

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23701075

研究課題名(和文)Regulatory T細胞制御を基盤とした癌ワクチン療法の新展開

研究課題名(英文)Development of cancer vaccine therapy based on the control of regulatory T cells

研究代表者

宮澤 基樹(Miyazawa, Motoki)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：90549734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌患者に対してVEGFR2ペプチドを投与すると、VEGFR2特異的細胞傷害性Tリンパ球(CTL)を誘導できた患者では制御性T細胞(Treg)が末梢血で減少していた(Cancer Sci. 2010)。一方、TregにおいてVEGFR2が高発現することが報告(Eur.J.Immunol. 2010)されたことで、VEGFR2を標的としたTregに対する細胞傷害活性の誘導が示唆されたが、本研究ではVEGFR2特異的CTLのTregに対する細胞傷害活性はTreg上のVEGFR2の発現の有無によって差を認めなかった。今後はTreg上のMHC Class I 発現について解析する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The proportion of Tregs in the peripheral blood decreased in patients with pancreatic cancer who administered VEGFR2-peptide and had positive VEGFR2-specific CTL responses(Cancer Sci. 2010). We hypothesized that VEGFR2-specific CTL had cytotoxicity against Tregs overexpressing VEGFR2(Eur.J.Immunol. 2010). However, this study showed that there was no difference in the cytotoxicity of VEGFR2-specific CTL against Tregs with or without VEGFR2 expression. It is necessary to investigate the correlation between the VEGFR2-specific cytotoxicity against Tregs expressing VEGFR2 and the expression of MHC Class I on the Tregs for the future.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍免疫学

キーワード：regulatory T cell VEGFR2

### 1. 研究開始当初の背景

我々は予後不良な切除不能進行膵癌を対象として、これまでの化学療法や放射線療法とは全く異なるアプローチである癌免疫療法の研究を行ってきた。基礎的研究として樹状細胞に腫瘍関連抗原を遺伝子導入する樹状細胞ワクチンの開発をすすめてきた (Nakamura M et al. Clin Cancer Res. 8: 2742-49 2002, Ojima T et al. Int J Cancer 120: 585-93 2006) が、臨床応用の first step として腫瘍新生血管を標的とした HLA-A \* 2402 拘束性 VEGFR2 由来エトープペプチド (Cancer Res. 65:4939-46 2005) と Gemcitabine の併用による第 相臨床試験 (和歌山県立医科大学倫理委員会: 第 408 号) を実施した。この研究の rationale は腫瘍の微小環境における免疫抑制因子 (TGF- などの免疫抑制性サイトカインや Treg、腫瘍自身の HLA 発現低下) の抗腫瘍免疫に対する negative な影響を回避するため、腫瘍自身ではなく腫瘍を養う腫瘍血管を標的とすることであった。評価対象となった 18 例において、primary endpoint である安全性が担保され、secondary endpoint である免疫学的解析では ELISPOT assay により 61% と高率に VEGFR2 特異的 CTL の誘導することが確認された。また、注目すべき結果として CTL が誘導できた症例では末梢血中の Treg が治療前後で有意に低下していることがわかった (Miyazawa et al. Cancer Sci. 101:433-9 2010)。この結果について我々は、マウスの系であるが Gemcitabine の投与により、CD8 + T 細胞や活性型 NK 細胞の抗腫瘍効果を抑制する Myeloid-derived suppressor cells (Gr1+/CD11b+) が減少し、抗腫瘍効果を増強することが報告されている (Clin Cancer Res. 11:6713-21 2005) ことから、Gemcitabine 併用による抗腫瘍免疫の増強効果の 1 現象と考察していた。しかし、2010 年に腫瘍免疫において抑制的に作用する CD25+FOXP3+CD4+Treg に VEGFR2 が選択的に発現していることが九州大学より報告された (Eur.J.Immunol. 40:197-203 2010) ことから、我々はペプチドワクチンにより誘導された VEGFR2 特異的 CTL 自身が直接 Treg に作用して、Treg を制御し、抗腫瘍効果を増強しているのではないかという着想に至った。また、これまで VEGF は myeloid derived suppressor cells (MDSC) を誘導し (Nat Med. 2:1096-1103 1996)、さらに MDSC は Treg の誘導も促進する (Cancer Res. 66:1123-31 2006) ことで、抗腫瘍免疫に抑制的に作用することが知られているが、VEGF の key receptor である VEGFR2 に注目し、VEGF が Treg に直接的にどのように作用するのかについての報告はなく、興味深い。VEGF が VEGFR2 を介して Treg の抗腫瘍免疫抑制能の増強に関わることが証明できれば、VEGFR2 を発現した Treg は標的として最適である。さらに、本療法と腫瘍自身

を標的とした他の癌免疫療法との併用療法へと発展することも期待できる。以上のことから、VEGFR2 シグナルの Treg における機能解析を行い、VEGFR2 を標的とした癌ワクチン療法で Treg 制御が可能かを明らかにすることは今後我々の癌ワクチン療法を発展させる上での基盤となる革新的な研究といえる。

### 2. 研究の目的

本研究は VEGFR2 特異的 CTL による Treg の制御について検証し、Treg の VEGFR2 を介したシグナルの機能解析を行い、VEGFR2 特異的 CTL が腫瘍新生血管のみならず、Treg も制御し、強力な抗腫瘍効果を発揮できることを証明する。

具体的には以下の 2 つの仮説を証明する。

(仮説 1) VEGFR2 特異的 CTL は Treg に対する細胞傷害活性をもち、Treg を制御することで抗腫瘍効果を増強する。

検証方法: ELISPOT assay, Cr release assay で CTL が VEGFR2 特異的に Treg を認識し、細胞傷害活性を持つことを示す。Flow cytometry で VEGFR2+Treg 数の変化も調査する。

(仮説 2) CD25+FOXP3+CD4+Treg における VEGFR2 を介したシグナルは Treg の抗腫瘍免疫抑制能の増強に關与する。

### 3. 研究の方法

VEGFR2 特異的 CTL が VEGFR2+FOXP3+Treg に対して CTL 活性、細胞傷害活性を有することを明らかにするため ELISPOT assay、Chromium-release assay で検討する。次に VEGFR2 を介した Treg へのシグナルが、抗腫瘍免疫に抑制的に作用することを証明する。agonist 抗体を Treg 上の VEGFR2 に結合させることで、Treg 細胞内の TGF-、IL-10 といった免疫抑制性の cytokine の発現が増強することを示すため、細胞内 cytokine 染色を行う。Treg 関連活性化マーカー (CTLA-4)、Treg 誘導に關与する転写因子解析 (STAT3、SMAD2/3) についても monoclonal 抗体で染色し、Flow cytometry で解析する。Treg の apoptosis についても Annexin V 抗体を用いて Flow cytometry で解析する。Treg マスター遺伝子 FOXP3 の発現は定量的に real time PCR で検討する。Treg-mediated suppression assay で Treg の CD4+CD25negT 細胞に対する apoptosis 誘導能のみならず、cell to cell suppression の誘導についても評価する。いずれの系も VEGFR2 agonist 投与の有無で比較検討する。

研究を遂行する上での具体的な工夫

VEGFR2 の Treg における機能解析は多方面からの approach が必要であり、時間を要すると考えられる。したがって、最初に VEGFR2 特異的 CTL が VEGFR2+FOXP3+CD4+Treg に対して CTL 活性、細胞傷害活性をもつか否かについて ELISPOT assay, Chromium-release assay 等で検討したうえで、positive な結果が得られれば、次の step として、Treg の抗腫瘍免

疫の抑制に VEGFR2 を介したシグナルが関与しているか機序の解析へと移る。

#### ・ VEGFR2 特異的 CTL 誘導 (in vitro)

1) Human DC の誘導：健常人末梢血単核球 (PBMC (HLA A2402)) から単球を分離し、2% autoserum 入り AIM- medium (invitrogen) に rhIL-4、rhGM-CSF を加え 5 日間培養し、単球由来 DC (moDC) を分化誘導する。LPS 添加し、24-48 時間で DC を成熟化させる。

2) CTL 誘導：VEGFR2 由来エpiteope ペプチド (VEGFR2-169 (RFVDPGNR1); HLA2402 拘束性、Cancer Res. 65:4939-46 2005) を moDC にパルスし、自己の CD8+T 細胞 (autoMACS™ (Miltenyi Biotec) による positive selection) を刺激し、human recombinant (hr) IL-7 と hrIL-2 (PEPROTECH) の存在下で培養、1 週間毎に計 3 回刺激して CTL を誘導する。

