

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 ～ 2009

課題番号：17016071

研究課題名（和文） がんに対する免疫監視の分子機構の解明とその応用

研究課題名（英文） Molecular mechanism of cancer immunosurveillance  
and its application to cancer therapy

研究代表者

八木田 秀雄 (YAGITA HIDEO)

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：30182306

研究成果の概要（和文）：キラーT細胞やナチュラルキラー細胞によるがん細胞の認識と破壊の分子機序を明らかにし、これを模倣してがん細胞を破壊する抗 DR5 抗体療法を開発した。また、がんに対する免疫応答を増強する経路（CD40, CD27, 4-1BB など）、及び、逆に抑制する経路（CTLA-4, PD-1, B7-H3 など）を明らかにし、それらに対する活性化抗体あるいは阻害抗体を用いて、がんに対する免疫応答の新たな増強法を開発した。

研究成果の概要（英文）:By characterizing the molecular mechanism of tumor cell recognition and lysis by cytotoxic T cells and natural killer cells, we have developed the anti-DR5 therapy which mimics it. We have also developed novel strategies to augment anti-tumor immunity by using antibodies activating the immuno-stimulatory pathways (such as CD40, CD27, and 4-1BB) and those blocking the immuno-suppressive pathways (such as CTLA-4, PD-1, and B7-H3).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	14,900,000	0	14,900,000
2006 年度	14,900,000	0	14,900,000
2007 年度	14,900,000	0	14,900,000
2008 年度	14,900,000	0	14,900,000
2009 年度	14,900,000	0	14,900,000
総計	74,500,000	0	74,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基盤研究に基づく体系的がん治療

キーワード：がん・免疫・抗体療法・キラーT細胞・ナチュラルキラー細胞

## 1. 研究開始当初の背景

1960 年代に Burnet によって提唱された「自己の変異細胞（がん）に対する免疫系の監視（cancer immunosurveillance）」という概念は、長年にわたって懐疑的に扱われてきたが、ようやく最近になってその存在が実証されつつある。即ち、細胞生物学的あるいは分子生物学的な手法の進歩により、T 細胞によって認識される MHC クラス I あるいは MHC クラ

ス II 拘束性のがん抗原ペプチドが続々と同定され、多くの担がん患者において自己のがん細胞に対する特異的免疫応答が成立していることが明らかになった。また、T 細胞や B 細胞による獲得免疫系を欠く RAG ノックアウトマウスや、IFN- $\gamma$  やパーフォリンといった免疫系の抗腫瘍エフェクター分子を欠損させたマウスにおいては化学発がん感受性のみならず自然発がん率も高いことが明確

に示されている。さらに、NK 細胞や NKT 細胞といった自然免疫系のエフェクター細胞の腫瘍監視における重要性が確認されるとともに、これらの細胞によるがん細胞の認識と機能発現の調節に関わる活性化あるいは抑制受容体が続々と同定されている。このようながん免疫の基礎的な進展に基づいて、がん抗原ペプチドと自家樹状細胞を用いたワクチン療法や自家がん反応性 T 細胞を用いた養子免疫療法が試みられているが、未だ著しい成果を挙げるには至っていない。

## 2. 研究の目的

本研究においては、(1) NK 細胞や NKT 細胞、あるいは、樹状細胞 (DC) やマクロファージ (MΦ) といった自然免疫系の細胞によるがん細胞の認識の分子機序、(2) がんに対する自然免疫系の活性化による獲得免疫系の誘導の分子機序、(3) NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞 (CTL) あるいは 活性化マクロファージといったエフェクター細胞によるがん排除の分子機序、を明らかにすることによってがんに対する免疫監視の分子機構を包括的に解明し、免疫監視の強化によるがんの予防と克服に向けた新機軸の開発を目的とする。

## 3. 研究の方法

NK 細胞や CTL によるがん細胞破壊の主要なエフェクター分子である TRAIL の細胞死誘導性受容体 (DR5) に対するアゴニスト抗体を作製し、その抗腫瘍効果を種々のマウス可移植性腫瘍モデルや化学発がんモデルで検討する。また、CD40 や CD137 あるいは CD27 といった CTL 誘導を増強する免疫活性化分子及び CTLA-4 や PD-1 あるいは B7-H3 といった免疫抑制分子の生理的・病理的機能を種々の自己免疫疾患や感染あるいは移植モデルにて明らかにするとともに、これらに対するアゴニスト抗体あるいは阻害抗体を作製して、新たな抗腫瘍免疫増強法を開発する。

## 4. 研究成果

(1) 新たに樹立したマウス TRAIL 受容体 (DR5) に対するアゴニスト抗体 (MD5-1) が、毒性を示すことなく、TRAIL 感受性腫瘍の転移を抑制し、また、一過性に皮下腫瘍の退縮を引き起こすのみならず、Fc 部位を介した宿主抗原提示細胞の動員により二次的に腫瘍特異的な CTL を誘導して、TRAIL 抵抗性変異体をも排除しうることを見出した。同様な効果は現在第 I 相臨床試験が行われている抗ヒト DR5 抗体療法にも期待される。

(2) 宿主の抗原提示細胞を活性化する抗 CD40 抗体 (FGK45) 及び CD8 陽性 CTL の活性化を増強する抗 CD137 抗体 (3H3) と抗 DR5 抗体の三者を併用 (TrimAb) することにより

相乗的な抗腫瘍効果が得られ、各抗体単独では不可能であった巨大な皮下腫瘍塊の完全退縮が可能であることが明らかとなった。また、乳がん細胞株 (4T1) の同所移植後の多臓器自然転移モデルにおいても三者併用によって完全寛解が認められた。さらに、methylcholanthrene で誘発した原発腫瘍に対しても CTL の誘導と完全退縮が可能であることが明らかとなった。同様な効果は現在第 I 相臨床試験が行われている抗ヒト CD40 抗体や抗ヒト CD137 抗体との組み合わせにも期待される。

(3) 抗 CD40 抗体は前臨床試験において血管炎等の副作用が報告されているため、NKT 細胞を介して樹状細胞を活性化することが知られている□-GalCer が抗 CD40 抗体を代替しうるかを検討した。その結果、□-GalCer と抗 DR5 抗体及び抗 CD137 抗体の組み合わせは抗 CD40 抗体との組み合わせと同等な強い抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。高用量の□-GalCer との組み合わせでは肝障害が認められたが、低用量の改変型□-c-GalCer を用いることで解消された。

(4) 現在、メラノーマや腎癌を対象とした第 I/II 相臨床試験が行われている IL-21 の追加投与により、抗 DR5 抗体あるいは TrimAb (抗 DR5/CD40/CD137) 投与による腫瘍特異的 CTL 誘導が増強され、相乗的な抗腫瘍効果が得られることを示した。

(5) ラット ErbB-2 トランスジェニックマウスに自然発症する乳癌を対象に、ErbB-2 に対する抗体と抗 DR5 抗体の組み合わせにより相乗的な抗腫瘍効果が得られることを示した。同様な効果は現在乳癌に用いられているヒト ErbB-2 (Her-2) に対する抗体にも期待される。

(6) 現在、多発性骨髄腫の治療に用いられているプロテアソーム阻害剤 Bortezomib (Velcade) は、マウス腎癌細胞 Renca や乳癌細胞 4T1 の抗 DR5 抗体感受性を in vitro で高めるのみならず、in vivo においてもこれらの細胞の肺転移を相乗的に抑制することを示した。同様な効果がヒトでも期待される。

(7) 現在、国内で固形癌を対象とした第 I/II 相臨床試験が行われているヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Vorinostat (Zolinza) は、マウス乳癌細胞 4T1 の抗 DR5 抗体感受性を in vitro で高めるのみならず、in vivo においても相乗的な抗腫瘍効果が得られることを示した。同様な効果がヒトでも期待される。

(8) 抗マウス DR5 抗体 (MD5-1) の頻回投与は、BALB/c や DBA/2 マウスでは全く毒性を示さな

いが、C57BL/6 や C3H/He マウスにおいては致死的な胆汁うっ滞性肝障害を引き起こすことを見出した。感受性のマウスにおいては何らかの優勢の遺伝背景によって胆管上皮細胞で DR5 が高発現しており、胆管上皮細胞のアポトーシスに起因する胆管炎から閉塞性黄疸による二次的な多臓器不全が起こることを明らかにした。また、抵抗性のマウスにおいても総胆管結紮により胆管上皮細胞の DR5 発現が亢進し、抗 DR5 抗体に感受性となることを示した。抗ヒト DR5 抗体の第 I 相臨床試験においても 1 例で同様な黄疸と肝障害が認められており、肝機能に異常がある患者への抗 DR5 抗体の投与は禁忌となる可能性が示唆された。

(9) マウス膵がん細胞株を用いた同所移植系で、PD-1 あるいは PD-L1 に対する阻害抗体の投与により、IFN- $\gamma$  や granzyme B, perforin を発現したエフェクター CD8 T 細胞の腫瘍内浸潤が亢進し、腫瘍増大が抑制されることを示した。さらに、抗 PD-L1 抗体と gemcitabine の併用により相乗効果が認められた。同様な効果は現在第 I 相臨床試験が行われている抗ヒト PD-1 抗体にも期待される。(10) polyI:C や CpG といった TLR リガンドや抗 CD40 抗体によって活性化された樹状細胞上に発現する CD70 が CTL や Th1 の誘導において重要な役割を果たすことを示した。また、CD70 の受容体である CD27 に対するアゴニスト抗体が腫瘍特異的 CTL 誘導を増強し、強力な抗腫瘍効果を発揮することを示した。

## 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 203 件)

- ① Lee S, Yagita H, Sayers TJ, Celis E: Optimized combination therapy using bortezomib, TRAIL and TLR agonists in established breast tumors. *Cancer Immunol Immunother* in press, 2010
- ② Sakanishi T, Yagita H: Anti-tumor effects of depleting and non-depleting anti-CD27 monoclonal antibodies in immune-competent mice. *Biochem Biophys Res Commun* 393: 829-835, 2010
- ③ Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP: PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 4275-4280, 2010
- ④ Quezada SA, Simpson TR, Peggs KS, Merghoub T, Vider J, Fan X, Blasberg R, Yagita H, Muranski P, Antony PA, Restifo NP, Allison JP: Tumor-reactive CD4+ T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. *J Exp Med* 207: 637-650, 2010
- ⑤ Chan CJ, Andrew DM, McLaughlin NM, Yagita H, Gilfillan S, Colonna M, Smyth MJ: DNAM-1/CD155 interactions promote cytokine NK cell-mediated suppression of poorly immunogenic melanoma metastasis. *J Immunol* 184: 902-911, 2010
- ⑥ Kenna TJ, Waldie T, McNally A, Thomson M, Yagita H, Thomas R, Steptoe RJ: Targeting antigen to diverse APCs inactivates memory CD8+ T cells without eliciting tissue-destructive effector function. *J Immunol* 184: 598-606, 2010
- ⑦ Yamato I, Sho M, Nomi T, Akahori T, Shimada K, Hotta K, Kanehiro H, Konishi N, Yagita H, Nakajima Y: Clinical importance of B7-H3 expression in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 101: 1709-1716, 2009
- ⑧ Okudaira K, Hokari R, Tsuzuki Y, Okada Y, Komoto S, Watanabe C, Kurihara C, Kawaguchi A, Nagao S, Azuma M, Yagita H, Miura S: Blockade of B7-H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model. *Int J Oncol* 35: 741-749, 2009
- ⑨ Shanker A, Brooks AD, Jacobsen KM, Wine JW, Wiltrout RH, Yagita H, Sayers TJ: Antigen presented by tumors in vivo determines the nature of CD8+ T cell cytotoxicity. *Cancer Res* 69: 6615-6623, 2009
- ⑩ Fuse S, Tsai C, Molloy MJ, Allie SR, Zhang W, Yagita H, Usherwood EJ: Recall responses by helpless memory CD8+ T cells are restricted by the up-regulation of PD-1. *J Immunol* 182: 4244-4254, 2009
- ⑪ Parekh VV, Lalani S, Kim S, Halder R, Azuma M, Yagita H, Kumar V, Wu L, Kaer LV: PD-1/PD-L blockade prevents anergy induction and enhances the anti-tumor activities of glycolipid-activated invariant NKT cells. *J Immunol* 182: 2816-2826, 2009
- ⑫ Nakayama M, Akiba H, Takeda K, Kojima Y, Hashiguchi M, Azuma M, Yagita H, Okumura K: Tim-3 mediates phagocytosis of apoptotic cells and the cross-presentation. *Blood* 113:

- 3821-3830, 2009
- ⑬ Kawamura T, Takeda K, Kaneda H, Matsumoto H, Hayakawa Y, Raulet DH, Ikarashi Y, Kronenberg M, Yagita H, Kinoshita K, Abo T, Okumura K, Smyth MJ: NKG2A inhibits invariant NKT cell activation in hepatic injury. *J Immunol* 182: 250-258, 2009
- ⑭ Sugiura D, Aida S, Denda-Nagai K, Takeda K, Kamata-Sakurai M, Yagita H, Irimura T: Differential effector mechanisms induced by vaccination with MUC1 DNA in the rejection of colon carcinoma growth at orthotopic sites and metastases. *Cancer Sci* 99: 2477-2484, 2008
- ⑮ Chang WS, Kim JY, Kim YJ, Kim YS, Lee JM, Azuma M, Yagita H, Kang CY: Programmed death-1/programmed death ligand 1 interaction regulates the induction and maintenance of invariant NKT cell anergy. *J Immunol* 181: 6707-6710, 2008
- ⑯ Stagg J, Sharkey J, Pommey S, Young R, Takeda K, Yagita H, Johnstone RW, Smyth MJ: Antibodies targeted to TRAIL receptor-2 and ErbB-2 synergize in vivo and induce an antitumor immune response. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 16254-16259, 2008
- ⑰ Roux S, Apetoh L, Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, Puig PE, Lauvau G, Zitvogel L, Martin F, Chauffert B, Yagita H, Solary E, Ghiringhelli F: CD4+CD25+ Tregs control the TRAIL-dependent cytotoxicity of tumor-infiltrating DCs in rodent models of colon cancer. *J Clin Invest* 118: 3751-3761, 2008
- ⑱ Frew AJ, Lindemann RK, Martin BP, Clarke CJP, Sharkey J, Anthony DA, Banks KM, Haynes NM, Gangatirkar P, Stanley K, Bolden JE, Takeda K, Yagita H, Secrist JP, Smyth MJ, Johnstone RW: Combination therapy of established cancer using a histone deacetylase inhibitor and a TRAIL receptor agonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 11317-11322, 2008
- ⑲ Takeda K, Kojima Y, Ikejima K, Harada K, Yamashina S, Okumura K, Aoyama T, Frese F, Ikeda H, Haynes NM, Cretney E, Yagita H, Sueyoshi N, Sato N, Nakanuma Y, Smyth MJ, Okumura K: Death receptor 5-mediated apoptosis contributes to cholestatic liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 10895-10900, 2008
- ⑳ Maekawa Y, Minato Y, Ishifune C, Kurihara T, Kitamura A, Kojima H, Yagita H, Sakata-Yanagimoto M, Saito T, Taniuchi I, Chiba S, Sone S, Yasutomo K: Notch2 integrates signaling by the transcriptional factors RBP-J and CREB1 to promote T cell cytotoxicity. *Nature Immunol* 9: 1140-1147, 2008
- 21 Tseng CW, Trimble C, Monie C, Alvarez RD, Huh WK, Buchsbaum DJ, Straughn JM, Wang MC, Yagita H, Hung CF, Wu TC: Combination of treatment with death receptor 5-specific antibody with therapeutic HPV DNA vaccination generates enhanced therapeutic anti-tumor effects. *Vaccine* 26: 4314-4319, 2008
- 22 Kijima M, Yamaguchi T, Isifune C, Maekawa Y, Koyanagi A, Yagita H, Chiba S, Kishihara K, Shimada M, Yasutomo K: Dendritic cell-mediated NK cell activation is controlled by Jagged2-Notch interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 7010-7015, 2008
- 23 Shanker A, Brooks AD, Tristan CA, Wine JW, Elliot PJ, Yagita H, Takeda K, Smyth MJ, Murphy WJ, Sayers TJ: Treating metastatic solid tumors with bortezomib and a tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor agonist antibody. *J. Natl. Cancer Inst* 100: 649-662, 2008
- 24 Smyth MJ, Teng MWL, Sharkey J, Westwood JA, Haynes NM, Yagita H, Takeda K, Sivakumar PV, Kershaw MH: Interleukin 21 enhances antibody-mediated tumor rejection. *Cancer Res* 68: 3019-3025, 2008
- 25 Teng MWL, Westwood JA, Darcy PK, Sharkey J, Tsuji M, Franck RW, Porcelli SA, Besra GS, Takeda K, Yagita H, Kershaw MH, Smyth MJ: Combined natural killer T-cell-based immunotherapy eradicates established tumors in mice. *Cancer Res* 67: 7495-7504, 2007
- 26 Xiao S, Najafian N, Reddy J, Albin M, Zhu C, Jensen E, Imitola J, Korn T, Anderson AC, Zhang Z, Gutierrez C, Moll T, Sobel RA, Umetsu DT, Yagita H, Akiba H, Strom T, Sayegh MH, DeKruyff RH, Khoury SJ, Kuchroo VK: Differential engagement of Tim-1 during activation can positively or negatively costimulate T cell expansion and effector function. *J Exp Med* 204: 1691-1702, 2007
- 27 Takeda K, Stagg J, Yagita H, Okumura K, Smyth MJ: Targeting death-inducing receptors in cancer therapy. *Oncogene* 26: 3745-3757, 2007
- 28 Voskoboinik I, Sutton VR, Ciccone A,

- House C, Chia J, Darcy PK, Yagita H, Trapani JA: Perforin activity and immune homeostasis: the common A91V polymorphism in perforin results in both pre- and post-synaptic defects in function. *Blood* 110: 1184-1190, 2007
- 29 Soares H, Waechter H, Glaichenhaus N, Mougneau E, Yagita H, Mizenina O, Dudziak D, Nussenzweig MC, Steinman RM: A subset of dendritic cells induces CD4+ T cells to produce IFN- $\gamma$  by an IL-12-independent but CD70-dependent mechanism in vivo. *J Exp Med* 204: 1095-1106, 2007
- 30 Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, Nakamura S, Enomoto K, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y: Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 13: 2151-2157, 2007
- 31 Schildknecht A, Miescher I, Yagita H, van den Broek M: Priming of CD8+ T cell responses by pathogens typically depends on CD70-mediated interactions with dendritic cells. *Eur J Immunol* 37: 716-728, 2007
- 32 Sanchez PJ, McWilliams JA, Haluszczak C, Yagita H, Kedl RM: Combined TLR/CD40 stimulation mediates potent immunity by regulating dendritic cell expression of CD70 in vivo. *J Immunol* 178: 1564-1572, 2007
- 33 Martin-Orozco N, Wang Y, Yagita H, Dong C: Programmed death (PD) ligand-1/PD-1 interaction is required for CD8+ T cell tolerance to tissue antigens. *J Immunol* 177: 8291-8295, 2006
- 34 Hori J, Wang M, Miyashita M, Tanemoto K, Takahashi H, Takemori T, Okumura K, Yagita H, Azuma M: B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. *J Immunol* 177: 5928-5935, 2006
- 35 Uno T, Takeda K, Kojima Y, Yoshizawa H, Akiba H, Mittler RS, Gejyo F, Okumura K, Yagita H, Smyth MJ: Eradication of established tumors in mice by a combination antibody-based therapy. *Nature Med* 12: 693-698, 2006
- 36 Smyth MJ, Hayakawa Y, Cretney E, Zerafa N, Sivakumar P, Yagita H, Takeda K: IL-21 enhances tumor-specific CTL induction by anti-DR5 antibody therapy. *J Immunol* 176: 6347-6355, 2006
- 37 Taieb J, Chaput N, Menard C, Apetoh L, Ullrich E, Bonmort M, Pequignot M, Casares N, Terme M, Flament C, Opolon P, Lecluse Y, Metivier G, Tomasello E, Vivier E, Ghiringhelli F, Martin F, Klatzmann D, Poynard T, Tursz T, Raposo G, Yagita H, Ryffel B, Kroemer G, Zitvogel L: A novel dendritic cell subset involved in tumor immunosurveillance. *Nature Med* 12: 214-219, 2006
- 38 Smyth MJ, Wallace ME, Nutt SL, Yagita H, Godfrey DI, Hayakawa Y: Sequential activation of NKT cells and NK cells provides effective innate immunotherapy of cancer. *J Exp Med* 201: 1973-1985, 2005
- 39 Kaduka Y, Takeda K, Nakayama M, Kinoshita K, Yagita H, Okumura K: TWEAK mediates anti-tumor effect of tumor-infiltrating macrophage. *Biochem Biophys Res Commun* 331: 384-390, 2005
- 40 Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Tsurui Y, Hamada K, Ikeda N, Mizuno T, Yoriki R, Kashizuka H, Yane K, Tsushima F, Otsuki N, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y: Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 11: 2947-2953, 2005
- 41 Ota T, Takeda K, Akiba H, Hayakawa Y, Ogasawara K, Ikarashi Y, Miyake S, Wakasugi H, Yamamura T, Kronenberg M, Raulet DH, Kinoshita K, Yagita H, Smyth MJ, Okumura K: IFN- $\gamma$ -mediated negative feedback regulation of NKT cell function by CD94/NKG2. *Blood* 106: 184-192, 2005
- 42 Bullock TNJ, Yagita H: Induction of CD70 on dendritic cells through CD40 or TLR stimulation contributes to the development of CD8+ T cell responses in the absence of CD4+ T cells. *J Immunol* 174: 710-717, 2005
- 43 Kaneda H, Takeda K, Ota T, Kaduka Y, Akiba H, Ikarashi Y, Wakasugi H, Kronenberg M, Kinoshita K, Yagita H, Okumura K: ICOS costimulates invariant NKT cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 327: 201-207, 2005
- 以上、全て査読有
- [学会発表] (計 73 件)
- ① 杉浦大輔、MUC1 トランスジェニックマウスにおける抗原特異的制御性 T 細胞、第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、2009 年 12 月 3 日、大阪国際会議場
- ② 中山勝文、CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> DCs use Tim-3 for phagocytosis of dying cells and

