

201411030B

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)

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

平成 23 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

研究代表者 佐藤 昇志 (札幌医科大学)

平成 27 年 (2015 年) 5 月

目 次

I. 総合研究報告書

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 -----1

佐藤 昇志（札幌医科大学）

（資料）第 I 相臨床試験 治験総括報告書 -----21

（資料）第 II 相臨床試験 治験実施計画書 -----207

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----283

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----287

I. 総合研究報告書

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

佐藤 昇志 (札幌医科大学)

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）

総合研究報告書

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

研究代表者 佐藤 昇志 札幌医科大学 教授

研究要旨

本事業では、がん患者体内にがん幹細胞障害性T細胞を誘導し、難治性消化器がんの縮小および無増悪生存期間の延長が期待できる新規がん治療ペプチドワクチンの製剤化を目指し、第1相試験と前期第2相試験を医師主導型治験として実施し、安全性と有効性を検証することを目的として4年間の研究を実施した。平成23年度は治験準備としてPMDA薬事戦略相談を行い、前臨床安全性試験および治験薬品質試験の完結、治験薬概要書の作成、治験実施計画書の作成、その他種々のSOPを作成し、治験実施体制の構築を行った。平成24年8月より、「進行消化器がんを対象としたSVN-2Bペプチド単独投与第1相試験」を開始し、H25年9月に治験終了届提出。治験薬の安全性、免疫効果、腫瘍抑制効果（病勢コントロール率53%）を確認した。免疫効果を指標としたペプチド最適投与量を決定。第1相試験の結果に基づき第2相試験を計画。PMDA薬事戦略相談を経て平成25年10月より、「有効な治療法のない進行膵臓がん患者を対象としたSVN-2B・インターフェロン併用投与の有効性を検証する無作為化二重盲検比較試験」を開始した。第2相試験はプラセボ群を含む3群間比較試験とし、目標症例数は71例に設定した。平成27年3月事業終了時点で54例の症例登録が終わり、平成27年度中には治験を終了し、製薬企業への導出ができる見込みである。分担研究としては、(1)ワクチンの免疫学的効果を検証する免疫モニタリング解析、(2)がん組織の病理組織学解析、(3)がんワクチンバイオマーカーの探索、(4)がん幹細胞特異抗原OR7C1ペプチドの前臨床研究、(5)新規ワクチンアダプタの開発研究を実施し、それぞれ次相臨床試験につながる成果を挙げることができた。

（資料として、第1相試験総括報告書、第2相試験治験実施計画書、それぞれを添付）

研究分担者：

鳥越 俊彦（札幌医科大学・准教授）
平田 公一（札幌医科大学・教授）
水口 徹（札幌医科大学・准教授）
島 宏彰（札幌医科大学・助教）
今井 浩三（東京大学医科学研究所・教授）
釣田 義一郎（東京大学医科学研究所・講師）
安井 寛（東京大学医科学研究所・特任講師）

和田 聡（神奈川県立がんセンター・分野長）
瀬谷 司（北海道大学・教授）
松本 美佐子（北海道大学・特任准教授）
杉田 修（北海道大学病院・教授）
田村 保明（北海道大学・特任教授）
廣橋 良彦（札幌医科大学・講師）
塚原 智英（札幌医科大学・講師）
金関 貴幸（札幌医科大学・助教）

A. 研究目的

本研究は、これまで積み上げてきた免疫学の基礎研究成果と臨床研究成果をもとにして、ヒトがんの根幹細胞と考えられるがん幹細胞を標的とするペプチドワクチンの創薬を目的とし、難治性がん、特に進行消化器がんに対する副作用が少なく、かつ延命効果が期待できる新規がん免疫治療法の確立を目指す。

我々は過去20年以上にわたってヒトがん抗原の同定とそれに対する免疫応答の分子機構を解明し、免疫原性の高いヒトがん抗原とそのT細胞エピトープを同定してきた。さらにこれらのがん治療ワクチンへ応用し、平成14年度から種々の進行がんを対象としたペプチド単剤療法とインターフェロン併用療法の自主臨床研究を実施。安全性と臨床効果を確認してきた。一方、我々は幹細胞様形質をもつ高悪性度がん細胞の抗原解析も行っており、がん幹細胞特異抗原とそのT細胞エピトープの同定にも成功している。

本研究は、がん幹細胞を障害する活性の高いT細胞を効果的に誘導するペプチドワクチンの創薬を目指し、医師主導型治験として第1相および前期第2相試験を遂行し、安全性と有効性を実証することを目的とする。

医療・福祉へのインパクト

がん幹細胞標的ペプチドワクチンは、抗癌剤のように腫瘍塊を急激に縮小させる力は弱い、その副作用の低さゆえに、術後アジュバント療法として再発予防効果が期待できる。特に進行膵臓がんは有効な治療法が限られており、患者の予後は極めて不良であるため、新たな治療選択肢を提供する。本研究で開発するペプチドワクチンは、大腸がん・膵臓がん以外にも広い適応範囲を持ち、肺がん、膀胱がん、頭頸部がん、悪性リンパ腫でも臨床効果が期待されている。

このように、当該ペプチドワクチンは、さまざまながんに対する第4の標準治療法として、患者の生命予後やQOLを改善し、難治がん治療の問題点を克服する手段を提供する。

社会・経済へのインパクト

本研究で開発されるペプチドワクチン療法は、特別な治療設備が不要で、外来通院のままでも治療継続が可能であり、侵襲性や副作用が少ない治療である等、患者コンプライアンスに優れている。また製剤製造コストも安価であるため医療経済的にも優れた治療法となり、社会・経済的なインパクトは極めて大きい。

B. 研究方法

本研究では次に挙げる(1)～(5)の課題に対し分担研究組織で取り組む。

(1) SVN-2B ペプチドワクチン医師主導治験の準備と実施 (佐藤・鳥越・平田、水口、島、今

井、釣田、安井、和田、杉田、金関)

I. 治験実施体制の確立と準備 (H23-H24)

1. GMP 原薬の委託製造
2. PMDA 薬事戦略相談
3. GLP 前臨床安全性試験
4. 治験薬品質・安定性試験
5. 治験薬概要書の作成
6. 治験実施計画書の作成
7. 各種 SOP の作成
8. PMDA 治験前相談
9. 製薬企業との連携会議
10. IRB 審査

II. GMP 準拠治験薬製造 (H24-H27)

第1相試験に使用する治験薬として、SVN-2B ペプチド治験薬を札幌医大において製造。米国企業にて委託製造したペプチド原薬を生理食塩水に溶解し、滅菌および濃度調整して治験薬として製造する。製造後の治験薬品質検査および安定性試験を実施し、低温保管における品質管理を実施する。

第2相試験ではSVN-2B ペプチド治験薬の他に、ペプチドプラセボ薬、インターフェロン製剤(STI-01)、インターフェロンプラセボ薬、の各薬剤を、GMPに準拠した施設・体制・手順書のもとに札幌医大において製造し、各治験実施機関に配送、低温管理を実施する。また、添加剤モンタナイド ISA51VG についても治験薬に準拠した管理を実施。

さらに、GMP 治験薬製造に必要な研修・教育訓練をあわせて実施。外部監査を受けて信頼性保証を担保する。

III. 第1相試験の実施 (H24-H25)

SVN-2B ペプチドワクチン第1相試験の概要

(添付資料: 第1相試験総括報告書を参照)

- (1) 治験課題名: 有効な治療法のない進行消化器がん患者に対するSVN-2B 単剤投与の第I相臨床試験
- (2) 主要評価項目: 安全性
 - ① 有害事象
 - ② 臨床検査値、バイタルサイン、ほか
- (3) 副次評価項目:
 - ① 免疫学的効果: テトラマー, ELISPOT解析
 - ② 腫瘍縮小効果: RECISTによる
- (4) 治験薬投与方法
SVN-2B ペプチド治験薬を乳化剤モンタナイドと混和し、病巣近傍の皮下に投与。1回投与量は、登録後にランダム割付け。
 - ① 0.3mg 群: SVN-2B 0.3mg / body
 - ② 1.0mg 群: SVN-2B 1.0mg / body
 - ③ 3.0mg 群: SVN-2B 3.0mg / body各群とも2週間ごとに4回投与。
- (5) 試験方法
単施設非盲検無作為化比較試験

実施医療機関:札幌医科大学病院

(6)対象患者と目標症例数

HLA-A*2402を有する進行消化器がん、胆
肝臓がん患者
安全性かつ免疫学的評価可能例数として計
15例(1群5例、計3群)

(7)症例登録期間

第1版:H24.8.30よりH25.3.31
第2版:H25.9.30まで延長

IV. 第1相試験の総括(H25)

(添付資料:第1相試験総括報告書を参照)

V. 第2相試験の実施(H25-H27)

SVN-2B ペプチドワクチン第2相試験の概要

(添付資料:第2相試験実施計画書参照)

(1) 治験課題名:有効な治療のない進行膵臓
がん患者におけるプラセボ、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

(2) 主要評価項目:無増悪生存期間

(3) 副次評価項目:

- ①免疫学的効果:テトラマー, ELISPOT解析
- ②腫瘍縮小効果:RECISTによる
- ③安全性

(4) 治験薬投与方法と期間

SVN-2B ペプチド1.0mg を乳化剤モンタナ
イドと混和して病巣近傍の皮下に2週間ご
と投与。インターフェロンベータ(STI-01)
は300万単位を毎週ペプチドと同部位の皮
下に投与。9週目以後は2週間ごと投与。

