

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野))

分担研究報告書

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 今井 浩三 東京大学医科学研究所附属病院・病院長

研究要旨：本研究では切除不能進行膵癌及び大腸癌に対する、新規ペプチドワクチン療法の開発を目的とし、その第 I 相試験及び前期第 II 相試験を行なう。平成 24 年度はその開始に向け、準備を釣田分担研究者とともにいった。具体的には、ペプチドワクチン療法に精通した、看護師、薬剤師、臨床心理士の配置、緩和医療科の新設といった病院内の体制整備、症例のリクルートの準備、ペプチドワクチン療法の啓発活動などを行った。その結果、臨床試験開始直前の準備段階は、ほぼ完了した。

共同研究者：谷口博昭¹、安井寛²
所属：東京大学医科学研究所・抗体・ワクチン治療寄付研究部門特任准教授¹、同・附属病院・抗体・ワクチンセンター特任講師²

A. 研究目的

切除不能進行膵癌及び大腸癌に対する、新規ペプチドワクチン療法の開発を目的とした。

B. 研究方法

切除不能進行膵癌及び大腸癌に対して、札幌医科大学第一病理学教室で開発された新規ペプチドワクチンである、survivin 2B ペプチド 及び OR7C1-A24 ペプチドの第 I 相試験及び前期第 II 相試験を行なう。

(倫理面への配慮) 当院の倫理委員会の規定に従い、実施計画書や患者説明文書等を作成中である。

C. 研究結果

1. 臨床試験

survivin 2B ペプチドワクチンの第 I 相試験が平成 24 年 8 月より札幌医科大学附属病院第 1 外科において開始された。この試験において、当院は効果安全評価委員会として参加した。試験は平成 25 年 6 月に終了予定であり、9 月からは切除不能進行膵癌に対する第 II 相試験を開始予定である。

OR7C1-A24 ペプチドワクチンは製剤調整中であつたため、分担研究としての臨床試験は行われなかった。平成 25 年度内の第 I

相臨床試験開始に向けて準備を進めている。

2. 病院内の体制強化

本臨床試験に対する体制の整備、強化を行った。具体的には、臨床試験担当医師の診療を補助するための消化器・腫瘍外科医師の新規採用、有害事象に対する迅速かつ適切な対応強化のための循環器内科医師の新規採用を行った。さらに、臨床試験と緩和医療に通じたスタッフで構成される多職種連携協働を中心とした緩和医療科を院内に新設し、癌性疼痛や精神不安により積極的に対応できるようにした。また、効率的に臨床試験を施行するために、抗体・ワクチンセンター専任の医師を新規採用した。

D. 考察

当院において臨床試験はまだ開始されていないが、札幌医科大学において第 I 相臨床試験は順調に進行しており、研究事業全体としては順調に進行していると考えられた。

E. 結論

当院での臨床試験開始に向け、その準備段階はすべて完了したと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki Y, **Imai K**, et al. Genomic vulnerability to global hypomethylation is a potential

- determinant of the clinicogenetic features of multiple myeloma. **Genome Med.** 4(12):101, 2012
2. Kato N, **Imai K**, et al. Cancer detection by ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 methylation in pancreatobiliary fluids. **World J Gastroenterol.** 19(11):1718-27, 2013
 3. Shimizu T, **Imai K**, et al. Methylation of a panel of microRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer. **Eur Urol.**, 2012, Epub ahead of print
 4. Sawada T, **Imai K**, et al. Association between genomic alterations and metastatic behavior of colorectal cancer identified by array-based comparative genomic hybridization. **Genes Chromosomes Cancer** 52(2):140-9, 2013
 5. Yuji K, **Imai K**, et al. Forecasting Japan's physician shortage in 2035 as the first full-fledged aged society. **PLoS ONE** 7(11): e50410, 2012
 6. Nishioka M, **Imai K**, et al. Possible involvement of Wnt11 in colorectal cancer progression. **Mol Carcinog.** 52(3): 207-17, 2013
 7. Maruyama R, **Imai K**, et al. Emerging links between epigenetic alterations and dysregulation of noncoding RNAs in cancer. **Tumor Biol.** 33(2): 277-285, 2012
 8. Yamamoto E, **Imai K**, et al. Molecular dissection of premalignant colorectal lesions reveals early onset of the CpG island methylator phenotype. **Am J Pathol.** 18: 1847-1861, 2012
 9. Yasui H, **Imai K**, et al. Model of translational cancer research in multiple myeloma. **Cancer Sci** 103:1907-1212, 2012
 10. Takamaru H, **Imai K**, et al. Aberrant methylation of RASGRF1 is associated with an epigenetic field defect and increased risk of gastric cancer. **Cancer Prev Res (Phila).** 5(10): 1203-12, 2012
 11. Niinuma T, **Imai K**, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. **Cancer Res** 72(5): 1126-1136, 2012
 12. Ohashi H, **Imai K**, et al. Insulin-like growth factor receptor expression is associated with aggressive phenotypes and has therapeutic activity in biliary tract cancers. **Cancer Sci** 103(2):252-261, 2012
 13. Yamamoto M, **Imai K**, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. **Mod Rheumatol.** 22(3):419-425, 2012
 14. Yamamoto M, **Imai K**, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. **Mod Rheumatol.** 22(3):414-418, 2012
 15. Yamamoto M, **Imai K**, et al. Adult-onset Still's disease in pregnancy **Mod Rheumatol.** 22(1):163-165, 2012.
 16. Liu Y, **Imai K**, et al. Heat stress activates ER stress signals which suppress the heat shock response, an effect occurring preferentially in the cortex in rats. **Mol Biol Rep** 39(4):3987-3993, 2012
 17. Shitani M, **Imai K**, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation identifies novel cancer-related genes in hepatocellular carcinoma. **Tumor Biol.** 33:1307-1317, 2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特許第5219818号：乳癌および卵巣癌の治療薬、検出方法ならびに検出用キット
(特許権者：今井浩三，平成25年3月25日)
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野))

分担研究報告書

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 釣田 義一郎 東京大学医科研病院外科 講師

研究要旨：本研究では切除不能進行大腸癌及び膵癌に対する、新規ペプチドワクチン療法の開発を目的とし、その第 I 相試験及び前期第 II 相試験を行なう。平成 24 年度は survivin 2B ペプチドワクチンの第 I 相試験が 8 月より札幌医大第 1 外科において開始され、この試験において医科研病院は効果安全評価委員会として参加した。また、本臨床試験に対する体制の整備、強化として新規医師採用、緩和医療講座の新設を行った。当院での臨床試験の開始準備はすべて完了した。

共同研究者：篠崎大¹、谷澤健太郎¹、安井寛²、水沼信之²、渡邊聡明³
所属：東京大学医科研病院・外科¹、同・抗体ワクチンセンター、癌研有明病院化学療法科³、東京大学腫瘍外科⁴

A. 研究目的

切除不能進行大腸癌及び膵癌に対する、新規ペプチドワクチン療法の開発を目的とした。

B. 研究方法

切除不能進行大腸癌及び膵癌に対して、札幌医科大学第一病理学教室で開発された新規ペプチドワクチンである、survivin 2B ペプチド及び OR7C1-A24 ペプチドの第 I 相試験及び前期第 II 相試験を行なう。

(倫理面への配慮) 医科研病院での臨床試験開始に備え、当院倫理委員会の規定に従い、実施計画書や患者説明文書等を作成中である。

C. 研究結果

1. 臨床試験

survivin 2B ペプチドワクチンの第 I 相試験が平成 24 年 8 月より札幌医科大学附属病院第 1 外科において開始された。この試験において、医科研病院は効果安全評価委員会として参加した。この試験は平成 25 年 6 月に終了予定であり、9 月からは第 II 相試験が開始予定である。

OR7C1-A24 ペプチドワクチンは製剤調整中であり平成 24 年度には臨床試験を行なうことができなかった。平成 25 年度内に第 I 相臨床試験開始を予定している。

2. 病院内の体制強化

本臨床試験に対する体制の整備、強化を行った。具体的には、臨床試験担当医師の診療を補助するための外科医師の新規採用、有害事象に対する迅速かつ適切な対応強化のための循環器内科医師の新規採用を行った。また、緩和医療講座を新設し、癌性疼痛や精神不安にも対応できるようにした。また、効率的に臨床試験を施行するために抗体ワクチンセンター専任の医師も新規採用した。

D. 考察

当院において臨床試験はまだ開始されていないが、札幌医科大学において第 I 相臨床試験は順調に進行しており、研究事業全体としては順調に進行していると考えられた。

E. 結論

当院での臨床試験開始に向け、その準備段階はすべて完了したと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hata K., Shinozaki M., Toyoshima O., Toyoshima A., Matsumoto S., Saisho T., Tsurita G. Impact of family history of gastric cancer on colorectal neoplasias in young Japanese. **Colorectal Dis.**, 15 (1) : 42-46, 2013.
- 篠崎大, 畑啓介, 釣田義一郎. 【炎症性腸疾患-病因解明と診断・治療の最新知

見-】炎症性腸疾患の癌化 炎症性腸疾患
に合併した小腸・大腸癌の特徴と外科治療.
日本臨床, 70 巻増刊 1 : 528-534, 2012

2. 学会発表

1. Tsurita G, Shinozaki M, Hata K. The
Therapeutic Strategy of the Stage IV Colorectal
Cancer. XXV Biennial Congress of the
International Society of University Colon &
Rectal Surgeons. Bologna. June 6, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野))

分担研究報告書

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

分担研究者 瀬谷 司 北海道大学大学院医学研究科 教授

分担研究者 松本 美佐子 北海道大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨 抗がんペプチドワクチン療法は高 QOL・低侵襲のすぐれた免疫療法だが免疫増強剤(アジュバント)によってがん抗原免疫応答を高めることが必須となる。本分担研究はサバイビン 2B ペプチド・蛋白の有効性を支持するアジュバント開発を担当し、臨床試験を支える。本年度はマウスで抗がん NK, CTL を起動し低副作用のアジュバントの確立を目指す。

A. 研究目的

札幌医大・病理学講座で同定されたヒトがん抗原の免疫応答をマウスモデル(移植がん)で解析する。特にがん幹細胞に発現する HLA-A24 拘束性の抗原ペプチド **survivin2B** または全長蛋白をアジュバントとともに HLA-A24 発現 Tg マウス(担がん)に移植し、CTL 誘導と抗がん活性を評価する。本年度は TLR3 特異的な(従って過剰なインターフェロン血症にならない) RNA アジュバントを創製し、CD8+ T 細胞(CTL) 誘導能を強力に惹起する DNA-RNA ハイブリッドのがん退縮効果を(EG7)マウスの系で査定した。

B. 研究方法

EG7 担がんの WT と各種 KO マウスに polyI:C または in vitro 転写産物の DNA/RNA キメラ分子(特許申請) 50 種類を s. c. して腫瘍退縮が著明なキメラ分子 dsRNA X を抽出した。投与マウスの血中サイトカインを測定し、脾臓から mDC, リンパ球を採取した。抗原刺激後に OT1 増殖と NK 活性を調べた。一方、KO マウスは MyD88^{-/-}, TICAM-1^{-/-}, IPS-1^{-/-}, IRF-3^{-/-}, IRF-7^{-/-}, IFNAR^{-/-} を用いた。これらを EG7 腫瘍の担がん実験と survivin2B の治療に用いた。Chip 解析も欠損マウスで行った。脾臓細胞の調整、NK 活性の測定、cross-priming 能の査定, 2B tetramer assay は既報に準じた。

(倫理面への配慮)

動物実験は北海道大学の実験動物指針に基づいて行った。

C. 研究結果

完全化学合成の DNA/RNA キメラ分子(dsRNA X と呼ぶ)が十分な活性を発揮することを確認してから大量合成を企画しており、今年度早期に完成を目指す。以下は in vitro 転写産物の査定成果である。

