

同種移植後の再発白血病の治療法開発

分担研究者 赤塚 美樹（藤田保健衛生大学医学部・准教授）

研究要旨

再発ハイリスク例に対する同種造血幹細胞移植後では再発が主な死因となっている。同種移植はマイナー（組織適合）抗原や不適合 HLA 分子を標的としたアロ免疫反応によって移植片対白血病・リンパ腫（GVL）効果を得るものである。我々は自らが同定した、選択的 GVL 効果を期待しうる造血系のみを発現しているマイナー抗原を標的とし、再発ハイリスク造血器腫瘍の再発予防・治療としてマイナー抗原ペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験を実施してきた。抗原タイピングを行った症例の約 3 割において ACC-1Y, ACC-1C (HLA-A24 拘束性), ACC-2, ACC-6 (HLA-B44 拘束性), HA-1 (HLA-A2 拘束性)のいずれかのマイナー抗原で GVL 方向の不適合を認めた。これらのうち、再発例 4 例と再発ハイリスク例 3 例の合計 6 例において、実際にワクチンの投与がなされた。局所反応以外に有害事象は認められなかったが、骨髓腫の再発例で SD が得られた他、ワクチン後にマイナー抗原特異的キラー細胞の誘導が 2 例で認められた。ワクチンから T 細胞応答には時間を要することから、治療には養子免疫療法がより有効と考えられる。HLA-A24 拘束性 ACC-1Y、ACC-1C マイナー抗原に特異的 CTL から得られた T 細胞受容体（TCR）遺伝子を用いた遺伝子改変 T 細胞の作製、また HLA-A2/HA-1 マイナー抗原複合体を認識する抗体の樹立と、これを T 細胞で発現させるいわゆる CAR-T 細胞の作製も行い、前者では内在性 TCR との競合が制限因子となったが、後者では CAR の発現は良好で細胞傷害性も確認できたことより、今後の展開が期待される。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、造血器腫瘍に対する有用な治療法として確立されてきたが難治性症例の移植成績はまだ満足できるものではない。同種移植後にはドナーのリンパ球が患者に残存する腫瘍細胞を傷害する移植片対白血病・リンパ腫（GVL）効果が期待できるが、その効果が原病の悪性度を克服できないと再発が起ると考えられる。GVL 効果の主要な標的はマイナー組織適合抗原と腫瘍関連抗原（TAA）であるが、とくに前者はドナー・患者間の遺伝子多型の違いに由来するペプチドが患者の HLA 分子に提示されて抗原物質となったもので、TAA のような自己抗原と異なり、非自己抗原であるため強い免疫反応ができると期待されている。

マイナー組織適合抗原はドナー、患者間の遺伝子多型の差に由来するため、移植ペア毎に適応となるマイナー抗原が異なるという不便もあるが、移植前に HLA タイピングとともにマイナー組織適合抗原遺伝子タイピングを行っておけば不適合の有無が分かることから、各症例に合ったマイナー抗原を選択するという、テーラーメイド治療が可能となる。

我々は自らが同定してきた、日本人に多い HLA-A*24:02 や HLA-A*02:01, -B*44:03 によって提示されるマイナー組織適合抗原エピートープのペプチドを GMP グレードで調製し、再発ハイリスク造血器腫瘍の再発時または移植後再発予防としてマイナー抗原ペプチドワクチン療法の第 1 相臨床試験を実施した。

ワクチンのような能動免疫は、十分量の T 細胞反応および増殖に時間を要し、急性白血病のような腫瘍の増加スピードが速い場合には対処が困難であることがワクチンを受けた移植後再発例で分かってきた。これまで患者末梢血を不適合マイナー抗原ペプチドで刺激し、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を得ようとしたが、多くはペプチド依存性の低親和性 TCR を持つものがほとんどであり、細胞傷害活性が低いこと、増殖性がわるいことが問題であった。この解決のために、これまでに樹立し、細胞傷害性の良好であった CTL から T 細胞受容体遺伝子をクローン化し、これをレトロウイルスベクターにて患者もしくはドナー T 細胞に遺伝子導入し、標的マイナー抗原に特異的なエフェクター CTL を大量に得る方法を検討した。さらに、外来性 TCR を導入した T 細胞上の当該 TCR の発現率には大きな差があり、これは内在性 TCR との競合であることが分かってきたため、TCR 以外の抗原受容体、すなわち抗体構造を T 細胞に導入した chimeric antigen receptor (CAR) 発現 T 細胞の開発も 3 年度目より着手した。

