

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300355

研究課題名(和文) 特異的免疫反応から始まる癌を拒絶する生体反応の解析

研究課題名(英文) Analysis of tumor-rejecting biological reactions induced by tumor specific immune responses

研究代表者

竹田 和由 (TAKEDA, Kazuyoshi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：80272821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,000,000円、(間接経費) 5,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、癌組織内で起きる免疫反応、および引き続いて誘導される癌を拒絶する生体反応を解明することを目的とした。本研究により(1)最初に癌に反応し浸潤するNK細胞が産生する IFN- $\gamma$  の抗腫瘍免疫反応における重要性、(2)癌に浸潤したNK細胞の MHC Class IIの発現獲得による免疫抑制、(3)癌に浸潤した CTLに特徴的な表面抗原の変化を応用した癌治療法、等を報告した。研究期間内に論文報告することができなかったが、抗腫瘍免疫に反応して癌細胞が免疫耐性を獲得する機構、および拒絶される癌組織に特異的に誘導される生体反応を見出しており、現在論文作製中である。

研究成果の概要(英文)：This study was aiming to reveal the immune responses induced in tumor mass and tumor-rejecting biological responses induced by specific anti-tumor immune responses. I have reported that (1) Critical roles of IFN-gamma produced by primarily infiltrating NK cells for entire anti-tumor immune responses (2) Immune suppression by MHC Class II-dressed NK cells (3) novel therapy basing on the specific phenotypic changes of tumor infiltrating CTLs. I am now going to prepare the reports concerning the mechanisms that immune responses induce resistance against anti-tumor immune responses in targeted-tumor cells and the biological responses specifically induced in the rejected tumor mass.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・免疫療法

キーワード：免疫監視 腫瘍免疫 癌治療 免疫エスケープ NK細胞 腫瘍特異的 CTL

### 1. 研究開始当初の背景

癌は自己細胞の変異により発生し、その変異遺伝子由来のペプチドが癌抗原として免疫に認識されることから、癌免疫療法の研究開発が進められてきた。臨床において既に抗体療法の有効性が示されているものの、細胞性免疫の応用による癌治療に関しては、未だにケースレポート的な報告が散見されるに留まり、治療法開発の途上であり、また本質的な作用機序の解明や免疫治療の奏効率を上げるに有用な解析はほとんど行われていない。さらには、癌ペプチド療法において抹消血中における癌特異的な細胞傷害活性 T 細胞 (CTL) の前駆細胞の頻度や CTL の誘導効率・存在率が、直接的に治療効果とは相関しない可能性も示唆されている。この様に臨床での抗腫瘍細胞性免疫療法の進展が遅く、基礎免疫学的な抗腫瘍免疫の理論や知見と一致しない点が多くある原因として、マウスモデルにおいてさえも樹立された癌を効率的に拒絶するモデルが無く、免疫反応の結果として拒絶されていく癌塊の中で実際に起きている免疫を含む生体反応を解析することができず、真の癌拒絶反応の分子機構が未知のままであることが上げられる。

申請者は腫瘍細胞に選択的に細胞死を誘導する TRAIL (TNF 関連アポトーシス誘導リガンド) の細胞死誘導レセプター DR5 に対するアゴニスティック抗体の投与が、癌細胞への細胞死誘導による直接的な抗腫瘍効果のみならず、Fc レセプターを介して抗原提示細胞を活性化することで担癌宿主に CTL を誘導することを示し、抗体を用いた癌細胞死誘導療法の有効性と、抗体療法における重要な作用メカニズムとしての細胞性免疫の意義を明らかにした (J.Exp.Med. 2004;199:437-448)。その後、この抗 DR5 抗体による腫瘍特異的 CTL の誘導を、樹状細胞を活性化する抗 CD40 アゴニスティック抗体および CTL を活性化する抗 CD137 アゴニスティック抗体により効率化する抗体併用療法(trimAb)により、癌特異的 CTL を迅速に誘導し、TRAIL/DR5 耐性癌細胞を 90% も含む眼球大相当以上に増殖した癌塊や、臨床的な癌に近いヘテロな癌細胞の集団からなるメチルコラントレン(MCA)により誘導された癌さえも、毒性や自己免疫反応の誘導もなく完全に拒絶できることを報告した(Nature Med.2006: 12:693-698)。さらに、この trimAb 療法に、いくつかの免疫抑制の解除を目的とした治療を併用し比較したところ、そのほとんどは所属リンパ節での癌特異的免疫反応を増強したものの治療効果を増強するには至らず、唯一、CTLA-4 による癌組織内での CTL

