

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

眼科領域腫瘍に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 田野保雄 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 細胞障害性 T 細胞を誘導し癌組織を攻撃させるという WT1 癌抗原ペプチド免疫療法を眼内悪性腫瘍に応用させるに先立ち、細胞障害性 T 細胞による眼内炎症のメカニズムの解析を試みた。動物モデルは、同じ原理で眼内炎症を誘導する実験的ぶどう膜炎モデルを用い、炎症発症関連遺伝子の同定および、ステロイド治療に応答する遺伝子の同定を試みた。その結果、炎症発症には Th1 系サイトカインの受容体が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、ステロイド応答遺伝子は 4 つのクラスター (flat, mountain, large downhill, and small downhill) に分類できることが明らかとなった。特に、large downhill pattern に属する 5 つの遺伝子が、WT1 癌抗原ペプチド免疫療法時に生じる炎症を抑えるときの標的分子になるのではないかと予想された。

A. 研究目的

眼は他の組織に比較し悪性腫瘍の発生頻度が極めて少ない組織である。その少ない眼内悪性腫瘍の代表が脈絡膜悪性黒色腫である。脈絡膜悪性黒色腫は、眼内に腫瘍細胞がとどまる限り、視機能の喪失は招いたとしても、生命に危険が及ぶことはない。しかしながら、ひとたび眼外に腫瘍細胞が播種した場合の生命予後は悪く、特に肝臓に転移した場合の 5 年生存率はきわめて不良である。

脈絡膜悪性黒色腫に対する治療は、一般的に放射線照射もしくは全眼球摘出が行われるが、視機能を可能な限り温存するという意味において、よほど腫瘍が大きくない限り、前者を選択することが多い。一方、本研究のメインテーマである WT1 癌抗原ペプチド免疫療法の原理は、WT1 特異的細胞障害性 T 細胞を誘導し癌細胞を攻撃させることにある。つまり、眼内腫瘍を標的とした炎症細胞が多数眼内に浸潤してくることになり、結果として高度の眼内炎症が生じることが予想される。それゆえ、WT1 癌抗原ペプチド免疫療法を脈絡膜悪性黒色腫に適応するに際し、われわれはまず治療自体によって視機能が傷害されないかを検討する必要が

ある。

我々の今回の研究の目的は、組織特異的細胞障害性 T 細胞の誘導により引き起こされる眼内炎症におけるサイトカイン変化を分析し、その有効な治療方法を見出すことにある。そのことへの理解が、WT1 特異的細胞障害性 T 細胞を用いた脈絡膜悪性黒色腫治療の臨床応用への第一歩となると考えている。

B. 研究方法

(1) 動物モデル

実際に脈絡膜悪性黒色腫の動物モデルは現在作成困難であるので、我々は、同じようなペプチドにより組織特異的細胞障害性 T 細胞を誘導して眼内炎症を引き起こすモデルである実験的ぶどう膜炎 (Experimental Autoimmune Uveitis: EAU) を用いて、その発症メカニズムの解析を行った。具体的には、C57BL/6 雌マウス (8 週齢) に、ヒト IRBP1-20 のペプチドと CFA との conjugate を Foot Pad に接種した。接種後経時的に眼を観察し、眼内炎症発症のピークは接種後 16 日目であることを確認した。

(2) EAU 発症関連遺伝子の同定  
生理食塩水/CFA とのアジュバントを

免疫した群をコントロールマウス (Normal)として、サイトカイン・ケモカインおよびそれらの受容体遺伝子の発現変化を EAU 発症マウス群 (免疫後 16 日後) と比較検討し、EAU 発症に關与する遺伝子を解析した。

(3) ステロイド応答性遺伝子の同定 EAU 発症ピーク時 (免疫後 16 日後) に、リン酸プレドニゾロン 75mg/Kg (プレドニゾロン約 50mg/Kg 換算) 静脈内投与し、投与後 1 日後、2 日後、3 日後のサイトカイン・ケモカインおよびそれらの受容体遺伝子の発現変化をステロイド非投与群と比較検討し、ステロイド応答性遺伝子を解析した。

実験 (2)、(3) において、解析に用いたのは、DNA チップ解析装置 Affymetrix Array Scanner 428 (Affymetrix) と解析ソフト DNASIS Array™ DNASIS STAT™ (日立ソフト) である。Normalization は、external control 遺伝子として発現変化の不変性を Real time PCR にて確認した GAPDH を用いた。また、各解析結果群は、クラスター解析して、遺伝子の動きを包括的調べた。

(倫理面への配慮)

ARVO 動物実験の規定に準じて動物を取り扱い、最小限の苦痛で実験を行った。

### C. 研究成果

(1) EAU 発症関連遺伝子

解析した 117 遺伝子中 91 遺伝子で、EAU 発症により 2 倍以上の発現上昇を認めた。発現上昇している遺伝子は Th1 系サイトカイン・ケモカイン関連遺伝子であり、特にその受容体に発現上昇が多く見られた (図 1)。

(2) ステロイド応答性遺伝子

リン酸プレドニゾロン投与による炎症関連遺伝子の抑制実験では、投与 1 日目で 47 遺伝子、2 日目で 10 遺伝子、3 日目に 46 遺伝子が 2 倍以上の発現抑制が認められた。一方、2 倍以上の発現上昇が認められた遺伝子は、1 日目に 10 遺伝子あったが 2 日目、3 日目には存在しなかった (図 2)。

(3) クラスター解析

クラスター解析によりステロイドによる抑制パターンは、4 パターン (flat, mountain, large downhill, and small downhill) に分かれることが明らかとなった (図 3)。なかでも large downhill パターンには *IL-7r*, *XCL1/Lymphotactin*, *CXCR6/BONZO*, *CCR2*, and *Lymphotoxin/TNF-beta* の 5 つの遺伝子しか含まれておらず、このクラスターがステロイド応答性遺伝子として重要であるとともに、EAU における炎症制御にとっても重要な遺伝子群である可能性が示唆された。

