

機関番号：24701
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21791259
 研究課題名(和文) 食道癌に対する新規 TLR-9 agonist を併用した癌ワクチン療法の開発

研究課題名(英文) Development of esophageal cancer vaccine therapy using newly identified epitope peptide with TLR-9 agonist

研究代表者

勝田 将裕 (KATSUDA MASAHIRO)
 和歌山県立医科大学 医学部 学内助教
 研究者番号：50464673

研究成果の概要(和文)：1. Flu ペプチド特異的 CTL の誘導において、CpG-ODN の添加により Effector 細胞の細胞障害活性は CpG-A>C>B の順で PDC 依存性に増強した。2. URLC10 ペプチド特異的 CTL の誘導において、CpG-A の添加により Effector 細胞の細胞障害活性は PDC 依存性に増強した。3. CpG-ODN の刺激により、食道癌患者 PBMC 中の URLC10 特異的 CTL 前駆体細胞頻度は増加した。4. CpG-ODN 刺激 PBMC 上清および IFN- α は CTL clone を直接活性化し、細胞障害活性を増強した。従って、ヒト in vitro におけるエピトープペプチドを用いた特異的 CTL の誘導において、CpG-ODN は PDC を介した IFN- α の産生により強力な CTL を誘導・活性化するアジュバント効果を認めることが明らかとなり、がんペプチドワクチン療法において CpG-ODN が理想的なアジュバント効果を示すメカニズムの一部が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In inducing Flu peptide-specific CTLs in vitro, Flu peptide-specific cytotoxicity was enhanced in the presence of each type of CpG-ODN and especially CpG-A and CpG-C showed higher cytotoxic activity than CpG-B on PDC dependent manner. URLC10 peptide specific cytotoxicity was enhanced in the presence of CpG-A on PDC dependent manner. In vitro stimulation with CpG-ODN increased the precursor frequency of peptide-specific CTLs within PBMCs derived from esophageal cancer patients. The supernatant derived from PBMCs stimulated with CpG-ODN (CpG-sup) and IFN- α augmented the cytotoxicity of URLC10 specific CTL clone. These results revealed type-1 IFN induced by CpG-ODNs augmented the cytotoxic activity of the peptide-specific CTLs, clearly revealing one of the mechanism how CpG-ODNs would work as an ideal adjuvant for peptide vaccine therapy against cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	800000	240000	1040000
2010 年度	800000	240000	1040000
年度			
年度			
年度			
総計	1600000	480000	2080000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：(1) TLR-9 (2) CpG-ODN (3) 癌ワクチン(4) 食道癌

1. 研究開始当初の背景

食道癌は最も悪性度の高い癌のひとつであり、進行癌においては極めて予後が悪い。近年、抗癌剤治療や放射線治療による集学的治療の進歩により新たな展開を見せているが、未だ満足できる効果とは言い難く、新たな治療戦略の構築が求められる。我々は以前より cancer vaccine therapy に着目してきた。しかし、残念ながら現時点までにおいて十分な臨床的効果を得るには至っていない。現状を打破するためには強い免疫原性を有した抗原遺伝子の選定と共に、癌患者の生体内における抗腫瘍免疫応答を増強して癌細胞周囲の microenvironment における抗腫瘍免疫エスケープメカニズムを打破する強力な adjuvant の選択が重要である。

近年、自然免疫系の細胞が Toll 様受容体 (toll-like receptor:TLR) を介して微生物特有の分子を認識して活性化し、自然免疫応答や獲得免疫応答が誘導されることが明らかとなってきた。中でも TLR9 の Ligand である CpG-ODN (oligodeoxynucleotides) はヒト生体内の形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid DC;PDC) と B 細胞が特異的に活性化し、様々なサイトカインを産生して自然免疫および獲得免疫の免疫増強効果が得られることが報告され (Nature, 2000 Dec 7;408(6813):740-5.)、癌、アレルギー、感染症を対象として臨床試験が施行されつつある。TLR9 を特異的に刺激する CpG-ODN は adjuvant としては実際的であり、これを使用することにより強い免疫応答を惹起できると期待できる。

一方、TLR の発現は種によって異なり、CpG-ODN の受容体である TLR-9 の発現に関しても、マウスでは DC、PDC、マクロファージ、B 細胞など多くの細胞で発現しているのに対して、ヒトでは PDC と B 細胞にのみ特異的に発現していることが知られており、CpG-ODN の生体における作用はヒトとマウスでは異なる。しかし、マウスにおける CpG-ODN の効果を証明する論文は数多く報告されているが、ヒトにおける効果はほとんど報告されておらず、臨床応用を考慮した際、ヒト in vitro における CpG-ODN のアジュバント効果を詳細に解析し明らかにすることは極めて重要である。また、CpG-ODN はその構造と機

能により CpG-A, B, C の 3 つのタイプに分類され、CpG-A が大量の type-1IFN 産生を誘導するのに対して CpG-B は PDC や B 細胞を成熟化し、CpG-C は CpG-A と CpG-C の両方の機能を持つといわれている。しかし、この CpG-A, B, C の 3 つの type のうち、どれが癌ワクチン療法におけるアジュバントとして最も優れているのかは明らかにされていなかった。さらに、CpG-ODN のアジュバント効果がもたらされる機序については報告されておらず、非特異的細胞障害活性および特異的細胞障害活性が誘導活性化されるメカニズムは全く不明である。今後、これらの CpG-ODN がどのような細胞にどのように作用することで効果を発揮するかを解明することで、食道癌患者に対して最も優れた CpG-ODN type を選択することが可能となり、それを臨床応用することで食道癌に対する強力な免疫治療戦略が構築される。

2. 研究の目的

消化器癌に対する癌ワクチン療法において TLR9 を CpG にて特異的に刺激し腫瘍特異的免疫応答を増強させる報告はなされておらず、また、CpG-A, B, C が免疫活性化をもたらす機序も解明されていない。これを科学的に検証することは CpG-ODN の臨床応用、癌免疫療法の breakthrough に重要である。本研究は有望な新規アジュバントである CpG-ODN の開発を進展させ、より強力で実際的な癌免疫療法の戦略を開発するものである。癌ワクチン療法における優れたアジュバントを選択することで抗腫瘍免疫応答が著しく増強されることが予想され、cancer vaccine therapy の確立、すなわち新規ワクチン療法が食道癌治療の一翼を担う可能性が大きい。本研究では、ヒトの腫瘍抗原特異的ペプチドワクチン療法における CpG-ODN のアジュバント効果を in vitro で検討した。さらに CpG-type によるアジュバント効果の違いを解析することで、CpG のワクチンアジュバント効果をもたらすメカニズムについて検討した。最終目標は、CpG-ODN のアジュバントとしての可能性をさらに発展させ、CpG-ODN のアジュバント効果をもたらす作用機序を解明し、食道癌患者において最も優れた CpG-ODN type を選択して臨床応用することで

ある。

3. 研究の方法

実験Ⅰ. CpG-ODN 刺激による健康人末梢血単核球 (PBMC) の IFN- α 産生の検討

同意を得て採取した健康人 15 人の末梢血から Ficoll-Hypaque 密度勾配遠心法で PBMC を分離した。PBMC (2×10^6 /ml) を AIMV に懸濁し、CpG-ODN (CpG-A; D35 (ggTGCATCGATGCAGGGGgg), CpG-B; ODN7909 (tcgtcgttttgcgttttgcgtt), CpG-C; C274 (tcgtcgaacgttcgagagatgat), GpC-ODN (tgctgcttttgcgttttgcgtt)) (北海道システムサイエンス) を種々の濃度 (0, 1, 5, 20, 80 μ g/ml) で添加して 48 時間培養後に培養上清を採取した。培養上清中の IFN- α 産生量を IFN- α ELISA kit (PBL) で検討した。

