

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590766

研究課題名 (和文) ナノテクノロジーを用いた樹状細胞活性化機構の解析と肝癌免疫治療

研究課題名 (英文) Analysis of activation of dendritic cells by  $\gamma$ -PGA nano-particle and liver cancer immunotherapy

研究代表者

巽 智秀 (TATSUMI TOMOHIDE)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20397699

研究成果の概要：疎水化 poly- $\gamma$ -PGA ナノ粒子と癌抗原由来ペプチドを結合させ、これを用いたワクチンの有用性を検討した。マウス肝腫瘍系では本ワクチンにより、効率よく癌抗原特異的 CTL が誘導され、肝腫瘍に対して抗腫瘍効果を認めた。また本治療法は肝障害・腎障害を認めず安全であった。ヒト樹状細胞も  $\gamma$ -PGA ナノ粒子を使うことで活性化が起こった。以上の結果から  $\gamma$ -PGA ナノ粒子-ペプチドワクチンによる新たな肝癌免疫治療の可能性が示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：ナノテクノロジー、肝癌免疫治療、樹状細胞

## 1. 研究開始当初の背景

日本における肝癌による死亡は、今後増加が予想されている。現在まで肝癌に対して手術療法、放射線療法、ラジオ波治療、化学療法など様々な治療法が集学的に行われ、その予後は改善してきている。しかしながら依然再発症例も多く、これまでの治療法の適応外の患者に対する新たな治療法の確立が必要である。現在癌抗原由来のペプチドを用いた癌治療や、生体で最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞 (DC) を用いた癌免疫療法が検討され、多くの固形癌において臨床試験が開始されている。肝癌においても、

肝癌病態における免疫学的解析が進み、次世代の新たな治療法として確立することが期待されている。

Drug Delivery System (DDS) 製剤をはじめとする日本独自のナノテクノロジーは、既に一部臨床応用が開始され、新たな癌治療への応用が期待されているが、免疫治療への臨床応用を目指した研究は少ないのが現状である。

## 2. 研究の目的

我々はナノテクノロジーを使った新たなナノ粒子癌免疫治療の開発を目指している。本研究においては、肝癌に対する新

たな癌免疫治療の開発として

(1) マウス肝腫瘍モデルを用いた癌抗原由来ペプチド- $\gamma$ -PGA ナノ粒子ワクチンによる肝癌免疫治療の基礎的検討を行う。

(2) 肝癌樹状細胞(DC)癌免疫治療の前臨床研究として、poly  $\gamma$ -glutamic acid( $\gamma$ -PGA)由来ナノ粒子によるDC活性化メカニズムの解析を行う。

以上を目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

(1) マウス肝腫瘍に対する癌抗原由来ペプチド- $\gamma$ -PGAナノ粒子ワクチンによる肝癌免疫治療の基礎的検討

Ex vivoにおいてマウス癌由来ペプチドと $\gamma$ -PGAナノ粒子を結合させ、これをワクチンとして使用し、マウス肝腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討した。本研究では、C57/BL6マウス由来大腸癌細胞株MC38細胞(EphA2発現細胞株)と我々が同定したEphA2ペプチド(MHC class I 結合ペプチドmEphA2<sub>682-689</sub>)を用いた。Ex vivoにおいて $\gamma$ -PGAナノ粒子とEphA2ペプチドを4°C overnightで結合し、EphA2ナノ粒子を作成した。まず、EphA2ナノ粒子をワクチンすることで、EphA2ペプチド特異的な細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導をIFN- $\gamma$  ELISPOT法を用いて検討した。本検討にはワクチン後マウス脾細胞よりCD8陽性T細胞を分離し、この細胞を用いてELISPOT法を行った。次にMC38大腸癌細胞をマウス肝に接種することでMC38マウス肝腫瘍を作成した。本マウスにEphA2ナノ粒子によるワクチンを行い、その腫瘍効果を検討した。EphA2ナノ粒子ワクチンの癌の特異性を調べる目的で、マウスに同系のメラノーマ細胞でありEphA2が発現していないBL6細胞による肝腫瘍を作成し、同様にワクチンを行うことでその抗腫瘍効果を検討した。またマウスのT細胞あるいはNK細胞除去によりEphA2ナノ粒子による抗腫瘍効果におけるエフェクター細胞の同定を行った。またEphA2ナノ粒子ワクチンによるMC38肝腫瘍治療後に、脾リンパ球を採取し、MC38細胞やNK活性に感受性のあるYAC-1細胞を標的として、CTLあるいはNK細胞の細胞傷害活性をクロムリリース法にて評価した。本治療法の安全性を評価する目的で、EphA2ナノ粒子ワクチン後に血清を採取し、ALT、T. Bil(総ビリルビン)、Alb(アルブミン)、Crnn(クレアチニン)を測定することで、肝障害や腎障害の有無を評価した。