B. 研究方法

マイナー抗原ワクチン臨床試験 (H22~H24 年度、継続予定)

対象症例は同種造血幹細胞移植を受ける予定であるか、受けた後の患者。再発時の治療目的のマイナー組織適合抗原ワクチン投与の場合、以下の疾患を対象とした：a) RAEB, CMML、b)いかなる時期の AML、ALL、c)いかなる時期の CML、d)多発性骨髄腫、e)悪性リンパ腫。再発予防目的の場合は移植後 30%以上の再発が予想される疾患群に限定し、a)RAEB, CMML (で再発リスクの高いもの)、b) AML：第 3 寛解期以降ないしは非寛解期移植、FAB：M0、M6、M7、c)ALL：第 2 寛解期以降ないしは非寛解期移植、d)CML：第 2 慢性期以降ないしは加速期・急転期移植、e)多発性骨髄腫：進行期 (PD) 移植、e)悪性リンパ腫：非寛解期移植を対

象とした。移植タイプとして血縁者間、臍帯血を含む非血縁者間移植すべてを対象とした。患者および必要に応じて血縁者ドナーに研究目的と個人情報管理、予期される効果と危険性を説明したのち文書にて同意を得られた場合に本研究へ登録を行った。

対象とするマイナー組織適合抗原として HLA-A*24:02 陽性患者には ACC-1Y、ACC-1C、HLA-B*44:02/03 陽性患者には ACC-2、ACC-6、HLA-A*0201/A*0206 陽性患者には HA-1H 抗原の GVL 方向不適合について遺伝子タイピングを行った。マイナー組織適合抗原が GVL 方向に不適合が存在しても、ドナーおよび患者双方が拘束性 HLA 型を持つ場合のみを適格例とした。

各ペプチドは GMP グレードで合成され、愛知県がんセンターの細胞調製施設の安全キャビネット内で 2mg/ml または 5mg/ml の濃度で分注、-30 度で凍結保存しているものを用いた。分注後、ペプチドは外注検査機関にて純度等の品質検査を行い、分解がないことを確認した。

ペプチドは投与直前に室温で解凍後、安全キャビネット内で必要量を注射器で吸引し、モンタナイド ISA51VG (フロイント社) と混合してエマルジョン化し、外来にて接種した。

試験用量設定として、初期のがんワクチンで用いられた 30 μ g より開始、300 μ g、1mg の段階的増加を行った。各用量で 3 名または 6 名 (有害事象の程度に応じて) とした。ペプチドは隔週で 5 回投与し、安全性と免疫誘導能のエンドポイントは接種終了 3 週間後とした。何らかの理由でワクチン接種を中止した場合、3 回以上投与していれば評価可能とした。

主評価項目として、2 項目、グレード 3 度以上の急性 GVHD・広範慢性 GVHD の発症頻度、および NCI-CTC 基準で 3~4 度の非血液毒性の発症頻度を設定した。また、副次評価項目として 3 項目、5 回のワクチン終了後 3 週間以内での寛解到達率、ワクチンに特異的な T 細胞反応の継続期間・動態、安全に投与可能なワクチン量を設定した。免疫学的反応の評価については、CD8+ 抗原特異的 T 細胞

(CTL)の増減をテトラマーや IFN- γ ELISPOT 法にて検討し、残存腫瘍量については評価可能なサロゲイトマーカーがある場合、定量 PCR や FISH 法などで評価することとした。

