

総説

造血器腫瘍に対する腫瘍抗原特異的細胞免疫療法の現状と将来

安川 正貴

愛媛大学医学部第1内科

TUMOR-ASSOCIATED ANTIGEN-SPECIFIC CELLULAR IMMUNOTHERAPY FOR HEMATOPOIETIC MALIGNANCIES

Masaki Yasukawa

First Department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine

Key words : hematopoietic malignancy, cytotoxic T lymphocyte, peptide vaccine, gene therapy

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する治療成績は、集学的治療の進歩によって着実に向上しているものの、未だ治癒に至るのは一部の症例に限られ、新たな視点からの治療法開発が望まれている。白血病に対する同種造血幹細胞移植は、初め化学療法に伴う骨髄抑制の補充療法として考案された。しかし、一卵性双生児間移植における再発率の高さや graft-versus-host disease (GVHD) のグレードと再発率の逆相関などの臨床的観察から、ドナーリンパ球による腫瘍細胞に対する非自己としての認識と排除機構が治療効果において重要な意義を有していることが明らかとなった。

免疫監視機構は様々な免疫担当細胞間の複雑な相互作用によって形成されているが、その中でも細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) がウイルス感染細胞やがん細胞排除に極めて重要な役割を演じていることは論を俟たない。従って、効果的な細胞免疫療法の開発には、CTLが認識する腫瘍関連抗原の同定と効率よくCTLを誘導できる手法を開発することが必須である。がんを免疫の力によって治療しようとする概念は古くから提唱されてきたものの、がん特異抗原の実態が不明であったため、免疫療法の効果にも自ずから限界があった。しかし、免疫学や細胞・分子生物学の進歩によって、1990年代になりヒトT

細胞が認識するがん関連抗原が相次いで同定され、分子基盤に基づいた免疫療法の開発が可能となった。白血病などの造血器腫瘍においては、すでに同種造血幹細胞移植という細胞免疫療法の歴史があり、他の悪性腫瘍に対する免疫療法に対して示唆に富む臨床研究実績がある。本稿では、がん免疫療法の現状と展望につき、造血器腫瘍に焦点を当て概説する。

造血器腫瘍関連抗原の同定

これまでに同定された主要な造血器腫瘍関連抗原を Table 1 に示す。

1) 急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia; AML) 関連抗原

AML に対する免疫療法の標的としては、proteinase 3 と WT1 が注目されている。proteinase 3 は myeloblastin とも呼ばれ骨髄系細胞に特異的に発現されている。AML 細胞や慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia; CML) 未熟細胞では、正常骨髄系細胞に比べその発現量が数倍高い。ウェグナー肉芽腫で認められる c-ANCA の対応抗原としても知られている。米国 Moll-drem らのグループは HLA-A*0201 拘束性 CTL を誘導する 9 mer のアミノ酸からなる proteinase 3 由来ペプチド PR1 を同定した。PR1 特異的 CTL は HLA-A2 拘束性に白血病細胞を傷害するが、正常骨髄前駆細胞には影響を及ぼさないことが in

Table 1 主要な造血器腫瘍関連抗原

急性骨髄性白血病: Proteinase 3, WT1, hTERT, PRAME, PML/RAR- α , DEK/CAN, CD68, cyclophilin B
急性リンパ性白血病: WT1, hTERT, PRAME, TEL-AML1
慢性骨髄性白血病: BCR-ABL, Proteinase 3, WT1, hTERT, CD68, CML28
慢性リンパ性白血病: Idiotype, OFA-iLRP
悪性リンパ腫: Idiotype, survivin, OFA-iLRP
骨髄腫: Idiotype, sperm protein 17, MAGE, SPAN-Xb, CT-7, MUC1
その他: HTLV-I tax (ATL), EBV (EBV-associated hematological malignancies)

