

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：16301
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390386
 研究課題名（和文） 分子遺伝学的診断に基づいた口腔癌に対する個別化免疫化学療法の開発
 研究課題名（英文） Personalized immunochemotherapy for oral cancer based on the genetic diagnosis
 研究代表者
 浜川 裕之（Hamakawa Hiroyuki）
 愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：20127905

研究成果の概要（和文）：

癌治療において免疫療法が注目されているが、口腔癌における有用な癌抗原は未だ不明である。また、化学療法との併用が有効であるという報告もあるが、化学的根拠に乏しいのが現状である。我々は口腔癌における有用な癌抗原の特定を行うとともに、近年、注目されている樹状細胞による免疫療法に着目し、各種抗癌剤の免疫細胞への影響についての知見を得た。さらに口腔癌患者血清中における免疫関連サイトカインを検索することにより予後に関連するバイオマーカーを同定した。これらのデータは、口腔癌に対する個別化免疫化学療法の開発につながるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Recently immunotherapy is a promising cancer therapy. And Dendritic cells (DC)-based vaccination is widely tested as a promising therapeutic cancer vaccine in multiple clinical trials. But there is no utility cancer antigen for oral cancer. We have identified Mucin 1 as a critical cancer antigen in oral cancer. Furthermore we conducted the in vitro experiments to examine whether or not chemotherapeutic drugs which are used for patients with oral cancer, may enhance T cell-stimulating ability of DCs via regulation of the expression of PD-Ls. And then we identified IL-6, IL-8 and GCSF as a prognosis biomarker of oral cancer patients. The findings obtained from this study lead to development of personalized immunochemotherapy for oral cancer patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2011年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2012年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔癌、癌免疫療法、癌抗原、OK-432

1. 研究開始当初の背景

当科における口腔癌の進行病期別治療成

績（疾患特異的3年生存率）は Stage I 100%, Stage II 100%, Stage III 77%,

Stage IV 73% (2001-2007 年) である。口腔癌においてリンパ節転移は重要な予後因子で、その正確な診断は治療を行う上で極めて重要である。われわれは 2001 年よりリンパ節転移診断にセンチネルリンパ節生検を用いているため、より正確に頸部リンパ節転移の有無を診断することができる。その結果、早期癌 (Stage I, II) の治療成績は十分満足できるレベルに達している。一方、進行癌 (Stage III, IV) の治療成績は 75% 前後であり、これを向上させるためには新規治療法の開発が必須である。癌治療において、副作用が少なく放射線や化学療法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。実際に、口腔癌に対して放射線化学療法に 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が報告されている (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ている]、菌糸由来多糖類レンチナン、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、癌治療に用いられてきた。近年、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、癌抗原を標的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。最近、癌免疫療法において WT1 が最も有用な癌抗原であることが報告されており (Clin Cancer Res 15:5323, 2009)、膀胱癌では抗癌薬である Gemcitabine (GEM) による WT1 タンパク質の発現誘導が示唆されている。したがって、ある種の抗癌薬の併用は癌抗原特異的免疫反応を増強させる可能性がある。近年、自然免疫研究の発展とともに、多くの研究グループから非特異的免疫が、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、数多くの免疫アジュバント製剤

をどのように使い分けるのか、その投与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。抗腫瘍免疫活性を増強させるためには、interferon (IFN)- γ 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。IL-4, IL-6, IL-10 等を分泌する Th2 や transforming growth factor (TGF)- β , IL-10 を産生し、CTLA-4 分子を発現する regulatory T 細胞 (Treg) は抗腫瘍免疫抑制に働く。患者にとってより有効な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したシグナル伝達により抗腫瘍免疫反応が増強されるのかを明らかにし、各患者 (宿主) の免疫学的個性 (免疫関連遺伝子発現プロファイル) を把握した上で、適切な薬剤を選択しなければならない。

