

## 厚生労働科学研究費補助金

### がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）

#### 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 安井 寛 東京大学医科学研究所附属病院 特任講師

#### 研究要旨

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし、進行膵臓がんを対象に survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の第Ⅱ相医師主導治験を治験実施計画書「SVN-2B 第Ⅱ相臨床試験 有効な治療法のない進行膵臓がん患者に対するプラセボ、SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の無作為化二重盲検群間比較試験」に基づき、実施する。治験調整事務局は、札幌医科大学および北海道臨床開発機構とし、平成 25 年 10 月に治験届を提出し、札幌医科大学附属病院と当院の 2 施設で開始、平成 26 年 9 月より神奈川県立がんセンターも参加、治験実施体制内の緊密な連携のもと、概ね順調に進行している。

#### A. 研究目的

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし、札幌医科大学病理学第一講座で開発された survivin 2B ペプチド (SVN-2B) 単独および、インターフェロンβ (STI-01) との併用療法の進行膵臓がん患者における有効性と安全性を評価するために、第Ⅱ相臨床試験を医師主導治験として行う。

#### B. 研究方法

治験実施計画書「SVN-2B 第Ⅱ相臨床試験 有効な治療法のない進行膵臓がん患者に対するプラセボ、SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の無作為化二重盲検群間比較試験」に基づき、有効な治療法のない進行膵臓がん患者を対象としてプラセボ投与群、SVN-2B 投与群あるいは SVN-2B/ STI-01 併用投与群のいずれかに無作為化割付し、無増悪生存期間を比較する第Ⅱ相臨床試験を多施設共同の医師主導治験で行う。副次的に免疫学的評価、RECIST ガイドラインに基づく腫瘍縮小効果、安全性プロファイルを比較する。治験調整事務局は札幌医科大学および北海道臨床開発機構とし、実施施設は札幌医科大学附属病院及び当院に加え、本年度より神奈川

県立がんセンターも参加し、3 施設にて行っている。

（倫理面への配慮）本研究は、札幌医科大学附属病院、当院、神奈川県立がんセンターの各施設の治験審査委員会 (IRB) の審査・承認を受け、GCP に準拠して治験を実施している。説明文書により患者本人に対して十分な説明が行われたのちに、文書にて同意取得を行っている。以上の体制により、これまでに倫理面で問題となる特記すべき事項は発生していないと認識している。

#### C. 研究結果

##### 1. 実施施設における体制整備

本研究を医師主導治験として実施するにあたり、院内の支援体制と実施体制の強化を継続している。具体的には、トランスレーショナルリサーチ及びペプチドワクチン療法の開発に精通した医師、看護師、薬剤師、臨床試験コーディネーター、臨床検査技師、臨床心理士、緩和ケア担当者、薬事・生物統計学等の専門家、治験事務局担当者等を配置し、速やか且つスムーズな多職種連携を可能とする組織を整備した。臨床試験、研究倫理等の院内教育体制と、治験実

施による On-the-Job Training (OJT) とを有機的に連携して、医師主導治験の実施に有用な人材育成を行った。当院における治験薬管理システムを整備し、質的担保のためのシステム監査を行った。

被験者リクルートのために、がん専門病院等との連携体制を強化した。

## 2. 医師主導治験の実施

研究分担者は、進行膵臓がんに対する第Ⅱ相試験（医師主導治験）を当院で円滑に行うため、当院における治験実施のための分担医師と、治験体制整備のための治験調整事務局員とを兼務している。

平成 25 年 9 月東京大学医科学研究所附属病院治験審査委員会で承認、同年 10 月に治験届を提出し、札幌医科大学附属病院および当院にて、医師主導治験を開始した。連携機関からの被験者紹介が機能し、症例登録は、当初の予定通りに進んでいる。治験の質を担保するモニタリング、監査は概ね問題なく実施され、その報告結果は、当院の治験審査委員会にて承認を得ている。平成 26 年 9 月より神奈川県立がんセンターが参加し、治験実施体制内の緊密な連携のもと、治験は、概ね順調に進行している。

## D. 考察

無作為化比較試験では、とくに研究者主導臨床試験において、被験者不足による試験の中止率が高いことが知られている

(Kasenda et al. et al, JAMA 2014)。当該医師主導治験は、プラセボ群を含む無作為化比較試験であり、被験者不足のリスクのため進捗管理が難しい臨床試験と考えられるが、治験全体での登録数は当初の予定に合わせて進んでいる。連携医療機関からの患者紹介、複数の報道による本研究の紹介、治験実施体制による定期的な会合、マイルストーン設定に基づく実施施設の追加が、進捗管理に寄与したと考える。

