

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10190

研究課題名(和文)膵臓癌とその微小環境分子群との相互作用による腫瘍免疫システムへの包括的影響の解明

研究課題名(英文)Comprehensive influence on tumor immune system by interaction between pancreatic cancer and molecules of tumor microenvironment.

研究代表者

長井 一浩 (NAGAI, Kazuhiro)

長崎大学・病院(医学系)・講師

研究者番号：30304942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：膵臓癌組織とその微小環境に浸潤する免疫細胞群がもたらす腫瘍免疫システムへの包括的影響を解明することを目的として、樹状細胞免疫(DC)療法の臨床試験と連動する膵臓癌患者より摘出した膵臓癌組織および末梢血試料を用い、各種免疫関連分子の発現解析を実施した。その結果、癌微小環境におけるCD163陽性M2マクロファージやCD66b陽性顆粒球の浸潤が予後不良と、CD20陽性B細胞浸潤が予後良好と高い相関関係がある事が明らかとなった。また、末梢血の好中球/リンパ球比率、血清IL-6値濃度は予後不良マーカーであった。今回の予後関連バイオマーカーの発見は、新規の複合的癌免疫療法の開発へ繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)： To elucidate the comprehensive influence on pancreatic cancer tissue and various type of immune cells infiltrating tumor microenvironment to tumor-specific immune system, we analyzed the expression of various tumor immunity-related molecules in pancreatic cancer tissue and peripheral blood sample which were obtained from patients with pancreatic cancer undergoing clinical trials of dendritic cell-based immunotherapy.

As a result, it was revealed that there is a significantly high correlation between infiltration of CD163 positive M2 macrophages and CD66b positive granulocytes in cancer microenvironment with poor prognosis and CD20 positive B cell infiltration as good prognosis. Peripheral blood neutrophil / lymphocyte ratio and serum IL-6 level were also poor prognostic markers. The discovery of this prognosis-associated biomarker may lead to the development of a new composite cancer immunotherapy.

研究分野：腫瘍免疫学、血液学、腫瘍医学

キーワード：腫瘍免疫 膵臓癌 腫瘍微小環境 バイオマーカー 樹状細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年の免疫生物学の進歩により、癌の発生や進展における免疫システムの役割が分子レベルで明らかにされつつある。特に、担癌状態における抗腫瘍性の自然免疫および獲得免疫に対する抑制メカニズムの解明は目覚ましく、いわゆる免疫チェックポイント機構の発見は、癌に対する免疫療法の開発研究にとって重要な意義を持つ事は論を待たない。

(2) 今日でもなお極めて予後不良である膵臓癌においても、その集学的治療戦略の一角に免疫療法が重要な位置を占め得る可能性が示唆される。われわれは、膵臓癌でも高発現する WT1 (Wilms' Tumor Gene 1) 蛋白の人工抗原である WT1 ペプチドを抗原とする樹状細胞 (Dendritic cell; DC) 免疫療法を実施した進行膵臓癌症例 255 症例の後方視解析を実施し、DC 投与 24~48 時間後に生じた遅延型過敏反応 (delayed type hypersensitivity: DTH) が独立した生存期間中央値に関連する予後因子であることを明らかにした。

(3) 一方で、DC 療法の抗腫瘍効果は依然限定的であり、その要因として、担癌状態における抗腫瘍性免疫の抑制状態の影響が大きいと予想されるものの、その詳細は不明である。われわれは、先行して進めている膵臓癌切除可能症例における DC 免疫療法の術後アジュバント療法としての意義を明らかにするための臨床試験と連動して、癌組織をはじめとする臨床検体を用い、膵臓癌を対象とした腫瘍免疫システムの詳細な免疫生物学的病態解析を行う研究計画を企画した。

2. 研究の目的

膵臓癌組織とその微小環境に浸潤する免疫細胞群の相互作用がもたらす、獲得免疫システムへの包括的影響を解明する。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

2012 年 1 月から 2017 年 12 月の期間、研究者所属医療機関 (長崎大学病院、信州大学病院) において診断、診療を受けた膵臓癌患者を対象とした。組織型分類は、日本膵臓学会の「膵癌取扱い規約」(2009 年 7 月第 6 版) の組織分類に従った。ステージ III または IV の治療適応で上述の臨床試験登録症例も含まれた。

