慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	新しい腫瘍抗原同定に基づく免疫療法の開発
Sub Title	Development of immunotherapy based on the identification of tumor
Author	河上, 裕(Kawakami, Yutaka) 藤田, 知信(Fujita, Tomonobu) 桜井, 敏晴(Sakurai, Toshiharu) 工藤, 千恵(Kudo, Chie) 塚本, 信夫(Tsukamoto, Nobuo) 植田, 良(Ueda, Ryo) 松崎, ゆり子(Matsuzaki, Yuriko) 塚本, 真(Tsukamoto, Makoto)
Publisher	
Publication year	2010
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2009.)
JaLC DOI	
Abstract	がん免疫療法は期待されているが、まだ標準治療になっていない。本研究では、免疫療法の科学的な改良を目指して、ヒトがん抗原の同定、がん免疫応答、特に免疫抑制の機序解明、がん組織を構成するがん細胞群として、抗がん剤抵抗性で再発の原因となるがん幹細胞と転移の原因となる上皮間葉転換がん細胞の免疫特性の解明を行った。本研究で見つかったがん抗原や免疫制御法を用いた新しいがんの診断法や治療法の開発が期待される。
Notes	研究種目：特定領域研究 研究期間：2005～2009 課題番号：17016070 研究分野：総合領域 科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍免疫学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17016070seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様式Ｃ-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：特定領域研究
研究期間：2005　～　2009
課題番号：17016070
研究課題名（和文）　新しい腫瘍抗原同定に基づく免疫療法の開発

研究課題名（英文）　Development of immunotherapy based on the identification of tumor antigens

研究代表者
河上　裕（KAWAKAMI YUTAKA）
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：50161287

研究成果の概要（和文）：
がん免疫療法は期待されているが、まだ標準治療になっていない。本研究では、免疫療法の科学的な改良を目指して、ヒトがん抗原の同定、がん免疫応答、特に免疫抑制の機序解明、がん組織を構成するがん細胞群として、抗がん剤抵抗性で再発の原因となるがん幹細胞と転移の原因となる上皮間葉転換がん細胞の免疫特性の解明を行った。本研究で見つかったがん抗原や免疫制御法を用いた新しいがんの診断法や治療法の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：
Cancer immunotherapy has not been established as a standard cancer therapy. To improve current immunotherapy, in this project we have identified new human tumor antigens, revealed cancer immune responses particularly cancer induced immunosuppression, and evaluated immunological characteristics of cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transitioned cancer cells. Newly identified tumor antigens and immune modulation methods may lead to development of new diagnostic and therapeutic methods for cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００５年度	9,000,000	0	9,000,000
２００６年度	8,600,000	0	8,600,000
２００７年度	8,600,000	0	8,600,000
２００８年度	14,000,000	0	14,000,000
２００９年度	14,000,000	0	14,000,000
総　計	54,200,000	0	54,200,000

研究分野：総合領域
科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍免疫学
キーワード：免疫療法、腫瘍抗原、がん幹細胞、上皮間葉転換、悪性黒色腫

１．研究開始当初の背景

がん免疫療法として様々な方法が試みられ、培養抗腫瘍Ｔ細胞投与などの免疫療法で明らかな効果が認められる症例が存在するものの、まだ標準治療としては確立されていない。免疫療法の改良が十分にできなかった理由の一つとして、ヒト体内における抗腫瘍免疫応答を正確に測定できないために、改良すべき点が明確でなかったことがある。本研究代表者は　ヒト悪性黒色腫において、腫瘍抗原の同定により、抗腫瘍免疫応答の測定を

可能にしてきたが、免疫療法改良のためには、さらなる悪性黒色腫を含めた様々ながん種における腫瘍抗原の同定、それに対する免疫誘導法の改良が必要である。免疫療法の効果が不十分である原因として、担がん生体において、がん細胞を起点とした様々な免疫抑制カスケードが作動するために、免疫抑制性・抵抗性の環境が構築されていることが問題となっており、その細胞・分子機構の解明と制御法の開発が期待されている。