### D. 考案

WT1 癌抗原ペプチド免疫療法の原理は、WT1 特異的細胞障害性 T 細胞を誘導し癌細胞を攻撃させることにある。これと同じメカニズムで眼内炎症を引き起こす EAU モデルにおける炎症発症関連遺伝子、および、ステロイド応答関連遺伝子を、今回我々は包括的に解析することで同定した。さらにクラスター解析の手法を加えることにより、炎症制御の鍵となる遺伝子群を見出した。これらの知見は WT1 癌抗原ペプチド免疫療法を眼内悪性腫瘍に応用した場合に生じると予想される眼内炎症の制御方法の開発に大きく貢献するものと考えられる。

### E. 結論

WT1 癌抗原ペプチド免疫療法を眼科領域に導入する際、large downhill パターンの 5 つの遺伝子の動きに注目する必要がある。これらの遺伝子の制御が、治療により生じる眼内炎症の制御につながり、結果として良好な視機能の保全につながるものと考えられる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Hashida N, Ohguro N, Nakai K, Kobashi-Hashida M, Hashimoto S, Matsushima K, Tano Y.: Microarray Analysis of Cytokine and Chemokine Gene Expression after Prednisolone Treatment in Murine Experimental Autoimmune Uveoretinitis Invest.

Ophthalmol. Vis. Sci. 46:4224-34, 2005

2) Nakai K, Tanaka T, Murai T, Ohguro N, Tano Y, and Miyasaka M.: Invasive Human Pancreatic Carcinoma cells Adhere to Endothelial Tri-cellular Corners and Increase Endothelial Permeability. Cancer Science 96:766-73, 2005

3) Kobashi-Hashida M, Ohguro N, Tsujikawa M, Furukawa T, Furukawa A, Hashida N, Tsujikawa K, Nakai K, Tano Y.: Micro serial analysis of gene expression in normal human choroid and retinal pigment epithelial transcriptomes. Jpn J Ophthalmol. 49:15-22, 2005

4) Sou R, Oku N, Ohguro N, Hibino S, Fujikado T, Tano Y.: The clinical role of N-isopropyl-p-[123I]-iodoamphetamine single photon emission computed tomography in the follow-up of choroidal

melanoma after radiotherapy. Jpn J Ophthalmol. 48:54-8, 2004

2. 学会発表

1) Noriyasu Hashida, Nobuyuki Ohguro, and Yasuo Tano: Microarray analysis of cytokine and chemokine gene expression after prednisolone treatment in murine experimental autoimmune uveoretinitis. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Fort Laudadale, Florida USA, 2004

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。

2. 実用新案登録  
なし。

3. その他  
なし。

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

咽頭喉頭癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 久保 武 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:頭頸部癌に対する WT1 免疫療法の有効性を評価する。しかし、現時点では適格症例が無いため未だ実施されていない。

A. 研究目的

頭頸部癌に対する WT1 免疫療法の有効性を明らかにすること

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

B. 研究方法

改変型 WT1 ペプチド 3.0mg/body を毎週、計 12 回皮内投与する

2. 実用新案登録

3. その他

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

適格症例が無いため未だ実施されていない

D. 考察

E. 結論

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

皮膚癌に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 片山 一朗 大阪大学大学院医学研究科 教授

研究要旨:皮膚悪性黒色腫に対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法は安全に投与しうる。

A. 研究目的

皮膚悪性黒色腫に対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法の安全性と有効性を確認することを目的とした。

なし

2. 学会発表  
なし

B. 研究方法

腫瘍自体に WT1 遺伝子の発現が認められ、かつ、HLA 型が HLA-A-2402 である標準治療に適応がない皮膚悪性黒色腫患者において、WT1 ペプチドを投与し、その安全性を検討する。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし  
2. 実用新案登録  
なし

(倫理面への配慮)

本臨床試験は大阪大学倫理審査委員会の承認を得て行われている。被験者の研究への参加は自由意志に基づき、被験者のプライバシーを保護すること等はプロトコールに明記されている。

3.

C. 研究結果

皮膚悪性黒色腫患者1例に対して WT1 ペプチドを投与した。有害事象を認めなかったが転移巣は増大したため PD と判断し投与を中止した。

D. 考察

皮膚悪性黒色腫に対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法は安全に投与しうると考えられた。その有用性については今後検討する必要がある。

E. 結論

皮膚悪性黒色腫に対する WT1 ペプチドを用いた免疫療法は安全に投与しうる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

神経芽細胞腫に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 福澤 正洋 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:神経芽腫における WT1 遺伝子発現について検討した。その結果WT1mRNAの発現レベルの高い症例で死亡、再発例が多く見られ、小児固形腫瘍において最も頻度の高い神経芽腫が WT1 ペプチドによる免疫療法の適応となりうることが示された。

A. 研究目的

小児固形腫瘍において最も頻度の高い神経芽腫が WT1 ペプチドによる免疫療法の適応となるか、神経芽腫における WT1 発現を明確にする。

B. 研究方法

神経芽腫臨床例18例において、腫瘍組織での WT1 遺伝子発現を real time RT-PCR 法により解析した。

(倫理面への配慮)

腫瘍サンプルは同意の得られたものを使用した。また個人情報の保護に留意した。

C. 研究結果

WT1 mRNA 発現亢進症例は 7 例あり、このうち 2 例が腫瘍死、2 例が再発を来していた。また腫瘍死した 2 例はいずれも MYCN 増幅例であった。これに対し、基準値未満の 11 例では、死亡例は 1 例のみで、再発例はなく、MYCN 増幅例も認めなかった。

D. 考察

WT1mRNA の発現レベルが予後因子となる可能性がある。これはWT1 遺伝子が神経細胞腫において癌遺伝子様の機能を果たしていることを示している。

小児固形腫瘍において最も頻度の高い神経芽腫が WT1 ペプチドによる免疫療法の適応となりうることが示された。

E. 結論

神経芽腫は WT1 ペプチドによる免疫療法の適応となりうる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

画像診断による免疫療法の効果判定に関する研究

分担研究者 中村 仁信 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:従来のレスリスト法に基づく、腫瘍サイズ評価法よりも3次元腫瘍体積計測法の方が再現性が高い。WT1 ワクチン療法での効果判定にこの方法の利用が期待される。

A. 研究目的

WT1 を標的とした癌免疫療法の開発にあたってはその有効性を評価するために標的病変の確実な評価が不可欠である。現在癌に対する治療法の評価としてはレスリスト法による評価が広く行なわれているが評価の再現性に関して判定者の主観による面があった。そこで再現性の向上を目的にレスリスト法に基づく、腫瘍サイズ評価法と3次元腫瘍体積計測法との再現性を比較検討することとした。

B. 研究方法

頭頸部、胸部、腹部それぞれ別個に治療前後に5mmスライス厚の造影CTを行った。治療前の画像から、評価対象となる腫瘍を選定し、その長径和を計測する(レスリスト法)。計測は2名の独立した観察者が行い、再現性を観察した上、その平均値を採用した。さらに画像解析ソフトウェアによる3次元腫瘍体積計測を行った

(倫理面への配慮)

個人を特定するID氏名は伏せてある

C. 研究結果

Sparemann の順位相関係数を用いた再現性の検討で、3次元腫瘍体積計測法の方がレスリスト法に比較して有意に良好であった。

D. 考察

客観性をより担保するには、ヒトによる

計測より、コンピュータによる画像解析がより良いと思われる。

また、本治療法では、効果発現時、免疫反応により腫瘍サイズの増大が一過性に生じることが予測されるので、従来用いられているレスリスト法はなじまない。別のバイオマーカーが必要である。

E. 結論

従来のレスリスト法に基づく、腫瘍サイズ評価法よりも3次元腫瘍体積計測法の方が再現性が高い

F. 健康危険情報

特に無い

G. 研究発表

1. 論文発表  
特に無し

2. 学会発表  
特に無し

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得  
特に無し

2. 実用新案登録  
特に無し

3. その他

## 厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

## 分担研究報告書

## PET を用いた免疫療法の効果判定に関する研究

分担研究者 畑澤 順 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:Positron Emission Tomography(PET)と<sup>11</sup>C-methionineを用いて脳腫瘍のアミノ酸代謝を評価する手法を開発し、WT1 免疫療法治療前後のアミノ酸代謝の変化を評価した。5例の術後再発症例でWT1 免疫治療前の最大集積は 220+/-48%から 161+/-50%へ有意に低下した(p<0.05)。異常集積領域の体積は 17.6+/-10.9ml から 9.2+/-7.3ml へ有意に縮小した。

## A. 研究目的

<sup>11</sup>C-methionine PET により、脳腫瘍への WT1 免疫療法の効果を評価すること

## B. 研究方法

- 1) 症例: glioblastoma 術後再発5症例で WT1 免疫療法施行前と施行後に <sup>11</sup>C-methionine PET を施行し、WT1 免疫治療に伴う変化を測定した。
- 2) アミノ酸代謝の評価法: 腫瘍部における <sup>11</sup>C-methionine 基準取り込み率最大値(SUV 最大値)と <sup>11</sup>C-methionine 基準取り込み率が正常脳組織と比較して 20%以上の領域の体積(腫瘍体積)を計測し、治療前後で比較した。
- 3) ブドウ糖代謝の評価法: 腫瘍部における <sup>18</sup>F-FDG 基準取り込み率最大値(SUV 最大値)と <sup>18</sup>F-FDG 基準取り込み率が正常脳組織と比較して 20%以上の領域の体積(腫瘍体積)を計測し、治療前後で比較した。

## C. 研究結果

WT1免疫療法開始前の <sup>11</sup>C-methionine の SUV 最大 220+/-48% は、治療後 161+/-50%へ有意に低下した(p<0.01)。WT1免疫療法開始前の腫瘍体積 17.6+/-10.9ml は、治療後 9.2+/-7.3ml へ有意に縮小した。(p<0.01) <sup>18</sup>F-FDG 集積は、4例で変化を認めず、1例では増加していた。今回対象になった症例は、臨床的には部分的寛解もしくは不変であった。

## D. 考察

今回対象となった症例では、臨床的には WT1 免疫療法の効果が認められた。その背景には、腫瘍組織のアミノ酸代謝が低下していた。一方、腫瘍のブドウ糖代謝は WT1 免疫療法にともなう一定の変化がみられなかった。<sup>18</sup>F-FDG は炎症細胞へ取り込まれることが知られており、WT1 免疫療法後には集積亢進が予想されたが、必ずしも集積は亢進していない。

## E. 結論

WT1 免疫療法が臨床的に有効であった脳腫瘍再発例では、治療に伴い <sup>11</sup>C-methionine 集積量の低下、集積範囲の縮小が認められた。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

三次元画像診断を用いた免疫療法の効果判定に関する研究

分担研究者 上甲 剛 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:2次元の分類である野口分類よりも、より悪性を反映した客観的指標を得るため、早期肺癌のCT像を3次元的にクラスター解析し、悪性を自動分類するソフトの作成を行っている。WT1 ワクチン療法への応用が期待される。

