

するとともに、HLA-A\*24:02/HSP90βペプチド複合体を特異的に認識するモノクローナル抗体を作製し、正常組織およびがん組織を免疫染色することで本複合体の分布を検討する予定である。

CTLクローンD2が認識する抗原遺伝子 *claudin-1* は、タイトジャンクションを構成する蛋白である。このため正常細胞にも発現している。大腸がん細胞では、過剰に発現が見られ、増殖能や転移能など悪性形質の獲得との関連が報告されている(Dhawan P, et al., *J Clin Invest*, 115(7):1765, 2005)。今回、HLA-A\*24:02を保有する成人のナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞に、*claudin-1*を認識するCTLの前駆細胞が含まれていることが明らかとなった。このことから、今回同定したエピトープに対するT細胞応答が、肺がん患者や自己免疫性肺傷害患者において惹起されている可能性が示唆された。

#### (b) 同種造血細胞移植後の再発予防のための免疫療法の開発に関する研究：

マイナー抗原ワクチン臨床試験については、当初は3mgまでの4コホートを予定していたが、他のペプチドワクチンでは概ね1mgを上限としており、本臨床試験も1mgのコホートで試験を終了する予定である。ただし、HLA-B44拘束性のACC-6は適格例がなく、現状ではデータを得られていない。対象症例検索のための候補者が80例を超えたが、GVL方向のマイナー抗原不適合が必要という条件があるため、適格例が見つかる可能性が高くない。しかし現在得られている16%の適格例は、理論値に近い。従って、臨床試験の完遂にはさらに対象をリクルートする努力を継続する必要がある。

同種造血細胞移植後の免疫反応の標的抗原が同種抗原であるマイナー組織適合抗原であるか、腫瘍抗原であるかを2例について解析した。まだ予備的実験のレベルであるが、過去に過剰発現する腫瘍抗原として

報告のあるWT1, hTERTなどに対する反応は移植後早期では検出できなかった。1例目のドナーT細胞にはこれらの腫瘍抗原に対するCTL前駆体が存在しており、移植後の免疫抑制状態や、寛解期移植のために腫瘍が存在しなかったことがCTL前駆体の誘導されなかった原因と考えられた。

対してマイナー組織適合抗原組織適合への反応性は移植後100日目、半年の段階でCTL前駆体が検出され、移植後早期の免疫反応はマイナー組織適合抗原に向けられていると考えられた。これは移植時に残存する患者の血液系細胞がマイナー組織適合抗原の抗原提示細胞として機能するため、想定される結果であった。ただし、以上は限られた症例での検討であり、今後さらに症例の蓄積が必要である。特に寛解期移植と非寛解期移植では上述のごとく、腫瘍抗原に対するCTL前駆体の誘導効率は異なってくると予想される。

本研究で腫瘍抗原ミニジーンを用いた理由は、*endogenous*に発現される抗原レベルに近づくことであった。すなわちペプチドパルス抗原提示細胞で刺激し、細胞傷害性試験もペプチドパルス標的細胞を用いるこれまでの研究では、ペプチド依存性の反応を見ているに過ぎない可能性があったことによる。本研究でも反応性が不十分か、腫瘍抗原ミニジーン導入活性化B細胞の数が不十分な場合はペプチドパルス抗原提示細胞を要したが、細胞傷害性試験の標的細胞はミニジーン導入細胞を用いることにより、ペプチド依存性の傷害活性はある程度回避できたと考える。今後、活性化B細胞をさらに効率よく増やせる方法の開発（NIH-3T3に代えてK562ベースのシステムの利用）とレトロウイルスベクターの感染効率を向上させていく。

なお、マイナー組織適合抗原ペプチドを用いた移植後再発予防ワクチンの臨床試験

が進行中であり、ワクチン後の患者体内における免疫反応を解析中である。

HLA-A\*02:01に提示されたHA-1Hを認識する抗体は、Biscoreデータは示さなかったが $10^{-9}$ Mオーダーの $K_D$ 値を示し、抗体として非常に良好なAffinityを得た。この $10^{-9}$ MはTCRの平均 $10^{-5}\sim^{-7}$ Mに比較して100倍以上高く、CAR-Tでの良好な細胞傷害性の発揮が期待された。データは示さなかったが、少なくともHLA-A\*02:01/HA-1H-テトラマーでの染色性はEH6-CTLと遜色のないものであった。にもかかわらずT2細胞を用いたペプチドタイトレーションで10~100分の1程度のAvidityしか示されなかった理由として、通常のCTLのようにCD8をCo-receptorとして使用できないような立体構造が抗体：抗原シナプス部分に存在する可能性がある。この部分については抗体を用いたブロック試験を実施し原因を究明中である。

CD8/#131-28zが予想外にマウス由来のHA-1Q (VLQDDLLEA) をより強く認識した理由は不明である。Q部分が多型であるが、(1) HA-1RがT2細胞に結合しづらいのに対して、HA-1QはHA-1Hよりも結合しやすい可能性、(2) HA-1HとHA-1Qは同様にHLA-A\*02:01と結合するが、Qの方が#131抗体のエピトープ認識部位に高い親和性があった可能性が上げられる。しかし、EL4にHLA-A\*02:01を強制発現させた細胞は傷害されなかったことより、もともとHA-1Qペプチドは細胞内で存在しない（プロテアゾームで破壊される）か、Endoplasmic reticulum内でHLA-A\*02:01と会合できないのかもしれない。これらも今後の検討課題である。さらにHA-1HをEndogenousに発現する細胞に対する傷害活性は、今後HLA-A\*02:01陽性、HA-1H陰性（HA-1R/R型）の健常者から末梢血を得て検討する予定である。また、同種造血細胞移植が本来養子免疫療法であることから、マイナー組織適合抗原を認識す

るT細胞のT細胞受容体cDNAを導入した遺伝子改変T細胞も準備中であり、今後、機能解析を行う予定である。

最終年度には、 $K_D$ 値が高すぎるのがCAR-Tとした場合に細胞傷害活性がでない原因なのか、またどの程度の細胞表面抗原量が今回作成したHLA-A\*02:01拘束性HA-1Hを認識するTCR-like抗体の検出限度か、そして細胞傷害活性に加えサイトカイン産生能について検討を加えた。

$K_D$ 値の検討では、30倍 $K_D$ 値の弱い（TCRでは最大の $K_D$ 値  $10^{-7}$ Mに相当）#4 scFvを用いて検討したが、HA-1H特異的CTLとしてクローニングされたEH6というCTLのような活性は見られなかった。以上のことより、高すぎる $K_D$ 値のためにT細胞に連続的な刺激が入らないためという仮説は否定的となった。CAR-Tの細胞内シグナルドメインは鎖のITAMだけであり、またHLA/ペプチド複合体とscFv結合部分にTCRで形成されるような免疫シナプスが形成されるかも不明であり、今後の検討課題と考えられた。

今回のCAR-T細胞が細胞傷害性を発揮するには細胞あたり300分子程度の抗原が必要と判明した。サイトカイン産生能で評価した場合は更に1桁以上低い抗原量で反応が出ていたので、CAR-T細胞のエフェクター相では抗原量に応じサイトカイン産生>細胞傷害活性が発現すると考えられた。フローサイトメトリーで検出される下限でもCAR-Tとすることにより細胞傷害活性が出ることで、これまで親和性が低いとして断念していた抗体や、抗原量が少ないとして効果が期待できないと想像された腫瘍でもCAR-Tとすることで治療効果が期待できると考えられた。