2. 研究の目的

(1) 口腔癌治療に適した免疫アジュバント製剤 (非特異的免疫療法) の同定することを目的に、ヒト口腔癌細胞を用いてレンサ球菌製剤 OK-432 の活性成分 (リポタイコ酸関連分子 OK-PSA) による Toll-like receptor (TLR) 4/MD-2 複合体を介した抗腫瘍免疫活性を検索する。(2) 口腔癌における有用な癌抗原の検索として、まずヒト口腔癌細胞株を用いたマクロアレイ解析を用いて網羅的な遺伝子解析を行い癌抗原の検索を行う。また、同時に口腔癌組織におけるマイクロアレイ解析を行い口腔癌に有用な癌抗原の検索を行う。得られた結果より得られた癌抗原について口腔癌細胞株および口腔癌組織を用いてその発現様式を検索する。また、併せて口腔癌組織を用いた癌局所免疫評価に関する検討を、免疫細胞の表面マーカー、ケモカイン受容体、幹細胞関連分子群、および上皮間葉転換の各種マーカーに関しての発現様式を検索し、癌抗原との関連について検索する。これらの結果より口腔癌における有用な癌抗原の特定を行い樹状細胞等への刺激もしくはペプチドワクチンとして有用な癌抗原を特定する。(3) より効果的な化学療法併用免疫療法を行うために、化学療法剤が樹状細胞 (DC) に及ぼす影響を検討する。健康人ボランティア由来末梢血単球より未熟 DC を誘導し、さらに OK-432 で 24 時間刺激して成熟 DC とし、種々の濃度の化学療法剤を OK-432 と同時に 24 時間処理することで DC 成熟過程に及ぼす影響を検索する。(4) 口腔癌患者血清を用いて免疫関連サイトカインの発現様

式を検索する。患者背景を併せて検討することにより予後に関連するバイオマーカーの検索を行う。(5)以上の研究より得られた結果に基づいて口腔癌に対する個別免疫化学療法を確立し、その臨床的有用性を検証する。

3. 研究の方法

(1) 口腔癌治療に適した免疫アジュバント製剤(非特異的免疫療法)の同定することを目的に、ヒト口腔癌細胞を用いてレンサ球菌製剤 OK-432 の活性成分(リポタイコ酸関連分子 OK-PSA)による Toll-like receptor (TLR) 4/MD-2 複合体を介した抗腫瘍免疫活性を検索する。ヒト口腔癌細胞 12 株より total RNA を抽出し、TLR4 および MD-2 遺伝子発現をリアルタイム定量化 PCR 法にて解析する。次に、各癌細胞株を OK-PSA で処理し、生細胞数を MTT 法、アポトーシスについて TUNEL 法、Caspases 活性を Caspase assaykit にて検索する。(2) 口腔癌における有用な癌抗原の検索として、口腔癌細胞株より核酸抽出システム (ABI PRISM 6100) を用いて total RNA を抽出し、ヒト全遺伝子を解析対象としたマイクロアレイ (Applied Biosystems 1700) による遺伝子解析により検索を行う。同定された癌抗原および免疫細胞の表面マーカー (CD3, CD4, CD8, CD27, CD45RA, CD45RO, CD56, CD68, CD163, CD204, CD206, FOXP3, HLA-A, B, C, HLA-DR, γ δ TCR 等)、ケモカイン受容体 (CCR2, CCR4, CCR6, CCR7, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 等) さらに、がん幹細胞に関連する分子群 (CD44, CD133, ABC-G2, SOX2 等)、上皮間葉転換 (EMT) (snail, slug, twist, E-cadherin, vimentin 等) を免疫組織学的染色によりことにより口腔癌における有用な癌抗原の特定を行い樹状細胞等への刺激もしくはペプチドワクチンとして有用な癌抗原を特定し、かつ局所免疫環境におけるそれらの役割についての検索も行う。(3) 化学療法剤が樹状細胞に及ぼす影響の検討として、健常人ボランティア由来末梢血単球を GM-CSF および IL-4 存在下で 5 日間培養することにより未熟 DC を誘導し、さらに OK-432 で 24 時間刺激して成熟 DC とする。DC 成熟過程に及ぼす影響を観察するために、種々の濃度の化学療法剤を OK-432 と同時に 24 時間処理し、また、成熟 DC に及ぼす影響を観察するために OK-432 処理後に、化学療法剤で 24 時間処理する。DC の生存を WST-8 法にて、SOCS-1, -2, -3 の発現を定量的 real-time PCR 法にて、サイトカイン産生を ELISA にて、アロ抗原特異的な T 細胞活性化は allogeneic mixed lymphocyte reaction (アロ MLR) による IFN γ 産生を ELISA にて検索を行う。(4) 患者血清 (responder, non-responder) を用いて multi-ELISA の手法にて抗腫瘍免疫