A. 研究目的

従来、発見が困難だった早期の肺腺癌が近年の MDCT (Multi Detector Computed Tomography) の出現によって発見されるようになってきた。肺癌は増加の一途をたどり、組織学的には腺癌の増加が著しい。以前は全肺葉摘出手術が主流で患者の負担は大きかったが、予後と良好な相関を持つ野口分類が提唱され、縮小手術の傾向にある。その流れにより、非浸襲的な画像による解析が有用とされ、様々な画像解析方法が提唱されているが、その多くが主観的であるという問題点を抱えていた。その一方で客観的評価を得られるものとして3次元画像解析ソフトが提唱されたが、ソフトと病理の相関はそれほどいいものとはならなかった。これは、ソフトの中に病理学的な意義あい十分に盛り込まれていないことや、病理標本は2次元の断面であるのに対し解析ソフトは3次元で解析している点が考えられる。よって、3次元解析による悪性の分類方法の改良が必要と考えられている。これらの背景として本研究では癌免疫療法により惹起される標的病変の変化を詳細に解析するために微小肺癌の3次元画像解析手法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

対象は1998年6月から2003年12月の間に大阪大学医学部附属病院で手術を施行しCTにおける結節部分の thin section data が入手できた2cm以下の小型肺腺癌49症例である。大阪大学附属病院内画像より取得した腺癌術前のCTデータに対して解析を行っている。CT

画像から腫瘍影を切り出し、腫瘍影の3次元の位置座標(x,y,z)とCT値のテキストデータを得た。これらの情報を用い、腫瘍影の重心から端までの最長距離の2倍を一辺とする立方体に腫瘍を格納。この際、個々の肺癌の大きさを統一させるため、正規化を行った。また、格納する際、腫瘍の回転の正規化操作をする。立方体を1辺20のボクセルに分割し、各ボクセルを特徴量としクラスター解析を行う。悪性度毎に、腫瘍影はクラスターに分類されるものと考えられる。分類毎にプロトタイプ化を行い、新規症例を用いて validation を行う。

(倫理面への配慮)

性別以外の患者さんの情報を用いず、画像解析のみの研究であったため、個人情報漏洩は乏しい。

C. 研究結果

回転の正規化操作の方法を検討している段階である。

D. 考察

現在3次元画像解析手法の開発を継続しているが、手法が確立すれば癌免疫療法の効果の詳細な判定に有用であると考えられる。

E. 結論

微小肺癌の3次元画像解析は肺癌に対するWT1を標的とした免疫療法の効果判定に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Screaton NJ, Hiorms MP, Lee KS, Johkoh T, Fujimoto K, Ichikado K, Colby TV, Müller NL. Serial high-resolution CT in non-specific interstitial pneumonia: prognostic value of the initial pattern. *Clinical Radiology*. 2005; 60(1): 96-104
2. Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N, Hamada S, Koyama M, Tsubamoto M, Murai S, Inoue A, Nakamura H, Tachibana T, Müller NL. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005; 63(1): 59-64
3. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Kim DS, Handa T, Izumi T, Mishima M. Pulmonary Manifestations of Primary Sjogren's Syndrome: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2005; 15: 171(6): 632-8
4. Silva CI, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss Syndrome High Resolution CT and Pathologic Findings. *J Thorac Imaging*. 2005; 20(2): 74-80
5. Tateishi U, Müller NL, Johkoh T, Maeshima A, Asamura H, Satake M, Kusumoto M, Arai Y. Mucin-Producing Adenocarcinoma of the Lung: Thin-Section Computed Tomography Findings in 48 Patients and Their Effect on Prognosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005; 29(3): 361-368
6. Ueguchi T, Johkoh T, Tomiyama N, Honda O, Mihara N, Hamada S, Murai S, Ogata Y, Matsumoto M, Nakamura H. Full-size Digital Storage Phosphor Chest Radiography: Effect of 4K versus 2K Matrix Size on Observer Performance in Detection of Subtle Interstitial Abnormalities. *Radiat Med*. 2005; 23(3): 170-174
7. Murai S, Hamada S, Ueguchi T, Khankan AA, Sumikawa H, Inoue A, Tsubamoto M, Honda O, Tomiyama N, Johkoh T, Nakamura H. Aortic compliance in patients with aortic regurgitation: evaluation with magnetic resonance imaging. *Radiat Med*. 2005; 23(4): 236-41
8. Ueguchi T, Johkoh T, Koyama M, Honda O, Tanaka C, Hamada S, Tomiyama N, Kozuka T, Tsubamoto M, Murai S, Yamamoto S, Ogata Y, Matsumoto M, Nakamura H. Voxel dimensions required for micromorphologic evaluation of ground-glass opacity on lung high-resolution CT. *Radiat Med*. 2005; 23(4): 261-70
9. Natsag J, Tomiyama N, Inoue A, Bryce TJ, Damdinsuren B, Honda O, Mihara N, Sumikawa H, Fujita S, Johkoh T, Hatazawa J, Nakamura H. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma with increased accumulation of fluorine 18-fluorodeoxyglucose on positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2005; 29(5): 640-643
10. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric castlemann disease. *Blood*. 2005; 106(8): 2627-2632
11. Tsubamoto M, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Arakawa H, Koyama M, Kozuka T, Murai S, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Muller NL. Pathologic Subgroups of Nonspecific Interstitial Pneumonia:

