

平成 21 年 6 月 19 日現在

研究種目：基盤研究(B)一般  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18390543  
 研究課題名（和文）  
 口腔癌患者の Toll 様受容体関連遺伝子の包括的解析と個別的免疫療法の開発  
 研究課題名（英文） Comprehensive analysis of Toll-like receptor-related genes in oral cancer patients and development of individual cancer immunotherapy  
 研究代表者  
 岡本 正人 (OKAMOTO MASATO)  
 武蔵野大学・薬学研究所・客員教授  
 研究者番号：10243718

## 研究成果の概要：

癌治療において免疫療法が注目されているが、どのような免疫療法剤をどのような患者にしようすべきか、その基準は未だ不明である。我々は口腔癌患者の免疫細胞の遺伝子を検索することにより、各種免疫療法剤の効果が見込める患者、見込めない患者の選択基準の確立に寄与するデータが得られた。さらに、これらのデータは、効果が見込めない患者における対処法の確立にも寄与すると考えられる。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	10,200,000	3,060,000	13,260,000
2007 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	15,600,000	4,680,000	20,280,000

## 研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

## 1. 研究開始当初の背景

癌治療において、副作用が少なく放射線や化学療法剤に抵抗性を示す癌腫にも効果があるとして免疫療法が注目されている。当科においても、口腔癌患者において、放射線療法、化学療法に A 群溶血性レンサ球菌由来癌免疫療法剤 OK-432 を併用することで、良好な治療効果が得られることを報告した(J Natl Cancer Inst, 95:316,2003, Apoptosis, 2:227,1997)。癌免疫療法剤としては、古くから細菌や植物由来の成分を用いた、いわゆる非特異的免疫アジュバントが用いられてきた。OK-432 に加え、Bacillus Calmette-Guerin(BCG)(ウシ型結核菌)の生菌および死菌、BCG-CWS(BCG の細胞壁骨

格)、丸山ワクチン[結核菌抽出液：現在その濃縮液(Z-100)が放射線治療による白血球減少症に対して認可され、さらに癌治療薬としても治験が進んでいる]、菌糸由来多糖類レンナン、クレスチン、シゾフィラン等多くの免疫アジュバント製剤が認可され、あるいは臨床試験として癌治療の場で用いられてきた。結核菌由来非メチル化 CpG DNA の免疫アジュバント活性も注目され、癌患者において CpG oligonucleotide (ODN) の治験も行なわれている。近年の分子生物学的手法の進歩に伴い多くの癌抗原が同定され、癌抗原を用いたワクチン療法、癌抗原をターゲットとした抗体療法または抗原提示細胞（主として樹状細胞）を用いた細胞療法等の“特異的免疫療

法”が多くの施設で試みられている。しかし、これらのツールを用いて癌抗原特異的免疫反応を惹起させる場合においても免疫反応を増強させるためのアジュバントが必要不可欠である。すなわち、癌抗原特異的な獲得免疫反応を誘導するためには非特異的な自然免疫反応の先行的活性化が必須であることが論じられている（医学のあゆみ, 205:107,2003, 現代医療, 35:139,2003）。非特異的免疫アジュバント療法の問題点は、その免疫系活性化機構の科学的根拠が少なく、特に分子レベルでの解析がほとんどなされていなかったことである。近年、自然免疫研究の発展にともない、当教室ならびに他施設の研究グループから、非特異的免疫療法剤の多くが、病原体のパターン認識と自然免疫活性化を司る受容体分子 **Toll-like receptor (TLR)**ファミリーのいずれかの受容体に結合し、そのシグナルを活性化することにより、抗腫瘍免疫活性を発現することが次々と報告され、非特異的免疫アジュバント療法に対し科学的根拠を与えた。しかし、数多くの免疫療法剤をどのように使い分けるのか、その投与基準や各種免疫療法剤における **responder, non-responder** の判別基準は全く確立されておらず、治療成績も各施設によって様々である。その理由は、それぞれの抗腫瘍免疫アジュバント製剤において、**TLR** に結合した後の下流のシグナル伝達経路が明らかでないことである。免疫アジュバントは投与方法によっては抗癌免疫抑制性の免疫反応を惹起する場合もあり、これは別のシグナル伝達経路によるものと考えられる。**TLR** を介して免疫細胞のアポトーシスを誘導するシグナルが伝達されることも報告されている。抗癌免疫活性を増強させるためには、**interferon (IFN)- $\gamma$**  や **interleukin (IL)-2** に代表されるヘルパーT細胞1 (**Th1**)型免疫反応を誘導することが重要であることが明らかになってきている。**IL-4, IL-6, IL-10** 等を分泌する **Th2** や、**transforming growth factor (TGF)- $\beta$**  , **IL-10** を産生したり **CTLA-4** 分子を発現する **regulatory T** 細胞 (**Treg**)は、抗癌免疫抑制に働く。また、担癌患者においては、抗癌免疫系の反応が抑制されていることも報告されており健常人と同じ状態ではない。各患者にとってより有効な個別的免疫治療を提供するためには、各種免疫療法剤において、どのような分子を介在したシグナル伝達により抗癌免疫反応が増強されるのかを明らかにし、各患者（宿主）の免疫学的な個性（免疫関連遺伝子の発現 **profile**）を把握した上で、適切な薬剤を選択されなければならない。

