

平成 16 年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

ふりがな		かわかみ ゆたか					
研究代表者氏名		河上 裕		所属研究機関・部局・職		慶應義塾大学・医学部・教授	
研究課題名	和文	消化器癌に対する新しい免疫療法と診断法の開発					
	英文	Development of new diagnostic and immunotherapeutic methods for patients with cancer					
研究経費		平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	総合計
16年度以降は内約額 金額単位：千円		23,000	16,600	14,900	18,000	18,000	90,500
研究組織（研究代表者及び研究分担者）							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）				
河上 裕	慶應義塾大学・医学部・教授	癌免疫学	研究の統括				
北島 政樹	慶應義塾大学・医学部・教授	外科学	臨床検体・データ収集				
北川 雄光	慶應義塾大学・医学部・助手	外科学	臨床検体・データ収集				
藤田 知信	慶應義塾大学・医学部・助手	生化学	CT 抗原の体系的単離				
桜井 敏晴	慶應義塾大学・医学部・助手	癌免疫学	SEREX 法実施				
住本 秀敏	慶應義塾大学・医学部・助手	癌免疫学	腫瘍反応性 T 細胞の樹立				
松崎 ゆり子	慶應義塾大学・医学部・助手	分子生物学	CT 抗原の体系的単離				
塚本 真	慶應義塾大学・医学部・助手	癌免疫学	腫瘍反応性 T 細胞の解析				
松野 正紀	東北大学・医学部・教授	外科学	臨床検体・データ収集				
砂村 眞琴	東北大学・医学部・講師	外科学	臨床検体・データ収集				
当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>本研究では、我々がメラノーマで長年進めてきた腫瘍抗原の同定研究を、まだ解析が十分に行われていない消化器癌抗原の同定に応用する。すなわち、消化器癌抗原を、各種分子生物学的手法を用いて体系的に単離し、免疫学的、癌細胞生物学的解析を行い、消化器癌の診断における腫瘍マーカー、免疫療法の標的抗原、分子標的治療のターゲットとして有用な分子を同定し、臨床応用の可能性を追究する。具体的には、腫瘍抗原の同定においては、DNAChip、SAGE 法、RDA 法と、近年充実してきた遺伝子データベースを用いて、癌精巢抗原や癌細胞に高発現する分子をゲノム網羅的に探索し、消化器癌抗原の候補を同定する。また、腫瘍反応性 T 細胞や患者血清 IgG 抗体を用いた cDNA 発現クローニング法による腫瘍抗原の単離同定（SEREX 法）を行うが、従来法だけでなく、免疫不全マウスにヒト腫瘍組織などを移植して、腫瘍浸潤ヒト B 細胞が産生する IgG 抗体を含むマウス血清を用いて、腫瘍組織や精巢組織の cDNA ライブラリーをスクリーニングすることにより、癌に対する免疫応答に参与する抗原を効率よく単離する。同定した腫瘍抗原に対する免疫応答を、患者血清やリンパ球などを用いて検討する。また、免疫療法の改良のために、腫瘍抗原を発現する樹状細胞の調整培養法、遺伝子操作法を開発し、樹状細胞を用いた新しい免疫制御法を開発する。これらの基礎研究結果を基に、診断、治療（免疫療法、分子標的治療）への臨床応用の可能性を追究する。</p>							

これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

1. ヒト消化器癌抗原の単離同定と免疫応答性の検討

本研究は、我々が長年進めているヒトメラノーマ抗原の同定と臨床応用に用いた研究手法に、さらに新しい技術を導入して、消化器癌抗原の探索と臨床応用を目指している。消化器癌では腫瘍反応性 T 細胞を樹立することは簡単ではないので、患者血清 IgG 抗体を用いた cDNA クローニング (SEREX 法) や各種網羅的遺伝子発現解析技術を用いて、まず、癌精巣抗原 (Cancer-Testis (CT) 抗原) や癌細胞高発現抗原などの腫瘍抗原の候補を同定し、それに対する免疫応答を検討する手法 (Reverse immunology) を試みた。

