

ト- IX. 肝癌の治療. 腫瘍因子からみた治療戦略. 多発肝細胞癌, 日本臨床, 67 supp3:421-425, 2009.

- 8) 古瀬純司, 鈴木英一郎, 長島文夫, 肝細胞癌に対する抗癌剤治療の進歩, Cancer Frontier, 11(1):161-169, 2009.
- 9) 古瀬純司, 鈴木英一郎, 長島文夫, 肝細胞癌薬物治療の最前線. 進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験, The Liver Cancer Journal, 1(2):33-40, 2009.
- 10) 古瀬純司, 鈴木英一郎, 長島文夫, 癌治療の現状と展望 1—標準治療の連携と分子標的薬剤のバイオマーカー. 肝臓癌—ソラフェニブ導入と肝炎ウイルスキャリアの管理, Current Therapy, 27(11):56-60, 2009.
- 11) 古瀬純司, 原発性肝がん(肝細胞がん). What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド, 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 大山優編, 東京, 南山堂, p. 276-285, 2009.
- 12) 古瀬純司, 原発性肝がん, 新臨床腫瘍学改訂第2版, 日本臨床腫瘍学会編, 東京, 南江堂, p. 518-527, 2009.

2. 学会発表

- 1) 進行肝細胞がん患者に対するGlypican-3ペプチドワクチンの臨床第I相試験, 中面哲也, シンポジウム2「癌のトランスレーショナルリサーチ」第46回日本臨床分子医学会学術集会(東京), 2009年4月12日
- 2) Glypican-3 peptide Vaccine could induce immunological and clinical effect to the patients with advanced hepatocellular carcinoma in Phase I clinical study. Tetsuya Nakatsura, Toshiaki Yoshikawa, Toshimitsu Kuronuma, Hirofumi Shirakawa, Masami Tsuchihara, Masaaki Ito. AACR 100th Annual Meeting 2009 (Denver), Apr.18-22,2009.
- 3) 進行肝細胞がんに対するペプチドワクチンの臨床試験の結果と今後の展望, 中面哲也, シンポジウム-1「がんワクチン療法の現状と展望 トランスレーショナルリサーチから学んだこと」第13回日本がん免疫学会総会(北九州), 2009年6月24, 25日
- 4) 進行肝細胞がんを対象としたGlypican-3ペプチドワクチン臨床第I相試験における免疫学的モニタリング, 吉川聡明, 白川博文, 黒沼俊光, 酒村智子, 中面哲也, 第13回日本がん免疫学会総会(北九州), 2009年6月24, 25日

- 5) がん特異的免疫療法はがん治療を変えることができるか, 中面哲也, ランチョンセミナー7 第64回日本消化器外科学会総会(大阪), 2009年7月16日
- 6) グリピカン3ペプチドワクチンの臨床試験結果と今後の展望, 中面哲也, ワークショップ17「高まる免疫療法への期待・エビデンスの確立をめざして」第47回日本癌治療学会学術集会(横浜), 2009年10月22日~24日
- 7) 進行肝細胞癌患者に対するグリピカン3ペプチドワクチンの臨床第1相試験における患者末梢血を用いた有効性のモニタリングの検討, 土原(廣田)昌巳, 吉川聡明, 中面哲也, 第29回日本分子腫瘍マーカー研究会(横浜), 2009年9月30日
- 8) Glypican-3(GPC3)由来ペプチド特異的細胞傷害性T細胞株の樹立と解析, 吉川聡明, 中津川宗秀, 酒村智子, 信岡大輔, 白川博文, 黒沼俊光, 中面哲也, 第68回日本癌学会学術総会(横浜), 2009年10月1~3日
- 9) Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン後の患者PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立 / Establishment of Glypican-3(GPC3)-derived peptide specific CTL clones from PBMCs of patients vaccinated with GPC3 peptide. 吉川聡明, 中津川宗秀, 酒村智子, 信岡大輔, 白川博文, 黒沼俊光, 中面哲也, 第39回日本免疫学会総会・学術集会(大阪), 2009年12月2~4日
- 10) Glypican-3(GPC3)ペプチドワクチンを用いた進行肝細胞癌に対する臨床第一相試験, 木下平, 中面哲也, 白川博文, 第64回日本消化器外科学会総会(大阪), 2009年7月16~18日

G. 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

Glypican-3 ペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞株・クローンの樹立と解析 ならびにその大量培養法の開発

研究代表者 中面 哲也 国立がんセンター東病院 臨床開発センター 機能再生室 室長

研究要旨

GPC3 ペプチド特異的 CTL の機能を解析するために、患者末梢血リンパ球を用いて *in vitro* にて誘導した GPC3 ペプチド特異的 CTL を FACS Aria にてシングルセルソーティングし、HLA-A2, A24 それぞれの患者から CTL クローンを樹立した。これらの CTL クローンは GPC3 ペプチド特異的な反応を示し、GPC3 発現がん細胞株に対して HLA-class I 拘束性に細胞傷害性を示した。

A. 研究目的

進行肝細胞がんを対象とした Glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチン臨床第 I 相試験の免疫学的モニタリングにおいて検出された GPC3 ペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の機能解析と、GPC3 ペプチド特異的 CTL を用いた細胞移入療法の開発を目的とした。

B. 研究方法

ワクチン投与後の患者末梢血単核球 (PBMC) を GPC3 ペプチドと IL-2 で刺激し、GPC3 ペプチド特異的 CTL を誘導した。14 日後に抗ヒト CD8 抗体及び GPC3-Dextramer で染色し、陽性細胞をフローサイトメーター (FACS Aria) にてシングルセルソーティングし、CTL クローンを作製した。

CTL クローンの機能解析として、GPC3-Dextramer 再解析、IFN- γ ELISPOT assay、細胞傷害性試験を行った。

C. 研究結果

HLA-A2 患者 3 名、HLA-A24 患者 3 名の合計 6 名から CTL クローンを樹立した。

GPC3-Dextramer 再解析、GPC3 ペプチドをパルスした T2 細胞をターゲットに用いた IFN- γ ELISPOT assay 及び細胞傷害性試験により、樹立した CTL クローンの GPC3 ペプチド特異性が認められた。

HLA-A2 の CTL クローンは HLA-A2 陽性、GPC3 陽性癌細胞株 HepG2 を傷害した。さらに、GPC3-siRNA 導入により HepG2 の GPC3 発現量を低下させることでこの CTL の反応は抑制された。

また、GPC3 陰性癌細胞株 SK-Hep-1 に GPC3 遺伝子を導入し、GPC3 を強制発現させた SK-Hep-1/GPC3 に対しても細胞傷害性を示した。

D. 考察

樹立した CTL クローンの癌細胞に対する細胞傷害性が GPC3-siRNA 導入によるノックダウンで抑制されたことと、GPC3 遺伝子導入による強制発現で亢進したことから、この CTL クローンは癌細胞から内因性に提示された GPC3 に由来するペプチドを認識し、細胞を傷害しうることが示唆された。

今後は、GPC3 ペプチド特異的 CTL クローンの T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子をクローニングし、GPC3 ペプチド特異的 TCR 遺伝子導入細胞移入療法も目指した検討も行う。

E. 結論

ワクチン投与患者 PBMC から GPC3 ペプチド特異的 CTL クローンを樹立し、GPC3 陽性癌細胞株を傷害しうることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer. *Int. J. Oncol.* 34:649-656, 2009.
- 2) Hayashi E, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, Nakatsura T. Detection of glypican-3-specific CTLs in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Oncol. Rep.* 22:149-54, 2009.
- 3) Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in

hepatocellular carcinoma. Cancer Sci. 100(8): 1403-1407, 2009.