vitro の実験結果から示されている¹⁾。

WT1 は zinc フィンガー型の転写制御因子であり、胎児期においては腎臓や生殖隆起などの形成に必須であるが、成人ではその発現は非常に限局しており、その発現量も低い。急性白血病ではその病型にかかわらず WT1 の高発現を認め、CML や骨髄異形成症候群では病期が進むにしたがって WT1 発現量が上昇することや、微小残存病変の鋭敏な指標と成りうるということが知られている。最近では、種々の固形癌も WT1 を高発現することが報告されている。以上のような知見から、WT1 は造血器腫瘍に特異的な CTL の理想的標的抗原と成りうると考えられたので、われわれは、WT1 特異的 CTL の樹立を試み、その白血病細胞に対する機能を解析した²⁾。WT1 由来ペプチド (CMTWNQMNL) 特異的 HLA-A24 拘束性 CTL クローン TAK-1 は、HLA-A24 陽性白血病細胞をほぼ例外なく傷害するが、骨髄前駆細胞を含め正常細胞には全く影響を示さない (Fig. 1)。また、その移入によってヌードマウスに移植したヒト肺がん細胞の増殖を抑制し、生存期間を有意に延長させることを明らかにした³⁾ (Fig. 2)。TAK-1 認識エピトープ以外にも WT1 特異的 CTL エピトープがいくつか報告されている。興味深いことに、われわれが報告した HLA-A*2402 結合エピトープ (CMTWNQMNL) は、HLA-A*0201 拘束性 CTL エピトープとも成りうるということが他のグループによって報告され、その幅広い有用性が期待される。WT1 に対する抗体が白血病や MDS 患者で検出されることから、患者体内で特異的免疫応答が生じていることが強く示唆され、これを増強することで造血器腫瘍に対する抵抗性が獲得されるこ

とが期待できる。

Proteinase 3 や WT1 以外の急性白血病に対する T 細胞認識標的抗原としては、テロメラーゼの機能的サブユニットである human telomerase reverse transcriptase (hTERT)、PRAME、小児急性リンパ性白血病の約 25% に認められる TEL-AML1 (ETV6-AML1) や予後不良急性骨髄性白血病で認められる DEK-CAN などの融合蛋白などが報告されている。

2) CML 関連抗原

CML においては、その発症に直接結びついている BCR-ABL 融合蛋白が有望な T 細胞認識標的抗原である⁴⁾。BCR-ABL は切断点の違いからいくつものタイプが存在するが、多くは b2a2 か b3a2 である。これまでに報告された BCR-ABL 融合部位特異的 T 細胞応答の多くは b3a2 タイプであり、CD8 陽性 HLA クラス I 拘束性 CTL のみならず CD4 陽性 HLA クラス II 拘束性 T 細胞のエピトープとも成りうるということが示されている。さらに、これまでに多くの HLA 型に結合し、T 細胞応答を誘導できることが報告されている。このように、単一のアミノ酸配列が CD4 と CD8 陽性 T 細胞の共通エピトープとなり、また多くの HLA 型に結合するという事は極めて例外的なことであり、b3a2 結合部位が CML に対する免疫療法の普遍的で効果的な標的抗原であることを示すものである。BCR-ABL 融合ペプチドが、CML 細胞表面の HLA クラス I 分子に結合していることは、マス・スペクトロメトリーによって直接的に証明されている⁵⁾。ただし、最近この研究結果に対して疑問を投げかける報告もあり、CML の細胞免疫療法における BCR-ABL の重要性に関しては今