- Differential Diagnosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias with High-Resolution CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29(6): 793-800
12. Yamaguchi M, Fujita H, Asai Y, Uemura M, Ookura Y, Matsumoto M, Johkoh T. Psychophysical analysis of monitor display functions affecting observer diagnostic performance of CT image on liquid crystal display monitors. *Eur Radiol.* 2005; 15(12): 2487-2496
  13. Sumikawa H, Johkoh T, Koyama M, Kozuka T, Ikemoto M, Inoue A, Murai S, Tsubamoto M, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Narita H. Image quality of high-resolution CT with 16-channel multidetector-row CT: Comparison between helical scan and conventional step-shoot scan. *Radiat Med.* 2005; 23(8): 539-544
  14. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, Johkoh T, Hirata N, Yoshinaga T, Kinoshita Y, Yamashita Y, Sasaki Y. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with Thin-section CT: Validation in 44 cases. *Radiology.* 2006; 238(1): 321-329
  15. Tanaka C, Ueguchi T, Shimosegawa E, Sasaki N, Johkoh T, Nakamura H, Hatazawa J. Effect of CT acquisition parameters in the detection of subtle hypoattenuation in acute cerebral infarction: a phantom study. *Am J Roentgenol.* 2006; 27(1): 40-45
  16. Althoff Souza C, Muller N, Johkoh T, Akira M. Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *Am J Roentgenol.* 2006; 186(2): 368-373
  17. Ogata Y, Naito H, Azuma H, Toyota H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T. Novel display technique for reference images for visibility of temporal change on radiographs -Color digital summation radiography-. *Radiat Med.* 2006; 24(1): 28-34
  18. Yamamoto S, Maruyama S, Nakahara Y, Yoneyama S, Tanifuji S, Wada S, Hamada S, Komizu M, Johkoh T, Doi M, Yamaguchi T. Computational flow dynamics in abdominal aortic aneurysm using multislice computed tomography. *Nippon Hoshasen Gifutsu Gakkai Zasshi.* 2006; 62(1): 115-121
  19. Tsukagoshi S, Ota T, Okumura M, Muramatsu Y, Johkoh T. Simulator-assisted setting of scan protocols for X-ray CT: development and clinical usefulness of the Scan Plan Simulator. *Jpn J Radiol Technol.(Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi.)* 2006; 62(1): 95-104
  20. Yamaguchi M, Fujita H, Asai Y, Uemura M, Ookura Y, Matsumoto M, Johkoh T. Psychophysical analysis of monitor display functions affecting observer diagnostic performance of CT image on liquid crystal display monitors. *European Radiology.* 2006; in press
  21. Althoff Souza C, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Sumikawa H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2006; in press
  22. Sumikawa H, Johkoh T. Usual interstitial pneumonia and other chronic idiopathic interstitial pneumonias: Univariate and multivariate analysis of appearances on thin-section CT in 92 patients. *Radiology.* 2006; in press

和文原著

岡島 弘、北村喜文、上甲 剛、岸野文郎 医療用を想定した多人数共有型立体表示装置の試作 電子情報通信学会技術研究報告 (MVE2004-77), Vol.104, No.749, pp.1-6, 2005.

和文総説

1. 上甲 剛 特集 放射線診療の過去・現在・未来「最先端技術の臨床応用」 2. 胸部領域 日獨医報 第50巻 第1号 155-160 2005
2. 上甲 剛 特集『特発性肺線維症：診断と治療の進歩』I. 診断と病体 5. 画像診断 日本内科学会雑誌 第94巻 第6号 pp.28-30 2005
3. 藤本 公則、上甲 剛、内山 大治、佐土原 順子、寺崎 洋、河野 れい、早淵 尚文 『慢性腎不全と長期血液透析患者にみられる胸部合併症 病態生理と画像診断』臨床画像 Vol.21, No.11, pp.1150(14)-1165(29) 2005
4. 小縣 裕二、上甲 剛 特集 呼吸器疾患検査法：何がわかる、どこまでわかる 「MRI, CT 検査－胸部の疾患でこれらの検査からわかること」 Respiratory Medicine 呼吸器科 第8巻 第6号 pp.478-485 2005

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

WT1 発現の病理診断に関する研究

分担研究者 青笹 克之 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:免疫組織学的手法によりWT1蛋白が様々な種類の癌において過剰発現していることを明らかにした。WT1 の発現を解析する免疫染色法の標準的なプロトコールを確立することができた。

A. 研究目的

WT1 を標的とした癌ペプチド免疫療法と対象となりうる症例を検討するために種々の悪性腫瘍における WT1 蛋白の発現を WT1 蛋白の発現を明らかにする。

B. 研究方法

手術的に摘出され、ホルマリン固定、パラフィン包埋された様々な種類癌(食道癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、など)由来の材料に対して単クローン(6F-H2)および多クローン抗体(c-19)を用いて免疫組織学的検討を行った。また肺癌新鮮切除標本について細胞内の局在によりタンパクを分画してWT1 蛋白の局在をWestern Blot 法により解析した。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

WT1 発現は6F-H2では解析した症例の5-88%、C-19では35-100%に認められた。陽性所見は主に細胞質内にピマン性に認められたが一部の症例では核内陽性所見を認めた。多形膠芽腫、軟部肉腫、骨肉腫、悪性黒色腫では特に強い陽性所見を認めた。また、Western Blot にてWT1蛋白が解析した肺癌2例のいずれにおいても細胞質優位に発現されており、免疫組織化学による解析結果と一致した。

D. 考察

多種の癌がWT1 を標的とした癌ペプチド免疫療法の対象となりうるようになった。免疫組織学的手法はWT1 蛋白発現をルーチン処理された材料において検討する上で有用であることが示された。

E. 結論

本研究の成果はWT1 を標的とした癌免疫療法においてその対象となりうる患者集団を明らかにすることができた。さらにWT1 の発現を解析する免疫染色法の標準的なプロトコールを確立することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishida S, Hosen N, Shirakata T, Kanato K, Yanagihara M, Nakatsuka SI, Hoshida Y, Nakazawa T, Harada Y, Tatsumi N, Tsuboi A, Kawakami M, Oka Y, Oji Y, Aozasa K, Kawase I, Sugiyama H. AML1-ETO rapidly induces acute myeloblastic leukemia in cooperation with Wilms' tumor gene, WT1. *Blood*. 2005 in press.

