

機関番号	24701
研究種目	若手研究(B)
研究期間	2008年度～2010年度
課題番号	20790964
研究課題名(和文)	ユビキチンプロテアソーム経路を応用した膵癌特異的新規樹状細胞 癌ワクチン療法の開発
研究課題名(英文)	Development of pancreatic cancer vaccine therapy using genetically modified dendritic cells via ubiquitin-proteasome pathway
研究代表者	尾島 敏康 (OJIMA TOSHIYASU) 和歌山県立医科大学 医学部 学内助教 研究者番号: 60448785

研究成果の概要(和文):メソテリン (MSLN) は膵臓癌に高率で発現している腫瘍抗原であり、遺伝子治療に適したターゲットと考えられる。この研究の目的は MSLN 遺伝子を導入したヒト由来の樹状細胞 (DC) が MSLN 特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導できるか否かを検討した。MSLN 遺伝子導入 DC にて得られた CTL は MSLN を発現する膵癌細胞株のみを選択的に傷害し、その殺腫瘍効果は HLA 拘束性であった。これらの CTL は MSLN 由来ペプチドを添加したターゲット細胞をも HLA 拘束性に傷害した。さらに MSLN 遺伝子導入 DC にて MSLN 特異的 CD8+T 細胞のみならず、MSLN 特異的な CD4+ヘルパーT 細胞も誘導された。これら一連の結果は MSLN 遺伝子導入 DC を用いた癌ワクチン療法の臨床応用への可能性を大きく示唆する結果と考えられた。

研究成果の概要(英文): Mesothelin (MSLN) is an attractive candidate as a molecular target for pancreatic cancer immunotherapy. The purpose of this study was to demonstrate that cytotoxic T lymphocytes (CTLs) generated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) by stimulation with genetically-modified dendritic cells (DCs) expressing MSLN could produce specific anti-tumor immunity against pancreatic cancer cells endogenously expressing MSLN. MSLN-specific CTLs induced by in vitro stimulation with DC-AxCAMSLN killed pancreatic cancer cell lines expressing MSLN in an HLA-restricted fashion. These CTLs also showed cytotoxic activity against autologous LCL pulsed with multiple MSLN-derived epitope peptides. In addition, CD8+ T cells, as well as CD4+ T cells, sorted from these CTLs showed significant production of interferon-gamma when stimulated with DC-AxCAMSLN. These results therefore suggest the potential of developing future clinical applications of the vaccines using genetically-modified DCs expressing MSLN.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：臨床医学

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：樹状細胞，細胞傷害性 T 細胞，メソテリン

1. 研究開始当初の背景

膵癌による死亡者数は年間 23000 人に及ぶ。その積極的な手術療法，化学療法，放射線療法にもかかわらず，切除可能な場合でも生存期間中央値が約 17 ヶ月，切除不能癌では約 4 ヶ月と予後不良である。再発，進行膵癌に対する有効な治療法が求められているなかで細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) を誘導する癌免疫療法は魅力的なアプローチと考えられる。その理由として化学療法，放射線療法とは異なった作用機序であり，治療における交差耐性がないこと，CTL は正常細胞とのわずかな抗原性の差を識別できるため治療による有害事象が最小限に抑えられることが挙げられる。現在までに，私達の教室では，切除不能進行再発膵癌に対する腫瘍新生血管，vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)，を標的とした HLA-A24 拘束性エピトープペプチドと gemcitabine 併用による第 1 相臨床試験 (倫理委員会：第 408 号) が終了した。結果は primary end point である安全性は確認されたが，臨床効果は RECIST 判定で 9 例中 2 例が PD，7 例が SD であり，残念ながら PR 以上の結果は得られなかった (unpublished data)。私達はこの結果を踏まえ，今後，膵癌特有の腫瘍関連抗原 (TAA) をターゲットにした癌免疫療法の開発が急務と考えている。私達はこれまで基礎研究において，癌免疫療法の治療戦略として樹状細胞 (DC) に adenovirus (Ad) vector を用いて CEA 遺伝子を導入する手法を検討してきた。このアプローチにおいては DC に full-length の TAA を内在性抗原として発現させることで，多様な MHC 分子に未特定の TAA ペプチドエピトープを