網羅的遺伝子発現解析技術として、DNAChip と SAGE 法を行い、癌精巣抗原同定のために、DNAChip と SAGE による正常精巣 cDNA プロファイルを準備した。また、DNAChip を用いて各種癌、正常組織 30 種類以上の cDNA プロファイルを準備し、すでに公開されている SAGE, EST データベースも利用して、癌と精巣や胎盤などの限局した正常組織にしか発現しない癌精巣抗原と、癌で高発現する癌高発現抗原の同定を試みた。その結果、現在のところ、12 個の CT 抗原候補と 4 個の癌高発現抗原候補を同定し、その組み換え蛋白を作製し、患者血清抗体の反応性を検討することにより、KU-CT3、KU-CT6、KU-CT7 が消化器癌患者で免疫原性をもつ新規 CT 抗原であることを証明した。また、PCR based cDNA サブトラクション法である RDA 法により精巣特異的遺伝子をまず濃縮し、その中から癌でも発現する遺伝子を検索し、患者血清抗体反応の検討により、CT 抗原 KU-CT4 を同定した。

SEREX 法においては、食道癌患者血清を用いて CT 抗原 KU-CT5、膵癌患者血清を用いて KU-CT1、KU-PAN1、DNA ミスマッチ修復酵素 MSH2 と PMS1 を単離した。膀胱癌患者血清で単離した KU-BL1 は消化器癌にも発現することを確認した。DNA ミスマッチ修復酵素異常により生じる MSI (microsatellite instability) 陽性大腸癌は、悪性組織像にも関わらず、T 細胞浸潤を伴い治療予後の良い特異な病態であるが、MSI 陽性大腸癌患者血清を用いた SEREX により、患者免疫系は MSI により生じた腫瘍特異的 CDX2 フレームシフト変異ペプチドに対して免疫応答を起こすことを証明した。そこで、MSI 陽性大腸癌で高頻度にフレームシフト変異を起こす TGFβRII に対する免疫応答を検討したところ陽性例が認められた。また、MSI 陽性子宮体癌患者血清を用いた SEREX により単離した CT 抗原 KU-CT2 は、各種消化器癌にも発現し、子宮体癌と大腸癌の MSI 陽性例に血清 IgG 抗体が検出され、MSI 陽性癌の診断に利用できる可能性を見いだした。

通常の SEREX 法では、癌に対する免疫応答と無関係な抗原も多数単離されるので、その中から有用な腫瘍抗原を選択することは簡単ではない。そこで、ヒト腫瘍組織を移植した免疫不全マウス (SCID) の血清中に腫瘍浸潤ヒト B 細胞が産生する IgG 抗体を濃縮し、その血清を用いた SEREX を施行したところ、大腸癌において p53 が高頻度に単離された。患者血清と腫瘍移植マウス血清中の抗 p53 ヒト IgG 抗体の濃度を比較すると、マウス血清中に 15-40 倍濃縮されていることが判明した。すなわち、抗腫瘍抗原抗体がマウス中で濃縮されることが示された。子宮体癌移植免疫不全マウス血清を用いた SEREX により、大腸癌にも高発現し、大腸癌の便細胞診への応用が考えられている MCM2 と、各種消化器癌で遺伝子増幅と高発現が見られ、上記 DNAChip 解析からも CT 抗原であることが証明された KU-CT6 が単離され、ヒト腫瘍移植免疫不全マウスを用いた SEREX による効率的な腫瘍抗原の単離が示された。大腸癌で抗 p53 抗体が検出された例では、p53 突然変異が認められ、腫瘍内変異分子に対する免疫応答惹起が考えられたので、膵癌において高率に突然変異がある K-ras に対する患者血清抗体反応を調べたところ、高率に IgG 抗体が検出され、膵癌で K-ras が免疫原性をもつ腫瘍抗原になることが証明された。