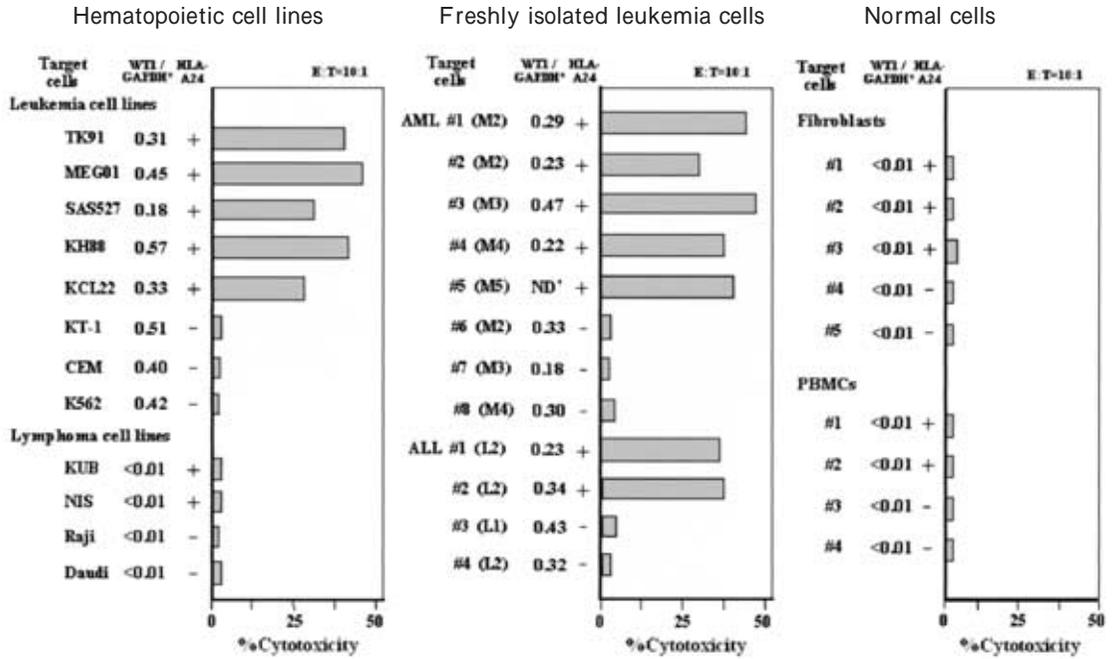


Fig. 1 Cytotoxicity of WT1-specific CTL clone. Cytotoxicity of WT1-specific CTL clone against hematopoietic cell lines, freshly isolated leukemia cells, and normal cells was examined by ⁵¹Cr-release assays.

Survival curves of tumor-transplanted mice injected with or without TAK-1

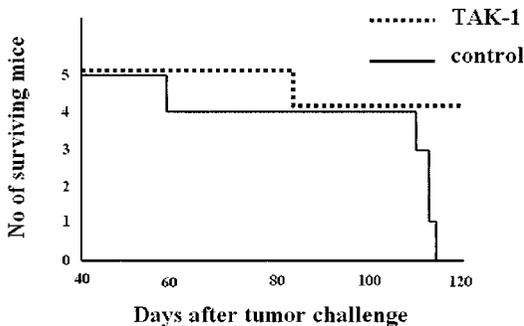


Fig. 2 Survival curves of tumor-transplanted mice injected with or without TAK-1. Effect of adoptive transfer of WT1-specific CTL clone, TAK-1, on the survival of mice engrafted with human lung cancer cells was examined. The mice received weekly i.v. injection of TAK-1 (broken line) or PBS alone (solid line).

後の更なる解析が必要である。

AMLの項で述べたWT1とproteinase 3もCMLに対する免疫療法の標的と成りうるということがいくつかの論文で示されている。WT1およびPR1特異的CD8陽性T細胞は健康人でも検出されるが、その頻度はCML患者で高く、さらに同種造血幹細胞移植を受けた患者ではさらに増加するという⁶⁾。さらに興味深いことに、IFN-αおよび造血幹細胞移植によって細胞遺伝学的効果が得られた症例においてのみPR1特異的CTLが誘導されることが示された⁷⁾。PR1特異的CTLをソーティングしたところ、HLA-A*0201陽性CML細胞に対して強い細胞傷害活性を示したが、正常骨髄細胞に対しては影響を与えなかった。これらの結果は、IFN-αが免疫学的機構、特に白血病特異的CTL誘導を介してCML抑制効果を発揮することを初めて明らかにした点で大変意義のあるものである。さらに、他のグループからもproteinase 3特異的CTLとIFN治療効果との関連を裏付け

