

201411041B

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)

固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験  
(H24-実用化(がん)-一般-006)

平成24-26年度 総合研究報告書

研究代表者 上田 龍三

平成27(2015)年4月

# 目 次

## I. 総合研究報告

研究代表者、治験調整委員長

固形がんに対する抗 CCR4 抗体療法第 Ia/Ib 相医師主導治験

(治験名; 進行又は再発固形がん患者に対するモガムリズマブの第 Ia/Ib 相多施設共同医師主導治験) . . . . . 1

上田龍三 (愛知医科大学)

(資料 1) 治験実施計画書 (改訂 6.0 版)

(資料 2) 同意説明書

(資料 3) 簡易版治験参加についてのご説明

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 129

III. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 147

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野））  
総合研究報告書（平成 24 年度-26 年度）

固形がんに対する抗 CCR4 抗体療法第 Ia/Ib 相医師主導治験

研究代表者 上田 龍三 愛知医科大学 教授

研究要旨

ヒト化抗 CCR4(C-C chemokine receptor type 4) モノクローナル抗体、Mogamulizumab (KW-0761)を用い、制御性 T 細胞(Treg)除去に基づくがん免疫療法を世界に先駆けて、医師主導治験として実施した。治験は順調に進み、PMDA 事前面談、対面助言を経て、治験計画書を完成させた後、治験実施施設毎に IRB の承認を得、第 Ia 相治験を予定どおり平成 24 年度 2 月末より開始、予定より半年早く終了させ、平成 25 年度 10 月 21 日から第 Ib 相治験を開始した。平成 27 年 4 月までに、39 例(目標 40 例)を登録、プロトコール治療を実施した。第 Ia 相治験症例については、1 年間の経過観察の後、平成 26 年 10 月 31 日にデータを固定した。第 Ia 相、第 Ib 相 双方において、安全性と、末梢血中エフェクター Treg の効率的除去効果が確認された。治療効果については、第 Ia 相、第 Ib 相併せて PR 1 例、SD 7 例、PD 19 例と限定的であったが、付随研究により、治験薬投与後に腫瘍抗原(NY-ESO-1, XAGE-1b)に特異的な免疫応答の亢進効果がみられ、一定の免疫増強効果が確認された。今後、免疫チェックポイント分子に対する、抗体医薬や、腫瘍抗原ワクチンなどとの併用療法による、治療効果の向上が期待される。

研究分担者

中山 睿一	川崎医療福祉大学医療福祉学部 教授	石田 高司	名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 准教授
土井 俊彦	国立がん研究センター東病院先端 医療科 科長	西川 博嘉	大阪大学免疫学フロンティア研究 センター実験免疫学 特任准教授
飯田 真介	名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授	鵜殿 平一郎	岡山大学大学院医歯薬学総合研 究科免疫学分野 教授
土岐 祐一郎	大阪大学大学院医学系研究科外 科学講座・消化器外科学 教授	佐藤 永一	東京医科大学医学総合研究所 准教授
和田 尚	大阪大学医学系研究科・臨床腫瘍 免疫学 教授	A. 研究目的	腫瘍内における免疫抑制環境は、腫瘍の進行、 予後と密接な関係にあることが明らかとなっ ている。著明な制御性 T 細胞(Treg)、M2 マクロ ファージの浸潤や、免疫チェックポイント分子 により発せられる免疫抑制シグナルが免疫抑 制環境を醸成する主因と考えられており、これ らの免疫抑制に関わる免疫細胞や、分子は、が ん免疫療法における標的となっている。近年、
岡 三喜男	川崎医科大学呼吸器内科学 教授		
垣見 和宏	東京大学医学部附属病院免疫細胞 治療学講座 特任教授		
船越 建	慶應義塾大学医学部皮膚科学 専任講師		

免疫チェックポイント抑制分子である、CTLA-4, PD-1, PD-L1 に対する、抗体医薬による治験が実施され、めざましい治療効果を上げていることは周知のとおりであり、癌治療における免疫抑制環境制御の重要性が実証されている。

我々は CCR4 の発現が、エフェクター Treg に対して選択的に認められることを CD45RA/FoxP3/CCR4 の 3 重染色によるフローサイトメトリーにより明らかとし、また、抗 CCR4 モノクローナル抗体による Treg 除去が抗腫瘍免疫活性を亢進させることを、in vitro, in vivo で確認している (24 年度、25 年度実績を含む)。特に、成人 T 細胞白血病に Mogamulizumab 投与後、Treg の著明な減少が、すべての患者においてみられたことや、HTLV-1 tax 抗原に対する、細胞傷害性 T 細胞の亢進が一部の患者においてみられたことは、Mogamulizumab が Treg 除去に基づく固形がん治療の抗体医薬となり得ることを強く示唆している。そこで我々は本実用化研究課題である「固形がんに対する抗 CCR4 抗体療法第 I a/ I b 相医師主導治験」を計画した。

第 I a 相では、Mogamulizumab の安全性を確認し、Treg 除去効果、薬物動態及び、有効性について検討した。第 I b 相では、安全性および Treg 除去効果を検討し、第 II 相部での推奨投与量を決定することを目的とした。さらに付随研究として、治療経過と免疫動態について検討し、治療効果との関連について明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 治験準備

#### a. 治験計画書の作成

治験調整委員会を中心に、治験計画案を作成、PMDA 事前面談、対面助言を経て、治験計画内容を確定した。

#### b. IRB の承認

治験計画書に基づき、各治験施設において、IRB 承認を得た。

#### c. 試験評価項目の標準化

##### ① Treg 測定

CD4/CD45RA/FoxP3/CD25 4color 染色によるナイ

ーブ型 Treg とエフェクター型 Treg の測定; 愛知医科大学教授 上田龍三

エスアールエルメディサーチ社に以下の内容で実施を依頼

・凍結アフエレーシスバッグ PBMC のポジコンとしての使用可否

愛知医大凍結 PBMC の保存パックから PBMC を分注し、分注後の保存によるデータの変化を測定することで PBMC が精度管理試料として使用できるか確認を行った。

・同時再現性

健康成人 3 名の末梢血をへパリン管で採血し暗所・室温・24 時間保管した後に 3 重測定を行う。また、同時にセラムチューブに分割した PBSC も 3 重測定を行う。

・保存安定性

健康成人 3 名の末梢血をへパリン管で採血した後、暗所・室温で保管して、サンプル保存によるデータの影響を確認する。保管時間は採血直後、24 時間、31 時間、48 時間の 4 ポイントとし各ポイントでシングル測定を行う。また、同時にセラムチューブに分割した PBMC も測定を行う。

##### ② 液性免疫応答

NY-ESO-1 及び XAGE1b に対する自己抗体 ELISA; 川崎医療福祉大学教授 中山睿一

##### ③ 免疫染色

固形がん組織での CCR4 および腫瘍精巢抗原 (NY-ESO-1, XAGE1b) 発現検出; 東京医科大学講師 佐藤栄一

## 2) 第 I a/I b 相治験

「研究体制」

研究代表者の所属する愛知医科大学に多施設臨床治験事務局を設置して本治験を統括し、臨床 I a 相治験は国立がん研究センター東病院、大阪大学、川崎医科大学、名古屋市立大学の 4 施設で行い、第 I b 相治験には東京大学、および慶応大学を加えた 6 施設で実施した。これらの施設では、多施設共同研究および医師主導臨床治験においても豊富な経験を持つ。Treg および抗原特異的免疫反応の解析は大阪大学、岡山大学、川崎医科大学で行なった。また、NY-ESO-1, XAGE1b 及び CCR4 の発現解析は、東京

医科大学にて行なった。尚、研究協力者として、大阪大学大学院消化器外科 臨床登録医 和田尚(平成 25 年度まで。26 年度は分担研究者)、愛知医科大学医学部腫瘍免疫寄附講座 准教授 鈴木 進、及び、愛知医科大学医学部臨床研究支援部門 教授 吉川和宏が、本研究を支援する。

#### 「治験基本デザイン」

##### a. 第 Ia 相治験

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

##### b. 第 Ib 相治験

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

索についても実施する。

##### 2) 附随研究

治療と免疫動態との関連について明らかにするため、付随研究として、分担研究者、研究協力者により、治験と並行して、下記の研究を、実施した。

- ① 抗 CCR4 抗体投与と制御性 T 細胞の関連の解析；大阪大学特任准教授 西川博嘉
- ② Mogamulizumab 投与 ATL 患者における、Treg 及び特異的免疫の動態解析；名古屋市立大学准教授 石田高司
- ③ XAGE-1b および NY-ESO-1 抗原特異的抗体反応および CD4、CD8 T 細胞反応の解析、T 細胞表面マーカー解析；川崎医療福祉大学教授 中山睿一
- ④ 健常者、がん患者における PD-1, Tim-3 の発現解析；岡山大学教授 鶴殿平一郎
- ⑤ 癌性胸膜炎/腹膜炎による胸水/腹水中の免疫環境の解析；東京大学附属病院特任教授 垣見和宏
- ⑥ 悪性黒色腫患者における NY-ESO-1, XAGE など腫瘍抗原の発現と免疫に関する解析；慶応大学専任講師 船越健
- ⑦ 抗 CCR4 抗体(Mogamulizumab)療法を受けた進行・再発がん患者における臨床効果と免疫関連有害事象を予測するゲノムバイオマーカーの探索的検討；名古屋市立大学教授 飯田真介
- ⑧ 末梢血、腫瘍内リンパ球の CCR4 発現解析、ADCC エフェクター細胞浸潤状況の検討。並びに市販 PD-L1 抗体反応性の検討；愛知医科大学 准教授 鈴木 進

##### 3) Treg アッセイ標準化

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

##### (倫理面への配慮)

1. 本研究は多施設共同の医師主導治験として GCP に則り実施する。

- 本臨床研究への参加はヘルシンキ宣言の通り、十分な説明のもと本人の書面による同意（インフォームド・コンセント）を得て実施される。
- 検体の解析は院内 IRB の承認後関連する指針を遵守して実施する。本研究は本人の書面による同意を得て実施され、検体は匿名化され、情報は厳重に管理される。

## C. 研究結果

### 1) 治験体制の整備

治験組織の全体像（組織図）を図1のようにまとめた後、治験実施病院において各施設 CRC との調整を中心に本治験の受け入れ体制の整備を行った。また、治験を円滑にすすめるため、CRO の選定、条件交渉を行い、契約を締結した。これと、平行して治験評価項目に関連した検査の実施、検体の運搬について部分的に外部委託することを検討した。SRL メディサーチ社との間で当該契約について交渉し、第 Ia 開始時までに合意に達した。さらに本治験で用いる医薬品 (Mogamulizumab) の入手にあたり、協和発酵キリン株式会社との間で Mogamulizumab 無償供与に関する、契約を締結した。これらの整備により、今期末からの第 Ia 相治験の開始を可能とした。

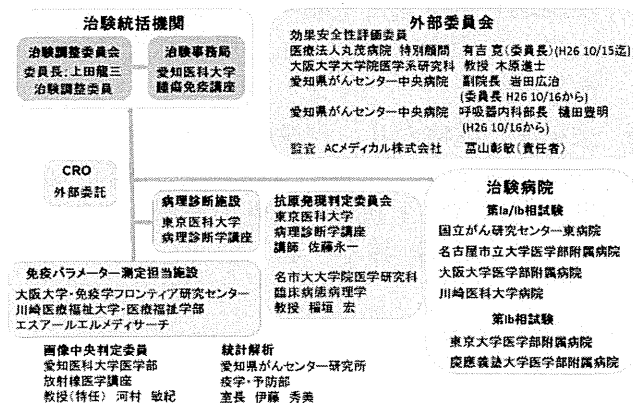


図1 治験組織図

### 2) 治験計画書の作成

治験調整委員会を中心に治験計画書(案)を作成、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との事前面談、対面助言において受けた指摘事項を踏まえ、治験計画書を完成させた(別添 ; 「進行又

は再発固形がん患者に対する Mogamulizumab の第 Ia/Ib 相多施設共同医師主導治験」の実施計画書参照)。図2にその要約を示した。

併せて、同意説明文書、治験薬概要書、各種手順書を完成させ、上田班班会議(H24.12/17)において各分担研究施設の合意を得た後、治験計画書を提出した(H25.1/25)。また、完成した治験計画書をもとに、各治験施設 IRB にて、治験承認申請作業が行われ、今期3月までにすべての治験施設において、本治験の実施について承認された。尚、治験同意説明書については川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学部 医療福祉デザイン学科の協力を得て、患者向けにわかりやすい、簡易版を作成、冊子としてまとめた(別添 ; 簡易版治験参加についてのご説明)。

さらに大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN)と米国 NIH ClinicalTrial.gov に登録し、本治験の実施について公表している。登録番号はそれぞれ、UMIN000010050、NCT02281409 である。

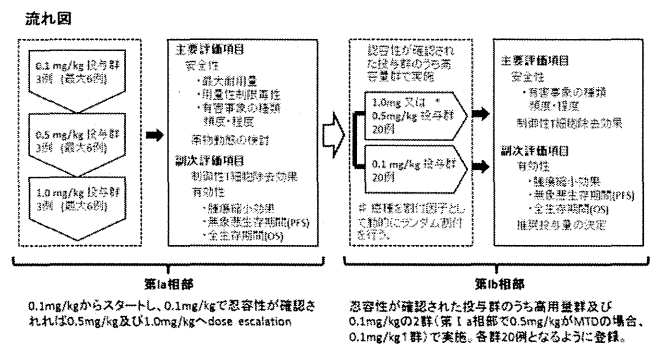


図2 治験計画の概要

### 3) 試験評価項目の標準化

#### ① Treg 測定

CD4/CD45RA/FoxP3/CD25 4color 染色による、ナイーブ型 Treg とエフェクター型 Treg の測定 ; 愛知医大で保存されているアフレーシスバッグ PBMC(その使用に関しては愛知医大 IRB 承認済)のポジコンとしての使用は可能であることが確認された。また、同時再現性、保存試験においても良好な結果を得た。

#### ② 液性免疫応答

NY-ESO-1 及び XAGE1b に対する自己抗体 ELISA；  
以下の項目についてバリデーションを実施し、測定系の標準化を行った。

1. カットオフ値の決定
2. ノーマライゼーションファクターの算出
3. 日差、検査実施者 による影響の検討
4. 凍結融解、保存期間による影響の検討

③固形がん組織での CCR4 および腫瘍精巢抗原 (NY-ESO-1, XAGE1b) 発現検出；東京医科大学講師 佐藤栄一

CCR4 については、コンパニオン試薬 (ポテリジオテスト IHC) の操作手順で染色を行い、いずれのがん種においても良好な染色像を得ることが確認された。NY-ESO-1, XAGE1b についても染色の至適条件が決定された。

#### 4) 第 Ia 相治験

予定どおり平成 25 年 2 月末より、第 Ia 相治験を開始し、予定より半年早く平成 25 年 10 月 20 日に終了した。その後、1 年間の経過観察を経て、平成 26 年 10 月 31 日にデータを固定した。結果の概要を表 1 に示すとともに、主要評価、及び副次評価結果について以下に示した。

表 1 第 Ia 相治験患者固定データの概要

投与量 mg/kg	登録 No.	がん種	施設名	病期	投与 回数	皮疹グ レード	RECIST	Treg 除去効果	抗体免疫反応 (抗原発現)	
									NY-ESO-1	XAGE-1b
0.1	A1-01	肺	川医	ⅢB	14	2	SD	あり	低下 (陽性)	なし (陰性)
	A1-02	肺	川医	Ⅳ	11	1	SD	あり	なし (陽性)	なし (陰性)
	A1-03	肺	名市	ⅢA	6	2	PD	あり	低下 (陰性)	なし (陰性)
0.5	A2-01	肺	川医	ⅡA	11	2	SD	あり	上昇 (陽性)	上昇 (陽性)
	A2-02	肺	名市	ⅢA	7	-	病状 悪化	あり	なし (陰性)	なし (陰性)
	A2-03	食道	国東	Ⅳ	9	1	SD	あり	なし (陰性)	なし (陰性)
1	A3-01	食道	国東	ⅣA	8	-	PD	あり	なし (陰性)	低下 (陰性)
	A3-02	肺	国東	Ⅳ	7	2	PD	あり	なし (陰性)	低下 (陽性)
	A3-03	食道	阪大	ⅢC	3	-	病状 悪化	あり	なし (陰性)	なし (陰性)
	A3-04	肺	川医	Ⅳ	8	1	PD	あり	なし (陰性)	上昇 (陽性)

#### ① 主要評価項目

・安全性；DLT に該当する事象は認められなかった。1.0mg/kg 投与群まで DLT の発現が認められなかったことから、MTD は 1.0mg/kg を超える用量と推察できる。従って、1.0mg/kg を忍容性

が確認された投与量とした。その他、有害事象の内容・発現率等に用量依存性は認められなかった。ATL 患者治療において、重篤な皮膚障害が報告されている。本第 Ia 相治験 10 例においては、7 例に皮疹を認めたが、いずれもグレード 2 以下であった。

・薬物動態；初回投与時、8 回投与時ともに、成人 T 細胞白血病に投与したときとほぼ同様の結果となった。初回投与時の各投与群 (0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 1.0mg/kg) における Cmax (ng/mL) 及び t1/2 (h) は、それぞれ 1865.0 ± 493.7, 8835.1 ± 1445.4, 17918.8 ± 4171.7 及び、132 ± 11, 171, 124 ± 10 となった。8 回投与時においては、それぞれ、4377.8, 19980.7, 42465.0 及び、341, 388, 437 であった。

#### ② 副次評価項目

・制御性 T 細胞 (Treg) 除去効果；検討し得た 6 症例全例において末梢血においてエフェクター Treg 除去効果を確認した。

・有効性；検討可能であった 8 例について判定したところ、RECIST 法、RECIST 変法ともに SD 4 例、PD 4 例となった。

#### 5) 第 Ib 相治験

第 Ia 相治験の結果を踏まえ、効果安全性評価委員会において、DLT 発現が無かったことの確認と、忍容量を 1.0mg/kg とすることの承認を得た後、平成 25 年 10 月 21 日から、第 Ib 相での患者登録が開始された。癌種を割り付け因子として動的にランダム割り付けを行い、平成 27 年 4 月現在、合計 39 名の患者 (肺癌 12 例、食道がん 11 例、胃がん 5 例、悪性黒色腫 6 例、卵巣がん 5 例) にプロトコール治療が実施された (表 2)。

有害事象は皮疹も含め、重篤な症例はみられなかった。また、0.1 mg/kg 投与群、1.0 mg/kg 投与群の間で有害事象の頻度、症状に有意差はみられなかった。Treg 除去効果は登録症例 39 例のうち、投与後、5 週間目の検査が終了した 38 例全例においてみられた (図 3)。

エフェクター Treg (CD4+/CD45RA-/FoxP3++) 分画は、投与 5 週後には、ベースラインを 100% としたとき、概ね 20% 以下に低下した。そして、投与終了または中止後、次第に回復した。維持



投与を継続実施した症例 1 例については、20% 以下にコントロールされている (図 3)。

効率的なエフェクター-Treg 除去効果がみられたにもかかわらず、臨床効果は限定的で、PR 1 例、SD 3 例、PD 15 例にとどまった。

表 2 第 Ib 相治験患者登録状況

登録No.	施設名	登録No.	施設名
<b>肺がん(12例)</b>		<b>食道がん(11例)</b>	
B-03	川崎医大	B-01	国がん東
B-15	東京大	B-08	国がん東
B-16	川崎医大	B-09	大阪大
B-18	川崎医大	B-10	大阪大
B-19	川崎医大	B-11	名市大
B-20	名市大	B-27	国がん東
B-23	川崎医大	B-30	名市大
B-25	川崎医大	B-34	東京大
B-32	川崎医大	B-35	東京大
B-28#	東京大	B-37	国がん東
B-31#	東京大	B-39	東京大
B-36#	東京大	<b>胃がん(5例)</b>	
<b>悪性黒色腫(6例)</b>		B-14	国がん東
B-04	慶応大	B-17	国がん東
B-05	慶応大	B-24	大阪大
B-06	慶応大	B-26	大阪大
B-07	名市大	B-29	国がん東
B-12	慶応大	<b>卵巣がん(5例)</b>	
B-21	名市大	B-02	大阪大
		B-13	大阪大
		B-22	名市大
		B-33	大阪大
		B-38	大阪大

# 悪性胸膜中皮腫

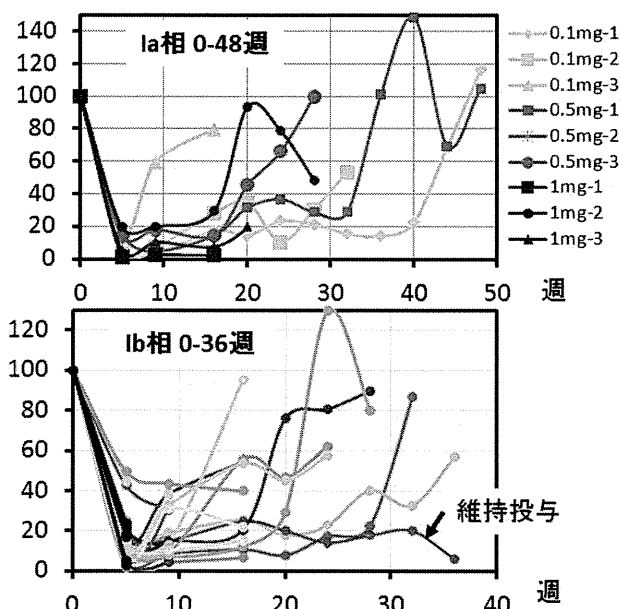


図3 治験薬投与後のエフェクター-Tregの推移

## 6) 附随研究

### ① 抗CCR4抗体投与と制御性T細胞の関連の解析

a. 治験薬投与患者(Ia相10名、Ib相7名)の末梢血検体を解析した。全症例において投与5週目ではエフェクター-Tregsの有意な減少が認められた。一方で、病態の安定により投与を継続された患者で、再発前にエフェクター-Tregsの頻度の上昇する例がみられた。

b. 投与前後で腫瘍局所の生検検体が得られた胃癌症例(OUH-10)において治験薬投与前では末梢血(4.27%)および腫瘍局所(11.3%)と高頻度のエフェクター型Tregsが認められたが、投与終了後には末梢血ではエフェクター-Tregsが0.23%に除去されるとともに、腫瘍局所においても3.96%に減少が認められた。

c. Tregの腫瘍抗原特異的CTLに対する機能抑制効果、及び、機序についてはこれまであまり知られていなかったが、抑制機序の一端が明らかとなった。末梢血単核球(PBMC)から、CD8+T細胞、Treg、樹状細胞を調製し、MART1ペプチドをパルスした樹状細胞とCD8+T細胞を共培養し、MART1特異的CTLを誘導したところ、Treg存在下では、一回分裂した後は増殖が停止すること、サイトカインの産生が顕著に低下することが示された。また、MART1特異的CTL分画において、PD-1、CTLA-4、CCR7、CD45RAが高発現していた。これらの事象は、抗CTLA-4抗体によりブロックでき、また、精製CTLA-4との共培養によっても生じた。

d. CCR4抗体を用いたTreg除去が、腫瘍抗原特異的CTLの効率的誘導につながることを明らかにした。CCR4はエフェクター-Tregに選択的に発現しており、ナイーブTregには発現がみられない。in vitroにおいてCCR4抗体でTregを除去すると、予想どおり、エフェクター-Tregが選択的に除去され、ナイーブTregは保持された。CD25抗体で除去した場合は、エフェクター-Treg、ナイーブTreg双方が除去された。そして、NY-ESO-1特異的CTLの誘導効率を比較すると、CCR4抗体を用いたTreg除去により、誘導効率が上昇した。CD25抗体で除去した場合は、Treg除去しない場合と比べて、変化はみられなかった。

### ② Mogamulizumab投与ATL患者における、Treg及び特異的免疫の動態解析

a. Mogamulizumab の治療を受けた ATL 患者では、effector Treg の存在比率は著しく低下する一方、naïve Treg の存在比率は上昇することが明らかになった。

b. Grade 3 以上の皮膚障害を示した患者は有意に無増悪生存期間(PFS)が延長しており、全生存(OS)期間の延長傾向を認めた。

c. ATL 細胞は CD45RA、FOXP3 の発現レベルから i) effector Treg (CD45RA<sup>lo</sup>FOXP3<sup>hi</sup>) タイプ、ii) non-Treg (CD45RA<sup>lo</sup>FOXP3<sup>lo</sup>) タイプ、iii) others に分類可能であり、このうち i) はポテリジオ治療への反応性が良好で、生存期間の延長を認めた。

③ XAGE-1b および NY-ESO-1 抗原特異的抗体反応および CD4、CD8 T 細胞反応の解析、T 細胞表面マーカー解析

a. 1b 相部において XAGE-1b 抗原が陽性であった 29 例中 8 例において XAGE-1b 抗体反応は、3 例で治験薬投与前に陽性であり、治験薬投与 9 週時点で 1 例において抗体価の有意な上昇を認め、2 例において有意な低下を認めた。NY-ESO-1 抗原は 29 例中 7 例陽性で、NY-ESO-1 抗体反応は、4 例で治験薬投与前に陽性であり、治験薬投与 9 週時点で 4 例(内 1 例は投与前に陰性)において抗体価の有意な上昇を認めた。治験薬投与前に陽性であった 4 例のうちの 1 例で有意な低下を認めた。

b. XAGE-1b 抗原陽性 3 例のうち、2 例でベースライン、7 週、12 週の抗原特異的 T 細胞免疫応答を検討した結果、抗原特異的な T 細胞免疫応答 (TNF- $\alpha$ ) は CD4 について 2 例全例で上昇し、CD8 は 1 症例のみ上昇を認めた。NY-ESO-1 抗原陽性 3 例で同様の検討を行い、抗原特異的な T 細胞免疫応答 (IFN $\gamma$ ) は CD4 について 3 例全例で上昇、CD8 は 1 症例のみ上昇を認めた。

c. MDSC 分画の解析を Ia 相 10 例のうち、付随研究の検体を採取できた 7 例において実施した。MDSC 分画は 7 週において 7 例中 6 例で増加し、7 週で増加を認めなかった 1 例についても投与 24 週で増加を認めた。さらに、MDSC 分画が 7 週時点でベースラインと比較し 3 倍以上に増加した 3 例は 12 週で全例 PD、3 倍未満であった 4 例は 12 週で全例 SD であった。

d. Ia 相 10 例のうち、付随研究の検体を採取できた 7 例において経時的に T 細胞表面抑制性および活性化分子 (PD-1, Tim-3, LAG-3, GITR, OX-40, ICOS, 4-1BB, BTLA) の発現を検討したところ、CD4+T 細胞、CD8+T 細胞双方において、ICOS の顕著な上昇がみられた。

④ 健常者、がん患者における PD-1, Tim-3 の発現解析

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

b. PMA/ionomycin 刺激後の末梢血単核球中の CD8T 細胞における疲弊分子 PD-1、Tim-3 の発現とサイトカインの産生について検討した。治験薬投与後の患者 CD8 T 細胞の Tim-3 陽性細胞の減少と多機能性 (サイトカイン同時産生) 上昇から、治験薬による制御性 T 細胞の除去により、末梢血 CD8T 細胞は活性化していると予想された。

⑤ 癌性胸膜炎/腹膜炎による胸水/腹水中の免疫環境の解析

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

b. 投与後、胸水中、心嚢水中、リンパ球の Treg の推移について検討。胸水中リンパ球においては、エフェクター Treg の低下がみられた。心嚢水中のリンパ球では減少はみられなかった。また、胸水中リンパ球においては投与後、免疫チェックポイント分子 (PD-1, Tim-3, LAG3, BTLA) の発現が上昇した。心嚢水中リンパ球と心嚢水中腫瘍細胞を共培養したところ、リンパ球が強く活性化された。

⑥ 悪性黒色腫患者における NY-ESO-1, XAGE など腫瘍抗原の発現と免疫に関する解析

悪性黒色腫患者での NY-ESO-1, XAGE-1b 発現は、がんの進展従って、上昇することが示された。また、転移部位の XAGE-1b の発現は、予後が悪いことが示され、予後因子となることが考えられた。

⑦ 末梢血、腫瘍内リンパ球の CCR4 発現解析、ADCC エフェクター細胞浸潤状況の検討。並びに市販 PD-L1 抗体反応性の検討

a. 大阪大学西川らは、エフェクター型 Treg に CCR4 が高発現することを見出している。また、愛知医大においても、CD4/CD45RA/FoxP3/CCR4 4 重染色解析からエフェクター型 Treg (CD45RA-/FoxP3++) に CCR4 が高発現することと併せて、ナイーブ型 Treg (CD45RA+/FoxP3+) には CCR4 の発現がみられないことを確認した(図 4)。

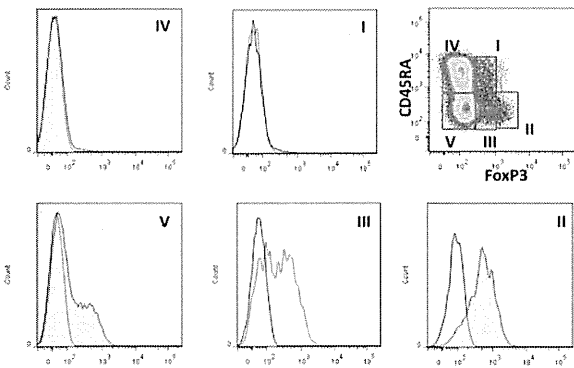


図4 TregにおけるCCR4の発現

I; naïve Treg, II; effector Treg

Red line; CCR4, Blue line; isotypic control

b. *in vitro* ではあるが活性化 CTL 上に CCR4 が発現するという検討結果が得られた(図 5)。抗腫瘍免疫活性を上昇させるはずの Mogamulizumab が、逆に低下させてしまう事態となることが憂慮されるため、腫瘍局所における CD8+T 細胞上の CCR4 の発現について検討したがこれまでのところ CCR4 陽性 CD8+T 細胞はまれにみられるのみであった。

c. 市販の肺扁平上皮癌がんパラフィン切片(31 症例)を使って、FoxP3 陽性細胞における CCR4 の発現について免疫組織学的に検討した(図 6)。FoxP3 陽性細胞中の CCR4 陽性率は 10-70%と症例によってまちまちであった。また、市販の胃がんパラフィン切片(30 症例)を使って NK など、ADCC エフェクター細胞の浸潤について、CD56, CD57, CD16, CD15, CD69,

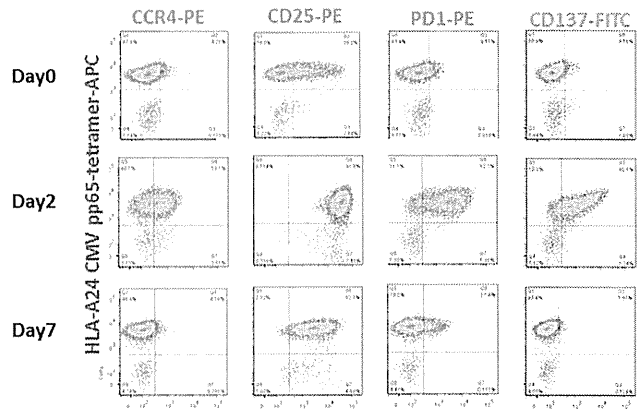


図5 CMV-CTL活性化に伴うCCR4の発現

CMV-CTL ラインに抗原特異的の刺激を加えた後、経時的に CCR4 の発現を測定した。対比として CD25, PD-1, CD137 についても測定した。

を用いた免疫染色で検討した。ADCC 活性において、必須である CD16 陽性細胞はいずれの組織においても、強く浸潤していることが確認されたが、CD16 発現細胞の大半が、単球、マクロファージ、好中球であり、ADCC 効果の高い、NK 細胞の浸潤は極めて低かった(図 7)。

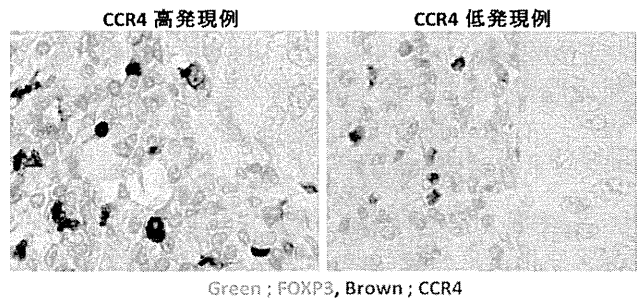


図6 FoxP3陽性細胞上CCR4の発現

d. Mogamurizumab と、PD-1 抗体医薬の併用療法に向け、市販 PD-L1 抗体(8 種類)の免疫染色での反応性について検討した。PD-L1 モノクローナル抗体(clone; 27A2)を用いたフローサイトメトリーで、PD-L1 の発現について検討した細胞株をパラフィン包埋し、染色性について検討した。メーカー間で染色性はまちまちであり、用いた抗体によって、実験結果が異なる可能性が示唆された。今後、詳細な検討を行い、免疫染色に適した抗体の選択を実施したい。

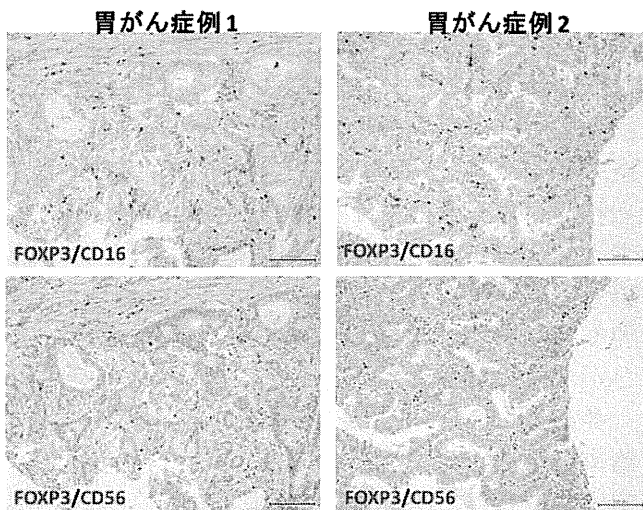


図7 胃がんにおけるNK細胞の浸潤

#### 7) Treg アッセイ標準化

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

#### 8) プロトコル改訂

治験開始から 26 年度末の間、以下に示したようにプロトコルの改訂を 5 度にわたり実施した。

- a. 第 2.0 版 (平 25. 4/16)  
HBV-DNA 検査を実施する条件、MTD の定義、並びに遺伝子解析方法の明確化
- b. 第 3.0 版 (平 25. 8/20)  
腫瘍ワクチン等の免疫療法の wash out 期間の変更、治験薬提供者による安全
- c. 第 4.0 版 (平 26. 1/19)  
サイトカイン療法の wash out 期間の変更、甲状腺機能検査の追加明確化
- d. 第 5.0 版 (平 26. 10/16)  
効果安全評価委員の変更

#### e. 第 6.0 版 (平 27. 2/23)

治験期間の延長

#### D. 考察

制御性 T 細胞 (Treg) を標的としたがん免疫療法の治験を、世界で初めて医師主導治験として実施した。自己免疫の制御において重要な機能を有する Treg の除去がいかなる有害事象を引き起こすか未知数であることから、慎重な検討を行うため、本治験においては第 Ia 相治験での安全性の確認を重視した。医師主導治験として順調に患者登録、プロトコル治療が進み、Ia 相については半年前倒しで完了し、Ib 相についても、25 年度内に 14 症例についてプロトコル治療が開始され、平成 27 年 4 月現在、39 症例 (Ib 相目標 40 症例) についてプロトコル治療を実施している。Ia 相、Ib 相双方において主要評価項目である、安全性については、皮疹も含め、重篤な有害事象はみられず、ほぼ満足のいく結果となった。また Treg 除去効果については、全例においてエフェクター Treg 減少効果 (ベースラインを 100% とした場合、20% 以下) を認め、治験薬の標的に対する直接的効果が証明された。除去効果に用量依存性はみられず、末梢血中の Treg に限れば、0.1mg/kg で除去効果は十分と考えられた。有害事象にも用量依存性はみられなかったが、0.1mg/kg で Treg 除去効果が上限に達していることが、理由として考えられる。一方、ナイーブ Treg の減少は限定的で、投薬後も維持された。ナイーブ Treg には CCR4 の発現がみられないことと照らし合わせて理にかなった結果と考えられた。また、投薬中止、あるいは終了後、エフェクター Treg は数週間で速やかに回復した。ナイーブ Treg が投薬後も保持されるため、このような速やかな回復が可能と思われる。もし、CD25 のようにナイーブ Treg にも発現する分子を標的とすれば、回復が遅れ、より重度の有害事象の発生頻度につながったかもしれない。CCR4 は、末梢血中 Treg の除去効果が十分みられたにもかかわらず、治療効果については PR 1 例、SD 3 例、PD 15 例と限定的であった。理由として、腫瘍内における Treg 除去が不十分である可能性が考えられる。附随研究において、大阪大学 西

川准教授は、胃癌症例投与前後で末梢血におけるエフェクターTregの減少に比べ、腫瘍内エフェクターTregの減少は、効率が劣ることを報告している。愛知医科大学 鈴木准教授から、胃癌におけるNK細胞の浸潤が極めて少ないことが示されていることから、腫瘍内で抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)が生じにくく、Treg除去が不十分となり、十分な治療効果に繋がらない可能性が考えられる。ただ、マクロファージ、好中球は、強く浸潤しており、これらの細胞は強くCD16を発現しているため、マクロファージ、好中球が腫瘍内でADCC活性を有するのかがどうか明らかにしていく必要がある。また、データはないものの、組織内への抗体の侵入が不十分である可能性もあり得る。Mogamulizumab 特異的な抗体を用いた、免疫染色などによって、腫瘍内へ侵入したMogamulizumabの定量的解析も重要である。また、腫瘍内FoxP3陽性細胞におけるCCR4の発現が症例によって様々であることが示された。末梢血においては、CCR4の発現が、FoxP3陽性細胞Treg機能と関連することが明らかとなっているが、腫瘍内でも同じことがいえるのかどうか検討する必要性が感じられた。現在、その前検討として、FoxP3/CCR4の二重染色により、FoxP3+/CCR4+浸潤細胞数、FoxP3+/CCR4-浸潤細胞数で比較したときに、予後など、臨床パラメータとの間に差があるかどうか検討する予定である。もし、FoxP3+/CCR4-細胞の多くがTreg活性を有するとすれば、CCR4単独ではTregの標的分子として不十分である可能性も生じる。さらに、*in vitro* データではあるが、活性化CTLにCCR4が弱いながら発現するデータが得られている。限定的に、特異的CTLに傷害を与える可能性もあり得る。いずれにしても、本治験において、期待された治療効果が得られなかった原因を論ずるには、データ不足であり、今後更なる検討が必要である。

しかしながら、治験薬投与後に、腫瘍内に近い環境下の胸水中T細胞、心嚢水中T細胞において活性化が見られることが、東京大学垣見教授より報告されている。また、末梢血中では、治験薬投与後に腫瘍抗原に対する特異的免疫の亢進が、川崎医療福祉大学 中山教授より報告されている。さらに、大阪大学 西川准教授

は、*in vitro* において、CCR4抗体によるTreg除去が、腫瘍抗原特異的CTLの誘導を促進することを示している。これらのデータは、十分な治療効果には至らないまでも、Treg除去が、免疫の活性亢進を引き起こしているものと考えられる。従って、PD-1抗体など、免疫チェックポイント分子に対する抗体医薬との併用や、腫瘍免疫ワクチンとの併用などにより、さらなる免疫抑制環境の改善、免疫活性の亢進を図ることが今後の課題となる。

免疫チェックポイント分子の発現を中心に治療効果のバイオマーカーについて検討した。中山教授らは、Ia相治療症例において、免疫チェックポイント分子の推移について検討している。投薬後、発現が低下する分子、上昇する分子が示された。ICOSの動きが最も顕著であり、CD4+T細胞、CD8+T細胞ともに発現の上昇がみられた。また、岡山大学 鶴殿教授らは、投薬後の患者末梢血のTim-3発現量と、マルチサイトカイン産生能との間に負の相関を見いだしている。いずれも、今後のさらなる検討により、マーカーとしての位置づけが明確になることが期待される。

さらに、Tregアッセイ法の標準化を本研究事業参加施設10施設において実施した。西川特任准教授主導の下、Treg機能サブセットの解析、測定を共通プロトコール作成の下実施し、各施設間でのデータの乖離を縮小、標準化させることに成功した。このような取り組みはデータの施設間での共有につながり、非常に有用と考えられた。今後の全国的な広がりも期待される。

尚、名古屋市立大学 飯田教授により計画されている治験治療を受けた患者由来末梢血を用いたGWAS解析については、現在進行中で、近日中に結果が得られる予定である。有害事象との関連性が明らかになることを期待している。

平成25年10月20日に半年前倒しでIa相治験を終了させ、平成26年10月31日にデータを固定した。また、26年度中にIb相治験の登録がほぼ終了し、データ固定待ちの状況となっている。27年度中には、終了し、結果が明らかになる予定。当初予定していた、世界初の固形がんに対するTreg除去療法の、安全性を明確

とし、有効性についても、Ib 相データ固定後に明確にできる予定であり、ほぼ完全に本治験計画の目的を達成することができた。結果を踏まえて、PD-1 抗体との併用など、Mogamulizumab の Treg 除去をベースとした免疫治療法の発展を目指す考えである。

## E. 結論

1) 世界に先駆け Treg 除去に基づくがん免疫療法の医師主導治験を実施した。

2) 第 Ia 相治験は、予定より半年早く終了(平成 25 年 10 月 15 日)し、その後、1 年間の経過観察期間を経て平成 26 年 10 月 31 日にデータを固定した。

3) 第 Ib 相治験登録、プロトコール治療をほぼ完了した。平成 27 年 4 月現在、39 例を登録し、プロトコール治療を行った。

4) 安全性と Treg 除去効果を確認した。グレード 3 以上の皮疹はみられず、他にも重篤な有害事象は認めなかった。エフェクター Treg が効率的に除去され、ナイーブ Treg に対する影響は限定的であった

5) 治療効果は、限定的であったが、腫瘍特異的免疫応答の増強がみられた。PD-1 抗体医薬や、腫瘍抗原ワクチン等との併用療法による、治療効果の向上が期待される。

6) 症例によっては、腫瘍内における、Treg の除去が不十分となる可能性が示唆された。投薬後の腫瘍内の Treg の減少についての検討が重要と考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 関連論文発表 英文

1. Masaki A, **Ishida T**, Maeda Y, Suzuki S, Ito A,

Takino H, Ogura H, Totani H, Yoshida T, Kinoshita S, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Inagaki A, Komatsu H, Niimi A, **Ueda R**, Utsunomiya A, Inagaki H, **Iida S**. Prognostic Significance of Tryptophan Catabolism in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. Clin Cancer Res. 2015 Mar 18. [Epub ahead of print].

2. **Ishida T**, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, **Ueda R**. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive ATL: a randomized phase II study. Br J Haematol. In press,

3. Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, Totani H, **Ishida T**, Okada M, Murakami S, Mizokami M, **Ueda R**, **Iida S**. Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. Hepatol Res. In press.

4. Totani H, Kusumoto S, **Ishida T**, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, Mizokami M, **Ueda R**, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, **Iida S**. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. Int J Hematol. 2015 Apr;101(4):398-404.

5. Suzuki T, Kusumoto S, Masaki A, **Ishida T**, Inagaki H, **Iida S**, Mori F. CD30-positive primary bone marrow lymphoma mimicking Hodgkin lymphoma. Int J Hematol. 2015 Feb;101(2):109-11.

6. Suzuki S, **Ishida T**, Yoshikawa K, **Ueda R**. Progress in clinical use of CCR4 antibody for regulatory T cell suppression. Inflammation and Immunity in Cancer. Springer, 207-227, 2015

7. Mori F, **Ishida T**, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. Eur J Haematol. 2014 Mar;92(3):219-28.

8. **Ueda R**, Suzuki S, Yoshikawa K, **Ishida T**; Clinical application of anti-CCR4 monoclonal

- antibody. Recent advances in cancer immunotherapy, Princess Takamatsu Cancer Research Fund, pp82-87,2014
9. Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, **Nakayama E** and **Udono H**. Immune-mediated anti-tumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Pros Natl Acad Sci USA*, 112(6): 1809-1814, 2015.
  10. Kurose K, Ohue Y, Sato E, Yamauchi A, Eikawa S, Isobe M, Nishio Y, Uenaka A, **Oka M** and **Nakayama E**. Increase in activated Treg in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Treg by ADCC using an anti-human CCR4 mAb (KM2760). *Journal of Thoracic Oncology*, 10(1): 74-83, 2014.
  11. Ohue Y, Kurose K, Mizote Y, Matsumoto H, Nishio Y, Isobe M, Fukuda M, Uenaka A, **Oka M** and **Nakayama E**. Prolongation of overall survival in advanced lung adenocarcinoma patients with the XAGE1 (GAGED2a) antibody. *Clin. Cancer Res.*, Oct 1, 20(19): 5052-63, 2014.
  12. Ohue Y, **Wada H**, **Oka M** and **Nakayama E**. Antibody response to cancer/testis (CT) antigens: A prognostic marker in cancer patients. *Oncol Immunology*, 3:11, e970032; December 1, 2014.
  13. Uehara T, Fujiwara T, Takeda K, Kunisada T, Ozaki T, **Udono H**. Immunotherapy for Bone and Soft Tissue Sarcomas. *BioMed Research International*, Article ID 820813, 2014.
  14. Ichiyonagi T, Ichiyonagi K, Ogawa A, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Chuma S, Sasaki H, **Udono H**. HSP90 $\alpha$  plays an important role in piRNA biogenesis and retrotransposon repression in mouse. *Nucleic Acids Res.* 42(19): 11903-11, 2014.
  15. Eikawa S, **Udono H**. Monitoring multifunctionality of immune-exhausted CD8 T cells in cancer bearing patients. *Methods in Mol Biol.*, 1142: 11-7, 2014.
  16. Maeda Y, **Nishikawa H**, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T, Nishioka M, Wing JB, Adeegbe D, Katayama I and Shakaguchi S; Regulatory T cells drive autoimmune T cells into a distinct T-cell subpopulation functionally anergic and expressing CTLA-4. *Science*. 346(6216):1536-1540 2014. doi: 10.1126/science.aaa1292.
  17. Matsumoto M, Baba A, Yokota T, **Nishikawa H**, Ohkawa Y, Kayama H, Kallies A, Nutt SL, Sakaguchi S, Takeda K, Kurosaki T and Baba Y.; "Interleukin-10-Producing Plasmablasts Exert Regulatory Function in Autoimmune Inflammation. *Immunity*. 41(6):1040-1051 2014 doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.016.
  18. **Nishikawa H**, Sakaguchi S; Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. Jan 9;27:1-7 2014.
  19. Ito Y, Hashimoto M, Hirota K, Ohkura N, Morikawa H, **Nishikawa H**, Tanaka A, Furu M, Ito H, Fujii T, Nomura T, Yamazaki S, Morita A, Vignali DAA, Kappler JW, Matsuda S, Mimori T, Sakaguchi N and Sakaguchi S.; Detection of T-cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science*. 346(6207):363-368 2014 doi: 10.1126/science.1259077.
  20. 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*. 32(45):5901-5907 2014 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.002.
  21. Ichimura T, Morikawa T, **Kawai T**, Nakagawa T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Ishikawa S, Homma Y, Fukayama M. Prognostic Significance of CD204-Positive Macrophages in Upper Urinary Tract Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21(6):2105-12
  22. Wada I, Matsushita H, Noji S, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Shimizu N, Seto Y, **Kakimi K**. Intraperitoneal injection of in vitro expanded V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells together with zoledronate for the treatment of malignant ascites due to gastric cancer. *Cancer Med*. 2014 Apr;3(2):362-75.
  23. Hosoi A, Matsushita H, Shimizu K, Fujii S, Ueha S, Abe J, Kurachi M, Maekawa R, Matsushima K, **Kakimi K**. Adoptive cytotoxic T lymphocyte therapy triggers a counter-regulatory immunosuppressive mechanism via recruitment of myeloid-derived suppressor cells. *Int J Cancer*. 2014 Apr 15;134(8):1810-22.
  24. Yamada D, Matsushita H, Azuma T, Nakagawa T, Nagata M, Yamada Y, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, **Kakimi K**. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as a predictor of the response of metastatic

- renal cell carcinoma to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Mol Clin Oncol*. 2014 Nov;2(6):1023-1027.
25. Matsushita H, Hosoi A, Ueha S, Abe J, Fujieda N, Tomura M, Maekawa R, Matsushima K, Ohara O, **Kakimi K**. Cytotoxic T lymphocytes block tumor growth both by lytic activity and IFN- $\gamma$ -dependent cell cycle arrest. *Cancer Immunol Res*. 2015 Jan;3(1):26-36.
  26. Matsushita H, Enomoto H, Kume H, Nakagawa T, Fukuhara H, Suzuki M, Fujimura T, Homma Y and **Kakimi K**. A pilot study of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination combined with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2014 Aug 19;2:30.
  27. Futami J, Fujiyama H, Kinoshita R, Nonomura H, Honjo T, Tada H, Matsushita H, Abe Y, **Kakimi K**. Denatured mammalian protein mixtures exhibit unusually high solubility in nucleic acid-free pure water. *PLoS One*. 2014 Nov 18;9(11):e113295.
  28. Kobayashi T, **Kakimi K**, **Nakayama E**, Jimbow K. Antitumor immunity by magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia. *Nanomedicine (Lond)*. 2014 Aug;9(11):1715-26.
  29. Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T, Hachiga K, Shichino S, Terashima Y, Toda E, Shand FH, **Kakimi K**, Ito S, Matsushima K. Robust anti-tumor effects of combined anti-CD4 depleting antibody and anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibody treatment in mice. *Cancer Immunol Res*. 2015 Feb 20. pii: canimm.0190.2014.
  30. Ogura M, **Ishida T**, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, **Ueda R**. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32(11):1157-63.
  31. Narita T, **Ishida T**, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Masaki Ri, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, **Iida S**, **Ueda R**. HTLV-1 bZIP factor specific CD4 T cell responses in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 2014 Feb 1;192:940-7.
  32. Mizote Y, Wakamatsu K, Ito S, Uenaka A, Ohue Y, Kurose K, Isobe M, Ito A, Tamura Y, Honda H, Yamashita T, Nohara S, **Oka M**, Jimbow K, and **Nakayama E**. TLR4 and NLRP3 inflammasome activation in monocytes by N-propionyl cysteaminyphenol-maleimid-dextran (NPCMD). *J Dermatol Sci*, 73(3): 209-215, 2014.
  33. Mizote Y, Uenaka A, Isobe M, Wada H, **Kakimi K**, Saika T, Kita S, Koide Y, **Oka M**, and **Nakayama E**. Production of NY-ESO-1 peptide/DRB1\*08:03 tetramers and ex vivo detection of CD4 T-cell responses in vaccinated cancer patients. *Vaccine*, 32(8): 957-964, 2014.
  34. Wada H, Isobe M, **Kakimi K**, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, **Udono H**, Seto Y, Yamada K, **Nishikawa H**, Pan L, Venhaus R, **Oka M**, **Doki Y**, **Nakayama E**. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *J Immunother*, 37(2): 84-92, 2014.
  35. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, **Ishida T**, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, **Ueda R**, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*. 2014 Mar;44(3):354-7.
  36. **Nishikawa H**, Sakaguchi S; Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. Jan 9;27:1-7 2014.
  37. Mori F, **Ishida T**, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Haematol*. 2014 Mar;92(3):219-28.
  38. Zwick C, Held G, Auth M, Bernal-Mizrachi L, Roback JD, Sunay S, **Iida S**, Kuroda Y, Sakai A, Ziepert M, **Ueda R**, Pfreundschuh M, Preuss K-D. Over one third of African-American MGUS and multiple myeloma patients are carriers of hyperphosphorylated paratarg-7, an autosomal-dominantly inherited risk factor for MGUS/MM. *Int J Cancer* 2014; Jan 20 Epub ahead of print.
  39. Nishikawa S, Konno M., Hamabe A., Hasegawa S.,



- Ogawa H., Kano Y., Fukusumi T., Ohta K., Noguchi Y, Ozaki M., Kudo T., Sakai D., Haraguchi N., Satoh T., **Doki Y.**, Mori M. and Ishii. Aldehyde dehydrogenase-high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. *Int J Oncol* 2014; 42: 1437-1442
40. Ogino T., Nishimura J., Barman S., Kayama H., Uematsu S., Okuzaki D., Osawa H., Haraguchi N., Uemura M., Hata T., Takemasa I., Mizushima T., Yamamoto H., Takeda K., **Doki Y.**, Mori M. Increased Th17-inducing activity of CD14+ CD163 low myeloid cells in intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 2014; 145 (6):1380-1391
41. Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, **Ishida T**, **Ueda R**, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of miR-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Human Pathol, in press*
42. Sugiyama D, **Nishikawa H**, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jager E and Shakaguchi S; Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking anti-tumor immune responses in humans. *Proc. Natl. Acad Sci USA*. 110(44):17945-17950 2013.
43. **Ishida T**, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of GVHD on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant.* . 2013;19:1731-9.
44. Suzuki T, Kusumoto S, Yoshida T, Mori F, Ito A, Ri M, **Ishida T**, Komatsu H, Niimi A, **Iida S**. Successful salvage therapy using lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2013;97:540-3.
45. Masaki A, **Ishida T**, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, **Iida S**, **Ueda R**. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-*scid*, IL-2R $\gamma^{\text{null}}$  mouse model. *J Immunol*. 2013;191(1):135-44.
46. Sato F, **Ishida T**, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res*. 2013;37:21-7.
47. Inagaki A, Tajima E, Uranishi M, Totani H, Asao Y, Ogura H, Masaki A, Yoshida T, Mori F, Ito A, Yano H, Ri M, Kayukawa S, Kataoka T, Kusumoto S, **Ishida T**, Hayami Y, Hanamura I, Komatsu H, Inagaki H, Matsuda Y, **Ueda R**, **Iida S**. Global real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma. *Leuk Res*. 2013;37:1648-55.
48. Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, **Ishida T**, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. *Blood*. 2013 Jun 13;121(24):4894-901.
49. Kato H, Saito C, Ito E, Furuhashi T, Nishida E, **Ishida T**, **Ueda R**, Inagaki H, Morita A. Bath-PUVA Therapy Decreases Infiltrating CCR4-Expressing Tumor Cells and Regulatory T Cells in Patients With Mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Jun;13(3):273-80.
50. **Ishida T**, Ito A, Sato F, Kusumoto S, **Iida S**, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, **Ueda R**. Stevens-Johnson syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2013; 104: 647-650.
51. Takaki A, Yagi T, Yasunaka T, Sadamori H, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Sato D, Nobuoka D, Utsumi M, Yasuda Y, **Nakayama E**, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Nouse K, Fujiwara T, and Yamamoto K. Which patients respond best to hepatitis B vaccination after a hepatitis B virus-related liver transplantation? *J Gastroenterol*, 48(12): 1373-1383, 2013.
52. Pandey J, Namboodiri A, Ohue Y, **Oka M**, **Nakayama E**. Genetic variants of immunoglobulin  $\gamma$  and  $\kappa$  chains influence humoral immunity to the cancer-testis antigen XAGE-1b (GAGED2a) in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Exp Immunol*, 176(1):

- 78-83, 2013.
53. Reis BS, Jungbluth AA, Frosina D, Holz M, Ritter E, **Nakayama E**, Ishida T, Obata Y, Carver B, Scher H, Scardino P, Slovin S, Subudhi SK, Reuter VE, Savage C, Allison JP, Melamed JM, Jager E, Ritter G, Old LJ, Gnjatic S. Prostate cancer progression correlates with increased humoral immune response to a human endogenous retrovirus GAG protein. *Clin Cancer Res*, 19(22): 6112-6125, 2013.
  54. Ito A, Yamaguchi M, Okamoto N, Sanematsu Y, Kawabe Y, Wakamatsu K, Ito S, Honda H, Kobayashi T, **Nakayama E**, Tamura Y, Okura M, Yamashita T, Jimbow K, and Kamihira M. T-cell receptor repertoires of tumor-infiltrating lymphocytes after hyperthermia using functionalized magnetite nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. 8(6): 891-902, 2013.
  55. Muraoka D, **Nishikawa H**, Noguchi T, Wang L, Harada N, Guillaume P, Luescher I, Uenaka A, **Nakayama E**, Old LJ, Kato T, and Shiku H. Establishment of animal models to analyze the kinetics and distribution of human tumor antigen-specific CD8+ T cells. *Vaccine*, 31(17): 2110-2118, 2013.
  56. Jimbow K, Ishii-Osai Y, Ito S, Tamura Y, Ito A, Yoneta A, Kamiya T, Yamashita T, Honda H, Wakamatsu K, Murase K, Nohara S, **Nakayama E**, Hasegawa T, Yamamoto I, and Kobayashi T. Melanoma-targeted chemo-thermotherapy and in situ peptide immunotherapy through HSP production by using melanogenesis substrate, NPRCAP and magnetite nanoparticles. *J. Skin Cancer*, 2013: 742925, 2013.
  57. Fujiwara S, Wada H, Kawada J, Kawabata R, Fujita J, Hirao T, Makari Y, Shibata K, Iijima S, Jungbluth AA, Nakamura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, **Nakayama E**, Mori M, and **Doki Y**. NY-ESO-1 antibody as a novel tumor marker of gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 108(5): 1119-1125, 2013.
  58. Atarashi K, Tanoue T, Suda W, Oshima K, Nagano Y, **Nishikawa H**, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M and Honda K; Treg induction by a rationally selected Clostridia cocktail from the human microbiota. *Nature*. 500 (7461):232-236 2013
  59. Hirayama M, **Nishikawa H**, Nagata Y, Tsuji T, Kato T, Kageyama S, Ueda S, Sugiyama D, Hori S, Sakaguchi S, Ritter G, Old LJ, Gnjatic S, and Shiku H.; Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes*. *Eur J Immunol*. 43 (4):989-1000 2013
  60. Adeegbe DO, **Nishikawa H**.; Natural and induced T regulatory cells in cancer. *Frontiers in Immunology*. 4:190 2013
  61. Noguchi T, Ritter G, **Nishikawa H**.; Antibody-based therapy in colorectal cancer. *Immunotherapy*. 5 (5):533-545 2013
  62. Liu B, Ohishi K, Orito Y, Nakamori Y, **Nishikawa H**, Ino K, Suzuki K, Matsumoto T, Masuya M, Hamada H, Mineno J, Ono R, Nosaka T, Shiku H, Katayama N.; Manipulation of human early T lymphopoiesis by coculture on human bone marrow stromal cells: Potential utility for adoptive immunotherapy. *Exp Hematol*. 41(4):367-376 2013
  63. Suzuki T, Kusumoto S, **Iida S**, Tada T, Mori F. Amelanotic malignant melanoma of unknown primary origin metastasizing to the bone marrow: case report and review of the literature. *Int Med*. 2013;53: 325-328.
  64. Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, **Doki Y**, Shiku H. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. *J Transl Med*. 2013 11:246
  65. Takahashi T, Serada S., Ako M., Fujimoto M., Miyazaki Y., Nakatsuka R., Ikezoe T., Yokoyama A., Taguchi T., Shimada K., Kurokawa Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., **Doki Y**, Naka T., Nishida T. New findings of kinase switching in gastrointestinal stromal tumor under imatinib using phosphoproteomic analysis. *Int J Cancer* 2013;133(11):2737-2743
  66. Suzuki R., Yamamoto H., Ngan CY., Ohtsuka M., Kitani K., Uemura M., Nishimura J., Takemasa I., Mizushima T., Sekimoto M., Minamoto T., **Doki Y**, Mori M. Inhibition of angiopoietin 2 attenuates lumen formation of tumour-associated vessels in vivo. *Int J Oncol* 2013;43(5):1447-1455

67. Nagano H., Tomimaru Y., Eguchi H., Hama N., Wada H., Kawamoto K., Kobayashi S., Mori M., **Doki Y.** MicroRNA-29a induces resistance to gemcitabine through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2013;43(4):1066-1072
68. Tsujinaka T. Yamamoto K., Fujita J., Endo S., Kawada J., Nakahira S., Shimokawa T., Kobayashi S., Yamasaki M., Akamaru Y., Miyamoto A., Mizushima T., Shimizu J., Umeshita K., Ito T., **Doki Y.**, Mori M.; Clinical Study Group of Osaka University on Section of Risk Management. Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9898); 1105-1112
69. Iwagami Y., Eguchi H., Nagano H., Akita H., Hama N., Wada H., Kawamoto K., Kobayashi S., Tomokuni A., Tomimaru Y., Mori M., **Doki Y.** miR-320c regulates gemcitabine-resistance in pancreatic cancer via SMARCC1. *Br J Cancer* 2013; 109(2):502-511
70. Eikawa S, **Kakimi K.**, Isobe M, Kazushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, **Nishikawa H, Uono H, Oka M, Nakayama E.** Induction of CD8 T-cell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. *Int J Cancer* 132(2):345-54, 2013
71. Sato F, **Ishida T.**, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, **Ueda R.** Inagaki H, **Iida S.** Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res.* 2013;37:21-7
72. **Ishida T.**, Ito A, Sato F, Kusumoto S, **Iida S.**, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, **Ueda R.** Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia / lymphoma. *Cancer Sci.* 104, 647-50, 2013
73. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, **Ishida T.**, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, **Ueda R.**, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res.* 2013 [Epub ahead of print]
74. Fujiwara S, **Wada H.**, Kawada J, Kawabata R, Takahashi T, Fujita J, Hirao T, Shibata K, Makari Y, Iijima S, **Nishikawa H.**, Jungbluth AA, Nakamura Y, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, **Nakayama E.**, Mori M, **Doki Y.** NY-ESO-1 antibody as a novel tumour marker of gastric cancer. *Br J Cancer.* 108(5):1119-25. 2013
75. Hirayama M\*, **Nishikawa H\***, Nagata Y, Tsuji T, Kato T, Kageyama S, Ueda S, Sugiyama D, Hori S, Sakaguchi S, Ritter G, Old LJ, Gnjatich S, and Shiku H.; Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes*. *Eur J Immunol.* 43, 989-1000, 2013 \*Equal contribution
76. Muraoka D, Nishikawa H, Noguchi T, Wang L, Harada N, Sato E, Luescher I, **Nakayama E.**, Kato T; Hiroshi Shiku H.; Establishment of animal models to analyze the kinetics and distribution of human tumor antigen-specific CD8+ T cells. *Vaccine.* 31, 2010-8, 2013
77. Gupta A, Nuber N, Esslinger C, Wittenbrink M, Treder M, Landshammer A, Noguchi T, Kelly M, Gnjatich S, Ritter E, von Boehmer L, **Nishikawa H.**, Shiku H, Old LJ, Ritter G, Knuth A, and van den Broek M.; A novel human-derived monoclonal antibody against NY-ESO-1 improves the efficacy of chemotherapy. *Cancer Immun.* 2013 Jan;13:E3.
78. Yamamoto H. Oshiro R., Ohtsuka M., Uemura M., Haraguchi N., Nishimura J., Takemasa I., Mizushima T., **Doki Y.**, Mori M. Distinct expression of C4.4A in colorectal cancer detected by different antibodies. *Int J Oncol* 42(1) : 197-201, 2013
79. Liu B, Ohishi K, Orito Y, Nakamori Y, **Nishikawa H.**, Ino K, Suzuki K, Matsumoto T, Masuya M, Hamada H, Mineno J, Ono R, Nosaka T, Shiku H, Katayama N.; Manipulation of human early T lymphopoiesis by coculture on human bone marrow stromal cells: Potential utility for adoptive immunotherapy. *Exp Hematol.* 41, 367-76, 2013
80. **Ishida T.**, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaka K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, **Ueda R.** Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2012; 30:837-42.
81. Suzuki S, Masaki A, **Ishida T.**, Ito A, Mori F, Sato

- F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Fukumori Y, Nishikawa H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, **Iida S**, **Ueda R**. Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 2012; 103:1764-73.
82. Mori F, **Ishida T**, Ito A, Sato F, Masaki A, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, **Ueda R**, Inagaki H, Iida S. Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human lymphoma mouse model. *Blood Cancer J.* 2012 Apr;2(4):e67.
83. Kato H, Saito C, Ito E, Furuhashi T, Nishida E, **Ishida T**, **Ueda R**, Inagaki H, Morita A. Bath-PUVA Therapy Decreases Infiltrating CCR4-Expressing Tumor Cells and Regulatory T Cells in Patients With Mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013 Jan 15. doi:pii: S2152-2650(12)00288-1.10.1016/j.clml.2012.12.002. [Epub ahead of print]
84. Fujiwara, S., **Wada, H.**, Kawada, J., Kawabata, R., Fujita, J., Hirao, T., Makari, Y., Shibata, K., Iijima, S., Jungbluth, A.A., Nakamura, Y., Takahashi, T., Kurokawa, Y., Yamasaki, M., Miyata, H., Nakajima, K., Takiguchi, S., **Nakayama, E.**, Mori, M., and **Doki, Y.** NY-ESO-1 antibody as a novel tumor marker of gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 108. 1119-25, 2012
85. Ohue, Y., Eikawa, S., Okazaki, N., Mizote, Y., Isobe, M., Uenaka, A., Fukuda M., Old, L.J., **Oka, M.**, and **Nakayama, E.** Spontaneous antibody, and CD4 and CD8 T-cell responses against XAGE-1b (GAGED2a) in non-small cell lung cancer patients. *Int. J. Cancer*, 131(5): E649-658, 2012.
86. Kawada, J., **Wada, H.**, Isobe, M., Gnjjatic, S., Nishikawa, Y., Jungbluth, A.A., Okazaki, N., Uenaka, A., Nakamura, Y., Fujiwara, S., Mizuno, N., Saika, T., Ritter, E., Yamasaki, M., Miyata, H., Ritter, G., Murphy, R., Hoffman, E.W., Pan, L., Old, L.J., **Doki, Y.**, and **Nakayama, E.** Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. *Int. J. Cancer*, 130(3): 584-92, 2012.
87. Hiura Y., Takiguchi S., Yamamoto K., Takahashi T., Kurokawa Y., Yamasaki M., Nakajima K., Miyata H., Fujiwara Y., Mori M., Kangawa K., **Doki Y.** Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer* 118(19) : 4785-4794, 2012
88. Motoori M., Yano M., Yasuda T., Miyata H., Peng YF., Yamasaki M., Shiraishi O., Tanaka K., Ishikawa O., Shiozaki H., **Doki Y.** Relationship between Immunological Parameters and the Severity of Neutropenia and Effect of Enteral Nutrition on Immune Status during Neoadjuvant Chemotherapy on Patients with Advanced Esophageal Cancer. *Oncology* 83(2): 91-100, 2012
89. Ito S, Nagata Y, Susumu S, Yoneda A, Matsuo M, Yui K, **Udono H**, Eguchi S, Kanematsu T. Phenotypic analysis of monocyte-derived dendritic cells loaded with tumor antigen with heat-shock cognate protein-70. *Anticancer Res.* 32(11):4897-904, 2012

#### 和文

- 鈴木 進, 石田 高司, 吉川 和宏, 上田 龍三: モガムリズムマブ *The Frontiers in Life Sciences*. 生命科学から創薬へのイノベーション 南山堂 183-95 2014
- 河上 裕, 上田龍三: 新たな時代を迎えたがん免疫療法. *Immuno-Oncology Frontier*, 1(1):2015-1, p5
- 黒瀬浩史, 岡 三喜男, 中山睿一: 基礎: 抗 CCR4 抗体の制御性 T 細胞への影響と臨床応用の可能性、最新医学、70(3): 393-398, 2014.
- 岡 三喜男, 大植祥弘, 黒瀬浩史: 特集: これから期待される肺癌診断と治療: 抗体免疫療法、呼吸器内科、26(6):431-437, 2014
- 岡 三喜男, 大植祥弘, 黒瀬浩史, 中山睿一: がん精巣抗原に対する免疫応答とその臨床的意義、*BIO Clinica* 30(3):31-35, 2015
- 黒瀬浩史, 岡 三喜男, 中山睿一: 抗 CCR4 抗体の制御性 T 細胞への影響と臨床応用の可能性、最新医学、70(3):393-398, 2015
- 杉山大介, 西川博嘉: 制御性 T 細胞および免疫チェックポイント分子の解除による