

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 山田 尚

遺伝子治療研究部

| | |
|-------------------|----------------------|
| 教授：大橋 十也 | 小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療 |
| 講師：小林 博司 | 小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子治療 |
| 教授：佐々木 敬 (兼任) | 糖尿病の遺伝子治療 |
| 教授：井田 博幸 (兼任) | 小児科学, 先天代謝異常症, 遺伝子解析 |
| 准教授：岡本 愛光 (兼任) | 産婦人科学, 卵巣癌の分子細胞生物学 |

教育・研究概要

はじめに

我々の目的は遺伝病, 癌, 糖尿病などの難治性疾患の治療法開発にあり, 本年度も様々な開発研究を行なった。以下, 各プロジェクトにおける進捗状況を概説する。

I. レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療の基礎的研究

継続したテーマとしてライソゾーム蓄積症(LSD)である, クラッペ病, ムコ多糖症 VII 型で欠損する酵素を発現する遺伝子を組込んだレンチウイルスベクターを作製し, モデルマウスの新生児に静脈注射して効果を調べた。新生児期の遺伝子治療では, 投与したベクターが血液脳関門の未熟性のため容易に脳に到達しやすいこと, ベクターおよび発現酵素に対する免疫寛容のため長期の酵素発現が期待されること, 発症前からの治療になるため病原物質の蓄積予防効果もあると考えられること, などの点において有利といえる。結果としてクラッペ病は治療により有意な体重増加, 症状発現時期の延長, 寿命の延長はみられたが, 最終的に劇的な予後の改善は得られていない。ライソゾーム酵素機能不全以外にもサ

イトカインストームなどの解決すべき課題が考えられた。一方ムコ多糖症 VII 型では体重増加, 症候発現, 寿命延長において著明な効果が見られ, 30 週齢という長期においても投与したレンチウイルスベクターDNA の発現がマウスの臓器に確認され, 非常に有効な治療手段と考えられた。

また今年度より更にムコ多糖症 II 型の遺伝子治療の基礎的研究を開始するため, レンチウイルスベクターの作製を開始した。

II. ポンペ病の病態解析・新規治療法開発

近年, ポンペ病では細胞内におけるオートファジーの亢進が酵素補充療法抵抗性に関与することが示されている。我々は昨年度, ポンペ病患者由来線維芽細胞において小胞体ストレスがオートファジーの亢進を引き起こすことを見出した。そこで本年度は, 治療標的となりうる分子を探索するために, 患者細胞内のシグナル伝達経路の解析を行った。その結果, p38 MAP キナーゼ阻害剤がオートファジーを効果的に抑制することを見出した。さらに, 患者細胞内の p38 は高度にリン酸化しており, そのリン酸化は小胞体ストレスの抑制により軽減されることを明らかにした。

III. ポンペ病 (PD) の酵素補充療法 (ERT) における酵素製剤に対する免疫反応の検討

昨年度に引き続きポンペ病酵素補充療法における酵素製剤に対する免疫寛容療法を抗 CD3 抗体を用いて検討した。抗 CD3 抗体の投与により酵素製剤に対する特異的 IgG の上昇は Balb/c マウス, C57BL/6 マウス, そして PD 病モデルマウスで抑制された。この効果は ERT を続けても 20 週以上に及んだ。PD 病モデルマウスでは ERT を続けると致死的なアレルギー反応を起こすが抗 CD3 抗体の投与により, この反応も抑制された。抗 CD3 抗体は特異的 IgG ばかりでなく酵素製剤特異的 IgE の上昇も抑制した。また, まず ERT を行いすでに免疫反応が確立しているマウスに抗 CD3 抗体を投与したところ, 酵素製剤に対する IgG 抗体は下降した。免疫寛容の機序に関しては抗 CD3 抗体の投

与によりエフェクター細胞である CD4 そして CD8 陽性細胞は減少し、制御性 T 細胞である CD4 陽性 CD25 陽性細胞は上昇した。抗 CD25 抗体により CD4 陽性 CD25 陽性細胞を減少させると抗 CD3 抗体による免疫抑制作用は起こらなかった。以上より CD25 陽性細胞が抗 CD3 抗体の免疫抑制作用には必須であることが判明した。

IV. 難治性消化器癌に対するプロテアーゼインヒビターの抗腫瘍効果の検討および遺伝子治療への応用

以前より様々な悪性腫瘍の増殖、転移、抗癌剤耐性に Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の活性化が関与していることが報告されている。我々は、以前の研究で膀胱・DIC の治療薬として広く汎用されているプロテアーゼインヒビターであるメシル酸ナファモスタットが NF- κ B の活性化を抑制し、抗腫瘍効果を有することをヒト膀胱癌 cell line で示した。また抗癌剤 (塩酸ゲムシタピン、パクリタキセル) に併用することで、抗癌剤耐性を改善し、抗腫瘍効果の増強も示すことができ、切除不能膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンとの併用では第 2 相臨床試験が終了し、効果を示すことができた。また、現在では胃癌・胆嚢癌など他の難治性消化器癌に対しての抗腫瘍効果の検討を行っている。

一方、米国では新規膀胱癌治療としてアデノウイルスベクターを用いた腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor alpha: TNF- α) 腫瘍内導入による遺伝子治療と塩酸ゲムシタピンとの併用による第 3 相臨床試験が行われている。しかしながら、TNF- α のアポトーシス誘導効果は同時に活性化される NF- κ B によって制限される。そのため、アデノウイルスベクターを用いた TNF- α 腫瘍内導入および NF- κ B 阻害剤であるメシル酸ナファモスタット併用による検討を行ったところ高い抗腫瘍効果を示すことができた。現在は、TNF- α と塩酸ゲムシタピン両者の NF- κ B 活性化抑制をターゲットにしたアデノウイルスベクターを用いた TNF- α 腫瘍内導入、塩酸ゲムシタピンおよびメシル酸ナファモスタットの 3 剤併用療法の抗腫瘍効果の検討を行っている。

V. 婦人科腫瘍学

1. 漿液性進行性卵巣がんにおける細胞周期関連遺伝子の検討～Cyclin D1 は予後のバイオマーカーになりうる～

われわれは漿液性卵巣がん検体を対象に包括的 SNP アレイ解析によって Cyclin E の増幅が化学療

法の耐性に関与していることを見だし報告した。われわれは漿液性進行性卵巣がんを対象を絞り、細胞周期関連分子の発現変化と臨床病理病態との関連を検討した。単変量解析により cyclin D1 の発現増強が PFS の短縮 ($p=0.00062$) ならびに OS の短縮 ($p=0.00037$) と有意な相関を示した。多変量解析の結果、cyclin D1 の発現増強 ($p=0.0019$)、 $p27^{kip1}$ の発現の低下 ($p=0.042$) と残存腫瘍径 ($p=0.0092$) が OS の予後を規定する独立因子であった。さらに cyclin D1 の発現増強 ($p=0.011$) と残存腫瘍径 ($p=0.0066$) が初回化学療法の感受性と有意な相関を示した。以上より漿液性進行性卵巣がんにおいて Cyclin D1 は予後のバイオマーカーならびに分子治療の標的になりうることが示唆された。

2. コピー数解析による卵巣がんに関与する遺伝子座と新たな相関関係

今回、われわれは 398 の卵巣がん手術検体を対象に 4 種の異なる SNP アレイ platform を用いたコピー数変化のデータを解析し、比較的報告の少ない 1p34 や 20q11 の増幅を認めた。予後との関連を解析すると 19, 20q の増幅、X の欠失と 17q の欠失が有意な相関が認められた。

3. 卵巣明細胞がんにおける IL6-STAT3-HIF シグナルと血管新生抑制剤 sunitinib の感受性の検討

卵巣明細胞がんは比較的頻度が低く、プラチナ耐性を示す腫瘍である。発現変化とコピー数変化より卵巣明細胞がんの新しい治療ターゲットを検索した。発現プロファイルとコピー数変化を検索し、免疫組織学的に蛋白レベルでの確認を行った。その結果、IL6-STAT3-HIF パスウェイの発現が high-grade の漿液性腺がんと比較して増強していた。また PTHLH の発現や血清 IL6 の発現増強が認められ、高カルシウム血症や血栓症の原因になる可能性が示唆された。

VI. 糖尿病における膵島生物学ならびに分子医学研究

In vivo における膵から単離された膵島は血管系や神経系から疎外され機能解析のために *in vitro* での膵島構築を維持して行くことが困難である。今年度は単離した膵島の基本構築を維持したまま解析することのできる、皮下移植培養法に付き検討を加えた。マウス膵島を単離し直ちにマトリジェルに包埋し、同系統のマウス皮下に移植した。一定期間後に切除して組織片として検鏡、観察した結果、24 時間後にはほぼ正常の形態を維持し内分泌細胞の分

布・構築も保たれていた。移植 10 日後の形態的には脾島の分葉化が観られたが、脾島内部に毛細血管の新生が観られた。単離した脾島の高次機能解析にはこの *in vivo* 培養法が有用であると考えられた。「点検・評価」研究成果は日本糖尿病学会学術集会等にて発表することができた。

「点検・評価」

それぞれの分野で将来的にヒトへの臨床応用を目指した研究も含まれる。各研究とも、学会発表や論文執筆を通してより深い検討を加えることにより、将来の臨床応用に向けた発展が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Eto Y, Yanaga K. Immunogene therapy against colon cancer metastasis using an adenovirus vector expressing CD40 ligand. *Surgery* 2010; 148(5) : 925-35.
- 2) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Sakamoto T, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Perioperative change in white blood cell count predicts outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17(6) : 892-7.
- 3) Kobayashi H, Fujigasaki J, Fukuda T, Sakurai K, Shimada Y, Nomura K, Ariga M, Ohashi T, Eto Y, Otomo T, Sakai N, Ida H. Pathology of the first autopsy case diagnosed as mucopolipidosis type III α/β suggesting autophagic dysfunction. *Mol Genet Metab* 2011; 102(2) : 170-5.
- 4) Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H. Gaucher disease patient with myoclonus epilepsy and a novel mutation. *Pediatr Neurol* 2010; 42(1) : 65-8
- 5) Gheisari Y, Yokoo T, Matsumoto K, Fukui A, Sugimoto N, Ohashi T, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. A thermoreversible polymer mediates controlled release of glial cell line-derived neurotrophic factor to enhance kidney regeneration. *Artif Organs* 2010; 34(8) : 642-7.
- 6) Sakurai Y, Suzuki R, Yoshida R, Kojima H, Watanabe M, Manome Y, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. Inner ear pathology of alpha-galactosidase A deficient mice, a model of Fabry disease. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37(3) : 274-80.
- 7) Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara K, Tsukimura T, Ohashi T, Ishige N, Suzuki K, Kitagawa T, Sakuraba H. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 100(3) : 257-61.
- 8) Kyosen OS, Iizuka S, Kobayashi H, Kimura T, Fukuda T, Shen JS, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long term expression and glyco-gen reduction. *Gene Ther* 2010; 17(4) : 521-30.
- 9) Meng XL, Shen JS, Kawagoe S, Ohashi T, Brady RO, Eto Y. Induced pluripotent stem cells derived from mouse models of lysosomal storage disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(17) : 7886-91.
- 10) Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, Kawai T, Sakurai K, Urashima T, Iijima M, Fujiwara M, Kaneshiro E, Ohashi T, Eto Y, Ishigaki K, Osawa M, Kyosen SO, Ida H. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: from our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010; 100(1) : 14-9.
- 11) Furukawa K, Iida T, Shiba H, Fujiwara Y, Uwagawa T, Shimada Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Anti-tumor effect by inhibition of NF- κ B activation using nafamostat mesilate for pancreatic cancer in a mouse model. *Oncol Rep* 2010; 24(4) : 843-50.
- 12) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Haruki K, Gocho T, Wakayama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Glasgow prognostic score is related to blood transfusion requirements and post-operative complications in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30(12) : 5129-36.
- 13) Sasaki T, Hiki Y, Nagumo S, Ikeda R, Kimura H, Yamashiro K, Gojo A, Saito T, Tomita Y, Utsunomiya K. Acute onset of rheumatoid arthritis associated with administration of a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor to patients with diabetes mellitus. *Diabetology International* 2010; 1(2) : 90-2.

II. 総 説

- 1) 大橋十也. 2章:治療を急ごう 知っていなければいけない治療法 遺伝子治療. 五十嵐隆(東京大学)総編集. 小児科臨床ピクシス 23:見逃せない先天代謝異常. 東京:中山書店, 2010. p.183-5.
- 2) 比企能人, 佐々木敬. 【脾基礎研究の新しい潮流 Bench to Bedをめざして】インクレチンと腸脾相関. 胆と脾 2010; 31(6) : 553-7.
- 3) 佐々木敬. 新しい糖尿病治療の展望 インクレチン作用を中心に. 大阪内科医会誌 2010; 19(2) : 113-25.
- 4) 大橋十也. 【臨床遺伝学の進歩と日常診療】遺伝性疾患の新しい治療と今後期待される治療研究 ライン

- ゾーム蓄積症と酵素補充療法. 日医師会誌 2010; 139(3): 621-4.
- 5) 大橋十也. 臨床検査の意義と限界 有機酸分析. 小児内科 2010; 42(5): 802-6.
 - 6) 大橋十也. 臨床検査の意義と限界 アミノ酸分画. 小児内科 2010; 42(3): 497-500.
 - 7) 大橋十也. 【全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 その時どうする】けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント 尿素サイクル異常症. 小児内科 2010; 43(3): 592-4.
 - 8) 大橋十也. 【わが国のライソゾーム病の病因, 病態, 診断, 治療】ライソゾーム病の治療 細胞・遺伝子治療. 血液フロンティア 2010; 20(4): 593-9.
 - 9) 大橋十也. 【先天代謝異常症を見逃さない】序-決してまれではない先天代謝異常症. 小児内科 2010; 42(7): 1067-8.
 - 10) 大橋十也. 【遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望】遺伝子治療と核酸治療(Nucleic Acid-Based Therapeutics) 現状と展望 先天性遺伝疾患に対する遺伝子治療 リソゾーム蓄積症の遺伝子治療. 日臨 2010; 68(増刊8 遺伝子診療学): 665-9.
- ### III. 学会発表
- 1) Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Chimerism of bone marrow reduces the glycolipid storage in Fabry disease mice. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Error of Metabolism. Istanbul, Aug.
 - 2) 古川賢英, 藤原佑樹, 嶋田洋太, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 三澤健之, 大橋十也, 矢永勝彦. 膵臓癌に対するメシル酸ナファモスタットの抗腫瘍効果の検討. 第65回日本消化器外科学会総会. 下関, 7月.
 - 3) Furukawa K, Iida T, Fujiwara Y, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T, Yanaga K. Combination of adenovirally delivered tumor necrosis factor- α with nafamostat mesilate is effective for pancreatic cancer by inhibiting NF- κ B activation. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.
 - 4) 藤原佑樹, 柴 浩明, 古川賢英, 飯田智憲, 坂本太郎, 後町武志, 脇山茂樹, 広原鐘一, 石田祐一, 三澤健之, 矢永勝彦. 原発性肝細胞癌に対する肝切除におけるGlasgow prognostic scoreの意義. 第8回日本消化器外科学会大会. 横浜, 10月.
 - 5) 藤原佑樹, 古川賢英, 嶋田洋太, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 三澤健之, 大橋十也, 矢永勝彦. 膵臓癌腹膜播種モデルに対するメシル酸ナファモスタット併用パクリタキセル腹腔内投与の抗腫瘍効果の検討. 第65回日本消化器外科学会総会. 下関, 7月.
 - 6) 藤原佑樹, 矢永勝彦, 古川賢英, 飯田智憲, 坂本太郎, 後町武志, 柴 浩明, 脇山茂樹, 広原鐘一, 三澤健之, 石田祐一, 大橋十也, 大木隆生. 肝細胞癌に対する肝切除術における週周期白血球変化と再発. 予後に関する検討. 第110回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
 - 7) 西山由梨佳, 横井貴之, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸. 妊娠中に酵素補充療法を施行したFabry病の2例. 第15回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 12月.
 - 8) 嶋田洋太, 西山由梨佳, 若林太一, 横井貴之, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. スプライシング変異を持つ遅発型ポンベ病細胞に対するケミカルシャペロンの効果. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 9) 嶋田洋太, 西山由梨佳, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. ポンベ病細胞におけるオートファジー活性化の分子機序. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
 - 10) 横井貴之, 小林博司, 衛藤義勝, 大橋十也, 井田博幸. ファブリー病に対する骨髄移植に対するキメリズムの決定. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 11) 横井貴之, 小林博司, 衛藤義勝, 大橋十也, 井田博幸. ファブリー病に対する骨髄移植に対するキメリズムの決定. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
 - 12) 有賀賢典, 小林博司, 金城栄子, 清水寛美, 飯塚佐代子, 大橋十也, 衛藤義勝, 井田博幸. レンチウイルスベクターの長期発現について-Sly病モデルマウスの遺伝治療. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 13) 小林博司, 有賀賢典, 嶋田洋太, 飯塚佐代子, 福田隆裕, 岩本武夫, 井田博幸, 衛藤義勝, 大橋十也. レンチウイルスシステムを用いたKrabbe病に対する遺伝子治療. 第55回日本人類遺伝学会. 大宮, 10月.
 - 14) 小林博司, 飯塚佐代子, 福田隆裕, 岩本武夫, 有賀賢典, 嶋田洋太, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. レンチウイルスベクターシステムを用いたクラッベ病モデルマウスに対する新生児遺伝子治療. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
 - 15) Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Induction mechanism of autophagy in fibroblasts from Pompe disease patients. 第1回アジア先天代謝異常学会. 福岡, 3月.
 - 16) Kobayashi H, Ariga M, Shimada Y, Iizuka S, Yokoi T, Iwamoto T, Fukuda T, Ida H, Eto Y, Ohashi T. Neonatal gene therapy for the mouse model of Krabbe disease. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.
 - 17) Furukawa K, Iida T, Fujiwara Y, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T, Yanaga K. Combination of adenovirally delivered tumor necrosis factor- α with nafamostat mesilate is effective for pancreatic cancer by inhibiting NF- κ B activation. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.

wa T, Misawa T, Shimada Y, Kobayashi H, Ohashi T, Yanaga K. Combination of adenovirally delivered tumor necrosis factor- α with nafamostat mesilate is effective for pancreatic cancer by inhibiting NF- κ B activation. 第16回日本遺伝子治療学会学術集会. 宇都宮, 7月.

- 18) 古川賢英, 矢永勝彦, 藤原佑樹, 飯田智憲, 柴 浩明, 宇和川匡, 大橋十也, 大木隆生. スードマウス膵臓癌皮下モデルに対するメシル酸ナファモスタット単独の抗腫瘍効果の検討. 第110回日本外科学会定期学術集会. 名古屋, 4月.
- 19) 大橋十也, 飯塚佐代子, 衛藤義勝, 嶋田洋太, 井田博幸, 小林博司. 抗CD3抗体によるボンベ病酵素補充療法での酵素製剤に対する免疫寛容導入. 第52回日本先天代謝異常学会総会. 大阪, 10月.
- 20) 佐々木敬. 糖尿病における膵島細胞の保護と再生. 第4回千葉糖尿病診療研究会. 千葉, 1月.

IV. 著 書

- 1) 大橋十也. 遺伝学的検査 表176. 遺伝学的検査情報 ファブリ病. 高久史磨 (自治医科大学) 監修. 臨床検査データブック 2011-2012. 東京: 医学書院, 2011. p.676.
- 2) 大橋十也, 有賀賢典. 第VII章: 内分泌・代謝 スライ症候群. 井村裕夫 (京都大学) 総編集, 福井次矢 (聖路加国際病院), 辻省次 (東京大学) 編. 症候群ハンドブック. 東京: 中山書店, 2010. p.390.
- 3) 佐々木敬. 第4章: 疫学・EBM 8. 糖尿病血糖管理のエビデンス—UKPDS, UKPDS follow-up study. 門脇 孝 (東京大学) 編. 糖尿病ナビゲーター. 第2版. 東京: メディカルレビュー社, 2010. p.276-7.
- 4) 佐々木敬. Part 5: DPP-4 阻害薬の臨床データをみる 2. DPP-4 阻害薬の臨床成績 ①シタグリブチン. 清野裕 (関西電力病院) 編. DPP-4 阻害薬のすべて. 東京: 先端医学社, 2010. p.96-106.
- 5) 根本昌実, 佐々木敬. Q13. チアゾリジン薬とその併用は. 山田祐一郎編. 新しい経口糖尿病薬療法: インクレチン薬をめぐって(糖尿病レクチャー1巻1号). 東京: 総合医学社, 2010. p.119-25.

悪性腫瘍治療研究部

| | |
|-------------------|----------------|
| 教授: 銭谷 幹男 (兼任) | 肝臓病学・肝疾患の細胞生物学 |
| 准教授: 本間 定 | 腫瘍免疫学・消化器・肝臓病学 |
| 山田 順子 | 血液学・分子腫瘍学 |
| 小井戸薫雄 (兼任) | 腫瘍免疫学・消化器病学 |

教育・研究概要

I. 抗腫瘍免疫療法の基礎および臨床研究

1. 進行膵・胆道がんに対する塩酸ゲムシタピン併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法の第1相臨床試験

上記臨床試験では柏病院消化器・肝臓内科において患者から末梢血単核球を採取, 本院 GMP 対応細胞産生施設において末梢血単核球から樹状細胞を誘導し, その樹状細胞を使用して柏病院消化器・肝臓内科において治療が行われる。従って, 両施設間の安全で確実な細胞搬送が必須となる。本年度は細胞搬送のドライランを3回にわたり施行した。その結果, 柏病院から本院への末梢血単核球は外気温に影響されない温度管理化で微生物汚染や細胞の質の低下を生ずることなく搬送可能で, 樹状細胞への誘導も問題なく可能であった。また, 樹状細胞の柏病院への搬送は凍結状態で行われ, 治療に応じて無菌施設で樹状細胞を融解, WT1 ペプチドパルスを行って患者に投与する方法が確立された。

2. iPS細胞を用いたがんワクチン作製のための基礎研究

iPS細胞由来血管前駆細胞ライセートを樹状細胞に取り込ませてマウスを免疫すると, 免疫マウスはCMS-4腫瘍の移植を強く拒絶した。iPS細胞免疫マウスに形成された小腫瘍は腫瘍血管形成が著しく抑制されていた。この抗腫瘍効果はCD4⁺細胞, CD8⁺細胞のdepletionにより抑制された。また, 腫瘍血管の豊富なCMS-4腫瘍では免疫により強い腫瘍抑制効果が見られたが, 腫瘍血管の乏しいC26においてはその効果は低かった。iPS細胞から誘導した血管前駆細胞が腫瘍血管を標的としたがんワクチンとなる可能性が示された。

3. 悪性神経膠腫に対する免疫療法の基礎・臨床研究

悪性神経膠腫症例に対して自己腫瘍細胞と樹状細胞の融合細胞を用いた免疫療法を継続しており, テ