2. 新しい免疫制御法の開発

個々の患者に固有な腫瘍抗原に対する免疫誘導を起こす免疫療法をマウス大腸癌モデルで開発した。まず改変単純ヘルペスウイルス (HSV) 腫瘍内投与により、腫瘍特異的 T 細胞誘導を介した癌退縮と IL12 併用による効果増強が起こることを明らかにした。その過程で HSV が樹状細胞 (DC) の活性化を起こすことを見出し、HSV の代わりに DC の腫瘍内投与を試み、HSV 同様に CD8+T 細胞誘導を介した癌退縮を起こすことを確認した。さらに癌細胞にアポトーシスやネクローシスを起こして DC の腫瘍抗原取り込みを促進させる凍結融解腫瘍前処置、また BCG-CWS 等の TLR 刺激分子を用いた DC 成熟化をタイミング良く行うことにより、抗腫瘍効果の増強が起こることを見いだした。本法による免疫療法の臨床試験は文部科学省 TR program により開始しており、今後、免疫後の患者検体を用いて腫瘍抗原の同定や免疫応答を解析する予定である。

DC を利用した免疫療法を改良するために、CD34+造血前駆細胞からの DC 増殖誘導法と腫瘍抗原を多量発現させるための遺伝子導入法を開発した。また、免疫制御・遺伝子制御に用いる技術として、組み換えウイルスを用いた RNA 干渉法 (RNA interference) を開発した。DC は T 細胞免疫応答を正にも負にも、また Th1, Th2, Treg のいずれの誘導も制御し得るが、組み換えウイルス RNAi を用いた DC 内サイトカインシグナル制御による、癌の免疫排除に重要な Th1 細胞誘導性 DC の作製を試みている。

3. 消化器癌に対する分子標的治療の開発

siRNA 組み換えウイルスを用いて、癌細胞増殖生存に関与する分子の制御による分子標的治療を試みた。まず、モデルとしてメラノーマで高頻度にみられる癌遺伝子 BRAF 突然変異に対する RNAi を検討したところ、突然変異特異的 RNAi による癌細胞増殖抑制に成功した。そこで、消化器癌に高頻度に高発現がみられ、p27 分解上昇による細胞周期異常をきたす Skp2 に対する siRNA ウイルスベクターを作製し、モデル肺癌細胞で検討したところ増殖抑制効果が認められたので、今後、Skp2 高発現大腸癌、胃癌などで検討する予定である。

特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

1. 網羅的遺伝子発現解析による体系的消化器癌抗原の同定

本研究により、DNAChip、SAGE、RDA など各種網羅的遺伝子解析技術を用いて、消化器癌に発現する多数の癌精巢抗原、癌高発現抗原、その候補の同定に成功した。cDNA 発現クローニング法 (SEREX)も加えて、今までに消化器癌で、このような統合的な腫瘍抗原同定が報告されたことはない。今後、同定抗原と抗原候補の免疫学的・癌細胞生物学的解析を進め、臨床応用の可能性を検討することが重要である。

2. ヒト腫瘍組織移植免疫不全マウス血清を用いた改良型 SEREX 法の開発

通常の SEREX では、癌に対する免疫応答とは無関係な抗原も多数単離されるので、単離抗原の中から有用な腫瘍抗原を選択することは簡単ではない。腫瘍組織内あるいはその近傍には、癌細胞に対して反応する B 細胞が集積しているとの仮説をたて、その B 細胞が産生する抗体を用いることにより、癌細胞に対する免疫応答を検出できる可能性、すなわち、腫瘍抗原を効率よく単離できる可能性を検証した。具体的には、ヒト大腸癌組織を移植した免疫不全マウス (SCID) の血清中に腫瘍浸潤 B 細胞が産生する IgG 抗体を濃縮し、その血清を用いた SEREX を施行した。その結果、癌患者でしか検出できない抗 p53 抗体がヒト大腸癌移植マウス血清中では、患者血清よりも高度に濃縮されていることが判明し、本改良型 SEREX 法により、効率よく腫瘍抗原が単離できることが示された。