2. Nakatsuka SI, Oji Y, Horiuchi T, Kanda T, Kitagawa M, Takeuchi T, Kawano K, Kuwae Y, Yamauchi A, Okumura M, Kitamura Y, Oka Y, Kawase I, Sugiyama H, Aozasa K. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. *Mod Pathol*. 2006 in press.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

研究者主導型臨床試験における Phase I、Phase II 研究の  
企画、運営、管理に関する研究

分担研究者 坂本 純一 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨: WT1 ペプチドの Weekly 投与の Phase I 研究における統計学的な background の確立するために Continual Reassessment Method による Phase I 研究の進行管理を行い WT1 を標的とした癌免疫療法の安全性を統計学的に明らかにした。

A. 研究目的

Weekly WT-1 投与の Phase I 研究における統計学的な background の確立するために Continual Reassessment Method による Phase I 研究の進行管理を行い WT1 を標的とした癌免疫療法の安全性を検討する。

法の対象とならないがん患者において有用である可能性が示された。

E. 結論

Weekly WT-1 ペプチドの投与は安全で Phase II 研究として継続して進めるべきである。

B. 研究方法

癌細胞に WT1 遺伝子の発現が認められ、かつ、HLA 型が HLA-A-2402 である標準治療に適応がない 10 例の癌患者に対する WT1 ペプチドの投与を Continual Reassessment Method により管理し、投与の安全性および抗腫瘍効果を判定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表  
A Phase I/II Trial of a WT1 (Wilms' Tumor Gene) Peptide Vaccine in Patients with Solid Malignancy: Safety Assessment Based on the Phase I Data. *Jpn J Clin Oncol.* in press.

(倫理面への配慮)

本臨床試験は大阪大学倫理審査委員会の承認を得て行われている。被験者の研究への参加は自由意志に基づき、被験者のプライバシーを保護すること等はプロトコールに明記されている。

2. 学会発表

なし

C. 研究結果

10 名の癌患者が投与プロトコールにのっとり 114 回の WT1 ペプチドの投与を受けた。Grade 3-4 の有害事象を認めなかった。10 例の患者のうち、1 例において PR を 5 例の患者において SD を得た。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

D. 考察

WT1 ペプチドの投与は安全であることが明らかになった。抗腫瘍効果に関しては 10 例の 6 例において効果を認めたことから WT1 ペプチドの投与が標準療

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

統計解析に関する研究

分担研究者 森田 智視 京都大学大学院医学研究科 講師

研究要旨: がん患者に対する WT1 ペプチドの weekly 投与は Phase I 研究で解析した結果安全である。さらに抗腫瘍効果が示唆されているのでがん患者に対する WT1 ペプチドの weekly 投与は Phase II 研究として継続して進めるべきである。

A. 研究目的

Weekly WT-1 投与の Phase I 研究における統計学的な background の確立するために Continual Reassessment Method による Phase I 研究の進行管理を行い WT1 を標的とした癌免疫療法の安全性を検討する。

B. 研究方法

癌細胞に WT1 遺伝子の発現が認められ、かつ、HLA 型が HLA-A-2402 である標準治療に適応がない 10 例の癌患者に対する WT1 ペプチドの投与を Continual Reassessment Method により管理し、投与の安全性および抗腫瘍効果を判定した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は大阪大学倫理審査委員会の承認を得て行われている。被験者の研究への参加は自由意志に基づき、被験者のプライバシーを保護すること等はプロトコールに明記されている。

C. 研究結果

10 名の癌患者が投与プロトコールにのっとり 114 回の WT1 ペプチドの投与を受けた。Grade3-4 の有害事象を認めなかった。10 例の患者のうち、1 例において PR を 5 例の患者において SD を得た。

D. 考察

WT1 ペプチドの投与は安全であることが明らかになった。抗腫瘍効果に関しては 10 例の 6 例において効果を認めたことから WT1 ペプチドの投与が標準療法の対象とならないがん患者において有用である可能性が示された。

E. 結論

Weekly WT-1 ペプチドの投与は安全で Phase I/II 研究の進行は WT1 ペプチドの安全性の高さから Continual Reassessment Method により管理できると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

A Phase I/II Trial of a WT1 (Wilms' Tumor Gene) Peptide Vaccine in Patients with Solid Malignancy: Safety Assessment Based on the Phase I Data. *Jpn J Clin Oncol.* in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

分担研究報告書

WT1 エピトープの同定に関する研究

分担研究者 安川 正貴 愛媛大学 血液内科 教授

研究要旨:造血器腫瘍に対する WT1 を標的としたがんペプチドワクチン療法の開発目的で研究を遂行し以下のことを明らかにした。1) 標的抗原および HLA 発現量が同じでも、WT1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の細胞傷害性に対する感受性が異なることが明らかとなり、その感受性の差が疾患単位で規定されている可能性が示された。2) WT1 特異的 CTL 由来 TCR 遺伝子導入によって、CD8 陽性 T 細胞のみならず、CD4 陽性 T 細胞も HLA クラス I 拘束性 WT1 特異性を獲得できることを示した。3) HLA クラス II 拘束性 CD4 陽性 T 細胞が認識する新たな WT1 エピトープを同定した。

A. 研究目的

本研究の目的は、白血病などの造血器腫瘍に対する WT1 を標的としたがんワクチン療法ならびに細胞免疫療法を開発することである。この目的を達成するために、本年度は下記の研究計画を立案した。

- 1) がん細胞の細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に対する感受性を規定する因子を同定する。
- 2) WT1 特異的 CTL クローンから T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子を単離し、TCR 遺伝子導入による CD4 陽性ならびに CD8 陽性 T 細胞のがん特異性獲得を図る。
- 3) HLA クラス II 拘束性 CD4 陽性 T 細胞が認識する新たな WT1 エピトープを同定する。