実験Ⅱ. ペプチド特異的 CTL の誘導における CpG-ODN の効果の検討

1. Flu ペプチド特異的 CTL の誘導における CpG-ODN の効果の検討

HLA-A24 陽性の健康人 PBMC (2×10^6 /ml) にインフルエンザに対する HLA-A24 拘束性エピトープペプチドである Flu peptide (10 μ g/ml) (RFYIQMCYEL) (タカラバイオ) および CpG-ODN を添加し、2%AB serum 添加 AIMV (GIBCO) で 48 well flat bottom cell culture plate (FALCON) にて培養した。Plasmacytoid DC (PDC) を enrich する実験においては、同一検体より採取した PBMC から Plasmacytoid DC isolation kit (ミルテニーバイオテック) を用いて MACS で採取した PDC (2×10^4 /ml) を添加し、PDC を depletion する実験においては、PBMC から MACS で PDC を除去した PBMC を用いた。3 日毎に IL-2 (20IU/ml) と 2%AB serum を添加した AIMV で Half medium change した。7 日目に細胞を回収して得られた Responder 細胞を Stimulator 細胞で再刺激した。Stimulator 細胞は同一検体より採取した PBMC に Flu peptide を添加して放射線照射にて非動化し、Plate にまいて上清を除去した接着細胞を用いた。14 日目に培養細胞を回収して Effector 細胞とし、Flu peptide をパルスした A24+LCL 細胞を Target 細胞として 4hr 51Cr-release assay にて特異的細胞障害活性を解析した。

2. URC10 特異的 CTL の誘導における CpG-ODN の効果の検討

HLA-A24 陽性の健康人 PBMC (2×10^6 /ml) を PRIMARIA cell culture Dish (Becton Dickinson) にまき、付着細胞を GM-CSF (1000IU/ml)、IL-4 (500IU/ml) を添加した

AIMV で培養した。5 日後、IL-6 (1000IU/ml)、TNF- α (10ng/ml)、IL-1 β (10ng/ml)、PGE 2 (1 μ g/ml) を添加し、2 日間培養して成熟単由来樹状細胞 (mMoDC) を誘導した。Peptide 特異的 CTL 誘導において、Responder 細胞は、PBMC (1×10^6 /ml) と CD8+T cell isolation kit II (ミルテニーバイオテック) を用いて MACS で採取した CD8+T 細胞 (2×10^6 /ml) を混合したものを用いた。PDC を depletion する実験では、PBMC から MACS を用いて PDC を depletion した PBMC を CD8+T 細胞と混和したものを用いた。Stimulator 細胞は mMoDC に食道扁平上皮癌特異的癌抗原由来の HLA-A24 拘束性エピトープペプチドである URC10 ペプチド (LY6K-177: RYCNLEGPP1) (タカラバイオ) を添加して放射線照射にて非動化したものを用いた。Responder 細胞 (3×10^6 /ml) と Stimulator 細胞 (1×10^5 /ml) を 2%AB serum 添加 AIMV で培養した。3 日毎に IL-2 (20IU/ml) と AB serum を添加した AIMV で Half medium change した。7 日目に Stimulator 細胞を添加し、Responder 細胞を再刺激した。14 日目に細胞を回収して Effector 細胞とし、URC10 ペプチドあるいはコントロールとして HIV ペプチド (RYLRDQQL) (タカラバイオ) をパルスした A24+LCL 細胞を Target 細胞として 4hr 51Cr-release assay にて特異的細胞障害活性を解析した。

3. 食道癌患者 PBMC の CpG-ODN を併用した URC10 ペプチド刺激における URC10 特異的 CTL 前駆体細胞頻度の検討

URC10 peptide によるワクチン治療を受けている HLA-A24 陽性の食道癌患者より同意を得て採取した末梢血から PBMC (2×10^6 /ml) を分離し、URC10 peptide (10 μ g/ml) および CpG-ODN とともに 2%Auto serum 添加 AIMV で培養した。適宜 Half medium change を行い、14 日後に Effector 細胞を回収した。Effector 細胞中の URC10 特異的 CTL 前駆体細胞頻度を URC10 Pentamer assay にて解析した。すなわち、Effector 細胞を CD8-FITC、URC10 Pentamer-PE、および 7AAD で標識し、FACS を用いて 7AAD 陽性の死細胞を Gate out したのちに CD8 陽性かつ URC10 Pentamer 陽性の細胞を URC10 特異的 CTL 前駆体細胞とした。

実験Ⅲ. URC10 特異的 CTL clone を用いた CpG-ODN の効果に関する検討

1. URC10 ペプチド特異的 CTL clone の樹立

Responder 細胞は PBMC より MACS で単離

した CD8+T 細胞を用い、Stimulator 細胞は mMoDC に URLC10 peptide (10 μ g/ml) を添加して放射線照射したものを用いた。Responder 細胞 (1.2 \times 10⁶/ml) と Stimulator 細胞 (6 \times 10⁴/ml) を 2%AB serum 添加 AIMV で培養し、7 日目と 14 日目に Stimulator 細胞 (1.5 \times 10⁵/ml) を添加して responder 細胞を再刺激した。Stimulator 細胞で刺激した 2 日後に IL-2 (20IU/ml) を添加し、適宜 Half medium change を行った。21 日目に Effector 細胞を回収し、IFN- γ ELISPOT assay によるスクリーニングを行った。得られた URLC10 特異的 CTL line は以下に示す限界希釈法で cloning した。CTL line を放射線照射で非動化した Allo-PBMC および EHM 細胞とともに IL-2 および抗 CD3 抗体を添加して培養した。この細胞を 96 well round bottom cell culture plate (FALCON) に 0.3cells/well でまき、非動化 Allo-PBMC および EHM 細胞とともに IL-2 および抗 CD3 抗体を添加して培養した。増殖を認めた well より細胞を回収し、49 日目に IFN- γ ELISPOT assay によるスクリーニングを行った。ELISPOT assay にて特異的反応が認められた細胞を回収し、再度、同様の限界希釈を行ってスクリーニングし、URLC10 ペプチド特異的 CTL clone を樹立した。

2. CpG-ODN 刺激 PBMC 上清および IFN- α による URLC10 特異的 CTL clone の特異的細胞障害活性増強効果に関する検討

1) URLC10 ペプチド特異的 CTL clone を CpG 刺激 PBMC 上清に懸濁して 72 時間培養後、URLC10 ペプチドをパルスした A24+LCL 細胞を Target 細胞として 4hr 51Cr-release assay で特異的細胞障害活性を検討した。また、培養開始時に抗 IFN-1 受容体抗体を添加し、細胞障害活性における IFN-1 の関与を検討した。

2) URLC10 ペプチド特異的 CTL clone を IFN- α 添加 AIMV で 72 時間培養後、URLC10 ペプチドをパルスした A24+LCL 細胞を Target 細胞として 4hr 51Cr-release assay で特異的細胞障害活性を検討した。

3) URLC10 ペプチド特異的 CTL clone に CpG 刺激 PBMC 上清あるいは IFN- α を添加して 72 時間培養後、CTL clone におけるリン酸化 STAT-1 の発現を Intra-cellular staining にて FACS で解析した。

4. 研究成果

実験 I. CpG-ODN 刺激により PBMC から産生される IFN- α の産生量

PBMC を各タイプの CpG で刺激すると、いずれにおいても IFN- α の産生を認め、その

産生量は CpG-A>CpG-C>CpG-B の順であった。また、CpG-B や CpG-C は 5 μ g/ml の添加で IFN- α の産生がピークになるのに対して CpG-A は 20 μ g/ml までその産生量が増加した。以上の結果より、以下の実験においては CpG-A : 20 μ g/ml, CpG-B:5 μ g/ml, CpG-C:5 μ g/ml を用いることとした。

実験 II. ペプチド特異的 CTL の誘導における CpG-ODN のアジュバント効果

1. Flu ペプチド特異的 CTL 誘導における CpG-ODN の細胞障害活性増強効果

各種 CpG-ODN は Flu ペプチド特異的細胞障害活性を増強した。その効果は CpG-A>CpG-C>CpG-B の順に強力であった。また、PDC を enrich すると細胞障害活性はさらに増強するのに対し、PDC を depletion することによりこのアジュバント効果が消失することから、Flu peptide 特異的 CTL 誘導における CpG-ODN のアジュバント効果は PDC 依存性であることが明らかとなった。

2. URLC10 ペプチド特異的 CTL 誘導における CpG-ODN の細胞障害活性増強効果

URLC10 特異的 CTL 誘導において、CpG-A を添加した場合に限り URLC10 ペプチドに特異的な細胞障害活性を増強した。PDC を depletion することによりこの細胞障害活性は消失したことから、CpG-A の増強効果は PDC 依存性であることが明らかとなった。

3. CpG-ODN の刺激による食道癌患者 PBMC 中の URLC10 特異的 CTL 前駆体細胞頻度に及ぼす効果

食道扁平上皮癌患者末梢血における URLC10 特異的 CTL 前駆体細胞頻度は、CpG-B や CpG-C の添加により約 2.5 倍、CpG-A では 10 倍以上に増加した。

実験 III. URLC10 特異的 CTL clone を用いた CpG-ODN のアジュバント効果に関する検討

1. URLC10 特異的 CTL clone の細胞障害活性

URLC10 特異的 CTL line より限界希釈法にて樹立された CTL clone (UC8-339) は食道癌細胞株のうち HLA-A24(+)かつ URLC10 を発現する TE1 細胞に対しては E/T 比に比例して強力な細胞障害活性を認めた。一方、URLC10 を発現するが HLA-A24(-)である TE14 細胞や HLA-A24(+)であるが URLC10 を発現していない TE6 細胞に対しては全く細胞障害活性を認めなかった。以上より、UC8-339 は HLA-A24 拘束性の URLC10 特異的 CTL clone であることが示された。

2. CpG-ODN 刺激 PBMC 上清および IFN- α に

よる CTL clone に対する直接効果

UC8-339 に CpG-A 刺激 PBMC 上清を添加すると URLC10 特異的細胞障害活性が明らかに増強した。また、抗 IFN-1 受容体抗体の添加によりこの細胞障害活性増強効果は完全に消失することから、CTL clone の細胞障害活性増強は、IFN-1 の関与が示唆された。次に、CTL clone に IFN- α を添加すると、IFN- α の容量依存的に特異的細胞障害活性が増強した。さらに、CTL clone は CpG-A 刺激 PBMC 上清および IFN- α の添加により CTL 内にリン酸化 STAT-1 の発現を認めた。以上より、CpG の刺激により誘導された IFN-1 は特異的 CTL に直接作用して特異的細胞障害活性を増強させることが明らかとなった。

以上より、

1. Flu ペプチド特異的 CTL の誘導において、CpG-ODN の添加により Effector 細胞の細胞障害活性は CpG-A>C>B の順で PDC 依存性に増強した。

2. URLC10 ペプチド特異的 CTL の誘導において、CpG-A の添加により Effector 細胞の細胞障害活性は PDC 依存性に増強した。

3. CpG-ODN の刺激により、食道癌患者 PBMC 中の URLC10 特異的 CTL 前駆体細胞頻度は増加した。

4. CpG-ODN 刺激 PBMC 上清および IFN- α は CTL clone を直接活性化し、細胞障害活性を増強した。

従って、ヒト in vitro における食道扁平上皮癌特異的癌抗原である URLC10 のエピーペプチドを用いた特異的 CTL の誘導において、CpG-ODN は PDC を介した IFN- α の産生により強力な CTL を誘導・活性化するアジュバント効果を認めることが明らかとなった。

このことから、in vivo における食道癌に対するペプチドワクチン療法に CpG-ODN を併用することで、所属リンパ節の PDC 活性化を介して効率よく CTL が誘導され、さらに誘導された CTL は CpG-ODN に刺激された PDC から産生される大量の IFN-1 により局所で直接活性化され、癌細胞を攻撃することが期待される。今後は、CpG-ODN のアジュバントとしての可能性をさらに発展させ、食道癌患者において最も優れた CpG-ODN type を選択して臨床応用を目指したい。

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 9 件)

1. 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.* in press, 査読あり

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, 査読あり

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, 査読あり

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, 査読あり

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, 査読あり

6. 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, 査読あり

7. 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, 査読あり

8. 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, 査読あり

9. 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, 査読あり

[学会発表] (計 12 件)

1. 勝田将裕 岩橋 誠 中森幹人 中村公紀 尾島敏康 飯田 武 辻 俊明 早田啓治 松田健司 宮澤基樹 山上裕機: Type- I IFNによる癌抗原特異的CTLの細胞障害活性増強効果 第 21 回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 2010. 12. 10 大阪

2. Masahiro Katsuda, Makoto Iwahashi, Mikihiro Nakamori, Masaki Nakamura, Teiji Naka, Toshiyasu Ojima, Takeshi Iida, Toshiaki Tsuji, Keiji Hayata, Kenji Matsuda, Motoki Miyazawa, Hiroki Yamaue: Type-1 IFN from PBMCs stimulated by CpG-ODNs augments proliferation and cytotoxicity of peptide specific CTL clone 第 69 回日本癌学会学術総会 2010. 9. 23 大阪

3. 勝田将裕、岩橋 誠、中森幹人、中村公紀、中 禎二、尾島敏康、飯田 武、角田卓也、中村祐輔、山上裕機: 食道癌に対する CpG 併用ペプチドワクチン療法 第 I 相臨床試験における免疫学的評価 第 64 回日本食道学会学術総会 2010. 8. 31 久留米

4. 勝田将裕、岩橋 誠、中森幹人、中村公紀、松田健司、飯田 武、宮澤基樹、角田卓也、中村祐輔、山上裕機: TLR-9 アゴニスト併用食道癌ペプチドワクチン療法 第 65 回日本消化器外科学会総会 2010. 7. 15 下関

5. 勝田将裕 岩橋誠 松田健司 宮澤基樹 中森幹人 中村公紀 尾島敏康 中禎二 飯田武 角田卓也 中村祐輔 山上裕機: TLR-9 agonist を併用した新規食道癌ペプチドワクチン療法 第 31 回癌免疫外科研究会 2010. 5. 20 大阪

6. 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-ODN の食道癌ペプチドワクチン療法におけるアジュバント効果 -ペプチド特異的 CTL クローンを用いた解析- 第 110 回日本外科学会 2010. 4. 8 名古屋

7. 勝田将裕 岩橋 誠 中森幹人 中村公紀 中 禎二 尾島敏康 飯田 武 辻 俊明 松田健司 宮澤基樹 山上裕機: Toll like receptor 9 による新規食道癌ペプチド特異的 CTL の効率的誘導と細胞障害活性増強効果 第 37 回和歌山悪性腫瘍研究会 2009. 12. 10 和歌山

8. 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 21 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2009. 11. 26 大阪

9. 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: TLR-9 agonist を併用した進行食道癌に対する新規エピトープペプチドワクチン療法の第 I 相臨床試験 第 47 回日本癌治療学会学術総会 2009. 10. 23 横浜

10. Masahiro Katsuda, Makoto Iwahashi, Mikihiro Nakamori, Masaki Nakamura, Kenji Matsuda, Teiji Naka, Toshiyasu Ojima, Takeshi Iida, Motoki Miyazawa, Hiroki Yamaue: CpG-ODNs augment cytotoxic

activity of peptide-specific CTLs from patients with esophageal cancer 第68回
日本癌学会学術総会 2009.10.2 横浜

11. 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：進行食道癌に
対する CpG-B 併用 URLC10 および TTK エピト
ープ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総会
2009.7.17 大阪

12. 勝田将裕 岩橋 誠 松田健司 宮澤
基樹 飯田 武 中森幹人 中村公紀 角
田卓也中村祐輔 山上裕機：標準療法不応進
行食道癌に対する CpG-B 併用癌抗原ペプチド
ワクチン療法の第 I 相臨床試験 第 63 回日
本食道学会学術総会 2009.6.26 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

勝田 将裕 (KATSUDA MASAHIRO)
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教
研究者番号：50464673

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：