3. MSI 陽性癌に対する免疫応答と、その診断や免疫療法への応用の可能性

MSI 陽性癌は臨床病理的にユニークな特徴をもち、消化器癌では、大腸癌、膵癌、胃癌に認められる。組織学的に悪性像を示すにもかかわらず、腫瘍内には多数の T 細胞、特に CD8+T 細胞浸潤を認め、治療後の予後が良好である。本研究により、これらの特徴の一部は、MSI により生じたフレムシフト変異ペプチドに対する腫瘍特異的免疫反応により説明できる可能性が示された。本研究は Cancer Research の reviewer から次のように評価された。" This is a carefully performed study, the first to be performed to my knowledge in the subgroup of cancer patients bearing colon cancer with defective DNA repair activity. As underlined by the authors in their introduction, this type of tumors is particularly interesting from an immunological standpoint. Thus, this study should spark additional new research on this topic by the tumor immunology community." (Cancer Res 63 : 5564, 2003) この症例では、根治手術後、抗変異ペプチド抗体が血清から消失しており、抗体反応が予後診断などに利用できる可能性も示された。本研究では、さらに膵癌における DNA ミスマッチ修復酵素に対する免疫反応、MSI 陽性癌における癌精巢抗原 KU-CT2 に対する抗体反応など、今後解決すべき興味ある現象を見いだしている。

4. 消化器癌抗原の種類、および免疫原性の個体差と個別化免疫療法の可能性

本研究により、消化器癌患者で免疫原性のある癌精巢抗原、癌高発現抗原、癌細胞遺伝子異常に由来する腫瘍特異的変異抗原 (突然変異、MSI フレムシフト変異) などに分類できる多数の新規消化器癌抗原が単離同定された。我々はメラノーマの研究で、癌細胞の増殖、生存に関与する分子 (β -catenin, CDK4 等) の遺伝子異常により生じる変異ペプチド抗原に対する免疫応答が検出できる症例では、免疫療法が効果を奏する場合が多いことを報告し、固有抗原に対する免疫応答が免疫療法の効果を左右する因子の一つと考えている。本研究では、消化器癌においても、MSI によるフレムシフト変異ペプチド、p53 や K-ras のような突然変異抗原に対する免疫応答を明らかにし、MSI 陽性大腸癌における T 細胞の腫瘍内浸潤と良好な予後は、メラノーマの場合と同様に、固有抗原に対する免疫応答による抗腫瘍効果を示唆した。そこで、本研究では、個々の患者に固有な腫瘍抗原に対する免疫誘導法として、患者腫瘍内に免疫操作を加える方法 (HSV および DC の腫瘍内投与による免疫療法) の開発も進めている。

また、同定した多数の消化器癌抗原に対する免疫応答を解析すると、メラノーマと同様に、抗原の免疫原性は個々の患者において異なり、共通抗原であっても、癌細胞の抗原発現量や HLA タイプを含んだ患者免疫応答能の両者を考慮した個別化免疫療法の必要性が示唆された。今までに確認した腫瘍抗原に対する血清 IgG 抗体の存在は、癌患者において、同じ腫瘍抗原に対する CD4+ヘルパー T 細胞が活性化されていることを意味し、同定した腫瘍抗原は、少なくとも CD4+T 細胞抗原として免疫療法に利用できる可能性がある。今後は、CD8+細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導性を検討する予定であるが、NY-ESO-I で報告されたように、血清 IgG 抗体と CD8+CTL 誘導に正の相関があれば、血清 IgG 抗体が検出できる腫瘍抗原を用いた個別化免疫療法の可能性が考えられる。久留米大学のペプチド免疫療法では、投与ペプチドに対する IgG 抗体応答が起こった症例で予後が良いとの観察があり、また、*in vitro* で免疫誘導が確認されたペプチドを用いた個別化免疫療法が進められている。腫瘍抗原の診断への応用に関しては、治療後予後が良い患者では血清抗体が消失する例があり、予後診断に利用できる可能性があるし、抗 p53 抗体のように早期診断にも利用できる可能性もある。今後、経過観察を含めた、異なる病期の多数検体を用いた検討が重要である。

5. 組み換えウイルス RNAi を用いた新しい免疫制御法、遺伝子制御法の開発

当初の計画には入っていなかったが、新たに開発したレンチウイルス・アデノウイルス siRNA が、免疫細胞や癌細胞の遺伝子制御に有用なことが判明したので、本研究では、消化器癌に対する治療法の改良として、RNAi 組み換えウイルスを用いた DC 改変による免疫増強法と、癌遺伝子制御による分子標的治療や遺伝子治療の可能性も追究できるようになり、今後、継続する予定である。

研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(発表予定のものを記入することも可能)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。)

論文 (現在、下記以外に消化器癌抗原に関する論文 5 個と siRNA に関する論文 1 個を投稿中あるいは投稿準備中)

