

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09506

研究課題名(和文) 白血病に対する細胞免疫療法の最適化に向けて- T細胞ネットワークを輸注する-

研究課題名(英文) Therapeutic employment of leukemia-reactive CD4-CD8 T-cell network aiming at improved clinical efficacy.

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：白血病に対する臨床的に有効なT細胞受容体(TCR)遺伝子改変T細胞療法を確立する目的で、白血病幹細胞抗原WT1やAurora Kinase A特異的TCR遺伝子を導入したCD8陽性キラーT細胞とCD4陽性ヘルパーT細胞から成るT細胞ネットワークを輸注する方法を様々な角度から検討した。並行して、WT1特異的TCR遺伝子改変T細胞を用いた治療抵抗性急性骨髄性白血病を対象とする臨床試験も実施した。さらに、同治療法の拡大を目的に新規キメラ型抗原受容体(CAR)遺伝子改変T細胞を利用する細胞免疫療法の開発も行っている。

研究成果の概要(英文)：Aiming at a clinically effective gene-modified T-cell based adoptive immunotherapy against human leukemias, we multilaterally studied the leukemia reactive T-cell network comprising leukemia stem cell reactive T-cell receptor (TCR) gene modified CD8 killer T cells and CD4 helper T cells, targeting Wilms Tumor 1 (WT1) and Aurora Kinase A (AURKA). This study included a unique HLA class I restricted TCR gene-modified CD4 T cells and autologous transplantation using WT1-specific TCR gene-modified hematopoietic stem cells. In parallel, we conducted a clinical trial. Additionally, we also have developed a novel chimeric antigen receptor (CAR) gene-modified T cells, expressing affinity-increased CD16 which can employ anticancer monoclonal antibodies for target recognition, e.g., mogamulizumab against adult T cell leukemia. Furthermore, we are now developing a novel CAR gene which can recognize an epitope/HLA complex derived from cytoplasmic cancer antigens like as TCR-T cells.

研究分野：血液内科学、腫瘍免疫学、感染免疫学、造血幹細胞移植

キーワード：遺伝子細胞免疫療法 遺伝子改変T細胞 T細胞受容体遺伝子 キメラ型抗原受容体遺伝子 白血病幹細胞 抗腫瘍性T細胞ネットワーク 免疫記憶細胞

1. 研究開始当初の背景

がん抗原特異的 T 細胞受容体 (TCR) やキメラ型抗原受容体 (CAR) 遺伝子を導入したヒト T リンパ球を使う遺伝子・細胞免疫療法は米国を中心に数多くの臨床試験が行われ、その有効性と特徴的な有害事象が明らかにされて来た (Kalos M and June CH. *Immunity*.39(1).2013)。我々も、2013 年度から白血病抗原 WT1 特異的 TCR 遺伝子を導入した T 細胞を用いる急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群に対する臨床試験を実施している (UMIN000011519)。

これらの検討から、その臨床効果を規定する最も重要な条件として「**輸注された effector CD8<sup>+</sup> T 細胞が生体内で抗腫瘍活性を保持して長期間生存すること (persistence)**」が明らかにされた。対して、これまで遺伝子改変 CD8<sup>+</sup> T 細胞自体の標的応答性とそれに続く細胞分裂活性を高める遺伝子操作が専ら研究されて来た結果として、抗腫瘍効果が向上する一方で、致死的な有害事象も生じている (Corrigan-Curay J et al. *Mol Ther*. 22(9). 2014)。我々はこの問題に対して、ウイルス感染免疫が精緻な「**CD4<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup> T 細胞ネットワーク**」によって同一ウイルス感染を終生に渡って効果的に制御している点に着目して、より生理的で安全に臨床の有効性を高めることを目指して「**抗白血病性 T 細胞ネットワーク**」を利用する研究を続けている。予備的検討では、白血病抗原 WT1 特異的 CD8<sup>+</sup> T 細胞 (CTL) クローンから単離した TCR 遺伝子を導入して作成したユニークな HLA class I 拘束性 CD4<sup>+</sup> T 細胞が、白血病細胞を効果的に認識して「**抗白血病性 Th1-helper T 細胞**」として働き、同時に投与された同じ TCR 遺伝子を導入した effector CD8<sup>+</sup> T 細胞の persistence を延長して抗白血病効果を *in vivo* で増強した。

この結果から、我々は「**白血病反応性遺伝子改変 CD4<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup> T 細胞ネットワーク**」輸注は、より有効な細胞免疫療法となる可能性があると考えている。さらに、CD4<sup>+</sup> T 細胞サブセットを選択することで、それぞれ特徴ある helper 機能を積極的に有効活用できると予想された。そこで本研究では、Th1 細胞との可塑性を持ち life-span が長い Th17-CD4<sup>+</sup> T 細胞 (Muranski P. et al, *Blood*.121(13).2013) と同様に life-span が長く輸注後体内でユニークな動態を示す Th9-CD4<sup>+</sup> T 細胞 (Lu Y et al, *PNAS* 111(6), 2014) に注目して、「**新たな抗白血病人工 helper T 細胞**」の可能性を探索することとした。特に、*in vivo* persistence の向上に繋がる「**免疫記憶細胞**」、特に「**central memory 細胞**」と「**CD127<sup>+</sup> (hIL-7R $\alpha$ ) memory stem-like 細胞**」の誘導効果を検討することを旨とした。

2. 研究の目的

新たながん治療法として注目を集めている

「**遺伝子改変 T 細胞を用いるがんに対する細胞免疫療法**」の臨床の有効性は「**抗腫瘍活性を維持した輸注 T 細胞の長期生存**」に大きく依存し、現在も未解決の課題である。我々は、がん抗原特異的受容体遺伝子を導入する「**T 細胞サブセット**」に注目し「**抗白血病性 CD4<sup>+</sup> T 細胞と CD8<sup>+</sup> T 細胞**」からなる「**T 細胞ネットワーク**」を輸注する新たな細胞免疫療法を開発してその解決することを目的とした。

3. 研究の方法

HLA-A24 拘束性 WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子を siTCR ベクターを用いて導入した HLA class I 拘束性ヒト CD4<sup>+</sup> T 細胞を得る。これらから誘導した WT1 反応性 Th17-CD4<sup>+</sup> と Th9- CD4<sup>+</sup> T 細胞形質を **遺伝子プロファイリング、サイトカイン・ケモカイン産生、膜タンパク発現**、同一 TCR 遺伝導入 effector CD8<sup>+</sup> T 細胞の**抗腫瘍効果との相互作用**から比較検討する。予備検討では WT1 特異的免疫制御性 T 細胞 (Treg.) は誘導されなかった。次に抗原刺激したそれぞれの helper T 細胞によって effector CD8<sup>+</sup> T 細胞の WT1 反応性増殖、それに続く central memory/memory stem-like 細胞増幅効果を *in vitro* で検討する。次に、*in vivo* でルシフェラーゼ標識したヒト白血病細胞を移植した免疫不全マウスの治療実験を行い **抗白血病効果**、effector CD8<sup>+</sup> T 細胞の**生存期間**と *in vitro* での WT1 応答性、central memory/ memory stem-like 細胞動態を継続的に追跡する。この検討から、それぞれの人工 helper T 細胞が発揮する effector CD8<sup>+</sup> T 細胞の“**抗白血病活性**”と“**in vivo persistence**”向上効果における特性を明らかにする。次に、治療効果が見られたマウスに同一白血病細胞移植実験を行いリコール反応を見ることで、*in vivo* persistence を向上させた人工 CTL 細胞が、**記憶細胞化して抗白血病性免疫監視機構に寄与できるか否か**を検討する。平成 28 年度以降はヒト白血病細胞株 (K562-A24/CIITA) bulky mass (径 1cm 超) を形成した NOG マウスの治療実験を用いて effector CD8<sup>+</sup> T 細胞を疲弊 (PD-1, TIM3, LAG 陽転化) を検討する。この系を用いて「**免疫チェックポイント阻害**」作用が *in vivo* で**抗白血病性 CD4<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup> T 細胞相互作用**に干渉して、抗腫瘍活性の亢進だけでなく、**人工 CTL 細胞の central memory/memory stem-like 細胞形成にも促進的に働くかどうか**を検討する。これらの検討を通して、**輸注後に患者体内で“白血病幹細胞特異的免疫記憶細胞”を効果的に増幅維持できる体系化された細胞免疫療法の構築**に繋がる基礎データを得る。

4. 研究成果

本研究期間に、我々は難治性急性骨髄性白血病 (AML) / 骨髄異形成症候群 (MDS) に対して白血病抗原特異

的 T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子改変 T 細胞 (TCR-T 細胞) を用いる有効な養子免疫療法の開発を目指して様々な検討を行った。

第一に、本来 HLA class 2 拘束性に抗原を認識する CD4 T 細胞に内因性 TCR 抑制型レトロウイルスベクターを用いて HLA class 1 の HLA-A24 拘束性白血病抗原 WT1 特異的 TCR 遺伝子を導入した helper T 細胞 (WT1-siTCR/CD4 T 細胞) を作製して、WT1 特異的 CD4-CD8 T 細胞輸注 (混合比 2:1) が本治療の有効性を高めることを示した。並行して、難治性 AML/MDS に対して WT1-siTCR-T 細胞を用いる臨床試験 (UMIN 0001159) を実施し報告した。加えて、本研究の奏効例で新たな白血病抗原 KIF2c タンパクを認識する CD4 helper T 細胞を確認した (投稿準備中)。現在、再発難治性成人 T 細胞白血病 (ATL) を対象に、HLA-A2 拘束性・がん精巢抗原 NY-ESO-1 特異的 siTCR 遺伝子を導入した国内初のアロ siTCR-T 細胞を利用する第 I 相医師主導治験を進めている。

単一抗原特異的 TCR-T 細胞療法では、がん細胞免疫編集による免疫逃避から再発するリスクがある。異なる複数の抗原、特にがん幹細胞抗原特異的 TCR-T 細胞との組み合わせは一つの解決策となり得る。我々は、HLA-A2 拘束性・がん幹細胞抗原 Aurora Kinase A 特異的 siTCR-T 細胞の AML 幹細胞抑制効果を確認した。現在、白血病 driver 遺伝子変異を標的とする TCR-T 細胞開発を進めている。

加えて、キメラ型抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入 T 細胞 (CAR-T 細胞) との組み合わせも抗腫瘍効果の向上に寄与すると考えられる。そこで既存の治療用モノクローナル抗体を抗原認識に利用できる万能型 CD16 発現 CAR-T 細胞を開発し ATL 治療への応用を検討した。さらに、その標的が細胞表面抗原に限定される CAR-T 細胞の適応拡大を目的に、TCR-T 細胞の様に抗原・HLA 複合体を認識できる新たな CAR-T 細胞を、WT1/HLA-A24 複合体 (論文投稿中) と NY-ESO-1/HLA-A2 複合体を標的に開発を続けている。

これら全体を通じて、より臨床効果の高い様々な遺伝子改変 T 細胞ネットワーク輸注療法の可能性を探索している。

##### 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 23 件中主な 19 件)

- (1) Casey N, Fujiwara H, Azuma T, Murakami Y, Yoshimitsu M, Masamoto I, Nawa Y, Yamanouchi J, Narumi H, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M. An unusual, CD4 and CD8 dual-positive, CD25 negative, tumor cell phenotype in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. **Leukemia & Lymphoma** 査読あり, 2018. doi:10.1080/10428194.2018.1439168. (印刷中)
- (2) Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Suehiro Y, Choi I, Yoshimitsu M, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Kobayashi Y, Yamamoto K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Imada K, Kato K, Moriuchi Y, Yoshimura K, Takahashi T, Tobinai K, Ueda R. Follow-up of a randomized phase II study of chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: Impact on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **British Journal of Haematology** 査読あり 2018. doi: 10.1111/bjh.15123. (印刷中)
- (3) 丸田雅樹、谷本一史、藤原 弘: AML に対する免疫療法の可能性. **血液内科** 査読なし, 76(2), 2018, pp 216-221. <http://www.kahyo.com>
- (4) Tawara I, Kageyama S\*, Miyahara Y, Fujiwara H, Nishida T, Akatsuka A, Ikeda H, Tanimoto K, Terakura S, Murata M, Inaguma Y, Masuya M, Inoue N, Kidokoro T, Okamoto S, Tomura D, Chono H, Nukaya I, Mineno J, Naoe T, Emi N, Yasukawa M, Katayama N, Shiku H. Safety and persistence of WT1-specific T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with AML and MDS. **Blood** 査読あり, 2017, 130(18), pp1985-1994. doi: 10.1182/blood-2017-06-791202.
- (5) Ehrentraut S, Nagel S, Pommerenke C, Dirks WG, Quentmeier H, Kaufmann M, Meyer C, Zaborski M, Geffers R, Fujiwara H, Drexler HG, MacLeod RAF. Peripheral T-cell lymphoma cell line T8ML-1 highlights conspicuous targeting of PVRL2 by t(14;19)(q11.2;q13.3). **Haematologica** 査読あり, 2017, 102(9):e356-e359. doi: 10.3324/haematol.2017.168203.
- (6) Fujiwara H, Fuji S, Wake A, Kato K, Takatsuka Y, Fukuda T, Taguchi J, Uchida N, Miyamoto T, Hidaka M, Miyazaki Y, Tomoyose T, Onizuka M, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, Utsunomiya A and ATL working group of the Japanese Society of Hematopoietic Cell Transplantation. Dismal outcome of allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma, a Japanese nation-wide study. **Bone Marrow Transplantation** 査読あり, 2017, 52(3),pp484-488. doi: 10.1038/bmt. 2016. 313 .
- (7) Wang T, Lu Y, Polk A, Chowdhury P, Murga-Zamalloa C, Fujiwara H, Suemori K, Beyersdorf N, Hristov AC, Lim MS, Bailey NG, Wilcox RA. T-cell receptor signaling activates an ITK/NF- $\kappa$ B/GATA-3 axis in T-cell lymphomas facilitating resistance to chemotherapy. **Clinical Cancer Research** 査読あり, 2017, 23(10), pp2506-2515. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-16-1996.
- (8) 藤原 弘 : TCR/CAR 遺伝子導入 T 細胞を用いた血液腫瘍に対する養子免疫療法 **血液内科** 査読なし, 2017,74(1),pp24-30. <http://www.kahyo.com>
- (9) 藤原 弘, 丸田雅樹 : ATL に対する mogamulizumab 併用遺伝子修飾 T 細胞療法の可能性 **血液内科** 査読なし, 2017, 74(1),pp51-57. <http://www.kahyo.com>
- (10) Casey NP, Fujiwara H, Ochi T, Yasukawa M. Novel Immunotherapy for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: Targeting Aurora-A kinase. **Oncimmunology** 査読あり 2016, 5(11):e1239006, doi: 10.1080/2162402X.2016.1239006.
- (11) Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, Taira N, Abe Y, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Jo T, Ishizawa K, Tobinai K, Tsukasaka K, Ito S, Yoshimitsu M, Otsuka M, Ogura M, Shuichi Midorikawa S, Ruiz W, Ohtsu T. Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: ATLL-002. **Journal of Clinical Oncology** 査読あり, 2016, 34(34), pp4086-4093. doi:10.1200/JCO.2016.67.7732.
- (12) Casey NP, Fujiwara H, Tanimoto K, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. A Functionally superior second-generation vector expressing an Aurora Kinase-A-Specific T-Cell Receptor for Anti-Leukaemia Adoptive Immunotherapy. **PLoS One** 査読あり, 2016, 7;11(6):e0156896. doi: 10.1371/journal.pone.0156896.
- (13) Tanaka H, Fujiwara H, Ochi F, Tanimoto K, Casey N, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Sugiyama T, Barrett J, Yasukawa M. Development of engineered T cells expressing a chimeric CD16-CD3 $\zeta$  receptor to improve the clinical efficacy of mogamulizumab therapy against adult T cell leukemia. **Clinical Cancer Research** 査読あり, 2016, 22(17), pp 4405-4416. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-15-2714.
- (14) Najima Y, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Watanabe T, Ono R, Ochi T, Suzuki N, Fujiwara H, Ohara O, Shultz LD, Yasukawa M, Ishikawa F. Induction of WT1-specific human CD8+ T cells from human HSCs in HLA class I Tg NOD/SCID/IL2rgKO mice. **Blood** 査読あり, 2016, 127(6), pp722-34. doi: 10.1182/blood-2014-10-604777.
- (15) Fuji S, Fujiwara H, Nakano N, Wake A, Inoue Y, Fukuda T, Hidaka M, Moriuchi Y, Miyamoto T, Uike N, Taguchi J, Eto T, Tomoyose T, Kondo T, Yamanoha A, Ichinohe T, Atsuta Y, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Bone Marrow Transplantation** 査読あり, 2016, 51(2), pp205-211. doi: 10.1038/bmt.2015.265.
- (16) 谷本一史、藤原 弘 : がん抗原特異的 TCR を用いた細胞免疫療法 **臨床血液** 査読あり, 2016, 57(11), pp2355-2364. doi: 10.11406/rinketsu.57.2355
- (17) 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** 査読あり, 2015, 29(12), pp2393-2401. doi: 10.1038/leu.2015.155.
- (18) 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 y exploiting TCR chain centricity for the purpose of safe and effective antitumor TCR gene therapy. **Cancer Immunology Research** 査読あり, 2015, 3(9),pp1070-1081. doi: 10.1158/2326-6066. CIR - 14 - 0222.
- (19) Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. **British Journal of Haematology** 査読あり, 2015 169(5), pp672-682. doi: 10.1111/bjh.13338.

〔学会発表〕(計 59 件中主な 22 件)

<国際シンポジウム・招待講演>

(1) Fujiwara H. (招待講演)

Gene-modified T cell therapy for hematological malignancy: Current status and future prospective in Japan. The 8<sup>th</sup> JSH International Symposium, Japan, 2017.

(2) Fujiwara H., Tanimoto K, Tawara I, Masuya M, Miyahara Y, Nishida T, Murata M, Terakura S, Akatsuka Y, Ikeda H, Kageyama S, Nukaya I, Takesako K, Nobuyuki Emi N, Katayama N, Shiku H, Yasukawa M. (招待講演) Adoptive immunotherapy using WT1-specific T-cell receptor gene-modified lymphocytes for the treatment of patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. The 7<sup>th</sup> JSH International Symposium: Japan, 2016.

(3) Fujiwara H. (招待講演)

Clinical application of anti-CML immunity in the era of TKI therapy. Hematology Winter Symposium, Combined meeting of Hematology Society of Taiwan and Bone Marrow Transplantation Society of Taiwan. Taiwan 2016.

<国際学会一般演題>

(1) Maruta M, Ochi T, Tanimoto K, Azuma T, Fujiwara H., Yasukawa M.

Development of T-cell therapy by exploiting modified antibodies specific for A2/NY-ESO-1 for refractory myeloma.

The 59<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. USA, 2017.

(2) Maruta M, Ochi T, Fujiwara H., Yasukawa M. Strategically comprehensive immunotherapy utilizing modified antibody targeting NY-ESO-1 for myeloma. The 8<sup>th</sup> JSH International Symposium. Japan. 2017.

(3) Ochi T, Maruta M, Tanimoto K, Azuma T, Fujiwara H., Yasukawa M.

Development of immunotherapy for myeloma utilizing T cells redirected with modified antibodies specific for NY-ESO-1. The 36<sup>th</sup> Sapporo International Cancer Symposium. Japan. 2017.

(4) Fujiwara H., Tanimoto K, Maurta M, Takeuchi K, Azuma T, Yasukawa M.

Combined administration of gene-modified T cells expressing chimeric CD16-CD3 $\zeta$  receptors with mogamulizumab for the treatment of ATL. 18<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology, HTLV and Related Viruses Tokyo 2017. Japan, 2017.

(5) Fujiwara H., Tanimoto K, Ochi T, Kuzushima K, Yasukawa M.

Phase I/II clinical trial of Aurora kinase peptide vaccination for the treatment of refractory or relapsed acute myeloid leukemia. 43<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. France, 2017.

(6) Fujiwara H., Tanimoto K, Casey N, Azuma T, Takeuchi K, Kageyama S, Ikeda H, Okamoto S, Mineno J, Nishikawa H, Shiku H, Yasukawa M. Wilms Tumor 1 specific T-cell receptor gene-modified autologous lymphocytes displayed a transient clinical response in a patient with acute myeloid leukemia. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Spain, 2016.

(7) Tanimoto K, Fujiwara H., MD, Tawara I, Masuya M, Kageyama S, Nishida T, Murata M, Terakura S, Akatsuka Y, Ikeda H, Miyahara Y, Nukaya I, Takesako K, Emi N, Naoyuki Katayama N, Shiku H, Yasukawa M. Phase 1 clinical trial of adoptive immunotherapy for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome, using gene-modified autologous lymphocytes expressing WT1-specific T-cell receptor. The 58<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. USA, 2016.

(8) Fuji S, Fujiwara H., Nakano N, Wake A, Inoue Y, Fukuda T, Hidaka M, Moriuchi Y, Miyamoto T, Uike N, Taguchi J, Eto T, Tomoyose T, Kondo T, Yamanoha A, Ichinohe T, Atsuta Y, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. 41<sup>th</sup> Annual Meeting of European Society for Blood and Marrow Transplantation, Turkey, 2015.

(9) Fujiwara H., Ishida T, Nosaka K, Taira N, Abe Y, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Jo T, Ishizawa K, Tobinai K, Tsukasaki K, Ito S, Yoshimitsu M, Otsuka M, Ogura M, Midorikawa S, Ruiz W, Ohtsu T. Multicenter phase II study of lenalidomide in patients with relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma. 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, USA, 2015.

(10) Tawara I, Masuya M, Kageyama S, Nishida T, Terakura S, Murata M, Fujiwara H., Akatsuka Y, Ikeda H, Miyahara Y, Tomura D, Nukaya I, Takesako K, Emi N, Yasukawa M, Katayama N, Shiku H. Adoptive transfer of WT1-specific TCR gene-transduced lymphocytes in patients with

myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. USA, 2015.

(11) Casey N, Fujiwara H, Tanimoto K, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Targeting Aurora Kinase with a Superior T-Cell Receptor Gene-Transfer Vector. 57<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. USA, 2015.

<主な国内招待教育講演及びシンポジウム>

(12) Fujiwara H. Redirecting T cells towards epitope/HLA complexes for the treatment of hematological cancers. 第21回日本がん免疫学会総会 シンポジウム 1 “Immune Cell Engineering”, (招待講演) 千葉, 2017.

(13) Fujiwara H. Antileukemia adoptive immunotherapy using gene-modified T cells to express leukemia antigen-specific T-cell receptor. 第20回日本がん免疫学総会(シンポジウム)(招待講演), 大阪, 2016.

(14) Fujiwara H. Clinical study of novel adoptive immunotherapy using gene-modified autologous lymphocytes to express WT1 specific T-cell receptor against myeloid leukemia. 第22回日本遺伝子細胞治療学会学術集会(シンポジウム)(招待講演), 東京, 2016年.

(15) 藤原 弘. 治療抵抗性急性骨髄性白血病及び予後不良骨髄異形成症候群に対するWT1 特異的 TCR 遺伝子導入 T細胞療法・第I相臨床試験. 第8回血液疾患免疫療法学会学術集会(シンポジウム)(招待講演), 札幌, 2016

(16) 藤原 弘. 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(招待講演), 神戸, 2015.

(17) 藤原 弘. 白血病に対する遺伝子免疫細胞療法の新展開. 第77回日本血液学会学術集会 Meet the Expert 2.(招待講演) 金沢, 2015.

(18) Fujiwara H. Development of antileukemia adoptive immunotherapy using gene-modified T cells to express leukemia antigen-specific T-cell receptors. 第21回日本遺伝子治療学会学術集会 Symposium III(招待講演), 大阪, 2015.

(19) Fujiwara H. A new dimension of gene-modified T cell-based adoptive immunotherapy for the treatment of leukemia. 第74回日本癌学会学術総会 JCA-AACR Joint Symposia. (招待講演) 名古屋, 2015.

〔図書〕(計2件)

(1) 藤原 弘 他. 株式会社メディカルドゥ, 遺伝子医学 MOOK 31号「がん免疫療法-What's now and what's next?-」血液がんに

対するがん抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T細胞療法, 2017, 286.

(2) 藤原 弘 他, 医歯薬ジャーナル社, 「多発性骨髄腫 Updating」第9巻: 治療抵抗性の克服に向けて~第二世代 PI から次々世代薬まで~, 免疫療法 (4) TCR-engineered T cell 療法, 2016, 243.

〔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:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等  
愛媛大学医学系研究科血液・免疫・感染症内科学ホームページ:  
[www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.med1](http://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)

研究者番号:

(3) 連携研究者  
(なし)

研究者番号:

(4) 研究協力者  
(なし)