本研究はモデル抗原としてHA-1Hを用いたが、これはHLA-A2トランスジェニックマウスが入手できたことが主な理由である。今後は日本人の6割以上が有するHLA-A24に

拘束される抗原エピートープペプチド複合体を認識する抗体・CAR-T細胞を開発し、対象を広げる必要があると考えられた。

(c) WT1発現LCLの抗原提示細胞としての有用性の検証：

WT1発現LCLには、WT1蛋白質全長が発現しており、今回調べたエピートープ以外にも複数のエピートープが抗原提示されていることが期待できる。またLCLにはHLAクラスI分子とクラスII分子の両者が発現しているため、HLAクラスI分子上のみならず、クラスII分子上への抗原提示も期待できる。こうした可能性を考慮しつつ、今後WT1発現LCLの有用性の検証を行なっていく必要があると考えられた。

一般にEBV既感染者PBMC中にはEBV抗原特異的メモリーT細胞が存在するため、EBV抗原を発現するLCLを用いた刺激を行なうと、EBV特異的CTLが増幅・誘導されてしまう。しかしEBV未感染者のPBMCには、EBV抗原特異的CTLが存在しないため、WT1発現LCLを用いて刺激しても、EBV抗原特異的CTLの増幅が最小限に抑えられたと考えられる。

B95-8株で欠失が見られる12キロベースの領域には、多数のマイクロRNAがコードされていることが報告されている。この欠損を修復したEBVを産生するHEK293細胞において、一連のBART miRNA群が発現することで、宿主遺伝子の発現変化が生じることが判明した。興味深いことにBART miRNAのターゲット遺伝子候補として同定されたWnt抑制因子は、上皮細胞で特異的に高発現する因子であった。すなわちBART miRNAは、上皮細胞の一種であるHEK293細胞においてWnt抑制因子によるシグナル経路抑制を解除し、結果的にWnt経路が活性化されることが明らかになった。こうしたシグナル伝達経路の活性化が、効率の良い組換えウイルス産生に貢献する可能性が示された。ま

た、上皮細胞におけるWntシグナル経路の活性化は、発がん過程においても重要であると考えられており、ウイルスマイクロRNAによる発がん促進という観点からも注目される。

(d) 肺がん転移性脳腫瘍発症における骨髄由来抑制細胞の役割と治療標的の同定：

マウス実験モデルにより、転移性脳腫瘍の発症初期にMDSCが組織内に集積し、腫瘍に有利な微小環境を形成していると考えられた。また肺がん脳転移症例から得られたMDSC解析により、共刺激分子CD276がMDSCの免疫抑制機能に関わっていることが示唆された。

## E. 結論

(a) 正常乳腺上皮細胞株MCF10Aに活性型変異K-rasを導入すると、恒常的なオートファジーが誘導されるとともに、ユビキタスな発現をするPSA蛋白からHLA-A\*24:02拘束性のCTLエピートープが生成されることを示した。活性型変異K-rasを導入したMCF10A細胞および同変異を有する膀胱がん細胞はオートファジー依存的な増殖能を獲得することが報告されている。がん細胞増殖の維持に必要な代謝経路から、正常細胞表面には無いCTLエピートープが生成されていることは、がん特異的CTLの概念の幅を広げるものであると考えられた。また、本結果はオートファゴソームを免疫原とする新しいがんワクチンの開発の契機となる知見と考えられた。

TAPの欠損または機能不全になった細胞表面のHLA-A\*24:02分子によって提示される、HSP90 $\beta$ に由来するCTLエピートープをcDNA発現クローニング法によって同定した。本エピートープは、免疫逃避した後のがん細胞に選択的に提示されていると推察されるため、将来の新しい免疫療法の標的となり得る可能性がある。

siRNAとsiRNAに抵抗性のHLA-A24:02を導入した細胞を用いて、HLA-A24拘束性に卵巣がんを傷害するCTLクローンD2を樹立した。TOV21G細胞のmRNAからcDNAライブラリーを作製し、D2が認識する抗原遺伝子*claudin-1*とエピトープのアミノ酸配列、RYEFGQALFを同定した。これらの情報は、卵巣がんに対する免疫応答を考察する基盤となると考えられる。また、今回開発したsiRNAによるHLA改変法は、他のがん細胞株にも応用可能である。

(b) 移植後の造血器腫瘍の再発予防・治療のための選択的GVL効果をもたらすマイナー抗原についてワクチンの臨床試験を継続し、投与量は最終コホートに至ったので、第1相試験の結果を評価したいと考えている。

移植後のGVL効果をもたらす免疫反応の標的抗原について検討した。移植後半年～1年までは腫瘍抗原よりマイナー組織適合抗原が主な標的となることを示唆する予備的な結果を得た。今後さらに症例を蓄積し、標的となる抗原につき詳細な解析を行いたい。

HLAに結合したペプチドを認識する抗体はマウスへのHLAテトラマー免疫により可能であった。この抗体でCAR-T細胞を作製し、抗原特異的な細胞傷害性を得ることに成功した。その機能、抗体の $K_D$ 値や抗原量との関係、エフェクター機能について詳細に解析し、TCR-like抗体を組み込んだCAR-TがHLA/ペプチド複合体を認識することを示した。今後はこのCAR-T細胞をCTLと同等な機能を発揮できるように、どのようなFormでCAR-T細胞にするのがよいか、さらには実際の抗腫瘍効果やOff-target効果の有無を検討し、トランスレーションが可能かを見極める必要がある。

(c) WT1抗原遺伝子を組み込んだ組換えEBVの1回感染により、ドナーのHLA型によらず、任意の人の末梢血からWT1発現LCLを

樹立できることが明らかになった。また樹立したLCLで発現したWT1蛋白質は、ペプチドへとプロセッシングされて、HLAクラスI分子上に抗原提示されていることが示された。一方で、WT1発現LCLを用いたWT1特異的CTLの体外増幅のプロトコール確立には、さらなる条件検討が必要である。例えば臍帯血のようにEBV抗原特異的メモリーT細胞が存在しない場合は、WT1抗原特異的CTLをより効率よく増やせる可能性が示された。

B95-8株で欠失が見られる12キロベースの領域には、多数のマイクロRNAがコードされていることが報告されている。実際に、修復したBACクローンを導入したHEK293細胞において、マイクロRNAが発現していることを確認した。さらに、組換えEBV産生細胞の樹立過程において、ウイルスのコードするマイクロRNAが細胞性遺伝子の発現を制御している可能性が示された。

組換えEBVを用いて樹立できるLCLは、各種免疫学的解析において非常に有用な研究ツールである。より効率良く組換えEBVを産生可能な新規BACクローンを取得した。今後この新規BACクローンをを用いた組換えウイルス産生を採用することで、がん抗原等を発現するLCLの樹立が、より迅速化、効率化すると期待された。

(d) 肺がん転移性脳腫瘍発症ではMDSC増加および腫瘍床への集積がおり、転移性腫瘍生着に有利な微小環境を形成している。転移性脳腫瘍発症制御のためには、従来の抗癌剤治療に加え、MDSC除去を目的とした新規治療法の可能性が示唆され、そのMDSC特異的標的分子としてCD276が考えられた。