3) Tetramer 染色：VEGFR2-169 ペプチドと HLA-2402 の tetramer を作成し、Flow cytometry を用いて、VEGFR2-169 特異的 CTL の frequency を確認する。

4) VEGFR2 特異的細胞傷害活性の確認：VEGFR2 遺伝子発現 adenoviral vector (Proc Natl Acad Sci USA 93:1320-4, EMBO J 20:2768-78) を用いて HT29 (Human colon adenocarcinoma, HLA2402, VEGFR2 negative) に VEGFR2 を遺伝子導入し、内因性に発現させたものを target として用いて、誘導した CTL の細胞傷害活性を 4h-Chromium-release assay で評価する。

・ VEGFR2 特異的 CTL の VEGFR2+FOXP3+CD4+Treg に対する細胞傷害活性についての検討

1) VEGFR2+FOXP3+CD4+T 細胞誘導：ヒト PBMC (HLA2402 健常人) より autoMACS™ で CD4+T 細胞を selection する。5% autoserum、100IU/mL の hr IL-2、10 µg/mL の anti-CD3 Ab (BD Pharmingen™)、2 µg/mL anti-CD28 Ab (BD Pharmingen™) を含む AIM- (invitrogen) に rhTGF- $\beta$  を 10 µg/mL となるように添加したものを培養液として CD4+T 細胞を 5 日間培養する (Eur. J. Immunol. 40:197-203 2010)。CD4+CD25+ Regulatory T Cell isolation kit (ヒト) (Miltenyi Biotec) で sorting を行い、この細胞集団の VEGFR2+、FOXP3+、CD4+ 細胞の population を Flow cytometry で 3-color 染色を用いて解析する。VEGFR2+FOXP3+T 細胞の abundant な Treg 集団が得られると考えられる。

2) CTL 活性、細胞傷害活性の検討

ELISPOT assay: Human IFN ELISPOT set (BD) を用いる。1) で誘導した VEGFR2+FOXP3+ abundant な Treg を responder (R) とし、2) で VEGFR2 特異的細胞傷害活性を確認した CTL を stimulator (S) として様々な R/S 比で反応させる。Triplicate で assay する。Negative control として CD25 - T 細胞 (FOXP3 - VEGFR2 -) を AutoMACS™ を用いて selection して用いる。

Positive control として Concanavalin A (1 µg/ml) を使用する。結果は ImmunoSpot plate reader (ImmunoSpot) を用いて spot 数を解析する。

Flow cytometry: 1) で誘導した VEGFR2+FOXP3+ 細胞 abundant な Treg (target) と 2) で VEGFR2 特異的細胞傷害活性を確認した CTL (effector) を様々な比率で 4 時間共培養する。対象として PBMC から AutoMACS™ で selection した CD8+T 細胞を effector として用いる。それぞれの細胞集団に対して、VEGFR2+、FOXP3+、CD4+ 細胞それぞれの比率を Flow cytometry で 3-color 染色を用いて解析する。VEGFR2+特異的 CTL によって VEGFR2+ FOXP3+Treg 細胞数が減少しているか検討する。

Chromium-release assay: 1) で誘導した VEGFR2+FOXP3+ 細胞 abundant Treg を 51Cr でラベルして、target 細胞として用いる。Effector 細胞は 2) で VEGFR2 特異的細胞傷害活性を確認した CTL を用いて、様々な E/T 比で 4 時間共培養し、 $\beta$ -counter を用いて細胞傷害活性を測定する。Negative control として CD25 - T 細胞 (FOXP3 - VEGFR2 -) を用いる。

・ VEGFR2 の Treg における機能解析

1) で得られた VEGFR2+ FOXP3+ abundant Treg に VEGFR2 の agonist 抗体である抗 VEGFR2 抗体 (Angio-Proteomie 社) を添加の有無で以下の変動を解析する。