マイナー抗原特異的 CTL の TCR (H22-23 年度)およびマイナー抗原・HLA 複合体特異的抗体を用いた遺伝子導入細胞の作製 (H24 年度、別途継続予定)

TCR のソースとして、それぞれ ACC-1Y および、ACC-1C に特異的 CTL から得られたの TCR を組み込んだレトロウイルスベクターの作成した。ACC-1Y を認識する CTL クローン 1B3, ACC-1C を認識する CTL の TCR α 鎖、 β 鎖を PCR 法にてそれぞれクローン化した。配列確認後、 α 鎖と β 鎖は PGK promoter もしくは F2A ペプチドで結合し、必要に応じて下流に選択用の NGFR を結合した。レトロウイルスプラスミドには Stanford 大学から得た LZRSpBMN-Z を改変したものをを用いた。

レトロウイルスの産生には、パッケージング細胞として、GALV- Phoenix-GP 細胞を用いた。プラスミドの導入は XtreamGene 9 を用いて行い、puromycin にて導入細胞を選択し、一過性プロデューサー細胞を得た。

遺伝子導入は、準備したウイルス上清をレトロネクチンコーティングしたプレートに入れ、32、2,000xG で 3~4 時間遠心後、Jurkat/MA 細胞、もしくは OKT3、CD3/CD28 ビーズで 2~3 日間活性化した健常人由来 T 細胞を入れて培養した。必要に応じて 2~3 回感染を反復し、感染 1 週間後より、マイナー抗原を 10~100nM の濃度でパルスした自己 B-LCL で 2~3 度反復刺激した。TCR 遺伝子導入・発現効率はそれぞれ A24/ACC-1Y-PE、A24/ACC-1C-PE テトラマーと CD3、CD8 抗体のカウンター染色にて評価した。またクロム遊離試験によって、TCR 導入 T 細胞がどの程度細胞傷害性を有するか検討した。

さらに、CAR-T を作成するために、まずマウスに HLA-A*02:01/HA-1H (以下 A2/HA-1H) テトラマーを複数回 B6 系統のマウスに接種して免疫を行った。脾細胞 B 細胞を取り出し、その免疫グロブリン cDNA ライブラリから A2/HA-1H に反応性の抗体を A2/HA-1H モノマーと陰性コントロールの HLA-A*02:01/MAGEA3 モノマーでスクリーニングし、前者のみに反応するクローンを得た。次のステップとして HLA-A*02:01 に提示された HA-1H ペプチドには反応するが、HA-1R ペプチドには反応しない特異性の高いクローンを選択した。さらにこの単鎖抗体断片 (scFv) で作成したテトラマーが細胞上に発現した HLA-A*02:01 に提示された HA-1H に結合できるか検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で行うゲノム解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 (平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知) 及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等に従って作成した研究計画書を作成し、倫理委員会の審査・承認を得た後に、担当医による人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明を実施後書面にて同意を得られた場合のみに実施された。以上の厳格な遵守により、本研究は倫理面で問題が無かったものとする。

C. 研究結果

マイナー抗原ワクチン臨床試験：

これまでに 85 症例がマイナー組織適合抗原タイピングを受けた。うち、19 ペア (22.3%) において対象としたいずれかのマイナー組織適合抗原で GVL 方向の不適合を認めた。

この 19 例の中で 8 例からワクチン投与について同意を得たが、1 例は準備中に現疾患が急速に増悪し脱落となり、最終的に 7 例において投与がなされたが 1 例は早期に PD となり解析対象から除外した。評価可能な患者の背景を表 1 に示す。3 例がハイリスク造血器腫瘍に対する予防投与、3 例が治療投与であった。移植ソースは HLA 一致同胞が 2 例、非血縁 JMDP が 3 例、臍帯血が 1 例であった。ワクチン投与後の評価を表 2 に示す。有害事象は 6 例中 2 例に生じ、2 例が微熱を示した。ワクチン接種局所での遅延型過敏反応 (DTH) は 1 例で認めた。もう 1 例では ALP、CRP の若干の上昇 (Grade 1) を認めた。抗腫瘍効果は、再発時にワクチンを行った 3 例のうち 1 例 (多発性骨髄腫例) で Stable disease が得られ。他の 2 例 2AML、PTCL-u) は Progressive disease であった。免疫反応は採血試料の直接テトラマー染色・フローサイトメトリー評価では全例で陰性、抗原ペプチドで刺激後は 3 例でテトラマー染色が陽性となった。なお現在、1mg のコーホートで試験を行っている。

