

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02872

研究課題名(和文) 難治性腫瘍に対する非自己ステルス細胞を用いた細胞療法の開発

研究課題名(英文) Development of cell therapy for patients with tumors utilizing allogeneic stealth T cells

研究代表者

池田 裕明 (IKEDA, Hiroaki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：40374673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では腫瘍に対するT細胞輸注療法及び移植医療において非自己リンパ球を利用可能にする技術開発を行った。ベータ2ミクログロブリンに対するCRISPR/Cas9システム及び独自開発のsiRNAを組み込んだレトロウイルスベクターを用いて、MHC class I発現を抑制しかつHLA-E分子強制発現させるとCD8陽性T細胞及びNK細胞による細胞障害性に対して抵抗性を示すことを確認し、高度な「ステルスT細胞」作成に成功した。同様な方法により、免疫系に認識されにくい肝細胞株の作成に成功し、免疫抑制剤に頼らない次世代の移植医療の開発に繋がる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、がんのT細胞療法において非自己のリンパ球を用いる可能性が示された。このことにより、タイムリーに安価で有効性が高い「オフザセルフ」のT細胞療法が提供可能になることを意味し、多くのがん患者が有効ながん免疫療法の恩恵を受ける可能性を示している。このことは現在有効な治療法が確立していないがん患者の救済になると共に、医療費を抑え医療経済に貢献することが期待される。また、本研究は移植医療においては免疫抑制剤の使用を減らしながら移植片の拒絶を防ぐ可能性を示しており、本研究の技術を応用することによって移植を受ける患者が長期に健康を維持することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop cell therapy that utilize allogeneic cells for cancer immunotherapy as well as transplantation medicine. Using CRISPER/Cas 9 system or novel retrovirus vector with siRNA, we successfully silenced MHC class I and enforced the expression of HLA-E in allogeneic T cells, resulting in effective escape from the attack from CD8+ T cells as well as NK cells. These T cells were suggested to be highly stealth allogeneic T cells for cancer immunotherapy. Similar results were observed when we utilized a hepatocyte cell line. These data suggests that our technology here is a promising strategy for transplantation medicine with reduced immunosuppressive drugs.

研究分野：医学、腫瘍免疫学、細胞療法学、遺伝子治療学

キーワード：細胞療法 遺伝子治療 がん 移植 非自己細胞 TCR MHC

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 難治性腫瘍に対する有効な新規治療法としてがん免疫療法が大きく期待されている。免疫チェックポイント阻害療法抵抗性がん患者に対してさらに有効性を示しうる免疫療法の一つとして、体外でがん反応性の T 細胞を調整 / 拡大培養して輸注する T 細胞療法が大きく注目されている。CD19 抗原を認識するキメラ抗原受容体遺伝子の導入 T 細胞である CD19-CAR-T 療法が小児及び若年成人の急性リンパ球性白血病に対する極めて有効な治療法 (CR 率約 90%) として 2017 年 8 月 30 日に FDA に承認された。腫瘍抗原に対する TCR 遺伝子導入 T 細胞の輸注療法である TCR-T 療法も固形腫瘍に対する有効性が臨床試験で示されつつあり、代表者らは TCR-T 療法臨床試験を実施する先導的なグループである。

(2) しかしながら、これら T 細胞療法はこれまで患者自身の T 細胞の利用に限られてきた。自己細胞の利用は採取可能な T 細胞の数と質の制限を受け、また調整から投与までに長期間を要す為に適用患者が限られ、有効性と汎用性を阻んでいる。多くの患者に有効な抗原受容体改変 T 細胞療法を届ける方法の確立が本領域の喫緊の課題であり、非自己 T 細胞の利用は効果的な一つの解決法として期待されている。その際、宿主組織傷害と輸注細胞の拒絶を抑制する技術が必要と考えられる。

(3) 代表者らは、腫瘍抗原特異的な TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターにより体外で患者リンパ球に遺伝子導入し患者に輸注する治療法を開発し、食道癌、滑膜肉腫等の上皮性癌を対象に医師主導治験を実施し、その過程で T 細胞の内因性 TCR の発現を抑制する siRNA を搭載したベクター (siTCR ベクター) を独自に開発した。本ベクターを用いると遺伝子導入 T 細胞は非自己への反応性を失い GVHD 発症を抑えることを見出した。さらに CRISPR/Cas9 による  $\beta 2$  ミクログロブリンのゲノム編集により輸注 T 細胞の MHC 発現を消去する方法を樹立し、TCR/MHC を持たず、宿主に排除されにくい「ステルス T 細胞」作成に成功し、ステルス T 細胞は非自己の T 細胞による認識を逃れ、拒絶されにくいことを示した。

### 2. 研究の目的

(1) MHC を失うと T 細胞による認識と攻撃を受けないが、NK 細胞に対する感受性が上がる可能性も否定できない。そこで本研究では NK 刺激受容体のリガンドのゲノム編集、NK 抑制受容体リガンドの強制発現、NK 細胞や T 細胞のエフェクター分子受容体等のゲノム編集を追加し、より高度のステルス T 細胞の開発を進め、腫瘍に対する T 細胞療法の汎用化に資することを目指す。

(2) さらに、このステルス化の技術を T 細胞以外の上皮細胞などの細胞種に拡大し、がん患者に対する移植治療の際に宿主の免疫ネットワークに認識されない「ステルス細胞」作成技術を開発することが可能と考える。現在の移植医療に於いては T 細胞の機能を抑制する免疫抑制剤投与が行われているが、免疫抑制剤の直接的な副作用や非特異的免疫抑制による感染症・発癌等が問題となっている。ステルス化技術を脾島細胞や心筋細胞等の T 細胞以外の細胞種にも応用し、免疫抑制剤に頼らない次世代の移植医療の開発を目指す。

(3) 以上の開発を通じて、非自己細胞拒絶に関わる T 細胞、NK 細胞を含めた宿主の免疫ネットワークを解析し、ステルス細胞性の要件を正確に明らかにすることを目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 代表者らがすでに作成してきた TCR<sup>hi</sup>/MHC<sup>hi</sup> 抗原受容体<sup>+</sup>であるヒト及びマウスの初期型ステルス T 細胞をベースにして、さらに NK 関連分子の遺伝子改変を行う。具体的には MICA 等の

NKG2D リガンドを CRISPR/Cas9 によってゲノム編集する。または HLA-E 分子を中心とした NK 抑制レセプターリガンドを発現レトロウイルスベクター導入により強制発現させる。これらは同時に CD8 陽性エフェクター T 細胞の抑制にも貢献すると期待される。以上により高度にステルス化した T 細胞を作成する。

(2) 作成した高度ステルス T 細胞について、非自己 T 細胞、非自己 NK 細胞との共培養により、非自己 T 細胞、NK 細胞の活性化をサイトカイン産生と増殖試験により評価する。また高度ステルス T 細胞に対する傷害性を細胞障害性試験により評価する。

(3) 代表者らが確立した、免疫不全 NOG マウスに腫瘍認識受容体遺伝子を導入したヒト T 細胞を輸注するインビボ評価系、及び近交系マウスに腫瘍認識受容体遺伝子を導入した異系統マウス T 細胞を輸注するインビボ評価系を用いて、T 細胞を輸注した際の宿主組織傷害及び宿主からの輸注 T 細胞拒絶の減弱を評価する。輸注 T 細胞の TCR、MHC、及び NK 関連分子の発現抑制の程度、輸注細胞のサブセット (CD4<sup>+</sup>T 細胞、CD8<sup>+</sup>T 細胞、抗原提示細胞等) さらに宿主の細胞群や宿主の前処置の影響等、非自己排除に関わる因子と共に宿主の免疫ネットワークを解析し、ステルス細胞性の要件を正確に明らかにする。その際に、T 細胞のマルチファンクショナル性を高感度の指標として用いる。以上により、高度ステルス T 細胞化した非自己の T 細胞を用いた抗原受容体改変 T 細胞療法の可能性を示す。

(4) 上記の技術を臍島細胞、心筋細胞等の T 細胞以外の細胞種に適用する。肝細胞、臍島細胞や長崎大学において筋切除を施行する患者で同意を得られた症例から得る初代筋細胞等を用いてステルス細胞を作成する。これらのステルス細胞と非自己 T 細胞、非自己 NK 細胞との共培養により、非自己細胞の反応性低下を確認する。代表者らが開発中であるヒト皮膚由来繊維芽細胞とステルス細胞との共培養で得られる細胞シートを作成し、免疫不全 NOG マウスに移植後、非自己 T 細胞、非自己 NK 細胞を輸注し、生体内における移植ステルス細胞の拒絶の低下を解析する。

#### 4. 研究成果

(1)  $\beta 2$  ミクログロブリンに対する CRISPR/Cas9 システムを用い MHC class I 発現を欠損させたヒトリンパ球を作成することに成功した。

(2) CRISPR/Cas9 には将来実用化の際に知財の問題が付随する。そこで、 $\beta 2$  ミクログロブリンに対する siRNA を用いて MHC class I の発現を抑制するレトロウイルスベクターを作成した。本 siRNA 搭載ベクターを用いることにより T 細胞の MHC class I の発現を有意に抑制することに成功した。特に PTA 製剤を用いて作成した  $\gamma\delta$  T 細胞に対して本 siRNA 搭載ベクターを導入したところ、 $\alpha\beta$  T 細胞に比較して極めて効率よくベクターが導入され、高効率に MHC class I の発現を抑制することに成功した。以上より、独自の siRNA を利用したウイルスベクターを用いて CRISPR/Cas9 の知財の問題を回避し、各種免疫ネットワークからの攻撃を回避する高度な「ステルス T 細胞」が作成可能となった。

(3) NK 細胞の抑制性受容体のリガンドである HLA-E 分子の強制発現系を構築した。HLA-E 遺伝子と  $\beta 2$  ミクログロブリン遺伝子をスペーサー配列で連結し、レトロウイルスベクターに組み込み融合分子として発現する系を構築した。293T 細胞にレトロウイルスベクターを感染させることにより効率よく HLA-E 分子を細胞表面に発現させることに成功した。またヒト末梢血由来リンパ球に同レトロウイルスを感染させることにより HLA-E 分子を細胞表面に発現させることに成功した。

(4) CRISPR/Cas9 システムを用いて MHC class I 発現を欠損させた後に HLA-E を強発現させたヒト末梢血リンパ球を作成した。すると非自己の NK 細胞による細胞障害性に対して抵抗性を示すことを確認した。以上より、MHC class I の発現欠損と HLA-E の強制発現を組み合わせることにより T 細胞のみならず NK 細胞等も含めた宿主の各種免疫ネットワークからの攻撃を回避する高度な「ステルス T 細胞」となることが明らかとなった。

(5) ゲノム編集技術を用いた移植細胞の MHC 発現抑制を目指し、 $\beta 2$  ミクログロブリンに対するガイド RNA を持った CRISPR-Cas9 を作成し、これをレンチウイルスベクターにてヒト肝細胞株 HEPG2 に感染させた。 $\beta 2$  ミクログロブリンの発現欠損により、MHC class I の発現を失う HEPG2 の作出に成功した。これらの細胞を MHC class I に対する抗体とビーズを用いて MHC class I 欠損株を純化し培養することに成功した。この MHC class I 欠損 HEPG2 細胞は CD8 陽性 T 細胞による認識を受けないことが示唆された。したがって、本研究で確立した技術は移植医療においても有効であり、免疫抑制剤に頼らない次世代の移植医療の開発に繋がる可能性を示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Dotsu Y, Fukuda M, Honda N, Gyotoku H, Kohno Y, Suyama T, Umeyama Y, Taniguchi H, Takemoto S, Yamaguchi H, Miyazaki T, Sakamoto N, Obase Y, Ikeda H, Ashizawa K, Mukae H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Dabrafenib and trametinib therapy in an elderly patient with non-small cell lung cancer harboring the BRAF V600E mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thorac Cancer	6. 最初と最後の頁 272-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Muraoka D, Situo D, Sawada SI, Akiyoshi K, Harada N, Ikeda H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Identification of a dominant CD8+ CTL epitope in the SARS-associated coronavirus 2 spike protein.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 7697-7701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2020.10.039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mikiya Ishihara, Shinichi Kageyama, Yoshihiro Miyahara, Takeshi Ishikawa, Shugo Ueda, Norihito Soga, Hiroaki Naota, Katsumi Mukai, Naozumi Harada, Hiroaki Ikeda, Hiroshi Shiku.	4. 巻 20
2. 論文標題 MAGE-A4, NY-ESO-1 and SAGE mRNA expression rates and co-expression relationships in solid tumours.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07098-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Naoko Imai, Isao Tawara, Makiko Yamane, Daisuke Muraoka, Hiroshi Shiku, Hiroaki Ikeda.	4. 巻 111
2. 論文標題 CD4+ T cells support polyfunctionality of cytotoxic CD8+ T cells with memory potential in immunological control of tumor.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1958-1968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14420	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishihara M, Tono Y, Miyahara Y, Muraoka D, Harada N, Kageyama S, Sasaki T, Hori Y, Soga N, Uchida K, Shiraishi T, Sato E, Kanda H, Mizuno T, Webster GA, Ikeda H, Katayama N, Sugimura Y, Shiku H.	4. 巻 69
2. 論文標題 First-in-human phase I clinical trial of the NY-ESO-1 protein cancer vaccine with NOD2 and TLR9 stimulants in patients with NY-ESO-1-expressing refractory solid tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 663-675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02483-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kakimoto T, Matsumine A, Kageyama S, Asanuma K, Matsubara T, Nakamura T, Iino T, Ikeda H, Shiku H, Sudo A.	4. 巻 17
2. 論文標題 Immunohistochemical expression and clinicopathological assessment of the cancer testis antigens NY-ESO-1 and MAGE-A4 in high-grade soft-tissue sarcoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 3937-3943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muraoka D, Seo N, Hayashi T, Tahara Y, Fujii K, Tawara I, Miyahara Y, Okamori K, Yagita H, Imoto S, Yamaguchi R, Komura M, Miyano S, Goto M, Sawada SI, Asai A, Ikeda H, Akiyoshi K, Harada N, Shiku H	4. 巻 129
2. 論文標題 Antigen delivery targeted to tumor-associated macrophages overcomes tumor immune resistance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1278-1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI97642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda S, Miyahara Y, Nagata Y, Sato E, Shiraishi T, Harada N, Ikeda H, Shiku H	4. 巻 13
2. 論文標題 Kageyama S. NY-ESO-1 antigen expression and immune response are associated with poor prognosis in MAGE-A4-vaccinated patients with esophageal or head/neck squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 35997-36011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akahori Y, Wang L, Yoneyama M, Seo N, Okumura S, Miyahara Y, Amaishi Y, Okamoto S, Mineno J, Ikeda H, Maki T, Fujiwara H, Akatsuka Y, Kato T, Shiku H	4. 巻 132
2. 論文標題 Antitumor activity of CAR-T cells targeting the intracellular oncoprotein WT1 can be enhanced by vaccination.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1134-1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-08-802926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara-Kuroda A, Kato T, Abiko T, Tsuchikawa T, Kyogoku N, Ichinokawa M, Tanaka K, Noji T, Hida Y, Kaga K, Matsui Y, Ikeda H, Kageyama S, Shiku H, Hirano S	4. 巻 53
2. 論文標題 Prognostic value of MAGEA4 in primary lung cancer depends on subcellular localization and p53 status.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 713-724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2018.4425	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasui K, Izumida M, Nakagawa T, Kubo Y, Hayashi H, Ito T, Ikeda H, Matsuyama T	4. 巻 501
2. 論文標題 MicroRNA-3662 expression correlates with antiviral drug resistance in adult T-cell leukemia/lymphoma cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 833-837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.04.159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tono Y, Ishihara M, Miyahara Y, Tamaru S, Oda H, Yamashita Y, Tawara I, Ikeda H, Shiku H, Mizuno T, Katayama N	4. 巻 16
2. 論文標題 Pertuzumab, trastuzumab and eribulin mesylate therapy for previously treated advanced HER2-positive breast cancer: a feasibility study with analysis of biomarkers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 14909-14921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24504	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada M, Tsuchikawa T, Kyogoku N, Abiko T, Miyauchi K, Takeuchi S, Kuwatani T, Shichinohe T, Miyahara Y, Kageyama S, Ikeda H, Shiku H, Hirano S	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinical Implications of CD4+CD25+Foxp3+Regulatory T Cell Frequencies After CHP-MAGE-A4 Cancer Vaccination.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1435-1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abiko T, Tsuchikawa T, Miyauchi K, Wada M, Kyogoku N, Shichinohe T, Miyahara Y, Kageyama S, Ikeda H, Shiku H, Hirano S	4. 巻 15
2. 論文標題 Serum immunoglobulin E response as a marker for unfavorable prognosis following cholesteryl pullulan-MAGE A4 vaccination	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 3703-3711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.7767	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seo N, Shirakura Y, Tahara Y, Momose F, Harada N, Ikeda H, Akiyoshi K, Shiku H	4. 巻 9
2. 論文標題 Activated CD8+ T cell extracellular vesicles prevent tumour progression by targeting of lesional mesenchymal cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-02865-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 HIROAKI IKEDA
2. 発表標題 Immune-related adverse events induced by T-cell adoptive immunotherapy using genetically engineered TCR-T cells
3. 学会等名 米国毒性学会2020学術総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 TCR遺伝子導入T細胞輸注療法の開発
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 遺伝子改変T細胞療法の新展開
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 教育セッション・がん研究入門コース 「癌免疫細胞療法の基礎と臨床」
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yosuke Dotsu, Daisuke Muraoka, Yudai Sonoda, Akira Asai, Hiroshi Mukae, Hiroaki Ikeda
2. 発表標題 Low molecular weight compound enhancing tumor antigen recognition through the augmentation of NF-κB signaling boosts tumor antigen-specific T cell infusion therapy.
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kiyoshi Yasui, Satomi Okada, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Daisuke Muraoka, Hiroshi Shiku, Susumu Eguchi, Hiroaki Ikeda
2. 発表標題 T細胞やNK細胞による拒絶反応、およびGVHDを回避しうる「ステルスT細胞」を用いたがん免疫療法の開発
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroaki Ikeda
2. 発表標題 Development of novel adoptive immunotherapy of cancer with gene-engineered T cells.
3. 学会等名 長崎大学・ライデン大学国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 TCR遺伝子導入T細胞を用いたがん免疫細胞治療
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Ikeda, Satomi Okada, Yoichi Koga, Daisuke Muraoka, Kiyoshi Yasui, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Hiroshi Shiku, Susumu Eguchi.
2. 発表標題 Development of Adoptive Cell Therapy with Allogeneic TCR Gene-modified “Stealth T cells” Deficient in Endogenous TCR and HLA Class I Molecules.
3. 学会等名 日本血液学会国際シンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 遺伝子改変T細胞 ーがんに対する免疫細胞療法の幕開けー
3. 学会等名 長崎大学第二内科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 個別化T細胞療法の開発
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安井 潔、岡田怜美、松村尚美、古賀洋一、岡本幸子、峰野純一、村岡大輔、珠玖 洋、江口 晋、池田裕明
2. 発表標題 非自己T細胞の利用を可能にする「ステルスT細胞」を用いたがん免疫療法の開発
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道津洋介、村岡大輔、園田祐大、浅井章良、迎 寛、池田裕明
2. 発表標題 低分子化合物による抗原認識能の向上作用の機構解明と大腸癌マウスモデルにおける腫瘍浸潤T細胞への影響の解析
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原 弘、奥村悟司、 藤井啓介、宮原慶裕、俵 功、 城 達郎、田中義正、池田裕明、珠玖 洋
2. 発表標題 成人T細胞白血病に対する新規HTLV-1 p40Tax特異的TCR遺伝子導入同種 / -T細胞輸注療法の開発研究
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 がん免疫療法の新展開～遺伝子改変T細胞療法の開発～
3. 学会等名 Kumamoto Dermatology Exhaustive Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikiya Ishihara, Shinichi Kageyama, Yoshihiro Miyahara, Takeshi Ishikawa, Shugo Ueda, Norihito Soga, Hiroaki Ikeda, Hiroshi Shiku.
2. 発表標題 PCR法によるMAGE-A4、NY-ESO-1およびSAGE抗原の腫瘍組織における発現
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Dotsu, Daisuke Muraoka, Yudai Sonoda, Akira Asai, Hiroshi Mukae, Hiroaki Ikeda.
2. 発表標題 低分子化合物による抗原認識能の向上作用の機構解明と大腸癌マウスモデルにおける腫瘍浸潤T細胞への影響の解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 がん免疫療法の挑戦 ～免疫チェックポイント阻害療法、細胞療法、そしてその先へ～
3. 学会等名 佐賀がん免疫療法セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 造血器腫瘍に対する免疫細胞療法の開発
3. 学会等名 第39回久米造血器腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 がん特異的T細胞を用いた細胞療法の開発
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 造血器腫瘍および固形腫瘍に対するTCR遺伝子導入リンパ球輸注療法の開発
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 がんに対するT細胞の輸注療法の臨床開発
3. 学会等名 第12回InVivo実験医学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 新規TCR遺伝子改変T細胞療法の臨床開発
3. 学会等名 第2回 AMED/A STAR 合同ワークショップ（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okada S, Muraoka D, Okamoto S, Mineno J, Shiku H, Eguchi S, Ikeda H
2. 発表標題 Development of TCR gene therapy with allogeneic “Stealth T cells” deficient in endogenous TCR and MHC class I molecules
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田怜美、安井 潔、岡本幸子、峰野純一、竹迫一任、珠玖 洋、江口 晋、池田裕明
2. 発表標題 内因性TCRおよびMHC発現の抑制により非自己T細胞の利用を可能にしたT細胞輸注療法の開発
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村岡大輔, 瀬尾尚宏, 林妙, 藤井啓介, 池田裕明, 秋吉一成, 原田直純, 珠玖 洋
2. 発表標題 腫瘍の細胞性免疫応答反応性を規定するマクロファージの分化機構の解明
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田裕明
2. 発表標題 Adoptive therapy with TCR-gene modified T cells for the treatment of patients with hematological malignancy and solid tumors
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥村 悟司, 加藤 琢磨, Wang Yizheng, 林 妙, 白倉 和子, 池田 裕明, 王 立楠, 宮原 慶裕, 田中 義正, 珠玖 洋
2. 発表標題 有望な遺伝子改変 T細胞を用いたがん免疫療法
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田 修吾, 宮原 慶裕, 永田 康浩, 佐藤 永一, 池田 裕明, 原田 直純, 珠玖 洋, 影山 慎一
2. 発表標題 腫瘍におけるNY-ESO-1発現と抗体反応はMAGE-A4ワクチン療法を受ける食道・頭頸部癌患者の予後不良を示す
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤堀 泰, 王 立楠, 米山 元裕, 瀬尾 尚宏, 奥村 悟司, 宮原 慶裕, 天石 泰典, 岡本 幸子, 峯野 純一, 池田 裕明, 真木 健裕, 藤原 弘, 赤塚 美樹, 加藤 琢磨, 珠玖 洋
2. 発表標題 Anti-tumor activity of CAR-T cells targeting the intracellular oncoprotein WT1 can be enhanced by vaccination
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計13件

1. 著者名 安井潔、池田裕明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 8
3. 書名 腫瘍内科 がん免疫における新規治療アプローチ 2 ) TCR-T細胞によるがん治療	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 週刊 医学のあゆみ 遺伝子改変T細胞療法	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 7
3. 書名 実験医学 非自己のリンパ球を用いたがん免疫療法の開発	



1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 自然科学社	5. 総ページ数 8
3. 書名 医学と薬学 TCR遺伝子改変細胞治療	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 7
3. 書名 BIO Clinica 免疫チェックポイント阻害剤の衝撃と、がん免疫療法のさらなる発展	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 7
3. 書名 実験医学 細胞輸注療法(TIL療法、TCR療法)	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 11
3. 書名 がん生物学 がん抗原	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 9
3. 書名 内科学書第9版 感染、免疫、アレルギー 2 免疫異常	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本血液学会	5. 総ページ数 7
3. 書名 臨床血液 造血器腫瘍および固形腫瘍に対するTCR遺伝子導入リンパ球輸注療法の開発	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 3
3. 書名 BIO CLINICA がん免疫療法の最前線	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 炎症と免疫 T細胞を用いた養子免疫療養 (TIL, TCR/CAR遺伝子導入T細胞)	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 別冊・医学のあゆみ がん免疫療法の躍進	

1. 著者名 池田裕明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 腫瘍内科 細胞輸注療法の現状と展望	

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 腫瘍医学分野 <a href="http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/m-oncology/">http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/m-oncology/</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------