1) 細胞内サイトカイン染色: BD Cytotfix/Cytoperm™ Kit (BD Biosciences) を用いる。Kit 内の Golgistop の存在下で 37 °C、24 時間培養したのち、表面抗原を抗 CD4 抗体、抗 CD25 抗体で染色し、細胞膜の浸透処理を行い、抗 TGF- $\beta$  抗体、抗 IL-10 抗体、(BD Biosciences) で細胞内染色を行う。Flow cytometry で解析する。

2) Treg 関連表面マーカー、転写因子解析: Treg マーカー分子、活性化マーカーである CTLA-4 を抗 CTLA-4 抗体 (BD Biosciences) で解析する。Treg の誘導に関与するとされる STAT3、SMAD2/3 についても抗 phospho-STAT3 抗体、抗 phospho-SMAD2/3 抗体 (Cell Signaling) で解析する。

3) Apoptosis assay: 抗 CD4 抗体、抗 CD25 抗体で表面マーカーを染色したのち、抗 FITC-conjugated Annexin V 抗体 (BD Biosciences) で 15 分間染色し、Flow cytometry で解析する。

4) FOXP3 real time PCR: FOXP3 の定量的 PCR は LightCycler (Roche) を用いる。Total RNA を RNeasy Mini Kit で抽出し、その quality を 2100 Bioanalyzer で確認した上で、transcriptor first-strand cDNA synthesis kit (Roche) を用いて complementary DNA に逆転写する。FOXP3 および control の GAPDH は  
FOXP3; F: 5' -CACTTACAGGCACTCCTCCAGG-3',  
R: 5' -CCACCGTTGAGAGCTGGTGCAT-3',

GAPDH ; F:5' -TGAACGGGAAGCTCACTGG-3' , R:5' -TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3' の primer を用いる。PCR 設定は denaturation 95 、 annealing 60 、 extension 72 で行う。

5) Treg-mediated suppression assay  
CD4+CD25negT 細胞に対する Treg の Apoptosis や cell to cell suppression の誘導について次の如く検証する。CD4+CD25negT 細胞を CFCE で label し、様々な比で Treg(1:1) で得られた VEGFR2+ FOXP3+abundant な Treg) と OKT-3 や抗 CD28 抗体、IL-2 の存在下で 5 日間共培養する。抗 CD25 抗体、抗 CD4 抗体で染色し、7-AAD (Calbiochem) 処理をして Flow cytometry で解析する。VEGFR2 agonist により Treg の抗腫瘍免疫抑制能が増強すれば、CD4+CD25negT 細胞の増殖が抑制される結果となる。

#### 4. 研究成果

健常人 PBMC から単球を分離し、成熟化 Human DC を誘導した。これに VEGFR2 由来エトープペプチドパルスしたものを stimulator とし、CD8+T 細胞からの特異的 CTL の誘導を試みた。VEGFR2 を内因性に発現させた target に対する細胞傷害活性を 4h-Chromium-release assay で評価した結果、VEGFR2 特異的な細胞傷害活性を認めたため、次に VEGFR2+FOXP3+CD4+Treg に対する細胞傷害活性についての検討を開始した。まず、標的となる VEGFR2+FOXP3+CD4+T 細胞の誘導を試みた。autoMACS で selection した CD4+T 細胞を IL-2, anti-CD3 抗体, anti-CD28 抗体, TGF- $\beta$  を添加し、培養した後、FACS で VEGFR2+FOXP3+CD4+Treg の sorting を行った。十分量の標的細胞を安定して確保した後、Chromium-release assay 用いた細胞傷害活性について検討した。しかし、コントロールターゲットとして使用した VEGFR2-FOXP3+CD4+Treg と比較して、VEGFR2+FOXP3+CD4+Treg に対して有意な細胞傷害活性の増強効果を認めなかった。

また、VEGF の Treg の機能に関して VEGFR2agonist 抗体を Treg 上の VEGFR2 に結合させることで、Treg 細胞内の免疫抑制性の cytokine である TGF- $\beta$ 、IL-10 の発現が増強するかについて細胞内 cytokine 染色を行い FACS で解析した。その結果 VEGFR2-FOXP3+CD4+Treg と比較して、VEGFR2+FOXP3+CD4+Treg で TGF- $\beta$ 、IL-10 とともに産生増加を認めなかった。考察として、Treg の免疫抑制機能は Treg 上の MHC Class I の発現と相関することが報告されており、FOXP3 の発現が強いほど、MHC Class I も高発現しており、CD8+T lymphocyte と Treg の interaction により Treg での IL-10 の産生が増強するすなわち Treg の免疫抑制機能が増強することが示唆された。FOXP3 の発現強度に、Treg に発現した MHC Class I 上の VEGFR2 ペプチドを VEGFR2 特異的 CTL が認識できるかどうかにも依存している可能性がある。したがって、今後は Treg に対する VEGFR2 特異的