## 2. 研究の目的

(1) 健常人および口腔癌患者由来の末梢血単

核球 (PBMC) ならびに樹状細胞 (DC) において、**TLR**シグナル関連遺伝子群の発現を網羅的に解析し、その発現 **profile** を健常人と口腔癌患者の間で比較検討する。担癌患者においては、健常人に比較して宿主免疫能が低下していることや、サイトカインバランスが **Th2** 優位にシフトしていることが報告されており、この検索により口腔癌患者が免疫系遺伝子の発現においてどのような影響を受けているかを把握する。(2) 健常人および口腔癌患者より得られたPBMCおよびDCを、各種免疫療法剤にて刺激し、刺激前後の**TLR**シグナル関連遺伝子群の発現の変化を解析する。この時の **outcome** [サイトカイン産生パターン (**Th1**型, **Th2**型, **Treg**型)、細胞障害活性、アポトーシス、DC成熟化、抗原提示能] を検索し、免疫アジュバント刺激前後の遺伝子発現 **profile** を比較検討することにより、それぞれの免疫療法剤の抗腫瘍免疫活性 (**Th1**型免疫反応と細胞障害活性の誘導) の発現に重要な働きをしている遺伝子あるいは抑制している遺伝子を特定する。(3) **OK-432**等の免疫療法剤を使用している口腔癌患者において、臨床的に効果が認められた症例 (**responder**) と認められなかった症例 (**non-responder**) において、**TLR pathway**関連遺伝子群の発現を比較検討する。(4) 以上の検索より各種免疫療法剤の活性に重要であることが明らかとなった遺伝子について、その発現と免疫療法剤の効果を、*in vitro*ならびに*in vivo*実験系にて確認する。以上の研究より得られた結果を検討し、患者の免疫担当細胞における**TLR pathway**関連遺伝子群の発現 **profile** を基準にした、口腔癌に対する個別的免疫療法のための薬剤選択基準を確立することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 健常人および口腔癌患者由来 PBMC を各種免疫アジュバントで24時間刺激後、PBMCよりRNAを抽出し**TLR**関連遺伝子の発現を解析する。続いて**TLR**シグナルの **outcome** を検索する。すなわち、培養上清中のサイトカインを市販の**ELISA kit**を用いて検索する。検索するサイトカインは **Th1**系 (**IFN- $\gamma$** , **IL-2, IL-12**および**IL-18**)、**Th2**系(**IL-4, IL-6, IL-10**)および**TGF- $\beta$** とする。PBMCの非特異的細胞障害活性を<sup>51</sup>Cr遊出法にて測定する。PBMCにおける**Th1, Th2, Treg**への分化に重要な転写因子 **T-bet, GATA-3, Foxp3** の mRNA 発現をリアルタイム定量PCR法にて検索する。さらにPBMCのアポトーシスについて**TUNEL**法にて評価する。さらに、健常人あるいは口腔癌患者由来末梢血単球より未成熟DCを誘導し、各種免疫アジュバントにて刺激し、刺激前後のDCの