## E. 結論

本研究は、医師主導治験として実施中であり、概ね順調に進行している。引き続き、本研究事業で整備を進めた院内体制と、緊密な治験実施体制の連携のもと、治験を継続し、survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の有効性、安全性の評価を進める。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yasui H, Tsurita G, Imai K. DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Nov;15(16):2361-72.
- 2) Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, Teshima T High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):801-5
- 3) Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Iwaki N, Orita Y, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):946-55
- 4) Yasui H, Ishida T, Imai K. The role of DNA methylation in the genetics and epigenetics of multiple myeloma. In: Steve Holt, editors. *Multiple myeloma: risk factors, diagnosis and treatments.* :Series: Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments. Hauppauge NY: Nova Science Publishers. 2014; 147-156 (total 249), ISBN: 978-1-63321-514-6
- 5) 釣田義一郎、谷澤健太郎、篠崎大、安井 寛、今井浩三、石井浩、尾阪将人、島宏彰、水口徹、林宏至、鳥越俊彦、佐藤昇志 膵臓・胆道癌 FRONTIER メディカルレビュー社 2014 年 9 月;4(2): 96 -101
- 6) 安井 寛 核酸を用いる DDS 治療の現状と将来 医薬ジャーナル 特集「Drug delivery system (DDS) の最新展望」 医薬ジャーナル社 2014 年 7 月 ; 50(7) 77-81
- 7) 安井 寛、今井浩三 抗体医薬 PHARM TECH JAPAN 臨時増刊号「日本 DDS 学会創立 30 周年記念誌」 株式会社じほう 2015 年 2 月;31(2)94-101
- 8) 安井 寛、醍醐弥太郎、今井浩三 最新のがんワクチン開発の現状と臨床 ライフライン 2 1 がんの先進医療 別冊「免疫力が変えるがんの治療・再発予防効果」

露書房 2015年2月;27-30

- 9) 安井 寛、石田禎夫 多発性骨髄腫に対する新たな抗体医薬開発の現状 血液内科特集「新規ターゲットおよび医薬品による血液がん治療の新たな展開」 科学評論社 2015年2月;70(2) 203-210

2. 学会発表  
なし

G. 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  
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）

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 和田 聡 神奈川県立がんセンター 医長

研究要旨

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし、札幌医科大学病理学第一講座で開発されたサバイビン 2B(SVN-2B)+インターフェロンβ併用療法を進行・再発膵臓がんを対象とした第Ⅱ相医師主導治験として行った。本試験を医師主導治験として当院が参加するにあたり、当院の治験実施体制及び支援体制の整備を施行。さらに被験者募集のため関連病院との連携体制を構築した。当院を含めた三施設の緊密な連携のもと症例集積を行っている。

A. 研究目的

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし、札幌医科大学病理学第一講座で開発されたサバイビン 2B(SVN-2B)+インターフェロンβ(STI-01)併用療法を進行・再発膵臓がんを対象とした第Ⅱ相医師主導治験として行う。

B. 研究方法

有効な治療法のない進行膵臓がん患者を対象とし、プラセボ群・SVN-2B単独投与群・SVN-2B/STI-01併用群のいずれかに無作為化割付を行い、二重盲検下で無増悪生存期間を群間比較する第Ⅱ相臨床試験を多施設共同の医師主導治験として行う。副次的に免疫学的効果、RECISTガイドラインに基づく腫瘍縮小効果、安全性プロファイルを検証する。治験調整事務局は札幌医科大学及び北海道臨床開発機構とし、本年度の実施施設は当院、札幌医科大学附属病院及び東京大学医科学研究所附属病院とする。

(倫理面への配慮)

当院及び札幌医科大学附属病院の治験審査委員会の規定に従い実施計画書及び患者説明・同意文書を作成する。臨床試験は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して、GCP基準に準じた臨床試験体制のもとで患者の人権及び

安全性の確保に十分配慮し、臨床試験のデータの信頼性を確保しつつ研究を遂行する。

C. 研究結果

1) 体制整備

本試験を医師主導治験として実施するにあたり、当院における実施体制と支援体制の整備を行った。具体的には、トランスレーショナルリサーチ及びがんワクチンに療法に精通し多職種連携を可能とする医師、看護師、薬剤師、臨床試験コーディネーター、臨床検査技師、緩和ケア担当者、臨床心理士、治験事務担当者等の配置、強化及び教育リソースの整備を行い、医師主導治験を行うための院内体制の整備を行った。また被験者募集のため関連病院との連携体制を構築した。

2) 臨床試験の実施

進行・再発膵臓がんに対する第Ⅱ相医師主導治験において、当院における治験責任医師を担当した。平成26年9月より治験審査委員会の承認を経て当治験に参加した。連携機関からの紹介及び情報機関を通じた情報開示により多数の被験者登録及び投与を実施した。治験の質を担保するモニタリング、監査は問題なく実施され、その報告結果は当院の治験審査委員会にて承認を得

た。治験薬に関連する重篤な有害事象は 1 例も認められなかった。

#### D. 考察

本治験は第Ⅱ相治験ではあるが、治験薬に関連する重篤な有害事象は認めず安全に実施されている。被験者登録は関連病院との連携体制の構築及び情報機関を通じた情報開示により概ね順調に進行している。また院内体制整備により特にトラブルなく進められており今後も体制の維持・強化を図りたい。

#### E. 結論

本臨床試験は第Ⅱ相医師主導治験として開始され、治験実施施設との緊密な連携と、本研究事業にて整備を進めた院内実施体制及び支援体制のもと、安全に施行され概ね順調に進行している。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Watanabe A, Suzuki H, Yokobori T, Tsukagoshi M, Altan B, Kubo N, Suzuki S, Araki K, Wada S, Kashiwabara K, Hosouchi Y, Kuwano H. Stathmin1 regulates p27 expression, proliferation, and drug resistance, resulting in poor clinical prognosis in cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.*; 105(6):690-6, 2014 doi: 10.1111/cas.12417. Epub 2014 May27
- 2) Suzuki H, Fujii T, Asao T, Tsutsumi S, Wada S, Araki K, Kubo N, Watanabe A, Tsukagoshi M, Kuwano H. Extracapsular Lymph Node Involvement is Associated With Colorectal Liver Metastases and Impact Outcome After Hepatectomy for Colorectal Metastases. *World J Surg.*; 38(8):2079-88, 2014 Doi. 1007/s00268-014-2488-0