マイナー抗原特異的 CTL の TCR およびマイナー抗原・HLA 複合体特異的抗体を用いた遺伝子導入細胞の作製：

ACC-1Y マイナー抗原を特異的に認識する CTL-1B3 の TCR α 鎖と β 鎖を別々のレトロウイルスベクターに組み込んだ場合と、IRES 配列を利用してタンデムに結合して 1 つのベクターに組み込んで作成した Phoenix-Galv パッケージング細胞ウイルスに感染させた Jurkat/MA 上のテトラマー陽性率を比較したところ、両者ともテトラマー陽性分画が得られたが、タンデムに繋いだ場合、陽性強度が弱い傾向が見られた。

CTL-1B3 の TCR α ・ β 鎖をタンデムにつないだベクターを感染した正常 T 細胞のテトラマー陽性率は 10~20%前後であった。これを bulk の T 細胞株、磁性ビーズによって CD4 分画、CD8 分画に分けて細胞障害性試験を行ったところ、CD8 分画 > bulk >

CD4 分画の順に ACC-1Y ペプチドをパルスした自己 B-LCL を傷害した。TCR を導入していない "Untransduced" T 細胞は細胞傷害活性を示さず、マイナー抗原特異性が TCR 遺伝子導入で付与できることが確認できた。

次いで、TCR 導入直後のテトラマー陽性率は 1%にも満たない場合でも、抗原ペプチドをパルスした自己抗原提示細胞で刺激を行うと、その頻度を高める事が出来るかを検討しところ、抗原刺激を反復することにより 4 週間で 6.2%にまで高める事が出来た。この、段階で細胞傷害性試験を行ったが、遺伝子導入 T 細胞は 100nM の抗原ペプチドを添加しない限り、もとの CTL-1B と比較して活性を発揮できなかった。これは TCR 導入細胞の割合が低すぎ、十分なエフェクター/ターゲット比が得られなかったこと、タンデムに繋いだ場合の細胞あたりの TCR 発現量そのものが低かったことが原因と考えられた。

引き続き、ACC-1C 特異的 CTL の TCR を組み込んだレトロウイルスベクターの作成するために、特異的 CTL-1B9 の TCR α 鎖と β 鎖を 2A 配列を利用してタンデムに結合して 1 つのベクター (TRBV7-9*03 BJ2.1) F2A α (AV24-AJ37) を Phoenix-Galv パッケージング細胞に導入し、産生されたウイルスを Jurkat/MA に感染させて、発現を評価した。特異的テトラマーは 陽性コントロールであるオリジナルの CTL-1B9 には良好な反応性を示したが、Jurkat/MA に TCR を感染させたものはほとんど染色されなかった。CTL-1B9 は PCR 解析でもう 1 種類の in-frame の TCR- α 鎖を弱く発現しており、これが bona fide の TCR である可能性があるため、再検中である。

最後に、A2/HA-1H を認識する抗体については 5×10^8 スケールのファージライブラリから出発し、3 回のパニングによる濃縮後にランダムにピックアップした 144 個のコロニーをスクリーニングした。この結果 7 種類、18 クローン (12.5%) が得られた。これ以外は HLA-AH2/MAGEA3 にも反応する