TLR 関連遺伝子発現 profile を検索する。免疫アジュバントによる DC の成熟化につき各種 DC 表面マーカー(MHC class I, MHC class II, CD80, CD83 および CD86)に対する単クローン抗体を用いた FACS にて、Th1 および CTL 誘導に重要なサイトカイン(IL-12, IL-18)およびケモカイン(MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IP-10 および RANTES)の産生を ELISA にて、DC のアポトーシスは TUNEL 法にて検索する。DC の抗原提示および T 細胞刺激能は、アロ T 細胞を用いた mixed lymphocyte reaction (MLR) にて検討する。混合培養より T 細胞を回収し、アロ抗原特異的細胞障害活性を  $^{51}\text{Cr}$  遊出法を検索することにより評価する。以上のデータを解析し、口腔癌患者において、各種免疫療法剤が抗腫瘍免疫活性を発現することができる遺伝子発現パターンを確定する。

(2) 癌免疫療法剤 (OK-432 等) を投与された口腔癌患者において、臨床的に効果が認められた症例(responder)と認められなかった症例(non-responder)において、PBMC あるいは末梢血単球由来 DC の TLR pathway 関連遺伝子群の発現パターンを比較検討する。効果判定は、RECIST に基づいた腫瘍縮小効果判定、再発・後発転移の有無、生存率を評価する。患者由来 PBMC の非特異的細胞障害活性、抗原特異的 CTL 活性、血清中サイトカインを検索する。治療後、生検あるいは手術標本が得られた患者においては、腫瘍組織に浸潤している免疫担当細胞(CD4 $^+$ T 細胞、CD8 $^+$ T 細胞、NK1.1 $^+$ NK 細胞、Mac1 $^+$ マクロファージ、CD83 $^+$ DC) を各マーカー特異的単クローン抗体を用いて免疫組織化学的に検索する。以上の臨床データを、(1)の in vitro 実験の結果と比較検討し、TLR pathway 関連遺伝子発現 profile の解析が、口腔癌に対する個別化免疫療法の確立に有用であることを立証するエビデンスを得る。

(3) (1)および(2)の実験結果より、各種免疫療法剤の活性に必要な、あるいは活性を阻害していると考えられる遺伝子が推定される。これらの遺伝子は、口腔癌患者において、欠損、発現低下、過剰発現等何らかの異常が認められた遺伝子であり、口腔癌の個別化免疫治療の薬剤選択基準として臨床応用可能な遺伝子であると考えられる。その発現と免疫療法剤の効果とを、in vitro ならびに in vivo 実験系にて確認し、臨床応用に必要なエビデンスを得る。すなわち、

(a)健常人および口腔癌患者由来 PBMC あるいは未成熟 DC を、各種免疫アジュバントにて処理する。その際、各遺伝子あるいはそれらがコードしているタンパクに対する中和抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ODN)を添加、あるいは RNA interference 法を用いることにより、それぞれの分子をノックダウンする。(2)に示した如く、PBMC のサイトカイン産生、Tbet, GATA-3, Foxp3 遺伝子発現、非特異的細胞障害活性、アポトーシスにつき検索する。DC においては、DC 表面マーカーの発現、IL-12, IL-18 の産生、アロ T 細胞分裂刺激活性、アロ抗原特異的

CTL 活性を評価し、候補となった遺伝子が、各種免疫療法剤による抗腫瘍免疫活性の誘導に重要な働きをしていることを検証する。(b) 各候補遺伝子について、可能なものについてはノックアウトマウスを購入、作製あるいは所有する施設より供与頂く。ノックアウトマウスが得られなかったものについては、中和抗体、アンチセンス ODN あるいは RNA interference 法にて各候補遺伝子を in vivo でノックダウンする。これらのマウスを用いて各免疫療法剤の抗腫瘍免疫活性について評価する。すなわち、これらのマウスの背部皮下に同系癌細胞を移植し固形癌を作製し、免疫療法剤を投与し、その治療効果を野生型マウスとの比較において検討する。腫瘍移植後 7 日後より、免疫療法剤を、腫瘍内あるいは腹腔内に週 2 回投与する。腫瘍体積を週 2 回算定する。移植後 28 日目に屠殺し、肺を摘出し、肺転移結節を算定する。さらに、血清、腫瘍組織、所属リンパ節および脾臓を採取する。腫瘍組織中に浸潤しているリンパ球を、抗 CD4、抗 CD8、抗 NK1.1 および抗 Mac1 抗体を用いて免疫組織化学的に検索する。血清中の Th1 および Th2 タイプサイトカインおよび TGF- $\beta$  を ELISA にて検索する。腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)、所属リンパ節細胞および脾細胞のキラー活性を  $^{51}\text{Cr}$  遊出法にて測定する。各群 3 匹のマウスは 50 日目に屠殺し、所属リンパ節細胞および脾細胞のメモリー CTL 活性を検索する。