２．研究の目的

本研究では各種ヒトがんに対する免疫応答の解明により、がん免疫療法開発の基盤を作る。免疫療法の開発においては，(1) ヒト腫瘍抗原の同定、(2) 担がん生体免疫抑制機構の解明とその制御法の開発、(3) 免疫応答増強法の開発、(4) 臨床試験の実施評価が重要である。本研究では、特に、分子生物学的・免疫学的手法を用いたヒト腫瘍抗原の単離同定、各種マウス腫瘍モデルや患者検体を用いた抗腫瘍免疫応答とがん細胞による免疫抑制の解明とその制御法の開発を行い、新しい免疫療法開発の基盤を築くことを目的とする。さらに、同定腫瘍抗原や血清抗体が腫瘍マーカーとしてがんの診断に、また分子標的治療開発に有用かどうかも検討する。

３．研究の方法

(1)ヒト腫瘍抗原の単離同定は、各種網羅的遺伝子解析技術（DNA マイクロアレイ法(GeneChip)、SAGE 法（Serial Analysis of Gene Expression ）、 RDA 法 (representational differential analysis)）と、がん患者血清 IgG 抗体を用いた cDNA 発現クローニング法（SEREX：serological analysis of antigen by recombinant expression cloning）を用いて行った。T 細胞による認識と T 細胞エピトープの同定は、HLA 結合ペプチド予測プログラムにより推測し、合成した T 細胞エピトープ候補ペプチドを HLA 遺伝子導入マウスへの免疫、およびヒト末梢血を用いた in vitro T 細胞誘導法を用いて行った。

(2) がん細胞による免疫抑制・抵抗性機構の解明は、がん細胞の遺伝子・シグナル異常の解析と異常分子に特異的な阻害剤や siRNA を用いて、TGF-βなどの免疫調節分子の産生や制御性 T 細胞などの免疫抑制性細胞の誘導の変動の検討により行った。

(3)がん細胞亜集団の免疫学的解析については、ヒトがん幹細胞はスフェア形成法や side population(SP)法で分画した細胞を、上皮間葉転換 (EMT: epithelial mesenchymal transition)については、TGF-β処理、あるいは Snail 遺伝子導入がん細胞株を用いて、各種免疫作用を検討した。

４．研究成果

(1) ヒト腫瘍抗原の同定

各種ヒトがん種における腫瘍抗原の同定により、単に免疫療法の標的抗原としての利用だけでなく、生体内での腫瘍抗原特異的免疫応答を定量的・定性的に測定することが可能になる。それにより、がん細胞の免疫回避機構を含めて、がん排除に至るどの段階にどのような問題があるかを明確でき、科学的な免疫療法の開発が可能になる。

本研究では、T 細胞認識ヒト腫瘍抗原の同定のために、各種網羅的遺伝子発現解析法や患者血清 IgG 抗体でがん細胞や正常精巣細胞ライブラリーをスクリーニングする SEREX 法を用いて、まず T 細胞認識腫瘍抗原候補を単離同定し、次にヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro T 細胞誘導法を用いて T 細胞認識腫瘍抗原であることを確認した (reverse immunology)。様々ながん種で発現が認められるがん精巣抗原を効率良く単離同定するために、網羅的遺伝子発現解析では、がん細胞と正常精巣で選択的に発現する分子の探索を、SEREX 法では、正常精巣ライブラリーを用いたスクリーニングを実施した。さらに本研究では、日本人で最も発現頻度（約 60%）の高い HLA-A である HLA-A24 の遺伝子導入マウスを用いて、新規 HLA-A24 結合ペプチド予測プログラムにより推測し合成した T 細胞エピトープ候補を HLA-A24 マウスに免疫することにより T 細胞応答が確認できたペプチドを、最終的にヒト in vitro T 細胞誘導法で検討する T 細胞エピトープ同定システムを確立した。

様々ながん種で発現する新規がん精巣抗原として、4 つのヒト腫瘍抗原を単離同定した。また、がん細胞の増殖や生存に関与する腫瘍抗原は抗原消失が起こりにくく治療標的として優れるが、腫瘍抗原に対する siRNA/shRNA による発現低下実験と抗原 cDNA 導入による高発現実験により、がん細胞の増殖浸潤に関与し、それぞれ悪性黒色腫、消化器癌、腎癌などで発現する 4 つのヒト腫瘍抗原を同定した。化学療法耐性で再発の原

