

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 15 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460499

研究課題名(和文) 生体イメージングによる悪性腫瘍の抗体療法マウスモデル樹立

研究課題名(英文) Establishment of mouse model for tumor antibody therapy using bio-imaging system

## 研究代表者

岡田 誠治 (Okada, Seiji)

熊本大学・エイズ学研究センター・教授

研究者番号：50282455

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)：本研究の目的は、申請者が樹立した生体イメージングに最適化された高度免疫不全マウスを用いて、ヒト悪性腫瘍の抗体療法モデルマウスを樹立することである。そのために、無毛高度免疫不全マウスの樹立と高度免疫不全マウスへのヒト悪性リンパ腫と胆管細胞癌の移植系と抗腫瘍療法の評価系を構築した。ヒト原発性滲出性悪性リンパ腫移植モデル及びヒト胆管細胞がんモデルにおいて抗CD47抗体及び抗IL-6R抗体、抗VEGF抗体の有用性が示された。また、高度免疫不全マウス体内でヒトNK細胞が生着・増殖する系を構築した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to establish evaluation system of antibody therapy for human malignancies using in vivo imaging system. We established the evaluation system of anti-tumor therapy using human tumor transplantation model into novel hairless highly immunodeficient mice. In primary effusion lymphoma (PEL) and cholangiocarcinoma (CCA) model, we showed that anti-CD47 Antibody (Ab), anti-IL6R Ab and Anti-VEGF Ab effectively suppressed the tumor growth. We also confirmed that human NK cells could form and grow in highly immunodeficient mice. We are now planning to establish the evaluation system of Antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) using Abs and NK cells. Thus, we successfully established the effective evaluation system for treatment of human malignancies using novel hairless immunodeficient mice and in vivo imaging system.

研究分野：実験血液学

キーワード：抗体療法 マウスモデル 高度免疫不全マウス 原発性滲出性リンパ腫 胆管細胞がん CD47 IL-6R

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの様々な疾患の研究の発展には、モデル動物を用いた *in vivo* の系の構築は重要であり、これまで Nude マウスなどの免疫不全マウスにヒトの腫瘍を移植した系が使われてきた。1980年代からは Scid マウスが、1990年代後半からは NOD/Scid マウスが登場し、腫瘍の生着率は飛躍的に改善した。ここ数年、各国で遺伝子改変マウスを使った様々な高度免疫不全マウスが開発され、移植によりヒトの造血・免疫系がほぼ完全に再現可能になり (Kosco-Vilbos et al. Nature Biotech.2004)、癌・免疫・再生医療研究への応用が期待されている。申請者らは、リンパ球(T, B, NK, NKT 細胞)の全くない高度免疫不全マウス (NOD/Scid/Jak3 欠損マウスと Rag-2/Jak3 二重欠損マウス:Balb/c-RJKO) を樹立し、ヒトの造血幹細胞や腫瘍細胞が生着可能であることを示した (Int J Hematol, 2008, J Biomed Biotechnol, 2011)。一方、GFP 等の蛍光タンパク質やルシフェラーゼなどを用いたイメージング技術は、生命科学研究の発展に大きく寄与しており、最近ではマウス生体を用いた研究も可能になっている。マウス生体内の蛍光イメージングのためには毛のない Nude マウスが必要であるが、Nude マウスは NK 活性が高いためヒト腫瘍の生着率は 20%程度である。そこで、BALB/c -RJKO と Nude マウス (BALB/c -nu/nu) を交配して、無毛高度免疫不全マウス (Balb/c-Nude-RJKO) を作成した。本マウスに蛍光タンパク質を導入したヒト腫瘍細胞株を移植することにより、ヒト腫瘍のマウス生体内イメージングシステムを構築する。生体内イメージング法は近年急速に進歩しており、本法を応用することにより生体マウス体内における腫瘍の動態を経時的・客観的にとらえることが期待できるため、本研究の着想に至った。

