IV. 最近の話題

2. 白血病に対する細胞療法と免疫遺伝子治療

小笠原正浩

要 旨

同種造血幹細胞移植後の移植片対白血病効果は、マイナー組織適合抗原や白血病関連抗原を標的とした抗白血病免疫応答である。これらの抗原を用いた白血病に対するペプチドワクチンや樹状細胞ワクチンなどの腫瘍細胞特異的能動免疫療法が開発され、有用性が明らかになってきた。また最近、腫瘍特異的T細胞受容体遺伝子導入T細胞やキメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞を用いた養子免疫遺伝子治療の臨床試験で有効性が示され、新たな治療法として注目されている。

〔日内会誌 102：1751～1758, 2013〕

Key words 移植片対白血病効果, 白血病関連抗原, 樹状細胞ワクチン療法, 腫瘍特異的T細胞受容体遺伝子導入T細胞, キメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞

はじめに

同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: allo-HSCT) によってもたらされる白血病の治癒は、特に骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の場合には、移植片対白血病 (graft versus leukemia: GVL) 効果に大きく依存している。また、ドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion: DLI) はHSCT後再発した慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) 慢性期で約 70%, 急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) の約 30% に対し有効なサルベージ治療であることが示され、残存白血病細胞あるいは白血病幹細胞を除

去するためにドナーT細胞の果たす重要な役割を示唆している¹⁾。白血病のコントロールにおける免疫システムの役割に関する知見は開発途上であるが、allo-HSCTに関連するGVLは免疫システムが白血病細胞を排除しうる最も顕著な例である。癌細胞と同様に白血病細胞は抗白血病免疫応答を引き起こす腫瘍抗原を発現しており、多数の白血病関連抗原 (leukemia associated antigen: LAA) が同定され、これを用いた白血病に対する抗原特異的免疫療法が開発された。これには2つの方法があり、1つは腫瘍ワクチンなどの獲得 (能動) 免疫、もう1つはallo-HSCTにおけるDLIのような抗原反応性T細胞の投与などの養子 (受動) 免疫である (図1)。

本稿では、白血病に対する腫瘍抗原特異的免

社会医療法人北楡会札幌北楡病院内科, がん免疫細胞療法センター

Leukemia: Recent Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: IV. Recent Topics; 2. Recent advances in cell and immune gene therapy against leukemia.

Masahiro Ogasawara: Department of Internal Medicine, Sapporo Hokuyu Hospital, Japan.

トピックス

図 1. 細胞性免疫による白血病細胞の排除

疫療法に焦点をあてて、細胞治療と免疫遺伝子治療に関する最新の知見を概説したい。

1. 白血病関連抗原とワクチン療法への応用

これまで多くのLAAとGVL効果との関連が示唆されてきたが、最も精力的に研究されてきたのがマイナー組織適合抗原(minor histocompatibility antigen : mHA)である。GVL効果におけるmHA特異的T細胞の役割は、allo-HSCTやDLI後の臨床効果に随伴して、造血系細胞に限定的に発現されるHA-1やHA-2抗原に特異的なT細胞の増殖が生じることにより示された。mHA由来のペプチドを用いたワクチンやmHA特異的細胞障害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte : CTL)を用いた養子免疫療法は、オランダやシアトルのグループによって推進されており、有効性が示されている²⁾。国内では赤塚らがゲノムワイド解

析により、新たなmHAを同定し、これらの抗原に特異的なT細胞応答を報告している。しかしmHAの獲得免疫への応用は、患者とドナーのmHAの相異が比較的稀であり、mHAを拘束するHLA (human leukocyte antigen) が低頻度であることなどの課題がある。

Allo-HSCTあるいはDLI後のLAA特異的免疫応答の出現は、臨床効果と符合することが示されており、GVLにおけるLAAの重要な役割を示唆している。Kappらは移植後のAML患者の再発はPR1 (proteinase 1)、WT1 (Wilms' tumor 1)、MUC1 (mucin1) に対するCTL誘導の有無に依存していることを示した³⁾。同様にallo-HSCT後のmyeloperoxidaseに対するCTL活性やnucleolar and spindle-associated protein 1抗体産生と再発率との正の相関も明らかになった。