遺伝子ノックアウト(ノックダウン)することにより免疫療法剤に対して反応しなくなる遺伝子、すなわちアレイ解析においては発現が低下していた患者が免疫アジュバントに反応しないような遺伝子、について遺伝子導入を試みる。これは、上記動物実験で得られたデータを確認するための実験にとどまらず、遺伝子 profile から現在使用可能な、どの免疫療法剤にも反応しない患者に対する、新規治療法の開発をも目指すものである。しかし、臨床応用を考えた場合、どのような方法で遺伝子を導入するかが問題となる。全身の免疫細胞にこれら遺伝子を導入することは現在のところ不可能である。過去の報告より、抗腫瘍免疫アジュバントの活性発現に DC が重要な役割を担っていることが明らかになってきている。我々は試験管内で誘導した DC と OK-432 の腫瘍内投与療法が固形癌に有効であることを動物実験で明らかにし(J.Immunother.,27:432,2004)、難治性口腔癌に対し OK-432 を併用した DC 腫瘍内投与療法の臨床試験を開始し療法な治療効果を得ている。さらに我々は他の細胞ではなく腫瘍内の DC に TLR4 が発現していれば OK-432 は抗腫瘍効果を発現できることを強く示唆するデータを得ている(Cancer Res.,64:5461,2004)。そこで、我々は遺伝子導入のための標的細胞として DC を用いることとした。各分子のノックアウトマウスを用い、ドナーマウスより骨髓由来 DC を調製し、試験管内にて各々の分子のための発現ベクターを導入する。試験管内で遺伝子導入する

ことで、in vivo で行うよりも、簡便で、高い導入効率が見込まれる。遺伝子導入は前実験により、iDC に対する遺伝子導入効率の最も高かった jetPEI-Man transfection reagent (Polytransfection 社) を用いて行う (前実験において約 60% の導入効率)。我々が使用する条件下で DC に対する毒性はほとんど認められなかった。遺伝子導入 DC を 2 週に 1 回、免疫アジュバントを週 1 回腫瘍内投与を行い、DC に各遺伝子発現ベクターを導入した群と、コントロールベクターを導入した群とで、免疫療法剤の効果 (腫瘍増殖抑制、肺転移抑制、腫瘍組織へのリンパ球浸潤、Th1 サイトカイン産生、キラー細胞誘導) について比較検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 15 名の健常人ならびに 50 名の治療前の口腔癌患者由来末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) において、TLR 関連遺伝子の解析を行なった。15 名の健常人では、すべて TLR シグナルは正常であったのに対し、口腔癌患者の中には、幾つかの TLR 関連遺伝子の欠如 (TLR2, TLR4, TLR9, MD-2) に伴い、下流のシグナルの不活化 (転写因子 NF- $\kappa$ B, IRF3 の不活性化、MAPK 群のリン酸化の低下) が認められ、サイトカイン産生、細胞障害活性、DC の成熟化、活性化も認められなかった。(2) in vitro 実験の結果より、TLR4(-)あるいは MD-2(-)患者の PBMC は、免疫療法剤 OK-432 の活性成分であるリポタイコ酸関連標品 OK-PSA に反応せず、TLR2(-)患者 PBMC は BCG 細胞壁分画 (BCG-CWS) に、TLR9(-)患者 PBMC は CpG-ODN に反応せず、Th1 型サイトカイン (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18) を産生せず、細胞障害活性も発現しない傾向にあった。

(3) 癌免疫療法剤 OK-432 を含む治療を受けた口腔癌患者 50 名中 TLR 関連遺伝子に異常の無かった 44 例中 23 例で腫瘍完全緩解 (CR) を認めたのに対し、TLR 関連遺伝子の欠如 (TLR2, TLR4, TLR9, MD-2) が認められた 6 例では、CR は 0 例、全症例が部分緩解 (PR) であった。治療前に頸部リンパ節転移を認めた口腔癌患者 29 例中 TLR 関連遺伝子に異常を認めなかった 23 例中 12 例で放射線+化学療法+免疫療法剤 OK-432 による治療後リンパ節転移の消失を認めたが、TLR s 遺伝子異常を認めた 6 例で全ての症例で治療後もリンパ節転移が残存していた。TLR 関連遺伝子以上が治療効果に重要な影響を及ぼす事が強く示唆された。特に TLR4 関連遺伝子の異常が治療効果に強く影響を及ぼしていた。

(4) TLR2, TLR4, TLR9, MD-2 あるいは MyD88 遺伝子を欠失させたノックアウトマウスを用いて、これらの分子と BRM 製剤の治療効果との関連性を検討するモデルを確立した。TLR4 あるいは MD-2 遺伝子が欠損したノックアウトマウスを用いた動物実験において、野

生型マウスでは、OK-432 は IFN- $\gamma$  を誘導し、抗腫瘍効果を発現したが、TLR4 あるいは MD-2 遺伝子ノックアウトマウスにおいては、OK-432 はこれらの抗腫瘍免疫活性を示さなかった。

(5) in vitro 実験において、TLR4 あるいは MD-2 を欠損したリンパ球にこれらの分子の遺伝子導入を行うことによって、OK-432 等の免疫療法剤に対する反応性を獲得し、抗腫瘍免疫活性を発現した。

(6) in vitro 実験において、アンチセンスオリゴヌクレオチドや中和抗体を用いて、TLR シグナルをブロックすることにおいて、免疫療法剤による IFN- $\gamma$ 、IL-12 等抗腫瘍性サイトカインの誘導やリンパ球の癌細胞殺傷作用が阻害される事も確認した。

OK-432 等の免疫療法剤 BRM の活性発現には、特に、TLR4 を介したシグナルが重要であり、免疫療法剤に反応しない患者には、これら分子の遺伝子導入が効果的であることが強く示唆された。

#### 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 20 件)

1. 岡本正人. 樹状細胞ワクチン～基礎と臨床～. Biotherapy, in press, 2009. 査読 (有)
2. 岡本正人. 癌治療と TLR～樹状細胞ワクチン療法への応用～. エンドトキシン, in press, 2009. 査読 (有)
3. Okamoto M. Dendritic cell-based immunotherapy against cancer. J Int Soc Integrative Med. 1(1): 32-37, 2009. 査読 (有)
4. Abe H, Akiyama S, Okamoto M. Clinical cancer immunotherapy : molecular targeting immunotherapy. J Int Soc Integrative Med. 1(1): 38-46, 2009. 査読 (有)
5. Tada T, Shin M, Fukushima H, Okabe K, Ozeki S, Okamoto M, Jimi E. Oral squamous cell carcinoma cells modulate osteoclast function by RANKL-dependent and -independent mechanisms. Cancer Lett, 274: 126-131, 2009. 査読 (有)
6. 岡本正人. レンサ球菌由来リポタイコ酸関連分子の抗腫瘍免疫活性の解析とその口腔癌治療への応用. 口科誌, 57(2): 201-212, 2008. 査読 (有)
7. Homma S, Sagawa Y, Komita H, Koido S, Nagasaki E, Ryoma Y, Okamoto M. Mechanism of antitumor effect on mouse hepatocellular carcinoma by intratumoral injection of OK-432, a streptococcal preparation. Cancer Immunol Immunother, 56(8): 1265-1274,

2007. 査読 (有)
8. 岡本正人、矢崎雄一郎. テラ株式会社における樹状細胞療法の開発. 細胞, 39(6): 275-277, 2007. 査読 (無)
  9. 岡本正人. 口腔扁平上皮癌に対する放射線+S-1+OK-432を用いた手術前療法(ネオアジュバント)の有用性評価のための無作為化比較試験. Biotherapy, 21(5): 322-327, 2007. 査読 (有)
  10. 両馬良樹、岡本正人. ピシバニール(OK-432)による抗原特異的細胞傷害活性の誘導. 細胞, 39(6): 268-269, 2007. 査読 (無)
  11. 岡本正人. 口腔癌の免疫療法: 基礎から臨床へーレンサ球菌、Toll-like receptor、樹状細胞-. 四国歯誌 19(2):151-162, 2007. 査読 (有)
  12. 押川哲也、岡本正人、Ahmed SU、田野智之、佐藤光信: 口腔癌患者におけるBcl-2/Bax 遺伝子発現と治療効果. 癌と化学療法. 33(12): 1723-1725, 2006. 査読 (有)
  13. Horiuchi Y, Bae SJ, Katayama I, Oshikawa T, Okamoto M, Sato M. Lipoteichoic acid-related molecule derived from the streptococcal preparation, OK-432, which suppresses atopic dermatitis-like lesions in NC/Nga mice. Arch Dermatol Res 298(4): 163-173, 2006. 査読 (有)
  14. Oshikawa T, Okamoto M, Tano T, Sasai A, Kan S, Moriya Y, Ryoma Y, Saito M, Sato M. Involvement of nitric oxide in anti-tumor effects of OK-432, a streptococcal anti-tumor immunotherapeutic agent. Int Immunopharmacol, 6(5): 764-773, 2006. 査読 (有)
  15. Ramos F, Takaishi Y, Kawazoe K, Osorio C, Duque C, Acuna R, Fujimoto Y, Sato M, Okamoto M, Oshikawa T, Ahmed SU. Immunosuppressive diacetylenes, ceramides and cerebroside from Hydrocotyle leucocephala. Phytochemistry 67(11): 1143-1150, 2006. 査読 (有)
  16. Okamoto M, Oshikawa T, Tano T, Ahmed SU, Kan S, Sasai A, Akashi S, Miyake K, Moriya Y, Ryoma Y, Saito M, Sato M. Mechanism of anti-cancer host response induced by OK-432, a streptococcal preparation, mediated by phagocytosis and Toll-like receptor 4 signaling. J Immunother, 29(1): 78-86, 2006. 査読 (有)
  17. Oshikawa T, Okamoto M, Tano T, Sasai A, Kan S, Moriya Y, Ryoma Y, Saito M, Akira S, Sato M. Anti-tumor effect of OK-432-derived DNA: One of the active constituents of OK-432, a streptococcal immunotherapeutic agent. J Immunother, 29(2): 143-150,

2006. 査読 (有)
18. 岡本正人、矢崎雄一郎. 特集「メラノーマ」メラノーマに対する樹状細胞療法-全身投与と局所投与-. 細胞 38(14): 587-589, 2006. 査読 (無)
  19. 岡本正人、佐藤光信. 特集「エビデンスに基づいたバイオセラピー」頭頸部癌における OK-432 の治療効果 Biotherapy, 20(4): 381-387, 2006. 査読 (有)
  20. 岡本正人. 特集「樹状細胞ワクチン」OK-432 を併用した口腔癌に対する樹状細胞療法. BIO Clinica, 20(2): 53-58, 2006. 査読 (有)

[学会発表] (計 20 件)  
第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 2008 年 12 月 1-3 日、国立京都国際会館

1. Okamoto M, Yusa S, Shimamura K, Ogawa T, Takahashi H, Tomoda T. Anti-tumor effect of local dendritic-cell therapy in combination with radiotherapy in patients with metastatic cancer.
2. Yusa S, Shimamura K, Ogawa T, Okamoto M. Additive effects of 5-FU and radiation on OK-432-induced immune reactions in human PBMCs.

第 21 回日本バイオセラピー学会総会 2008 年 11 月 18、19 日、東京ドームホテル  
シンポジウム 1 「民間施設・研究施設の立場から」

3. 岡本正人: 樹状細胞ワクチン-基礎と臨床-

第 46 回日本癌治療学会総会 2008 年 10 月 30、31 日、11 月 1 日、名古屋国際会議場  
イブニングセミナー 3

4. 岡本正人: 樹状細胞療法の現状～基礎と臨床～

第 67 回日本癌学会学術総会 2008 年 10 月 28-30 日、名古屋国際会議場

5. Okamoto M, Yusa S, Shimamura K, Ogawa T, Tomoda T. Systemic anti-tumor effect of local injection of dendritic cells in combination with radiotherapy in advanced cancers.
6. Yusa S, Shimamura K, Ogawa T, Yoshiura K, Yamashita N, Yamashita N, Okamoto M. Tumor lysate-pulsed and OK-432-induced murine dendritic cells support substantial anti-tumor immune responses .

第 53 回日本口腔外科学会総会、2008 年 10 月 20、21 日、アスティ徳島、徳島

7. 岡本正人、遊佐精一、嶋村香苗、小川太一朗、大橋 勝、羽鳥仁志、新谷悟: 頭頸部癌に対する樹状細胞療法の治療効果

The 10<sup>th</sup> International Symposium on

Dendritic Cells, October 1-5, 2008, Kobe, Japan

8. Okamoto M, Yusa S, Shimamura K, Ogawa T, Takahashi H, Tomoda T. Anti-tumor effect of intratumoral administration of dendritic cells in combination with radiotherapy in patients with metastatic cancer
9. Yusa S, Shimamura K, Ogawa T, Yoshiura K, Yamashita N, Yamashita N, Okamoto M. Tumor lysate-pulsed and OK-432-induced dendritic cells support substantial anti-tumor immune responses

第 29 回癌免疫外科研究会 2008 年 6 月 19, 20 日、ホテル日航東京  
シンポジウム「外科医が行う免疫を利用した癌治療」

10. 岡本正人：進行固形癌に対する IMRT 併用局所樹状細胞療法の治療効果  
「一般演題」
11. 遊佐精一、嶋村香苗、小川太一朗、山下直秀、山下直美、岡本正人：OK-432 を用いた新規ヒト樹状細胞療法の最大化の検討

第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 2007 年 11 月 20~22 日 グランドプリンスホテル新高輪

12. Masato Okamoto, Tetsuya Oshikawa, Jun Tsukada, Takeshi Tomoda : Anti-tumor effect of local administration of dendritic cells in combination with stereotactic radiotherapy against advanced cancer
13. 押川哲也、塚田旬、嶋村香苗、山下直美、岡本正人：成熟樹状細胞の貪食能および局所樹状細胞療法の検討

第 61 回日本口腔科学会学術集会 2007 年 4 月 19, 20 日 神戸国際会議場

14. 岡本正人：【宿題報告】レンサ球菌由来リポタイコ酸関連分子の抗腫瘍免疫活性の解析とその口腔癌治療への応用に関する研究

98th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, April 14-28, 2007. Los Angeles, CA

15. Okamoto, M., Oshikawa, T., Tsukada, J., Yazaki, Y. Anti-tumor effect of local administration of dendritic cells in combination with stereotactic radiotherapy in patients with advanced cancer
16. Oshikawa, T., Okamoto, M., Tsukada, J., Ahmed, S.U., Yazaki, Y. Induction of helper T-cell 1-dominant state by an immunotherapeutic agent OK-432, 5-fluorouracil and radiation via suppressor of cytokine signaling -1 and -3.

第 19 回日本バイオセラピー学界学術集会  
総会 2006 年 1 月 30 日、1 月 31 日  
アクロス福岡

- 特別企画「私の提案する他施設共同研究」
17. 岡本正人：口腔扁平上皮癌に対する放射線+TS-1+OK-432を用いた手術前療法（ネオアジュバント）の有効性評価のための無作為化比較試験

【口演 1】

18. 押川哲也、岡本正人、青木幸昌、塚田 旬、矢崎雄一郎：定位的照射併用局所樹状細胞療法の治療効果

第 30 回日本頭頸部癌学会、第 27 回頭頸部手術手技研究会 2006 年 6 月 14、15、16 日 大阪国際会議場  
「化学療法」

19. 岡本正人、押川哲也、田野智之、佐藤光信：口腔癌における免疫療法剤 OK-432 の有用性：放射線・UFT/TS-1 との併用効果。

97th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, April 1-5, 2006. Washington, DC

20. Okamoto, M., Oshikawa, T., Tano, T., Ahmed, S.U., Sasai, A., Sato, Kan, S., Sato, M. Induction of helper T-cell 1-dominant state by an immunotherapeutic agent OK-432, 5-fluorouracil and radiation: Involvement of suppressor of cytokine signaling -1 and -3.

〔図書〕（計 2 件）

1. 高橋 豊、芝本雄太、岡本正人. 三つの力で腫瘍だけをたたく「アイマックスがん治療」. 講談社、東京、2009.
2. 高橋 豊、岡本正人. がんを狙い撃つ「樹状細胞療法」. 講談社、東京、2007.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 正人 (OKAMOTO MASATO)

武蔵野大学・薬学研究所・客員教授

研究者番号：10243718

(2) 研究分担者

吉田 秀夫 (YOSHIDA HIDEO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：30116131

(3) 連携研究者