一方、分子標的療法は腫瘍特異性が高く副作用が少ない治療法として近年多くの薬剤が出ている。特に「抗体療法」は、特に腫瘍特異性が高いため Rituximab (抗 CD20 抗体)、Trastuzumab (抗 HER2 抗体)、Cetuximab、Panitumab (抗 EGFR 抗体) 等が既に臨床応用されて効果を上げている。また、抗 CCR4 抗体など本邦発の新規抗体の開発が進んでいる。しかしながら、抗体療法は *in vitro* では問題なくともヒトに投与した場合に予期せぬ重篤な副作用を呈する可能性があるため、実験動物を用いた慎重な前臨床試験が必要である。そのため、これまでに様々なマウスモデルを用いた実験系が構築されている。しかしながら、ヒトの腫瘍細胞と免疫細胞及び抗体の相互作用を再現したマウスモデルはほとんどなく、ヒト化マウスを用いた系があるのみである。抗体療法においては、NK 細胞の ADCC 活性が重要な役割を果たしているため、特にヒトの NK 細胞が生着するマウスは抗体療法の開発に非常に有用なツールとして期待される。申請者らは、培養系及び高度免疫不全

マウス体内で選択的に機能的な NK 細胞を増幅するシステムを開発している (Eur J Immunol, 2005, 2007) ので、これらの系を用いて抗体のマウスを用いた評価系を樹立する。特に近年様々な悪性腫瘍に発現しており、注目を浴びている CD47 と CD147 (EMMPRIN) 等に注目し、悪性リンパ腫と胆管細胞癌をモデルに評価系を構築する事を目的に研究を遂行する。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者が樹立した生体イメージングに最適化された高度免疫不全マウスを用いて、悪性腫瘍抗体療法のマウスモデルを樹立することである。特に悪性リンパ腫と胆管細胞癌のマウスモデルを用いて、これらの腫瘍に対する抗体とヒト NK 細胞を介した Antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC) の有効性を確認する評価系を構築する。抗体は、抗 IL-6R 抗体、抗 VEGF 抗体、抗 CD47 抗体と抗 CD147 抗体を用いて、これらの抗体の臨床応用の可能性を探る。

### 3. 研究の方法

(1) 無毛高度免疫不全マウスを用いたヒト悪性腫瘍生体イメージング評価系の樹立：生体内イメージングでマウス生体内の蛍光を測定するには無毛を用いなければならないが、Hairless マウスでは免疫系は正常であり、ヌードマウスでは高い NK 活性を有するため、マウスに生着する腫瘍は限られている (20%程度)。そこで、ほぼすべてのヒト腫瘍が生着可能な高度免疫不全マウス

(Balb/c-Rag-2, Jak-3 二重欠損マウス:

Balb/c-RJKO) とヌードマウス (Balb/c-nu/nu) を交配して、無毛高度免疫不全マウス (Nude-RJ) を樹立する。更に、EGP 生体内イメージングでマウス生体内の蛍光を測定するには毛のないヌードマウスを用いなければならないが、ヌードマウスでは高い NK 活性を有するため、マウスに生着する腫瘍は限られている (20%程度)。そこで、ほぼすべてのヒト腫瘍が生着可能な高度免疫不全マウス

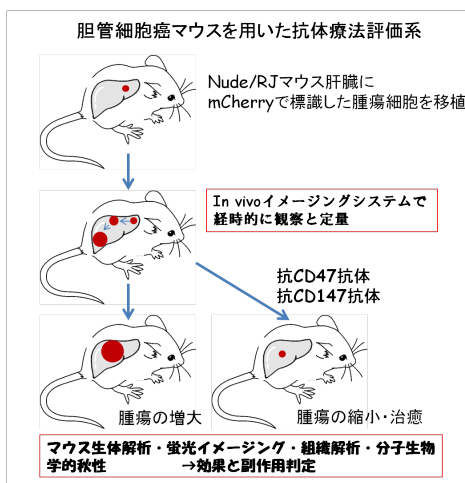
(Balb/c-Rag-2, Jak-3 二重欠損マウス:

Balb/c-RJKO) とヌードマウス (Balb/c-nu/nu) を交配して、無毛高度免疫不全マウス (Nude-RJ) を樹立する。更に、EGFP トランスジェニックマウスを交配して、緑色蛍光を発する高度免疫不全マウスを樹立する。樹立したマウスに赤色蛍光タンパク質 mCherry を遺伝子導入した腫瘍細胞株を移植して、小動物蛍光イメージング装置 (Maestro, KURABO) を用いて腫瘍と転移を経時的に解析する。樹立したマウスに赤色蛍光タンパク質 mCherry を遺伝子導入した腫瘍細胞株を移植して、小動物蛍光イメージング装置 (Maestro, KURABO) を用いて腫瘍と転移を経時的に解析する。

(2) 原発性滲出性リンパ腫 (Primary effusion lymphoma: PEL) 移植マウスモデルを用いた抗腫瘍療法評価系の構築と抗体療法の有用

性の評価:高度免疫不全マウスに PEL 細胞株  
 或いは患者由来 PEL 細胞を腹腔内移植する  
 ことで、PEL マウスモデルを樹立している  
 (Cancer Sci, 2012)。そこで、PEL マウスに抗  
 IL-6R 抗体、抗 VEGF 抗体、抗 CD47 抗体な  
 どを投与し、これらの抗体の有用性を検証す  
 る。

(3) 胆管細胞がん(cholangiocarcinoma: CCA)  
 移植マウスモデルを用いた抗腫瘍療法評価  
 系の構築と抗体療法の有用性の評価: 高度免  
 疫不全マウスに様々な CCA 細胞株を移植す  
 ることで、CCA マウスモデルを樹立している。  
 本マウスに抗 IL-6R 抗体、抗 VEGF 抗体、抗  
 CD47 抗体などを投与し、これらの抗体の有  
 用性を検証する。



#### 4. 研究成果

(1) 新規無毛高度免疫不全マウスの樹立:  
 Balb/c-RJKO と Nude マウス(BALB/c-nu/nu)を  
 交配して、無毛高度免疫不全マウス(BALB/c-  
 Nude-RJKO)を作成した。更に GFP マウスと  
 交配し緑色蛍光を発する BALB/c-  
 GFP-Nude-RJKO マウスを作製した。本マウ  
 スに赤色蛍光蛋白 mCherry を導入したヒト腫  
 瘍細胞株を移植することにより、ヒト腫瘍の  
 マウス生体内イメージングシステムを構築  
 した (*In vivo* 2014, *BioSci Trends* 2014)。

(2) 原発性滲出性リンパ腫移植マウスモデル  
 を用いた抗体療法評価: 遺伝背景の違う 3  
 種類の Rag-2/Jak3 欠損マウス (C57/BL6,  
 BALB/c, NOD) に PEL 細胞株を移植したと  
 ころ、NOD バックのマウスが最も移植効率  
 が良く、それはマクロファージ機能の  
 ことを証明した (*Leukemia Res*, 2016)。高  
 度免疫不全マウス (NOD RJ) に患者由来  
 PEL 細胞を腹腔内移植し、抗 CD47 抗体  
 を投与したところ、PEL による腫瘍性腹  
 水と肺・肝転移が抑制された。抗 CD47  
 抗体はマクロファージを介して抗 PEL  
 効果を示すことが示唆された (*Eur J  
 Cancer*, 2014)。高度免疫不全マウス  
 (NOD RJ) に PEL 細胞株或いは患者由  
 来 PEL 細胞を腹腔内移植し、抗 IL-6R  
 抗体或いは抗 VEGF 抗体を投与したと  
 ころ、腫瘍性腹水の顕著な減少を認め  
 た。IL-6 及び VEGF は PEL の腫瘍性腹  
 水形成に重要な役割を果

たしており、抗体によりこれらの経路をブ  
 ックすることで腫瘍性腹水の形成が押さ  
 えられることが示唆された (*J Cancer Res Clin  
 Oncol*, 2015)。

(2) 胆管細胞がん(cholangiocarcinoma: CCA)  
 移植マウスモデルを用いた抗腫瘍療法評  
 価系の構築と抗体療法の有用性の評価:  
 CCA マウスモデルを用いて、抗 VEGF 抗体  
 治療に対して CCA が HIF-1 $\alpha$  を介して耐  
 性を獲得するが、Carbonic anhydrase 阻  
 害剤投与により耐性獲得が阻害されるこ  
 とを示した (*Tumor Biol*, 2016)。CCA  
 マウスモデルを用いて、抗 CD47 抗体の  
 抗腫瘍効果を確認した (論文投稿準備  
 中)。

#### 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)

\*Seubwai W, Vaeteewoottacharn K,  
 Kraiklang R, Umezawa K, Okada S, and  
 Wongkham S. Inhibition of NF- $\kappa$ B activity  
 enhances sensitivity to anticancer drug in  
 cholangiocarcinoma cells. *Oncology Res*  
 23(1): 21-28, 2016

doi: 10.3727/096504015X14424348426071.

Goto H, Kariya R, Matsuda K, Kudo E,  
 Katano H, and Okada S. A potential role  
 of the NOD genetic background in mouse  
 peritoneal macrophages for the development  
 of primary effusion lymphoma. *Leuk Res*  
 42(1):37-42, 2016

doi: 10.1016/j.leukres.2016.01.011.

Vaeteewoottacharn K, Kariya R, Dana P,  
 Fujikawa S, Matsuda K, Ohkuma K, Kudo R,  
 Kraiklang R, Wongkham C, Wongkham S,  
 and Okada S. Inhibition of carbonic  
 anhydrase potentiates bevacizumab treat  
 ment in cholangiocarcinoma. *Tumor Biol*  
 in press  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2F13277-016-4785-8>

Hattori S, Matsuda K, Kariya R, Harada H,  
 and Okada S. Expansion of functional  
 human Natural Killer cells with anti-HIV-1  
 activity in NOD/SCID/Jak3<sup>null</sup> mice.  
*Microbiol Immunol* 60(2): 106-113, 2016

doi: 10.1111/1348-0421.12355.

\*Yamagishi M, Katano H, Hishima T,  
 Shimoyama T, Ota Y, Nakano K, Ishida T,  
Okada S, and Watanabe T. Coordinated  
 loss of microRNA group causes defenseless  
 signaling in malignant lymphoma. *Sci  
 Rep* 7(5):17868, 2015

doi: 10.1038/srep17868.

Nakamura D, Yoshimitsu M, Kuroki A,  
 Hachiman M, Kamada Y, Ezinne CC, Arai A,  
 Inoue H, Hamada H, Hayashida M, Suzuki S,  
 Fujino S, Arima N, Arima M, Tabuchi T,  
Okada S, Arima N. A new ATL xenograft

model and evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate as a potential ATL therapeutic agent. *Exp Hematol* 43(11):944-950, 2015  
doi: 10.1016/j.exphem.2015.06.303.

Motoyama K, Onodera R, Tanaka N, Kameyama K, Higashi T, Kariya R, Okada S, and \*Arima H. Evaluation of Antitumor Effect of Folate-conjugated Methyl- $\beta$ -cyclodextrin for Melanoma. *Chem Pharm Bull* 38(3):374-379, 2015  
doi: 10.1248/bpb.b14-00531.

Sueoka-Aragane N, Sato A, Kobayashi N, Ide M, Yokoo M, Nagano Y, Sueoka E, Okada S, and \*Kimura S. Correlation between plasma DNA and tumor status in an animal model. *PLoS One* 9(12):e111881, 2014  
doi: 10.1371/journal.pone.0111881.

Gotoh K, Kariya R, Alam MM, Matsuda K, Hattori S, Maeda Y, Motoyama K, Kojima A, Arima H and \*Okada S. The antitumor effects of methyl- $\beta$ -cyclodextrin against primary effusion lymphoma via the depletion of cholesterol from lipid rafts. *Biochem Biophys Res Comm* 455(3-4):285-289, 2014  
doi: 10.1016/j.bbrc.2014.11.006.

Goto H, Kudo E, Taura M, Kariya R, Katano H, and \*Okada S. Targeting VEGF and interleukin-6 for controlling malignant effusion of primary effusion lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 141(3):465-474, 2015  
doi: 10.1007/s00432-014-1842-9.

Gotoh K, Kariya R, Matsuda K, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, and \*Okada S. A novel EGFP-expressing Nude mice with complete loss of lymphocytes and NK cells to study tumor-host interactions. *BioSci Trends* 8(4):202-205, 2014  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/4/8\\_2014.01049/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/4/8_2014.01049/_article)

Seubwai W, Wongkham C, Puapairoj A, Khuntikeo N, Pugkhem A, Hahnvajjanawong C, Chaiyagool J, Umezawa K, \*Okada S, and \*Wongkham S. Aberrant expression of NF- $\kappa$ B in liver fluke associated cholangiocarcinoma: implications for targeted therapy. *PLOS One* 9(8):e106056, 2014  
doi: 10.1371/journal.pone.0106056.

Kariya R, Matsuda K, Gotoh K, Vaeteewoottacharn K, Hattori S, and \*Okada S. Establishment of Nude mice with complete loss of lymphocytes and NK cells and Application for in vivo bio-imaging. *In vivo* 28(5):779-784, 2014  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25189889>

Onodera R, Motoyama K, Tanaka N, Ohyama A, Okamatsu A, Higashi T, Kariya R, Okada S, and \*Arima H. Involvement of Autophagy

in Antitumor Activity of Folate-appended Methyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Sci Rep* 4:4417, 2014  
doi: 10.1038/srep04417.

Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, and \*Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer* 50(10):1836-1846, 2014

doi: 10.1016/j.ejca.2014.03.004.

Vaeteewoottacharn K, Michai M, Srikoon P, Hattori S, Kariya R, Matsuda K, Wongkuham S, and \*Okada S. Potent reactive oxygen species JNK-p38 activation by sodium salicylate potentiates death of primary effusion lymphoma cells. *Anticancer Res* 34(4):1865-1871, 2014

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692721>

Motoyama K, Onodera R, Okamatsu A, Higashi T, Kariya R, Okada S, and \*Arima H. Potential use of the complex of doxorubicin with folate-conjugated methyl- $\beta$ -cyclodextrin for tumor-selective cancer chemotherapy. *J Drug Target* 22(3):211-219, 2014

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219311>

Kariya R, Taura M, Suzu S, Kai H, Katano, and \*Okada S. HIV protease inhibitor Lopinavir induces apoptosis of primary effusion lymphoma cells via suppression of NF- $\kappa$ B pathway. *Cancer Lett* 342(1):52-59, 2014

doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.045.

Vaeteewoottacharn K, Kariya R, Matsuda K, Taura M, Wongkham C, Wongkham S, and \*Okada S. Perturbation of proteasome function by bortezomib leading to ER stress induced apoptotic cell death in cholangiocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 139(9):1551-1562, 2013

doi: 10.1007/s00432-013-1473-6.

岡田誠治. HIV 関連リンパ腫の病態と治療. *血液内科* 71(2):256-261, 2015

<http://www.kahyo.com/brand/b-KS201508-712>

[学会発表](計19件)

Ryusho Kariya and Seiji Okada. Establishment and application of novel hairless highly immunodeficient mice. Invited Poster Presentation. The 136<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan in Yokohama, 2<sup>nd</sup> International Symposium for Medical Sciences. 28 March, 2016 Pacifico Yokohama, Yokohama

Ryusho Kariya, MD Masud Alam, Kouki Matsuda, Eriko Kudo, Tetsuo Tsukamoto, Azusa Kawaguchi, Yoriko Takahashi and Seiji Okada. Autophagy inhibition by

chloroquine induces the apoptosis of primary effusion lymphoma through Endoplasmic Reticulum stress induction *in vitro* and *in vivo*. 10<sup>th</sup> AFMC(Asian Federation of Medicinal Chemistry) International Medicinal Chemistry Symposium Jeju, Korea, 18-21 Oct., 2015

Azusa Kawaguchi, Ryusho Kariya, MD Masud Alam, Kouki Matsuda, Yoriko Takahashi and Seiji Okada. Shinonin induce the cell death against primary effusion lymphoma. 10<sup>th</sup> AFMC(Asian Federation of Medicinal Chemistry) International Medicinal Chemistry Symposium Jeju, Korea, 18-21 Oct., 2015

Kouki Matsuda, Ryusho Kariya, Kulthida Vaeteewoottacharn, Yoriko Takahashi, Kumiko Gotoh and Seiji Okada. The novel hairless severe immune deficient mice optimized for bio-imaging and evaluation of antitumor therapy. 10<sup>th</sup> AFMC(Asian Federation of Medicinal Chemistry) International Medicinal Chemistry Symposium Jeju, Korea, 18-21 Oct., 2015

Masud MD. Alam, Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Eriko Kudo, Shinichiro Hattori, and Seiji Okada. Chloroquine inhibits autophagy and induces the apoptosis of primary effusion lymphoma via ER stress. 第77回日本血液学会集会 金沢 2015年10月16-18日

MD. Masud Alam, Ryusho Kariya, Kouki Matsuda and Seiji Okada. Chloroquine inhibits autophagy and induces the apoptosis of primary effusion lymphoma via ER stress. International Society for Hematology and Stem Cells 44th Annual Scientific Meeting. Kyoto 17-19 August, 2015

松田幸樹、刈谷龍昇、服部真一郎、Kulthida Vaeteewoottacharn、岡田誠治。生体イメージングに最適化された新規無毛高度免疫不全マウス。第25回日本サイトメトリー学会学術集会 2015年7月11-12日 ソラシティカンファレンスセンター 東京

岡田誠治。生体イメージングに最適化された無毛高度免疫不全マウスの開発と生命科学への活用。第39回国立大学アイソトープ総合センター長会議 講演4 山崎記念館 熊本 2015年6月3-4日

Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Takashi Nakamura, Yuji Komizu, Motoshi Suzuki, Ryuichi Ueoka, and Seiji Okada. HAMLET and BAMLET induce cell death of Primary Effusion Lymphoma. 第76回日本血液学会集会 大阪国際会議場 大阪 2014年10月31日-11月2日

岡田誠治。ヒト化マウスを用いたヒトウイルス感染症モデルの樹立とその応用。シンポジウム (ヒト感染症の動物実験モデル) 第61回日本実験動物学会総会、札幌、2014年5月15-17日

Kulthida Vaeteewoottacharn, Ryusho Kariya, Sawako Fujikawa, Sopit Wongkham, Seiji Okada. Inhibition of CD47 signaling alleviates tumor growth and metastasis of cholangiocarcinoma. The 4<sup>th</sup> International Symposium on Carcinogenic Viral Infection, Immunity, and Cancer Keio Plaza Hotel Sapporo, Sapporo, February 10-11 2014

Hiroki Goto, Eriko Kudo, Kouki Matsuda, Ryusho Kariya, Manabu Taura, Seiji Okada. Evaluation of Targeting CD47-SIRPa using primary effusion lymphoma xenograft mouse model. 2013 ASH Annual Meeting and Exposition. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, U.S., December 7-10 2013

刈谷龍昇、松田幸樹、中村敬、古水雄志、鈴木元、桑島邦博、上岡龍一、岡田誠治。HAMLET/BAMLETの原発性滲出性悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果 第27回日本エイズ学会、熊本市市民会館崇城大学ホール・熊本市国際交流会館、熊本、2013年11月20-22日

後藤裕樹、田浦学、工藤恵理子、松田幸樹、刈谷龍昇、片野晴隆、岡田誠治。Primary effusion lymphomaの体液貯留形成におけるIL-6の役割 第27回日本エイズ学会、熊本市市民会館崇城大学ホール・熊本市国際交流会館、熊本、2013年11月20-22日

後藤裕樹、田浦学、工藤恵理子、松田幸樹、刈谷龍昇、片野晴隆、岡田誠治。IL-6を介したPrimary effusion lymphomaの体液貯留形成 第61回日本ウイルス学会、神戸国際会議場、神戸、2013年11月10-12日

Hiroki Goto, Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Eriko Kudo, Kazuhiro Kuwahara, Harutaka Katano, Seiji Okada. Targeting CD47-SIRPA for the controlling malignant effusion in primary effusion lymphoma 原発性滲出性リンパ腫の体液貯留形成に対するCD47-SIRPAを標的とした治療 第75回日本血液学会集会 ロイトン札幌、さっぽろ芸文館、札幌市教育文化会館、札幌、2013年10月11-13日

Seiji Okada, The "Designer Antibody" for Cancer Targeted Therapy. 20<sup>th</sup> Anniversary of the Department of Immunology Conference, Mahidol University, Bangkok, Thailand, 4-6 September 2013

Hiroki Goto, Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Eriko Kudo, Seiji Okada. Targeting CD47-SIRPA for the controlling malignant effusion in primary effusion lymphoma. International Society for Hematology and Stem Cells 42<sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting, The Imperial Riding School Renaissance Hotel, Vienna, Austria, 22-25 August 2013

岡田誠治。マウスモデルを用いた胆管細胞癌の癌幹細胞の同定。シンポジウム2「癌

幹細胞研究の現状と展望」 第 23 回日本  
サイトメトリー学会、日本医科大学、東京、  
2013 年 6 月 22-23 日

〔図書〕(計 5 件)

岡田誠治 .ヒト化マウスを用いたヒトウイルス感染症モデルの樹立とその応用 .  
Pp117-122, 実験動物感染症と感染症動物  
モデルの現状 .公益社団法人日本実験動物  
学会実験動物感染症対策委員会編 . 公益  
社団法人日本実験動物学会、東京、2016  
年 3 月 15 日  
四本美保子、岡田誠治 . 原発性滲出性リン  
パ腫 (PEL). Pp70-74, リンパ腫学 . 日本  
臨床増刊号 日本臨床社、大阪 2015 年 10  
月 20 日  
岡田誠治 .HIV 感染症合併リンパ腫発症の  
危険因子 . pp609-613, リンパ腫学 . 日本  
臨床増刊号 日本臨床社、大阪 2015 年 10  
月 20 日  
後藤裕樹、岡田誠治 . HIV/AIDS 関連悪性  
腫瘍 . pp510-514, 最新がん薬物療法学  
がん薬物療法の最新知見 .日本臨床増刊号  
日本臨床社、大阪 2014 年 2 月 20 日  
岡田誠治 . がん治療、治療の最先端 - HL  
の臨床応用への道 . pp314-324, 揺らぎ・  
ダイナミクスと生体機能 物理化学的  
視点から見た生体分子 . 化学同人、京都  
2013 年 9 月 30 日

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : 腫瘍細胞選択的抗がん剤  
発明者 : 有馬英俊、本山敬一、東大志、岡田  
誠治  
権利者 : 熊本大学  
種類 : 特許  
番号 : 特願 2013-106793  
出願年月日 : 2013 年 5 月 21 日  
国内外の別 : 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等  
熊本大学エイズ学研究センター岡田プロジ  
ェクト研究室  
[http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/data/okada/d  
efault.html](http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/data/okada/default.html)  
WEB マガジン「KUMADAI NOW」エ

イズ患者の命を守るために、メカニ  
ズムを解析し、治療法の確立を目指  
す。

[http://www.kumamoto.ac.jp/daigakujouhou/kou  
hou/kouhoushi/kumadainow/laboratory/k270223](http://www.kumamoto.ac.jp/daigakujouhou/kouhou/kouhoushi/kumadainow/laboratory/k270223)

【KUMADAI NOW】岡田 誠治 教授 (エイ  
ズ学研究センター)

[https://www.youtube.com/watch?v=RJ  
NjHjMKzHU&index=1&list=PLGr7stf  
mmGK6QmsRmqHHwLAJ6b0MBHTan](https://www.youtube.com/watch?v=RJNjHjMKzHU&index=1&list=PLGr7stfmmGK6QmsRmqHHwLAJ6b0MBHTan)  
文部科学省科学研究費新学術領域研  
究 がん研究分野の特性等を踏まえ  
た支援活動「独自に作製したヒト化  
マウスを使ってエイズ関連悪性リン  
パ腫を研究」

[http://ganshien.umin.jp/research/spotl  
ight/okada/index.html](http://ganshien.umin.jp/research/spotlight/okada/index.html)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岡田 誠治 (OKADA, Seiji)  
熊本大学・エイズ学研究センター・教授  
研究者番号 : 5 0 2 8 2 4 5 5

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

刈谷 龍昇 (KARIYA, Ryusho)  
後藤 裕樹 (GOTO, Hiroki)  
Kulthida Vaeteewoottacharn