(2)  $\gamma$ -PGAナノ粒子によるヒトDC活性化メ

カニズムの解析。

ヒト末梢血単核球よりDCを誘導し、 $\gamma$ -PGAナノ粒子を添加することで、DC活性化への影響を評価した。具体的には $\gamma$ -PGAナノ粒子添加DCの細胞表面に発現する抗原提示関連分子の発現をフローサイトメトリーにて評価した。さらにナノ粒子添加DCの抗原取り込み能を評価した。

### 4. 研究成果

(1) マウス肝腫瘍モデルを用いた癌抗原由来ペプチド- $\gamma$ -PGA ナノ粒子ワクチンによる肝癌免疫治療の基礎的検討

①EphA2 ナノ粒子ワクチンによる EphA2 ペプチド特異的 CD8 陽性 CTL の誘導。

EphA2 ナノ粒子をワクチンすることで、EphA2 ペプチド特異的な細胞傷害性 T 細胞(CTL)の誘導を IFN- $\gamma$  ELISPOT 法を用いて検討した。EphA2 ナノ粒子(ペプチド表面固定)治療群(Eph-NP)、EphA2 ペプチド+ナノ粒子混合治療群(Eph+NP(mix))、EphA2 ペプチド+CFA アジュバント混合群(Eph-CFA)、EphA2 ペプチド単独治療群(Eph)、ナノ粒子単独治療群(NP)、無治療群(no treatment)の6治療群で比較を行った。Eph-NP 治療群の spot 数は、Eph 群 NP 群 no treatment 群に比して有意に多かった。アジュバント効果が非常に強いと考えられている、CFA を用いた検討でも、Eph-NP 群はそれ以上の spot 数であり、非常に効率よく EphA2 ペプチド特異的な CTL が誘導されることが明らかとなった。

②MC38 マウス肝腫瘍に対する EphA2 ナノ粒子ワクチンの抗腫瘍効果

上記の実験より、EphA2 ナノ粒子ワクチンにより、EphA2 ペプチド特異的な CTL が誘導されることが明らかとなったため、その抗腫瘍効果を検討した。EphA2 を発現するマウス大腸癌細胞 MC38 を肝に接種することで肝腫瘍を作成した。マウスに上記の各治療群を行いその抗腫瘍効果を肝重量にて評価した。EphA2 ナノ粒子(ペプチド表面固定)治療群(Eph-NP)のマウス肝重量は、PBS 治療群、EphA2 ペプチド単独治療群(Eph)、ナノ粒子単独治療群(NP)のマウス肝重量に比して有意に少なく、EphA2 ナノ粒子の抗腫瘍効果が示された。EphA2 ペプチド+ナノ粒子混合治療群(Eph+NP(mix))、EphA2 ペプチド+CFA アジュバント混合群(Eph-CFA)を受けたマウス肝重量は、これらコントロール治療群の肝重量に比して有意差はなかったことより、EphA2 ナノ粒子ワクチンの有用性を示す結果であった。CFA は非常に強いアジュバント効果が報告されているが、 $\gamma$ -PGA を用いた本ワクチンの抗腫瘍効果の方が強いこ

