

## 21 分指-6-④ 抗腫瘍抗原ペプチド免疫療法の改良に向けた研究

佐藤 昇志 札幌医科大学

### 研究の分類・属性

内科系

### 研究の概要

ヒトがん免疫治療は、悪性黒色腫ばかりでなく、種々の上皮性腫瘍でも明らかに免疫学的腫瘍排除が起こることが示されており、ペプチド抗原を基盤にした免疫治療の持続的な研究成果が望まれている。しかし、これらの抗原を応用した癌ワクチン治療法を臨床レベルで具現化するには、まだまだ多くの課題が残されている。

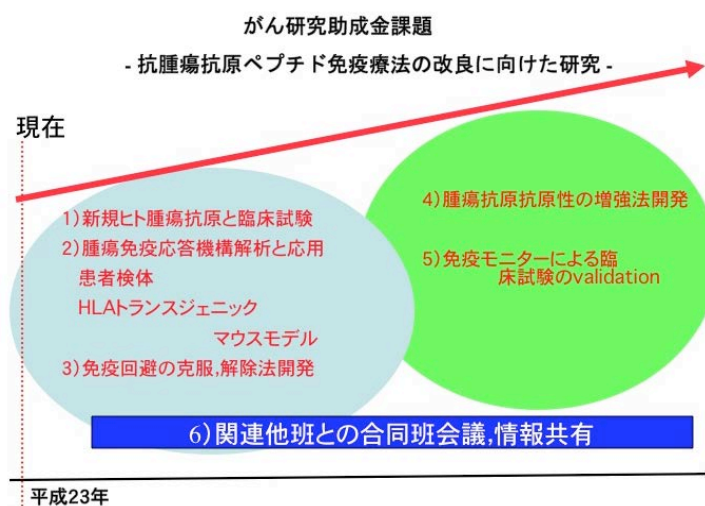
がん研究助成による研究では数年来、本課題名で継続的な研究がなされ、多くの成果をあげてきている。今回の研究ではこれらをさらに様々な側面で発展させ、1日も早い癌ワクチンの日常臨床レベルでの実用化をはかろうとしたものである。

本研究では、T細胞が認識するすぐれた新規ヒト腫瘍抗原の持続的同定と癌患者の生体内免疫応答機構の解析、および臨床検体を用いた免疫モニタリング法の確立とvalidation、およびHLAトランスジェニックマウス等での研究によるより先端的なヒト癌免疫療法の開発・改良を目指した。本研究の主な課題は以下の6点である。

1. 癌幹細胞腫瘍抗原など、新規腫瘍抗原とT細胞エピトープの同定、臨床試験
2. 抗腫瘍免疫応答の解明
3. 免疫回避機構の解明と克服法の開発
4. 腫瘍抗原抗原性の増強法開発（新規アジュバント、ペプチド抗原性エンハンサー開発）
5. 臨床試験の実施と免疫モニターによる科学的評価、validation
6. 本班は癌ペプチドを生体としたヒト免疫応答研究班である。関連する班との合同班会議等を開催するなど効率の高い研究を進めた。

本研究に用いる検体は研究趣旨を十分に説明し文書で同意を得た上で提供される。すでに各研究施設の倫理委員会の承認を得ている。臨床試験の実施においても、厚生労働省の「臨床研究の倫理指針」に準じて、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

(流れ図)



### 研究経費

年度	
平成21年度	11,750 千円
平成22年度	11,660 千円
平成23年度	10,494 千円

## 研究班の組織

佐藤 昇志	札幌医科大学・医学部・教授	抗腫瘍抗原ペプチド免疫療法の改良に向けた研究
影山 慎一	三重大学大学院・医学系研究科・准教授	抗腫瘍抗原ペプチドの臨床への導入に関する研究
河上 裕	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門・教授	抗腫瘍抗原に対する免疫制御法の開発
安川 正貴	愛媛大学大学院医学系研究科・教授	造血器腫瘍に対するがんペプチドワクチン療法の開発
岡 芳弘	大阪大学大学院医学系研究科・講師	WT1ペプチドを用いた癌免疫治療法の構築とその改良に関する研究
中面 哲也	国立がん研究センター東病院臨床開発センター がん治療開発部 機能再生室・機能再生室長	ペプチドワクチン療法の効果増強を目指した研究

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間（H21年度～H23年度現在）の目的と到達目標及び実績要点：

### 【目的と到達目標】

がん免疫治療研究では近年、種々の腫瘍で明らかに免疫学的腫瘍排除が起こることが示されており、ペプチド抗原を基盤にした免疫治療の持続的な研究成果が望まれている。しかし、これらの抗原を応用した癌ワクチン治療法を臨床レベルで具現化するには、まだまだ多くの課題が残されている。本がん研究助成による研究では数年来から継続的な研究がなされ、多くの成果をあげてきている。本研究はこれらをさらに様々な側面で発展させ、1日も早い癌ワクチンの日常臨床レベルでの実用化をはかろうとした。

本研究では、T細胞が認識するすぐれた新規ヒト腫瘍抗原の同定と癌患者の生体内免疫動態の解析、および臨床検体を用いた免疫モニタリング法の確立とvalidation、およびHLAトランスジェニックマウス等での研究によるヒト癌免疫療法のより先端的な開発・改良を目指した。

具体的には、

- 1) 癌幹細胞腫瘍抗原など、新規ヒト腫瘍抗原の同定、臨床試験
  - 2) マウス腫瘍モデルおよび患者さんにおける抗腫瘍免疫応答の解明と臨床効果との validation
  - 3) 免疫回避機構の解明と克服法の開発
  - 4) 腫瘍抗原抗原性の増強法開発の改良・開発
  - 5) 多施設共同の臨床試験の実施と評価、免疫モニタリング標準化
- を基本課題として、臨床試験と基礎研究を相互に進めるTranslational Research (TR)を行った。

ここでは、わが国で先端的にこの方面の研究を行っている各研究者がそれぞれ異なる癌種、方法論を用いて、しかし、免疫学的腫瘍拒絶という同一の目標に向かって先端的な基礎研究、および臨床試験を含めた統合的な研究を進めた。すでに我々はオリジナリティ高い先駆的な臨床試験を進めているが、免疫療法の開発においては、特にワクチネーションプロトコルや免疫モニタリング法など、方法論の共有、標準化が必要である。これらについては班会議等により効率的な研究推進を行うこととした。

## 【実績要点】

以上の目的と到達目標のもと研究を遂行した。その結果、T細胞が認識するすぐれた新規ヒト腫瘍抗原の同定に成功した。特に世界で初めていわゆるヒト癌幹細胞 cancer stem cell / 癌起始細胞 cancer initiating cell (CSC/CIC) に発現する癌抗原の同定にほぼ成功した。免疫原性についても *in vitro*, *in vivo* で確認出来、近々に大腸癌等で臨床試験を開始出来るところまで到達出来たことは特筆すべき、と考える。また、癌ワクチン臨床試験のさらなる遂行も survivin2B, MAGE A-4, WT-1, Aurora-A, GPC3 の癌ペプチドワクチンでなされた。これらで患者生体内免疫動態の解析、および臨床試験検体を用いた免疫モニタリング法の確立と validation (免疫応答と臨床効果との相関性の有無) も進み、末梢リンパ球を用いた CTL トレースと臨床効果がほぼ相関することが認められた。さらに、免疫逃避でもおおきな研究の進展があった。HLA トランスジェニックマウス等での研究によるヒト癌免疫療法のより先端的・効果的な開発・改良を目指す研究でも前進を見た。年2回の班会議で情報交換を密にし、お互いの研究システムの改良等に有効に活かすことが出来た。