1. Endo T, Toda M, Watanabe M, Iizuka Y, Kubota T, Kitajima M and Kawakami Y. In Situ Cancer Vaccination with a Replication-Conditional HSV for the Treatment of Liver Metastasis of Colon Cancer. **Cancer Gene Ther**, 9:142-148, 2002
2. Toda M, Iizuka Y, Kawase T, Uyemura K, and Kawakami Y. Immuno-Viral Therapy of Brain Tumors by Combination of Viral Therapy with Cancer Vaccination Using a Replication-Conditional HSV. **Cancer Gene Ther**, 9:356-364,2002
3. Sumimoto H, Tsuji T, Miyoshi H, Hagihara M, Takada-Yamazaki R, Okamoto S, Ikeda Y, Takahashi T and Kawakami Y. Rapid and efficient generation of lentivirally gene-modified dendritic cells from DC progenitors with bone marrow stromal cells. **J Immunol Meth**, .271:153-165, 2002
4. Ishikawa T, Fujita T, Suzuki Y, Okabe S, Yuasa Y, Iwai T and Kawakami Y. Tumor-specific Immunological Recognition of Frameshift-mutated Peptides in Colon Cancer with Microsatellite Instability. **Cancer Res**, 63(17):5564-5572,2003
5. Iizuka Y, Suzuki A, Kawakami Y and Toda M. Augmentation of Antitumor Immune Responses by Multiple Intratumoral Inoculations of Replication-Conditional HSV and Interleukin-12. **J Immunother**. 27: 92-98, 2004.
6. Kawakami Y, Okada T, Akada M. Development of Immunotherapy for Pancreatic Cancer. **Pancreas**. 28(3):320-325,2004.
7. Ito K, Fujita T, Akada M, Kuniwa Y, Tsukamoto M, Yamamoto A, Matsuzaki Y, Matsushita M, Asano T, Nakamura J, Tachibana M, Hayakawa M, Ikeda H, Murai M and Kawakami Y. Identification of novel bladder cancer antigen, human lipoic acid synthetase, recognized by antibodies in serum of a patient with metastatic bladder cancer. **Int J Cancer**. 108:712-724,2004.
8. Ueda R, Iizuka Y, Yoshida K, Kawase T, Kawakami Y, and Toda M. Identification of a human glioma antigen, SOX6, recognized by patients' sera. **Oncogene**, 22(55):8823-8834,2004.
9. Miyagishi M, Sumimoto H, Miyoshi H, Kawakami Y and Taira K. Optimization of an siRNA-expression system with a mutated hairpin and its significant suppressive effects upon HIV vector-mediated transfer into mammalian cells. **J Gene Med**. in press
10. Sumimoto H, Miyagishi M, Miyoshi H, Yamagata S, Shimizu A, Taira K and Kawakami Y. Inhibition of growth and invasive ability of melanoma by inactivation of mutated BRAF with lentivirus-mediated RNA interference, **Oncogene**. in press

総説

1. Kawakami Y. Identification of Human Tumor Antigens Recognized by T-cells and Their Use for Immunotherapy. **Int J Hematol**, 77: 427-434, 2003
2. Kawakami Y. Human melanoma antigens recognized by CD8+ T cells, in "Tumor Antigens Recognized by T cells and Antibodies" eds, Stauss H, Kawakami Y, and Parmiani G, Taylor & Francis, London: p47-74, 2003.

学会発表(国際会議)

