

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591426

研究課題名(和文) 免疫記憶細胞化した遺伝子改変T細胞を利用する白血病に対する新規細胞免疫療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel antileukemia adoptive immunotherapy using leukemia-reactive gene-modified memory T cells.

研究代表者

藤原 弘 (FUJIWARA, HIROSHI)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20398291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：白血病細胞を攻撃する様に遺伝子改変したCD8陽性リンパ球(人工CTL)がより効果的に機能するには、輸注後患者体内に長期間留まることが重要である。本研究において、本来CTLが持つHLAクラスI拘束性に白血病細胞を認識するT細胞受容体(TCR)遺伝子を導入した特殊な量産型CD4陽性リンパ球(人工ヘルパーT細胞)が、治療用人工CTLの「記憶細胞化」を促進して、その寿命を延ばすことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The clinical efficacy mediated by gene-modified CD8+ T-lymphocytes using leukemia antigen-specific T-cell receptor (TCR) gene transfer (artificial cytotoxic T lymphocytes: artificial CTL) depends on the in vivo persistence of those artificial CTL after recognition of leukemia cells. In this study, to this end, we assessed the helper function mediated by newly gene-modified CD4+ T-lymphocytes (artificial helper T cells) using the identical HLA class I-restricted TCR gene which was employed for artificial CTLs. In results, those artificial helper T cells successfully stimulated artificial CTLs to survive longer after recognition of leukemia cells in vivo through the facilitation of memory T-cell formation mediated by artificial CTL.

研究分野：血液内科学、腫瘍免疫、造血幹細胞移植、感染免疫

キーワード：遺伝子細胞免疫療法 T細胞受容体(TCR)遺伝子 遺伝子改変Tリンパ球 免疫記憶細胞 白血病幹細胞

1. 研究開始当初の背景

米国国立がんセンター (NCI) Rosenberg 博士らによって、がん細胞を特異的に認識して排除出来る患者自身の CD8 陽性 T リンパ球 (CTL) を体外で培養・増幅して担がん患者に輸注する細胞免疫療法の優れた臨床効果が報告されて以降 (Rosenberg SA, et al. *Nat. Med.*; 10(9). 2004) その有効性を規定する条件が明らかにされて来た (Klebanoff CA, et al. *Clin Cancer Res.*; 17 (16). 2011)。現在、これら条件を満たすべく、米国を中心に治療用 CTL として、がん抗原を特異的に認識する CTL クローンから単離された T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子 (Robbins PF, et al. *J Clin Oncol.*; 29(7). 2011) あるいは、がん抗原特異的モノクローナル抗体から人工的に作られたキメラ型受容体 (CAR) 遺伝子 (Porter DL, et al. *N Engl J Med.*; 365 (8), 2011) を導入した 2 種類の遺伝子改変 T 細胞を用いた臨床試験が進められている。長期に渡ってがんの進展を抑制するには、輸注された人工 CTL の患者体内での長期生存が必須条件であるが、それを達成する理論的な方法の一つが、人工 CTL の免疫記憶 T 細胞サブセット化、特に central/effector memory T 細胞を効率的に誘導することであるが、この問題は現在も結論を見ていない。

2. 研究の目的

TCR 遺伝子に人為的に変異を導入して抗原親和性を高めて人工 CTL の抗腫瘍活性を強制的に引きあげる方法では、on-target/off-tumor の有害事象が必然的に増加する。我々はより生理的に近い条件で、「輸注した人工 CTL が患者体内で白血病細胞を認識して攻撃した後、記憶細胞化される効率を上げる」目的で、「腫瘍特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞」に注目した。しかし、腫瘍特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞を安定して得る方法は現在も確立されていない。そこで、我々は、人工 CTL を作るのと同じ TCR 遺伝子を導入した特殊な「HLA クラス I 拘束性 CD4 陽性 T 細胞」を人工的に作成して、腫瘍特異的 CD4 陽性ヘルパー T 細胞として臨床的に利用できるかどうかを検討した。