2. 学会発表

- 1) 進行肝細胞がん患者に対するGlypican-3ペプチドワクチンの臨床第I相試験、中面哲也、シンポジウム2「癌のトランスレーショナルリサーチ」第46回日本臨床分子医学会学術集会(東京)、2009年4月12日
- 2) Glypican-3 peptide Vaccine could induce immunological and clinical effect to the patients with advanced hepatocellular carcinoma in Phase I clinical study. Tetsuya Nakatsura, Toshiaki Yoshikawa, Toshimitsu Kuronuma, Hirofumi Shirakawa, Masami Tsuchihara, Masaaki Ito. AACR 100th Annual Meeting 2009 (Denver), Apr.18-22,2009.
- 3) 進行肝細胞がんに対するペプチドワクチンの臨床試験の結果と今後の展望、中面哲也、シンポジウム-1「がんワクチン療法の現状と展望 トランスレーショナルリサーチから学んだこと」第13回日本がん免疫学会総会(北九州)、2009年6月24、25日
- 4) 進行肝細胞がんを対象としたGlypican-3ペプチドワクチン臨床第I相試験における免疫学的モニタリング、吉川聡明、白川博文、黒沼俊光、酒村智子、中面哲也、第13回日本がん免疫学会総会(北九州)、2009年6月24、25日
- 5) がん特異的免疫療法はがん治療を変えることができるか、中面哲也、ランチョンセミナー7 第64回日本消化器外科学会総会(大阪)、2009年7月16日
- 6) グリピカン3ペプチドワクチンの臨床試験結果と今後の展望、中面哲也、ワークショップ17「高まる免疫療法への期待・エビデンスの確立をめざして」第47回日本癌治療学会学術集会(横浜)、2009年10月22日～24日
- 7) 進行肝細胞癌患者に対するグリピカン3ペプチドワクチンの臨床第1相試験における患者末梢血を用いた有効性のモニタリングの検討、土原(廣田)昌巳、吉川聡明、中面哲也、第29回日本分子腫瘍マーカー研究会(横浜)、2009年9月30日
- 8) Glypican-3(GPC3)由来ペプチド特異的細胞傷害性T細胞株の樹立と解析、吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第68回日本癌学会学術総会(横浜)、2009年10月1～3日
- 9) Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン後の患者PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立 / Establishment of Glypican-3(GPC3)-derived peptide specific CTL clones from PBMCs of patients vaccinated with GPC3 peptide. 吉川聡明、中津川宗秀、酒村智子、信岡大輔、白川博文、黒沼俊光、中面哲也、第39回日本免疫学会総会・学術集会(大阪)、2009年12月2～4日

G. 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

肝細胞がんの放射線治療（陽子線含む）と GPC3 ペプチドワクチンの臨床試験に関する研究

研究分担者 河島 光彦 国立がんセンター東病院 放射線部 放射線治療室 医長

研究要旨

本研究は、切除不能肝細胞癌（HCC）に対して高い局所制御率が報告されている放射線治療（特に陽子線治療）について、その安全性に関する基礎データを収集する目的で当院での HCC に対する陽子線治療成績を、線量-容積ヒストグラム（Dose-volume histogram, DVH）解析を用いて遡及的に検討した。その結果、治療前インドシアニン・グリーン滞留率 15 分値（ICG R15%）と、30 Cobalt-Gray-Equivalent（CGE）以上が投与された非癌部の体積（V30%）が、陽子線治療後 6 カ月以内に生じる放射線誘発性肝不全の予測因子として重要であった。安全と考えられる ICG R15%と V30%での治療においては、標的となった腫瘍の制御率は 90%を超えており、再発予防のための GPC3 の併用効果に関する臨床試験を検討する意義があると考えられた。

A. 研究目的

切除不能肝細胞癌に対する陽子線治療の効果と安全性に関する、DVH 解析を用いた遡及的検討。

B. 研究方法

1999 年 5 月から 2007 年 7 月までに当院で施行した切除不能、局所壊死療法不能の HCC に対する陽子線治療 60 症例において、治療終了後 6 カ月以内に発生した、原病の増悪および黄疸のない腹水、振戦（陽子線誘発性肝不全、proton-induced hepatic insufficiency, PHI）の発生と治療前の ICG R15、非癌部の DVH との相関を遡及的に検討した。

[倫理面への配慮]

対象となる HCC に対しては経動脈的（化学）塞栓療法が標準治療であるが、局所制御率は不十分であり、既報での結果より高い局所制御率が期待できる陽子線治療を施行することには意義があると考えられる。予想される効果、有害事象、費用について全例に治療開始前に文書による説明と同意を取得した。

C. 研究結果

ICG R15%が20%未満の20例では、DVHにかかわらずPHIの発生を認めなかった。一方ICG R15%が50%以上の6/8例でPHIが発生した。ICG R15%が20～50%の32例では、V30%が25%以上の場合5/11例にPHIが発生したのに対し、25%未満（21例）では1例もPHIの発生を認めなかった（ $P=0.037$, Mann-Whitney U test）。全例における3年局所制御率および粗生存率はそれぞれ90%（95%信頼限界80～99%）、56%（43～69%）であった。

D. 考察

現在経動脈的（化学）塞栓術が標準と考えられる本症例群において、陽子線治療はきわめて良好な局所制御率と生存率を示した。ICG R15%と V30%を用いて症例選択を行うことにより、陽子線治療の局所制御と GPC3 の再発予防との相乗効果が期待できるような臨床試験の対象を適確に抽出できる可能性が示唆された。

E. 結論

ICG R15%と V30%は、切除不能 HCC に対する陽子線治療の適応判断に有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashima M, Kohno R, Nakachi K, Nishio T, Mitsunaga S, Ikeda M, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Arahira S, Zenda S, Ogino T, Kinoshita T. Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* in press.

