

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

モノプロミドとの併用により治療関連有害事象を認めることなく長期生存例が得られている。また, in vitro において融合細胞に Poly (I:C) と IL-10 に対する siRNA を cotransfect すると, 強い Th1 反応を誘導し抗腫瘍効果が増強することが基礎研究により示された。

II. 機能的ペプチド配列から構成される蛋白質を用いた腫瘍免疫療法の開発

現在のがん免疫療法ではアジュバント (モンタナイドなどのオイル型免疫賦活化剤) の併用に対し問題が提起されている。そこで, 我々は, アジュバントを用いずにタンパク質のみで, がん免疫の本体である細胞性免疫を誘導する方法の開発を行った。モデル抗原として, OVA ニワトリオブアルブミンの MHC class I エピトープと class II エピトープ, タンパク質の安定化のための α ヘリックス構造などをモチーフ化し, 進化分子工学 (Evolutionary molecular engineering) の手法を用いて, 様々な人工タンパク質を作製し, 細胞性免疫を誘導する能力を評価した。その結果, タンパク質のみで細胞性免疫を誘導できるタンパク質を創製することに成功した。今後は, この手法をがん抗原に応用し, アジュバントを必要としないがんワクチンの開発をめざしていく予定である。

III. プロテオミクス解析による新規泌尿器科癌特異的タンパク質の解析

これまでの癌プロテオミクス解析の結果から得られた複数のマーカー候補タンパク質について, 癌組織内での発現を多検体の病理標本を用いて免疫組織化学的に検出し, そのマーカーとしての臨床的有用性の評価を行っている。また, 尿中細胞からこれらのマーカー候補タンパク質や mRNA を検出し, マーカーとして利用可能であるか検討を行っている。さらに, これらのマーカー候補タンパク質の癌細胞での機能を調べることにより, 新たな分子標的治療の標的となりうるかどうかについて解析を行っている。ヒト前立腺癌細胞表面の MHC と結合するペプチドを質量分析計を用いて解析し, 新たなペプチドワクチンの探索を行った。これらを通して, 将来的に臨床応用可能な新たな癌の診断, 治療法の確立を目指す (本研究は本学泌尿器科, 病理学講座との共同研究である)。

IV. 自己免疫性肝炎の発症における NKT 細胞の関与

高分化型肝がん細胞を取り込ませた樹状細胞で同系マウスを免疫し, IL-12 を投与すると CD8⁺T 細胞 (CTL) が介在した臓器特異的な自己免疫性肝障害が発症する。この CTL が肝障害を惹起するために, IL-12 により誘導された IFN-gamma が必須のサイトカインとなる。NKT 細胞欠損マウスではこの肝障害の発症が著しく抑制されること, α -GalCer による特異的 NKT 細胞活性化による IFN-gamma の産生が IL-12 投与の代替えとなりうることより, この肝障害発症のための INF-gamma の産生に NKT 細胞が重要な役割を演じていることが示唆された。

「点検・評価」

1. 研究について

独自の基礎研究によりその有効性が科学的に示されたがん免疫療法の複数の臨床試験がそれぞれ完遂・継続・準備完了の状態にあり, 時間的に途絶することなく着実な進歩が得られている。特に本研究施設が対象としている膀胱癌と悪性神経膠腫は有効な治療法の乏しい極めて予後不良の悪性腫瘍であり, 免疫療法の安全性と有効性のエビデンスの発信は大学付属研究機関の社会的貢献の一つと考えられる。また, 従来のがん免疫療法の常識にとらわれず, 他施設には見られない独自性と新規性の高い研究にも積極的に取り組んでいる。機能的ペプチド配列から構成される人工タンパク質の新規がんワクチン作製の試み, iPS 細胞を血管前駆細胞に分化させて腫瘍血管を標的としたがんワクチンを作製する試みなどは, その有効性を示す成績も得られていることから今後の発展が期待される。

2. 管理運営について

昨年度に引き続きフローサイトメトリーをはじめとした研究機器を学内研究者に開放している。昨年導入された循環腫瘍細胞測定装置はしたいに使用頻度も増え, 今後の臨床研究への活用が期待されるが, 維持費の確保が今後の課題となる。

引き続き臨床各科との共同研究の機会を増やすよう努めていく。悪性腫瘍治療は臨床の殆どの科に共通する重要な課題であり, 免疫療法は各課の有する既存の治療法との併用と上乗せ効果が期待できるため, 積極的な働きかけを行っていく。また, 共同研究を行う臨床科からは大学院生の派遣を促し, 各科の診療に即した研究を遂行していく。

大学の総合医科学研究所の GMP 対応細胞産生施

設は国内でも有数のすぐれた特色のある施設である。これまでわれわれは悪性神経膠腫の樹状細胞療法に同施設を使用してきたが、今回新たに計画中の「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」では本施設の未使用の機能を十分活用し、臨床試験に役立てていく。

3. 教育について

学部教育としては各教員が授業・学生実習・研究所配属・医学英語・チューターなどを担当した。大学院教育としては研究の計画・実施・論文報告を指導し医学研究者の育成に努めた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nagasaki E, Takahara A, Koido S, Sagawa Y, Aiba K, Tajiri H, Yagita H (Juntendo Univ.), Homma S. Combined treatment with dendritic cells and 5-fluorouracil elicits augmented NK-cell-mediated antitumor activity via tumor necrosis factor- α pathway. *J Immunother* 2010; 33(5): 467-74.
- 2) Koido S, Hara E, Homma S, Namiki Y, Komita H, Takahara A, Nagasaki E, Ito M, Sagawa Y, Mitsunaga M, Uchiyama K, Satoh K, Arihiro S, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Dendritic/pancreatic carcinoma fusions for clinical use: comparative functional analysis of healthy- versus patient-derived fusions. *Clin Immunol* 2010; 135(3): 384-400.
- 3) Ito M, Suzuki H, Sagawa Y, Homma S. The identification of a novel Paneth cell-associated antigen in a familial adenomatous polyposis mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 400(4): 548-53.
- 4) Saeki C, Nakano M, Takahashi H, Saito S, Homma S, Tajiri H, Zeniya M. Accumulation of functional regulatory T cells in a actively inflamed liver in mouse dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clin Immunol* 2010; 135(1): 156-66.

II. 総説

- 1) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Takahara A, Komita H, Nagasaki E, Ito M, Ohkusa T, Gong J, Tajiri H. Regulation of tumor immunity by tumor/dendritic cell fusions. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 516768.
- 2) Koido S, Homma S, Hara E, Namiki Y, Okusa T, Gong J, Tajiri H. Antigen-specific polyclonal cytotoxic T lymphocytes induced by fusions of dendritic cells and tumor cells. *J Biomed Biotech* 2010; 2010:

752381.

III. 学会発表

- 1) 木村幸乃¹⁾, 今井一弘¹⁾, 嶋村香苗¹⁾, 塚田 旬¹⁾, 高橋秀徳²⁾, 砂村真琴 (東北大学), 下平繁隆 (信州大学), 小井戸薫雄, 本間 定, 岡本正人^{1), 2), 3)} (1テラ, 2セレンクリニック, 3武蔵野大学). 切除不能・進行膵癌に対する樹状細胞ワクチン療法の臨床的ならびに免疫学的検討～第 2 報～. 第 23 回日本バイオセラピー学会学術集会総会. 大阪, 12 月.
- 2) 本間 定, 高原崇映, 小井戸薫雄. 進行膵癌に対する WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピン併用効果のメカニズム. 第 19 回日本癌病態治療研究会. 東京, 7 月.
- 3) 本間 定, 小井戸薫雄, 込田英夫, 高原崇映, 大草敏史, 西田純幸¹⁾, 武田 裕¹⁾, 岡 芳弘¹⁾, 伊藤壽記¹⁾, 坪井昭博¹⁾, 杉山治夫¹⁾. (1大阪大学). 膵がんに対する WT1 ペプチド免疫療法. 第 48 回日本癌治療学会学術集会. 京都, 10 月.
- 4) 西田純幸¹⁾, 武田 裕¹⁾, 小井戸薫雄, 岡 芳弘¹⁾, 込田英夫¹⁾, 本間 定, 大草敏史, 森 正樹¹⁾, 土岐裕一郎¹⁾, 川瀬一郎¹⁾, 田尻久雄, 杉山治夫¹⁾ (1大阪大学). 切除不能・再発進行膵臓癌に対するゲムシタピン併用 WT1 ペプチドワクチン療法 第 I 相臨床試験. 第 69 回日本癌学会学術集会. 大阪, 9 月.
- 5) 本間 定, 佐川由紀子, 高原崇映, 永崎栄次郎, 込田英夫, 伊藤正紀, 小井戸薫雄. 抗腫瘍免疫反応により産生されるインターフェロン- γ はゲムシタピン活性化酵素の発現を上昇させる. 第 69 回日本癌学会学術集会. 大阪, 9 月.
- 6) 本間 定, 高原崇映, 小井戸薫雄. 進行膵癌に対する WT1 ペプチドワクチンと塩酸ゲムシタピンの併用効果のメカニズム. 第 96 回日本消化器病学会総会. 新潟, 4 月.
- 7) 小井戸薫雄, 本間 定, 込田英夫, 高原崇映, 大草敏史, 田尻久雄. 臨床応用にに向けた樹状細胞と膵癌細胞との融合細胞ワクチン. 第 69 回日本癌学会学術集会. 大阪, 9 月.