慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	担癌生体免疫制御解除法の併用による消化器癌に対する新規免疫制御法の構築
Sub Title	Development of effective immunotherapy by combining methods to restore immunocompetence of cancer patients
Author	河上, 裕(KAWAKAMI, YUTAKA) 北川, 雄光(KITAGAWA, YUUKOU) 藤田, 知信(FUJITA, TOMONOBU) 桜井, 敏晴(SAKURAI, TOSHIHARU) 塚本, 信夫(TSUKAMOTO, NOBUO) 工藤, 千恵(KUDO, CHIE) 住本, 秀敏(SUMIMOTO, HIDETOSHI)
Publisher	
Publication year	2009
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2008.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、効果的な免疫療法の開発のために、消化器癌による免疫抑制の分子機構の解明と克服法の開発、および免疫療法の標的となるヒト消化器癌抗原の同定を試みた。その結果、発現と良好な予後との相関がみられ、免疫原性の高い腫瘍抗原が同定され、さらに、大腸癌シグナル異常による免疫抑制機構が明らかになり、in vitroおよび大腸癌マウスモデルで、シグナル阻害による免疫抑制の解除と免疫療法の効果増強の可能性が示された。
Notes	研究種目：基盤研究(B) 研究期間：2007～2008 課題番号：19390355 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19390355seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様式 C -19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2008
課題番号：19390355
研究課題名（和文）　担癌生体免疫制御解除法の併用による消化器癌に対する新規免疫制御法の構築
研究課題名（英文）　Development of effective immunotherapy by combining methods to restore immunocompetence of cancer patients

研究代表者
河上　裕　（KAWAKAMI YUTAKA）
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：50161287

研究成果の概要：　本研究では、効果的な免疫療法の開発のために、消化器癌による免疫抑制の分子機構の解明と克服法の開発、および免疫療法の標的となるヒト消化器癌抗原の同定を試みた。その結果、発現と良好な予後との相関がみられ、免疫原性の高い腫瘍抗原が同定され、さらに、大腸癌シグナル異常による免疫抑制機構が明らかになり、in vitro および大腸癌マウスモデルで、シグナル阻害による免疫抑制の解除と免疫療法の効果増強の可能性が示された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2007 年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2008 年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
年度			
年度			
年度			
総　計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学
キーワード：大腸癌、免疫療法、免疫抑制、樹状細胞、シグナル伝達阻害、上皮間葉転換

１．研究開始当初の背景

近年、ヒト腫瘍抗原の同定および免疫学の進歩により、癌に対する免疫療法の科学的な開発が可能になり、新しい免疫療法の臨床試験が試みられている。しかし、現在の能動免疫法（癌ワクチン）では、十分な治療効果が得られていない。一方、腫瘍反応性培養 T 細胞を投与する養子免疫療法で強力な抗腫瘍効果が得られたことは、同じ腫瘍抗原を標的としても、免疫制御法により抗腫瘍効果に大きな差があることを示した。我々は、同定したヒト腫瘍抗原を用いて、患者生体内抗腫瘍 T 細胞動態を定量的・定性的に解析することにより、癌の免疫学的拒絶に至る各過程での問題点を明らかにしてきたが、大きな問題として、癌細胞による免疫抑制が明らかになった。この問題の改善により、現在の能動免疫法の抗腫瘍効果を大幅に増強できる可能性がある。

我々は、悪性黒色腫では、癌細胞の遺伝子異常によるシグナル亢進が免疫抑制性分子(IL6, IL10, VEGF 等)の産生に関与し、RNA 干渉法や特異阻害剤を用いた亢進したシグナルの阻害により、複数の免疫抑制分子を同時に抑えることができ、このような免疫抑制機構の阻害法の併用により、能動

免疫法の治療効果の改善が期待できることを示した。同様に消化器癌においても、癌細胞の遺伝子異常による免疫抑制分子産生の分子基盤を解明することにより、免疫抑制解除のための標的を同定して、阻害剤（すでに臨床応用されている分子標的治療薬も存在する）を用いた免疫療法の効果増強が期待できる。

また、我々は各種ヒト腫瘍抗原を同定し、癌患者に免疫誘導を起こせることを明らかにし、共通抗原であっても、症例毎に免疫原性が異なること、症例毎に固有な腫瘍抗原は、比較的免疫原性が高く、抗原分子が癌細胞の増殖生存などに関与する場合は抗原消失が起こりにくく、免疫療法の標的として優れていることを明らかにしてきた。我々の研究成果は、個別化免疫療法の開発の可能性と、より適切な腫瘍抗原の同定の必要性を示している。