因となるがん幹細胞（がん始原細胞）に発現する抗原は、がん再発を防ぐ免疫療法の開発のために重要である。以前我々が同定した変異 BRAF 抗原は、悪性黒色腫の増殖浸潤に関与するだけでなく、良性色素性母斑でも高頻度に変異が認められており、悪性黒色腫発生の初期から存在することが推定されているので、悪性黒色腫幹細胞にも発現する腫瘍抗原と考えられている。本研究では、脳腫瘍と悪性黒色腫から、それぞれスフェア形成法と SP 法を用いて、免疫不全マウスへの移植において少数細胞で高い腫瘍形成能と多分化能を示し、ABC-G2 高発現で化学療法耐性というがん幹細胞様性質をもつ細胞分画を得た。がん幹細胞様分画の網羅的遺伝子解析により、腫瘍抗原によっては、がん幹細胞分画での発現が異なることが判明し、今後の免疫療法の開発において、抗原のがん幹細胞での発現は考慮すべき因子であると考えられた。SEREX 法で単離した脳腫瘍抗原は脳腫瘍幹細胞にも発現し、抗原特異的 T 細胞は脳腫瘍幹細胞を傷害したことから、がん幹細胞をも排除し得る腫瘍抗原であることが判明し、今後の臨床試験を検討している。

(2) がん細胞による免疫抑制機構の解明と制御法の開発

免疫療法の効果を妨げている主要因の一つは　がん細胞により引き起こされる全身性・局所性の免疫抑制であるが、その細胞分子機構は十分に解明されていない。本研究では、ヒトがん細胞の遺伝子・シグナル異常による免疫抑制分子の産生や免疫抑制性細胞の誘導機構について検討した。siRNA/shRNA や特異的阻害剤を用いた実験により、ヒト悪性黒色腫で高頻度に認められる BRAF 変異や RAS 変異による恒常的な MAPK シグナルの活性化、やはり高頻度に認められる STAT3 シグナルの恒常的活性化が、悪性黒色腫における IL10、VEGF、IL6 などの複数の免疫抑制性サイトカインの産生に関与することを見いだした。MAPK シグナル阻害により、ヒト悪性黒色腫培養上清の樹状細胞抑制活性は低下した。さらにヒト悪性黒色腫では APC や β-catenin 遺伝子異常などによる Wnt/β-catenin シグナル亢進が IL10 を高産生させ、樹状細胞の抑制に加えて、制御性樹状細胞や制御性 T 細胞の誘導により、悪性黒色腫特異的 T 細胞の活性化を抑制することを見いだした。また各種ヒトがん細胞では ILT7 リガンドが発現し、ILT7 を発現する形質細胞様樹状細胞(pDC)からのタイプ I IFN の産生を抑制することにより免疫抑制を起こす可能性と、一部のがん細胞では NF-kB シグナル亢進により ILT7 リガンドが高発現し、NF-kB 阻害剤によりその発現を抑制できることを見いだした。したがって、がん細胞で恒常的に亢進しているシグナル分子に対する阻害剤や siRNA は、その下流の複数の免疫抑制分子の産生、さらにそれに引き続く免疫抑制細胞の誘導を同時に阻害することが可能なことから、このような免疫抑制カスケードの上流を標的とした免疫抑制の制御は有効と考えられる。MAPK シグナルは T 細胞の増殖にも関与するので、その阻害剤の全身性投与は抗腫瘍免疫を抑制する可能性もあるが、BRAF 変異をもち MAPK シグナルが亢進している悪性黒色腫細胞は、T 細胞に比較して阻害剤に対する感受性が高く、抗腫瘍免疫を高める適切な投与量を設定できる可能性が示された。

これらの免疫抑制性サイトカインは、樹状細胞の STAT3 活性化を介して、樹状細胞の機能を低下させる。樹状細胞の STAT3 を阻害しておくと、がん細胞が分泌する免疫抑制因子に対して樹状細胞が抵抗性となり、また STAT3 は樹状細胞におけるサイトカインのネガティブフィードバック機構に関与するために、樹状細胞の STAT3 阻害は抗腫瘍サイトカイン IL12 の産生を増強し、STAT3 不活化樹状細胞は抗腫瘍免疫活性をもつことが考えられた。実際、STAT3 不活化樹状細胞をマウス腫瘍内に投与すると、コントロール樹状細胞に比較して、強い抗腫瘍効果を示した。また、免疫抑制活性をもつ骨髄由来抑制細胞(MDSC: Myeloid derived suppressor cell)は腫瘍組織内で arginase 誘導を介して免疫抑制作用をもつが、STAT3 がその誘導に関与することを見いだした。これらの結果は、がんの分子標的治療薬として使用されている特異的シグナル阻害剤は、がん細胞の増殖浸潤抑制作用だけでなく、がん細胞と免疫細胞の両方に作用して、免疫抑制状態を改善する効果をもつ可能性を示しており、分子標的薬の免疫療法への適切な併用による抗腫瘍効果増強の可能性が示された。また、化学療法剤 gemcitabine の投与は MDSC の誘導を抑制できるので、分子標的薬だけでなく、通常の化学療法剤による担がん生体の免疫抑制解除の可能性も示され、今後、適切な化学療法剤の併用による免疫療法を臨床試験で評価する予定である。