1. dsRNA X 投与マウスは急性期に NK 活性化を起動した。polyI:C と異なり、dsRNA X は全身性の cytokinemia を誘導しなかった。
2. 全身の cytokinemia の副作用が無い状態で dsRNA X は OVA に対する cross-priming を誘導した。NK 活性化と cross-priming 誘導能は mDC の TICAM-1 に依存し、MAVS は殆ど関与しなかった。
3. dsRNA X と OVA の投与マウス(EG7 担がん)は経時 6 日後以降に CD8+ OVA 特異的 CTL を増殖させた。OT1 を使った ex vivo 系でも dsRNA X 刺激後の脾臓 CD8+ DC が cross-priming を誘導すると判明した。CTL 誘導に CD8+ DC の TICAM-1 の関与が証明された。CTL 誘導には IRF-3 と IRF-7 が関与し、両方の KO で cross-priming は殆ど抑えられた。
4. Survivin2B のペプチドまたは 2B 配列をマウス survivin に組み込んだキメラ分子蛋白は CTL を誘導しなかった。2B 型ヒト survivin 蛋白のマウス投与で CD4 T は誘導したが、CD8T の誘導はまだ確認できてない。
5. TICAM-1 経路の cross-priming 誘導因子を siRNA とレンチベクターを使った過剰発現系で 2 つ同定した。これらの作用機構を検討している。

D. 考察

PolyI:C など RNA アジュバントは type I IFN と独立に CTL, NK 活性化を起動することが判明した。抗原を OVA から survivin2B ペプチド、survivin2B を含むマウス survivin キメラ蛋白に変えると CTL は誘導されなかった。ヒトの wild-type survivin2B 蛋白も CD4 T のみで CTL 誘導は現時点で確認できていない。抗原の選択が CTL 誘導に重要である。

これらのエフェクター誘導の根幹に TLR, RLR シグナルを始めとする樹状細胞・自然免疫のアジュバントが必須なことを本研究で確認した。

一般に polyI:C は毒性の問題が臨床への導入を阻んで来た。毒性の本体は cytokine storm である。本研究は dsRNA X を抽出することにより、毒性の問題を解決した。問題は GMP のために完全化学合成を目指す企画である。140merRNA の合成に長年挑戦し、漸く完成に至る。

dsRNAX はどの様に mDC に NK 活性化と cross-priming を誘導するかの分子機構は基礎研究で検討中の課題である。

dsRNA X アジュバントによる腫瘍退縮は NK 依存性, CTL 依存性のいずれの腫瘍でも起き、IFN 誘導はさらに抗腫瘍活性を上げる。治療効果は完全退縮を見るほどに高い。マウス mDC 成熟化の分子基盤の解明と抗腫瘍活性起動の分子機構を解明すること、化学合成の dsRNA X が動物試験で毒性がなく腫瘍退縮を起動すること、を次年度の課題とし、ヒトで十分にエフェクター誘導を起こすかを今後の検討課題とする。

E. 結論

TICAM-1 経路によって NK, CTL の起動を行うが副作用(cytokinemias)を起こさない新規合成 DNA/RNA キメラ分子を発明した。Survivin2B 抗原と組み合わせたが、現在まだ 2B 特異的 CTL は検出されず、マウス移植がんを退縮するに至っていない。ヒトへの適用は今後の検討課題である。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

a) 論文発表

Original articles

1. Abe, Y., K. Fujii, N. Nagata, O. Takeuchi, S. Akira, H. Oshiumi, M. Matsumoto, T. Seya, and S. Koike. 2012. Toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J. Virol.* 86: 185-194.

2. Shime H, M. Matsumoto, H. Oshiumi, S.

Tanaka, A. Nakane, Y. Iwakura, H. Tahara, N. Inoue, and T. Seya. 2012. TLR3/TICAM-1 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109: 2066-2071.

3. Azuma M., T. Ebihara, H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2012. Cross-presentation and antitumor CTL induced by soluble Ag + polyI:C largely depend on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c+/CD8a+ dendritic cells. *Oncol Immunol.* 1: 581-594.

4. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I. 2012. Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell.* 149: 1298-1313.

5. S. Yamazaki, S., A. Maruyama, K. Okada, M. Matsumoto, A. Morita, and T. Seya. 2012. Dendritic cells from oral cavity induce Foxp3⁺ regulatory T cells upon antigen stimulation. *PLoS ONE.* 7(12): e51665.

6. Toscano, F., Y. Estornes, F. Virard, A. Garcia-Cattaneo, A. Pierrot, B. Vanbervliet, M. Bonnin, M. J. Ciancanelli, S. Y. Zhang, K. Funami, T. Seya, M. Matsumoto, J. J. Pin, J. L. Casanova, T. Renno, and S. Lebecque. 2013. Cleaved/associated TLR3 represents the primary form of the signaling receptor. *J Immunol.* 190: 764-773.

7. Tatematsu, M., F. Nishikawa, T. Seya, and M. Matsumoto. 2013. TLR3 recognizes single-stranded RNA with incomplete stem structures. *Nat Commun.* (in press).

8. Enokizono, Y., H. Kumeta, K. Funami, M. Horiuchi, J. Sarmiento, K. Yamashita, D. Standley, M. Matsumoto, T. Seya, F. Inagaki. 2013. Structures and interface mapping of the Toll/Interleukin-1 receptor-domain-containing adaptor molecules involved in interferon signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* (in press).

9. Oshiumi, H., M. Miyashita, M. Matsumoto, and T. Seya. 2013. Riplet ubiquitin ligase plays a pivotal role in TRIM25-mediated RIG-I activation and is targeted by Hepatitis C Virus. *PLoS Pathog.* (in press).

Reviews

10. Oshiumi, H., M. Matsumoto, and T. Seya. 2012. Ubiquitin-mediated modulation of the cytoplasmic viral RNA sensor RIG-I. *J. Biochem. (Tokyo)* 151: 5-11.
11. Aly, H. H., K. Shimotohno, M. Hijikata, and T. Seya. 2012. In vitro models for the analysis of HCV life cycle. *Microbiol. Immunol.* 56: 1-9 (doi: 10.1111).
12. Seya T., H. Shime, and M. Matsumoto. 2012. TAMable tumor-associated macrophages in response to innate RNA sensing. *Oncolmunology*. 1: 1000-1001.
13. Seya, T., H. Shime, H. Takaki, H. Oshiumi, and M. Matsumoto. 2012. TLR3/TICAM-1 signaling in RIP3 tumor necroptosis. *Oncolmunology*. 1: 917-923.
14. Oshiumi, H., H. H. Aly, M. Azuma, M. Matsumoto, and T. Seya. 2013. Multi-step regulation of interferon induction by hepatitis C virus. *Arch Immunol Ther Exp.* (in press).
15. Seya, T., M. Azuma, and M. Matsumoto. 2013. Targeting TLR3 with no RIG-I/MDA5 activation is effective in immunotherapy for cancer. *Exp Opn Ther Targets.* (in press).

b) 学会発表
省略

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野)) 分担研究報告書

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 杉田 修 北海道大学探索医療教育研究センター 教授

研究要旨

HTRにプロジェクトマネージャー (PM) を置き、サバイビンを臨床応用するため GCP、GLP および治験薬 GMP (以下これらを規範と略称する) など遵守しながら医師主導治験を実施するための準備を行った。プロジェクト全体の進捗管理を厳格に行うとともに、医薬品製造・品質、非臨床安全性 (毒性)、臨床試験管理・実施、臨床試験デザイン・生物統計、薬事規制、データマネジメントなどの各専門家が、研究者、臨床医師および CRC 等と密接に連携し、治験薬製造・品質管理体制の整備、非臨床安全性評価 (毒性)、治験実施計画策定・実施支援、薬事対応等の種々の支援業務を実施し、第 1 相臨床試験の開始に至った。

A. 研究目的

北海道臨床開発機構 (HTR) は、北海道公立大学法人札幌医科大学が実施する「難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発」の促進を図り、ペプチドワクチンを医薬品として可能な限り早期に臨床現場に導入するため、GCP、GLP、GMP を遵守しながら医師主導治験を実施できるように橋渡し研究支援推進拠点として多面的な支援を行うことを目的とする。

B. 研究方法

(1) 自ら治験を実施する者が行うべき業務の支援業務

1) プロジェクトマネジメント

第 1 相試験を平成 24 年 8 月に開始するため、非臨床試験、治験薬製造、症例登録、データマネジメント等の担当者と連携し、進捗を管理する。承認申請までの全体計画を立案し、平成 24 年度に実施すべきことを遂行する。

2) 非臨床安全性 (毒性) 評価に関する支援

平成 23 年度に実施した医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事戦略相談の結果に基づき計画されたイヌ間欠投与毒性試験 (GLP 試験) について、受託試験機関の試験責任者との協議により毒性試験実施計画を策定する。ま

た試験実施後、最終報告書草案のレビューを行い安全性評価の支援を行う。

3) 薬事対応支援 (薬事戦略相談支援)

PMDA 薬事戦略相談室との折衝窓口として PMDA 側と研究者側の連絡・調整を行い、事前面談、対面助言日程の決定、相談内容・論点の整理、相談資料の作成支援 (一部分担作成、全体取りまとめ)、相談記録のレビューなどを行う。

また、治験開始に際して、治験計画届のための書類および添付資料の作成を支援する。

4) 治験製剤の供給に関する支援

治験を実施するに際し、製剤、製造、品質評価および治験薬 GMP 体制の構築等を支援する。

5) 治験調整事務局支援

治験が円滑に遂行できるための実施体制の構築、治験実施計画書等の作成、周知、保管等の支援を行う。

症例が適切に評価されるように、進行中のあらゆる事態への対応・助言等を行う。

(2) 登録事務局業務

HTR-SOPに従い、症例登録計画書、登録担当者指名書、割り付け表、症例登録進捗表などの関連書類を作成する。運用開始前にテストランを実施したうえで、症例登録を開始する。

(3) データマネジメント業務

治験実施計画書におけるデータマネジメント関連部分の作成支援、症例報告書の見本作成を、治験責任医師・治験調整医師等と行っていく。

データマネジメント計画書第を作成し、症例報告書を受領・入庫・データレビューを行う。症例報告書の疑義事項については、データ照会票を発行し、確実な評価に反映していく。

(4) 統計解析業務

治験実施計画書の統計解析関連部分の立案、全体との整合性をレビューする。治験実施計画書に従い、統計解析計画書を作成する。

【倫理面への配慮】

安全性試験は国の定期査察でA評価された動物実験施設に依頼するなど動物愛護面での配慮を行った。治験薬製造および品質評価は治験薬GMPへ準拠していることを確認したうえで実施した。製剤の保管、出荷など品質面では札幌医科大学の品質保証責任者が所定の手続きに則り文書で記録および許可を行い治験に供した。臨床試験関係の業務にはGCPなどの研究規範に則り試験計画および手順書類を立案・作成した。

治験の開始および進行に関しこれら各種の規範に準拠して体制整備を進めた。

C. 研究結果

(1) 自ら治験を実施する者が行うべき業務の支援業務

- ・非臨床試験、治験薬製造、症例登録、データマネジメント等の担当者と連携し、遅延なく第1相試験を開始することができた。
- ・原疾患の悪化等で脱落する被験者が多く、予定症例数を確保するため、試験期間を延長したが、間もなく予定症例数を確保する見込みである。
- ・第1相試験が終了次第、速やかに第2相試験を開始することができるように、第1相試験の進捗管理と並行し、第2相の試験デザインを検討した。また、第2相試験の後に実施する治験は企業治験を予定しており、提携予定企業と秘密保持契約を締結した。

- ・非臨床安全性（毒性）評価はイヌ間欠投与毒性試験の結果を基に第1相試験における用量設定の妥当性を確認できた。

- ・薬事戦略相談に関しては、第1相臨床試験計画について、用量設定の妥当性、試験デザインの妥当性等に関して事前面談（1回）の後、対面助言を受けた結果、ほぼ、計画通りの考え方でPMDA側の了承が得られ、その結果をもって第1相試験実施計画を確定した。さらに、第2相試験実施計画について事前面談を行ない、平成25年度に対面助言を受ける予定である。

- ・第1相臨床試験の治験届は平成24年7月18日付でPMDAに受理され、その後のPMDAからの照会事項に速やかに回答した結果、30日後の8月17日から症例登録が可能となり、平成25年3月末現在、試験実施中である。

- ・治験薬の供給に関して治験薬GMPに準じて手順書類を整備した。GMP体制下に無菌製剤を供給する体制を構築して治験の進捗を支援した。

- ・原薬(Survivin-2B)は委託製造(GMP)した標品を使用し、原薬の暫定規格を設定した。製剤は1mg/mL、3mg/mLの二種類の濃度とし、試験結果を参考に暫定規格を設定した。製剤は凍結して保存することとした。

- ・品質評価および製剤の安定性試験はGMP下で分析できる外部機関に委託し、製剤の有効期間などの設定の指標とした。

- ・製剤はGMP下で無菌的に製造するための規定類、各種手順書類、GMP組織体制の整備を支援した。また、製剤製造担当者へのGMP教育も企画した。また品質評価に関して必要な打ち合わせを随時実施し、確実に進捗を支援した。また製造場所、品質評価に関わるデータの監査を実施した。出荷許可された製剤は使用時まで凍結保存(-80℃)した。

- ・治験を行うために必要とされるプレイヤーとその役割を明確にし、既存の体制で不足しているところはアウトソーシングし、体制を構築した。また必要とされる標準業務手順書を整備した。治験実施計画書等の作成を支援し、必要に応じて改訂を行った。関係者が最新の情報を共有できるようにクラウドサービスを活用し、周知、保管を行った。

治験調整事務局会議を開催し、症例の進捗状況の管理、被験者リクルート体制の強化、治験実施計画書の解釈の徹底等

を行い、遅延なくかつ確実に治験が終了できるように努めた。

(2) 登録事務局業務

登録担当者指名書、割り付け表、症例登録進捗表などの関連書類を作成し、平成24年8月23日に登録運用のテストを行った。平成24年9月3日に症例登録計画書第1.0版を作成し、登録受付を開始した。登録計画書には、無作為化割付の手順を規定した。

平成24年9月19日に、一例目の症例登録票を受領し、適格性の確認を行ったところ、適格と判断されたため症例登録確認書の発行および送付を実施した。その後、20例登録し、6例の中止にて、症例登録進捗表の更新を継続中である。

(3) データマネジメント業務

治験実施計画書におけるデータマネジメント関連部分の作成を支援した。症例報告書の見本を作成し、治験責任医師・治験調整医師の助言を受けて改訂を行った。症例報告書の記載要領を作成し、CRC・モニターなどの関係者へ周知した。

平成24年9月7日にデータマネジメント計画書第1.0版を作成した。平成25年3月5日に一例目の症例報告書を受領・入庫した。データ修正に関連した資料として有害事象報告及びモニタリング報告書を受領し、データの目視によるデータレビューを行い、データマネジメント業務を開始した。記載内容について疑義があった部分については、モニターに対してデータ照会票を発行した。平成25年3月末現在、データマネジメント業務を継続中である。

(4) 統計解析業務

治験実施計画書の作成にあたり、統計解析関連部分の立案、全体との整合性のレビューを行った。

統計解析計画書については、2012年6月28日に第1.0版を作成、2013年2月17日に第1.1版に改訂した。試験の進捗の関係からデータ解析については、次年度以降に実施することとなった。

D. 考察

今回は医師主導治験を開始するとともに、以後の治験をフォローするという意味で研究とは異なった実務を担当した。アカデミアでの治験を開始するために治験薬GMP、GLP、GCPなどの研究規範

に則り、治験開始に向けて体制づくりから準備に着手した。すべての準備は研究規範に則ったものであり、被験者の安全性の確保という面から具体的な業務を進めることが出来た。

E. 結論

研究者、臨床医師およびCRC等と密接に連携し、治験薬製造・品質管理体制の整備、非臨床安全性評価（毒性）、治験実施計画策定・実施支援、薬事対応等の種々の支援業務を各種規範に準拠して実施し、予定したスケジュールで第1相臨床試験が開始できた。

その後の臨床試験のサポートは現在も継続している。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

3. その他

1. 2012.08.08（札幌）

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 第1回シーズン開発進捗会議

「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」
演者：札幌医科大学医学部 病理学第一講座 鳥越俊彦 准教授

2. 2013.01.09（札幌）

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 第2回シーズン開発進捗会議

「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」
演者：北海道臨床開発機構 TR企画管理部 林宏至 特任講師

3. 2013.01.31（札幌）

第6回オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム（北海道臨床開発機構主催）

「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」
演者：札幌医科大学医学部 病理学第一講座 鳥越俊彦 准教授

4. 「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」、鳥越俊彦、2013、14-17、第6回オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム報告書

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (佐藤 昇志・鳥越 俊彦)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kutomi G, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwarra T, Kukita K, Ohmura T, Shima H, Takamaru T, Satomi F, Suzuki Y, <u>Torigoe T</u> , <u>Sato N</u> , Hirata K.	Human Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1- α (hERO1- α) is a Novel Predictor for Poor Prognosis of Breast Cancer.	Cancer Sci.		doi: 10.1111/cas .12177. [Epub ahead of print]	2013
Yamada R, Takahashi A, <u>Torigoe T</u> , Morita R, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Watarai K, Kondo T, Hirohashi Y, <u>Sato N</u> .	Preferential expression of cancer/testis genes in cancer stem-like cells: proposal of a novel sub-category, cancer/testis/stem gene.	Tissue Antigens.	81	428-434	2013
Nishida, S., Hirohashi, Y., <u>Torigoe, T.</u> , Inoue, R. Kitamura, H., Tanaka, T., Takahashi, A., Asanima, H., Masumori, N., Tsukamoto, T. and <u>Sato N.</u>	Prostate cancer stem-like cells/cancer-initiating cells have an autocrine system of hepatocyte growth factor. Selected paper in "In this issue" of the Journal	Cancer Sci.	104	431-436	2013
Kiriyama, K., Hirohashi, Y., <u>Torigoe, T.</u> , Kubo, T., Tamura, Y., Kanaseki, T., Takahashi, A., Nakazawa, E., Saka, E., Ragnarsson, C., Natatsugawa, M., Inoda, S., Asanima, H., Takasu, H., Hasegawa, T., Yasoshima, T, Hirata, K., <u>Sato, N.</u>	Expression and function of FERMT genes in colon carcinoma cells.	Anticancer Res.	33	167-173	2013
Kitamura, H., <u>Torigoe, T.</u> , Hirohashi, Y., Asanima, H., Inoue, R., Nishida, S., Tanaka, T., Masumori, M., <u>Sato, N</u> and Tsukamoto, T.	Nuclear, but not cytoplasmic, localization of survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma.	Virchows Arch.	462	101-107	2013
Kameshima H, Tsuruma T, Kutomi G, Shima H, Iwayama Y, Kimura Y, Imamura M, <u>Torigoe T</u> , Takahashi A, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, <u>Sato N</u> , Hirata K.	Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients	Cancer Sci	104	124-129	2013

Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kondo T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, <u>Torigoe T, Sato N.</u>	DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers.	Exp. Mol. Pathol.	94	322-327	2013
Kitamura H, <u>Torigoe T,</u> Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Fukuta F, Masumori N, <u>Sato N,</u> Tsukamoto T.	Prognostic impact of the expression of ALDH1 and SOX2 in urothelial cancer of the upper urinary tract.	Mod Pathol.	26	117-124	2013
Ara S, Kikuchi T, Matsumiya H, Kojima T, Kubo T, Ye RC, Sato A, Kon S, Honma T, Asakura K, Hasegawa T, Himi T, <u>Sato N,</u> Ichimiya S.	Sorting nexin 5 of a new diagnostic marker of papillary thyroid carcinoma regulates Caspase-2.	Cancer science	103	1356-1362	2012
Yasuda K, Hirohashi Y, <u>Torigoe T.</u>	Breast cancer stem cells	Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine	70 Suppl 7	76-83	2012
Galon J, Pages F, Marincola FM, Angell HK, <u>Sato N, Torigoe T,</u> et al.	Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force.	Journal of translational medicine	10	205	2012
Hirohashi Y, <u>Torigoe T,</u> Inoda S, Morita R, Kochin V, <u>Sato N.</u>	Cytotoxic T lymphocytes: Sniping cancer stem cells.	Oncoimmunology	1	124-126	2012
Ishii-Osai Y, Yamashita T, Tamura Y, <u>Sato N,</u> Ito A, Honda H, Wakamatsu K, Ito S, Nakayama E, Okura M, Jimbow K.	N-propionyl-4-S-cysteaminylphenol induces apoptosis in B16F1 cells and mediates tumor-specific T-cell immune responses in a mouse melanoma model.	Journal of dermatological science	67	51-60	2012
Kawaguchi S, Tsukahara T, Ida K, Kimura S, Murase M, Kano M, Emori M, Nagoya S, Kaya M, <u>Torigoe T,</u> Ueda E, Takahashi A, Ishii T, Tatezaki S, Toguchida J, Tsuchiya H, Osanai T, Sugita T, Sugiura H, Ieguchi M, Ihara K, Hamada K, Kakizaki H, Morii T, Yasuda T, Tanizawa T, Ogose A, Yabe H, Yamashita T, <u>Sato N, Wada T.</u>	SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients with synovial sarcoma: a study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group.	Cancer science	103	1625-1630	2012

Kukita K, Tamura Y, Oku-ya K, Saito K, Kutomi G, Sato N, Hirata K.	Human endoplasmic reticulum oxidoreductin 1-like alpha regulates immune response of cancer cells via modulation of major histocompatibility complex class I expression and oxidation.	Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy	39	1800-1802	2012
Matsuki K, Tanabe A, Hongo A, Sugawara F, Sakaguchi K, Takahashi N, Sato N, Sahara H.	Anti-angiogenesis effect of 3'-sulfoquinovosyl-1'-monoacylglycerol via upregulation of thrombospondin 1.	Cancer science	103	1546-1552	2012
Matsuzaki J, Torigoe T, Hirohashi Y, Kamiguchi K, Tamura Y, Tsukahara T, Kubo T, Takahashi A, Nakazawa E, Saka E, Yasuda K, Takahashi S, Sato N.	ECRG4 is a negative regulator of caspase-8-mediated apoptosis in human T-leukemia cells.	Carcinogenesis	33	996-1003	2012
Michifuri Y, Hirohashi Y, Torigoe T, Miyazaki A, Kobayashi J, Sasaki T, Fujino J, Asanuma H, Tamura Y, Nakamori K, Hasegawa T, Hiratsuka H, Sato N. 62; 2012.	High expression of ALDH1 and SOX2 diffuse staining pattern of oral squamous cell carcinomas correlates to lymph node metastasis.	Pathology international	62	684-689	2012
Mizuuchi M, Hirohashi Y, Torigoe T, Kuroda T, Yasuda K, Shimizu Y, Saito T, Sato N.	Novel oligomannose liposome-DNA complex DNA vaccination efficiently evokes anti-HPV E6 and E7 CTL responses.	Experimental and molecular pathology	92	185-190	2012
Mori T, Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Tamura Y, Takahashi A, Kochin V, Fujii R, Kondo T, Greene MI, Hara I, Sato N.	Efficiency of G2/M-related tumor-associated antigen-targeting cancer immunotherapy depends on antigen expression in the cancer stem-like population.	Experimental and molecular pathology	92	27-32	2012
Morita R, Hirohashi Y, Sato N.	Depletion of Tregs in vivo: a promising approach to enhance antitumor immunity without autoimmunity.	Immunotherapy	4	1103-1105	2012
Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Kitamura H, Takahashi A, Masumori N, Tsukamoto T, Sato N.	Gene expression profiles of prostate cancer stem cells isolated by aldehyde dehydrogenase activity assay.	The Journal of urology	188	294-299	2012
Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Takahashi A, Tamura Y, Mori T, Kanaseki T, Kamiguchi K, Asanuma H, Morita R, Sokolovskaya A, Matsuzaki J, Yamada R, Fujii R, Kampinga HH, Kondo T, Hasegawa T, Hara I, Sato N.	HSP DNAJB8 controls tumor-initiating ability in renal cancer stem-like cells.	Cancer research	72	2844-2854	2012

Takahashi A, Torigoe T, Tamura Y, Kanaseki T, Tsukahara T, Sasaki Y, Kameshima H, Tsuruma T, Hirata K, Tokino T, Hirohashi Y, Sato N.	Heat shock enhances the expression of cytotoxic granule proteins and augments the activities of tumor-associated antigen-specific cytotoxic T lymphocytes.	Cell stress & chaperones	17	757-763	2012
Tamura Y, Saito K, Sato N.	Heat shock protein inhibitor for molecular targeting therapy.	Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine	70 Suppl 8	135-139	2012
Tamura Y, Torigoe T, Kukita K, Saito K, Okuya K, Kutomi G, Hirata K, Sato N.	Heat-shock proteins as endogenous ligands building a bridge between innate and adaptive immunity.	Immunotherapy	4	841-852	2012
Tamura Y, Torigoe T, Kutomi G, Hirata K, Sato N.	New paradigm for intrinsic function of heat shock proteins as endogenous ligands in inflammation and innate immunity.	Current molecular medicine	12	1198-1206	2012
Torigoe T, Asanuma H, Nakazawa E, Tamura Y, Hirohashi Y, Yamamoto E, Kanaseki T, Hasegawa T, Sato N.	Establishment of a monoclonal anti-pan HLA class I antibody suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue: unusually high frequency of down-regulation in breast cancer tissues.	Pathology international	62	303-308	2012
Tsukahara T, Takasawa A, Murata M, Okumura K, Nakayama M, Sato N, Hasegawa T.	NK/T-cell lymphoma of bilateral adrenal glands in a patient with pyothorax.	Diagnostic pathology	7	114	2012

雑誌 (平田 公一)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kameshima H, Tsuruma T, Kutomi G, Shima H, Iwayama Y, Kimura Y, Imamura M, Torigoe T, Takahashi A, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sato N, Hirata K.	Immunotherapeutic benefit of IFN α in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients.	Cancer Sci.	104	124-129	2013
Inoda S, Hirohashi Y, Torigoe T, Morita R, Takahashi A, Asanuma H, Nakatsugawa M, Nishizawa S, Tamura Y, Tsuruma T, Terui T, Kondo T, Ishitani K, Hasegawa T, Hirata K, Sato N.	Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells.	Am J Pathol.	178	1805-1813	2011
平田公一、九富五郎、奥谷浩一、亀島秀和、鶴間哲弘、齋藤慶太、久木田和晴、鳥越俊彦、佐藤昇志	4. 癌ワクチン・免疫療法の実際と展望.	北海道医報 道医シリーズ: 臨時創刊号		13-23	2011

雑誌 (今井 浩三)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aoki Y, <u>Imai K</u> , et al.	Genomic vulnerability to global hypomethylation is a potential determinant of the clinicogenetic features of multiple myeloma	Genome Med.	4(12)	101	2012
Kato N, <u>Imai K</u> , et al.	Cancer detection by ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 methylation in pancreatobiliary fluids.	World J Gastroenterol.	19(11)	1718-27	2013
Shimizu T, <u>Imai K</u> , et al.	Methylation of a panel of microRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer.	Eur Urol	-	-	2012 Epub ahead of print
Sawada T, <u>Imai K</u> , et al.	Association between genomic alterations and metastatic behavior of colorectal cancer identified by array-based comparative genomic hybridization.	Genes Chromosomes Cancer	52(2)	140-9	2013
Yuji K, <u>Imai K</u> , et al.	Forecasting Japan's physician shortage in 2035 as the first full-fledged aged society.	PLoS ONE	7(11)	e50410	2012
Nishioka M, <u>Imai K</u> , et al.	Possible involvement of Wnt11 in colorectal cancer progression.	Mol Carcinog.	52(3)	207-17	2013
Maruyama R, <u>Imai K</u> , et al.	Emerging links between epigenetic alterations and dysregulation of noncoding RNAs in cancer.	Tumor Biol.	33(2)	277-285	2012
Yamamoto E, <u>Imai K</u> , et al.	Molecular dissection of premalignant colorectal lesions reveals early onset of the CpG island methylator phenotype.	Am J Pathol.	181	1847-1861	2012
Yasui H, <u>Imai K</u> , et al.	Model of translational cancer research in multiple myeloma.	Cancer Sci	103	1907-1212	2012
Takamaru H, <u>Imai K</u> , et al.	Aberrant methylation of RASGRF1 is associated with an epigenetic field defect and increased risk of gastric cancer.	Cancer Prev Res (Phila).	5(10)	1203-12	2012
Niinuma T, <u>Imai K</u> , et al.	Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors.	Cancer Res	72(5)	1126-1136	2012
Ohashi H, <u>Imai K</u> , et al.	Insulin-like growth factor receptor expression is associated with aggressive phenotypes and has therapeutic activity in biliary tract cancers.	Cancer Sci	103(2)	252-261	2012
Yamamoto M, <u>Imai K</u> , et al.	Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases.	Mod Rheumatol	22(3)	419-425	2012
Yamamoto M, <u>Imai K</u> , et al.	Risk of malignancies in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	22(3)	414-418	2012
Yamamoto M, <u>Imai K</u> , et al.	Adult-onset Still's disease in pregnancy	Mod Rheumatol	22(1)	163-165	2012.
Liu Y, <u>Imai K</u> , et al.	Heat stress activates ER stress signals which suppress the heat shock response, an effect occurring preferentially in the cortex in rats.	Mol Biol Rep	39(4)	3987-3993	2012
Shitani M, <u>Imai K</u> , et al.	Genome-wide analysis of DNA methylation identifies novel cancer-related genes in hepatocellular carcinoma.	Tumor Biol.	33	1307-1317	2012

雑誌 (釣田 義一郎)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hata K Shinozaki M Toyoshima O Toyoshima A Matsumoto S Saisho T Tsurita G	Impact of family history of gastric cancer on colorectal neoplasias in young Japanese	Colorectal Dis.	15 (1)	42-6	2013
篠崎 大 畑 啓介 釣田 義一郎	【炎症性腸疾患-病因解明と診断・治療の最新知見・】 炎症性腸疾患の癌化 炎症性腸疾患に合併した小腸・大腸癌の特徴と外科治療	日本臨床	70 巻 増刊 1	528-34	2012

雑誌 (瀬谷 司・松本 美佐子)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Enokizono, Y., H. Kumeta, K. Funami, M. Horiuchi, J. Sarmiento, K. Yamashita, D. Standley, <u>T. Seya</u> , <u>M. Matsumoto</u> , F. Inagaki	Structures and interface mapping of the Toll/Interleukin-1 receptor domain-containing adaptor molecules involved in interferon signaling.	<i>Proc Natl Acad Sci USA.</i>	in press		2013
Oshiumi, H., M. Miyashita, <u>M. Matsumoto</u> , and <u>T. Seya</u>	Riplet ubiquitin ligase plays a pivotal role in TRIM25-mediated RIG-I activation and is targeted by Hepatitis C Virus.	<i>PLoS Pathog.</i>	in press		2013
Tatematsu, M., F. Nishikawa, <u>T. Seya</u> , <u>M. Matsumoto</u> .	Toll-like receptor 3 recognizes single-stranded RNA with incomplete stem structures.	<i>Nat Commun.</i>	in press		2013
<u>Seya, T., M. Azuma</u> , and <u>M. Matsumoto</u> .	Targeting TLR3 with no RIG-I/MDA5 activation is effective in immunotherapy for cancer.	<i>Exp. Opin. Target. Therap.</i>	17(5)	533-544	2013
Oshiumi, H., K. Funami, H. H. Aly, <u>M. Matsumoto</u> , <u>T. Seya</u> .	Multi-step regulation of interferon induction by hepatitis C virus.	<i>Arch. Immunol. Therap. Exp.</i>	61	127-138	2013
Toscano, F., Y. Estornes, F. Virard, A. Garcia-Cattaneo, A. Pierrot, B. Vanbervliet, K. Funami, <u>T. Seya</u> , <u>M. Matsumoto</u> , J. J. Pin, T. Renno, S. and Lebecque, K.	Cleavage of TLR3 by cathepsins generates two fragments that remain associated to form a functional receptor.	<i>J. Immunol.</i>	190	764-773	2013
<u>Seya T</u> , Shime H, Takaki H, Azuma M, Oshiumi H, <u>Matsumoto M</u> .	TLR3/TICAM-1 signaling in tumor cell RIP3-dependent necroptosis.	<i>Oncoimmunol.</i>	1	917-923	2012
<u>Seya T</u> , Shime H, <u>Matsumoto M</u> .	TAMable tumor-associated macrophages in response to innate RNA sensing.	<i>Oncoimmunol.</i>	1	1000-1001	2012
Oshiumi, H., <u>M. Matsumoto</u> , and <u>T. Seya</u> .	Ubiquitin-mediated modulation of the cytoplasmic viral RNA sensor RIG-I. (review)	<i>J. Biochem. (Tokyo).</i>	151	5-11	2012
Aly, H. H., K. Shimotohno, M. Hijikata, <u>T. Seya</u> .	In vitro models for analysis of the hepatitis C virus life cycle.	<i>Microbiol. Immunol.</i>	56(1)	1-9	2012
Yamazaki, S., A. Maruyama, K. Okada, <u>M. Matsumoto</u> , A. Morita, <u>T. Seya</u> .	Dendritic cells from oral cavity induce Foxp3+ regulatory T cells upon antigen stimulation.	<i>PLoS ONE</i>	7(12)	e51665	2012
Shime H, <u>M. Matsumoto</u> , H. Oshiumi, S. Tanaka, A. Nakane, Y. Iwakura, H. Tahara, N. Inoue, and <u>T. Seya</u> .	TLR3/TICAM-1 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors.	<i>Proc Natl Acad Sci USA.</i>	109	2066-2071	2012
Abe, Y., K. Fujii, N. Nagata, O. Takeuchi, S. Akira, H. Oshiumi, <u>M. Matsumoto</u> , <u>T. Seya</u> , and S. Koike.	Toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice.	<i>J. Virol.</i>	86	185-194	2012

Azuma M., T. Ebihara, H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya.	Cross-presentation and antitumor CTL induced by soluble Ag + polyI:C largely depend on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c+/CD8a+ dendritic cells.	<i>OncoImmuno l.</i>	1	581-592	2012
Hazeki, K., Y. Kametani, H. Murakami, M. Uehara, K. Nigorokawa, S. Takasuga, T. Sasaki, M. Matsumoto, T. Seya, and O. Hazeki.	Phosphoinositide 3-kinase<gamma> controls the intracellular localization of CpG to limit DNA-PKcs-dependent IL-10 production in macrophages.	<i>PLoS ONE.</i>	6(10)	e26836	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