

NK 細胞療法の基礎と展望

今井 千速

I 緒 言

抗がん剤治療に抵抗して再発・進行する腫瘍に対し、新たな治療手段の開発は急務である。急性リンパ性白血病（ALL）の化学療法は目覚ましい進歩を遂げてきたが、現在も小児患者の約20%、成人患者の半数以上が再発する。再発性／難治性の白血病・リンパ腫に対する根治的治療として造血幹細胞移植が行われているが、移植後の再発率は低くなく、移植前処置に伴う晩期障害やGVHDを中心とする移植合併症も大きな問題である。神経芽腫や横紋筋肉腫などの小児固形腫瘍に至っては、特に進行例に対する治療成績は必ずしも十分とは言えない状況である。化学療法抵抗性の腫瘍に対して、既存の抗がん剤を中心とする治療開発は限界に達しつつあり、新たな治療戦略が求められている。

本稿では、Natural Killer（NK）細胞の臨床応用について過去と現状を述べ、ヒトNK細胞の体外増幅法と遺伝子改変技術を含め、新たな治療としての同種NK細胞療法について論じたい。

II NK 細胞とは

NK細胞はヒト末梢血リンパ球分画の5-20%を構成し、自然免疫（innate immunity）の一部として重要な役割を果たしている。NK細胞はCD56⁺CD3⁻分画としてT細胞と区別され、そのうちのほぼ9割がCD16を表出する。一部

（30～40%）がCD8を表出するが、T細胞と比較すると発現レベルが明らかに低いことが特徴である。NK細胞は、ウイルス感染細胞や腫瘍化細胞に対する直接の細胞障害活性のほか、IFN- γ 、GM-CSF、TNF- α などのサイトカイン産生、Fc γ RIII（CD16）を介したantibody-dependent cellular cytotoxicity（ADCC）活性などの機能を発揮し、発症早期の生体防御を司るとされる。T細胞、B細胞と異なり、抗原特異的レセプター（T細胞レセプターあるいは免疫グロブリン）の遺伝子再構成を欠く。

NK細胞は、HLAクラスI抗原あるいはHLAクラスI様分子などを認識するNK細胞受容体群により制御されている。その活性化機構の特徴として、抑制性シグナルを伝達するレセプター（e.g. Killer Immunoglobulin-like receptor〔KIR〕family, NKG2A など）と、活性化シグナルを伝達するレセプター（e.g. NKG2D, NKp46, NKp44, NKp30, 2B4, DNAM-1 など）の強弱のバランスにより、活性化（攻撃）するか否かが決定されると考えられており¹⁾、T細胞がT細胞受容体により抗原（ペプチド）を特異的に認識するのとは大きく異なる（図1）。代表的な抑制性レセプターであるKIR2DL1（CD158a）、KIR2DL2/3（CD158b1/b2）はそれぞれHLA-Cw4関連アリル、HLA-Cw3関連アリルを認識し、自己HLAによりブロックされ、自己細胞に対しTolerantとなると考えられている。これに対し、HLA発現を失った（あるいは低発現の）腫瘍細胞や、KIRリガンド不一致の同種細胞（例えば同種造

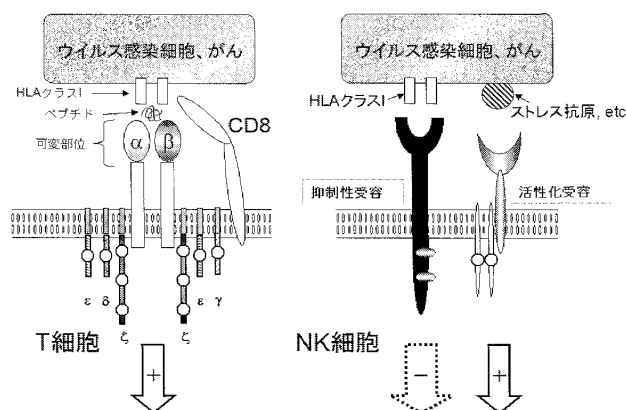


図1 NK細胞受容体群によるNK細胞活性化のコントロール

T細胞では抗原特異的受容体により標的細胞を認識するが、NK細胞では、抑制性受容体群と活性化受容体群によるそれぞれのシグナルの多寡のバランスにより、活性化（攻撃）するか否かが決定される。

