

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，遺伝子治療，先天代謝異常
准教授：小林 博司 小児科学，遺伝子治療，先天代謝異常

教育・研究概要

はじめに

今年度もライソゾーム蓄積症（ファブリー病，クラッペ病，ポンペ病），消化器癌，卵巣癌，糖尿病などの難治性疾患の病態解析，治療法の開発を行った。以下のその概略を示す。

I. ファブリー病の酵素補充療法における抗体発生に関する研究

ファブリー病の酵素補充療法には agalsidase alfa (α) と agalsidase beta (β) の 2 製剤がある。 β 投与中の患者さんで発生した β に対する抗体が α に交差性があるか否かを検討した。ELISA 法にて測定すると抗 β IgG 抗体は α に対しても同程度の結合性を示した。また中和活性を測定したところやはり β に対する中和活性と同程度の中和活性を α に対しても示した。この β に対する抗体は細胞への β の取り込みも著名に阻害した。ELISA 法にて測定した抗体価と中和活性，細胞への取り込み阻害効果は正の相関をしめした。

II. クラッペ病に対する遺伝子治療について

我々は静止期細胞への導入効率もよく，長期持続発現が期待できるレンチウイルスベクターシステムを用いた新生児モデルマウスへの投与による治療効果を脱髄性神経疾患であるクラッペ病において調べ，脳での基質蓄積の低下，病理像の改善，寿命の延長といった効果が見られている。今後は臨床応用に向けて導入効率の改善，*ex vivo* 法，zinc finger を用

いた相同組換え法の研究も準備中である。

III. ポンペ病の病態解析・新規治療法開発

我々は昨年度までに，ポンペ病の酵素補充療法抵抗性に寄与するオートファジーの亢進の一部が小胞体ストレスに由来することを見出した。一方で，他の誘導要因については明らかではない。そこで今年度は，小胞体ストレスを有さないポンペ病患者細胞におけるオートファジーの亢進誘導機構について解析を行った。その結果，グリコーゲン代謝とオートファジー制御を担う Akt や mTOR に調節される S6 キナーゼの顕著な不活性化を見出し，Akt/mTOR 経路の抑制の関与が考えられた。

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及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 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，以前の研究で膀胱炎治療などに広く汎用されているメシル酸ナファモスタット（フサン）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（塩酸ゲムシタビン，パクリタキセル）との併用では抗癌剤耐性を改善し，抗腫瘍効果の増強を示すことが出来た。切除不能膀胱癌に対する塩酸ゲムシタビンとの併用では第 2 相臨床試験は終了し，副作用なく効果を示すことが出来た。

他消化器癌への応用に関し，新たに胃癌腹膜播種に対しパクリタキセルとの併用療法の抗腫瘍効果の増強を示すことが出来た。また胆嚢癌での検討が現在進行中である。

一方で遺伝子治療として米国で臨床試験も行われているアデノウイルスベクターを用いた TNF- α 腫瘍内導入に着目し，消化器癌に対する抗腫瘍効果の検討を行っている。TNF- α のアポトーシス誘導効果は同時に活性化されてしまう NF- κ B によって制限されてしまう。膀胱癌に対しては，TNF- α 腫瘍内導入に NF- κ B 阻害剤であるメシル酸ナファモスタットを併用することで高い抗腫瘍効果を示すこと

が出来、塩酸ゲムシタピンと TNF- α 腫瘍内導入の併用療法においてもメシル酸ナファモスタット併用で NF- κ B が抑制され抗腫瘍効果が増強することを示すことが出来た。現在は肝細胞癌での検討を行っている。

V. 糖尿病における膵島生物学ならびに分子医学研究

前年度より行ってきた単離膵島の *in vitro* における観察法の開発については、マトリジェル包埋法による動物実験が終了し、これを論文として投稿した。

糖代謝疾患の分子医学的な研究としては、糖新生系異常の病態の解明を開始した。このためにまず、自然発症の低血糖症から糖新生系の異常；Fructose-1,6-bisphosphatase (FBP1) 欠損症の示唆される患者の病態解析と分子医学的な解析を行った。持続血糖モニタリング下に絶食試験を行い、低血糖の起こるタイミングにおける糖新生促進性のホルモンであるグルカゴンの反応性を分析した。さらにピルビン酸キナーゼ、PEPCK、FBP1 などの糖新生系酵素の遺伝子異常につき、解析を進めているところである。

VI. 漿液性卵巣癌における Gene Ontology および pathway 解析

今回われわれは日本人漿液性卵巣癌 260 症例を含む 1054 症例の漿液性卵巣癌の遺伝子発現プロファイルと比較し、Gene Ontology 解析を行った。遺伝子発現と予後との関連についてコックス比例ハザード解析を行い、無病増悪生存期間と有意な関連を示す 126 遺伝子を抽出した。pathway 解析を行い、免疫応答に関与する遺伝子の発現低下が予後不良因子であることを見いだした。特に IL6~IGF1 シグナル経路が進行漿液性卵巣癌患者の予後に関連している可能性が示唆された。

〔点検・評価〕

今年は比較的論文が多く発表された年であった。外科学講座より派遣されている大学院生が中心となって行われた「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」では基礎実験の結果をもとに臨床研究も行われた。以上の点は評価できた。今後もより多くの臨床応用可能な研究を行ってゆく所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshihara K, Tsunoda T, Shigemizu D, Fujiwara H, Hatae M, Fujiwara H, Masuzaki H, Katabuchi H, Kawakami Y, Okamoto A, Nogawa T, Matsumura N, Udagawa Y, Saito T, Itamochi H, Takano M, Miyagi E, Sudo T, Ushijima K, Iwase H, Seki H, Terao Y, Enomoto T, Mikami M, Akazawa K, Tsuda H, Moriya T, Tajima A, Inoue I, Tanaka K ; Japanese Serous Ovarian Cancer Study Group. High-risk ovarian cancer based on 126-gene expression signature is uniquely characterized by downregulation of antigen presentation pathway. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18(5) : 1374-85.
- 2) Ledermann JA, Marth C, Carey MS, Birrer M, Bowtell DD, Kaye S, McNeish I, Oza A, Scambia G, Rustin G, Stehman FB, Gershenson D, Thomas G, Berns E, Casado A, Ottevanger N, Hilpert F, Kim BG, Okamoto A, Bacon M, Kitchener H, Stuart GC ; Gynecologic Cancer InterGroup. Role of molecular agents and targeted therapy in clinical trials for women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21(4) : 763-70.
- 3) Hashimoto T, Yanaihara N, Okamoto A, Nikaido T, Saito M, Takakura S, Yasuda M, Sasaki H, Ochiai K, Tanaka T. Cyclin D1 predicts the prognosis of advanced serous ovarian cancer. *Exp Therap Med* 2011 ; 2(2) : 213-9.
- 4) Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, Mackay H, Huntsman DG ; Vancouver Ovarian Clear Cell Symposium Speakers. Clear cell carcinoma of the ovary : A report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121(2) : 407-15.
- 5) Anglesio MS, George J, Kulbe H, Friedlander ML, Rischin D, Lemech C, Power J, Coward J, Cowin PA, House CM, Chakravarty P, Gorringer KL, Campbell IG, Group AO, Okamoto A, Birrer MJ, Huntsman DG, Defazio A, Kalloger SE, Balkwill FR, Gilks B, Bowtell DD. IL6-STAT3-HIF signalling and therapeutic response to the angiogenesis inhibitor, sunitinib, in ovarian clear cell cancer. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17(8) : 2538-48.
- 6) Furukawa K, Ohashi T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Kobayashi H, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus vector-mediated tumor necrosis factor- α gene transfer and a NF- κ B inhibitor for pancreatic cancer in mice. *Cancer Lett* 2011 ; 306(1) : 92-8.

- 7) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Eto Y, Ida H, Hachimura S, Kobayashi H. Oral administration of recombinant human acid alpha-glucosidase reduces specific antibody formation against enzyme in mouse. *Mol Genet Metab* 2011; 103(1) : 98-100.
- 8) Shimada Y, Nishida H, Nishiyama Y, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome inhibitors improve the function of mutant lysosomal alpha-glucosidase in fibroblasts from Pompe disease patient carrying c.546G>T mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415(2) : 274-8.
- 9) Shimada Y, Kobayashi H, Kawagoe S, Aoki K, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Endoplasmic reticulum stress induces autophagy through activation of p38 MAPK in fibroblasts from Pompe disease patients carrying c.546 G>T mutation. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4) : 566-73.
- 10) Kawagoe S, Higuchi T, Meng XL, Shimada Y, Shimizu H, Hirayama R, Fukuda T, Chang H, Nakahata T, Fukada SI, Ida H, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells. *Mol Genet Metab* 2011; 104(1-2) : 123-8.
- 11) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Utsunomiya Y, Ohashi T, Hosoya T. Functional development of a transplanted embryonic kidney : effect of transplantation site. *J Nephrol* 2012; 25(1) : 50-5.
- 12) Fujiwara Y, Furukawa K, Haruki K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nafamostat mesilate can prevent adhesion, invasion and peritoneal dissemination of pancreatic cancer through nuclear factor kappa-B inhibition. *Cancer Lett* 2011; 18(5) : 731-9.
- 13) Yokoi T, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ishige N, Kitagawa T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Minimum requirement of donor cells to reduce the glycolipid storage following bone marrow transplantation in a murine model of Fabry disease. *J Gene Med* 2011; 13(5) : 262-8.
- 14) Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Perioperative change in peripheral blood monocyte count may predict prognosis in patients with colorectal liver metastasis after hepatic resection. *J Surg Oncol* 2012; 106(1) : 31-5. Epub 2012 Jan 9.
- 15) Fujiwara Y, Furukawa K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Combination paclitaxel and inhibitor of nuclear factor-kappa B activation improves therapeutic outcome for model mice with peritoneal dissemination of pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(4) : 600-7.
- 16) Nemoto M, Hiki Y, Shimada K, Nakai N, Fujimoto K, Inoue S, Sakurada N, Kaneko H, Sugita M, Okabe M, Sasaki T. Novel hormonal delivery method using the ink-jet technology : application to pulmonary insulin therapies. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(5) : 509-17.
- 17) Shimada K, Tachibana T, Fujimoto K, Sasaki T, Okabe M. Temporal and spatial cellular distribution of neural crest derivatives and alpha cells during islet development. *Acta Histochem Cytochem* 2012; 45(1) : 65-75.
- 18) 比企能人, 佐々木敬, 嶋田耕育, 藤本 啓, 根本昌実, 宇都宮一典. マトリゲル基底膜マトリックスを用いたマウス単離膵島の移植法と生体内培養系の確立. *慈恵医大誌* 2012 : 127(2) : 49-61.

II. 総 説

- 1) 矢内原臨, 平田幸広, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 【婦人科がんの Molecular Biology】細胞周期. *産と婦* 2011; 78(1) : 54-8.
- 2) 大橋十也. 【ライフスパンからみた小児科診療】Fabry 病. *小児内科* 2011; 43(9) : 1502-4.
- 3) 大橋十也. 臨床検査の意義と限界 尿酸, ビルビン酸. *小児内科* 2011; 43(5) : 945-9.
- 4) 大橋十也. 【最先端医療の進歩-臓器移植・再生医療・遺伝子治療】遺伝子治療の進歩 ライソゾーム蓄積症. *小児診療* 2012; 75(1) : 125-30.
- 5) 大橋十也. 【腎臓症候群 (第2版) 上-その他の腎臓疾患を含めて-】尿管輸送異常症 シスチン蓄積症. *日臨* 2012; 別冊腎臓症候群 (上) : 815-20.
- 6) 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* 2011; 43(3) : 592-4.

III. 学会発表

- 1) 若林太一, 田嶋朝子, 小林正久, 小林博司, 大橋十也, 井田博幸. 日本人における Gaucher 病 2 型 42 例の臨床的特徴遺伝子異常. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 東京, 8 月.
- 2) Ariga M, Kobayashi H, Shimada Y, Iizuka S, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Evaluation of autophagy using expression of LC3 protein in neonatal gene therapy of MPS VII mice by lentiviral vector. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Gene-

- va, Aug.
- 3) Shimada Y, Fukuda T, Nishiyama Y, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Characterization of ubiquitin-protein conjugates as a blood biomarker for detection of autophagic buildup in Pompe disease mouse. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Aug.
 - 4) Nishiyama Y, Shimada Y, Yokoi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Involvement of akt signaling pathway in autophagy induction in fibroblasts from infantile-onset Pompe disease patient. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Aug.
 - 5) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Ida H, Eto Y, Kobayashi H. Anti-CD3 antibody reduces antibody formation and prevents lethal hypersensitivity reaction in enzyme replacement therapy for Pompe disease in mouse. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Geneva, Aug.
 - 6) Ariga M, Kobayashi H, Iizuka S, Kaneshiro E, Shimizu H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Long term enzyme activities and gene expression in neonatal lentiviral gene therapy of MPS VII mice. 17th Annual Meeting Japan Society of Gene Therapy. Fukuoka, July.
 - 7) 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. 17th Annual Meeting Japan Society of Gene Therapy. Fukuoka, July.
 - 8) Yokoi T, Kobayashi H, Shimada Y, Eto Y, Ishige N, Kitagawa T, Otsu M, Nakauchi H, Ida H, Ohashi T. Chimerism of bone marrow reduces the glycolipid storage in Fabry disease mice. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting. Seattle, May.
 - 9) Kobayashi H, Ariga M, Shimada Y, Iizuka A, Yokoi T, Fukuda T, Iwamoto T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Lentiviral mediated neonatal gene therapy for Krabbe disease model mouse. American Society of Gene & Cell Therapy 14th Annual Meeting. Seattle, May.
 - 10) Ohashi T, Iizuka S, Shimada Y, Eto Y, Ida H, Kobayashi H. Anti-CD3 antibody reduces antibody formation and prevents lethal hypersensitivity reaction in enzyme replacement therapy for murine lysosomal storage diseases. 11th International Symposium on Lysosomal Storage Diseases. Madrid, Apr.
 - 11) Ohashi T. Limitation of ERT and BMT for lysosomal storage disease. 2011 Korean Lysosomal Storage Disease. Seoul, July.
 - 12) Furukawa K, Uwagawa T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Nuclear factor- κ B activity is related to tumor progression and prognosis of pancreatic cancer in a mouse model. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO2011 in Tokyo). Tokyo, Nov.
 - 13) Furukawa K, Ohashi T, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Yanaga K. Combination treatment using adenovirus vector-mediated tumor necrosis factor- α gene transfer and nafenostat mesilate by targeted inhibition of NF- κ B activation for pancreatic cancer in mice. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO2011 in Tokyo). Tokyo, Nov.
 - 14) Haruki K, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Enhanced anti-tumor effect of intra-peritoneal paclitaxel by nuclear factor- κ B inhibition for peritoneal dissemination of gastric cancer in mice. 97th Annual Clinical Congress American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
 - 15) Fujiwara Y, Haruki K, Furukawa K, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Reduced postoperative recurrence and improved survival of pancreatic cancer with peritoneal dissemination by inhibition of nuclear factor- κ B activation in mice. 97th Annual Clinical Congress American College of Surgeons. San Francisco, Oct.
 - 16) Fujiwara Y, Ohashi T, Haruki K, Furukawa K, Shimada Y, Iida T, Shiba H, Uwagawa T, Kobayashi H, Misawa T, Yanaga K. Enhancement of the anti-tumor effect of combination with human tumor necrosis factor- α (hTNF- α) gene delivery and gemcitabine by inhibition of NF- κ B for pancreatic cancer. 17th Annual Meeting Japan Society of Gene Therapy. Fukuoka, July.
 - 17) 嶋田洋太, 西田ひかる, 長尾 陸, 西山由梨佳, 小林博司, 衛藤義勝, 井田博幸, 大橋十也. プロテアソーム阻害剤を用いたポンペ病に対する新規シヤペロン療法の開発. 第53回日本先天代謝異常学会総会. 千葉, 11月.
 - 18) Fujimoto K, Sasaki T, Utsunomiya K, Dorn GW, Polonsky KS. PKCdelta induces pancreatic beta cell death in a nix-dependent manner. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions. San Diego, June. [Diabetes 2011 ; 60(Suppl.1) : A527]
 - 19) Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, Samukawa Y, Sakai

S. Watanabe T. TS-071, a Novel, potent and selective SGLT2 inhibitor, induced dose-related increase of urinary glucose excretion and showed good tolerability in Japanese healthy male subjects. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, San Diego, June. [Diabetes 2011 ; 60(Suppl1) : A313]

2) 比企能人, 藤本 啓, 根本昌実, 嶋田耕育, 佐々木敬. マトリゲル基底膜マトリックスを用いたマウス単離膵島の移植法と生体内培養系の確立. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 札幌. 5月.

IV. 著 書

- 1) 横井貴之. 第2章: 各論 D. ライソゾーム膜代謝異常症 5. ダノン病. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療研究センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 鈴木康之(岐阜大学)編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.237-8.
- 2) 西山由梨佳. 第2章: 各論 I. ライソゾーム病の特定疾患の申請法. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療研究センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 鈴木康之(岐阜大学)編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.263-4.
- 3) 嶋田洋太. 第1章: 総論 A. ライソゾーム病の基礎 8. オートファジーとライソゾーム病. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療研究センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 鈴木康之(岐阜大学)編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.32-4.
- 4) 小林博司. 第2章: 各論 A. 脂質代謝異常症 6. GM1 ガングリオシドーシス, モルキオ症候群 B型 (β -ガラクトシドーシス). 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療研究センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 鈴木康之(岐阜大学)編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.161-4.
- 5) 大橋十也. 第1章: 総論 D. ライソゾーム病の治療 10. 遺伝子治療. 衛藤義勝責任編集, 井田博幸, 遠藤文夫(熊本大学), 大橋十也, 奥山虎之(国立成育医療研究センター), 櫻庭 均(明治薬科大学), 鈴木康之(岐阜大学)編. ライソゾーム病: 最新の病態, 診断, 治療の進歩. 東京: 診断と治療社, 2011. p.123-6.

悪性腫瘍治療研究部

教授: 銭谷 幹男 消化器内科学, 肝臓病学
(兼任)

准教授: 本間 定 腫瘍免疫学

准教授: 小井戸薫雄 消化器内科学, がん免疫療法
(兼任)

講師: 赤崎 安晴 脳神経外科学, がん免疫療法
(兼任)

教育・研究概要

I. WT1 を標的とした進行膵癌に対するがんワクチン療法の第 I, II 相臨床試験

膵癌は極めて予後不良な悪性腫瘍であり, 有効な治療法の確立は急務と言える。本年度は WT1 ペプチドをバルスした樹状細胞療法の第 I 相臨床試験を柏病院消化器内科との共同研究で開始した。この臨床試験で用いられる WT1 ペプチドは HLA class I に結合して細胞傷害性 T 細胞に認識される抗原ペプチドと, MHC class II に結合してヘルパー T 細胞に認識される抗原ペプチドの 2 種類を使用しており, 内外でも初の試みであることからその臨床効果が期待される。また, WT1 ペプチドワクチンを使用した臨床試験は第 I 相臨床試験を完遂し, 現在研究結果の詳細な解析が進んでいる。治療関連有害事象はゲムシタピン単独療法と差がなく, 安全な治療法であることが実証された。また, 治療有効例に特徴的なくつかの免疫学的反応が見出され, 治療有効性を予見するためのバイオマーカーとなる可能性が示唆された。第 I 相試験に引き続き, ランダムイズドトリアルとしての WT1 ペプチドワクチン療法の第 II 相試験が開始され, 5 施設の参加した多施設共同研究となっており研究のスムーズな進展が予想される。

II. 術後グリオブラストーマ再発予防のための細胞融合ワクチンの臨床研究

悪性度の高い脳腫瘍であるグリオブラストーマも極めて予後不良な疾患である。われわれは患者由来の腫瘍細胞を抗原提示細胞である樹状細胞に融合させて作製した融合細胞ワクチンがグリオブラストーマに対して臨床的に有効性を示すことを報告してきた。化学療法剤テモゾロミドの登場によりグリオブラストーマの予後の改善が認められたが, その効果は未だ満足できるものではない。われわれは術後グリオブラストーマの再発予防を目的としてテモゾロ