第3相試験のエビデンスはまだないが、いくつかのLAAは白血病に対する能動免疫療法の初期相の試験で臨床的価値があることが示された(表1)。

CMLの染色体転座にともなって形成されるBCR-ABL融合蛋白は、疾患特異性の高いLAAであり、BCR-ABLペプチドワクチンを用いた第1、2相試験で有用性が示された。

WT1は腫瘍細胞に高頻度に過剰発現し、免疫原性が高く、がん幹細胞にも発現しているため、最も広く用いられている腫瘍抗原である。欧米や国内では大阪大学のグループを中心として臨床試験が行われ、岡らは、AML、MDS (myelodysplastic syndrome)、肺癌、乳癌の患者を対象とした第1相試験で、芽球やWT1 mRNAの減少、腫瘍の縮小、腫瘍マーカーの減少などの効果を報告した⁴⁾。

アズール顆粒中に存在するproteinase 3由来のペプチドであるPR1を標的とした獲得免疫によって、AML患者に完全寛解が得られることも報告されている。PR1の臨床上の有用性は、ワクチン後PR1に対する免疫応答が得られたAML患者

表 1. 主なペプチドワクチン臨床試験

報告者 (発表年)	ワクチン	疾患	症例数	免疫応答	臨床効果
Rajas (2007)	BCR-ABL class I + pan- DRペプチド; Imatinib併用	CML	19	BCR-ABLに対する T細胞反応 (14 例)	BCR-ABL減少
Bocchia (2009)	BCR-ABL 5 ペプチド+ GM-CSF	CML	57	ペプチド特異的CD4 T細胞反応 (67%)	BCR-ABL減少 (免疫応答 ありの患者の 48%)
Oka (2004)	WT1 ペプチド+Montanide	AML, MDS	26	WT1 特異的CTL	奏効 (20 例中 12 例) (芽 球, マーカー減少, 腫瘍縮小) 免疫効果と臨床効果が相関
Keilholz (2009)	WT1 ペプチド+KLH+ GM-CSF	固形がん AML, MDS	19	WT1 特異的CTL (14 例中 8 例) WT1 tetramer陽性 (8 例)	奏効 (10 例) (4 例で 50%芽球減少) 4 例は初期増悪後奏効 (1CR, 3SD)
Maslak (2010)	WT1 class I + class IIペプ チド+Montanide	AML	10	WT1 特異的CTL (3 例), CD4 T細胞増殖 (7 例)	
Qanzibash (2007)	PR1 ペプチド+Montanide+ GM-CSF	AML, CML, MDS	66	PR1 反応 (47%)	臨床効果は免疫反応陽性患 者の 36%. EFS 8.7M
Rezvani (2008)	WT1+PR1 ペプチド単回投与	AML, CML, MDS	8	全例にCTL反応, tetramer陽性, IFN産生	WT1 mRNA減少
Schmit (2008)	RHAMMペプチド+mon- tanide+GM-CSF単回投与	AML, MDS, MM	10	CD8 T細胞増殖 (7 例)	芽球減少, 輸血非依存, 血 清フリーライトチェイン減少

において有意な無病生存 (disease free survival : DFS) や, 全生存 (overall survival : OS) の延長傾向を認めたことによって示された. PR1 と WT1 を組み合わせたワクチン試験において, Rezvaniらは高親和性のPR1 あるいはWT1 特異的CTLの誘導が臨床効果を得るために必須であることを示した.

このほかのLAAペプチドでは, RHAMM(receptor for hyaluronic acid-mediated motility) や PRAME (preferentially expressed antigen on melanomas) などで臨床上の有用性が報告されている.

2. 細胞療法

1) 樹状細胞ワクチン療法

樹状細胞 (dendritic cell : DC) はプロフェショナル抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) であり, 抗腫瘍免疫を直接誘導し, 自然免疫と獲得免疫をリンクするため, 細胞ワクチンとして注目されてきた. DCワクチンは二つの

カテゴリーに分けられる. 1つはペプチドや蛋白, アポトーシス細胞や細胞ライセート, あるいはDNA/RNAなどの外来性抗原を付与する方法. もう1つは, 白血病細胞をDCに分化させてAPCとして使う方法である.

DCワクチンの臨床試験は, 大部分がメラノーマや前立腺癌などの固形癌を対象として行われているが, これまでに造血器腫瘍を対象として施行された主な臨床試験を表2に示した.