血幹細胞移植における白血病細胞）に対しては活性化し、細胞障害活性を発揮する。ただし、非造血組織移植、例えば皮膚グラフトや、In vitro 培養線維芽細胞に対しては、仮に KIR リガンド不一致であっても基本的に細胞障害活性を生じにくい。活性化シグナルを伝達するリガンド発現の組織分布の差によると考えられる。

Ⅲ がん臨床におけるNK細胞

NK細胞は、T細胞と異なり前感作なしで腫瘍細胞に対する強力な障害活性を発揮し得ることから、メラノーマ、腎細胞がん、白血病、リンパ腫、大腸がんなどの難治性悪性腫瘍への臨床応用が期待されてきた。

1980年代初めにインターロイキン-2 (IL-2) によるヒト末梢血リンパ球の抗腫瘍細胞活性の亢進が報告されると、数年後にはその臨床応用が開始された²⁾。IL-2によって誘導されたヒトリンパ球は Lymphokine-activated killer (LAK) 細胞と呼ばれ、当初は独立した phenotype と考えられた時期もあったようであるが、最終的にはその活性は主にNK細胞によって担われており、特定の細胞亜分類というよりはIL-2により誘導される‘機能的変化’と考えられるようになった。担がん患者の *in vivo* での自己LAK細胞誘導

(NK細胞活性亢進)を狙った大量IL-2投与や、体外増幅自己LAK細胞+IL-2全身投与が臨床試験として行われたが、大量IL-2投与はcapillary leak syndromeなどの重度副作用により高頻度で中断・減量を余儀なくされただけでなく、残念ながら目覚しい臨床効果は得られず自己LAK細胞の臨床応用は頓挫した。

2000年以降、KIRを中心としたNK細胞の活性化制御機構が急速に解明されるとともに、同種NK細胞を利用した抗がん治療は再び注目を集めている。造血幹細胞移植における同種NK細胞のアロ反応性 (Graft versus Leukemia effect: GvL 効果) の存在について、2002年にイタリア・ペルージャ大学のRuggeriとVelardiらのグループが報告して以来³⁾、造血器腫瘍に加え腎細胞がんなどの固形腫瘍も含め、同種NK細胞のがん治療への応用が模索されるようになった。Ruggeriらは、白血病、特に急性骨髄性白血病 (AML) に対するHLAハプロ一致移植において、ドナーNK細胞によるアロ反応性を報告した^{3,4)}。KIRリガンドミスマッチがある群、すなわち理論上KIRによる抑制が働かないドナー/レシピエントの組み合わせにおいて、有意な再発の低下を示したのである。後年、臍帯血移植 (CBT) においても同様に、KIRリガンドミスマッチ群におけるAMLの再発リスクの低下が観察されている⁵⁾。尚、ALLにおいては、ハプロ移植、臍帯血移植のいずれにおいてもKIRリガンドミスマッチによる再発リスクの低下は認められなかった。一方、非血縁者間骨髄移植 (UBMT) におけるNK細胞のアロ反応性による臨床効果については controversial であり、徹底したT細胞除去と予防的免疫抑制剤を一切排除したハプロ移植、あるいはもともと幼若な naïve T細胞に占められる CBT と比較すると、T細胞による強力なアロ反応性が前面に出る UBMT においては、相対的に強力な免疫抑制などの効果もあり、NK細胞によるアロ反応性はマスクされてしまうのかもしれない。