3. 研究の方法

(1) 試験管内実験：我々は、T 細胞が持つ内因性 TCR 遺伝子を抑制しながら one-step で効率的に白血病抗原 Wilms Tumor 1 (WT1) を日本人の約 60% が持つ HLA クラス I (HLA-A24) 拘束性に認識する TCR 遺伝子を導入した人工 CTL (WT1-siTCR/CD8) 細胞を作成し、その良好な抗白血病効果を確認している (Ochi T et al, *Blood*; 118(6), 2011)。そこで同じ WT1-siTCR 遺伝子を導入した WT1-siTCR/CD4 細胞を同一健康ドナー及び急性白血病患者末梢血リンパ球から作成して、標的抗原 WT1 に対する反応性サイトカイン、ケモカイン産生、転写因子の動態、細胞表面の機能性分子の発現を検討し、これらを背景として、共培養した WT1-siTCR/CD8 細胞の抗白血病効果、細胞分裂活性、

CD45RA/CD62L を用いた記憶細胞への分化能への影響を詳細に検討した。

(2) 白血病細胞を移植した免疫不全マウスを用いる検討：HLA class II 遺伝子活性化遺伝子 (CIITA 遺伝子) と HLA-A24 遺伝子、さらにルシフェラーゼ遺伝子を導入した白血病細胞株 K562/A24/CIITA/luc 細胞を作成して、免疫不全マウスに移植し、WT1-siTCR/CD8 細胞と遺伝子導入していない同じドナー由来 CD4 細胞、及び WT1-siTCR/CD4 細胞の組み合わせで治療実験を行い、抗腫瘍性人工ヘルパー CD4 細胞の有効性を検討した。合わせて、試験管内実験で得られた知見が in vivo で、どの程度再現されるかどうかを検討して臨床的有用性を考察した。

4. 研究成果

(1) CTL は、T 細胞表面の CD8 分子の補助を得て HLA class I 拘束性に TCR を介して標的抗原を強く認識する。この CD8 分子の補助を得られない HLA class I 拘束性 TCR を導入した CD4 細胞は、標的抗原認識において不利な条件にあることが既に知られている。しかし、我々は、HLA class II 分子を失っている白血病細胞株と異なり、HLA class II 分子を高頻度に発現している患者白血病細胞を治療対象とする場合は、白血病細胞上に高度に発現している HLA class II 分子 (HLA-DR) の補助を得て、T 細胞応答を引き起こせるだけの十分な程度の標的認識が出来ることを初めて明らかにした。WT1-siTCR/CD4 細胞は、患者白血病細胞上の WT1 抗原/HLA-A24 複合体を HLA-DR の補助の元に認識して、共存する CTL である WT1-siTCR/CD8 細胞の抗白血病効果を増強する Th1 ヘルパー CD4 細胞として機能するだけでなく、直接白血病細胞を傷害すること、さらに白血病細胞と反応した WT1-siTCR/CD8 細胞の分裂を促進して、中枢性免疫記憶細胞 (Central memory T 細胞) への分化効率を高めた。加えて、白血病細胞を認識した活性化 WT1-siTCR/CD4 細胞は、CCL4/5 ケモカイン-CCR5 受容体系を介して WT1-siTCR/CD8 細胞の白血病細胞部位への集積を促進した。これらの効果は、白血病患者自身の CD4/CD8 細胞と患者自身の白血病細胞を用いた系でも再現された。また、HLA class II を強制発現させた K562/A24/CIITA 細胞を移植した免疫不全マウスを用いた系においても、尾静脈から輸注されたルシフェラーゼ標識 WT1-siTCR/CD 細胞は腹壁の白血病細胞接種部位に集積し、同じくルシフェラーゼ標識した WT1-siTCR/CD8 細胞は、WT1-siTCR/CD4 細胞の存在下に、より早く、より数多く白血病部位に集積して、腫瘍増大を効果的に抑制した。この時、マウス脾臓には、WT1 抗原応答性を保持した、より多くの WT1-siTCR/CD8 細胞が残存していた。加えて、WT1-siTCR/CD4 細胞は、CXCR4 受容体-CXCL12 ケモカイン系を介して骨髄へ移行し易いことも明らかにした。さらに、治療実験において、WT1-siTCR/CD4 細胞併用におい

てのみ白血病治癒例が見られ、脾臓中に有意に多数の遺伝子改変ヒト CD4/CD8 細胞が残存し、かつ、effector memory/ central memory T 細胞の比率も増加していた。これらの結果から、HLA class I 拘束性 TCR 遺伝子導入 CD4 細胞は様々な機序を介して、臨床的な抗白血病効果を発揮し得ることを明らかにして論文発表した (Fujiwara H et al, *Leukemia*, 印刷中、論文業績)。

(2) siTCR/T 細胞に関する付随研究業績：我々は、上記基礎研究と並行して WT1-siTCR/T 細胞を用いた治療抵抗性急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群を治療対象とする第 I 相多施設共同医師主導治験を行っている。(UMIN 0001159) 合わせて、以前から懸念されていた、造血幹細胞と並んで生理的に WT1 発現量の多い腎系球体タコ足細胞に対する輸注 WT1-siTCR/T 細胞の有害性の有無を、ヒト HLA-A24 トランスジェニックマウスを用いて検討し、その安全性を確認して報告した(論文業績)。また、WT1-siTCR/CD8 細胞の腫瘍組織への集積性を高める技術開発として、腫瘍細胞が産生するケモカイン CCL2 特異的な受容体 CCR2 遺伝子を同時導入した WT1-siTCR/CCR2/T 細胞をモデルとして作成し、このシステムが有効であることを示した(論文業績)。並行して、WT1-siTCR/CD 細胞の脳腫瘍である髄膜腫への有効性も検討した(論文業績)また、siTCR ベクター自体の改良も進めた(論文業績)。加えて WT1 遺伝子を発現する EB ウイルスで不死化した B 細胞を作成して、人工 CTL の安定したアッセイ系を構築した(論文業績)。加えて、この新しい改良型 siTCR ベクターを利用した、新たな白血病抗原ヒトテロメラーゼ逆転写酵素を HLA-A24 拘束性に認識する TCR 遺伝子を作成して(hTERT-siTCR/T 細胞)、現在も有効な治療法が模索されている日本人に多い成人 T 細胞白血病に対する新規細胞免疫療法の可能性を示した(論文業績)。さらに、新しい視点から、TCR 分子を構成する 2 つの分子(α と β)のうち、抗原認識において支配的である(centricity) ないし単鎖の一方のみを遺伝子導入してランダムに TCR ヘテロダイマーを作らせることで、異なる親和性を持つ TCR ヘテロダイマーを多数得る方法を確認して報告した(論文業績)。

(3) その他の業績：我々は、白血病細胞株 K562 を用いた人工抗原提示細胞の開発(論文業績)や、抗腫瘍性モノクローナル抗体療法と組み合わせた細胞免疫療法を目指して、CD16

分子と T 細胞活性化分子を結合させたキメラ型受容体遺伝子を導入した T 細胞(CD16-CAR-T 細胞)の開発を契機にして(論文業績)、様々な CAR-T 細胞の研究開発も進めている。

我々は、臨床試験と並行しながら、これらの研究を基本に、抗腫瘍性遺伝子改変 T 細胞を利用する細胞免疫療法を、より有効に臨床応用するための包括的治療戦略を構築すべく、新たな視点から検討を続けている。

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 21 件中主な 15 件)

Fujiwara H, Ochi T, Ochi F, Miyazaki Y, Asai H, Narita M, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Antileukemia multifunctionality of CD4+ T cells genetically engineered by HLA class I-restricted and WT1-specific T-cell receptor gene transfer. *Leukemia* (印刷中). 査読有り