造血器腫瘍では, 悪性リンパ腫を対象としたものが多く, Timmermanらは, 難治性の濾胞性リンパ腫患者 35 例にイデオタイプ蛋白をパルスしたDCを投与する第1/2 相試験を行い, 半数以上の症例で病勢の進行を防止したと報告した.

国内では, 高橋らが, CML患者を対象とし, BCR-ABLペプチドパルスDCワクチン臨床試験を行った. 免疫反応は検出できたが, 臨床効果は見られなかった. その後, 北脇らは, 高齢者白血病患者を対象としてWT1 ペプチドパルスDCワクチンにゾレドロン酸を併用する第1/2 相試験を行った. 3 例中 2 例にWT1 特異的免疫応答

トピックス

表 2. 主な細胞ワクチン臨床試験

報告者 (発表年)	疾患	症例数	ワクチン	免疫効果	臨床効果
Takahashi (2003)	CML	3	BCR-ABLペプチドパルス DC	ペプチド特異的免疫応答	なし
Kitawaki (2011)	AML	3	WT1 ペプチドパルスDC	WT1 特異的免疫応答 (2 例)	SD (1 例)
Van Tendeloo (2010)	AML	10	WT1 mRNA導入DC	WT1 特異的CD8 T細胞増加	あり (5 例), 3 例に効果 3 年持続 CR (4 例)
Westerman (2007)	CML	10	白血病細胞由来DC	T細胞反応 (3 例), 増殖反応 (10 例)	
Hus (2008)	CLL	12	腫瘍ライセートパルスDC	CTL反応増強 (RHAMM, PR3) (4 例) Treg減少, 血清IL12 増加 (臨床効果ありの患者)	SD (9 例中 5 例)
Borrello (2009)	AML	46	GVAX+白血病細胞 リンパ球輸注併用	抗腫瘍T細胞と抗体反応	微小残存病変減少 DFS (3 年) 61.8%, OS (3 年) 73.4%
Ho (2009)	AML, MDS	10	GM-CSF導入白血病細胞	可溶性NKG2Dリガンド減少	CR (9 例), 2 年OS 58%
Roddie (2006)	AML, MDS	5	白血病細胞由来DC	T細胞反応 (4 例)	1 年以上の CR (2 例)
Li (2006)	AML palliative	5	AML由来DC	PRAME特異的T細胞 (3 例)	CR (3 例) 5.5 ~ 13 カ月持続

を認め、1 例はSD (stable disease) であった⁵⁾。Van Tendelooらは、WT1 mRNAを電気穿孔法により導入したDCの投与によりAML患者の再発を防止できることを示した⁶⁾。この第1/2相試験で、AML10 例中 5 例に臨床効果を認め、3 例では効果が少なくとも3 年持続した。また、ワクチンに対する臨床効果とWT1 特異的CTLの出現の間に有意な相関を認めた。

白血病細胞由来のDCを用いたCML患者 10 例を対象とした第1/2相試験では、認容性があり、BCR-ABLのみならずPR1 に対するT細胞応答を認めた。しかし、免疫応答と臨床効果との相関は明らかではなかった。国内では、CML細胞由来のDCを自家移植後に投与し、腫瘍量の減少を認めたという藤井らの先駆的な報告がある。

2) 腫瘍細胞ワクチン

腫瘍細胞やライセートを用いたワクチンはHLA拘束がなく、広範なエピトープを提示できることが利点である。腫瘍細胞や細胞株にGM-

CSF (granulocyte/monocyte-colony stimulating factor) 遺伝子を導入し、ワクチンの一部として患者に投与する多くの臨床試験 (GVAXワクチン) が行われ、安全性とともに、造血器腫瘍でも奏効することが示された。BorrelloらはGVAXワクチン第2相試験において、AML患者 28 例を対象としてGVAX+放射線照射自己白血病細胞の投与を行い、さらにアフェレシスにより採取した抗原感作リンパ球を自家末梢血移植後に投与した。3 年無再発生存率は 61.8%, 全生存率は 73.4% で、対照群では、それぞれ 47.4%, 57.4% であり、GVAXワクチンとリンパ球輸注は臨床上有用であると考えられた⁷⁾。Husらは12 例のCLL (chronic lymphoid leukemia) 患者の自己腫瘍ライセートをパルスした樹状細胞とイディオタイプワクチンを併用した。5 例で 25% 以上の芽球の減少を認め、このうち 4 例でRHAMM, fibromodulin に対するCTLの出現を認めた。また、5 人全員で制御性T細胞の減少を認めた。HoらはGM-CSF 遺伝子を導入した照射自己白血病細胞によるワ

クチンの第1相臨床試験を行い、10例中9例に完全寛解を認め、2年全生存は56%であり、対照の21%に比較して有意に生存の延長を認めた。

3) 自然免疫を用いた免疫療法

NK (natural killer) 細胞, NKT (natural killer T) 細胞, $\gamma\delta$ T細胞などの自然免疫に属する細胞を用いた白血病治療では, RuggeriらがGVL効果が同種反応性NK細胞によって媒介されることを示し, 注目された⁸⁾。この現象はAMLに対するハプロ一致移植において最も顕著であるが, KIR (killer immunoglobulin-like receptor) ミスマッチの状況でドナーNK細胞が宿主の白血病に対する同種反応性を惹起し, 白血病の再発を減少させ, 移植成績が向上することを示した。また, ハプロ一致NK細胞を主として予後不良あるいは再発性AML患者に投与する臨床試験では, 一部の患者に奏効したという報告がある。

3. 免疫遺伝子治療

1) 自殺遺伝子導入T細胞を用いたドナーリンパ球輸注 (DLI)

DLI後のGVHDを選択的にコントロールすることを目的として, ドナーリンパ球にヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ (herpes simplex virus-thymidine kinase: HSV-TK) などの自殺遺伝子を導入する。GVHD発症時にはプロドラッグを投与して自殺機構を誘導し, 選択的に自殺遺伝子導入細胞を除去し, GVHDを抑制するものである。

これまでの臨床試験では安全性が確認され, 自殺遺伝子導入細胞輸注後に出現したGVHDは全例で制御された。ハイリスクAML患者を対象としてhaplo-HSCT後に自殺遺伝子導入T細胞を用いる第1/2相多施設臨床試験では, T細胞除去造血幹細胞移植1カ月後にHSV-TK遺伝子導入ドナーT細胞が投与された⁹⁾。急性あるいは慢性GVHDはそれぞれ10例と1例で, 自殺遺伝子の

誘導によってコントロールされた。HSV-TK自殺遺伝子治療では, TK蛋白に対する免疫反応が生じ, 効果が減弱することが問題点であり, 代わりにアポトーシス関連遺伝子を用いる方法が開発されている。

2) 腫瘍特異的T細胞受容体 (T cell receptor: TCR) 遺伝子導入T細胞を用いた養子免疫

DLIを含む白血病に対する養子免疫療法は, 大部分の場合, GVL効果は中等度であり, GVHDのリスクを伴うことが問題である。そのため, 遺伝子修飾された腫瘍特異的T細胞を用いた新規細胞療法に強い関心が持たれている。遺伝子導入の進歩によって, レトロウイルスやレンチウイルスベクターが開発され, 腫瘍特異的TCR遺伝子あるいはキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) を効率よく免疫効果細胞に導入することが可能になった。患者のT細胞に腫瘍特異的レセプターを発現するように改変し, 白血病細胞に発現する標的抗原に再標的化するため, GVHD関連の有害事象の潜在的リスクを最小限にすることができる。

造血器腫瘍を対象とした腫瘍特異的TCR遺伝子導入T細胞を用いた臨床試験の報告はまだないが, 癌患者を対象とした臨床試験はすでに報告されている。

NIHのRosenbergらのグループは, 進行期悪性黒色腫患者を対象として, MART-1 (melanoma antigen recognized by T cell-1) 特異的TCR遺伝子導入T細胞を輸注する臨床試験を施行した。17例中2例がPR (11.8%) となり, 1年以上末梢血中に存在し, 腫瘍抗原特異性を維持した¹⁰⁾。さらに, 高親和性MART-1 およびgp100 特異的TCRを導入した腫瘍特異的T細胞の臨床試験では, 36例中9例 (25%) にPR以上の奏効を認め, 効果は特異的T細胞の体内での存在期間に相関した。しかし, MART-1 とgp100 は正常メラノサイトにも発現しているため, 皮膚, 眼, 耳のメラノサイトに対する障害も認めた。有害事象は標的

トピックス

抗原の正常組織の分布とTCRの親和性のレベルによる。したがって、白血病抗原特異的なTCRを用いる場合には、正常造血細胞への影響を十分考慮しなければならない。

この方法は、抗原特異的な高親和性のTCR遺伝子をクローニングすることが困難であることに加えて、導入されたTCR α 鎖、 β 鎖と内因性 α 鎖、 β 鎖のペアリングのミスマッチが生じる可能性が理論的にあり、予想困難な、潜在的な自己免疫を誘発する可能性のあること、また、TCRのHLA拘束性のため、この技術が特定のHLAに限定されることなどが問題点として指摘されている。ミスペアリングを防止するため、 α 鎖、 β 鎖の間にシステイン残基を挿入する方法、内因性TCRをノックダウンする方法などの工夫が報告されている。岡本らはsmall hairpin-RNAを α 鎖、 β 鎖の間に挿入し、内因性TCRの発現を抑制することによって、ミスペアリングを防ぎ、導入TCR遺伝子の発現が増強することを示した¹¹⁾。安川らは、このベクターを用いてWT1、hTERT (human telomerase reverse transcriptase)、Aurakinaseなどに特異的なTCR遺伝子を発現する改変型T細胞を作成し、臨床応用を指向した機能解析を報告しており、今後の発展が大いに期待されている。

3) キメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入T細胞を用いた養子免疫

腫瘍特異性を高めた養子免疫療法として最近注目を集めているものがCARである。CARは免疫グロブリンの抗原結合部位をCD3 zeta鎖に結合した融合遺伝子を導入するもので、腫瘍抗原特異的なTCR遺伝子導入T細胞にはないいくつかの利点がある。1) HLA非拘束性のため、HLAに無関係に多くの患者に適用することができること、2) HLA分子の発現低下による腫瘍の免疫監視機構からの逃避を防止できること、3) CAR導入T細胞は、単クローン抗体が産生できる蛋白、炭水化物、糖脂質を含む広範な細胞表面抗原に対

して応用できることなどである。しかし、標的抗原が細胞表面抗原に限定されるという欠点がある。

CARは免疫グロブリンの抗原特異的な結合部位、膜貫通ドメインと細胞質内シグナルドメインから構成されている。第一世代のCARは、細胞質内シグナルドメインが単一のCD3zeta鎖のみから構成されているが、第二世代のCARはT細胞共刺激シグナルドメイン (CD28, 4-1BB, OX40 など) の付加的な細胞質内シグナルドメインが挿入されており、活性化シグナルが効率よく伝達される。さらに、第三世代のCARでは、共刺激シグナルドメインが2個挿入されている (図2)。

CAR導入T細胞の臨床効果は、最初にKochenderferらによって2010年に報告された¹²⁾。再発難治性の濾胞性悪性リンパ腫患者を対象としてB細胞腫瘍に広範に発現しているCD19分子を標的としたCD19-CAR遺伝子導入T細胞をエンドキサンとフルダラビンを併用した免疫抑制後にIL2とともに投与した。Good PRが得られ、32週間効果が持続した。2011年にはPorterらが治療抵抗性のCLLに対しCD137共刺激分子遺伝子を組み込み、エンドキサンとペントスタチンを併用して投与した¹³⁾。また、Brentjensらは難治性CLLあるいは再発治療抵抗性B-ALL患者10例を対象としてCD19-CD28第二世代のCARを用いてエンドキサンによるリンパ球除去後投与した。腫瘍局所への集積がみられ、1例で腫大リンパ節の有意な縮小を認め、2例にSDを認めた¹⁴⁾。

造血器腫瘍に対する他のCARの試みとして、Lees Yらは骨髄腫やAMLに対しcarbohydrate抗原を標的としたCAR導入T細胞の*in vitro*および*in vivo*細胞障害活性を示した。また、CD28, OX40共刺激分子を組み込んだ第二世代のCD33-CARを活性化リンパ球に導入し、白血病細胞に対する細胞増殖、遊走能、細胞障害活性やサイトカイン産生の増強が報告された。このほかには、CLLやマントル細胞リンパ種に発現している