(3) がん細胞亜集団の免疫学的意義の解明

ヒトがん組織は、不均一ながん細胞集団から構成されているが、本研究では、その中でも浸潤転移の原因となる上皮間葉転換(EMT)を起こしたがん細胞と、化学療法抵抗性でがん再発の原因になるがん幹細胞の免疫学的意義について検討した。TGF-βは、ヒト悪性黒色腫や膵臓癌に対して転写因子 Snail などの誘導を介して EMT を起こす。安定した EMT がん細胞を用いて免疫細胞との相互作用を検討するために、Snail 遺伝子安定導入ヒト悪性黒色腫や膵癌細胞株を作成した。Snail 導入がん細胞は E-cadherin 低下や浸潤能亢進などの典型的な EMT 変化を起こしたが、同時に TGF-β、IL10、TSP1 などの免疫抑制性分子の産生が亢進し、さらに樹状細胞の T 細胞活性化能低下作用や免疫抑制性の FoxP3 陽性制御性 T 細胞の誘導作用により、免疫抑制を起こすことを見いだした。マウス悪性黒色腫モデルでは、Snail 特異的 siRNA や抗 TSP-1 中和抗体の腫瘍内投与により、制御性 T 細胞の減少と抗腫瘍 T 細胞の誘導を伴う抗腫瘍効果が認められた。したがって、がん細胞は TGF-β/Snail 誘導性 EMT において、すでに明らかにされているがん細胞浸潤能の亢進に加えて、免疫抑制作用の増強を介して転移が促進されており、Snail や TSP-1 などを標的とした免疫抑制と転移の制御の可能性が示された。

本研究により、がん幹細胞に発現する T 細胞認識腫瘍抗原が同定されたが、我々は、悪性黒色腫症例において、培養 T 細胞を用いた養子免疫療法で完全寛解後、数年後に再発を繰り返した症例を経験し、免疫療法抵抗性の休止期悪性黒色腫細胞の存在、すなわち免疫療法抵抗性のがん幹細胞の存在が示唆される症例を経験した。上記 SP 法で得た悪性黒色腫幹細胞様分画の細胞傷害性免疫細胞に対する感受性を検討したところ、NK 細胞傷害に比較的抵抗性をもつことが判明した。今後、この分子機構と生体内での意義を解明する必要がある。

(4) 同定したヒト腫瘍抗原の診断・治療への臨床応用の可能性

同定した腫瘍抗原の診断法開発における意義を明らかにするために、腫瘍抗原発現と各種臨床病理学的因子との相関を単変量・多変量解析で検討したところ、網羅的遺伝子解析法で同定した悪性黒色腫抗原、SEREX 法で同定したがん精巣抗原、SEREX 法で同定した腎癌抗原は、それぞれ、悪性黒色腫、食道癌、腎癌原発巣での発現が予後不良と相関することが判明し、予後診断に利用できる可能性が明らかになった。また、予後不良の理由として、がん細胞株を用いた実験から、がん細胞の増殖浸潤能への抗原分子の関与が推測された。これらの結果は同時に、同定した腫瘍抗原が、がん治療の分子標的となる可能性をも示している。臨床応用に向けては、今後のさらなる応用研究が必要である。

(5) まとめ

本研究により、悪性黒色腫を越えて様々なヒトがんに発現する腫瘍抗原、がん細胞の増殖浸潤に関与する腫瘍抗原、がん幹細胞に発現する腫瘍抗原など、がんの診断法や治療法の開発に有用と考えられる新規ヒト腫瘍抗原が多数同定された。また、免疫療法改良のために、現在世界的に大きな課題になっている担がん生体における免疫抑制環境構築の機序として、がん細胞を起点とした免疫抑制カスケード作動機構や上皮間葉転換による免疫抑制などの重要な新知見が得られ、さらに分子標的治療薬を用いた抗腫瘍免疫応答の制御法開発の可能性が示され、本研究の成果は、国内外のがん研究・がん医療開発に大きなインパクトを与えることができた。今後、動物実験と臨床試験、さらなる基礎研究の継続により、本研究成果を臨床応用することが期待される。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 46 件）

