

2014/1031B

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)

CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を
対象とした多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究

平成23年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 珠 玖 洋

平成27(2015)年3月

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）

CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を
対象とした多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究

平成23年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 珠玖 洋

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした 多施設共同前期第II相臨床試験に関する研究	1
珠玖 洋	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
III. 研究成果の刊行物・別刷	29

I. 総括研究報告

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

「CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験」に関する研究

研究代表者 珠玖 洋 三重大学 大学院医学系研究科 教授

研究要旨：本研究では、進行食道癌を対象に第Ⅰ相治験を実施した CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に単剤で投与しアジュバント効果を探索する前期第Ⅱ相試験を医師主導治験として実施する。平成 24 年度に治験を開始し、平成 25 年度には治験実施を継続すると共に症例登録の加速化対策として症例選択基準の改訂を行った。平成 26 年度には平成 27 年 2 月中旬時点で一次登録 236 例、二次登録 37 例が登録された。平成 27 年度中に 40 例の二次登録を達成する見通しがついた。

研究分担者

平野 聡

北海道大学大学院医学系研究科 教授

小島 隆嗣

国立がん研究センター東病院 医員

村上 雅彦

昭和大学消化器外科 教授

島田 英昭

東邦大学 外科学講座 教授

小寺 泰弘

名古屋大学大学院医学系研究科 教授

安部 哲也

愛知県がんセンター 消化器外科医長

近藤 建

名古屋医療センター 副院長

毛利 靖彦

三重大学大学院医学系研究科 准教授

石川 剛

京都府立医科大学消化器内科 講師

和田 尚

大阪大学医学系研究科 特任教授

上田 修吾

田附興風会医学研究所北野病院 主任研究員

山上 裕機

和歌山県立医科大学 教授

永田 康浩

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

金高 賢悟

長崎大学附属病院 講師

蒲原 行雄

長崎医療センター 外科治療研究部長

五島 直樹

産業技術総合研究所 研究チーム長

佐藤 永一

東京医科大学 准教授

山田 知美

大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座准教授

A. 研究目的

本研究では、既に進行食道癌を対象に第 I 相臨床研究及び第 I 相治験を実施した CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に単剤で投与し再発抑制効果を探索する前期第 II 相試験である。

本ワクチンはがん抗原 NY-ESO-1 ポリペプチドと独自開発の抗原デリバリー剤 CHP の複合体であり、①ポリペプチドはキラー及びヘルパーT 細胞双方のエピトープを含み、がん特異性と免疫原性が高く、また多くの MHC クラス I 及び II に対応、②CHP は抗原ポリペプチドをリンパ節の抗原提示細胞に効率よく送達、③CHP は特異的キラー及びヘルパーT 細胞への抗原提示能力を向上、④ヘルパーT 細胞を介した抗原提示細胞の活性化により、多層的免疫応答誘導の特色をもつ。

尚、先行した第 I 相臨床研究及び第 I 相治験で安全性の確認、抗原特異的免疫応答の誘導、一部被験者での臨床効果を認めた。

B. 研究方法

多施設共同の医師主導治験として前期第 II 相試験を実施し、安全性、無再発生存期間及び全生存期間延長効果を確認する。随伴研究の

蛋白及びDNAアレイを用いた網羅的解析で後期第 II 相試験の患者層別化に資する情報を取得する。

対象は食道腫瘍にNY-ESO-1を発現する症例を無作為化割付けし、治験薬（200 μ g/回）群には2週間隔で6回投与後、4週間隔で9回投与。非投与割付け群を設けた。追跡期間52週とし、再発イベントエンドポイントを設定し、試験を実施。

治験調整委員会事務局をCRO委託し、モニタリング業務をAROとして名古屋医療センターにも委託した。

（倫理面への配慮）

本研究は医師主導治験としてGCPに則り実施。文書による患者同意を得、検体を匿名化。

C. 研究結果

平成 23 年度

1. PMDA へ治験計画届書を申請するにあたり、PMDA の助言により、プロトコールの修正を行い、治験実薬投与群、非投与群共に、NY-ESO-1 抗原陽性腫瘍へと変更した。（変更前では実薬投与群は抗原陽性、非投与群は陰性）また実薬投与群および非投与群各々35 症例計 70 症例に変更した。（変更前は各々30 症例計 60 症例）
2. 治験実施計画書、実施体制構築、運用のための各種手順書、解析用血液検体処理等に関する手順書を作成した。また、治験薬製造、搬送体制を確立した。
3. 治験実施 2 施設の IRB 承認を得、治験届を提出した。

平成 24 年度

1. 治験実施施設（7 施設）の IRB 承認を受け、治験届を提出した。
2. 年 3 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
3. 症例登録を 6 月より各施設暫時開始し、一次登録 57 例、二次登録 6 例の進捗があった。

平成 25 年度

1. 症例登録の加速化対策を実施した。具体的には、一次登録から二次登録への移行率が当初想定 30%（食道癌における NY-ESO-1 抗原陽性率 35%をベースとして）を下回る 13%であったため、原因分析のもとにプロトコール見直しを行い、選択基準を病理病期から臨床病期に改訂した。又、より柔軟な一次登録を可能にするべくプロトコールを変更した。改訂の結果、移行率を 25%程度に増加させることを想定した。改訂に伴い二次登録への脱落は改善されたが、NY-ESO-1 抗原陽性率が改訂時点の 40%を大きく下回ったことで、移行率自体の増加は得られなかった。
2. 年 2 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
3. 一次登録 91 例、二次登録 15 例であり、上記対策に加えて、施設追加（当初の 7 施設から 14 施設へ増加）を行った。
4. 免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等について解析を開始した。
5. 追加施設として治験実施施設（4 施設）の IRB 承認を得、治験届を提出した。

平成 26 年度

1. 年 4 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
2. 登録例は一次 243 例、二次 37 例（H27 年 2 月 27 日現在）まで増加し、これまでの対策が功を奏している。
3. 免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等について解析を継続中である。
4. 拠点病院である名古屋医療センターの治験参加と共に ARO としてモニタリング業務を委託した。
5. 治験対象症例を、投与群、非投与群を各々 20 症例とし、PMDA に連絡した。

D. 考察

全 14 施設で順調に医師主導治験を進行している。食道癌検体での NY-ESO-1 抗原発現を見落とさないようにするため、各施設に対して抗原発現判定用検体提出数の増加を依頼し、発現率が 26%から 35%に向上した。また、切除検体だけでなく診断時の生検検体からも抗原発現を確認したことも好ましい影響をもたらしたと考えている。

登録目標症例数を計 40 例とすることを PMDA に連絡し、平成 27 年 2 月で一次登録を終了する予定とした。一次登録から二次登録への移行率を 20%とした場合、二次登録数は 49 例が見込まれるので、十分に目標数に達すると考えている。平成 27 年 10 月で二次登録を終了し、平成 29 年 10 月までの試験期間となる。

また今後、免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等の結果と臨床経過と

の相関の評価により、有意義な示唆が得られると期待される。

E. 結論

平成 26 年度は症例の収集が順調に進行し、予定通り CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを用いた多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験の一次登録が進んだ。一次登録から二次登録への移行率がこれまでの対策が奏功して向上したので、予定通りに平成 27 年 10 月で二次登録 40 例を完遂する見通しがついた。

F. 健康危険情報

治験薬と関連が否定できない有害事象はすべて軽微なもので、重篤例はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishikawa K, Seo N, Torii M, Ma N, Muraoka D, Tawara I, Masuya M, Tanaka K, Takei Y, Shiku H, Katayama N, Kato T. Interleukin-17 induces an atypical m2-like macrophage subpopulation that regulates intestinal inflammation. *PLoS One*. 2014 Sep 25;9(9):e108494. doi: 10.1371/journal.pone.0108494. eCollection 2014.
2. Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, Shiku H, Mori M, Doki Y. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and

induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine. *Vaccine*. 2014 Oct 14;32(45):5901-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.002. Epub 2014 Sep 13.

3. Muraoka D, Harada N, Hayashi T, Tahara Y, Momose F, Sawada S, Mukai SA, Akiyoshi K, Shiku H. Nanogel-based immunologically stealth vaccine targets macrophages in the medulla of lymph node and induces potent antitumor immunity. *ACS Nano*. 2014 Sep 23;8(9):9209-18. doi: 10.1021/nn502975r. Epub 2014 Sep 2.
4. Ishihara M, Seo N, Mitsui J, Muraoka D, Tanaka M, Mineno J, Ikeda H, Shiku H. Systemic CD8+ T cell-mediated tumoricidal effects by intratumoral treatment of oncolytic herpes simplex virus with the agonistic monoclonal antibody for murine glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor. *PLoS One*. 2014 Aug 8;9(8):e104669. doi: 10.1371/journal.pone.0104669. eCollection 2014.
5. Ochi F, Fujiwara H, Tanimoto K, Asai H, Miyazaki Y, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Barrett J, Ishii E, Yasukawa M.

- Gene-Modified Human α/β -T Cells Expressing a Chimeric CD16-CD3 ζ Receptor as Adoptively Transferable Effector Cells for Anticancer Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Immunol Res.* Mar;2(3):249-62. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0099-T, 2014
6. Hosoi H, Ikeda H, Imai N, Amaike C, Wang L, Orito Y, Yamane M, Ueno H, Ideno M, Nukaya I, Enoki T, Mineno J, Takesako K, Hirano S, Shiku H. Stimulation through very late antigen-4 and -5 improves the multifunctionality and memory formation of CD8⁺ T cells. *Eur J Immunol.* Apr 11. doi: 10.1002/eji.201343969, 2014.
 7. Asai H, Fujiwara H, Kitazawa S, Kobayashi N, Ochi T, Miyazaki Y, Ochi F, Akatsuka Y, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Ikeda H, Shiku H, Yasukawa M. Adoptive transfer of genetically engineered WT1-specific cytotoxic T lymphocytes does not induce renal injury. *J Hematol Oncol.* 6;7(1):3. doi: 10.1186/1756-8722-7-3, 2014
 8. Soga N, Hori Y, Yamakado K, Ikeda H, Imai N, Kageyama S, Nakase K, Yuta A, Hayashi N, Shiku H, Sugimura Y. Limited expression of cancer-testis antigens in renal cell carcinoma patients. *Mol Clin Oncol.* Mar;1(2):326-330, 2013.
 9. 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.* 5;11(1):246, Oct 2013
 10. 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.* 13;121(24):4894-901, 2013
 11. Muraoka D., Nishikawa H., Noguchi T., Wang L., Harada N., Sato E., Luescher I., Nakayama E., Kato T., Shiku H. Establishment of animal

- models to analyze the kinetics and distribution of human tumor antigen-specific CD8⁺ T cells. *Vaccine*. 2013.
12. Iwami K., Natsume A., Ohno M., Ikeda H., Mineno J., Nukaya I., Okamoto S., Fujiwara H., Yasukawa M., Shiku H., Wakabayashi T. Adoptive transfer of genetically modified Wilms' tumor 1-specific T cells in a novel malignant skull base meningioma model. *Neuro. Oncol.* 2013.
 13. Asai H., Fujiwara H., An J., Ochi T., Miyazaki Y., Nagai K., Okamoto S., Mineno J., Kuzushima K., Shiku H., Inoue H., Yasukawa M. Co-Introduced Functional CCR2 Potentiates In Vivo Anti-Lung Cancer Functionality Mediated by T Cells Double Gene-Modified to Express WT1-Specific T-Cell Receptor. *PLoS One*. 8:e56820, 2013.
 14. Hirayama M., Nishikawa H., Nagata Y., Tsuji T., Kato T., Kageyama S., Ueda S., Sugiyama D., Hori S., Sakaguchi S., Ritter G., Old LJ., Gnjjatic S., Shiku H. Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes*. *Eur. J. Immunol.* 43(4):989-1000, 2013.
 15. Gupta A., Nuber N., Esslinger C., Wittenbrink M., Treder M., Landshammer A., Noguchi T., Kelly M., Gnjjatic S., Ritter E., von Boehmer L., Nishikawa H., Shiku H., Old L., Ritter G., Knuth A., van den Broek M. A novel human-derived antibody against NY-ESO-1 improves the efficacy of chemotherapy. *Cancer Immun.* 2013.
 16. Iwamura K., Kato T., Miyahara Y., Naota H., Mineno J., Ikeda H., Shiku H.: siRNA-mediated silencing of PD-1 ligands enhances tumor-specific human T-cell effector functions. *Gene Ther.* 19:959-66, 2012.
 17. Okamoto S, Amaishi Y, Goto Y, Ikeda H, Fujiwara H, Kuzushima K, Yasukawa M, Shiku H, Mineno J.: A Promising Vector for TCR Gene Therapy: Differential Effect of siRNA, 2A Peptide, and Disulfide Bond on the Introduced TCR Expression. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 1:10, 2012.
 18. 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.* [Epub ahead of print] 2012.
19. Shiku H., Takahashi T.: Autologous typing: a tedious but orthodox approach for defining human tumor antigens with clarity. *Cancer Immun.* 12:3, 2012.
 20. Takahashi T., Shiku H.: Cell surface antigens: invaluable landmarks reflecting the nature of cells. *Cancer Immun.* 12:2, 2012.
 21. Shirakura Y., Mizuno Y., Wang L., Imai N., Amaike C., Sato E., Ito M., Nukaya I., Mineno J., Takesako K., Ikeda H., Shiku H.: T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/ γ cnnull mice. *Cancer Sci.* 103:17-25, 2012.
 22. Nakamori Y., Liu B., Ohishi K., Suzuki K., Ino K., Matsumoto T., Masuya M., Nishikawa H., Shiku H., Hamada H., Katayama N.: Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human haematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis. *Br. J. Haematol.* 157:674-86, 2012.
 23. Iwami K., Shimato S., Ohno M., Okada H., Nakahara N., Sato Y., Yoshida J., Suzuki S., Nishikawa H., Shiku H., Natsume A., Wakabayashi T.: Peptide-pulsed dendritic cell vaccination targeting interleukin-13 receptor α 2 chain in recurrent malignant glioma patients with HLA-A*24/A*02 allele. *Cytotherapy.* [Epub ahead of print] 2012.
 24. Noguchi T., Kato T., Wang L., Maeda Y., Ikeda H., Sato E., Knuth A., Gnjjatic S., Ritter G., Sakaguchi S., Old LJ., Shiku H., Nishikawa H.: Intracellular Tumor-Associated Antigens Represent Effective Targets for Passive Immunotherapy. *Cancer Res.* 72:1672-82, 2012.
 25. Nagai K., Ochi T., Fujiwara H., An J., Shirakata T., Mineno J., Kuzushima K., Shiku H., Melenhorst JJ., Gostick E., Price DA., Ishii E., Yasukawa M. Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene

transfer redirects T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity. *Blood*. 119:368-76, 2012.

2. 学会発表

- 1) 宮原慶裕、藤井啓介、瀬尾尚弘、原田直純、珠玖 洋. 簡便且つ半定量性のある新規免疫モニタリング法の開発. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 2) 原田直純、村岡大輔、秋吉一成、珠玖 洋、免疫ステルスナノゲルワクチンはリンパ節マクロファージへの抗原デリバリーを介して強力な抗腫瘍T細胞応答を誘導する. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 3) 赤堀 泰、米山元裕、池田裕明、宮原慶裕、織戸由貴、天石泰典、岡本幸子、峰野純一、竹迫一任、珠玖 洋. WT1ペプチド-HLA-A24複合体を認識するヒト抗体の単離とそれを用いたCAR治療法の開発. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 4) 瀬尾尚宏、石原幹也、村岡大輔、田中舞紀、峰野純一、池田裕明、珠玖 洋. 腫瘍溶解性ウイルスHF10と抗マウスGITR抗体を用いたin situ vaccinationでのTreg細胞の動態. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 5) 王 立楠、加藤琢磨、瀬尾尚宏、岡本幸子、天石泰典、峰野純一、竹迫一任、珠玖 洋. 癌胎児性抗原特異的キメラ抗原受容体導入T細胞輸注療法の有効性と安全性の検討. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.

- 6) 珠玖 洋. がん免疫療法の新しい流れ. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜. 2014.
- 7) Hiroaki Ikeda, Shinichi Kageyama, Naoko Imai, Yoshihiro Miyahara, Mikiya Ishihara, Naoyuki Katayama, Hirofumi Yoshioka, Daisuke Tomura, Ikuei Nukaya, Junichi Mineno, Kazuto Takesako, Hiroshi Shiku. In vivo persistence of adoptively transferred TCR gene-transduced lymphocytes with anti-tumor reactivity in patients with MAGE-A4 expressing esophageal cancer. 28th Annual Meeting of Society for Immunotherapy of Cancer. National Harbor, MD, USA, 2013.
- 8) Hiroaki Ikeda, Shinichi Kageyama, Naoko Imai, Yoshihiro Miyahara, Mikiya Ishihara, Yasuhiro Nagata, Naoyuki Katayama, Hirofumi Yoshioka, Daisuke Tomura, Ikuei Nukaya, Junichi Mineno, Kazuto Takesako, Hiroshi Shiku. Adoptively transferred TCR gene-transduced lymphocytes persist with anti-tumor reactivity in patients with MAGE-A4⁺ esophageal cancer. ESGCT and SETGyC collaborative congress, Madrid, Spain, 2013.
- 9) Hiroaki Ikeda, Ayumi Kawamura, Naoko Imai, Makiko Yamane, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazuto Takesako, Hiroshi Shiku. TCR gene therapy with allogeneic T cells. The 4th JSH international symposium 2013, Ehime, Japan 2013.

- 10) 池田裕明 T細胞輸注療法 -遺伝子改変 T細胞の利用-第17回日本がん分子標的治療学会学術集会 京都 2013.
- 11) 池田裕明 遺伝子改変T細胞輸注療法のトランスレーショナルリサーチ 第41回 日本臨床免疫学会総会 下関 2013.
- 12) Hiroaki Ikeda, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Naoko Imai, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroshi Shiku. TCR gene therapy with allogeneic T cells 第17回日本がん免疫学会総会 宇部 2013.
- 13) Hiroaki Ikeda Adoptive cell therapy with antigen receptor engineered T cells. 第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013.
- 14) Hiroaki Ikeda, Ayumi Kawamura, Naoko Imai, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroshi Shiku. TCR gene therapy with allogeneic T cells. 第42回日本免疫学会学出総会 幕張 2013.
- 15) Naoko Imai, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Linan Wang, Kazuko Shirakura, Chisaki Amaike, Yumi Goto, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroaki Ikeda, Hiroshi Shiku. Evaluation of vector construction of TCR gene therapy for cancer utilizing a novel mouse model. 第41回日本免疫学会学術集会、神戸、2012
- 16) 今井奈緒子、河村あゆみ、山根真妃子、後藤優美、岡本幸子、峰野純一、竹迫一任、池田裕明、珠玖洋。T細胞レセプター遺伝子導入リンパ球輸注療法のマウスモデルによる解析。第16回日本がん免疫学会総会、札幌、2012
- 17) 細井勇人、池田裕明、今井奈緒子、王立楠、糠谷育衛、榎竜嗣、峰野純一、竹迫一任、平野聡、珠玖洋。インテグリンを介したリンパ球刺激はCD8+T細胞輸注療法の抗腫瘍効果を向上する。第16回日本がん免疫学会総会、札幌、2012
- 18) 影山 慎一、池田 裕明、宮原 慶裕、今井 奈緒子、石原 幹也、斎藤 佳菜子、片山 直之、上田 修吾、戸村 大助、糠谷 育衛、峰野 純一、竹迫 一任、珠玖 洋。食道癌に対するTCR遺伝子導入リンパ球輸注療法の安全性と細胞血中動態の解析。第71回日本癌学会総会、札幌、2012
- 19) 影山慎一、珠玖 洋; 大学発トランスレーショナルリサーチの経験から、第71回日本癌学会学術総会、2012年9月21日、札幌
- 20) Hiroaki Ikeda, Shinichi Kageyama, Naoko Imai, Yoshihiro Miyahara, Mikiya Ishihara, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Daisuke Tomura, Sachiko Okamoto, Ikuei Nukaya, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Naoyuki Katayama, Hiroshi Shiku. Clinical application of gene-modified lymphocytes for cancer immunotherapy. 第18回日本遺伝子治療学会学術集会、招待講演、熊本、2012
- 21) Naoko Imai, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Linan Wang, Kazuko Mori, Chisaki Hyuga, Yumi Goto, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh

- Takesako, Hiroaki Ikeda, Hiroshi Shiku.
第18回日本遺伝子治療学会学術集会、熊本、
2012
- 22) Sachiko Okamoto, Yumi Goto, Yasunori
Amaishi, Ikuei Nukaya, Hiroaki Ikeda,
Hiroshi Fujiwara, Kiyotaka Kuzushima,
Masaki Yasukawa, Hiroshi Shiku,
Junichi Mineno. 2nd generation “siTCR”
vector : Improvement of efficacy and
safety of TCR gene therapy. 15th Annual
Meeting of American Society of Gene &
Cell Therapy. Philadelphia, USA, 2012
- 23) 学会名 : CIMT 2012
題名 : Long Peptides Complexed with A
Novel CHP Nanogel Leads to the
Improved Vaccine-induced Specific
Immune Responses with CpG oligo DNA or
poly-I:C RNA
発表者 : Naozumi Harada, Daisuke
Muraoka, Tae Hayashi, Koji Yoshimi,
Shin-ichi Sawada, Kazunari Akiyoshi,
and Hiroshi Shiku
時期 : 2012年5月
場所 : マインツ (ドイツ)
- 24) 学会名 : 第16回日本がん免疫学会
総会
題名 : ワクチン抗原の CHP ナノゲル複合
体化によるリンパ節輸送の促進と抗腫瘍免
疫応答の改善
発表者 : 村岡 大輔、原田 直純、林
妙、吉見 公志、澤田 晋一、秋吉 一成、
珠玖 洋
時期 : 2012年7月
場所 : 札幌
- 25) 学会名 : 第71回日本癌学会学術総
会
題名 : CHP Nanogel Facilitates
Incorporation of Vaccine Antigen into
the Lymph Nodes and Improves Anti-
tumor Immune Response.
- 発表者 : Kouji Yoshimi, Daisuke
Muraoka, Naozumi Harada, Tae Hayashi,
Kazunari Akiyoshi, Hiroshi Shiku
時期 : 2012年9月
場所 : 札幌
- 26) 学会名 : 20th Annual CRI Cancer
Immunotherapy Symposium
題名 : Dose-dependent Immune and
Clinical Responses in Esophageal
Cancer Patients Vaccinated with NY-
ESO-1 Protein Complexed with
Cholesteryl Pullulan (CHP-NY-ESO-1)
発表者名 : SHINICHI KAGEYAMA,
Hisashi Wada, Kei Muro, Yasumasa Niwa,
Shugo Ueda, Eiichi Sato, Yoshihiro
Miyahara, Sahoko Hori, Mami Ohnishi,
Daisuke Muraoka, Naozumi Harada,
Hiroaki Ikeda, Yuichiro Doki, Hiroshi
Shiku.
時期 : 2012年10月
場所 : ニューヨーク
- 27) 学会名 : Tumor Immunology, AACR
題名 : Control of In Vivo Spatio-
temporal Dynamics of Antigen and
Adjuvant by a Delivery System CHP
Nanogel Markedly Improves the
Immunogenicity and Anti-tumor Efficacy
of Long Peptide Cancer Vaccine.
発表者 : Daisuke Muraoka, Naozumi
Harada, Tae Hayashi, Shin-ichi Sawada,
Kazunari Akiyoshi, and Hiroshi Shiku
時期 : 2012年12月
場所 : フロリダ
- 28) SHINICHI KAGEYAMA, Hisashi Wada,
Kei Muro, Yasumasa Niwa, Shugo Ueda,
Eiichi Sato, Yoshihiro Miyahara,
Sahoko Hori, Mami Ohnishi, Daisuke
Muraoka, Naozumi Harada, Hiroaki
Ikeda, Yuichiro Doki, Hiroshi Shiku.
Dose-dependent Immune and Clinical
Responses in Esophageal Cancer
Patients Vaccinated with NY-ESO-1
Protein Complexed with Cholesteryl
Pullulan (CHP-NY-ESO-1), 20th Annual

International Cancer Immunotherapy
Symposium (第20回国際がん免疫療法シン
ポジウム)、2012年10月2日、ニュ
ーヨーク (米国)

29) Daisuke Muraoka, Naozumi harada,
Kazunari Akiyoshi, Hiroshi Shiku:
Antigen delivery system CHP nanogel
improves the effect of adjuvants on
long peptide cancer vaccines 第70回
日本癌学会学術総会 2011年10月5日 名
古屋

30) Yoshihiro Miyahara, Sahoko Hori,
Yuka Maeda, Hiroyoshi Nishikawa, Syugo
Ueda, Masaki Miyamoto, Naoki Goshima,
Yoshitaka Kawakami, Tomonobu Fujita,
Yutaka Kawakami, Hiroaki Ikeda, Shinich
Kageyama, Hiroshi Shiku: Protein
array-based serological analysis of
immune responses induced by
cholesteryl pullulan (CHP)-MAGE-A4
vaccination 第70回日本癌学会学術総
会 2011年10月5日 名古屋

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
珠玖洋、原田直純、池田裕明	複合的がん免疫療法	三宅優美子/渡辺和也	ドラッグデリバリーシステムの新展開II	シーエムシー出版	日本		128-135
Ikeda H, Shiku H.	Antigen-receptor gene-modified T cells for treatment of glioma	Ryuya Yamanaka	Immunotherapeutic approaches	Glioma	USA	2011	202-215
今井奈緒子、池田裕明、珠玖洋	がんと免疫	渋谷正史、湯浅保仁	がん抗原がん生物学イラストレイテッド	羊土社	日本	2011	260-269
中森幹人、 <u>山上裕機</u>	消化器癌克服のための癌治療用ヘルペスウイルスの現状と展望		分子細胞治療フロンティア2015	外科分子治療研究会		2014	120-7
勝田将裕、 <u>山上裕機</u>	がんペプチドワクチン療法開発の現状と展望		分子細胞治療フロンティア2015	外科分子治療研究会		2014	139-46
五島直樹	アレイを用いた自己抗体解析	津本 浩平	新機能抗体開発ハンドブック	憐エヌ・ティー・エス	日本	2012	437-442

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, <u>Shiku H</u> , Mori M, Doki Y.	High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine.	Vaccine	32(45)	5901-7	2014
Muraoka D, Harada N, Hayashi T, Tahara Y, Momose F, Sawada S, Mukai SA, Akiyoshi K, <u>Shiku H</u> .	Nanogel-based immunologically stealth vaccine targets macrophages in the medulla of lymph node and induces potent antitumor immunity.	ACS Nano	8(9)	9209-18	2014
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, <u>Shiku H</u> .	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	11(1)	246	2013
Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, <u>Shiku H</u> , Yasukawa M.	Development of a novel redirected T-cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia.	Blood	13;121(24)	4894-901	2013
Muraoka D., Nishikawa H., Noguchi T., Wang L., Harada N., Sato E., Luescher I., Nakayama E., Kato T., <u>Shiku H</u> .	Establishment of animal models to analyze the kinetics and distribution of human tumor antigen-specific CD8+ T cells.	Vaccine	19;31(17)	2110-8	2013

Iwami K., Natsume A., Ohno M., Ikeda H., Mineno J., Nukaya I., Okamoto S., Fujiwara H., Yasukawa M., <u>Shiku H.</u> , Wakabayashi T.	Adoptive transfer of genetically modified Wilms' tumor l-specific T cells in a novel malignant skull base meningioma model.	Neuro-Onco logy	15(6)	747-58	2013
Asai H., Fujiwara H., An J., Ochi T., Miyazaki Y., Nagai K., Okamoto S., Mineno J., Kuzushima K., <u>Shiku H.</u> , Inoue H., Yasukawa M.	Co-Introduced Functional CCR2 Potentiates In Vivo Anti-Lung Cancer Functionality Mediated by T Cells Double Gene-Modified to Express WT1-Specific T-Cell Receptor.	PLoS One	8	e56820	2013
Hirayama M., Nishikawa H., Nagata Y., Tsuji T., Kato T., Kageyama S., Ueda S., Sugiyama D., Hori S., Sakaguchi S., Ritter G., Old L.J., Gnjjatic S., <u>Shiku H.</u>	Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of Streptococcus pyogenes.	Eur. J. Immunol.	43(4)	989-1000	2013
Gupta A., Nuber N., Esslinger C., Wittenbrink M., Treder M., Landshammer A., Noguchi T., Kelly M., Gnjjatic S., Ritter E., von Boehmer L., Nishikawa H., <u>Shiku H.</u> , Old L., Ritter G., Knuth A., van den Broek M.	A novel human-derived antibody against NY-ESO-1 improves the efficacy of chemotherapy.	Cancer Immunology	13	3. Epub	2013
Takahashi T., <u>Shiku H.</u>	Cell surface antigens: invaluable landmarks reflecting the nature of cells.	Cancer Immunology	12	2	2012

Shirakura Y., Mizuno Y., Wang L., Imai N., Amaike C., Sato E., Ito M., Nakayama I., Mineno J., Takesako K., Ikeda H., Shiku H.	T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/ γ cnnull mice.	Cancer Sci	103	17-25	2012
Nakamori Y., Liu B., Ohishi K., Suzuki K., Ino K., Matsumoto T., Masuya M., Nishikawa H., Shiku H., Hamada H., Katayama N.	Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human hematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis.	Br. J. Haematol.	157	674-86	2012
Noguchi T., Kato T., Wang L., Maeda Y., Ikeda H., Sato E., Knuth A., Gnjatovic S., Ritter G., Sakaguchi S., Old LJ., Shiku H., Nishikawa H.	Intracellular Tumor-Associated Antigens Represent Effective Targets for Passive Immunotherapy.	Cancer Res	72	1672-82	2012
Nagai K., Ochi T., Fujiwara H., An J., Shirakata T., Mineno J., Kuzushima K., Shiku H., Melnhorst JJ., Gostick E., Price DA., Ishii E., Yasukawa M.	Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity.	Blood	119	368-76	2012
Tsuda K., Yamana K., Linan W., Miyahara Y., Akeda T., Nakanishi T., Kitagawa H., Kakeda M., Kurokawa I., Shiku H., Gabazza EC., Mizutani H.	Intratumoral injection of Propionibacterium acnes suppresses malignant melanoma by enhancing Th1 immune responses.	PLoS One	6:e29020		2011