もの、無反応のものであった。このうち最も結合力が強い単鎖の scFv をコードする cDNA (クローン #131) を 4 量体化した蛍光色素標識ファージ抗体ないしは、IgG4 抗体定常領域の前に組み込みテトラマー化して、HA-1H ペプチドをパルスした TAP 欠損 HLA-A*02:01 陽性の T2 細胞と反応させたところ、10nM まで反応が得られたが、HA-1R ペプチドやそれ以外の HLA-A*02:01 結合性ペプチド (MAGEA3、HIV、Influenza-A MP <以下 Inf-A>、EBV) とは非生理的な高濃度である 10 μ M でも反応しなかった。

次いで PCR 法にて、#131 scFv の C 末端に CD28 の膜貫通部位と CD3 ζ 鎖の ITAM 部分をタンデムに結合し、レトロウイルスベクター-LZRSpBMN-Z に組み込んだ。これを TCR 遺伝子導入の場合と同様に GALV- Phoenix-GP に導入し、puromycin でウイルス産生細胞を得た。この段階で GALV- Phoenix-GP は HLA-A2/HA-1H テトラマーによって染色されたため、scFv-CD28- ζ コンストラクトは正常に機能していることが確認できた。この上清を CD3/CD28 ビーズで活性化した健康人から得た CD8+ T 細胞に感染させ、CAR-T 細胞を得た。2 日連続の感染によりほぼ 95% の T 細胞に効率良く遺伝子導入されたことがテトラマー試薬で確認できた。

これらの CAR-T 細胞は 2 週間でおおよそ 100 倍以上に増殖した。2 週間後の時点でも HLA-A2/HA-1H テトラマーで CAR の発現は保たれていた。これらの細胞をエフェクター細胞とし、⁵¹Cr でアイソトープ標識した T2 細胞もしくは HA-1H 陰性・HLA-A*02:01 導入 K562 細胞標的細胞に HA-1H、HA-1R、Inf-A ペプチドをパルスして細胞傷害性試験を行ったところ、Inf-A パルス細胞は 10 μ M でも傷害されなかったのに対して、HA-1H パルス細胞は少なくとも 10nM まで傷害された。HA-1R パルスの場合、10 μ M では傷害活性が見られたが、1 μ M ではすでに消失した。以上より、HLA に結合したペプチドの 1 アミノ酸置換を見分けることができる抗体の作成が可能であることを示すことができた。

現在、これを T 細胞に導入して CAR-T 細胞としての機能を解析している。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, Demachi-Okamura A, Tanimoto M, Shiraishi K, Ito M, Miyamura K, Shibata K, Kikkawa F, Morishima Y, Takahashi T, Emi N, Kuzushima K, Akatsuka Y. Mismatched HLA class II-restricted CD8(+) cytotoxic T-cells may serve selective GVL effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci*, 102:1281-6, 2011. (PMID: 21466613)
- 2). An J, Fujiwara H, Suemori K, Niiya T, Azuma T, Tanimoto K, Ochi T, Akatsuka Y, Mineno J, Ozawa H, Ishikawa F, Kuzushima K, Yasukawa M. Activation of T-cell receptor signaling in peripheral T-cell lymphoma cells plays an important role in the development of lymphoma-associated hemophagocytosis. *Int J Hematol*. 93:176-85, 2011. (PMID: 21229399)
- 3). Suzuki S, Yoshikawa T, Hirosawa T, Shibata K, Kikkawa F, Akatsuka Y, Nakatsura T. Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy combined with chemotherapy against ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci*. 102:1622-9, 2011. (PMID: 21668581)
- 4). Yamamoto Y, Tsuzuki S, Akahori Y, Ukai Y, Sumitomo M, Murayama Y, Yamamoto K, Inaguma Y, Tokuda M, Abe A, Akatsuka Y, Emi N, Kurosawa Y. Isolation of human mAbs that directly modulate FMS-related tyrosine kinase 3 signaling. *Cancer Sci*. 103 : 350-9, 2012. (PMID: 22049994)
- 5). Okanami Y, Tsujimura K, Mizuno S, Tabata M, Isaji S, Akatsuka Y, Kuzushima K, Takahashi T, Uemoto

