

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

国立がん研究センター内に、がんワクチンの開発を支援する Core Facility を立ち上げる。立ち上げた Core Facility において、1) ワクチン療法の非臨床試験支援、2) 臨床研究計画作成支援、3) 臨床研究実施支援、4) 免疫モニタリングを中心とするバイオマーカー開発、標準化支援、5) バイオマーカー解析支援を行い、その成果を全国のワクチン研究者に公開する。その上で、全国の有望なワクチンシーズの開発を共同して行う。また、国際共同研究の実施支援も行い、わが国発のがんワクチンの Global な開発を加速化させる。今後必要となる、免疫アジュバント並びに細胞免疫療法の開発も試みる。

研究経費

170,545 千円

研究班の組織

平家勇司	国立がん研究センター中央病院・血液腫瘍科造血幹細胞移植科・医長	研究の総括
中面哲也	国立がん研究センター東病院・機能再生室	ワクチン等、新規免疫治療の開発長
成田善孝	国立がん研究センター中央病院・脳脊髄腫瘍科・副科長	脳外科領域におけるにおけるワクチン臨床研究立案支援
川井章	国立がん研究センター中央病院・骨軟部腫瘍科・リハビリテーション科 科長	整形外科領域におけるワクチン臨床研究立案支援
山田康秀	国立がん研究センター中央病院・消化管腫瘍科・医長	消化管領域におけるワクチン臨床研究立案支援

中川徹	国立がん研究センター中央病院・泌尿器・ 後腹膜腫瘍科・外来・病棟・医長	泌尿器科領域におけるワクチン臨床研究立案支援
吉田輝彦	国立がん研究センター研究所・遺伝医学研 究分野長・副所長	がんワクチンの有効性予測のための分子解析
青木一教	国立がん研究センター研究所・遺伝子免疫 細胞医学研究分野長	免疫モニタリングの立ち上げ、実施
五十嵐美徳	国立がん研究センター研究所・動物実験支 援施設・主任研究員	免疫モニタリングの実施、非臨床試験の実施
杉山治夫	大阪大学大学院・機能診断科学講座・免疫 造血制御学・教授	WT1ワクチンバイオマーカーの確立
安川正貴	愛媛大学大学院・生体統御内科学・教授、 学部長、研究科長	Aurora-Aワクチンの開発
瀬谷司	北海道大学大学院・医学系研究科免疫分 野・教授	免疫アジュバントの開発
門脇則光	京都大学大学院・医学研究科血液・腫瘍内 科学・准教授	樹状細胞ワクチンの開発
村田誠	名古屋大学大学院・医学研究科血液内科・ 講師	ウイルス抗原特異的免疫療法の開発
中山俊憲	千葉大学大学院・免疫発生学・教授	NKT細胞療法の開発
八木田秀雄	順天堂大学医学部・准教授	抗体を用いた免疫賦活法の検討
井上徳光	大阪府立成人病センター研究所 分子遺伝学部門 部門長	新規免疫アジュバントの開発
佐藤昇志	札幌大学医学部・病理学第一講座・教授	HLA発現解析法の開発並びにがん幹細胞に対するワクチンの開 発
岡 正朗	山口大学大学院・医学研究科消化器・腫瘍 外科・教授	消化器がんに対する樹状細胞ワクチン療法の開発

牧本敦	国立がん研究センター中央病院・小児腫瘍科・科長	小児がんに対するワクチン療法の臨床開発
藤原康弘	国立がん研究センター中央病院・乳腺・腫瘍科・科長/副院長	行政的視点からの臨床研究計画立案支援
森実千種	国立がん研究センター中央病院・肝胆膵内科・医員	肝胆膵領域におけるワクチン臨床研究立案支援

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

本研究の目的は、国立がん研究センター内に、がんワクチンの開発を支援する Core Facility を構築し、わが国発のがんワクチンの開発を、科学的、行政的視点を踏まえ得たうえで、強力に推し進めることである。

