

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24501329

研究課題名(和文) リバースTR(橋渡し研究)としての腫瘍内免疫応答の解析とバイオマーカーの検索

研究課題名(英文) Reverse Translational Research for Understanding immune response in the Tumor and Identification of Biomarkers

研究代表者

垣見 和宏 (KAKIMI, KAZUHIRO)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：80273358

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)：革新的な免疫細胞治療法を開発するために、東大病院で実施された橋渡し研究で得られた患者検体と臨床情報をフィードバックして、治療モデルマウスを用いた免疫動態の解析と機能的に統合し、免疫細胞治療に於ける症例選択と治療効果判定に重要なバイオマーカーの同定を試みた。がんワクチン治療、樹状細胞治療、T細胞移入治療のTRにおいて、臨床効果が得られた症例を経験する一方で、抗腫瘍免疫応答が誘導されたにもかかわらず、十分な治療効果が得られない症例も数多く存在する。B16メラノーマ担癌マウスの免疫治療モデルでは、腫瘍に対する免疫応答が、免疫抑制性の環境を誘導しており、その制御が重要であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To develop novel effective cancer immunotherapy, we performed 'Reverse TR' study using clinical samples and information from patients who received cancer immunotherapy at the University of Tokyo Hospital. To identify the biomarkers that can help us select patients who are expected to have benefit from immunotherapy, we integrate clinical study and basic immunological study. Many clinical samples were collected by NY-ESO-1 peptide or dendritic cell vaccines and T cell transfer therapy. While some good clinical responses were obtained in certain patients, others did not show such clinical responses despite the induction of anti-tumor immune response. In murine model, we demonstrated that CTLs produce IFN- γ and mediate anti-tumor activity, but they simultaneously induce counter-regulatory immunosuppressive mechanisms in the tumor. These results suggest that strategies to regulate CTL-induced immunosuppressive microenvironment would improve the efficacy of cancer immunotherapy.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：CTL 免疫抑制 PD-1 T細胞 抗腫瘍免疫応答

1. 研究開始当初の背景

我々は東大病院において、橋渡し研究/トランスレーショナルリサーチ (TR) として、がん患者に対する NY-ESO-1 ペプチドまたは樹状細胞を用いたワクチン治療と、自己 T 細胞移入治療の臨床試験を実施していた。まず標準治療に抵抗性の進行がんに対する臨床試験から開始し、安全性が確認されたものは術後の再発予防を目指した治療、術後補助療法との併用治療として実施した。がんワクチン治療と T 細胞移入治療の Proof of Concept (POC) を得るために、96 例全ての症例において詳細な免疫モニタリングを実施した。患者末梢血を採取し、単核細胞 (PBMC) と血漿を分離し、ワクチン治療においては、抗原特異的な T 細胞の誘導を抗原刺激に対する IFN- Capture Assay 法を用いて検出した (Int J Cancer. 2011;129(12):2836-46.)。

T 細胞治療では、末梢血中の T 細胞の蓄積と、刺激に対する IFN- の産生や、細胞傷害顆粒の放出機能を CD107 assay で検出した (J Immunother. 2011; 34 (2):202-11.)。NY-ESO-1f ペプチドの投与を受けた肺癌患者では、末梢血中に NY-ESO-1 特異的 CD8T 細胞反応が認められ腫瘍の増殖が抑制されていたが、反応の消失とともに腫瘍の増大が認められた。しかしながら、すべての症例において、このように末梢血中の免疫モニタリングの結果と臨床効果が相関するわけではない。むしろ、末梢血 T 細胞の測定だけでは抗腫瘍効果を予測できないことが問題であった。