提示させることができると考えられ，実際，私達は CEA 遺伝子導入 DC が *in vitro* において健常人末梢血から CEA 特異的 CTL が誘導できることを立証した (*Int J Oncol* 2007;31)。しかし DC に CEA 遺伝子を導入するのみでは，CEA トランスジェニックマウス皮下腫瘍モデルを用いた *in vivo* でのワクチン実験において，腫瘍消失には至らなかった (*Int J Cancer* 2006;120)。私達はこのような DC 癌免疫療法において臨床応用するためには，抗腫瘍効果としてマウスレベルでの腫瘍完全消失が必要十分条件と考えている。私達は CEA 遺伝子導入 DC ワクチン療法の欠点を以下の様に考えている。1) CEA の免疫原性が弱いため効率よく CTL が誘導されない。2) TAA 遺伝子単独導入 DC では抗原提示能が弱い。したがって膵癌をターゲットとした臨床効果が期待できる癌免疫療法を構築するためには，より免疫原性の高い TAA を用いるとともに，免疫寛容機構を凌駕する強力な免疫修飾が必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究ではより強力的に CTL を誘導するためプロテアソームによる抗原のプロセッシングに着目した。TAA などの内在性抗原はまず分解シグナルであるユビキチン (Ub) を付与されたのち，プロテアソームで蛋白分解され，分子シャペロンの連携作用を介して抗原ペプチドとなる。その後プロテアソームにおいて生成された抗原ペプチドは MHC class-I 分子と会合したのちゴルジ体を経由して細胞表面に輸送され，CD8⁺T 細胞に提示される (*Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:179)。本研究では上記知見を基盤とし，TAA 遺伝子と Ub 遺伝子の融合遺伝子を構築し，この融合遺伝子を

Ad vector を用いて DC に導入することで強力な細胞傷害活性を有する TAA 特異的 CTL を誘導することを目的とする。また、本研究では膵癌の TAA として mesothelin (MSLN) を用いる。MSLN は細胞膜上の糖蛋白で、その機能については細胞間の接着に関与するといった報告はあるが、詳細は明らかになっていない。MSLN の発現は正常組織では胸膜、腹膜の中皮に限られる一方、膵癌において高率であるため、膵癌の免疫療法の標的分子として注目されている。MSLN は単に膵癌に高発現しているだけでなく、serial analysis of gene expression にて同定された腫瘍抗原であるため他の TAA に比べてより免疫原性が高いと考えられる (*Clin Cancer Res* 2001;7)。

実際、私達が浸潤性膵管癌の手術標本を MSLN 免疫染色したところ、100% に蛋白発現を認め、さらに膵 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) では、adenoma では MSLN の発現は認めないが、invasive adenocarcinoma ではその浸潤部でのみ MSLN 発現を認めた。MSLN は癌細胞の浸潤との関連性が強く示唆され、TAA 特異的 CTL を誘導する target としては理想的であり、かつ強力な抗腫瘍免疫応答が期待される。

3. 研究の方法

実験 I. Mesothelin 遺伝子導入 DC による Mesothelin 特異的 CTL の誘導

1. 免疫組織化学染色

浸潤性膵管癌 10 例および膵 IPMN (adenoma 7 例, carcinoma in situ 7 例, invasive adenocarcinoma 10 例) の組織標本についてホルマリン固定パラフィン包埋固定標本を作製し、酵素標識ポリマー法 (DAKO; ENVISION kit) にて免疫組織化学染色を行った。1 次抗体として mouse monoclonal anti-human mesothelin (Clone

5B2 ; LAB VISION, dilution x20) を用いた。また、DC の免疫組織化学染色はアセトン固定した後に同様の方法で行った。

2. Mesothelin 遺伝子発現 Adenovirus vector (AxCAhMSLN) の作製

Adenovirus cosmid vector pAxCAwt (TAKARA) の SmaI site に Mesothelin cDNA (Roche より供与) を ligation し、COS-TPC 法にて AxCAhMSLN を作製した。

3. DC の誘導と Adenovirus vector による遺伝子導入

Ficol-Hypaque 密度勾配遠心法で健常人末梢血から単核球 (PBMC) を分離し、PRIMARIA cell culture dish (BD) にまき、接着細胞を GM-CSF (1000 IU/ml)、IL-4 (500 IU/ml) で 5 日間培養後、IL-6 (1000 IU/ml), IL-1 β (10 ng/ml), TNF- α (10 ng/ml), PGE₂ (1 μ g/ml) を添加し、成熟 DC を誘導した。DC への各種 Adenovirus vector による遺伝子導入は遠心法 (2000 \times g, 37 $^{\circ}$ C, 2hr, 100MOI) で行った。