##### 2. 学会発表

- 1) 和田 聡、鈴木 秀樹、新木健一郎、久保 憲生、渡辺 亮、塚越真梨子、金泉、坂倉 浩一、桑野 博行。奨励研究：消化器癌細胞及び樹状細胞と Autophagy とにおける抗原提示機構の解明。第 23 回日本癌病態治療研究会，2014 年 6 月 12-13 日，岐阜
- 2) 和田 聡、鈴木秀樹、塚越真梨子、渡辺亮、久保憲生、新木健一郎、柏原賢治、細内康男、桑野博行。要望演題（示説）：肝胆膵疾患におけるトランスレーショナルリサーチ 2 胆管癌における免疫抑制機構の解析及び免疫療法への展開。第 26 回日本

肝胆膵外科学会学術集会，2014 年 6 月 11 -13 日，和歌山

- 3) 和田 聡、塚越真理子、渡辺亮、久保憲生、新木健一郎、柏原賢治、細内康男、鈴木秀樹、桑野博行。膵癌に対する新規免疫治療の開発及び群馬大学での取り組み。第 32 回群馬消化器病研究会，2014 年 1 月 18 日，群馬
- 4) 和田 聡、鈴木秀樹、新木健一郎、久保憲生、渡辺亮、塚越真梨子、桑野博行。（一般演題）免疫療法。消化器癌における抗原提示機構と Autophagy との関係。第 52 回日本癌治療学会学術集会，2014 年 8 月 28 -30 日，横浜
- 5) 和田聡（ワークショップ）「次世代がん治療に向けた基礎研究」免疫抑制機構を制御し細胞性免疫反応を増強させる癌免疫療法の開発。第 11 回日本免疫治療学研究会，2014 年 2 月 22 日，東京

#### G. 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

### がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）

#### 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 松本美佐子 北海道大学大学院医学研究科 特任准教授

#### 研究要旨

細胞性免疫の起動における抗原 (OVA, survivin, WT1) とアジュバント (polyI:C) の併用効果を担がんマウス実験の治療モデルで検討した。PolyI:C の抗がん免疫能を確認したが治療用の抗原ががん退縮に重要と判った。PolyI:C のサイトカイン毒性を克服し、臨床導入しうる免疫アジュバントの確立を目指している。

#### 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で解析する。特にがん幹細胞に発現する HLA-A2402 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-A2402 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 RNA アジュバント, ARNAX のヒトへの外挿性を含めた研究進捗と GMP 量産化に向けての創意を纏めた。

#### B. 研究方法

PolyI:C は invivogen の試薬を用いた。PolyI:C を抗原 (OVA) とともに WT と各種 KO マウスに投与し、投与マウスの血中サイトカイン、脾臓 mDC, リンパ球の EG7 細胞 (OVA 抗原を持つ) 障害活性を調べた。同様に polyI:C を WT1 Db126 ペプチド、または Survivin2B ペプチド, survivin2B を含むマウス survivin キメラ蛋白とともにマウスに免疫した。KO マウスは MyD88<sup>-/-</sup>, TICAM-1<sup>-/-</sup>, IPS-1<sup>-/-</sup>, IRF-3<sup>-/-</sup>, IRF-7<sup>-/-</sup>, IFNAR<sup>-/-</sup> を用いた。これらを C1498 腫瘍 (抗原陽性) の担がん実験と免疫エフェクター解析に用いた。脾臓樹状細胞の調整、NK 活性の測定、cross-priming 能の査定, 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

PolyI:C 単独でがん抗原特異的 CTL 誘導が担がんマウスで弱く検出された。しかし、Db126, または Survivin 2B ペプチド, survivin2B を含むマウス survivin キメラ蛋白では polyI:C のアジュバント付与にも拘わらず CTL 誘導は増強されなかった。一方、OVA+polyI:C では SL8 テトラマーアッセイで強い CTL 誘導が検出された。従って、蛋白抗原では強い CTL 誘導が起動されるが、単価エペトープのペプチドでは CTL 誘導は polyI:C を用いても増強されない、と結論づけられた。EG7 担がんマウスの腫瘍は TLR3 特異的な RNA アジュバント ARNAX と抗原蛋白 (OVA) ではほぼ完全に退縮した。有効例では腫瘍へのリンパ球浸潤が見られ、ARNAX の誘導する IL-12 に依存した。

ヒト血液細胞へ ARNAX を振りかけると IL-12 の誘導が見られたが、IFN- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  は誘導されずマウスデータを再現し、polyI:C の副作用を解決していた。今後抗原を多価にするなどの工夫が抗がん免疫アジュバントを有効にするために必要と結論された。

#### 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 キメラ蛋白では CTL は優位に誘導されなかった。WT1 の Db126 ペプチドでも同様であった。ヒトの

wild-type survivin 蛋白も CD4 T のみで CTL 誘導は現時点で確認できていない。多価の抗原、特に CD8 エピトープのみのペプチドでなく、CD4 T 細胞をも活性化する抗原の選択が CTL 誘導に重要である。また、アジュバントの炎症性サイトカイン誘導は CTL の起動とがん退縮に必要でなく、IL-12 が鍵になると判明した。ARNAX と多価抗原の選択ががん免疫の起動に重要との結果であった。

## E. 結論

TICAM-1 経路によって NK, CTL の起動を行うが副作用 (cytokinemia) を起こさない新規核酸 ARNAX の完全化学合成に成功した。抗原と組み合わせると、ARNAX は抗原特異的 CTL を誘導し、マウス移植がんを炎症無しに退縮させる。ARNAX の毒性試験と GMP 量産化をクリアすればヒトへの適用が視野に入る。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takaki, H., H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2014. Dendritic cell subsets involved in type I IFN induction in mouse measles virus infection models. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 53:329-333. Review
2. Nakai, M., T. Seya, M. Matsumoto, K. Shimotohno, N. Sakamoto, and H. H Aly. 2014. The J6JFH1 strain of hepatitis C virus infects human B cells with low replication efficacy. *Viral. Immunol.* 27(6):285-294.
3. Ishii A, K. Funami, M. Tatematsu, T. Seya, and M. Matsumoto. 2014. Endosomal localization of Toll-like receptor 8 confers distinctive proteolytic processing on human myeloid cells. *J. Immunol.* 193(10):5118-5128.
4. Kasamatsu J., M. Azuma, H. Oshiumi, Y. Morioka, M. Okabe, T. Ebihara, M. Matsumoto, and T. Seya. 2014. INAM plays a critical role in IFN- $\gamma$  production by NK Cells interacting with polyinosinic-polycytidylic acid-stimulated accessory cells. *J. Immunol.* 193(10):5199-5207.
5. Leong, C. R., H. Oshiumi, M. Okamoto, M. Azuma, H. Takaki, M. Matsumoto, K. Chayama K, and T. Seya. 2015. A MAVS/TICAM-1-independent IFN-inducing pathway contributes to regulation of hepatitis B virus replication in the mouse hydrodynamic injection model. *J Innate Immun.* 7(1):47-58.
6. Kasamatsu, J., S. Takahashi, M. Azuma, M. Matsumoto, A. Morii-Sakai, M. Imamura, T. Teshima, A. Takahashi, Y. Hirohashi, T. Torigoe, N. Sato, and T. Seya. 2015. PolyI:C and mouse surviving artificially embedding human 2B peptide induce a CD4<sup>+</sup> T cell response to autologous survivin in HLA-A\*2402 transgenic mice. *Immunobiology.* 220(1):74-82.
7. Maruyama A., H. Shime, Y. Takeda, M. Azuma, M. Matsumoto, and T. Seya. 2015. Pam2 lipopeptides systemically increase myeloid-derived suppressor cells through TLR2 signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 457(3):445-450.
8. Matsumoto, M., M. Tatematsu, F. Nishikawa, M. Azuma, N. Ishii, A. Morii-Sakai, H. Shime, and T. Seya. 2015. Defined TLR3-specific adjuvant that induces NK and CTL activation without significant cytokine production *in vivo*. *Nat. Commun.* 6:6280.
9. 志馬寛明、松本美佐子、瀬谷司 dsRNAによる TAM, MDSCの腫瘍免疫抑制作用から活性化作用への変換 臨床免疫・アレルギー科 Vol.61, No. 6, 613-620, 2014
10. 立松恵、瀬谷司、松本美佐子 自然免疫受容体TLR3により認識されるRNA構造の解明 生化学vol.86, No. 4, 523-527, 2014
11. 瀬谷司、志馬寛明、松本美佐子、腫瘍浸潤マクロファージのRNA応答 細胞工学 33(12), 2014

### 2. 学会発表

1. 志馬寛明、松本美佐子、瀬谷司. RNA アジュバントによる Ly6G 陽性細胞を介した抗がん作用. 第 18 回日本がん免疫学会総会. 2014 年 8 月 1 日. 松山 (ひめぎんホール)
2. Shime H, M. Matsumoto, and T. Seya. Ly6G+ cell-mediated growth retardation of tumor in RNA adjuvant therapy. 第 37 回日本癌学会学術総会. 2014 年 9 月 25 日. 横浜 (パシフィコ横浜)
3. Maruyama A, Shime H, M. Matsumoto, and T. Seya. TLR2 signal enhances survival and immune-suppressive activity of MDSCs (同上)
4. 立松恵、小布施力史、瀬谷司、松本美佐子. TLR3 を介したシグナル伝達における LRRC59 の機能解析. 第 37 回日本分子生物学会年会.

2014年11月25日. 横浜 (パシフィコ横浜)

G. 知的所有権の出願・登録状況  
なし



厚生労働科学研究費補助金  
がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）

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 北海道大学病院 教授

研究要旨

HTRにプロジェクトマネージャー（PM）を置き、がんペプチドワクチン（サバイビン）を臨床応用するため、GCPおよび治験薬 GMPなどを遵守しながら医師主導治験を実施するための進捗管理を行った。プロジェクト全体の進捗管理を厳格に行うとともに、臨床試験管理・実施、医薬品製造・品質、薬事規制などの各専門家が、研究者、臨床医師、CRC およびモニター等と密接に連携し、治験の進捗管理、治験薬製造・品質管理体制の教育、薬事対応等の種々の支援業務を実施し、第Ⅱ相臨床試験を円滑に推進した。

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難治性がん患者に対し、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、治験薬 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) 第Ⅰ相試験

・平成 25 年度に完成した総括報告書について、データマネジメント、統計解析等の担当者と調整・連携し、最終版を完成させる。

2) 第Ⅱ相試験

・平成 25 年 10 月、第Ⅱ相試験の治験計画届書を提出し、医師主導治験を開始した。平成 25 年 12 月に First Patient In となり、平成 26 年度中の登録を完遂できるように進捗管理する。

（2）薬事対応支援

・治験計画変更届のための書類および添付資

料の作成を支援する。

・PMDA 相談を行う際、資料作成等を支援し、想定した結果が引き出せるよう支援する。

（3）DSUR 作成支援

・平成 26 年度から医師主導治験でも義務付けられた安全性定期報告（DSUR）の作成を行い、遅延なく提出できるよう支援する。

（4）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整備、治験実施計画書等の改訂、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。

・治験実施医療機関、治験薬製造、統計解析、データマネジメント、モニター、監査等の実施部門と連携をとりながら円滑に治験を推進する。

・実施医療機関の IRB 手続きを支援し、GCP を遵守した治験を実施する。

（5）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 体制の整備等を支援する。

(6) データマネジメント・統計解析業務  
・第Ⅰ相試験において受託したデータマネジメント・統計解析業務について、第Ⅲ期監査を受ける。

(7) プロジェクトマネジメント  
・治験担当者と密接な連携を構築し、進捗を管理する。承認申請までの全体計画を見直し、平成26年度に実施すべきことを遂行する。

#### (倫理面への配慮)

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。医師主導治験は GCP、ヘルシンキ宣言および関係通知に則り治験計画および手順書類に従って実施した。被験者の治験参加に際しては、GCP に従いインフォームドコンセントを本人から文書にて取得した。

#### 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

##### 1) 第Ⅰ相試験

・平成25年度に作成した総括報告書については、再度、統計解析担当者と協議し、解析結果報告書の図表を分かりやすく再作成し、総括報告書を完成させた。  
・第Ⅲ期監査を受け、総括報告書を対象として大きな問題がないことが確認された。

##### 2) 第Ⅱ相試験

・難治性膀胱癌患者を対象に目標症例数71例のところ、平成25年度に13例の投与が行われ、残り58例を平成26年度中に完遂できるよう、被験者リクルート体制の強化を図った。  
・実施医療機関としては、神奈川県立がんセンターが平成26年8月から加わり、症例登録の加速を図った。  
・平成27年3月末時点で症例登録を完遂することができなかったが平成26年度は新たに35例に投与がなされ、計56例の登録に対し、48例の投与がなされた(目標:71例)。

##### (2) 薬事対応支援

・治験実施医療機関の追加、治験分担医師の変更、開発業務受託行の変更等の手続きのため、治験計画変更届のための書類および添付資料の作成を支援し、平成26年7月、12月に治験変更届書を提出した。

・添加剤として使用しているモンタナイドの仕様変更に関し、PMDA 事前面談を平成26年8月に実施し、既存のモンタナイド製剤からの変更の問題の無いことを確認したうえで、平成27年2月に途切れることなく治験実施医療機関に提供することができた。

##### (3) DSUR 作成支援

・DSUR に関する通知を理解し、必要な安全性データを整理し、ガイドラインに従ってDSUR を完成させ、平成26年9月、期限内に提出した。

##### (4) 治験調整事務局支援

・治験が円滑に遂行できるための治験実施計画書、必要とされる標準業務手順書等の改訂、記録の保管等を支援した。  
・治験調整医師、CRC、治験薬製造担当者、モニターなどが参加した治験調整事務局会議を2~3週間に一度、全施設の治験責任医師等を対象とした全体会議を3ヵ月に一度程度で開催し、症例の進捗状況の管理、治験薬製造計画の把握、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、助言を行った。  
・統計各席担当者と協議を行い、統計解析計画書の第1.0版を完成させた。  
・実施医療機関の IRB 手続きを支援し、確実に IRB で審議されるよう調整・管理し、GCP を遵守した治験を推進した。

##### (5) 治験製剤の供給に関する支援

・製剤製造担当者向けに治験薬 GMP に関する教育を継続的に行った。

##### (6) データマネジメント・統計解析業務

・第Ⅰ相試験において受託したデータマネジメント・統計解析業務について、作成支援した総括報告書と共に第Ⅲ期監査を受け、特に大きな問題がないことが確認された。

##### (7) プロジェクトマネジメント

・当初の終了予定を前倒しし、平成26年度中の登録完遂を目標としたが、投与例が35例増えただけで留まり、完遂には至らなかった。当初の目標である平成27年度には完遂できるよう取り組み、平成28年度は企業に橋渡しをしていきたい。

#### D. 考察

平成26年度中に登録の完遂を目指していたが、第Ⅱ相試験で対象とした難治性膀胱癌患者に対して平成26年度中に FOLFIRINOX 療法、

アブラキサンなどの新規治療薬の承認があり、本治験への登録前に当該治療が行われる傾向が認められ、登録が一時停滞し、登録の完遂とならなかった。当初の計画である平成27年度中には、症例の登録を完遂し、的確な評価を行い、平成28年度には企業主導治験が行えるよう取り組んでいきたいと考えている。

第Ⅱ相試験については、定期的に会議を行うことで適切に評価されていると考えている。

#### E. 結論

医師主導治験の第Ⅱ相試験をすべての研究者、臨床医師、治験薬製造担当者、CRCおよびモニター等と密接に連携し、治験薬 GMP の継続教育、治験実施計画書の改訂・コンサルティング、薬事対応等の種々の支援業務を GCP に準拠して実施してきた。早期に患者さんに使ってもらえるよう平成27年度中に完了させ、平成28年度には企業に橋渡しをしていきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Satomi F, Shima H, Mizuguchi T, Torigoe T, Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito Y, Hayashi H, Sugita O, Sato N, Hirata K, Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers., *Int J Cancer Clin Res* .: 2015, 2:1

##### 2. 学会発表

該当なし

##### 3. その他

該当なし

#### 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

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
<u>佐藤昇志</u>	癌免疫 –癌医療での現在と、そして将来的考察–	小児感染症免疫	26	263-266	2014
Kochin V, Kanaseki T, Morooka D, Takaya A, Hirohashi Y, Kokai Y, <u>Torigoe T, Sato N.</u>	Natural peptidome presented by HLA-A24 of cancer and cancer stem cells.	Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi	37	348b	2014
Mariya T, Hirohashi Y, <u>Torigoe T,</u> Asano T, Kuroda T, Yasuda K, Mizuuchi M, Sonoda T, Saito T, <u>Sato N.</u>	Prognostic impact of human leukocyte antigen class I expression and association of platinum resistance with immunologic profiles in epithelial ovarian cancer.	Cancer Immunol Res	2	1220-1229	2014
Morita R, Hirohashi Y, Nakatsugawa M, Kanaseki T, <u>Torigoe T, Sato N.</u>	Production of multiple CTL epitopes from multiple tumor-associated antigens.	Methods Mol Biol	1139	345-355	2014
Morita R, Nishizawa S, <u>Torigoe T,</u> Takahashi A, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sokolovskaya A, Kochin V, Kondo T, Hashino S, Asaka M, Hara I, Hirohashi Y, <u>Sato N.</u>	Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells.	Cancer Sci	105	389-395	2014
Tanaka T, <u>Torigoe T,</u> Hirohashi Y, Sato E, Honma I, Kitamura H, Masumori N, Tsukamoto T, <u>Sato N.</u>	Hypoxia-inducible factor (HIF)-independent expression mechanism and novel function of HIF prolyl hydroxylase-3 in renal cell carcinoma.	J Cancer Res Clin Oncol	140	503-513	2014
<u>Torigoe T,</u> Hirohashi Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, <u>Sato N.</u>	The path to innovative drug development of cancer vaccine: from discovery of tumor antigens to clinical trials.	Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi	37	90-95	2014

Tsukahara T, Emori M, Murata K, Hirano T, Muroi N, Kyono M, Toji S, Watanabe K, <u>Torigoe T</u> , Kochin V, Asanuma H, Matsumiya H, Yamashita K, Himi T, Ichimiya S, Wada T, Yamashita T, Hasegawa T, <u>Sato N.</u>	Specific targeting of a naturally presented osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor peptide, using an artificial monoclonal antibody.	J Biol Chem	289	22035-22047	2014
Yasuda K, <u>Torigoe T</u> , Mariya T, Asano T, Kuroda T, Matsuzaki J, Ikeda K, Yamauchi M, Emori M, Asanuma H, Hasegawa T, Saito T, Hirohashi Y, <u>Sato N.</u>	Fibroblasts induce expression of FGF4 in ovarian cancer stem-like cells/cancer-initiating cells and upregulate their tumor initiation capacity	Lab Invest	94	1355-1369	2014
Iwayama Y, Tsuruma T, Mizuguchi T, Furuhashi T, Toyota N, Matsumura M, <u>Torigoe T, Sato N, Hirata K.</u>	Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer.	World J Surg Oncol	13	36	2015
Kasamatsu J, Takahashi S, Azuma M, Matsumoto M, Morii-Sakai A, Imamura M, Teshima T, Takahashi A, Hirohashi Y, <u>Torigoe T, Sato N, Seya T.</u>	PolyI:C and mouse survivin artificially embedding human 2B peptide induce a CD4+ T cell response to autologous survivin in HLA-A*2402 transgenic mice.	Immunobiology	220	74-82	2015
Kukita K, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwara T, Kutomi G, Saito K, Okuya K, Takaya A, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, <u>Torigoe T, Furuhashi T, Hirata K, Sato N.</u>	Cancer-Associated Oxidase ERO1-alpha Regulates the Expression of MHC Class I Molecule via Oxidative Folding.	J Immunol		In press	2015

Mizuguchi T, <u>Torigoe T</u> , Satomi F, Shima H, Kutomi G, Ota S, Ishii M, Hayashi H, Asakura S, Hirohashi Y, Meguro M, Kimura Y, Nishidate T, Okita K, Ishino M, Miyamoto A, Hatakenaka M, <u>Sato N</u> , Hirata K.	Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis?	Surg Today	Feb 5	Epub ahead of print	2015
Nishida S, Hirohashi Y, <u>Torigoe T</u> , Nojima M, Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Asanuma H, <u>Sato N</u> , Masumori N.	Expression of hepatocyte growth factor in prostate cancer may indicate a biochemical recurrence after radical prostatectomy.	Anticancer Res	35	413-418	2015
Satomi F, Shima H, Mizuguchi T, <u>Torigoe T</u> , Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito YM, Hayashi H, Sugita O, <u>Sato N</u> , Hirata K	Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers.	Int J Cancer Clin Res	2	1-6	2015
Tanaka T, Kajiwara T, <u>Torigoe T</u> , Okamoto Y, <u>Sato N</u> , Tamura Y.	Cancer-associated oxidoreductase ERO1-alpha drives the production of tumor-promoting myeloid-derived suppressor cells via oxidative protein folding.	J Immunol	194	2004-2010	2015
Tanaka T, Okuya K, Kutomi G, Takaya A, Kajiwara T, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, <u>Torigoe T</u> , Hirata K, Okamoto Y, <u>Sato N</u> , Tamura Y.	Heat shock protein 90 targets a chaperoned peptide to the static early endosome for efficient cross-presentation by human dendritic cells.	Cancer Sci	106	18-24	2015

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
里見 露乃, 島 宏彰, 九富 五 郎, 水口 徹, 平田 公一	What's New in SURGERY FRONTIER(第 83回) Metabolomics の最新情報 肥満の分子メカニズム オーバービ ュー	Surgery Frontier	21 (4)	53-56	2014
平田 公一, 里 見 露乃, 島 宏彰, 九富 五 郎, 水口 徹.	【生体防御における免疫反応の新知 見】 特集によせて	Surgery Frontier	21 (3)	13-18	2014
Mizuguchi T, Torigoe T, Satomi F, Shima H, Kutomi G, Ota S, Ishii M, Hayashi H, Asakura S, Hirohashi Y, Meguro M, Kimura Y, Nishidate T, Okita K, Ishino M, Miyamoto A, Hatakenaka M, Sato N, <u>Hirata K.</u>	Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis?	Surg Today	Feb 5	Epub ahead of print	2015
Satomi F, Shima H, Mizuguchi T, Torigoe T, Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito MY, Hayashi H, Sugita O, Sato N, <u>Hirata K.</u>	Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers.	Int J Cancer Clin Res	2	1	2015
Iwayama Y, Tsuruma T, Mizuguchi T, Furuhata T, Toyota N, Matsumura M, Torigoe T, Sato N, <u>Hirata K.</u>	Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer.	World J Surg Oncol.	13	36	2015

雑誌 (水口 徹)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii M, <u>Mizuguchi T,</u> Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T, Nishidate T, Okita K, Hirata K.	Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system.	World J Hepatol	27;6( 10)	745-51	2014
<u>Mizuguchi T,</u> Kawamoto M, Meguro M, Hui TT, Hirata K.	Preoperative liver function assessments to estimate the prognosis and safety of liver resections.	Surg Today.	Jan;4 4(1)	1-10	2014



Keira Y, Takasawa A, Murata M, Nojima M, Takasawa K, Ogino J, Higashiura Y, Sasaki A, Kimura Y, Mizuguchi T, Tanaka S, Hirata K, Sawada N, Hasegawa T.	An immunohistochemical marker panel including claudin-18, maspin, and p53 improves diagnostic accuracy of bile duct neoplasms in surgical and presurgical biopsy specimens.	Virchows Arch.	Dec 14	Epub ahead of print	2014
Mizuguchi T, Torigoe T, Satomi F, Shima H, Kutomi G, Ota S, Ishii M, Hayashi H, Asakura S, Hirohashi Y, Meguro M, Kimura Y, Nishidate T, Okita K, Ishino M, Miyamoto A, Hatakenaka M, Sato N, Hirata K.	Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis?	Surgery Today	Feb 5	Epub ahead of print	2015
Satomi F, Shima H, Mizuguchi T, Torigoe T, Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito Y, Hayashi H, Sugita O, Sato N and Hirata K.	Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers.	Int J Cancer Clin Res	2	1	2015
Iwayama Y, Tsuruma T, Mizuguchi T, Furuhashi T, Toyota N, Matsumura M, Torigoe T, Sato N, Hirata K.	Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer.	World J Surg Oncol.	13	36	2015

雑誌 (島 宏彰)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
里見 蔭乃, 島 宏彰, 九富 五郎, 水口 徹, 平田 公一.	What's New in SURGERY FRONTIER(第 83 回) Metabolomics の最新情報 肥満の分子メカニズム オーバービュー.	Surgery Frontier	21(4)	53-56	2014
平田 公一, 里見 蔭乃, 島 宏彰, 九富 五郎, 水口 徹.	【生体防御における免疫反応の新知見】 特集によせて.	Surgery Frontier	21(3)	13-18	2014

Mizuguchi T, Torigoe T, Satomi F, <u>Shima H</u> , Kutomi G, Ota S, Ishii M, Hayashi H, Asakura S, Hirohashi Y, Meguro M, Kimura Y, Nishidate T, Okita K, Ishino M, Miyamoto A, Hatakenaka M, Sato N, Hirata K	Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis?	Surg Today	Feb 5	Epub ahead of print	2015
Satomi F, <u>Shima H</u> , Mizuguchi T, Torigoe T, Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito MY, Hayashi H, Sugita O, Sato N, Hirata K	Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers	Int J Cancer Clin Res	2	1	2015

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
釣田義一郎、谷澤健太郎、篠崎大、安井 寛、今井浩三、石井浩、尾阪将人、島宏彰、水口徹、林宏至、鳥越俊彦、佐藤昇志	膵癌に対するサバイビン免疫療法の研究	膵・胆道癌 FRONTIER	4(2)	96-101	2014
Yamaguchi K, Komura M, Yamaguchi R, Imoto S, Shimizu E, Kasuya S, Shibuya T, Hatakeyama S, Takahashi N, Ikenoue T, Hata K, <u>Tsurita G</u> , Shinozaki M, Suzuki Y, Sugano S, Miyano S, Furukawa Y.	Detection of APC mosaicism by next-generation sequencing in an FAP patient.	J Hum Genet.		doi: 10.1038/jhg.2015.14. [Epub ahead of print]	2015

## 書籍 (安井 寛)

著書氏名	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
Yasui H, Ishida T, Imai K.	The role of DNA methylation in the genetics and epigenetics of multiple myeloma	Steve Holt	Multiple myeloma: risk factors, diagnosis and treatments	Nova Science Publishers.	Hauppauge, NY.	2014	147-156

## 雑誌 (安井 寛)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasui H, Tsurita G, Imai K.	DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer	Expert Opin Pharmacother	15 (16)	2361-72	2014
Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, Teshima T	High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia	Biol Blood Marrow Transplant.	20 (6)	801-5	2014
Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Iwaki N, Orita Y, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T.	Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease	Am J Surg Pathol.	38 (7)	946-55	2014

## 雑誌 (和田 聡)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe A, Suzuki H, Yokobori T, Tsukagoshi M, Altan B, Kubo N, Suzuki S, Araki K, Wada S, Kashiwabara K, Hosouchi Y, Kuwano H.	Stathmin1 regulates p27 expression, proliferation, and drug resistance, resulting in poor clinical prognosis in cholangiocarcinoma.	Cancer Sci.	105 (6)	690-6	2014
Suzuki H, Fujii T, Asao T, Tsutsumi S, Wada S, Araki K, Kubo N, Watanabe A, Tsukagoshi M, Kuwano H.	Extracapsular Lymph Node Involvement is Associated With Colorectal Liver Metastases and Impact Outcome After Hepatectomy for Colorectal Metastases.	World J Surg.	38(8)	2079-88	2014

## 雑誌 (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
Takaki, H., H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya.	Dendritic cell subsets involved in type I IFN induction in mouse measles virus infection models.	Int. J. Biochem. Cell Biol.	53	329-333	2014

Nakai, M., T. Seya, M. Matsumoto, K. Shimotohno, N. Sakamoto, and H. H Aly.	The J6JFH1 strain of hepatitis C virus infects human B cells with low replication efficacy.	Viral. Immunol.	27	285-294	2014
Ishii N, K. Funami, M. Tatematsu, T. Seya, and M. Matsumoto.	Endosomal localization of Toll-like receptor 8 confers distinctive proteolytic processing on human myeloid cells.	J. Immunol.	193	5118-5128	2014
Kasamatsu J., M. Azuma, H. Oshiumi, Y. Morioka, M. Okabe, T. Ebihara, M. Matsumoto, and T. Seya.	INAM plays a critical role in IFN- $\gamma$ production by NK Cells interacting with polyinosinic-polycytidylic acid-stimulated accessory cells.	J. Immunol.	193	5199-5207	2014
Leong, C. R., H. Oshiumi, M. Okamoto, M. Azuma, H. Takaki, M. Matsumoto, K. Chayama K, and T. Seya.	A MAVS/TICAM -1-independent IFN-inducing pathway contributes to regulation of hepatitis B virus replication in the mouse hydrodynamic injection model.	J Innate Immun.	7	47-58	2015
Kasamatsu, J., S. Takahashi, M. Azuma, M. Matsumoto, A. Morii-Sakai, M. Imamura, T. Teshima, A. Takahashi, Y. Hirohashi, T. Torigoe, N. Sato, and T. Seya.	PolyI:C and mouse surviving artificially embedding human 2B peptide induce a CD4 <sup>+</sup> T cell response to autologous survivin in HLA-A*2402 transgenic mice.	Immunobiology.	220	74-82	2015
Matsumoto, M., M. Tatematsu, F. Nishikawa, M. Azuma, N. Ishii, A. Morii-Sakai, H. Shime, and T. Seya.	Defined TLR3-specific adjuvant that induces NK and CTL activation without significant cytokine production in vivo.	Nat. Commun.	6	6280	2015
Maruyama A., H. Shime, Y. Takeda, M. Azuma, M. Matsumoto, and T. Seya.	Pam2 lipopeptides systemically increase myeloid-derived suppressor cells through TLR2 signaling.	Biochem Biophys Res Commun.	457	445-450	2015

雑誌 (杉田 修)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Satomi F, Shima H, Mizuguchi T, Torigoe T, Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito Y, Hayashi H, Sugita O, Sato N, Hirata K.	Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers.	Int J Cancer Clin Res	2	1	2015