F. 健康危険情報  
無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Inaguma Y, Akahori Y, Murayama Y, Shiraishi K, Tsuzuki-Iba S, Endoh A, Tsujikawa J, Demachi-Okamura A, Hiramatsu K, Saji H, Yamamoto Y, Yamamoto N, Nishimura Y, Takahashi T, Kuzushima K, Emi N, Akatsuka Y. Construction and molecular characterization of a T-cell receptor-like antibody and CAR-T cells specific for minor histocompatibility antigen HA-1H. *Gene Ther.* in press.
- 2) Asai H, Fujiwara H, Kitazawa S, Kobayashi N, Ochi T, Miyazaki Y, Ochi F, Akatsuka Y, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Ikeda H, Shiku H, Yasukawa M. Adoptive transfer of genetically engineered WT1-specific cytotoxic T lymphocytes does not induce renal injury. *J Hematol Oncol.* 7(1):3, 2014.
- 3) Kondo S, Demachi-Okamura A, Hirose T, Maki H, Fujita M, Uemura Y, Akatsuka Y, Yamamoto E, Shibata K, Ino K, Kikkawa F, Kuzushima K. An HLA-modified ovarian cancer cell line induced CTL responses specific to an epitope derived from claudin-1 presented by HLA-A\*24:02 molecules. *Hum Immunol.* 74(9):1103-1110, 2013.
- 4) Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T-cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. *Blood.* 121(24):4894-4901, 2013.
- 5) Asai H, Fujiwara H, An J, Ochi T, Miyazaki Y, Nagai K, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Inoue H, Yasukawa M. Co-introduced functional CCR2 potentiates in vivo anti-lung cancer functionality mediated by T cells double gene-modified to express WT1-specific T-cell receptor. *PLoS One.* 8(2):e56820, 2013.
- 6) Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, Kuzushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, Nishikawa H, Uono 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. *Int J Cancer.* 132(2):345-354, 2013.
- 7) Kanda T, Horikoshi N, Murata T, Kawashima D, Sugimoto A, Narita Y, Kurumizaka H, and Tsurumi T. Interaction between basic residues of Epstein-Barr virus EBNA1 protein and cellular chromatin mediates viral plasmid maintenance. *J Biol Chem.* 288(33):24189-24199, 2013.
- 8) Sugimoto A, Sato Y, Kanda T, Murata T, Narita Y, Kawashima D, Kimura H, and Tsurumi T. Different distributions of Epstein-Barr virus early and late gene transcripts within viral replication compartments. *J Virol.* 87(12):6693-6699, 2013.
- 9) Murata T, Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, Kanda T, and Tsurumi T. Contribution of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) family transcription factors to BZLF1 expression in Epstein-Barr virus reactivation from latency. *J Virol.* 87(18):10148-10162, 2013.
- 10) Narita Y, Murata T, Ryo A, Kawashima D, Sugimoto A, Kanda T, Kimura H, and Tsurumi T. Pin1 interacts with the Epstein-Barr virus DNA polymerase catalytic subunit and regulates viral DNA replication. *J Virol.* 87(4):2120-2127, 2013.

- 11) Saito S, Murata T, Kanda T, Isomura H, Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, and Tsurumi T. Epstein-Barr virus deubiquitinase downregulates TRAF6-mediated NF-kappaB signaling during productive replication. *J Virol.* 87(7): 4060-4070, 2013.
- 12) Kawashima D, Kanda T, Murata T, Saito S, Sugimoto A, Narita Y, and Tsurumi T. Nuclear Transport of Epstein-Barr Virus DNA Polymerase Is Dependent on the BMRF1 Polymerase Processivity Factor and Molecular Chaperone Hsp90. *J Virol.* 87(11): 6482-6491, 2013.
- 13) Kohanbash G, McKaveney K, Sakaki M, Ueda R, Mintz AH, Amankulor N, Fujita M, Ohlfest JR, Okada H. GM-CSF Promotes the Immunosuppressive Activity of Glioma-Infiltrating Myeloid Cells through Interleukin-4 Receptor-alpha. *Cancer Res.* 73:6413-6423, 2013
- 14) Nishio N, Fujita M, Tanaka Y, Maki H, Zhang R, Hirose T, Demachi-Okamura A, Uemura Y, Taguchi O, Takahashi Y, Kojima S, Kuzushima K. Zoledronate sensitizes neuroblastoma-derived tumor-initiating cells to cytotoxicity mediated by human  $\gamma\delta$  T cells. *J Immunother.* 35(8):598-606, 2012
- 15) Kohanbash G, Ishikawa E, Fujita M, Ikeura M, McKaveney K, Zhu J, Sakaki M, Sarkar S, Okada H. Differential activity of interferon- $\alpha$ 8 promoter is regulated by Oct-1 and a SNP that dictates prognosis of glioma. *Oncoimmunology.* 1(4):487-492, 2012.
- 16) 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(23): 5492-5501, 2012.
- 17) Yamamura T, Hikita J, Bleakley M, Hirose T, Sato-Otsubo A, Torikai H, Hamajima T, Nannya Y, Demachi-Okamura A, Maruya E, Saji H, Yamamoto Y, Takahashi T, Emi N, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Riddell SR, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap SNP Scanner: an online program to mine SNPs responsible for cell phenotype. *Tissue Antigens.* 80(2):119-125, 2012.
- 18) Machino T, Okoshi Y, Miyake Y, Akatsuka Y, Chiba S. HLA-C matching status does not affect rituximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by allogeneic natural killer Cells. *Immunol Invest.* 41(8): 831-846, 2012.
- 19) 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(12): 5201-5209, 2012.
- 20) Kanda T, Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, and Tsurumi T. HLA-restricted presentation of WT1 tumor antigen in B-lymphoblastoid cell lines established using a maxi-EBV system. *Cancer Gene Ther.* 19(8):566-571, 2012.
- 21) 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* 7(10):e47126, 2012.
- 22) Murata T, Kondo Y, Sugimoto A,

- Kawashima D, Saito S, Isomura H, Kanda T, and Tsurumi T. Epigenetic histone modification of Epstein-Barr virus BZLF1 promoter during latency and reactivation in Raji cells. *J Virol.* 86(9):4752-4761, 2012.
- 23) 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(2):350-359, 2012.
- 24) Okanami Y, Tsujimura K, Mizuno S, Tabata M, Isaji S, Akatsuka Y, Kuzushima K, Takahashi T, Uemoto S. Intracellular interferon- $\gamma$  staining analysis of donor-specific T-cell responses in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 44(2):548-554, 2012.
- 25) Fujita M, Kohanbash G, Fellows-Mayle W, Hamilton RL, Komohara Y, Decker SA, Ohlfest JR, Okada H. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.* 71(7):2664-2674, 2011.
- 26) Zhu X, Fujita M, Snyder LA, Okada H. Systemic delivery of neutralizing antibody targeting CCL2 for glioma therapy. *J Neurooncol.* 104(1):83-92, 2011.
- 27) 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(9):1622-9, 2011.
- 28) Yasuda A, Noguchi K, Minoshima M, Kashiwazaki G, Kanda T, Katayama K, Mitsuhashi J, Bando T, Sugiyama H, and Sugimoto Y. DNA ligand designed to antagonize EBNA1 represses Epstein-Barr virus-induced immortalization. *Cancer Sci.* 102(12):2221-2230, 2011.
- 29) Isomura H, Stinski MF, Murata T, Yamashita Y, Kanda T, Toyokuni S, and Tsurumi T. The human cytomegalovirus gene products essential for late viral gene expression assemble into prereplication complexes before viral DNA replication. *J Virol.* 85(13):6629-6644, 2011.
- 30) Noda C, Murata T, Kanda T, Yoshiyama H, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, and Tsurumi T. Identification and Characterization of CCAAT Enhancer-binding Protein (C/EBP) as a Transcriptional Activator for Epstein-Barr virus Oncogene Latent Membrane Protein 1. *J Biol Chem.* 286(25):42524-42533, 2011.
- 31) Murata T, Noda C, Saito S, Kawashima D, Sugimoto A, Isomura H, Kanda T, Yokoyama KK, and Tsurumi T. Involvement of Jun dimerization protein 2 (JDP2) in the maintenance of Epstein-Barr virus latency. *J Biol Chem.* 286(25):22007-22016, 2011.
- 32) Sugimoto A, Kanda T, Yamashita Y, Murata T, Saito S, Kawashima D, Isomura H, Nishiyama Y, and Tsurumi T. Spatiotemporally different DNA repair systems participate in Epstein-Barr virus genome maturation. *J Virol.* 85(13):6127-6135, 2011.
- 33) Kanda T, Shibata S, Saito S, Murata T, Isomura H, Yoshiyama H, Takada K, and Tsurumi T. Unexpected Instability of Family of Repeats (FR), the Critical cis-Acting Sequence Required for EBV Latent Infection, in EBV-BAC Systems. *PLoS One.* 6(11):e27758, 2011.
- 34) Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M,

- Kamei, M, Imahashi, N, Demachi-Okamura, A, Tanimoto M, Shiraishi, K, Ito, M, Shibata, K, Kikkawa, F, Miyamura K, Morishima Y, Takahashi, T, Emi N, Kuzushima, K, Akatsuka Y. Mismatched HLA class II-restricted CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells may serve selective GVL effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci.* 102(7):1281-1286, 2011.
- 35) Yamahira A, Narita M, Nakamura T, Watanabe N, Kaji M, Taniguchi T, Hashimoto S, Furukawa T, Toba K, Aizawa Y, Kuzushima K, Takahashi M. Generation of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes using a leukemic plasmacytoid dendritic cell line as antigen presenting cells. *Leuk Res.* 35(6):793-799, 2011.
- 36) Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Kondo T, Maekawa R, Takahara M, Nieda M, Kuzushima K, Ishikawa T, Uchiyama T. A phase I/IIa clinical trial of immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia using dendritic cells co-pulsed with WT1 peptide and zoledronate. *Brit J Haematol.* 153(6):796-799, 2011
- 37) Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Itoh T, Shimizu A, Kuzushima K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T. Cross-priming of CD8(+) T cells in vivo by dendritic cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol.* 39(4):424-433, 2011.
- 38) Hoshino Y, Nishikawa K, Kuzushima K, Kimura H. Kinetics of Epstein-Barr virus load and virus-specific CD8<sup>+</sup>T cells in acute infectious mononucleosis. *J Clin Virol.* 50(3):244-246, 2011.
- 39) 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(2):176-185, 2011.
- 40) Sato Y, Shirata N, Murata T, Nakasu S, Kudoh A, Iwahori S, Nakayama S, Chiba S, Isomura H, Kanda T, and Tsurumi T. Transient Increases in p53-responsible Gene Expression at Early Stages of Epstein-Barr Virus Productive Replication. *Cell Cycle.* 9(4):807-814, 2010.
- 41) Murata T, Hotta N, Toyama S, Nakayama S, Chiba S, Isomura H, Ohshima T, Kanda T, Tsurumi T. Transcriptional repression by sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein correlates with association of histone deacetylase. *J Biol Chem.* 285(31):23925-23935, 2010.
- 42) Isomura H, Stinski MF, Murata T, Nakayama S, Chiba S, Akatsuka Y, Kanda T, Tsurumi T. The human cytomegalovirus UL76 gene regulates the level of expression of the UL77 gene. *PLoS One.* 5(7):e11901, 2010.
- 43) Nakayama S, Murata T, Yasui Y, Murayama K, Isomura H, Kanda T, Tsurumi T. Tetrameric ring formation of Epstein-Barr virus polymerase processivity factor for viral replication. *J Virol.* 84(24):12589-12598, 2010.
2. 学会発表
- 1) 神田輝、鶴見達也. 潜伏感染EBVエピソードの宿主染色体付着機構の解析. 第25回ヘルペスウイルス研究会. 第25回ヘル



- ペスウイルス研究会、浜松市、2010年5月
- 2) 神田輝、鶴見達也．潜伏感染細胞中でEBNA1蛋白質と相互作用する細胞性因子の解析：第7回EBV研究会、第7回EBV研究会、札幌市、2010年7月
  - 3) Akatsuka Y, Yamamura T, 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、宇都宮市、2010年7月
  - 4) 岡村文子、鳥飼宏基、赤塚美樹、近藤紳司、廣澤友也、西尾信博、植村靖史、葛島清隆．HLA-A24拘束性ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ特異的CTLのエピトープはオートファジーを介して腫がん細胞に提示される：第14回日本がん免疫学会総会、熊本市、2010年7月
  - 5) 永井功造、藤原弘、越智俊元、安軍、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、安川正貴．Development of anti-leukemia gene immunotherapy using Aurora-A kinase-specific T-cell receptor gene transfer：第14回日本がん免疫学会総会、熊本市、2010年7月
  - 6) 越智俊元、藤原弘、岡本幸子、安軍、永井功造、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴．内在性TCRを抑制できるWT1特異的TCRベクターを用いたがんに対する新たな免疫遺伝子療法の開発：第14回日本がん免疫学会総会、熊本市、2010年7月
  - 7) 安軍、藤原弘、越智俊元、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴．Engineered T cells using both chemokine-receptor gene and tumor-specific TCR gene transfer for adoptive therapy：第14回日本がん免疫学会総会、熊本市、2010年7月
  - 8) 神田輝、鶴見達也．Family of repeats(FR)1次配列のEBV株間における多様性と共通点について：第8回EBV研究会、大阪市、2010年7月
  - 9) Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Utsumi M, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Maekawa R, Kondo T, Nieda M, Yokokawa K, Ito T, Shimizu A, Tada H, Kuzushima K, Ishikawa T, Uchiyama T. Phase I/IIa clinical trials of dendritic cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients：14th International Congress of Immunology、神戸市、2010年8月
  - 10) 越智俊元、藤原弘、岡本幸子、安軍、永井功造、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴．内在性TCR抑制指向性WT1特異的TCRベクターを用いた白血病に対する新たな免疫遺伝子療法の開発：第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山市、2010年8月
  - 11) 永井功造、藤原弘、越智俊元、安軍、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴．Aurora-A kinase特異的T細胞受容体遺伝子を用いたがん免疫遺伝子療法の開発：第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山市、2010年8月
  - 12) 安軍、藤原弘、越智俊元、永井功造、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、安川正貴．ケモカインレセプターとがん特異的T細胞レセプターを利用したがんに対する免疫遺伝子療法の開発：第2回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、松山市、2010年8月
  - 13) 藤原弘、安軍、越智俊元、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正