CTL による細胞傷害活性も FOXP3 の発現強度別に解析することが肝要で、その際の IL-10 等免疫抑制性サイトカインの発現の差についても検討する必要がある。

#### 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 22 件)

1: Hirono S, Kawai M, Tani M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Indication for the use of an interposed graft during portal vein and/or superior mesenteric vein reconstruction in pancreatic resection based on perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(4):461-71. (査読有り)

2: Kitahata Y, Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A, Yamaue H. Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2014 Jan 17. pii: S0002-9610(14)00023-3. [Epubahead of print] (査読有り)

3: Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, Yamaue H. Identification of an HLA-A2-restricted epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2). *PLoS One.* 2014;9(1):e85267. eCollection 2014. (査読有り)

4: Iwamoto H, Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Hayata K, Katsuda M, Iida T, Miyazawa M, Iwahashi M, Yamaue H. [Cancer vaccine therapy using genetically modified induced pluripotent stem cell-derived dendritic cells expressing the TAA gene]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013;40(12):1575-7. (査読有り)

5: Yamaue H, Satoi S, Kanbe T, Miyazawa M, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Yanagimoto H, Kwon AH, Mukouyama T, Tsunoda H, Chijiwa K, Ohuchida J, Kato J, Ueda K, Yamaguchi T, Egawa S, Hayashi K, Shirasaka T. Phase II clinical study of alternate-day oral therapy with S-1 as first-line chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(1):97-102. (査読有り)

6: Miyazawa M, Yamaue H. [Current topics and future to vaccine for pancreatic

cancer]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2013 May;116(5):573-80. Review. ( 査読有り )

7: Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Isolated Roux-en-Y anastomosis of the pancreatic stump in a duct-to-mucosa fashion in patients with distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(3):193-8. ( 査読有り )

8: Iwamoto H, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Miyazawa M, Iida T, Nakamura M, Nakamori M, Iwahashi M, Yamaue H. Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: in comparison to bone marrow-derived DCs. Int J Cancer. 2014;134(2):332-41. ( 査読有り )

9: Kawai M, Tani M, Okada K, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Stump closure of a thick pancreas using stapler closure increases pancreatic fistula after distal pancreatectomy. Am J Surg. 2013;206(3):352-9. ( 査読有り )

10: Hayata K, Iwahashi M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Nakamori M, Ueda K, Nakamura M, Miyazawa M, Tsuji T, Yamaue H. Inhibition of IL-17A in tumor microenvironment augments cytotoxicity of tumor-infiltrating lymphocytes in tumor-bearing mice. PLoS One. 2013;8(1):e53131. ( 査読有り )

11: Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? Surgery. 2013;153(3):365-72. ( 査読有り )

12: Osawa R, Tsunoda T, Yoshimura S, Watanabe T, Miyazawa M, Tani M, Takeda K, Nakagawa H, Nakamura Y, Yamaue H. Identification of HLA-A24-restricted novel T Cell epitope peptides derived from P-cadherin and kinesin family member 20A. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:848042. ( 査読有り )

13: Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, Yamaue H. Identification of the lymphatic drainage pathways from the pancreatic head

guided by indocyanine green fluorescence imaging during pancreaticoduodenectomy. Dig Surg. 2012;29(2):132-9. ( 査読有り )

14: Shimizu A, Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Kitahata Y, Nakamura Y, Noda T, Yokoyama S, Yamaue H. Coexpression of MUC16 and mesothelin is related to the invasion process in pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Sci. 2012;103(4):739-46. ( 査読有り )

15: Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Ann Surg. 2012 ;255(3):517-22. ( 査読有り )

16: Katsuda M, Iwahashi M, Matsuda K, Miyazawa M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Iida T, Yamaue H. [Peptide vaccine therapy with TLR-9 agonist for patients with esophageal squamous cell carcinoma]. Gan To Kagaku Ryoho. 2011;38(12):1942-4. ( 査読有り )

