

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463119

研究課題名(和文) 口腔癌患者において予後を規定する抗腫瘍免疫抑制因子の同定～IL8を中心に～

研究課題名(英文) Identification of the immunosuppressive factors which may predict the prognosis in oral cancer patients, e.g. IL-8

研究代表者

岡本 正人 (Okamoto, Masto)

北里大学・薬学部・特任教授

研究者番号：10243718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：癌患者は免疫抑制状態にあり治療効果の減弱や予後不良の原因になっている。我々は根治切除された口腔扁平上皮癌患者50例において、血清IL-8値が癌細胞のIL-8発現および腫瘍局所でのCD163陽性M2マクロファージ、CD66b陽性顆粒球および血管内皮細胞の存在と相関し患者の予後と逆相関を示す事を見出した。IL-8がCD163陽性M2マクロファージを誘導する事は世界初の知見である。IL-8およびIL-8関連免疫細胞群が予後マーカーのみならず新たな治療標的となりうる可能性が示唆された。さらなる解析からI-L6も口腔癌患者の予後不良と関連し治療標的にもなりうる可能性も強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：The immunological status is closely associated with the prognosis of cancer patients. We investigated whether serum IL-8 reflects the tumor microenvironment and has prognostic value in 50 patients with resectable oral squamous cell carcinoma (OSCC). We found that the relapse-free survival (RFS) was significantly longer in the Stage I/II OSCC patients with low serum IL-8 levels compared to those with high levels. The tumor expression of IL-8, the infiltration of CD163-positive cells, and of CD66b-positive cells in the tumor tissues were correlated with the serum IL-8 level, and they were associated with poor clinical outcome in all patients. These findings indicate that IL-8 may be involved in poor clinical outcomes via the generation of CD163-positive M2 macrophages and CD66b-overexpressing, arginase-producing granulocytes, and that these factors may have prognostic value as well as may be new targets for treatment in patients with resectable OSCC.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：IL-8 口腔癌 腫瘍免疫 癌微小環境 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

(1) 口腔癌の治療には、手術、化学療法および放射線治療が標準治療として行われているが、既存の治療法に抵抗性を示す患者も数多く十分な治療効果が得られているとは言いがたい。その原因の一つは、治療効果予測ならびに治療法選択のためのバイオマーカーが確立していない事である。

(2) 癌患者においては癌に伴う直接的あるいは間接的要因により、抗腫瘍免疫応答が抑制されており、そのことが治療効果の減弱や患者の予後不良を引き起こしている事が明らかになってきた。

(3) 我々の予備的研究において、切除可能な口腔癌患者の手術前の血清 IL-8 値が高値の患者は再発リスクが高い事を示唆する研究結果を得ている。

2. 研究の目的

(1) 各種治療法を施行された患者より治療前後の血液検体ならびに手術あるいは生検検体を採取し、全身ならびに癌微小環境における免疫状態を IL-8 に関連した分子・細胞を中心に解析する。免疫状態と治療効果や予後との比較検討により各種治療法における治療効果や予後を規定する免疫抑制因子をバイオマーカーとして確立する。

(2) (1)で得られた IL-8 等の候補分子の免疫抑制メカニズムを基礎実験にて詳細に解析し免疫抑制状態を改善する新規治療法を検討する。

3. 研究の方法

(1) 治療前の口腔癌患者由来の血清中のサイトカイン・ケモカイン、Arginase 活性、Arginine 代謝産物を検索する。末梢血単核球のサブセット解析を Flow-cytometric analysis にて行なう。パラフィン切片を用いた免疫組織化学染色法にて腫瘍に浸潤している免疫細胞の解析ならびに癌細胞の免疫抑制分子の発現を検索する。これらの結果を IL-8 カスケードを中心に解析し、臨床情報と比較検討する事により治療効果および予後を規定する免疫抑制因子をバイオマーカーとして同定する。

(2) 同定されたバイオマーカーが免疫抑制に働くメカニズムを詳細に検討するために *in vitro* 実験を行い同分子を標的とした新規治療法の開発につき検討する。