- 貴. 養子免疫療法の効果増強を目的にケモカイン受容体とがん腫瘍特異的T細胞受容体の両遺伝子を導入したTリンパ球: 第69回日本癌学会学術総会、大阪市、2010年9月
- 14) 永井功造、藤原弘、越智俊元、安軍、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、安川正貴. Aurora-A kinase特異的T細胞受容体遺伝子を用いたがん遺伝子免疫療法の開発: 第69回日本癌学会学術総会、大阪市、2010年9月
  - 15) 岡村(出町)文子、鳥飼宏基、赤塚美樹、近藤紳司、廣澤友也、西尾信博、植村靖史、葛島清隆. HLA-A24拘束性ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ特異的CTLの認識エピトープはオートファジーを介して提示される: 第69回日本癌学会学術総会、大阪市、2010年9月
  - 16) 越智俊元、藤原弘、岡本幸子、安軍、永井功造、白方俊章、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴. 内在性TCRを抑制できるWT1特異的TCRベクターを用いたがんに対する新たな免疫遺伝子療法の開発: 第69回日本癌学会学術総会、大阪市、2010年9月
  - 17) 神田輝、越智俊元、安川正貴、岡本幸子、峰野純一、葛島清隆、鶴見達也. WT1蛋白質高発現リンパ芽球様細胞株を用いたWT1特異的細胞性免疫誘導の試み.: 第69回日本癌学会学術総会、大阪市、2010年9月
  - 18) 安田愛、野口耕治、片山和浩、三橋純子、坂東俊和、杉山弘、神田輝、杉本芳一. Epstein-Barr virus由来のEBNA1蛋白質に対する機能的阻害剤探索: 第69回日本癌学会学術総会、大阪市、2010年9月
  - 19) 神田輝、鶴見達也. The impact of viral repetitive sequences on the biological properties of Epstein-Barr virus recombinants: 14th Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. 英国、Birmingham、2010年9月
  - 20) 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、東京、2010年9月
  - 21) Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Maekawa R, Kondo T, Nieda M, Yokokawa K, Ito T, Shimizu A, Tada H, Kuzushima K, Ishikawa T, Uchiyama T. Phase I/IIa clinical trials of dendritic cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients using autologous apoptotic leukemic cells or a heteroclitic WT1 peptide as antigens: DC2010, Swiss, 2010年10月
  - 22) 神田輝、鶴見達也. EBV潜伏感染細胞内におけるEBNA1蛋白質結合細胞性因子の解析: 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島市、2010年11月
  - 23) 野口耕司、安田愛、片山和浩、三橋純子、蓑島維文、坂東俊和、杉山弘、神田輝、杉本芳一. EBNA1蛋白質のDNA結合能を阻害する化合物の探索研究: 第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島市、2010年11月
  - 24) 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, ハワイ、2011年2月
- 25) 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, South Korea, 2011年2月
- 26) 藤原弘、越智俊元、永井功造、安軍、岡本幸子、峰野純一、浅井洋晶、宮崎幸大、白方俊章、成見弘、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴, Development of gene-immunotherapy using tumor antigen-specific T-cell receptor gene against human leukemia (Update report): Attempts to conquer facing problems. 第33回日本造血細胞移植学会総会、松山市、2011年3月
- 27) 赤塚美樹. マイナー組織適合抗原の重要性 (シンポジウム2). 第33回日本造血細胞移植学会総会、松山市、2011年3月
- 28) 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総会、松山市、2011年3月
- 29) 神田輝、村田貴之、高田賢蔵、鶴見達也. Primary sequence heterogeneity of Family of Repeats (FR) of Epstein-Barr virus (EBV) results in strain-specific differences in the FR stability in BAC vectors: 5th International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma. マレーシア Penang、2011年6月
- 30) 近藤紳司、岡村文子、牧寛之、Rong Zhang、植村靖史、藤田貢、山本英子、柴田清住、吉川史隆、葛島清隆. 内在性HLAの発現を抑制し目的のHLA-A24を発現する人工抗原提示細胞を用いた卵巣癌を傷害するCTLの誘導: 第15回日本がん免疫学会総会、大阪市、2011年7月
- 31) 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). 第15回日本がん免疫学会総会、大阪市、2011年7月
- 32) Fujita M, Kohanbash G, Ohlfest JR, Okada H. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells. 第3回造血器腫瘍免疫治療研究会学術集会、別府市、2011年8月
- 33) 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、別府市、2011年8月
- 34) 神田輝、村田貴之、高田賢蔵、鶴見達也. Primary sequence heterogeneity of Family of Repeats (FR) of Epstein-Barr virus (EBV) results in strain-specific differences in the FR stability in BAC vectors : International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011, XV International Congress of Virology. 札幌市、2011年9月
- 35) Fujita M, Kohanbash G, Ohlfest JR, Okada H. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-

- derived suppressor cells : 第70回日本癌学会学術総会、名古屋市、2011年10月
- 36) 近藤紳司、岡村文子、牧寛之、Rong Zhang、植村靖史、藤田貢、山本英子、柴田清住、吉川史隆、葛島清隆. 内在性HLAの発現を抑制し目的のHLA-A24を発現する人工抗原提示細胞を用いた卵巣癌を傷害するCTLの誘導 : 第70回日本癌学会学術総会、名古屋市、2011年10月
- 37) 神田輝、村田貴之、高田賢蔵、鶴見達也. FR (family of repeats) 1次配列のEBV株間における多様性とその意義 : 第70回日本癌学会学術総会、名古屋市、2011年10月
- 38) 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エピトープの産生. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋市、2011年10月
- 39) 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、名古屋市、2011年10月
- 40) 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、名古屋市、2011年10月
- 41) Yamamoto Y, Tsuzuki S, Akahori Y, Ukai Y, Sumitomo M, Tokuda M, Kanie T, Abe A, Akatsuka Y, Kurosawa Y, Emi N. Isolation of human monoclonal antibodies directly modulating FLT3 signaling. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋市、2011年10月
- 42) Fujita M, Kohanbash G, Ohlfest JR, Okada H. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells : 第70回日本脳神経外科学会学術総会、横浜市、2011年10月
- 43) Fujita M, Kohanbash G, Ohlfest JR, Okada H. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells : 第29回日本脳腫瘍学会、下呂市、2011年11月
- 44) 神田輝、村田貴之、鶴見達也. EBNA1蛋白質の宿主染色体付着メカニズムの解析とその応用の可能性 : 第27回ヘルペスウイルス研究会、大府市、2012年6月
- 45) 神田輝、村田貴之、鶴見達也. EBNA1蛋白質の宿主染色体付着メカニズムの解析 : 第9回EBV研究会、米子市、2012年7月
- 46) 葛島清隆、岡村文子. HLAを改変したがん細胞株で誘導したCTLの標的抗原の解析 : 第16回日本がん免疫学会総会、札幌市、2012年7月
- 47) 西尾信博、藤田貢、田中義正、牧寛之、張エイ、岡村文子、植村靖史、田口修、高橋義行、小島勢二、葛島清隆. Zoledronate sensitizes neuroblastoma-derived tumor-initiating cells to cytolysis mediated by human gamma-delta T cells : 第4回造血器腫瘍免疫療法研究会、金沢市、2012年8月
- 48) 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、金沢市、2012年8月
- 49) 神田輝、村田貴之、鶴見達也. Chromosome binding of Epstein-Barr virus

- EBNA1 protein is mediated by arginine residues within chromosome binding domains : International Congress on Oncogenic Herpesviruses and Associated Diseases、米国 フィラデルフィア、2012年8月
- 50) 植村靖史、峰野純一、池田裕明、劉天懿、牧寛之、近藤紳司、張エイ、岡村文子、藤田貢、赤塚美樹、園田精昭、珠玖 洋、葛島清隆. 腫瘍抗原特異的 TCR遺伝子導入NKT細胞を用いたがん免疫療法の可能性 : 第71回日本癌学会学術総会、札幌市、2012年9月
- 51) 藤田貢、張エイ、中田晋、葛島清隆. Cox-2阻害による肺がん脳転移の抑制とその免疫学的メカニズム : 第71回日本癌学会学術総会、札幌市、2012年9月
- 52) 中田晋、藤田貢、中西速夫、葛島清隆、近藤英作. マウス膠芽腫における低酸素領域と幹細胞マーカー発現の解析. 第71回日本癌学会学術総会、札幌市、2012年9月
- 53) 神田輝、村田貴之、鶴見達也. Mechanism of host chromosome binding of latently infected Epstein-Barr virus episomes : 第71回日本癌学会学術総会、札幌市、2012年9月
- 54) 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, NIH Bethesda, MD, USA. Abstract P-11 (pp34).
- 55) 神田輝、鶴見達也. EBNA1蛋白質の宿主染色体付着メカニズムの解析 : 第60回日本ウイルス学会学術総会、大阪市、2012年11月
- 56) Yoshioka H, Fujita M, Okuda T, Tasaki N, Inoue T, Yoneda T, Hirota Y, Miyatake S, Kato A. Increased expression of ABC transporters is associated with drug resistance of glioma-initiating cells. 第30回日本脳腫瘍学会学術集会総会、広島市、2012年11月
- 57) Tasaki N, Okuda T, Yoshioka H, Takada H, Fujita M, Kato A. Efficacy of preoperative FDG-PET or malignant brain tumor. 第30回日本脳腫瘍学会学術集会総会、広島市、2012年11月
- 58) Fujita M, Zhang R, Miura R, Nakata S, Kato A, Kuzushima K. COX-2 blockade immunologically suppresses brain metastasis of lung cancer. The 17th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology 2012年11月, Washington, DC, USA.
- 59) 神田輝、鶴見達也. ウイルス蛋白質の染色体局在におけるアルギニン残基の重要性 : 第30回染色体ワークショップ 第11回核ダイナミクス研究会 (合同開催)、淡路、2012年12月
- 60) Zhang R, Liu Tianyi, Suzuki M, Hirohara N, Kaneko S, Okamura A, Sakamoto Y, Kuzushima K, Uemura Y. Regulation of IL-27/Osteopontin balance in dendritic cells by ligand activation of invariant NKT cells: 第41回日本免疫学会学術集会、神戸市、2012年12月
- 61) 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
- 62) 神田輝、鶴見達也. EBウイルス感染上皮細胞におけるウイルス由来マイクロRNAによる宿主遺伝子発現制御：第28回ヘルペスウイルス研究会、淡路市、2013年5月
- 63) 杉本温子、佐藤好隆、神田輝、木村宏、鶴見達也. Replication compartment 内において EBV 初期遺伝子と後期遺伝子の転写産物では異なった分布を示す：第28回ヘルペスウイルス研究会、淡路市、2013年5月
- 64) 神田輝、村田貴之、鶴見達也. Roles of BART microRNAs in EBV-infected epithelial cells : 6<sup>th</sup> International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma, トルコ イスタンブール、2013年6月
- 65) 神田輝、鶴見達也. ウイルス由来マイクロRNAによる上皮細胞特異的因子の発現制御：第10回EBウイルス研究会、京都市、2013年7月
- 66) 岡本幸子、天石泰典、池田裕明、藤原弘、葛島清隆、安川正貴、珠玖洋、峰野純一. 高親和性NY-ESO-1特異的TCR発現siTCRベクターを用いた高効率かつ安全性の高いTCR遺伝子治療：第17回日本がん免疫学会総会、宇部市、2013年7月
- 67) 朝井洋晶、藤原弘、越智史博、峰野純一、岡本幸子、葛島清隆、池田裕明、北澤荘平、赤塚美樹、珠玖洋、安川正貴. 経静脈的に輸注されたWT1特異的人工CTLは腎糸球体たこ足細胞を傷害しない：第17回日本がん免疫学会総会、宇部市、2013年7月
- 68) 赤塚美樹、赤堀泰、稲熊容子、村山裕子、辻川朱里、平松可帆、西村泰治、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を認識する抗体の単離とCAR-Tの機能：第17回日本がん免疫学会総会、宇部市、2013年7月
- 69) 越智史博、藤原弘、谷本一史、宮崎幸大、朝井洋晶、岡本幸子、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、石井榮一、安川正貴. 抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)を介した抗腫瘍効果を示す人工CD16陽性T細胞の開発：第17回日本がん免疫学会総会、宇部市、2013年7月
- 70) Okamoto S, Iwase N, Amaishi Y, Ikeda H, Fujiwara H, Kuzushima K, Yasukawa M, Shiku H, Mineno J. EFFECTIVE AND SAFE TCR GENE THERAPY WITH SILENSING ENDOGENOUS TCRs AND HIGH AFFINITY TCR VARIANTS: 第19回日本遺伝子治療学会、岡山市、2013年7月
- 71) 岡村文子、葛島清隆. K-rasの活性化変異に伴うオートファジーによるCTLエピトープの産生：第5回造血管腫瘍免疫研究会、名古屋市、2013年8月
- 72) 赤塚美樹、田地浩史、森島泰雄、宮村耕一、小寺良尚、高橋利忠、木下朝博、葛島清隆、恵美宣彦. 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：第5回造血管腫瘍免疫研究会、名古屋市、2013年8月
- 73) 稲熊容子、赤塚美樹、赤堀泰、村山裕子、辻川朱里、平松可帆、西村泰治、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を認識する抗体の単離とCAR-Tの機能：第5回造血管腫瘍免疫研究会、名古屋市、2013年8月
- 74) 藤原弘、越智史博、谷本一史、朝井洋晶、宮崎幸大、岡本幸子、峰野純一、神田輝、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴. 抗体療法と細胞療法を組み合わせたハ

- イブリッド型抗腫瘍免疫療法の開発研究：第5回造血器腫瘍免疫研究会、名古屋市、2013年8月
- 75) 藤原弘、越智史博、朝井洋晶、岡本幸子、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴. HLAクラスI拘束性白血病抗原特異的CD4陽性T細胞の抗白血病効果：第72回日本癌学会学術総会、横浜市、2013年10月
- 76) 越智史博、藤原弘、谷本一史、朝井洋晶、宮崎幸大、岡本幸子、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、安川正貴. 抗体依存性細胞傷害活性を介した抗腫瘍効果を示す人工CD16陽性T細胞の開発：第72回日本癌学会学術総会、横浜市、2013年10月
- 77) 柴川伸吾、垣見和宏、磯辺みどり、和田尚、上中明子、葛島清隆、西川博嘉、鶴殿平一郎、岡三喜男、中山睿一. NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) ペプチドワクチンによる抗体・CD4・CD8T細胞免疫応答の誘導：第72回日本癌学会学術総会、横浜市、2013年10月
- 78) 赤塚美樹、岡村文子、山本幸也、西村泰治、高橋利忠、葛島清隆、恵美宣彦. HLA-A2に提示されたマイナー抗原HA-1認識抗体の開発と応用：第72回日本癌学会学術総会、横浜市、2013年10月
- 79) 岡本幸子、天石泰典、池田裕明、藤原弘、葛島清隆、安川正貴、珠玖洋、峰野純一. 高親和性TCR発現siTCRベクターを用いた高効率かつ安全性の高いTCR遺伝子治療：第72回日本癌学会学術総会、横浜市、2013年10月
- 80) 宮原慶裕、杉野早穂子、王立楠、葛島清隆、藤田知信、河上裕、岡本幸子、天石泰典、峰野純一、珠玖洋. HLA-A0201拘束性NY-ESO-1由来ペプチド(p157-165) 特異的T細胞受容体はHLA-A0206陽性NY-ESO-1陽性腫瘍を認識する：第72回日本癌学会学術総会、横浜市、2013年10月
- 81) 神田輝、鶴見達也. Roles of BART microRNAs in EBV-infected epithelial cells：第72回日本癌学会学術総会、横浜市、2013年10月
- 82) 藤田貢、中田晋、加藤天美、義江修. COX-2阻害による肺癌脳転移抑制の免疫学的作用機序. 第72回日本癌学会学術集会総会、横浜市、2013年10月
- 83) 葛島清隆. Artificial antigen presenting cells and basic research for advanced immunotherapy：第75回日本血液学会学術総会、札幌市、2013年10月
- 84) 朝井洋晶、藤原弘、宮崎幸大、越智史博、越智俊元、峰野純一、岡本幸子、葛島清隆、池田裕明、珠玖洋、安川正貴. Preclinical evaluation for renal safety of WT1-targeting adoptive immunotherapy：第75回日本血液学会学術総会、札幌市、2013年10月
- 85) 越智史博、藤原弘、谷本一史、朝井洋晶、宮崎幸大、岡本幸子、峰野純一、葛島清隆、珠玖洋、石井榮一、安川正貴. Artificial CD16 positive T cells successfully display in vivo anti-tumor effect through ADCC：第75回日本血液学会学術総会、札幌市、2013年10月
- 86) 赤塚美樹、細川晃平、岡本晃直、片桐孝和、稲熊容子、岡村文子、葛島清隆、恵美宣彦、中尾眞二. Isolation of a HLA-B\*40:02-restricted CTL to HPCs from a patient with aplastic anemia with 6pLOH：第75回日本血液学会学術総会、札幌市、2013年10月
- 87) 神田輝、鶴見達也. EBウイルス由来マイクロRNAによる上皮細胞特異的因子の発現制御：第61回日本ウイルス学会学術総会、神戸市、2013年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 葛島清隆、伊藤嘉規、岡村（出町）文子、赤塚美樹、森島泰雄、愛知県、株式会社医学生物学研究所. United States Patent No.US8481051B2: CYTOTOXIC T-

CELL EPITOPE PEPTIDES THAT SPECIFICALLY ATTACK EPSTEIN-BARR VIRUS-INFECTED CELLS AND USES THEREOF. 2013年7月9日登録



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Asai H, Fujiwara H, Kitazawa S, Kobayashi N, Ochi T, Miyazaki Y, Ochi F, <u>Akatsuka Y</u> , Okamoto S, Mineno J, <u>Kuzushima K</u> , Ikeda H, Shiku H, Yasukawa M.	Adoptive transfer of genetically engineered WT1-specific cytotoxic T lymphocytes does not induce renal injury.	<i>J Hematol Oncol.</i>	7(1)	3	2014
Kondo S, <u>Demachi-Okamura A</u> , Hirose T, Maki H, Fujita M, Uemura Y, <u>Akatsuka Y</u> , Yamamoto E, Shibata K, Ino K, Kikkawa F, <u>Kuzushima K</u> .	An HLA-modified ovarian cancer cell line induced CTL responses specific to an epitope derived from claudin-1 presented by HLA-A*24:02 molecules.	<i>Hum Immunol.</i>	74(9)	1103-1110	2013
Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, <u>Kuzushima K</u> , Shiku H, Yasukawa M.	Development of a novel redirected T-cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia.	<i>Blood</i>	121(24)	4894-4901	2013
Asai H, Fujiwara H, An J, Ochi T, Miyazaki Y, Nagai K, Okamoto S, Mineno J, <u>Kuzushima K</u> , Shiku H, Inoue H, Yasukawa M.	Co-introduced functional CCR2 potentiates in vivo anti-lung cancer functionality mediated by T cells double gene-modified to express WT1-specific T-cell receptor.	<i>PLoS One</i>	8(2)	e56820	2013
Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, <u>Kuzushima K</u> , 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.	<i>Int J Cancer</i>	132(2)	345-354	2013
<u>Kanda T</u> , Horikoshi N, Murata T, Kawashima D, Sugimoto A, Narita Y, Kurumizaka H, and Tsurumi T.	Interaction between basic residues of Epstein-Barr virus EBNA1 protein and cellular chromatin mediates viral plasmid maintenance.	<i>J Biol Chem.</i>	288(33)	24189-24199	2013
Sugimoto A, Sato Y, <u>Kanda T</u> , Murata T, Narita Y, Kawashima D, Kimura H, and Tsurumi T.	Different distributions of Epstein-Barr virus early and late gene transcripts within viral replication compartments.	<i>J Virol.</i>	87(12)	6693-6699	2013
Murata T, Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, <u>Kanda T</u> , and Tsurumi T.	Contribution of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) family transcription factors to BZLF1 expression in Epstein-Barr virus reactivation from latency.	<i>J Virol.</i>	87(18)	10148-10162	2013
Narita Y, Murata T, Ryo A, Kawashima D, Sugimoto A, <u>Kanda T</u> , Kimura H, and Tsurumi T.	Pin1 interacts with the Epstein-Barr virus DNA polymerase catalytic subunit and regulates viral DNA replication.	<i>J Virol.</i>	87(4)	2120-2127	2013
Saito S, Murata T, <u>Kanda T</u> , Isomura H, Narita Y, Sugimoto A, Kawashima D, and Tsurumi T.	Epstein-Barr virus deubiquitinase downregulates TRAF6-mediated NF-kappaB signaling during productive replication.	<i>J Virol.</i>	87(7)	4060-4070	2013

Kawashima D, <u>Kanda T</u> , Murata T, Saito S, Sugimoto A, Narita Y, and Tsurumi T.	Nuclear Transport of Epstein-Barr Virus DNA Polymerase Is Dependent on the BMRF1 Polymerase Processivity Factor and Molecular Chaperone Hsp90.	<i>J Virol.</i>	87(11)	6482-6491	2013
Kohanbash G, McKaveney K, Sakaki M, Ueda R, Mintz AH, Amankulor N, <u>Fujita M</u> , Ohlfest JR, Okada H.	GM-CSF Promotes the Immunosuppressive Activity of Glioma-Infiltrating Myeloid Cells through Interleukin-4 Receptor-alpha.	<i>Cancer Res.</i>	73(21)	6413-6423	2013
Nishio N, <u>Fujita M</u> , Tanaka Y, Maki H, Zhang R, Hirosawa T, Demachi-Okamura A, Uemura Y, Taguchi O, Takahashi Y, Kojima S, <u>Kuzushima K</u> . 2012	Zoledronate sensitizes neuroblastoma-derived tumor-initiating cells to cytolysis mediated by human $\gamma\delta$ T cells.	<i>J Immunother.</i>	35(8)	598-606	2012
Kohanbash G, Ishikawa E, <u>Fujita M</u> , Ikeura M, McKaveney K, Zhu J, Sakaki M, Sarkar S, Okada H.	Differential activity of interferon- $\alpha$ 8 promoter is regulated by Oct-1 and a SNP that dictates prognosis of glioma.	<i>Oncoimmunology</i>	1(4)	487-492	2012
Ochsenreither S, Majeti R, Schmitt T, Stirewalt D, Keilholz U, Loeb KR, Wood B, Choi YE, Bleakley M, Warren EH, Hudecek M, <u>Akatsuka Y</u> , 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.	<i>Blood</i>	119(23)	5492-5501	2012
Yamamura T, Hikita J, Bleakley M, Hirosawa T, Sato-Otsubo A, Torikai H, Hamajima T, Nannya Y, Demachi-Okamura A, Maruya E, Saji H, Yamamoto Y, Takahashi T, Emi N, Morishima Y, Kodera Y, <u>Kuzushima K</u> , Riddell SR, Ogawa S, <u>Akatsuka Y</u> .	HapMap SNP Scanner: an online program to mine SNPs responsible for cell phenotype.	<i>Tissue Antigens</i>	80(2)	119-125	2012
Machino T, Okoshi Y, Miyake Y, <u>Akatsuka Y</u> , Chiba S.	HLA-C matching status does not affect rituximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by allogeneic natural killer Cells.	<i>Immunol Invest.</i>	41(8)	831-846	2012
Tamanaka T, Oka Y, Fujiki F, Tsuboi A, Katsuhara A, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Lin YH, Tachino S, <u>Akatsuka Y</u> , <u>Kuzushima K</u> , Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H.	Recognition of a natural WT1 epitope by a modified WT1 peptide-specific T-cell receptor.	<i>Anticancer Res.</i>	32(12)	5201-5209	2012
<u>Demachi-Okamura A</u> , Torikai H, <u>Akatsuka Y</u> , Miyoshi H, Yoshimori T, Kuzushima K.	Autophagy creates a CTL epitope that mimics tumor-associated antigens.	<i>PLoS One</i>	7(10)	e47126	2012
<u>Kanda T</u> , Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Okamoto S, Mineno J, <u>Kuzushima K</u> , and Tsurumi T.	HLA-restricted presentation of WT1 tumor antigen in B-lymphoblastoid cell lines established using a maxi-EBV system.	<i>Cancer Gene Ther.</i>	19(8)	566-571	2012
Murata T, Kondo Y, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, <u>Kanda T</u> , and Tsurumi T.	Epigenetic histone modification of Epstein-Barr virus BZLF1 promoter during latency and reactivation in Raji	<i>J Virol.</i>	86(9)	4752-4761	2012

	cells.				
Yamamoto Y, Tsuzuki S, Akahori Y, Ukai Y, Sumitomo M, Murayama Y, Yamamoto K, Inaguma Y, Tokuda M, Abe A, <u>Akatsuka Y</u> , Emi N, Kurosawa Y.	Isolation of human mAbs that directly modulate FMS-related tyrosine kinase 3 signaling.	<i>Cancer Sci.</i>	103(2)	350-359	2012
Okanami Y, Tsujimura K, Mizuno S, Tabata M, Isaji S, <u>Akatsuka Y</u> , <u>Kuzushima K</u> , Takahashi T, Uemoto S.	Intracellular interferon- $\gamma$ staining analysis of donor-specific T-cell responses in liver transplant recipients.	<i>Transplant Proc.</i>	44(2)	548-554,	2012
<u>Fujita M</u> , Kohanbash G, Fellows-Mayle W, Hamilton RL, Komohara Y, Decker SA, Ohlfest JR, Okada H.	COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells.	<i>Cancer Res.</i>	71(7)	2664-2674	2011
Zhu X, <u>Fujita M</u> , Snyder LA, Okada H.	Systemic delivery of neutralizing antibody targeting CCL2 for glioma therapy.	<i>J Neurooncol.</i>	104(1)	83-92	2011
Suzuki S, Yoshikawa T, Hirosawa T, Shibata K, Kikkawa F, <u>Akatsuka Y</u> , Nakatsura T.	Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy combined with chemotherapy against ovarian clear cell carcinoma.	<i>Cancer Sci.</i>	102(9)	1622-1629	2011
Yasuda A, Noguchi K, Minoshima M, Kashiwazaki G, <u>Kanda T</u> , Katayama K, Mitsuhashi J, Bando T, Sugiyama H, Sugimoto Y.	DNA ligand designed to antagonize EBNA1 represses Epstein-Barr virus-induced immortalization.	<i>Cancer Sci.</i>	102(12)	2221-2230	2011
Isomura H, Stinski MF, Murata T, Yamashita Y, <u>Kanda T</u> , Toyokuni S, Tsurumi T.	The human cytomegalovirus gene products essential for late viral gene expression assemble into prereplication complexes before viral DNA replication.	<i>J Virol.</i>	85(13)	6629-6644	2011
Noda C, Murata T, <u>Kanda T</u> , Yoshiyama H, Sugimoto A, Kawashima D, Saito S, Isomura H, Tsurumi T.	Identification and Characterization of CCAAT Enhancer-binding Protein (C/EBP) as a Transcriptional Activator for Epstein-Barr virus Oncogene Latent Membrane Protein 1.	<i>J Biol Chem.</i>	286(25)	42524-42533	2011
Murata T, Noda C, Saito S, Kawashima D, Sugimoto A, Isomura H, <u>Kanda T</u> , Yokoyama KK, Tsurumi T.	Involvement of Jun dimerization protein 2 (JDP2) in the maintenance of Epstein-Barr virus latency.	<i>J Biol Chem.</i>	286(25)	22007-22016	2011
Sugimoto A, <u>Kanda T</u> , Yamashita Y, Murata T, Saito S, Kawashima D, Isomura H, Nishiyama Y, Tsurumi T.	Spatiotemporally different DNA repair systems participate in Epstein-Barr virus genome maturation.	<i>J Virol.</i>	85(13)	6127-6135	2011
<u>Kanda T</u> , Shibata S, Saito S, Murata T, Isomura H, Yoshiyama H, Takada K, Tsurumi T.	Unexpected Instability of Family of Repeats (FR), the Critical cis-Acting Sequence Required for EBV Latent Infection, in EBV-BAC Systems.	<i>PLoS One</i>	6(11)	e27758	2011
Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, <u>Demachi-Okamura A</u> , Tanimoto M, Shiraishi K, Ito M, Shibata K, Kikkawa F, Miyamura K, Morishima	Mismatched HLA class II-restricted CD8 <sup>+</sup> cytotoxic T cells may serve selective GVL effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation.	<i>Cancer Sci.</i>	102(7)	1281-1286	2011