- S. Intracellular interferon- γ staining analysis of donor-specific T-cell responses in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 44:548-54, 2012. (PMID: 22410067)
- 6). Ochsenreither S, Majeti R, Schmitt T, Stirewalt D, Keilholz U, Loeb KR, Wood B, Choi YE, Bleakley M, Warren EH, Hudecek M, Akatsuka Y, Weissman IL, Greenberg PD. Cyclin-A1 represents a new immunogenic targetable antigen expressed in acute myeloid leukemia stem cells with characteristics of a cancer-testis antigen. *Blood.* 119: 5492-501, 2012. (PMID:22529286)
- 7). Tamanaka T, Oka Y, Fujiki F, Tsuboi A, Katsuhara A, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Lin YH, Tachino S, Akatsuka Y, Kuzushima K, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. Recognition of a natural WT1 epitope by a modified WT1 peptide-specific T-cell receptor. *Anticancer Res.* 32:5201-5119, 2012. (PMID: 23225417)
- 8). Demachi-Okamura A, Torikai H, Akatsuka Y, Miyoshi H, Yoshimori T, Kuzushima K. Autophagy creates a CTL epitope that mimics tumor-associated antigens. *PLoS One.* 710: e47126, 2012. (PMID: 22529286)
- 2). 小川誠司, 松原亜以子, 鬼塚真, 柏瀬貢一, 真田昌, 南谷泰仁, 赤塚美樹, 佐竹正博, 千葉滋, 佐治博夫, 丸谷悦子, 猪子英俊, 森島泰雄, 小寺良尚, 笹月健彦. MHC と疾患 GWAS の手法による同種造血幹細胞移植の遺伝学的背景の探索. 第 13 回日本組織適合性学会大会 (口演) 東京 2010 年 9 月 18 日. *MHC: Major Histocompatibility Complex* 17 巻 2 号, 141, 2010.
- 3). Yamamura T, Bleakley M, Hikita J, Matsubara A, Hamajima T, Nannya Y, Takahashi T, Emi N, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Riddell SR, Ogawa S, Akatsuka Y. Development of an Online Tool to Scan Single Nucleotide Polymorphisms for Identification of Novel Minor Histo-compatibility Antigens. 第 17 回 BMT Tandem Meetings (ポスター #508), ハワイ 2011 年 2 月 19 日. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 17(2) Suppl.1, pp S335, 2011.
- 4). Akatsuka Y. Characterization And Clinical Application of Minor Histocompatibility Antigens. The 15th Annual Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation (Plenary session), Muju Resort, Feb 25, 2011. *The Korean Journal of Hematology* 46(suppl) pp10, 2011.

2. 学会発表

- 1). Akatsuka Y, Yamamura Y, Bleakley M, Hikita J, Hamajima T, Nannya Y, Matsubara A, Riddell SR, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S. Identification of novel minor histocompatibility antigens using HAPMAP EBV-LCL panels transduced with restricting HLA cDNA retrovirally. 第 16 回日本遺伝子治療学会総会 (ポスター #147) 宇都宮 2010 年 7 月 1 日. The 16th Annual Meeting-JSGT2010, 2010.
- 5). 赤塚美樹. マイナー組織適合抗原の重要性. 第 33 回日本造血細胞移植学会 (シンポジウム 2) 松山 2011 年 3 月 9 日. 日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 pp164, 2011.
- 6). 赤塚美樹, 山村武史, Bleakley Marie, 疋田潤哉, 濱島剛, 南谷泰仁, 松原亜以子, Riddell Stanley, 恵美宣彦, 小寺良尚, 森島泰雄, 小川誠司. HapMap 資源を利用したマイナー組織適合抗原に関わる SNP 同定のためのオンラインソフトの開発. 第 33 回日本造血細胞移植学会 (ポスター PS2-128) 松山 2011 年 3 月 10 日.

日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 pp336, 2010.

- 7). 赤塚美樹、森島泰雄、田地浩史、山本 一仁、宮村耕一、高橋利忠、小寺良尚、恵美宣彦、葛島清隆．同種移植後再発予防・治療を目的としたマイナー抗原ワクチン臨床試験（中間報告）（口演#39）．第 15 回日本がん免疫学会総会、大阪 2011 年 6 月 30 日．日本がん免疫学会総会プログラム・抄録集 pp17, 2011.
- 8). 赤塚美樹、森島泰雄、田地浩史、山本 一仁、宮村耕一、高橋利忠、小寺良尚、恵美宣彦、葛島清隆．同種移植後再発予防・治療を目的としたマイナー抗原ワクチン臨床試験の中間報告．第 3 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会（口演） 別府 2011 年 8 月 21 日.
- 9). 岡村文子、鳥飼宏基、赤塚美樹、三好 浩之、吉森 保、葛島清隆．脾がん細胞における恒常的高活性オートファジーによる CTL エピト - プの産生．第 70 回日本癌学会学術総会（ポスター、#3204） 熊本 2011 年 10 月 5 日．日本がん免疫学会総会プログラム・抄録集 pp499, 2011.
- 10). 赤塚美樹、松原亜以子、南谷泰仁、森島泰雄、高橋利忠、葛島清隆、小川誠司、恵美宣彦．マイナー組織適合抗原をコードする一塩基多型のオンライン検索ツール．第 70 回日本癌学会総会（ポスター、P-1444） 大阪 2011 年 10 月 3 日．日本癌学会総会プログラム・抄録集 pp204, 2011.
- 11). Akatsuka Y, Yamamura T, Bleakley M, Hikita J, Matsubara A, Hamajima T, Nannya Y, Morishima Y, Kodera Y, Riddell SR, Ogawa S, Emi N. An online tool to scan single nucleotide polymorphisms for identification of novel minor antigens. 第 73 回日本血液学会学術集会（ポスター #PS1-262）、名古屋 2011 年 10 月 14 日．臨床血液抄録集 pp204, 2011.
- 12). Yukiya Yamamoto, Sachiko Tsuzuki, Yasushi Akahori, Yoshinori Ukai, Mariko Sumitomo, Masutaka Tokuda, Tadaharu Kanie, Akihiro Abe, Yoshiki Akatsuka, Yoshikazu Kurosawa, Nobuhiko Emi. Isolation of human monoclonal antibodies directly modulating FLT3 signaling. 第 73 回日本血液学会学術集会（ポスター #PS2-284） 名古屋 2011 年 10 月 15 日．臨床血液抄録集 pp584, 2011.
- 13). 赤堀 泰, 赤塚美樹, 葛島清隆, 恵美宣彦：HLA-A*02:01 拘束性に提示されたマイナー抗原 HA-1H ペプチドを認識する抗体の単離．第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会．金沢、H24 年 8 月 18 日．プログラム抄録集抄録集 pp64.
- 14). 赤堀 泰, 稲熊容子, 赤塚美樹, 山本幸也, 村山裕子, 伊庭佐知子, 遠藤明美, 平松可帆, 葛島清隆, 恵美宣彦. HLA-A2 拘束性に提示されたマイナー抗原 HA-1H ペプチドを認識する抗体の単離とその臨床応用に向けての検討（口演 11-3）. 第 35 回日本造血細胞移植学会、金沢．2013 年 3 月 8 日．日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集 pp202.
- 15). Yoshiki Akatsuka, Hirofumi Taji, Yasuo Morishima, Koichi Miyamura, Yoshihisa Kodera, Nobuhiko Emi, Toshitada Takahashi, Tomohiro Kinoshita, Kiyotaka Kuzushima. Vaccination With Minor Histocompatibility Antigen-Derived Peptides In Post-Transplant Patients With Hematological Malignancies - Preliminary Results. 2nd International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2012 年 11 月 6 日, NIH Bethesda, MD, USA. Abstract P-11 (pp34).

F. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。