(a) 腫瘍特異的 TCR 発現 T 細胞

(b) CAR 発現 T 細胞

図 2. 腫瘍特異的TCRあるいはCAR発現T細胞による腫瘍細胞の認識

receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 に対するCAR, B細胞腫瘍に発現しているCD23を標的とするCD23-CARなどによる細胞障害活性の報告がある。

もちろん、免疫活性、体内での持続、増殖、導入T細胞の局在などの最適化が中心課題だが、安全性も重要であり、副作用が発生した時には急速に除去しなければならない。そのため、CARベクターに自殺遺伝子を導入し、CAR導入細胞を急速に除去する方法、ウイルス特異的リンパ球に導入する方法などが開発されている。

CARを用いたアプローチにはまだ多くの課題があるが、最近の進歩は目覚ましく、自治医大から、第2世代のCD19-CARに関する前臨床研究、信州大学からトランスポゾンを用いたCARの報告があり、国内でもCARを用いた免疫遺伝子治療の臨床応用に向けてさらなる開発が進行している。

おわりに

細胞性免疫療法の課題としては、がんの免疫逃避機序の克服と免疫抑制環境の是正などがあげられる。特に腫瘍局所における免疫抑制を克服することが重要であることが最近明らかになってきた。これに対して、制御性T細胞の除去・不活化、抑制性受容体とリガンドの結合のブロック、抑制性サイトカインの除去などが検討されている。最近、抗cytotoxic T-lymphocyte antigen 4抗体 (Ipilimumab)、抗programed death (PD)-1抗体、抗PD-ligand1抗体を用いた臨床試験での有効性が示され、注目を浴びた。また、Rosenbergらは、大量のエンドキサンと全身放射線照射による強力な免疫抑制後、腫瘍浸潤リンパ球を投与することによって、治療抵抗性進行期のメラノーマ患者を対象として70%以上の驚異的な腫瘍退縮効果を認めた。したがって、免疫抑制環

トピックス

境を改善することにより，腫瘍特異的免疫療法の効果を改善する可能性があることが示唆され，大いに注目されている。

免疫療法の最大の特徴は，特異性が高いため有害事象の頻度，重症度が低く，化学療法や放射線療法に耐性となった症例に対しても効果が期待できる。また，免疫学的記憶によって比較的長期にわたって抗腫瘍効果が持続し，再発抑制，治癒につながる可能性がある。造血器腫瘍に対する細胞性免疫療法には多くの課題があるが，それらを一つずつ克服し，造血器腫瘍に対する治療の地位が確実なものになることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Kolb HJ: Management of relapse after hematopoietic cell transplantation. Thomas ED, et al, eds. Hematopoietic cell transplantation, Backwell Science, Oxford, UK, 1999, 929-936.
- 2) Warren EH, et al: Therapy of relapsed leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation with T cells specific for minor histocompatibility antigens. Blood 115: 3869-3878, 2010.
- 3) Kapp M, et al: CD8+ T-cell response to tumor-associated antigens correlate with superior relapse-free survival after allo-SCT. Bone marrow Transplant 43: 399-410, 2009.
- 4) Oka Y, et al: Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. Proc Natl Acad Sci USA 101: 13885-13890, 2004.
- 5) Kitawaki, et al: 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. Br J Haematol 153: 796-799, 2011.
- 6) Van Tendeloo VF, et al: Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. Proc Natl Acad Sci USA 107: 13824-13829, 2010.
- 7) Borrelo IM, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-secreting cellular immunotherapy in combination with autologous stem cell transplantation (ASCT) as postremission therapy for acute myeloid leukemia (AML). Blood 114: 1736-1745, 2009.
- 8) Ruggeri L, et al: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. Science 295: 2097-2100, 2002.
- 9) Ciceri F, et al: Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. Lancet Oncol 10: 489-500, 2009.
- 10) Morgan RA, et al: Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science 314: 126-129, 2006.
- 11) Okamoto S, et al: Improved expression and reactivity of transduced tumor-specific TCRs in human lymphocytes by specific silencing of endogenous TCR. Cancer Res 69: 9003-9011, 2009.
- 12) Kochenderfer JN, et al: Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma on patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. Blood 116: 4099-4102, 2010.
- 13) Porter DL, et al: Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 365: 725-733, 2011.
- 14) Brentjens RJ, et al: Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. Blood 118: 4817-4828, 2011.