(5) 被験者群

- ①併用群:SVN-2B 乳化剤・インターフェロ
ン併用
- ②単独群:SVN-2B 乳化剤単独
- ③プラセボ群:生理食塩水乳化剤のみ
各群ともRECISTにより、PDと判定される
まで投与(STEP1)。その後同意を得てSTEP2
に移行。STEP2ではirRCによりirPDと判定
されるまで全員に併用群と同じ治験薬を投
与。

(6) 試験方法

多施設二重盲検無作為化群間比較試験

実施医療機関:札幌医科大学病院

東京大学医科学研究所病院
神奈川県立がんセンター

(7) 対象患者と目標症例数

HLA-A*2402を有する進行膵臓がん患者
有効性評価可能例数として計71例

- ①併用群:28例
- ②単独群:28例
- ③プラセボ群:15例

(8) 症例登録期間

第1版:H25.10月よりH27.9月まで
(24ヵ月)

VI. 製薬企業への導出(H27-)

(2)OR7C1 ペプチドワクチンの前臨床研究(鳥越・廣
橋・今井・釣田、安井)

- 1. GMP 原薬の委託製造
- 2. 薬理薬効試験
- 3. 前臨床安全性試験
- 4. 品質・安定性試験

(3)がん組織の病理学的解析(田村、廣橋、塚原)

- 1. 抗原遺伝子の発現解析
- 2. 抗原蛋白の免疫組織解析と単クローン抗
体樹立
- 3. がん組織に浸潤する免疫細胞の解析

(4)ペプチドワクチンの免疫モニタリング解析とバ
イオマーカー探索(鳥越、田村、廣橋、塚原)

- 1. ワクチン免疫効果のサロゲートマーカー探
索
- 2. ワクチンの抗腫瘍効果予測マーカー探索
- 3. コンパニオン診断薬開発
- 4. 被験者のワクチン特異的T細胞応答解析(免
疫モニタリング)

(5)新規ワクチンアジュバント開発研究(瀬谷・松
本)

- 1. TLR3 リガンド合成RNAのスクリーニング
- 2. CTL誘導活性試験
- 3. 腫瘍抑制試験
- 4. in vitro 毒性試験
- 5. 化学合成法の開発研究
- 6. 前臨床薬効薬理試験

(倫理面への配慮)

本研究には、医師主導型治験、患者由来の
細胞組織の培養、遺伝子改変動物を用いた腫
瘍移植実験が含まれているため、大学内部の
治験審査委員会、自主臨床研究審査委員会、
遺伝子組み換え実験審査委員会、動物実験倫
理審査委員会に諮り、患者へのインフォーム
ドコンセントと患者由来試料の扱い方に関し
て手順書を作成し、医学部長または病院長の
許可を得て実施する。なお、インフォームド・
コンセントは本研究内容をよく理解した、担
当医師あるいは研究者が試料提供機関の責任
者の監督のもと行う。臨床試験は、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) SVN-2B ペプチドワクチン医師主導治験の準
備と実施

① 治験実施体制の確立と準備(H23-H24)

- 1. GMP 原薬の委託製造
米国 Polypeptide Group 社に委託して、
GMP grade SVN-2B ペプチドを合成した。

2. PMDA 薬事戦略相談
 - 事前相談を H23/12/27 に実施。
 - 対面助言を H24/2/27 に実施。
 - 相談事項 1：被験物質の規格及びその試験法について
 - 相談事項 2：治験移行に必要な非臨床試験について
 - 相談事項 3：治験プロトコルについて
 - 追加相談事項：治験の早期開始について
 3. GLP 前臨床安全性試験
 - PMDA 対面助言に基づき、ビーグル犬を用いた 4 週間反復投与試験を実施した。
 - 1 例で投与部位の皮膚潰瘍形成と発熱が認められたが、他に有害事象の発生は認められなかった。SVN-2B+モンタナイド試験製剤は安全であることが確認された。
 4. 治験薬品質・安定性試験
 - (1) SVN-2B の安定性評価
 - 精製水または生理食塩水に溶解した場合、10mg/mL 以上の濃度では析出・重合が発生し、不安定になることが判明した。この結果をもとに、SVN-2B 製剤の最大濃度は 3mg/mL とすることとした。
 - (2) SVN-2B の無菌性評価
 - 無菌であることが証明された。
 - (3) SVN-2B の溶解性評価
 - 3mg/mL 以下の濃度で、生理食塩水に易溶性であることが確認された。
 5. 治験薬概要書の作成
 - 以上の前臨床試験結果に基づき、治験薬概要書を作成した。
 6. 治験実施計画書の作成
 - SVN-2B 第 1 相臨床試験の概要**
 - 有効な治療法のない進行消化器がん、胆肝膵臓がん患者で HLA-A*2402 を有する患者に対して、HLA-A*2402 拘束性で survivin 由来の腫瘍抗原エピトープペプチドである SVN-2B を Montanide ISA51VG 乳化剤として病巣近傍の皮下に投与し、その安全性と免疫効果、臨床効果を検証する。
 7. 各種 SOP の作成
 - ペプチド原薬を生理食塩水に溶解し、フィルター滅菌する製造手順書を作成。
 - その他、各種手順書を作成した。
 8. PMDA 治験前相談 (H24/6/26)
 - 相談事項 1：投与量設定の妥当性
 - 相談事項 2：症例数設定の妥当性
 - 相談事項 3：治験プロトコルについて
 9. IRB 審査 (札幌医大、H24/7/18)
- ② 第 1 相試験の実施 (H24-H25)
1. 治験届け提出 (H24/7/20)
 2. 試験開始 (H24/8/30)
 3. 効果安全性評価委員会 (H25/3/25)
 4. 第 1 相試験登録終了 (H25/5/30)

5. 症例検討会 (H25/7/12)
6. 治験終了届け提出 (H25/9/20)

- ③ 第 1 相試験の総括 (H25)
(資料：総括報告書を参照)

表 1：PPS 対象患者の画像評価結果
(H25.9.20)

登録番号	癌種	割付	画像評価 RECIST
117	膵がん	0.3mg	SD
119	膵がん	0.3mg	SD
101	膵がん	0.3mg	PD
118	膵がん	0.3mg	PD
104	大腸がん	0.3mg	PD
107	膵がん	1.0mg	SD
121	大腸がん	1.0mg	SD
103	胃がん	1.0mg	SD
108	大腸がん	1.0mg	PD
116	大腸がん	1.0mg	PD
120	膵がん	3.0mg	SD
112	膵がん	3.0mg	SD
115	膵がん	3.0mg	SD
113	膵がん	3.0mg	PD
111	膵がん	3.0mg	PD

(A) 安全性評価

すべての症例で本薬剤と因果関係を示す Grade 3 以上の重篤な有害事象は 1 例も認めず、Grade 2 以下の有害事象(発熱、投与局所硬結)を認めるにとどまる。

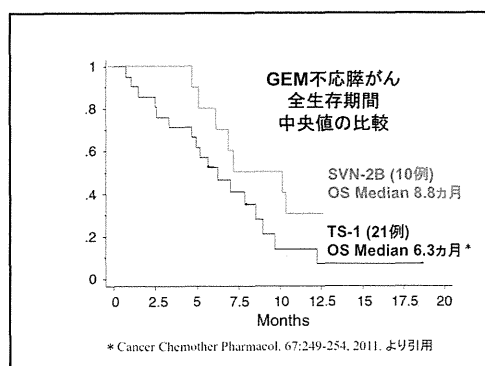
(B) 有効性評価

抗腫瘍効果は、SD 8/15 症例(病勢コントロール率 53%)、Gemcitabine 不応性進行膵臓がん 10 例の無増悪生存期間中央値は 3.7 ヶ月と、TS-1 に匹敵する有効性が確認された。全生存期間中央値は 8.8 ヶ月であり、TS-1 の 6.3 ヶ月 (Cancer Chemother. Pharmacol, 67, 249-254, 2011 の報告)よりも延長していた (図 1)。

抗腫瘍効果 SD 症例 8 例のうち、6 例でテトラマー解析または ELISPOT 解析によるワクチン特異的 CTL の上昇が認められた。特にテトラマー解析値との相関性が良好であった。

テトラマー陽性 T 細胞上昇値の平均値が最も高かったのは 1.0mg 投与群であった。この結果をもとに、第 2 相試験は 1.0mg 投与で実施することとなった

図1 GEM 不応膵臓がんに対する延命効果



④ 第2相試験の準備 (H24)

(A) 第1回 PMDA 薬事戦略事前相談 (H24/12/12)

- 第2相試験に向けて事前相談を実施。
1. 相談事項1:SVN-2B と IFN-β との併用の妥当性
 2. 相談事項2:IFN-β を皮下投与することの妥当性
 3. 相談事項 3. 前期第II相試験の試験デザインについて
 4. 相談事項 4. 治験計画届書について

(B) 第2回 PMDA 薬事戦略事前相談 (H25/4/29)

(C) PMDA 薬事戦略対面助言(H25/7/30)

(D) 各実施機関における IRB 審査 (H25/9)

⑤ 第2相試験の実施 (H25-H27)

1. 治験届け提出 (H25/10/2)
2. 試験開始 (H25/10)

(A) 神奈川県立がんセンターの追加

治験早期終了を目指して、第3番目の治験実施機関として、H26.10月より、神奈川県立がんセンターが追加された。責任医師は、がんワクチンセンター和田聡医師。IRBの承認およびプレスリリースは H26.9月。

(B) 被験者スクリーニングと登録

H25.10月-H26.12月における被験者スクリーニング数と登録数は以下の通り。

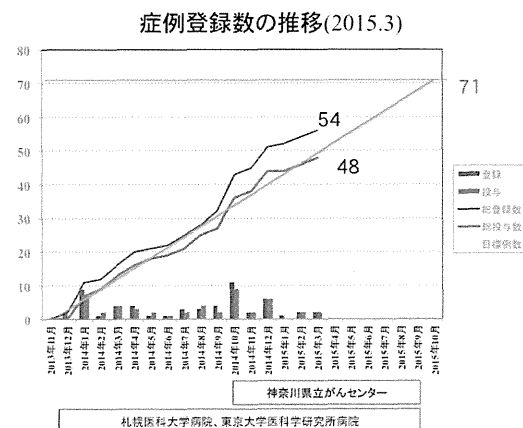
	札医大	東大医科研	神奈川	合計
1次	165人	266人	340人	771人
2次	27人	106人	43人	176人
登録	20人	16人	15人	51人
登録率				6.6%

治験に登録可能な進行膵臓がん患者の割合は、6.6%と極めて低い数字となっている。

(C) 被験者登録数の推移

H27.3月までの被験者登録数(54例)と治験薬投与症例数(48例)の推移は図2の通り。目標症例数は71例。

図2 症例登録数の推移



(D) SAE 発生状況

多くの症例において、経過中に原病悪化による SAE の発生が報告されているが、治験薬との因果関係のある SAE の発生はない。

(E) 定期治験進捗会議の開催

2週間毎に、研究代表責任者、北海道臨床開発機構、治験調整事務局、CRC、モニタリング(アイロム)、治験薬管理部門(ソアペリカ)、札幌医大治験責任医師、監査部門(北武臨床)が集まり、治験進捗会議を開催した。

(F) 症例検討会議と合同進捗会議の開催

治験実施3機関の責任医師、分担医師、CRC、治験調整事務局、治験モニターの出席のもと、SAE、PFS 期間等の検討と情報交換を目的として、2-3ヵ月毎に症例検討会議と合同進捗会議を開催。H26年度は以下の5回開始した。

H26.4.23、H26.7.16、H26.10.22、H26.12.24、H27.3.4

(G) 外部監査の実施

信頼性保証のため、GCP に関する外部監査を実施した。

(H) 統計解析計画書の策定

第2相試験結果分析のための統計解析に関して計画書を策定した。

⑥ 製薬企業との連携と成果導出 (H24-H27)

第1相試験においては、製薬企業(東レ)

との連携会議を以下の2回実施。

H24/10/31, H24/12/4

後期第2相試験以後は企業治験に移行すべく、第2相試験のプロトコル案を策定した。第2相試験では、IFN-βを併用する計画とした。

第2相試験においては治験の進捗について連携会議を以下の3回開催した。

H26.5.27、H26.11.14、H27.3.25

⑦ GMP 治験薬製造と監査

(A) GMP に準拠した施設・体制・手順書のもとに、SVN-2B ペプチド原薬の溶解、滅菌、濃度調整を行い、治験薬として製造した。この他に、ペプチドプラセボ薬、インターフェロン製剤(STI-01)、インターフェロンプラセボ薬、の各薬剤を製造し、各治験実施機関に搬送、低温管理を実施した。H26年度には以下の3回の製造を実施した。H26.5.14、H26.11.5、H27.3.11

(B) 信頼性保証のため GMP 治験薬製造に関する外部監査を以下の3回に分けて受けた。

H26.9.16-17、H26.2.3-4、H26.3.31

(2) OR7C1 ペプチドワクチンの前臨床研究

1. GMP 原薬の委託製造

Chinese Peptide, Inc. に委託製造

2. 薬理薬効試験

OR7C1-A24 ペプチドを用いて、大腸がん患者末梢血リンパ球からがん幹細胞傷害性ペプチド特異的 CTL を誘導した。

がん幹細胞特異抗原 OR7C1 とがん幹細胞・非幹細胞に共通して発現する shared antigens CEP55, サバイビンに関して、がん患者末梢血リンパ球からそれぞれの抗原ペプチドに特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) クローンを樹立し、標的細胞障害活性を分析した。

免疫不全マウスにヒト腫瘍細胞と各種 CTL クローンを移植し、標的抗原の違いによる抗腫瘍活性の差について分析した。その結果、がん幹細胞特異抗原を標的とする CTL を移入した場合に、より高い抗腫瘍効果が認められた。

HLA-A*0201 および HLA-A*2402 の両方に提示される新規エピトープペプチドを同定した。

3. 前臨床安全性試験

OR7C1-A24 ペプチドをマウスに皮下投与し、反復毒性試験と局所刺激性試験を実施。毒性が認められないことを確認した。

4. 抗原発現評価系の確立

市販の抗 OR7C1 抗体を用いて大腸がん組織を免疫染色し、抗原蛋白の発現を検

出することに成功。抗原発現評価系を樹立した。

OR7C1 蛋白を検出する単クローン抗体を樹立するために、合成ペプチドを免疫してスクリーニングを実施した。

5. 品質・安定性試験

OR7C1-A24 ペプチドは水溶性が低く、システインを含んでいるために不安定。

溶解試験を実施し、7%重炭酸 Na 溶液には易溶性であることを確認。

(3) がん組織の病理学的解析

1. 腫瘍の HLA 発現解析

(A) これまでの自主臨床研究約 70 症例の臨床データとがん組織の免疫染色解析結果を分析し、ワクチン投与前のがん組織における HLA class I 発現が陰性の症例は、ワクチンによる腫瘍縮小効果が期待できないことが示された。ホルマリン固定組織の HLA class I 発現を染色する標準キットおよび染色プロトコルを作成。染色結果の評価方法の標準化を実施した。(B) 第1相試験においてワクチン投与前のがん組織における Survivin 発現レベルと HLA class I 発現レベルを解析した結果、Survivin 陰性の症例は1例もなく、HLA class I 抗原は1例で陰性であった。この陰性例では、ワクチンの腫瘍抑制効果は認められなかった。

2. 抗原蛋白の免疫組織解析

SVN-2B 蛋白の発現レベルを評価した。

ホルマリン固定大腸がん組織におけるがん幹細胞特異抗原 OR7C1 の発現を免疫染色によって検出・評価し、発現が高い患者は予後不良であることが判明した。

3. がん組織に浸潤する免疫細胞の解析

ワクチン投与前のがん組織に浸潤している CD8 陽性細胞数と FoxP3 陽性 T 細胞数を免疫組織染色法によって評価した(表2)。その結果、画像評価における腫瘍抑制効果との相関性は認められなかった。

表2: PPS 対象患者の病理組織解析結果
(H25.9.20)

登録番号	癌種	割付	画像評価 RECIST	腫瘍組織評価	
				CD8	FoxP3
121	大腸がん	1.0mg	SD	5	21
103	胃がん	1.0mg	SD	11	9
117	膵がん	0.3mg	SD	25	7
119	膵がん	0.3mg	SD	4	1
107	膵がん	1.0mg	SD	23	44

120	膵がん	3.0mg	SD	11	1
112	膵がん	3.0mg	SD	4	1
115	膵がん	3.0mg	SD	nd	nd
108	大腸がん	1.0mg	PD	9	19
116	大腸がん	1.0mg	PD	3	2
104	大腸がん	0.3mg	PD	2	12
113	膵がん	3.0mg	PD	77	11
101	膵がん	0.3mg	PD	76	2
118	膵がん	0.3mg	PD	16	7
111	膵がん	3.0mg	PD	6	0

腫瘍組織評価は、ワクチン投与前の腫瘍組織における強拡大(400倍)1視野中のCD8陽性T細胞数またはFoxP3陽性細胞数の平均値を表す。(ndは評価不能)

(4) ペプチドワクチンの免疫モニタリング解析とバイオマーカー探索

1. ワクチン免疫効果のサロゲートマーカーと抗腫瘍効果予測マーカーの探索

これまでのSVN-2Bペプチドワクチン自主臨床研究約70症例の臨床データと免疫モニタリングデータを統計学的に解析し、ワクチン効果のサロゲートマーカーおよびワクチンの効果を予測できる免疫指標を探索した。その結果、ワクチン前後でのテトラマー陽性CTL頻度(%)の上昇率は、腫瘍抑制効果とよく相関し、サロゲートマーカーとして有用であることが示された。また、ワクチン前におけるテトラマー陽性CTL頻度の対数値が1.6以下の症例は、ワクチン後のテトラマー陽性CTL頻度が上昇する確率が高いことが判明し、ワクチン効果を予測する免疫指標となり得ると考えられた。以上の解析結果はSVN-2B第1相試験プロトコル作成の根拠となった。

1-10ng/mLのペプチド濃度でのINF-g ELISPOTアッセイは、CTLの細胞障害活性とよく相関し、新規免疫指標となりえることが示唆された。

2. コンパニオン診断薬開発

札幌IDL(株)との共同研究にて、腫瘍組織に発現するHLA class Iを簡便に検出可能な免疫組織染色キットを開発し、性能評価を実施した。

検査方法と評価方法に関して、病理医のコンソーシアムを組織し、標準化を実施した。

3. 被験者のワクチン特異的T細胞応答解析(免疫モニタリング)

SVN-2B第1相試験において、0.3mg投与群、1.0mg投与群、3.0mg投与群の各群に5例ずつの患者がランダムに割り付けられ、ワクチン投与前と投与後のテトラマー陽性T細胞およびELISPOT陽性T細胞の頻度を比較した(表3)。ワクチ

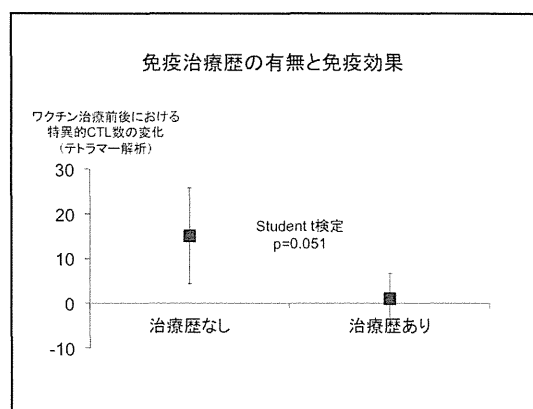
ン後にテトラマー上昇数10以上を示した6症例のうち、4例において腫瘍抑制効果が認められ、0.3mg投与群2例、1.0mg投与群3例、3.0mg投与群3例であった。テトラマー陽性T細胞上昇値の平均値が最も高かったのは1.0mg投与群であった。また、テトラマー陽性T細胞の上昇値が低かった3症例(#118, #111, #104)の患者治療背景を分析したところ、いずれも過去に免疫細胞療法を受けていたことが判明した(図3)。

表3: PPS対象患者の免疫解析結果 (H25.9.20)

登録番号	癌種	割付	画像評価 RECIST	免疫評価 テトラマー ELISPOT (Post)-(Pre)	
117	膵がん	0.3mg	SD	35	-17
107	膵がん	1.0mg	SD	21	-1
120	膵がん	3.0mg	SD	12	158
121	大腸がん	1.0mg	SD	28	14
112	膵がん	3.0mg	SD	9	19
103	胃がん	1.0mg	SD	7	26
119	膵がん	0.3mg	SD	5	-31
115	膵がん	3.0mg	SD	2	-16
108	大腸がん	1.0mg	PD	29	16
116	大腸がん	1.0mg	PD	15	2
113	膵がん	3.0mg	PD	9	21
101	膵がん	0.3mg	PD	8	17
118	膵がん	0.3mg	PD	7	6
111	膵がん	3.0mg	PD	0	10
104	大腸がん	0.3mg	PD	-4	2

テトラマー解析値は、CD8陽性T細胞10000個あたりのSVN-2Bテトラマー陽性CD8陽性T細胞数の変化値を表す。

図3 免疫治療歴とテトラマー陽性T細胞変化値



SVN-2B 第1相試験 PPF 対象 15 症例の腫瘍抑制効果と患者血液の免疫モニタリング結果、およびがん組織の免疫染色解析結果を分析し、以下の知見を得た。

- ① SD 症例におけるワクチン投与後のテトラマー陽性 T 細胞数は、PD 症例と比較して有意に高値である。
- ② ワクチン投与前のがん組織における HLA class I 発現が陰性の症例は、ワクチンによる腫瘍縮小効果が期待できない。
- ③ テトラマー陽性 T 細胞上昇値の平均値が最も高かったのは 1.0mg 投与群であった。
- ④ テトラマー陽性 T 細胞の上昇値が低かった 3 症例の患者治療背景を分析したところ、いずれも過去に免疫細胞療法を受けていた。
- ⑤ ワクチン投与前のがん組織に浸潤している CD8 陽性細胞数と FoxP3 陽性 T 細胞数は、腫瘍抑制効果との相関性は認められなかった。

(5) 新規ワクチンアジュバント開発研究

1. TLR3 リガンド合成 RNA のスクリーニング
ペプチドワクチンによる CTL 誘導を促進する、安全かつ有効性の高いアジュバントを探索。炎症を惹起することなく最も効果的に Type I インターフェロンを誘導できる新規核酸誘导体分子を同定。
2. CTL 誘導活性試験と腫瘍抑制試験
動物モデルへの投与により、抗原特異的 CTL の誘導と移植腫瘍の退縮を証明した。
3. in vitro 毒性試験
poly I:C と比較して、毒性や炎症作用が低減されていることが確認された。
4. 化学合成法の開発研究
臨床試験に必要な新規 TLR3 リガンド RNA アジュバント ARNAX の大量化学合成技術を開発し、核酸治験薬の大量合成方法を確立した。

D. 考察

神奈川県立がんセンターの追加によって被験者登録数が加速し、当初の計画より若干遅れるものの、H27 年度第 3 四半期には治験が終了できる見込みである。

H25.10 第 2 相試験開始から H26.12 までの間、治験実施 3 機関で行われた被験者の 1 次スクリーニング数は 771 名に達したにもかかわらず、治験登録まで至った症例数はわずか 51 名 (6.6%) であった。こうした極めて低い登録率の原因は、

- ① HLA-A24 陰性による脱落 (約 50%)、
- ② 抗がん剤治療を受けていない、または拒否したため、
- ③ PS が 2 以上と全身状態不良のため、

- ④ プラセボ群設定のため治験を辞退、
- ⑤ 新規化学療法剤の承認、
- ⑥ 新規化学療法剤治験の増加、
などが挙げられる。

治験登録された進行膵臓がん症例に関して、第 1 相試験と比較すると、第 2 相試験では Stage 4b 症例が大部分を占め、登録時点における被験者 PS が第 1 相試験よりも低い傾向が顕著である。登録時点で PS が良好であったとしても、治験薬投与開始後早期に全身状態が悪化し、SAE のために治験を中止せざるを得ない症例の頻度が高い。

これまでの研究から、がんワクチンの効果が発現するのは少なくとも 3 回投与以後であることから、6 週間以内の脱落は、治験薬の効果を正確に反映していないことが危惧される。今後、効果判定時期と基準の見直しが必要になると思われる。また、化学療法の前に試験できることが望まれる。

北海道大学分担研究グループ松本らは、新規 RNA アジュバントの開発に成功した。今後、ヒト細胞を用いた in vitro 薬効試験および前臨床安全性試験を経て、治験に移行することを目指す。製薬企業との連携も必要である。

E. 結論

H27 年度内のできるだけ早期に治験を終了し、H28 年度に製薬企業へ導出できるよう、治験を継続・遂行する。

F. 研究発表

1. 論文発表 (※は特に関連の深い論文)
(佐藤昇志・鳥越俊彦)
1. Nakatsugawa, M., Takahashi, A., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Asanuma, H., Tamura, Y., Hasegawa, T., Takahashi, H., and Sato N. SOX2 is expressed in stem-like cells of human lung adenocarcinoma and augments the tumor-initiating potential. *Lab Invest.*, 91:1796-1804, 2011
2. Tanaka T., Kitamura H., Torigoe T., Hirohashi Y., Sato E., Masumori N., Sato N., Tsukamoto T. Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 137:789-94, 2011.
3. Tamura Y., Hirohashi Y., Kutomi G., Nakanishi K., Kamiguchi K., Torigoe T., Sato N. Tumor-produced secreted form of binding of immunoglobulin protein elicits antigen-specific tumor immunity. *J Immunol* 186:4325-30, 2011. Selected paper in "In this issue" of the Journal
4. Oura J., Tamura Y., Kamiguchi K., Kutomi G., Sahara H., Torigoe T., Himi T., Sato N. Extracellular heat shock protein 90 plays a role in translocating

- chaperoned antigen from endosome to proteasome for generating antigenic peptide to be cross-presented by dendritic cells. *Int Immunol* 23:223-37, 2011. Selected paper in "In this issue" of the Journal
5. Nakatsugawa M., Hirohashi Y., Torigoe T., Inoda S., Kiriya K., Tamura Y., Sato E., Takahashi H., Sato N. Comparison of speedy PCR-ssp method and serological typing of HLA-A24 for Japanese cancer patients. *J Immunoassay Immunochem* 32:93-102, 2011.
 6. ※ Miyazaki A., Kobayashi J., Torigoe T., Hirohashi Y., Yamamoto T., Yamaguchi A., Asanuma H., Takahashi A., Michifuri Y., Nakamori K., Nagai I., Sato N., Hiratsuka H. Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer. *Cancer Sci* 102:324-9, 2011.
 7. Kano M., Tsukahara T., Emori M., Murase M., Torigoe T., Kawaguchi S., Wada T., Yamashita T., Sato N. Autologous CTL response against cancer stem-like cells/cancer-initiating cells of bone malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Sci* 102:1443-7, 2011. Selected paper in "In this issue" of the Journal
 8. ※ Kameshima H., Tsuruma T., Torigoe T., Takahashi A., Hirohashi Y., Tamura Y., Tsukahara T., Ichimiya S., Kanaseki T., Iwayama Y., Sato N., Hirata K. Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients. *Cancer Sci* 102:1181-7, 2011.
 9. Inoda S., Morita R., Hirohashi Y., Torigoe T., Asanuma H., Nakazawa E., Nakatsugawa M., Tamura Y., Kamiguchi K., Tsuruma T., Terui T., Ishitani K., Hashino S., Wang Q., Greene M. I., Hasegawa T., Hirata K., Asaka M., Sato N. The feasibility of Cep55/c10orf3 derived peptide vaccine therapy for colorectal carcinoma. *Exp Mol Pathol* 90:55-60, 2011.
 10. ※ Inoda S., Hirohashi Y., Torigoe T., Morita R., Takahashi A., Asanuma H., Nakatsugawa M., Nishizawa S., Tamura Y., Tsuruma T., Terui T., Kondo T., Ishitani K., Hasegawa T., Hirata K., Sato N. Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells. *Am J Pathol* 178:1805-13, 2011.
 11. Ara S, Kikuchi T, Matsumiya H, Kojima T, Kubo T, Ye RC, Sato A, Kon S, Honma T, Asakura K, Hasegawa T, Himi T, Sato N., Ichimiya S. Sorting nexin 5 of a new diagnostic marker of papillary thyroid carcinoma regulates Caspase-2. *Cancer science* 103: 1356-1362, 2012.
 12. Galon J, Pages F, Marincola FM, Angell HK, Thurin M, Lugli A, Zlobec I, Berger A, Bifulco C, Botti G, Tatangelo F, Britten CM, Kreiter S, Chouchane L, Delrio P, Arndt H, Asslaber M, Maio M, Masucci GV, Mihm M, Vidal-Vanaclocha F, Allison JP, Gnjatic S, Hakansson L, Huber C, Singh-Jasuja H, Ottensmeier C, Zwierzina H, Laghi L, Grizzi F, Ohashi PS, Shaw PA, Clarke BA, Wouters BG, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Wang E, O'Donnell-Tormey J, Lagorce C, Pawelec G, Nishimura MI, Hawkins R, Lapointe R, Lundqvist A, Khleif SN, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N., Torigoe T., Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Palmqvist R, Nagtegaal ID, Wang Y, D'Arrigo C, Kopetz S, Sinicrope FA, Trinchieri G, Gajewski TF, Ascierto PA, Fox BA. Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. *Journal of translational medicine* 10: 205, 2012.
 13. ※ Hirohashi Y, Torigoe T., Inoda S, Morita R, Kochin V, Sato N. Cytotoxic T lymphocytes: Sniping cancer stem cells. *Oncoimmunology* 1: 123-125, 2012.
 14. Ishii-Osai Y, Yamashita T, Tamura Y, Sato N., Ito A, Honda H, Wakamatsu K, Ito S, Nakayama E, Okura M, Jimbow K. N-propionyl-4- S-cysteaminyphenol induces apoptosis in B16F1 cells and mediates tumor-specific T-cell immune responses in a mouse melanoma model. *Journal of dermatological science* 67: 51-60, 2012.
 15. Kawaguchi S, Tsukahara T, Ida K, Kimura S, Murase M, Kano M, Emori M, Nagoya S, Kaya M, Torigoe T., Ueda E, Takahashi A, Ishii T, Tatezaki S, Toguchida J, Tsuchiya H, Osanai T, Sugita T, Sugiura H, Ieguchi M, Ihara K, Hamada K, Kakizaki H, Morii T, Yasuda T, Tanizawa T, Ogose A, Yabe H, Yamashita T, Sato N., Wada T. SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients with synovial sarcoma: a study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *Cancer science* 103: 1625-1630, 2012.
 16. Kukita K, Tamura Y, Oku-ya K, Saito K, Kutomi G, Sato N., Hirata K. [Human endoplasmic reticulum oxidoreductin 1-like alpha regulates immune response of cancer cells via modulation of major histocompatibility complex class I expression and oxidation]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* 39: 1800-1802, 2012.
 17. Matsuki K, Tanabe A, Hongo A, Sugawara F, Sakaguchi K, Takahashi N, Sato N., Sahara H. Anti-angiogenesis effect of 3'-sulfoquinovosyl-1'-monoacylglycerol via upregulation of thrombospondin 1. *Cancer science* 103: 1546-1552, 2012.
 18. Matsuzaki J, Torigoe T., Hirohashi Y, Kamiguchi K, Tamura Y, Tsukahara T, Kubo T, Takahashi A, Nakazawa E, Saka E, Yasuda K, Takahashi S, Sato N. ECRG4 is a negative regulator of caspase-8-mediated apoptosis in human T-leukemia cells. *Carcinogenesis* 33: 996-1003, 2012.
 19. Michifuri Y, Hirohashi Y, Torigoe T., Miyazaki A,

- Kobayashi J, Sasaki T, Fujino J, Asanuma H, Tamura Y, Nakamori K, Hasegawa T, Hiratsuka H, Sato N. High expression of ALDH1 and SOX2 diffuse staining pattern of oral squamous cell carcinomas correlates to lymph node metastasis. *Pathology international* 62: 684-689, 2012.
20. Mizuuchi M, Hirohashi Y, Torigoe T, Kuroda T, Yasuda K, Shimizu Y, Saito T, Sato N. Novel oligomannose liposome-DNA complex DNA vaccination efficiently evokes anti-HPV E6 and E7 CTL responses. *Experimental and molecular pathology* 92: 185-190, 2012.
 21. Mori T, Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Tamura Y, Takahashi A, Kochin V, Fujii R, Kondo T, Greene MI, Hara I, Sato N. Efficiency of G2/M-related tumor-associated antigen-targeting cancer immunotherapy depends on antigen expression in the cancer stem-like population. *Experimental and molecular pathology* 92: 27-32, 2012.
 22. Morita R, Hirohashi Y, Sato N. Depletion of Tregs in vivo: a promising approach to enhance antitumor immunity without autoimmunity. *Immunotherapy* 4: 1103-1105, 2012.
 23. Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Kitamura H, Takahashi A, Masumori N, Tsukamoto T, Sato N. Gene expression profiles of prostate cancer stem cells isolated by aldehyde dehydrogenase activity assay. *The Journal of urology* 188: 294-299, 2012.
 24. ※ Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Takahashi A, Tamura Y, Mori T, Kanaseki T, Kamiguchi K, Asanuma H, Morita R, Sokolovskaya A, Matsuzaki J, Yamada R, Fujii R, Kampinga HH, Kondo T, Hasegawa T, Hara I, Sato N. HSP DNAJB8 controls tumor-initiating ability in renal cancer stem-like cells. *Cancer Research* 72: 2844-2854, 2012.
 25. Takahashi A, Torigoe T, Tamura Y, Kanaseki T, Tsukahara T, Sasaki Y, Kameshima H, Tsuruma T, Hirata K, Tokino T, Hirohashi Y, Sato N. Heat shock enhances the expression of cytotoxic granule proteins and augments the activities of tumor-associated antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Cell stress & chaperones* 17: 757-763, 2012.
 26. Tamura Y, Saito K, Sato N. [Heat shock protein inhibitor for molecular targeting therapy]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine* 70 Suppl 8: 135-139, 2012.
 27. Tamura Y, Torigoe T, Kukita K, Saito K, Okuya K, Kutomi G, Hirata K, Sato N. Heat-shock proteins as endogenous ligands building a bridge between innate and adaptive immunity. *Immunotherapy* 4: 841-852, 2012.
 28. Tamura Y, Torigoe T, Kutomi G, Hirata K, Sato N. New paradigm for intrinsic function of heat shock proteins as endogenous ligands in inflammation and innate immunity. *Current molecular medicine* 12: 1198-1206, 2012.
 29. ※ Torigoe T, Asanuma H, Nakazawa E, Tamura Y, Hirohashi Y, Yamamoto E, Kanaseki T, Hasegawa T, Sato N. Establishment of a monoclonal anti-pan HLA class I antibody suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue: unusually high frequency of down-regulation in breast cancer tissues. *Pathology International* 62: 303-308, 2012.
 30. Tsukahara T, Takasawa A, Murata M, Okumura K, Nakayama M, Sato N, Hasegawa T. NK/T-cell lymphoma of bilateral adrenal glands in a patient with pyothorax. *Diagnostic pathology* 7: 114, 2012.
 31. Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Masumori N, Sato N, Tsukamoto T. Nuclear, but not cytoplasmic, localization of survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Virchows Archiv* 462: 101-107, 2013.
 32. Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kondo T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, Torigoe T, Sato N. DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers. *Exp Mol Pathol.* 94:322-329, 2013.
 33. Kiriya K, Hirohashi Y, Torigoe T, Kubo T, Tamura Y, Kanaseki T, Takahashi A, Nakazawa E, Saka E, Ragnarsson C, Nakatsugawa M, Inoda S, Asanuma H, Takasu H, Hasegawa T, Yasoshima T, Hirata K, Sato N. Expression and function of FERMT genes in colon carcinoma cells. *Anticancer Res.* 33:167-173, 2013.
 34. Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Fukuta F, Masumori N, Sato N, Tsukamoto T. Prognostic impact of the expression of ALDH1 and SOX2 in urothelial cancer of the upper urinary tract. *Mod Pathol.* 26:117-124, 2013.
 35. Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Masumori N, Sato N, Tsukamoto T. Nuclear, but not cytoplasmic, localization of survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Virchows Arch.* 462:101-107, 2013.
 36. ※ Kameshima H, Tsuruma T, Kutomi G, Shima H, Iwayama Y, Kimura Y, Imamura M, Torigoe T, Takahashi A, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sato N, Hirata K. Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Sci.* 104:124-129, 2013.
 37. Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Takahashi A, Asanuma H, Masumori N, Tsukamoto T, Sato N. Prostate cancer stem-like cells/cancer-initiating cells have an autocrine system of hepatocyte growth factor.

- Cancer Sci. 104:431-436. 2013.
38. Yamada R, Takahashi A, Torigoe T, Morita R, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Watarai K, Kondo T, Hirohashi Y, Sato N. Preferential expression of cancer/testis genes in cancer stem-like cells: proposal of a novel sub-category, cancer/testis/stem gene. *Tissue Antigens*. 81:428-434.2013.
 39. Ikeda K, Torigoe T, Matsumoto Y, Fujita T, Sato N, Yotsuyanagi T. Resveratrol inhibits fibrogenesis and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 21:616-623. 2013.
 40. Torigoe T, Hirohashi Y, Yasuda K, Sato N. Constitutive expression and activation of stress response genes in cancer stem-like cells/tumour initiating cells: Potent targets for cancer stem cell therapy. *Int J Hyperthermia*. 29:436-441. 2013.
 41. Kutomi G, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwara T, Kukita K, Ohmura T, Shima H, Takamaru T, Satomi F, Suzuki Y, Torigoe T, Sato N, Hirata K. Human Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1- α (hERO1- α) is a Novel Predictor for Poor Prognosis of Breast Cancer. *Cancer Sci*. 104:1091-1096. 2013.
 42. Kuroda T, Hirohashi Y, Torigoe T, Yasuda K, Takahashi A, Asanuma H, Morita R, Mariya T, Asano T, Mizuuchi M, Saito T, Sato N. ALDH1-High Ovarian Cancer Stem-Like Cells Can Be Isolated from Serous and Clear Cell Adenocarcinoma Cells, and ALDH1 High Expression Is Associated with Poor Prognosis. *PLoS One*. 8: 2013.
 43. Yamamoto T, Tamura Y, Kobayashi JI, Kamiguchi K, Hirohashi Y, Miyazaki A, Torigoe T, Asanuma H, Hiratsuka H, Sato N. Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-1 plays a role for in vivo tumor growth via intercellular communication. *Exp Cell Res*. 319:2617-2626, 2013.
 44. Michifuri Y, Hirohashi Y, Torigoe T, Miyazaki A, Fujino J, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kobayashi J, Sasaki T, Takahashi A, Nakamori K, Yamaguchi A, Hiratsuka H, Sato N. Small proline-rich protein-1B is overexpressed in human oral squamous cell cancer stem-like cells and is related to their growth through activation of MAP kinase signal. *Biochem Biophys Res Commun*. 439:96-102. 2013.
 45. Matsuzaki J, Torigoe T, Hirohashi Y, Tamura Y, Asanuma H, Nakazawa E, Saka E, Yasuda K, Takahashi S, Sato N. Expression of ECRG4 is associated with lower proliferative potential of esophageal cancer cells. *Pathol Int*. 63:391-397. 2013.
 46. Yasuda K, Torigoe T, Morita R, Kuroda T, Takahashi A, Matsuzaki J, Kochin V, Asanuma H, Hasegawa T, Saito T, Hirohashi Y, Sato N. Ovarian cancer stem cells are enriched in side population and aldehyde dehydrogenase bright overlapping population. *PLoS One*. 8:2013.
 47. Kanaseki T, Lind KC, Escobar H, Nagarajan N, Reyes-Vargas E, Rudd B, Rockwood AL, Van Kaer L, Sato N, Delgado JC, Shastri N. ERAAP and tapasin independently edit the amino and carboxyl termini of MHC class I peptides. *J Immunol*. 191:1547-1555. 2013.
 48. Takahashi A, Hirohashi Y, Torigoe T, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Saijo H, Kubo T, Nakatsugawa M, Asanuma H, Hasegawa T, Kondo T, Sato N. Ectopically expressed variant form of sperm mitochondria-associated cysteine-rich protein augments tumorigenicity of the stem cell population of lung adenocarcinoma cells. *PLoS One*. 8: 2013
 49. Tanaka T, Kitamura H, Inoue R, Nishida S, Takahashi-Takaya A, Kawami S, Torigoe T, Hirohashi Y, Tsukamoto T, Sato N, Masumori N. Potential survival benefit of anti-apoptosis protein: survivin-derived peptide vaccine with and without interferon alpha therapy for patients with advanced or recurrent urothelial cancer--results from phase I clinical trials. *Clin Dev Immunol* 2013: 262967, 2013.
 50. Emori M, Tsukahara T, Murase M, Kano M, Murata K, Takahashi A, Kubo T, Asanuma H, Yasuda K, Kochin V, Kaya M, Nagoya S, Nishio J, Iwasaki H, Sonoda T, Hasegawa T, Torigoe T, Wada T, Yamashita T, Sato N. High Expression of CD109 Antigen Regulates the Phenotype of Cancer Stem-Like Cells/Cancer-Initiating Cells in the Novel Epithelioid Sarcoma Cell Line ESX and Is Related to Poor Prognosis of Soft Tissue Sarcoma. *PLoS One*. 8(12): 2013.
 51. ※ Saijo H, Hirohashi Y, Torigoe T, Kochin V, Takahashi H, Sato N. Cytotoxic T lymphocytes: the future of cancer stem cell eradication? *Immunotherapy*. 5: 549-51, 2013.
 52. 廣橋良彦、鳥越俊彦、佐藤昇志：免疫療法の標的としてのがん細胞亜集団、*実験医学* 31：1904-1907, 2013.
 53. ※佐藤昇志：癌免疫 -癌医療での現在と、そして将来的考察-、第45回日本小児感染症学会特別講演、*小児感染症免疫*、26:263-266, 2014.
 54. ※鳥越俊彦、廣橋良彦、塚原智英、金関貴幸、Kochin Vitaly、佐藤昇志. *がんワクチン創薬への道程 がん抗原の同定から臨床試験まで*. *日本臨床免疫学会誌* 37:90-95, 2014.
 55. Kochin V, Kanaseki T, Morooka D, Takaya A, Hirohashi Y, Kokai Y, Torigoe T, Sato N. Natural peptidome presented by HLA-A24 of cancer and cancer stem cells. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 37: 348b, 2014.
 56. Mariya T, Hirohashi Y, Torigoe T, Asano T, Kuroda T, Yasuda K, Mizuuchi M, Sonoda T, Saito T, Sato N. 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.
57. Morita R, Hirohashi Y, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Torigoe T, Sato N. Production of multiple CTL epitopes from multiple tumor-associated antigens. *Methods Mol Biol* 1139: 345-355, 2014.
 58. Morita R, Nishizawa S, Torigoe T, Takahashi A, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sokolovskaya A, Kochin V, Kondo T, Hashino S, Asaka M, Hara I, Hirohashi Y, Sato N. Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells. *Cancer Sci* 105: 389-395, 2014.
 59. Tanaka T, Torigoe T, Hirohashi Y, Sato E, Honma I, Kitamura H, Masumori N, Tsukamoto T, Sato N. 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.
 60. Tsukahara T, Emori M, Murata K, Hirano T, Muroi N, Kyono M, Toji S, Watanabe K, Torigoe T, Kochin V, Asanuma H, Matsumiya H, Yamashita K, Himi T, Ichimiya S, Wada T, Yamashita T, Hasegawa T, Sato N. Specific targeting of a naturally presented osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor peptide, using an artificial monoclonal antibody. *J Biol Chem* 289: 22035-22047, 2014.
 61. Yasuda K, Torigoe T, Mariya T, Asano T, Kuroda T, Matsuzaki J, Ikeda K, Yamauchi M, Emori M, Asanuma H, Hasegawa T, Saito T, Hirohashi Y, Sato N. 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.
 62. 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.
 63. ※ Kasamatsu J, Takahashi S, Azuma M, Matsumoto M, Morii-Sakai A, Imamura M, Teshima T, Takahashi A, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato N, Seya T. 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.
 64. Kukita K, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwara T, Kutomi G, Saito K, Okuya K, Takaya A, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Furuhashi T, Hirata K, Sato N. Cancer-Associated Oxidase ERO1-alpha Regulates the Expression of MHC Class I Molecule via Oxidative Folding. *J Immunol*, 2015. In press
 65. ※ 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? *Surg Today*, 2015.
 66. Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Nojima M, Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Asanuma H, Sato N, Masumori N. Expression of hepatocyte growth factor in prostate cancer may indicate a biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 35: 413-418, 2015.
 67. ※ 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 YM, 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: 1-6, 2015.
 68. Tanaka T, Kajiwara T, Torigoe T, Okamoto Y, Sato N, 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.
 69. Tanaka T, Okuya K, Kutomi G, Takaya A, Kajiwara T, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Hirata K, Okamoto Y, Sato N, 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.
- (平田公一)
1. ※ 平田公一、九富五郎、奥谷浩一、亀島秀和、鶴間哲弘、齋藤慶太、久木田和晴、鳥越俊彦、佐藤昇志：4. 癌ワクチン・免疫療法の実際と展望. *北海道医報 道医シリーズ臨時創刊号*；13-18, 2011
 2. Inoda S, Hirohashi Y, Torigoe T, Morita R, Takahashi A, Asanuma H, Nakatsugawa M, Nishizawa S, Tamura Y, Tsuruma T, Terui T, Kondo T, Ishitani K, Hasegawa T, Hirata K, Sato N. Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells. *Am J Pathol* 178:1805-1813, 2011
 3. ※ Kameshima H, Tsuruma T, Kutomi G, Shima H, Iwayama Y, Kimura Y, Imamura M, Torigoe T, Takahashi A, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sato N, Hirata K: Immunotherapeutic benefit of IFN α in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Sci.* 104:124-9, 2013
 4. ※ 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? *Surg Today*. 2015
 5. ※ 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, 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

6. 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
7. 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 巻4号、385-388, 2014
8. 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 巻3号 245-250, 2014

(水口徹)

1. Ishii M, Mizuguchi T, 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;6:745-51. 2014
2. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Hui TT, Hirata K. Preoperative liver function assessments to estimate the prognosis and safety of liver resections. *Surg Today* 44:1-10. 2014
3. 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 immuno-histochemical marker panel including claudin-18, maspin, and p53 improves diagnostic accuracy of bile duct neoplasms in surgical and presurgical biopsy specimens. *Virchows Arch*. 466: 265-77, 2015
4. ※ 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* 2015 [Epub ahead of print]
5. ※ 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
6. 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

(島宏彰)

1. 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: 385-388, 2014
2. 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: 245-250, 2014
3. ※ 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? *Surg Today*. 2015
4. ※ 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, 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

(今井浩三)

1. 釣田義一郎, 水野靖大, 畑啓介, 篠崎大, 今井浩三. 分子腫瘍マーカー-治療経過と経過指標として- ワクチンを標的としての癌抗原ペプチド. *Current Therapy*. 29 :1104-8, 2011
2. Fox BA, Imai K et al. Defining the critical hurdles in cancer immunotherapy. *J Transl Med*, 9: 214, 2011.
3. Suzuki H, Imai K et al. Genome-wide profiling of chromatin signatures reveals epigenetic regulation of microRNA genes in colorectal cancer. *Cancer Res*, 71: 5646-5658, 2011.
4. Ii M, Imai K et al. Co-expression of laminin β 3 and γ 2 chains and epigenetic inactivation of laminin α 3 chain in gastric cancer. *Int J Oncol*, 39: 593-599, 2011.
5. Ii M, Imai K et al. The efficacy of IGF-I receptor monoclonal antibody against human gastrointestinal carcinomas is independent of k-ras mutation status. *Clin Cancer Res*, 17: 5048-5059, 2011.
6. Tanaka H, Imai K et al. Myogenic lineage differentiated mesenchymal stem cells enhance recovery from dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat. *J Gastroenterol*, 46: 143-152, 2011.
7. Kamimae S, Imai K, et al. Epigenetic alteration of DNA in mucosal wash fluid predicts invasiveness of colorectal tumors. *Cancer Prev Res*, 4: 674-683, 2011.
8. Sasaki S, Imai K et al. Interferon-alpha/beta and anti-fibroblast growth factor receptor 1 monoclonal antibody suppress hepatic cancer cells in vitro and in vivo. *PLoS ONE*, 6: e19618, 2011.
9. Aoki Y, Imai K, et al. Genomic vulnerability to global hypomethylation is a potential determinant of the clinicogenetic features of multiple myeloma. *Genome*

- Med. 4:101, 2012
10. Taniguchi H, Imai K, et al. Silencing of the Kruppel-like factor 2 by the histone methyltransferase EZH2 in human cancer. *Oncogene* 31: 1988-94, 2012
 11. Yuji K, Imai K, et al. Forecasting Japan's physician shortage in 2035 as the first full-fledged aged society. *PLoS ONE* 7: e50410, 2012
 12. Maruyama R, Imai K, et al. Emerging links between epigenetic alterations and dysregulation of noncoding RNAs in cancer. *Tumor Biol.* 33: 277-285, 2012
 13. Yamamoto E, Imai K, et al. Molecular dissection of premalignant colorectal lesions reveals early onset of the CpG island methylator phenotype. *Am J Pathol.* 18: 1847-1861, 2012
 14. Yasui H, Imai K, et al. Model of translational cancer research in multiple myeloma. *Cancer Sci* 103:1907-1212, 2012
 15. Takamaru H, Imai K, et al. Aberrant methylation of RASGRF1 is associated with an epigenetic field defect and increased risk of gastric cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 5: 1203-12, 2012
 16. Niinuma T, Imai K, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 72: 1126-1136, 2012
 17. Ohashi H, Imai K, et al. Insulin-like growth factor receptor expression is associated with aggressive phenotypes and has therapeutic activity in biliary tract cancers. *Cancer Sci* 103:252-261, 2012
 18. Yamamoto M, Imai K, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol.* 22:419-425, 2012
 19. Yamamoto M, Imai K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 22:414-418, 2012
 20. Yamamoto M, Imai K, et al. Adult-onset Still's disease in pregnancy *Mod Rheumatol.* 22:163-165, 2012.
 21. Liu Y, Imai K, et al. Heat stress activates ER stress signals which suppress the heat shock response, an effect occurring preferentially in the cortex in rats. *Mol Biol Rep* 39:3987-3993, 2012
 22. Shitani M, Imai K, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation identifies novel cancer-related genes in hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol.* 33:1307-1317, 2012
 23. Kato N, Imai K, et al. Cancer detection by ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 methylation in pancreatobiliary fluids. *World J Gastroenterol.* 19:1718-27, 2013
 24. Shimizu T, Imai K, et al. Methylation of a panel of microRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer. *Eur Urol.* 63: 1091-100, 2013
 25. Sawada T, Imai K, et al. Association between genomic alterations and metastatic behavior of colorectal cancer identified by array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 52:140-9, 2013
 26. Nishioka M, Imai K, et al. Possible involvement of Wnt11 in colorectal cancer progression. *Mol Carcinog.* 52: 207-17, 2013
- (釣田義一郎)
1. 釣田義一郎, 水野靖大, 畑啓介, 篠崎大, 今井浩三. 分子腫瘍マーカー-治療経過と経過指標として- ワクチンを標的としての癌抗原ペプチド. *Current Therapy.* 29 (12) : 1104-8. 2011
 2. 篠崎大, 畑啓介, 釣田義一郎. 【炎症性腸疾患-病因解明と診断・治療の最新知見-】 炎症性腸疾患の癌化 炎症性腸疾患に合併した小腸・大腸癌の特徴と外科治療. *日本臨床*, 70: 528-534, 2012
 3. Hata K., Shinozaki M., Toyoshima O., Toyoshima A., Matsumoto S., Saisho T., Tsurita G. Impact of family history of gastric cancer on colorectal neoplasias in young Japanese. *Colorectal Dis.*, 15: 42-46, 2013.
 4. Yamaguchi K, Yamaguchi R, Takahashi N, Ikenoue T, Fujii T, Shinozaki M, Tsurita G, Hata K, Niida A, Imoto S, Miyano S, Nakamura Y, Furukawa Y Overexpression of cohesion establishment factor DSCC1 through E2F in colorectal cancer. *PLoS One.* 2014, in press
 5. Yasui H, Tsurita G, Imai K. DNA synthesis inhibitors for the treatment of gastrointestinal cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 15(16): 2361-72, 2014
 6. ※ 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. 膵癌に対するサブイピン免疫療法の研究. 膵・胆道癌 *FRONTIER.* 4(2): 96 -101, 2014
 7. Yamaguchi K, Komura M, Yamaguchi R, Imoto S, Shimizu E, Kasuya S, Shibuya T, Hatakeyama S, Takahashi N, Ikenoue T, Hata K, Tsurita G, 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.* [Epub ahead of print], 2015
- (安井寛)
1. Kunitomo Y, Yasui H, Touda N, Okazaki M, Nakata H, Noda N, Ikeda H, Hayashi T, Takahashi S, Shinomura Y, Ishida T, Miyamoto A. Coadministration of tenofovir decreased atazanavir plasma concentration after unilateral nephrectomy *J Infect Chemother.* 19:750-3, 2013
 2. 安井 寛, 今井浩三 がん免疫応答の制御 3 抗がん細胞抗体 その開発のあゆみとがん抗体療法の新たな可能性 *実験医学* 31: 1945-51, 2013
 3. 安井 寛, 今井浩三 抗体を用いたターゲッティング 応用が広がる DDS -人体環境から農業・家電まで- 寺田弘ら 編:エヌ・ティー・エヌ 38-46, 2013
 4. Yasui H, Tsurita G, Imai K. DNA synthesis inhibitors

- for the treatment of gastrointestinal cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 15: 2361-72, 2014
5. 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: 801-5, 2014
 6. 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: 946-55, 2014
 7. 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. 147-156 (total 249), 2014
 8. 安井 寛, 今井浩三 バイオ医薬品と DDS 特集「DDS 技術の進歩と医療応用」 *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 40(2): 15-18, 2014
 9. ※ 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 膵癌に対するサブイビン免疫療法の研究 *膵・胆道癌 FRONTIER* 4(2): 96 -101, 2014
 10. 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 50 : 77-81, 2014
 11. 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 31: 94-101, 2015
 12. ※ 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」* 葎書房 27-30, 2015
 13. 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 70: 203-210, 2015
- (和田聡)
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.* 105:690-6, 2014
 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.* 38:2079-88, 2014
- (瀬谷司)
1. Watanabe, A., M. Tatematsu, K. Saeki, S. Shibata, H. Shime, A. Yoshimura, C. Obuse, T. Seya, and M. Matsumoto. Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly(I:C)-mediated TLR3 activation. *J. Biol. Chem.* 86: 10702-10711, 2011
 2. Sawahata, R., H. Shime, S. Yamazaki, Y. Fujimoto, K. Fukase, T. Akazawa, N. Inoue, M. Matsumoto, and T. Seya. Failure of mycoplasma lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2. *Microbes Infect.* 13: 350-358, 2011
 3. Miyashita, M., H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. The SKI2-related helicase DDX60 is a novel antiviral factor promoting RIG-I-like receptor-mediated signaling. *Molec. Cell. Biol.* 31: 3802-3819, 2011
 4. Wakasa, K., H. Shime, M. Kurita-Taniguchi, M. Matsumoto, M. Imamura, and T. Seya. Development of monoclonal antibodies that specifically interact with necrotic lymphoma cells. *Microbiol. Immunol.* 55: 373-377, 2011
 5. Ogawa, T., S. Tsuji-Kawahara, T. Yuasa, S. Kinoshita, T. Chikaisi, S. Takamura, H. Matsumura, T. Seya, T. Saga, and M. Miyazawa. 2011. Natural killer cells recognize Friend retrovirus infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions in vivo. *J. Virol.* 85: 5423-5435, 2011
 6. Yamazaki, S., K. Okada, A. Maruyama, M. Matsumoto, and T. Seya. TLR2-dependent induction of IL-10 and Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells prevents effective anti-tumor immunity induced by Pam2 lipopeptides in vivo. *PLoS ONE.* 6: e18833, 2011
 7. Aly, H. H., H. Oshiumi, M. Matsumoto, K. Shimotohno, T. Wakita, and T. Seya. Establishing mouse hepatoma cell lines permissive to human hepatitis C virus. *PLoS ONE.* 6 : e21284, 2011
 8. Oshiumi, H., M. Okamoto, K. Fujii, T. Kawanishi, M. Matsumoto, S. Koike, and T. Seya. The TLR3-TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J. Immunol.* 187: 5320-5327, 2011
 9. Sancho-Shimizu, V., R. Pérez de Diego, L. Lorenzo, R. Halwani, A. Alangari, S. Fabrega, A. Cardon, J. Maluenda, M. Tatematsu, F. Mahvelati, M. Herman, M. Ciancanelli, Y. Guo, A. Ghadiri, S. Boucheriti, S. Plancoulaine, C. Picard, F. Rosenberg, M. Tardieu, P. Lebon, E. Jouanguy, T. Seya, M. Matsumoto, N. Rezaei, D. Chaussabel, A. Puel, L. Abel, S-Y. Zhang, S. Al-Muhsen, and J-L. Casanova. Human TRIF deficiency in otherwise healthy patients with herpes simplex encephalitis. *J. Clin. Invest.* 121: 4889-4902, 2011
 10. Itoh, H., A. Watanabe, K. Iwano, K. Funami, T. Seya,

- and M. Matsumoto. UNC93B1 physically associates with human TLR8 and regulates TLR8-mediated signaling. *PLoS ONE*. 6: e28500, 2011
11. Hazeki, K., Y. Kametani, H. Murakami, M. Uehara, K. Nigorokawa, S. Takasuga, T. Sasaki, M. Matsumoto, T. Seya, and O. Hazeki. Phosphoinositide 3-kinaseγ controls the intracellular localization of CpG to limit DNA-PKcs-dependent IL-10 production in macrophages. *PLoS ONE*. 6: e26836, 2011
 12. Matsumoto, M., H. Oshiumi, and T. Seya. Antiviral responses induced by the TLR3 pathway. *Rev. Med. Virol.* 21: 67–77, 2011 (review).
 13. Seya T., J. Kasamatsu, M. Azuma, H. Shime, and M. Matsumoto. Natural killer cell activation secondary to innate pattern sensing. *J. Innate Immunity*. 3: 264–273, 2011 (review).
 14. Wakita, T., T. Suzuki, M. J. Evans, K. Shimotohno, K. Chayama, Y. Matsuura, M. Hijikata, K. Moriishi, T. Seya, N. Enomoto, K. Koike, N. Kato, T. Kanto, and H. Hotta. Will there be an HCV meeting in 2020?: Summary of the 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. *Gastroenterology* 141: e1-5, 2011 (review).
 15. Abe, Y., K. Fujii, N. Nagata, O. Takeuchi, S. Akira, H. Oshiumi, M. Matsumoto, T. Seya, and S. Koike. Toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J. Virol.* 86: 185–194, 2012
 16. ※ Shime H, M. Matsumoto, H. Oshiumi, S. Tanaka, A. Nakane, Y. Iwakura, H. Tahara, N. Inoue, and T. Seya. TLR3/TICAM-1 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109: 2066–2071, 2012
 17. ※ Azuma M., T. Ebihara, H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2012. Cross-presentation and antitumor CTL induced by soluble Ag + polyI:C largely depend on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c+/CD8a+ dendritic cells. *Oncoimmunol.* 1: 581–594, 2012
 18. Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell*. 149: 1298–1313, 2012
 19. S. Yamazaki, S., A. Maruyama, K. Okada, M. Matsumoto, A. Morita, and T. Seya. Dendritic cells from oral cavity induce Foxp3⁺ regulatory T cells upon antigen stimulation. *PLoS ONE*. 7: e51665, 2012
 20. Oshiumi, H., M. Matsumoto, and T. Seya. 2012. Ubiquitin-mediated modulation of the cytoplasmic viral RNA sensor RIG-I. *J. Biochem. (Tokyo)* 151: 5–11, 2012
 21. Aly, H. H., K. Shimotohno, M. Hijikata, and T. Seya. In vitro models for the analysis of HCV life cycle. *Microbiol. Immunol.* 56:1–9, 2012
 22. Seya T., H. Shime, and M. Matsumoto. TAMable tumor-associated macrophages in response to innate RNA sensing. *Oncoimmunology*. 1: 1000–1001, 2012
 23. ※ Seya T., H. Shime, H. Takaki, H. Oshiumi, and M. Matsumoto. 2012. TLR3/TICAM-1 signaling in RIP3 tumor necroptosis. *Oncoimmunology*. 1: 917–923, 2012
 24. Suzuki T, Oshiumi H, Miyashita M, Aly HH, Matsumoto M, Seya T. Cell type-specific subcellular localization of phospho-TBK1 in response to cytoplasmic viral DNA. *PLoS One*. 8:e83639, 2013
 25. Enokizono Y, Kumeta H, Funami K, Horiuchi M, Sarmiento J, Yamashita K, Standley DM, Matsumoto M, Seya T., Inagaki F. Structures and interface mapping of the TIR domain-containing adaptor molecules involved in interferon signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110:19908–13, 2013
 26. Takaki H, Takeda M, Tahara M, Shingai M, Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T. The MyD88 pathway in plasmacytoid and CD4⁺ dendritic cells primarily triggers type I IFN production against measles virus in a mouse infection model. *J Immunol*. 191:4740–7, 2013
 27. Oshiumi H, Miyashita M, Matsumoto M, Seya T. A distinct role of Riplet-mediated K63-Linked polyubiquitination of the RIG-I repressor domain in human antiviral innate immune responses. *PLoS Pathog*. 9:e1003533, 2013
 28. Tanaka Y, Suenaga T, Matsumoto M, Seya T., Arase H. Herpesvirus 6 glycoproteins B (gB), gH, gL, and gQ are necessary and sufficient for cell-to-cell fusion. *J Virol*. 87:10900–3, 2013
 29. Nishitsuji H, Funami K, Shimizu Y, Ujino S, Sugiyama K, Seya T., Takaku H, Shimotohno K. Hepatitis C virus infection induces inflammatory cytokines and chemokines mediated by the cross talk between hepatocytes and stellate cells. *J Virol*. 87:8169–78, 2013
 30. ※ Tatematsu M, Nishikawa F, Seya T., Matsumoto M. Toll-like receptor 3 recognizes incomplete stem structures in single-stranded viral RNA. *Nat Commun*. 4:1833, 2013
 31. Seya T., Azuma M, Matsumoto M. Targeting TLR3 with no RIG-I/MDA5 activation is effective in immunotherapy for cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 17:533–44, 2013
 32. Oshiumi H, Funami K, Aly HH, Matsumoto M, Seya T. Multi-step regulation of interferon induction by hepatitis C virus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 61:127–38, 2013
 33. Toscano F, Estornes Y, Virard F, Garcia-Cattaneo A, Pierrot A, Vanbervliet B, Bonnin M, Ciancanelli MJ,

- Zhang SY, Funami K, Seya T, Matsumoto M, Pin JJ, Casanova JL, Renno T, Lebecque S. Cleaved/associated TLR3 represents the primary form of the signaling receptor. *J Immunol.* 190:764-73, 2013
34. Okamoto M, Oshiumi H, Azuma M, Kato N, Matsumoto M, Seya T. IPS-1 Is Essential for Type III IFN Production by Hepatocytes and Dendritic Cells in Response to Hepatitis C Virus Infection. *J Immunol.* 192: 2770-2777, 2014
35. Takaki H, Honda K, Atarashi K, Kobayashi F, Ebihara T, Oshiumi H, Matsumoto M, Shingai M, Seya T. MAVS-dependent IRF3/7 bypass of interferon β -induction restricts the response to measles infection in CD150Tg mouse bone marrow-derived dendritic cells. *Mol Immunol.* 57:100-10, 2014
36. ※ Tatematsu M, Seya T, Matsumoto M. Beyond dsRNA: Toll-like receptor 3 signalling in RNA-induced immune responses. *Biochem J.* 458(2):195-201, 2014
- (松本美佐子)
1. 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 (Review)
2. 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(6):285-294, 2014
3. Ishii A, 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(10):5118-5128, 2014
4. ※ Kasamatsu J., M. Azuma, H. Oshiumi, Y. Morioka, M. Okabe, T. Ebihara, M. Matsumoto, and T. Seya. INAM plays a critical role in IFN- γ production by NK Cells interacting with polyinosinic-polycytidylic acid-stimulated accessory cells. *J. Immunol.* 193(10):5199-5207, 2014
5. ※ 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
6. ※ 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* 86: 523-527, 2014
7. ※ 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
8. 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(1):47-58, 2015
9. ※ 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⁺ T cell response to autologous survivin in HLA-A*2402 transgenic mice. *Immunobiology.* 220(1):74-82, 2015
10. 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(3):445-450, 2015
11. ※ 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
- (杉田修)
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.* 2:1, 2015
- 2.学会発表
(佐藤昇志・鳥越俊彦)
1. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志：がん幹細胞の免疫学的特性とワクチン開発、第13回癌治療増感研究シンポジウム、奈良、2月11日、2011年
2. 鳥越俊彦、廣橋良彦、田村保明、佐藤昇志：がん幹細胞の免疫学的特性とワクチン開発、がん免疫学会シンポジウム、大阪、6月30日、2011年。
3. Toshihiko Torigoe, Hirohashi Yoshihiko, Yasuaki Tamura, Noriyuki Sato : Stress Response Genes Expressed in Cancer Stem Cells -potent molecular targets for cancer therapy- . The 5th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, 2011.8.21-25, Quebec City, Canada.
4. 廣橋良彦、鳥越俊彦、井野田智子、守田玲菜、高橋あかり、中津川宗秀、道振義貴、佐藤昇志：がん幹細胞を標的とする免疫療法、第70回日本癌学会学術総会、シンポジウム、名古屋、10月3日、2011年。
5. 鳥越俊彦、廣橋良彦、守田玲菜、田村保明、平田公一、佐藤昇志：次世代がんワクチン：がん幹細胞標的ペプチドワクチンの実用化研究、日本癌治療学会シンポジウム、名古屋、10月27日-28日、2011年。
6. 鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志：がん幹細胞の免疫病理学的特性の解析：がん幹細胞標的治療へ向けて、バイオセラピー学会シンポジウム、和歌山、12月1日、2011年。