B. 研究方法

- 1) アロ抗原特異的 CTL および HLA-A24 拘束性 WT1 特異的 CTL クローンを、それぞれ同種標的 B-LCL 株および HLA-A24 陽性白血病細胞株と繰り返し混合培養し、CTL の細胞傷害に抵抗性を示す標的細胞株の樹立を試みた。さらに、この因子を同定するために、マイクロアレイを用いて遺伝子発現量の差を網羅的に解析した。
- 2) WT1 特異的 HLA-A24 拘束性 CTL クローン TAK-1 から TCR- $\alpha$  および TCR- $\beta$  遺伝子を単離し、レンチウイルス発現

ベクターを作製した。健常人末梢血 CD4 および CD8 陽性 T 細胞に遺伝子導入し、その抗原特異性を検討した。

3) WT1 の全アミノ酸配列をカバーするように、それぞれ 10 アミノ酸を重複する 20 アミノ酸からなるペプチドを 43 種類合成した。末梢血リンパ球をこれらのペプチドで刺激し、特異的に反応する CD4 陽性 T 細胞株を樹立して、その機能を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究における倫理面への配慮については、愛媛大学医学部臨床倫理委員会の承認を受けており、この規約を遵守している。また、患者からの採血に関しては、承諾を得た者からのみ実施している。

C. 研究結果

- 1) がん細胞の CTL に対する感受性を規定する因子の同定: アロ抗原特異的 CTL および HLA-A24 拘束性 WT1 特異的 CTL クローンを、それぞれ同種標的 B-LCL 株および HLA-A24 陽性白血病細胞株と繰り返し混合培養し、CTL の細胞傷害に抵抗性を示す標的細胞株の樹立を試みた。その結果、親細胞株と比べて明らかに CTL の細胞傷害に抵抗性を示す細胞株が樹立された。これらの標的細胞は、拘束 HLA 分子の発現量や標的分子である WT1 の発現量な



どに低下は認められなかった。これらのことから、HLAおよび標的分子以外に、CTL感受性を規定する因子の存在が示された。さらに、この因子を同定するために、マイクロアレイを用いて遺伝子発現量の差を網羅的に解析したところいくつかの遺伝子発現量に差が認められた。現在さらにその意義を検討中である。

2) がん特異的CTL由来TCR遺伝子導入によるがん特異的機能の獲得: WT1特異的HLA-A24拘束性CTLクローンTAK-1からTCR- $\alpha$ およびTCR- $\beta$ 遺伝子を単離し、レンチウイルス発現ベクターを作製した。健康人末梢血CD4およびCD8陽性T細胞に遺伝子導入したところ、60~80%にTAK-1由来TCRの発現が確認された。TCR遺伝子導入CD8陽性T細胞は、HLA-A24拘束性に白血病細胞や骨髄腫細胞に対して細胞傷害性を示した。他方、CD4陽性T細胞もHLA-A24拘束性にTh1サイトカインを産生したが、この反応には白血病細胞にHLAクラスIIの発現が必要であることが示唆された。そこで、HLAクラスII陰性白血病細胞株にCIIITA遺伝子を強制発現させ、新たにHLAクラスIIを発現させた白血病細胞株を作成したところ、これらの白血病細胞の反応が誘導されることが確認された。以上のことから、high affinityを有するCTL由来TCR遺伝子導入によって、CD8陽性T細胞のみならず、CD4陽性T細胞もHLAクラスI拘束性がん特異性を獲得することが明らかとなった。ほとんどの白血病細胞はHLAクラスII陽性であることを考えると、白血病に対する効果的な免疫遺伝子治療となることが考えられる。

3) HLAクラスII拘束性CD4陽性T細胞が認識する新たなWT1エピトープの同定: WT1のアミノ酸配列から全てを網羅するように20アミノ酸からなるペプチドを43種類作成した。これらのペプチド刺激によりWT1特異的CD4陽性T細胞株を作成し、その機能を解析した。その結果、WT1由来ペプチドに対して、HLA-DP5拘束性に増殖反応とIFN- $\gamma$ を産生するCD4陽性T細胞株NIK-1を樹立した。NIK-1の認識するWT1ペプチドの最小単位は11アミノ酸であった。NIK-1はHLA-DP5陽性白血病細胞を特異的に傷害したが、正常骨髄細胞のコロニー形成は阻害しな

かった。NIK-1の細胞傷害性はパーフォリン依存性であった。

#### D. 考察

本研究によって、標的抗原およびHLA発現量が同じでもCTLの細胞傷害性に対する感受性が異なることが明らかとなった。また、その感受性の差が、疾患単位で規定されている可能性が示された。このことは、今後がんペプチドワクチン療法の適応疾患を設定する上で貴重な情報を提供するものと考えられる。また、一般に正常細胞はがん細胞と比べて、CTL感受性が低い傾向にあり、このことがGVHDとGVLとを区別する一つの要因になっている可能性がある。今後、CTLの細胞傷害活性感受性を規定する因子を同定することによって、より効果的ながんワクチン療法の開発に結びつくことが期待される。

がん特異的CTLの養子免疫療法は抗腫瘍効果が期待できるものの、患者からCTLを誘導することは必ずしも容易ではない。また、養子免疫療法に必要な大量のCTLをコンスタントに供給することも困難である。今回われわれが用いたがん特異的CTL由来TCR遺伝子導入法は、簡便にCTLを大量供給できるのみならず、CD4陽性T細胞にも遺伝子導入することによって、単一のCTLエピトープをヘルパーエピトープとして共有することが可能であり、より効果的ながん免疫療法が期待できる。