4. Flow cytometry による Mesothelin 遺伝子導入 DC (DC-AxCAhMSLN) における Mesothelin の発現解析

1 次抗体は mouse monoclonal anti-human mesothelin (CAK1; Signet Laboratories) を用いた。2 次抗体は FITC-labeled goat anti-mouse IgG1 (Sigma) を用い、FACS Calibur (BD) にて解析した。

5. Mesothelin 遺伝子導入 DC による CTL 誘導

遺伝子導入 DC と PBMC を 24 well plate にそれぞれ 2×10^5 , 4×10^6 /1ml/well ずつまき、IL-7 (10ng/ml) 添加しておいた。DAY2 に IL-2 (20 U/ml) を 1ml 加え、その後も 2-3 日に 1 回 half medium change を行った。

7日毎に計3回DCで刺激してCTLを誘導した。

6. 標的細胞

Mesothelin 陽性細胞として自己 LCL-AxCAhMSLN, 膵癌細胞株 PK1(HLA-A24/24), CfPAC1(HLA-A2/3), AsPC1(HLA-A1/26)を用いた。Mesothelin 陰性細胞として自己 LCL-AxCALacZ を用いた。LCL はヒト type I EBV-transformed marmoset B-cell line である B95-8 の培養上清を健常人PBMCに加えて培養し、作製した。また、HLA-A24 および HLA-A2 との binding affinity が確認されている4種の Mesothelin 由来ペプチド (A24₍₄₇₅₋₄₈₃₎: LYPKARLAF、A24₍₂₀₆₋₂₁₄₎: AFLPWHRLF、A2₍₂₀₋₂₈₎: SLLFLLFSL、A2₍₅₃₀₋₅₃₈₎: VLPLTVAEV) をそれぞれパルスした自己LCLを標的細胞として用いた。

7. ⁵¹Cr 遊離試験

Target細胞を Na₂⁵¹CrO₄ で 37°C、1時間ラベルし、種々の effector/target比で37°C、4時間培養し、上清をγ-counterで解析した。CTLの phenotype 解析のため各抗体にて antibody blocking assay を施行した。また、LCL-AxCAhMSLN を cold target として PK1 に対する細胞傷害活性の inhibition assay を行った。

8. IFN-γ ELISA

誘導した Mesothelin 特異的 CTL より CD4⁺ および CD8⁺ T 細胞を autoMACS™ (Miltenyi Biotec)で単離した。CD4⁺ と CD8⁺ T 細胞を各 DC (DC-AxCAhMSLN, DC-AxCAUbhMSLN、DC-AxCALac-Z)と 24 時間共培養 (T 細胞: DC=10:1) した。その上清中の IFN-γ を ELISA kit (Endogen)を用いて測定した。

実験 II. Ub-Mesothelin 融合遺伝子導入

DC による Mesothelin 特異的 CTL の細胞傷害活性の増強効果についての検討

1. Ub-Mesothelin 融合遺伝子発現 Adenovirus vector (AxCAUbhMSLN) の作製

Ub 遺伝子を健常人PBMCから genomic DNA を抽出し、以下の primer を用いた PCR で 76 アミノ酸 Ub monomer を増幅し、TA クローニングした。sense 5'-AGT CCG CTA GCC GCC ACC ATG CAG ATC TTC GTG AAG ACC-3'、antisense 5'-TAG TCC GTC GAC GTA TTT AAA TCG ACC CCC CCT CAA GCG CAG GAC-3'

TA クローニングベクター (pCR®, Invitrogen) 上で Ub シーケンスを確認した後、Ub fragment を pAxCAwt に導入し、pAxCAUb を作製した。そして、あらかじめ Ub 3' primer 内に設置した Swa I site を利用して Ub の下流に Mesothelin cDNA を ligation 後、COS-TPC 法にて AxCAUbMSLN を作製した。

2. Flow cytometry による DC-AxCAUbMSLN における Mesothelin の発現解析

実験 I と同様の方法で行い、各遺伝子導入 DC における Mesothelin の発現を 24 時間、48 時間と経時的に測定した。細胞内染色には Cytofix/Cytoperm™ Fixation/Permeabilization Solution Kit (BD) 用いた。Proteasome inhibitor は MG132 (10μM) を使用した。

