

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870545

研究課題名(和文) 遺伝子改変ヒトiPS細胞由来マクロファージを用いた悪性黒色腫に対する免疫療法

研究課題名(英文) Immunotherapy with genetically modified iPS cell-derived macrophages against melanoma

研究代表者

福島 聡 (Fukushima, Satoshi)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50398210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：悪性黒色腫に対して、遺伝子改変ヒトiPS細胞由来マクロファージ(iPS-MP)を用いた免疫療法の開発をマウスモデルで行った。抗腫瘍効果を負荷するために、インターフェロン および 遺伝子を導入し、腹膜播種マウスモデルでその効果を検討した。インターフェロン導入iPS-MPは強力な効果を示したが、その理由としては、サイトカインのオートクラインによって、抗腫瘍に有利なCD169陽性M1マクロファージフェノタイプになったことが考えられた。また、新たなメラノーマの治療標的としてFOXM1を見出し、非侵襲的な診断マーカーとして毛髪中microRNA-221が有用であることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We developed immune cell therapy using induced pluripotent stem (iPS) cells. In this study, the efficacy of human iPS cell-derived macrophages (iPS-MP) genetically modified to express type I IFNs against human melanoma cells was examined. The iPS-ML expressing type I IFNs increased the expression of CD169, a marker of M1 macrophages that can activate antitumor immunity. The overexpression of type I IFNs in the iPS-ML enhanced the inhibitory effects against the disseminated human melanoma cells in SCID mice.

We also found FOXM1 as a new therapeutic target of melanoma. Furthermore, we identified that hair shaft levels of microRNA-221 could be a non-invasive diagnostic tool for melanoma.

研究分野：悪性黒色腫

キーワード：悪性黒色腫 免疫療法 細胞治療 iPS細胞 マクロファージ 腫瘍マーカー microRNA 腫瘍抗原

### 1. 研究開始当初の背景

40年前にダカルバジンが認可されてから、長い間進行期メラノーマに対しては有効な治療法がなかったが、2010年ついに抗CTLA-4抗体(イピリムマブ)全生存期間を延長することが報告された。イピリムマブは活性化したリンパ球に発現する抑制分子であるCTLA-4を阻害することで働き、奏功率は約20%とそれほど高くないが、有効例は長期生存するという免疫療法特有の効果を持っている。有効性が証明されたもうひとつの薬剤はBRAF阻害剤(ベムラフェニブ)である。正常のメラノサイトにおいてはNRAS-BRAF-MEK-ERKシグナルカスケードは分化・増殖・生存といった細胞機能を厳密に制御しているが、メラノーマではBRAFの活性化型の遺伝子変異が約50%に認められる。この変異を有する患者に対してベムラフェニブは高い奏功率を示し非常に有用であるが、時間がたつにつれて耐性ができて無効になってくるのが大きな問題である。つまり、上記の2剤はメラノーマ治療における大きな進歩となったが、この2剤だけではメラノーマ患者を治癒させることはまだ困難である。本研究の開始当初の状況としては、メラノーマ治療のブレークスルーがまさに始まったところであった。つまり免疫療法の有効性が示されたからこそ、より強力な免疫療法の開発が求められる、という状況であった。

我々は新規免疫細胞療法にさらなるブレークスルーの可能性を見出し、開発を行ってきたわけであるが、既存の免疫細胞治療は、アフエーシスにより採取した末梢血単核球から作成して行われてきた。その奏功率が上がらない理由としては、全身状態の悪い末期癌患者からは治療に十分な量のクオリティーの安定した免疫細胞を準備するのが困難なこと、効果を強化するための遺伝子改変が難しいことなどが挙げられる。これらの問題を解決するために、我々は以前からES細胞由来樹状細胞樹状細胞の研究を行ってきた。ES細胞は無限増殖能を有し、遺伝子導入も電気穿孔法のみで施行できるため遺伝子改変が容易であり、より強力な効果を有する免疫細胞を無限にin vitroで作成することが可能である。しかし、ES細胞由来の分化細胞を用いた医療技術の実用化を考慮した場合、ヒトES細胞の使用に伴う倫理的問題に加えて、レシピエントとES細胞の間の遺伝的背景の差に起因するHLA型の不一致をはじめとする組織不適合性の問題が、非常に大きな障壁となっていた。ところが、これらの問題点は山中らによりiPS細胞作製技術が発明されたことで解決される見込みとなり、実現にむけて大きく進展した。我々はiPS細胞からもES細胞とほぼ同様の方法を用いて、樹状細胞やマクロファージが誘導できること、そしてそれらの免疫細胞が抗腫瘍機能を保持していることを見出していた。