2. 学会発表

- 1) 肝細胞癌に対する陽子線治療の遡及的検討、河島光彦、日本放射線腫瘍学会第22回学術大会（京都）、2009年9月17日～19日

G. 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

iPS 細胞由来の樹状細胞に関する研究

研究分担者 千住 覚 熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 准教授

研究要旨

本研究は、多能性幹細胞由来の樹状細胞に関する研究の成果を、肝炎・肝がんに対する細胞ワクチンとして応用するために必要な技術の開発を行うものである。今年度の研究では、マウス iPS 細胞に由来する樹状細胞 (iPS-DC) に抗原遺伝子を導入し、マウスモデルを用いて細胞ワクチンとしての効果を評価した。さらに、ヒト iPS 細胞の作成、ヒト iPS 細胞からの iPS-DC の作製、およびヒト iPS-DC の機能評価を行った。

A. 研究目的

樹状細胞は、T 細胞の活性化において必須の役割を果たしている抗原提示細胞である。そこで、生体外で培養し、遺伝的改変により機能を修飾した樹状細胞を生体に移入することにより、免疫応答を任意に制御することができると考えられる。肝臓に対する抗原特異的免疫療法においても、樹状細胞を細胞ワクチンとして使用することにより、より高い免疫効果が期待される。

今日、臨床的には、末梢血単球の分化誘導培養により作製された樹状細胞が抗腫瘍免疫療法に用いられているが、末梢血単球は増殖能力がなく、治療に必要な数の樹状細胞を得るためには、アフエーシス操作を用いて大量の血液を処理し単球を採取する必要がある。しかしながら、これに伴うドナーへの負荷、樹状細胞の収量の不安定性、患者個別の培養操作に伴うコストなどの問題があり、広く普及するには至っていない。そこで、我々は従来、無限増殖能力を有する ES 細胞を材料とする樹状細胞作製技術を開発してきた。しかしながら、ES 細胞の使用には、倫理的観点からの問題と組織適合性の問題があった。

最近、ES 細胞と同等の多分化能を有する細胞 (iPS 細胞) を体細胞から作製できることが報告された。ES 細胞から樹状細胞を作製する技術を iPS 細胞へ適用できれば、ES 細胞の使用に伴う倫理的な問題と組織適合性の問題を回避しつつ樹状細胞を作製することが可能となると考えられる。

本年度の研究では、昨年度に引き続き、マウス iPS 細胞から樹状細胞 (iPS-DC) の作製とこれを用いた細胞ワクチンの効果の検討を行った。さらに、ヒトの iPS 細胞からの樹状細胞の作製を行った。

B. 研究方法

マウス iPS 細胞は、京都大学再生医学研究所で

樹立されたものを用いた。マウス iPS 細胞からの分化誘導培養は、昨年度の報告と同じ方法で行った。

ヒトの皮膚線維芽細胞を材料として、iPS 細胞の作製を行った。iPS 細胞作製のためのリプログラミング (初期化) 因子としては、Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4 の 4 つを用いた。また、リプログラミング因子を導入するためのベクターシステムとしては、レンチウイルスベクターを用いた。

ヒト iPS 細胞からの iPS-DC への分化誘導培養は、以前にヒト ES 細胞を用いて開発した方法に多少の変更を加えた方法により行った。

[倫理面への配慮]

ヒト iPS 細胞の作製ならびに使用研究は、機関内倫理委員会の承認を得た計画に沿って行った。

C. 研究結果

マウス iPS-DC にモデル抗原として OVA を発現させたものをマウス個体へ投与することにより、OVA 抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞の活性化と OVA 抗原特異的な抗腫瘍免疫応答の誘導を行うことが可能であった。

OP9 細胞との共培養による血液細胞への分化誘導法に基づき、ヒト iPS 細胞を樹状細胞およびマクロファージへ分化させることができた。ヒト iPS-DC が、アロ T 細胞に対する刺激能力、抗原提示機能、サイトカイン産生能力など、樹状細胞としての機能を備えていることを確認した。

D. 考察

ヒトの iPS 細胞から樹状細胞が作製できるということは、技術的には、アフエーシス操作を伴うことなく大量の樹状細胞を産生できることを意味する。これによって、患者の身体的負担なしに、任意

の遺伝的背景の樹状細胞を作成し、細胞ワクチンとして利用できる。この技術の実用化には、さらに、ゼノ(異種成分)フリー培養法の開発が必要である。また、医療技術としての普及させるためには、日本人集団中で頻度の高いHLAハプロタイプをカバーするiPS細胞バンクが設立されるなどして、iPS-DC作製に必要なコストの低減できることが必要であろう。

E. 結論

ヒトのiPS細胞は、機能的な樹状細胞を作成するための細胞ソースとなりうる。樹状細胞療法が実用化できれば、肝臓がんに対するワクチン療法をより強力なものにすることが可能であろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Senju S, Haruta M, Matsunaga Y, Fukushima S, Ikeda T, Takahashi K, Okita K, Yamanaka S, Nishimura Y. Characterization of dendritic cells and macrophages generated by directed differentiation from mouse induced pluripotent stem cells. *Stem Cells* 27: 1021-1031, 2009.
- 2) Inoue M, Senju S, Hirata S, Irie A, Baba H, Nishimura Y. An in vivo model of priming of antigen-specific human CTL by Mo-DC in NOD/Shi-scid IL2r^{null} (NOG) mice. *Immunol. Lett.* 126:67-72, 2009.
- 3) Fukushima S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsunaga Y, Ikuta Y, Ikeda T, Kageshita T, Ihn H, Nishimura Y, Senju S. Multiple antigen-targeted immunotherapy with α -galactosylceramide- loaded and genetically engineered dendritic cells derived from embryonic stem cells. *J. Immunotherapy* 32: 219-231, 2009.
- 4) Yokomine K, Senju S, Nakatsura T, Irie A, Hayashida Y, Ikuta Y, Harao M, Imai K, Baba H, Iwase H, Nomori H, Takahashi K, Daigo Y, Tsunoda T, Nakamura Y, Sasaki Y, Nishimura Y. The Forkhead Box M1 Transcription Factor, as a Possible Immunotherapeutic Tumor-Associated Antigen. *Int. J. Cancer*, in press.
- 5) Inoue M, Senju S, Hirata S, Ikuta Y, Hayashida Y, Irie A, Harao M, Imai K, Tomita Y, Tsunoda T, Furukawa Y, Ito T, Nakamura Y, Baba H, Nishimura Y. Identification of SPARC as a candidate target antigen for immunotherapy of various cancers. *Int. J. Cancer*, in press.
- 6) Chen Y-Z, Liu G, Senju S, Wang Q, Irie A, Haruta M, Matsui M, Yasui F, Kohara M, Nishimura Y. Identification of SARS-Cov spike protein-derived and HLA-A2-restricted human CTL epitopes by using a new muramyl dipeptide-derivative adjuvant. *Int. J. Immunopathology and Pharmacology*, in press.
- 7) Senju S, Hirata S, Motomura Y, Fukuda D, Matsunaga Y, Fukushima S, Matsuyoshi H, Nishimura Y. Pluripotent stem cells as source of dendritic cells for immune therapy. *Int. J. Hematol*, in press.
- 8) 福島 聡、西村泰治、千住 覚、ES細胞およびiPS細胞由来の樹状細胞を利用したワクチン、臨床免疫・アレルギー科、52(3):331-338, 2009.
- 9) 千住 覚、iPS細胞から樹状細胞への分化誘導技術と将来の臨床応用、再生医療、8(3):34-37, 2009.
- 10) 千住 覚、多能性細胞由来の樹状細胞を用いた免疫療法、血液フロンティア、19(11):49-56, 2009.
- 11) 千住 覚、多能性細胞由来の樹状細胞を用いたがんの免疫療法、Biotherapy、印刷中