4. 研究成果

(1) 根治切除された口腔扁平上皮癌患者 50 例において、血清 IL-8 高値患者が低値患者と比較して再発リスクが高い事を明らかにした。それは特に Stage I/II 患者において顕著であった ($p=0.001$)。血清 IL-8 値は、癌

細胞の IL-8 発現、腫瘍局所での CD163 陽性 M2 マクロファージ、CD66b 陽性顆粒球および血管内皮細胞の存在と関連し、これらの因子は全て患者の予後と逆相関を示す事を見出した。多変量解析において、N status, IL-8 発現、CD163 あるいは CD66b 陽性細胞浸潤が、術後の口腔癌患者において、独立したリスクファクタ である事が明らかとなった。さらに *in vitro* 実験において、IL-8 が CD163 ならびに CD206 陽性 M2 マクロファージを誘導する事が証明された。IL-8 が血管新生や抗腫瘍免疫抑制性顆粒球を誘導し予後不良と関連がある事は他の癌種で報告されていたが、IL-8 がマクロファージの分化にも関与し、CD163 陽性 M2 マクロファージを誘導する事により抗腫瘍免疫抑制に働く可能性は世界初の知見である。

IL-8 および IL-8 関連免疫細胞群が予後マーカーのみならず新たな治療標的となりうる可能性が示唆された。

(2) 口腔癌患者検体の、さらなる解析結果から、血清 IL-8 のみならず IL-6 も頸部リンパ節転移等に関与し、予後不良と密接に関連する事が明らかになった。

早期口腔扁平上皮癌患者 53 症例について術前血清 IL-6 値を ELISA にて測定し、予後との比較を行った。また、手術検体を用いた抗 IL-6 抗体および抗 CD34 抗体を用いた免疫組織学的染色法にて局所評価を行った。さらに IL-6 の局在を確認後、口腔扁平上皮癌患者の手術検体より正常部線維芽細胞および腫瘍部線維芽細胞を培養し、主要な血管新生因子である VEGF-A の発現を検討した。

予後予測因子として術前血清 IL-6 低値群は、高値群と比較して Disease free survival の延長が有意に認められた ($P<0.05$)。また、局所における評価では、IL-6 は腫瘍部に比較して腫瘍間質に大部分の局在が認められ、術前血清 IL-6 と腫瘍間質の IL-6 発現には強い相関が認められた ($P<0.001$)。さらに CD34 陽性細胞数と血清 IL-6 値にも相関が認められた ($P<0.001$)。また、手術検体から培養した腫瘍部線維芽細胞は、正常部線維芽細胞と比較し、腫瘍関連線維芽細胞のマーカーである SMA の高発現が認められ、また、VEGF-A の高発現が認められた。

さらに、口腔癌細胞株を移植されたヌードマウスの系において、抗 IL-6 受容体抗体は腫瘍増殖を抑制した。

口腔扁平上皮癌の進展において腫瘍関連線維芽細胞は重要な役割を担っていることが示唆され、IL-6 と腫瘍関連線維芽細胞との関係は口腔扁平上皮癌の治療における新たなアプローチとしての可能性が示唆された。

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26件)

岡本正人: 癌ワクチンとチェックポイント阻害剤の併用に関する検討。Pharm Stage, 15 (10), 54-59, 2016. 査読無 (依頼論文) http://www.gijutu.co.jp/doc/magazine/p_2016_01.htm

Takakura K, Ito Z, Suka M, Kanai T, Matsumoto Y, Odahara S, Matsudaira H, Haruki K, Fujiwara Y, Saito R, Gocho T, Nakashiro K, Hamakawa H, Okamoto M, Kajihara M, Misawa T, Ohkusa T, Koido S. Comprehensive assessment of the prognosis of pancreatic cancer: Peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and immunohistochemical analyses of the tumor site. Scand J Gastroenterol, 51(5): 610-7, 2016. 査読有 doi: 10.3109/00365521.2015.1121515.