NK細胞によるアロ反応性は、これまで主にドナーおよびレシピエントにおけるKIRリガンド

(すなわち HLA-Cw, HLA-Bw4, HLA-A の一部) の不一致により推定されてきた ('missing self' model)^{3,4)}。一方, KIR 受容体遺伝子の有無や KIR の細胞表面発現も考慮に入れた KIR レセプター・リガンド不一致によるアロ反応性の推測法も提唱されている ('receptor-ligand' model あるいは 'missing ligand' model)⁶⁾。近年ではさらに, KIR 遺伝子ハプロタイプ B を持つドナーにおける白血病の移植成績の有意な向上も報告されている⁷⁾。しかしながら, 実臨床では KIR 遺伝子の有無やハプロタイプの判定は容易には行えず, NK 細胞における KIR レパトア解析も CBT や UBMT において事前に行うことは現状では不可能であることから, 当面は KIR リガンド不一致の有無 ('missing self' model) が中心的に用いられるものと推測される。今後, 簡便で安価な KIR タイピング法の普及が望まれる。

近年米国では, 腎細胞がんや AML を対象に, 造血幹細胞移植を伴わずにハプロ一致血縁ドナー由来の IL-2 活性化 NK 細胞を投与する第 I 相臨床試験が行われ, 比較的良好な短期成績が報告されており⁸⁾, NK 細胞療法のさらなる適用拡大の方向性が示されている。

IV NK 細胞を利用した細胞療法: 可能性とその障壁

1. 十分量の NK 細胞の調整: NK 細胞の体外増幅

一方, NK 細胞のがん治療への応用にはいくつかの障壁が存在する。まず, ヒト体内で十分な effector: target ratio を確保するためには大量の NK 細胞の輸注が必要と考えられるが, NK 細胞が末梢血リンパ球に占める割合は 5-20% と低く, 健常者からのアフェレーシスによっても十分量の NK 細胞を得ることは必ずしも容易ではない。実際に, 前述の Miller らによる同種 NK 細胞療法の臨床試験においては, 同種 NK 細胞の調整にマグネットソーティングによる CD3 除去と引き続く IL-2 添加短期培養による活性化が行われたが, 純化細胞の量・質ともに十分とは言えず B 細胞や単球の大量の混入が起こり (単球 25%

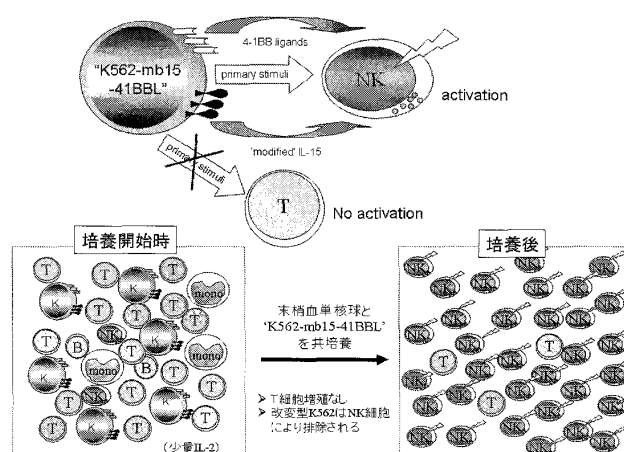


図2 NK 細胞の体外増幅

modified IL-15 と 4-1BB リガンドを発現する K562 (K562-mb15-41BBL) を末梢血単核球 (非純化) と少量 IL-2 (10U/mL) の存在下で共培養すると, 同時に存在する T 細胞はほとんど増殖せず, 2~4 週間の培養により高純度の NK 細胞が得られる。NK 細胞の増幅能には個人差が大きいものの, 増幅 1 週間後に CD3 除去処理を行えば全例で 99% 以上の純度の活性化 NK 細胞の調製が可能である。

±1.6%, B 細胞 19% ±2.0%), NK 細胞輸注後に寛解が得られた化学療法不応性 AML において NK ドナー由来の B 細胞性リンパ増殖症 (B-LPD) による死亡事例が発生している⁸⁾。