る興味深い報告がなされている。IFN- α と Imatinib mesylate によって寛解に至った CML 患者骨髄細胞における proteinase 3 発現を調べたところ、Imatinib 治療例では発現レベルが極めて低下していたのに比べ、IFN 治療例ではその発現は保たれていた。また、in vitro 実験系でも IFN- α 添加によって proteinase 3 の発現増強が惹起され、この効果は Imatinib では認められないことが示された。さらに、IFN 有効症例 4 例中全てにおいて末梢血中に PR1 特異的 CTL が検出されたのに比べ、Imatinib 有効例では 11 例中 2 例においてのみその存在が確認できた⁹⁾。これらの結果は、IFN- α の CML に対する治療効果が、CTL を中心とする免疫学的監視機構に依存していることを改めて裏付けるものであり、作用機序が異なる IFN- α と Imatinib との併用療法がより有効であることを示唆するものでもある。

3) 悪性リンパ腫関連抗原

濾胞性リンパ腫などの低悪性度リンパ腫には同種造血幹細胞移植が有効な例があり、細胞免疫療法が期待できる疾患であると思われる。しかしながら、抗 CD20 抗体に代表される抗体療法に比べ、T 細胞認識抗原の同定はあまり進んでいない。これまでに、B 細胞腫瘍の標的抗原としてはイデオタイプが注目され、臨床試験も試みられている。ただし、それぞれの症例毎に標的抗原のアミノ酸配列を同定する必要があるなどの煩雑さから、細胞免疫療法が普及するには、より普遍的な T 細胞認識標的抗原の同定が必要であろう。われわれは最近、アポトーシス抑制蛋白である survivin が高度悪性群非ホジキンリンパ腫に高発現されることを見出した。Survivin はすでに、がん関連抗原として、CTL の標的抗原に成りうることを示されているので⁹⁾、リンパ腫に対する新たな標的抗原としても注目すべきものである。

4) 骨髄腫関連抗原

現在までに骨髄腫に対して治癒が期待できる標準的治療法はない。しかし、骨髄腫も CML 同様 IFN 療法が効果的であり、また最近同種造血幹細胞移植の臨床効果が期待されていることから、細胞免疫療法の臨床応用が期待されている疾患で

ある。事実、これまでに骨髄腫特異的 T 細胞応答の報告は数多くなされている。骨髄腫関連 T 細胞認識抗原としては、リンパ系腫瘍に幅広く応用可能であるイデオタイプ以外に、がん精巢抗原である sperm protein 17, MAGE, SPAN-Xb や CT-7, MUC1 などが報告されている¹⁰⁾。イデオタイプに関しては、すでにいくつかの臨床試験の結果が報告されており、その安全性と一部の症例における臨床効果が確認されている。

5) 造血器腫瘍関連ウイルス抗原

EBV が原因となる造血器腫瘍や HTLV-I 感染によって発症する成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia; ATL) では、これらウイルス由来蛋白が標的抗原と成りうる。すでに、これらの T 細胞認識エピトープが同定されており、EBV 関連腫瘍に関してはペプチドワクチン、ペプチドをパルスした樹状細胞、さらには EBV 特異的 CTL 移入療法などが臨床応用されている。ATL に対しても tax を標的とした免疫療法の可能性が提唱されており、臨床効果が得られた同種造血幹細胞移植 ATL 患者から tax 特異的 CTL が樹立されている¹¹⁾。

6) マイナー組織適合抗原 (minor histocompatibility antigen; mHa)

mHa は、アミノ酸レベルでの多型性を有し、その多型性を有する部位がペプチド断片として HLA 分子に結合し、T 細胞に認識される抗原である。造血幹細胞移植において、GVHD あるいは graft-versus-leukemia (GVL) 効果を誘導する抗原系として極めて重要なものである。ヒト mHa は Goulmy らのグループによって精力的に解析が進められてきたが、最近になり他の研究グループによっても相次いで同定されており、造血幹細胞移植療法における GVHD や GVL 効果との関連性が明らかにされつつある。これまでに同定されたヒト mHa を Table 2 に示した。mHa の発現組織の差は臨床効果に大きな影響を与え、腫瘍細胞を含めた造血系細胞に選択的に発現している場合には GVL 効果が期待できる。他方、正常組織に普遍的に発現している場合には多型一致ドナーを選択することによって重篤な GVHD を回避できるかも

Table 2 ヒトマイナー組織適合抗原

名称	HLA 拘束性	染色体
HA-1	HLA-A2, B60	19p13.3
HA-2	HLA-A2	6p21.3
HA-8	HLA-A2	9
HB-1	HLA-B44, DR4, DR11	5q32
DFFRY	HLA-A1	Y
SMCY	HLA-A2, B7	Y
UTY	HLA-B8, B80	Y
BCL2A1	HLA-A24, B44	15q24
UGT2B17	HLA-A29	4q13
DBY	HLA-DQ5	Y
RPS4Y	HLA-DR52	Y

しれない。これまでに同定されてきた mHa の多くは HLA クラス I 拘束性 CTL エピトープであったが、最近 HLA クラス II 結合性ヘルパーエピトープも同定され、病態との関連性が注目されている。

細胞免疫療法の種類と方法

1) ペプチドワクチン

CTL に認識される腫瘍関連抗原由来エピトープを合成ペプチドとしてアジュバントとともに接種する方法であり、国内外で様々な臨床試験が進行中である。

米国スローンケタリングがんセンターのグループは、CML 患者を対象に bcr-abl b3a2 融合ペプチドワクチン第 I 相臨床試験の結果を報告している¹²⁾。合計 68 回のペプチド接種において全く副作用は認められなかった。残念ながら CTL は誘導されなかったが、bcr-abl ペプチドワクチン接種によって体内で特異的免疫応答が誘導されうること初めて示した点で有意義である。さらに同グループは、第 II 相臨床試験の結果を報告している¹³⁾。第 I 相試験に用いた 4 種類の HLA クラス I 結合ペプチドに加えて、新たに HLA-A2 結合ペプチドと 25 mer ペプチドを合わせた 6 種類の b3a2 合成ペプチドを QS-21 アジュバントと共に 14 名の CML 患者に少なくとも 5 回接種した。その結果、14 名すべての患者において DTH 反応もしくは CD4 陽性 T 細胞のペプチドに対する増殖反応が認められた。また ELISPOT アッセイによって、

CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞のペプチド特異的 IFN- γ 産生がそれぞれ 11 名と 4 名において認められた。

米国 MD アンダーソンがん研究所の Molldrem らのグループは、HLA-A*0201 拘束性 CTL を誘導しうる 9mer の protease 3 由来ペプチド PR1 (VLQELNVTV) を同定した。彼らは、PR1 ペプチドワクチン療法の臨床試験を開始しており、その成果が発表されている¹⁴⁾。それによると、0.25mg, 0.5mg, 1.0mg の PR1 ペプチドをフロイント不完全アジュバントと混合し、GM-CSF と共にそれぞれ 3 名の患者に投与した。PR1 特異的 CTL が 4 名の患者で誘導され、その内 3 名は寛解に至った。また、PR1・HLA-A2 テトラマーで分離した CTL は自己白血病細胞に対して細胞傷害性を示したことから、PR1 ペプチドワクチン療法は白血病に対する新たな治療戦略として期待できるものと思われる。