2. 学会発表

- 1) ES細胞を用いた免疫制御の新技术、千住覚、特定領域研究「免疫系自己」平成21年度第1回班会議、2009年5月31日～6月1日
- 2) NOD/SCID γ c null (NOG) マウスのin vivoにおける腫瘍抗原特異的ヒトCTLの誘導、井上光弘*、千住覚、平田真哉、西村泰治、第13回日本がん免疫学会総会(福岡)、2009年6月24日～25日
- 3) 肺癌の免疫療法に有用な新規癌関連抗原CDC45Lの同定、富田雄介*、今井克憲、入江厚、池田徳典、平田真哉、原尾美智子、井上光弘、角田卓也、森 毅、千住覚、中村祐輔、伊藤隆明、野守裕明、興沼博次、西村泰治、第13回日本がん免疫学会総会(福岡)、2009年6月24日～25日
- 4) ヒトdiffuse-type胃癌に高発現するSPARCを標的としたマウス癌免疫療法モデルの構築、林田裕希*、生田義明、平田真哉、入江厚、千住覚、横峰和典、井上光弘、中面哲也、片桐豊雅、古川洋一、角田卓也、馬場秀夫、中村祐輔、佐々木裕、西村泰治、第13回日本がん免疫学会総会(福岡)、2009年6月24日～25日
- 5) 多能性幹細胞技術を用いた免疫細胞医薬の開発、千住覚、第44回熊本大学大学院医学薬学研究部・化血研ジョイントセミナー(熊本)、2009年7月2日

- 6) Immune therapy with pluripotent stem cell-derived dendritic cells. 千住覚、平成21年度（戦略的創造研究推進事業）「JST-CIRM 研究交流 幹細胞利用技術への免疫学的アプローチ ワークショップ」ホテルフジタ京都（京都）、2009年8月31日～9月1日
- 7) ES/iPS細胞を利用した医療と組織適合性、千住覚、第18回日本組織適合性学会 認定制度講習会教育講演、（名古屋）、2009年9月26日～27日
- 8) マウスiPS細胞由来の樹状細胞によるがん免疫の誘導、千住覚*、松永雄亮、福島聡、池田徳典、高橋和利、沖田圭介、山中伸弥、西村泰治、第68回日本癌学会学術総会（横浜）、2009年10月1日～3日
- 9) 肺癌の免疫療法に有用な新規癌関連抗原CDC45Lの同定、富田雄介、今井克憲、平田真哉、千住覚、井上光弘、森毅、角田卓也、伊藤隆明、中村祐輔、野守裕明、興梠博次、西村泰治、第68回日本癌学会学術総会（横浜）、2009年10月1日～3日
- 10) 新規癌抗原SPARCを用いた癌免疫療法の開発、井上光弘、平田真哉、千住覚、生田義明、原尾美智子、今井克憲、林田裕希、富田雄介、角田卓也、古川洋一、中村祐輔、馬場秀夫、西村泰治、第68回日本癌学会学術総会（横浜）、2009年10月1日～3日
- 11) $V\alpha 24$ インバリアントNKT細胞による樹状細胞のIL-12/IL-23産生制御、鈴木元晴、植村靖史、成田弥生、Tianyi Liu、廣澤成美、長谷真、千住覚、坂本安、藪田精昭、第68回日本癌学会学術総会（横浜）、2009年10月1日～3日
- 12) Satoru Senju, Pluipotent stem cell-derived dendritic cells. The 71st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Symposium 7, iPS Cell-Presidential Symposium, Kyoto International Conference Center, Oct.23-24, 2009, Kyoto
- 13) Tokunori Ikeda, Satoru Senju, Immune-therapy with pluripotent stem cell-derived dendritic cells. The Kumamoto University Global COE International Joint Symposium, Nov.26-27, 2009, Kumamoto
- 14) 新規癌関連抗原SPARCを標的とした癌免疫療法の開発、井上光弘、千住覚、平田真哉、生田義明、入江厚、林田裕希、富田雄介、角田卓也、古川洋一、中村祐輔、馬場秀夫、西村泰治、第39回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）、2009年12月2日～4日
- 15) 肺癌の免疫療法に有用な新規癌関連抗原CDC45Lの同定、富田雄介、今井克憲、井上光弘、千住覚、白石健二、森毅、醍醐弥太郎、角田卓也、伊藤隆明、中村祐輔、野守裕明、興梠博次、西村泰治、第39回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）、2009年12月2日～4日
- 16) 制御性T細胞に対するTRAILの作用、池田徳典、平田真哉、福島聡、松永雄亮、伊藤隆明、内野誠、西村泰治、千住覚、第39回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）、2009年12月2日～4日
- 17) ヒトiPS細胞からの樹状細胞の作製、千住覚、春田美和、松村桂子、池田徳典、松永雄亮、福島聡、入江厚、西村泰治、第39回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）2009年12月2日～4日
- 18) Identification of HLA-A24-restricted CTL epitopes of SARS-CoV protein. Chen Yu-Zhen, Liu Gang, Satoru Senju, Wang Qidi, Atsushi Irie, Miwa Haruta, Masanori Matsui, Fumihiko Yasui, Michinori Kohara, Yasuharu Nishimura, 第39回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）2009年12月2日～4日
- 19) Research on iPS cell-derived dendritic cells and macrophages aiming at clinical application. 千住覚、平成21年度CREST領域ミーティング、JST三番町ビル（東京）、2009年12月17日

G. 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

IV. 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
中面哲也	肝細胞がん—新規腫瘍抗原 (glypican-3<GPC3>) を利用したワクチン療法	中村祐輔	がんペプチドワクチン療法	中山書店	東京	2009	76-83
中津川宗秀、 中面哲也	がん免疫療法	西條長宏、西尾和人	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京	2009	86-91
古瀬純司	原発性肝がん (肝細胞がん)	佐藤隆美、藤原康弘、古瀬純司、大山優	What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド	南山堂	東京	2009	276-285
古瀬純司	肝・胆・膵. 原発性肝がん	入門腫瘍内科学編集委員会	入門腫瘍内科学	篠原出版社	東京	2009	155-158
鈴木英一郎、 古瀬純司、 長島文夫	肝細胞がん, 胆道がん, 膵がん	西條長宏、西尾和人	がん化学療法・分子標的治療 update	中外医学社	東京	2009	656-666
古瀬純司	原発性肝がん	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学改訂第2版	南江堂	東京	2009	518-527
古瀬純司、 長島文夫	標準的化学療法	永井良三	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	585-588
古瀬純司、 長島文夫	化学療法の副作用対策	永井良三	消化器研修ノート	診断と治療社	東京	2009	589-592

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, <u>Kinoshita T</u> , <u>Nakatsura T</u> .	Glypican-3 is a useful diagnostic marker for component of Hepatocellular Carcinoma in Human Liver Cancer.	Int. J. Oncol.	34	649-656	2009
Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, <u>Kinoshita T</u> , <u>Nakatsura T</u> .	Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci.	100(8)	1403-1407	2009
Hayashi E, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, <u>Nomura K</u> , <u>Nakatsura T</u> .	Detection of glypican-3-specific CTLs in chronic hepatitis and liver cirrhosis.	Oncol. Rep.	22	149-154	2009
Kobayashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Takahashi S, Konishi M, <u>Kinoshita T</u> .	Risk factors of surgical site infection after hepatectomy for liver cancers.	World J SURG.	33	312-317	2009
<u>Ikeda M</u> , Maeda S, Ashihara H, Nagahama H, Tanaka M, Sasaki Y.	Transcatheter arterial infusion chemotherapy with cisplatin-lipiodol suspension in patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	45(1)	60-67	2010
<u>Senju S</u> , Haruta M, Matsunaga Y, Fukushima S, Ikeda T, Takahashi K, Okita K, Yamanaka S, Nishimura Y.	Characterization of dendritic cells and macrophages generated by directed differentiation from mouse induced pluripotent stem cells.	Stem Cells	27	1021-1031	2009
Inoue M, <u>Senju S</u> , Hirata S, Irie A, Baba H, Nishimura Y.	An in vivo model of priming of antigen-specific human CTL by Mo-DC in NOD/Shi-scid IL2 γ^{nu11} (NOG) mice.	Immunol. Lett.	126	67-72	2009
Fukushima S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsunaga Y, Ikuta Y, Ikeda T, Kageshita T, Ihn H, Nishimura Y, <u>Senju S</u> .	Multiple antigen-targeted immunotherapy with α -galactosylceramide -loaded and genetically engineered dendritic cells derived from embryonic stem cells.	J. Immunotherapy	32	219-231	2009

Homma S, <u>Koido S</u> , Sagawa Y, Suzuki H, Komita H, Nagasaki E, Takahara A, Horiguchi-Yamada J, Tajiri H, Zeldin D, Obata T.	Antigenic stimulation with cytochrome P450 2J expressed in mouse hepatocellular carcinoma cells regulates host antitumor immunity.	Clin.Exp.Immunol.	156	344-352	2009
<u>Koido S</u> , Hara E, Homma S, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H.	Cancer immunotherapy by fusions of dendritic cells and tumor cells.	Immunotherapy	1	49-62	2009
古瀬純司	肝癌の治療. 腫瘍因子からみた治療戦略. 多発肝細胞癌	日本臨床	67 supp3	421-425	2009
古瀬純司、鈴木英一郎、長島文夫	進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験	The Liver Cancer Journal	1 (2)	33-40	2009
古瀬純司、鈴木英一郎、長島文夫	肝・胆道・膵癌治療の最前線—エルロチニブ, ソラフェニブ	G. I. Research	17 (5)	419-424	2009
鈴木英一郎、長島文夫、 <u>古瀬純司</u>	肝がん 全身化学療法の動向	腫瘍内科	4 (4)	328-335	2009
古瀬純司、鈴木英一郎、長島文夫	肝臓癌—ソラフェニブ導入と肝炎ウイルスキャリアの管理	Current Therapy	27 (11)	56-60	2009
福島 聡、西村泰治、 <u>千住 覚</u>	ES細胞, iPS細胞由来の樹状細胞を利用したワクチン	臨床免疫・アレルギー科	52 (3)	331-338	2009
千住 覚	iPS細胞から樹状細胞への分化誘導技術と将来の臨床応用	再生医療	8 (3)	34-37	2009
千住 覚	多能性細胞由来の樹状細胞を用いた免疫療法	血液フロンティア	19 (11)	49-56	2009

V. 研究成果の刊行物・別刷

肝細胞がん

新規腫瘍抗原 (glypican-3<GPC3>) を利用したワクチン療法

国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部機能再生室

中面哲也

1 概要・経緯

■ 1. 概要

肝細胞がんにおいては、海外では目立った成績を示すがんワクチンは開発されていない。

国内では、筆者らが、HLA-A24, HLA-A2陽性進行肝細胞がん患者を対象に、glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチンの第 I 相臨床試験を実施している。その結果、安全性に問題はなく、ほぼ全例の血液中にペプチド特異的CD8陽性キラー T細胞 (CTL: cytotoxic T lymphocyte) の増加が検出され、その頻度はペプチド投与量が多いほど増えることが示唆された。また、CD8陽性CTLが、ペプチドワクチン後のがん組織内に多数浸潤してがん細胞を攻撃していることを、複数の患者において証明できた。約60%の症例において、初回ワクチン投与後2か月の間に腫瘍マーカー PIVKA-II の低下を認め、CTやMRIの画像検査での評価では、約60%の症例は2か月間がんの増悪なし (安定; SD: stable disease) であった。30mg, 3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果 (部分奏効; PR: partial response) が出現した。

今後は、もうほかに治療法がない進行肝細胞がん患者にとって有用であるかを検証するとともに、このようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいはCTで観察できない腫瘍があったとしても、腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、手術やラジオ波焼灼療法 (RFA: radiofrequency ablation) などの肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する第 II 相臨床試験を実施する。なお、GPC3は、肝細胞がんだけでなく、悪性黒色腫、小児がん (肝芽腫、神経芽腫、腎芽腫)、卵巣明細胞がん、卵黄嚢腫瘍、絨毛がん、肺扁平上皮がんにも発現しており、それらのがんに対しての応用も期待される。

■ 2. 経緯

肝細胞がんに対する標準治療

遠隔転移のない肝細胞がんでは、肝内病変の大きさ、数などの腫瘍進行度と、背景

にある肝機能を評価して治療法が選択される^{1,2)}。一般的に肝機能が良好で残肝機能が十分と判断される例で、比較的大きな単発あるいは少数の腫瘍の場合には、主に肝切除が選択され、3cm、3個以下の症例では経皮的局所壊死療法、なかでも最近ではRFAが行われることが多い。これらはいずれも根治的治療と位置付けられている^{3,4)}。しかし、根治的治療施行後も5年累積再発率は70%を超えており³⁾、再発を防ぐための補助療法の開発も急務である。

理想的な腫瘍拒絶抗原であるGPC3

筆者らは、共同研究者の中村らのcDNAマイクロアレイ解析のデータを用いて、GPC3が肝細胞がんの特異的に高発現する遺伝子であることを同定した。GPC3遺伝子およびGPC蛋白質は、ほとんどの肝細胞がん組織で高発現であるが、正常組織においては、胎生期の肝臓あるいは免疫学的に隔離された胎盤でしか発現がみられないことを確認した。GPC3は膜蛋白であるが、分泌もされ、肝細胞がんの腫瘍マーカーとしても有用である⁵⁾。

GPC3発現は組織特異性に優れていることから、筆者らは、この新規がん胎児性抗原GPC3が、理想的な腫瘍拒絶抗原になりえるかどうかを検討した。マウスや肝細胞がん患者の血液中リンパ球を用いて、日本人の約60%が陽性であるHLA-A24拘束性GPC3由来ペプチド(EYILSLEEL)を同定した⁶⁾。同様に、日本人の40%が陽性で、欧米白人のメジャータイプであるHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチド(FVGEFFTDV)を同定した⁷⁾。

非常に重要なことであるが、以上のマウスの実験において、GPC3抗原の免疫によって、ペプチド特異的CTLが誘導され、抗腫瘍効果は認められたが、自己免疫現象などの副作用はまったく誘導されなかった^{6,7)}。

マウスを用いた安全性と有効性の証明(前臨床試験の概要)

最善のプロトコルを作成するため、マウスを用いて、臨床試験で用いる2種類のGPC3ペプチドとともに投与する至適アジュバントの検討を行った⁸⁾。GPC3特異的なCTLは、不完全フロイントアジュバント(IFA: incomplete Freund's adjuvant)との併用投与群においてのみ、誘導された。ペプチド単独では無効で、IFAと混合すると有効になることを証明し、臨床試験ではペプチドとIFAの混合物を投与することとした。

次に、ペプチド投与量によって免疫応答の誘導能に相違がみられるかを検討した結果、CTLの誘導能はペプチド投与量に依存し、最大投与量50 μ gの投与群で最も多くのCTLが誘導された。さらに投与回数について検討したところ、2回以上の免疫で、抗原特異的な免疫応答が観察された。

これらの結果から、ペプチドワクチンに用いるアジュバントとして、少なくともIFAは必須であると考えられた。そのほかのアジュバントの併用による免疫増強効果に関しては今後の検討課題である。また、ペプチドワクチンにおけるペプチド投与量

についてのこれまでのコンセンサスとして、免疫応答の強弱はペプチド量には依存しないと考えられている。しかしながら筆者らが行ったマウスの実験では、ペプチド投与量に依存して強い免疫を誘導できるとの結果に至った。ただ、単純に体重換算すると、マウスでの50 μ gはヒトでの100mgに相当し、コストも膨大となるばかりか、その溶液を皮内注射するとなれば、1回に数十か所も注射しなければならない量であるため、現実的には不可能である。そこで第I相臨床試験では、投与回数を3回、投与量を0.3, 1.0, 3.0mgの3段階とし、安全性を確認しながら用量を増やしていく設定にし、免疫学的モニタリングにより次相の至適投与量を決める方針にした。

GPC3ペプチドワクチンによるCTL誘導メカニズム

GPC3ペプチドワクチンにより肝細胞がんを傷害するペプチド特異的CTLが誘導されるメカニズムを図1に示す。

- ①皮内にはランゲルハンス細胞や真皮内樹状細胞というプロフェッショナルなT細胞教育係(抗原提示細胞)が存在し、患者の皮内にGPC3ペプチドを注射すると、その細胞の表面のHLAにGPC3ペプチドが結合する。
- ②投与されたGPC3ペプチドをのせた抗原提示細胞によって、刺激を受けたキラーT細胞が活性化し、増える。

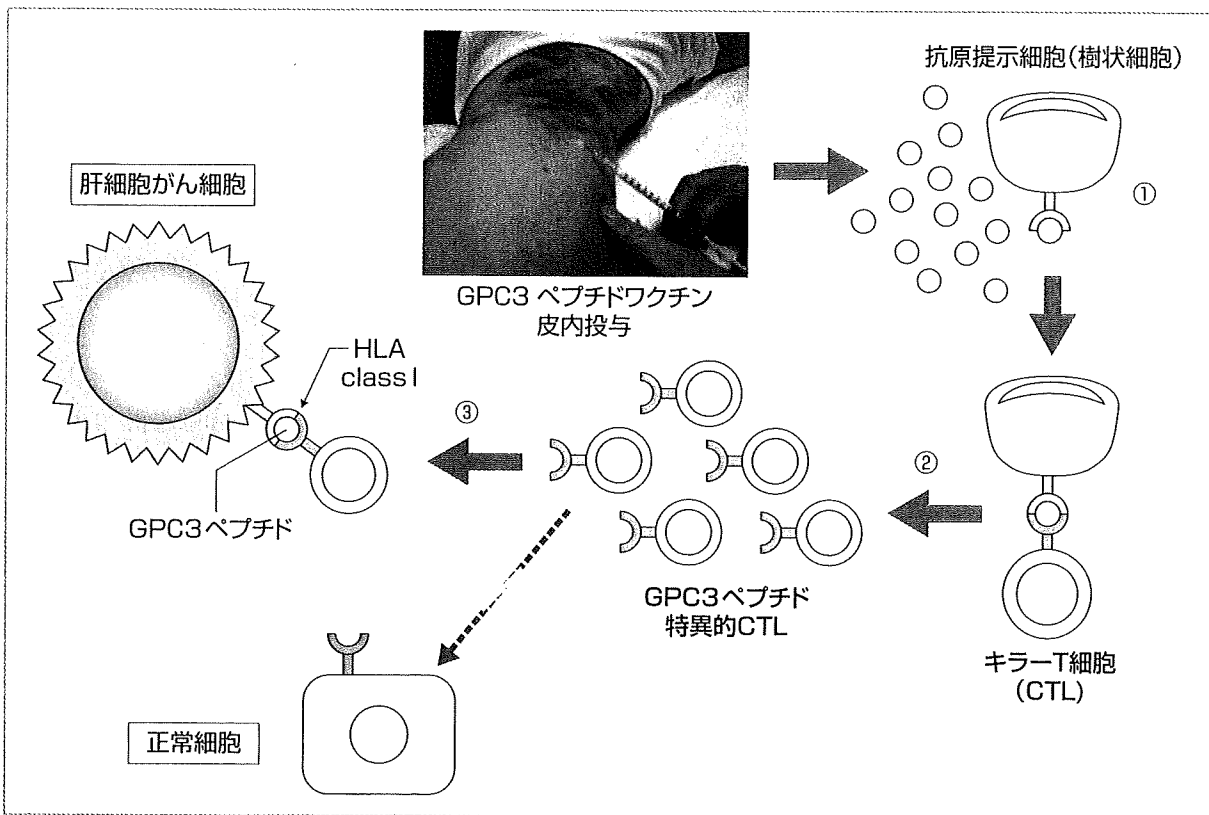


図1 GPC3ペプチドワクチンにより肝細胞がんを傷害するペプチド特異的CTLが誘導されるメカニズム

- ③ペプチド特異的CTLは、がん細胞の表面にあるがんの目印(GPC3ペプチド)をみつけてがん細胞を攻撃する。正常細胞の表面にはGPC3ペプチドがないため、攻撃されない。

2 方法

第 I 相臨床試験研究の概要を図2に示す。

■ 1. 目的

肝細胞がんに対しては、切除術をはじめとするさまざまな局所治療法や、抗がん剤を用いた動注あるいは全身化学療法が行われているが、これらの治療に抵抗性あるいはその適応のない患者も決して少なくない。このような病状に対する適当な治療法はなく、症状緩和など支持療法が行われているのが現状である。本試験は、局所療法または抗がん剤による化学療法が無効あるいはその適応のない、HLA-A24あるいはHLA-A2陽性の進行肝細胞がん患者を対象とした、HLA-A24あるいはHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチドワクチンを用いた免疫療法の第 I 相臨床試験である。本試験はGPC3由来ペプチドワクチンの安全性を評価するとともに、本ペプチドワクチンの投与量の違いにより、末梢血中のGPC3ペプチド特異的CTLが増加するかを評価し、至適投与量を決定することを目的とする。

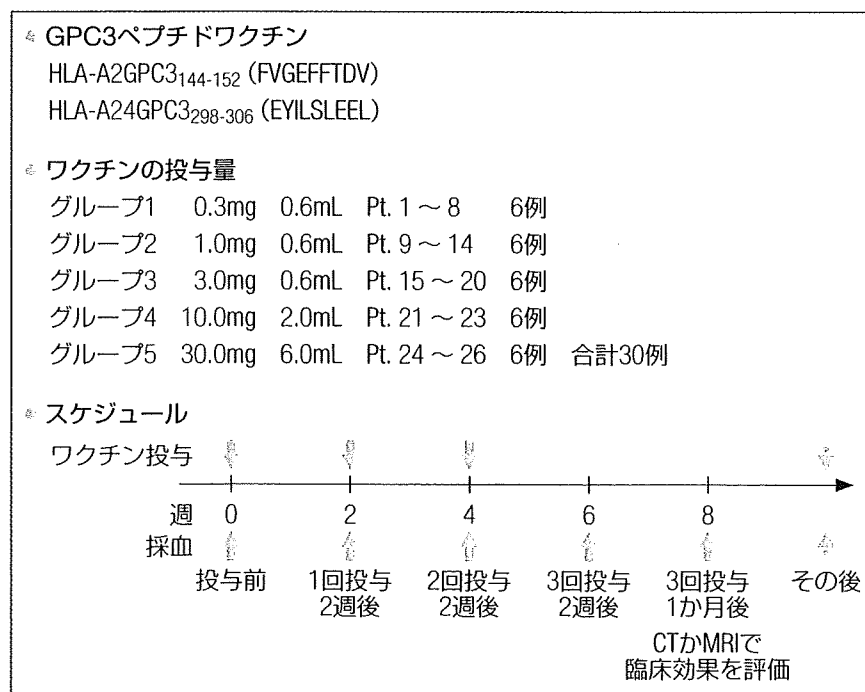


図2 進行肝細胞がんを対象としたGPC3ペプチドワクチン第 I 相臨床試験

■ 2. 対象

対象は、局所療法または抗がん剤による化学療法が無効あるいはその適応がないと判断された肝細胞がん患者で、HLAタイピング検査によりHLA-A24あるいはHLA-A2陽性であることが確認された患者である。

■ 3. 治療

HLAのタイプにより、HLA-A24拘束性GPC3由来ペプチド(EYILSLEEL)またはHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチド(FVGEFFTDV)を用いた、2週間に1回、計3回投与する。

■ 4. 免疫学的モニタリング

IFN- γ ELISPOT解析とHLA-GPC3ペプチド複合体マルチマーを用いたフローサイトメトリー解析により、末梢血中のGPC3ペプチド特異的CTLの増加程度を観察する。

■ 5. 主要評価項目

- ①有害事象の種類と発現割合.
- ②免疫学的モニタリングによる特異的免疫反応の誘導の観察.

■ 6. 副次評価項目

奏効割合

奏効割合の解析対象集団を対象として、3回目のワクチン終了1か月後にCTあるいはMRIの画像診断を行い、RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)に従って判定し、評価する。

腫瘍マーカーの推移

肝細胞がんの腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II, GPC3) を測定して記録し、ペプチドワクチンの効果を腫瘍マーカーの値の推移によって評価する。

3 治療成績・現在の結果 (副作用を含む)

■ 1. 安全性

1回0.3mg投与から30mg投与まで、26例全例に痒みや痛みを伴わない投与局所の発赤や硬結を認めた。それ以外では、2例に一過性の異所性の発疹、3例に一過性の38℃までの発熱を認めたが、計26例の安全性に問題はなかった。

■ 2. CTLの誘導

ほぼ全例で、末梢血中にGPC3ペプチド特異的CTLの頻度の増加が検出された。筆者らのマウスでの研究結果と同様、その頻度には投与量依存性が示唆された。実際、

ワクチン後のがん組織内に、CD8陽性CTLが多数浸潤していることが、複数の患者で証明できた。

■ 3. 抗腫瘍効果

約60%の症例において、初回ワクチン投与後2か月で腫瘍マーカー PIVKA-II の低下を認めた。その頻度にも投与量依存性が示唆された。

また3.0mg投与の6例には、腫瘍マーカーの減少に加え、腫瘍内の壊死、一部腫瘍の縮小などの臨床効果も認められた。ワクチン効果に投与量依存性が示唆されたため、当初は投与量は3.0mgまでの予定であったが、さらに投与量を増やし、10mg投与の3例、30mg投与の3例の計6例を第I相臨床試験に追加して実施した。

初回ワクチン投与2か月後の画像診断での評価 (RECIST) では、約60%の症例がSDであった。また、30mg、3回投与の1例に、腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現した。

4 今後の課題・考察

本試験により、GPC3ペプチドワクチンの安全性と免疫学的有効性ならびに臨床効果が示され、ほかに治療法がない進行肝細胞がん患者にとっても有用であると考えられた。

30mg、3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果が出現したが、投与局所の反応が3.0mg投与よりも強いことや、1例だけに認められた効果ということもあり、効果・安全性評価委員会では進行肝細胞がんに対する次相の推奨投与量を決定できず、さらに10mg、30mg投与を3ないし6例ずつ追加して最終決定する方針にした。現在、次相の推奨投与量を決定するために試験を継続中である。

またこのようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいはCTで観察できない腫瘍があったとしても、腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、手術やRFAなどの肝細胞がん根治的治療後の再発予防を目指した第II相臨床試験も研究計画書を作成して、国立がんセンター倫理審査委員会に申請し、承認されたところである(図3)。その際の1回投与量は3.0mgに決定している。がんワクチン療法標準化へ向けては、第II相臨床試験のデザインこそが大事だと考えており、誰もが納得するかたちでペプチドワクチンの有効性を証明したい。

GPC3は、肝細胞がんのみならず、悪性黒色腫(メラノーマ)、小児がん(肝芽腫、神経芽腫、腎芽腫)、卵巣明細胞がん、卵黄嚢腫瘍、絨毛がん、肺扁平上皮がんにも発現しており、それらのがんに対しての応用も期待される。メラノーマ、卵巣がんについては、有効性を確認する第II相臨床試験の実施体制を整えている。小児がんについては、推奨投与量を定めるために第I相臨床試験から計画する予定である。

現在、がんの補助療法あるいは手術などの局所療法が無効ながんに対する治療法として主流の抗がん剤は、有効な場合もあるが、無効で有害事象だけが生じる場合も少

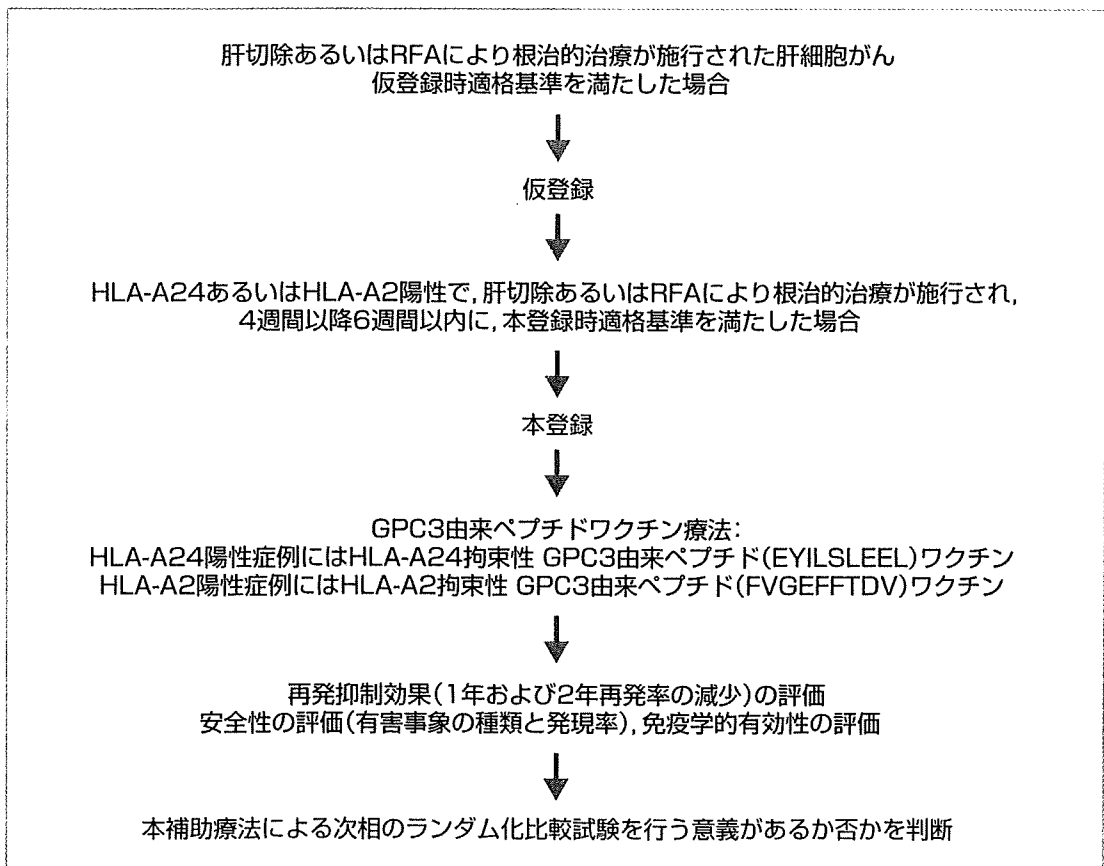


図3 GPC3由来ペプチドワクチンを用いた肝細胞がん根治的治療後補助療法の第Ⅱ相臨床試験 (シェーマ)

なくない。また、最近脚光をあびている分子標的治療薬は高額であることも問題である。さらに、まだ元気であっても、「あなたにはもう治療法はありません。」と宣告される患者も少なくない。筆者らが実施するがん特異抗原を標的とした免疫療法は、理論上、重篤な有害事象は起こりえず、有効性さえ証明できれば、標準的な治療法や補助療法となりうる可能性もある。また将来的にこれらワクチンなどの免疫療法により、がんの予防法が確立できれば、国内がん患者数の減少に寄与することができ、国民の健康維持におおいに貢献できるものと考える。ワクチンは、従来の抗がん剤より安価に提供でき、ワクチン療法は開業医など、どこの医療施設でもできる治療である。抗がん剤治療に頼ってきたがん治療を大きく変える可能性があり、患者のQOLの改善にとっても大きな役割を果たすものと考える。まだまだ越えなければいけないハードルは多いが、がん特異的免疫療法ががん治療を変える可能性は十分にあると信じている。

参考文献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002-2003). 肝臓 2007 ; 48 : 117-140.
- 2) Okuda K et al. Hepatobiliary disease. Primary Malignant Tumors of the Liver. London : Blackwell Science Ltd. 2001. pp. 343-389.
- 3) Yamamoto J et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma : comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology 2001 ; 34 : 707-713.
- 4) Ryu M et al. Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma : a retrospective multicenter study. Jpn J Clin Oncol 1997 ; 27 : 251-257.
- 5) Nakatsura T et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. Biochem Biophys Res Comm 2003 ; 306 : 16-25.
- 6) Nakatsura T et al. Mouse homologue of a novel human oncofetal antigen, Glypican-3, evokes T cell-mediated tumor rejection without autoimmune reactions in mice. Clin Cancer Res 2004 ; 10 : 8630-8640.
- 7) Komori H et al. Identification of HLA-A2- or -A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 2689-2697.
- 8) Motomura Y et al. HLA-A2 and -A24- restricted glypican-3-derived peptide vaccine induce specific CTLs : Preclinical study using mice. Int J Oncol 2008 ; 32 : 985-990.