NK 細胞は従来体外増幅が困難とされてきた。そのため, 簡便で効率的な NK 細胞の体外増幅法の開発が研究対象となってきた。筆者らは, 造血幹細胞移植後の患者への応用を意識し, T 細胞への活性化刺激を最小限に, かつ NK 細胞の最大限の体外増幅・活性化が得られる方法を開発した (US Patent No.7435596)⁹⁾。この方法では K562 細胞株をプラットフォームに用い, この細胞に 4-1BB リガンドと modified IL-15 (membrane-bound form) を発現させた。K562 細胞株は HLA-Class I, II とともに発現がなく, きわめて NK 細胞感受性が高いことから NK 細胞活性の測定に用いられている。HLA 発現を欠いていることから理論上 T 細胞のターゲットにはなり得ないため, この細胞株を用いることにより, 従来の LAK 細胞や活性化 NK 細胞に用いられてきた大量サイトカインや抗 CD3 抗体などと根本的に異なり, NK 細胞のみに primary stimuli を伝

達することが可能となった (図 2). 同種 NK 細胞によるがん治療を考える上で, GvHD や B-LPD の発症を予防するには, T 細胞や B 細胞の混入と活性化を防止することは大変意義深いと考えている. このシステムを用いた同種 NK 細胞療法の臨床試験が St. Jude 小児病院で開始されている.

CBT においては, ドナー由来の血液を移植後に入手することは原則不可能であるため, 移植後再発の治療あるいは再発予防強化にドナーリンパ球 (NK 細胞) を利用することはできない. 臍帯血の一部からの NK 細胞増幅や, 生着早期の患者血液からのドナー由来 NK 細胞の体外増幅などにより, CBT 後のドナー NK 細胞療法 (NK-DLI) も可能となるかもしれない.

2. KIR リガンド不一致にかかわらず NK 細胞に抵抗する腫瘍細胞

前述のように, KIR リガンドミスマッチによっても ALL に対しては NK 細胞による GvL 効果は認められていない^{3,5)}. ALL においては活性化受容体群リガンドの発現が低いことが示唆される. 我々の開発した方法により, レトロウイルスベクターによる高効率の遺伝子導入も可能となった. CD19 抗原に特異的に結合し細胞活性化を生じる人工的キメラ型受容体遺伝子 (図 3)¹⁰⁾ を NK 細胞に導入したところ, ALL の本質的な NK 細胞抵抗性は容易に克服された (図 4)⁹⁾.

また, 腫瘍細胞における活性化受容体リガンドの低発現に起因する NK 細胞抵抗性は, 薬物によるリガンド発現の誘導などによっても克服可能であることが示されている. 当初肝細胞がんにおいてヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤による NKG2D リガンド MICA の発現誘導と NK 抵抗性の克服が示されると, AML 細胞をはじめとする種々の腫瘍細胞における同様の効果が報告されている¹¹⁾. HDAC 阻害剤として検討されている薬物には, 小児の実臨床で長年使用されているバルプロ酸ナトリウムも含まれており, NK 細胞療法との併用も期待される.

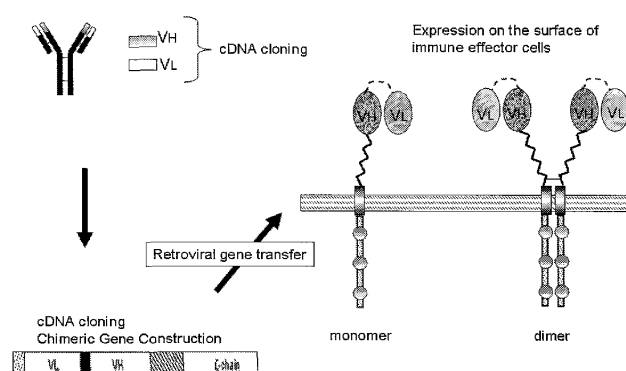


図 3 人工的キメラ型受容体

B 細胞性腫瘍に高い発現が認められる CD19 は細胞療法の理想的な標的である. CD19 特異的モノクローナル抗体産生ハイブリドーマからクローニングした抗原結合部位 (可変部位 VH および VL) を受容体作製に利用する. 抗原結合部位、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内シグナルドメインの cDNA をつなぎ人工的受容体遺伝子を作製し, レトロウイルスベクターにより免疫担当細胞 (NK 細胞, T 細胞など) に遺伝子導入する.

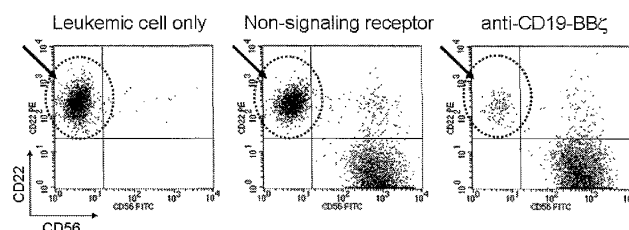


図 4 抗 CD19 キメラ型受容体遺伝子を導入したヒト NK 細胞の ALL に対する細胞障害活性

K562-mb15-41BBL により活性化した NK 細胞に, 抗 CD19 キメラ型受容体を遺伝子導入した. 受容体は細胞表面に高発現し, 有効なシグナルドメインを有するキメラ型受容体遺伝子を導入した NK 細胞 (anti-CD19-BBz) は, すべての KIR リガンド (2DL1, 2DL2/3, 3DL1, 3DL2 に対するリガンド) を発現する NK 細胞高度耐性 ALL 細胞株を殺傷した (E/T 比 2:1, anti-CD19-BBz の細胞障害活性 90%).

3. KIR リガンド不一致が得られないレシピエント

欧米では, 主要な抑制性 KIR のリガンドである Cw3, Cw4, Bw4 の全てを有する者が全体の 30% 程度とされており, このような患者では KIR2DL2 のリガンドである A3/A11 のミスマッチ以外に KIR リガンド不適合とならないため, 現実には KIR リガンド不適合ドナーを選択する

ことは極めて困難である。一方で本邦の骨髄バンクのデータによれば、日本人では Cw3/Cw4 が 13.4% と相対的に少なく、Cw3/Cw3 の割合が 85% と高い¹²⁾。そのため血縁者間ハプロ一致移植などにおいて KIR リガンド不適合ドナーが得られるチャンスは低い。

KIR2DL1, 2DL2, 2DL3 のすべてに対して、リガンドとの結合をブロックする抗体 IPH2101 (1-7F9) が開発された¹³⁾。IPH2101 はヒト NK 細胞および $\gamma\delta$ ・T 細胞に特異的に反応し、NK 細胞に IPH2101 を添加すると、KIR リガンド適合の標的細胞に対する細胞障害活性が増強された。2009 年に発表された Phase I 臨床試験結果によると、忍容性は良好で dose-limiting toxicity は認められず、ヒト *in vivo* における NK 細胞の活性化も観察されている¹⁴⁾。この抗体の併用により、KIR リガンド不一致が得られないレシピエントにおいて、KIR リガンドミスマッチ NK 細胞療法（あるいは造血幹細胞移植）と同等の効果が得られる可能性があり、Phase II 以降のデータが待たれるところである。

4. 体外増幅 NK 細胞の問題点：輸注後の NK 細胞のアポトーシス

現状ではリンパ球の体外増幅には IL-2 をはじめとするサイトカインが必須であることから、増幅 NK 細胞の患者への投与時には cytokine-withdrawal に伴うアポトーシスが問題となり得る。また、NK 細胞では T 細胞のような clonal expansion は生じず、がん細胞を障害後には原則として activation-induced cell death (AICD) に陥ると考えられる。Miller らの同種 NK 細胞療法において、投与後の NK 細胞の患者体内での存続は臨床効果と相関することが示唆されている⁸⁾。すなわち、上述のような NK 細胞のアポトーシスを抑制することは、輸注 NK 細胞の患者体内での生存につながり、ひいては治療効果の向上へとつながる可能性がある。NK 細胞へのサイトカイン遺伝子の導入は長らく NK リンパ腫細胞株 (NK-92 など) を用いて検討されてきたが、筆者は、ヒト primary NK 細胞に IL-2 遺伝子を導入

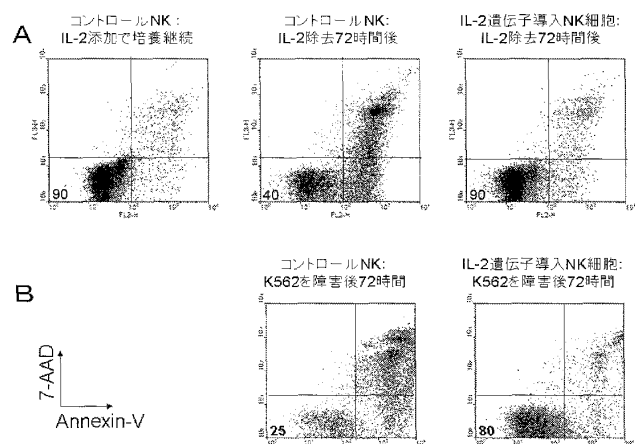


図5 IL-2 遺伝子導入によるヒト NK 細胞のアポトーシス抑制

IL-2 遺伝子を導入したNK細胞では、培養液からの IL-2 除去により誘発されるアポトーシス (A)、K562 障害後の activation-induced cell death (B) のいずれも抑制した。

することによる AICD 抑制およびサイトカイン除去後のアポトーシス抑制を認めている (unpublished data, 図5)。IL-2 の過度の産生分泌は、過去に行われたリコンビナント IL-2 の大量投与と同様の毒性を惹起する危険を有するが、IL-2 遺伝子導入 NK 細胞から分泌される IL-2 量は、現在臨床的に用いられている IL-2 投与量 (70 万～250 万単位/日) と比べて 100 分の 1 程度であることから、一定の安全性は担保されるものと予想される。

5. 小児固形腫瘍に対して

固形腫瘍に対して同種 NK 細胞療法が奏功するための条件として、腫瘍が「微小残存病変」の状態であること、腫瘍細胞が NK 細胞に感受性があることが必要である。NK 細胞に対する高感受性には、HLA の発現を失っているか低発現である、HLA 発現が保持されている場合には KIR リガンド不一致であることが必要と考えられる。

小児固形腫瘍においては、神経芽腫、Ewing 肉腫などが NK 細胞に対して感受性とされている。神経芽腫においては、細胞株における解析だけでなく、骨髓浸潤例の新鮮検体による検討でも HLA 発現の欠損が認められている¹⁵⁾。近年、進

行神経芽腫患者に対して、「腫瘍細胞の混入のないグラフト」を得るためだけでなく免疫学的効果を期待した、前処置を減弱した同種移植 (RIST) の報告も散見されるようになってきている (第 35 回欧州骨髓移植学会 abstract #267, #611, #785, 2009 年). また Ewing 肉腫症例の検討でも 79% において HLA クラス I 抗原の発現の欠損あるいは減弱が示されている¹⁶⁾. HLA クラス I 抗原の欠損/減弱は、これらの腫瘍が NK 細胞による細胞障害に感受性であることを示唆するが、今のところ実際の臨床上のデータは乏しい. 一方、横紋筋肉腫などにおいても同種移植による Graft vs Tumor 効果の存在を示唆する症例報告が少数認められるものの¹⁷⁾, in vitro のデータさえも乏しいのが現状であり、この領域における研究の進展が望まれる.

Ganglioside-2 (GD2) は神経芽腫、メラノーマ、骨肉腫などの悪性腫瘍に高発現する一方で、正常細胞では神経提由来組織 (末梢神経、皮膚メラノサイトなど) に発現が限定されており、この分子に対する標的療法に期待がもたれている. キメラ型抗 GD2 抗体 ch14.18 の抗腫瘍効果における補体活性化の役割は少なく、ADCC が重要であると判明しており¹⁸⁾, すでに臨床で広く用いられている抗 CD20 抗体 Rituximab の主要な作用機序とは異なる. 神経芽腫に対する ch14.18 の Phase III 臨床試験において、自家末梢血幹細胞救済大量化学療法後治療に、13-cis レチノイン酸 (RA) に加えて ch14.18, GM-CSF, IL-2 が併用される免疫療法アームは、RA 単独の標準アームと比較し約 20% の EFS 向上が得られたと報告された¹⁹⁾. 1990 年代の臨床試験では ADCC 活性の担い手として単球・マクロファージ系の活性化を目的に GM-CSF のみが併用されていたが、IL-2 を追加した本試験で高い効果が得られたことは、この抗体治療において NK 細胞の占める役割が大きいことを示唆する. 今後はヒト末梢血純化 NK 細胞や体外増幅 NK 細胞を用いた新たな細胞療法との組み合わせも期待される.

V 今後の展望

自己 NK 細胞を用いたがん治療に替わり、同種 NK 細胞を用いた新規戦略が造血器腫瘍を中心に盛んに研究され、一部は臨床試験に進んでいる. 今後は固形腫瘍の同種移植 (あるいは NK 細胞療法) における KIR リガンドミスマッチの臨床意義も検討されるべき課題と考えられる. 固形腫瘍における HLA 発現の欠損・減弱は NK 細胞療法の良い標的となり得るが、一部の腫瘍では NK 細胞の分泌する IFN- γ で HLA 発現の回復が生じることにより、NK 細胞から認識されにくくなるというジレンマも想定される. より有効であるためには、必ずしも NK 細胞療法単独での治療開発を目指すのではなく、従来の抗がん剤治療や抗体療法、NK 細胞受容体リガンドを誘導するための薬物療法、あるいは細胞障害性 T 細胞による細胞療法などの多様な治療との併用による相乗効果についても検討していく必要があると思われる.

文 献

- 1) Moretta L, et al. Surface NK receptors and their ligands on tumor cells. *Semin Immunol.* 2006 18 (3) : 151-8
- 2) Rosenberg SA, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1985 313(23) : 1485-92
- 3) Ruggeri L, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002 295 (5562) : 2097-100.
- 4) Ruggeri L, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood.* 2007 110(1) : 433-40
- 5) Willemze R, et al. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia. *Leukemia.* 2009 23(3) : 492-500.

- 6) Leung W, et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol.* 2004 172 (1) : 644-50
- 7) Cooley S, et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2009 113(3) : 726-32
- 8) Miller JS, et al. Successful adoptive transfer and *in vivo* expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood.* 2005 105(8) : 3051-7
- 9) Imai C, et al. Genetic modification of primary natural killer cells overcomes inhibitory signals and induces specific killing of leukemic cells. *Blood.* 2005 106(1) : 376-83
- 10) Imai C, et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2004 18(4) : 676-84
- 11) Diermayr S, et al. NKG2D ligand expression in AML increases in response to HDAC inhibitor valproic acid and contributes to allorecognition by NK-cell lines with single KIR-HLA class I specificities. *Blood.* 2008 111(3) : 1428-36
- 12) Yabe T, et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14 : 75-87, 2008
- 13) Romagne F, et al. Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. *Blood* 114 : 2667-77, 2009
- 14) Vey N, et al. A Phase I Study of the Anti-Natural Killer Inhibitory Receptor (KIR) Monoclonal Antibody(1-7F9, IPH2101) in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): Clinical and Immunological Effects of a Single Dose Followed by Repeated Dosing. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114 : 632, 2009
- 15) Castriconi R, et al. Natural killer cell-mediated killing of freshly isolated neuroblastoma cells: critical role of DNAX accessory molecule-1-poliovirus receptor interaction. *Cancer Res.* 2004 64(24) : 9180-4
- 16) Berghuis D, et al. Reduced human leukocyte antigen expression in advanced-stage Ewing sarcoma: implications for immune recognition. *J Pathol.* 2009 218(2) : 222-31
- 17) Pérez-Martínez A, et al. KIR-HLA receptor-ligand mismatch associated with a graft-versus-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric metastatic solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 53(1) : 120-4
- 18) Imai M, et al. Complement-mediated mechanisms in anti-GD2 monoclonal antibody therapy of murine metastatic cancer. *Cancer Res* 65 : 10562-8, 2005
- 19) Yu AL, et al. A phase III randomized trial of the chimeric anti-GD2 antibody ch14.18 with GM-CSF and IL2 as immunotherapy following dose intensive chemotherapy for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group(COG) study ANBL0032. *J Clin Oncol* 27 : 15s, 2009 (suppl; abstr 10067z)