## 研究方法

各研究者が各種癌(消化器癌、肺癌、乳癌、泌尿器癌、婦人科癌、造血器腫瘍、骨肉腫、口腔癌など)について、以下の6項目を検討した。

### 平成23年度の主要研究

1. 新規腫瘍抗原とT細胞エピトープの同定：様々な方法を用いて新規癌抗原の持続的同定を行う。In vitro T細胞誘導法やHLAトランスジェニックマウスを用いて、CD8+およびCD4+T細胞が認識するエピトープを同定する。癌幹細胞、癌起始細胞に発現するヒト癌抗原研究をさらに大きくおし進める。またこれらの抗原を用いた臨床試験を実施する。(佐藤班主任、河上班員、影山班員、岡班員、中面班員 担当)
2. 抗腫瘍免疫応答の解明：上記腫瘍抗原に対する免疫応答機構を解明する。また、HLAトランスジェニックマウス腫瘍モデルや、免疫不全マウスを用いたヒト腫瘍免疫の解析も進める。(河上班員、岡班員、中面班員 担当)
3. 免疫回避機構の解明と克服法の開発：ヒト癌細胞からの免疫抑制分子や免疫抑制性の制御性T細胞の解析、あるいはHLAなど提示分子の発現解析とその制御法の開発を臨床検体とマウス腫瘍モデルとを用いて進める。(佐藤班主任、河上班員、安川班員 担当)
4. 免疫増強法の改良：樹状細胞や熱ショック蛋白などを用いた免疫法や、腫瘍抗原認識T細胞受容体遺伝子導入細胞を用いた養子免疫療法などの免疫制御法の開発改良を行う。(佐藤班主任、影山班員、河上班員 担当)
5. 臨床試験の実施と免疫モニターによる科学的評価：上記腫瘍抗原の免疫療法や同種骨髄移植、樹状細胞免疫などの実施と評価を行う。具体的には、安全性、免疫誘導効果 (Elispot, HLAマルチマー、抗体産生など)、抗腫瘍効果 (画像診断、腫瘍マーカー、免疫組織化学など) を評価し、同定腫瘍抗原を用いた免疫モニターを行い、癌患者における生体内免疫動態を解析することにより、免疫療法の問題点を明確にし、基礎研究成果を介した臨床試験の改良を試みる。(佐藤班主任、影山班員、安川班員、岡班員、中面班員 担当)
6. 本班は癌ペプチドを生体としたヒト免疫応答研究班である。場合により合同班会議等を開催するなど効率の高い研究を進める。

## 研究成果と考察

### 全期間 (H21 年度～H23 年度)

本研究では、T細胞が認識するすぐれた新規ヒト腫瘍抗原の同定と癌患者の生体内免疫動態の解析、および臨床試験検体を用いた免疫モニタリング法の確立と validation (免疫応答と臨床効果との相関性の有無)、およびHLAトランスジェニックマウス等での研究によるヒト癌免疫療法のより先端的・効果的な開発・改良を目指した。サブテーマ別に具体的に各班員の研究成果を下記に記す。

#### 1) 癌幹細胞腫瘍抗原など、新規ヒト腫瘍抗原の同定、臨床試験

佐藤らは、ヒト癌幹細胞 cancer stem cell / 癌起始細胞 cancer initiating cell (CSC/CIC) に発現する癌抗原の同定と CSC/CIC 癌ワクチン開発を目的として、CSC/CIC 癌抗原の更なる解析を進めた。Side population法に加え、ALDH1を指標にした CSC/CIC 分離法も利用し、そのような抗原として数十の分子が同定した。これらのうち発現が正常幹細胞に発現を認めない、極めて腫瘍限局性のすぐれた分子として特徴づけられた3分子につき詳細な解析を行った。これらはいずれもいわゆる cancer-testis (CT) 抗原であった。すなわち 1) SMCP (sperm mitochondrial cystein-rich protein), 2) DNAJB8 (DnaJ homolog, member 8)、3) Or7c1 (olfactory receptor family 7 subfamily C member 1) と命名された分子であり、造腫瘍性等の特徴の解析を行った。いずれも高発現細胞が NOD/SCCD マウスで高い造腫瘍性を示した。一方、siRNAにより低発現細胞を得、その造腫瘍性をみると特に SMCP は著しい造腫瘍性の低

下を示した。またSMCPは腫瘍細胞の浸潤性にも関与することが示唆された。DnaJB8はHSP (heart shock protein) 40ファミリーに属する分子であり、in vivoの免疫原性についても検討し、マウス腎細胞癌のモデル系ではDNAJB8をDNAワクチン化し投与すると、CSC/CICにも同様に発現するconventionalな腫瘍抗原に比しDNAJB8は明らかに高い免疫原性、ワクチン治療効果を示した。このことはCSC/CIC腫瘍抗原が癌免疫治療において具体的優位性をもつ初めての証左を意味すると思われる。Or7c1については、この抗原特異的HLA-A24拘束性CTLクローンが樹立され、しかもこのクローンがCSC/CIC細胞を非CSC/CIC細胞より高い感受性を持って傷害することを確認し、さらにCTLクローンのadoptive transferにより高い抗腫瘍効果をみせた。すなわちヒトでもこれらのCSC/CIC抗原は大きな期待を持てることを意味した。Or7c1については、HAL-A24拘束性抗原ペプチド配列も決定されつつあり、近々に臨床試験を行うところである。

影山は、MAGE-A4の臨床試験を三重大学および関連施設において食道癌等で行った。免疫反応解析例7例において、MAGE-A4に対する抗体反応がワクチン投与前2例にみられた。ワクチン投与に伴い、陰性5例中2例で抗体が陽性化した。同時に解析したNY-ESO-1抗原に対する反応では3例が抗体陽性であった。またMAGE-A4抗原陽性例では、NY-ESO-1抗原に対する抗体反応が誘導され、CHP-MAGE-A4がんワクチン投与により、免疫反応の抗原拡大が引き起こされる可能性が示された。

岡は、卵巣癌などの産婦人科領域悪性腫瘍に対するWT1ペプチドワクチンの有用性を示唆する結果を得た。AMLに対するWT1mRNAを用いた樹状細胞療法の結果により、WT1の癌抗原としての優位性を再確認した。Imatinib併用(CML)、また、BCG-CWS併用(メラノーマ)などWT1ペプチドワクチンと他剤との併用は有望な癌治療法である可能性を示した。造血幹細胞移植後にWT1ペプチドワクチンを加えることにより難治性造血器腫瘍の再発率を低下させる可能性を示した。微小残存腫瘍の状態のAML症例にWT1ペプチドワクチンを長期投与することにより治療に導きうる可能性を示した。これらの臨床試験の結果は、WT1ペプチドワクチンの臨床的有用性を裏付けるものであると考えられた。

安川は、新規白血病関連抗原として、Aurora-A kinaseを同定した。Aurora-A kinase特異的CTLは、白血病幹細胞分画とされているCD34+CD38-白血病細胞をHLA拘束性に強く傷害したが、正常造血幹細胞分化・増殖には影響を与えなかった。Aurora-A kinase特異的TCR遺伝子導入人工CTLも同様に、抗白血病効果を示した。また、白血病標的抗原の有望な候補と考えられているWT1特異的人工CTLもCD34+CD38-白血病細胞をHLA拘束性に強く傷害したが、正常造血幹細胞分化・増殖には影響を与えなかった。これらの結果から、Aurora-A kinaseとWT1は白血病幹細胞を標的とした安全で効果的な免疫療法の標的抗原である事が明らかとなった。

中面は、1) 進行HCC患者を対象にした臨床第I相試験を完了し、安全性と有用性を示した。2) ペプチドワクチンの臨床試験の患者から採取した末梢血リンパ球を用いて、HLA-A2、A24それぞれのGPC3ペプチド特異的CTLクローンを樹立した。これらのCTLクローンは、肝細胞がん細胞株を含む様々ながん細胞株に対してGPC3ペプチド特異的な細胞傷害性を示した。3) ペプチド腫瘍内注入は抗原特異的免疫療法の効果を増強する治療オプションとなりうることを示した。

## 2) マウス腫瘍モデルおよび患者さんにおける抗腫瘍免疫応答の解明と臨床効果との validation

佐藤らは、IAP (inhibitor of apoptosis protein)のいくつかが腫瘍抗原としてすぐれていることを示し、特にサバイビン2Bは大腸癌、膵癌で臨床効果をみせることを示してきた。これらではCTL (細胞障害性Tリンパ球)のモニタリングに力を注いだ。次世代FACSによる高効率なシングルセルソーティングにより、HLA-A24拘束性サバイビン2B抗原ペプチド特異的CTLが確実に増加し、臨床効果との明らかな相関性が示された。ELISPOTと臨床効果との相関性も示され、末梢血液リンパ球CTLトレースは意義あるものと考えられた。

影山は、非臨床基礎データとしては、BALB/cマウスをCHP-MAGE-A4複合体で免疫し、脾臓中のCD8<sup>+</sup>T細胞を分離したのち、in vitroで再刺激した際の反応をELISPOT法で解析した。その結果、MAGE-A4ペプチドまたはMAGE-A4 mRNA導入細胞株での刺激に対して、CD8<sup>+</sup>T細胞からの特異的なIFN $\gamma$ の産生が観察された。さらに免疫マウス血清には、MAGE-A4蛋白に対する特異的なIgG抗体の出現が確認された。抗腫瘍活性については、免疫したマウスにMAGE-A4遺伝子導入CT26細胞を皮下移植すると、腫瘍が拒絶された。

岡は、WT1に対する免疫反応は肺癌の進展抑制において重要な働きをしている可能性 (WT1抗体の存在は肺癌の予後良好性に関連)、WT1特異的CTLのTCRのファミリーにはpreferentialに用いられているものがあること、WT1特異的ヘルパーTリンパ球も抗腫瘍免疫反応の誘起に重要であること、骨髄は癌免疫においてリンパ節様の重要な働きをしていること、などを示し、癌免疫メカニズムへの考察を行った。これらの基礎研究を続行することは、癌抗原特異的免疫応答のさらなる解明につながり、さらにはより効果的な癌免疫療法の開発に役立つと考えられた。

## 3) 免疫回避機構の解明と克服法の開発

佐藤は、すでにこの課題については研究成果を得ている。すなわち病理パラフィン切片で染色可能な世界で最初の抗HLA

class I単クローン抗体EMR8-5の開発に成功し、沢山の新知見を得た。特に、乳癌と前立腺癌でHLA重鎖の発現率が20%以下と驚くべき結果を得たが、乳癌で詳しい解析を行なったところ、興味あることにB2M遺伝子のエピジェネティック制御であることが判明し、ヒストン脱アセチル化とほぼ100%相関を示した。ストン脱アセチル化阻害剤として知られるバルプロ酸投与でHLA class Iの発現回復し、現在、survivin2Bがんペプチドワクチンとバルプロ酸の併用療法を乳癌で施行中である。

また、河上は担がん生体の免疫抑制機構の一つとして、癌細胞の癌遺伝子異常に起因するシグナル分子・転写因子異常が、免疫抑制性サイトカインや免疫抑制性細胞に誘導などの免疫抑制カスケードを作動させて、担がん生体における免疫抑制環境を構築することを明らかにした。これらのシグナル阻害剤の投与は、がん細胞に作用するだけでなく、各種免疫細胞にも作用することにより、総合的に担がん生体における免疫抑制病態を改善できる可能性を示した。また、免疫抑制性サイトカインは患者血液中での増加が示され、血液バイオマーカーとなる可能性があることが示された。したがって、適切な癌遺伝子やシグナルの阻害剤の併用により、腫瘍抗原を用いた免疫療法の効果を増強できる可能性が示された。

#### 4) 腫瘍抗原抗原性の増強法開発の改良・開発

癌抗原ペプチドを用いたワクチン療法には、安全でかつ抗原提示細胞に効率よくワクチンを送達可能な免疫賦活剤との組み合わせが必須である。この目的で細胞質に存在する熱ショック蛋白質 HSP90 および小胞体に存在する新規 HSP である Oxygen regulated protein 150 (ORP150) と抗原ペプチドとの複合体による cross-presentation を介する CTL の誘導機構と治療への応用について検討した。その結果、HSP90 あるいは ORP150-抗原ペプチド複合体は効率よく cross-presentation 経路に入り、in vitro で抗原特異的な細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導できることが明らかとなった。また HSP90-CpG 複合体をマウスに投与すると、CpG 単独と比較して、多量の IFN- $\alpha$  を産生誘導した。樹状細胞に取り込まれた HSP90 あるいは ORP150-抗原ペプチド複合体の局在を共焦点レーザー顕微鏡で観察すると、Rab5<sup>+</sup>, EEA-1<sup>+</sup> の early endosome、すなわち static endosome と Rab11<sup>+</sup> の recycling endosome にのみ存在することを確認した。このように CTL を誘導可能な効率の良いクロスプレゼンテーションは、HSP-抗原ペプチド複合体が static endosome に誘導されることが重要であることが明らかとなった。

さらにこのような複合体は in vivo の腫瘍拒絶モデルでも効率よく働くことが確認された。ヒト化マウスのひとつといえる HLA-A24 トランスジェニックマウスでヒト癌抗原ペプチドである survivin2B と HSP90、ORP150 の複合体を癌ワクチンとして投与すると、いずれも著明な腫瘍拒絶をみせた。また、ヒト癌患者のリンパ球や樹状細胞を用いた実験で多くの患者でこれら HSP により抗原ペプチドのクロス提示が高い効率で強化されることも確認された。すなわち survivin2B ペプチド投与下の大腸癌患者あるいは膵癌の複数患者から末梢血 T リンパ球と樹状細胞を分離し、HSP90-survivin2B ペプチド特異的 CTL の in vitro 誘導を検討した。その結果、テトラマー法でも ELISPOT 法でもこの複合体により survivin2B ペプチド特異的 CTL 数が 3~5 倍に増えることが認められ、ペプチド単体より明らかな CTL 応答性の増強が確認された。このことは現在世界中で開発されているヒト癌抗原ペプチドの抗原性エンハンサーとして HSP が広い有用性をもつことを意味した。本研究により HSP のなかでも特に HSP90、ORP150 がヒト癌抗原ペプチドの免疫原性を大きく高めることが明らかにされた。

現在世界的に開発が行われているヒト癌ワクチンを使用した免疫治療や癌予防の前進にひとつの大きな道筋を与えるものと考えられた。我々のこのような研究は 2011 年に入り J. Immunol. 等に相ついでその号のトップ論文として紹介されたことから研究の先端性、先進が示されているところと考える。

#### 5) 多施設共同の臨床試験の実施と評価、免疫モニタリング標準化。

ここでは、わが国で先端的にこの方面の研究を行っている各研究者がそれぞれ異なる癌種、方法論を用いて、しかし、免疫学的腫瘍拒絶という同一の目標に向かって先端的な基礎研究、および臨床試験を含めた統合的な研究を進めた。すでに我々はオリジナリティ高い先駆的な臨床試験を進めてきていたが、免疫療法の開発においては、特にワクチネーションプロトコルや免疫モニタリング法など、方法論の共有、標準化が必要である。これらについては年 2 回の班会議等により効率的な研究推進を行った。

その結果、各施設での臨床試験に用いている癌ペプチド抗原が異なるため厳密な比較は困難であるが、臨床効果と免疫応答 (特に CTL 応答) は相関性の高いものであることが認められてきている。すなわち、末梢リンパ球中の癌ペプチドワクチン特異的 CTL はテトラマー、マルチマーおよび ELISPOT とも、その前駆細胞数や活性化の指標が CT 画像、腫瘍マーカーなどの臨床効果指標と相関すると考えられた。これらは、今後投与プロトコルの拡大にあわせ更に検証することが大切であるし、また CSC/CIC 抗原の臨床試験などでも確認すべき極めて本質的に重要な課題である。

#### 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

#### 佐藤昇志

1. Nishizawa, S., Mori, T., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Takahashi, A., Kanaseki, T., Nakazawa, E., Asanuma, H., Sokolovskaya, A., Morita, R., Yamada, R., Fujii, R., Kondo, T., Hasegawa, T., Hara,

1. I. and Sato, N. Heat shock protein 40 family, DNAJB8 is expressed in renal cancer stem-like cell, controls the tumor-initiating ability and can be a potent target of immunotherapy. *Cancer Res*, in press
2. Ara, S., Kikuchi, T., Matsumiya, H., Kojima, T., Kubo, T., Ye, R., Sato, A., Kon, S., Honma, T., Asakura, K., Hasegawa, T., Himi, T., Sato, N., Ichimiya, S. Sorting Nexin 5 of a New Diagnostic Marker of Papillary Thyroid Carcinoma Regulates Caspase-2 *Cancer Sci.*, 2012, April, 5, issue
3. Matsuzaki, J., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Kamiguchi, K., Tamura, Y., Tsukahara, K., Kubo, T., Takahashi, A., Nakazawa, E., Saka, E., Yasuda, K., Takahashi, S. Sato, N. ECRG4 is a negative regulator of caspase-8-mediated apoptosis in human T-leukemia cells. *Carcinogenesis*, 2012 Mar 27 issue.
4. Mizuuchi M, Hirohashi Y, Torigoe T, Takafumi K, Yasuda K, Saito T, Sato N. Novel oligomannose liposome-DNA complex DNA vaccination efficiently evokes anti-HPV E6 and E7 CTL responses. *Exp Mol Pathol.*, [Epub ahead of print]., 2011 Oct 15.
5. Mori T, Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Tamura Y, Takahashi A, Kochin V, Fujii R, Toru K, Greene MI, Hara I, Sato N. Efficiency of G2/M-related tumor-associated antigen-targeting cancer immunotherapy depends on antigen expression in the cancer stem-like population. *Exp Mol Pathol.*, [Epub ahead of print], 2011 Oct 15.
6. Nakatsugawa, M., Takahashi, A., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Asanuma, H., Tamura, Y., Hasegawa, T., Takahashi, H., and Sato, N. SOX2 is expressed in stem-like cells of human lung adenocarcinoma and augments the tumor-initiating potential. *Lab Invest*, September 2011, in press.
7. Hirohashi, Y. and Sato, N. Tumor associated dendritic cells: molecular mechanisms to suppress anti-tumor immunity. *Immunotherapy*, 3:945-947, 2011.
8. Tamura Y, Hirohashi Y, Kutomi G, Nakanishi K, Kamiguchi K, Torigoe T, Sato N. Tumor-Produced Secreted Form of Binding of Immunoglobulin Protein Elicits Antigen-Specific Tumor Immunity. *J. Immunol.*, 186:4325-4330, 2011.
9. Oura, J., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Kutomi, G., Sahara, H., Torigoe, T., Himi, T., and Sato, N. Extracellular heat shock protein 90 plays a role in translocating chaperoned antigen from endosome to proteasome for generating antigenic peptide to be cross-presented by dendritic cells. *Int. Immunol*, 23:223-237, 2011.
10. Kano, M., Tsukahara, T., Emori, M., Murase, M., Torigoe, T., Kawaguchi, S., Wada, T., Yamashita, T., Sato, N. Autologous CTL response against cancer stem-like cells/cancer-initiating cells of bone malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Sci*, 102:1443-1137, 2011.
11. Kameshima, H., Tsuruma, T., Torigoe, T., Takahashi, A., Hirohashi, Y., Tamura, Y., Tsukahara, T., Ichimiya, S., Kanaseki, T., Iwayama, Y., Sato, N., Hirata, K. Immunogenic enhancement and clinical effect by type-I interferon of anti-apoptotic protein, survivin-derived peptide vaccine, in advanced colorectal cancer patients. *Cancer Sci.*, 102:1181-1187, 2011.
12. Nakatsugawa M, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, Kiriyama K, Tamura Y, Sato E, Takahashi H, Sato N. Comparison of speedy PCR-ssp method and serological typing of hla-a24 for Japanese cancer patients. *J Immunoassay Immunochem.*, 32:93-102, 2011.
13. Morita, R., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Takahashi, A., Saka, E., Asanuma, H., Suzuki, H., Tamura, H., Nakazawa, E., Ito-Inoda, S., Hashino, S., Hasegawa, T., Tokino, T., Toyota, M., Asaka, M. and Sato, N. DNA methyltransferase 1 is essential for maintenance of human colon cancer stem-like cells. *Am J. Pathol*, 2011, in press.
14. Inoda, S., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Takahashi, A., Morita, R., Nakatsugawa, M., Nishizawa, S., Tamura, Y., Tsuruma, T., Terui, T., Ishitani, K., Hirata, K. and Sato, N. Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells. *Am. J. Pathol*, 178:1805-1813, 2011.
15. Miyazaki A, Kobayashi J, Torigoe T, Hirohashi Y, Yamamoto T, Yamaguchi A, Asanuma H, Takahashi A, Michifuri Y, Nakamori K, Nagai I, Sato N, Hiratsuka H. Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer. *Cancer Sci.*, 102:324-329, 2011.
16. Inoda S, Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Asanuma H, Nakazawa E, Nakatsugawa M, Tamura Y, Kamiguchi K, Tsuruma T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Wang Q, Greene MI, Hasegawa T, Hirata K, Asaka M, Sato N. The feasibility of Cep55/c10orf3 derived peptide vaccine therapy for colorectal carcinoma. *Exp. Mol. Pathol*, 90:55-60, 2011.
17. Nagashima, T., Ichimiya, S., Kikuchi, T., Saito, Y., Matsumiya, H., Ara, S., Koshiba, S., Zhang, J., Hatate, S., Tonooka, A., Kubo, T., Hirose, B., Shirasaki, H., Izumi, T., Takami, T., Himi, T. and Sato, N. Arachidonate 5-lipoxygenase establishes adaptive humoral immunity by controlling primary B cells and their cognate T cell help. *Am. J. Pathol*, 171:222-232, 2011.
18. Tanaka, T., Kitamura, H., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Masumori, N., Sato, N. and Tsukamoto, T. Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 137:789-794, 2011.
19. Okuya, K., Tamura, Y., Saito, K., Kutomi, G., Torigoe, T., Hirata, K., Sato, N. Spatiotemporal regulation of heat shock protein 90-chaperoned self-DNA and CpG-oligodeoxynucleotide for type I IFN induction via targeting to static early endosome. *J. Immunol*, 184:7092-7099 2010.
20. Sato A, Tamura Y, Sato N, Yamashita T, Takada T, Sato M, Osai Y, Okura M, Ono I, Ito A, Honda H,

- Wakamatsu K, Ito S, Jimbow K. Melanoma-targeted chemo-thermo-immuno(CTI)-therapy using N-propionyl-4-S-cysteaminyphenol- magnetite nanoparticles elicits CTL response via heat shock protein-peptide complex release. *Cancer Sci.*, 101:1939-1946, 2010.
21. Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Takahashi, A., Morita, R., Nishizawa, S., Tamura, Y., Suzuki, H., Yoyota, M., Sato, N. Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells. *Immunotherapy*, 2:201-211. 2010.
  22. Ohno, K., Nishimori, H., Yasoshima, T., Kamiguchi, K., Hata, F., Fukui, R., Okuya, K., Kimura, Y., Denno, R., Kon, S., Uede, T., Sato, N. Hirata, K. Inhibition of osteopontin reduces liver metastasis of human pancreatic cancer xenografts injected into the spleen in a mouse model. *Surg. Today*, 40:347-356, 2010.
  23. Murase, M., Kano, M., Tsukahara, T., Takahashi, A., Torigoe, T., Kawaguchi, S., Kimura, S., Wada, T., Uchihashi, Y., Kondo, T., Yamashita, T. and Sato N. Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas. *Brit. J. Cancer*, 101:1425-1432 2009.
  24. Kutomi, G., Tamura, Y., Okuya, K., Hirohashi, Y., Kamiguchi, K., Saito, K., Torigoe, T., Ogawa, S., Hirata, K. and Sato, N. Targeting to static endosome is required for efficient cross-presentation of endoplasmic reticulum-resident oxygen regulated protein 150 (ORP150)-peptide complexes. *J. Immunol*, 183:5861-5869, 2009.
  25. Torigoe, T., Tamura, Y., Sato, N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation. *Int. J. Hyperthermia*, 25:610-616 2009.
  26. Honma, I., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Kitamura, H., Sato, E., Masumori, N., Tamura, Y., Tsukamoto, T., Sato, N. Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in prostate cancer. *J. Transl. Med.*, 7:103-110 2009.
  27. Takada, T., Yamashita, T., Sato, M., Sato, A., Ono, I., Tamura, Y., Sato, N.m, Miyamoto, A, Ito, A., Honda, H., Wakamatsu, K., Oto, S., Jimbow, K., Growth inhibition of re-challenge B16 melanoma transplant by conjugates of melanogenesis substrate and magnetite nanoparticles as the basis for developing melanoma-targeted chemo-thermo-immunotherapy. *J. Biomed. Biothechnol*, 2009:457936 2009.
  28. Hirohashi, Y., Torigoe, T., Hirai, I., Tamura, Y., Nakatsugawa, M., Inoue, Y., Kanaseki, T., Kamiguchi, K., Ikeda, H., Sasaki, A., Yamanaka, N. and Sato, N. Establishment of shared antigen reactive cytotoxic T lymphocytes using co-stimulatory molecule introduced autologous cancer cells. *Exp. Mol. Pathol*, 88(1):128-32 2009.
  29. Sato, M., Yamashita, T., Ohkura, M., Osai, Y., Sato, A., Takada, T., Matsusaka, H., Ono, I., Tamura, Y., Sato, N., Sasaki, Y., Ito, A., Honda, H., Wakamatsu, K., Ito, S. and Jimbow, K. N-propionyl-cysteaminyphenol-magnetite conjugate (NPrCAP/M) is a nanoparticle for the targeted growth suppression of melanoma cells. *J. Invest. Dermatol*, 129:2233-2241 2009.
  30. Homma, I., Kitamura, H., Torigoe, T., Tanaka, T., Sato, E., Hirohashi, Y., Masumori, N., Sato, N. and Tsukamoto, T. Human leukocyte antigen class I down-regulation in muscle-invasive bladder cancer: Its association with clinical characteristics and survival after cystectomy. *Cancer Sci*, 100:2331-2334, 2009.
  31. Nakatsugawa, M.m Hirohashi, Y., Torigoe, T., Asanuma, H., Takahashi, A., Inosa, S., Kiriya, K., Nakazawa, E., Harada, K., Takasi, H., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Shijubo, N., Honda, R., Nomura, N., Hasegawa, T., Takahashi, H. and Sato, N. A novel spliced form of a lens protein as a novel lung cancer antigen, Lengsin splicing variant 4. *Cancer Sci*, 100:1485-1493, 2009.
  32. Tsukahara, T., Kawaguchi, S., Torigoe, T., Takahashi, A., Murase, M., Kano, M., Wada, T., Kaya, M., Nagoya, S., Yamashita, T. and Sato, N. HLA-A\*0201-restricted CTL epitope of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor. *J. Transl. Med.*, 7:44-51, 2009.
  33. Sato, N., Hirohashi, Y., Tsukahara, T., Kikuchi, T., Sahara, H., Kamiguchi, K., Ichimiya, S., Tamura, H. and Torigoe, T. Molecular pathologic approaches to human tumor immunology. *Pathol. Int*, 59:205-217, 2009.
  34. Sugawara, A., Torigoe, T., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Nemoto, K., Oguro, H., Sato, N. : Polyamine compound deoxyspergualin inhibits heat shock protein-induced activation of immature dendritic cells. *Cell Stress Chaperone*, 14:133-139. 2009.
  35. Hirohashi, Y., Torigoe, T., Inoda, S., Kobayashi, J., Nakatsugawa, M., Mori, T., Hara, I. and Sato, N. The functioning antigens; beyond just as the immunologic targets. *Cancer Sci*, 100:798-806, 2009.
  36. Inoda, S., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Nakatsugawa, M., Kiriya, K., Harada, K., Takasu, H., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Asanuma, H., Tsuruma, T., Terui, T., Ishitani, K., Ohmura, T., Hasegawa, T., Hirata, K. and Sato, N. Cep55/c10orf3, a tumor antigen derived from a centrosome residing protein in breast carcinoma. *J. Immunother.*, 32:474-485, 2009.
  37. Honma, I., Kitamura, H., Torigoe, A. Takahashi, T., Tanaka, T., Sato, E., Hirohashi, Y., Masumori, N., Tsukamoto, T., Sato, N. Phase I clinical study of anti-apoptosis protein survivin-derived peptide vaccination for patients with advanced or recurrent urothelial cancer. *Cancer Immunol. Immunother*, 58:1801-1807, 2009.
  38. Tonooka, A., Kubo, T., Ichimiya, S., Tamura, Y., Ilmarinen, T., Ulmanen, I., Kimura, S., Yokoyama, S., Takano, Y., Kikuchi, T. and Sato, N. Wild-type AIRE cooperates with p63 in HLA class II expression of medullary thymic stroma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379:765-770, 2009.
  39. Kobayashi, J., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Tamura, Y., Kamiguchi, K., Miyazaki, A., Yamaguchi, A., Yamamoto, T.,

- Hariu, H., Hiratsuka, H. and Sato, N. : Clonal diversity of cytotoxic T lymphocytes that recognize autologous oral squamous cell carcinoma. *Hum Immuno*, 70:89-95, 2009.
40. Kobayashi, J., Torigoe, T., Hirohashi, Y., Idenoue, S., Miyazaki, A., Yamaguchi, A., Hiratsuka, H. and Sato, N. Comparative study on the immunogenicity between an HLA-A24-restricted cytotoxic T-cell epitope derived from surviving and that from its splice variant surviving-2B in oral cancer patients. *J. Transl. Med*, 7:1-11 2009.
41. Yamano, K., Goto, A., Miyoshi, M., Furuya, K., Sawada, Y., Sato, N. Diagnosis of alveolar echinococcosis using immunoblotting with pleural low molecular weight antigens. *J. Helminthol*, 83:57-61, 2009.
42. Tsukahara, T., Kimura, S., Ichimiya, S., Torigoe, T., Kawaguchi, S., Wada, T., Yamashita, T., Sato, N. : Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma. *Cancer Sci.*, 100:47-53, 2009.
43. Matsumoto, Y., Fujita, T., Hirai, I., Sahara, H., Torigoe, T., Ezoe, K., Saito, Y., Cruikshank, W. W., Yotsuyanagi, T. and Sato, N. Immunosuppressive effect on T cell activation by interleukin-16 and interleukin 10 cDNA-double-transfected human squamous cell line. *Burns*, 35:383-389, 2009.

#### 影山慎一

1. Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, Nagai T, Kishimoto Y, Okada M, Takahashi M, Handa H, Takeuchi J, Kageyama S, Asou N, Yagasaki F, Maeda Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. *Int J Hematol*. 91:276-283, 2010
2. Aoki M, Ueda S, Nishikawa H, Kitano S, Hirayama M, Ikeda H, Toyoda H, Tanaka K, Kanai M, Takabayashi A, Imai H, Shiraiishi T, Sato E, Wada H, Nakayama E, Takei Y, Katayama N, Shiku H, Kageyama S. Antibody responses against NY-ESO-1 and HER2 antigens in patients vaccinated with combinations of cholesteryl pullulan (CHP)-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with OK-432. *Vaccine*. 27:6854-6861, 2009

#### 河上裕

1. Kido K, Sumimoto H, Asada S, Okada S, Yaguchi T, Kawamura N, Miyagishi M, Saida M, Kawakami Y. Simultaneous suppression of MITF and BRAFV600E enhanced inhibition of melanoma cell proliferation. *Cancer Sci*. 100(10):1863-1869, 2009
2. Ueda R, Ohkusu-Tsukada K, Fusaki N, Soeda A, Kawase T, Kawakami Y, Toda M. Identification of HLA-A2- and A24-restricted T-cell epitopes derived from SOX6 expressed in glioma stem cells for immunotherapy. *Int J Cancer*. 126(4):919-929, 2010
3. Tsukamoto N, Okada S, Onami Y, Sasaki Y, Umezawa K, Kawakami Y. Impairment of pDC for IFN production by the ligand for immunoglobulin-like transcript 7 (ILT7) expressed on human cancer cells. *Clin Cancer Res*. 15(18):5733-5743, 2009
4. Goto Y, Koyanagi K, Narita N, Kawakami Y, Takata M, Uchiyama A, Nguyen L, Nguyen T, Morton DL, Hoon D. Aberrant Fatty Acid-Binding Protein 7 Gene Expression In Cutaneous Malignant Melanoma. *J Invest Dermatol*. 130(1):221-229, 2010
5. Sumimoto H, Kawakami Y. The RNA silencing technology applied by lentiviral vectors in oncology, in "Lentivirus Gene Engineering Protocols second edition" Humana Press. 614:187-99, 2010
6. Tahara H, Sato M, Thurin M, Wang E, Butterfield LH, Disis ML, Fox BA, Lee PP, Khleif SN, Wigginton JM, Ambs S, Akutsu Y, Chaussabel D, Doki Y, Eremin O, Fridman WH, Hirohashi Y, Imai K, Jacobson J, Jinushi M, Kanamoto A, Kashani-Sabet M, Kato K, Kawakami Y, Kirkwood JM, Kleen TO, Lehmann PV, Liotta L, Lotze MT, Maio M, Malyguine A, Masucci G, Matsubara H, Mayrand-Chung S, Nakamura K, Nishikawa H, Palucka AK, Petricoin EF, Pos Z, Ribas A, Rivoltini L, Sato N, Shiku H, Slingluff CL, Streicher H, Stronck DF, Takeuchi H, Toyota M, Wada H, Wu X, Wulfkuhle J, Yaguchi T, Zeskind B, Zhao Y, Zocca MB, Marincola FM. Emerging concepts in biomarker discovery; the US-Japan Workshop on Immunological Molecular Markers in Oncology. *J Transl Med*. 7:45, 2009
7. Fukaya R, Ohta S, Yamaguchi M, Fujii H, Kawakami Y, Kawase T, Toda M. Isolation of cancer stem-like cells from a side population of a human glioblastoma cell line, SK-MG-1. *Cancer Letters*. 291(2):150-157, 2010
8. Ohkusu-Tsukada K, Toda M, Udono H, Kawakami Y, Takahashi K. Targeted inhibition of IL-10-secreting CD25 Treg via p38 MAPK suppression in cancer immunotherapy. *Eur. J. Immunol*. 40(4):1011-1021, 2010
9. Baba T, Sato-Matsushita M, Kanamoto A, Itoh A, Oyaizu N, Inoue Y, Kawakami Y, Tahara T. Phase I clinical trial of the vaccination for the patients with metastatic melanoma using gp100-derived epitope peptide restricted to HLA-A\*2402. *J Transl Med*. 8:84, 2010
10. Ohkusu-Tsukada K, Ohta S, Kawakami Y, Toda M. Adjuvant effects of formalin-inactivated HSV through activation of dendritic cells and inactivation of myeloid-derived suppressor cells in cancer immunotherapy. *Int J Cancer*. 128(1):119-131, 2011
11. Yaguchi T, Sumimoto H, Kudo-Saito C, Tsukamoto N, Ueda R, Iwata-Kajihara T, Nishio H, Kawamura N, Kawakami Y. The mechanisms of cancer immunoescape and development of overcoming strategies. *Int J*



Hematol. 93(3):294-300,2011

12. Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, atayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ. The AMPK-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration and clinical outcome of human melanoma. *PNAS*. 108(16):6597-602,2011
13. Tabuse M, Ohta S, Ohashi Y, Fukaya R, Misawa A, Yoshida K, Kawase T, Saya H, Thirant C, Hneiweiss H, Matsuzaki Y, Okano H, Kawakami Y, Toda M. Functional analysis of HOXD9 in human gliomas and glioma cancer stem cells. *Molecular Cancer*. 10(1):60,2011
14. Iwata-Kajihara T, Sumimoto H, Kawamura N, Ueda R, Takahashi T, Mizuguchi H, Miyagishi M, Takeda K, Kawakami Y. Enhanced Cancer Immunotherapy Using STAT3-Depleted Dendritic cells with High Th1-Inducing Ability and Resistance to Cancer Cell-Derived Inhibitory Factors. *J Immunol*. 187(1):27-36,2011
15. Lisa H. Butterfield, A. Karolina Palucka, Cedrik M. Britten, Madhav V. Dhodapkar, Leif Hansson, Sylvia Janetzki, Yutaka Kawakami, Thomas-Oliver Kleen, Peter P. Lee, Cristina Maccalli, Holden T. Maecker, Vernon C. Maino, Michele Maio, Anatoli Malyguine, Giuseppe Masucci, Graham Pawelec, Douglas M. Potter, Licia Rivoltini, Lupe G. Salazar, Dolores J. Schendel, Craig L. Slingluff, Jr., Wenru Song, David F. Stronck, Hideaki Tahara, Magdalena Thurin, Giorgio Trinchieri, Sjoerd H. van Der Burg, Theresa L. Whiteside, Jon M. Wigginton, Francesco Marincola, Samir Khleif, Bernard A. Fox, and Mary L. Disis. Recommendations from the iSBT-SITC/FDA/NCI Workshop on Immunotherapy Biomarkers. *Clin Cancer Res*. 17 (10) : 3064-76,2011
16. Takahashi S, Fusaki N, Ohta S, Iwahori Y, Izuka Y, Inagawa K, Kawakami Y, Yoshida K, Toda M. Downregulation of KIF23 suppresses glioma proliferation. *J Neuro-oncology in press*

#### 安川正貴

1. Ochi, T., Fujiwara, H., Suemori, K., Azuma, T., Yakushijin, Y., Hato, T., Kuzushima, K. and Yasukawa, M.: Aurora-A kinase: A novel target of cellular immunotherapy for leukemia. *Blood* 113:66-74, 2009.
2. Matsubara, E., Sakai, I., Yamanouchi, J., Fujiwara, H., Yakushijin, Y., Hato, T., Shigemoto, K. and Yasukawa, M.: The role of zinc finger protein 521/early hematopoietic zinc finger protein in erythroid cell differentiation. *J. Biol. Chem.* 284:3480-3487, 2009.
3. Yasukawa, M., Fujiwara, H., Ochi, T., Suemori, K., Narumi, H., Azuma, T. and Kuzushima, K.: Clinical efficacy of WT1 peptide vaccination in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am. J. Hematol.* 84:314-315, 2009.
4. Suemori, K., Fujiwara, H., Ochi, T., Azuma, T., Yamanouchi, J., Narumi, H., Yakushijin, Y., Hato, T. and Yasukawa, M.: Identification of a novel epitope derived from CML66 which is recognized by anti-leukaemia cytotoxic T lymphocytes. *Br. J. Haematol.* 146:115-118, 2009.
5. Okamoto, S, Mineno, J., Ikeda, H., Fujiwara, H., Yasukawa, M., Shiku, H. and Kato, I.: Improved expression and reactivity of transduced tumor-specific TCRs in human lymphocytes by specific silencing of endogenous TCR. *Cancer Res*. 69:9003-9011, 2009.
6. Shultz, L., Saito, Y., Najima, Y., Tanaka, S., Toshiki Ochi, T., Tomizawa, M., Doi, T., Sone, A., Suzuki, N., Fujiwara, H., Yasukawa, M. and Ishikawa, F.: Generation of functional human T cells with HLA-restricted immune responses in HLA-class I expressing NOD/SCID/IL2rg<sup>null</sup> humanized mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 13022-13027, 2010.
7. Yasukawa, M., Ochi, T. and Fujiwara, H.: Relapse of renal cell carcinoma with disappearance of HLA class I following hTERT peptide vaccination. *Ann. Oncol.* 21:2122-2124, 2010.
8. Nagai, K., Yamamoto, K., Fujiwara, H., An, J., Ochi, T., Suemori, K., Tauchi, H., Koh, K., Sato, M., Morimoto, A., Ishii, E. and Yasukawa, M.: Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 5:e14173, 2010.
9. Lei, J., Hasegawa, H., Matsumoto, T. and Yasukawa, M.: Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  agonists together with TGF- $\beta$  convert human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells into functional Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Immunol.* 185:7186-7198, 2010.
10. MacNamara, A., Rowan, A., Hilburn, S., Kadolsky, U., Fujiwara, H., Suemori, K., Yasukawa, M., Taylor, G., Bangham, C.R.M. and Asquith, B.: HLA class I binding of HBZ determines outcome in HTLV-1 infection. *PLoS Pathog.* 6: e1001117, 2010.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Hasegawa, H., Lei, J., Matsumoto, T., Onishi, S., Suemori, K. and Yasukawa, M.: Lysophosphatidylcholine enhances the suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- $\beta$  production. *Biochem Biophys Res Commun.* in press.

#### 岡芳弘

- Oji Y., Kitamura Y., Oka Y. (27人中 22番目) et al. WT1 IgG antibody for early detection of non-small cell lung cancer and as its prognostic factor. *International Journal of Cancer*; 125: 381-387, 2009.
- Oka Y. (11人中 1番目), Tsuboi A. et al. WT1 peptide vaccine as a paradigm for "cancer antigen-derived peptide"-based immunotherapy for malignancies: Successful induction of anti-cancer effect by vaccination with a single kind of WT1 peptide. (総説) *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*; 9: 787-797, 2009.
- Ohno S., Kyo S., Oka Y. (14人中 11番目) et al. Wilms' Tumor 1 (WT1) peptide immunotherapy for gynecological malignancy. *Anticancer Research*, 29: 4779-4784, 2009.
- Tanaka-Harada Y., Kawakami M., Oka Y. (16人中 3番目) et al. Biased usage of BV gene families of T cell receptors of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific CD8<sup>+</sup> T cells in patients with myeloid malignancies. *Cancer Science*, 101: 594-600, 2010.
- Murao A., Oka Y. (21人中 2番目) et al. High frequencies of less differentiated and more proliferative WT1-specific CD8<sup>+</sup> T cells in bone marrow (BM) in tumor-bearing patients: an important role of BM as a secondary lymphoid organ. *Cancer Science*, 101: 848-854, 2010.
- Hashii Y., Sato E., Oka Y. (6人中 4番目) et al. WT1 peptide vaccination for cancer in children and young adults. *Pediatric Blood & Cancer*; 55: 352-355, 2010.
- Fujiki F., Oka Y. (25人中 2番目) et al. A clear correlation between WT1-specific Th response and clinical response in WT1 CTL epitope vaccination. *Anticancer Research*, 30: 2247-2254, 2010.
- Van Tendeloo V.F., Van de Velde A., Oka Y. (21人中 19番目) et al. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 107: 13824-13829, 2010.
- Oji Y., Oka Y. (17人中 2番目) et al. WT1 vaccine induces reduction in minimal residual disease in an imatinib-treated CML patient. *European Journal of Hematology*; 85: 358-360, 2010.
- Hashii Y., Sato-Miyashita E., Oka Y. (12人中 10番目) et al. WT1 peptide vaccination following allogeneic stem cell transplantation in pediatric leukemic patients with high risk for relapse: successful maintenance of durable remission. *Leukemia*, in press.
- Tsuboi A., Oka Y. (13人中 2番目) et al. Long-term WT1 peptide vaccination for patients with minimal residual disease. *Leukemia*, in press.
- Nishioka M., Tanemura A., Oka Y. (10人中 7番目) et al. Vaccination with the WT-1 (Wilms' tumor gene-1) peptide and the BCG-CWS in melanoma: A case report. *European Journal of Dermatology*, in press.

#### 中面哲也

- Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Oncol.* 40(1):63-70, 2012 Jan
- 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, Lengsin. *Int. J. Oncol.* 39(4):1041-1049, 2011 Oct.
- 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.
- Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Tanaka Y, Hayashi S, Nakatsura T. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci.* 102(5):918-925, 2011 May.
- Tanaka Y, Nakasone H, Yamazaki R, Sato K, Sato M, Terasako K, Kimura S, Okuda S, Kako S, Oshima K, Tanihara A, Nishida J, Yoshikawa T, Nakatsura T, Sugiyama H, Kanda Y. Single-cell analysis of T-cell receptor repertoire of HTLV-1 Tax-specific cytotoxic T cells in allogeneic transplant recipients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Res.* 70(15):6181-6192, 2010 Aug.
- Yokomine K, Senju S, Nakatsura T, Irie A, Hayashida Y, Ikuta Y, Harao M, Imai K, Baba H, Iwase H, Nomori H, Takahashi K, Daigo Y, Tsunoda T, Nakamura Y, Sasaki Y, Nishimura Y. The forkhead box M1 transcription factor as a candidate of target for anti-cancer immunotherapy. *Int J Cancer.* 126(9):2153-2163, 2010 May.

7. Horie K, Tsuchihara M, Nakatsura T. Silencing of secreted protein acidic and rich in cysteine inhibits the growth of human melanoma cells with G<sub>1</sub> arrest induction. *Cancer Sci.* 101(4):913-919, 2010 Apr.
8. Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 100(8):1403-1407, 2009 Aug.
9. Hayashi E, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Oba N, Nishinakagawa S, Mizuguchi Y, Kojima T, Nomura K, Nakatsura T. Detection of glypican-3-specific CTLs in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Oncol. Rep.* 22:149-154, 2009 Jul.
10. Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver cancer. *Int. J. Oncol.* 34:649-656, 2009 Mar.
11. Ikuta Y\*, Hayashida Y\*, Hirata S, Irie A, Senju S, Kubo T, Nakatsura T, Monji M, Sasaki Y, Baba H, Nishimura Y. (\*These two authors contributed equally.) Identification of the H2-K<sup>d</sup>-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes of a tumor-associated antigen, SPARC, which can stimulate antitumor immunity without causing autoimmune disease in mice. *Cancer Sci.*100(1):132-137, 2009 Jan.

(学会発表)

#### 佐藤昇志

1. Toshihiko Torigoe, Hirohashi Yoshihiko, Yasuaki Tamura, Noriyuki Sato : Stress Response Genes Expressed in Cancer Stem Cells –potent molecular targets for cancer therapy-The 5<sup>th</sup> CCSI International Meeting, Quebec, Canada, August 21-25, 2011.
2. Sato, N : Progress of cancer immunotherapy. Immunotherapeutic clinical trial of surviving-based tumor antigens and manipulation of antigenicity enhancement by HSP90. Special Clinical Seminar. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
3. Sato, N, Hirohashi, Y, Tsukahara, T, Kanaseki, T, Ichimiya, S, Tamura, Y and Torigoe, T : Approaches to fundamental cancer immunotherapy. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa “Cancer and Host Response”14<sup>th</sup> International Congress on Immunology Satellite Symposium. KKR Hotel Kanazawa, Kanazawa, Japan, August 28 and 29, 2010.
4. Sato, N. : Markers of immune responses against tumor antigens expressed by human cancer-initiating cells. US-Japan workshop on immunological molecular markers in oncology, Hawaii, March 23-24, 2009.
5. Sato, N. : HSP as the chief pilot of immunity and aseptic inflammation. The 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine / The 4th Annual Meeting of the Biomedical Society for Stress Response, Sapporo, Oct 6-9, 2009.

#### 影山慎一

1. 影山慎一 疎水化多糖・タンパクがんワクチン TR からのレッスン (シンポジウム)、第 49 回日本癌治療学会学術総会、2011.
2. 影山慎一 CHP-抗原蛋白のがんワクチン橋渡し研究(シンポジウム)、第 14 回日本がん免疫学会総会、2010.
3. 影山慎一 CHP-抗原がんワクチンのトランスレーショナルリサーチを通じて得られた成果と課題、第 13 回日本がん免疫学会総会 (シンポジウム)、2009.

#### 岡芳弘

1. Oka Y. WT1-peptide vaccine. 14th Congress of the European Hematology Association. (Focus in Hematology: 招待) June 7, 2009 (Berlin).
2. Oka Y, Sugiyama H. WT1 peptide vaccine for the treatment of solid and hematological malignancies. 第 69 回日本癌学会学術総会 (シンポジウム Cancer and Immunity) 2010 年 9 月 22 日 (大阪)
3. Oka Y, Sugiyama H. WT1 peptide vaccine for the treatment of malignancies. 第 72 回日本血液学会学術集会(シンポジウム Cancer Immunotherapy: Current Status and Future Prospects) 2010 年 9 月 24 日 (横浜)

#### 中面哲也

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), April 2-6, 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
3. 抗原特異的免疫療法の効果増強を目指した基礎研究：ペプチド腫瘍内注入、信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、八木孝仁、藤原俊義、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

4. glypican-3 由来がんペプチドワクチン療法における多施設共同研究の現状と展望、中面哲也、吉川聡明、澤田雄、信岡大輔、水野正一、木下平、小西大、高橋進一郎、後藤田直人、光永修一、池田公史、鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆、細野亜古、原純一、真部淳、塩田曜子、木下義晶、孝橋賢一、第24回日本バイオセラピー学会(和歌山) 2011年12月1日~2日
5. 肝細胞がん免疫療法で立ち向かう、中面哲也、ランチョンセミナー6、第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会(仙台)、2010年5月26~28日
6. Glypican-3-derived peptide vaccine therapy for cancer. (Workshop 3: The present status and the future perspective in cancer vaccine) Tetsuya Nakatsura, 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society (第9回アジア臨床腫瘍学会学術集会)(岐阜)、2010年8月25~27日
7. 国立がん研究センター東病院でのがんペプチドワクチン療法臨床試験の取り組み、中面哲也、第7回DIA日本年会(東京)、2010年10月28~29日
8. Glypican-3を標的としたがんワクチン、中面哲也、シンポジウム20「がん免疫療法」第48回日本癌治療学会学術集会(京都)、2010年10月28~30日
9. 国立がん研究センター東病院におけるがんペプチドワクチン療法臨床試験の経験から、中面哲也、日本がん免疫学会緊急シンポジウム「がんワクチン治療の現状と臨床」(東京)、2010年10月30日
10. 肝がんの免疫療法、中面哲也 特別企画【最近の話題】1、第38回日本肝臓学会東部会(東京)、2010年12月2~3日
11. 進行肝細胞がん患者に対する Glypican-3 ペプチドワクチンの臨床第I相試験、中面哲也、シンポジウム2「癌のトランスレーショナルリサーチ」第46回日本臨床分子医学会学術集会(東京)、2009年4月12日
12. Glypican-3 peptide Vaccine could induce immunological and clinical effect to the patients with advanced hepatocellular carcinoma in Phase I clinical study. Tetsuya Nakatsura, Toshiaki Yoshikawa, Toshimitsu Kuronuma, Hirofumi Shirakawa, Masami Tsuchihara, Masaaki Ito. AACR 100th Annual Meeting 2009 (Denver), April 18-22, 2009
13. 進行肝細胞がんに対するペプチドワクチンの臨床試験の結果と今後の展望 トランスレーショナルリサーチから学んだこと、中面哲也、シンポジウム-1「がんワクチン療法の現状と展望 トランスレーショナルリサーチから学んだこと」第13回日本がん免疫学会総会(北九州市)、2009年6月24~25日
14. がん特異的免疫療法はがん治療を変えることができるか、中面哲也、ランチョンセミナー7 第64回日本消化器外科学会総会(大阪市)、2009年7月16日
15. グリピカン3 ペプチドワクチンの臨床試験結果と今後の展望、中面哲也、ワークショップ17「高まる免疫療法への期待・エビデンスの確立をめざして」第47回日本癌治療学会学術集会(横浜市)、2009年10月22日~24日

(書籍)

#### 影山慎一

1. 影山慎一 がん免疫療法—実用化へのチャレンジ(分担執筆)、シーエムシー出版、2010.

#### 中面哲也

1. 澤田雄, 中面哲也, 特集4 ペプチドワクチンを用いた免疫療法 glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン療法, 腫瘍内科, 印刷中
2. 中面哲也, 第9章 がん治療の新たな展開4) ペプチドワクチン療法, 先端医療シリーズ42「消化器疾患の最新医療」, 先端医療技術研究所, 印刷中
3. 中面哲也, 澤田雄, 水野正一, 肝癌の個別化医療—ワクチン・免疫療法を中心に—(特集: 癌個別化医療はどこまですすんだのか), 臨床雑誌「外科」, 73(10):1062-1068, 2011
4. 中面哲也, 国立がん研究センター東病院でのがんペプチドワクチン療法臨床試験の取り組み(第7回DIA日本年会グローバル開発における日本の役割・日本の貢献 大学・研究機関・企業での臨床試験の実際), 臨床医薬, 27(5):313-321, 2011
5. 中面哲也, ペプチドワクチンの開発から臨床応用に向けた新たな展開(特集: 膵癌・胆道癌に対する免疫療法、ワクチン療法の新展開), 胆と膵, 32(2):135-140, 2011
6. 中面哲也, 第5章がんワクチン がん抗原の同定法と種類、それを用いた免疫療法, 次世代ワクチンの産業応用技術(神谷齊監修), シーエムシー出版, 213-218, 2010
7. 中面哲也, ペプチドワクチン 国内で臨床試験の行われているペプチドワクチン療法 GPC3(特集: がん免疫療法の進歩と問題点—ペプチドワクチン療法、抗体療法、細胞療法—), 月刊Mebio(2010年12月号), メジカルビュー社, 27(12):49-55, 2010
8. 中面哲也, 免疫療法(特集: がん治療の最前線), 理大科学フォーラム2010年11月号, 東京理科大学, 32-35, 2010
9. 中面哲也, 標準化へ向けた glypican-3 ペプチドワクチンの臨床試験, Biotherapy, 23(2):192-197, 2009
10. 中面哲也, 木下平, 古瀬純司, 進行肝細胞がん患者を対象としたHLA-A24およびA2結合性Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチンの臨床第I相試験, 臨床薬理の進歩, 財団法人臨床薬理研究振興財団, 30:160-166, 2009
11. 中面哲也, 第2部 がん免疫の最前線 file-3 がん免疫の専門医が語る, 免疫細胞治療(武藤徹一郎監修), 幻冬舎, 100-109, 2009
12. 中面哲也, 臨床編5. 肝細胞がん—新規腫瘍抗原(glypican-3<GPC3>)を利用したワクチン療法, がんペプチドワクチン療法(中村祐輔編), 中山書店, 76-83, 2009

13. 中津川宗秀、中面哲也，第2章 がん化学療法の標的 12. がん免疫療法，がん化学療法・分子標的治療 update（西條長宏、西尾和人編），中外医学社，86-91, 2009

(知的財産権)

**佐藤昇志**

1. 特願 2011-102962、改良された糖被覆リポソーム組成物、梶原敏充、沼崎麻希、佐藤昇志（他4名、5番目）
2. PCT/JP2010/054852、SOX2由来のHLA-A24結合性癌抗原ペプチド、鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志（他2名、4番目）、2010年3月19日。
3. PCT/JP2010/56293、腫瘍マーカーおよびその利用、一宮慎吾、菊池智樹、佐藤昇志（他1名、4番目）
4. PCT/JP2010/005326、抗原特異的T細胞誘導能測定法、鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志（他4名、4番目）
5. 特願 2009-124041、癌ワクチン、佐藤昇志、鳥越俊彦（他、2名、1番目）
6. PCT/JP2009/061154、がん幹細胞分子マーカー、鳥越俊彦、高橋あかり、佐藤昇志（他1名、4番目）
7. PCT/JP2009/005676、がん幹細胞分子マーカー、鳥越俊彦、廣橋良彦、佐藤昇志（他4名、3番目）

**安川正貴**

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