3. Ub-Mesothelin 融合遺伝子導入 DC による CTL 誘導

実験 I と同様の方法で行った遺伝子導入 DC での刺激は 1 回のみとし、各遺伝子導入 DC による細胞傷害活性を比較検討

した。

4. IFN- γ ELISA

実験 I と同様に CD8⁺ T 細胞を **autoMACS™** を用いて単離した。CD8⁺ T 細胞を各 DC (DC-AxCAhMSLN, DC-AxCAUhbMSLN, DC-AxCALacZ) と 24 時間共培養 (T 細胞 : DC=10:1) した。上清中の IFN- γ を ELISA kit を用いて測定した。

4. 研究成果

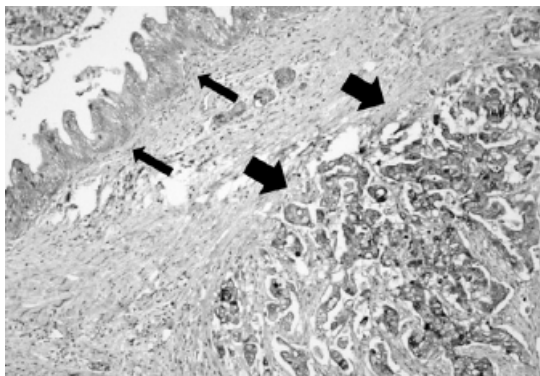
実験 I.

1. 浸潤性膵管癌及び IPMN 由来膵癌組織標本における Mesothelin 発現の検討

浸潤性膵管癌で 100%(10/10), IPMN 由来浸潤癌で 70%(7/10)に Mesothelin の発現を認めた。IPMN 由来浸潤癌では同一標本内で浸潤部にのみ発現を認め、adenoma や carcinoma in situ の部位では発現を認めなかった。

MSLN immunohistochemistry summary.

	Invasive ductal adenocarcinoma (n = 10)	IPMNs		
		Adenoma (n = 7)	Carcinoma in situ (n = 7)	Invasive carcinoma (n = 10)
Negative	0	7 (100%)	7 (100%)	3 (30%)
Positive	10 (100%)	0	0	7 (70%)



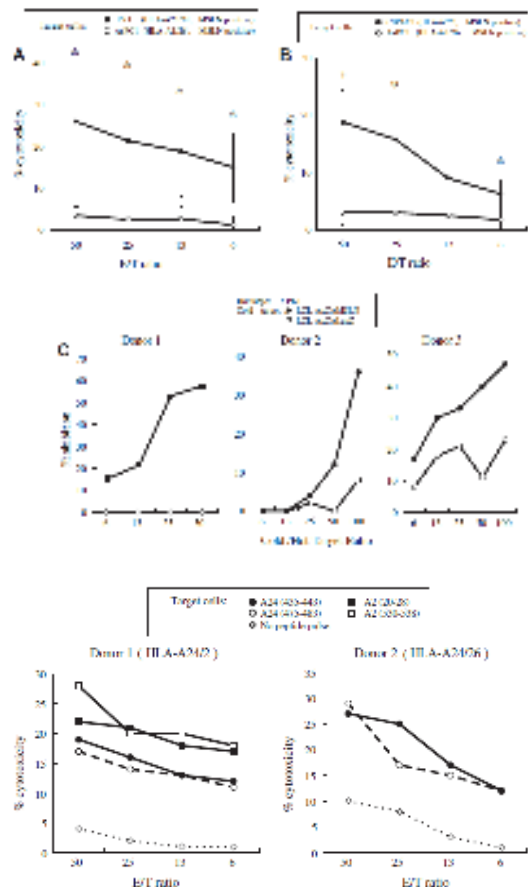
2. Mesothelin 遺伝子導入 DC における Mesothelin 発現

DC-AxCAhMSLN の感染後 24 時間の Mesothelin の発現は Flow cytometry で 61%、免疫組織化学染色では陽性率 90%以上であった。

3. DC-AxCAhMSLN で誘導した CTL の細胞

傷害活性

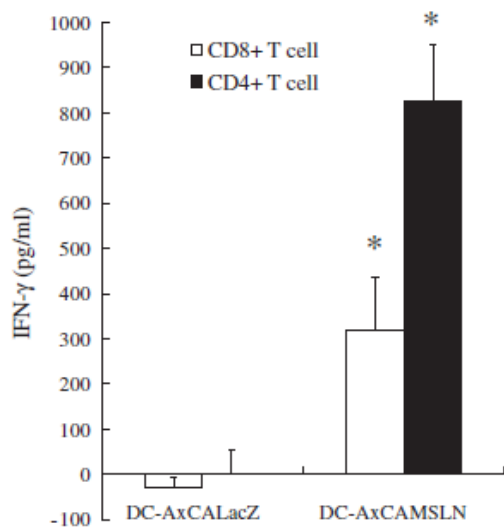
- 1) LCL-AxCALacZ と比較して LCL-AxCAhMSLN に対し, E/T 依存的に強い細胞傷害活性を示した。
- 2) Mesothelin 発現膵癌細胞株 PK1, CfPAC1, AsPC1 に対し, HLA 拘束性に細胞傷害活性を認めた。
- 3) PK1 に対する細胞傷害活性は ⁵¹Cr 非標識 LCL-AxCALacZ と比較して ⁵¹Cr 非標識 LCL-AxCAhMSLN で強く抑制された。
- 4) PK1 に対する細胞傷害活性は抗 CD8 抗体、抗 HLA class I 抗体で抑制された。
- 5) Mesothelin 由来エピトープペプチドパルス自己 LCL に対して、HLA 拘束性に複数のペプチドに対して細胞傷害活性を認めた。



4. Mesothelin 特異的 CTL と

DC-AxCAhMSLN 共培養による IFN- γ の産生

誘導された CTL より分離した CD8⁺T 細胞、CD4⁺T 細胞と DC-AxCAhMSLN の共培養 24 時間後の上清中の IFN- γ はコントロールに比べて CD8⁺T 細胞、CD4⁺T 細胞共に産生が増加していた。



実験 II.

1. DC-AxCAUbhMSLN での Mesothelin の発現

- 1) 細胞膜上の Mesothelin の発現を flow cytometry にて解析すると、DC-AxCAhMSLN では 24 時間後で 61%、48 時間後で 52%であったのに対し、DC-AxCAUbhMSLN ではそれぞれ 32%と 7.7%と減少していた。
- 2) 免疫組織化学染色では DC-AxCAhMSLN と比較して DC-AxCAUbhMSLN で細胞内での染色強度の低下を認めた。
- 3) 細胞内の Mesothelin の発現を intra-cellular staining にて flow cytometry を用いて解析すると DC-AxCAhMSLN で 56%、DC-AxCAUbhMSLN で 2%であった。次に、DC-AxCAUbhMSLN を

proteasome inhibitor (MG132, 10 μ M, 24 時間)で処理したところ、細胞内 hMSLN 発現は 46%と増加した。

2. DC-AxCAUbhMSLN で誘導された CTL の細胞傷害活性

DC-AxCAUbhMSLN で誘導した CTL は DC-AxCAhMSLN で誘導した CTL と比較して、LCL-AxCAhMSLN および PK1 に対して強い細胞傷害活性を認めた。

3. Mesothelin 特異的 CD8⁺T 細胞と DC-AxCAUbhMSLN 共培養による IFN- γ 産生

DC-AxCAhMSLN より分離した CD8⁺T 細胞と DC-AxCAUbhMSLN との共培養により上清中の IFN- γ 産生量はコントロールの DC-AxCAUbLacZ に比べて著しく増加しており、DC-AxCAhMSLN と比較しても、高い産生量を認めた。

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 11 件)

1. Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Naka T, Yamaue H: Optimal Period for the Prophylactic Administration of Neutrophil Elastase Inhibitor for Patients with Esophageal Cancer Undergoing Esophagectomy. *World J Surg* 9, 2011 [*Epub ahead of print*]
査読 (有)
2. Miyazawa M, Iwahashi M, Ojima T, Katsuda M, Nakamura M, Nakamori M, Ueda K, Naka T, Hayata K, Iida T, Yamaue H: Dendritic cells adenovirally-transduced with full-length mesothelin cDNA elicit mesothelin-specific cytotoxicity against pancreatic cancer cell lines in vitro. *Cancer Lett* 305(1):32-9, 2011
査読 (有)

3. Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, [Ojima T](#), Ueda K, Hayata K, Nakamura Y, Yamaue H: Tumor-infiltrating CD4+ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. *Oncol Rep* 25(5):1271-7, 2011
査読 (有)
 4. Iwahashi M, Katsuda M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, [Ojima T](#), Iida T, Yamaue H: Vaccination with peptides derived from cancer-testis antigens in combination with CpG-7909 elicits strong specific CD8+ T cell response in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 101(12):2510-7, 2010
査読 (有)
 5. [Ojima T](#), Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Katsuda M, Iida T, Tsuji T, Hayata K, Takifuji K, Yamaue H: Clinicopathological characteristics of remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 14(2):277-81, 2010
査読 (有)
 6. Fujii R, Iwahashi M, Kikkawa K, Inagaki T, Kohjimoto Y, [Ojima T](#), Mori T, Kuramoto T, Nishizawa S, Azuma I, Yamaue H, Shinka T, Hara I: Bacillus Calmette-Guérin cell-wall skeleton enhances the killing activity of cytotoxic lymphocyte-activated human dendritic cells transduced with the prostate-specific antigen gene. *BJU Int* 104(11):1766-73, 2009
査読 (有)
 7. Nakamura M, Iwahashi M, Takifuji K, Nakamori M, Naka T, Ishida K, [Ojima T](#), Iida T, Katsuda M, Hayata K, Yamaue H: Optimal dose of preoperative enteral immunonutrition for patients with esophageal cancer. *Surg Today* 39(10):855-60, 2009
査読 (有)
 8. [Ojima T](#), Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Yamaue H: Association of allogeneic blood transfusions and long-term survival of patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *J Gastrointest Surg* 13(10):1821-30, 2009
査読 (有)
 9. Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, [Ojima T](#), Iida T, Katsuda M, Ueda K, Yamaue H: Evaluation of double tract reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer: prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 33(9):1882-8, 2009
査読 (有)
 10. Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, [Ojima T](#), Yamaue H: Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases from gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 394(4):647-53, 2009
査読 (有)
 11. [Ojima T](#), Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, Ueda K, Katsuda M, Iida T, Tsuji T, Yamaue H: Influence of overweight on patients with gastric cancer after undergoing curative gastrectomy: an analysis of 689 consecutive cases managed by a single center. *Arch Surg* 144(4):351-8, 2009
査読 (有)
- [学会発表] (計 17 件)
1. 尾島敏康, 岩橋 誠, 中村公紀, 宮澤基樹, 中森幹人, 勝田将裕, 飯田 武, 早田