本研究によって、HLAクラスII拘束性CD4陽性T細胞が認識する新たなWT1エピトープが同定された。これまでのCD8陽性CTL認識エピトープに加え、このようなヘルパーT細胞エピトープを併用することによって、より効果的ながん免疫療法が期待できる。

#### E. 結論

本研究の成果は、WT1を標的としたがん免疫療法において、より効果的な治療法開発に貢献できると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. Ishii, E., Ueda, I., Shirakawa, R., Yamamoto, K., Horiuchi, H., Ohga, S., Furuno, K., Morimoto, A., Imayoshi, M., Ogata, Y., Sako, M., Koike, K., Sakata, A., Takada, H., Hara, T., Imashuku, S., Sasazuki T. and Yasukawa, M.: Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood* 105:3442-3448,2005.
  3. Tsuji, T., Yasukawa, M., Matsuzaki, J., Ohkuri, T., Chamoto, K., Azuma, T., Niiya, H., Miyoshi, H., Takeshima, T., Ikeda, H. and Nishimura, T.: Generation of human tumor-specific, HLA class I-restricted Th1 and Tc1 cells by cell engineering with tumor peptide-specific T cell receptor genes. *Blood* 106:47-476,2005.
  4. Guo, Y., Niiya, H., Azuma, T., Uchida, N., Yakushijin, Y., Sakai, I., Hato, T., Takahashi, M., Senju, S., Nishimura, Y. and Yasukawa, M.: Direct recognition and lysis of leukemia cells by WT1-specific CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in an HLA class II-restricted manner. *Blood* 106:1415-1418,2005.
  5. Ishikawa, F., Yasukawa, M., Lyons, B., Yoshida, S., Miyamoto, T., Yoshiimoto, G., Watanabe, T., Akashi, K., Shultz, L.D. and Harada, M.: Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor  $\gamma$  chain<sup>null</sup> mice. *Blood* 106:1565-1573,2005.
  6. Niiya, H., Sakai, I., Lei, J., Azuma, T., Uchida, N., Yakushijin, Y., Hato, T., Fujita, S. and Yasukawa, M.: Differential regulation of perforin expression in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes. *Exp. Hematol.* 33:811-818,2005.
  7. Kawano, N., Ishikawa, F., Shimoda, K., Yasukawa, M., Nagafuji, K., Miyamoto, T., Baba, E., Tanaka, T., Yamasaki, S., Gondo, H., Otsuka, T., Ohshima, K., Shultz, L.D., Akashi, K. and Harada, M.: Efficient engraftment of primary adult T-cell leukemia cells in newborn NOD/SCID/ $\beta$ 2-microglobulin<sup>null</sup> mice. *Leukemia* 19:1384-1390,2005.
  8. Yoshida, S., Ishikawa, F., Kawano, N., Shimoda, K., Nagafuchi, S., Shimoda, S., Yasukawa, M., Kanemaru, T., Ishibashi, H., Shultz, L.D. and Harada, M.: Human cord blood-derived cells generate insulin-producing cells in vivo. *Stem Cells* 23:1409-1416,2005.
9. 学会発表
1. 新谷泰成、郭韻、東太地、末盛浩一郎、千住寛、西村泰治、安川正貴 WT1 特異的 CD 4 陽性 T 細胞による白血病細胞の直接的認識と細胞傷害 第 9 回基盤的癌免疫研究会 学術集会 総会 東京 2005.7.15
  2. 新谷泰成、郭韻、東太地、薬師神芳洋、安川正貴 WT1 特異的 CD 4 陽性 T 細胞による白血病細胞に対する HLA-DP 拘束性認識と細胞傷害 第 64 回日本癌学会 学術総会 札幌 2005.9.16
  3. 新谷泰成、郭韻、東太地、内田直之、薬師神芳洋、酒井郁也、羽藤高明、高橋益廣、安川正貴 WT1 特異的 CD 4 陽性 T 細胞は白血病細胞を HLA クラス II 拘束性に直接認識して傷害する 第 67 回日本血液学会 総会 ・ 第 47 回日本臨床血液学会 総会 合同総会 横浜 2005.9.19
  4. 東太地、新谷泰成、内田直之、薬師神芳洋、酒井郁也、羽藤高明、辻武正、西村孝司、安川正貴 腫瘍特異的 CD 8 陽性細胞傷害性 T 細胞由来 T 細胞レセプター遺伝子導入による CD 4 陽性 T 細胞の腫瘍特異性獲得 第 67 回日本血液学会 第 47 回日本臨床血液学会 合同総会 横浜 2005.9.18
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wu F	Th1-biased humoral immune responses against Wilms tumor gene WT1 product in the patients with hematopoietic malignancies.	Leukemia	19	268-274	2005
Tsuji T	Generation of human tumor-specific, HLA class I-restricted Th1 and Tc1 cells by cell engineering with tumor peptide-specific T cell receptor genes.	Blood	106	470-476	2005
Nishida S	AML1-ETO rapidly induces acute myeloblastic leukemia in cooperation with Wilms' tumor gene, WT1.	Blood	in press		
Jomgeow, T	Wilm's tumor gene WT1 17AA(-)/KTS(-) isoform induces morphological changes and promotes cell migration and invasion in vitro.	Cancer Science	in press		
Ito, K	Anti-apoptotic function of 17AA(+)/WT1 (Wilms' tumor gene) isoforms on the intrinsic apoptosis pathway.	Oncogene,	in press		
Morita, S	A Phase I/II Trial of a WT1 (Wilms' Tumor Gene) Peptide Vaccine in Patients with Solid Malignancy: Safety Assessment Based on the Phase I Data.	Japanese Journal of Clinical Oncology	in press		
Nakatsuka, S	Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells.	Mod Pathol.	in press		