WT1 ペプチドワクチン臨床試験も国内外で進行中である。ドイツのグループは、HLA-A*0201 拘束性 CTL を誘導する WT1 126-134 (RMFPNA-PYL) ペプチドを用いた白血病に対する第 I・II 相臨床試験を進めている¹⁵⁾。化学療法抵抗性の AML FAB M4 患者に対して、WT1 ペプチドを KLH および GM-CSF と共に 2 週間に 1 度投与した。投与開始後 2 カ月間は、白血病細胞はむしろ増加したが、約 10 週目頃から血小板数が上昇し始め、16 週目に完全寛解となった。この間、WT1 ペプチドワクチン療法以外に白血病に対して積極的治療は行っていなかった。ワクチン投与によって WT1 特異的 CTL が増加したこともテトラマーを用いた解析で明らかにされている。我が国においても、大阪大学のグループによって HLA-A2 および A24 結合 WT1 ペプチドワクチンの臨床試験が進められており、骨髄異形成症候群から移行した白血病に対して著明な効果が得られたことが報告されている¹⁶⁾(Fig. 3)。我々も、HLA-A24 結合性 WT1 および hTERT ペプチドワクチン第 I 相臨床試験を開始しており、これまでに注射部位の発赤以外有害事象はなく、腎臓肺転移の縮小や輸血依存性骨髄異形成症候群において貧血の

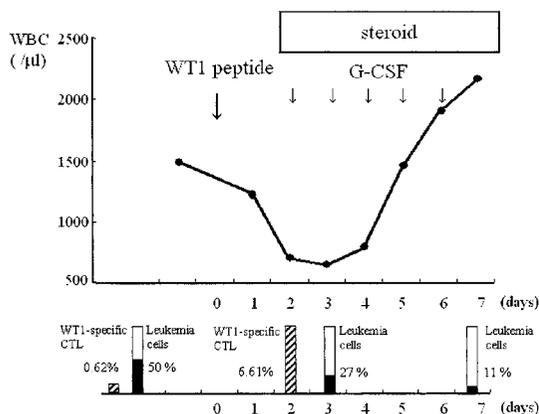


Fig. 3 Clinical effect of WT1 peptide vaccination.
(From reference 16 with modification)

改善などが見られた症例を経験している（未発表データ）。

2) 樹状細胞療法

樹状細胞によって腫瘍関連抗原を T 細胞に提示させるには様々な方法が考えられる。まず、樹状細胞にアポトーシスもしくはネクローシス腫瘍細胞または cell lysate を取り込ませ、腫瘍関連抗原をプロセスさせ、樹状細胞表面の HLA 抗原にペプチド断片として表出させるものである。一般にこの外来性抗原提示経路は HLA クラス II 抗原に提示されて CD4 陽性ヘルパー T 細胞を活性化させるが、その他にも HLA クラス I 抗原に提示されて CD8 陽性 T 細胞を活性化させる経路が存在することも知られており、この現象を樹状細胞の cross-presentation あるいは cross-priming と呼んでいる。この方法では確実性はないものの、理論的には特定の HLA 拘束性の束縛を受けずに最も抗原提示されやすいエピトープがドナーの HLA と共に表出されることが利点である。しかし、誘導された CTL の認識抗原の同定にはさらなるかなりの労力を要する検索が必要である。

予め標的抗原を決めている場合には、そのアミノ酸配列から特定の HLA 型に対するアンカーモチーフを有する部位を同定し、合成ペプチドを結合させた樹状細胞を抗原提示細胞として用いることが可能である (reverse immunogenetics 法)。こ

の方法では、合成したペプチドの HLA 結合能なども予め調べることが可能であり、CTL 誘導の確実性では優っているものの、標的抗原のアミノ酸配列から特定の HLA を有するドナーのみに応用可能であり、普遍性という意味では弱点がある。また、ペプチド特異的 CTL が得られても、必ずしもそのペプチドが腫瘍細胞内で腫瘍関連抗原からプロセスされて HLA に表出され、T 細胞認識エピトープとなりうるか否かについては別問題であり、最終的には HLA 拘束分子が適合した腫瘍細胞を直接認識できることを確認する必要がある。

造血器腫瘍においては、腫瘍細胞そのものを樹状細胞に分化させ、細胞内で発現している腫瘍関連抗原を直接 T 細胞に提示させようとする試みもなされている¹⁷⁾。一般に白血病細胞では抗原提示の副シグナル伝達に重要な CD80 や CD86 の発現は弱い、ほとんどの例でアロ抗原刺激能は増強することが示されている。

樹状細胞と腫瘍細胞とを融合させることにより腫瘍関連抗原を発現させた融合細胞を抗原提示細胞として用いることも固形腫瘍では盛んに行われており、臨床効果が得られた例も報告されている¹⁸⁾。

樹状細胞に腫瘍関連抗原ならびにサイトカインや副シグナル伝達分子などをコードする遺伝子を導入し、効率よく CTL を誘導する試みも以前からなされている。樹状細胞へ直接 DNA あるいは RNA を導入する方法も取られているが、レトロウイルスベクターを用いた場合には樹状細胞への遺伝子導入効率は悪く、予め CD34 陽性細胞に導入しておき、その後樹状細胞へ分化させる方法が取られている。

さらに最近、樹状細胞はエクソゾームと呼ばれる MHC・ペプチド複合体や副シグナル伝達分子などを含んだ微小粒子を分泌することが示されている。エクソゾームの抗腫瘍効果はいまだ不明な点も多いが、効果が得られたとする報告もあり¹⁹⁾、今後の発展が期待されている。

3) CTL 養子免疫療法

すでに一部の造血器腫瘍においては、造血幹細

胞移植後再発例に対するドナーリンパ球輸注の有用性が明らかにされているが、しばしば重篤なGVHDが生じることが大きな問題である。予め腫瘍特異的CTLをex vivoで誘導し、大量培養した後に患者体内に戻す方法は、臨床効果において大いに期待できる免疫療法であろう。事実これまでに、白血病特異的CTLを養子免疫することによって治療抵抗性CMLが寛解に至った症例やEBウイルス特異的CTL輸注によるEBウイルス関連リンパ増殖性疾患やホジキンリンパ腫の治療効果の報告がある²⁰⁾。CTL養子免疫療法を実施するに当たって障害となる点に、腫瘍特異的CTLを大量に長期間にわたって供給できることが必ずしも容易でないことが挙げられる。われわれはこの問題点を克服するために、CTLの機能を有した不死化を検討している。Herpesvirus saimiri (HVS)は新世界サルウイルスであるが、ヒトT細胞を不死化することが示されており、不死化CTLから感染性ウイルスは全く産生されないことが知られている。われわれは、HVSによって抗原特異的CTLクローンが特異性を維持したまま不死化することを確認しており、効果的なCTL養子免疫療法に発展できる可能性が考えられる。

腫瘍特異的CTLクローンからT細胞レセプター遺伝子を単離し、患者リンパ球に遺伝子導入することによっても大量のCTLが効率よく獲得でき、今後の免疫遺伝子治療へ結び付くことが期待される。すでにわれわれのグループも含め、この方法によって遺伝子導入T細胞が腫瘍特異的細胞傷害活性を獲得することが確認されている。ただし、このようなCTL養子免疫療法では、腫瘍特異性を確認しておかなければ予期せぬ重篤な有害事象を引き起こす危険がある。予め自殺遺伝子を導入しておき、必要時に輸注CTLを排除することはその予防の一つになるかもしれない。

おわりに

本稿では、これまでに同定されてきた造血器腫瘍関連抗原とそれらを標的とした細胞免疫療法の可能性について概説した。これまでに得られた基礎的研究成果を基に、すでに多くの臨床試験が国内外で進行中であり、一部の症例では予想以上の