(2) WT1 パルス DC 免疫療法

患者よりアフエレーシスによる末梢血単核球を採取し、これを原料として CGMP 基準に準拠した細胞調製施設 (Cell Processing Facility; CPF) において DC を調製した。単核球を 1×10^7 cells/mL で DC 用無血清培地を用いて調整し、培養皿上で 37°C、24 時間静

置した。その後、非付着性細胞を吸引除去し、付着細胞 (単球分画) を DC 前駆細胞として用いた。

50ng/mL GM-CSF、50ng/mL Interleukin-4 (IL-4) 存在下で 5 日間培養する事により未熟樹状細胞を誘導した後、細胞を約 3×10^6 /mL の濃度で、5ng/mL GM-CSF、5ng/mL IL-4、10mg/mL OK-432、50ng/mL PGE2 を添加し、24 時間培養し成熟 DC とした。成熟 DC を回収後、10% DMSO、2% アルブミン含有樹状細胞用無血清培地中で 1×10^7 cells/mL・バイアルで液体窒素下に凍結保存した。DC の表面形質を確認するため、フローサイトメータを用いて CD11c、CD14、CD86、HLA-DR の発現状況を確認し、CD11c+CD14-CD86+/HLA-DR+: 90%以上 (生細胞中)、生細胞率 80%以上を出荷基準とした。

人工抗原ペプチド DC 療法として、該当患者の HLA タイピング結果と適合するペプチド抗原 (HLA-A*2404 拘束性 WT1 ペプチド、HLA-A*0201 拘束性 WT1 ペプチド、HLA-DRB*0405 拘束性 WT1 ペプチド) と共に一定時間インキュベートし、1 回投与あたり $1 \sim 4 \times 10^7$ 個の DC を両腋窩及び両鼠蹊部の 4 か所に、2 週間に 1 回、標準的には 7 回皮内注射した。アジュバント療法として OK-432 を 0.5~2.0KE の量、紅斑、発熱、アレルギー反応を観察し適宜増減しながら同様に皮内投与した。

臨床的效果として手術非実施例に対しては全生存率及び病変の縮小効果を固形癌の治療効果判定のための RECIST ガイドライン (Ver 1.1) を用いて評価した。また、手術実施症例では全生存率を評価した。安全性に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; ver 4.0) を用いて評価した。

(3) 免疫組織学的検討

手術摘出膵臓癌標本に対する免疫組織学的検討は、以下のタンパク発現について実施した。すなわち腫瘍細胞の表現型として、WT1、HLA-ABC、PD-L1、TAP1 (transporter associated with antigen processing 1) を、腫瘍微小環境の各種免疫細胞等の解析のために PD-1、CD3、CD4、CD8、FOXP3、CD66b、CD68、CD163 等の発現を解析した。判定は、陽性細胞が 20%未満を陰性、20~50%陽性の場合に 1+、50~75%陽性の場合に 2+、75%以上の場合に 3+と定めた。

(4) WT1 特異的細胞傷害性 T リンパ球の評価

テトラマー解析: PBMC を WT1-tetramer (株式会社医学生物学研究所: MBL、愛知)、抗 CD8a 抗体及び抗 DC3e抗体で標識・染色し、フローサイトメトリーにより DC3e+細胞に対する CD8+/WT1-tetramer+細胞の割合を解析した。ELISPOT: 使用している WT1 ペプチド (3~5 mg/mL) と混同した 2×10^5 個の PBMC を抗ヒト

IFN γ 抗体でコートした ELISPOT 用 96 ウェルプレートに播種し、CO₂ インキュベーターで 37°C 20 時間培養した。標識には抗ヒト IFN γ 抗体を用いこれを認識する標識酵素及び発色基質を反応させ可視化されるスポット数をカウントした。

(5) 各種バイオマーカーの検討

GM-CSF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF α 、MCP-1、IFN γ 等の患者血中サイトカインのプロファイル解析や、癌抗原に対する血中 IgG サブセット解析、Treg 等を含むリンパ球サブセット解析を行った。

(6) 統計学的解析

WT1 特異的細胞傷害性 T リンパ球の頻度解析結果は Wilcoxon single-rank test を用いて評価した。各種分子マーカーの発現頻度と臨床像との関連は、Student's t-test、log-rank test、比例ハザード解析等により検討した。生存期間については、累積無再発生存曲線、無再発生存期間中央値、年次生存割合の推定を Kaplan-Meier 法を用いて行った。

4. 研究成果

(1) われわれはこれまで、膵臓癌において WT1 抗原ペプチドをパルスした DC 免疫療法を行い、同治療法が効果的である可能性を示してきた。また、治癒切除術実施膵臓癌患者を対象として、WT1 ペプチドパルスを行った自家末梢血単球由来 DC による術後アジュバント免疫療法の臨床試験を 2015 年度より実施しており、平成 29 年度で計画していた予定症例数のエントリーを満たして細胞投与を完遂した。現在、全症例に対し後観察中である。安全性に関しては、CTCAE のグレード 1 の発熱を認めたものの、全例で概ね安全に DC の投与を実施できた。

(2) 上記臨床研究を始め臨床症例より得られたサンプルを用いて、膵臓癌に対する腫瘍免疫に関する解析、とりわけ腫瘍微小環境における免疫関連分子の発現と腫瘍免疫ならびに臨床像との関連を中心に研究を進めてきた。

免疫組織学的染色によって解析した膵臓癌症例 18 例全例において腫瘍細胞の WT1 発現を認めた。生体サイドの免疫学的モニタリングは、診断技術としてのみならず、本研究を進める上での Proof of concept として重要と考えられた。われわれは、WT1 テトラマー解析ならびに ELISPOT アッセイ等の手法を用いて、上記症例における腫瘍免疫のモニタリングを実施した。現段階で解析を終えている 34 症例に関し、免疫組織染色の手法によって全例で HLA クラス I 抗原および WT1 の発現を確認し、7 例において WT1 特異的細胞傷害性 T リンパ球の誘導を確認できた。このことから、術後アジュバント治療としての樹状細胞免疫

療法の安全性ならびに腫瘍特異的免疫の誘導を観察出来た。また、多様な癌腫において全体としては 65% に腫瘍特異抗原 WT1 特異的免疫誘導が確認され、より簡便な 3 種のペプチド混合 ELISPOT アッセイでは 75% であった。HLA-A*2402 に適合する改変型 WT1 ペプチド (WT1-235) の能動免疫の誘導性は明らかに高く、また一方で癌腫によりその誘導効率が異なることが判明した。

(3) 腫瘍免疫の生物学的機序の解明とこれを応用した複合的癌免疫療法の開発を視野に置き、根治手術可能な 28 名の膵臓癌患者における予後と関連しうる新規バイオマーカーの探索を行った。

摘出した膵臓癌組織の病理標本を用いて、腫瘍組織とその近傍に浸潤するリンパ球、マクロファージ等の免疫細胞の量的機能的評価を免疫組織学的手法等によって解析した。その結果癌微小環境における CD163 陽性 M2 マクロファージや CD66b 陽性顆粒球の浸潤が予後不良と、CD20 陽性 B 細胞浸潤が予後良好と高い相関関係がある事が明らかとなった。また、末梢血の好中球/リンパ球比率 (NLR)、血清 IL-6 値濃度は予後不良マーカーであることを明らかにした。末梢血の好中球/リンパ球比 (NLR) と CD163 陽性細胞浸潤の程度は正の相関、NLR と CD20 陽性細胞浸潤の程度は負の相関が認められた。

(4) これまでの検討で、膵臓癌に対する WT1 パルス DC 免疫療法が、WT1 特異的免疫誘導によって臨床的有効性を示しうる可能性が認められた。また、切除可能症例における術後アジュバント療法としての DC 免疫療法の安全性が確認できた。腫瘍微小環境における免疫細胞等の解析から、今回明らかになった「予後関連マーカー」である IL-6、IL-8、CD163 陽性 M2 マクロファージ、CD66b 陽性顆粒球の腫瘍組織への浸潤等は新たな治療標的となる可能性が高く、免疫抑制解除技術としての新規抗腫瘍剤や次世代の複合的癌免疫療法の開発へ繋がる可能性があるとともに、腫瘍組織とその微小環境の免疫関連分子発現のプロファイルが腫瘍免疫システムにおいて如何なる機能と意義を有しているかを明らかにすることが今後の重要な課題となる。