具体的には、First in Man、臨床研究から治験までスムーズに移行するために必要な非臨床試験、臨床試験の立案、計画書の作成、実施を支援する組織を構築する。ワクチン開発に必須とされる、免疫学的モニタリングをはじめとするバイオマーカーの開発、標準化を行う。さらに、ワクチン開発の世界情勢を分析し、研究機関が開発したわが国発のワクチンシーズを Global に展開できるように開発支援する。さらに、免疫アジュバントや細胞免疫療法等、ワクチン療法の効果を高めるための新たな治療法の開発を支援する。

本研究期間終了時点で、上記を実施するための Core Facility の確立と、それを担える人材を育成し、運営実績を残すことが、本研究の実績である。

第1年次

(到達目標)

- 1 国立がん研究センター内に、がんワクチン関連バイオマーカー標準化のための施設を立ち上げると共に、項目ごとに、全国組織のワーキンググループを立ち上げる。具体的には、HLA-ClassI 免疫染色標準化グループ、WT1 免疫染色国際標準化グループを立ち上げる。国立がん研究センター単独で、MSKCC との免疫モニタリング標準化チーム、並びに WT1mRNA 定量解析標準化チームを立ち上げる。
- 2 国立がん研究センター内に、がんワクチン非臨床試験、並びに臨床試験を支援する組織を立ち上げる。本年は、臨床研究計画ワーキンググループを立ち上げ、現在のワクチン臨床研究計画作製の問題点を明らかとするとともに、それに対する解決法を提言する。
- 3 Core Facility で開発支援するワクチン候補を選定し、開発支援を開始する。
「切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP 療法の第 I / II 相試験」(厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」班 奥坂班) の実施支援、並びに免疫モニタリングを実施する。この中で、検体の輸送、処理法等、多施設共同研究内での運用方法の確立も合わせ行う。国立がん研究センターと MSKCC 間での、WT1 ペプチドワクチン共同開発の支援を行う。

(年次評価時点の実績要点)

- 1 ①国立がん研究センター研究所6階に、Core Facility が構築できているかを評価する。
②HLA-ClassI 組織染色、判定法の標準化の作業が進んでいるかを評価する。
③WT1 免疫染色法の標準化が進んでいるかを評価する。
④MSKCC との免疫モニタリング共通化作業が進んでいるかを評価する。
⑤WT1mRNA 定量解析の標準化は進んでいるかを評価する。

- 2 ペプチドワクチン臨床研究計画作製の支援業務が進んでいるか。臨床試験計画ワーキンググループの活動はされているかを評価する。
- 3 「切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP 療法の第 I / II 相試験」(厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」班 奥坂班) の実施支援、モニタリングが行われているかを評価する。
MSKCC との共同研究が進捗しているかを評価する。
新たな開発シーズが選定され、支援が開始されているかを評価する。

研究成果と考察

第1年次評価時点

- 1 ①国立がん研究センター研究所6階に、バイオマーカー開発、標準方のための施設の構築をおこなっている(工事中)。この施設では、最新のフローサイトメトリ、蛋白検出システムを導入し、米国 Ludwig Institute, Memorial Sloan Kettering Cancer Center を始めとする、欧米の研究機関と情報交換しながら、最先端の免疫モニタリングシステムを構築している。
また、バイオマーカー解析施設と、臨床現場の拠点となる中央病院12階の支援研究室とを、専用の検体管理システムで結び、治験要求レベルの検体管理を行える体制を構築中である。(入札済み。研究所内の施設の改築が終わり次第導入予定)
 - ②国立がん研究センターと札幌医大が中心となり、HLA-Class1 組織染色、判定法の標準化作業を開始した。本領域を専門とする、千葉大学病理学教室、東海大学病理学教室にも呼びかけを行い、第一回会合を開催した。その中で議論を踏まえ、染色方法の標準化、検体固定方法の標準化、評価方法の標準化作業を実施中である。
 - ③国立がん研究センターと大阪大学と共同で、WT1 免疫染色法の標準化プログラムを実施している。これは、大阪大学と国立がん研究センターに加え、欧米の機関を含めて染色法の国際標準化を目指すものである。すでに、第1回目の検体の配布並びに結果解析を行い、次の段階に入っている。
 - ④MSKCC と、免疫モニタリングの SOP の共通化作業を行った。研究所内の施設の改築が終わり次第、機器の移動・設置を行い、テストラン、それに引き続いて、現在実施している臨床試験内での検証を行っていく予定である。
- 2 ペプチドワクチン臨床研究計画作製における問題点を抽出し、その解決法を提言するためのワーキンググループを立ち上げ、第一回の会合を開催した。ワーキンググループは、国立がん研究センター外のワクチン研究者と国立がん研究センターの腫瘍内科医並びに統計家で構成され、様々な立場の意見を集約を試みた。第一回会合の議論で、動物を用いた非臨床安全性試験の位置づけ、臨床第 I 相試験、第 II 相試験のエンドポイントの問題等、多くの論点が浮き彫りになった。今後、各論点に対する考えを整理するとともに、具体的なプロトコールに反映させていく予定である。
- 3 Core Facility として、「切除不能・再発胆道癌を対象としたゲムシタビン+WT1 ペプチドワクチン併用化学免疫療法とゲムシタビン+CDDP 療法の第 I / II 相試験」(厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究」班 奥坂班) の実施支援、並びに免疫モニタリングを実施した。この中で、検体の輸送、処理法等、多施設共同研究実施に際しての運用方法も併せ検討している。
国立がん研究センターと MSKCC 間での、WT1 ペプチドワクチン共同開発は、現在交渉中である。
あらたに開発支援するワクチンシーズとして、がん幹細胞に対するペプチドワクチンを選定した。Global 開発が可能となるように共同研究を開始した。

倫理面への配慮

研究を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則並びにわが国の「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。必要に応じて、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」、「カルタヘナ法」を遵守する。臨床研究においては、各施設の倫理審査委員会並びに必要に応じて中央審査での承認を得た後に開始し、対象患者には研究内容を分かり易い言葉で説明し、文書による同意を得てから治療を開始する。患者人権並びに個人情報(プライバシー)は、最大限に尊重する。

動物を用いる実験においては「動物愛護管理法」、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「厚生労働省における動物実験等の実施に関する基本指針」を踏まえ、各施設における動物取扱の取り決めを遵守して行う。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては「カルタヘナ法」を順守し、各

施設における動物倫理委員会および遺伝子組換え実験安全委員会の審査を受けて実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

【平家勇司】

(雑誌論文)

1. Kaida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, Wakeda T, Yamaki Y, Kojima Y, Ueno H, Kondo S, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T, Takaue Y, Heike Y. Phase 1 trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother*, 34(1):92-9, 2011.

(学会発表)

1. 平家勇司、個別化医療とチーム医療「個別化治療とは何か」第11回オンコロジーセミナー、2011年11月12日
2. Yuji Heike, Multidisciplinary approach for cancer immunotherapy based on the results of immunomonitoring obtained from allogeneic stem cell transplantation. France-Japan Symposium on Cancer Research November1-2, 2011
3. Yuji Heike, Phase-I Trial of cell-Depleted Haplo-Identical Stem Cell Transplantation (Haplo-SCT) Combined with HSV-TK Gene Modified T cell Add-Back, The fifth International Conference on Cell Therapy. November1, 2011
4. Heike Y, Wakeda, T Fukuda, T Mori, M Nukaya, I Mieno, J Takesako, K and Takaue, Y. Phase-I trial of T cell-depleted haplo-identical stem cell transplantation (Haplo-SCT) combined with HSV-TK gene modified T cell add-back. 二国間交流事業セミナー、2011年7月14日
5. 平家勇司、星百合子、分田貴子、八牧愉二、山形静香、福田隆浩、森慎一郎、金成元、田野崎隆二、朝倉義崇、平本展大、高上洋一：キメラ解析並びに WT1 mRNA 発現定量解析による、同種造血幹細胞移植後の早期再発予想並びに早期発見の試み：第33回日本造血細胞移植学会総会、2011
6. 上野誠、奥坂拓志、平家勇司：切除不能、再発胆道癌を対象としたゲムシタピン+CDDP 治療の第 I / II 相試験：第13回 WT1 ペプチド癌免疫療法研究会、2011
7. 分田貴子、平家勇司、西田純幸、坪井昭博、保仙直毅、尾路祐介、梅田智恵、種村篤、片山一朗：ワクチン投与局所反応への対処 カバーメイクと QOL：第13回 WT1 ペプチド癌免疫療法研究会、2011
8. 平家勇司：国立がん研究センターにおける、WT1 ペプチドワクチン療法開発戦略：第13回 WT1 ペプチド癌免疫療法研究会、2011

【中面哲也】

(雑誌論文)

1. Nakatsugawa M, Horie K, Yoshikawa T, Shimomura M, Kikuchi Y, Sakemura N, Suzuki S, Nobuoka D, Hirohashi Y, Torigoe T, Harada K, Takasu H, Sato N, Nakatsura T. Identification of an HLA-A *0201-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from the lung carcinoma antigen, Lentsin. *Int. J. Oncol.* 39(4):1041-1049, 2011 Oct.
2. Suzuki S, Yoshikawa T, Hirosawa T, Shibata K, Kikkawa F, Akatsuka Y, Nakatsura T. Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy combined with chemotherapy against ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 102(9):1622-1629, 2011 Sep.

(雑誌論文)

1. Establishment of high avidity CTL clones induced by HLA-A2 restricted glypican-3 (GPC3) peptide vaccine. Yoshikawa T, Suzuki S, Nakatsugawa M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Nakatsura T. AACR 102nd Annual Meeting 2011 (Orlando), April2-6, 2011
2. GPC3 ペプチドワクチンに誘導された末梢血単核球 50 万個中の GPC3 ペプチド特異的 T 細胞の最大頻度 50 以上は有意な生命予後因子である、澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、水野正一、中面哲也、第15回日本がん免疫学会総会（大阪）2011年6月30日～7月1日

【成田善孝】

(雑誌論文)

1. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Ueno H, Kayama T, Shibui S. Reactivation of Hepatitis B Virus After Glioblastoma Treatment With Temozolomide. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(10):728-31.

2. Sunayama J, Sato A, Matsuda K, Tachibana K, Watanabe E, Seino S, Suzuki K, Narita Y, Shibui S, Sakurada K, Kayama T, Tomiyama A, Kitanaka C. FoxO3a functions as a key integrator of cellular signals that control glioblastoma stem-like cell differentiation and tumorigenicity. *Stem Cells*. 2011 Sep;29(9):1327-37.
3. Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwara K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen--A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):337-44.

【川井章】

(雑誌論文)

1. Secernin-1 as a novel prognostic biomarker candidate of synovial sarcoma revealed by proteomics. Yoshiyuki Suehara, Naobumi Tochigi, Daisuke Kubota, Kazutaka Kikuta, Robert Nakayama, Kunihiko Seki, Akihiko Yoshida, Hitoshi Ichikawa, Tadashi Hasegawa, Kazuo Kaneko, Hirokazu Chuman, Yasuo Beppu, Akira Kawai, Tadashi Kondo
Journal of Proteomics 74: 829-842, 2011.

【山田康秀】

(発表論文)

1. H. Murakami, Y. Ueda, T. Shimoyama, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I, pharmacokinetic, and biological studies of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, administered after meals with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 67:1119-1128, 2011.
2. Y. Ueda, T. Shimoyama, H. Murakami, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I and pharmacokinetic study of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, by twice daily oral administration between meals in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 67:1101-1109, 2011.
3. S. Iwasa, TE. Nakajima, K. Nakamura, A. Takashima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Systemic chemotherapy for peritoneal disseminated gastric cancer with inadequate oral intake: a retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 16:57-62, 2011.
4. S. Iwasa, Y. Yamada, T. Fukagawa, T.E. Nakajima, K. Kato, T. Hamaguchi, S. Morita, M. Saka, H. Katai, Y. Shimada. Management of adjuvant S-1 therapy after curative resection of gastric cancer: dose reduction and treatment schedule modification. *Gastric Cancer*. 14:28-34, 2011.

【青木一教】

(雑誌論文)

1. K. Narumi, T. Udagawa, A. Kobayashi, H. Hara, A. Kondoh, N. Goto, Y. Ikarashi, S. Ohnami, F. Takeshita, T. Ochiya, T. Okada, M. Yamagishi, T. Yoshida and K. Aoki. In vivo interferon- γ gene transfer enhances antitumor immunity after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Gene Ther*. (in press)
2. Goto, K. Aida, K. Suzuki, A. Makimoto, T. Ochiya, T. Yoshida, T. Chikaraishi and K. Aoki. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation enhances the antitumor immunity of intratumoral type I interferon gene transfer for sarcoma. *Hum. Gene Ther*. (in press)
3. T. Kosaka, D. Julia, HA. Ono, I. Endo, S. Hirai, S. Ohno, F. Takeshita, K. Aoki, T. Ochiya, M. Yamamoto, and C. Kunisaki. Imaging small metastatic gastric cancer lesions using Cox2-specific replicative adenovirus. *Cancer Sci*. (in press)

(学会発表)

1. K. Narumi, T. Udagawa, Y. Ikarashi, T. Ochiya, T. Yoshida and K. Aoki. In vivo delivery of interferon- γ gene enhances tumor immunity and suppresses immunotolerance after autologous hematopoietic stem cell transplantation. The American Society of Gene Therapy's 14th Annual Meeting. May 18- 21, 2011 (Seattle).
2. K. Aoki. Development of targeted virus therapy using the adenovirus library displaying random peptides on the fiber knob (Symposium). 第17回日本遺伝子治療学会学術集会. July 15-17, 2011

(知的財産権)

1. Method of Treating Solid Tumor (Patent No.: US 7,985,407 B2)
Date of Patent: Jul 26, 2011
Inventors: Kazunori Aoki, Teruhiko Yoshida

Assignee: National Cancer Center

【五十嵐美德】

(雑誌論文)

1. In vivo delivery of interferon- α gene enhances tumor immunity and suppresses immunotolerance in reconstituted lymphopenic hosts. Narumi K, Udagawa T, Kondoh A, Kobayashi A, Hara H, Ikarashi Y, Ohnami S, Takeshita F, Ochiya T, Okada T, Yamagishi M, Yoshida T, Aoki K. Gene Ther. (2011)

(学会発表)

1. 生体内蛍光イメージングと同種造血幹細胞移植マウスモデルを用いたドナーの生着と移植片対宿主病を制御するスクリーニング 五十嵐美德、平家勇司、金成元、中釜斉、青木一教 第70回 日本癌学会学術総会 2011年10月3日

【杉山治夫】

(雑誌論文)

1. Tsuboi A, Oka Y, Kyo T, Katayama Y, Elisseeva OA, Kawakami M, Nishida S, Morimoto S, Murao A, Nakajima H, Hosen N, Oji Y, Sugiyama H. Long-term WT1 peptide vaccination for patients with acute myeloid leukemia with minimal residual disease. Leukemia, in press.
2. Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Tanaka Y, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Maruno M, Myoui A, Enomoto T, Izumoto S, Sekimoto M, Kagawa N, Hashimoto N, Yoshimine T, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. Biased usage of T cell receptor α chain variable region genes of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific CD8⁺ T cells in patients with solid tumors and healthy donors. Cancer Science, in press.
3. Ohno S, Takano F, Ohta Y, Kyo S, Myojo S, Dohi S, Sugiyama H, Ohta T, Inoue M. Frequency of myeloid dendritic cells can predict the efficacy of wilms' tumor 1 Peptide vaccination. Anticancer Res 31: 2447-52, 2011.

(学会発表)

1. Oji Y, Berneman ZN, Keilholz U, O'reilly R, Saglio G, Wagner N, Heike Y, Lundin E, Aozasa K, Pauwels P, Anguille S, Cilloni D, Ohashi H, Waelpu W, Fukuda M, Tatsumi N, Oka Y, Sugiyama H: STANDARDIZATION OF WT1 IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING AND EVALUATION OF WT1 POSITIVITY IN SOLID CANCERS. Fifth International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Torino, April 15, 2011.
2. Wakeda T, Heike Y, Nishida S, Tsuboi A, Hosen N, Oji Y, Nakajima H, Umeda T, Tanemura A, Katayama I, Oka Y, Sugiyama H: Effect of Cancer Vaccine Therapy on Patients' QOL Camouflage makeup for unsightly skin reactions. Fifth International Conference on WT1 in Human Neoplasia, Torino, April 16, 2011.
3. 中島博子、岡芳弘、坪井昭博、辰巳直也、藤木文博、森本創世子、保仙直毅、白方俊章、西田純幸、尾路祐介、杉山治夫: WT1 ペプチドワクチンと IFN- β の併用投与による WT1 発現白血病細胞に対する拒絶効果の増強、第73回日本血液学会学術集会、名古屋、2011年10月14日
4. Tsuboi A, Oka Y, Kyo T, Katayama Y, Kawakami M, Hosen N, Nishida S, Morimoto S, Oji Y, Sugiyama H: Long-term WT1 peptide vaccination for the patients with acute myeloid leukemia with MRD, The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, Oct. 14, 2011.
5. 前田哲生、保仙直毅、佐多弘、中田潤、西田純幸、坪井昭博、尾路祐介、福島健太郎、岡芳弘、水木満佐央、織谷健司、杉山治夫、金倉讓: 血液悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植後の adjuvant therapy としての WT1 peptide vaccination の検討、第73回日本血液学会学術集会、名古屋、2011年10月14日
6. 杉山治夫: がんワクチン-WT1 ペプチドと樹状細胞ワクチン、第48回日本癌治療学会学術集会、京都、2010年10月28日
7. 杉山治夫: WT1 ペプチドワクチン、第49回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011年10月28日

【安川正貴】

(雑誌論文)

1. An, J., Fujiwara, H., Suemori, K., Niiya, T., Azuma, T., Tanimoto, K., Ochi, T., Akatsuka, Y., Mineno, J., Ozawa, H., Ishikawa, F., Kuzushima, K. and Yasukawa, M.: Activation of T-cell receptor signaling in peripheral T-cell lymphoma cells plays an important role in the development of lymphoma-associated hemophagocytosis. Int. J. Hematol. 93:176-185, 2011.
2. Yasukawa, M., Ochi, T, and Fujiwara, H.: Adoptive T-cell immunotherapy using T-cell receptor gene transfer: aiming at a cure for cancer. Immunotherapy 3:135-140, 2011.

3. Nagai, K., Fujiwara, H., Ochi, T., Okamoto, S., Mineno, J., Shiku, H., Koh, K., Sugita, K., Ishii, E. and Yasukawa, M.: Feasibility of gene-immunotherapy using WT1-specific T-cell receptor gene transfer for infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangement. *Blood Cancer J.* 1:e10, 2011.
4. Ochi, T., Fujiwara, H., Okamoto, S., An, J., Nagai, K., Shirakata, T., Mineno, J., Kuzushima, K., Shiku, H. and Yasukawa, M.: Novel adoptive T-cell immunotherapy using a WT1-specific TCR vector encoding silencers for endogenous TCRs shows marked anti-leukemia reactivity and safety. *Blood* 118:1495-1503, 2011.
5. Nagai, K., Ochi, T., Fujiwara, H., An, J., Shirakata, T., Mineno, J., Kuzushima, K., Shiku, H., Melenhorst, J.J., Gostic, E., Price, D.A., Ishii, E. and Yasukawa, M.: Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T-lymphocytes to display effective anti-leukemia reactivity. *Blood* 2011 in press.

(知的財産権)

1. 「T細胞レセプター及び当該レセプターをコードする核酸」 安川正貴、他4名
出願番号: 特願: 2009-091384 平成21年4月3日出願、平成23年9月15日PCT国際出願、出願番号: PCT/JP2010/056089

【瀬谷司】

(雑誌論文)

1. Oshiumi, H., M. Okamoto, K. Fujii, T. Kawanishi, M. Matsumoto, S. Koike, and T. Seya. 2011. The TLR3-TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J. Immunol.* (in press).
2. Abe, Y., K. Fujii, N. Nagata, O. Takeuchi, S. Akira, H. Oshiumi, M. Matsumoto, T. Seya, and S. Koike. 2011. Toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J. Virol.* (in press).
3. Takaki, H., Y. Watanabe, M. Shingai, H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2011. Strain-to-strain difference of V protein of measles virus affects MDA5-mediated IFN- β -inducing potential. *Molec. Immunol.* 48: 497-504.
4. Watanabe, A., M. Tatematsu, K. Saeki, S. Shibata, H. Shime, A. Yoshimura, C. Obuse, T. Seya, and M. Matsumoto. 2011. Raftlin is involved in the nucleocapture complex to induce poly(I:C)-mediated TLR3 activation. *J. Biol. Chem.* 86: 10702-10711.
5. Sawahata, R., H. Shime, S. Yamazaki, Y. Fujimoto, K. Fukase, T. Akazawa, N. Inoue, M. Matsumoto, and T. Seya. 2011. Failure of mycoplasmal lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2. *Microbes Infect.* 13: 350-358.
6. Miyashita, M., H. Oshiumi, M. Matsumoto, and T. Seya. 2011. The SKI2-related helicase DDX60 is a novel antiviral factor promoting RIG-I-like receptor-mediated signaling. *Molec. Cell. Biol.* 31: 3802-3819.

【門脇則光】

(雑誌論文)

1. Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa T, Ohmori K, Itoh T, Shimizu A, Kuzushima K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T. Cross-priming of CD8+ T cells in vivo by dendritic cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 39: 424-433, 2011.
2. Hirai M, Kadowaki N, Kitawaki T, Fujita H, Takaori-Kondo A, Fukui R, Miyake K, Maeda T, Kamihira S, Miyachi Y, Uchiyama T. Bortezomib suppresses function and survival of plasmacytoid dendritic cells by targeting intracellular trafficking of Toll-like receptors and endoplasmic reticulum homeostasis. *Blood* 117: 500-509, 2011.

(学会発表)

1. 藤田晴之、北脇年雄、内山 卓、高折 晃史、門脇則光: ABL キナーゼ阻害薬ダサチニブによるヒト形質細胞様樹状細胞の機能抑制。第40回日本免疫学会学術集会、千葉、2011年11月27日-29日

【村田誠】

(雑誌論文)

1. Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano

- F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S. Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of 80 adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011 Jun; 17(6): 841-851. 2010 Sep 14. [Epub ahead of print]
2. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol*, 2011 Aug; 22(8): 1865-1875. Feb 2. [Epub ahead of print]

【中山俊憲】

(雑誌論文)

1. Kitajima, M., Ito, T., Tumes, J. D., Endo, Y., Onodera, A., Hashimoto, K., Motohashi, S., Yamashita, M., Nishimura, T., Ziegler, F. S., and Nakayama, T.: Memory type 2 helper T cells induce long-lasting anti-tumor immunity by activating natural killer cells. *Cancer Res.* 71:4790-4798 (2011).
2. Motohashi, S., Okamoto, Y., Yoshino, I., and Nakayama, T.: Anti-tumor immune responses induced by iNKT cell-based immunotherapy for lung cancer and head and neck cancer. *Clin. Immunol.* 140:167-176 (2011).
3. Yamashita, J., Iwamura, C., Mitsumori, K., Hosokawa, H., Sasaki, T., Takahashi, M., Tanaka, H., Kaneko, K., Hanazawa, A., Watanabe, Y., Shinoda, K., Tumes, D., Motohashi, S., and Nakayama, T.: Murine Schnurri-2 controls Natural Killer cell function and lymphoma development. *Leuk. Lymphoma* in press.

【八木田秀雄】

(雑誌論文)

1. Stagg J, Loi S, Divisekera U, Ngiow SF, Duret H, Yagita H, Teng MW, Smyth MJ: Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 7142-7147, 2011
2. Sierra SR, Donda A, Perret R, Guillaume P, Yagita H, Levy F, Romero P: Combination of lentivector immunization and low dose chemotherapy or PD-1/PD-L1 blocking primes self-reactive T cells and induces anti-tumor immunity. *Eur J Immunol* 41: 2217-2228, 2011

【井上徳光】

(雑誌論文)

1. Murakami, Y., Inoue, N., Shichishima, T., Ohta, R., Noji, H., Maeda, Y., Nishimura, J., Kanakura, Y. and Kinoshita, T. Deregulated expression of HMG2 is implicated in clonal expansion of PIGA deficient cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Brit. J. Haematology* in press
2. Sawahata, R., Shime, H., Yamazaki, S., Inoue, N., Akazawa, T., Fujimoto, Y., Fukase, K., Matsumoto, M. and Seya, T. Failure of mycoplasma lipoprotein MALP-2 to induce NK cell activation through dendritic cell TLR2. *Microbes and Infection* 13, 350-358 2011

(学会発表)

1. 井上徳光、大橋敏充、藪 政彦、赤澤 隆 抗がん免疫療法のターゲットとしての乳酸シグナル経路の可能性
2. 第48回補体シンポジウム 2011年9月 (名古屋) (一般口演)
3. 井上徳光 乳酸は、がんの微小環境の炎症メディエーターとして働く
4. 平成23年度 遺伝子病制御研究所共同研究集会「がん細胞・組織の多様性の出現・維持に関わる微小環境因子」2011年9月 (札幌) (招待口演)
5. 大橋敏充、赤澤 隆、井上徳光 Regulation of lactic acid production enhances antitumor immune responses
6. 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月 (名古屋) (ポスター)

【佐藤昇志】

(雑誌論文)

1. Toshihiko Torigoe, Hiroko Asanuma, Emiri Nakazawa, Yasuaki Tamura, Yoshihiko Hirohashi, Takayuki Kanaseki, Tadashi Hasegawa, Noriyuki Sato. Establishment of a monoclonal anti-pan HLA class I antibody

suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue: unusually high frequency of down-regulation in breast cancer tissues. Pathology International 2011, in press.

【岡正朗】

(雑誌論文)

1. Maeda K, Oka M, et al. : Impact of chemotherapy for colorectal cancer on regulatory T cells and tumor immunity. Anticancer Research, accepted.

(学会発表)

1. 新藤芳太郎、岡 正朗、他. 切除不能・再発膀胱癌に対する Gemcitabine 併用 MUC1-mRNA 導入 DC+MUC1-CTL 療法の検討 第24回日本バイオセラピー学会学術集会総会 2011年12月1日
2. 前田祥成、岡 正朗、他. 肝細胞癌に対するHSP70mRNA導入樹状細胞療法における自然免疫誘導 第66回日本消化器外科学会総会 2011年7月14日
3. 前田祥成、岡 正朗、他. HCC に対する HSP70mRNA 導入樹状細胞療法第 I 相試験 第111回日本外科学会定期学術集会 2011年5月26日