(2003年度) Kawakami Y: Development of immunotherapy through the identification of tumor antigens recognized by T cells. **2nd Hakoneyama Symp**, Tokyo. Sumimoto H, Kawakami Y: Development of an efficient small interfering RNA (siRNA) expression system with a lentiviral vector. **6th ASGT meeting**, Washington, DC, USA. Kawakami Y: Identification of human tumor antigens using various genetic and immunological methods. **23th Sapporo Cancer Seminar**, "Immunology based targeting therapy" Sapporo. Kawakami Y: Development of immunotherapy based on the identification of tumor antigens. **Int Symp Japan Society of Blood Transfusion on "Immunomodulation and Cell Therapy"**, Tokyo. Kawakami Y: Identification of human tumor antigens for immunotherapy with various immunological and genetical methods. **34th Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund "Cancer Immunotherapy"**, Tokyo. (2004年度) Kawakami Y: Immunotherapy of cancer using T cells and dendritic cells **18th Transfusion Medicine Conference**, Tokyo. Kawakami Y: Identification of human tumor antigens and development of Immunotherapy: **Heat Immunotherapy Symp**, Nagoya. Okabayashi K, Fujita T, Kitagawa Y, Kitajima M, Kawakami Y: Identification of two cancer-testis antigen by SEREX recognized by serum IgG antibody of esophageal cancer patients. **95th AACR meeting**, Orland, FL, USA. Yoo JH, Fujita T, Kitajima M, and Kawakami Y: Isolation of human colon cancer antigens by SEREX using sera from SCID mice transplanted with human tumor tissues. **95th AACR meeting**, Orland, FL, USA, 2004

学会発表 (国内発表)

(2002年度) 岡田, 藤田, 砂村, 松野, 河上: SEREX 法を用いた膵癌抗原の解析-DNA ミスマッチ修復遺伝子産物に対する抗体は膵癌患者に一定の割合で存在する. **第 102 回日本外科学会**、石川, 藤田, 河上: MSI 陽性大腸癌患者血清 IgG 抗体が認識する癌抗原の同定と免疫応答の解析. **第 102 回日本外科学会**、藤田, 河上: SEREX 法による癌抗原の同定. **第 30 回日本臨床免疫学会**、岡田, 藤田, 鈴木, 砂村, 松野, 河上: SEREX 法による膵管癌抗原の同定: DNA ミスマッチ修復遺伝子産物 hMSH2, hPMS1. **第 32 回日本免疫学会**、河上: 抗腫瘍免疫応答が推定される癌患者から得た T 細胞と抗体を用いた腫瘍抗原の同定. **第 61 回日本癌学会**、岩田, 藤田, 鈴木, 河上: SEREX 法にて同定された新規子宮体癌抗原 KU-MEL-1 の解析. **第 61 回日本癌学会**、岡田, 藤田, 鈴木, 砂村, 松野, 河上: 正常精巢 cDNA ライブラリーを利用した SEREX 法による新規 Cancer-Testis(CT)抗原遺伝子の単離. **第 61 回日本癌学会**、岩田, 藤田, 鈴木, 河上: 樹状細胞療法後の悪性黒色腫患者血清を用いた腫瘍抗原の単離. **第 32 回日本免疫学会**、河上: Cellular immunotherapy of cancer. **第 64 回日本血液学会 (2003年度)** 柳, 藤田, 北島, 河上: ヒト腫瘍組織移植 SCID マウスのヒト IgG 抗体含有血清を用いた SEREX 法の検討. **第 103 回日本外科学会**、岡田, 藤田, 河上, 北島: 複数の食道癌患者血清中の IgG 抗体を用いた癌精巢抗原の同定. **第 103 回日本外科学会**、Sumimoto H, Kawakami Y: Development of an efficient siRNA expression system with a lentiviral vector and its application to cancer gene therapy. **第 9 回日本遺伝子治療学会**、河上: 樹状細胞の腫瘍内投与による免疫療法. **第 62 回日本癌学会**、柳, 藤田, 松崎, 北島, 河上: ヒト大腸癌移植 SCID マウス血清を用いた SEREX 法による腫瘍抗原の単離. **第 62 回日本癌学会**、岡田, 藤田, 松崎, 北川, 北島, 河上: 新規癌精巢抗原 BORIS の同定. **第 62 回日本癌学会**、河上: 癌の新しい免疫学的治療の展開: 細胞治療と抗体治療. **第 41 回日本癌治療学会**、河上: 樹状細胞 臨床応用 Overview: 第 31 回日本臨床免疫学会. 岩田, 藤田, 松崎, 桜井, 河上: 子宮体部原発癌肉腫移植 SCID マウス血清を用いた SEREX. **第 33 回日本免疫学会 (2004年度)** 岡田, 河上, 北島: 食道癌患者の SEREX 法により同定された 2 種類の新規癌特異抗原の解析. **第 104 回日本外科学会**