1. Ueda R, Ohkusu-Tsukada K, Fusaki N, Soeda A, Kawase T, Kawakami Y, Toda M. Identification of HLA-A2- and A24-restricted T-cell epitopes derived from SOX6 expressed in glioma stem cells for immunotherapy. Int J Cancer. 126(4):919-929, 2010 査読有
2. Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, Kawakami Y. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during EMT of cancer cell. Cancer Cell. 16(3):195-206, 2009 査読有
3. Kido K. Sumimoto H, Asada S, Okada S, Yaguchi T, Kawamura N, Miyagishi M, Saida M, Kawakami Y. Simultaneous suppression of MITF and BRAFV600E enhanced inhibition

of melanoma cell proliferation. Cancer Sci. 100(10):1863-1869, 2009 **査読有**

4. Tsukamoto N, Okada S, Onami Y, Sasaki Y, Umezawa K, Kawakami Y. Impairment of pDC for IFN production by the ligand for immunoglobulin-like transcript 7 (ILT7) expressed on human cancer cells. Clin Cancer Res. 15(18):5733-5743, 2009 **査読有**
5. Hayashi E, Matsuzaki Y, Kurihara S, Hasegawa G, Fujita T, Yaguchi T, Kageshita T, Sano M, Kawakami Y. Identification of a novel cancer-testis antigen CRT2 frequently expressed in various cancers using representational differential analysis. Clin Cancer Res. 13(21):6267-6274, 2007 **査読有**
6. Okada T, Akada M, Fujita T, Iwata T, Goto Y, Kido K, Okada T, Matsuzaki Y, Kobayashi K, Matsuno S, Sunamura M, Kawakami Y. A novel cancer testis antigen frequently expressed in pancreatic, lung and endometrial cancers. Clin Cancer Res. 12(1):191-197, 2006 **査読有**
7. Goto Y, Matsuzaki Y, Kurihara S, Shimizu A, Okada T, Yamamoto K, Murata H, Takata M, Aburatani H, Hoon D, Saida T, Kawakami Y. A new melanoma antigen FABP7 involved in proliferation and invasion is a potential target for immunotherapy and molecular target therapy. Cancer Res. 66(8):4443-4449, 2006 **査読有**
8. Sumimoto H, Hirata K, Yamagata S, Miyoshi H, Miyagishi M, Taira K, Kawakami Y. Effective inhibition of cell growth and invasion of melanoma by combined suppression of BRAF (V599E) and Skp2 with lentiviral RNAi. Int J Cancer. 118(2):472-476, 2006 **査読有**
9. Sumimoto H, Imabayashi F, Iwata T, Kawakami Y. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer immune evasion in human melanoma cells. J Exp Med. 203(7):1651-1656, 2006 **査読有**
10. Udagawa M, Kudo-Saito C, Hasegawa G, Yano K, Yamamoto A, Sumimoto H, Yaguchi M, Toda M, Azuma I, Iwai T, Kawakami Y. Enhancement of immunologic tumor regression by intratumoral administration of dendritic cells in combination with cryoablative tumor pretreatment and Bacillus Calmette-Guerin Cell Wall Skeleton Stimulation. Clin Cancer Res. 12(24):7465-7475, 2006 **査読有**
11. Matsuzaki Y, Hashimoto S, Fujita T, Suzuki T, Sakurai T, Matsushima K, Kawakami Y. Systematic identification of human melanoma antigens using serial analysis of gene expression (SAGE). J Immunother. 28(1):10-19, 2005 **査読有**
12. Inozume T, Matsuzaki Y, Kurihara S, Fujita T, Yamamoto A, Aburatani H, Shimada S, Kawakami Y. Novel melanoma antigen, FCRL/FREB, identified by cDNA profile comparison using DNA chip are immunogenic in multiple melanoma patients. Int J Cancer. 114(2):283-290, 2005 **査読有**
13. Kawakami Y, Sumimoto H, Fujita T, Matsuzaki Y. Immunological detection of altered signaling molecules involved in melanoma development. Cancer Metastasis and Rev. 24(2):357-366,2005 **査読無**
14. Iwata T, Fujita T, Hirao N, Matsuzaki Y, Okada T, Mochimaru H, Susumu N, Matsumoto E, Sugano K, Yamashita N, Nozawa S, Kawakami Y. Frequent immune responses to a cancer/testis antigen, CAGE, in patients with microsatellite instability positive endometrial cancer. Clin Cancer Res. 11(10):3949-3957, 2005 **査読有**
15. Okada T, Noji S, Goto Y, Iwata T, Fujita T, Okada T, Matsuzaki Y, Kuwana M, Hirakata M, Horii A, Matsuno S, Sunamura M, Kawakami Y. Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. Int J Cancer. 116(6):925-933, 2005 **査読有**

〔学会発表〕（計 117 件）

1. Kawakami Y. Improvement of immunetherapy by restoration of immunocompetence through targeting signaling molecules in cancer and immune cells., 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Hawaii, USA, 2010/2/6
2. Kawakami Y, Sumimoto H, Kudo C, Tsukamoto N, Yaguchi T. Molecular mechanismis for immuno-suppression induced by melanoma cells, 20th International Pigment Cell Conference & 5th International Melanoma Research Congress, Sapporo, Japan, 2008/5/12
3. Kawakami Y. Immunotherapy by intratumoral administration of BCG-CWS treated DC

following cryoablative tumor pretreatment., 10thInternational Symposium on Dendritic Cells, Kobe, Japan, 2008/10/3

4. Kawakami Y, Sumimoto H, Fujita T, Matsuzaki Y, BRAF and Skp2 are targets for development of new treatment for melanoma, 6th World Congress on melanoma, Vancouver, Canada, 2005/9/8
5. Kawakami Y, Fujita T, Matsuzaki Y, Sakurai T, Tsukamoto M, Sumimoto H, Hasegawa G, Udagawa M. Development of invidualized immunotherapy by intratumoral injection of dendritc cells based on the immunological analysis of the malanoma antigens identified by various methods, 19th International Pigment cell Conference, Reston VA, USA, 2005/9/21

〔図書〕（計 3 件）

1. Ueda R, Kawakami Y. Human tumor antigens recognized by T cells and their implications for cancer immunotherapy in “Innate and adaptive immune regulation and Cancer immunotherapy”. Wang RF ed, Springer Science/Business Media, New York USA, in press,2010
2. Sumimoto H, Kawakami Y. The RNA silencing technology applied by lentiviral vectors in oncology, in ”Lentivirus Gene Engineering Protocols Second edition”, Humana Press. 187-199, 2009
3. Kawakami Y, Fujita T, Kudo C, Sakurai T, Udagawa M, Hasegawa G, Ishida A, Kitagawa Y, Tanabe M, Saito M, Izumi Y, Kawamura M, Yaguchi T, Ueda Y, Hayashi E, Wang Q, Tsukamoto N, Matsuzaki Y, Sumimoto H, Takeuchi H, Tanikawa A, Handa M, Amagai M, Kobayashi K, Ikeda Y, Azuma I, Kitajima M. Development of individualized immunotherapy based on the analysis on anti-tumor immune responses to the human tumor antigens identified using immunological and genetic methods. Gene Therapy. 240-248, 2009

〔産業財産権〕
○出願状況（計２件）
名称：腫瘍細胞による免疫抑制の解除剤とそれを用いた抗腫瘍剤
発明者：工藤千恵・河上裕
権利者：慶應義塾
種類・番号：PCT/JP/2008/064987
出願年月日：2008/8/22
国内外の別：国内・外国

○取得状況（計０件）

〔その他〕
ホームページ等
http://web.sc.itc.keio.ac.jp/admedres/index-jp.html

６．研究組織

(1)研究代表者
河上　裕（KAWAKMI　YUTAKA）
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：50161287

(2)研究分担者
藤田　知信（FUJITA　TOMONOBU）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20199334

桜井　敏晴（SAKURAI　TOSHIHARU）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20101933

工藤　千恵（KUDO CHIE）
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：90424126
（H18 年度～）

塚本　信夫（TSUKAMOTO NOBUO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20407117
（H18 年度～H21 年度）

植田　良（UEDA RYO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：30317143
（H21 年度のみ）

松崎　ゆり子（MATSUZAKI YURIKO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：40255435
（H17 年度～H18 年度）

塚本　真（TSUKAMOTO MAKOTO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：50365441
（H17 年度のみ）

(3)連携研究者
（　0 名　）