- 啓治, 辻 俊明, 山上裕機:腫瘍抗原遺伝子導入樹状細胞を用いた癌ワクチン療法 第23回日本バイオセラピー学会 2010.12.9 大阪
2. 飯田 武, 岩橋 誠, 勝田将裕, 中森幹人, 中村公紀, 石田興一郎, 中 禎二, 尾島敏康, 早田啓治, 辻 俊明, 山上裕機:胃癌腫瘍微小環境における Treg および Th17 の動態解析 第110回日本外科学会 2010.4.9 名古屋
3. 宮澤基樹, 岩橋 誠, 尾島敏康, 勝田将裕, 中 禎二, 中村公紀, 山上裕機: Mesothelin 遺伝子導入樹状細胞を用いた膵癌に対する特異的 CTL の誘導 第110回日本外科学会 2010.4.9 名古屋
4. 岩橋 誠, 中森幹人, 中村公紀, 中 禎二, 尾島敏康, 上田健太郎, 勝田将裕, 松田健司, 山上裕機: 癌治療を実践する外科医が行う基礎研究の意義 第110回日本外科学会 2010.4.9 名古屋
5. 宮澤基樹, 岩橋 誠, 尾島敏康, 勝田将裕, 中村公紀, 中 禎二, 中森幹人, 山上裕機: Mesothelin 遺伝子導入樹状細胞を用いた膵癌免疫療法 第22回日本バイオセラピー学会 2009.11.26 大阪
6. 飯田 武, 岩橋 誠, 勝田将裕, 中森幹人, 中村公紀, 石田興一郎, 中 禎二, 尾島敏康, 早田啓治, 辻 俊明, 山上裕機: 胃癌腫瘍微小環境における Th17 および Treg の動態からみた癌免疫逃避機構の解析 第22回日本バイオセラピー学会 2009.11.26 大阪
7. 勝田将裕, 岩橋 誠, 中森幹人, 中村公紀, 松田健司, 中 禎二, 尾島敏康, 飯田 武, 宮澤基樹, 角田卓也, 中村祐輔, 山上裕機: CpG-ODN による癌抗原特異的エフェクター細胞の効率的誘導と抗腫瘍活性増強効果 第22回日本バイオセラピー学会 2009.11.26 大阪
8. 岩橋 誠, 勝田将裕, 中森幹人, 中村公紀, 飯田 武, 中 禎二, 尾島敏康, 松田健司, 角田卓也, 中村祐輔, 山上裕機: 進行食道癌に対する CpG-B 併用新規腫瘍抗原ペプチドワクチン療法: 第I相臨床試験の結果からみた将来展望 第22回日本バイオセラピー学会 2009.11.26 大阪
9. 飯田 武, 岩橋 誠, 勝田将裕, 石田興一郎, 中森幹人, 中村公紀, 中 禎二, 尾島敏康, 山上裕機: Tumor-infiltrating CD4+ T cells secreting IL-17 Th17 promotes tumor growth in human gastric cancer 第68回日本癌学会 2009.10.2 横浜
10. 勝田将裕, 岩橋 誠, 中森幹人, 中村公紀, 松田健司, 中 禎二, 尾島敏康, 飯田 武, 宮澤基樹, 山上裕機: CpG-ODNs augment cytotoxic activity of peptide-specific CTLs from patients with esophageal cancer 第68回日本癌学会 2009.10.1 横浜
11. 尾島敏康, 岩橋 誠, 中村公紀, 中森幹人, 中 禎二, 勝田将裕, 飯田 武, 早田啓治, 上田健太郎, 山上裕機: Immunotherapy using genetically modified DCs co-expressing CEA and GM-CSF 第68回日本癌学会 2009.10.1 横浜
12. 岩橋 誠, 勝田将裕, 中森幹人, 中村公紀, 宮澤基樹, 松田健司, 中 禎二, 尾島敏康, 飯田 武, 角田卓也, 中村祐輔, 山上裕機: Phase I trial of vaccination of tumor specific peptides combined with CpG-B for patients with esophageal cancer 第68回日本癌学会 2009.10.1 横浜
13. 勝田将裕, 岩橋 誠, 松田健司, 宮澤基樹, 中森幹人, 中村公紀, 中 禎二, 尾島敏康, 飯田 武, 山上裕機: 消化器癌ワクチンの臨床応用 進行食道癌に対する CpG-B 併用 URLC10 および TTK エピト-

ペプチドワクチン療法の第I相臨床試験
第64回日本消化器外科学会 2009.7.17
大阪

なし ()

研究者番号：

14. 宮澤基樹, 岩橋 誠, 尾島敏康, 勝田将裕, 飯田 武, 中 禎二, 中森幹人, 中村公紀, 松田健司, 山上裕機 : Mesothelin 遺伝子導入樹状細胞を用いた膵癌免疫療法
第21回日本バイオセラピー学会
2008.11.18 東京

15. 尾島敏康, 岩橋 誠, 中村公紀, 中森幹人, 宮澤基樹, 中 禎二, 上田健太郎, 勝田将裕, 飯田 武, 山上裕機 : 腫瘍抗原遺伝子導入樹状細胞を用いた癌ワクチン療法 (臨床応用に向けて) 第21回日本バイオセラピー学会 2008.11.18 東京

16. 中 禎二, 岩橋 誠, 中村公紀, 尾島敏康, 勝田将裕, 松田健司, 中森幹人, 宮澤基樹, 石田興一郎, 山上裕機 : 癌ワクチン療法後の再燃腫瘍に対する腫瘍 RNA 導入樹状細胞を用いた治療戦略の検討 第21回日本バイオセラピー学会 2008.11.18 東京

17. 尾島敏康, 岩橋 誠, 中村公紀, 中森幹人, 中 禎二, 上田健太郎, 石田興一郎, 勝田将裕, 飯田 武, 宮澤基樹, 山上裕機 : CEA 遺伝子 Th 1-type cytokine 遺伝子導入樹状細胞を用いた癌ワクチン療法—CEA transgenic mice を用いた検討— 第46回日本癌治療学会 2008.10.30 名古屋

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾島 敏康 (OJIMA TOSHIYASU)
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教
研究者番号 : 60448785

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者