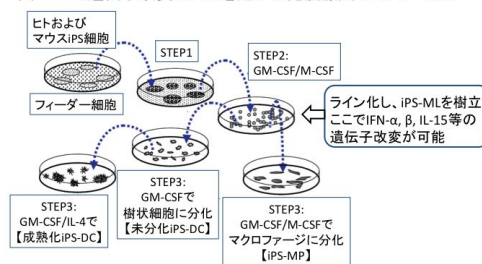
### 2. 研究の目的

- (1) 本研究では、これまでのマウスES細胞およびマウスiPS細胞を使用した研究より得ている成果をヒトiPS細胞へ応用し、医療技術としての実用化へ向けた研究を進めることを目的としていた。とくに遺伝子改変ヒトiPS細胞由来マクロファージ(iPS-MP)を用いた免疫療法の開発を行うことを第一の目的とした。まずは、抗腫瘍効果を負荷するために、すでにメラノーマ治療の臨床で用いられて実績のあるインターフェロン(IFN- $\gamma$ )および(IFN- $\alpha$ )遺伝子を導入し、その効果を検討することとした。
- (2) メラノーマ治療のターゲットとして、理想的な新規癌抗原を同定するため、候補分子のヒトメラノーマ組織での発現を確認し、その機能解析を行った。
- (3) メラノーマの早期診断や、転移巣を検知する鋭敏なマーカーとしての、癌関連タンパク質、microRNAの解析を行った。

### 3. 研究の方法

- (1) ヒトiPS細胞にIFN- $\gamma$  およびIFN- $\alpha$ 、さらに自然免疫を活性化するとされるIL-15遺伝子の導入を行った。これらの細胞を作成する前に、まずiPS細胞をOP9フィーダー上で骨髓系前駆細胞に分化誘導し、そこへさらにcMYCやBMI-1遺伝子を導入し不死化した。このiPS細胞由来のミエロイド系細胞ライン(iPS-ML)を用いることで、上述のような遺伝子改変を容易に行うことができ、さらにM-CSF存在下にiPS細胞由来マクロファージ(iPS-MP)を、GM-CSF存在下に樹状細胞(iPS-DC)を無限に得る事ができる。(図1)

図1 <遺伝子改変iPS-MLを用いた免疫療法プロトコル>



- 遺伝子改変はレンチウイルスを用いた。ヒトメラノーマ細胞を腹膜播種させた免疫不全マウスに、各種遺伝子改変iPS-MLを投与してその抗腫瘍効果を検討した。その際、メラノーマの播種を定量化するために、メラノーマ細胞にルシフェラーゼを遺伝子導入し、ルシフェラーゼ活性を生きたまま測定することができる超微弱発光・蛍光イメージングシステムNightOWLを用いた。また、その抗腫瘍メカニズムについてフローサイトメトリーによる表面マーカー解析あるいは蛍光免疫染色を用いて解析した。
- (2) 新規癌抗原の同定については、cDNAマイクロアレイ解析から同定した新規癌抗原であるFOXM1について、その発現をヒトメラノーマ組織で確認した。さらにメラノーマ細胞

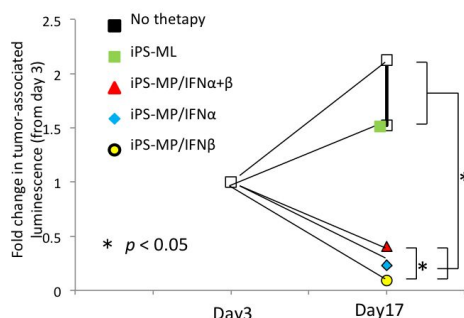
を用いて、その機能解析を行った。

(3)メラノーマで高発現する分子について関連する microRNA の解析も行い、血清マーカーとしての有用性、さらには非侵襲的バイオマーカーとしての毛髪中 microRNA についても検討した。

#### 4. 研究成果

(1)免疫不全マウス(SCID)にヒトメラノーマ細胞を腹腔播種させた後、IFN- $\alpha$  あるいは IFN- $\beta$  遺伝子を導入したヒト iPS-ML を用いて治療した実験結果を図2に示す。遺伝子導

図2 <IFN- $\alpha$ および $\beta$ 導入iPS-MPの抗腫瘍効果>



入していないコントロールの iPS-ML や無治療観察群にくらべ、IFN- $\alpha$  あるいは  $\beta$  を導入した iPS-MP は非常に強力な抗腫瘍効果を示した。また、このとき iPS-ML が、腹腔内の腫瘍辺縁に浸潤していることを蛍光免疫染色で証明した。また、この強力な抗腫瘍メカニズムがインターフェロンを導入したことでのオートクラインによるフェノタイプの変化であることを見出した。具体的には、CD169陽性のM1マクロファージ様細胞となっていた。ここまでの成果については現在論文投稿中である。IL-15に関しては、機能的なサイトカイン分泌を確認できる細胞がまだ得られておらず、検討を重ねている段階である。今後はこれまで得られた成果を免疫系が正常なマウスで、すべて同系統の腫瘍、iPS-MLを用いて、副作用の有無とともに検証していく方針である。

(2)新規メラノーマ関連抗原として FOXM1 を同定した。FOXM1 はメラノーマ細胞株および患者組織で高発現しており、とくに原発巣よりも転移巣で有意に発現が上昇していた。メラノーマ細胞株で、FOXM1 をノックダウンすると、細胞の増殖、遊走、浸潤のいずれも低下することを確認した。さらに MAPK や PI3K/AKT 阻害剤によって、FOXM1 の発現が低下することを見出した。以上より、FOXM1 はメラノーマにおける新たな治療ターゲットになりうると思う。これらの成果についても論文投稿中である。

(3) 血清中の microRNA(miR)を real time PCR で測定し、その早期診断マーカーとしての有用性を見出した。具体的には、miR-9、miR-145、miR-150、miR-155、miR-203、miR-205 の発現パターンを解析することにより、転移の有無を鋭敏に検知することができること

を報告した。(発表論文 34)さらに、以前血清マーカーの有用性を報告した miR-221 について、毛髪内でも同様に上昇し、非侵襲的なマーカーとなりうることを報告した。(発表論文 1)また、血清中のレプチンレセプター濃度や EGFR 濃度が腫瘍の進展に従い、低下していくことを見出し、それぞれ論文報告した。(発表論文 38、44)

#### 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 46 件)

1. Hair shaft miRNA-221 levels as a new tumor marker of malignant melanoma. Inada T, Fukushima S, et al. (10 人中 2 番目) 査読有 J Dermatol. 2015 Feb;42(2):198-201. doi: 10.1111/1346-8138.12730.
2. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. Fukushima S, Masuguchi S, et al. (13 人中 1 番目) 査読有 J Dermatol. 2014 Jun;41(6):539-41. doi: 10.1111/1346-8138.12508.
3. Crizotinib-associated erythema multiforme in a lung cancer patient. Sawamura S, Kajihara I, Fukushima S, et al. (8 人中 4 番目) 査読有 Drug Discov Ther. 2015;9(2):142-3. doi: 10.5582/ddt.2015.01019.
4. Combination chemotherapy with S-1 and docetaxel for cutaneous angiosarcoma resistant to paclitaxel. Kajihara I, Fukushima S et al. (8 人中 6 番目) 査読有 Drug Discov Ther. 2015;9(1):75-7. doi: 10.5582/ddt.2015.01005.
5. Aesthetic reconstruction of defects in the lateral side wall of the nose using a local V-Y flap. Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, et al. (5 人中 3 番目) 査読有 J Dermatol. 2014 Nov;41(11):1026-8. doi: 10.1111/1346-8138.12660.
6. A simple and effective reconstructive technique for repairing defects of the upper lip using a hatchet flap. Aoi J, Fukushima S, et al. (6 人中 4 番目) 査読有 J Dermatol. 2014 Nov;41(11):1025-6. doi: 10.1111/1346-8138.12645.
7. A case of anaplastic large cell lymphoma of skeletal muscle. Kubo Y, Aoi J, Fukushima S, et al. (10 人中 8 番目) 査読有 J Dermatol. 2014 Nov;41(11):999-1002. doi: 10.1111/1346-8138.12641.
8. Down-regulation of microRNA-196a in

- the sera and involved skin of localized scleroderma patients. Makino T, Fukushima S, *et al.* (11人中10番目) 査読有 *Eur J Dermatol.* 2014 Jul-Aug;24(4):470-6. doi: 10.1684/ejd.2014.2384.
9. Clinical significance of serum vascular endothelial-cadherin levels in inflammatory skin diseases. Kuriyama H, Fukushima S, *et al.* (8人中7番目) 査読有 *Ann Dermatol.* 2014 Aug;26(4):536-8. doi: 10.5021/ad.2014.26.4.536.
  10. Serum levels of soluble carbonic anhydrase IX are decreased in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis compared to those with limited cutaneous systemic sclerosis. Makino K, Fukushima S, *et al.* (7人中5番目) 査読有 *Biosci Trends.* 2014 Jun;8(3):144-8. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/3/8\\_2014.01020/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/3/8_2014.01020/_pdf)
  11. The expression profile of the toll-like receptor family in scleroderma dermal fibroblasts. Sakoguchi A, Fukushima S, *et al.* (14人中11番目) 査読有 *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Nov-Dec;32(6 Suppl 86):S-4-9. <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=7022>
  12. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. Kanemaru H, Fukushima S, *et al.* (9人中7番目) 査読有 *Mod Rheumatol.* 2014 Jun 16:1-2. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.924204>
  13. Immunoglobulin G4-related disease in a psoriasis vulgaris patient treated with ustekinumab. Kajihara I, Fukushima S, *et al.* (9人中4番目) 査読有 *J Dermatol.* 2014 Jul;41(7):670-1. doi: 10.1111/1346-8138.12528.
  14. Knockout of endothelial cell-derived endothelin-1 attenuates skin fibrosis but accelerates cutaneous wound healing. Makino K, Fukushima S, *et al.* (11人中6番目) 査読有 *PLoS One.* 2014 May 22;9(5):e97972. doi: 10.1371/journal.pone.0097972. eCollection 2014.
  15. Increased CCL22 expression in psoriatic skin predicts a good response to infliximab therapy. Kusumoto S, Fukushima S, *et al.* (11人中9番目) 査読有 *Br J Dermatol.* 2014 Nov;171(5):1259-61. doi: 10.1111/bjd.13091.
  16. Case of disseminated cutaneous Mycobacterium chelonae infection mimicking cutaneous vasculitis. Ichihara A, Jinnin M, Fukushima S, *et al.* (5人中3番目) 査読有 *J Dermatol.* 2014 May;41(5):414-7. doi: 10.1111/1346-8138.12459.
  17. MIRSNP rs2910164 of miR-146a is associated with the muscle involvement in polymyositis/dermatomyositis. Okada Y, Fukushima S, *et al.* (10人中9番目) 査読有 *Int J Dermatol.* 2014 Mar;53(3):300-4. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2012.05739.x/epdf>
  18. A case of psoriasis accompanied by arthritis after delivery. Kanemaru H, Fukushima S, *et al.* (9人中8番目) 査読有 *Biosci Trends.* 2014 Feb;8(1):64-7. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/1/8\\_64/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/8/1/8_64/_article)
  19. miR-424 levels in hair shaft are increased in psoriatic patients. Tsuru Y, Fukushima S, *et al.* (8人中7番目) 査読有 *J Dermatol.* 2014 May;41(5):382-5. doi: 10.1111/1346-8138.12460.
  20. Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. Kajihara I, Fukushima S, *et al.* (9人中8番目) 査読有 *Mod Rheumatol.* 2014 Mar;24(2):374-6. doi: 10.3109/14397595.2013.854065.
  21. Case of Fusarium paronychia successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream. Ikeda I, Fukushima S, *et al.* (8人中6番目) 査読有 *J Dermatol.* 2014 Apr;41(4):340-2. doi: 10.1111/1346-8138.12420.
  22. miR-205 down-regulation promotes proliferation of dermatofibrosarcoma protuberans tumor cells by regulating LRP-1 and ERK phosphorylation. Kajihara I, Fukushima S, *et al.* (10人中9番目) 査読有 *Arch Dermatol Res.* 2014 May;306(4):367-74. doi: 10.1007/s00403-014-1452-z.
  23. Analysis of expression pattern of serum microRNA levels in patients with psoriasis. Koga Y, Fukushima S, *et al.* (9人中7番目) 査読有 *J Dermatol Sci.* 2014 May;74(2):170-1. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.01.005.
  24. Decreased interleukin-20 expression

- in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. Kudo H, Fukushima S, *et al.* (11人中9番目) 査読有 *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1636-47. doi: 10.1002/art.38380.
25. Serum levels of leptin receptor in patients with malignant melanoma as a new tumor marker. Mizutani H, Fukushima S, *et al.* (10人中2番目) 査読有 *Exp Dermatol.* 2013 Nov;22(11):748-9. doi: 10.1111/exd.12238.
  26. The proportion of lymphocytic inflammation with CD123-positive cells in lupus erythematosus profundus predict a clinical response to treatment. Miyashita A, Fukushima S, *et al.* (11人中2番目) 査読有 *Acta Derm Venereol.* 2014 Sep;94(5):563-7. doi: 10.2340/00015555-1777.
  27. Association of linear IgA bullous disease with ulcerative colitis: a case of successful treatment with infliximab. Yamada S, Fukushima S, *et al.* (7人中5番目) 査読有 *Dermatology.* 2013;227(4):295-8. doi: 10.1159/000355354.
  28. Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. Aoi J, Fukushima S, *et al.* (15人中9番目) 査読有 *Mol Cancer Res.* 2014 Feb;12(2):239-49. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0336.
  29. Role of c-Jun N-terminal kinase isoforms in the cellular activity of melanoma cell lines. Kogushi-Nishi H, Fukushima S, *et al.* (11人中7番目) 査読有 *Clin Exp Dermatol.* 2013 Dec;38(8):890-6. doi: 10.1111/ced.12102.
  30. Detection of hair root miR-19a as a novel diagnostic marker for psoriasis. Hirao H, Fukushima S, *et al.* (11人中8番目) 査読有 *Eur J Dermatol.* 2013 Nov-Dec;23(6):807-11. doi: 10.1684/ejd.2013.2190.
  31. Upregulation of miR-18a-5p contributes to epidermal necrolysis in severe drug eruptions. Ichihara A, Fukushima S, *et al.* (11人中9番目) 査読有 *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr;133(4):1065-74. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.019.
  32. Hair miR-29a levels are decreased in patients with scleroderma. Takemoto R, Fukushima S, *et al.* (11人中10番目) 査読有 *Exp Dermatol.* 2013 Dec;22(12):832-3. doi: 10.1111/exd.12245.
  33. Detection of hair-microRNAs as the novel potent biomarker: evaluation of the usefulness for the diagnosis of scleroderma. Wang Z, Fukushima S, *et al.* (11人中9番目) 査読有 *J Dermatol Sci.* 2013 Nov;72(2):134-41. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.06.018.
  34. Sensitive detection of melanoma metastasis using circulating microRNA expression profiles. Shiiyama R, Fukushima S, *et al.* (11人中2番目) 査読有 *Melanoma Res.* 2013 Jul 16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863473>
  35. Serum levels of tenascin-C in collagen diseases. Inoue K, Fukushima S, *et al.* (10人中8番目) 査読有 *J Dermatol.* 2013 Sep;40(9):715-9. doi: 10.1111/1346-8138.12218.
  36. Expression analysis of multiple microRNAs in each patient with scleroderma. Koba S, Fukushima S, *et al.* (10人中9番目) 査読有 *Exp Dermatol.* 2013 Jul;22(7):489-91. doi: 10.1111/exd.12173.
  37. Geographical Flushing of the Children's Face: A New Clinical Entity? Jinnin M, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. *Case Rep Dermatol Med.* 2013;2013:802130. doi: 10.1155/2013/802130.
  38. Serum levels of leptin receptor in patients with systemic sclerosis. Ohyoshi Y, Fukushima S, *et al.* (7人中5番目) 査読有 *Intractable Rare Dis Res.* 2013 May;2(2):55-8. doi: 10.5582/iridr.2013.v2.2.55.
  39. Down-regulation of miR-223 contributes to the formation of Gottron's papules in dermatomyositis via the induction of PKC $\epsilon$ . Inoue K, Fukushima S, *et al.* (10人中9番目) 査読有 *Eur J Dermatol.* 2013 Apr 1;23(2):160-7. doi: 10.1684/ejd.2013.1959.
  40. Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. Kajihara I, Fukushima S, *et al.* (9人中8番目) 査読有 *Mod Rheumatol.* 2013 Apr 4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553660>
  41. The downregulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma.



- Makino K, Fukushima S, *et al.* (13人中12番目) 査読有 J Immunol. 2013 Apr 15;190(8):3905-15. doi: 10.4049/jimmunol.1200822.
42. Hidradenocarcinoma showing prominent mucinous and squamous differentiation and associated pagetoid cells. Honda Y, Fukushima S, *et al.* (8人中4番目) 査読有 J Cutan Pathol. 2013 May;40(5):503-8. doi: 10.1111/cup.12120.
  43. Case of paraneoplastic pemphigus with follicular lymphoma treated with rituximab. Aoi J, Fukushima S, *et al.* (10人中5番目) 査読有 J Dermatol. 2013 Apr;40(4):285-6. doi: 10.1111/1346-8138.12095.
  44. Serum epidermal growth factor receptor levels in patients with malignant melanoma. Kanemura H, Fukushima S, *et al.* (10人中2番目) 査読有 J Clin Exp Dermatol. 2013 Mar;38(2):172-7. doi: 10.1111/ced.12022.
  45. Dots/globules on dermoscopy in nail-apparatus melanoma. Inoue Y, Fukushima S, *et al.* (9人中3番目) 査読有 J Int J Dermatol. 2014 Jan;53(1):88-92. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05453.x.
  46. 福島聡 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-III. 悪性黒色腫 9. 悪性黒色腫の治療(9)免疫療法【樹状細胞療法】日本臨牀 71, 374-377 (2013) [査読無し]

〔学会発表〕(計11件)

1. Fukushima S, *et al.* (7人中1番目)、Serum levels of leptin receptor as a new tumor marker of malignant melanoma.、44<sup>th</sup> Annual ESDR meeting、2014年9月10日、Tivoli Congress Center(Copenhagen, Denmark)
2. 福島聡、ついに免疫療法の時代が到来!?イピリムマブの登場、第52回日本癌治療学会学術集会、2014年8月28日、パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)
3. 福島聡ら(4人中1番目)メラノーマに対する遺伝子改変ひと iPS 細胞由来ミエロイドラインによる免疫細胞療法、第35回日本炎症・再生医学会、2014年7月1日、万国津梁館(沖縄県、名護市)
4. 福島聡、ついに免疫療法の時代が来る!、第30回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、2014年7月4日、如水会館(東京都、千代田区)
5. Fukushima S, Ihn H.、Sentinel node biopsy for non-melanoma skin cancers: A review of 88 cases at one institution.、11<sup>th</sup> Meeting of

- German-Japanese Society of Dermatology、2014年6月12日、Marriott Hotel (Heidelberg, Germany)
6. 福島聡ら(7人中1番目)血清 microRNA 発現プロファイルを用いたメラノーマの転移検出、第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、2013年8月9日、甲府富士屋ホテル(山梨県、甲府市)
  7. Fukushima S, *et al.* (11人中1番目)、The rs2910164 G>C polymorphism in microRNA-146a is associated with the pathogenesis of malignant melanoma.、International Investigative Dermatology 2013、2013年5月8日、EICC (Edinburgh, Scotland)

〔図書〕(計2件)

1. 福島聡、中山書店、皮膚科臨床アセット 17 皮膚の悪性腫瘍 実践に役立つ最新の診断・治療 II 悪性黒色腫 免疫療法 13. 養子免疫療法、樹状細胞療法、ワクチン療法、78-86 (2014)
2. 福島聡、メディカルレビュー社、IMMUNO-ONCOLOGY FRONTIER 1 (1)、CKINICAL TRIALS 2、既存治療無効の進行期メラノーマに対するイピリムマブの第III相試験、46-48 (2015)

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

福島 聡 (FUKUSHIMA, Satoshi)

熊本大学医学部附属病院皮膚科・講師

研究者番号: 50398210