活性の促進あるいは抑制に働く各種サイトカイン、ケモカイン (IL4, IL6, IL7, IL8(CXCL8), IL10, IL-12, IL15, IL17, IL18, IL23, IFN γ , TGF β , TNF α , VEGF, SDF1(CXCL12), IP10, MCP1(CCL2), CCL17, CCL20, CCL22, CXCL5) を検索する。また、これらのサイトカイン、ケモカインについて健常人と癌患者間、overall survival、disease free survival 等による評価、治療奏功評価、癌患者における放射線化学療法前後、樹状細胞ワクチン療法前後における発現プロファイルを比較検討する。臨床効果判定は、RECIST に基づいた腫瘍縮小効果判定、再発あるいは後発転移の有無、生存率を評価することにより予後に関連する免疫関連バイオマーカーの検索を行う。(5) 制御不能口腔癌患者 (5 名) を対象として、個別化免疫化学療法 (同定された口腔癌において有用な癌抗原を標的とした樹状細胞ワクチン療法+分子遺伝子学的診断に基づいて選択した免疫アジュバント製剤および樹状細胞の活性を誘導できる抗癌薬) を実施し、本治療法の有用性 (RECIST による治療効果判定および腫瘍倍加時間)、免疫モニタリング (ELISPOT)、安全性 (CTCAE Ver. 3 による有害事象および治療完遂率) を評価する。

4. 研究成果

(1) ヒト口腔癌細胞 12 株を用いて TLR4 および MD-2 遺伝子発現をリアルタイム定量化 PCR 法での検索にて TLR4 発現細胞は全株、MD-2 発現細胞は 5 株であった。次に、各癌細胞を OK-PSA で処理し、生細胞数を MTT 法、アポトーシスを TUNEL 法、Caspases 活性を Caspase assaykit にて検索した結果、これらの細胞株において OK-PSA は増殖抑制効果を示し、さらに Caspase-1 および -8 を活性化しアポトーシスを誘導する結果を得た。これらの結果より、OK-432 はヒト口腔癌細胞に対する直接的な抗腫瘍活性が期待できるため、口腔癌治療に有用な免疫アジュバント製剤であることが示唆された。(2) 口腔癌細胞株におけるヒト口腔癌細胞株を用いたマイクロアレイ解析にて既知の癌抗原として Wilms tumor 1 (WT1)、Aurora kinase A、Mucin 1 (MUC1)、Survivin の発現が明らかとなった。また同時に、ヒト口腔癌細胞および口腔癌組織における Human leukocyte antigen の発現を確認した。WT1 および MUC1 は固形癌における有用な癌抗原として報告されており、有用な癌抗原としての可能性が示唆された。続いて、口腔扁平上皮癌組織 50 検体、ヒト口腔扁平上皮癌細胞 5 株を対象に定量化リアルタイム RT-PCR 法で WT1、MUC1 mRNA の発現を検討し、さらに口腔扁平上皮癌組織 14 検体、ヒト口腔扁平上皮癌細胞 5 株を用いて Western blotting 法、免疫組織化学染色に

より MUC1 の蛋白質発現を確認した。口腔扁平上皮癌 50 検体中 1 例(2.0%)にのみ WT1 mRNA の発現が認められたが、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株全てにおいて WT1 mRNA の発現は検出されなかった。一方、MUC1 mRNA は口腔扁平上皮癌組織および細胞株全てにおいてその発現が確認されたが、Western blotting 法においては MUC1 蛋白質の発現は口腔扁平上皮癌組織 14 検体中 7 例(50%)に、免疫組織化学染色法では 14 検体中 11 例(78.5%)認められ、口腔癌に対する有用な癌抗原として MUC1 が同定された。(3) 未熟 DC を OK-432 で成熟させることにより SOCS-1, -2, -3 の遺伝子発現が増強した。この成熟 DC を 5-FU あるいは Docetaxel で処理することにより、増強された SOCS-1, -2 の発現は抑制されたが、CDDP または Gemcitabine で処理した場合は SOCSs 発現の低下は認められなかった。未熟 DC 誘導後、OK-432 と同時にこれらの抗癌剤で処理した場合も同様の結果が得られた。未熟 DC とアロ T 細胞との混合培養により IFN γ が誘導され、成熟 DC により IFN γ 誘導の増強が認められたが、成熟 DC を 5-FU あるいは Docetaxel で処理することにより、さらなる IFN γ 産生の増強が認められた。(4) サイトカインアレイの結果、血清 interleukin-6 値と口腔癌患者の relapse free survival との相関が有意差をもって認められ、かつ、腫瘍局所の IL-6 濃度との相関が認められた。また、リンパ節転移との相関においては interleukin-8 との相関が認められた。(5) 現在、IRB 承認のもと、MUC1 蛋白質陽性の口腔癌再発ハイリスク症例に対する術後補助療法として人工抗原 MUC1 パルス樹状細胞ワクチン療法の臨床研究を行っている。

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 23 件)

- Sumida T, Murase R, Onishi-Ishikawa A, McAllister SD, Hamakawa H, Desprez PY. Targeting Id1 reduces proliferation and invasion in aggressive human salivary gland cancer cells. BMC Cancer in press, 2013 査読有
- Tanaka H, Nakashiro K, Iwamoto K, Tokuzen N, Fujita Y, Shirakawa R, Oka R, Goda H, Hamakawa H. Targeting Aurora kinase A suppresses the growth of human oral squamous cell carcinoma cells in vitro and in vivo. Oral Oncol in press, 2013 査読有
- Koido S, Homma S, Okamoto M, Namiki Y, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Matsudaira H, Nagatsuma K, Uchiyama K, Kajihara M, 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 DOI:10.1371, 2013 査読有
- Takahashi H, Okamoto M, Shimodaira S, Tsujitani S, Nagaya M, Ishidao T, Kishimoto J, Yonemitsu Y; DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). Impact of dendritic cell vaccines pulsed with Wilms' tumour-1 peptide antigen on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancers. Eur J Cancer 49(4):852-9, 2013 査読有
- 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):305-14, 2013 査読有
- Sumida T, Murase R, Fujita Y, Ishikawa A, Hamakawa H. Epulis-like gingival angiosarcoma of the mandible: a case report. Int J Clin Exp Pathol 5(8):830-3, 2012 査読有
- Kan S, Hazama S, Maeda K, Inoue Y, Homma S, Koido S, Okamoto M, Oka M. Suppressive effects of cyclophosphamide and gemcitabine on regulatory T-cell induction in vitro. Anticancer Res 32(12):5363-9, 2012 査読有
- Furuta H, Osawa K, Shin M, Ishikawa A, Matsuo K, Khan M, Aoki K, Ohya K, Okamoto M, Tominaga K, Takahashi T, Nakanishi O, Jimi E. Selective inhibition of NF- κ B suppresses bone invasion by oral squamous cell carcinoma in vivo. Int J Cancer DOI: 10.1002, 2012 査読有
- Goda H, Nakashiro K, Oka R, Tanaka H, Wakisaka H, Hato N, Hyodo M, Hamakawa H. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol 48(10):958-63, 2012 査読有
- Mayorca-Guiliani AE, Yano H, Nakashiro K, Hamakawa H, Tanaka J. Premetastatic vasculogenesis in oral squamous cell carcinoma xenograft-draining lymph

- nodes. *Oral Oncol* 48(8):663-70, 2012 査読有
11. Tano T, Okamoto M, Kan S, Nakashiro K, Shimodaira S, Yamashita N, Kawakami Y, Hamakawa H. Growth inhibition and apoptosis by an active component of OK-432, a streptococcal agent, via Toll-like receptor 4 in human head and neck cancer cell lines. *Oral Oncol* 48(8):678-85, 2012 査読有
 12. Kimura Y, Tsukada J, Tomoda T, Takahashi H, Imai K, Shimamura K, Sunamura M, Yonemitsu Y, Shimodaira S, Koido S, Homma S, Okamoto M. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Pancreas* DOI: 10.1097, 2012 査読有
 13. Shin M, Matsuo K, Tada T, Fukushima H, Furuta H, Ozeki S, Kadowaki T, Yamamoto K, Okamoto M, Jimi E. The inhibition of RANKL/RANK signaling by osteoprotegerin suppresses bone invasion by oral squamous cell carcinoma cells. *Carcinogenesis* DOI: 10.1093, 2011 査読有
 14. Shigeishi H, Sugiyama M, Tahara H, Ono S, Kumar Bhawal U, Okura M, Kogo M, Shinohara M, Shindoh M, Shintani S, Hamakawa H, Takata T, Kamata N. Increased telomerase activity and hTERT expression in human salivary gland carcinomas. *Oncol Lett* 1;2(5):845-850, 2011 査読有
 15. Hino S, Hamakawa H, Miyamoto Y, Ryoke K, Sekine J, Sasaki A, Yamamoto T. The Oral Cancer Study Group of Chugoku-Shikoku. Effects of a concurrent chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced oral cancer. *Oncol Lett* 1;2(5):839-843, 2011 査読有
 16. Murase R, Sumida T, Ishikawa A, Murase R, McAllister SD, Hamakawa H, Desprez PY. Novel therapeutic strategies for malignant salivary gland tumors: lessons learned from breast cancer. *Int J Otolaryngol* DOI: 10.1155/2011/187623, 2011 査読有
 17. Nishikawa Y, Miyazaki T, Nakashiro K, Yamagata H, Isokane M, Goda H, Tanaka H, Oka R, Hamakawa H. Human FAT1 cadherin controls cell migration and invasion of oral squamous cell carcinoma through the localization of β -catenin. *Oncol Rep* 26(3):587-92, 2011 査読有
 18. Zhang T, Hamada K, Hyodo M, Itoh H, Tani K, Goda H, Nakashiro K, Hamakawa H. Gene therapy for oral squamous cell carcinoma with IAI.3B promoter-driven oncolytic adenovirus-infected carrier cells. *Oncol Rep* 25(3):795-802, 2011 査読有
 19. Dong Z, Wei F, Zhou C, Sumida T, Hamakawa H, Hu Y, Liu S. Silencing Id-1 inhibits lymphangiogenesis through down-regulation of VEGF-C in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 47(1):27-32, 2011 査読有
 20. Sasaki T, Nakashiro K, Tanaka H, Azuma K, Goda H, Hara S, Onodera J, Fujimoto I, Tanji N, Yokoyama M, Hamakawa H. Knockdown of Akt isoforms by RNA silencing suppresses the growth of human prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 13;399(1):79-83, 2010 査読有
 21. Hamada K, Zhang T, Desaki J, Nakashiro K, Itoh H, Tani K, Koyama Y, Hamakawa H. Carrier cell-mediated cell lysis of squamous cell carcinoma cells by squamous cell carcinoma antigen 1 promoter-driven oncolytic adenovirus. *J Gene Med* 12(6):545-54, 2010 査読有
 22. Sumida T, Kobayashi A, Oka R, Yorozuya T, Nagaro T, Hamakawa H. Massive subcutaneous emphysema developing before surgery for mandibular fracture: a case report. *Dent Traumatol* 26(4):363-5, 2010 査読有
 23. Chen Z, Liu S, Sumida T, Sun S, Wei Y, Liu M, Dong Z, Zhang F, Hamakawa H, Wei F. Silencing Id-1 with RNA interference inhibits adenoid cystic carcinoma in mice. *J Surg Res* 169(1):57-66, 2011 査読有
- [学会発表] (計 62件)
発表演題多数につき、下記記載のみ抜粋。
1. 藤田陽平、中城公一、合田啓之、田野智之、浜川裕之：口腔扁平上皮癌における癌抗原 WT1 および MUC1 の発現
第 31 回日本口腔腫瘍学会総会学術集会、2013 年 1 月 24、25 日、東京
 2. 岡本正人、藤田知信、竹内裕也、船越 健、真柳修平、高石官均、田口淳一、砂村真琴、日比紀文、天谷雅行、北川雄光、河上 裕：化学療法を併用した樹状細胞がんワクチン療法の臨床試験への取り組み
第 25 回日本バイオセラピー学会学術集会、2012 年 12 月 13、14 日、倉敷

3. 田野智之、岡本正人、合田啓之、藤田陽平、中城公一、浜川裕之：化学療法剤による樹状細胞の SOCS-1, -2 発現の抑制と T 細胞活性化能の増強
第 25 回日本バイオセラピー学会学術集会、2012 年 12 月 13、14 日、倉敷
4. 田野智之、岡本正人、合田啓之、藤田陽平、中城公一、浜川裕之：5-FU による樹状細胞の SOCS 発現の抑制と T 細胞活性化能の増強
第 60 回日本口腔科学会中四国地方部会、2012 年 10 月 6 日、広島
5. 岡本正人、藤田知信、河上 裕：本院における化学療法を併用したペプチドパルス樹状細胞がんワクチン療法の臨床試験
第 22 回日本樹状細胞研究会、2012 年 6 月 15 日、福島
6. 岡本正人：樹状細胞がんワクチンの現状
第 49 回日本癌治療学会学術集会、2011 年 10 月 27-29 日、名古屋
7. 岡本正人、塚田 旬、カンシン、木村 幸乃：成熟樹状細胞の貪食能ならびに樹状細胞局所投与療法への応用に関する検討
第 49 回日本癌治療学会学術集会、2011 年 10 月 27-29 日、名古屋
8. 岡本正人、木村幸乃、今井一弘、嶋村香苗、塚田 旬、石田尾武文、高橋秀徳、砂村真琴、下平繁隆、小井戸繁雄、本間定：治療経験のある進行腺癌に対する樹状細胞ワクチン療法～臨床的・免疫学的検討～
第 15 回日本がん免疫学会総会、2011 年 6 月 30 日、7 月 1 日、大阪
9. Okamoto M, Tano T, Kan S, Sato M. Immuno-chemoradiotherapy for head and neck cancer: Augmentation of OK-432-induced anti-tumor immunity by tegafur and radiation.
102nd American Association for Cancer Research Annual Meeting, April 2-6, 2011, Orlando, FL
10. 岡本正人：樹状細胞を用いた癌ワクチン療法～基礎から臨床へ～
第 29 回日本口腔腫瘍学会総会、2011 年 1 月 27-28 日、熊本

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2 件）

1. 名称：マイクロ RNA 又はその発現系を含む組成物
発明者：中城公一、浜川裕之、田中宏史
権利者：国立大学法人愛媛大学
種類：特許
番号：特願 2011-113348
出願年月日：2011 年 5 月 20 日

国内外の別：国内

2. 名称：マイクロ RNA のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物
発明者：中城公一、浜川裕之、田中宏史
権利者：国立大学法人愛媛大学
種類：特許
番号：特願 2010-254021
出願年月日：2010 年 11 月 12 日
国内外の別：国内

○取得状況（計 3 件）

1. 名称：アンドロゲン受容体遺伝子に特異的な siRNA
発明者：中城公一、浜川裕之
権利者：国立大学法人愛媛大学
種類：特許
番号：第 4961549 号
取得年月日：2012 年 4 月 6 日
国内外の別：国内
2. 名称：頭頸部癌の腫瘍マーカー
発明者：中城公一、浜川裕之
権利者：国立大学法人愛媛大学
種類：特許
番号：第 4967112 号
取得年月日：2012 年 4 月 13 日
国内外の別：国内
3. 名称：ADAT1 遺伝子に特異的な siRNA
発明者：中城公一、浜川裕之
権利者：国立大学法人愛媛大学
種類：特許
番号：第 5103621 号
取得年月日：2012 年 10 月 12 日
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜川 裕之 (Hamakawa Hiroyuki)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20127905

(2) 研究分担者

中城 公一 (Nakashiro Koichi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：90314880

(3) 連携研究者

岡本 正人 (Okamoto Masato)
慶應大学・医学部・特任准教授
研究者番号：10243718