Kan S, Koido S, Okamoto M, Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. Up-regulation of HER2 by gemcitabine enhances the antitumor effect of combined gemcitabine and trastuzumab emtansine treatment on pancreatic ductal adenocarcinoma cells, BMC Cancer, 15:726, 2016. 査読有 doi: 10.1186/s12885-015-1772-1.

征矢良子、田口淳一、永川裕一、高橋 修、山洞典正、細川勇一、粕谷和彦、梅田尚季、岡本正人、辻谷俊一、土田明彦: アフェレーシス検体から血中循環癌細胞の分離、培養の試み。癌と化学療法、42(9): 1069-1072, 2015. 査読有 <http://www.pieronline.jp/content/article/0385-0684/42090/1069>

Tsukinaga S, Kajihara M, Takakura K, Ito Z, Kanai T, K, Saito K, Takami S, Kobayashi H, Matsumoto Y, Odahara S, Uchiyama K, Arakawa H, Okamoto M, Sumiyama K, Ohkusa T, Koido S. Prognostic significance of plasma interleukin-6/-8 in pancreatic cancer patients receiving chemoimmunotherapy. World J Gastroenterol, 21(39): 11168-78, 2015. 査読有 doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11168

Kan S, Koido S, Okamoto M, Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Ishidao T, Nagasaki E, Homma S. Gemcitabine treatment enhances HER2 expression in low HER2-expressing breast cancer cells and augments the antitumor effects of trastuzumab emtansine. Oncol Rep, 34(1): 504-10, 2015. 査読有 doi: 10.3892/or.2015.3974

Sakai K, Shimodaira S, Maejima S, Udagawa N, Sano K, Higuchi Y, Koya T, Ochiai T, Koide M, Uehara S, Nakamura M,

Sugiyama H, Yonemitsu Y, Okamoto M, Hongo K. Dendritic cell-based immunotherapy targeting Wilms' Tumor 1 (WT1) in patients with relapsed malignant glioma. J Neurosurg, 123(4): 989-97, 2015. 査読有 doi: 10.3171/2015.1.JNS141554

Mayanagi S, Kitago M, Sakurai T, Matsuda T, Fujita T, Higuchi H, Taguchi J, Takeuchi H, Itano O, Aiura K, Hamamoto Y, Takaishi H, Okamoto M, Sunamura M, Kawakami Y, Kitagawa Y. Phase I pilot study of Wilms tumor gene 1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination combined with gemcitabine in pancreatic cancer. Cancer Sci, 106 (4): 397-406, 2015. 査読有 doi: 10.1111/cas.12621

Saito S, Yanagisawa R, Yoshikawa K, Higuchi Y, Koya T, Yoshizawa K, Tanaka M, Sakashita K, Kobayashi T, Kurata T, Hirabayashi K, Nakazawa Y, Shiohara M, Yonemitsu Y, Okamoto M, Sugiyama H, Koike K, Shimodaira S. Safety and tolerability of allogeneic dendritic cell vaccination with induction of WT1-specific T cells in a pediatric donor and pediatric patient with relapsed leukemia: A case report and review of the literature. Cytotherapy, 17 (3): 330-335, 2015. 査読有 doi: 10.1016/j.jcyt.2014.10.003.

Kobayashi M, Sakabe T, Chiba A, Nakajima A, Okamoto M, Shimodaira S, Yonemitsu Y, Shibamoto Y, Suzuki N, Nagaya M. Therapeutic effect of intratumoral injections of dendritic cells for locally recurrent gastric cancer: a case report. World J Surg Oncol 12:390, 2014. 査読有 doi:10.1186/1477-7819-12-390

Tada Y, Kokabu S, Sugiyama G, Nakatomi C, Aoki K, Fukushima H, Osawa K, Sugamori Y, Ohya K, Okamoto M, Fujikawa T, Itai A, Matsuo K, Watanabe S, Jimi E. The novel I κ B kinase β inhibitor IMD-0560 prevents bone invasion by oral squamous cell carcinoma. Oncotarget, 5(23):12317-12330, 2014. 査読有 [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=2640&pubmed-linkout=1](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=2640&pubmed-linkout=1)

Takakura K, Koido S, Kan S, Yoshida K, Mori M, Hirano Y, Ito Z, Kobayashi H, Takami S, Matsumoto Y, Kajihara M, Misawa T, Okamoto M, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H. Prognostic markers for patient outcome following vaccination with multiple MHC class I/II-restricted WT1 peptide-pulsed dendritic cells plus chemotherapy for pancreatic cancer. Anticancer Res, 35(1):555-562, 2014. 査読有 [http://ar.iiarjournals.org/content/35/1/555](http://ar.iiarjournals.org/content/35/1/555.long) .long

Fujita Y, Okamoto M, Goda H, Tano T, Nakashiro K, Sugita A, Fujita T, Koido S, Homma S, Kawakami Y, Hamakawa H. Prognostic significance of interleukin-8 and CD163-positive cell-infiltration in tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma. *PLOS ONE*, 9(12):e110378, 2014. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0110378.

Hazama S, Takenouchi H, Tsunedomi R, Iida M, Suzuki N, Iizuka N, Inoue Y, Sakamoto K, Nakao M, Shindo Y, Kanekiyo S, Tokumitsu Y, Yoshimura K, Maeda N, Maeda K, Maeda Y, Matsui H, Yoshino S, Nakamura Y, Fujita Y, Hamamoto Y, Okamoto M, Fujita T, Kawakami Y, Oka M. Predictive biomarkers for the outcome of vaccination of five therapeutic epitope peptides for colorectal cancer. *Anticancer Res*, 34(8): 4201-4205, 2014. 査読有 <http://ar.iiarjournals.org/content/34/8/4201.1> ong

Koido S, Kinoshita S, Mogami T, Kan S, Takakura K, Okamoto M, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H, Harada J. Immunogenic assessment of cryotherapy in breast cancer patients. *Anticancer Res*, 34(9): 4869-4876, 2014. 査読有 <http://ar.iiarjournals.org/content/34/9/4869.long>

Koido S, Homma S, Okamoto M, Takakura K, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Mori M, Yoshizaki S, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T, Yusa S, Shimodaira S, Matsushima M, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Gong J, Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor gene 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 20(16): 4228-4239, 2014. 査読有 doi: 10.1158/1078-0432.

Koido S, Ohkusa T, Kan S, Takakura K, Saito K, Ito Z, Kobayashi H, Takami S, Komita H, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Ito M, Okamoto M, Homma S, Tajiri H. Production of corticotropin-releasing factor and urocortin from human monocyte-derived dendritic cells is stimulated by commensal bacteria. *World J Gastroenterol*, 20(39):14420-14429, 2014. 査読有 doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14420

Kobayashi M, Chiba A, Izawa H, Yanagida E, Okamoto M, Shimodaira S, Yonemitsu Y, Shibamoto Y, Suzuki N, Nagaya M. The feasibility and clinical effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting

synthesized peptides for recurrent ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 7(1): 48, 2014. 査読有 doi: 10.1186/1757-2215-7-48

Koido S, Homma S, Kan S, Takakura K, Namiki Y, Kobayashi H, Ito Z, Uchiyama K, Kajihara M, Arihiro S, Arakawa H, Okamoto M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by fusion cells generated from allogeneic plasmacytoid dendritic and tumor cells. *Int J Oncol*, 45(1): 470-478, 2014. 査読有 doi: 10.3892/ijo.2014.2433.