17: Miyazawa M, Yamaue H. [The development of a novel cancer vaccine using Peptide vaccine for patients with advanced pancreatic cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2011 Nov;38(12):1903-5. ( 査読有り )

18: Yamaue H, Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Miyazawa M. Pancreatic dissection in the procedure of pancreaticoduodenectomy (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 Mar;19(2):95-9. ( 査読有り )

19: Katsuda M, Iwahashi M, Matsuda K, Miyazawa M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Iida T, Hayata K, Yamaue H. Comparison of different classes of CpG-ODN in augmenting the generation of human epitope peptide-specific CTLs. Int J Oncol. 2011;39(5):1295-302. ( 査読有り )

20: Shimizu A, Tani M, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H. Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 2011;15(8):1401-10. ( 査読有り )

21: 宮澤基樹 他 最新の膵癌免疫治療 外科 2012;74:2012-2015 ( 査読無し )

22 : 宮澤基樹 他 膵癌に対する癌ペプチドワクチン療法の開発 和歌山医学 2012;63:21-19 (査読有り)

〔学会発表〕(計 12 件)

1 : 宮澤基樹 他 膵癌術後補助療法としての癌ペプチドワクチンの開発 第 26 回日本バイオセラピー学会 2013 年 12 月 6 日 岩手県民情報交流センターアイーナ (岩手)

2 : 宮澤基樹 他 膵癌に対する腫瘍抗原遺伝子導入樹状細胞ワクチン療法の基礎的研究 第 44 回日本膵臓学会 2013 年 7 月 25 日 仙台国際センター (宮城)

3 : 宮澤基樹 他 切除後膵癌に対する再発予防のためのがんペプチドワクチン療法の開発 第 68 回日本消化器外科学会 2013 年 7 月 19 日 シーガイヤコンベンションセンター (宮崎)

4 : Miyazawa et al Dendritic cells adenovirally-transduced with full-length mesothelin cDNA elicit mesothelin-specific cytotoxicity against pancreatic cancer cell lines *in vitro* Pancreas Cancer 2012 Kyoto 6 Oct. 2012 International Conference Center (kyoto)

5 : Miyazawa et al How do we predict the clinical relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? -An analysis in 244 consecutive patients- 10<sup>th</sup> World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association July 1 2012 Palais des Congres (Paris)

6 : 宮澤基樹 他 消化器癌免疫療法の開発と免疫動態解析 第 22 回日本サイトメトリー学会 2012 年 6 月 29 日千里ライフサイエンスセンター (大阪)

7 : 宮澤基樹 他 膵癌術後再発予防のための癌ペプチドワクチンの開発 第 33 回癌免疫外科研究会 2012 年 5 月 17 日 新横浜プリンスホテル (神奈川)

8 : 宮澤基樹 他 切除不能膵癌に対する癌ペプチドワクチン療法の開発-癌免疫機構を応用した分子標的治療- 第 112 回日本外科学会 2012 年 4 月 13 日 幕張メッセ (千葉)

11 : 宮澤基樹 他 膵癌に対する癌ペプチドワクチン療法の多施設共同試験の現状と展望 日本バイオセラピー学会 2011 年 12 月 2 日 ダイワロイネットホテル (和歌山)

10 : 宮澤基樹 他 The development of cancer vaccine using peptide vaccine for

patients with advanced pancreatic cancer AOPA & KPBA 2011 年 9 月 3 日 Lotte Hotel (韓国)

11 : 宮澤基樹 他 Peptide vaccine therapy for patients with advanced pancreatic cancer International Surgical Week 2011 年 8 月 28 日 パシフィコ横浜 (神奈川)

12 : 宮澤基樹 他 消化器癌ペプチドワクチン療法におけるフローサイトメトリーを用いた免疫動態解析 日本サイトメトリー学会 2011 年 6 月 26 日 京都市国際交流会館 (京都)

〔図書〕(計 1 件)

宮澤基樹 他 専門医のための消化器病学 医学書院 2013 年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

宮澤 基樹 (MIYAZAWA, Motoki)  
和歌山県立医科大学医学部・学内助教  
研究者番号 : 90549734

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし