

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PR1例、SD7例、PD19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

土井 俊彦 国立がん研究センター東病院先端
医療科 科長

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

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

和田 尚 大阪大学医学系研究科・臨床腫瘍
免疫学 教授

岡 三喜男 川崎医科大学呼吸器内科学 教授

垣見 和宏 東京大学医学部附属病院免疫細胞
治療学講座 特任教授

船越 建 慶應義塾大学医学部皮膚科学
専任講師

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

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

鶴殿 平一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研
究科免疫学分野 教授

佐藤 永一 東京医科大学医学総合研究所
准教授

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、

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

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 名の末梢血をヘ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 名の末梢血をヘ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。

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

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

索についても実施する。

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。

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

Mogamulizumab 投与 ATL 患者における、Treg 及び特異的免疫の動態解析；名古屋市立大学准教授 石田高司

XAGE-1b および NY-ESO-1 抗原特異的抗体反応および CD4、CD8 T 細胞反応の解析、T 細胞表面マーカー解析；川崎医療福祉大学教授 中山春一

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

癌性胸膜炎/腹膜炎による胸水/腹水中の免疫環境の解析；東京大学附属病院特任教授 垣見和宏

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

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

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。

2. 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。
3. 検体の解析は院内 IRB の承認後関連する指針を遵守して実施する。本研究は本人の書面による同意を得て実施され、検体は匿名化され、情報は厳重に管理される。

C. 研究結果

1) 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 1a 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 1a 相治験の開始を可能とした。

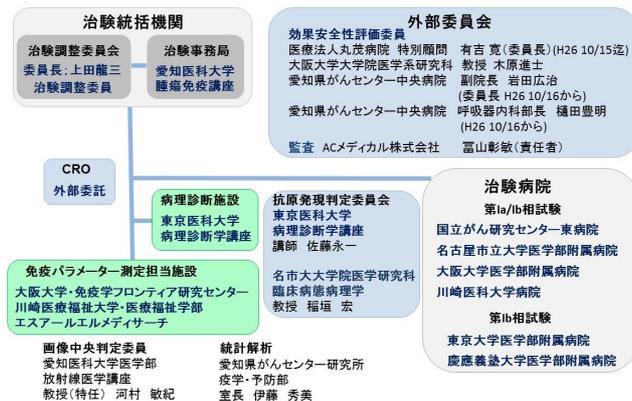


図1 治験組織図

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 1a/1b 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。

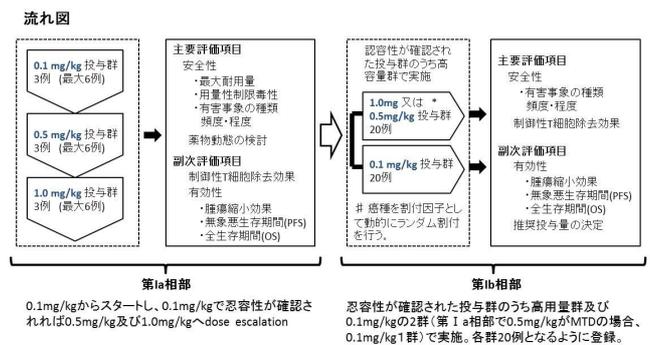


図2 治験計画の概要

3) 試験評価項目の標準化

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ェレーシスバッグ 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。

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

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 1a 相治験

予定どおり平成 25 年 2 月末より、第 1a 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 1a 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	(試験薬投与後のデータなし)		
	A3-04	肺	川医	Ⅳ	8	1	PD	あり	なし (陰性)	上昇 (陽性)

主要評価項目

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

が確認された投与量とした。その他、有害事象の内容・発現率等に用量依存性は認められなかった。ATL 患者治療において、重篤な皮膚障害が報告されている。本第 1a 相治験 10 例においては、7 例に皮疹を認めたが、いずれもグレード 2 以下であった。

・薬物動態；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。

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 1b 相治験

第 1a 相治験の結果を踏まえ、効果安全性評価委員会において、DLT 発現が無かったことの確認と、忍容量を 1.0mg/kg とすることの承認を得た後、平成 25 年 10 月 21 日から、第 1b 相での患者登録が開始された。癌種を割り付け因子として動的にランダム割り付けを行い、平成 27 年 4 月現在、合計 39 名の患者 (肺がん 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1b相試験患者登録状況

登録No.	施設名	登録No.	施設名
肺癌(12例)		食道がん(11例)	
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	胃がん(5例)	
悪性黒色腫(6例)		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	卵巣がん(5例)	
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

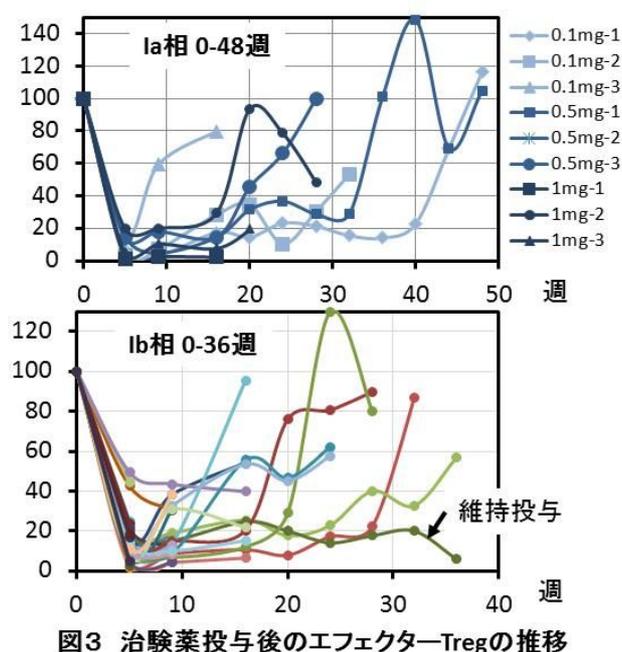


図3 治験薬投与後のエフェクター-Tregの推移

6) 附随研究

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 (1a 相 10 名、1b 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。

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^{lo}FOXP3^{hi}) タイプ、ii) non-Treg (CD45RA^{lo}FOXP3^{lo}) 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。

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 例は投薬前に陰性)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- α)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 γ)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。

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能)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。

悪性胸膜炎/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。

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。

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)。

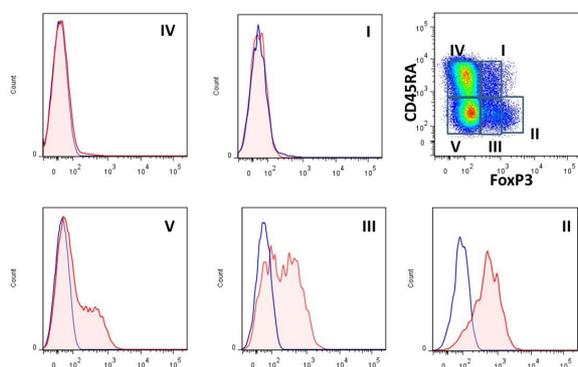


図4 TregにおけるCCR4の発現

I; naive 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,

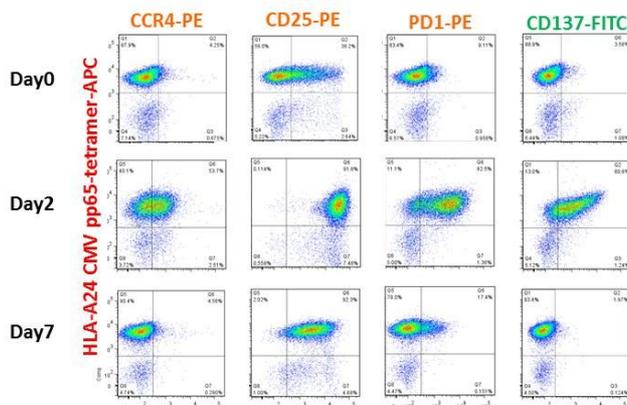


図5 CMV-CTL活性化に伴うCCR4の発現

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)。

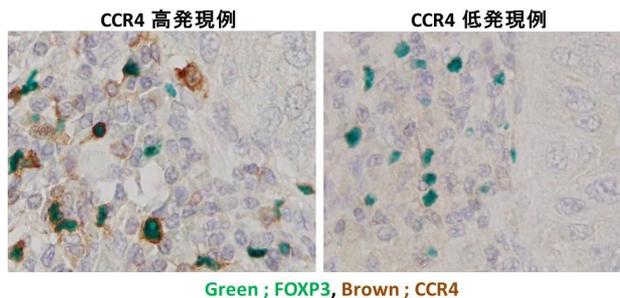


図6 FoxP3陽性細胞上CCR4の発現

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。

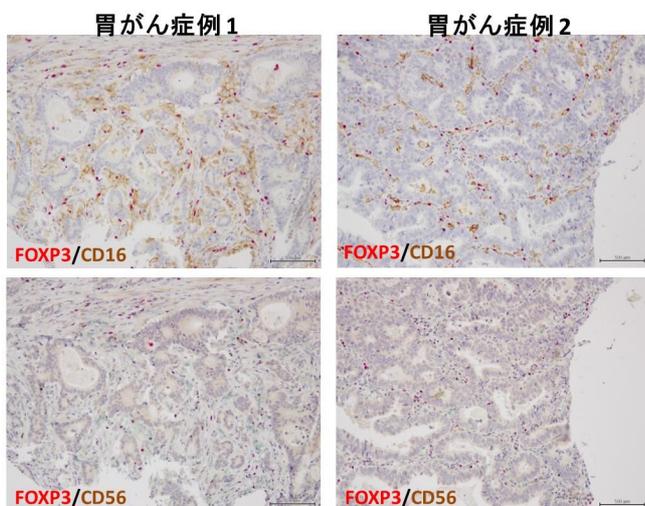


図7 胃癌んにおけるNK細胞の浸潤

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 1a 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、1a 相については半年前倒しで完了し、1b 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 (1b 相目標 40 症例) についてプロトコル治療を実施している。1a 相、1b 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機能と相関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 鷗殿教授らは、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が期待される。

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相治療を終了させ、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相治療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、ほぼ完全に本試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試験を実施した。

2) 第Ia相試験は、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相試験登録、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. *OncoImmunology*, 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. Ichiyanagi T, Ichiyanagi K, Ogawa A, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Chuma S, Sasaki H, **Udono H**. HSP90 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 γ 9V δ 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- γ -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 γ^{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 and chains influence humoral immunity to the cancer-testis antigen XAGE-1b (GAGED2a) in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Exp Immunol*, 176(1):

78-83, 2013.

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, Gnjatich 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, Gnjatich S, and Shiku H.; Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes*. *Eur J Immunol*. 43 (4):989-1000 2013
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/ β -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.** **Udono H.** **Oka M.** **Nakayama E.** Induction of CD8 T-cell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. *Int J Cancer* 132(2):345-54, 2013
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, Tsukasaki 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., Gnjatich, 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**, **中山書一** : 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, **中山書一** : がん精巢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**, **中山書一** : 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

- 抗腫瘍免疫応答増強の可能性 がん分子標的治療 2014;12:84-88.
8. 島津 裕、**西川博嘉**: 制御性 T 細胞によるがん抗原特異的 T 細胞の抑制 癌と化学療法 2014;41:1057-1061
 9. 長瀬博次、西塔拓郎、**和田 尚**、**西川博嘉**: 抑制性 T 細胞の同定と機能評価 Surgery Frontier 2014;21:70-75
 10. 杉山大介、**西川博嘉**: 成人 T 細胞白血病に対する免疫療法 血液フロンティア 2014;63:69
 11. **西川博嘉**: 制御性 T 細胞とがん免疫療法 臨床血液 2014;55:475-481
 12. **西川博嘉**、坂口志文: ヒト制御性 T 細胞の解析 医学のあゆみ 2015.252.69-74
 13. **西川博嘉**: Visual View がん免疫療法のメカニズム Immuno-Oncology Frontier 2015.1.10-13
 14. **和田 尚**: 抗 PD-1 抗体の泌尿器科疾患、消化器疾患への応用。最新医学 70(3): 421-427 2015
 15. 柴川伸吾、**鶴殿平一郎**: T 細胞の免疫疲弊と免疫チェックポイント分子、最新医学 70 巻 3 号: 62-68, 2014.
 16. 和田 尚、**中山書一**、免疫バイオマーカーと抗腫瘍効果、実験医学 増刊 腫瘍免疫学とがん免疫療法、羊土社、31(12): 204 - 208, 2013.
 17. 和田 尚、**中山書一**、「がん患者における免疫モニタリング 評価法と国際標準化」、週刊 医学のあゆみ がんの免疫制御 研究と臨床の最前線、医歯薬出版株式会社、244(9): 871-877, 2013.
 18. 前田優香、**西川博嘉**: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫における免疫応答 臨床免疫・アレルギー科, 59:367-376 2013
 19. 杉山大介、**西川博嘉**: 免疫抑制の克服による抗腫瘍免疫応答増強の可能性 医学のあゆみ, 244:800-807 2013
 20. 西塔拓郎、**西川博嘉**: Tregs 制御による抗腫瘍免疫応答増強の可能性 医学のあゆみ, 246: 913-920 2013
 21. 西岡めぐみ、**西川博嘉**: 制御性 T 細胞による抗腫瘍免疫抑制 そのコントロールによる効果的ながん免疫療法の可能性 実験医学 31, 1864-1872 2013
 22. **和田 尚**、**中山書一**、「がん患者における免疫モニタリング 評価法と国際標準化」、週刊 医学のあゆみ がんの免疫制御 研究と臨床の最前線、医歯薬出版株式会社、244(9): 871-877, 2013.
 23. **和田 尚**、**中山書一**、解説「腫瘍による制御性 T 細胞の浸潤誘導」、月刊 臨床免疫・アレルギー科、科学評論社、59(2): 253-258, 2013.
 24. **西川博嘉**、坂口志文; 制御性 T 細胞の臨床応用への展望 炎症と免疫 21: 66-72 2013
 25. **西川博嘉**、坂口志文; ヒトにおける制御性 T 細胞と関連疾患 感染・炎症・免疫 42 20-27 2012
 26. **和田 尚**、**土岐祐一郎**、**中山書一**、特論「免疫増強・制御モニタリングとがんワクチン」、日本臨床 特集 固形がんの免疫・抗体療 基礎研究の進歩と臨床応用、日本臨床社、70(12): 2183-2188, 2012.
 27. 藤原義之、岸健太郎、本告正明、矢野雅彦、石川治、岡田かおる、益澤徹、森正樹、**土岐祐一郎**、吉田浩二、角田卓也、中村祐輔 "特集 消化器がんにおけるがんワクチン療法 胃がんに対するがんペプチドワクチン療法 G.I.Research 20(2) : 30120-37127 2012
2. 学会発表 (総括研究者のみ)
- 海外
1. **Ryuzo Ueda**(講演): CCR4: Novel targets for Adult T-cell leukemia (ATL) and cancer immunotherapy. 平成 26 年 9 月 10-11 日 Seminar at the Cancer Science Institute, Singapore
 2. **Ryuzo Ueda**(講演): Clinical application of anti-CCR4 monoclonal antibody、Hematology/Oncology、H26 年 10 月 9 日、マウントサイナイ大学 Tisch 癌研究所(NY).
 3. Nishio-Nagai M, Suzuki S, Hayashi T, Ohmura Y, Yamada Y, Yoshikawa K, **Ueda R** and Kazaoka Y.: Chemo-immunotherapy with CTL and

- 5-fluorouracil (5FU) for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Poster Abstracts, 22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium. NY(The Grand Hyatt New York), October 5-8, 2014.
4. Tatsuro Jo, **Takashi Ishida**, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, Kimiharu Uozumi, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyoshi Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Masao Tomonaga, **Ryuzo Ueda**. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 2013 ASCO Annual Meeting , Oral Abstract Session, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8506)
 5. **Ryuzo Ueda**, Michinori Ogura, **Takashi Ishida**, Kiyohiko Hatake, Masafumi Taniwaki, Kiyohiko Ando, Kensei Tobinai, Katsuya Fujimoto, Kazuhito Yamamoto, Toshihiro Miyamoto, Naokuni Uike, Mitsune Tanimoto, Kunihiro Tsukasaki, Kenichi Ishizawa, Junji Suzumiya, Hiroshi Inagaki, Kazuo Tamura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga. The Efficacy and Safety of Mogamulizumab (KW-0761) in Multicenter Phase II Study for Patients with Relapsed Peripheral or Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral) (abs 041) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.
 6. Shigeki Takemoto, **Takashi Ishida**, Tatsuro Jo, Kimiharu Uozumi, Hitoshi Suzushima, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyoshi Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Kunihiro Tsukasaki, Masao Tomonaga, **Ryuzo Ueda**. Combination of Mogamulizumab (KW-0761) with VCAP-AMP-VECP (mLSG15) is Well Tolerated and Effective as an Initial Therapy for Aggressive Adult T-Cell Leukaemia-Lymphoma (ATL) (oral) (abs 154) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.
 7. **Ishida T**, Ogura M, 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 and Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral presentation), 54th ASH Annual Meeting and Exposition December 8-11, 2012, Atlanta, GA
 8. Suzuki S, Yoshikawa K, Takahashi Y, Kojima S, **Ueda R**: Development of CTL preparation kit for adoptive T cell immunotherapy. 20th Annual Cancer Research Institute International Symposium. Cancer Immunotherapy 2012. Oct. 1-3, 2012. New York.
 - 国内
 1. **Ueda R**:Clinical application of anti-CCR4 monoclonal antibody. The 30th Nagoya International Cancer Treatment Symposium. Nagoya(Aichi Cancer Center), February 14-15, 2015.
 2. **Ryuzo Ueda** (Speaker) :Clinical Application of anti-CCR4 Monoclonal antibody-Antibody Therapy (抗 CCR4 抗体薬の臨床応用-抗体療法). The Forty-fifth International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund、Recent Advances in Cancer Immunotherapy (公益財団法人 高松宮妃癌研究基金第 45 回国際シンポジウム,がん免疫療法の近年の進歩). H26 年 11 月 19 日、Tokyo(Palace Hotel Tokyo).
 3. 正木彩子、石田高司、前田康博、稲垣淳、鈴木進、伊藤旭、成田朋子、榊原健夫、滝野寿、李政樹、楠本茂、小松弘和、**上田龍三**、稲垣宏、宇都宮與、**飯田真介** : 成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫における indoleamine 2,3-dioxygenase の臨床的意義. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会(ポスターセッション)、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:109, 2014.
 4. 正木彩子、滝野寿、青山峰芳、夏洪晶、山田勢至、佐藤文彦、葛岩、李政樹、**石田高司**、**上田龍三**、宇都宮與、浅井清文、稲垣宏 : miR-145 down-regulation が成人 T 細胞白血病 / リンパ腫の予後に与える影響. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 (ポスターセッション)、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:118, 2014.
 5. 丸山大、永井宏和、前田嘉信、塚崎邦弘、**上田龍三** : 再発・難治性の日本人末梢性 T 細

- 胞リンパ腫 (PTCL) 患者を対象とした pralatrexate の第 I/II 相臨床試験. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 (ポスターセッション)、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:120, 2014.
6. **上田龍三**: がん免疫療法の現状と将来の展望. 第 18 回日本がん分子標的治療学会 (シンポジウム; 基調講演)、6 月 27 日、仙台、第 18 回学術集会プログラム・抄録集、18:68, 2014. 第 54 回日本リンパ網内系学会総会 (ポスターセッション)、6 月 21 日、山形、日本リンパ網内系学会会誌、54:118, 2014.
 7. 長瀬博次、**和田 尚**、**西川博喜**、鈴木 進、平家勇司、小嶋隆嗣、**垣見和宏**、**松越 達**、**飯田真介**、**石田高司**、**佐藤永一**、**鶴殿平一郎**、**岡三喜男**、**中山書一**、**土岐祐一郎**、**上田龍三**: 制御性 T 細胞解析方法の標準化に向けた多施設共同研究. 第 18 回日本がん免疫学会総会、7 月 31 日、松山、日本がん免疫学会総会抄録集、18:97, 2014 .
 8. **上田龍三**: ATL 治療抗体薬 Mogamulizumab の開発研究. 第 52 回日本癌治療学会学術集会 (シンポジウム; 講演)、8 月 29 日、横浜、JSCO 49(3):537, 2014.
 9. **石田高司**、**上田龍三**: Tregs 除去薬モガムリズムマブ. 第 52 回日本癌治療学会学術集会 (シンポジウム)、8 月 29 日、横浜、JSCO 49(3): 626, 2014
 10. **石田高司**、鈴木 進、**上田龍三**: CCR4 を標的抗原とする、新規がん免疫療法. 第 73 回日本癌学会学術総会、9 月 26 日、横浜、第 73 回日本癌学会学術総会抄録集、73, 2014.
 11. 西尾麻矢子、鈴木 進、大村元伸、山田陽一、**上田龍三**、吉川和宏、風岡宜暁: 口頸部扁平上皮癌 (HNSCC) における 5-フルオロウラシル (5 - FU) 併用免疫療法. 第 73 回日本癌学会学術総会、9 月 27 日、横浜、第 73 回日本癌学会学術総会抄録集、73: , 2014.
 12. **上田龍三**: 固形がんに対する免疫療法の今後の展望、第 19 回九州がん懇話会、特別講演、H26 年 4 月 19 日、福岡 (中外製薬福岡支店)
 13. **上田龍三**: 白血病に対する新規抗体薬 (Mogamulizumab) 開発研究の歩み、第 9 回健康医療開発機構総会・理事会. H26 年 6 月 2 日、東京 (学士会館)
 14. **上田龍三**: 新しいがん免疫療法の試み、シンポジウム (講演) がん免疫療法イノベーション研究会発足シンポジウム ~ がん免疫療法時代 ~、H26 年 6 月 4 日、名古屋 (名古屋キャッスルプラザ) 事業開発部 松本英里子
 15. **上田龍三**: CAR-T 細胞による養子免疫療法と今後の展開、第 15 回東海難治性血液腫瘍研究会、座長 (特別講演 I: 赤塚美樹)、H26 年 6 月 6 日、(ウェスチン名古屋キャッスルホテル)
 16. **上田龍三** (特別講演): 日本初抗がん薬の開発研究の経緯とその展開 アカデミアがリードする創薬と標準治療の確立そして革新 ~ モガムリズムマブを例として ~ .NCCN ガイドライン日本語版 造血器腫瘍領域公開記念シンポジウム (TRI)) (. 第 76 回日本血液学会学術集会)、H26 年 11 月 2 日、大阪 (大阪国際会議場).
 17. **上田龍三** (講演): CCR4: Novel target for cancer immunotherapy. Perspectives in anticancer Drug Discovery and Development. DSK Symposium 2014. H26 年 11 月 11 日、京都 (京都大学)..
 18. **上田龍三** (シンポ 講演): 我が国初の抗がん抗体薬の開発経験. 新世代のがん分子標的治療戦略シンポジウム、京都府立シンポジウム、平成 26 年 12 月 6 日、京都 (京都府立大学)
 19. **上田龍三** (座長): 変貌するがん免疫療法の理解と臨床効果の時代に向けて. 第 10 回トランスレーショナルリサーチワークショップ、日本がん分子標的治療学会、平成 27 年 1 月 20 日、東京 (都市センターホテル)
 20. **上田龍三** (シンポ 講演): Clinical Application of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody. 第 30 回名古屋国際癌治療シンポジウム、平成 27 年 2 月 15 日、名古屋 (愛知県がんセンター)、主催; ブリストル・マイヤーズ.
 21. **上田龍三** (講演): 固形がんの免疫療法における抗 CCR4 抗体の役割. 第 12 回日本免

疫治療学研究会学術集会ランチョンセミナー、平成 27 年 2 月 28 日、東京（東京ガーデンパレス）、主催：協和発酵キリン

22. 鈴木 進、**石田高司**、森 芙美子、伊藤 旭、楠本 茂、小松弘和、吉川和宏、**中山豊一**、**飯田真介**、新実彰男、**上田龍三**、ホジキンリンパ腫における NY-ESO-1 に対する液性および細胞性免疫応答（ポスター）、横浜（第 72 回日本癌学会学術総会）、2013 年 10 月 5 日
23. **Ueda R**: Chemokine receptor 4(CCR4) is a promising new target for tumor immunotherapy. The Sino-Japan Symposium on Translational Research for Cancer Therapy. Nov.27, 2012. Kobe
24. **Ueda R**: Chemokine receptor 4 (CCR4) is a promising target for development of new tumor immunotherapy. Inter. Academy for Advanced Oncology (IAAO), Aug. 3, 2012. Tokyo
25. Totani H, Kusumoto S, **Ishida T**, Suzuki T, Narita T, Masaki A, Mori F, Ito A, Ri M, Komatsu H, **Ueda R**, Tanaka Y, **Iida S**: Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 19-21, 2012
26. Masaki A, **Ishida T**, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**: Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOG mouse model. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 19-21, 2012, Kyoto
27. Mori F, **Ishida T**, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imado K, Takaori A, **Ueda R**, Inagaki H, **Iida S**: Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human ATL mouse model. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 19-20, 2012, Kyoto
28. **Ishida T**, **Ueda R**: Anti-CCR4 Monoclonal antibody, Mogamulizumab, targeting regulatory T cells. Lloyd J. Old Memorial Symposium in Cancer Immunology. -Challenge for the next generation of Dr. Old's view- Sept. 21-22, 2012.

Sapporo

29. **Ueda R**, **Ishida T**, Mogamulizumab is a promising new candidate of incorporated modulators for the cancer vaccine. The 71st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sep. 19-21, 2012, Sapporo
30. **上田龍三**: バイオテクノロジーが招く、近未来の医学. 第 21 回日本 Cell Death 学会講演 H24 年 7 月 28 日-29 日 名古屋(名古屋大学医学部)
31. **上田龍三**: 日本発 CCR4 抗体開発の歩みーベンチワークからベットサイドまでー. 第 16 回日本がん免疫学会総会、平成 24 年 7 月 26 日-28 日 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

XAGE-1b 特異的免疫反応を誘導するペプチドおよびその利用（特許第 5709108 号）

2. 実用新案登録 なし。

3. その他 なし。