そこで、TR から得られた情報を、改めて基礎免疫学研究に立ち戻り検討する (リバース TR) が求められていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「リバース TR (橋渡し研究) としての腫瘍内免疫応答の解析とバイオマーカーの検索」を実施して、革新的な免疫細胞治療法を開発することである。がんワクチン治療や細胞移入治療の TR において、臨床効果が得られた症例を経験する一方で、抗腫瘍免疫応答が誘導されたにもかかわらず、十分な治療効果が得られない症例も数多く存在する。東大病院において実施している TR で得られた患者検体と臨床情報をフィードバックした解析と、治療モデルマウスを用いた免疫動態の解析を機能的に統合し、免疫細胞治療に於ける症例選択と治療効果判定に重要なバイオマーカーを同定する。研究成果に基づき、臨床試験のデザインや対象患者の設定を効率化し、免疫応答のより正確な評価を開発し、免疫増強法や免疫抑制状態は正法を統合した複合的がん免疫治療を確立することを目的とする。TR の経験から、効果的な免疫治療の開発には、がん組織における抗腫瘍免疫応答・環境を理解し、それに合わせて制御することが重要であるが、末梢血 T 細胞の測定や血清中の既存の因子の測定だけでは抗腫瘍効果を予測することができないこ

とが明らかになった。そこで、本研究においては、TR で明らかになった課題をあらためて腫瘍免疫学の基礎的研究で検討し解決を探るリバース TR を実践する。ヒトの臨床研究において、治療前後のがん組織の検討は困難であること、末梢血にしても、採取量、採取のタイミングが制約され、ダイナミックな免疫動態を理解するために十分な試料を得ることが困難である。そこで、本研究では、限られた貴重な臨床検体を詳細に解析することに加えて、担癌マウスモデルを用いてがんワクチン治療や細胞移入治療に於ける免疫動態を解析し、その制御技術を検討して新しい免疫治療の開発を試みる。経時的に腫瘍と末梢血、リンパ節、脾臓などのリンパ組織、肺、肝臓などの臓器を採取し、遺伝子発現の解析とマルチカラーフローサイトメーターを用いた免疫細胞ネットワークの解析、サイトカインやケモカインなどの液性因子の測定を実施し、腫瘍局所の免疫応答/環境を反映するバイオマーカーの検索と、測定評価法の開発を検討し、より効果的な免疫細胞治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

東京大学医学部附属病院において、以下の臨床研究を実施した。

NY-ESO-1f ペプチドを用いた進行がんに対するがんワクチン療法 (第 IIa 相臨床試験、臨床試験審査委員会承認番号 P2012061-11X、UMIN 試験 ID: UMIN000001260

(先進医療) 標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 T 細胞を用いた免疫細胞治療、臨床試験審査委員会承認番号 P2011018-11Z、UMIN 試験 ID: UMIN000006128

ゲムシタピン (GEM) 化学療法と免疫細胞 (活性化自己 T 細胞) 治療の併用による膵癌術後補助療法の安全性および有効性の評価、倫理委員会承認番号 1810、UMIN 試験 ID: UMIN000000931

免疫細胞 (活性化自己 T 細胞) 治療を用いた肝内胆管癌・胆道癌に対する術後補助療法の有効性および安全性の評価、倫理委員会承認番号 2177、UMIN 試験 ID: UMIN000001417

食道癌に対する活性化自己 T 細胞治療の有効性および安全性に関する研究、倫理委員会承認番号 2120、UMIN 試験 ID: UMIN000001419

腎細胞がんに対する樹状細胞ワクチン治療の安全性と有効性の評価、倫理委員会承認番号 2492、UMIN 試験 ID: UMIN000002136

分子標的薬時代の転移性腎癌治療における樹状細胞ワクチン併用の安全性と有効性の評価、臨床試験審査委員会承認番号 P2014007-11Z、UMIN 試験 ID: UMIN000014703

食道癌 Stage A (T2N0, T3N0) に対する術後樹状細胞ワクチン治療の安全性と有効性の評価、倫理委員会承認番号 2759、UMIN

試験 ID:UMIN000002837

食道癌 Stage A (T2N0, T3N0) に対する術後 T 細胞治療の有効性及び安全性の評価、倫理委員会承認番号 2760、UMIN 試験 ID:UMIN000002839

腹水貯留胃癌に対する T 細胞治療、臨床試験審査委員会 P201019-11Z、UMIN 試験 ID:UMIN000004130

食道癌に対する 5-FU、シスプラチン、ドセタキセル 3 剤併用 (DCF) 治療と活性化自己

T 細胞治療の併用に関する研究 (DCF 治療 第 I 相試験) 臨床試験審査委員会 P2012016-11Z、UMIN 試験 ID:UMIN000008097

治療抵抗性肝細胞癌に対する T 細胞肝動注治療、臨床試験審査委員会 P2012053-11Z、UMIN 試験 ID:UMIN000011184

固形がんに対する抗 CCR4 抗体療法第 Ia/Ib 相医師主導治験、臨床試験審査委員会 2013040-11DX、UMIN 試験 ID:UMIN000010050

これらの臨床試験に参加した患者から末梢血の提供を受け末梢血単核細胞 (PBMC) と血漿を分離して免疫モニタリングを実施した。PBMC は、フローサイトメーターを用いて免疫パラメーターを測定した。血漿を用いて各種のサイトカインと抗体産生を解析した。

(2) 担癌マウスモデルを用いた基礎免疫学研究

B16 メラノーマ細胞に発現する gp100 抗原を特異的に認識する CTL (Pmel-1 細胞) 由来の T 細胞受容体 (TCR) を持った TCR トランスジェニックマウスのリンパ球を gp100 ペプチドで刺激して CTL を活性化する。マウスの皮下に 1×10^6 個の B16 細胞を接種し、9 日間で腫瘍塊を形成させた担癌マウスの尾静脈から 1×10^7 個の CTL を投与する。Thy1.1 コンジュニックマーカーによって、フローサイトメーターでの CTL の直接的な検出を可能にする。抗原特異的 T 細胞の腫瘍局所に加えて末梢血や全身の臓器への分布を経時的に測定し免疫動態を明らかにする。ex vivo で抗原特異的 T 細胞を可視化できることから、マルチパラメーター測定が可能になり、サイトカイン産生や、メモリー細胞への分化、免疫応答への変化の過程を詳細に解析可能である。

4. 研究成果

(1) 臨床試験の検体を用いた解析

平成 24 年度は NY-ESO-1f ペプチドワクチン 1 例、HSP105 樹状細胞ワクチン 8 例、腫瘍ライセート樹状細胞ワクチン (腎癌 3 例、食道癌 1 例)、T 細胞治療 (膵癌 13 例、胆管がん 4 例、胃がん 3 例、食道癌 11 例、肺癌 2 例) 合計 46 例の癌患者に対して 240 回の免疫治療を実施した。治療経過中に末梢血を採取しリンパ球と血漿・血清を採取して免疫モニタリングを実施した。特に T 細胞治療において、投与された T 細胞は IL-2 の追加投与を受けることなく長期間患者の末梢血に存在し、刺激に対して速やかに IFN- γ を

産生し、細胞傷害活性のマーカーとなる CD107a を発現することから、エフェクター活性を保持していることを証明した。体内で

T 細胞は IL-2 受容体 鎖と 鎖を発現していることから、生体内で IL-15 が T 細胞の生存に関与していると考えられた。この結果を Cytotherapy. 2013 Apr;15(4):481-91 に報告した。

平成 25 年度は、胃がんによる癌性腹膜炎のため腹水が貯留している 7 名の患者に対して、末梢血中の T 細胞をゾレドロン酸と IL-2 を用いて選択的に培養増殖させ、得られた

T 細胞を腹腔内に投与し (試験名: 腹水貯留胃癌に対する T 細胞治療、臨床試験審査委員会: P201019-11Z、UMIN-CTR: UMIN000004130) その結果を Cancer Med 誌に報告した (Wada et al. Cancer Med 2014 Feb 7. doi: 10.1002/cam4.196)。投与した T 細胞は免疫抑制分子 Tim-3 を強発現していた。Tim-3 のリガンドであるガレクチンの血清中の濃度は、癌患者では健常者より上昇しており (3.3 ± 1.4 ng/ml vs 0.8 ± 0.4 ng/ml)、腹腔内のガレクチン濃度は更に高値 (7.8 ± 5.3 ng/ml) であった。癌性腹膜炎患者の腹腔内 (腹水中) は、免疫抑制性の環境であり、ガレクチン/Tim-3 を制御することで更なる抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。

平成 26 年度は、術後再発予防を目的に T 細胞治療を受けた膵がん患者 17 例において、MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, CT7, CT10, CT45, CT46, NY-ESO-1, XAGE-1b, WT-1, Hsp105, gp100, Survivin-2B, SOX2, SSX2, BORIS を抗原に用いて、それらに対する抗体産生をマルチプレックスビーズアッセイで検討した。1400 日の観察期間の無再発生存期間を Kaplan-Meier 法で解析した。T 細胞治療前と治療後の血漿中の抗体価を比較し、抗 CT10 抗体の抗体価の上昇が認められなかった 10 例のうち 8 例で再発を認めた (中央値 209 日) が、抗体価の上昇を認めた 7 例では 3 例のみが再発 (中央値 1038 日) した。抗 SSX2 抗体の抗体価の上昇が認められなかった 9 例のうち 8 例で再発を認めた (中央値 231 日) が、抗体価の上昇を認めた 8 例では 3 例のみが再発 (中央値に至らず) した。抗 BORIS 抗体も同様に抗体価の上昇が認められなかった 9 例のうち 8 例で再発を認め (中央値 231 日)、抗体価の上昇を認めた 8 例では 3 例のみが再発 (中央値に至らず) した。膵癌の免疫治療において、CT10、SSX2、BORIS に対する抗体価が、膵がん術後の免疫治療のバイオマーカーとなりうることを示唆された。免疫応答の詳細な解析が、最も有効なバイオマーカーであると考えられた。

(2) 免疫細胞治療モデルマウスを用いた免疫動態の解析

平成 24 年度は、B16 メラノーマ細胞を皮下に接種した担癌マウスに対して、CTL を尾静脈から投与し CTL 治療モデルを構築した。投与

された CTL は腫瘍だけでなく全身の臓器にも分布するが、腫瘍内に浸潤した CTL だけが、腫瘍の認識により CD137 分子を発現する。そこで、抗 CD137 抗体を投与して CTL の活性化を試みたところ、全身に分布する CTL は活性化されず、臓器障害などの有害事象を起こすことなく、腫瘍内の CTL のみが抗 CD137 抗体で活性化され、IFN- γ の産生と細胞傷害活性の増強を認め、抗腫瘍効果を増強することに成功した。この結果を *J Immunother.* 2012;35(6):460-72. に報告した。

平成 25 年度は、同じマウスに対する CTL の抗腫瘍効果を解析するモデルにおいて、腫瘍内に浸潤した CTL により腫瘍の増殖は抑制されるものの、同時に腫瘍内には CD11b+Gr-1+ の骨髄性抑制細胞(MDSC)が浸潤してきた。特に Ly6G-Ly6C+ Monocytic MDSC が浸潤することを明らかにした。NO、ROS、Arginase 等の抑制性分子を発現し、CTL の増殖を抑制するため、CTL の抗腫瘍効果を阻害していることを明らかにし、*Int J Cancer.* 2014;134(8):1810-22 に報告した。MDSC の制御が CTL 治療の抗腫瘍効果の増強につながると考えられた。

平成 26 年度は、さらにこのモデルマウスを進展させ、生体の免疫応答が腫瘍の増殖を抑制するメカニズムを明らかにした。CTL は投与後 1 日目から腫瘍内に浸潤し、3~5 日後にもっとも多くの CTL が腫瘍に浸潤しがん細胞を認識しそのエフェクター機能を発揮して腫瘍の増殖を抑制する。この時の腫瘍内の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、腫瘍内では、CD8、抗原提示、細胞傷害分子、アポトーシス関連遺伝子、IFN- γ シグナルにかかわる遺伝子の発現が亢進していた。一方、細胞周期にかかわる分子の遺伝子発現が抑制されていた。そこで、腫瘍細胞の細胞周期を可視化するため、B16 メラノーマ細胞に fucci (fluorescence ubiquitination-based cell cycle indicator) 遺伝子を導入し、細胞増殖を示すがん細胞は緑、細胞周期が停止する細胞は赤い蛍光を発するシステムを構築した。担癌マウスに CTL を投与すると、増殖中の緑色の蛍光を呈していたがん細胞が、一気に赤い蛍光に変化していた。腫瘍に浸潤する CTL からの IFN- γ によって、がん細胞の細胞周期が G1 期で停止していることを明らかにした。CTL による腫瘍の増殖抑制は、細胞傷害活性による腫瘍細胞のアポトーシスの誘導だけでなく、それ以上に、IFN- γ による細胞周期の停止が深く関与していることを明らかにした。この成果は *Cancer Immunol Res.* 2015;3(1):26-36. に報告し、高く評価された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

1. Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T, Hachiga K, Shichino S, Terashima Y, Toda E, Shand FH, Kakimi K, Ito S, Matsushita K. Robust anti-tumor effects of combined anti-CD4 depleting antibody and anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibody treatment in mice. *Cancer immunology research.* 2015 Feb 20 DOI:10.1158/2326-6066.CIR-14-0190.
2. Matsushita H, Hosoi A, Ueha S, Abe J, Fujieda N, Tomura M, Maekawa R, Matsushita K, Ohara O, Kakimi K. Cytotoxic T lymphocytes block tumor growth both by lytic activity and IFN γ -dependent cell-cycle arrest. *Cancer immunology research.* 2015 Jan;3(1):26-36, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0098.
3. Yamada D, Matsushita H, Azuma T, Nakagawa T, Nagata M, Yamada Y, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Kakimi K. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as a predictor of the response of metastatic renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Molecular and clinical oncology.* 2014 Nov;2(6):1023-7 DOI:10.3892/mco.2014.360.
4. Wada I, Matsushita H, Noji S, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Shimizu N, Seto Y, Kakimi K. Intraperitoneal injection of in vitro expanded Vgamma9Vdelta2 T cells together with zoledronate for the treatment of malignant ascites due to gastric cancer. *Cancer medicine.* 2014 Apr;3(2):362-75 DOI:10.1002/cam4.196.
5. Wada H, Isobe M, Kakimi K, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, Udono H, Seto Y, Yamada K, Nishikawa H, Pan L, Venhaus R, Oka M, Doki Y, Nakayama E. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *Journal of immunotherapy.* 2014 Feb-Mar;37(2):84-92 DOI:10.1097/CJI.000000000000017.
6. Mizote Y, Uenaka A, Isobe M, Wada H, Kakimi K, Saika T, Kita S, Koide Y, Oka M, Nakayama E. Production of NY-ESO-1 peptide/DRB1*08:03 tetramers and ex vivo detection of CD4 T-cell responses in vaccinated cancer patients. *Vaccine.* 2014 Feb 12;32(8):957-64 DOI:10.1016/j.vaccine.2013.12.042.
7. Matsushita H, Enomoto Y, Kume H, Nakagawa T, Fukuhara H, Suzuki M, Fujimura T, Homma Y, Kakimi K. A pilot study of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination combined with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2014;2:30 DOI:10.1186/s40425-014-0030-4.
8. Kawai T, Enomoto Y, Morikawa T,

- Matsushita H, Kume H, Fukayama M, Yamaguchi H, Kakimi K, Homma Y. High expression of heat shock protein 105 predicts a favorable prognosis for patients with urinary bladder cancer treated with radical cystectomy. *Molecular and clinical oncology*. 2014,Jan;2(1):38-42
DOI:10.3892/mco.2013.203.
9. Kakimi K, Matsushita H, Murakawa T, Nakajima J. $\gamma\delta$ T cell therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Translational lung cancer research*. 2014 Feb;3(1):23-33,DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.11.01.
10. Ichimura T, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Prognostic significance of CD204-positive macrophages in upper urinary tract cancer. *Annals of surgical oncology*. 2014 Jun;21(6):2105-12,DOI:10.1245/s10434-014-3503-2.
11. Hosoi A, Matsushita H, Shimizu K, Fujii S, Ueha S, Abe J, Kurachi M, Maekawa R, Matsushima K, Kakimi K. Adoptive cytotoxic T lymphocyte therapy triggers a counter-regulatory immunosuppressive mechanism via recruitment of myeloid-derived suppressor cells. *International journal of cancer*. 2014 Apr 15;134(8):1810-22 DOI:10.1002/ijc.28506.
12. Izumi T, Kondo M, Takahashi T, Fujieda N, Kondo A, Tamura N, Murakawa T, Nakajima J, Matsushita H, Kakimi K. Ex vivo characterization of gammadelta T-cell repertoire in patients after adoptive transfer of Vgamma9Vdelta2 T cells expressing the interleukin-2 receptor beta-chain and the common gamma-chain. *Cytotherapy*. 2013 Apr;15(4):481-91
DOI:10.1016/j.jcyt.2012.12.004.
13. Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, Kuzushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, Nishikawa H, Udono H, Oka M, Nakayama E. Induction of CD8 T-cell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. *International journal of cancer*. 2013 Jan 15;132(2):345-54 DOI:10.1002/ijc.27682.
- [学会発表](計26件)
1. 2013/4/6-10 AACR Annual Meeting 2013, Washington DC, USA, Kazuhiro Kakimi, Hirokazu Matsushita, Akihiro Hosoi, Ryuji Maekawa, and Osamu Ohara. Killing and IFN- γ -dependent G1 cell cycle arrest is the mechanism of regulation of tumor growth by Cytotoxic T Lymphocytes.
2. 2013/5/15 肺癌骨転移講演会 in MITO、茨城県水戸市(招待講演) 垣見和宏、ゾレドロン酸を用いた免疫細胞治療
3. 2013/5/16-17 第34回癌免疫外科研究会、岡山県、岡山市(特別講演) 垣見和宏、癌免疫治療新時代に向けて
4. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、Midori Isobe, Shingo Eikawa, Kazuhiro Kakimi, Hisashi Wada, Yu Mizote, Yoshihiro Ohue, Koji Kurose, Akiko Uenaka, Mikio Oka, Eiichi Nakayama, A Phase I study of vaccination with 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide.
5. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、長瀬博次、和田尚、磯辺みどり、垣見和宏、溝手雄、柴川伸吾、黒瀬浩史、大植祥弘、西塔拓郎、西川博嘉、森正樹、土岐祐一郎、岡三喜男、中山睿一 TLR4 アゴニストとしての OK-432 を併用した NY-ESO-1 長鎖重複ペプチドがんワクチン臨床試験
6. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、宮井まなみ、松下博和、榎本裕、中川徹、久米春喜、細井亮宏、近藤真、前川隆司、本間之男、垣見和宏、標準治療の免疫制御作用を活用した転移性腎細胞がんに対する樹状細胞療法
7. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、細井亮宏、松下博和、上羽悟史、前川隆司、小原収、垣見和宏、細胞傷害活性と IFN 依存性の細胞周期停止が CTL 治療における腫瘍制御のメカニズムである
8. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、平野康介、野地秀一、森和彦、近藤真、泉謙道、高橋卓也、松下博和、前川隆司、瀬戸泰之、垣見和宏、食道癌に対する DCF 療法と自己 T 細胞治療の併用による治療効果の検討
9. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、星川真由美、青木琢、神原佳織、近藤篤、藤枝奈緒、細井亮宏、松下博和、國土典宏、前川隆司、垣見和宏、膀胱癌術後補助療法：化学療法と自己 T 細胞免疫治療の併用
10. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、近藤篤、和田郁雄、藤枝奈緒、神原佳織、泉謙道、高橋卓也、前川隆司、松下博和、瀬戸泰之、垣見和宏、治療抵抗性胃癌患者の腹膜播種に対する T 細胞治療
11. 2013/7/4 第17回日本がん免疫学会総会、山口県宇部市、松下博和、Robert D.Schreiber, 垣見和宏、がん免疫編集と腫瘍拒絶のメカニズム
12. 2013/9/28 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会、京都府京都市、星川真由美、青木琢、森下保幸、松下博和、垣見和宏、國土典宏、消化管・膵神経内分泌腫瘍の mTOR

- pathway 関連タンパク質発現解析と、手術・薬物治療に対する臨床経過との比較検討
13. 2013/10/3 第 72 回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市 Yuta Inoue, Jun Nakajima, Tomohiro Murakawa, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi. V 9V 2 T cells are a promising target of a chimeric antigen receptor gene transfer for adoptive immunotherapy
 14. 2013/10/4 第 72 回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市 Takuro Saito, Hisashi Wada, Midori Isobe, Kazuhiro Kakimi, Shingo Eikawa, Yoshihiro Ohue, Hiroyoshi Nishikawa, Mikio Oka, Masaki Mori, Yuichiro Doki, Eiichi Nakayama. Cancer vaccine with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with OK-432 and Montanide
 15. 2013/10/4 第 72 回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市 Shingo Eikawa, Kazuhiro Kakimi, Midori Isobe, Hisashi Wada, Akiko Uenaka, Kiyotaka Kuzushima, Hiroyoshi Nishikawa, Heiichiro Udono, Mikio Oka, Eiichi Nakayama. Induction of humoral, CD4 and CD8 T cell responses by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide
 16. 2013/10/4 第 72 回日本癌学会学術総会、神奈川県横浜市 Takashi Shimokawa, Hidetoshi Fujita, Akihiro Hosoi, Katsutoshi Sato, Kazuhiro Kakimi, Takashi Imai. Analysis of underlying mechanisms for combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy.
 17. 2013/12/11-13 第 42 回日本免疫学会総会/学術集会、千葉県 Kazuhiro Kakimi. Autologous T Cell Transfer Therapy for The Treatment of Cancer
 18. 2013/12/11-13 第 42 回日本免疫学会総会 /学術集会、千葉県 Kakimi Kazuhiro, Matsushita Hirokazu, Hosoi Akihiro, Ueha Satoshi, Abe Jun, Tomura Michio, Maekawa Ryuji, Matsushima Kouji, Ohara Osamu. Killing and IFN- γ -dependent G1 cell cycle arrest is the mechanism of regulation of tumor growth by cytotoxic T Lymphocytes
 19. 2013/12/11-13 第 42 回日本免疫学会総会 /学術集会、千葉県 Hosoi Akihiro, Matsushita Hirokazu, Shimizu Kanako, Fujii Shin-ichiro, Ueha Satoshi, Abe Jun, Maekawa Ryuji, Matsushima Kouji, Kakimi Kazuhiro. Adoptive cytotoxic T lymphocyte therapy triggers a counterregulatory immunosuppressive mechanism via recruitment of myeloid-derived suppressor cells
 20. 2013/12/11-13 第 42 回日本免疫学会総会 /学術集会、千葉県 Matsushita Hirokazu, Schreiber Robert, Kakimi Kazuhiro. Cancer immunoediting: mechanisms of immune elimination of tumor
 21. 2014/7/18 第 69 回日本消化器外科学会総会、平野康介、森 和彦、山田和彦、松下博和、垣見和宏、山下裕玄、野村幸世、瀬戸泰之、食道癌に対する DCF 療法と活性化自己 T 細胞療法の併用による治療効果の検討
 22. 2014/7/31 第 18 回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市、神原佳織、藤枝奈緒、大平公亮、近藤篤、近藤真、泉謙道、高橋卓也、松下博和、和田郁雄、瀬戸泰之、垣見和宏。T 細胞を用いたがん免疫細胞治療における TIM-3 と Galectin-9 の相互作用
 23. 2014/7/31 第 18 回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市、垣見和宏、榮川伸吾、磯辺みどり、松下博和、宮井まなみ、細井亮宏、藤枝奈緒、鶴殿平一郎、上中明子、中山睿一、TCR ディープシーケンスによる NY-ESO-1 特異的 T 細胞のモニタリング
 24. 2014/7/31 第 18 回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市、長瀬博次、和田尚、西川博嘉、鈴木進、平家勇司、小島隆嗣、垣見和宏、舩越建、飯田真介、石田高司、佐藤永一、鶴殿平一郎、岡美喜男、中山睿一、土岐一郎、上田龍三、制御性 T 細胞解析方法の標準化に向けた多施設共同研究
 25. 2014/8/1 第 18 回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市、細井亮宏、平野康介、松下博和、瀬戸泰之、前川隆司、垣見和宏、腫瘍内の免疫抑制性環境の制御による腫瘍特異的 CTL 移入治療の増強
 26. 2014/8/1 第 18 回日本がん免疫学会総会、愛媛県松山市、垣見和宏、Development of T cell-based cancer immunotherapy
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://immunoth.umin.jp/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
垣見 和宏 (KAKIMI, Kazuhiro)
東京大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号：80273358
 - (2) 研究分担者
上羽 悟史 (UEHA, Satoshi)
東京大学・医学(系)研究科・講師
研究者番号：00447385
- 松下 博和 (MATSUSHITA, Hirokazu)
東京大学・医学部附属病院・特任講師
研究者番号：80597782