

25-A-7 新規免疫療法の臨床応用へ向けた基盤整備に関する研究

中面 哲也

独立行政法人国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野

研究の分類・属性

「TR/早期開発」

研究の概要

今後開発していくべきがん免疫療法として、1. がんワクチン、2. Immune modulating agents、3. がん免疫細胞療法の3本の柱を掲げ、それぞれにおいて新規治療法の臨床応用へ向けた基盤整備を行い、今後のがん免疫療法の臨床開発の体制基盤を築き上げる。

1. がんワクチンの開発

日本で主に開発が進んでいるがんペプチドワクチン療法については、多くのTR研究から有望なものが企業に導出され企業治験も増えてきたが、まだ承認されたものはなく今後の経過を見守る必要がある。新規シーズのFirst in human(FIH)のペプチドワクチン臨床試験を、先進医療Bや医師主導治験、企業治験で実施するのは難しく、多施設共同臨床試験体制が構築されているわけでもない。今後も引き続きシーズ開発に取り組み、有望なものを選びすぐって臨床応用を目指しながら、FIHから承認申請までのロードマップを意識した体制の構築を目指す。HSP105由来ペプチドワクチンのFIHの第I相臨床試験を完了し、次への展開を目指すとともに、新規がん抗原ペプチドを多数同定して、有望なものについては十分に吟味の上、臨床応用を目指す。一方で、マウス発がんモデルも利用して、肝がん予防ワクチンの開発にも取り組む。この3年の間にいくつかのPhase 3の結果が出るが、がんワクチン薬が誕生するか動向を見ながら開発体制を整備する。

2. Immune modulating agents の開発

2011年抗CTLA-4抗体(ipilimumab)が転移性メラノーマの治療薬としてFDAに承認されたのを皮切りに、このような免疫抑制解除あるいは免疫活性化の機能を持った抗体等の治療の開発が欧米では花盛りであるが、日本は立ち遅れた感がある。この分野で海外と伍していくためには、どの企業治験に加わっていくかの目利きとともに、日本発のものを開発していく必要もあると考えられる。本研究班では、この分野の様々な薬の評価あるいはそれらの治療法の免疫学的評価法の開発なども行いながら、日本発の新たなシーズの抗体療法等の臨床応用の可能性も探り、抗体療法の臨床応用の基盤整備にも取り組む。抗CD4抗体をモデルとして新規抗体療法の臨床応用までの開発に取り組むとともに、Immune modulating agentsの企業治験や免疫学的評価法の開発にも積極的に参加する。マウスモデルを用いた基礎研究においては、Immune modulating agentsと抗原特異的な免疫療法との併用、複数のImmune modulating agentsのコンビネーション療法、あるいは抗がん剤との併用療法の有効性の検討などにも取り組む。

3. がん免疫細胞療法の開発

免疫細胞療法の開発に関しては、治験での開発がなじみにくく、先進医療Bでの開発も考慮しなければならぬ事も考えられるなど、臨床応用へ向けては様々な課題がある。本研究では、安全で有効な免疫細胞療法のシーズの探索及び開発に取り組むとともに、今注目されているChimeric antigen receptor(CAR)導入T細胞療法やiPS細胞由来の免疫細胞療法の開発の研究にも取り組み、これらの免疫細胞療法の臨床応用へ向けて存在する課題を解決していきながら基盤整備を進めていく。適切な対象を選定して、

我々が確立した培養法によるペプチド特異的CTLと γ δ T細胞の併用療法等の臨床応用を実現させるとともに、CAR-T細胞療法やiPS細胞由来の免疫細胞を用いた細胞療法の有効性を検証し、臨床応用への足掛かりをつくる。

平成26年度研究経費

40,000千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
中面哲也	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター・免疫療法開発分野長（柏）	新規免疫療法の開発、がんワクチンと抗体の併用療法の基礎研究 研究統括
松島綱治	東京大学大学院医学系研究科分子予防医学・教授	抗体療法の前臨床試験 抗体療法等の併用療法の研究
竹田和由	順天堂大学大学院医学研究科研究基盤センター細胞機能研究室・准教授	抗体療法等の併用療法のマウスでの前臨床研究および患者免疫応答評価法の研究
千住 覚	熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野・准教授	iPS細胞由来のミエロイド系免疫細胞を用いたがん治療法の開発
小島隆嗣	国立がん研究センター東病院消化管内科・医員	HSP105ペプチドワクチンの臨床第I相試験の実施
佐藤暁洋	国立がん研究センター研究支援センター・研究企画部・部長	新規免疫治療法の臨床応用へ向けた基盤整備
塚崎邦弘	国立がん研究センター東病院血液腫瘍科・科長	臨床試験の計画立案 患者検体提供
北野滋久	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター・先端医療科・医員	新規免疫療法の開発 臨床試験計画立案施行 患者検体提供、患者検体解析

玉田耕治	山口大学大学院医学系研究科・免疫学	FITC-CAR-T細胞療法の開発
植村靖史	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター・免疫療法開発分野・ユニット長（柏）	iPS細胞由来免疫細胞を用いたがん治療法の開発
平家勇司	聖路加国際病院免疫・細胞治療科・部長	免疫療法開発のための免疫モニタリング法の基盤整備 同種造血幹細胞移植＋ワクチン併用療法の臨床開発
吉村清	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター・免疫療法開発分野長（築地）	新規免疫療法の開発 抗体療法等の併用療法のマウスでの前臨床研究

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）

全期間

（目的と到達目標）

今後開発していくべきがん免疫療法として、**1. がんワクチン**、**2. Immune modulating agents**、**3. がん免疫細胞療法** の3本の柱を掲げ、それぞれにおいて新規治療法の臨床応用へ向けた基盤整備を行い、今後のがん免疫療法の臨床開発の体制基盤を築き上げる。

1. がんワクチンの開発

日本で主に開発が進んでいるがんペプチドワクチン療法については、多くのTR研究から有望なものが企業に導入され企業治験も増えてきたが、まだ承認されたものはなく、今後の経過を見守る必要がある。新規シーズのFirst in human(FIH)のペプチドワクチン臨床試験を、先進医療Bや医師主導治験、企業治験で実施するのは難しく、多施設共同臨床試験体制が構築されているわけでもない。今後も引き続きシーズ開発に取り組み、有望なものを選びすぐって臨床応用を目指しながら、FIHから承認申請までのロードマップを意識した体制の構築を目指す。HSP105由来ペプチドワクチンのFIHの第I相臨床試験を完了し、次への展開を目指すとともに、新規がん抗原ペプチドを多数同定して特許を出願し、有望なものについては十分に吟味の上、臨床応用を目指す。一方で、マウス発がんモデルも利用して、肝がん予防ワクチンの開発にも取り組む。この3年の間にいくつかのPhase 3の結果が出るが、がんワクチン薬が誕生するのか動向を見ながら開発体制を整備する。

2. Immune modulating agents の開発

2011年 抗CTLA-4抗体(ipilimumab)が転移性メラノーマの治療薬としてFDAに承認されたのを皮切りに、このような免疫抑制解除あるいは免疫活性化の機能を持った抗体等の治療の開発が欧米では花盛りであるが、日本は立ち遅れた感がある。この分野で海外と伍していくためには、どの企業治験に加わっていくかの目利きとともに、日本発のものを開発していく必要もあると考えられる。本研究班では、この分野の様々な薬の評価あるいはそれらの治療法の免疫学的評価法の開発なども行いながら、日本発の新たなシーズの

抗体療法等の臨床応用の可能性も探り、抗体療法の臨床応用の基盤整備にも取り組む。抗 CD4 抗体をモデルとして新規抗体療法の臨床応用までの開発に取り組むとともに、Immune modulating agents の企業治験や免疫学的評価法の開発にも積極的に参加する。マウスモデルを用いた基礎研究においては、これらのいわゆる非特異的な免疫治療法と抗原特異的な免疫治療法との併用、複数の抗体のコンビネーション療法、あるいは抗がん剤との併用療法の有効性の検討などにも取り組む。

3. がん免疫細胞療法の開発

免疫細胞療法の開発に関しては、治験での開発がなじみにくく、先進医療 B での開発も考慮しなければならない事も考えられるなど、臨床応用へ向けては様々な課題がある。本研究では、安全で有効な免疫細胞療法のシーズの探索及び開発に取り組むとともに、今注目されている Chimeric antigen receptor (CAR) 導入 T 細胞療法や iPS 細胞由来の免疫細胞療法の開発の研究にも取り組み、これらの免疫細胞療法の臨床応用へ向けて存在する課題を解決していきながら基盤整備を進めていく。適切な対象を選定して、我々が確立した培養法によるペプチド特異的 CTL と γ δ T 細胞の併用療法等の臨床応用を実現させるとともに、CAR-T 細胞療法や iPS 細胞由来の免疫細胞を用いた細胞療法の有効性を検証し、臨床応用への足掛かりをつくる。

第 2 年次

(到達目標)

1. がんワクチンの開発

- 1) 進行食道がん・大腸がんを対象とした HSP105 由来ペプチドワクチンの First in human の第 I 相臨床試験を、公的研究費を獲得して医師主導治験での実施を目指す。
- 2) マウスモデルを用いた将来的な肝細胞がん予防ワクチンの開発を目指した基礎研究をさらに発展させる。

2. Immune modulating agents の開発

- 1) マウスモデルを用いて、ペプチドワクチン療法と抗 CD4 抗体の併用療法の有効性を検討する。
- 2) 抗 CD4 抗体の臨床応用に向けて、がん患者の末梢血における抗 CD4 抗体による影響や ADCC 活性を in vitro で検証する研究を開始する。
- 3) 抗 CD4 抗体の臨床応用に向けて、First in human 試験および開発戦略に関して、PMDA との対面助言を行う。
- 4) その結果、要求された非臨床試験を遂行する一方で、抗 CD4 抗体の試験デザインを決定し、固形がんを対象とした医師主導治験による Phase I のプロトコール作成を始める。

3. がん免疫細胞療法の開発

- 1) iPS 細胞由来のミエロイド系細胞ライン(iPS-ML)のがん腹膜播種マウスモデルでの有効性を検証しつつ、臨床試験の計画を始める。
- 2) glypican-3 ペプチド特異的 CTL クローンから iPS-T 細胞の樹立することを目指した研究を開始する。
- 3) FITC CAR 遺伝子導入 T 細胞移入療法と FITC 付加抗 glypican-3 抗体療法の併用療法の臨床応用を目指した研究を本格的に開始すると同時に、厚労科研費の獲得、創薬支援戦略室との相談、PMDA との事前面談を実施して、臨床応用へ向けた準備を始める。
- 4) 免疫細胞療法の臨床応用へ向けて存在する課題を解決しながら基盤整備を進め、臨床試験の計画を立案する。

(年次評価時点の実績要点)

1. がんワクチンの開発

- 1) 厚労科研委託費に採択され、進行食道がん・大腸がんを対象とした HSP105 由来ペプチドワクチンの

First in human の第 I 相臨床試験を医師主導治験で開始できることになった。来年5月の登録開始を目指して粛々と準備を進めている。

- 2) マウスモデルを用いた将来的な肝細胞がん予防ワクチンの開発を目指した研究については、まずは、ペプチド-リポソームワクチンの有効性を示した論文を投稿準備中である。今後はさらに、肝がん自然発症マウスモデルも用いて検討を進める。
- 3) 肝細胞がん(HCC)根治的治療後の再発予防を目的とした glypican-3(GPC3)ペプチドワクチン療法の臨床試験を完了した。GPC3 が再発予測マーカーとして有用であることを示し、特許を出願するとともに、本試験においても、GPC3 発現 HCC においては、再発を抑えられる可能性を示すことができ、現在投稿準備中である。これらの情報を、治験を実施して開発中の企業にも提供して今後の開発方針を議論している。

研究成果と考察

第2年次評価時点

1. がんワクチンの開発においては、glypican-3 に続く新規のオリジナルのペプチドワクチン療法の開発として、進行食道がん・大腸がんを対象とした HSP105 由来ペプチドワクチンの First in human の第 I 相臨床試験の開始を目指して準備を続けてきたが、厚労科研委託費に採択され、最高の形である医師主導治験で実施できる目途が立った。来年5月の患者登録開始を目指して準備を着々と進めている。昨年度国際特許出願をした、分子標的薬耐性機序の克服を目指した EGFR の T790M 点突然変異配列に由来する抗原ペプチドについては、興味を示してくれているアストラゼネカ社などに売り込みながら、神奈川県立がんセンターと連携して今後の臨床応用、できれば公的研究費を取得して医師主導治験としての実施を目指す。進行がんに対するペプチドワクチンの臨床効果は大きくない。臨床効果を上げるための次の戦略として、ペプチドワクチン腫瘍内局注療法やペプチド-リポソームワクチンの有効性を示してきた。さらには、あとにも述べるが、企業との共同研究により、抗 PD-1 抗体との併用療法の有効性も示すことができた。ペプチドワクチン単独では効果が弱いところを様々な工夫や併用療法で補える可能性を基礎研究レベルで提示できており、臨床応用に展開できるかが今後の課題である。一方、再発予防効果、予防効果ならペプチドワクチン療法単独でも示せるのではと期待される中、今回これまで実施してきた HCC 根治的治療後の再発予防を目的とした GPC3 ペプチドワクチン療法の臨床試験を完了し、GPC3 が再発予測マーカーとして有用であることと同時に、GPC3 発現 HCC においては、再発を抑えられる可能性を示すことができたことは、今後の企業治験での開発に大きな示唆を与えることができたと考えている。HBV、HCV 感染者はわが国にも 350 万人以上いると言われており、世界中に HCC 予備群が多数存在する。糖尿病を発症させ、高脂肪食を与え続けることで肝細胞がんを 100%発症するモデルマウス (NASH マウス) を用いて、将来的な肝細胞がん予防ワクチンの開発を目指した研究を加速させたいと考えている。

2. Immune modulating agents の開発においては、米国を中心とした抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体をはじめ、様々な免疫チェックポイントを標的とした抗体療法の開発、さらには、それらの併用、あるいは他の免疫療法との併用、放射線治療や抗がん剤、分子標的薬など既存のがん治療との併用療法の開発がものすごい勢いで行われており、この分野で日本が海外と伍していくためには、日本独自の開発が必要である。そんな中、日本発の承認された抗体療法として、抗 PD-1 抗体や Treg 除去を目的とした抗 CCR4 抗体の今後の開発に期待がかかる場所であるが、先に述べたように、我々がペプチドワクチン療法と抗 PD-1 抗体の併用療法の有効性を示唆する英文論文を発表できた事は、この分野への一つの貢献であると考えている。日本発の新たなシーズの抗体療法等の臨床応用の可能性も探り、抗体療法の臨床応用の基盤整備にも取り組むにあたり、我々がモデルに選定した抗 CD4 抗体療法の臨床応用に向けての開発では、PMDA との 1 回目の対面助言を終了し、2 年後の FIH での医師主導治験を目指して、現在 GMP 製造とサルでの GLP 安全性試験、臨床試験計画の策定を粛々と実施しており、ここまで順調に進んでいることは評価できる。さらに、がん患者の末梢血における抗 CD4 抗

体による影響やADCC活性を in vitro で検証する研究は、本臨床試験の前臨床試験として重要な意義を持つが、既に国立がん研究センター研究倫理審査委員会に承認され、現在条件検討中であり、今後の多数のがん患者検体での結果に期待したい。

3. がん免疫細胞療法の開発については、近年、米国を中心に自己のリンパ球に特定の抗原に対する抗原受容体遺伝子(TCR や CAR)をウイルスベクターなどで導入・発現させ、人工的ながん抗原特異的に改変したT細胞を体外増幅してから輸注する治療法が開発され注目を集めている。劇的な抗腫瘍効果を認める一方で、サイトカイン・ストームや予期せぬ重篤な有害事象の報告もあり、このような治療を実践するには、整備された設備と十分な注意が必要である。国内でも三重大学とタカラバイオがMAGE-A4 TCR 遺伝子導入T細胞療法の医師主導治験を開始し、国立がん研究センターも分担施設として参画することになったため、今後体制を整備する。B細胞系造血器腫瘍に対してはCD19-CAR-T細胞療法が劇的な効果を見せ、企業治験が実施されているが、固形がんではまだ目覚ましい報告はない。我々は、国内のシーズの中で最も期待されるものとして、山口大学玉田らのFITC-CAR-T細胞療法の臨床応用を目指すことを決定し、それをモデルにして、免疫細胞療法の臨床応用へ向けて存在する課題を解決していきながら基盤整備を進める方針を立て、準備を進めてきた。幸い厚労科研委託費に採択され、3年後のFIHでの医師主導治験を目指し、PMDAとの事前面談も終了して、現在、最適な抗glypican-3抗体の作製や、FITC-CAR-T細胞療法に必要な準備を粛々と進めている。また、我々が注力しているiPS細胞テクノロジーを用いた免疫細胞療法の開発においても、京都大学iPS細胞研究所との共同研究

「glypican-3を標的としたiPS細胞由来再生T細胞療法の開発」においては、次世代がん採択され、まずは、glypican-3ペプチド特異的CTLクローンをiPS-T細胞化する研究を進行中であり、今後は、glypican-3ペプチド特異的TCRやglypican-3特異的CAR遺伝子を導入したiPS-T細胞療法の開発も目指している。熊本大学千住のシーズであるiPS細胞由来のミエロイド系細胞ライン(iPS-ML)については、がん腹膜播種マウスモデルでの有効性は示されており、iPS細胞テクノロジーを用いた免疫細胞療法では、一番臨床応用に近いと考えられる。現在熊本大学での臨床試験の計画が検討されているが、今後、EPOCの関与をどうするかも含め、実際の臨床応用へは検討も必要である。一方で、従来計画していたペプチド特異的CTLと $\gamma\delta$ T細胞の併用療法の臨床応用は、他の治療法と比べて、有効性やオリジナリティーの観点から優先順位を落とし、開発を中止した。また、最近になって、ドライバー遺伝子変異ではないパッセンジャー遺伝子変異による変異ペプチドがCTLのよい標的になることが見直され、米国では、変異ペプチドのペプチドワクチン療法や変異ペプチドを認識するT細胞療法の開発も盛んになってきていることから、昨年度に開始を保留にしていた、遺伝子変異が多いことがわかっている肺がんの腫瘍浸潤CTLを培養して大量に増やす技術を確認し、それらの有効性を検討する研究を開始することとした。こちらも既に国立がん研究センター倫理審査委員会に承認され、研究を開始するところである。

昨年度の第一年次は、評価が低くても当然な成果しか出せなかったが、今年度の第二年次は、全体的に、本研究費を基盤にして、大型研究費も複数獲得でき、プロジェクトの展開も比較的計画通りにスムーズにできたのではないかと考えている。来年度は最終年次となるので、これらのプロジェクトをさらに発展させ、一つでも多くの有望な臨床開発につなげたい。

倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCPなどの臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施する。患者の個人情報に関しては各施設の個人情報管理規定なども考慮しつつ最大限の保護を行う。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」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「カルタヘナ法」を遵守する。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」、「厚生労働省の所轄する実施機関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。

国立がん研究センターおよび研究分担者の各施設では、教育研究に関わる生命倫理ならびに安全管理に関する問題を審議して、これらが適切に遂行されるように、倫理審査委員会が設置され規則が整備されている。本研究において、倫理審査委員会の承認が必要な研究においては、国立がん研究センターならびに関連する施設の倫理審査委員会に研究計画書を提出して承認後に行う。なお、医師主導治験においては治験審査委員会の承認後に治験開始届を提出して実施する。

熊本大学における iPS 細胞の樹立、分化誘導、動物実験を含めた機能解析、iPS 細胞以外のヒト由来サンプルを用いた研究等は、熊本大学大学院生命科学研究部等生命倫理委員会による研究計画の承認を得た上で実施されている。今後の研究においても、必要に応じて、同委員会へ研究計画書を提出し承認を得る。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

第2年次

(雑誌論文)

- ・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの
- 1. Ofuji K, Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Yoshimura M, Saito K, Nakamoto Y, **Nakatsura T**. A peptide antigen derived from EGFR T790M is immunogenic in non-small cell lung cancer. *Int. J. Oncol.* 46:497-504, 2015
- 2. Sawada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Iwama T, Endo I, **Nakatsura T**. Programmed death-1 blockade enhances the antitumor effects of peptide vaccine-induced peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Oncol.* 46:28-36, 2015
- 3. Ofuji K, Saito K, Yoshikawa T, **Nakatsura T**. Critical analysis of the potential of targeting GPC3 in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma.* 1:35-42, 2014
- 4. Yoshimura M, Tada Y, Ofuji K, Yamamoto M, **Nakatsura T**. Identification of a novel HLA-A*02:01-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope derived from the EML4-ALK fusion gene. *Oncol. Rep.* 32(1):33-39, 2014
- ・国立がん研究センター研究開発費による成果としての記載はないが、関連するもの
- 5. Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, **Nakatsura T**, Taguchi T. Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg.* 2014 Oct 26. [Epub ahead of print]
- 6. Yoshikawa T, Takahara M, Tomiyama M, Nieda M, Maekawa R, **Nakatsura T**. Large-scale expansion of $\gamma \delta$ T cells and peptide-specific cytotoxic T cells using zoledronate for adoptive immunotherapy. *Int. J. Oncol.* 45:1847-1856, 2014
- 7. Suenaga F, Ueha S, Abe J, Kosugi-Kanaya M, Wang Y, Yokoyama A, Shono Y, Shand FH, Morishita Y, Kunisawa J, Sato S, Kiyono H, **Matsushima K**. Loss of lymph node fibroblastic reticular cells and high endothelial cells is associated with humoral immunodeficiency in mouse GVHD. *J Immunol. in press 2014*
- 8. Yoshie O, **Matsushima K**. CCR4 and its ligands: from bench to bedside. *Int Immunol. in press 2014.*
- 9. Abe J, Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Tomura M, Inagaki Y, Stein JV, **Matsushima K**. Lymph node stromal cells negatively regulate antigen-specific CD4+ T cell responses. *J Immunol.* 193(4):1636-1644, 2014
- 10. Shand FH, Ueha S, Otsuji M, Koid SS, Shichino S, Tsukui T, Kosugi-Kanaya M, Abe J, Tomura M, Ziogas J, **Matsushima K**. Tracking of intertissue migration reveals the origins of tumor-infiltrating monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(21):7771-7776, 2014
- 11. Toda E, Terashima Y, Esaki K, Yoshinaga S, Sugihara M, Kofuku Y, Shimada I, Suwa M, Kanegasaki S,

- Terasawa H, Matsushima K. Identification of a binding element for the cytoplasmic regulator FROUNT in the membrane-proximal carboxy-terminal region of chemokine receptors CCR2 and CCR5. *Biochem J*. 457(2):313-322, 2014
12. Suzuki N, Hazama S, Ueno T, Matsui H, Shinoda Y, Iida M, Yoshimura K, Yoshino S, Takeda K, and Oka M. A phase I clinical trial of vaccination with KIF20A-derived peptide in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *J. Immunother*. 37 (1):36-42, 2014
 13. Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, and Yamaue H. Identification of an HLA-A2-restricted epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2). *PLoS ONE*. 9 (1):e85269, 2014
 14. Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, Okuyama R, Matsushita N, Ohta T, Hatori T, Takeda K, and Yamamoto M. Phase I clinical trial of multiple-peptide vaccination for patients with advanced biliary tract cancer. *J. Transl. Med*. 12(1): 61, 2014
 15. Hazama S, Nakamura Y, Takeuchi H, Suzuki N, Tsunedomari R, Inoue Y, Iizuka N, Yoshino S, Takeda K, Shinozaki H, Kamiya A, Furukawa H, and Oka M. A phase I study of combination vaccine treatment of five therapeutic epitope-peptides for metastatic colorectal cancer; safety, immunological response, and clinical outcome. *J. Transl. Med*. 12 (1): 63, 2014
 16. Iinuma H, Fukushima R, Inaba T, Tamura T, Inoue T, Horikawa M, Ogawa E, Ikeda Y, Matsutani N, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Ikeda T, Nakamura Y, and Okinaga K. Phase I clinical study of multiple epitope peptide vaccine combined with chemoradiation therapy in esophageal cancer patients. *J. Transl. Med*. 12(1): 84, 2014
 17. Haga E, Endo Y, Haruta M, Koba C, Matsumura K, Takamatsu K, Ikeda T, Nishimura Y, Senju S. Therapy of peritoneally disseminated colon cancer by TAP-deficient ES cell-derived macrophages in allogeneic recipients. *J. Immunol*. 193:2024-2033, 2014
 18. Takamatsu K, Ikeda T, Haruta M, Matsumura K, Ogi Y, Nakagata N, Uchino M, Ando Y, Nishimura Y, Senju S. Degradation of amyloid beta by human induced pluripotent stem cell-derived macrophages expressing Neprilysin-2. *Stem Cell Research*. 13:442-453, 2014
 19. Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res*. 20(20):5217-5225, 2014
 20. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*. 166(5):739-748, 2014
 21. 塚崎邦弘、[血液腫瘍に対する臨床試験の infrastructure-現状の問題点と今後の方向性] リンパ系腫瘍患者に対する JCOG リンパ腫グループによる研究:過去, 現在, 将来、血液内科、69(1):26-37, 2014
 22. 塚崎邦弘、[抗体によるがん分子標的治療]臓器別がんに対する抗体療法、白血病に対する抗体療法、最新医学、69(3)69-75, 2014
 23. Kitano S, Postow MA, Ziegler CG, Kuk D, Panageas K, Cortez C, Rasalan TS, Adamow M, Yuan J, Wong P, Altan-Bonnet G, Wolchok JD, Lesokhin AM. Computational Algorithm Driven Evaluation of Monocytic Myeloid Derived Suppressor Cell Frequency For Prediction of Clinical Outcomes. *Cancer Immunol Res*. 2(8):812-821, 2014
 24. 北野滋久、藤原豊 抗 PD-1 抗体の臨床試験の現状、がん分子標的治療、12(1):32-36, 2014
 25. 北野滋久、悪性黒色腫に対する抗 PD-1 抗体療法：抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体併用療法、細胞工学、33(10):1042-1048, 2014
 26. 北野滋久、塚崎邦弘、Treg による免疫反応の制御と immune checkpoint による免疫修飾の違い、腫瘍内科、14(5):469-474, 2014
 27. 佐古田幸美、玉田耕治、T 複数のがん標的分子を認識する次世代型 CAR-T 細胞の研究と開発、臨床血液、55:651-656, 2014
 28. 玉田耕治、キメラ抗原レセプター (CAR) 遺伝子導入 T 細胞によるがん治療、臨床免疫・アレルギー科、62:344-348, 2014
 29. 玉田耕治、がん免疫逃避機構を標的とした新規治療法の開発、癌と化学療法、41:1062-1065, 2014
 30. 安達圭志、玉田耕治、免疫チェックポイント阻害による新たながん免疫療法、血液フロンティア、24:

31-38, 2014

31. 張エイ、鈴木元晴、上田格弘、巽美奈子、劉天懿、葛島清隆、**植村靖史**、iNKT細胞による樹状細胞の機能修飾、臨床免疫・アレルギー科、印刷中
32. Hashimoto H, Ueda R, Narumi K, **Heike Y**, Yoshida T and Aoki K. Type I IFN Gene Delivery Suppresses Regulatory T Cells within Tumors. *Cancer Gene Therapy. in press 2014*
33. Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, **Heike Y**, Fukuda T. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol.* 92(2):137-146, 2014
34. Iranparast S, Assarehzadegan MA, **Heike Y**, Hossienzadeh M, Khodadadi A. Wilms' Tumor Gene (WT1) Expression Correlates with Vascular Epithelial Growth Factor (VEGF) in Newly Acute Leukemia Patients Undergoing Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15(21):9217-9223, 2014
35. Maie K, Fuji S, Tajima K, Tatsuno M, Yamagata S, Takahashi N, Ueda R, Hashimoto H, Takano K, Inoue Y, Ito A, Hayashi Y, Okinaka K, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, **Heike Y**, Yamashita T, Fukuda T. A higher number of infused CD34(+) cells has a positive impact on the clinical outcome after related PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 49(8):1113-1115, 2014
36. Tanosaki R, Kumazawa T, Yoshida A, Oguni S, Nakano A, Yamagata S, Takahashi N, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Mori S, **Heike Y**, Fukuda T, Hamaguchi Y, Tsuda H. Novel and rapid enumeration method of peripheral blood stem cells using automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol.* 36(5):521-530, 2014
37. Hashimoto N, Tsunedomi R, **Yoshimura K**, Watanabe Y, Hazama S and Oka M. Cancer Stem-Like Sphere Cells Induced from De-Differentiated Hepatocellular Carcinoma-Derived Cell Lines Possess the Resistance to Anti-Cancer Drugs. *BMC Cancer.* 14(1):722, 2014
38. Watanabe Y, **Yoshimura K**, Yoshikawa K, Tsunedomi R, Shindo Y, Matsukuma S, Maeda N, Kanekiyo S, Suzuki S, Kuramasu A, Sonoda K, Tamada K, Kobayashi S, Saya H, Hazama S and Oka M. A Stem Cell Medium Containing Neural Stimulating Factor Induces a Pancreatic Cancer Stem-Like Cell-Enriched Population. *Int J Oncol* 45(5):1857-1866, 2014

(学会発表)

1. **中面哲也**、がん免疫療法の開発、プラクティカルセッション (シンポジウム) ~明日から役立つ個別化医療、第18回国際個別化医療学会学術集会 (札幌) 2014年6月14日
2. **中面哲也**、がんワクチン開発の現状と課題、教育講演「がんワクチン開発の現状と課題」、第41回日本毒性学会学術年会 (神戸) 2014年7月2日~4日
3. **中面哲也**、がんに対する免疫療法の基本、教育セミナー「がん専門CRCのためのアドバンストセミナー」、第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 (福岡) 2014年7月17日~19日
4. 吉川聡明、下村真菜美、澤田雄、高橋真理、吉原宏樹、上野浩生、真部淳、細野亜古、植村靖史、**中面哲也**、Glypican-3(GPC3) ペプチドワクチン投与後の投与局所及び腫瘍局所でのペプチド特異的CTLの解析、第18回日本がん免疫学会総会 (松山) 2014年7月30日~8月1日
5. 岩間達章、内田哲也、下村真菜美、吉川聡明、**中面哲也**、Glypican-3由来エピトープペプチド結合リポソームのCTL誘導能の評価、第18回日本がん免疫学会総会 (松山) 2014年7月30日~8月1日
6. 吉川聡明、下村真菜美、澤田雄、植村靖史、**中面哲也**、Analysis of glypican-3 specific CTLs in the tumor tissue and vaccination site after administration of GPC3 peptide. (Glypican-3(GPC3) ペプチドワクチン投与後の投与局所及び腫瘍局所でのペプチド特異的CTLの解析)、第73回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014年9月25日~27日
7. 岩間達章、内田哲也、下村真菜美、吉川聡明、**中面哲也**、Evaluation of peptide-specific CTL-inducibility of glypican-3-derived peptide-coupled liposome vaccine. (Glypican-3由来ペプチドを結合したリポソームワクチンのペプチド特異的CTL誘導能評価)、第73回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014年9月25日~27日
8. 藤浪紀洋、吉川聡明、澤田雄、下村真菜美、岩間達章、植村靖史、**中面哲也**、The enhancement of the CTL induction by peptide vaccine therapy in combination with anti-CD4 antibody (抗CD4抗体の併用投与は抗腫瘍ペプチドワクチン療法のCTLプライミング効率を高める)、第73回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014年9月25日~27日

9. 大藤和也、吉川聡明、多田好孝、吉村麻友子、下村真菜美、中本安成、**中面哲也**、EGFR T790M mutation-derived antigen provides the immunogenicity in NSCLC patients. (非小細胞肺癌における EGFR T790M 変異由来抗原は免疫原性を与える)、第 73 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014 年 9 月 25 日~27 日
10. **Tsukasaki K**, Development of Anti-CCR4 Antibody for ATL and its Activity for Treg Inhibition. Session, 32nd World Congress of Internal Medicine, 2014. (Seoul) Oct. 24-28, 2014.
11. **北野滋久**、免疫制御抗体臨床試験からみえてきたこと—リンパ球、MDSC を中心として— シンポジウム 腫瘍に対する樹状細胞療法の基礎と臨床、(山形) 第 24 回日本樹状細胞研究会 2014 年 6 月 20 日
12. **北野滋久**、平家勇司、Immunomonitoring in clinical trials of immunomodulatory antibodies. 日本バイオセラピー学会と日本がん免疫学会との合同特別企画 (合同シンポジウム)、第 18 回日本がん免疫学会総会 (松山) 2014 年 7 月 30 日~8 月 1 日
13. **Kitano S**. Enhancement of Tumor-Reactive Cytotoxic CD4. T-cell Responses after Ipilimumab Treatment in Advanced Melanoma Patients. International Session. Antibody cancer therapy. 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sep. 25-27, 2014; Yokohama, Japan.
14. **玉田耕治**、がん免疫療法の進展と将来展望—抗体療法と細胞療法—、第 35 回癌免疫外科研究会、モーニングセミナー (大阪) 平成 26 年 5 月 23 日
15. **玉田耕治**、キメラ抗原受容体を利用したがん免疫療法の進展、九州大学生体防御医学研究所セミナー (福岡) 平成 26 年 8 月 19 日
16. **玉田耕治**、Checkpoint blockade-based combination therapies against cancer、第 52 回日本癌治療学会、高松宮妃癌研究基金共催国際シンポジウム (横浜) 平成 26 年 8 月 30 日
17. **玉田耕治**、Immune checkpoint mechanisms mediated by PD-L1/CD80 interaction in mouse model、第 73 回日本癌学会学術総会シンポジウム (横浜) 平成 26 年 9 月 27 日
18. **玉田耕治**、がん免疫療法の最前線、第 24 回日本癌学会市民公開講座 (横浜) 平成 26 年 9 月 27 日
19. **玉田耕治**、遺伝子改変 T 細胞療法の次世代技術開発、第 27 回日本バイオセラピー学会学術集会シンポジウム (大阪) 平成 26 年 12 月 4 日
20. **Tamada K**, Novel strategies of chimeric antigen receptor T cells for cancer immunotherapy, The 19th Japanese Foundation for Cancer Research-International Symposium on Cancer Chemotherapy (東京) 平成 26 年 12 月 11 日
21. 上田格弘、**植村靖史**、張エイ、劉天懿、巽美奈子、安井裕、葛島清隆、清井仁、金子新、BCR-ABL 特異的ヘルパー T 細胞のリプログラミングと CML 治療への応用、第 18 回日本がん免疫学会総会 (松山) 2014 年 7 月 30 日~8 月 1 日
22. 上田格弘、**植村靖史**、張エイ、劉天懿、巽美奈子、安井裕、葛島清隆、清井仁、金子新、Generation of BCR-ABL reactive CD4 T lymphocytes by reprogramming and redifferentiation、第 73 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2014 年 9 月 25 日~27 日
23. **吉村清**、渡邊裕策、松隈聡、恒富亮一、前田祥成、山本滋、吉野茂文、裕彰一、岡正朗、ヒト大腸癌細胞株からの癌幹細胞が豊富な細胞集団の誘導、第 52 回日本癌治療学会学術集会 (横浜) 平成 26 年 8 月 28 日
24. **Yoshimura K**, Watanabe Y, Matsukuma S, Tsunedomi R, Shindo Y, Maeda Y, Maeda N, Yamamoto S, Yoshino S, Hazama S, Oka M, Induction of cancer stem cells enriched population derived from human colon cancer cell line (SW480) by culture, 第 73 回日本癌学会学術総会 (横浜) 平成 26 年 9 月 25 日
25. **Yoshimura K**, International session (MOGA/KACO/JSMO) Development of Cancer Immunotherapy by Blocking PD-1/PD-L1 interaction, 7th Annual Autumn Meeting for Clinical Oncology, Oct. 24, 2014

(書籍)

なし

(知的財産権)

1. ① 出願番号：特願 2014-231608
- ② 発明者：齊藤桂吾、**中面哲也**
- ③ 発明の名称：「早期肝細胞がん患者の再発リスクの予測を補助する方法、システム及びコンピュータプログラム製品」
- ④ 出願人：独立行政法人国立がん研究センター、シスメックス株式会社
- ⑤ 出願日：2014 年 11 月 14 日

2. ① 出願番号：特願 2014-120245
② 発明者：伊藤哲、横地祥司、松島綱治、上羽悟史、石渡義郎
③ 発明の名称：「免疫チェックポイント制御剤の副作用低減方法」
④ 出願人：IDAC セラノスティクス株式会社、国立大学法人東京大学
⑤ 出願日：2014年9月3日

(政策提言 (寄与した指針等))

なし

(その他)

なし