に対する免疫抑制の解除のみが治療効果を増強させた(J.Immunol.2010:5493-5501)。この知見は、免疫臓器や生体全体での抗腫瘍免疫のいたずらな活性化よりも、CTL が癌を拒絶しうる癌局所の免疫環境を作り出すことが重要であることを示唆している。その一方で、trimAb 治療、CTL の移入、ペプチドワクチンによる癌治療の系で、作用機序は CTL 依存的な癌特異的な免疫反応とされているにもかかわらず、拒絶されていく癌塊の中に浸潤している CTL の数は、治療をエスケープして増殖傾向にある癌と比較して有意に多くはないことを見出し、また、CTL 浸潤後の癌組織内での生体反応に差異があり、これが癌拒絶を決定づける最も重要な因子であることを強く示唆する知見を得ていた(未発表)。これは、CTL による癌細胞の認識・傷害に引き続いて起きる癌塊局所での生体反応こそが、癌の拒絶を決定する重要な要因となっていることを示している。従って、癌組織内での免疫反応を含む生体反応を理解することが、特異的免疫反応による癌拒絶の実態の理解および癌免疫療法の開発・改良に重要であると考え、本研究を行った。

### 2. 研究の目的

本研究では、申請者の開発した抗体カクテル療法、癌特異的 CTL の移入およびペプチド免疫療法による癌拒絶モデルを用いて、包括的遺伝子解析および機能解析により、拒絶されていく癌組織内で起きる特異的免疫反応に引き続いて誘導される癌を拒絶する生体反応の分子機構を解明し、癌免疫療法の臨床開発・改良に直結する基礎情報を得ることを目的とする。これにより、癌特異的免疫反応に始まり拒絶されていく癌組織内および拒絶されずに増殖する癌組織内で起きている生体反応を解明する。そして、ここで得られる癌拒絶に必須な分子機構に関する知見を応用して、新規癌免疫療法や既存の免疫的癌治療の奏効率を飛躍的に向上させうる新戦略を開発し臨床に提言することを最終的な達成目標とする。

### 3. 研究の方法

(1) 各種遺伝子ノックアウトマウスに B16メラノーマを静脈内投与し、肺転移を評価する。また、各種遺伝子操作マウスの NK 細胞の移入実験や、B16 静脈投与後に肺の NK 細胞の機能変化を経時的に解析することで、B16 の肺転移の抑制に重要な NK 細胞の機能分子を明らかにする。これは、癌を拒絶する免疫反応の最も初期に作用すると考えられている NK 細胞の働きを明らかにし、抗腫瘍免疫反応を最初に駆動する反応を明ら

- かにしようとする研究である。
- (2) 癌組織に浸潤した NK 細胞の免疫的作用を明らかにするためにマウスに MCA205 等の癌細胞を皮下移植後に癌組織から NK 細胞を分離し、その表面マーカーの解析と機能の解析を行う。また、それらの変化の裏付けとなる *in vitro* での実験を行い、NK 細胞の癌組織への浸潤、および浸潤後の変化の機序を明らかにする。これは、転移とはことなり、既に皮下に形成された癌塊へ浸潤する NK 細胞の分画、および、その浸潤誘導や抗腫瘍免疫の効果発揮の機構を明らかにしようとする研究である。
  - (3) 皮下移植した癌抗原 gp100 を発現する B16 メラノーマを gp100 特異的 CTL の Pmel1 を移入し治療する系を用いて、癌組織に浸潤する癌抗原特異的 CTL の特徴を解析した。これは、細胞性免疫による癌拒絶の主演と考えられる CTL の癌組織内での表面マーカーの発現変化を解析し、これを応用して癌組織内に存在する癌特異的 CTL の機能を選択的に向上させることで、副作用なく癌を拒絶しようという試みである。
  - (4) 癌組織内へ浸潤した regulatory T 細胞の特異性が抗腫瘍免疫の抑制と癌増殖に作用する機序を明らかにすべく、癌抗原 MUC1 を遺伝子導入したマウスに MUC1 を発現する癌細胞と発現しない癌細胞を移植した後、癌組織内の regulatory T 細胞の機能等を調べる。これは、癌抗原特異的な regulatory T 細胞の存在が示唆される中、この細胞が癌組織内に浸潤し、抗腫瘍免疫特異的な免疫抑制を誘導しうるかを明らかにしようとするもので、癌患者における癌組織内での特異的な免疫抑制状態の機序を解明しようとする研究である。
  - (5) 細胞死誘導レセプター DR5 を発現するが、TRAIL 耐性の B16 細胞に、nuclear factor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)-luciferase を発現させ、臨床で癌治療への応用が試みられている細胞死誘導性抗 DR5 抗体の、この細胞への作用を検討した。さらには、免疫療法をエスケープしたいいくつかの癌細胞を採取し、親株や抗腫瘍免疫の抵抗を受けずに増殖した癌細胞と、遺伝子発現等を比較することで免疫反応に癌細胞が順応し免疫療法耐性に至る変化を解析した。
  - (6) 細胞死誘導レセプター DR5 を細胞表面に発現しない癌細胞内での DR5 タンパクの分布を明らかにする。核内への移行が明らかにされた場合には、核内移行タンパクを同定し、それを標的とした siRNA を作用させた場合の、DR5 の細胞表面への発現誘導と細胞死感受性の変化を調べる。
  - (7) 直径 3mm 以上に達した既知の癌特異抗原を発現させた 4T1 乳癌に CTL 移入療法またはペプチドワクチン療法等を施し、経時的

に癌を摘出し、拒絶されていく癌組織と治療抵抗性で増殖傾向にある癌組織を得る。マイクロアレイやハイスループット型包括的遺伝子解析による網羅的遺伝子解析および real time PCR による遺伝子発現解析により、拒絶されていく癌組織と免疫療法を回避し増殖していく癌組織との間での発現分子の比較を行い、拒絶反応に関与する重要な細胞や分子を調べる。

#### 4. 研究成果

- (1) 初期免疫反応による転移抑制機序の解析  
免疫による腫瘍拒絶は自然免疫から始まると考えられ、特に B16 メラノーマの肺転移に対する抵抗性には NK 細胞が重要であることが知られている。このモデルを用いて、抗腫瘍免疫反応の最も初期の反応と考えられる、NK 細胞による抗転移作用の機序の解析を行った。多くの遺伝子欠損マウスを用いた実験により NK 細胞の重要性は確認できたが、複数の細胞傷害活性分子欠損マウスや IFN- $\gamma$  欠損マウスの解析から、B16 の肺転移の拒絶には NK 細胞による細胞傷害活性ではなく、IFN- $\gamma$  産生が重要であることが示された。事実、この研究で使用した B16 に対して NK 細胞は有意な細胞傷害活性を示さなかった。肺 NK 細胞による IFN- $\gamma$  産生は静脈投与した B16 が肺に forming した直後から観察され、約 10 時間継続した。そして、この NK 細胞の IFN- $\gamma$  産生に始まる肺から B16 を排除する反応には、宿主の IFN- $\gamma$  反応性が必須であるが、獲得免疫系の細胞の反応ではないことが示された。さらに興味深いことに、NK 細胞は静脈内に投与したジルコニアビーズの肺への栓塞時にも IFN- $\gamma$  を産生した。従って、B16 の肺転移を拒絶する反応は、NK 細胞の血管栓塞に対する反応から始まり、NK 細胞により産生された IFN- $\gamma$  に獲得免疫系細胞以外の細胞が反応し、B16 が肺から排除されていることが示された。これは、免疫反応の後の免疫反応以外の何らかの生体反応が腫瘍拒絶に重要であることを示唆している。
- (2) 癌組織内に浸潤する NK 細胞の機能解析  
樹状細胞と NK 細胞の接触は双方の細胞を活性化し、免疫反応全体を活性化するとされている。マウスに移入した活性化 NK 細胞の一部は MHC Class II を発現し、興味深いことに MHC Class II 遺伝子を欠損した NK 細胞を活性化後に wild-type マウスに移入した場合にも MHC Class II を発現した。また、樹状細胞との協培養によっても活性化 NK 細胞が MHC Class II を発現すること等から、活性化 NK 細胞が樹状細胞との接触により樹状細胞表面の MHC Class II を奪取しており、この現象は trogocytosis と呼ばれる機構によることが示された。興味深いことに、CD80,86 のような補助刺激分子の NK 細胞への移行は最小

限で機能的なレベルまで達しないため、MHC Class II-dressed NK 細胞は樹状細胞と競合的に作用し CD4 T 細胞の活性化を抑制し、遅延型過敏症による皮膚の腫脹を抑制した。本研究報告により、樹状細胞と NK 細胞との接触は免疫を活性化する一方で、MHC Class II-dressed NK 細胞を誘導し、樹状細胞による CD4 T 細胞の活性化を競合的に抑制し、T 細胞依存的免疫反応を抑制するフィードバック効果を発揮している可能性が示唆された。また MCA205 を用いた癌皮下移植モデルでは、癌組織に浸潤する NK 細胞は CD27 強陽性の成熟した NK 細胞であり、この浸潤および抗腫瘍効果の発揮には IFN- $\gamma$  が重要な役割を果たしていることを報告した。

### (3) 癌組織に浸潤する癌特異的 CTL の解析

癌塊内に浸潤した腫瘍特異的 CTL は特異的に CD137(4.1BB) を発現することを見出し、アゴニステック抗 CD137 抗体の養子免疫療法 (CTL 移入療法) と CTL 移入療法の併用は副作用無く癌組織内での特異的な抗腫瘍効果を増強することを報告した。

### (4) 癌に浸潤する regulatory T 細胞の解析

癌抗原は自己抗原の 1 つと考えられ、そのため癌抗原特異的 regulatory T 細胞が存在すると考えられる。癌抗原 MUC1 を発現させたマウスでは、MUC1 を発現した癌の増殖はコントロールマウスに比べて早く、それは癌組織への MUC1 特異的 regulatory T 細胞の浸潤による癌組織内での MUC1 特異的免疫反応の抑制によることを明らかにした。これにより、癌抗原特異的 regulatory T 細胞が存在し、特異的な抗腫瘍免疫反応の抑制が癌組織内で起きていることが示唆された。

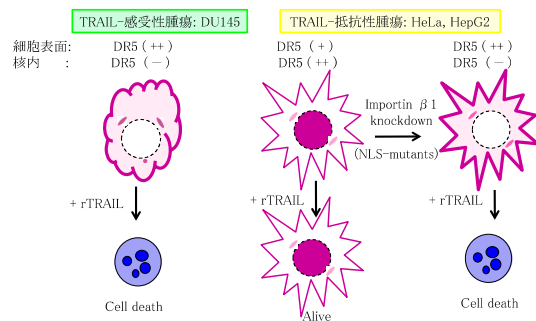
### (5) 抗腫瘍免疫に対する癌細胞の反応の解析

TRAIL のレセプターである DR5 に対するアゴニステック抗体を用いて、本抗体を用いた癌抗体療法および TRAIL を発現する NK 細胞や腫瘍特異的 T 細胞が、DR5 陽性であるが細胞死に抵抗性の B16メラノーマに与える影響を調べた。ヒトおよびマウスの癌細胞は DR5 陽性であるが、その多くは細胞死に抵抗性であることが知られており、この研究は、このような癌細胞に癌免疫療法が与える影響を解析する臨床的にも有意義なものである。その結果、DR5 からの刺激は B16メラノーマの NF $\kappa$ B の活性化を誘導し、細胞増殖の活性化、MMP-9 の産生増強のみならず、肺転移をも増加させた。この結果は、抗体や腫瘍に対する免疫反応が直接的に癌細胞に作用し、がん微小環境において炎症性の反応を誘導し、癌細胞の悪性度を亢進する可能性を強く示唆している。また、論文投稿準備中であるが、癌特異的免疫反応に癌細胞が直接的に反応し、genomic evolution と呼ばれる遺伝子の変異が起こり、それが癌抗原のロスや悪性度の増強を誘導し、その結果、免疫エスケープバリエーションが出現

することを示す結果が得られている。これらの結果は、発癌時のみならず、癌の増殖や転移においても、免疫に反応して癌細胞が悪性度を高めている、すなわち、免疫反応が癌の進展を助長する可能性があることを示す、非常に興味深い結果である。

### (6) 癌細胞の細胞機能制御と抗腫瘍免疫療法の併用による癌治療の研究

Importin  $\beta$ 1 は、核内へのタンパクの移行を司る分子で、癌細胞では TRAIL に対する細胞死誘導レセプターである DR5 と結合しており、この Importin  $\beta$ 1 の作用により、DR5 が細胞表面ではなく核に移行することが、癌細胞が TRAIL 耐性を獲得する 1 つのメカニズムであることを明らかにした。siRNA を用いた Importin  $\beta$ 1 のノックダウンが、癌細胞の TRAIL 感受性を上げることを報告し、現在、in vivo における抗腫瘍効果を検討している。



### (7) 癌特異的免疫反応により誘導される生体反応の解析

免疫不全マウスと wild-type マウスで増殖している癌組織の遺伝子発現の比較検討、癌抗原特異的 CTL の治療により拒絶されている癌と増殖し続ける癌の間での遺伝子発現の比較検討を行なった。その結果、生体内のがん微小環境と腫瘍抗原特異的な免疫反応により癌細胞内に新たにマクロファージや好中球の浸潤が誘導され、これにより最終的に癌が拒絶されている可能性をみいだした。残念ながら研究期間内に発表することができなかったが、現在論文作成中である。

### (8) ペプチドワクチンの臨床研究における免疫学的解析

当初の実験計画には記載しなかったが、癌特異的抗原ペプチドを用いた癌治療との共同研究を進め、いくつかの新たな癌抗原ペプチドの同定を行うとともに、その臨床治療への応用研究として、Phase I/II study を進め、その安全性と臨床的效果を報告した。現在、患者検体を用いて、より免疫学的な解析を進めており、免疫療法における癌拒絶反応を誘導する生体反応の実態を、マウスモデルのみならずヒト臨床サンプルでも確認し報告する準備を進めている。

## 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 30 件)

Iinuma H, Fukushima R, Inaba T, 他全15名中10番目: Phase I clinical study of multiple epitope peptide vaccine combined with chemoradiation therapy in esophageal cancer patients. *J. Transl. Med.* 12(1): 84 2014. doi: 10.1186/1479-5876-12-84. 査読有

Hazama S, Nakamura Y, Takeuchi H, 他全13名中9番目: A phase I study of combination vaccine treatment of five therapeutic epitope-peptides for metastatic colorectal cancer; safety, immunological response, and clinical outcome. *J. Transl. Med.* 12 (1): 63 2014. doi:10.1186/1479-5876-12-63.3. 査読有

Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, 他全9名中8番目: Phase I clinical trial of multiple-peptide vaccination for patients with advanced biliary tract cancer. *J. Transl. Med.* 12(1): 61. 2014. doi:10.1186/1479-5876-12-61 査読有

Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, 他全14名中11番目 Identification of an HLA-A2-restricted epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2). *PLoS ONE* 9 (1):e85269. 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0085267. 査読有

Suzuki N, Hazama S, Ueno T, 他全10名中9番目M: A phase I clinical trial of vaccination with KIF20A-derived peptide in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *J. Immunother.* 37 (1): 36-42. 2014. doi:

10.1097/CJI.000000000000012. 査読有  
Okuyama R, Aruga A, Hatori T, Takeda K, Yamamoto M: Immunological responses to a multi-target vaccine composed of peptides of cancer testis antigens and vascular endothelial growth factor receptors in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncol Immunology* 2(11):e27010. 2013. DOI: 10.4161/onci.27010 査読有

Asahara S, Takeda K, Yamao K, Maguchi H, Yamaue H: Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. *J. Transl. Med.* 11:291. 2013. doi:10.1186/1479-5876-11-291 査読有

Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, 他全8名中7番目: Long-term vaccination with multiple peptides derived from cancer-testis antigens can maintain a specific T-cell response and achieve disease stability in advanced biliary tract cancer. *Clin. Cancer Res.*, 19 (8): 2224-2231. 2013. doi:

10.1158/1078-0432.CCR-12-3592 査読有  
Takahashi K, Takeda K, Saiki I, Irimura T, Hayakawa Y: Functional roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-DR5 interaction in B16F10 cells by activating the nuclear factor- $\kappa$ B pathway to induce metastatic potential. *Cancer Sci.* 104 (5): 558-562. 2013. DOI: 10.1111/cas.12112 査読有

Suzuki H, Fukuhara M, Yamaura T, 他全16名中15番目: Multiple therapeutic peptide vaccines consisting of combined novel cancer testis antigens and anti-angiogenic peptides for patients with non-small cell lung cancer. *J. Trans. Med.* 11(1):97. 2013. doi:10.1186/1479-5876-11-97 査読有

Matsusita N, Aruga A, Inoue Y, Kotera Y, Takeda K, Yamamoto M: Phase I clinical trial of a peptide vaccine combined with tegafur-uracil plus leucovorin for treatment of advanced or recurrent colorectal cancer. *Oncol. Rep.* 29 (3): 951-959. 2013. doi:10.3892/or.2013.2231 査読有

Sugiura D, Denda-Nagai K, Takashima M, 他全7名中6番目: Local effects of regulatory T cells in MUC1 transgenic mice potentiate growth of MUC1 expressing tumor cells in vivo. *PLoS One.* 7 (9): e44770. 2012. doi:

10.1371/journal.pone.0044770. Epub 2012 Sep 17. 査読有

Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, 他全16名中11番目: Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. *Int. J. Oncol.* 41 (4) 1297 - 1304. 2012. doi: 10.3892/ijo.2012.1573. 査読有

Osawa R, Tsunoda T, Yoshimura S, 他全10名中7番目: Identification of HLA-A24-restricted novel T cell epitope peptide derived from P-cadherin and kinesin family member 20A. *J. Biomed. Biotech.* 2012:848042, 2012. doi:10.1155/2012/848042 査読有



Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, 他全18名中16番目: Multicenter, phase II clinical trail of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *J. Trans. Med.* 10:141, 2012. doi:10.1186/1479-5876-10-141 査読有

Noji S, Hosoi A, Takeda K, 他全7名中3番目: Targeting spatiotemporal expression of CD137 on tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes as a novel strategy for agonistic antibody therapy. *J. Immunother.* 35 (6):460-472, 2012. doi: 10.1097/CJI.0b013e31826092db 査読有

Kobayashi T, Kawamura H, Kanda Y, 他全8名中6番目: Natural killer T cells suppress zymosan A-mediated granuloma formation in the liver by modulating interferon- $\gamma$  and interleukin-10. *Immunology* 136(1): 86-95 2012. 査読有

Obara W, Ohsawa R, Kanehira M, 他全10名中7番目: Cancer peptide vaccine therapy developed from oncoantigens identified through genome-wide expression profile analysis for bladder cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 42 (7): 591-600, 2012. doi:10.1093/jjco/hys069 査読有

Kojima Y, Nakayama M, Nishina T, 他全8名中6番目: Importin- $\beta$ -mediated nuclear localization of death receptor 5 (DR5) limits DR5/TNF-related-apoptosis inducing ligand (TRAIL)-induced cell death of human tumor cells. *J. Biol. Chem.* 286 (50): 43383-43393. 2011. doi: 10.1074/jbc.M111.309377. 査読有

Nakayama M, Takeda K, Kawano M, 他全6名中3番目: Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4<sup>+</sup> T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108 (45):18360-18365. 2011. doi: 10.1073/pnas.1110584108. 査読有

②1 Hayakawa Y, Sato-Matsushita M, Takeda K, 他全6名中3番目: Early activation and interferon- $\gamma$  production of tumor-infiltrating mature CD27<sup>high</sup> natural killer cells. *Cancer Sci.* 102 (11): 1967-1971. 2011. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02042.x. 査読有

②2 Takeda K, Nakayama M, Sakaki M, 他全8名中1番目: IFN- $\gamma$  production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of

B16 melanoma in mice. *J. Leukoc. Biol.* 90 (4) 777-785. 2011. doi: 10.1189/jlb.0411208. 査読有

[学会発表](計8件)

MAKI Hiroyuki: Pulripotents stem cell-derived myeloid cells engineered to express TRAIL as a possible cell medicine for cancer. 第42回日本免疫学会学術総会、2013年12月11日、幕張  
鈴木伸明: A phase 1 clinical trial with KIF20A peptide in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer patients. 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3日、横浜

折茂彰: Role of Neogenin in GD3-expressing human melanoma cells. 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3日、横浜

NAKAYAMA Masafumi: Trogocytosis-mediated generation of regulatory MHCII-dressed NK cells. 第41回日本免疫学会学術総会、2012年12月7日、神戸  
HOSOI Akihiko: The discriminatory activation of tumor specific cytotoxic T lymphocytes localized in the tumor by anti-4-1BB mAb. 第40回日本免疫学会、2011年11月28日、幕張

NAKAYAMA Masafumi: NK-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4<sup>+</sup> T cells. 第40回日本免疫学会、2011年11月27日、幕張

[その他]

ホームページ等

<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labomeneki/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

竹田 和由 (TAKEDA, Kazuyoshi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 80272821