

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10603

研究課題名(和文) 腫瘍抗原遺伝子TGF- $\beta$  遺伝子導入iPS細胞由来DCを用いた新規癌ワクチン療法

研究課題名(英文) Cancer vaccine therapy using iPS-DCs expressing TAA and TGF-beta R

研究代表者

尾島 敏康(Ojima, Toshiyasu)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：60448785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：消化器固形癌患者より、iPS細胞を樹立し、樹状細胞(DCs)を誘導した。消化器固形癌と健常人のiPS-DCsの細胞表面マーカー、成熟能、サイトカイン産生能、遊走能は全く同等であった。大腸癌患者を対象に、CTOS法を用いて、切除標本からのcell line化に成功した。そのうち、4名がCEAを発現しており、2名がWT-1を発現しており、候補腫瘍抗原(TAA)とした。TAA遺伝子導入iPS-DCsを用いて、in vitro CTLを誘導し、TAA特異的な細胞傷害活性をCrリリースアッセイを行ったところ、全症例においてTAA特異的なCTLの誘導が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Immune check point inhibitorが着目され、癌免疫治療の有用性は明らかとなったが、それでも有効な症例は限られている。私達は、iPS細胞は、癌研究、なかでも癌免疫治療の分野において有用な材料であると考え、私達が目指すテラーメードiPSDCs癌ワクチン療法は、臨床応用されれば、癌免疫療法においてこれまでのDCワクチン療法の問題点を克服する新規precision medicineに位置づけられるものと考え、

研究成果の概要(英文)：We investigated whether genetically modified human induced pluripotent stem cell (iPS)-derived dendritic cells (hiPSDCs) expressing tumor associated antigen (TAA) could induce TAA-specific cytotoxic T cells in patients with gastrointestinal cancer. We differentiated hiPSDCs from iPSCs of six patients with colorectal cancer. The surface marker expression, cytokine secretion and migratory capacity of the hiPSDCs were equivalent to those of healthy donors. Next, we transduced TAA cDNA into the hiPSDCs derived from colorectal cancer patients. Cytotoxic T cells activated by hiPSDCs-TAA exhibited TAA-specific cytotoxic activity against the cancer tissue-originated spheroid cells expressing TAA.

研究分野：消化器外科

キーワード：iPS細胞 樹状細胞 腫瘍免疫 細胞傷害性Tリンパ球 癌ワクチン 免疫遺伝子治療

## 1. 研究開始当初の背景

樹状細胞 dendritic cells (DCs) は, T 細胞への最も効果的な抗原提示能力をもった免疫細胞である。これまで私達は, 多くの DCs ワクチン療法に関する研究を行ってきた。しかしながら, 臨床的に用いる場合, 担癌患者から誘導した DCs は成熟能, 抗原提示能が低いとされる。私達は, iPS 細胞 (iPSCs) が癌細胞免疫療法に用いる DCs を作製する材料として有用ではないかと考え, これまで精力的に研究を行ってきた。マウスモデル, 健常人モデルにおいて, iPS-DCs は骨髄由来の naïve な DCs と比較して, 成熟能, 遊走能, 抗原低能すべてにおいて同等であることを立証してきた。本研究では消化器固形癌患者を対象に, 本ワクチンシステムが成り立つか否かを検証した。

## 2. 研究の目的

これまでの第二外科の基礎研究結果から, iPSDCs は naïve DC と同等な成熟能, 所属リンパ節遊走能, 抗原提示能を有する可能性が示唆された。これらはマウス, 健常人を用いての結果であり, 担癌患者の naïve DC が健常人由来 DC よりも function が極端に劣っていることを考えると, iPSDCs は naïve DC よりも劣るとも勝る可能性があり, 新規ワクチンツールとして大きく期待できる。

本研究では下記の作業仮説のもと, iPS-DC ワクチン療法の臨床応用を見据えた癌免疫戦略を構築する。

【作業仮説】ヒト腫瘍抗原 (TAA) 遺伝子を恒常的に発現する iPS 細胞を樹状細胞 (DC) へと分化誘導する (iPS-TAA-DC)。iPS-TAA-DC 刺激で誘導された *in vitro* CTL (細胞傷害性 T リンパ球) は自己 Cancer Tissue-Originated Spheroid (CTOS) 法にて得られた cell line に対して, TAA 特異的な細胞傷害活性を発揮する。上記作業仮説を立証するべく, 消化器固形癌患者を対象に研究を行った。(UMIN000021105)

## 3. 研究の方法

プロジェクト I. 消化器固形癌患者由来 iPSDCs の分化誘導

6名の消化器固形癌患者 (HLA-A24+) の末梢血単核球より, センダイウイルスベクター (DनावेC Corporation) にて山中 4 因子を遺伝子導入し, iPS 細胞の樹立を行った。得られた iPS 細胞を Matrigel コートした dish でフィーダーレス培養を行い, その後 5 ステップで分化誘導を行った。第 1 に bone morphogenetic protein (BMP) 4 を添加し 4 日間培養した。第 2 に vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (b-FGF), stem cell factor (SCF) を添加した StemPro-34 (Thermo Fisher Scientific) に置き換え 2 日間培養した。第 3 に SCF, macrophage colony-stimulating factor (M-CSF),

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

thrombopoietin (TPO), Fms-related tyrosine kinase (Flt)-3 ligand, interleukin (IL)-3 を添加した StemPro-34 に変更し, 7 日間培養した。第 4 に M-CSF, Flt-3 ligand, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) を添加した StemPro-34 に変更し, 3 日間培養した。浮遊してくる細胞を CD14 抗体で標識し, auto MACS Pro (Miltenyi Biotec) にて分離した。第 5 に回収した細胞を GM-CSF, IL-4 を加え 5 日間培養し, その後 maturation cocktail として prostaglandin E2 (PGE2), IL-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  を添加し 2 日間培養後に浮遊細胞を回収した。

プロジェクト II. 消化器固形癌患者と健常人の iPSDCs の APC としての機能の評価

#### 1. 成熟能の比較検討

iPSDCs の成熟能を比較検討するためにそれぞれの未成熟、成熟 DCs にて表面マーカーの発現 (CD11c, CD80, CD83, CD86, CD40, HLA-ABC, HLA-DR) を flow cytometry にて比較検討した。

#### 2. サイトカイン分泌能の比較検討

iPSDCs のサイトカイン分泌能を比較検討するためそれぞれの未成熟、成熟 DCs にてサイトカインの分泌 (IFN- $\gamma$ , IL-12p70) を ELISA 法にて比較検討した。

#### 3. 遊走能の比較検討

8.0 $\mu$ m pore transwell plate (Corning) の lower chamber に 100ng/ml macrophage inflammatory protein (MIP)-3 $\beta$  を添加した AIM-V medium を 1 ml 加えた未成熟、成熟ヒト iPSDCs を 1.5 $\times 10^6$  cells/ml の細胞濃度で AIM-V medium に suspend し, 0.1ml を upper chamber に添加した。37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> で 2 時間インキュベートし, lower chamber 内に遊走してきた DCs をセルカウントし, それぞれ比較検討した。さらに, flow cytometry を用いて CCR7 の発現をそれぞれ検討した。

プロジェクト III. Cancer tissue-originated spheroid (CTOS) 法を用いた切除標本由来の cell line 作成の検討

13 名の消化器固形癌患者の癌組織を採取し, 組織から CTOS を作成して, それを拡大培養し, 細胞障害活性の検討における target として使用した。癌組織を細断, 酵素処理を行うことで, CTOS 法を行った。また CTOS 回収後の濾過液いわゆる flow through には多量の癌細胞が含まれているため, TAA 発現の確認のため, これを用いて全症例で FACS の解析を行った。

CTOS が得られると, その後安定するまで 14 日間ほど浮遊培養を行った。この時点では増殖しないため, 3 次元培養に移行すると, colony が増大し, 増殖が始まり, 14 日間程度培養を行った後, 再度, 細断し, 細胞塊が再度 sphere 状に

なるまで 10 日間、浮遊培養を行った。これを 3 ヶ月ほど繰り返すことで検討に必要な量の CTOS を得ることが可能であった。

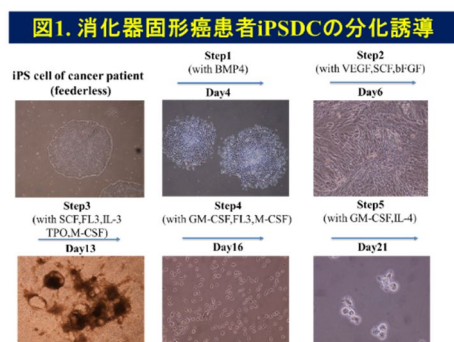
#### プロジェクト IV . TAA 遺伝子導入消化器固形癌患者 iPSDCs による *in vitro* における細胞傷害活性誘導能の検討

回収した未成熟ヒト iPSDCs と CEA もしくは WT-1 発現 adenovirus vector を 100MOI で混合させ、37°C、2000g にて 2 時間遠心して感染後、maturation cocktail にて 48 時間 maturation した。responder を自己の PBMCs、stimulator を CEA 遺伝子導入ヒト iPSDCs とし、20:1 の割合で 1 週毎に 3 回刺激した。得られた細胞から auto MACS Pro にて CD8(+) CTLs を抽出した。ターゲット細胞として、CTOS cell line を用い、<sup>51</sup>Cr-release assay にて特異的細胞傷害活性を解析した。

## 4. 研究成果

### プロジェクト I . 消化器固形癌患者由来 iPSDCs の分化誘導

6 名の消化器固形癌患者の PBMC からいずれも iPS 細胞の樹立が可能であり、分化開始後 23 日目で成熟したヒト iPSDCs が分化誘導された。第 1 ステップでは、平坦で粗なコロニーとなり、第 2 ステップでは血管内皮様の紡錘形の細胞集塊を形成した。第 3 ステップの後半になると、ドーム状の CD45 陽性細胞からなる細胞集塊を認め、第 4 ステップでは単球様の小円形の浮遊細胞を多数認めた。これらのほとんどは CD14 陽性細胞であった。第 5 ステップでは、樹状突起を持つ淡明な細胞が現れ、maturation によりその数も多くなった。形態を健常人由来 iPSDCs と比較すると樹状突起の数や長さ、細胞サイズは類似するものであった (図 1)。



### プロジェクト II . 消化器固形癌患者と健常人の iPSDCs の APC としての機能の評価

#### 1 . 成熟能の比較検討

消化器固形癌患者および健常人由来の iPSDCs は同様に maturation cocktail にて成熟し、表面マーカーである CD11c, CD80, CD83, CD86, CD40, HLA-ABC, HLA-DR の同程度の発現を認めた。

#### 2 . サイトカイン分泌能の比較検討

消化器固形癌および健常人由来の iPSDCs は、いずれも、未成熟な DCs で

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

は、ほとんど IFN- $\gamma$  や IL-12p70 の産生を認めなかったが、成熟した DCs では、IFN- $\gamma$ , IL-12p70 は共に高い産生を認めた ( $P < 0.01$ )。また、その程度は消化器固形癌患者 健常人で同等であった。

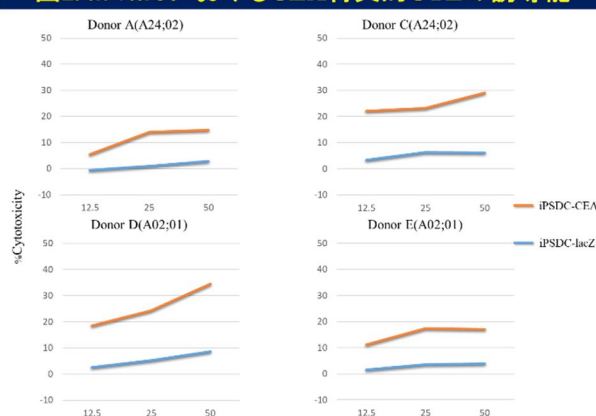
### 3. 遊走能の比較検討

*In vitro* での遊走能の評価では、消化器固形癌および健常人由来の iPSDCs はいずれも未成熟な DCs ではほとんど遊走を認めなかったが、成熟した DCs では高い遊走能を認めた ( $P < 0.01$ )。また、その程度は、消化器固形癌および健常人で同等であった。さらに、CCR7 の発現を flow cytometry で評価したところ、消化器固形癌および健常人由来の iPSDCs はいずれも未成熟な DCs では CCR7 の発現は認めなかったが、成熟した DCs では同等の発現を認めた。

### プロジェクト III. Cancer tissue-originated spheroid (CTOS) 法を用いた切除標本由来の cell line 作成の検討

Passage, 継代まで行い, 安定した CTOS を得られたのは 13 例中 6 例で, いずれも大腸癌であった。この成功率については既存の報告と同程度であり, 手技的には安定していると考えた。また 6 例中, 4 例の CTOS 中 CEA が陽性であり, 2 例が WT-1 が陽性であり, 候補 TAA とした。

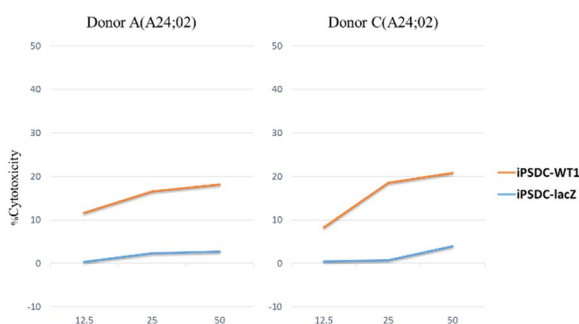
図2. *in vitro*におけるCEA特異的CTLの誘導能



### プロジェクト IV. TAA 遺伝子導入消化器固形癌患者 iPSDCs による *in vitro* における細胞傷害活性誘導能の検討

6 名の大腸癌患者から CEA もしくは WT-1 遺伝子導入 iPSDCs を作成した。4 例の CEA 遺伝子導入ヒト iPSDCs での刺激により誘導された *in vitro* CTLs は自己の CTOS cell line に対し, 細胞傷害活性を認めた (図 2)。2 例の WT-1 遺伝子導入ヒト iPSDCs での刺激により誘導された

図3. *in vitro*におけるWT1特異的CTLの誘導能



た *in vitro* CTLs は自己の CTOS cell line に対し, 細胞傷害活性を認めた (図 3)。以上より, 消化器固形癌を対象とした TAA 遺伝子導入 iPSDCs にて得られた CTLs は自己の CTOS cell line に対して, 細胞傷害活性を有することを証明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Mizumoto Y, Hemmi H, Katsuda M, Miyazawa M, Kitahata Y, Miyamoto A, Nakamori M, Ojima T, Matsuda K, Nakamura M, Hayata K, Fukuda-Ohta Y, Sugiyama M, Ohta T, Orimo T, Okura S, Sasaki I, Tamada K, Yamaue H, Kaisho T.	4. 巻 122
2. 論文標題 Anticancer effects of chemokine-directed antigen delivery to a cross-presenting dendritic cell subset with immune checkpoint blockade.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 1185-1193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41416-020-0757-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Hayata K, Yamaue H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Laparoscopic Roux-en-Y reconstruction using conventional linear stapler in robotic total gastrectomy for gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 9-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 0.1016/j.suronc.2019.12.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Hayata K, Nakamori M, Kitadani J, Katsuda M, Fukuda N, Yamaue H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Laparoscopic Billroth I Gastroduodenostomy in Robotic Distal Gastrectomy for Gastric Cancers: Fusion Surgery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	6. 最初と最後の頁 520-523
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SLE.0000000000000720.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Yamaue H.	4. 巻 30
2. 論文標題 Robotic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer in a patient with situs inversus totalis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 98-99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.suronc.2019.06.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi A, Yokoyama S, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Yamaguchi S, Mitani Y, Shively JE, Yamaue H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Loss of CEACAM1 is associated with poor prognosis and peritoneal dissemination of patients with gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49230-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Hara I, Yamaue H.	4. 巻 156
2. 論文標題 Robotic total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction for gastric cancer (with video).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Visc Surg	6. 最初と最後の頁 461-462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jviscsurg.2019.06.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuda M, Miyazawa M, Ojima T, Katanuma A, Hakamada K, Sudo K, Asahara S, Endo I, Ueno M, Hara K, Yamada S, Fujii T, Satoi S, Ioka T, Ohira M, Akahori T, Kitano M, Nagano H, Furukawa M, Adachi T, Yamaue H.	4. 巻 20
2. 論文標題 A double-blind randomized comparative clinical trial to evaluate the safety and efficacy of dendritic cell vaccine loaded with WT1 peptides (TLPO-001) in combination with S-1 in patients with advanced pancreatic cancer refractory to standard chemotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-019-3332-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Hayata K, Katsuda M, Maruoka S, Yamaue H.	4. 巻 98
2. 論文標題 Robotic radical lymphadenectomy without touching the pancreas during gastrectomy for gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e15091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000015091.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Katsuda M, Hayata K, Kitadani J, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Triplet chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for unresectable advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: phase I/II trial results.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 847-855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26614.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji T, Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kitadani J, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Triangulating stapling vs functional end-to-end stapling for cervical esophagogastric anastomosis after esophagectomy for thoracic esophageal cancer: study protocol for a randomized controlled trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-019-3201-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Hayata K, Yamaue H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Robotic complete lymphadenectomy at the splenic hilum during total gastrectomy for advanced gastric cancer (with video).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Visceral Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jviscsurg.2018.12.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umezumi D, Okada N, Sakoda Y, Adachi K, Ojima T, Yamaue H, Eto M, Tamada K.	4. 巻 68
2. 論文標題 Inhibitory functions of PD-L1 and PD-L2 in the regulation of anti-tumor immunity in murine tumor microenvironment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunology and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 201-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-018-2263-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Mizumoto Y, Katsuda M, Miyazawa M, Kitahata Y, Miyamoto A, Nakamori M, Ojima T, Matsuda K, Hemmi H, Tamada K, Kaisho T, Yamaue H.	4. 巻 45
2. 論文標題 In Vivo Antigen Delivery to Dendritic Cells-A Novel Peptide Vaccine for Cancer Therapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 1469-1471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura M, Ojima T, Nakamori M, Katsuda M, Tsuji T, Hayata K, Kato T, Yamaue H.	4. 巻 in prss
2. 論文標題 Conversion Surgery for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis Based on the Diagnosis of Second-Look Staging Laparoscopy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-018-3983-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Katsuda M, Hayata K, Tsuji T, Maruoka S, Yamaue H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Endoscopic treatment of esophageal fistulas after esophagectomy with injection of an alpha-cyanoacrylate monomer: a phase II study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E1093-E1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0581-9005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayata K, Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Kitadani J, Takeuchi A, Tabata H, Maruoka S, Yamaue H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Neoadjuvant Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin and S-1 for Resectable Advanced Esophageal Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5267-5273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12852.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Hayata K, Nakamori M, Yamaue H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Reinforced Stapling Technique for Reconstruction After Laparoscopic Distal Gastrectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Laparoscopy Endoscopy Percutaneous Techniques	6. 最初と最後の頁 334-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLE.0000000000000570.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Hayata K, Katsuda M, Kitadani J, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Robotic versus laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: study protocol for a randomized controlled trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-018-2810-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Katsuda M, Hayata K, Maruoka S, Shimokawa T, Yamaue H.	4. 巻 95
2. 論文標題 Phase I/II Trial of Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and S-1 for Unresectable Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 116-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488861.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Maruoka S, Yamaue H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Fundoplication with 180-Degree Wrap During Esophagogastrostomy After Robotic Proximal Gastrectomy for Early Gastric Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 1475-1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-018-3765-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitadani J, Ojima T, Iwamoto H, Tabata H, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Katsuda M, Miyajima M, Yamaue H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer Vaccine Therapy Using Carcinoembryonic Antigen - expressing Dendritic Cells generated from Induced Pluripotent Stem Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23120-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Katsuda M, Takifuji K, Yamaue H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery Versus Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Low-Risk Tumors of the Duodenum.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 935-940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-018-3680-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Hayata K, Katsuda M, Tsuji T, Maruoka S, Yamaue H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Prevention of Internal Hernia During Robotic Total Gastrectomy for Gastric Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-018-3678-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruoka S, Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Katsuda M, Tsuji T, Yamaue H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Usefulness of indocyanine green fluorescence imaging: A case of laparoscopic distal gastrectomy after distal pancreatectomy with splenectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 252-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12447.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Takifuji K, Hayata K, Katsuda M, Takei Y, Yamaue H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery is a feasible treatment procedure for intraluminal gastric gastrointestinal stromal tumors compared to endoscopic intragastric surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 351-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-017-5683-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitadani J, Ojima T, Iwamoto H, Tabata H, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Katsuda M, Miyajima M, Yamaue H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer Vaccine Therapy Using Carcinoembryonic Antigen - expressing Dendritic Cells generated from Induced Pluripotent Stem Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23120-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Katsuda M, Takifuji K, Yamaue H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery Versus Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Low-Risk Tumors of the Duodenum.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-018-3680-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Hayata K, Katsuda M, Tsuji T, Maruoka S, Yamaue H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Prevention of Internal Hernia During Robotic Total Gastrectomy for Gastric Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-018-3678-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruoka S, Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Katsuda M, Tsuji T, Yamaue H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Usefulness of indocyanine green fluorescence imaging: A case of laparoscopic distal gastrectomy after distal pancreatectomy with splenectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12447.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, Tsuji T, Yamaue H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Internal Hernia After Laparoscopic Total Gastrectomy for Gastric Cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surgical Laparoscopy Endoscopy Percutaneous Technique	6. 最初と最後の頁 470-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLE.0000000000000481.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Takifuji K, Hayata K, Katsuda M, Takei Y, Yamaue H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery is a feasible treatment procedure for intraluminal gastric gastrointestinal stromal tumors compared to endoscopic intragastric surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 351-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-017-5683-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, Kitadani J, Tabata H, Takeuchi A, Yamaue H.	4. 巻 104
2. 論文標題 Randomized clinical trial of landiolol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1003-1009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bjs.10548.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayata K, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Iwashashi M, Katsuda M, Tsuji T, Kato T, Kitadani J, Takeuchi A, Tabata H, Yamaue H.	4. 巻 162
2. 論文標題 Circular stapling versus triangulating stapling for the cervical esophagogastric anastomosis after esophagectomy in patients with thoracic esophageal cancer: A prospective, randomized, controlled trial.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 131-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2017.01.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Yamaue H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Laparoscopic Gastrojejunostomy for Patients with Unresectable Gastric Cancer with Gastric Outlet Obstruction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 1220-1225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-017-3387-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 尾島敏康 岩本博光 北谷純也 田端宏堯 出口真彰 中森幹人 中村公紀 勝田将裕 早田啓治 丸岡慎平 山上裕機
2. 発表標題 iPS細胞由来樹状細胞を用いたテラーメード癌ワクチン療法の現状と未来
3. 学会等名 第31回日本バイオセラピー学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 尾島敏康 岩本博光 北谷純也 田端宏堯 出口真彰 中森幹人 中村公紀 勝田将裕 早田啓治 丸岡慎平 山上裕機
2. 発表標題 Cancer vaccine therapy using iPS-derived dendritic cells Second Department of Surgery, Wakayama medical university, school of medicine
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 尾島敏康 岩本博光 北谷純也 田端宏堯 出口真彰 丸岡慎平 中森幹人 中村公紀 勝田将裕 早田啓治 山上裕機
2. 発表標題 iPS細胞由来樹状細胞を用いた癌ワクチン療法
3. 学会等名 第119回日本外科学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 尾島敏康 岩本博光 北谷純也 田端宏堯 出口真彰 山上裕機
2. 発表標題 iPS細胞由来樹状細胞を用いた テーラーメイド癌ワクチン療法
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾島敏康 岩本博光 北谷純也 田端宏堯 出口真彰 中森幹人 中村公紀 勝田将裕 早田啓治 山上裕機
2. 発表標題 iPS細胞由来樹状細胞を用いた癌ワクチン療法
3. 学会等名 第118回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾島敏康 岩本博光 北谷純也 田端宏堯 出口真彰 中森幹人 中村公紀 勝田将裕 早田啓治 山上裕機
2. 発表標題 Cancer vaccine therapy using iPS-derived dendritic cells
3. 学会等名 第30回日本バイオセラピー学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾島敏康
2. 発表標題 Cancer Vaccine Therapy using iPS-derived Dendritic Cells
3. 学会等名 第28回日本消化器癌発生学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiyasu Ojima, Junya Kitadani, Hiromitsu Iwamoto, Mikihiro Nakamori, Masaki Nakamura, and Hiroki Yamaue
2. 発表標題 Feasibility of Cancer Vaccine Therapy using Dendritic Cells Generated from Induced Pluripotent Stem Cells Expressing Carcinoembryonic Antigen
3. 学会等名 ASCO 2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中森 幹人  (Nakamori Mikihiro)  (10322372)	和歌山県立医科大学・医学部・非常勤講師   (24701)	
研究分担者	中村 公紀  (Nakamura Masaki)  (80364090)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授   (24701)	
研究分担者	山上 裕機  (Yamaue Hiroki)  (20191190)	和歌山県立医科大学・医学部・教授   (24701)	