

D. 考察

治験が順調に開始されたので今後症例の登録を行う。

E. 結論

治験が順調に開始されたので今後症例の登録を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

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

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する
IMF-001 の多施設共同無作為化比較試験における統計解析

五島直樹、(独) 産業技術総合研究所、主任研究員

研究要旨：転移・再発固形腫瘍例に対する化学療法を始めとする薬物治療の限界を改善するため、宿主の免疫反応を利用する免疫的治療が注目されている。近年、Tリンパ球に認識される腫瘍抗原が多数同定されてきているが、これら同定抗原を免疫源とする「癌ワクチン」が有望な特異的癌免疫療法の一つとして期待されている。これまでに癌ワクチン投与後に抗原特異的免疫反応が患者体内で誘導され、また低頻度ながら腫瘍縮小反応がみられることが挙げられる。癌ワクチン投与後の免疫反応として、免疫源に対する抗体産生だけでなく種々の抗体産生が誘導されることが報告されている。本研究では、癌ワクチン投与後に生じる体内での免疫反応をプロファイリングし、対象群と比較することによって治験研究の補助的データとする。

A. 研究目的

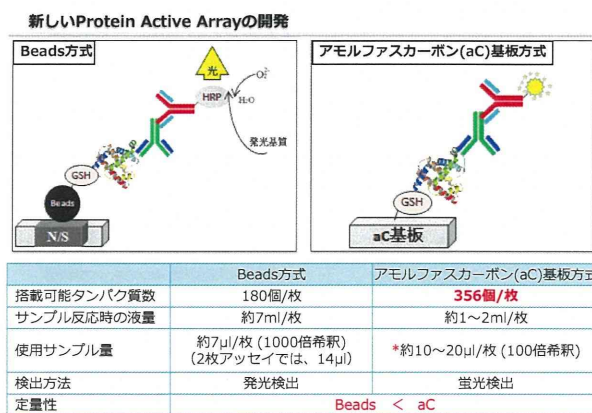
根治切除術後食道癌患者に対するがんワクチン (NY-ESO-1) 投与前、投与後の免疫応答の変化を、血清中の抗体の変化として捉え、経時的に抗体プロファイリングを行う。癌ワクチンが直接的に誘導する抗体および細胞破壊による抗原拡散によって2次的に誘導される抗体をプロファイリングし、癌ワクチンの治療効果と関連付けることによって治験研究の補助的データとする。

B. 研究方法

我々が開発した世界最大のヒトタンパク質発現リソース (HuPEX) から cancer /testis antigen (CTA: 癌と精巣のみに

発現する遺伝子群) の 240 種を選択し、コムギ無細胞タンパク質合成系で合成する。タンパク質のアレイ化は、従来から開発していた Beads 方式と新規開発のアモルファスカーボン (aC) 基板方式によって行った (図 1 参照)。

図 1



*検出感度をより高くするため、サンプルは100倍希釈で使用。

どちらのアレイ化方法も、タンパク質の高次構造を維持し、ネイティブなタンパク質を基板上に整列化する我々オリジナルのものである。プロテインアレイの評価として、傍腫瘍性神経疾患患者の血清をテストサンプルとして使用し、血清中に含まれている自己抗体の解析結果を指標に行う（(独)産業技術総合研究所の倫理委員会で承認を得ている。）

（倫理面への配慮）

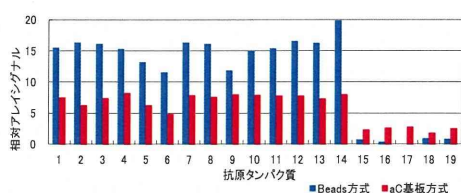
（独）産業技術総合研究所のヒト由来資料実験申請書を提出し、倫理委員会で承認を得ている。また、医師主導治験におけるプロテインアレイ測定機関に対する治験前監査を実施を実施した。治験における検査実施に必要な組織や手順書等は整備されていることを確認した。

C. 研究結果

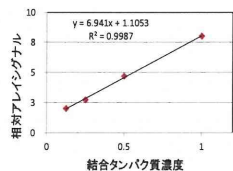
傍腫瘍性神経疾患患者の血清を使用し、血清中の自己抗体のプロファイリングを、Beads 方式と aC 基板方式によって作製したプロテインアレイを使用して検出を行った（図 2 参照）。

図 2

癌患者血清での検出比較：数値定量化



aC基板方式での検量線



これまで、Beads方式では発光で検出しているため数値での定量化が難しかったが、aC基板方式は蛍光で検出していることから、数値での定量化がBeads方式よりも容易に行うことができる。

がんワクチン投与による自己抗体の変化をより詳細に調べることが可能。

Beads 方式のアレイは 240 種の CTA タンパク質に対して 14 種のタンパク質に対する自己抗体を検出した。一方、aC 基板方式のアレイは 19 種のタンパク質に対する自己抗体を検出した。また、aC 基板方式のアレイは、基板上のタンパク質量と比例してアレイシグナルが得られた。

D. 考察

Beads 方式のアレイは 1 基板あたり 180 種のタンパク質を搭載しており、aC 基板方式は 356 種のタンパク質を搭載可能であり、今後さらに高密度にタンパク質をアレイ化可能である。また、Beads 方式のアレイは基板表面に Beads を固定するために浅いディンプルがあり、完全に平板の aC 基板方式に比べて基板全体を満たすためのプローブ溶液の液量は 1/7 となる。したがって同量の血清を使用しても、Beads 方式よりも aC 基板方式のほうが高濃度のプローブ溶液で反応させることが可能であり、検出感度の点で有利になる。図 2 で示すように、弱い抗体シグナルの検出には、Beads 方式よりも aC 基板方式のほうが有利であることがわかる。さらに aC 基板方式は基板のカーボン素材の特徴により自家蛍光がほとんどなく、蛍光検出において高感度検出が可能であり、測定の定量性も非常に良い。

E. 結論

疾患患者の血清中の自己抗体プロファイリングを行う方法として、高いシグナルを示す抗体検出には、Beads 方式と aC 基板方式は共に良い結果であるが、低い

シグナルの抗体検出には aC 基板方式が有効である。また、結果には示していないが aC 基板方式では弱いシグナルの検出の再現性も非常に高い結果を示した。したがって、本治験での血清中の自己抗体プロファイリングには aC 基板方式が適していると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tadashi Yamamoto, Keiichi Nakayama, Hisashi Hirano, Takeshi Tomonaga, Yasushi Ishihama, Tetsushi Yamada, Tadashi Kondo, Yoshio Kodera, Yuichi Sato, Norie Araki, Hiroshi Mamitsuka, and Naoki Goshima: Integrated View of the Human Chromosome X-centric Proteome Project. *J. Proteome Res.*, 12, 58–61, (2013)
- 2) Takeshi Chujo, Takayuki Ohira, Yuriko Sakaguchi, Naoki Goshima, Nobuo Nomura, Asuteka Nagao and Tsutomu Suzuki: LRPPRC/SLIRP suppresses PNPase-mediated mRNA decay and promotes polyadenylation in human mitochondria. *Nucleic Acids Res.*, 40(16), 8033–47. (2012)
- 3) Makoto Kobayashi, Toshihide Matsumoto, Shinichiro Ryuge, Kengo Yanagita, Ryo Nagashio, Yoshitaka Kawakami, Naoki Goshima, Shi-Xu Jiang, Makoto Saegusa, Akira Iyoda, Yukitoshi Satoh, Noriyuki Masuda, Yuichi Sato.: CAXII Is a Sero-Diagnostic Marker for Lung Cancer. *PLoS ONE*, Vol. 7 (3), e33952 (2012)
- 4) Saito, M., Kato, Y., Ito, E., Fujimoto, J., Ishikawa, K., Doi, A., Kumazawa, K., Matsui, A., Takebe, S., Ishida, T., Azuma, S., Mochizuki, H., Kawamura, Y. Yanagisawa, Y., Honma, R., Imai, J., Ohbayashi, H., Goshima, N., Semba, S., Watanabe, S. : Expression screening of 17q12–21 amplicon reveals GRB7 as an ERBB2-dependent oncogene. *FEBS Letters*, 586(12), 1708–14 (2012)
- 5) Takao Naganuma, Shinichi Nakagawa, Akie Tanigawa, Yasunori F Sasaki, Naoki Goshima, and Tetsuro Hirose : Alternative 3' -end processing of long noncoding RNA initiates construction of nuclear paraspeckles. *EMBOJ.* 31, 4020 - 4034 (2012)
- 6) Okabayashi K, Fujita T, Miyazaki J, Okada T, Iwata T, Hirao N, Noji S, Tsukamoto N, Goshima N, Hasegawa H, Takeuchi H, Ueda M, Kitagawa Y, Kawakami Y. Cancer-testis antigen BORIS is a novel prognostic marker for patients with esophageal cancer. *Cancer Sci.* 103(9), 1617–24. (2012)
- 7) Keisuke Okita, Tatsuya Yamakawa, Yasuko Matsumura, Yoshiko Sato, Naoki Amano, Akira Watanabe, Naoki Goshima, and Shinya Yamanaka : An Efficient Non-viral Method to Generate Integration-Free Human iPS Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells. *Stem Cells* (in press)

2. 学会発表

- 1) Takao Isogai, Ai Wakamatsu, Tadakazu Yamauchi, and Naoki Goshima: FLJ Human Full-length cDNAs and the Use for Analyzing the Interactions between Drugs and Proteins .:WDD-2011: BIT' s 2nd World DNA and Genome Day , April 25-30, 2011, Dalian, China
- 2) Naoki Goshima: Construction of Human in vitro Proteome and its Application. PepTalk2013, Jan. 22, 2013. Palm Springs, CA, US
- 3) 五島直樹: In vitro proteome analysis by using genome-wide human proteome expression resources (HUPEX) ワークショップ 第35回日本分子生物学会年会 Dec. 12, 2012 福岡
- 4) 山川達也、五島直樹、山中伸弥: The screening for new factors involved in cellular reprogramming within a human cDNA library. 第35回日本分子生物学会年会 Dec. 11, 2012 福岡
- G. 知的所有権の出願・取得状況
1. 特許取得
- 出願日: 2012/11/21
- 出願番号: PCT/JP2012/080133
- 発明の名称: プロテインタグ、タグ化タンパク及びタンパク精製方法
- 発明者: 五島直樹、森正敏、福田枝里子
2. 実用新案登録
- 該当なし
3. その他
- 該当なし

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

臨床試験での利用を目的とした、NY-ESO-1 免疫組織化学の検討

佐藤永一 東京医科大学 人体病理学講座 講師

研究要旨：「CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 II 相臨床試験」で、候補症例の切除検体を用いて、NY-ESO-1 発現を免疫組織化学で検出した。2名の病理医が一次判定を行い、判定が一致しない場合にさらに1名の病理医による二次判定を行う体制で評価を行った。14例の評価を行ったうち、一次判定で評価が一致する症例はなく、判定体制に問題はないと考えた。ただし強い背景染色のため、再染色を行った症例が3例あった。より安定し、背景染色を抑制できる染色法を開発する必要が示唆された。

A. 研究目的

ホルマリン固定・パラフィン包埋された食道癌の切除検体で、NY-ESO-1 の発現を免疫組織化学によって検出する。

B. 研究方法

「CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第II相臨床試験」で、術前療法後に根治切除術が施行された食道癌14例について、ホルマリン固定・パラフィン包埋された切除検体を用いて、免疫組織化学により NY-ESO-1 の発現の有無を評価した。染色には自動染色装置(ベンタナ ベンチマーク：ロシュダイアグノスティック株式会社)を用いた。

抗原発現の有無を2名の病理医による一次判定で評価し、判定が一致しない場合、さ

らに1名の病理医が二次判定を行って評価を決定するものとした。

(倫理面への配慮)

本研究に用いられた検体は、標準操作手順書にしたがい、識別コードによって匿名化されている。

C. 研究結果

結果判定について、2名の病理医による判定は常に一致し、第三の病理医による判定が必要となることはなかった。

14例のうち3例では、背景染色が強く判定が困難と評価された。これらについては再染色を行ったところ背景染色が抑えられ、再染色標本によって判定がなされた。

D. 考察

食道癌での NY-ESO-1 抗原発現の有無を評価するには、評価する病理医間での不一致はほとんどないものと考えられた。ただし自動染色装置を用いた染色では時に背景染色が強調される場合があることが見いだされた。おそらに参加する施設間での、固定時間や固定方法などの標本処理過程の違いが染色結果に影響を与えたものと想定される。

今回の検討範囲では再染色によって背景染色は抑制されたが、自動染色装置に依存しない染色法を含め、背景染色を抑制するための変法を開発する必要がある。

E. 結論

背景染色を抑制するために、染色プロトコルの再検討が必要と考えられる。判定体制について、現行体制に問題はないと考える。

F. 研究発表

該当事項なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当事項なし

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

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同
無作為化比較試験(第 II 相臨床試験)

毛利靖彦 三重大学医学部附属病院 消化管外科、准教授

研究要旨: 根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行ない、無病生存期間および安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する、医師主導治験を開始した。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

根治術後の NY-ESO-1 抗原発現陽性症例に対して IMF-001 の反復皮下投与を行い、IMF-001 非投与群を対照として、無病生存期間 (DFS) 及び安全性、さらに NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を多施設共同無作為化比較試験として実施する。

(倫理面への配慮)

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守し実施する。

C. 研究結果

今年度は、順調に医師主導治験を開始した。適応となる食道癌 4 症例に対し、術前治療および手術を施行し、一次登録した。

D. 考察

4 症例を登録した。2 例はリンパ節転移陰性、1 例は NY-ESO-1 抗原陰性の為 2 次登録に至らなかった。

E. 結論

今後も症例集積に努める

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 大井正貴、北嶋貴仁、石野義人、安田裕美、森本雄貴、田中光司、毛利靖彦、楠正人 「高齢者食道癌に対する胸腔鏡下食道切除術」 第66回日本食道学会学術集会
- 2) 田中光司、毛利靖彦、大井正貴、森本雄貴、安田裕美、石野義人、北嶋貴仁、問山裕二、井上靖浩、楠正人 「化学放射線療法後の遺残食道癌細胞における抗癌剤感受性遺伝子発現」 第66回日本食道学会学術集会

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

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

がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究

山田 知美 三重大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨：がんワクチンの効果を正しく評価するためには、試験デザインの工夫と臨床的効果観察の遅延を考慮した統計解析手法を確立する必要がある。平成 23 年度に引き続き情報収集を行い、理論およびシミュレーションの両面から検討を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、がんワクチンの効果を正しく検証するための統計学の問題点を解決することである。

がんワクチンはその作用機序から、再発や生命予後に関して抗がん剤同様の解析手法を用いることはできず、がんワクチン開発に適した統計解析手法を確立する必要がある。

B. 研究方法

比例ハザード性が成り立たない場合およびワクチン関連の試験について情報収集を行い、モデルの改良案を探索する。また、第 I 相試験で集積したデータを用いてシミュレーションを行い、候補となった統計モデルの妥当性を比較検討する。

「根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する IMF-001 の多施設共同無作為化比較試験(第 II 相臨床試験)」では Simon の選択デザインを採用したので、改良モデルは主解析には用いないが、データ固定前までに最適なモデルを決定する。

(倫理面への配慮)

第 I 相試験のデータを用いるが、データに個人情報に含まれない。

C. 研究結果

情報収集の結果、①免疫応答作動までの時間を境とした 2 段階モデル、②Harrington-Fleming 法、③ランドマーク解

析、④Boag モデル等の適用可能性が見出された。第 I 相試験のデータに基づくシミュレーションでは、各手法の特性や傾向は掴めたが、最適な手法の特定には至っていない。

D. 考察

候補に挙げた解析手法には一長一短があり、適用にはさらなる工夫が必要である。

E. 結論

最も効率よくがんワクチンの効果を評価できると考えられる試験デザインと、がんワクチンの評価に適用可能な統計手法についての検討を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishimura A, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Kato K, Yamada T, Uchida A and Sudo A: Prevalence and characteristics of unilateral knee osteoarthritis in a community sample of elderly Japanese: do fractures around the knee affect the pathogenesis of unilateral knee osteoarthritis? J Orthop Sci 17, 556-561, 2012.

2) Tanemura A, Mizuno S, Wada H, Yamada T, Nobori T and Isaji S: Donor Age Affects Liver Regeneration during Early Period in the Graft Liver and

Late Period in the Remnant Liver after Living Donor Liver Transplantation. World J Surg 36, 1102-1111, 2012.

3) Hirano K, Wagner K, Mark P, Gabel R, Furlani D, Li W, Vollmar B, Yamada T, Steinhoff G and Ma N: Erythropoietin attenuates the sequels of ischemic spinal cord injury with enhanced recruitment of CD34 (+) cells in mice. J Cell Mol Med 16 (8), 1792-1802, 2012.

- 2. 学会発表
なし
- G. 知的所有権の出願・取得状況
 - 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

研究課題名：根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する
IMF-001 の多施設共同無作為化比較試験 (第Ⅱ相臨床試験)

研究分担者 大津 敦 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター センター長

研究要旨：根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間 (disease free survival : DFS) 及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間 (overall survival : OS) を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を計画し、研究を継続している。平成24年6月より登録が開始され、目標症例数は70例 (IMF-001投与群35例、非投与群35例) である。本試験は候補患者に対して術前化学療法の実施前に試験の参加に対する一次同意を取得し、根治切除後に選択基準に合致し除外基準に抵触しないことを確認した上で二次同意を取得、試験に登録、IMF-001投与群と非投与群のいずれかに割り当てられる。平成25年2月7日現在、全施設で2例の新規症例登録 (一次同意 50例) があり、当院からは1例の二次同意 (一次同意 11例) が登録された。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間 (disease free survival : DFS) 及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間 (overall survival : OS) を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

多施設共同研究としてプロトコル作成、共通プロトコルでの症例集積および試験治療を実施している。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言に則った試験実施計画書に基づいて計画され、参加全施設の倫理審査の承認と患者本人からの文書での同意を得てから登録を行う。また、個人情報等の保護も十分に配慮して試験を遂行する。

C. 研究結果

本試験は、平成24年6月より登録が開始。平成25年2月7日現在、全施設で2例の新規症例登録 (一次同意 50例) があり、当院からは1例 (一次同意 11例) が登録された。

当院で一次同意が得られた11例中、根治切除が終了し、二次同意登録の判断可能な症例は2例であり、1例は選択基準が合致せず、1例に二次同意が得られ登録された。

これまでのところ当院から登録された症例および全症例で重篤な有害事象は見られていない。

D. 考察

再発のリスクが高い根治術後の食道癌症例に対してIMF-001の反復投与による有効性及び安全性が評価されれば、食道癌の治療成績の向上をもたされることが期待される。

E. 結論

根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間 (disease free survival : DFS) 及び安全

性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間（overall survival：OS）を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施しており、平成25年2月7日までに2例が登録された。目標症例数の達成まで試験を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakajima Y, Zenda S, Minashi K, Yano T, Tahara M, Doi T, Onozawa M, Nihei K, Fujii S, Ohtsu A. Non-surgical approach to small cell carcinoma of the esophagus: does this rare disease have the same tumor behavior as SCLC? Int J Clin Oncol 17:610-5, 2012.

2) Yoda Y, Yano T, Kaneko K, Tsuruta S, Oono Y, Kojima T, Minashi K, Ikematsu H, Ohtsu A. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer. Surg Endosc. 26:2877-83,

2012.

2. 学会発表

1) 宮本 英明, 小島 隆嗣, 矢野 友規, 全田 貞幹, 布施 望, 吉野 孝之, 土井 俊彦, 金子 和弘, 秋元 哲夫, 大津 敦 臨床病期 I 期食道癌に対する予防照射を加えた根治的化学放射線療法の治療成績 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪 2012年。

2) 鳩貝 健, 矢野 友規, 小島 隆嗣, 依田 雄介, 柳下 淳, 大野 康寛, 池松 弘朗, 金子 和弘, 大津 敦 当院における食道癌の根治的化学放射線療法後の局所遺残・再発病変に対する光線力学療法の長期予後の検討 第66回日本食道学会学術集会 長野 2012年。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
五島直樹	アレイを用いた自己抗体解析	津本 浩平	新機能抗体 開発ハンドブ ック	(株)エヌ・ ティー・ エス	日本	2012	437-442

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagai K., Ochi T., Fujiwara H., An J., Shirakata T., Mineno J., Kuzushima K., <u>Shiku H.</u> , Melenhorst JJ., Gostick E., Price DA., Ishii E., Yasukawa M.	Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity.	Blood	119	368-376	2012
Noguchi T., Kato T., Wang L., Maeda Y., Ikeda H., Sato E., Knuth A., Gnjjatic S., Ritter G., Sakaguchi S., Old LJ., <u>Shiku H.</u> , Nishikawa H.	Intracellular Tumor-Associated Antigens Represent Effective Targets for Passive Immunotherapy.	Cancer Research	72	1672-1682	2012
Nakamori Y., Liu B., Ohishi K., Suzuki K., Ino K., Matsumoto T., Masuya M., Nishikawa H., <u>Shiku H.</u> , Hamada H., Katayama N.	Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human haematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis.	Br. J. Haematol	157	674-686	2012
Shirakura Y., Mizuno Y., Wang L., Imai N., Amaike C., Sato E., Ito M., Nukaya I., Mineno J., Takesako K., Ikeda H., <u>Shiku H.</u>	T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/ γ cnnull mice.	Cancer Science	103	17-25	2012
Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kanagawa K, <u>Doki Y.</u>	Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study.	Cancer	118	4785-4794	2012

Yasuda T, Sugimura K, Yamasaki M, Miyata H, Motoori M, Yano M, Shiozaki H, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Ten cases of gastro-tracheobronchial fistula: A serious complication after esophagectomy and reconstruction using posterior mediastinal gastric tube.	Dis. Esophagus	25	687-693	2012
Sugimura K, Miyata H, Tanaka K, Hamano R, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Let-7 expression is significant determinant of response to chemotherapy through the regulation of IL-6/STAT3 pathway in esophageal squamous cell carcinoma.	Clin. Cancer Res.	18	5144-5153	2012
Fujiwara S, Wada H, Miyata H, Kawada J, Kawabata R, Nishikawa H, Gnjatc S, Sedrak C, Sato E, Nakamura Y, Sakakibara M, Kanto T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Nakayama E, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Clinical trial of the intratumoral administration of labeled DC combined with systemic chemotherapy for esophageal cancer.	J. Immuno Therapy	35	513-521	2012
Kawada J, Wada H, Isobe M, Gnjatc S, Nishikawa H, Jungbluth AA, Okazaki N, Uenaka A, Nakamura Y, Fujiwara S, Mizuno N, Saika T, Ritter E, Yamasaki M, Miyata H, Ritter G, Murphy R, Venhaus R, Pan L, Old LJ, <u>Doki Y.</u> , Nakayama E.	Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination.	Int. J. Cancer	130	584-592	2012
Yamasaki M, Makino T, masuzawa T, Kurokawa Y, Miyata H, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Matsuura N, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Role of multidrug resistance protein 2 (MRP2) in chemoresistance and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma.	Br. J. Cancer	104	707-713	2011

Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Konishi K, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas.	Ann. Surg. Oncol.	18	3353-3361	2011
Yamasaki M, Miyata H, Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima k, Kurokawa Y, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: comparative analysis of open and hand-assisted laparoscopic abdominal lymphadenectomy with gastric conduit reconstruction.	J. Surg. Oncol.	104	623-628	2011
Kakimi K, Isobe M, Uenaka A, Wada H, Sato E, <u>Doki Y,</u> Nakajima J, Seto Y, Yamatsuji T, Naomoto Y, Shiraishi K, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Oka M, Pan L, Hoffman EW, Old LJ, Nakayama E.	A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen.	Int. J. Cancer	129	2836-2846	
Yoshida N, Naito Y, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, <u>Kokura S,</u> Wakabayashi N, Yanagisawa A, Yoshikawa	T.Endoscopic mucosal resection with 0.13% hyaluronic acid solution for colorectal polyps less than 20 mm:A randomized controlled trial.	J. of Gastroenterology and Hepatology	27	1377-1383	2012
Dohi N, Yagi T, Wada N, Yamada N, Bito S, Yamada Y, Gen N, Yoshida K, Uchiyama T, Ishikawa T, Takagi O, Handa H, Konishi N, Wakabayashi S, <u>Kokura S,</u> Naito T, Yoshikawa.	Recognition of Endoscopic Diagnosis in Differentiated-Type Early Gastric Cancer by Flexible Spectral Imaging Color Enhancement with Indigo Carmine	Digestion	86	161-170	2012

Ishikawa T, <u>Kokura S</u> , Sakamoto N, Ando T, Imamoto E, Hattori T, Oyamada H, Yoshinami N, Sakamoto M, Kitagawa K, Okumura Y, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yasuda H, Sakagami J, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T.	Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer.	Int.J. Hyperthermia	28	597-604	2012
Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, <u>Ueda S</u> , Tsuji A, Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y.	Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer	Gastric Cancer	15	61-69	2012
Oishi M, <u>Ueda S</u> , Honjo S, Koshiyama H, Yuba Y, Takabayashi A.	Adrenal Cavernous Hemangioma with Subclinical Cushing's Syndrome: Report of a Case	Surgery Today	42	937-973	2012
Ito S, <u>Nagata Y</u> , Susumu S, Yoneda A, Matsuo M, Yui K, Udono H, Eguchi S, Kanematsu T.	Phenotypic analysis of monocyte-derived dendritic cells loaded with tumor antigen with heat-shock cognate protein-70.	Anticancer Res.	32	4897-4904	2012
Yoneda A, Ito S, Susumu S, Matsuo M, Taniguchi K, Tajima Y, Eguchi S, Kanematsu T, <u>Nagata Y</u> .	Immunological milieu in the peritoneal cavity at laparotomy for gastric cancer.	World J. Gastroenterol	18	1470-1478	2012
Chujo T, Ohira T, Sakaguchi Y, <u>Goshima N</u> , Nomura N, Nagao A, Suzuki T.	LRPPRC/SLIRP suppresses PNPase-mediated mRNA decay and promotes polyadenylation in human mitochondria	Nucleic Acids Res.	40	8033-8047	2012
Kobayashi M, Matsumoto T, Ryuge Sh, Yanagita K, Nagashio R, Kawakami Y, <u>Goshima N</u> , Jiang S, Saegusa M, Iyoda A, Satoh Y, Masuda N, Sato Y.	CAXII Is a Sero-Diagnostic Marker for Lung Cancer	FEBS Letters	586	1708-1714	2012

Saito M, Kato Y, Ito E, Fujimoto J, Ishikawa K, Doi A, Kumazawa K, Matsui A, Takebe S, Ishida T, Azuma S, Mochizuki H, Kawamura Y, Yanagisawa Y, Honma R, Imai J, Ohbayashi H, <u>Goshima N</u> , Semba S, Watanabe S.	Expression screening of 17q12-21 amplicon reveals GRB7 as an ERBB2-dependent oncogene	FEBS Letters	586	1708-1714	2012
Naganuma T, Nakagawa S, Tanigawa A, Sasaki Y, <u>Goshima N</u> , Hirose T.	Alternative 3'-end processing of long noncoding RNA initiates construction of nuclear paraspeckles.	EMBOJ.	31	4020-4034	2012
Okabayashi K, Fujita T, Miyazaki J, Okada T, Iwata T, Hirano N, Noji S, Tsukamoto N, <u>Goshima N</u> , Hasegawa H, Takeuchi H, Ueda M, Kitagawa Y, Kawakami Y.	Cancer-testis antigen BORIS is a novel prognostic marker for patients with esophageal cancer.	Cancer Science	103	1617-1624	2012
Okita K, Yamakawa T, Matsumura Y, Sato Y, Amano N, Watanabe A, <u>Goshima N</u> , Yamanaka S.	An Efficient Non-viral Method to Generate Integration-Free Human iPS Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells	Stem Cells	In press		
Nishimura A, Hasegawa M, Wakabayashi H, Yoshida K, Kato K, <u>Yamada T</u> , Uchida A, Sudo A.	Prevalence and characteristics of unilateral knee osteoarthritis in a community sample of elderly Japanese: do fractures around the knee affect the pathogenesis of unilateral knee osteoarthritis?	J. Orthop. Sci.	17	556-561	2012
Tanemura M, Mizuno S, Wada H, <u>Yamada T</u> , Nobori T, Isaji S.	Donor Age Affects Liver Regeneration during Early Period in the Graft Liver and Late Period in the Remnant Liver after Living Donor Liver Transplantation.	World J. Surg.	36	1102-1111	2012
Hirano K, Wagner K, Mark P, Gabel R, Furlani D, Li W, Vollmar B, <u>Yamada T</u> , Steinhoff G, Ma N.	Erythropoietin attenuates the sequels of ischemic spinal cord injury with enhanced recruitment of CD34 (+) cells in mice.	J. Cell Mol. Med.	16	1792-1802	2012

Nakajima Y, Zenda S, Minashi K, Yano T, Tahara M, Doi T, Onozawa M, Nihei K, Fujii S, <u>Ohtsu A.</u>	Non-surgical approach to small cell carcinoma of the esophagus: does this rare disease have the same tumor behavior as SCLC?	Int. J. Clin. Oncol.	17	610-615	2012
Yoda Y, Yano T, Kaneko K, Tsuruta S, Oono Y, Kojima T, Minashi K, Ikematsu H, <u>Ohtsu A.</u>	Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer.	Surg. Endosc.	26	2877-2883	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