Koido S, Ito M, Sagawa Y, Okamoto M, Hayashi K, Nagasaki E, Kan S, Komita H, Kamata Y, Homma S. Vaccination with vascular progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells elicits antitumor immunity targeting vascular and tumor cells. *Cancer Immunol Immunother*, 63(5): 459-468, 2014. 査読有 doi: 10.1007/s00262-014-1531-1

⑳ Kobayashi M, Shimodaira S, Nagai K, Ogasawara M, Takahashi H, Abe H, Tani H, Okamoto M, Tsujitani S, Yusa S, Ishidao T, Kishimoto J, Shibamoto Y, Nagaya M, Yonemitsu Y. Prognostic factors related to add-on dendritic cell vaccines on patients with inoperable pancreatic cancer receiving chemotherapy: a multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother*, 63(8): 797-806, 2014. 査読有 doi: 10.1007/s00262-014-1554-7

㉑ Tano T, Okamoto M, Kan S, Bando T, Goda H, Nakashiro K, Shimodaira S, Koido S, Homma S, Sato M, Fujita T, Sato M, Yamashita N, Hamakawa H, Kawakami Y. Immuno-Chemoradiotherapy for Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: Augmentation of OK-432-Induced Helper T-Cell 1 Response by 5-FU and X-Ray Irradiation. *Neoplasia*, 15(7): 805-814, 2013. 査読有 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689243/>

㉒ Koido S, Homma S, Okamoto M, Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Motobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kajihara M, Uchiyama K, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Augmentation of antitumor immunity by fusions of ethanol-treated tumor cells and dendritic cells stimulated via dual TLRs through TGF- β 1 blockade and IL-12p70 production. *PLOS ONE*, 8(5): e63498, 2013. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0063498.

㉓ Shibamoto Y, Okamoto M, Kobayashi M, Ayakawa S, Iwata H, Sugie C, Mitsuishi Y, Takahashi H. Immune-maximizing (IMAX) therapy for cancer: Combination of

dendritic-cell vaccine and intensity-modulated radiation. *Mol Clin Oncol*, 1(4): 649-654, 2013. 査読有 doi: 10.3892/mco.2013.108

- ⑲ Koido S, Homma S, Okamoto M, Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Motobe J, Kajihara M, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Arihiro S, Imazu H, Arakawa H, Kan S, Komita H, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Combined TLR2/4-activated dendritic/tumor cell fusions induce augmented cytotoxic T lymphocytes. *PLOS ONE*, 8 (3): e59280, 2013. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0059280.
- ⑳ Tano T, Okamoto M, Kan S, Nakashiro K, Shimodaira S, Koido S, Homma S, Sato M, Fujita T, Kawakami Y, Hamakawa H. Prognostic impact of expression of Bcl-2 and Bax genes in circulating immune cells derived from patients with head and neck carcinoma. *Neoplasia*, 15(3): 305-314, 2013. 査読有 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593153/>

〔学会発表〕(計 29 件)

鳥取大学医学部附属病院がんセンターがん免疫セミナー「がん免疫細胞治療の臨床試験をめざして」2016年3月5日、鳥取大学医学部附属病院がんセンター図書室、鳥取、岡本正人：臨床試験におけるバイオマーカー探索

ESMO Asia 2015 Congress, Dec.18-21, Suntec Singapore Convention & Exhibition Centre, Singapore. Goda H, Okamoto M, Nakashiro K, Tozuka N, Hamakawa H. Anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed oral squamous cell carcinoma by inhibiting tumor-stroma interaction.

第4回日本免疫・細胞治療学会学術集会、2015年12月5日、ベルサール九段、東京【ミニレクチャー】岡本正人：癌に対する免疫・細胞治療；最近のトピックス
第28回日本バイオセラピー学会学術集会総会、2015年12月3,4日、川越東武ホテル、埼玉、シンポジウム1【癌と炎症病態の解明と治療】岡本正人、藤田知信、野路しのぶ、南雲春菜、桜井敏晴、合田啓之、中城公一、浜川裕之、河上裕：癌炎症病態の解明とそのバイオマーカーとしての意義-末梢血と癌微小環境-

第28回日本バイオセラピー学会学術集会総会、2015年12月3,4日、川越東武ホテル、埼玉、要望演題1「がんワクチン療法の今を知る」長井一浩、北里周、原田浩、足立智彦、黒木保、岡本正人、宮崎泰司、江口晋：治癒切除後膵臓癌に対するWT1およびMUC1ペプチドパルス樹状細胞免疫療法の術後アジュバント療法としての有用性