２．研究の目的

本研究では、癌免疫療法の開発において、世界的にも大きな課題になっているにも関わらず、その分子レベルでの解明がまだ十分でなく、その克服法の開発が期待されている癌細胞による免疫抑制機構の解明とその克服法の開発に取り組むとともに、消化器癌に対する免疫療法の標的としてのヒト腫瘍抗原の同定と効果的な免疫法の開発を行う。

癌免疫療法の開発においては，1) 腫瘍抗原の同定、2) 免疫回避機構の解明と克服法の開発、3) 免疫制御法の開発、 4) 臨床試験の実施評価が重要である。本研究では、特に、1) 分子生物学的・免疫学的手法を用いたヒト腫瘍抗原の単離同定と、患者検体を用いた機能・免疫解析による免疫療法の標的として適切な消化器癌抗原の選定、および 2)癌細胞が産生する新規免疫抑制分子や抑制機構の解明とその克服法の開発を中心に、癌免疫療法の改良に向けた基盤研究を遂行する。また、3）の免疫制御法の開発や、同定した抗原や免疫抑制分子を用いた診断法や分子標的治療の開発も適宜行う。

３．研究の方法

消化器癌抗原の同定のために、各種網羅的遺伝子解析技術（DNAChip，SAGE 法、RDA 法）や患者由来 IgG 抗体を用いた cDNA 発現クローニング法(SEREX 法)を用いて、新規腫瘍抗原を単離し、各種患者検体を用いて、発現や免疫原性解析を行うと同時に、その癌細胞悪性形質への関与を、我々が開発してきたレンチウイルス RNA 干渉法や siRNA などを用いて解明することにより、消化器癌免疫療法に使用可能な消化器癌抗原を同定する。この過程で、同定分子が分子標的治療の標的にもなる可能性や同定分子や特異抗体の診断への応用の可能性も検討する。

また、免疫抑制機構の解明とその克服のために、消化器癌で比較的高い頻度で認められる既知の遺伝子異常、特に MAPK 経路などのシグナル亢進による、IL10 などの免疫抑制分子の産生機構について明らかにする。*In vitro* で同定された免疫抑制機構解除の標的となり得る分子については、マウス腫瘍モデルを用いて、個体のレベルで癌細胞の免疫回避を起こすかどうかの確認と、特異的阻害剤や RNAi を用いた免疫抑制是正の可能性を検討する。個体レベルで良い標的が同定された場合は、マウス腫瘍モデルを用いて、免疫解除法を併用した免疫療法の効果増強効果を追究する。

免疫制御法の改良・開発として、我々が取り組んできた腫瘍抗原の免疫法の各種改良（樹状細胞の効果的な改変や腫瘍内投与法など）を試みる。最後に、これらの研究成果を統合して、新たな免疫療法の戦略を構築する。

４．研究成果

(1)ヒト消化器癌抗原の同定

1)SEREX 法による消化器癌抗原の同定

大腸癌患者血清 IgG 抗体を用いた大腸癌 cDNA ライブラリーを機能的にスクリーニングする DNA クローニング法(SEREX 法)により、患者で免疫原性を認める癌精巣抗原、S5、S6、S13 抗原を単離した。そのうち S6 抗原はマウス腫瘍モデルで、DNA 免疫により抗腫瘍効果が得られたので、免疫療法に臨床応用できる可能性がある。

2) Representative Differential Analysis 法による消化器癌抗原の同定

正常精巣組織を用いた Representative Differential Analysis による新規癌精巣抗原

の同定法により得られた CT4 抗原は、大腸癌、胃癌、食道癌、膵癌などの消化器癌でも高頻度に発現が認められ、血清特異 IgG 抗体も高頻度に検出され、消化器癌患者で免疫原性が強い癌精巣抗原であることが判明した。さらに、大腸癌で CT4 抗原発現が認められた症例では予後が良い傾向が示され、抗原の大腸癌細胞膜上での発現が樹状細胞を介した免疫誘導を促進する可能性が考えられた。本抗原では、HLA-A24 結合性 T 細胞エピトープを同定したので、今後、免疫療法への応用の可能性を検討する予定である。

(2)消化器癌における免疫回避・免疫抑制機構の解明とその克服法の開発

1)消化器癌が発現する免疫抑制分子の同定

大腸癌では、IL10 や VEGF など、膵癌では、TGF β, VEGF, IL6, PD-L1 などの免疫抑制分子を産生することが判明した。また、新規樹状細胞抑制分子として同定した I7 は、大腸癌や膵癌細胞株で IFN 刺激による誘導性発現あるいは恒常的な発現が認められ、消化器癌の免疫回避に関与する可能性が示唆された。

2) 消化器癌における上皮 -間葉転換（Epithelial mesenchymal transition: EMT）に伴う免疫抑制

ヒト大腸癌における免疫抑制機序の一つとして snail 誘導上皮 -間葉転換（EMT）においては、ヒト悪性黒色腫で認められたように、大腸癌でも、免疫抑制分子の発現上昇と、樹状細胞の機能不全や、免疫抑制性の制御性 T 細胞の誘導を起こすことが判明した。したがって、悪性黒色腫でみられたように、snail などの EMT 関連標的に対する治療法が免疫抑制の解除と転移の抑制につながる可能性が示された。

3)消化器癌で発現する免疫抑制分子産生の分子機構の解明

大腸癌では、RAS や BRAF 変異による MAPK シグナル亢進や APC 異常による Wnt シグナル亢進を、特異阻害剤や BRAF 特異 RNAi で阻害することにより、IL10 等の免疫抑制分子の産生を阻害できることを見いだした。

4)消化器癌マウスモデルによる個体レベルでの免疫抑制機構の解明と克服法の開発

シグナル阻害分子が個体レベルでの免疫抑制解除に有用であることを検討するために、MAPK シグナル亢進マウス大腸癌モデルを構築した。ERK1 と ERK2 の shRNA を連結したレンチウイルスで処理して MAPK シグナルを阻害したマウス大腸癌細胞株を用いて、マウス大腸癌モデルで、予防的あるいは治療的に免疫すると、大腸癌抗原に対する T 細胞応答の増強とともに、より強い抗腫瘍効果が得られ、大腸癌細胞における MAPK シグナルの阻害は、個体レベルでも、抗腫瘍免疫誘導の増強につながることが証明され、今後、大腸癌において MAPK 阻害薬の併用による免疫療法の効果増強の可能性が示唆された。

5)樹状細胞における免疫抑制の分子機構の解明と克服法の開発

消化器癌が産生する免疫抑制因子は、各種免疫細胞の機能不全や免疫抑制性細胞への転換をきたすので、上記の癌細胞の分子標的に対する治療法に加えて、免疫細胞側の分子標的に対する治療も考えられる。消化器癌が産生する VEGF や IL10 は、樹状細胞の STAT3 シグナルの活性化により樹状細胞の機能低下を引き起こす。STAT3 ノックアウトマウスから得た樹状細胞や アデノウイルス shRNA で STAT3 をノックダウンしたヒト単球由来樹状細胞は、癌細胞が産生する免疫抑制因子に抵抗性であることが判明した。さらに、STAT3 のノックダウンは、樹状細胞における IL12 などのサイトカインのネガティブフィードバック機構の阻害により、IL12 などの抗腫瘍サイトカインを持続的に高産生し、in vitro 抗原特異的 T 細胞誘導能も強いことが判明した。

そこで、STAT3 ノックアウトマウスから得た樹状細胞にマウス大腸癌抗原ペプチドを感作して、大腸癌皮下移植マウスに腫瘍内投与したところ、免疫抑制的な腫瘍内においても、STAT3 欠損樹状細胞は癌細胞が産生する免疫抑制因子に抵抗性で、強い抗腫瘍免疫誘導と抗腫瘍効果を示した。したがって、STAT3 シグナルを阻害した樹状細胞を用いた免疫療法の開発の可能性が示唆された。

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 12 件）

1. Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, Kawakami Y. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during EMT of cancer cell. Cancer Cell.16:195-206.2009 **査読有**
2. Matsumoto K, Kubo H, Murata H, Uhara H, Takata M, Shinichi Shibata S, Yasue S, Sakakibara A, Yasushi TomitaY, Toshiro Kageshita T, Kawakami Y, Mizuno M, Yoshida J and Saida T. A Pilot Study of Human Interferon β Gene Therapy for Patients with Advanced Melanoma by in vivo Transduction Using Cationic Liposomes. Jpn J Clin Oncol.38:849-856. 2008 **査読有**
3. Li Z, Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, Harada Y, Nakajima H, Masuda T, Fukuda Y, Kawakatsu M, Morimoto S, Katagiri T, Tatsumi N, Hosenn N, Shirakata T, Nishida S, Kawakami Y, Udaka K, Kawase I, Oji Y, Sugiyama H. Identification of a WT1 protein-derived peptide, WT1, as a HLA-A 0206-restricted, WT1-specific CTL epitope. Microbiol Immunol.52:551-558.2008 **査読有**
4. Ueda R, Kinoshita E, Ito R, Kawase T, Kawakami Y, Toda M. Induction of protective and therapeutic antitumor immunity by a DNA vaccine with a glioma antigen, SOX6. Int J Cancer. 122:2274-2279.2008 **査読有**
5. Ohta S, Ueda Y, Yaguchi M, Matsuzaki Y, Nakamura M, Toyama Y, Tanioka Y, Tamaoki N, Nomura T, Okano H, Kawakami Y, Toda M. Isolation and characterization of dendritic cells from common marmosets for preclinical studies on cell therapy.Immunol.123:566-574.2008 **査読有**
6. Kawakami Y, Fujita T, Kudo C, Sakurai T, Udagawa M, Yaguchi T, Hasegawa G, Hayashi E, Ueda Y, Iwata T, Wang Q, Okada S, Tsukamoto N, Matsuzaki Y, Sumimoto H. Dendritic cell based personalized immunotherapy based on cancer antigen research. Frontier in Bioscience. 13:1952-1958.2008 **査読有**
7. Sumimoto H, Kawakami Y. Lentiviral Vector-Mediated RNAi and it's use for Cancer Research. Future Oncology.3:655-664.2007 **査読有**
8. Hayashi E, Matsuzaki Y, Kurihara S, Hasegawa G, Fujita T, Yaguchi T, Kageshita T, Sano M, Kawakami Y. Identification of a novel cancer-testis antigen CRT2 frequently expressed in various cancers using representational differential analysis. Clin Cancer Res.13:6267-6274.2007 **査読有**
9. Yoshizawa S, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Fujita T, Kawakami Y, Hibi T. Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis and its carcinogenesis. Inflamm Bowel Dis.13: 865-873.2007 **査読有**
10. Ueda R, Yoshida K, Kawase T, Kawakami Y, Toda M. Preferential expression and frequent IgG responses of a tumor antigen, SOX5, in glioma patients. Int J Cancer.120:1704-1711.2007 **査読有**
11. Inozume T, Mitsui H, Okamoto T, Matsuzaki Y, Kawakami Y, Shibagaki N, Shimada S. Dendritic cells transduced with autoantigen FCRLA induce cytotoxic lymphocytes and vaccinate against murine B-cell lymphoma. J Invest Dermatol.127:2818-2822.2007 **査読有**
12. Kawakami Y, Fujita T, Kudo C, Sakurai T, Udagawa M, Hasegawa G, Ishida A, Kitagawa Y, Tanabe M, Saito M, Izumi Y, Kawamura M, Yaguchi T, Ueda Y, Hayashi E, Wang Q, Tsukamoto N, Matsuzaki Y, Sumimoto H, Takeuchi H, Tanikawa A, Handa M, Amagai M, Kobayashi K, Ikeda Y, Azuma I, and Kitajima M. Development of individualized immunotherapy based on the analysis on anti-tumor immune responses to the human tumor antigens identified using immunological and genetic methods. Gene Therapy .240-248.2007 **査読無**

〔学会発表〕（計 36 件）

1. **工藤千恵、河上裕**, **上皮-間葉転換期にある癌細胞から高産生される** IL-13 **を介した樹状細胞の機能阻害**, **第** 38 **回日本免疫学会**, **京都**,2008/12/1
2. **藤田知信、田邉稔、北川雄光、石田明、桜井敏晴、半田誠、北島政樹、河上裕**, **消化器癌に対する樹状細胞を腫瘍内投与による免疫療法の第Ⅰ相臨床試験**, **第** 38 **回日本免疫学会**, **京都**,2008/12/2
3. **谷口智憲、木藤健治、塚本信夫、桜井敏晴、藤田知信、持丸博史、丸山正太郎、里見良輔、井田陽介、住本秀敏、河上裕**, **癌細胞における** MAPK **シグナル亢進による腫瘍免疫逃避機構の解明**, **第** 38 **回日本免疫学会**, **京都**,2008/12/2
4. Kawakami Y, Application of tumor cryoablation in the development of cancer immunorherapy, **第** 35 **回日本低温医学会総会**, **東京**,2008/11/23

5. Kawakami Y, Molecular mechanisms for generation of immunosuppressive microenvironment by cancer cells., International Society for Biological Therapy of Cancer, CA(USA),2008/11/1
6. **塚本信夫、寺本華菜、岡田勉、大浪陽子、井田陽介、河上裕, 大腸癌新規診断マーカーとしての** KU-CR4 **の同定, 第** 67 **回日本癌学会, 名古屋**,2008/10/29
7. **工藤千恵、河上裕, 上皮-間葉転換期にある癌細胞が転移能獲得と共に誘導する免疫抑制ならびにその制御, 第** 67 **回日本癌学会, 名古屋**,2008/10/29
8. **山本隆介、由良昌大、河上裕、工藤千恵, 癌細胞の転移と抗腫瘍免疫回避に密接に関与する内因性レトロウィルス抗原の発現, 第** 67 **回日本癌学会, 名古屋**,2008/10/29
9. **河上裕、住本秀敏、工藤千恵、塚本信夫、藤田知信、桜井敏晴、谷口智憲、岩田知子、川村直, 培養樹状細胞を用いた免疫療法, 第** 67 **回日本癌学会, 名古屋**,2008/10/29
10. **河上裕**, Immunotherapy by intratumoral administration of dendritic cells following cryoablative tumor treatment, **第** 36 **回日本臨床免疫学会, 東京**,2008/10/17
11. Kawakami Y, Immunotherapy by intratumoral administration of BCG-CWS treated DC following cryoablative tumor pretreatment, 10th International Symposium on Dendritic Cells, **神戸**,2008/10/3
12. Kawakami Y, Tumor Immunotherapy, **国際シンポジウム生体の「事態」をめぐって「生命の維持、破綻と再生、免疫・移植・癌・感染・幹細胞」, 東京**,2008/9/20
13. **工藤千恵、竹内直志、河上裕**, Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during epithelial-mesenchymal transition of cancer cells, **第** 12 **回基盤的癌免疫研究会,埼玉**, 2008/7/3
14. **河上裕, より有効な細胞障害性** T **細胞誘導を目指して, 第** 32 **回日本リンパ学会総会, 東京**,2008/6/7
15. Kudo-Saito C, Shirako H, Kawakami Y, Immunosuppressive mechanisms induced by tumor cells during epithelial-mesenchymal transition leading to tumor metastasis, 99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, CA(USA),2008/4/14
16. Kawakami Y, Use of RNA interference for analysis of anti-cancer immune responses and development of immunotherapy, The Avison Biomedical Symposium, Seoul(Korea),2008/1/17
17. Kawakami Y, Hidetoshi Sumimoto, Chie Kudo, Tomonori Yaguchi, Molecular mechanisms for generation of immunosuppressive microenvironment by cancer cells, **第** 37 **回日本免疫学会総会, 東京**,2007/11/22
18. Ohkusu-Tsukada K, Ohta S, Kawakami Y, Masahiro Toda, **ホルマリン加工した** HSV **アジュバントのミエロイド・サプレッサー細胞の蓄積抑制による抗腫瘍効果, 第** 37 **回日本免疫学会総, 東京**,2007/11/22
19. Kudo C, Oike M, Kawakami Y, Induction of FoxP3(+)regulatory T cells by colon cancer cells during epithelial-mesenchymal transition, **第** 37 **回日本免疫学会総会,東京**, 2007/11/22
20. Takeuchi T, Kudo C, Kawakami Y, Possible mechanism of metastasis enhancement of tumors during epithelial-mesenchymal transition by mediating via immunosuppression involving regulatory T cells, **第** 37 **回日本免疫学会総会, 東京**,2007/11/22
21. Tsukamoto N, Okada S, Sasaki Y, Kawakami Y, **癌細胞における** immunoglobulin-like transcript 7 (ILT7)**リガンドの発現と免疫抑制, 第** 37 **回日本免疫学会総会, 東京**,2007/11/22
22. Sumimoto H, Takahashi T, Kawakami Y, Possible inhibition of TLR signaling by PI3K through preventing PIP2- associated TIRAP recruitment to plasma cell membrane in human dendritic cells, **第** 37 **回日本免疫学会総会, 東京**,2007/11/21
23. Kawakami Y, Immunotherapy by Intra-tumoral Administration of Dendritic Cells Following Cryoablative Tumor Treatment, 14thWorld congress of cryosurgery, International society of cryosurgery, Beijing(China),2007/11/5
24. **河上裕, がん免疫療法の現状と展望, 第** 12 **回北九州がんセミナー,福岡**,2007/11/2
25. **河上裕,がん免疫療法の臨床試験実施における諸問題, 第４５回日本癌治療学会, 京都**,2007/10/24
26. Kawakami Y, Fujita T, Kudo C, Udagawa M, Sakurai T, Ueda Y, Yaguchi T, Sumimoto H, Immunotherapy by intratumoral administration of dendritic cells, **第** 66 **回日本癌学会, 横浜**,2007/10/5
27. Kudo C, Shirako H, Oike M, Tsukamoto N, Kawakami Y, Immunosuppressive mechanisms induced by tumor cells during epithelial-mesenchymal transition, **第** 66 **回日本癌学会, 横浜**,2007/10/5
28. Fujita T, Hirao N, Okada T, Tsukamoto N, Okabayashi K, Kitagawa Y, Kitajima M, Kawakami Y, BORIS is a possible marker for poor prognosis with distant metastasis in patients with colorectal cancer, **第**66**回日本癌学会,横浜**, 2007/10/5
29. **河上裕, がんに対する免疫応答と免疫療法, 第** 28 **回日本炎症・再生医学会, 東**

京,2007/8/3

30. 谷口智憲、木藤健治、丸山正太郎、住本秀敏、河上裕, 癌シグナル伝達異常による癌免疫逃避機構の解析, 第 28 回日本炎症・再生医学会, 東京,2007/8/3
31. 塚本信夫、Okada S、佐々木雄亮、河上裕, Immunoglobulin-like transcript 7(ILT7)リガンドの癌細胞株における発現, 第 11 回基盤的癌免疫研究会, 東京,2007/7/11
32. Yoshizawa S, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Fujita T, Kawakami Y, Hibi T, Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis, 13th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo,2007/7/11
33. Iwata T, Sumimoto H, Mizuguchi H, Kawakami Y, Enhancement of Human Monocyte-Derived Dendritic Cell Functions by Adenovirus-Mediated RNA Interference of STAT-3, 第 13 回日本遺伝子治療学会, 名古屋,2007/6/29
34. Kawakami Y, Udagawa M , Kido K, Yaguchi T, Toda M, Kudo C, Sumimoto H, Immunotherapy and gene therapy using viral vectors, 第 13 回日本遺伝子治療学会, 名古屋,2007/6/28
35. 河上裕, テーラーメイド医療と免疫治療, 第 27 回日本医学会総会,大阪, 2007/4/8
36. 河上裕, 癌免疫療法：固形癌に対するT細胞・樹状細胞療法, 第 104 回日本内科学会総会, 大阪,2007/4/5

〔図書〕（計 1 件）

1. Sumimoto H, and Kawakami Y. The RNA silencing technology applied by lentiviral vectors in oncology, in “Lentivirus Gene Engineering Protocols book the second edition” Humana Press, Totowa, NJ. in press.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2 件）

名称：腫瘍細胞による免疫抑制の解除剤とそれを用いた抗腫瘍剤
発明者：工藤 千恵、河上 裕
権利者：慶應義塾
番号：PCT/JP2008/064987
出願年月日：2008/8/22
国内外の別：国内・外国

名称：がんの診断方法と治療方法
発明者：工藤 千恵、河上 裕
権利者：慶應義塾
番号：特願 2008 -239943
出願年月日：2008/9/18
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ　http:// web.sc.itc.keio.ac.jp/ admedres/ index-jp.html

６．研究組織

(1)研究代表者
河上　裕　(KAWAKAMI YUTAKA)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：50161287

(2)研究分担者
北川　雄光　(KITAGAWA YUUKOU)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：20204878

藤田　知信　(FUJITA TOMONOBU)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20199334

桜井　敏晴　(SAKURAI TOSHIHARU)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20101933

塚本　信夫　(TSUKAMOTO NOBUO)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20407117

工藤　千恵　(KUDO CHIE)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：90424126

住本　秀敏　(SUMIMOTO HIDETOSHI)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：00306838