著明な臨床効果が得られている。固形がん同様、造血器腫瘍に対する腫瘍抗原特異的細胞免疫療法の今後の進展を大いに期待したい。

文 献

- 1) Molldrem, J., Dermime, S., Parker, K., et al. : Targeted T cell therapy for human leukemia : cytotoxic T lymphocytes specific for a peptide derived from proteinase 3 preferentially lyse human myeloid leukemia cells. *Blood*, 88 : 2450-2457, 1996.
- 2) Ohnami, H., Yasukawa, M. and Fujita S. : HLA class I restricted lysis of leukemia cells by a CD8⁺ cytotoxic T-lymphocyte clone specific for WT1 peptide. *Blood*, 95 : 286-293, 2000.
- 3) Makita, M., Hiraki, A., Azuma, T., et al. : Anti-lung cancer effect of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes. *Clin. Cancer Res.*, 8 : 2626-2631, 2002.
- 4) Yotnda, P., Firat, H., Garcia-Pons, F., et al. : Cytotoxic T cell response against the chimeric p210 BCR-ABL protein in patients with chronic myelogenous leukemia. *J. Clin. Invest.*, 101 : 2290-2296, 1998.
- 5) Clark, R.E., Dodi, I.A., Hill S.C., et al. : Direct evidence that leukemic cells present HLA-associated immunogenic peptides derived from the BCR-ABL b3a2 fusion protein. *Blood*, 98 : 2887-2893, 2001.
- 6) Rezvani K., Grube M., Brenchley J.M., et al. : Functional leukemia-associated antigen-specific memory CD8⁺ T cells exist in healthy individuals and in patients with chronic myelogenous leukemia before and after stem cell transplantation. *Blood*, 102 : 2892-2900, 2003.
- 7) Molldrem, J.J., Lee, P.P., Wang, C., et al. : Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. *Nat. Med.*, 6 : 1018-1023, 2000.
- 8) Burchert, A., Wöfl, S., Schmidt, M., et al. : Interferon- α , but not the ABL-kinase inhibitor imatinib (STI571), induces expression of myeloblastin and a specific T-cell response in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 101 : 259-264, 2003.
- 9) Casati, C., Dalerba, P., Rivoltini, L., et al. : The apoptosis inhibitor protein survivin induces tumor-specific CD8⁺ and CD4⁺ T cells in colorectal cancer patients. *Cancer Res.*, 63 : 4507-4515, 2003.
- 10) Pellat-Deceunynck C. : Tumor-associated anti-

- gens in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 120 : 3-9, 2003.
- 11) Harashima, N., Kurihara, K., Utsunomiya, A., et al. : Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res.*, 64 : 391-399, 2004.
- 12) Pinilla-Ibarz, J., Cathcart, K., Korontsvit, T., et al. : Vaccination of patients with chronic myelogenous leukemia with bcr-abl oncogene breakpoint fusion peptides generates specific immune responses. *Blood*, 95 : 1781-1787, 2000.
- 13) Cathcart, K., Pinilla-Ibarz, J., Korontsvit, T., et al. : A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*, 103 : 1037-1042, 2004.
- 14) Mollidrem, J.J., Kant, S., Lu, S., et al. : Peptide vaccination with PR1 elicits active T cell immunity that induces cytogenetic remission in acute myelogenous leukemia. *Blood*, 100 : 6a, 2002.
- 15) Mailander, V., Scheibenbogen, C., Thiel E., et al. : Complete remission in a patient with recurrent acute myeloid leukemia induced by vaccination with WT1 peptide in the absence of hematological or renal toxicity. *Leukemia*, 18 : 165-166, 2004.
- 16) Oka, Y., Tsuboi, A., Murakami, M., et al. : Wilms tumor gene peptide-based immunotherapy for patients with overt leukemia from myelodysplastic syndrome (MDS) or MDS with myelofibrosis. *Int.J. Hematol.*, 78 : 56-61, 2003.
- 17) Claxton, D.F., McMannis, J., Champlin, R., et al. : Therapeutic potential of leukemia-derived dendritic cells : preclinical and clinical progress. *Crit. Rev. Immunol.*, 21 : 147-155, 2001.
- 18) Kugler, A., Stuhler, G., Walden, P., et al. : Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat. Med.*, 6 : 332-336, 2000.
- 19) Zitvogel, L., Regnault, A., Lozier, A., et al. : Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine : dendritic cell-derived exosomes. *Nat. Med.*, 4 : 594-600, 1998.
- 20) Rooney, C.M., Aguilar, L.K., Huls, M.H., et al. : Adoptive immunotherapy of EBV-associated malignancies with EBV-specific cytotoxic T-cell lines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 258 : 221-229, 2001.
-