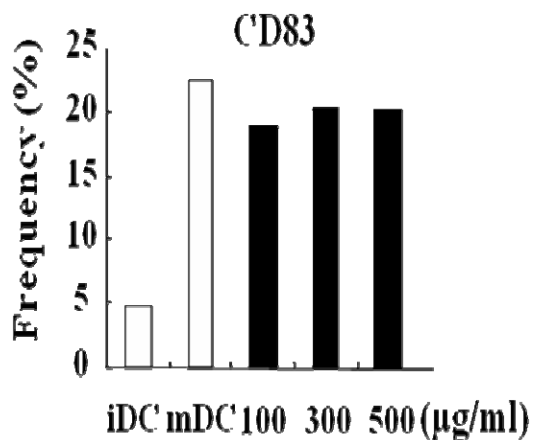
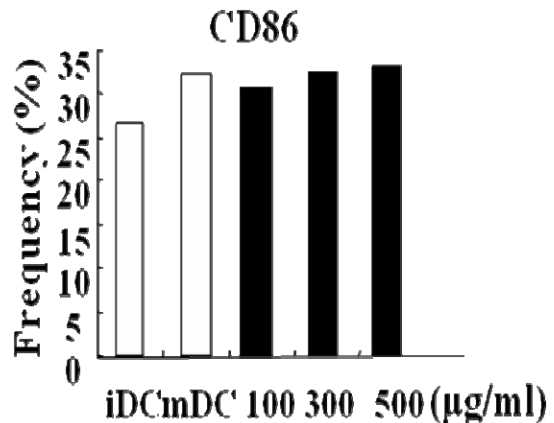
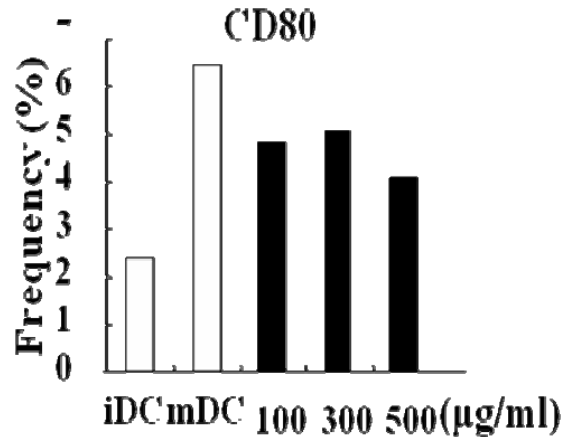
とは特筆すべきである。また各治療群を EphA2 が発現していない BL6 メラノーマ細胞による肝腫瘍系にて行った結果、いずれの治療群も肝腫瘍を形成し、肝重量に差がなかったことから、EphA2 を発現する MC38 特異的な獲得免疫が誘導されたことが示唆された。CD8 あるいは CD4 陽性 T 細胞あるいは NK 細胞を *in vivo* で除去したマウスに EphA2 ナノ粒子ワクチンを行い、MC38 肝腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討したところ、本抗腫瘍効果における CD8 陽性 T 細胞の関与が示唆されたが、その他の細胞の関与はなかった。各治療を受けたマウス脾細胞を採取し MC38 細胞を標的としてクロムリリース法を施行したところ、EphA2 ナノ粒子 (ペプチド表面固定) 治療群 (Eph-NP)、EphA2 ペプチド+ナノ粒子混合治療群 (Eph+NP (mix))、EphA2 ペプチド+CFA アジュバント混合群 (Eph-CFA) のマウス脾細胞は MC38 細胞に対して細胞傷害活性を認められたが、その他の治療群では認めなかった。また NK 活性感受性細胞である YAC-1 細胞を標的としておこなったクロムリリース法では、いずれの治療群の脾細胞も細胞傷害活性を示さなかったことから、NK 細胞の活性化はおこらないことが明らかとなった。

③EphA2 ナノ粒子ワクチンの安全性の評価  
EphA2 ナノ粒子ワクチンの安全性を評価する目的で、各治療後にマウスより血清を採取し、ALT、T. Bil (総ビリルビン)、Alb (アルブミン)、Crnn (クレアチニン) を測定した。EphA2 ナノ粒子 (ペプチド表面固定) 治療群 (Eph-NP)、EphA2 ペプチド+ナノ粒子混合治療群 (Eph+NP)、EphA2 ペプチド+CFA アジュバント混合群 (Eph-CFA)、EphA2 ペプチド単独治療群 (Eph)、ナノ粒子単独治療群 (NP) の治療を受けたマウスの ALT は正常であったが、Eph+CFA 治療群のマウスでは有意に ALT が上昇していた。T Bil、Alb、Crnn ではいずれの群でも異常値を認めなかった。CFA は強力なアジュバント活性があるが、肝毒性があることから、臨床応用への難しさがあるが、EphA2 ナノ粒子は肝障害・腎障害を認めず、安全性が高いことが示された。以上の結果から、EphA2 ナノ粒子ワクチンは、従来強い抗腫瘍効果が期待される、CFA アジュバント同等かそれ以上の効果が期待できる上に、安全性が高いことが示された。

(2)  $\gamma$ -PGA によるヒト DC 活性化メカニズムの解析。

上記の検討において EphA2 ナノ粒子ワクチンの有用性が示されたが、本ワクチンの作用機序として  $\gamma$ -PGA-ペプチド結合体が DC へ取り込まれ、T 細胞へ抗原提示されることが必

須と考えられる。またこれまで  $\gamma$ -PGA がマウス DC の活性化起こることは検討されているが、ヒト DC での検討は、ほとんどされていない。癌の臨床応用を目指す上で、ヒト DC の活性化を検討する必要がある。そこでヒト末梢血単核球より、GM-CSF および IL-4 を用いて DC を誘導した。誘導された DC に  $\gamma$ -PGA を添加し DC の抗原提示関連表面マーカーの発現を flow cytometry にて検討した。



抗原提示関連分子である CD80、CD86 および DC 成熟マーカーである、CD83 の発現を検討

したところ、 $\gamma$ -PGA を添加することによって未熟 DC (iDC) より CD80 及び CD86 の発現は上昇しており、CD86 ではほぼ成熟 DC (mDC) と同レベルにまでなった。また CD83 成熟マーカーも  $\gamma$ -PGA の添加により、濃度依存的に (100  $\mu$ g, 300  $\mu$ g, 500  $\mu$ g) 増加したことから、 $\gamma$ -PGA によりヒト DC が活性化されることが示された。また OVA ペプチド-FITC による抗原取り込み能を検討した結果、 $\gamma$ -PGA の使用により、ヒト DC によるペプチドの取り込みは有意に上昇し、また  $\gamma$ -PGA の濃度依存的にその取り込み効率は増加したことから、 $\gamma$ -PGA によりペプチドは効率よく DC に取り込まれ、DC を活性化することが示唆された。本研究結果は従来マウス DC において示された  $\gamma$ -PGA による DC 活性化が、ヒト DC においても同様におこり、本治療法の臨床応用への可能性を示唆するものであった。

本研究結果は、EphA2 ナノ粒子ワクチンの有用性を示す結果であり、既存の治療法の適応外となる肝臓に対する新たな肝臓免疫治療を示唆しており、将来的な臨床応用が期待され、その臨床的意義は高いと考えられる。既に我々は本治療法の臨床応用へ向けて、準備を開始している。

#### 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 14 件)

1. Ohkawa K, Takehara T(2 番目), Tatsumi T(15 番目), (他 13 名) Mutations associated with therapeutic efficacy of Adefovir dipivoxil added to Lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J. Med. Virol.* In press, 2008 (査読有)
2. Tatsumi T(1 番目), Takehara T(2 番目), (他 7 名) Decreased expressions of CD1d molecule on liver dendritic cells in subcutaneous tumor bearing mice. *J. Hepatol.* 49: 779-786, 2008 (査読有)
3. Yamaguchi S, Tatsumi T(2 番目), Takehara T(3 番目), (他 7 名) Dendritic cell-based vaccines suppress liver tumor via activation of innate and acquired immunity. *Cancer Immunol. Immunother* 57: 1861-1869, 2008 (査読有)
4. Ohkawa K, Takehara T(2 番目), Tatsumi T(14 番目), (他 12 名) Supportive role played by Precore and PreS2 genomic changes in establishment of Lamivudine-Resistant Hepatitis B virus. *J. Infect. Dis.* 198: 1150-1158, 2008 (査読有)
5. Kohga K, Takehara T(2 番目), Tatsumi T(3 番目), (他 8 名) Serum levels of soluble major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain A in patients with chronic liver diseases and changes during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 99: 1643-1649, 2008 (査読有)
6. Kanada A, Takehara T(2 番目), Tatsumi T(5 番目), (他 13 名) Early emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus in a patient with hepatitis B virus/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatol. Res.* 38: 622-628, 2008
7. Sasakawa A, Tatsumi T(2 番目), Takehara T(3 番目), (他 5 名) Activated liver dendritic cells generates strong acquired immunity in  $\alpha$ -galactosylceramide treatment. *J. Hepatol.* In press, 2008 (査読有)
8. Tatsumi T(1 番目), Takehara T(2 番目), (他 7 名) Intrahepatic delivery of  $\alpha$ -galactosylceramide pulsed dendritic cells suppresses liver tumor. *Hepatology* 45:22-30, 2007 (査読有)
9. Tatsumi T(1 番目), Takehara T(2 番目), (他 10 名) Injection of IL-12 gene-transduced dendritic cells into mouse liver tumor lesions activates both innate and acquired immunity. *Gene Ther.* 14: 863-871, 2007 (査読有)
10. Yamaguchi, Tatsumi T(2 番目), Takehara T(3 番目), (他 7 名) Immunotherapy of murine colon cancer using receptor tyrosine kinase EphA2 derived peptide-pulsed dendritic cell vaccines. *Cancer* 110: 1469-1477, 2007 (査読有)
11. Sakamori R, Takehara T(2 番目), Tatsumi T(4 番目), (他 5 名) Signal Transducer and Activator of Transcription 3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice. *Hepatology* 46: 1564-1573, 2007 (査読有)
12. Takehara T(1 番目), Tatsumi T(3 番目), (他 8 名) Natural killer cell-mediated ablation of metastatic liver tumors by hydrodynamic injection of IFN alpha gene to mice. *Int. J. Cancer* 120: 1252-1260, 2007 (査読有)
13. Jinushi M, Takehara T(2 番目), Tatsumi T(3 番目), (他 6 名) Natural Killer cell and hepatic cell interaction via NKG2A leads to dendritic cell-mediated

induction of CD4+CD25+ T cells with PD-1-dependent regulatory activities. *Immunology* 120:73-82, 2007 (査読有)

14. Kanada A, Takehara T(2番目), Tatsumi T(4番目), (他14名) Type B fulminant hepatitis is closely associated with a highly mutated hepatitis B virus strain. *Intervirolgy* 50: 294-401, 2007 (査読有)

[学会発表] (計 34 件)

1. Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, (他 14 名) SN38 inhibits the shedding of MHC classI-related chain A, a ligand of NKG2D immunoreceptor in human hepatocellular carcinoma cells 2008 年 11 月 4 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
2. Sasakawa A, Tatsumi T, Takehara T, (他 11 名) Activated liver dendritic cells are more immunogenic than spleen dendritic cells after  $\alpha$ -GalCer treatment 2008 年 11 月 3 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
3. Yamaguchi S, Tatsumi T, Takehara T, (他 14 名) Efficacy of the immunotherapy with  $\gamma$ -polyglutamic acid nanoparticles in mouse liver tumor 2008 年 11 月 3 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
4. Uemura A, Takehara T, Tatsumi T, (他 14 名) Critical role of IFN $\gamma$  produced from NK cells in IL-12-mediated NK cell activation and anti-tumor effect in the liver 2008 年 11 月 3 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
5. Shimizu S, Takehara T, Tatsumi T, (他 14 名) Expression of NKG2D activating receptor on natural killer cells in chronic hepatitis C. 2008 年 11 月 3 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
6. Oze T, Tatsumi T, Takehara T, (他 28 名) Extended treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy can suppress the relapse rate after treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients with late viral response 2008 年 11 月 3 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
7. Oze T, Tatsumi T, Takehara T, (他 26 名) Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with chronic hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin

2008 年 11 月 3 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ

8. Ohkawa K, Takehara T, Tatsumi T, (他 9 名) Supportive activity of PreCore and PreS2 viral genomic changes against replication of Lamivudine-resistant hepatitis B virus 2008 年 11 月 2 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
9. Hikita H, Takehara T, Tatsumi T, (他 10 名) BH3-only protein Bid is required for hepatocyte apoptosis caused by Bcl-xL deficiency 2008 年 11 月 1 日第 59 回米国肝臓学会 米国サンフランシスコ
10. 小瀬嗣子, 竹原徹郎, 巽 智秀, (他 17 名) 難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 長期投与の有効性について—多施設 (OLF) 共同研究— 2008 年 10 月 1 日第 12 回肝臓学会大会 東京都港区
11. 笹川 哲, 巽 智秀, 竹原徹郎, (他 11 名) 肝先天免疫活性化による肝樹状細胞活性化機構の解析 2008 年 6 月 6 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
12. 疋田隼人, 竹原徹郎, 巽 智秀, (他 13 名) Bcl-xL は生体内肝細胞における Bid の恒常的活性化によるアポトーシスを抑制する 2008 年 6 月 6 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
13. 小瀬嗣子, 竹原徹郎, 巽 智秀, (他 18 名) 難治性 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法での EVR 例における薬剤 adherence の影響—多施設 (OLF) 共同研究— 2008 年 6 月 6 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
14. 宮城琢也, 竹原徹郎, 巽 智秀, (他 2 名) ウイルス感染モデルを用いたインターフェロンの免疫細胞内におけるシグナル伝達機構の制御メカニズムに関する基礎的検討 2008 年 6 月 6 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
15. 巽 智秀, 竹原徹郎, (他 13 名) 皮下腫瘍担癌マウスにおける肝樹状細胞上 CD1d 分子発現低下による肝先天免疫の抑制 2008 年 6 月 5 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
16. 甲賀啓介, 竹原徹郎, 巽 智秀, (他 11 名) SN38 は肝癌細胞の可溶性 NK 活性化リガンドの分泌を抑制し NK 細胞感受性を増強させる 2008 年 6 月 5 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
17. 植村彰夫, 竹原徹郎, 巽 智秀, (他 11 名) IL-12 遺伝子による肝臓 NK 細胞の活性化および転移性肝腫瘍治療効果にはリンパ球からの IFN- $\gamma$  産生が重要である 2008 年 6 月 5 日第 44 回肝臓学

会総会 愛媛県松山市

18. 大川和良、竹原徹郎、巽 智秀、(他 12 名) ラミブジン耐性 B 型肝炎ウイルス成立機転に対する precore ならびに preS2 変異の補助的役割 2008 年 6 月 5 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
19. 小瀬嗣子、竹原徹郎、巽 智秀、(他 12 名) Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における高感度 HCV-RNA 測定法 (TaqMan 法) の有用性について 2008 年 6 月 5 日第 44 回肝臓学会総会 愛媛県松山市
20. Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, (他 11 名) Regulation of the NKG2D immunoreceptor by soluble MICA during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. 2007 年 11 月 3 日第 58 回米国肝臓学会 米国ボストン
21. Uemura A, Takehara T, Tatsumi T, (他 10 名) IFN  $\gamma$  is critically required for IL12-mediated NK cell activation and anti-tumor effect in the liver. 2007 年 11 月 XX 日第 58 回米国肝臓学会 米国ボストン
22. Oze T, Takehara T, Tatsumi T, (他 22 名) Impact of reducing peginterferon alfa-2b and ribavirin on early viral response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. 2007 年 11 月 XX 日第 58 回米国肝臓学会 米国ボストン
23. Sakamori R, Takehara T, Tatsumi T, (他 7 名) Hepatic STAT3 attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice. 2007 年 11 月 XX 日第 58 回米国肝臓学会 米国ボストン
24. 甲賀啓介、竹原徹郎、巽 智秀、(他 7 名) Dynamic regulation of the NKG2D immunoreceptor expression by soluble MICA during TAE for hepatocellular carcinoma 2007 年 10 月 5 日第 66 回癌学会総会 神奈川県横浜市
25. 疋田隼人、竹原徹郎、巽 智秀、(他 7 名) Soluble forms of human NKG2D ligands MICA/B increase in sera of patients with liver cirrhosis and HCC. 2007 年 10 月 5 日第 66 回癌学会総会 神奈川県横浜市
26. 巽 智秀、竹原徹郎、(他 8 名) Administration of  $\alpha$ -galactosylceramide induces liver acquired immunity after liver tumor rejection 2007 年 10 月 5 日第 66 回癌学会総会 神奈川県横浜市
27. 山口真二郎、巽 智秀、竹原徹郎、(他 8 名) Immunotherapy of murine

colon cancer using receptor tyrosine kinase EphA2 derived peptide-pulsed dendritic cell vaccines. 2007 年 10 月 4 日第 66 回癌学会総会 神奈川県横浜市

28. 笹川 哲、巽 智秀、竹原徹郎、(他 5 名) Activation of liver dendritic cells by administration of  $\alpha$ -galactosylceramide. 2007 年 10 月 3 日第 66 回癌学会総会 神奈川県横浜市
29. 阪森亮太郎、巽 智秀、竹原徹郎、(他 8 名) Dendritic cell-based vaccines suppress liver tumor via activation of innate and acquired immunity. 2007 年 10 月 3 日第 66 回癌学会総会 神奈川県横浜市
30. 阪森亮太郎、竹原徹郎、巽 智秀、(他 6 名) 肝臓における STAT3 の活性化は敗血症時の TNF- $\alpha$  の産生を抑制し生存率を向上させる 第 43 回肝臓学会総会 2007 年 6 月 1 日 東京都港区
31. 巽 智秀、竹原徹郎、(他 11 名) NKT 細胞活性化を介した肝癌特異的獲得免疫の誘導 第 43 回肝臓学会総会 2007 年 6 月 1 日 東京都港区
32. 山口真二郎、巽 智秀、竹原徹郎、(他 8 名) 肝腫瘍に対する新規癌抗原 EphA2 を用いた DC ワクチン療法の基礎的検討 第 43 回肝臓学会総会 2007 年 6 月 1 日 東京都港区
33. 笹川 哲、竹原徹郎、巽 智秀、(他 9 名)  $\alpha$ -galactosylceramide による肝樹状細胞活性化機構の解析 第 43 回肝臓学会総会 2007 年 5 月 31 日 東京都港区
34. 山口真二郎、巽 智秀、竹原徹郎、(他 9 名) 樹状細胞投与による肝先天免疫の活性化と予防的肝癌免疫治療の検討 第 93 回消化器病学会総会 2007 年 4 月 20 日 青森県青森市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

巽 智秀 (TATSUMI TOMOHIDE)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号: 20397699

### (2) 研究分担者

竹原 徹郎 (TAKEHARA TETSUO)  
大阪大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号: 70335355

### (3) 連携研究者

なし