International Conference on Vaccines R&D-2015, Nov.2-4, 2015, The Double Tree by Hilton Baltimore-BWI Airport, Baltimore, USA, Invited speaker [Cancer Vaccines & Clinical Trials] Masato Okamoto: Development of dendritic cell-based cancer vaccine in Japan

第53回日本癌治療学会学術集会、2015年10月29,30,31日、国立京都国際会館、京都【ワークショップ】WS-99 頭頸・口腔3、合田啓之、岡本正人、徳善紀彦、中城公一、浜川裕之：口腔扁平上皮癌における腫瘍関連線維芽細胞の臨床的意義

健康と美の王国「大健康祭り」、2015年9月18日、ハウステンボス、長崎、【特別講演会】岡本正人：免疫の力でがんを闘う～ここまで進んだ免疫療法～
ICCIM2015 (International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015), July 9-11, 2015, Ito Hall, The University of Tokyo, Tokyo, Japan. Fukuda K, Funakoshi T, Sakurai T, Nakamura Y, Mori M, Tanikawa A, Fujita T, Taguchi J, Okamoto M, Amagai M, Kawakami Y. Phase I/II pilot study of peptide-pulsed dendritic cell vaccination in combination with carboplatin and paclitaxel chemotherapy for stage IV melanoma.

第24回日本癌病態治療研究会、2015年6月25,26日、日光千姫物語、栃木【シンポジウム1】基礎から臨床へのトランスレーショナルリサーチ「橋渡し研究」岡本正人、小林正学、米満吉和、小井戸薫雄、本間 定：日本発の樹状細胞ワクチン Vaccell®の治療効果～膵癌を中心に～

免疫・細胞治療セミナー2015（日本免疫・細胞治療学会主催）、2015年6月13日、トラストシティカンファランス京橋、東京【理事長講演】岡本正人：J-SICTの歩みと日本免疫・細胞治療学会のミッション

AACR Annual Meeting 2015, April 18-22, 2015, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA USA, Okamoto M, Fujita Y, Goda H, Nakashiro K, Hamakawa H. Interleukin-8 promotes generation of M2 macrophages and arginase-producing granulocytes: Prognostic significance of interleukin-8 and infiltration of immune cells positive for CD163 and CD66b in tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma

鳥取大学医学部附属病院がんセンターがんセミナー「がん免疫細胞治療の臨床試験をめざして」2015年3月7日、鳥取大学医学部附属病院がんセンターキャンサーボード、鳥取、岡本正人：バイオマーカー探索

第 1 回熊本がん治療講演会、2015 年 2 月 21 日、アークホテル熊本城前、熊本、【市民公開講座】これからのがん治療、岡本正人：最先端のがん治療～樹状細胞を用いたがんワクチン～

第 27 回日本バイオセラピー学会学術集会総会、2014 年 12 月 4, 5 日、ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター、大阪、ワークショップ7「癌免疫療法効果増強のための工夫」岡本正人、藤田陽平、合田啓之、中城公一、浜川裕之：樹状細胞ワクチン療法の治療効果と化学免疫療法の開発：化学療法剤によるチェックポイント分子の修飾

96th AAOMS Annual Meeting, September 8-13, 2014, Hawaii Convention Center, USA, Goda H, Okamoto M, Nakashiro K, Tano Y, Fujita Y, Hamakawa H. Clinical implication of interleukin-6 and angiogenesis in cN0 oral cancer strictly defined by sentinel node biopsy.

第 23 回日本癌病態治療研究会、2014 年 6 月 12, 13 日、ホテルグランヴェール岐山、岐阜、【教育講演】岡本正人、藤田陽平、合田啓之、中城公一、浜川裕之：化学療法と癌ワクチンの併用の検討：5-FU は樹状細胞における免疫抑制分子の発現を介して CTL 誘導を増強する

AACR Annual Meeting 2014, April 5-9, 2014, San Diego, CA, USA, Okamoto M, Tano T, Goda H, Fujita Y, Nakashiro K, Hamakawa H. Down-regulation of PD-1 ligands by chemotherapeutic agents via inhibition of STAT3 activity enhances T cell-stimulating ability of dendritic cells.

AACR Annual Meeting 2014, April 5-9, 2014, San Diego, CA, USA, Koido S, Homma S, Okamoto M, Mori M, Yoshizaki S, Imazu H, Takakura K, Hayashi K, Kan S, Ishidao T, Yusa S, Shimodaira S, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Ohkusa T, Tajiri H. Dendritic cells pulsed with Wilms tumor gene 1 (WT1)-specific and MHC class I and II-restricted epitopes with gemcitabine induce antitumor immune responses with advanced pancreatic cancer

AACR Annual Meeting 2014, April 5-9, 2014, San Diego, CA, USA, Kan S, Koido S, Okamoto M, Hayashi K, Ito M, Kamata Y, Komita H, Nagasaki E, Homma S. HER2 upregulation induced by gemcitabine treatment augments antitumor effect of trastuzumab emtansine against pancreatic cancer

⑳ 琉球大学大学院医学研究科学術セミナー、2014 年 1 月 20 日、琉球大学医学部、沖縄、【特別講演】岡本正人：がんワクチン研究の現状と樹状細胞ワクチン療法の開発

㉑ 第 42 回日本免疫学会学術集会、2013 年

12 月 11 日～13 日、幕張メッセ、千葉、【シンポジウム 7】Kawakami Y, Xu M, Nagumo H, Fujita T, Okamoto M, Sakurai T, Noji S, Sugiyama J, Hayakawa T, Nishio H, Yaguchi T. Different tumor immunoenvironments among patients: Biomarkers and their modification for cancer treatments.

㉒ 第22回免疫細胞研究会、2013年10月28日、福島県立医科大学、福島、【特別講演】岡本正人：がんワクチン研究の現状と樹状細胞ワクチン療法の開発

㉓ 21st ICOMS, October 21-24, 2013, Barcelona, Spain, Goda H, Okamoto M, Nakashiro K, Tano T, Fujita Y, Kawakami Y, Hamakawa H. Prognostic impact of sentinel node biopsy and preoperative serum interleukin-6 levels in early stage oral squamous cell carcinoma patients.

㉔ Special Conference in Chung Shan Medical School, Taichung, Taiwan, September 13, 2013, Masato Okamoto. Dendritic cell-based vaccine for cancer

㉕ 第2回Onco G/L談話会、2013年8月24日、フラクシア東京ステーション、東京、【招待講演】岡本正人：がんワクチン研究の現状とG/L比の検討

㉖ 愛媛大学医学部【特別講演】、2013年5月15日、愛媛大学医学部、愛媛、岡本正人：がんワクチン研究の現状～樹状細胞ワクチン療法を中心に～

㉗ AACR Annual Meeting 2013, April 6-10, 2013, Washington DC, USA, Tano T, Okamoto M, Nakashiro K, Goda H, Fujita Y, Hamakawa H. Enhancement of the T cell-stimulating ability of dendritic cells by 5-FU via regulation of the expression of ligands for programmed cell death.

㉘ AACR Annual Meeting 2013, April 6-10, 2013, Washington DC, USA. Kobayashi M, Sakabe T, Tanii M, Abe H, Takahashi H, Tsujitani S, Shimodaira S, Okamoto M, Yonemitsu Y, Nagaya M. Dendritic cell-based immunotherapy targeting WT1 and MUC1 for advanced biliary tract cancer.

〔図書〕(計1件)

Okamoto M. Dendritic cell-based vaccine for cancer. In Yamaguchi Y ed., Immunotherapy of Cancer: An Innovative Treatment Comes of Age. Chapter 14, p197-220, Springer Japan KK, Tokyo, Japan, 2016.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 正人 (OKAMOTO, Masato)

北里大学・薬学部・特任教授

研究者番号：10243718