- cross-presentation、第39回日本免疫学会総会・学術集会、2009年12月3日、大阪国際会議場
- ③ 野見武男、消化器癌におけるT細胞 Negative Regulatory 経路の臨床的意義とその新規治療戦略の可能性、第68回日本免疫学会学術総会、2009年10月3日、パシフィコ横浜
- ④ 中山勝文、Tim-3 は死細胞の貪食およびクロスプレゼンテーションに関与する、第38回日本免疫学会総会・学術集会、2008年12月3日、国立京都国際会議場
- ⑤ 竹田和由、DR5 を介した細胞死誘導による原発性硬化性胆管炎様病変の発症、第38回日本免疫学会総会・学術集会、2008年12月1日、国立京都国際会議場
- ⑥ 山戸一郎、ヒト膵癌におけるB7-H3 発現の意義と新規治療の可能性、第67回日本免疫学会学術総会、2008年10月29日、名古屋国際会議場
- ⑦ 八木田秀雄、抗体を用いた抗腫瘍免疫の誘導と増強、第67回日本免疫学会学術総会、2008年10月28日、名古屋国際会議場
- ⑧ Kijima Mika、Jagged2 によるNK細胞活性化制御の解析、第37回日本免疫学会総会・学術集会、2007年11月21日、グランドプリンスホテル新高輪
- ⑨ 竹田和由、NKT細胞活性化と抗体療法の併用による癌治療、第37回日本免疫学会総会・学術集会、2007年11月20日、グランドプリンスホテル新高輪
- ⑩ Takeda Kazuyoshi、Eradication of established tumors by antibody-based therapy combining tumor cell apoptosis and T cell activation、第66回日本免疫学会学術総会、2007年10月4日、パシフィコ横浜
- ⑪ Sho Masayuki、Significance of T cell negative regulatory pathway in human gastrointestinal cancer、第66回日本免疫学会学術総会、2007年10月3日、パシフィコ横浜
- ⑫ Kojima Yuko、Eradication of established tumors by a rational antibody-based therapy that combines tumor cell apoptosis and T cell activation、第36回日本免疫学会総会・学術集会、2006年12月12日、大阪国際会議場
- ⑬ Takeda Kazuyoshi、Eradication of established tumors by a rational antibody-based therapy inducing tumor-specific CTLs、第36回日本免疫学会総会・学術集会、2006年12月11日、大阪国際会議場
- ⑭ 野見武男、ヒト膵癌におけるPD-L/PD-1

- pathway の意義と新規免疫療法の可能性、第65回日本免疫学会学術総会、2006年9月29日、パシフィコ横浜
- ⑮ 庄雅之、難治性消化器癌に対するT細胞 Negative Pathway 阻害による新規癌免疫療法の有用性、第65回日本免疫学会学術総会、2006年9月28日、パシフィコ横浜
- ⑯ Akiba Hisaya、Functional analysis of mouse B7-H3 on T cell response、第35回日本免疫学会総会・学術集会、2005年12月13日、パシフィコ横浜
- ⑰ 宇野友康、T細胞活性化抗体を併用したTRAILレセプター特異的抗体による腫瘍治療、第35回日本免疫学会総会・学術集会、2005年12月13日、パシフィコ横浜
- ⑱ 庄雅之、T cell negative pathway 阻害による癌転移抑制効果、第64回日本免疫学会学術総会、2005年9月14日、ロイトン札幌

〔図書〕(計1件)

- ① 八木田秀雄、羊土社、抗体を用いたがんに対する免疫応答の制御、2009、2206-2212

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

八木田 秀雄 (YAGITA HIDEO)  
順天堂大学・医学部・前任准教授  
研究者番号：30182306

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし