. *J Immunol* 185: 532-541, 2010  
DOI: 10.4049/jimmunol.0903624
- (33) Takeda K, Kojima Y, Uno T, Hayakawa Y, Teng MWL, Yoshizawa H, Yagita H, Geyjo F, Okumura K, Smyth MJ: Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules. *J Immunol* 184: 5493-5501, 2010  
DOI: 10.4049/jimmunol.0903033
- (34) Sugimoto K, Maekawa Y, Kitamura A, Nishida J, Koyanagi A, Yagita H, Kojima H, Chiba S, Shimada M, Yasutomo K: Notch2 signaling is required for potent antitumor immunity in vivo. *J Immunol* 184: 4673-4678, 2010  
DOI: 10.4049/jimmunol.0903661
- (35) Lee S, Yagita H, Sayers TJ, Celis E: Optimized combination therapy using bortezomib, TRAIL and TLR agonists in established breast tumors. *Cancer Immunol Immunother* 59: 1073-1081, 2010  
DOI: 10.1007/s00262-010-0834-0
- (36) Oishi H, Sunamura M, Egawa S, Motoi F, Unno M, Furukawa T, Habib NA, Yagita H: Blockade of delta-like ligand 4 signaling inhibits both growth and angiogenesis of pancreatic cancer. *Pancreas* 39: 897-903, 2010  
DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ce7185
- (37) Sakanishi T, Yagita H: Anti-tumor effects of depleting and non-depleting anti-CD27 monoclonal antibodies in immune-competent mice. *Biochem Biophys Res Commun* 393: 829-835,

2010

DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.092

- (38) Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP: PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci USA 107: 4275-4280, 2010

DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.092

- (39) Quezada SA, Simpson TR, Peggs KS, Merghoub T, Vider J, Fan X, Blasberg R, Yagita H, Muranski P, Antony PA, Restifo NP, Allison JP: Tumor-reactive CD4+ T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. J Exp Med 207: 637-650, 2010

DOI: 10.1084/jem.20091918

- (40) Chan CJ, Andrew DM, McLaughlin NM, Yagita H, Gilfillan S, Colonna M, Smyth MJ: DNAM-1/CD155 interactions promote cytokine NK cell-mediated suppression of poorly immunogenic melanoma metastasis. J Immunol 184: 902-911, 2010

DOI: 10.4049/jimmunol.0903225

以上、全て査読あり

[学会発表] (計 33 件)

- (1) 八木田秀雄、アジュバントとしての免疫賦活化抗体、第 16 回日本がん免疫学会総会、2012 年 7 月 27 日、北海道大学学術交流会館
- (2) Baghdadi M、TIM-4 blockade augments therapeutic efficacy of chemotherapy by immune-mediated mechanisms、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 20 日、ロイトン札幌
- (3) Chiba S、Tumor-associated dendritic cells suppress the nucleic acids-mediated innate immune responses in a TIM-3-dependent manner、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 20 日、ロイトン札幌
- (4) Yasuda S、Simultaneous blockade of PD-1 and VEGFR-2 induces synergistic antitumor effect、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 20 日、ロイトン札幌
- (5) Matsuoka S、Therapeutic effect of cytolytic anti-pan HLA class II mAb on Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma and adult T cell leukemia、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 20 日、ロイトン札幌
- (6) Baghdadi M、APC-derived TIM-3 is a novel target for stimulating innate and

adaptive antitumor immunity、第 70 回日本癌学会学術総会、2011 年 10 月 3 日、名古屋国際会議場

- (7) Jinushi M、ATM-dependent DNA damage signals suppress antitumor immunity by integrin- $\alpha$ V $\beta$ 3-dependent mechanism、第 70 回日本癌学会学術総会、2011 年 10 月 4 日、名古屋国際会議場
- (8) 八木田秀雄、腫瘍免疫の基礎理論、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 24 日、大阪国際会議場
- (9) 石原誠人、癌増殖における線維素溶解系因子の役割と新規治療法の開発、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 24 日、大阪国際会議場
- (10) 竹之内信、悪性中皮腫移植モデルに対するエビジェネティクス調節による抗 IL-13 受容体 $\alpha$ 2 抗体の抗腫瘍増強効果、第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月 24 日、大阪国際会議場

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

八木田 秀雄 (YAGITA HIDEO)  
順天堂大学・医学部・先任准教授  
研究者番号：30182306