Ochi T, Nakatsugawa M, Chamoto K, Tanaka S, Yamashita Y, Guo T, Fujiwara H, Yasukawa M, Butler M, Hirano N. Optimization of T-cell reactivity by exploiting TCR chain centricity for the purpose of safe and effective antitumor TCR gene therapy. *Cancer Immunology Research* (印刷中). 査読有り

Rowan AG, Suemori K, Fujiwara H, Yasukawa M, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. Cytotoxic T lymphocyte lysis of HTLV-1 infected cells is limited by weak HBZ protein expression, but non-specifically enhanced on induction of Tax expression. *Retrovirology*, 11(1):116, 2014. doi:10.1186/s12977-014-0116-6. 査読有り

Ochi F, Fujiwara H, Tanimoto K, Asai H, Miyazaki Y, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Barrett J, Ishii E, Yasukawa M. Gene-modified human α/β-T cells expressing a chimeric CD16-CD3ζ receptor as adoptively transferable effector cells for anticancer monoclonal antibody therapy. *Cancer Immunology Research*. 2(3):249-262, 2014. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0099-T. 査読有り

Asai H, Fujiwara H, Kitazawa S, Kobayashi N, Ochi T, Miyazaki Y, Ochi F, Akatsuka Y, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Ikeda H, Shiku H, Yasukawa M. Adoptive transfer of genetically engineered WT1-specific cytotoxic T lymphocytes does not induce renal injury. *Journal of Hematology and Oncology* 6:7(1):3. 2014. doi:10.1186/1756-8722-7-3. 査読有り

Fujiwara H. Adoptive immunotherapy for hematological malignancies using T cells gene-modified to express tumor antigen-specific receptors. **Pharmaceuticals** (Basel),7(12):1049-1068. 2014, doi:10.3390/ph7121049. 査読有り

Fujiwara H. Adoptive T-cell therapy for hematological malignancies using T cells gene-modified to express tumor antigen-specific receptors. **International Journal of Hematology** 99(2):123-131, 2014. doi: 10.1007/s12185-013-1493-7. 査読なし

藤原 弘、遺伝子改変T細胞による血液腫瘍に対する養子免疫療法、**臨床血液** 55(10):454-466,2014. 査読なし

藤原 弘、腫瘍抗原特異的T細胞受容体遺伝子導入を用いた遺伝子改変T細胞による抗白血球病養子免疫療法 **臨床血液** 55(6):657-669, 2014. 査読なし

Tanimoto K, Muranski P, Miner S, Fujiwara H, Kajigaya S, Keyvanfer K, Hensel N, Barrett AJ, Melenhorst JJ. Genetically engineered fixed K562 cells: potent “off the shelf” antigen presenting cells for generating virus specific T cells. **Cytotherapy**, 16(1):135-146, 2014. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.08.008. 査読有り

Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. **Blood** 121(24):4894-4901, 2013. 査読有り

Iwami K, Natsume A, Ohno M, Ikeda H, Mineno J, Nukaya I, Okamoto S, Fujiwara H, Yasukawa M, Shiku H, Wakabayashi T. Adoptive transfer of genetically modified Wilms' tumor 1-specific T cells in a novel malignant skull base meningioma model. **Neuro-Oncology**, 15(6):747-758, 2013. 査読有り

Asai H, Fujiwara H, An J, Ochi T, Miyazaki Y, Nagai K, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Inoue H, Yasukawa M. Co-Introduced Functional CCR2 Potentiates In Vivo Anti-Lung Cancer Functionality Mediated by T Cells Double Gene-Modified to Express WT1-Specific T-Cell Receptor. **PLoS One**, 8(2):e56820, 2013. 査読有り

Okamoto S, Amaishi Y, Goto Y, Ikeda H, Fujiwara H, Kuzushima K, Yasukawa M, Shiku H, Mineno J. A Promising Vector for TCR Gene Therapy: Differential Effect of siRNA, 2A Peptide, and Disulfide Bond on the Introduced TCR Expression. **Molecular Therapy Nucleic Acids** 1(12): e63, 2012. 査

読有り

Kanda T, Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Tsurumi T: HLA-restricted presentation of WT1 tumor antigen in B-lymphoblastoid cell lines established using a maxi-EBV system. **Cancer Gene Therapy** 19(8): 566-571, 2012. 査読有り

〔学会発表〕(計78件中主な22件)
<国際招待教育講演及び国際シンポジウム>

Fujiwara H. <Lecture at Hematology Branch, NHLBI/NIH> Redirected T-cell based adoptive immunotherapy for human leukemia; where we are now and where we will go next. Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute/ NIH, Bethesda, MA, July 31th, 2013(招待教育講演)

Hiroshi Fujiwara. Gene-modified CD4⁺ T cells using HLA class I-restricted and WT1-specific T-cell receptor gene transfer successfully enhance the antileukemia efficacy of redirected T cell-based adoptive immunotherapy, The 4th JSH (Japanese Society of Hematology) International Symposium in Ehime, Matsuyama, May 25th, 2013.

Fujiwara H. Adoptive T-cell immunotherapy for leukemia using T-cell receptor gene transfer. The 27th Nagoya International Cancer Treatment Symposium. Nagoya, February 11th, 2012.
<主な国際学会一般演題>

Tanimoto K, Fujiwara H, Tanaka H, Ochi F, Asai H, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Barrett AJ, Yasukawa M: Concomitant administration of gene-modified T cells expressing a chimeric CD16-CD3 ζ receptor with Mogamulizumab synergistically suppresses adult T cell leukemia cells *in vivo*. 56th American Society of Hematology, Annual meeting and Exposition, San Francisco, CA, December 7th, 2014

Okamoto S, Isoe K, Amaishi Y, Shimomura M, Ikeda H, Fujiwara H, Yasukawa M, Shiku H, Mineno J: Generation of high-quality TCR-gene modified T cells using siTCR lentiviral vector combined with anti-CD3/CH296 stimulation and transduction method. American Society of Gene & Cell Therapy, 17th Annual Meeting, Washington DC, May 20th, 2014.

Fujiwara H, Ochi F, Miyazaki Y, Asai H, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Barrett AJ, Ishi E, Yasukawa M. Gene-modified human α/β -T cells expressing a chimeric CD16-CD3 ζ receptor as adoptively transferable effector cells for

anticancer monoclonal antibody therapy. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Milan, Italy, March 31th, 2014.

Fujiwara H, Ochi F, Ochi T, Okamoto S, Asai H, Miyazaki Y, Azuma T, Mineno J, Narita M, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Co-Administration of Gene-Modified CD4⁺ T Cells Targeting HLA Class I-Restricted WT1 Epitope Diversely Enhances The Antitumor Effect Mediated By Redirected T-Cell Based Adoptive Immunotherapy Against Human Leukemia. 55th American Society of Hematology, Annual meeting and Exposition. New Orleans, LA, December 8th, 2013.

Okamoto S, Isoe K, Amaishi Y, Shimomura M, Ikeda H, Fujiwara H, Yasukawa M, Shiku H, Mineno J. Generation of high-quality TCR-gene modified T cells using siTCR lentiviral vector combined with anti-CD3/CH296 stimulation and transduction method. 16th Annual Meeting of American Society of Gene & Cell Therapy, Salt Lake City, UT, May 16th, 2013.

Fujiwara H, Miyazaki Y, Ochi F, Asai H, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Human telomerase reverse transcriptase-specific T-cell receptor gene transfer redirects T cells to display an effective antitumor reactivity against adult T-cell leukemia. 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. London, UK, April 8th, 2013.

