

・ 総合研究報告

ハイブリッドロングペプチドを用いた革新的次世代がん治療用ワクチンの開発とその臨床効果

平成23・24年度 研究代表者 西村 孝司 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授
平成25年度 研究代表者 北村 秀光 北海道大学遺伝子病制御研究所 准教授

研究要旨：

本研究において、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞を同時に活性化させるハイブリッドロングペプチドを用いたがん患者に対するがんペプチドワクチン臨床試験を実施し、日本発の革新的次世代がん免疫治療用ワクチンを開発する。

平成23年度において、北海道大学病院、近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、免疫染色によるSurvivinがん抗原の解析法、ELISA法による抗Survivin抗体価、ELISAおよびELISPOTによる抗原特異的T細胞応答、RECIST基準による画像解析および腫瘍マーカー測定に基づく抗腫瘍効果の判定プロトコルを確立し、大腸癌あるいは乳癌患者を対象にしたがんワクチン治療による抗腫瘍効果を評価する探索的Ⅱ相臨床試験の実施に向けた整備を行った。生物統計の専門家の指導に従い、本研究では大腸癌35例に対し、臨床評価として、最良総合効果（RECIST規準）による病勢コントロール率（CR+PR+SD）、乳癌においては40例を対象とし臨床的有用率（CR+PR+6ヶ月以上のSD）の評価を主要エンドポイントとして設定した。これらの実施計画について北海道大学病院、北海道大学遺伝子病制御研究所および近畿大学医学部倫理審査委員会にて承認され、UMIN臨床試験登録システムに登録（大腸癌：UMIN000007506、乳癌：UMIN000007507）し、患者のエントリーが開始された。

平成24年度末までに、大腸癌25例、乳癌2例がエントリーし、平成25年度末までに、大腸癌でさらに10例、合計35例のエントリーがあり、その内Survivin抗原の発現、HLA型など所定の基準を満たした、29例に対してハイブリッドロングペプチドワクチン投与を実施した。乳癌では、合計3例のエントリーがなされ、内2例にワクチンを投与した。さらにワクチン投与を1回以上行い、がん患者の免疫モニタリングを実施した28例について、抗腫瘍免疫応答を評価したところ、27例においてSurvivin癌抗原特異的な抗体価の上昇およびT細胞応答を認めた。乳癌については2例中、2例において、抗腫瘍免疫応答が確認された。

がんワクチン投与患者検体を使用して、臨床効果を予見し得るバイオマーカーの探索と同定を行った。その結果、血液検体を使用した解析が有効であること、Th1型免疫応答を惹起し、抗原特異的IgG1およびIgG3抗体の高値、かつIgG4抗体の低値例が良い指標と成り得る可能性が示唆された。引き続き、ハイブリッドロングペプチドワクチン投与による抗腫瘍効果について、完遂20例による中間評価を開始し、さらに全症例の追跡調査も実施した上で、総合評価として判定することとした。

今後、本試験の完遂症例について抗腫瘍効果に関する中間評価および追跡調査を実施し、より精度・効果の高いがんワクチンの開発に繋げる事が可能と考えている。最終的に本臨床研究において得られたTh1型免疫応答を効率よく惹起し得るハイブリッドロングペプチドワクチンの投与による抗腫瘍効果・副作用の有無を精査することにより、患者のQOLを維持しつつ治療を行える日本発の安全かつ効果の高いがん免疫治療の医師主導型あるいは企業主導治療への橋渡しが可能であると考えられる。

[平成23-25年度] 研究分担者
奥野 清隆 近畿大学医学部外科 教授

[平成23年度] 研究分担者
綿谷 正弘 近畿大学医学部外科 教授
高橋 弘昌 北海道大学病院第一外科
准教授
高橋 典彦 北海道大学病院第一外科 助教

[平成23・24年度] 研究分担者
北村 秀光 北海道大学遺伝子病制御研究所
免疫制御分野 准教授
脇田 大功 北海道大学遺伝子病制御研究所
免疫制御分野 助教

[平成24年度] 研究分担者
佐藤 崇之 北海道大学遺伝子病制御研究所
ROYCE'健康バイオ研究部門
特任助教

[平成24・25年度] 研究分担者
菰池 佳史 近畿大学医学部外科 教授
武富 紹信 北海道大学大学院医学研究科
消化器外科学分野I 教授
山下 啓子 北海道大学大学院医学研究科
乳腺外科学分野 教授

[平成25年度] 研究分担者
喜多 俊行 北海道大学遺伝子病制御研究所
免疫制御分野 助教

A. 研究目的

本研究において、申請者が世界に先駆け開発したヘルパーT細胞とキラーT細胞を同時に活性化するヘルパー/キラーハイブリッドロングペプチドを用いた探索的Ⅱ相臨床試験を実施し、日本発の革新的次世代がん免疫治療用ペプチドワクチンを高度医療評価制度あるいは医師主導治験へ橋渡しするためのエビデンスを得ることで、医薬品の早期製造承認へ結びつける。

がんは依然として我が国の死亡原因、第1位であり、既存の標準治療に加えて革新的次世代がん治療法の開発が望まれている。これまでに申請者はマウスがん治療モデルを駆使した基盤的がん免疫研究成果により、担がん生体で免疫応答を惹起するためには1型ヘルパーT細胞(Th1細胞)の活性化が必須であること

を明らかにしてきた。本免疫理論をヒトへと臨床応用するために、ヘルパーT細胞とキラーT細胞を同時に活性化するハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療を構築し、本研究に先行しハイブリッドロングペプチドを用いた探索的Ⅰ相自主臨床試験を実施した。その結果、ハイブリッドロングペプチドワクチンの安全性に加え、実際に、がん特異的なヘルパーT細胞、キラーT細胞、および抗体価の上昇がワクチン投与後の早い段階で確認され、一部の症例においてはCT画像上のがん消失などの臨床効果例も認められた。

現在、がん抗原ペプチドを用いたがんワクチン免疫治療は、そのがん抗原の種類、長さ・領域などデザインの設定に関して大きな分岐点にあり、世界の研究競争に乗り遅れるならば我が国の次世代がんワクチン治療開発研究やがんワクチンペプチド医薬の開発が世界から大きく取り残されることになる。

以上の背景をもとに、申請者はキラーT細胞のみを活性化させる従来型のショートペプチドのみならず、Th細胞を活性化させるヘルパーエpitepも含んだ新たなロングペプチドが革新的がんワクチン治療の開発にとって非常に重要であると考えた。

本研究は、ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を同時に活性化できるハイブリッドロングペプチドワクチンの有効性を検証する探索的Ⅱ相臨床試験研究を実施し、世界の次世代がんワクチン開発研究に遅れをとらない日本発の革新的がん免疫治療用ワクチンを開発するものである。

B. 研究方法

1. がんワクチン治療の探索的Ⅱ相臨床試験におけるがん抗原解析および免疫モニタリングに関する研究

平成23年度において、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の有効性を評価する探索的Ⅱ相臨床試験の実施に向け、腫瘍組織検体を用いてがん抗原解析方法の確立、がん抗原特異的免疫応答を評価する免疫モニタリング解析法の整備を行う。

腫瘍組織におけるSurvivinの発現について、先行して行われた探索的Ⅰ相自主臨床試験の実施例をもとに、免疫染色による評価と組織標本より抽出した遺伝子の発現を定量

PCR 法により解析を行う。

また Survivin-ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の探索的第 I 相臨床試験で行った免疫モニタリングの先行例を参考に、ELISA 法による抗 Survivin 抗体価測定法の標準化を行う。さらに ELISA 法および ELISPOT による Survivin 抗原特異的 T 細胞応答の解析法についても確立する。

本研究では、多施設共同による対象患者の適格基準、評価に関するがん抗原発現解析、がん抗原特異的抗体価、T 細胞応答評価のバリデーション、データ解析のセントラル化を行う。

これらの実験・検証データをもとにペプチドワクチン第 II 相臨床試験におけるエントリー基準を設定するとともに、ワクチン投与前と各投与後に末梢血をそれぞれ回収し抗腫瘍免疫応答の有無を評価する研究実施計画書類を作成する。

本臨床試験研究が各 IRB に承認された後、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療による抗腫瘍効果を評価する探索的第 II 相臨床試験を実施する。本試験において IC 取得後、エントリーした被験者検体を用い、がん抗原解析、がん抗原特異的免疫応答を評価する免疫モニタリングを北海道大学遺伝子病制御研究所が中心となり実施する。

2. 大腸癌および乳癌を対象とするハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の探索的第 II 相臨床試験に関する研究

平成 23 年度において、大腸癌、乳癌を対象に Survivin を標的抗原としたハイブリッドロングペプチドを用いたがん免疫治療の探索的第 II 相臨床試験を北海道大学遺伝子病制御研究所、北海道大学病院および近畿大学医学部附属病院で実施するための整備を行う。

先行実施した Survivin-ハイブリッドロングペプチドを使用した探索的第 I 相自主臨床試験の成果をもとに、各施設の医師・研究者が連携して、主要エンドポイント、副次エンドポイントの決定、対象となる被験者の選択基準、選択除外基準、試験薬の再検証、治療スケジュール、試験デザインと症例数、評価項目を確定する。

これらの研究計画に基づいた臨床試験計画書、患者説明文書、試験参加同意書、さらに倫理委員会申請書、試験薬概要書、症例報告

書、手順書等を作成し、各大学、各施設の倫理審査委員会に提出する。

各施設の倫理審査委員会に承認された後、Survivin がん抗原の解析法、評価項目となる免疫モニタリング法、抗腫瘍効果の判定プロトコルを記載した自主臨床試験実施計画書に基づき、ハイブリッドロングペプチドワクチンの抗腫瘍効果を検証する進行・再発大腸癌あるいは乳癌を対象に、ハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の探索的第 II 相臨床試験を北海道大学遺伝子病制御研究所、北海道大学病院および近畿大学医学部附属病院とで連携して実施する。

3. がんワクチン治療効果を予見・診断するバイオマーカー研究

前述のがんペプチドワクチン臨床試験の付随研究として、完遂症例を抗腫瘍効果または抗原特異的免疫応答の有無でグループ分けを行い、抗腫瘍免疫に関連する制御因子を探索・同定するバイオマーカー研究を参画する全研究者が連携して実施する。

臨床試験の過程で得られる被験者のがん組織、血清、および末梢血リンパ球において、グループ間で相違の見られる核酸(遺伝子)・蛋白質・脂質・糖質を評価し、高い抗腫瘍効果を誘導するための鍵となるような標的分子(バイオマーカー)を探索・同定する。抗腫瘍免疫応答と臨床効果とが相関する因子の解析方法および評価体制を整備する。

臨床ヒト検体を用いた各種バイオマーカーの解析法の設定は、北海道大学遺伝子病制御研究所を中心に行い、臨床データの相関を解析する項目、測定方法は北海道大学病院および近畿大学医学部附属病院の医師・研究者が連携して行う。

(倫理面への配慮)

がんワクチン治療臨床試験は、北海道大学遺伝子病制御研究所と連携し、北海道大学病院および近畿大学医学部附属病院で実施する。本臨床試験は「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、患者説明文書、試験参加同意書、さらに倫理委員会申請書、臨床試験計画書、試験薬概要書、症例報告書、手順書等を準備し、各大学、各施設倫理委員会の承認を得た上で実施している。

本研究に用いるヒト検体については、本研究の趣旨を十分に説明し、文書による同意を得た上で、提供される。検体の提供者、その家族、血縁者および関係者の人権および利益の保護の取り扱いに十分に配慮し、研究を遂行する。本研究は、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

また、北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御分野に臨床試験研究事務局を置き、北海道臨床開発機構や北海道大学病院高度先進医療支援センターと連携しながら、健康危険情報を含む全ての情報について各施設の研究者と共有できるようにシステムを組んでいる。

C. 研究結果

平成 23 年度において、進行・再発大腸癌あるいは乳癌を対象にした、ヘルパーノキラーハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の探索的Ⅱ相臨床試験の実施に向けた整備を行った。

北海道大学遺伝子病制御研究所および参画する北海道大学病院、近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、エントリー基準となる Survivin がん抗原の解析法、評価項目となる免疫モニタリング(抗 Survivin 抗体価、抗原特異的 T 細胞応答)、抗腫瘍効果の判定プロトコルを記載した自主臨床試験実施計画書を作成した。

本臨床試験では大腸癌、乳癌共に適格基準を満たした被験者に対し、まず初めに治療期間 1 として、2 週間間隔で 4 回腫瘍近傍皮下に投与し、抗腫瘍効果と抗原特異的免疫応答を解析することとした。

本試験においては、合衆国連邦保険福祉省食品医薬品局(FDA)、がん治療用ワクチンのための臨床学的考察、ガイドラインにおける「結果に対する特別な定義をしたうえで(例：奏功患者と非奏功患者におけるプロトコル特異的基準)統計解析を計画することを推奨します」の特別な定義を、

(A)CT 画像診断による抗腫瘍効果

(B)抗原特異的免疫応答

と設定し、

1: (A)が CR/PR/SD の場合次のワクチン治療に入る、

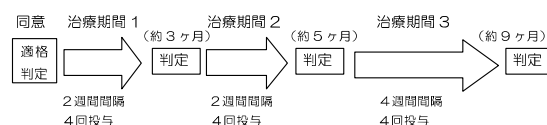
2: (A)が PD でも、(B)が陽性の場合、次の治療に入る、

3: (A)が PD で、(B)が陰性の場合、ワクチン治療終了、

とした。

前述の画像診断および抗原特異的免疫応答の結果をもとに、次のワクチン治療(治療期間 2)を実施するか否かを判定し、さらに 2 週間間隔で 4 回腫瘍近傍皮下に投与することとした。治療期間 2 の終了時点で再度、抗腫瘍効果と抗原特異的免疫応答を解析し、前述の定義に従い、適格と判定されれば、4 週間間隔で 4 回腫瘍近傍皮下に投与することとした(下図)。

ワクチン治療スケジュール概略図



本研究では大腸癌 35 例に対し、臨床評価として、最良総合効果 (RECIST 規準) による病勢コントロール率 (CR+PR+SD)、乳癌においては 40 例を対象とし臨床的有用率 (CR+PR+6 ヶ月以上の SD) の評価を主要エンドポイントとして設定した。

エントリー基準の一つとなる Survivin がん抗原の評価は、患者の標本組織を用いた免疫染色法と、組織から遺伝子を抽出し、定量 PCR による解析を行い、Survivin 抗原タンパクの発現、細胞局在および遺伝子発現レベルを確認することとした。本試験では、免疫染色法あるいは定量 PCR 法のいずれかの発現で陽性と判断された被験者を対象とし、Survivin 抗原の発現・局在とワクチン投与による抗腫瘍効果および抗原特異的免疫応答との相関解析を行うこととした。

ワクチン投与前後におけるがん抗原特異的免疫応答を評価する免疫モニタリングについて、血清検体を用いた ELISA 法による抗 Survivin 抗体価の解析法および陽性・陰性の評価基準を設定した。健常人由来血清検体を用いて測定した値の平均値および標準偏差より基準値(ベースライン)を算出した。ワクチン治療の際に提供される血清検体を使用して、ワクチン投与前よりも値が上昇し、さらにその基準値よりも高値を示した時に上昇と判定する評価系を構築した。

がん抗原特異的 T 細胞応答の評価について末梢血由来リンパ球を用いたフローサイトメトリー、ELISA 法および ELISPOT による

Survivin 抗原ペプチド刺激後の T 細胞からのサイトカイン産生能を評価する試験管内評価系を確立した。

さらに、がん患者の血液では、施設ごとで得られた血液検体サンプルの凍結保存後の T 細胞を用いた評価系を検討し、免疫学的モニタリングの評価項目である抗原特異的サイトカイン産生について、問題なく測定可能であることを確認した。

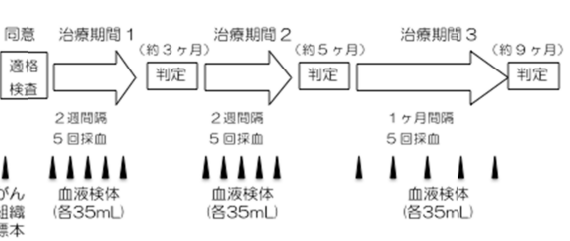
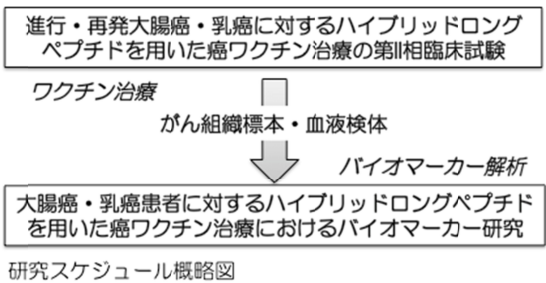
エントリー時、ワクチン投与時、および CRF 作成時に必要となる評価項目について、Survivin がん抗原解析、免疫モニタリングおよび腫瘍の画像診断に加え、HLA 解析、患者基本情報、病歴等、併用薬、理学所見、患者自覚所見、一般血液検査、一般生化学検査、他覚所見、腫瘍マーカー、ワクチン予備投与および本投与時の所見、有害事象、および試験中止時の検査・観察を決定した(次図)。

| | Day -28 ~14 | Day 1 | Day 15 | Day 29 | Day 43 | Day 57 | Day 71 | Day 85 | Day 99 | Day 113 | Day 127 | Day 141 | Day 169 | Day 197 | Day 225 | Day 253 | Day 281 | Day 309 | | |
|-----------|-------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------|------|
| | 治療前 | 治療期間1 | | | | | 判定1 | 治療期間2 | | | | | 判定2 | 治療期間3 | | | | | 判定3 | 調査期間 |
| | ±3日を許容 | | | | | | ±7日を許容 | | | | | | | | | | | | | |
| IC取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 仮登録 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 癌抗原解析 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 画像診断 | ○ | | | | | | ○ | | | | | | ○ | | | | | | △ △ △ | |
| HLA解析 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者基本情報 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 病歴等確認 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用薬確認 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 理学所見 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 患者自覚所見 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 一般血液検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 一般生化学検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 他覚所見 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 本登録 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腫瘍マーカー | ○ | | | | | | ○ | | | | | | ○ | | | | | | △ △ △ | |
| 予備投与検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ △ △ | |
| ワクチン投与 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ △ △ | |
| 免疫応答解析 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ △ △ | |
| 有害事象の確認 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ ○ ○ | |
| 中止時の検査・観察 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ ○ ○ | |
| CRF作成 | | | | | | | ○ | | | | | | | | | | | ○ ○ | | |
| 追跡調査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ ○ | | |

進行・再発大腸癌あるいは乳癌に対するがんワクチン治療の探索的 第 II 相臨床試験の実施計画書類を作成するとともに、倫理審査用の患者説明文書、試験参加同意書、さらに倫理委員会申請書、試験薬概要書、症例報告書、手順書等を準備した。本臨床試験の実施について、北海道大学病院自主臨床試験倫理審査委員会および北海道大学遺伝子病制御研究所

倫理審査委員会において審議がなされ、承認された。平成 23 年度中に、患者のエントリーおよび治療を開始することが可能となり、実際に大腸癌患者のペプチドワクチン試験を開始した。引き続き、近畿大学医学部附属病院倫理審査委員会において審議を行った。

本臨床試験の付随研究として、がん患者の腫瘍組織、治療の過程で得られる血液検体について抗腫瘍免疫応答に関係するバイオマーカー(各種がん幹細胞マーカー、幹細胞マーカー、がん抗原、免疫細胞表面マーカー、転写因子、受容体、サイトカイン、エフェクター機能等)の解析方法を整備するとともに、被験者の診療情報(患者基本情報、血液学的検査結果、血液生化学検査結果、がん抗原解析結果、HLA 解析結果、出血傾向、活動性感染症、免疫応答性、抗腫瘍効果)と比較検討する評価体制を整備した(次図)。



付随バイオマーカー研究の実験計画についても、北海道大学病院自主臨床試験倫理審査委員会および北海道大学遺伝子病制御研究所倫理審査委員会による承認を得た。従って、本ワクチン治療の完遂症例を抗腫瘍効果の有無で二つにグループ分けし、グループ間で見られる抗腫瘍免疫応答に関連する制御因子・バイオマーカーを評価することが可能となった。

平成 24 年度において、これまで北海道大学病院、北海道大学遺伝子病制御研究所および近畿大学医学部倫理委員会において承認された、Survivin がん抗原の解析法、評価項目となる免疫モニタリング法、抗腫瘍効果の判定プロトコルを記載した自主臨床試験実施計画

書に従い、進行・再発大腸癌あるいは乳癌を対象に、ヘルパーノキラーハイブリッドロングペプチドを用いたがんワクチン治療の探索的Ⅱ相臨床試験を実施した。

平成24年度末までに、大腸癌25例、乳癌2例について、同意取得によるエントリーがあり、引き続きSurvivinがん抗原の発現解析、HLAタイプの解析、各種検査などを実施し、所定の基準を満たした、20例に対してワクチン投与を開始した。乳癌では2例のエントリーがなされ、内1例にワクチン投与を開始した。引き続き、平成25年度末までに、大腸癌でさらに10例、合計35例のエントリーがあり、あわせて29例に対してワクチン投与を実施した。乳癌では、合計3例のエントリーがなされ、内2例にワクチンを投与した。

被験者腫瘍組織におけるSurvivin抗原の発現を確認したところ、本研究期間内に解析を行った38例(大腸癌35例、乳癌3例)中37例(大腸癌34例、乳癌3例)が陽性であった。また、HLA型の解析を実施した結果、38例(大腸癌35例、乳癌3例)中37例(大腸癌34例、乳癌3例)が適格であった。

本研究期間内において、ハイブリッドロングペプチドワクチン投与を1回以上行い、がん患者の免疫モニタリングを実施した大腸癌28例について、抗腫瘍免疫応答を評価したところ、26例に、乳癌では2例中1例において、Survivin抗原特異的な抗体価(Total IgG, IgG1, IgG3など)の上昇を確認した。さらに抗体価の上昇の認められた症例について、IgGの各種サブクラス、IgG1, IgG2, IgG3, IgG4を解析したところ、IgG1あるいはIgG3が優位に産生誘導されていることも確認した。さらにハイブリッドロングペプチドを構成する天然型のペプチド、Survivin-2B₉₉₋₁₁₇(Su18)およびSurvivin-2B₁₂₄₋₁₃₅(Su22)を用いて、抗体の反応領域を同定したところ、ワクチン投与後、Su18領域に反応する抗体が誘導されていることが判明した。

また抗原特異的 T 細胞の応答性について検討した結果、これまで CD4 陽性 T 細胞からの抗原ペプチド特異的 IFN- γ 産生が、大腸癌 28 例中 25 例について、また乳癌 2 例中 2 例にて確認された。さらに大腸癌 28 例中 10 例、乳癌 2 例中 1 例で CD8 陽性 T 細胞からの抗原特異的 IFN- γ 産生が確認された。

これまでに、大腸癌にエントリーした4症例について、治療の過程において、原病の増悪による入院の措置による本試験からの離脱が3例、

一時中断し、軽快後に治療再開が1例あったが、Survivin-ハイブリッドロングペプチドワクチンの投与により、直ちに試験全体を中止する必要のある重篤な有害事象の発生は認められなかった。ワクチン投与により、投与部位における皮膚応答が散見されたことは、本ワクチンが強い反応性を有することを示唆するものと考えている。実際に、被験者の免疫モニタリングの結果から、ワクチン投与後、非常に早期に抗原ペプチド特異的抗体価の上昇とT細胞応答が認められた。

また本試験において、ワクチン投与と因果関係が「明確に」あるいは「ありそうな」有害事象として、注射部位反応、皮膚硬結、そう痒症、倦怠感、あるいは疲労が散見された。

これまでワクチン投与部位に皮膚応答が認められていた被験者2例(大腸癌1例、乳癌1例)および初回投与を予定していた乳癌1症例について、ワクチン投与前に実施した皮内テストによる予備投与検査により、基準を超える発赤・硬結が認められた。本症例は所定の基準を満たさず、本試験より離脱した。

本研究では、北海道大学病院高度先進医療支援センターの生物統計の専門家に指導を受け、大腸癌 35 例に対し、臨床評価として、最良総合効果 (RECIST 規準) による病勢コントロール率 (CR+PR+SD)、乳癌においては 40 例を対象とし臨床的有用率 (CR+PR+6 ヶ月以上の SD) の評価を主要エンドポイントとして設定し、それぞれワクチン投与 20 例の完遂の時点で、外部効果判定委員による中間評価を開始した。また最終年度に引き続き、さらに全症例の追跡調査も実施した上で、総合評価として判定することとした。

ペプチドワクチン臨床試験の付随研究として、被験者の腫瘍組織、治療の過程で得られる血液検体について抗腫瘍免疫応答に関係するバイオマーカー(各種がん幹細胞マーカー、幹細胞マーカー、がん抗原、免疫細胞表面マーカー、転写因子、受容体、サイトカイン、エフェクター機能等)の解析に着手するとともに、担当医師と連携して被験者の診療情報(患者基本情報、血液学的検査結果、血液生化学検査結果、がん抗原解析結果、HLA 解析結果、出血傾向、活動性感染症、免疫応答性、抗腫瘍効果)との比較検討を行った。

本研究では、ワクチン投与がん患者血液検体を使用して、臨床効果を予見し得るバイオマーカーの探索と同定を行った結果、Th1型免

疫応答を惹起し、抗原特異的IgG1およびIgG3抗体の高値、かつIgG4抗体の低値例が良い指標と成り得る可能性が示唆された。

D. 考察

本研究において、がん抗原特異的ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化させるハイブリッドロングペプチドを用い、がんペプチドワクチン臨床試験を実施し、日本発の革新的な次世代がん免疫治療用ワクチンを開発することを目指している。

これまでにハイブリッドロングペプチドを使用したがんワクチン治療の第I相自主臨床試験において高い免疫賦活能が認められたSurvivinがん抗原をターゲット分子として選定し、進行・再発大腸癌もしくは乳癌患者を対象にしたがんワクチン治療による抗腫瘍効果を評価する探索的の第II相臨床試験を整備した。また北海道大学病院、近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、Survivinがん抗原の解析法、抗Survivin抗体価、抗原特異的T細胞応答、RECIST基準による画像解析および腫瘍マーカー測定に基づく抗腫瘍効果の判定プロトコルを確立した。さらに参画する施設ごとで得られた血液検体サンプルの凍結保存後のT細胞を用いた評価系を検討し、免疫学的モニタリング項目である抗原特異的サイトカイン産生について、問題なく測定可能であることが確認されたことから、多施設による本臨床研究が十分に実施可能であると考えられた。

各IRBによる承認後、北海道大学病院、近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、実際に患者のワクチン治療を開始した。平成25年度末までに、大腸癌35例について同意取得によるエントリーがあり、引き続きSurvivinがん抗原の発現解析、HLAタイプの解析、各種検査などを行い、所定の基準を満たした、29例に対してSurvivin-ハイブリッドロングペプチドワクチン投与を実施した。乳癌では3例のエントリーがなされ、内2例にワクチンを投与した。

ここで、外部関連病院からの紹介症例における免疫染色法によるSurvivin抗原解析時に生じたバックグラウンドの違いが認められた。今後、事前に標本スライド作成法等および留意点など予め周知する必要があると考えている。また、腫瘍組織から遺伝子を抽出し、定量PCR法によるSurvivin抗原の遺伝子発現レベルの評価については、標本の作成時の条件、保存状態や、組織中のがん細胞の割合やネク

ローシスなどの腫瘍の状態も詳細に検討し、遺伝子発現レベルを評価する必要があると考えられた。

さらにSurvivinがん抗原の腫瘍組織におけるがん細胞内の局在を検証したところ、被験者によって細胞質あるいは核内での存在が異なることが明らかとなった。これまで、複数の研究グループによりSurvivinがん抗原の細胞内局在とがん患者の生命予後に関する報告がなされている。従って、本研究で明らかになったSurvivin抗原のがん細胞内での局在の違いと、Survivin-ハイブリッドロングペプチドワクチン治療による抗原特異的な免疫応答の惹起や臨床効果との相関を詳細に検討することにより、抗腫瘍効果を予見する新たな知見を得る可能性が考えられた。

ワクチン治療前後の血清サンプルを用いて、Survivin 抗原特異的抗体価の解析を実施した結果、先行した第I相試験の研究成果と同様に、ワクチン投与後、極めて早期に、Survivin抗体価の上昇が認められた。また、誘導されたIgGのサブクラスを解析したところ、Th1依存的な補体結合性の強いIgG1やIgG3が産生誘導されていることが明らかとなった。従って、ハイブリッドロングペプチドワクチンの投与により、Th1細胞を基軸とした抗原特異的免疫応答が、実際にがん患者生体内に誘導できたものと考えられる。

さらにワクチン投与後に産生誘導された抗体の反応領域を調べたところ、天然型のアミノ酸配列であるSurvivin-2B₉₉₋₁₁₇を認識していた。従って、ワクチンペプチドに加え、実際にがん患者生体内におけるSurvivin抗原に対しても免疫応答が成立する可能性を示唆すると考えている。

またSurvivin抗原特異的T細胞の応答性について検討した結果、CD4陽性T細胞あるいはCD8陽性T細胞について、抗原ペプチド特異的IFN- γ の産生が、ワクチン投与後の大腸癌および乳癌症例にて確認された。従って、ハイブリッドロングペプチドワクチン投与により、実際にがん患者生体内にがん抗原特異的Th1細胞およびTc1細胞が誘導されることが証明された。この結果は、前述のTh1依存的な抗体であるIgG1およびIgG3の産生が誘導された結果とも一致すると考えている。

さらに今回、Survivin特異的Tc1、キラーT細胞が誘導された症例のHLAクラスIの型を精査したところ、これまでにSurvivin抗原のクラ

スIエピトープのHLAとして報告されていたHLA-A24以外の患者も存在したことから、ハイブリッドロングペプチドには未知のクラスI拘束性エピトープが存在していたことを示唆している。このことからハイブリッドロングペプチドワクチンが数多くの患者に幅広く適応するのみならず、様々なエピトープを持つ抗腫瘍キラーT細胞を誘導し得ることが期待される。今後、被験者生体内に誘導された抗原特異的ヘルパーT細胞、キラーT細胞のエピトープ、およびそれらのHLA拘束性を同定することにより、更なる適応の拡大が望めるものと考えている。

以上の研究結果から、本プロジェクトにおいて、ハイブリッドロングペプチドワクチンの臨床効果を評価する上で、実際に大腸癌および乳癌患者に対するがんワクチン治療試験の実施体制が十分に整ったと考えられる。

ここで、大腸癌に比べて乳癌においては、エントリー数が少ないが、これは標準治療薬が多数存在することによる影響が考えられ、将来的には、これらの標準治療との併用も検討する必要があるものと考えられた。ワクチン治療については、これまでに、原疾患の増悪による離脱が散見されるものの、試験全体を中止すべき重篤な有害事象の発生はなく、ハイブリッドロングペプチドワクチンの安全性の再確認がなされていることから、今後の試験の継続による症例数の集積とともに抗腫瘍効果の判定も期待される。

さらにワクチン治療を実施した症例において、先行実施した第I相試験の結果と同様に極めて早い段階でSurvivinペプチド特異的抗体価の上昇とT細胞応答が惹起されていることから、今後、長期経過観察を実施するとともに、抗腫瘍効果の有無との相関解析を詳細に行なうことで、より効果の高いワクチン治療法の開発に繋がるものと考えている。

本研究において大腸癌1例、乳癌2例について、ワクチン投与前の皮内テストによる予備投与検査により、規定を超える皮膚応答が認められたため本試験より離脱した。このことは、本ペプチドワクチンの強い反応性を示唆するとともに、アナフィラキシー等の発生を未然に防ぐ観点からも、本試験研究における予備投与の重要性が考えられた。

臨床試験に登録し、ワクチン投与を行った患者サンプルを使用して、臨床効果を予見し得るバイオマーカーの探索を行い、Th1型免疫応答が良い指標と成り得る可能性が示唆され

た。今後、本ペプチドワクチン投与による抗腫瘍効果を検証するとともに、本ワクチン治療の完遂症例を抗腫瘍効果あるいは抗原特異的免疫応答の有無で二つにグループ分けし、グループ間で見られる抗腫瘍免疫応答に関連する制御因子を詳細に解析し、その臨床効果を予見し得るバイオマーカーの検証も行うことで、より精度の高い次世代がんワクチン開発が可能と考えている。

最近、国内外の学会や論文雑誌等において、ロングペプチドを用いたがんワクチン治療に関する報告が数多くなされ、今後、次世代型がんワクチンとしてのロングペプチド開発は世界中での競争が展開されることが考えられる。現在、がん抗原を用いたがんワクチン免疫治療はショートペプチドからロングペプチドへと大きな分岐点にあるものと予想され、今後、世界の研究競争に乗り遅れるならば我が国の革新的がんワクチン治療開発研究や、がんワクチンペプチド医薬の開発が世界から大きく取り残されることになる。

本研究による治療試験研究を引き続き推進することで、ヘルパーT細胞とキラーT細胞を同時に活性化するハイブリッドロングペプチドワクチンによる、がん治療効果とその抗腫瘍免疫応答に関係する科学的エビデンスが証明できれば、将来的に患者のQOLを維持しつつ治療を行える日本発の革新的がん治療用ペプチドワクチンの医師主導型あるいは企業主導型治療への橋渡しが極めて有望と考えられる。

E. 結論

本研究において、北海道大学病院、近畿大学医学部附属病院の医師・研究者と連携し、大腸癌もしくは乳癌患者を対象にしたハイブリッドロングペプチドを用いた、がんワクチン治療の有効性を評価する探索的第II相臨床試験の実施に向け、Survivinがん抗原の解析法、抗腫瘍免疫モニタリング、および抗腫瘍効果の判定プロトコルを確立した。

本臨床試験計画は北海道大学病院、遺伝子病制御研究所および近畿大学医学部附属病院に設置された倫理審査委員会による承認を受けた。さらに本治療試験についてUMIN臨床試験登録システムに登録・公開し、実際に患者のエントリーが開始された。

各IRBに承認された臨床研究計画書に従い、進行・再発大腸癌もしくは乳癌患者を対象に、

ハイブリッドロングペプチドを使用した、がんワクチン治療を実施した。本研究期間内に、大腸癌35例のエントリーがあり、内所定の基準を満たした、29例に対してSurvivin-ハイブリッドロングペプチドワクチン投与を実施した。乳癌では3例のエントリーがなされ、内2例にワクチンを投与した。

ワクチン投与を行った被験者の免疫モニタリングを行った結果、ワクチン投与後、Survivin抗原特異的なTh1細胞依存的な抗体価の上昇およびペプチド刺激特異的にIFN- γ を産生するTh1あるいはTc1細胞応答を認めた。

本研究における臨床効果について、ワクチン投与20例の完遂の時点で、外部効果判定委員による中間評価を開始した。また最終年度に引き続き、さらに全症例の追跡調査も実施した上で、総合評価として判定することとした。

がん患者血液検体を使用して、臨床効果を予見し得るバイオマーカーの探索と同定を行った結果、Th1型免疫応答が良い指標と成り得る可能性が示唆された。

今後、本臨床試験研究を継続して行い、ハイブリッドロングペプチドワクチン投与による抗腫瘍効果および免疫応答性を検証・評価するとともに、ワクチン投与を行った被験者検体を使用し、臨床効果を予見し得るバイオマーカーを活用することで、より精度・効果の高い次世代がんワクチン開発に繋ぐことが可能である。

F . 健康危険情報

当該研究での臨床試験において、本試験薬と因果関係の疑われる健康危険情報における事項はありません。

G . 研究発表

1. 論文発表

[平成23年度]

- 1) Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, Ohtake J, Wakita D, Togashi Y, Kitamura H, Todo S, Nishimura T. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci.*, 130: 150-153, 2012.
- 2) Noguchi K, Okumura F, Takahashi N, Kataoka A, Kamiyama T, Todo S, Hatakeyama S.

TRIM40 promotes neddylation of IKK γ and is downregulated in gastrointestinal cancers *Carcinogenesis*, 32: 995-1004, 2011.

- 3) Mino K, Ozaki M, Nakanishi K, Haga S, Sato M, Kina M, Takahashi M, Takahashi N, Kataoka A, Yanagihara K, Ochiya T, Kamiyama T, Umezawa K, Todo S. Inhibition of nuclear factor-kappaB suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer by blocking cancer cell adhesion. *Cancer Sci.*, 102: 1052-1058, 2011.
- 4) Okuno K, Horiuchi T, Ishibashi T, Shigeoka H, Hayashibe A, Tsubakihara H. Prognostic factors in gastrointestinal perforation *Hepato-Gastroenterology* 58: 1598-1602, 2011.
- 5) Okuno K, Sugiura F, Hida J, Tokoro T, Ishimaru E, Sukegawa Y, Ueda K. Phase I clinical trial of a novel peptide vaccine in combination with UFT/LV for metastatic colorectal cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2: 73-79, 2011
- 6) Okuno K, Uno K: Efficacy of orally administered *Lentinula edodes* Mycelia extract for advanced gastrointestinal cancer patients undergoing cancer chemotherapy: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 12: 1-4, 2011
- 7) Okuno K, Sugiura F, Itoh K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y. Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 13: 1439-1445, 2012
- 8) Azuma K, Tsurutani J, Sakai K, Kaneda H, Fujisaka Y, Takeda M, Watatani M, Arao T, Satoh T, Okamoto I, Kurata T, Nishio K, Nakagawa K. Switching addictions between HER2 and FGFR2 in HER2-positive breast tumor cells: FGFR2 as a potential target for salvage after lapatinib failure. *407: 219-224, 2011*
- 9) Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A. Transient effectiveness of an oral 5-Fluorouracil derivative, s-1, for epirubicin, cyclophosphamide and Paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male. *Case Rep Dermatol.* 3: 42-48, 2011
- 10) 西村孝司:「実地医療と臨床研究 1: がん特異的免疫治療の進歩と細胞治療の問題点」腫瘍内科 8(5): 470-477 (2011)
- 11) 西村孝司, 脇田大, 富樫裕二, 北村秀光: 「がん特異的な細胞治療の現状」カレントセラピー 29(12): 61-66 (2011)

- 12) 島田慎吾、山本 貢、細田充主、田口和典、高橋弘昌、藤堂 省：「劣性栄養障害型表皮水疱症を併存した乳癌に対して全身麻酔下で乳房切を施行した1例」日本臨床外科学会雑誌、72(1)：27-31 (2011)
- 13) 中駄邦博、櫻井正之、細田充主、田口和典、高橋弘昌：「甲状腺腫瘍の検査・診断 甲状腺腫瘍の画像診断」日本臨床、69(Suppl 2)：308-319 (2011)
- 14) 相山 健、藤田裕美、細田充主、田口和典、高橋弘昌、藤堂 省：「腫瘍自覚10年後に切除した乳腺 invasive cribriform carcinoma の1例」日本臨床外科学会雑誌、72(7)：1715-1720 (2011)
- 15) 島田慎吾、山本 貢、細田充主、田口和典、高橋弘昌、山田洋介、藤堂 省：「転移リンパ節の迷走神経浸潤による嘔声で発見された甲状腺オカルト癌の1例」内分泌外科、28(3)：186-190 (2011)
- 15) 高橋弘昌、細田充主、山本 貢、田口和典、松野吉宏：「乳頭癌を除く結節性甲状腺腫の手術適応に関する検討」内分泌外科、28(4)：245-250 (2011)
- 16) 奥野清隆：「消化器外科レビュー-2011」-11章 免疫-監修：渡邊昌彦、國土典宏、土岐祐一郎、総合医学社（東京）、p.227-232 (2011)
- 17) 奥野清隆：「大腸の構造と機能」-インフォームドコンセントのための図説シリーズ大腸がん改訂第4版-医薬ジャーナル社（大阪）、印刷中 (2011)
- 18) 奥野清隆、所 忠男：「S状結腸切除術 消化器外科」アトラスで学ぶ達人の手術、34：822-829 (2011)
- 19) 奥野清隆：「大腸癌の免疫療法」日本臨床（増刊号）大腸癌、69：574-578 (2011)
- 20) 奥野清隆：「わが国のがんワクチン療法の克服すべき課題 がん治療用ワクチン療法 FDAガイダンスを軸にー」、Biotherapy、25(6)：845-850 (2011)
- 21) 奥野清隆：「ゲノム解析による腫瘍抗原の同定」腫瘍内科、8(5)：405-408 (2011)
- 22) 奥野清隆、杉浦史哲、肥田仁一、所 忠男、石丸英三郎、上田和毅：「Stage III大腸癌におけるがんペプチドワクチンとUFT/LV併用による術後補助療法(HLA-Key Open法) 癌と化学療法、38(12)：1906-1908 (2011)
- 23) 助川 寧、奥野清隆：「開発が進んでいるがんワクチン療法の現状と展望」近大医誌、36(2)：71-79 (2011)
- 24) 奥野清隆、杉浦史哲、肥田仁一、所 忠男、石丸英三郎、上田和毅、大東弘治、塩崎均：「進行・再発大腸癌に対するペプチドワクチン+UFT/LV併用療法」日外科学系連会誌、37(1)：46-49, 2012

[平成24年度]

- 1) Watanabe K, Toji S, Ohtake J, Nakano K, Satoh T, Kitamura H, Nishimura T: Establishment of a stable T lymphoma cell line transduced with HLA-A*24:02-restricted WT1-specific TCR genes and its application to antigen-specific immunomonitoring. Biomed Res. 34(1): 41-50, 2013
- 2) Okuno K, Sugiura F, Itoh K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y: Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer. Curr Pharm Biotechnol. 13(9): 1439-1445, 2012
- 3) Uno K, Okuno K, Hamuro J: Intracellular glutathione in monocytes are useful biomarker of immune status of tumor bearing patients. Eur J Clin Med Oncol. 4(3): 21-26, 2012
- 4) Galon J, Franck P, Marincola FM, Okuno K, et al.: Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. J Transl Med. 10(1): 205, 2012
- 5) Imano M, Itoh T, Satou T, Yasuda A, Nishiki K, Kato H, Shiraishi O, Peng YF, Shinkai M, Tsubaki M, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, Furukawa H, Okuno K, Shiozaki H: High expression of epithelial cellular adhesion molecule in peritoneal metastasis of gastric cancer. Target Oncol. 8: 231-235, 2012
- 6) Imano M, Satou T, Itoh T, Yasuda A, Kato H, Shinkai M, Peng YF, Tsubaki M, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H: Peritoneal metastatic lesions of gastric cancer exhibit low expression of human epidermal growth factor receptor 2. Targ Oncol 7(4): 213-216, 2012
- 7) Imano M, Yasuda A, Itoh T, Satou T, Peng YF, Kato H, Shinkai M, Tsubaki M, Chiba Y, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S, Takeyama Y, Okuno K, Furukawa H, Shiozaki H: Phase II study of single intraperitoneal chemotherapy followed by systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. J Gastrointest Surg. 16(12):2190-2196, 2012
- 8) Imano M, Peng YF, Itoh T, Nishikawa M, Satou T, Yasuda A, Inoue K, Kato H, Shinkai M, Tsubaki M, Yasuda T, Imamoto H, Nishida S,

- Furukawa H, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H: A preliminary study of single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential systemic chemotherapy with S-1 plus paclitaxel for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Anticancer Res.* 32(9): 4071-4075, 2012
- 9) Tokoro T, Okuno K, Hida J, Ueda K, Yoshifuji T, Daito K, Takemoto M, Sugiura F: Analysis of the clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 11:24, 2013
 - 10) Hida J, Okuno K: High ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery. *Surg Today* 43(1):8-19, 2013
 - 11) Ishitobi M, Suzuki O, Komoike Y, Ohsumi S, Nakahara S, Yagi T, Yoshinami T, Tomita Y, Inaji H: Phase II study of neoadjuvant anastrozole and concurrent radiotherapy for postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2012
 - 12) Ishitobi M, Okumura Y, Arima N, Yoshida A, Nakatsukasa K, Iwase T, Shien T, Masuda N, Tanaka S, Tanabe M, Tanaka T, Komoike Y, Taguchi T, Nishimura R, Inaji H: Breast Cancer Subtype and Distant Recurrence after Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 20(6): 1886-1892, 2013
 - 13) Ishitobi M, Okumura Y, Nishimura R, Nakatsukasa K, Tanabe M, Yoshida A, Masuda N, Shien T, Tanaka S, Komoike Y, Arima N, Taguchi T, Inaji H: Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving surgery: the impact of radiotherapy on second IBTR. *Breast Cancer.* 2013
 - 14) Einama T, Homma S, Kamachi H, Kawamata F, Takahashi K, Takahashi N, Taniguchi M, Kamiyama T, Furukawa H, Matsuno Y, Tanaka S, Nishihara H, Taketomi A, Todo S: Luminal membrane expression of mesothelin is a prominent poor prognostic factor for gastric cancer. *Br J Cancer.* 107(1):137-142, 2012
 - 15) Kawamata F, Kamachi H, Einama T, Homma S, Tahara M, Miyazaki M, Tanaka S, Kamiyama T, Nishihara H, Taketomi A, Todo S: Intracellular localization of mesothelin predicts patient prognosis of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Oncol.* 41(6):2109-2118, 2012
 - 16) Taketomi A, Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Sugio K, Maehara Y: A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma. *Surg Today.* 43(3):289-292, 2013
 - 17) Mano Y, Aishima S, Fujita N, Tanaka Y, Kubo Y, Motomura T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y: Tumor-Associated Macrophage Promotes Tumor Progression via STAT3 Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Pathobiology.* 80(3):146-154, 2013
 - 18) Toyama T, Kondo N, Endo Y, Sugiura H, Yoshimoto N, Iwasa M, Takahashi S, Fujii Y, Yamashita H: High expression of microRNA-210 is an independent factor indicating a poor prognosis in Japanese triple-negative breast cancer patients. *Jap J Clin Oncol* 42: 256-263, 2012
 - 19) Akechi T, Okuyama T, Uchida M, Nakaguchi T, Ito Y, Yamashita H, Toyama T, Komatsu H, Kizawa Y, Wada M: Perceived Needs, Psychological Distress and Quality of Life of Elderly Cancer Patients. *Jap J Clin Oncol* 42: 704-710, 2012
 - 20) Inaji H, Iwata H, Nakayama T, Yamamoto N, Sato Y, Tokuda Y, Aogi K, Saji S, Watanabe K, Saito T, Yoshida M, Sato N, Saeki T, Takatsuka Y, Kuranami M, Yamashita H, Kikuchi A, Tabei T, Ikeda T, Noguchi S: Randomized phase II study of three doses of oral TAS-108 in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Cancer Sci* 103:1708-1713, 2012
 - 21) Snyder CF, Blackford AL, Okuyama T, Akechi T, Yamashita H, Toyama T, Carducci MA, Wu AW: Using the EORTC QLQ-C30 in clinical practice for patient management: Identifying scores requiring a clinician's attention. *Quality of Life Research* 22: 2685-2691, 2013
 - 22) 大竹淳矢、増子和尚、角田健太郎、富樫裕二、北村秀光、西村孝司：「革新的がんワクチン、H/K-HELPの開発 ショートペプチドからヘルパー/キラーロングペプチドへの移行」*医学のあゆみ* 244(9): 767-778, 2013
 - 23) 西村孝司：「ヘルパーT細胞を軸とした癌免疫応答の制御 基盤研究から次世代癌ワクチン、H/K-HELPの発見まで」*日本臨床免疫学会会誌* 35(5): 412-423, 2012
 - 24) 西村孝司：「1枚の写真館 一滴のIL-2が導いてくれたセレンディピティー 免疫抑制癌逃避機構を克服するヘルパーT細胞を軸とした癌ワクチン・細胞治療」*細胞工学* 31(7): 739, 2012
 - 25) 西村孝司、脇田大功、富樫裕二、北村秀光：革新的次世代癌ワクチン, helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開発 基盤研究から臨床研究、そしてまた基盤研究へ臨床免疫・アレルギー科 57(5): 543-555, 2012

- 26)奥野清隆：図説 がんペプチドワクチン療法
Oncology Today September, p.14-19, Medical Tribune, 2012
- 27)奥野清隆、杉浦史哲：大腸がんに対するペプチドワクチン療法、中村祐輔監修、がんペプチドワクチン療法、旬報社（東京）p.66-81, 2012
- 28)奥野清隆：大腸の構造と機能、インフォームドコンセントのための図説シリーズ 大腸癌（改訂第4版）、杉原健一 編、医薬ジャーナル社（大阪）、p.8-11, 2012
- 29)杉浦史哲、井上啓介、奥野清隆、助川寧：「進行再発大腸癌に対するUFT/LV併用ペプチドワクチンカクテル療法の臨床試験」癌と化学療法39(12): 1760-1762, 2012
- 30)奥野 清隆：「がんペプチドワクチン療法の開発状況」日本外科系連合学会誌 37(5): 1068-1069, 2012
- 31)奥野清隆、杉浦史哲、助川寧、井上啓介：「【固形がんの免疫・抗体療法-基礎研究の進歩と臨床応用-】 基礎研究の進歩と展望 免疫療法(免疫細胞療法) 免疫療法薬の開発と動向」日本臨床70(12): 2075-2086, 2012
- 32)奥野清隆、中居卓也、北口博士、山崎満夫、杉浦史哲、井上啓介：「【大腸癌肝転移の治療戦略】 大腸癌肝転移に対する腫瘍免疫療法」消化器外科35(9): 1415-1422, 2012
- 33)奥野 清隆：「【消化器がんにおけるがんワクチン療法】 大腸がんにおけるがんワクチン療法」G.I.Research 20(2): 128-133, 2012
- 34)石飛真人、菰池佳史、稲治英生：「【乳癌(第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-】 乳癌の治療戦略 外科治療 乳癌局所再発に対する手術治療(手術適応)」増刊日本臨床 7: 519-23、日本臨床社, 2012
- 35)山下啓子：ホルモン療法 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改定第3版 日本臨床腫瘍学会編、南江堂 p264-270, 2012
- 36)山下啓子、遠山竜也、岩瀬弘敬、小林俊三：「内分泌療法の変遷と展望・乳癌（第2版）- 基礎と臨床の最新研究動向— 日本臨床 70 増刊号7: 29-34, 2012
- 37)山下啓子、遠山竜也、吉本信保、遠藤友美：エストロゲンレセプター陽性乳癌におけるmicroRNAの役割に関する研究 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 29:289-292, 2012
- 1) Ohtake J, Ohkuri T, Togashi Y, Kitamura H, Okuno K, Nishimura T. Identification of novel helper epitope peptides of Survivin cancer-associated antigen applicable to developing helper/killer-hybrid epitope long peptide cancer vaccine. Immunol Lett. 161(1): 20-30, 2014
- 2) Shiohama Y, Ohtake J, Ohkuri T, Noguchi D, Togashi Y, Kitamura H, Nishimura T: Identification of a meiosis-specific protein, MEIOB, as a novel cancer/testis antigen and its augmented expression in demethylated cancer cells. Immunol Lett. 158(1-2): 175-182, 2014
- 3) Okuno K, Sugiura F, Inoue K, Sukegawa Y: Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer. Anticancer Res. in press.
- 4) Nakai T, Okuno K, Kitaguchi H, Ishikawa H, Yamasaki M: Unresectable colorectal liver metastases: the safety and efficacy of conversion therapy using hepatic arterial infusion immunochemotherapy with 5-fluorouracil and polyethylene glycol-interferon alfa-2a. World J. Surg. 37: 1919-1926, 2013.
- 5) Mizoo T, Taira N, Nishiyama K, Nogami T, Iwamoto T, Motoki T, Shien T, Matsuoka J, Doihara H, Ishihara S, Kawai H, Kawasaki K, Ishibe Y, Ogasawara Y, Komoike Y, Miyoshi S. Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a case-control study in Japanese women. BMC Cancer. 13: 565, 2013
- 6) Okita Y, Narita Y, Suzuki T, Arita H, Yonemori K, Kinoshita T, Fujiwara Y, Tsuda H, Komoike Y, Nakagawa H, Tamaki Y, Tomita Y, Shibui S, Maruno M. Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases. Mol Clin Oncol. 1(6): 995-1001, 2013
- 7) Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients. Pediatr Surg Int. 29(11): 1147-52, 2013
- 8) Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa J, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, Taketomi A, Nishimura S, Todo S. Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis. Hepatology. 57(6): 2314-25, 2013

[平成25年度]

- 9) Endo Y, Toyama T, Takahashi S, Yoshimoto N, Iwasa M, Asano T, Fujii Y, Yamashita H. MiR-1290 and its potential targets are associated with characteristics of estrogen receptor α -positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 20(1): 91-102, 2013
- 10) Ohno S, Chow LWC, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, Bando H, Iwata H, Morimoto T, Kamigaki S, Nakayama T, Nakamura S, Kuroi K, Aogi K, Kashiwaba M, Yamashita H, Hisamatsu K, Ito Y, Yamamoto Y, Ueno T, Fakhrejahani E, Yoshida N, Toi M: Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluoracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC) in early stage breast cancer: Exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 142(1): 69-80, 2013
- 11) 北村秀光、富樫裕二、西村孝司：革新的癌ワクチン， helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開発とその作用，日本臨牀 増刊号，72: 303-308, 2014
- 12) 寺田聖、喜多俊行、北村秀光、西村孝司： IL-17の各種疾病における役割と樹状細胞を介した新たな免疫抑制機構，臨牀免疫・アレルギー科，59: 746-756, 2013
- 13) 奥野清隆：13. 大腸癌 c. 直腸進行癌. 消化器疾患最新の治療2013-2014 (編) 菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫、南江堂、p.232-235, 2013
- 14) 奥野清隆：がんに効く薬. がん医療の今. 第3集. 旬報社. 監修、西尾正道、p.114-119, 2013
- 15) 奥野清隆、杉浦史哲、助川 寧、井上啓介：大腸癌における免疫療法. 臨牀外科68(8): 934-940, 2013
- 16) 碓 彰一、岡 正朗、奥野清隆：Oncoantigenを用いたがんワクチン療法の現状と課題. 腫瘍免疫学とがん免疫療法. 実験医学(増刊) 31(12) : 1975-1978, 2013
- 17) 菰池佳史：小川道雄 監修 新癌についての質問に答える 第2章 □ 乳腺の癌へるす出版 東京 p.316, 317, 370, 371, 2013
- 18) 菰池佳史：木下貴之、戸井雅和 編集 オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法 第□章 乳癌薬物療法の実際 転移・再発乳癌に対する薬物療法 5-2 ビノレルピン 南山堂 東京 p.206-211, 2013
- 19) 武富紹信：DAA による治療困難例への挑戦 HCV 肝移植前後の抗ウイルス療法 肝・胆・膵 67(6): 1021-1028, 2013
- 20) 折茂達也、神山俊哉、横尾英樹、柿坂達彦、若山顕治、敦賀陽介、蒲池浩文、武富紹信：肝細胞癌に対する治療法．北海道外科雑誌 58(1):2-6, 2013
- 21) 下國達志、高橋典彦、皆川のぞみ、本間重紀、崎浜秀康、西田睦、武富紹信：虫垂炎の診断 病理・画像診断 外科 75(6): 576-584, 2013
- 22) 武富紹信：肝癌の治療 肝切除．臨牀と研究 90(2): 204-208, 2013
- 23) 山下啓子：術後内分泌療法 7. 効果予測因子「オンコロジークリニカルガイド 乳癌薬物療法」木下貴之、戸井雅和編、南山堂 p157-162, 2013
- 24) 山下啓子：晩期再発を意識した補助ホルモン療法の至適投与期間 癌と化学療法 40(13): 2514-2517, 2013

2. 学会発表

[平成23年度]

- 1) Nishimura T, Ohkuri T, Wakita D, Kitamura H: A novel cancer vaccine therapy using helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP): Introduction of Th1 help to cure human cancer: 102th AACR Annual Meeting, Orlando, Florida, April 2011
- 2) Nishimura T : Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) as a novel tool for cancer vaccine therapy: Cancer Immunology and Immunotherapy by National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, September 2011
- 3) Nishimura T : Helper/killer hybrid epitope long peptide(H/K-HELP) as a novel tool for cancer vaccine therapy : 第2回アジア細胞治療学会 フェニックス・シーガイア・リゾート 宮崎, October 2011
- 4) Okuno K: Vaccination with colorectal cancer-specific peptides in combination with oral chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients. 3rd Annual World Vaccine Congress-2011, Beijing, China, March 2011.
- 5) Okuno K, Tokoro T, Hida J, Ishimaru E, Ueda K, Sugiura F: Prognostic Impact of Mesorectal Invasion in T3N0 Low Rectal Cancer. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), Tokyo, Nov. 2011.
- 6) Okuno K: Immunologic responses of colorectal

- cancer-specific peptide vaccination in combination with UFT/LV chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients. 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), Tokyo, Nov. 2011.
- 7) 西村孝司： ロングペプチドがんワクチン、H/K-HELPの第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証： 国立成育医療研究センター特別セミナー独立行政法人国立成育医療研究センター 東京 2011年4月
 - 8) 西村孝司、大栗敬幸、脇田大功、大竹淳矢、富樫裕二、高橋典彦、藤堂省、奥野清隆、北村秀光：次世代癌ワクチン、H/K-HELPの第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証：第32回癌免疫外科研究会 和歌山マリーナシティ 和歌山 2011年4月
 - 9) 西村孝司：がん抗原ロングペプチドを用いたH/K-HELPがんワクチン治療：安全性とTh1依存的抗腫瘍効果の検証：平成23年度北海道癌談話会 アキュ 札幌 2011年6月
 - 10) 西村孝司：次世代癌ワクチン、Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の第一相臨床研究：Th1免疫の誘導と抗腫瘍効果の検証第15回日本がん免疫学会総会 千里ライフサイエンスセンター 大阪 2011年6月
 - 11) 大竹淳矢、岩淵禎弘、脇田大功、増子和尚、北村秀光、西村孝司：口頭発表 第15回日本がん免疫学会総会 「次世代がんワクチンの開発に向けたMAGE-A4特異的CD4およびCD8陽性T細胞の誘導に関する研究」千里ライフサイエンスセンター 大阪 2011年6月
 - 12) 西村孝司：シンポジウム発表 第39回日本臨床免疫学会総会 「ヘルパーT細胞を軸とした癌免疫応答の制御 -基盤研究から次世代癌ワクチン、H/K-HELPの発見まで-」 京王プラザホテル 東京 2011年9月
 - 13) 西村孝司：新しい人工がんペプチド、H/K-HELPの開発とそのがん撲滅への挑戦：ペプチド学会市民フォーラム 北海道大学学術交流会館小講堂 札幌 2011年10月
 - 14) 西村孝司、大栗敬幸、大竹淳矢、脇田大功、奥野清隆、藤堂省、高橋典彦、北村秀光：A novel cancer vaccine therapy using helper/killer hybrid epitope long peptide(H/K-HELP) to cure human cancer (ヒトがん制圧を目指した次世代H/K-HELPがんワクチン治療の開発)： 第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 愛知 2011年10月
 - 15) 北村秀光、大栗敬幸、大竹淳矢、岩淵禎弘、脇田大功、西村孝司： Establish of a novel cancer immunotherapy with artificial helper/killer hybrid epitope long peptide(H/K-HELP) (人工がん抗原ロングペプチド(H/K-HELP)を用いた次世代がんワクチン治療法の開発)：第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 愛知 2011年10月
 - 16) 大竹淳矢、岩淵禎弘、脇田大功、増子和尚、北村秀光、西村孝司： Induction of MAGE-A4-specific CD4+T and CD8+T cells and their development of novel tumor vaccine therapy (次世代がんワクチンの開発に向けたMAGE-A4特異的CD4およびCD8陽性T細胞の誘導に関する研究)：第70回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場 愛知 2011年10月
 - 17) 西村孝司：がんワクチン治療の新しい幕開け：次世代がんワクチン、H/K-HELPの開発とヒトがん治療への応用：第8回東レ先端融合研究シンポジウム 東レ株式会社 2011年11月
 - 18) 大竹淳矢、脇田大功、増子和尚、角田健太郎、北村秀光、西村孝司：H/K-HELPを用いた腫瘍抗原特異的Th1、CTLの誘導とがんワクチン治療法開発への応用：第40回日本免疫学会総会・学術集会 幕張メッセ 2011年11月
 - 19) 西村孝司： Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)を用いた次世代がんワクチン細胞治療」テラ株式会社主催アイマックスがん治療研究会年次報告 国立国際医療研究センター 東京 2011年12月
 - 20) 西村孝司： Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)を用いた次世代癌ワクチン治療の開発：北海道小児先進医療研究会 平成 23 年度第 5 回勉強会 旭川医科大学実験実習機器センター 2012 年 2 月
 - 21) 高橋典彦 「大腸がんの外科治療」市民公開講座 <大腸がんを知ろう！> 2011年8月
 - 22) 奥野清隆、中居卓也：バイオセラピーを併用した集学的治療、シンポジウム：転移性肝癌治療の最前線、第28回日本医学会総会 (東京、Web発表) 2011年4月
 - 23) 奥野清隆、杉浦史哲、肥田仁一、所 忠男、石丸英三郎、上田和毅：ステージIII大腸癌

- におけるがんペプチドワクチンとUFT/LV併用による術後補助療法(HLA-key open法). 第32回癌免疫外科研究会、シンポジウム、(和歌山) 2011年5月
- 24) 奥野清隆、杉浦史哲、肥田仁一、所 忠男、石丸英三郎、上田和毅、大東弘治、塩崎均：標準療法抵抗性の進行・再発大腸癌に対するペプチドワクチン+UFT/LV療法 第36回日本外科系連合学会学術集会、シンポジウム(浦安) 2011年6月
- 25) 奥野清隆、杉浦史哲、所 忠男、肥田仁一、吉田浩二、角田卓也、中村祐輔：Stage III大腸癌術後におけるがんペプチドワクチンとUFT/LV併用療法. 第66回日本消化器外科学会総会、シンポジウム、(名古屋) 2011年7月
- 26) 奥野清隆：がんペプチドワクチンとUFT/LV併用によるStage III大腸癌の新しい術後補助療法. 第49回日本癌治療学会学術集会(名古屋) 2011年10月
- 27) 奥野清隆、杉浦史哲、安積達也、助川 寧、大竹淳矢、北村秀光、西村孝司：次世代がんワクチンhelper/killer hybrid epitope long peptide (H/K HELP)のTh1免疫誘導と臨床効果. 第24回日本バイオセラピー学会学術集会総会、ワークショップ(和歌山) 2011年12月
- Nishimura : A phase I clinical study of H/K-HELP cancer vaccine for patients with advanced cancer expressing MAGE-A4 or Survivin 「進行がん患者に対するMAGE-A4あるいはsurvivinを標的としたH/K-HELPがんワクチン第Ⅰ相臨床試験」第71回日本癌学会学術総会 札幌 2012年9月
- 5) Junya Ohtake, Yosuke Ohno, Kiichiroh Nakano, Kazue Watanabe, Yuji Togashi, Hidemitsu Kitamura, and Takashi Nishimura : H/K-HELP is superior to classical short peptide for inducing human tumor antigen-specific Th1 and Tc1 cells 「ヘルパー/キラーハイブリッドロングペプチド(H/K-HELP)はショートペプチドに比べて優れたがん抗原特異的Th1,Tc1細胞誘導能を示す」 第71回日本癌学会学術総会 札幌 2012年9月
- 6) Takashi Nishimura : 革新的次世代がんワクチン、Helper/killer-hybrid epitope long peptide(H/K-HELP)の開発 第71回日本癌学会学術総会 札幌 2012年9月
- 7) 西村孝司：Helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) as an innovative cancer vaccine Lloyd J Old Memorial Symposium 札幌 2012年9月
- 8) KITAMURA Hidemitsu, OHTAKE Junya, TAKAHASHI Norihiko, OHNO Yosuke, NAKANO Kiichiroh, TODO Satoru, FUKUDA Satoshi, OKUNO Kiyotaka, TOKURA Yoshiki, HOMMA Sadamu, KOIDO Shigeo, TOGASHI Yuji, and NISHIMURA Takashi : Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) effectively induces tumor antigen-specific CD4⁺T and CD8⁺T cells in cancer patients 第41回日本免疫学会総会・学術集会 神戸 2012年12月
- 9) 奥野清隆：がんペプチドワクチン療法の現状と展望 第1回南大阪がん診療連絡会、大阪南医療センター 2012年4月
- 10) 奥野清隆：増えている大腸がん -がん検診で早期発見を- 大阪狭山市がん撲滅運動大阪狭山 2012年9月
- 11) 奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川寧、大竹淳矢、北村秀光、西村孝司：がんワクチンの新規工夫 ヘルパー/キラーハイブリッド型ロングペプチド(H/K HELP)によるTh1型免疫誘導と臨床効果、第25回日本バイオセラピー学会学術集会総会 倉敷 2012年12月
- 12) 菰池佳史、中原早紀、石飛真人、元村和由、

[平成24年度]

- 1) 西村孝司：革新的がんワクチンとしてのHelper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) 第16回日本がん免疫学会 札幌 2012年7月
- 2) 大竹淳矢、大野陽介、合田彩佳、末竹幸広、富樫裕二、北村秀光、西村孝司：革新的ロングペプチド(H/K-HELP)は従来型ショートペプチドに比べ効率的にヒト癌特異的Tc1,Th1を誘導できる 第16回日本がん免疫学会 札幌 2012年7月
- 3) 北村秀光、大竹淳矢、大野陽介、合田彩佳、末竹幸広、富樫裕二、西村孝司：革新的ロングペプチド(H/K-HELP)を用いた次世代型がんワクチン・細胞治療法の開発 第16回日本がん免疫学会 札幌 2012年7月
- 4) Hidemitsu Kitamura, Junya Ohtake, Norihiko Takahashi, Yosuke Ohno, Kiichiroh Nakano, Satoru Todo, Satoshi Fukuda, Kiyotaka Okuno, Yoshiki Tokura, Sadamu Homma, Shigeo Koido, Yuji Togashi, and Takashi

小山博記、稲治英生：センチネルリンパ節生検導入前後の乳癌腋窩再発の現状と予後 第112回日本外科学会定期学術総会 千葉 2012年4月

13) 菰池佳史：再発乳癌115例の化学療法治療効果の後ろ向き解析 - 効率的な薬剤選択を目指して - 第20回日本乳癌学会学術総会 熊本 2012年6月

[平成25年度]

- 1) 大野陽介、大竹淳矢、高橋典彦、北村秀光、西村孝司、武富紹信：Enhancement mechanism for immune response of cancer antigen-specific T cells induced by innovative cancer vaccine, H/K-HELP: helper/killer-hybrid epitope long peptide 「革新的癌ワクチンH/K-HELPロングペプチドによる癌特異的T細胞免疫応答の増強機構」第113回日本外科学会定期学術集会 福岡 2013年4月
- 2) 北村秀光、大竹淳矢、大野陽介、岸川拓斗、増子和尚、角田健太郎、喜多俊行、西村孝司：人工ロングペプチド、H/K-HELPを用いた革新的がんワクチン治療におけるバイオマーカー研究 第17回日本がん免疫学会 宇部 2013年7月
- 3) 喜多俊行、角田健太郎、寺田聖、金海俊、増子和尚、大竹淳矢、北村秀光、西村孝司：人工ロングペプチドH/K-HELPの樹状細胞におけるクロスプレゼンテーション機構の解明 第17回日本がん免疫学会 宇部 2013年7月
- 4) 増子和尚、金海俊、寺田聖、角田健太郎、喜多俊行、北村秀光、西村孝司：H/K-HELP癌ワクチンの抗腫瘍メカニズム：H/K-HELPとshort peptideおよびlong peptideの癌ワクチン効果の比較検討 第17回日本がん免疫学会 宇部 2013年7月
- 5) 金海俊、増子和尚、寺田聖、角田健太郎、大竹淳矢、喜多俊行、兵藤守、早川芳宏、北村秀光、西村孝司：新規アジュバントc-di-GMPによるH/K-HELPがんワクチン治療の増強効果機構の解明 第17回日本がん免疫学会 宇部 2013年7月
- 6) Hidemitsu Kitamura, Junya Ohtake, Yosuke Ohno, Takuto Kishikawa, Tomomi Kita, Yuji Togashi, Toshiyuki Kita, Takashi Nishimura：Evaluation of Th1/Th2 immune balance as a biomarker in cancer vaccine

therapy with H/K-HELP 「H/K-HELPを用いたがんワクチン治療におけるバイオマーカーとしてのTh1/Th2免疫バランス評価」第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013年10月

- 7) Yasuo Shiohama, Junya Ohtake, Takuto Kishikawa, Yosuke Ohno, Tomomi Kita, Yuji Togashi, Toshiyuki Kita, Hidemitsu Kitamura, Takashi Nishimura：Augmented induction of a novel cancer/testis antigen, HP15 in demethylated cancer cells 「脱メチル化されたがん細胞株で増強発現される新規癌精巢抗原HP15の同定」第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013年10月
- 8) Kazutaka Masuko, Shun Kaneumi, Satoshi Terada, Toshiyuki Kita, Kentaro Sumida, Hidemitsu Kitamura, Takashi Nishimura：The superior antitumor vaccine efficacy of H/K-HELP compared with short peptide and the synthetic long peptide 「H/K-HELPはショートペプチドやSLPロングペプチドに比べ優れた抗腫瘍ワクチン効果を示す」第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013年10月
- 9) Junya Ohtake, Takuto Kishikawa, Yosuke Ohno, Tomomi Kita, Yuji Togashi, Toshiyuki Kita, Hidemitsu Kitamura, Takashi Nishimura：The advantages of H/K-HELP as an innovative human cancer vaccine to activate antitumor T cell immunity 「抗腫瘍免疫得を活性化する革新的癌ワクチン、H/K-HELPの優位性」第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013年10月
- 10) Shun Kaneumi, Kazutaka Masuko, Satoshi Terada, Kentaro Sumida, Junya Ohtake, Toshiyuki Kita, Mamoru Hyoudou, Yoshihiro Hayakawa, Hidemitsu Kitamura, Takashi Nishimura：The cyclic-di-guanosine monophosphate (c-di-GMP) is a superior adjuvant for H/K-HELP cancer vaccine therapy 「c-di-GMPはH/K-HELP癌ワクチン治療を増強する革新的アジュバントである」第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013年10月
- 11) 北村秀光：癌微小環境における免疫抑制機構とその打破による新たな癌免疫治療 第75回日本血液学術集会 札幌 2013年10月
- 12) 北村秀光、西村孝司：ハイブリッド型ロングペプチド(H/K-HELP)を用いた次世代型がんワクチン・細胞治療法の開発 第26回日

- 本バイオセラピー学会学術総会 盛岡
2013年12月
- 13)大竹淳矢、岸川拓斗、大野陽介、増子和尚、角田健太郎、寺田聖、金海俊、喜多俊行、北村秀光、西村孝司：ヒトがん抗原特異的Th1およびTc1細胞を効率的に誘導するH/K-HELPの作用機序解明 第26回日本バイオセラピー学会学術総会 盛岡 2013年12月
 - 14)Hidemitsu Kitamura, Junya Ohtake, Yosuke Ohno, Takuto Kishikawa, Kazutaka Masuko, Kentaro Sumida, Satoshi Terada, Shun Kaneumi, Toshiyuki Kita, and Takashi Nishimura : Th1/Th2 immune balance in cancer patients treated with cancer vaccine therapy using helper/killer-hybrid epitope long peptide 第42回 日本免疫学会学術総会・学術集会 千葉 2013年12月
 - 15)Junya Ohtake, Hidemitsu Kitamura, Yosuke Ohno, Takuto Kishikawa, Kazutaka Masuko, Kentaro Sumida, Satoshi Terada, Shun Kaneumi, Toshiyuki Kita, and Takashi Nishimura : Efficacy of helper/killer-hybrid epitope long peptide as an innovative cancer immunotherapy to induce anti-tumor immunity 第42回 日本免疫学会学術総会・学術集会 千葉 2013年12月
 - 16)Kazutaka Masuko, Shun Kaneumi, Satoshi Terada, Kentaro Sumida, Takuto Kishikawa, Junya Ohtake, Yosuke Ohno, Toshiyuki Kita, Hidemitsu Kitamura, Takashi Nishimura : Vaccination with Helper/killer-hybrid epitope long peptide remarkably induced antitumor T-cell immune responses in tumor-bearing host 第42回 日本免疫学会学術総会・学術集会 千葉 2013年12月
 - 17)奥野清隆、中居卓也、北口博士、山崎満夫、所 忠男、肥田仁一：切除不能大腸癌肝転移に対するバイオセラピー肝動注と肝切除併用の長期予後. 第113回日本外科学会定期学術集会 福岡市 2013年4月
 - 18)奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川 寧、吉田浩二、角田卓也、中村祐輔：シンポジウム「がんペプチドワクチンの現状と展望」：多種カクテルによる標準療法抵抗性の進行再発大腸癌に対するペプチドワクチン療法 第38回 日本外科系連合学会 東京 2013年6月
 - 19)奥野清隆、中居卓也、北口博士、山崎満夫、所 忠男、肥田仁一、上田和毅、大東弘治：シンポジウム「大腸癌肝転移の集学的治療」：切除不能大腸癌肝転移に対するconversion therapyとしてのバイオセラピー肝動注の意義と集学的治療デザイン 第68回 日本消化器外科学会総会 宮崎 2013年7月
 - 20)奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川 寧：Core Symposium “Recent Advances and Clinical Application of Cancer Peptide Vaccine”: Phase I/II clinical trial of a peptide vaccine in combination with UFT/LV for refractory metastatic colorectal cancer. 第72回 日本癌学会学術総会 横浜市 2013年10月
 - 21)奥野清隆、杉浦史哲、助川 寧、井上啓介、小北晃弘、裕 彰一、所 忠男、肥田仁一：がんペプチドワクチン + UFT/LVによるStage III大腸癌の術後補助療法. 第51回 日本癌治療学会学術集会 京都市 2013年10月
 - 22)奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、吉岡康多、小北晃弘、吉藤竹仁、所 忠男、肥田仁一：標準的治療に抵抗性となった再発大腸癌に対するペプチドワクチン療法 名古屋 2013年11月
 - 23)奥野清隆、杉浦史哲、井上啓介、助川 寧、大竹淳矢、北村秀光、西村孝司：シンポジウム「がんワクチンの新規工夫」、ヘルパー/キラーハイブリッド型ロングペプチド(H/K HELP)ワクチン投与による抗腫瘍免疫誘導とその臨床効果 第26回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 盛岡 2013年12月
 - 24)菰池佳史、橋本幸彦、安積達也、藤島成、濱田美佳、乾浩己、北条敏也 片側乳癌術後患者における対側乳癌の検討 第21回 日本乳癌学会学術総会 浜松 2013年7月
 - 25)菰池佳史、濱田美佳、新崎巨、安積達也、橋本幸彦、奥野清隆、石飛真人、稲治英生 乳房内再発治療に際して考慮すべき因子 第75回 日本臨床外科学会総会 名古屋 2013年11月
 - 26)武富紹信：肝細胞癌に対する分子標的治療と外科治療 第113回 日本外科学会定期学術集会 福岡 2013年4月
 - 27)武富紹信：大腸癌肝転移症例に対する肝切除の適応とタイミング 第25回日本肝胆膵外科学会 宇都宮 2013年6月
 - 28)Akinobu Taketomi, Takasuke Fukuhara, Yoshihiko Maehara. Symposium. Role of IL28B polymorphism in living donor liver transplant patients with chronic hepatitis C. The

- 13th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST), Kyoto, Sep, 2013
- 29) 武富紹信：肝臓外科専門医からみた大腸癌肝転移に対する治療戦略 第14回 西さっぽろ癌談話会 札幌 2013年9月
- 30) 武富紹信：Stage IV大腸癌の根治を目指して 第1回 道東外科集談会 釧路 2013年10月19日、
- 31) Yamashita H, Toyama T, Yoshimoto N, Endo Y, Takahashi S: MicroRNAs associated with characteristics of estrogen receptor-positive breast cancer. 第72回 日本癌学会学術総会 横浜 2013年10月
- 32) 山下啓子、遠山竜也、吉本信保、遠藤友美、田口和典、細田充主、山本 貢：エストロ

ゲンレセプター陽性乳癌の発症メカニズムと生物学的特性の解明に関する研究 .第113回日本外科学会定期学術集会 福岡 2013年4月

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし