

固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験

研究代表者 上田 龍三 愛知医科大学 教授

研究要旨

ヒト化抗CCR4(C-C chemokine receptor type 4)モノクローナル抗体、Mogamulizumab (KW-0761)を用いた固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験を順調に実施している。Ia相治験を予定より半年早く終了させ、平成25年10月21日よりIb相治験の割り付け登録を開始した。Ia相治験において、安全性とTreg除去効果が確認され、Ib相治験においては、平成25年度までに14症例においてプロトコール治療を開始した。そして、附随研究により、がん患者末梢血中effector Treg比率の上昇と腫瘍局所におけるeffector Tregの著明な浸潤、並びに、抗CCR4モノクローナル抗体を用いたTreg除去による抗腫瘍免疫活性の亢進効果が明らかとなった。また、Tregアッセイの標準化を試みたところ、施設間でのTreg機能サブセットと測定結果の乖離が是正され、データの共有化が可能となった。

研究分担者

中山 睿一 川崎医療福祉大学医療福祉学部
教授

土井 俊彦 国立がん研究センター東病院消化
管内科 副科長

飯田 真介 名古屋市立大学大学院医学研究科
腫瘍・免疫内科学 准教授

土岐 祐一郎 大阪大学大学院医学系研究科外
科学講座・消化器外科学 教授

岡 三喜男 川崎医科大学呼吸器内科学 教授

垣見 和宏 東京大学医学部附属病院免疫細胞
治療学講座 特任准教授

船越 建 慶應義塾大学医学部皮膚科学 助教

石田 高司 名古屋市立大学大学院医学研究科
腫瘍・免疫内科学 准教授

西川 博嘉 大阪大学・免疫学フロンティア研
究センター実験免疫学 特任准教授

鵜殿 平一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研
究科免疫学分野 教授

佐藤 永一 東京医科大学臨床病理学 講師

A. 研究目的

制御性T細胞(Treg)は腫瘍局所に多数浸潤していることが多くのがん種で知られ、腫瘍免疫の抑制を通して、がんの発症、進展に強くかかわっていることが明らかとなってきている。世界各国で実施された腫瘍抗原ワクチン療法臨床試験において思わしい結果が得られていないことの原因として腫瘍局所で働くTregの強力な免疫抑制機構が重要であると考えられており、Tregの制御が、免疫治療法開発のキーポイントとなっている。最近、進行がんに対して劇的な治療効果がみられている免疫チェックポイント分子に対する抗体薬の腫瘍免疫亢進機序として、免疫抑制シグナルの阻害だけでなく、Tregへの作用も重要であることが見いだされ、益々、Tregを標的とすることの重要性が高まっている。TregはCD45RAとFOXP3の発現パターンによりeffector Treg;CD45RA^{hi}FOXP3^{hi},

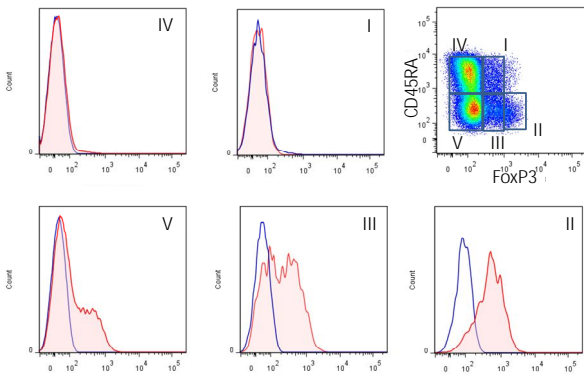


図1 TregにおけるCCR4の発現

I; naïve Treg, II; effector Treg

Red line; CCR4, Blue line; isotopic control

naïve Treg ; CD45RA⁺FOXP3^{lo} に分類される(図1)。CCR4はeffector Treg分画に強く発現し、naïve Treg分画にはほとんど発現しないことから、Tregの標的分子となり得る。成人T細胞白血病(ATL)治療薬である、抗CCR4モノクローナル抗体、Mogamulizumab (KW-0761)は、ATL細胞以外に正常Tregも除去することが明らかにされており、同抗体は、Treg制御によるがん免疫治療薬として関心が高まっている。以上の経緯を踏まえ、本研究において、進行再発固形がん患者を対象に、Mogamulizumab/KW-0761の医師主導第Ia/Ib相治験を計画、実施する。第Ia相では、Mogamulizumabの安全性の確認および薬物動態を検討する。第Ib相では、安全性および制御性T細胞除去効果を検討し、第II相治験での推奨投与量を決定することを目的とする。さらに付随研究として、治療経過と免疫動態について検討し、治療効果との関連について明らかにする。

B. 研究方法

1) 第Ia/Ib相治験

「研究体制」

研究代表者の所属する愛知医科大学に多施設臨床治験事務局を設置して本治験を統括し、臨床Ia相治験は国立がん研究センター東病院、大阪大学、川崎医科大学、名古屋市立大学の4施設で行い、第Ib相治験には東京大学、および慶応大学を加えた6施設で実施する。これらの施設では、多施設共同研究および医師主導臨

床治験においても豊富な経験を持つ。第Ib相から治験に参加する東京大学、および慶応大学においては、それぞれ、平25.9/26、平25.11/12にIRB承認を得た。Tregおよび抗原特異的免疫反応の解析は大阪大学、岡山大学、川崎医科大学で行う。また、NY-ESO-1、XAGE1b及びCCR4の発現解析は、東京医科大学にて行う。尚、研究協力者として、大阪大学大学院消化器外科臨床登録医 和田 尚、愛知医科大学医学部腫瘍免疫寄附講座 准教授 鈴木 進、及び、愛知医科大学医学部臨床研究支援部門 教授 吉川和宏が、本研究を支援する。

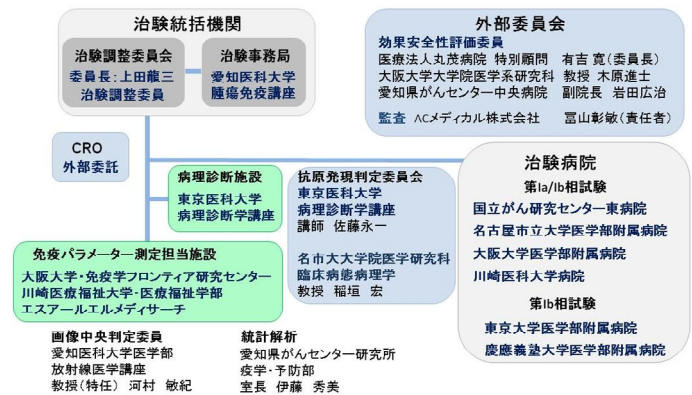


図2 治験組織図

「治験基本デザイン」

第Ia相:NY-ESO-1あるいはXAGE1b抗原陽性かつCCR4陰性で、標準治療抵抗性の進行・再発固形がんのうち、肺癌、食道癌、胃癌、卵巣癌、悪性黒色腫患者を対象に、Mogamulizumabの投与量増量試験を行う。Mogamulizumabを毎週1回計8回投与し、安全性及び薬物動態の検討から、忍容性の認められる用量を決定する。0.1mg/kg投与群3例(最大6例)から開始し、0.5mg/kg投与群3例(最大6例)、1.0mg/kg投与群3例(最大6例)に移行する。安全性は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG/JSCO版に準じて評価する。群間移行は、用量制限毒性の評価対象である第12週までのデータにて可能とする。尚、用量制限毒性(DLT)に相当するGrade3以上の非血液毒性が各群1例に見られた場合には、6例中2例までを許容する。また、CCR4陽性Treg細胞除去効果、NY-ESO-1あるいはXAGE1bに対する免疫応答増強効果についてそれぞれ解析すると

ともに、有効性についても検討する。

第 1b 相：忍容性の確認された投与群のうち高用量(20 例)及び 0.1mg/kg(20 例)の 2 群 (第 1a 相部で 0.5mg/kg が MTD の場合、0.1mg/kg 1 群) について Mogamulizumab を毎週 1 回計 8 回投与する。安全性と、末梢血中 Treg 除去効果を主要評価項目とし、副次目的として、有効性を評価する。第 1a/1b 相ともに有効性は RECIST にて評価するとともに、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) を観察する。腫瘍抗原特異的液性反応は ELISA 法にて評価する。また附随研究として第 1a/1b 相ともに細胞性免疫反応を ELISPOT 法、サイトカイン捕捉法、細胞内サイトカイン染色法で解析するほか、Treg の機能活性についても検討する。さらに、モニタリングマーカーの探索についても実施する。

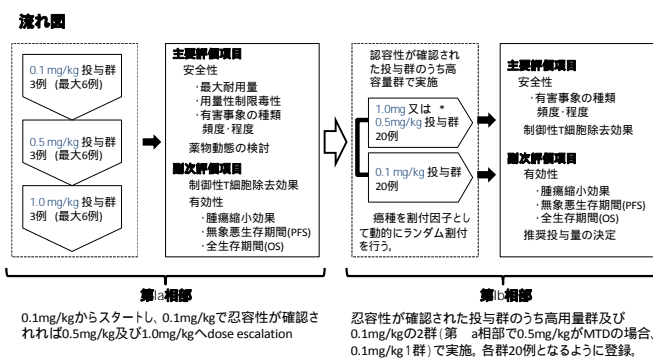


図3 治験計画の概要

2) 附随研究

治療と免疫動態との関連について明らかにするため、付随研究として、分担研究者により、治験と並行して、下記の研究が、実施されている。

抗 CCR4 抗体投与と制御性 T 細胞の関連の解析；大阪大学特任准教授 西川博嘉

Mogamulizumab 投与 ATL 患者における、Treg 及び特異的免疫の動態解析；名市大准教授 石田高司

XAGE-1b および NY-ESO-1 抗原特異的抗体反応および CD4、CD8 T 細胞反応の解析、T 細胞表面マーカー解析；川崎医療福祉大学教授 中山睿一

健常者、がん患者における PD-1、Tim-3 の発現解析；岡山大学教授 鵜殿平一郎

癌性胸膜炎/腹膜炎による胸水/腹水中の免疫環境の解析；東大附属病院特任准教授 垣見和宏

悪性黒色腫患者における NY-ESO-1, XAGE など腫瘍抗原の発現と免疫に関する解析；慶応大学助教 船越健

3) Treg アッセイ標準化

各施設で取得した Treg 測定データの共有化をはかるため、大阪大学特任教授 西川博嘉が中心となり、Treg 機能分画を適正に測定するための解析方法、測定方法について標準化、共有化を試みた。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は多施設共同の医師主導治験として GCP に則り実施する。
2. 本臨床研究への参加はヘルシンキ宣言にのっとり、十分な説明のもと本人の書面による同意 (インフォームド・コンセント) を得て実施される。
3. 検体の解析は院内 IRB の承認後関連する指針を遵守して実施する。本研究は本人の書面による同意を得て実施され、検体は匿名化され、情報は厳重に管理される。

C. 研究結果

1) 第 1a 相治験

平成 24 年度状況

治験開始に向け、治験実施計画書等、治験関連書類を作成し、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 対面助言を受けた。また平行して、治験実施体制の整備、各医療機関における IRB の承認、医薬品 (モガムリズマブ) の供与に関する契約締結等、事務的手続きを完了させた。さらに技術面の準備として、制御性 T 細胞検査、抗原特異的抗体免疫反応検査に対するバリデーションを実施した。これら準備期間を経て、予定どおり平成 24 年 2 月末より、第 1a 相治験を開始した。登録状況を平成 25 年度と併せて、表 1 に示した。

表1 第1a相治験患者登録状況

投与量	登録	対象	施設名
0.1mg	A1-01	肺がん	川医大
	A1-02	肺がん	川医大
	A1-03	肺がん	名市大
0.5 mg	A2-01	肺がん	川医大
	A2-02	肺がん	名市大
	A2-03	食道がん	国がん東
1.0 mg	A3-01	食道がん	国がん東
	A3-02	肺がん	川医大
	A3-03	食道がん	阪大
	A3-04	肺がん	川医大

平成 25 年度状況

継続して第 1a 相治験を推し進め、半年前倒しで完遂させた。主要評価、及び副次評価結果について以下に示した。

主要評価項目

- ・安全性；DLT に該当する事象は認められなかった。1.0mg/kg 投与群まで DLT の発現が認められなかったことから、MTD は 1.0mg/kg を超える用量と推察できる。従って、1.0mg/kg を忍容性が確認された投与量とした。その他、有害事象の内容・発現率等に用量依存性は認められなかった。ATL 患者治療において、重篤な皮膚障害が報告されている。本第 1a 相治験 10 例においては、7 例に皮疹を認めたが、いずれもグレード 2 以下であった。
- ・薬物動態；検討中。

副次評価項目

- ・制御性 T 細胞(Treg)除去効果；検討し得た 6 症例全例において末梢血においてエフェクター-Treg 除去効果を確認した。
- ・有効性(RECIST 変法)；SD 4 例、PD 3 例

2) 第 1b 相治験

第 1a 相治験の結果を踏まえ、効果安全性評価委員会において、DLT 発現が無かったことの確認と、忍容量を 1.0mg/kg とすることの承認を得た後、平成 25 年 10 月 21 日から、第 1b 相での患者登録が開始された。癌種を割り付け因

子として動的にランダム割り付けを行い、平成 25 年度内に合計 14 名の患者にプロトコール治療が開始された(表 2)。

表 2 第 1b 相治験患者登録状況

対象	登録No.	施設名
食道がん	B-01	国がん東
	B-08	国がん東
	B-09	大阪大学
	B-10	大阪大学
	B-11	名市大
悪性黒色腫	B-04	慶應大学
	B-05	慶應大学
	B-06	慶應大学
	B-07	名市大
	B-12	慶應大学
卵巣がん	B-02	大阪大学
	B-13	大阪大学
肺がん	B-03	川崎医大
胃がん	B-14	国がん東

3) 附随研究

附随研究成果の概略を以下に示した。詳細は各分担研究報告を参照されたい。

抗 CCR4 抗体投与と制御性 T 細胞の関連の解析

- 悪性黒色腫浸潤リンパ球における Treg 機能サブセットの解析を行ったところ、浸潤している Treg の大部分は CCR4 を強発現する effector T 細胞であった。
- 悪性黒色腫由来末梢血単核球から、抗 CCR4 モノクローナル抗体で CCR4 陽性細胞を除去したところ、effector Treg がほぼ 100%除去された。さらに、除去後、NY-ESO-1 に特異的な T 細胞の誘導を試みたところ、CD4+T, CD8+T ともに、特異的な反応が明らかに増強した。

Mogamulizumab 投与 ATL 患者における、Treg 及び特異的免疫の動態解析

- Mogamulizumab を投与した ATL 患者末梢血中の Treg 機能サブセットを解析したところ、effector Treg の顕著な低下がみられ、HTLV-1 Tax 特異的 CTL の誘導効率の著しい向上が認められた。
- 皮膚障害をはじめとする Mogamulizumab の

有害事象は effector Treg の低下による異常免疫の活性化が関与するものと考えられた。

XAGE-1b および NY-ESO-1 抗原特異的抗体反応および CD4、CD8 T 細胞反応の解析、T 細胞表面マーカー解析

a. 投薬前に XAGE-1b 抗体反応陽性であった 4 例中 3 例において、抗体反応の有意な上昇を認めた。投薬前に NY-ESO-1 抗体反応陽性であった 1 例においても有意な上昇を認めた。

b. 抗原特異的 CD4⁺、CD8⁺T 細胞反応を解析したところ、XAGE-1b 抗原抗体陽性の 1 例で CD8⁺T 細胞の TNF α 産生細胞の有意な上昇を認めた。

c. 投薬前後で末梢血中 M-MDSC の解析を行ったところ、検討した 3 例全例においてその増加を認めた。

健常者、がん患者における PD-1、Tim-3 の発現解析

CD8⁺T 細胞上 PD-1 の発現はがん患者において発現が低く、サイトカイン産生と正相関がみられた。Tim-3 については、がん患者において高く、サイトカイン産生と逆相関の関係にあり、免疫治療効果とも相関した。

癌性胸膜炎/腹膜炎による胸水/腹水中の免疫環境の解析

様々な癌種において、末梢血中 Treg 機能サブセット解析を行ったところ、いずれのがん種(肺癌、胆管癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、大腸癌)においても健常人に比べて、effector Treg の値が高くなった。また、卵巣癌患者腹水中 Treg 機能サブセットについて解析したところ、effector Treg の比率が高値であった。さらに、腹水中のがん細胞は PD-L1 を高発現し、CD8⁺T 細胞は、PD-1 の発現が高かった。

悪性黒色腫患者における NY-ESO-1、XAGE など腫瘍抗原の発現と免疫に関する解析

NY-ESO-1 免疫染色を行った悪性黒色腫のうち、27 症例において予後の比較を行ったところ、統計学的有意差はみられなかったものの、NY-ESO-1 を発現している症例において予後の良い傾向がみられている。

4) Treg アッセイ標準化

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

(西川特任准教授)で測定したデータを本研究事業参加施設 10 施設に送付し、解析方法の標準化を実施した。第一回目の集計では、施設間でのばらつきが生じたが、同センターからの解析方法の指導により、改善された。次に、あらかじめ測定方法について、同センターのレクチャーにより共有化した上で、配布した凍結末梢血単核球の測定を実施したところ、施設間のばらつきは小さく、十分に測定法、解析法の標準化が達成された。

5) プロトコール改訂

25 年度は以下に示したようにプロトコールの改訂を 3 度にわたり実施した。

a. 第 2.0 版 (平 25. 4/16)

HBV-DNA 検査を実施する条件、MTD の定義、並びに遺伝子解析方法の明確化

b. 第 3.0 版 (平 25. 8/20)

腫瘍ワクチン等の免疫療法の wash out 期間の変更、治験薬提供者による安全

c. 第 4.0 版 (平 26. 1/19)

サイトカイン療法の wash out 期間の変更、甲状腺機能検査の追加明確化

D. 考察

医師主導治験として順調に患者登録、プロトコール治療が進み、Ia 相については半年前倒しで完了し、Ib 相についても、25 年度内に 14 症例についてプロコール治療が開始された。Ia 相における、重要な評価項目である、安全性については効果安全性評価委員会において DLT 発現が無かったことの確認と、忍容量を 1.0mg/kg とすることの承認をもって担保された。また、Treg 除去効果については、全例において減少効果を認め、治験薬の標的に対する直接的効果が証明された。同時並行的に附随研究においては、Treg 除去による、抗腫瘍免疫活性の増強効果が明らかとなっている。大阪大学 西川特任准教授は、健常人、がん患者末梢血単核球を用いた *in vitro* 実験において、抗 CCR4 モノクローナル抗体による Treg の除去により、NY-ESO-1 に対する細胞性免疫の増強効果を報告している。また、名古屋市立大学 石田准教授は、

Mogamulizumab 治療を受けた ATL 患者において、effector Treg の顕著な低下と、HTLV-1 Tax 特異的 CTL の誘導効率の著しい向上を報告している。さらに、川崎福祉医療大学 中山教授により、Mogamulizumab 治療後に、XAGE-1b, NY-ESO-1 に対する、液性免疫、細胞性免疫の増強を認めた症例が報告されている。これらの研究結果は、Mogamulizumab 投与を受けた、患者においては、Treg の減少のみでなく、抗腫瘍免疫活性が上昇していることが考えられ、Mogamulizumab の proof of concept の実証に近づいていることを期待させる。

Treg の患者末梢血における解析、腫瘍局所による解析も進められた。東京大学 垣見特任准教授からは、様々な癌種において、末梢血中 effector Treg 比率の上昇が報告された。卵巣癌患者腹水中においても高い値を示している。西川特任准教授からは悪性黒色腫において、CCR4 強発現 effector Treg の顕著な浸潤を認めることが報告された。これまでも、多くの論文において、がんの発症、進行における Treg の重要性が指摘されているが、改めて、Treg 除去による、免疫抑制環境の改善の重要性を認識した。

免疫治療効果のバイオマーカー検索についても若干の成果があった。CD8+T 細胞上 Tim-3 の発現ががん患者において高く、サイトカイン産生と逆相関し、治療効果も反映していることが岡山大学 鷓殿教授より報告された。表面マーカーによる免疫モニタリングは、検査コスト、労力の点でサイトカインの測定より、実用的であり、今後の展開が期待される。

一方で、*in vitro* ではあるが活性化 CTL 上に CCR4 が発現するという検討結果が研究協力者である愛知医科大学 鈴木准教授により得られている。抗腫瘍免疫活性を上昇させるはずの Mogamulizumab が、逆に低下させてしまう事態となることが憂慮されるため、現在、腫瘍局所における CD8+T 細胞上の CCR4 の発現について検討中である。これまでのところ CCR4 陽性 CD8+T 細胞はまれにみられるのみであり、治療効果への影響は限定的と考えている。

Treg アッセイ法の標準化を本研究事業参加施設 10 施設において実施した。西川特任准教

授主導の下、Treg 機能サブセットの解析、測定を共通プロトコール作成の下実施し、各施設間でのデータの乖離を縮小、標準化させることに成功した。このような取り組みはデータの施設間での共有につながり、非常に有用と考えられた。今後の全国的な広がりが期待される。

E. 結論

1) Ia 相治験を完了した。安全性と、Treg 除去効果が確認された。また、Ib 相治験を開始し、25 年度までに、14 症例についてプロトコール治療を開始した。

2) Treg 除去による、抗腫瘍免疫亢進効果が附属研究により明らかとなった。

3) Treg アッセイの標準化を実施した。施設間における測定結果の乖離が是正され、データの共有化が可能となった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 関連論文発表

英文

1. Ogura M, **Ishida T**, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, **Ueda R**. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2014 Apr 10;32(11):1157-63.
2. Narita T, **Ishida T**, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Masaki Ri, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, **Iida S**, **Ueda R**. HTLV-1 bZIP factor specific CD4 T cell responses in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Immunol. 2014 Feb 1;192:940-7.
3. Mizote Y, Wakamatsu K, Ito S, Uenaka A, Ohue Y, Kurose K, Isobe M, Ito A, Tamura Y, Honda H, Yamashita T, Nohara S, **Oka M**, Jimbow K, and

- Nakayama E.** TLR4 and NLRP3 inflammasome activation in monocytes by N-propionyl cysteaminyphenol-maleimid-dextran (NPCMD). *J Dermatol Sci*, 73(3): 209-215, 2014.
4. Mizote Y, Uenaka A, Isobe M, Wada H, **Kakimi K.**, Saika T, Kita S, Koide Y, **Oka M.** and **Nakayama E.** Production of NY-ESO-1 peptide/DRB1*08:03 tetramers and ex vivo detection of CD4 T-cell responses in vaccinated cancer patients. *Vaccine*, 32(8): 957-964, 2014.
 5. Wada H, Isobe M, **Kakimi K.**, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, **Udono H.** Seto Y, Yamada K, **Nishikawa H.**, Pan L, Venhaus R, **Oka M.**, **Doki Y.**, **Nakayama E.** Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *J Immunother*, 37(2): 84-92, 2014.
 6. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, **Ishida T.**, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, **Ueda R.** Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*. 2014 Mar;44(3):354-7.
 7. **Nishikawa H.** Sakaguchi S; Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. Jan 9;27:1-7 2014.
 8. Mori F, **Ishida T.** Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, **Ueda R.** Inagaki H, **Iida S.** Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Haematol*. 2014 Mar;92(3):219-28.
 9. Zwick C, Held G, Auth M, Bernal-Mizrachi L, Roback JD, Sunay S, **Iida S.** Kuroda Y, Sakai A, Ziepert M, **Ueda R.** Pfreundschuh M, Preuss K-D. Over one third of African-American MGUS and multiple myeloma patients are carriers of hyperphosphorylated paratarg-7, an autosomal-dominantly inherited risk factor for MGUS/MM. *Int J Cancer* 2014; Jan 20 Epub ahead of print.
 10. Nishikawa S, Konno M., Hamabe A., Hasegawa S., Ogawa H., Kano Y., Fukusumi T., Ohta K., Noguchi Y, Ozaki M., Kudo T., Sakai D., Haraguchi N., Satoh T., **Doki Y.**, Mori M. and Ishii. Aldehyde dehydrogenase-high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. *Int J Oncol* 2014; 42: 1437-1442
 11. Ogino T., Nishimura J., Barman S., Kayama H., Uematsu S., Okuzaki D., Osawa H., Haraguchi N., Uemura M., Hata T., Takemasa I., Mizushima T., Yamamoto H., Takeda K., **Doki Y.**, Mori M. Increased Th17-inducing activity of CD14+ CD163 low myeloid cells in intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 2014;145 (6):1380-1391
 12. Wada I, Matsushita H, Noji S, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Shimizu N, Seto Y, **Kakimi K.** Intraperitoneal injection of in vitro expanded Vγ9Vδ2 T cells together with zoledronate for the treatment of malignant ascites due to gastric cancer. *Cancer Med*. 2014 Apr;3(2):362-75.
 13. Ichimura T, Morikawa T, Kawai T, Nakagawa T, Matsushita H, **Kakimi K.** Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Prognostic Significance of CD204-Positive Macrophages in Upper Urinary Tract Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb 4. [Epub ahead of print]
 14. Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, **Ishida T.** **Ueda R.** Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of miR-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Human Pathol*, in press
 15. Sugiyama D, **Nishikawa H.** Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jager E and Shakaguchi S; Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking anti-tumor immune responses in humans. *Proc. Natl. Acad Sci USA*. 110(44):17945-17950 2013.
 16. **Ishida T.** Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of GVHD on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*. . 2013;19:1731-9.
 17. Suzuki T, Kusumoto S, Yoshida T, Mori F, Ito A, Ri M, **Ishida T.** Komatsu H, Niimi A, **Iida S.** Successful salvage therapy using lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma after

- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2013;97:540-3.
18. Masaki A, **Ishida T**, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, **Iida S**, **Ueda R**. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ ^{null} mouse model. *J Immunol.* 2013;191(1):135-44.
 19. Sato F, **Ishida T**, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res.* 2013;37:21-7.
 20. Inagaki A, Tajima E, Uranishi M, Totani H, Asao Y, Ogura H, Masaki A, Yoshida T, Mori F, Ito A, Yano H, Ri M, Kayukawa S, Kataoka T, Kusumoto S, **Ishida T**, Hayami Y, Hanamura I, Komatsu H, Inagaki H, Matsuda Y, **Ueda R**, **Iida S**. Global real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma. *Leuk Res.* 2013;37:1648-55.
 21. Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, **Ishida T**, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. *Blood.* 2013 Jun 13;121(24):4894-901.
 22. Kato H, Saito C, Ito E, Furuhashi T, Nishida E, **Ishida T**, **Ueda R**, Inagaki H, Morita A. Bath-PUVA Therapy Decreases Infiltrating CCR4-Expressing Tumor Cells and Regulatory T Cells in Patients With Mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013 Jun;13(3):273-80.
 23. **Ishida T**, Ito A, Sato F, Kusumoto S, **Iida S**, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, **Ueda R**. Stevens-Johnson syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2013; 104: 647-650.
 24. Takaki A, Yagi T, Yasunaka T, Sadamori H, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Sato D, Nobuoka D, Utsumi M, Yasuda Y, **Nakayama E**, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Nouse K, Fujiwara T, and Yamamoto K. Which patients respond best to hepatitis B vaccination after a hepatitis B virus-related liver transplantation? *J Gastroenterol*, 48(12): 1373-1383, 2013.
 25. Pandey J, Namboodiri A, Ohue Y, **Oka M**, **Nakayama E**. Genetic variants of immunoglobulin and chains influence humoral immunity to the cancer-testis antigen XAGE-1b (GAGED2a) in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Exp Immunol*, 176(1): 78-83, 2013.
 26. Reis BS, Jungbluth AA, Frosina D, Holz M, Ritter E, **Nakayama E**, Ishida T, Obata Y, Carver B, Scher H, Scardino P, Slovin S, Subudhi SK, Reuter VE, Savage C, Allison JP, Melamed JM, Jager E, Ritter G, Old LJ, Gnjatic S. Prostate cancer progression correlates with increased humoral immune response to a human endogenous retrovirus GAG protein. *Clin Cancer Res*, 19(22): 6112-6125, 2013.
 27. Ito A, Yamaguchi M, Okamoto N, Sanematsu Y, Kawabe Y, Wakamatsu K, Ito S, Honda H, Kobayashi T, **Nakayama E**, Tamura Y, Okura M, Yamashita T, Jimbow K, and Kamihira M. T-cell receptor repertoires of tumor-infiltrating lymphocytes after hyperthermia using functionalized magnetite nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. 8(6): 891-902, 2013.
 28. Muraoka D, **Nishikawa H**, Noguchi T, Wang L, Harada N, Guillaume P, Luescher I, Uenaka A, **Nakayama E**, Old LJ, Kato T, and Shiku H. Establishment of animal models to analyze the kinetics and distribution of human tumor antigen-specific CD8⁺ T cells. *Vaccine*, 31(17): 2110-2118, 2013.
 29. Jimbow K, Ishii-Osai Y, Ito S, Tamura Y, Ito A, Yoneta A, Kamiya T, Yamashita T, Honda H, Wakamatsu K, Murase K, Nohara S, **Nakayama E**, Hasegawa T, Yamamoto I, and Kobayashi T. Melanoma-targeted chemo-thermotherapy and in situ peptide immunotherapy through HSP production by using melanogenesis substrate, NPrCAP and magnetite nanoparticles. *J. Skin Cancer*, 2013: 742925, 2013.
 30. Fujiwara S, Wada H, Kawada J, Kawabata R, Fujita J, Hirao T, Makari Y, Shibata K, Iijima S, Jungbluth AA, Nakamura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, **Nakayama E**, Mori M, and **Doki Y**. NY-ESO-1 antibody as a novel tumor marker of gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 108(5): 1119-1125,

2013.

31. Atarashi K, Tanoue T, Suda W, Oshima K, Nagano Y, **Nishikawa H**, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M and Honda K; Treg induction by a rationally selected Clostridia cocktail from the human microbiota. *Nature*. 500 (7461):232-236 2013
32. Hirayama M, **Nishikawa H**, Nagata Y, Tsuji T, Kato T, Kageyama S, Ueda S, Sugiyama D, Hori S, Sakaguchi S, Ritter G, Old LJ, Gnjatich S, and Shiku H.; Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes*. *Eur J Immunol*. 43 (4):989-1000 2013
33. Adeegbe DO, **Nishikawa H**; Natural and induced T regulatory cells in cancer. *Frontiers in Immunology*. 4:190 2013
34. Noguchi T, Ritter G, **Nishikawa H**; Antibody-based therapy in colorectal cancer. *Immunotherapy*. 5 (5):533-545 2013
35. Liu B, Ohishi K, Orito Y, Nakamori Y, **Nishikawa H**, Ino K, Suzuki K, Matsumoto T, Masuya M, Hamada H, Mineno J, Ono R, Nosaka T, Shiku H, Katayama N.; Manipulation of human early T lymphopoiesis by coculture on human bone marrow stromal cells: Potential utility for adoptive immunotherapy. *Exp Hematol*. 41(4):367-376 2013
36. Suzuki T, Kusumoto S, **Iida S**, Tada T, Mori F. Amelanotic malignant melanoma of unknown primary origin metastasizing to the bone marrow: case report and review of the literature. *Int Med*. 2013;53: 325-328.
37. Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, **Doki Y**, Shiku H. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. *J Transl Med*. 2013 11:246
38. Takahashi T, Serada S., Ako M., Fujimoto M., Miyazaki Y., Nakatsuka R., Ikezoe T., Yokoyama A., Taguchi T., Shimada K., Kurokawa Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., **Doki Y.**, Naka T., Nishida T. New findings of kinase switching in gastrointestinal stromal tumor under imatinib using phosphoproteomic analysis. *Int J Cancer* 2013;133(11):2737-2743
39. Suzuki R., Yamamoto H., Ngan CY., Ohtsuka M., Kitani K., Uemura M., Nishimura J., Takemasa I., Mizushima T., Sekimoto M., Minamoto T., **Doki Y.**, Mori M. Inhibition of angiopoietin 2 attenuates lumen formation of tumour-associated vessels in vivo. *Int J Oncol* 2013;43(5):1447-1455
40. Nagano H., Tomimaru Y., Eguchi H., Hama N., Wada H., Kawamoto K., Kobayashi S., Mori M., **Doki Y.** MicroRNA-29a induces resistance to gemcitabine through the Wnt/ -catenin signaling pathway in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2013;43(4):1066-1072
41. Tsujinaka T. Yamamoto K., Fujita J., Endo S., Kawada J., Nakahira S., Shimokawa T., Kobayashi S., Yamasaki M., Akamaru Y., Miyamoto A., Mizushima T., Shimizu J., Umeshita K., Ito T., **Doki Y.**, Mori M.; Clinical Study Group of Osaka University on Section of Risk Management. Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9898); 1105-1112
42. Iwagami Y., Eguchi H., Nagano H., Akita H., Hama N., Wada H., Kawamoto K., Kobayashi S., Tomokuni A., Tomimaru Y., Mori M., **Doki Y.** miR-320c regulates gemcitabine-resistance in pancreatic cancer via SMARCC1. *Br J Cancer* 2013; 109(2):502-511
43. Eikawa S, **Kakimi K**, Isobe M, Kazushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, **Nishikawa H**, **Udono H**, **Oka M**, **Nakayama E**. Induction of CD8 T-cell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. *Int J Cancer* 132(2):345-54, 2013

和文

1. 和田 尚、**中山書一**、免疫バイオマーカーと抗腫瘍効果、*実験医学 増刊 腫瘍免疫学とがん免疫療法*、羊土社、31(12): 204 - 208, 2013.
2. 和田 尚、**中山書一**、「がん患者における免疫モニタリング 評価法と国際標準化」週

刊 医学のあゆみ がんの免疫制御 研究
と臨床の最前線、医歯薬出版株式会社、
244(9): 871-877, 2013.

3. 前田優香、西川博嘉：成人 T 細胞白血病・リンパ腫における免疫応答 臨床免疫・アレルギー科, 59:367-376 2013
4. 杉山大介、西川博嘉：免疫抑制の克服による抗腫瘍免疫応答増強の可能性 医学のあゆみ, 244:800-807 2013
5. 西塔拓郎、西川博嘉：Tregs 制御による抗腫瘍免疫応答増強の可能性 医学のあゆみ, 246: 913-920 2013
6. 西岡めぐみ、西川博嘉：制御性 T 細胞による抗腫瘍免疫抑制 そのコントロールによる効果的ながん免疫療法の可能性 実験医学 31, 1864-1872 2013

2. 学会発表 (総括研究者のみ)

海外

1. Tatsuro Jo, **Takashi Ishida**, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, Kimiharu Uozumi, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyo Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Masao Tomonaga, **Ryuzo Ueda**. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 2013 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8506)
2. **Ryuzo Ueda**, Michinori Ogura, **Takashi Ishida**, Kiyohiko Hatake, Masafumi Taniwaki, Kiyohiko Ando, Kensei Tobinai, Katsuya Fujimoto, Kazuhito Yamamoto, Toshihiro Miyamoto, Naokuni Uike, Mitsune Tanimoto, Kunihiro Tsukasaki, Kenichi Ishizawa, Junji Suzumiya, Hiroshi Inagaki, Kazuo Tamura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga. The Efficacy and Safety of Mogamulizumab (KW-0761) in Multicenter Phase II Study for Patients with Relapsed Peripheral or Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral) (abs 041) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.
3. Shigeki Takemoto, **Takashi Ishida**, Tatsuro Jo,

Kimiharu Uozumi, Hitoshi Suzushima, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyo Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Kunihiro Tsukasaki, Masao Tomonaga, **Ryuzo Ueda**. Combination of Mogamulizumab (KW-0761) with VCAP-AMP-VECP (mLSG15) is Well Tolerated and Effective as an Initial Therapy for Aggressive Adult T-Cell Leukaemia-Lymphoma (ATL) (oral) (abs 154) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.

国内

1. 鈴木 進、**石田高司**、森 芙美子、伊藤 旭、楠本 茂、小松弘和、吉川和宏、**中山馨一**、飯田真介、新実彰男、**上田龍三**、ホジキンリンパ腫における NY-ESO-1 に対する液性および細胞性免疫応答 (ポスター)、横浜 (第 72 回日本癌学会学術総会)、2013 年 10 月 5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
XAGE-1b 特異的免疫反応を誘導するペプチドおよびその利用 (国際特許出願中 : OP00570/PCT/US)
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