(5) 現在、臨床試験を実施している症例の予後観察期間であり、この結果と、上述のものに加え更なる免疫組織学的解析方法を用いた様々な分子マーカーの発現を検討し、MDSC (CD14-HLA-DR-CD11b+CD33+CD66b+)、マクロファージ、DC、CD8+T リンパ球、Th1 細胞、Th17 細胞、Th2 細胞、Treg 細胞といった画分の主要微小環境における頻度との関連性検討を実施すると共に、各々に発現する癌免疫および免疫抑制性シグナル関連分子としての PD-1、CTLA-4、CD28、B7H3、B7H4、LAG3、

TIM3 等の発現や上述の血清中マーカーとの関連についても解析を進めている。更に、血清中の免疫複合体を網羅的にスクリーニングするイムノコンプレキソームの手法を用いて、多数例の膵臓癌症例における腫瘍特異的なエピトープの同定を試みている。

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 16 件)

- 1) Kanai T, Ito Z, Oji Y, Suka M, Nishida S, Takakura K, Kajihara M, Saruta M, Fujioka S, Misawa T, Akiba T, Yanagisawa H, Shimodaira S, Okamoto M, Sugiyama H, Koido S. Prognostic significance of Wilms' tumor 1 expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett.* (in press) (査読有り)
- 2) Yanagisawa R, Koizumi T, Koya T, Sano K, Koido S, Nagai K, Kobayashi M, Okamoto M, Sugiyama H, Shimodaira S. WT1-pulsed dendritic cell vaccine combined with chemotherapy for resected pancreatic cancer in a phase I study. *Anticancer Res* 38: 2217-25, 2018. (査読有り)
- 3) Koido S, Okamoto M, Kobayashi M, Shimodaira S, Sugiyama H. Significance of Wilms' tumor 1 antigen as a cancer vaccine for pancreatic cancer. *Discov Med.* 24, 41-49, 2017. (査読有り)
- 4) Koya T, Yanagisawa R, Higuchi Y, Sano K, Shimodaira S. Interferon- α -inducible dendritic cells matured with OK-432 exhibit TRAIL and Fas ligand pathway-mediated killer activity. *Sci Rep.* 7: 10.1038/srep42145, 2017. (査読有り)
- 5) Kuroki T, Eguchi S. No-touch isolation technique for pancreatic cancer. *Surg Today* 47: 8-13, 2017. (査読有り)
- 6) Takahashi H, Shimodaira S, Ogasawara M, Ota S, Kobayashi M, Abe H, Morita Y, Nagai K, Tsujitani S, Okamoto M, Suzuki Y, Nakanishi Y, Yonemitsu Y; DC Vaccine Study Group at the Japanese Society of Immunotherapy and Cell Therapy. Lung adenocarcinoma may be a more susceptible subtype to a dendritic cell-based cancer vaccine than other subtypes of non-small cell lung cancers: a multicenter retrospective analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 65:1099-111, 2016. (査読有り)
- 7) Takakura K, Ito Z, Suka M, Kanai T, Matsumoto Y, Odahara S, Matsudaira H, Haruki K, Fujiwara Y, Saito R, Gocho T, Nakashiro K, Hamakawa H, Okamoto M, Kajihara M, Misawa T, Ohkusa T, Koido S. Comprehensive assessment of the prognosis of pancreatic cancer: Peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and immunohistochemical analyses of the tumor site. *Scand J Gastroenterol*, 51: 610-617, 2016. (査読有り)
- 8) Higuchi Y, Kawakubo M, Yuzawa M, Sano K, Shimodaira S. WT1 peptide vaccine is unaffected by airport screening X-irradiation. *Austin J Vaccines & Immunother.* 3(1): 1010, 2016. (査読有り)
- 9) Koido S, Okamoto M, Shimodaira S, Sugiyama H. Wilms' tumor 1 (WT1)-targeted cancer vaccines to extend survival for patients with pancreatic cancer. *Immunotherapy.* 8(11):1309-1320, 2016. (査読有り)
- 10) Kajihara M, Takakura K, Kanai T, Ito Z, Matsumoto Y, Shimodaira S, Okamoto M, Ohkusa T, Koido S. Advances in inducing adaptive immunity using cell-based cancer vaccines: clinical applications in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 22(18):4446-58, 2016. (査読有り)
- 11) Shimodaira S, Hirabayashi K, Koya T, Higuchi Y, Yanagisawa R, Okamoto M, Koido S. An update on dendritic cell-based cancer immunotherapy. *Immunome Res.* 12: 106, 2016. (査読有り)
- 12) Okamoto M, Kobayashi M, Yonemitsu Y, Koido S, Homma S. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 7:133-8, 2016. (査読有り)
- 13) Higuchi Y, Koya T, Yuzawa M, Yamaoka N, Mizuno Y, Yoshizawa K, Hirabayashi K, Kobayashi T, Sano K, Shimodaira S. Enzyme-Linked Immunosorbent Spot Assay for the Detection of Wilms' Tumor 1-Specific T Cells Induced by Dendritic Cell Vaccination. *Biomedicines.* 3: 304-315, 2015. (査読有り)
- 14) Tsukinaga S, Kajihara M, Takakura K, Ito Z, Kanai T, Saito K, Takami S, Kobayashi H, Matsumoto Y, Odahara S, Uchiyama K, Arakawa H, Okamoto M, Sugiyama H, Sumiyama K, Ohkusa T, Koido S. Prognostic significance of plasma interleukin-6/-8 in

pancreatic cancer patients receiving chemoimmunotherapy. *World J Gastroenterol.* 21:11168-78, 2015. (査読有り)

- 15) Tanaka T, Li TS, Urata Y, Goto S, Ono Y, Kawakatsu M, Matsushima H, Hirabaru M, Adachi T, Kitasato A, Takatsuki M, Kuroki T, Eguchi S. Increased expression of PHD3 represses the HIF-1 signaling pathway and contributes to poor neovascularization in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol.* 50:975-83, 2015. (査読有り)
- 16) Matsushima H, Kuroki T, Kitasato A, Adachi T, Tanaka T, Hirabaru M, Hirayama T, Kuroshima N, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Kinoshita N, Sano K, Nishida N, Eguchi S. Sox9 expression in carcinogenesis and its clinical significance in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dig Liver Dis.* 47:1067-75, 2015. (査読有り)

[学会発表] (計 15 件)

- 1) Koya T, Shimodaira S. IFN-alpha; inducible dendritic cells matured with OK-432 exhibit professional antigen-presentation and anti-tumor activity. 5th Annual Meeting of the International Cytokine & Interferon Society. 2017.
- 2) 金井 友哉、伊藤 善翔、尾路 祐介、西田 純幸、高倉 一樹、梶原 幹生、藤岡 秀一、三澤 健介、秋葉 直志、柳澤 裕之、猿田 雅之、岡本 正人、杉山 治夫、小井戸 薫雄. 膵臓癌患者におけるウィルムス腫瘍遺伝子(WT1)発現の臨床的意義 JDDW2017 第25回日本消化器関連学会週間. 福岡国際センター(福岡市) 2017年10月12日~15日.
- 3) 長井 一浩. 樹状細胞免疫療法が有効であったHIVキャリアに発症した細胆管癌の一症例. 第5回日本免疫・細胞治療学会学術集会. 秋葉原UDX(東京都) 2016年12月3日.
- 4) 岡本 正人, 高倉 一樹, 合田 啓之, 中城 公一, 小井戸 薫雄, 浜川 裕之. がん微小環境におけるIL-8関連免疫抑制細胞の役割~膵癌と口腔癌~第29回日本バイオセラピー学会学術集会. 久留米シティプラザ(久留米市) 2016年12月1日~2日.
- 5) 岡本 正人, 高橋 秀徳, 下平 滋隆, 小笠原 正浩, 小林 正学, 阿部 浩文, 森田 祐二, 長井 一浩, 辻谷 俊一, 米満 吉和. 樹状細胞ワクチンを投与された非小細胞肺癌患者260例の解析と化学

療法併用における免疫チェックポイント分子の意義. 第29回日本バイオセラピー学会学術集会. 久留米シティプラザ(久留米市) 2016年12月1日~2日.

- 6) 辻谷 俊一, 下平 滋隆, 岡本 正人, 米満 吉和, 小笠原 正浩, 長井 一浩, 小井戸 薫雄, 小林 正学. 遠隔転移を認めるIV期癌の治療戦略: 進行癌に対する癌免疫療法の展開 免疫チェックポイント阻害薬と樹状細胞ワクチン. 第54回日本癌治療学会学術集会. パシフィコ横浜(横浜市) 2016年10月20日~22日.
- 7) Shimodaira S. Dendritic cell-based cancer immunotherapy. (招待講演) the 20th Annual Meeting of TAPAAI: New Era of Precision Medicine on Allergy and Immunology. Taipei, Taiwan, September 25, 2016
- 8) 北里 周, 黒木 保, 大野 慎一郎, 黒島 直樹, 平山 昂仙, 川上 悠介, 今村 一步, 岡田 怜美, 夏田 孔史, 曾山 明彦, 日高 匡章, 長井 一浩, 江口 晋. 局所進行膵癌に対するオーダーメイドの治療戦略 術前治療から術後補助療法まで. 第28回日本肝胆膵外科学会学術集会. 大阪国際会議場(大阪市) 2016年6月2日~4日.
- 9) 岡本 正人, 高倉 一樹, 小井戸 薫雄, 合田 啓之, 中城 公一, 浜川 裕之. 口腔癌と膵癌におけるバイオマーカー~末梢と癌局所~. 第37回癌免疫外科研究会. 川越プリンスホテル(川越市) 2016年5月12日~13日.
- 10) Shimodaira S. Dendritic cell-based cancer vaccination technology: future prospective. (招待講演) BIT's 6th Annual World Congress of Molecular & Cell Biology 2016. Dalian, China, April 27, 2016
- 11) Shimodaira S. Cancer vaccination with peptide and dendritic cell targeting Wilms' Tumor 1. (招待講演) BIT's 9th Annual World Protein & Peptide Conference-2016. Dalian, China, April 27, 2016
- 12) 長井 一浩, 北里 周, 原田 浩, 足立 智彦, 黒木 保, 岡本 正人, 宮崎 泰司, 江口 晋. 治癒切除後膵臓癌に対するWT1およびMUC1ペプチドパルス樹状細胞免疫療法の術後アジュバント療法としての有用性. 第28回日本バイオセラピー学会総会. 川越東武ホテル(川越市) 2015年12月3日~4日.
- 13) Nagumo H, Fujita T, Sakurai T Noji S, Okamoto M, Matsuda S, Sasada T, Itoh K, Kawakami Y. Dual role of soluble IL-2 alpha as a biomarker for cancer immunotherapy. 第44回日本免疫学会学術集会札幌コンベンションセンター(札幌市) 2015年11月18日~20日.

- 14) Okamoto M. Development of dendritic cell-based vaccine in Japan. (招待講演) International Conference on Vaccine R&D 2015. (Baltimore, USA), November 2-4, 2015.
- 15) Shimodaira S. Dendritic cell-based cancer immunotherapy. (招待講演) 3rd International Conference on Hematology & Blood Disorders. (Atlanta, USA), November 2, 2015.

[図書] (計 3 件)

- 1) 下平 滋隆, 小屋 照継, 石垣 靖人(分担). アカデミアにおける GMP に対応した細胞培養及び保管システムの構築(第 6 章第 7 節). バイオロジカルクリーンルームの設計・維持管理と作業教育. (総ページ数 541 頁) 技術情報協会; 386-393, 2018.
- 2) 岡本 正人, 小井戸 薫雄, 下平 滋隆, 杉山 治夫 (分担). 癌に対する WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチンの開発(第 11 章第 6 節). ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術. (総ページ数 558 頁) 技術情報協会; 465-474, 2017.
- 3) Shimodaira S, Hirabayashi K, Yanagisawa R, Higuchi Y, Sano K, Koizumi T. Dendritic Cell-Based Cancer Immunotherapy Targeting Wilms' Tumor 1 for Pediatric Cancer. (Chapter 8) In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. Wilms Tumor [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 113-130, 2016.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: G-CSF を用いた樹状細胞の調製方法
発明者: 下平 滋隆, 小屋 照継, 樋口 由美子
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 2012-086515
出願年月日: 2018 年
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長井 一浩 (NAGAI, Kazuhiro)
長崎大学・病院 (医学系)・講師
研究者番号: 3 0 3 0 4 9 4 2

(2) 研究分担者

岡本 正人 (OKAMOTO, Masato)

北里大学・薬学部・特任教授
研究者番号: 1 0 2 4 3 7 1 8

下平 滋隆 (SHIMODAIRA, Shigetaka)
信州大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号: 8 0 3 4 5 7 5 1

黒木 保 (KUROKI, Tamotsu)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・
客員研究員
研究者番号: 9 0 4 0 4 2 1 9

(3) 連携研究者
なし

(4) 研究協力者
なし