

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591636

研究課題名(和文)膵癌の治療抵抗性に関する樹状細胞を中心とした細胞性免疫学的検討

研究課題名(英文)The Dendritic Based Immunotherapy for Refractory Pancreatic Cancer

研究代表者

見城 明(KENJO AKIRA)

公立大学法人福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：40305355

研究成果の概要(和文):

腫瘍内 DC および OK-432 局注後に手術で腫瘍を摘出し検討した。局注部の融解壊死を認め、所属リンパ節内で CD83⁺細胞、FOXP3⁺細胞が、遠隔リンパ節では FOXP3⁺細胞の集積が有意に増加していた。局注を施行した 9 例中 2 例において、術後 5 年無再発生存を認め、この 2 例では腫瘍壊死部内へ数多くの CD8⁺, CD4⁺細胞が集積していた。所属リンパ節に成熟 DC の集積を認めたことから、抗腫瘍免疫応答が惹起されている可能性が示唆された。膵癌において DC 局注後の摘出標本を用いた解析の報告はなく、きわめて貴重なデータとなると考える。

研究成果の概要(英文):

On histological findings of DC group, colliquative necrosis with lymphocyte infiltration, which are uncommon findings of pancreatic cancer. CD83⁺ cells were significantly accumulated in the regional lymph nodes of DC group. Two of 9 patients of DC group are currently alive over 5 years after surgery without any other adjuvant therapy. This is the first report of Preoperative EUS-guided intratumoral iDCs injection together with OK-432 for pancreatic cancer. Further investigations to confirm and to enhance antitumor response are warranted.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：膵癌、樹状細胞、OK-432、術前、腫瘍内局注

1. 研究開始当初の背景

膵癌に対する有効な補助療法は少ない。抗癌剤による治療では、完遂することが難しく、他の治療法の開発が期待されている。免疫療法はその一つであり、副作用が少なく、また、腫瘍抗原特異的な治療が可能であり、期待されている。

2. 研究の目的

強力な抗原提示細胞である樹状細胞を用いた術前の補助療法の可能性を検討すること。

3. 研究の方法

(1)末梢血単核球から樹状細胞を誘導する。

(2)樹状細胞の膵癌腫瘍内局注の安全性評価と切除標本による組織学的な評価

(3)局注樹状細胞の動的変化を確認する。

4. 研究成果

(1)樹状細胞が誘導されたことは、FACS で確認した。

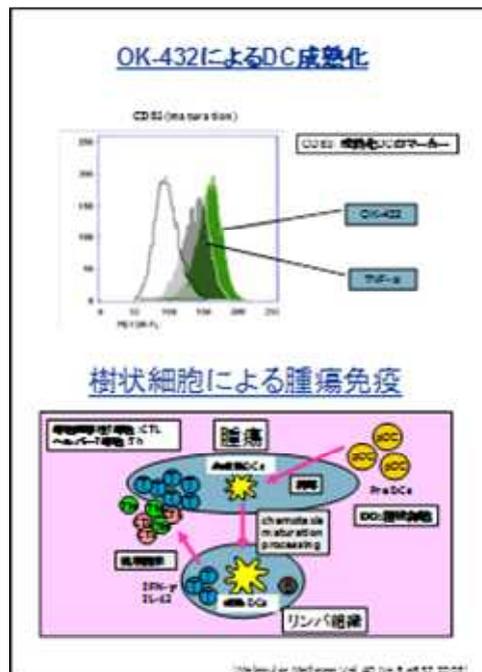
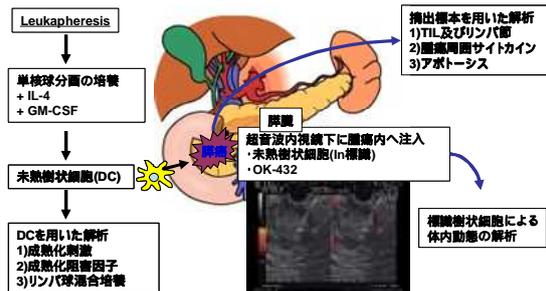
(2)樹状細胞腫瘍内局注の安全性を評価した。進行癌症例でも長期生存例を認め、同症例の切除標本により、組織壊死と同部への CD4, CD8 陽性細胞浸潤を確認。リンパ節では隣近傍のリンパ節に成熟樹状細胞の表面マーカーである CD83 陽性細胞が多く集積していた。一方、膵周囲や遠隔リンパ節に FOXP3 陽性細胞の集積数増加が確認され、免疫抑制系の活性化も惹起されている可能性が示唆された。

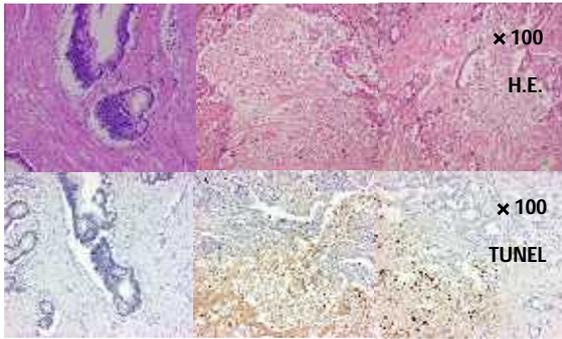
(3)RI 標識した DC の局注や PET では DC の体内動態を real time で評価することは困難であった。

Eligibility criteria

- 適格基準
・ 切除可能な膵癌症例 (組織学的、細胞学的に証明されていること)
・ Performance status (PS) 0-2 の症例
・ 腫瘍臓器 (骨髄、心、肺、腎などの機能) が十分に保持されている
・ 女性の場合：妊娠の可能性のない症例
・ 治療の有益性が十分期待され、かつ十分な安全性が確保されると判断した症例
・ 本試験参加に先立ち、文書による同意が得られた症例
- 除外基準
・ 明らかな感染症、重篤な合併症、活動性重複癌、精神障害を有する症例
・ 緊急に排液を要する胸水、腹水貯留例
・ 妊娠、授乳中及び妊娠の可能性のある症例
・ 輸血を繰り返す必要とする新鮮出血を有する症例
・ その他研究担当医師が不適当と判断した症例

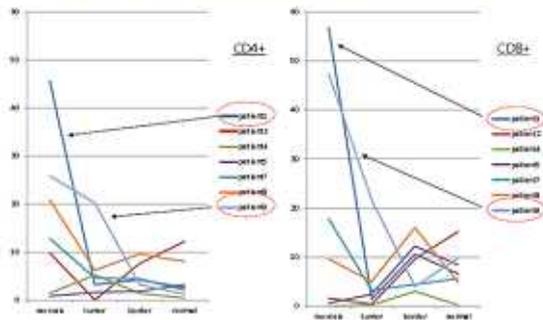
研究の模式図



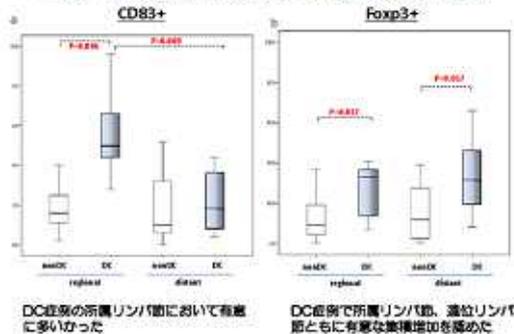


nonDC patient 3days after 22days after

腫瘍内浸潤リンパ球(DC症例)



リンパ節での検討(CD83+細胞、Foxp3+細胞)



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)

[学会発表](計6件)
見城 明, 遠藤久仁, 齋藤拓朗, 後藤満一.
Preoperative Intratumoral Injection of

Immature DC with OK-432 for Resectable Pancreatic Cancer. International Congress of The 9th Asian Clinical Oncology Society, 2010年8月25日, 岐阜

見城 明, 遠藤久仁, 齋藤拓朗, 後藤満一. Preoperative Intratumoral Injection of Immature Dendritic Cells with OK-432 for Resectable Pancreatic Cancer. 第69回日本癌学会学術総会, 2010年9月24日, 大阪

遠藤久仁, 見城 明, 齋藤拓朗, 佐藤佳宏, 木村 隆, 土屋貴男, 佐藤 純, 後藤満一. 膵癌における術前樹状細胞局注療法 の検討. 第110回日本外科学会定期学術集会, 2010年4月8日, 名古屋

見城 明, 齋藤拓朗, 佐藤佳宏, 木村隆, 佐藤 純, 押部郁朗, 土屋貴男, 後藤満一. 膵癌切除症例における長期生存に関する検討. 第109回日本外科学会定期学術集会, 2009年4月3日, 福岡

見城 明, 齋藤拓朗, 佐藤佳宏, 木村隆, 佐藤 純, 押部郁朗, 土屋貴男, 後藤満一. 膵癌切除症例に関する検討. 第21回日本肝胆膵外科学会, 2009年6月11日, 名古屋

見城 明, 齋藤拓朗, 佐藤佳宏, 土屋貴男, 木村 隆, 穴澤貴行, 後藤満一. 術前樹状細胞腫瘍内局注を施行した膵癌症例の検討. 第39回日本膵臓学会, 2008年7月30日, 横浜

6. 研究組織

(1)研究代表者

見城 明 (KENJO AKIRA)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：40305355

(2)研究分担者

齋藤 拓朗 (SAITO TAKURO)
福島県立医科大学・医学部・医監兼教授
研究者番号：20305361

佐藤 佳宏 (SATO YOSHIHIRO)
福島県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号：60347218

木村 隆 (KIMURA TAKASHI)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：00381369

後藤 満一 (GOTOH MITSUKAZU)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：5 0 1 6 2 1 6 0

(3)連携研究者
なし