

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22133005

研究課題名(和文)HLAクラスII/I分子結合ペプチド・結合モチーフの解析と免疫療法への応用

研究課題名(英文)Analysis of HLA class I/II binding peptides and binding motifs and its application for cancer immunotherapy

研究代表者

西村 泰治(Nishimura, Yasuharu)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：10156119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 149,800,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍関連抗原KIF20AおよびGPC3由来のlong peptide (LP)で、日本人で頻度が高い複数のHLAクラスII分子に結合して、CD4+1型ヘルパー(Th1)細胞を誘導するものを複数同定した。このうち、がん細胞を傷害する細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導できるshort peptide (SP)を内包するLPの刺激により、SP単独よりもCTLの誘導効率が高いLPを同定し、抗腫瘍免疫応答の誘導におけるLPの有効性を示した。また肝細胞癌に高発現するGPC3由来のSPワクチンを頻回接種した患者において、GPC3-LPに特異的なTh細胞の増加が、全生存率の延長と強く相関することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Two tumor-associated antigens, KIF20A- and GPC3-derived long peptides (LPs) that can be presented to CD4+ type 1 T helper (Th1) cells through multiple HLA class II molecules frequently observed in the Japanese population were identified. Using HLA-A2/A24-transgenic mice, vaccination of those LPs encompassing short peptides (SPs) that can activate the tumor-reactive cytotoxic T lymphocytes (CTL) more efficiently induced CTLs than SP-vaccination did, suggesting the effectiveness of LPs for the improvement of anti-tumor immunotherapy. In addition, it was observed that among the patients vaccinated several times with SP derived from GPC3, an oncofetal tumor-associated antigen highly and frequently expressed in the hepatocellular carcinoma, those who induced Th cell responses specific to GPC3-LPs exhibited significantly longer overall survival time.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：がん免疫療法 がん抗原 ペプチドワクチン キラーT細胞 ヘルパーT細胞

### 1. 研究開始当初の背景

HLA 分子は蛋白質抗原の分解産物であるペプチドを結合して細胞表面に発現し、これを T 細胞に提示して活性化することにより、獲得免疫系の応答を開始させる重要な分子であり、この性質を利用することにより、強力な免疫応答の誘導（ワクチン効果）が可能である。またゲノムワイド SNPs 解析により HLA 遺伝子の多型が、多くの自己免疫疾患への疾患感受性を決定する最も重要な遺伝要因であることが確立されている。したがって、HLA 分子のペプチド収容溝に観察される著明な多型によって規定される、HLA 結合性ペプチドの構造モチーフの解析は、有効なワクチンの開発や自己免疫疾患の病因解明に重要な手掛かりを与える。

ナノ HPLC と高感度タンデム質量分析計の開発により、従来その微量さゆえに困難であった HLA クラス I/II 分子に結合する多様なペプチドの同定が、多くの研究者により再び試みられるようになった。これを利用して、HLA により T 細胞に提示されるウイルスなどの感染性微生物由来の非自己抗原ペプチドの同定や、正常細胞とがん細胞あるいは自己免疫疾患の標的細胞における HLA 結合ペプチドの質と量の相違を比較検討することが可能となった。

いっぽう、HLA クラス I/II 分子に結合するペプチドを予測する複数のアルゴリズムが、インターネット上で利用可能であるが、それらは以前に同定された、一部の、おそらく HLA 分子に対する結合親和性が高く、比較的数量の多い自己および非自己ペプチドに共通した構造モチーフの解析に基づいている。しかし、自己抗原ペプチドや、多くの腫瘍関連抗原（TAA；tumor-associated antigen）由来のペプチドは、HLA 分子への結合親和性が低い比較的少数の自己ペプチドであると考えられる。

そこで最新の高感度質量分析計を用いて、腫瘍抗原蛋白質に由来し HLA に結合するペプチドの網羅的解析を行ない、少量かつ HLA 低親和性のペプチドの同定と、これらの HLA 結合モチーフの再検討を試みることにし、TAA 由来のペプチドを高い精度で予測・同定し、これをワクチンとして利用することにより腫瘍特異的な T 細胞応答を効率よく誘導し、より効果的な抗腫瘍免疫療法の開発に資することを考えた。

### 2. 研究の目的

免疫療法への応用を目指し、HLA クラス I 分子あるいはクラス II 分子に結合して、それぞれ CD8<sup>+</sup>細胞傷害性 T 細胞(CTL)あるいは CD4<sup>+</sup>ヘルパー(Th)細胞に提示される、TAA ペプチドを以下に記す方法により同定する。

細胞株ならびに特定の組織に発現する特定の HLA 対立遺伝子産物を精製して、これより HLA 結合ペプチドを遊離して、ナノ HPLC と高感度タンデム質量分析計を利用して、超微量のペプチドのアミノ酸配列の決定を可能ならしめるシステムを確立する。この情報を基にして、HLA 結合ペプチドの構造モチーフを決定する。

特定の HLA 対立遺伝子のみを発現する、HLA 遺伝子トランスフェクタント細胞ならびに HLA トランスジェニックマウス(HLA-Tgm)を作成して、上記の HLA 結合性ペプチドの *in vitro* および *in vivo* における当該 HLA 拘束性 T 細胞への免疫応答の誘導能を、解析する実験系を確立する。

種々のがん細胞株やがん組織に発現する HLA クラス I/II 分子に結合するペプチドを数 100 種類同定し、このうち既知のがん特異抗原由来ペプチドについて、その収量を比較すると同時に、新規のがん特異抗原ペプチドを同定する。

これらの情報を集約して、がん細胞を破壊する CTL、あるいは抗腫瘍応答を示す Th 細胞を誘導できる最良の TAA ペプチドを各がん種ごとに同定し、がん免疫療法への応用に適する TAA を同定する。

### 3. 研究の方法

本研究開始当初の計画では、近年性能の向上が著しい高感度質量分析計を用いて、腫瘍抗原蛋白質に由来し特定の HLA クラス I/II 分子に結合する微量のペプチドを網羅的に同定することを予定していた。いっぽうで、多様な HLA クラス I/II 分子とこれに結合するペプチドの親和性を集約したデータベースの構築がなされ、さらにコンピューターアルゴリズムの改良により、HLA 結合性ペプチドの *in silico* による推定精度が飛躍的に改善した。

本研究の目的が、腫瘍抗原蛋白質由来の HLA 結合性ペプチドを同定し、これをワクチンとして免疫療法に利用することであることに鑑みて、まずは *in silico* による HLA 結合性ペプチドの予測が妥当なものであるか以下の方法により検討した。

申請者がゲノムワイド cDNA マイクロアレイ解析により同定した TAA について、上記コンピューターアルゴリズムが予測する、日本人に多く認められる HLA 分子に結合する TAA ペプチドについて、がん細胞を破壊できるヒト CTL を誘導できるかどうか検討した。具体的には、予測されたペプチドを合成しこれらを HLA クラス I-Tgm に免疫して、HLA クラス I 拘束性マウス CTL を誘導できるペプチドを同定し、さらにこれらのペプチドで健常人あるいは、がん患者の末梢血単核細胞を刺激して、当該 HLA クラス I と TAA を共に発現するがん細胞を破壊できるヒト CTL を誘導できるか検討した。

日本人で頻度が高い HLA クラス II 分子に結合する TAA 由来のペプチドを推定して合成し、ヒト末梢血中の CD4<sup>+</sup>T 細胞を刺激することにより、Th1 細胞を誘導できるかどうか検討した。さらに、これらの Th1 細胞が樹状細胞の存在下に、組換え TAA に対して免疫応答を示すことを確認し、このような Th1 細胞が腫瘍免疫を担いどうかどうか検討した。

以上の検討の結果、*in silico* により推定されたペプチドの多くが当該 HLA に結合し、期待された TAA 特異性を示す CTL や Th1 細胞を誘導したことから、本研究では以下、ワクチンとして利用可能な HLA 結合性 TAA 由来

ペプチドを、全て *in silico* により推定することとした。

TAA 由来の比較的短いペプチド short peptide (SP) を投与するペプチドワクチン療法は、がん細胞を直接殺傷する CTL を誘導するが、十分な奏効は得られないことがある。そこで TAA 特異的 CTL と Th1 細胞の併用による抗腫瘍効果について検討するため、Th1 細胞を誘導可能な long peptide (LP) のうち、HLA クラス I 拘束性で、がん細胞を傷害する CTL を誘導可能な SP のアミノ酸配列を内包するペプチドを合成し、SP 単独との CTL 誘導効率の比較を行った。

HLA-DR4 Tgm を作成し、HLA-DR4 結合性が予測された LP が *in vivo* で Th1 細胞応答を誘導できるか否か、またその至適な免疫方法について検討した。

#### 4. 研究成果

コンピューターアルゴリズムを用いて、申請者らが同定した新規がん関連抗原 KIF20A、IMP3、CDC45L について、日本人集団で頻度が高い HLA クラス I 分子である HLA-A2 あるいは A24 に結合するペプチドを予測・合成した。これらを用いて健康人あるいはがん患者の末梢血単核細胞を刺激したところ、当該 HLA クラス I と TAA を共に発現するがん細胞を破壊する、ヒト CTL を誘導可能なペプチドを複数同定した。その一部については、進行性口腔がん患者を対象として、がん免疫療法の臨床第 1 相試験を開始し、一部の患者で生存期間の延長を認める奏功が観察された。

同様にコンピューターアルゴリズムを用いて、日本人で頻度が高い HLA クラス II 分子に結合する TAA 由来のペプチドを推定して合成し、ヒト末梢血中の CD4<sup>+</sup>T 細胞を刺激することにより、Th1 細胞を誘導できるものを複数同定した。

以上の結果から、*in silico* により推定されたペプチドの全てではないにしても、その多くが対象とする HLA に結合し、CTL あるいは Th1 細胞を誘導することが明らかとなったことから、複数の腫瘍関連抗原に由来し、多様な HLA 分子に結合する多数の CTL あるいは Th1 細胞エピトープペプチドの同定には、*in silico* により推定されたものの中から絞り込む方が効率がよいと判断された。

コンピューターアルゴリズムにより推定された、日本人で頻度が高い HLA クラス II 分子に結合するがん関連抗原 CDCA-1 および KIF-20A に由来するペプチドで、これらに特異的な Th1 細胞を誘導可能な long peptide (LP) のうち、すでに申請者らが同定した HLA-A2 あるいは A24 拘束性で、がん細胞を傷害する CTL を誘導可能な SP のアミノ酸配列を内包するものが、Th1 細胞のみならず樹状細胞による交差抗原提示を介して、CTL をも活性化できることを発見した。さらにこのような LP を HLA-A2/A24- Tgm に免疫したところ、SP 単独よりも CTL の誘導効率が高い LP が存在し、がん免疫療法における LP の有用性を示した。また 3 種類の TAA 由来 SP の免疫療法を受けた口腔がん患者において、

免疫療法後に CDCA1-LP および KIF20A-LP 特異的 Th 細胞の免疫応答の、有意な増強が観察された。

肝細胞がんを高発現するがん胎児性抗原である Glypican-3 (GPC3) のアルゴリズム解析により、日本人で頻度が高い HLA クラス II 分子に結合すると推定された GPC3-LP のうち、申請者らが同定したがん細胞を傷害する HLA-A2 あるいは A24 拘束性 CTL を誘導する GPC3-SP を内包するものを含め 5 種類合成した。全ての GPC3-LP が Th1 細胞を誘導し、抗原提示に関わる HLA クラス II 分子を特定した。誘導した Th1 細胞は、GPC3 蛋白質を負荷した樹状細胞に反応し、これらの LP が GPC3 蛋白質が分解されて産生されることを証明した。

さらに、ヒト T 細胞の *in vitro* 培養系ならびに HLA-A2 トランスジェニックマウスの *in vivo* 免疫応答系を利用して、Th1 細胞のみならず樹状細胞による交差抗原提示により、CTL をも活性化できる GPC3-LP を 1 種類同定した。また健康人のみならず肝細胞がん患者の末梢血中に、GPC3-LP 特異的 Th1 細胞が存在し、これらが GPC3-SP ワクチンを頻回接種した患者で著明に増加し、これが生存期間の著明な延長と強く相関することを発見した。

*In silico* で HLA-DR4 結合性が推定された TAA-LP のほとんどは、HLA-DR4 Tgm に免疫することにより、LP 特異的な Th1 細胞を誘導できた。予想外なこととして、作製した HLA-DR4 Tgm のホモ接合体は大腸上皮細胞に HLA-DR4 を強く発現し、重篤な潰瘍性大腸炎を自然発症した。さらに、その病態には腸内細菌の存在、IgA 産生の亢進、IL-6 依存性や Th17 細胞の誘導などの、免疫学的要因が関与することを見出した。

#### 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 18 件)

1. Yoshitake, Y., Nishimura, Y., Nakamura Y., Shinohara, M. A clinical trial of multiple peptides vaccination for advanced head and neck cancer patients induced immune responses and prolonged OS. **OncoImmunology**, in press. 査読有
2. Nishimura, Y., Tomita, Y., Yuno, A., Yoshitake, Y., Shinohara, M. Cancer immunotherapy using novel tumor-associated antigenic peptides identified by genome-wide cDNA microarray analyses. **Cancer Science**, 106: 505-511, 2015. DOI: 10.1111/cas.12650 査読有
3. Yoshitake, Y., Fukuma, D., Yuno, A., Hirayama, M., Nakayama, H., Tanaka, T., Nagata, M., Takamune, Y., Kawahara, K., Nakagawa, Y., Yoshida, R., Hirose, A., Ogi, H., Hiraki, A., Jono, H., Hamada, A., Yoshida, K., Nishimura, Y., Nakamura, Y., Shinohara, M. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS.

- Clinical Cancer Research**, 21:312-321,2015.  
DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0202 査読有
4. Tomita, Y., Yuno, A., Tsukamoto, H., Senju, S., Kuroda, Y., Hirayama, M., Imamura, Y., Yatsuda, J., Sayem, M. A., Irie, A., Hamada A., Jono, H., Yoshida, K., Tsunoda, T., Daigo, Y., Kohrogi, H., Yoshitake, Y., Nakamura, Y., Shinohara, M., Nishimura, Y. Identification of immunogenic LY6K long peptide encompassing both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell epitopes and eliciting CD4<sup>+</sup> T-cell immunity in patients with malignant disease. **OncoImmunology** 3: e28100, 2014.  
DOI:10.4161/onci.28100 査読有
  5. Kusano, S., Kukimoto-Niino, M., Satta, Y., Ohsawa, N., Uchikubo-Kamo, T., Wakiyama, M., Ikeda, M., Terada, T., Yamamoto, K., Nishimura, Y., Shirouzu, M., Sasazuki, T., Yokoyama, S. Structural basis for the specific recognition of the major antigenic peptide from the Japanese cedar pollen allergen Cry j1 by HLA-DP5. **J. Mol. Biol.** 426:3016-3027, 2014.  
DOI:10.1016/j.jmb.2014.06.020 査読有
  6. Ueda, S.\*, Oryoji, D.\*, Yamamoto K.\*, Noh, J.Y., Okamura, K., Noda, M., Kashiwase, K., Kosuga, Y., Sekiya, K., Inoue, K., Yamada, H., Oyamada, A., Nishimura, Y., Yoshikai, Y., Ito, K., Sasazuki, T. (\*equal contribution); Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. **J. Clin Endocrinol. Metab.** 99: E379-383, 2014.  
DOI:10.1210/jc.2013-2841 査読有
  7. Inaguma, Y., Akahori, Y., Murayama, Y., Shiraishi, K., Tsuzuki-Iba, S., Endoh, A., Tsujikawa, J., Demachi-Okamura, A., Hiramatsu, K., Saji, H., Yamamoto, Y., Yamamoto, N., Nishimura, Y., Takahashi, T., Kuzushima, K., Emi, N., and Akatsuka, Y. Construction and molecular characterization of a T-cell receptor-like antibody and CAR-T cells specific for minor histocompatibility antigen HA-1H. **Gene Therapy** 3:e1-10, 2014.  
DOI:10.1038/gt.2014.30 査読有
  8. Sawada, Y., Komori, H., Tsunoda, Y., Shimomura, M., Takahashi, M., Baba, H., Ito, M., Saito, N., Kuwano, H., Endo, I., Nishimura, Y., Nakatsura, T. Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer. **Oncology Reports** 31:1051-1058, 2014.  
DOI:10.3892/or.2013.2941 査読有
  9. Tomita, Y., Yuno, A., Tsukamoto, H., Senju, S., Yoshimura, S., Osawa, R., Kuroda, Y., Hirayama, M., Irie, A., Hamada, A., Jono, H., Yoshida, K., Tsunoda, T., Kohrogi, H., Yoshitake, Y., Nakamura, Y., Shinohara, M. and Nishimura, Y.; Identification of CDCA1 long peptides bearing both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell epitopes: CDCA1-specific CD4<sup>+</sup> T-cell immunity in cancer patients. **Int. J. Cancer** 134, 352–366, 2014.  
DOI:10.1002/ijc.28376 査読有
  10. Tomita, Y.\*, Yuno, A.\*, Tsukamoto, H., Senju, S., Kuroda, Y., Hirayama, M., Irie, A., Kawahara, K., Yatsuda, J., Hamada, A., Jono, H., Yoshida, K., Tsunoda, T., Kohrogi, H., Yoshitake, Y., Nakamura, Y., Shinohara, M., Nishimura, Y. (\*equal contribution) Identification of promiscuous KIF20A long peptides bearing both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell epitopes: KIF20A-specific CD4<sup>+</sup> T-cell immunity in patients with malignant tumor. **Clin. Cancer Res.** 19: 4508-4520, 2013.  
DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-019 査読有
  11. Tomita, Y., Nishimura, Y. [Author's view] Long peptides-based cancer immunotherapy targeting both tumor antigen-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. **OncoImmunology** 2: e25801-25803, 2013.  
DOI:10.4161/onci.25801 査読有
  12. Yatsuda, J.\*, Irie, A.\*, Harada, K., Michibata, Y., Tsukamoto, H., Senju, S., Tomita, Y., Yuno, A., Hirayama, M., Sayem, M. A., Takeda, N., Shibuya, I., Sogo, S., Fujiki, F., Sugiyama, H., Eto, M., Nishimura, Y. (\*equal contribution); Establishment of *HLA-DR4* transgenic mice for the identification of CD4<sup>+</sup> T cell epitopes of tumor-associated antigens. **PLOS ONE** 8:e84908, 2013.  
DOI:10.1371/journal.pone.0084908 査読有
  13. Tomita, Y., Imai, K., Senju, S., Irie, A., Inoue, M., Hayashida, Y., Shiraishi, K., Mori, T., Daigo, Y., Tsunoda, T., Ito, T., Nomori, H., Nakamura, Y., Kohrogi, H., Nishimura, Y. A novel tumor-associated antigen, cell division cycle 45-like can induce cytotoxic T lymphocytes reactive to tumor cells. **Cancer Science** 102: 697-705, 2011.  
DOI:10.1111/j.1349-7006. 2011.01865.x 査読有
  14. Tomita, Y., Harao, M., Senju, S., Imai, K., Hirata, S., Irie, A., Inoue, M., Hayashida, Y., Yoshimoto, K., Shiraishi, K., Mori, T., Nomori, H., Kohrogi, H., Nishimura, Y. Peptides derived from human insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein 3 can induce human leukocyte antigen-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes reactive to cancer cells. **Cancer Science** 102: 71-78, 2011.  
DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01780.x 査読有
  15. Imai, K., Hirata, S., Irie, A., Senju, S., Ikuta, Y., Yokomine, K., Harao, M., Inoue, M., Tomita, Y., Tsunoda, T., Nakagawa, H., Nakamura, Y., Baba, H., Nishimura, Y. Identification of HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel tumor-associated antigen, KIF20A, overexpressed in pancreatic cancer.

- Brit. J. Cancer** 104: 300-307, 2011.  
DOI:10.1038/sj.bjc.6606052 査読有
16. Senju, S., Hirata, S., Motomura, Y., Fukuma, D., Matsunaga, Y., Fukushima, S., Matsuyoshi, H., Nishimura, Y. Pluripotent stem cells as source of dendritic cells for immune therapy. **Int. J. Hematol.** 91:392-400, 2010.  
DOI:10.1007/s12185-010-0520-1 査読有
  17. Yokomine, K., Senju, S., Nakatsura, T., Irie A., Hayashida, Y., Ikuta, Y., Harao, M., Imai, K., Baba, H., Iwase, H., Nomori, H., Takahashi, K., Daigo, Y., Tsunoda, T., Nakamura, Y., Sasaki, Y., Nishimura, Y. The Forkhead Box M1 Transcription Factor as a candidate of target for anti-cancer immunotherapy. **Int. J. Cancer**, 126:2153-2163, 2010.  
DOI:10.1002/ijc.24836 査読有
  18. Inoue, M., Senju, S., Hirata, S., Ikuta, Y., Hayashida, Y., Irie, A., Harao, M., Imai, K., Tomita, Y., Tsunoda, T., Furukawa, Y., Ito, T., Nakamura, Y., Baba, H., Nishimura, Y. Identification of SPARC as a candidate target antigen for immunotherapy of various cancers. **Int. J. Cancer** 127:1393-1403, 2010.  
DOI:10.1002/ijc.25160 査読有
- [学会発表] (計 17 件)
1. Nishimura, Y. Long peptide-based cancer immunotherapy targeting both tumor antigen-specific CTLs and Th1 cells. 12th CIMT (Cancer Immunotherapy) Annual Meeting, Rheingold Halle Congress Center (Mainz), May 6, 2014, Germany
  2. Nishimura, Y. Cancer Immunotherapy Using Novel Tumor-associated Antigenic Peptides and Human iPS Cell-derived Dendritic Cells. 45th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Palace Hotel Tokyo (Tokyo), November 20, 2014, Japan
  3. Nishimura, Y. Promiscuous oncoantigenic long peptides activating both tumor-reactive Th1 cells and CTLs. 第 18 回日本がん免疫学会総会、2014 年 7 月 30 日、ひめぎんホール (愛媛県松山市)
  4. 入江厚、道端弥生、久保多津子、今村隆寿、矢津田旬二、竹田直樹、荒木喜美、江藤正俊、澁谷功、十河真司、西村泰治 HLA-DR4 トランスジェニックマウスのホモ接合体のリンパ組織形成不全と大腸炎および肺炎の発症、第 23 回日本組織適合性学会大会、2014 年 9 月 14 日、長崎大学医学部・坂本キャンパス (長崎市)
  5. Irie, A., Michibata, Y., Kubo, T., Imamura, T., Takeda, N., Araki, K., Shibuya, I., Sogo, S., Nishimura, Y. Novel HLA-DR4 transgenic mice that develop severe colitis and pneumonia with serious defects in lymphoid organs. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会、2014 年 12 月 10 日、京都国際会議場 (京都市)
  6. Irie, A. Novel HLA-DR4 transgenic mice that spontaneously develop colitis with serious defects in lymphoid organs. Kyoto T Cell Conference The 6<sup>th</sup> International Workshop, Shiran-Kaikan (Kyoto University), June 3-7, 2013
  7. Irie, A. Novel HLA-DR transgenic mice that spontaneously develop colitis with serious defects in lymphoid organs. 15<sup>th</sup> International Congress of Immunology, MiCo Milano Congressi, Italy, August 26, 2013
  8. Tomita, Y., Yuno, A., Tsukamoto, H., Yoshitake, Y., Tsunoda, T., Nakamura, Y., Shinohara, M., Nishimura, Y. Tumor-associated antigen-specific CD4<sup>+</sup> T-cell immunity augmented by CTL-epitopes vaccination in patients. 15<sup>th</sup> International Congress of Immunology, MiCo Milano Congressi, Italy, August 24, 2013
  9. Nishimura, Y., Nakatsura, T., Nakamura, Y., and Senju, S. Cancer immunotherapy using ideal tumor-associated antigenic peptides and human iPS cell-derived dendritic cells (Best Abstract Oral presentation) The 16th International HLA and Immunogenetics Conference, BT Convention Centre, Liverpool, UK. June 2<sup>nd</sup>, 2012.
  10. 西村泰治 T 細胞による HLA・ペプチド複合体の識別: その基礎と臨床医学への応用、フォーサム 2012 横浜 (第 49 回日本眼感染症学会、第 46 回日本眼炎症学会、第 55 回日本コンタクトレンズ学会総会、第 1 回日本涙道・涙液学会) 2012 年 7 月 15 日、パシフィコ横浜 (横浜市)
  11. 入江厚、矢津田旬二、道端弥生、原田久美子、竹田直樹、澁谷功、十河真司、藤木文博、杉山治夫、西村泰治 HLA-DR4 拘束性 CD4<sup>+</sup>Th 細胞に抗原提示機能を有する HLA-DR4 トランスジェニックマウスの樹立、第 21 回日本組織適合性学会大会、2012 年 9 月 16 日、明治大学・駿河台キャンパス (東京都)
  12. 西村泰治 がん免疫療法: 基礎から臨床への橋渡し研究、第 32 回癌免疫外科研究会、2011 年 5 月 19 日、和歌山マリーナシティロイヤルパインズホテル (和歌山市)
  13. 西村泰治、中面哲也、富田雄介、中村佑輔、千住覚 理想的な癌抗原と ES/iPS 細胞を利用した癌免疫療法の開発、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 (名古屋市)
  14. 西村泰治、中面哲也、富田雄介、中村佑輔、千住覚 HLA 多型に基づく、がん免疫療法・個別化医療の実践、第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会、2011 年 11 月 10 日、幕張メッセ (千葉市)
  15. 入江厚、矢津田旬二、道端弥生、原田久美子、富田雄介、竹田直樹、杉山治夫、澁谷功、十河真司、西村泰治 抗原提示機能を

有するHLA-DR4を発現するトランスジェニックマウスの樹立、日本免疫学会総会・学術集会、2011年11月27日、幕張メッセ（千葉市）

16. Irie, A., Harada, K., Araki, N., Nishimura, Y. Protein Kinase D2 regulates protein phosphatase 2A (PP2A) activity through phosphorylation of Ser171 of a PP2A inhibitor, SET, in human T cells. 第14回国際免疫学会、2010年8月23日、神戸国際会議場（神戸市）
17. 西村泰治、理想的ながん抗原を標的とするがん免疫療法の開発、第14回日本がん免疫学会総会、2010年7月22日、KKRホテル熊本（熊本市）

〔図書〕（計6件）

1. 湯野晃・富田雄介・西村泰治、CTLとTh1細胞を同時に活性化できるがん抗原ペプチドワクチン療法の開発、がん分子標的治療12巻（メディカルレビュー社）2014年、65～70頁
2. 富田雄介・西村泰治、cDNAマイクロアレイ解析とHLAトランスジェニックマウスを利用した理想的な腫瘍抗原ペプチドワクチン療法の開発、医学のあゆみ244巻（医歯薬出版株式会社）2013年、785～793頁
3. 千住覚・富田雄介・入江厚・西村泰治、HLA多型を考慮したがん免疫療法の開発、血液フロンティア23巻（医薬ジャーナル社）2013年、1081～1089頁
4. 塚本博丈・西村泰治、T細胞を介した抗腫瘍免疫応答、実験医学<増刊>31巻（羊土社）2013年、1856～1863頁
5. 塚本博丈・西村泰治、MHCの構造と機能<標準免疫学第3版>（医学書院）2013年、472頁
6. 入江厚・西村泰治、抗原提示メカニズム<標準免疫学第3版>（医学書院）2013年、472頁

〔産業財産権〕

出願状況（計7件の内3件を記載）

- 1.名称：GPC3 epitope peptides for Th1 cells and vaccines containing the same  
発明者：西村泰治、富田雄介、大沢龍司  
権利者：オンコセラピー・サイエンス社  
種類：特許  
番号：PCT/JP 2014-258759  
出願年月日：2014年12月9日  
国内外の別：国際出願
- 2.名称：CDCA1 epitope peptides for Th1 cells and vaccines containing the same  
発明者：西村泰治、富田雄介、大沢龍司  
権利者：オンコセラピー・サイエンス社  
種類：特許  
番号：PCT/JP 2013/004244  
出願年月日：2013年7月9日  
国内外の別：国際出願

- 3.名称：KIF20A epitope peptides for Th1 cells and vaccines containing the same  
発明者：西村泰治、富田雄介、大沢龍司  
権利者：オンコセラピー・サイエンス社  
種類：特許  
番号：PCT/JP 2013/004248  
出願年月日：2013年7月9日  
国内外の別：国際出願

取得状況（計16件のうち2件を記載）

- 1.名称：IMP-3 Oligopeptides and vaccines including the same  
発明者：西村泰治、原尾美智子、角田卓也、中村祐輔  
権利者：オンコセラピー・サイエンス社  
種類：特許  
番号：2010327878  
出願年月日：2010年11月30日  
取得年月日：2015年3月5日  
国内外の別：国際取得
- 2.名称：RAB6KIFL/KIF20A epitope peptides and vaccines containing the same  
発明者：西村泰治、今井克憲、中村祐輔、角田卓也  
権利者：オンコセラピー・サイエンス社  
種類：特許  
番号：2655361  
出願年月日：2009年10月15日  
取得年月日：2014年10月7日  
国内外の別：国際取得

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.immgenet.jp/>

#### 6. 研究組織

研究代表者

西村泰治（NISHIMURA, Yasuharu）

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：10156119

研究分担者

入江厚（IRIE, Atsushi）

熊本大学・大学院生命科学研究部・講師

研究者番号：30250343