Miyazaki Y, Fujiwara H, Ochi T, Okamoto S, Asai H, Mineno J, Narita M, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Redirected CD4⁺ T Cells towards HLA Class I-Restricted WT1 Epitope Successfully Display Multifactorial Helper Function for the Enhancement of Antileukemia Efficacy Mediated by Redirected T-Cell Based Immunocelltherapy. Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, December 11th, 2012.

Asai H, Fujiwara H, Ochi T, Miyazaki Y, Ochi F, ²Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Therapeutically infused redirected T cells targeting WT1 successfully inhibited leukemia stem cells in vivo. The 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, December 10th, 2012.

Tanimoto K, Muranski, Hensel NF,

Keyvanfar K, Fujiwara H, Barrett AJ, Melenhorst JJ. Activity of K562 cells Restores Antigen Presenting Cell Functions. The 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, December 10th, 2012.

Fujiwara H, Miyazaki Y, Ochi F, Asai H, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Human telomerase reverse transcriptase-specific T-cell receptor gene transfer redirects T cells to display an effective antitumor reactivity against adult T-cell leukemia. The 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, December 8th, 2012.

Fujiwara H, Ochi T, Miyazaki Y, Asai H, Ochi F, Okamoto S, Mineno J, Narita M, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Detailed analysis of helper functions mediated by genetically engineered CD4⁺ T cells to express HLA-A24 and WT1-specific T-cell receptor in redirected T cell-based adoptive immunotherapy against human leukemia. The 6th International Conference on WT1 in Human Neoplasia. Kyoto, November 22, 2012.

Fujiwara H, Miyazaki Y, Asai H, Ochi F, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Hiroshi S, Yasukawa M. Active Application of Genetically Redirected CD4⁺ T cells Using Tumor Antigen-specific TCR Gene Transfer in Redirected T cell-based Antileukemia Adoptive Immunotherapy The 3rd Workshop of Synthetic Immunology, Kyoto, May 18, 2012.

<主な国内招待教育講演及びシンポジウム>

藤原 弘 Anti-tumor adoptive immunotherapy in allo-HSCT 移植と抗腫瘍免疫療法、第 37 回 日本造血細胞移植学会総会、教育講演 3、神戸国際会議場（兵庫県神戸市）、3月6日、2015年

藤原 弘 Adoptive immunotherapy using gene-modified T cells against hematological malignancy 遺伝子改変 T 細胞による血液腫瘍に対する養子免疫療法、第 76 回日本血液学会学術集会、教育講演 EL-56. 大阪国際会議場(大阪府大阪市)、11月1日、2014年

藤原 弘 , Updated review of TCR-transduced adoptive T-cell therapy. TCR 遺伝子導入 T 細胞を用いる養子免疫療法・最近の知見、第 6 回 血液疾患免疫療法研究会 シンポジウム、京都大学医学部構内芝蘭会館 山内ホール(京都府京都市)、9月6日、2014年

藤原 弘、がんに対する T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子導入 T 細胞を用いる細胞免疫療法、第 18 回 日本がん免疫学会総会、シン

ポジウム 2、ひめぎんホール(愛媛県松山市)、8月1日、2014年

Fujiwara H., Redirected T cell-based antileukemia adoptive immunotherapy using tumor-specific TCR gene transfer. 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌・さっぽろ芸文館・札幌市教育文化会館(北海道札幌市)、October 12th, 2013, Symposium4. (English Session)

① 藤原 弘, hTERT を治療標的抗原とする ATL に対する新規細胞免疫療法の開発研究、第2回 ATL シンポジウム / 第6回 HTLV-1 研究会、東京大学医科学研究所1号館講堂(東京都港区)、8月24日、2013

② Fujiwara H., Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity. 第10回先端血液学セミナー、ザ・プリンスパークタワー東京(東京都港区)、6月9日、2012年

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

愛媛大学大学院医学系研究科、血液・免疫・感染症内科学 ホームページ：

www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.med1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 弘 (Fujiwara, Hiroshi)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20398291

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし