

## 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 $\gamma\delta$ 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 27 年度研究経費

34,514 千円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担する研究課題名・項目
中面哲也	国立がん研究センター先端医療開発センター・免疫療法開発分野長（柏）	新規免疫療法の開発、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細胞を用いた治療法における諸問題の解決
小島隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科・医長	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
吉村清	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・分野長（築地）	新規免疫療法の開発
北野滋久	国立がん研究センター中央病院 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	新規免疫療法の開発
笹田哲朗 平成27年 4月1日～	神奈川県立がんセンター・がんワクチンセンター・部長	EGFRチロシンキナーゼ阻害剤耐性の非小細胞肺癌に対するペプチドワクチン療法の開発
和田聡 平成27年 4月1日～	神奈川県立がんセンター・がんワクチンセンター・副部長	HSP105ペプチドワクチンの臨床第 I 相試験の実施

植村靖史	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・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
内田哲也 平成27年 4月1日～	埼玉医科大学医学部・微生物学・特任教授	がん予防ワクチンの開発
瀬谷 司 平成27年 4月1日～	北海道大学大学院・医学研究科・免疫学分野・教授	抗がんワクチン免疫療法への最適アジュバントの開発
金子新 平成27年 4月1日～	京都大学iPS細胞研究所・増殖分化機構研究部門・准教授	iPS細胞由来T細胞を用いたがん治療法の開発

## 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)

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  $\gamma$   $\delta$  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3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した。予定通り、来年度中の終了を目指して着々と登録を進めている。
- 2) 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を同定した。共同で国際特許出願を行った神奈川県立がんセンターでの医師主導治験を計画している。
- 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、英文論文として採択された。GPC3 が再発予測マーカーとして有用であることを示す論文も投稿中で、企業との共同研究の大型化が決まった。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。
- 4) 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を開始した。ペプチドリポソームワクチンの有効性を示した論文が英文論文として採択された。現在、タンパクリポソームワクチンの有効性の検討や、肝がん自然発症マウスモデルを用いた検討を進めている。
- 5) GPC3 のロングペプチドを同定した論文が英文論文として採択された。新規アジュバントの開発も着々と進んでおり、今後はロングペプチドと新規アジュバントを用いたワクチンの臨床試験も計画している。

##### **2. Immune modulating agents の開発**

- 1) 抗 CD4 抗体を例として、日本発の新たなシーズの抗体療法等の臨床応用の基盤整備にも取り組んだ。
- 2) 抗 CD4 抗体の臨床応用に向けて、PMDA との事前面談、1 回目の対面助言を終了し、来年度中の FIH での医師主導治験開始を目指して、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、AMED に申請した。
- 3) 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 で検証する研究を研究倫理審査委員会に承認後に実施している。健常人検体で条件検討後、大規模にがん患者検体で検討した結果、個人差はあるが、本抗体による CD4 陽性細胞除去効果が明らかとなった。
- 4) マウスモデルを用いて、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した論文は英文論文として採択された。マウスモデルを用いた抗 PD-L1 抗体や抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害抗体と抗 CD4 抗体の併用療法の劇的な効果については英文論文が採択された。ペプチドワクチン療法と抗 CD4 抗体の併用療法の有効性については英文論文投稿中である。

### 3. がん免疫細胞療法の開発

- 1) 熊本大学千住のシーズ、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検証されているが、肝転移を対象とした臨床試験の計画に変更し、当センターでの再来年度の医師主導治験での FIH を目指すこととなった。
- 2) 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 細胞化することに成功した。武田薬品工業と京都大学 iPS 細胞研究所との大型共同研究 T-CiRA の中での 10 の研究テーマの 1 つにも選ばれ、今後、3 者での共同研究を開始することとなった。
- 3) 山口大学玉田のシーズ、FITC-CAR-T 細胞療法の臨床応用に向けては、厚労科研委託費に採択され、2 年後の FIH での医師主導治験を目指している。PMDA との事前面談も含めて、FITC-CAR の製造も着々と進んでおり、最適な抗 glypican-3 抗体の作製も完成に近づいていて、ほぼ予定通りに進捗している。

## **第3年次**

### (到達目標)

#### 1. がんワクチンの開発

新たな医師主導治験を実施し、従来の方法と違う方法で有効性が增強するかを検証し、さらにはがん予防ワクチンの開発を目指した研究を促進する。

- 1) オリジナル抗原 HSP105 由来ペプチドワクチンの First in human の (FIH) 第 I 相臨床試験を計画通り医師主導治験で実施する。
- 2) 分子標的薬耐性機序を克服する変異由来ペプチドやロングペプチドなど、これまでの自己抗原由来ショートペプチドとは異なるコンセプトでの、より有効性が期待できる新しいシーズのペプチドや、従来の IFA よりも有効性と安全性が期待できる新規アジュバントを用いた臨床試験を目指し、POC を取得する。
- 3) マウスモデルを用いた肝細胞がん予防ワクチンの開発を本格化する。

#### 2. 抗 CD4 抗体療法の開発ならびに Immune modulating agents との併用療法の開発

1 年後には確実に抗 CD4 抗体療法の医師主導治験の開始を実現するとともに、Phase 1 後の様々な治療法との併用をにらんだ非臨床研究を展開する。

- 1) 本研究終了後の抗 CD4 抗体単独療法の FIH の医師主導治験の開始に必要なすべての準備を完了する。GMP 製造、GLP 非臨床試験の他、各種がんの患者検体を用いた in vitro での治験薬の活性を見て、対象がん種を決めて具体的な臨床試験プロトコールを作成する。
- 2) 主にマウスモデルを用いて、抗 CD4 抗体と様々な治療との併用療法の有効性の POC を得る。

#### 3. がん免疫細胞療法の開発

臨床応用に向けた基盤整備については吉村班に担当をお願いし、こちらの班では、新規免疫細胞療法の開発を目指した基礎研究に注力する。

- 1) 遺伝子変異が多い肺がんの腫瘍浸潤 CTL を培養して大量に増やす技術を確立し、それらの可能性を検討する研究を実施する。
- 2) iPS 細胞を用いた免疫細胞療法の開発研究を促進して POC を取得する。

## (年次評価時点の実績要点)

### 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 相臨床試験を医師主導治験で開始した。予定通り、来年度中の終了を目指して着々と登録を進めている。
- 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、ペプチド-リポソームワクチンの有効性を示した論文が英文論文として採択された。現在、タンパク-リポソームワクチンの有効性の検討や、肝がん自然発症マウスモデルを用いた検討を進めている。
- 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の論文が英文論文として採択された。GPC3 が再発予測マーカーとして有用であることを示す論文も投稿中で、企業との共同研究の大型化が決まった。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。
- 4) 分子標的薬耐性機序を克服する変異由来ペプチドを用いた医師主導治験を計画している。GPC3 のロングペプチドを同定した論文が英文論文として採択された。新規アジュバントの開発も着々と進んでおり、今後はロングペプチドと新規アジュバントを用いたワクチンの臨床試験も計画している。

### 2. 抗 CD4 抗体療法の開発ならびに Immune modulating agents との併用療法の開発

- 1) 抗 CD4 抗体の臨床応用に向けて、来年度中の FIH での医師主導治験開始を目指して、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、AMED に申請した。
- 2) 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 で検証する研究を立ち上げ、健常人検体で条件検討後、大規模にがん患者検体で検討している。その結果、個人差はあるが、本抗体による CD4 陽性細胞除去効果が明らかとなった。
- 3) マウスモデルを用いた抗 PD-L1 抗体や抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害抗体と抗 CD4 抗体の併用療法の劇的な効果については英文論文が採択された。ペプチドワクチン療法と抗 CD4 抗体の併用療法の有効性については英文論文投稿中である。

### 3. がん免疫細胞療法の開発

- 1) IFN 産生 iPS 細胞由来のミエロイド系細胞ライン(iPS-ML)については、肝転移を対象とした臨床試験の計画に変更し、当センターでの再来年度の医師主導治験での FIH を目指すこととなった。
- 2) 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、glypican-3 ペプチド特異的 CTL クローンを iPS-T 細胞化することに成功した。武田薬品工業と京都大学 iPS 細胞研究所との大型共同研究 T-CiRA の中での 10 の研究テーマの 1 つにも選ばれ、今後、3 者での共同研究を開始することとなった。
- 3) FITC-CAR-T 細胞療法の臨床応用に向けては、2 年後の FIH での医師主導治験を目指している。PMDA との事前面談も含めて、FITC-CAR の製造も着々と進んでおり、最適な抗 glypican-3 抗体の作製も完成に近づいていて、ほぼ予定通りに進捗している。

## 研究成果と考察

### 第 3 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

臨床試験を医師主導治験で開始した。着々と患者登録が進んでいる。来年度中に完了して、総括研究報告書を作成するとともに、ペプチドワクチンによって特異的CTLが誘導できることを明らかにし、がん細胞を傷害できるCTLクローンも作製して、企業への導出を含めた次の開発を進めたい。国際特許出願している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、興味を示す企業の支援も得て、公的研究費も取得して、神奈川県立がんセンターを中心に医師主導治験としての実施を目指している。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の結果、GPC3発現HCCにおいては再発を抑えられる可能性を示し、英文論文として採択されたことは大きな成果である。一方で、GPC3ペプチドワクチン療法単独では肝細胞がんの再発を完全に抑えることはできないことが明らかとなり、今後の再発予防ワクチンの完成のためには、さらなる研究が必要である。そんな中、抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体の劇的な治療効果も、この腫瘍特異的変異抗原が要因になっていることが明らかになってきて、腫瘍特異的変異抗原は、今まさに新生抗原Neoantigenと呼ばれ大きく注目されている。次世代シーケンサーや様々なテクノロジーの発展により、いよいよ腫瘍特異的変異抗原由来がんワクチンを用いた個別化がんワクチン療法の臨床試験が現実のものとなり、マウスモデル等でのエビデンスに基づいて、欧米では既にいくつかの臨床試験が始まっている。このような新生抗原は患者個々で違うことが明らかとなり、我々はこれまでの経験を活かして独自の再発予防ワクチンを完成したいと考えている。また、がん予防ワクチンの開発には再発予防ワクチンの開発とは違った視点が必要である。今後は肝細胞がんや肝内胆管がんなどを100%発症するモデルマウスを用いて、がん予防ワクチンの開発にこれまで以上に力を注ぎたいと考えている。

2. 抗CD4抗体療法の開発ならびにImmune modulating agentsとの併用療法の開発においては、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いる中、この分野で日本が海外と伍していくために、日本独自の開発として、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後、来年度中のFIHでの医師主導治験開始を目指して、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、来年度からの医師主導治験の研究費をAMEDにも申請した。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、健常人検体で条件検討後、大規模にがん患者検体で検討した結果、個人差はあるが、本抗体によるCD4陽性細胞除去効果が明らかとなった。現在も継続中であり、今後の多数のがん患者検体での結果に期待したい。マウスモデルを用いた抗PD-L1抗体や抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害抗体と抗CD4抗体の併用療法の劇的な効果について英文論文として報告できたことは大きな成果であり、Phase I終了後の併用療法の開発に期待が持てる結果である。ペプチドワクチン療法と抗CD4抗体の併用療法の有効性についても結果をまとめることができ、こちらも併用療法の可能性に期待している。

3. がん免疫細胞療法の開発については、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。AMEDの研究費を取得して非臨床研究を実施しており、2年後のFIHでの医師主導治験を目指し、PMDAとの事前面談も含めて、FITC-CARの製造も着々と進んでおり、最適な抗glypican-3抗体の作製も完成に近づいていて、ほぼ予定通りに進捗していることは評価できる。今後、抗体のヒト化、GMP化、FITC付加、GLP試験にはさらに資金が必要であり、まだ問題は山積しているが、一つ一つ着実にクリアしてFIHに到達したい。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ていた。当センターの臨床医との議論により、腹膜播種での臨床応用ではなく、

肝転移を対象とした臨床試験の計画に変更し、当センターでの再来年度の医師主導治験でのFIHを目指すこととなり、もう1年、非臨床開発を進める。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、次世代がんの研究費もいただいて、まずは、glypican-3 ペプチド特異的 CTL クローンを iPS-T 細胞化することに成功した。TCR 遺伝子導入 T 細胞療法の開発についても、研究を進めているが、武田薬品工業と京都大学 iPS 細胞研究所との大型共同研究 T-CiRA の中での 10 の研究テーマの 1 つにも選ばれ、今後、3 者での共同研究を開始することとなった。CAR 遺伝子導入 T 細胞療法の開発も進めていく。

## 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3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. Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, Yoshimura M, Tsuchiya N, Takahashi M, Nobuoka D, Gotohda N, Takahashi S, Kato Y, Konishi M, Kinoshita T, Ikeda M, Nakachi K, Yamazaki N, Mizuno S, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Endo I, **Nakatsura T**. Phase II study of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients. *Oncol Immunology*. in press 2015
2. Iwama T, Uchida T, Sawada Y, Tsuchiya N, Sugai S, Shimomura M, Yoshikawa T, Zhang R, **Uemura Y**, **Nakatsura T**. Vaccination with liposome-coupled glypican-3-derived epitope peptide stimulates cytotoxic T lymphocytes and inhibits GPC3-expressing tumor growth in mice. *Biochem Biophys Res Comm*. in press 2015

・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

1. Tsuchiya N, Sawada Y, Endo I, **Uemura Y**, **Nakatsura T**. Potentiality of immunotherapy against hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*. 21(36):10314-10326, 2015 Sep (review)



2. Tsuchiya N, Sawada Y, Endo I, Saito K, Uemura Y, Nakatsura T. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol*. 21(37):10573-10583, 2015 Oct (review)
3. Mohammad A. S, Tomita Y, Yuno A, Hirayama M, Irie A, Tsukamoto H, Senju S, Yuba E, Yoshikawa T, Kono K, Nakatsura T, Nishimura Y. Identification of Glypican-3-Derived Long Peptides Activating both CD8+ and CD4+ T-cells; Prolonged Overall Survival in Cancer Patients with Th Cell Response. *OncoImmunology*. in press 2015
4. 中面哲也、腫瘍特異的変異抗原を標的としたがん免疫療法 (Cancer Immunotherapy targeted tumor-specific mutant antigens.)、*実験医学*、33(14):2210-2214, 2015
5. 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 Antitumor Effects of Combined Anti-CD4-Depleting Antibody and Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Antibody Treatment in Mice. *Cancer Immunol Res*. 3(6):631-40, 2015.
6. Hata R-I, Izukuri K, Kato Y, Sasaki S, Mukaida N, Maehata Y, Miyamoto C, Akasaka T, Yang X, Nagashima Y, Takeda K, Kiyono T, and Taniguchi M. Suppressed rate of carcinogenesis and decreases in tumour volume and lung metastasis in CXCL14/BRAK transgenic mice. *Scientific Reports* 5:9083. 2015
7. Naito T, Baba T, Takeda K, Sasaki S, Nakamoto Y. and Mukaida N. High-dose cyclophosphamide induces specific tumor immunity with concomitant recruitment of LAMP1/CD107a-expressing CD4-positive T cells into tumor sites. *Cancer Letters* 366 (1): 93-99. 2015.
8. Tsukamoto H, Senju S, Matsumura K, Swain SL, Nishimura Y. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumour immune responses in old age. *Nat Commun*. 2015 Apr
9. Zhang R, Liu TY, Senju S, Haruta M, Hirose N, Suzuki M, Tatsumi M, Ueda N, Maki H, Nakatsuka R, Matsuoka Y, Sasaki Y, Tsuzuki S, Nakanishi H, Araki R, Abe M, Akatsuka Y, Sakamoto Y, Sonoda Y, Nishimura Y, Kuzushima K, Uemura Y. Generation of mouse pluripotent stem cell-derived proliferating myeloid cells as an unlimited source of functional antigen-presenting cells. *Cancer Immunol Res*. 3(6):668-77, 2015 Jun
10. 塚崎邦弘、[リンパ腫の治療、各論 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)]リンパ腫学-最新の研究動向、*日本臨牀* 73(8):522-528, 2015. 2015年10月
11. 塚崎邦弘、[Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍造血器腫瘍における新規薬剤-分子標的薬-とその位置付け] II. モガムリズマブ ATL と PTCL-1. 癌と化学療法 Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy. 42(5):553-557. 2015. 2015年5月
12. Ishiguro S, Yoshimura K, Tsunedomi R, Oka M, Takao S, Inui M, Kawabata A, Wall T, Magafa V, Cordopatis P, Tzakos AG, Tamura M. Involvement of angiotensin II type 2 receptor (AT2R) signaling in human pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): a novel AT2R agonist effectively attenuates growth of PDAC grafts in mice. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(2):307-16
13. Maeda Y, Yoshimura K, Matsui H, Shindo Y, Tamesa T, Tokumitsu Y, Hashimoto N, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Sakai K, Suehiro Y, Hinoda Y, Tamada K, Yoshino S, Hazama S, Oka M. Dendritic cells transfected with heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a phase 1 dose escalation clinical trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2015 Aug;64(8):1047-56.
14. 吉村清、免疫チェックポイント阻害剤の最新の動向 *腫瘍内科*、15(5):479-484, 2015年5月
15. 吉村清、「オミックスで加速するがんバイオマーカー研究の最新動向」 *抗PD-1あるいは抗PD-L1抗体を用いた免疫療法 遺伝子医学MOOK 29号* 2015年
16. 吉村清、がん免疫療法～基礎知識から最新情報まで～ *新薬と臨床 第64巻 No.7* 31(769)-35(773) 2015年7月
17. Ito A, Kondo S, Tada K, Kitano S. Clinical development of immune checkpoint inhibitors. *BioMed Research International*. 605478, 2015. (Corresponding author)
18. 北野滋久、「免疫チェックポイント阻害剤の臨床開発状況と問題点について」、*Kidney Cancer* No. 4、2015年8月初旬発行
19. 北野滋久、テーマ：がんと免疫、2015年10月～12月発行
20. 北野滋久、「第2章免疫チェックポイント阻害療法とバイオマーカー」、*がん免疫療法ハンドブック：第*

- 1版、2015年10月1日発行
21. 北野滋久、「10-3」免疫療法と分子標的治療薬」、テーマ：特集 がん薬物療法医が知っておくべき免疫療法、臨床腫瘍ブракティス Vol. 11 No. 4(2015)、2015年11月10日発行
  22. 北野滋久、テーマ：免疫療法同士の併用の rationale と可能性、がん分子標的治療 13 巻 4 号、2015 年 12 月 20 日
  23. 北野滋久、テーマ：がん免疫にフォーカスした医療者向け情報誌 Tips on Immuno-Oncology ImmunoOnco Q&A がん免疫療法と従来のがん治療との違いについて、Tips on Immuno-Oncology vol. 2、2015 年 12 月 17 日
  24. 北野滋久、「免疫チェックポイント阻害剤の今後の展望」、RCC Expert Seminar 記録集、2015 年 1 月初旬
  25. 北野滋久、「免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験のポイント」、PHARMSTAGE2016 年 1 月号、2016 年 1 月 15 日予定
  26. 北野滋久、テーマ：PD-1 抗体の発現と臨床応用、内科月刊誌 Medical Practice 33 巻 2 号 特集肺癌、2016 年 1 月 25 日
  27. 北野滋久、「3. 抗 PD-1 抗体・抗 PD-L1 抗体とバイオマーカー」、特集 Immune checkpoint 阻害薬、腫瘍内科 第 17 巻 第 1 号、2016 年 1 月 28 日
  28. 北野滋久、「がん免疫療法の臨床応用への可能性：がん免疫療法の現状」、日本医事新報 No. 4790 号、2016 年 2 月 13 日
  29. 北野滋久、テーマ：免疫チェックポイント阻害療法の臨床研究、医学のあゆみ 256 巻 7 号、2016 年 2 月 13 日
  30. 北野滋久、テーマ：免疫チェックポイント阻害薬とは何か、耳鼻咽喉科・頭頸部外科 第 88 巻 2 号、2016 年 2 月 21 日
  31. 北野滋久、テーマ：解説 CTLA-4 分子の基礎と抗 CTLA-4 抗体の作用メカニズム、月刊 腎臓内科・泌尿器科 第 3 巻第 3 号、2016 年 3 月 28 日
  32. Adachi K, Tamada K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy. *Cancer Sci.* 2015 Aug;106(8):945-50. doi: 10.1111/cas.12695. Epub 2015 Jul 2.
  33. 玉田耕治、PD-1 分子の基礎と抗 PD-1 抗体の作用メカニズム、最新医学、Vol. 70(3), 30-35, 2015.
  34. 北野滋久、玉田耕治、抗体療法（免疫チェックポイント阻害療法）、がん免疫療法のメカニズム解明と臨床への展開：がんと免疫（坂口志文、西川博嘉編）、151-167、2015.
  35. 玉田耕治、がん免疫療法の進展によるがん克服に向けた潮流、実験医学、Vol. 33(14)、2188-2192、2015.
  36. 佐古田幸美、玉田耕治、CAR-T 細胞療法の開発と最新研究の動向、がん分子標的治療、Vol. 13(2)、90-98、2015.
  37. 吉村清、玉田耕治、免疫チェックポイント阻害剤について、カレントセラピー、Vol. 33(11)、66-72、2015.
  38. 安達圭志、玉田耕治、免疫チェックポイント阻害療法と DNA ミスマッチ修復欠損、がん分子標的治療、2015 in press.
  39. Noguchi M, Matsumoto K, Uemura H, Arai G, Eto M, Naito S, Ohyama C, Nasu Y, Tanaka M, Moriya F, Suekane S, Matsueda S, Komatsu N, Sasada T, Yamada A, Kakuma T, Itoh K. An open-label, randomized phase II trial of personalized peptide vaccination in patients with bladder cancer that progressed after platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015, in press.
  40. Araki H, Pang X, Komatsu N, Soejima M, Miyata N, Takaki M, Muta S, Sasada T, Noguchi M, Koda Y, Itoh K, Kuhara S, Tashiro K. Haptoglobin promoter polymorphism rs5472 as a prognostic biomarker for peptide vaccine efficacy in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Dec;64(12):1565-73.
  41. Sakamoto S, Yoshitomi M, Yutani S, Terazaki Y, Yoshiyama K, Ioji T, Matsueda S, Yamada A, Takamori S, Itoh K, Hattori N, Kohno N, Sasada T. Evaluation of prognostic significance of granulocyte-related factors in cancer patients undergoing personalized peptide vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2015, in press.
  42. Noguchi M, Arai G, Matsumoto K, Naito S, Moriya F, Suekane S, Komatsu N, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Kakuma T, Itoh K. Phase I trial of a cancer vaccine consisting of 20 mixed peptides in patients with castration-resistant prostate cancer: dose-related immune boosting and

- suppression. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Apr;64(4):493-505.
43. Yutani S, Ueshima K, Abe K, Ishiguro A, Eguchi J, Matsueda S, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K, Sasada T, Kudo M, Noguchi M. Phase II study of personalized peptide vaccination with both a hepatitis C virus (HCV)-derived peptide and peptides from tumor-associated antigens for the treatment of HCV-positive advanced hepatocellular carcinoma patients. *J Immunol Res.* 2015;Volume 2015, Article ID 473909.
  44. Sakamoto S, Matsueda S, Takamori S, Toh U, Noguchi M, Yutani S, Yamada A, Shichijo S, Yamada T, Suekane S, Kawano K, Sasada T, Hattori N, Kohno N, Itoh K. Immunological evaluation of peptide vaccination for cancer patients with the HLA-A26 allele. *Cancer Sci.* 2015;106(10):1257-63.
  45. Horiuchi Y, Takagi A, Uchida T, & Akatsuka T. Targeting cryptic epitope with modified antigen coupled to the surface of liposomes induces strong antitumor CD8 T-cell immune responses in vivo. *Oncology Reports*, 34, 2827-2836. 2015
  46. Kasamatsu J, Takahashi S, Azuma M, Matsumoto M, Morii-Sakai A, Imamura M, Teshima T, Takahashi A, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato N, and Seiya T. PolyI:C and mouse survivin artificially embedding human 2B peptide induce a CD4+ T cell response to autologous survivin in HLA-A\*2402 transgenic mice. *Immunobiol.* 220: 74-82. 2015
  47. Matsumoto M, Tatematsu M, Nishikawa F, Azuma M, Ishii N, Morii-Sakai A, Shime H, and Seiya T. Defined TLR3-specific adjuvant that induces NK and cytotoxic T cell activation without significant cytokine production in vivo. *Nat Commun.* 6: e6280. 2015
  48. Maruyama A, Shime h, Takeda Y, Azuma M, Matsumoto M, and Seiya T. Pam2 lipopeptides systemically increase myeloid-derived suppressor cells through TLR2 signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 457: 445-450. 2015
  49. Funami K, Matsumoto M, Ishii N, Tatematsu M, Enokizono Y, Inagaki F, Oshiumi H, and Seiya T. A determinant for inner membrane localization in the TIR domain of TICAM-2: A regulator for TLR4-mediated TICAM-1 signaling. *J. Immunol.* 195: 4456-4465. 2015
  50. Takemura R, Takaki H, Okada S, Shime H, Oshiumi H, Akazawa T, Matsumoto M, Tejima T, and Seiya T. PolyI:C-induced, TLR3/RIP3-dependent necroptosis backs up immune effector-mediated tumor elimination in vivo. *Cancer Immunol Res.* 3: 902-914. 2015
  51. Takashima K, Oshiumi H, Takaki H, Matsumoto M, and Seiya T. R1OK-mediated phosphorylation of the MDA5 C-terminal region interferes with MDA5 assembly and attenuates MDA5-mediated antiviral innate immune response. *Cell Reports.* S2211-1247. 2015
  52. Oshiumi H, Miyashita M, Okamoto M, Morioka Y, Okabe M, Matsumoto M, and Seiya T. Dual roles of DDX60 in antiviral innate immunity and regulation of DDX60 functions by epidermal growth factor. *Cell Reports.* 11: 1193-1207. 2015
  53. Azuma M, Takeda Y, Nakajima H, Sugiyama H, Ebihara T, Oshiumi H. Matsumoto M, and Seiya T. BATF3 fundamentally supports TLR3-derived IL-12 induction in CD8a+ dendritic cells, which promotes antitumor T cell responses by Poly(I:C). *Cancer Res.* in press 2015
  54. Tatematsu M, Funami K, Ishii N, Seiya T, Obuse C, Matsumoto M. LRRC59 is involved in trafficking of nucleic acid-sensing TLRs from the ER. *J Immunol.* 195: 4933-4942. 2015
  55. Seiya T, Takeda Y, and Matsumoto M. Tumor vaccines with dsRNA adjuvant ARNAX induces antigen-specific tumor shrinkage without cytokinemia. *Oncoimmunology.* in press 2015
  56. Nakai M, Oshiumi H, Funami K, Matsumoto M, Seiya T, and Sakamoto N. Interferon (IFN)-1 in innate immune response during infection with HCV. *Sensors* 15: 27160-27173. 2015
  57. Seiya T, Shime H, Takeda Y, Tatematsu M, Takashima K, and Matsumoto M. Adjuvant for vaccine immunotherapy of cancer - focusing on TLR2 and TLR3 agonists for safe enhancing antitumor immunity *Cancer Sci.* in press 2015
  58. Takaki H, Shime H, Matsumoto M, and Seiya T. Tumor cell death by pattern-sensing of exogenous RNA: tumor cell TLR3 directly induces necroptosis by polyI:C in vivo, independent of immune effector-mediated tumor shrinkage. *Oncoimmunology.* in press 2015
  59. Karagiannis P, Kaneko S. Reprogramming away from the exhausted T cell state. *ELSEVIER.* in press 2015
  60. 吉田信介、一阪朋子、建田幸子、金子新、第5章臨床研究事例 1. iPS細胞 再生医療のための細胞製

(学会発表)

1. **中面哲也**、国立がん研究センターにおけるがん免疫療法の開発、セッションタイトル：がん免疫療法は輝かしい新治療法になり得るか、第29回日本医学会総会 2015 関西 (京都) 2015年4月11日～13日 (口頭)
2. Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F, **Nakatsura T**. Clinical and immunological analysis in a phase II trial of the Glypican-3 peptide vaccine for patients with ovarian clear cell carcinoma. AACR 106th Annual Meeting 2015 (Philadelphia), April 18-22, 2015
3. Nobuoka D, Takahashi M, Yoshikawa T, Yagi T, Fujiwara T, **Nakatsura T**. HLA class I expression in a tumor is higher than that out of a tumor: Promising new findings for antigen-specific cancer immunotherapy. AACR 106th Annual Meeting 2015 (Philadelphia), April 18-22, 2015
4. Ofuji K, Saito K, Nakamoto Y, **Nakatsura T**. Glypican-3 is a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection, especially in early stage. AACR 106th Annual Meeting 2015 (Philadelphia), April 18-22, 2015
5. Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, Yoshimura M, Tsuchiya N, Takahashi M, Nobuoka D, Mizuno S, Endo I, **Nakatsura T**. Phase II study of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients. AACR 106th Annual Meeting 2015 (Philadelphia), April 18-22, 2015
6. Mohammad A. S, Tomita Y, Yuno A, Hirayama M, Irie A, Tsukamoto H, **Senju S**, Yuba E, Yoshikawa T, Kono K, **Nakatsura T**, Nishimura Y. Efficient crosspresentation of oncofetal antigen (Glypican-3)-derived long peptides encompassing CTL and promiscuous Th cell epitopes using a novel liposome. AACR 106th Annual Meeting 2015 (Philadelphia), April 18-22, 2015
7. **中面哲也**、がんペプチドワクチン療法の実力と今後の展開、ワークショップ 10「消化器癌のワクチン治療はどこまで進んだか」、第101回日本消化器病学会総会 (仙台) 2015年4月23日～25日 (口頭)
8. Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, Yoshimura M, Tsuchiya N, Endo I, **Nakatsura T**. GPC3 expression could be the biomarker of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients: Results from phase II trial. がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015 (東京) (第19回日本がん免疫学会総会と第23回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウムの共同) 2015年7月9日～11日
9. Nobuoka D, Takahashi M, Yoshikawa T, Yagi T, Fujiwara T, **Nakatsura T**. HLA class I expression in and out of a tumor: Promising new findings for antigen-specific cancer immunotherapy. がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015 (東京) (第19回日本がん免疫学会総会と第23回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウムの共同) 2015年7月9日～11日
10. Hosono A, Kaneda H, Hara J, Nitani C, Kohashi K, Manabe A, Yoshikawa T, **Nakatsura T**. Phase I study of vaccine therapy with a cocktail of peptides for pediatric patients with refractory solid tumors. がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015 (東京) (第19回日本がん免疫学会総会と第23回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウムの共同) 2015年7月9日～11日
11. **Nakatsura T**, Saito K, Shimomura M. Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted cancer immunotherapy. International Congress on Analytical Proteomics 2015 (4th IV ICAP 2015) (Lisbon), September 7-9, 2015
12. **中面哲也**、澤田雄、吉川聡明、高橋真理、大藤和也、吉村麻友子、GPC3 ペプチドワクチンを用いた肝細胞がん根治的治療後補助療法の臨床第II相試験におけるバイオマーカー探索、第35回日本分子腫瘍マーカー研究会 (名古屋) 2015年10月7日
13. 下村真菜美、正田香世子、吉川聡明、須貝詩織、北野滋久、横地祥司、伊藤哲、松島綱治、植村靖史、**中面哲也**、ヒト健常人・がん患者血液を用いたヒト化抗CD4抗体 (IT1208) による in vitro でのCD4陽性細胞除去の検証、第35回日本分子腫瘍マーカー研究会 (名古屋) 2015年10月7日
14. Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, Yoshimura M, Tsuchiya N, Endo I, **Nakatsura T**. Phase II trial of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients. (肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する glypican-3 ペプチドワクチンの臨床第2相試験)、第74回日本癌学会学術総会 (名古屋) 2015年10月8日～10日 (口頭)
15. Hosono A, Kaneda H, Hara J, Nitani C, Yoshikawa T, Kohashi K, **Nakatsura T**. Phase I study of vaccine

- therapy with a cocktail of peptides for pediatric patients with refractory solid tumors. (難治性小児固形腫瘍に対するペプチドカクテルワクチン療法の第 I 相試験), 第 74 回日本癌学会学術総会 (名古屋) 2015 年 10 月 8 日~10 日 (口頭)
16. Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F, **Nakatsura T**. A biomarker analysis in a clinical study of the GPC3 peptide vaccine for patients with ovarian clear cell carcinoma. (卵巣明細胞腺がんに対する Glypican-3 ペプチドワクチン療法におけるバイオマーカーの検討), 第 74 回日本癌学会学術総会 (名古屋) 2015 年 10 月 8 日~10 日
  17. Tsuchiya N, Iwama T, Uchida T, Shimomura M, Yoshikawa T, Fujinami N, Saito Y, **Uemura Y, Nakatsura T**. Vaccination of GPC3-derived peptide-coupled liposome inhibits GPC3 expressing tumor growth. (GPC3 由来ペプチド結合リポソームワクチン投与により GPC3 発現がん細胞の成長を抑制する), 第 74 回日本癌学会学術総会 (名古屋) 2015 年 10 月 8 日~10 日
  18. 藤浪紀洋、吉川聡明、澤田雄、下村真菜美、**植村靖史、中面哲也**、マウスモデルを用いた抗 CD4 抗体投与併用によるがんペプチドワクチン療法の効果増強の検討、第 28 回日本バイオセラピー学会 (川越) 2015 年 12 月 3 日~4 日
  19. Ito S, **Matsushima K**, Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Hachiga K, Ogiwara H, Chand K, Nakajima T. Robust anti-tumor effects of combined anti-CD4 depleting antibody and anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibody treatment in mice. AACR Annual Meeting. 2015 年 4 月 19 日 (Philadelphia) .
  20. **Matsushima K**. Defucosylated antibodies for cancer immunotherapy. がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015 (ICCIM2015) . 2015 年 7 月 9 日 (東京) .
  21. Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Ito S, Terashima Y, Kakimi K, **Matsushima K**. Robust anti-tumor CD8+ T cell responses elicited by the anti-CD4 depleting antibody therapy. がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015 (ICCIM2015) . 2015 年 7 月 9 日 (東京) .
  22. Ogiwara H, Ueha S, Yokochi S, Ishiwata Y, Krishant Chand, Kakimi K, Ito S, **Matsushima K**. Anti-CD4 depleting antibody treatment modulates cell cycle and retention of tumor-specific CD8+ T cells in the tumor draining lymph node in mice. がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015 (ICCIM2015) . 2015 年 7 月 9 日 (東京) .
  23. Yokochi S, Ueha S, Ishiwata Y, Ito S, **Matsushima K**. Amelioration of GVHD maintaining GVT effect on allo-HSCT by depletion of donor CD4+ T cells in solid-tumor bearing mouse model. がん免疫療法・マクロファージ国際会議 2015 (ICCIM2015) . 2015 年 7 月 9 日 (東京)
  24. **Takeda K**. IFN- $\gamma$  produced by cytotoxic T cells immunoedit the cancer genome. International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015 2015 年 7 月 10 日 東京
  25. **Senju S**, Haruta M, Mimori A, Matsumura K, Kanagawa K, Haga E, Imamura Y, Sakisaka M, Ikeda T, Nishimura Y. Cancer therapy with ES cell-derived macrophages producing interferon in a mouse model International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015 (第 19 回日本がん免疫学会総会・第 23 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム 共同開催) Ito Hall, Ito International Research Center, The University of Tokyo, July 9-11, 2015, Tokyo, JAPAN (7/9 Anti-tumor effector cell (II) 口頭発表)
  26. Imamura Y, Haruta M, Tomita Y, Matsumura K, Ikeda T, Hirayama A, Hirayama M, Nishimura Y, **Senju S**. Cancer antigen-expressing CD14ML-derived DC as a potential means for vaccination therapy International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015 (第 19 回日本がん免疫学会総会・第 23 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム 共同開催) Ito Hall, Ito International Research Center, The University of Tokyo, July 9-11, 2015, Tokyo, JAPAN (ポスター発表)
  27. 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 proliferating myeloid cell lines (ES-ML) in allogenic recipients International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015 (第 19 回日本がん免疫学会総会・第 23 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム 共同開催) Ito Hall, Ito International Research Center, The University of Tokyo, July 9-11, 2015, Tokyo, JAPAN (ポスター発表)
  28. Mohammad A. S, Tomita Y, Hirayama M, Tsukamoto H, **Senju S, Nakatsura T**, Nishimura Y. Prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients vaccinated with glypican-3 CTL epitopes and exhibiting glypican-3-specific Th cell responses The 44th Annual Meeting of The Japanese

- Society for Immunology (第44回日本免疫学会総会・学術集会) 札幌コンベンションセンター (札幌市) 2015年11月18日~20日 (11/20 W33 Human Immunology-2 口頭発表)
29. **千住覚**, iPS細胞を基盤とするがん免疫療法の実用化に向けた取り組み、第30回日本生殖免疫学会総会・学術集会、くまもと県民交流館パレア (熊本市) 2015年11月21日~22日 (11/22 ワークショップ 口演)
  30. **千住覚**, iPS細胞由来のミエロイド細胞による胃がん腹膜播種治療法の開発 千里ライフサイエンスセミナーJ4 がんシリーズ第5回「がん免疫療法の進展と将来展望」 千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市) 2015年11月25日 (口演)
  31. **吉村清**, TLR2とSTINGのアンタゴニストによる免疫療法、シンポジウム2「樹状細胞および関連細胞の研究の現状と将来への展望」、第25回日本樹状細胞研究会 (岡山) 2015年7月10日 (口頭)
  32. 布施雅規、北野滋久、石崎秀信、**吉村清**、ヒト大腸癌幹細胞様細胞における免疫療法の標的分子の検索、「がん細胞の特性 (5)」、第74回日本癌学会学術総会 (名古屋)、2015年10月8日~10日
  33. **吉村清**、布施雅規、北野滋久、石崎秀信、抗PD-1/PD-L1抗体療法とのコンビネーションを考慮した免疫療法の開発、Oral session E12-2「抗体療法」、第74回日本癌学会学術総会 (名古屋)、2015年10月8日~10日 (口頭)
  34. **吉村清**、抗PD-1/PD-L1抗体療法と免疫賦活剤のコンビネーションによる免疫療法の開発、ワークショップ (WS) 26 胃2「胃がんのPDL-1発現と免疫療法」、第53回日本癌治療学会学術集会 (京都)、2015年10月29日~31日 (口頭)
  35. **YOSHIMURA K**, The development of Immunotherapy blocking PD-L1/PD-1 interaction in combination with an immune stimulator、2-D-W22-2-0/P、第44回日本免疫学会学術集会 (札幌)、2015年11月18日~20日
  36. **吉村清**、キメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入T細胞によるがん免疫療法、シンポジウム10「ここまで来た免疫療法—肺がん治療を変えられるか?—」、第56回日本肺癌学会学術集会 (神奈川県)、2015年11月26日~28日 (口頭)
  37. **吉村清**、新しいがん免疫療法開発の現状、特別講演I、第5回免疫細胞治療研究会 (東京都)、2015年11月29日 (口頭)
  38. **北野滋久**、免疫療法の進捗・臨床研究と治療開発、教育講演3「メラノーマ 治療の進歩と未来への展望」、第114回日本皮膚腫瘍科学会総会 (神奈川県)、2015年5月29日~31日
  39. **北野滋久**、Immue checkpoint inhibitors. Clinical point if vies a from JSMO、Ej-3、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会 (北海道)、2015年7月16日~18日 (口頭)
  40. **玉田耕治**、がん免疫療法の最新研究—抗体療法と細胞療法—、第55回日本呼吸器学会イブニングセミナー (東京)、平成27年4月18日
  41. **玉田耕治**、がん免疫チェックポイント阻害療法、そしてその先へ、第36回癌免疫外科研究会・特別講演 (奄美大島)、平成27年5月15日
  42. **玉田耕治**、がん免疫療法の進歩—基礎的分野から—、第114回日本皮膚科学会学術総会・教育講演 (横浜)、平成27年5月29日
  43. **玉田耕治**、がん免疫療法の最前線—抗PD-1抗体を中心に—、第19回日本がん分子標的治療学会・ランチョンセミナー (松山)、平成27年6月12日
  44. **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、第35回滋賀血液・免疫研究会・特別講演 (滋賀)、平成27年6月13日
  45. **玉田耕治**、Novel technology to advance chimeric antigen receptor T cells for cancer immunotherapy、がん免疫療法・マクロファージ国際会議2015、シンポジウム (東京)、平成27年7月10日
  46. **玉田耕治**、Immune checkpoint mechanisms by PD-L1/PD-1 and its related molecular interactions、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会、ESMO/JSMO Joint Symposium (札幌)、平成27年7月17日
  47. **玉田耕治**、がん治療に向けた次世代型CAR-T細胞療法の開発、第13回日本臨床腫瘍学会学術集会、CAR-T cell therapy seminar (札幌)、平成27年7月17日
  48. **玉田耕治**、Next generation CAR-T cells endowed with a superior survival and migration potential、日本遺伝子治療学会、シンポジウム (大阪)、平成27年7月24日
  49. **玉田耕治**、遺伝子改変T細胞による次世代がん治療の展望、北海道癌免疫制御研究会 (札幌)、平成27年7月25日
  50. **玉田耕治**、免疫療法が切り開くがん治療の新時代、第1回Immuno-Oncology Forum、教育講演 (東京)、平成27年8月22日

51. 玉田耕治、免疫療法が切り開くがん治療の新時代、Immuno-Oncology Seminar (松山)、平成27年9月28日
52. 玉田耕治、がん免疫療法の最新研究と将来展望、第26回免疫細胞療法研究会・特別講演(福島)、平成27年10月5日
53. Sasada T, Suekane S, Reinherz EL. Clinical Significance of Tumor-Associated Tertiary Lymphoid Structures in Pancreatic Cancer. 13th CIMT (The Association for Cancer Immunotherapy) Annual Meeting. Mainz, Germany. 2015/May.
54. Akagi Y, Kibe S, Yutani S, Motoyama S, Nomura T, Kawahara A, Yamaguchi T, Matsueda S, Komatsu N, Miura M, Hinai Y, Hattori S, Yamada A, Kage M, Itoh K, Sasada T. The feasibility of personalized peptide vaccination for previously treated advanced colorectal cancer; A phase II Study. ESSR (European Society for Surgical Research) 2015. Liverpool, England. 2015/June.
55. Wada S, Tsukagoshi M, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Suzuki H, Kuwano H. Analysis of the immune suppression mechanism in extra-hepatic cholangiocarcinoma. AACR(American Association for Cancer Research) Annual Meeting, Philadelphia, USA. 2015/April
56. 笹田哲朗、がん免疫療法の現状と今後の展望、日本薬物動態学会第30回年会シンポジウム、東京、2015年11月14日
57. 和田聡、鳥越俊彦、山上裕機、がんワクチン療法の現状と将来展望(当院での臨床試験概要・結果を踏まえて)、第101回日本消化器病学会総会、仙台、2015年4月25日
58. Ueda N, Uemura Y, Zhang R, Kitayama S, Yasui Y, Tatsumi M, Liu T, Kuzushima K, Kiyoi H, Naoe T, Kaneko S. Generation of BCR-ABL Reactive CD4+ T Helper Cells By Reprograming and Redifferentiation, 57th ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2015, Orlando, FL
59. 下村真菜美、正田香世子、吉川聡明、須貝詩織、北野滋久、横地祥司、伊藤哲、松島綱治、植村靖史、中面哲也、ヒト健常人・がん患者血液を用いたヒト化抗CD4抗体(IT1208)によるin vitroでのCD4陽性細胞除去の検証、第35回日本分子腫瘍マーカー研究会(名古屋)2015年10月7日
60. Zhang R, Uemura Y, Liu T, Okamoto S, Ikeda H, Tatsumi M, Takenoyama M, Akatsuka Y, Okada S (49045), Mineno J, Shiku H, Kuzushima K. Interaction of V $\alpha$ 24 iNKT cells with dendritic cells increases the therapeutic efficacy of TCR-gene modified T cells, 第74回日本癌学会学術総会(名古屋国際会議場・名古屋市)2015年10月8日~10日
61. Ueda N, Uemura Y, Zhang R, Kitayama S, Yasui Y, Tatsumi M, Liu T, Sugai S, Kuzushima K, Kiyoi H, Kaneko S. Generation of BCR-ABL reactive CD4 T lymphocytes by reprograming and redifferentiation, 第74回日本癌学会学術総会(名古屋国際会議場・名古屋市)2015年10月8日~10日
62. Iwama T, Suzuki M, Liu T, Zhang R, Yoshikawa T, Shimomura M, Nakatsura T, Kuzushima K, Uemura Y. Regulation of IL-12 family cytokine/Osteopontin balance in DCs by ligand activation of iNKT cells. 第74回日本癌学会学術総会(名古屋国際会議場・名古屋市)2015年10月8日~10日
63. Tsuchiya N, Iwama T, Uchida T, Shimomura M, Yoshikawa T, Fujinami N, Saito Y, Uemura Y, Nakatsura T. Vaccination of GPC3-derived peptide-coupled liposome inhibits GPC3 expressing tumor growth. 第74回日本癌学会学術総会(名古屋国際会議場・名古屋市)2015年10月8日~10日
64. 上田格弘、植村靖史、張エイ、喜多山秀一、安井裕、平井範仁、巽美奈子、劉天懿、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77回日本血液学会学術集会(石川県立音楽堂、金沢市)2015年10月16日~10月18日
65. Ueda N, Uemura Y, Zhang R, Kitayama S, Yasui Y, Kiyoi H, Kaneko S. Generation of BCR-ABL reactive CD4 T lymphocytes by reprograming and redifferentiation, 第44回日本免疫学会学術総会(札幌コンベンションセンター・札幌市)2015年11月18日~20日
66. 藤浪紀洋、吉川聡明、澤田雄、下村真菜美、植村靖史、中面哲也、マウスモデルを用いた抗CD4抗体投与併用によるがんペプチドワクチン療法の効果増強の検討、第28回日本バイオセラピー学会(川越)2015年12月3日~4日
67. Takagi A, Kobayashi N, Horiuchi Y, Mochida S, Kobayashi K, Asada R, Ikebuchi K, Kumar A, Taneichi M, Uchida T, Akatsuka T. Development of universal HCV vaccine by coupling HCV NS3 proteins to the surface of liposomes. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (ISVHLD), June 26th to 28th, 2015, Berlin, Germany
68. Takagi A, Kobayashi N, Matsui M, Horiuchi Y, Kumar A, Taneichi M, Uchida T, Akatsuka T. Development

of universal HCV vaccine by coupling HCV NS3 protein to the surface of liposomes. 22th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, October 9-13, Strasbourg, France

69. Yasui Y, Iriguchi S, Nakauchi H, **Kaneko K**. OPTIMIZATION OF XENO-FREE CULTURE SYSTEM FOR IN VITRO INDUCTION OF T CELLS FROM HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS. ISSCR 2015 ANNUAL MEETING, 2015.6.24-27, Stockholm SWEDEN. ポスター発表
70. Ueda N, Uemura Y, Zhang R, Kitayama S, Yasui Y, Tatsumi M, Liu T, Kuzushima K, Kiyoi H, Naoe T, **Kaneko S**. Generation of BCR-ABL Reactive CD4+ T Helper Cells By Reprograming and Redifferentiation. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, 2015.12.7, Orlando, USA. ポスター発表
71. 安井裕、南川淳隆、上田樹、入口翔一、河合洋平、安川正貴、**金子新**、iPS細胞を活用した抗原特異的T細胞療法の開発、第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会、2015.9.26. 東京 ポスター発表
72. Ueda N, Uemura Y, Zhang R, Kitayama S, Yasui Y, Tatsumi M, Liu T, Kuzushima K, Kiyoi H, **Kaneko S**. Generation of BCR-ABL reactive CD4 T lymphocytes by reprogramming and redifferentiation. 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.8. 名古屋 口頭発表
73. 安井裕、入口翔一、中内啓光、**金子新**、Optimization of Xeno-Free culture system for in vitro induction of T cells from human iPS cells、第77回日本血液学会学術集会、2015.10.17. 金沢、口頭発表
74. 上田格弘、**植村靖史**、張エイ、喜多山秀一、安井裕、平井範仁、巽美奈子、劉天懿、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77回日本血液学会学術集会 2015.10.17. 金沢 口頭発表
75. Ueda N, Uemura Y, Zhang R, Kitayama S, Yasui Y, Kiyoi H, **Kaneko S**. Generation of BCR-ABL reactive CD4 T lymphocytes by reprogramming and redifferentiation.

(書籍)

1. Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, Sakai M, **Nakatsura T**. CHAPTER 12 Cancer Vaccines: Current Status and Future Perspectives. Frontiers in Cancer Immunology, 2015, 236-258
2. 上羽悟史、**松島綱治**、「腫瘍会合性マクロファージ」(株)先端医学社『炎症と免疫』24-1(2016年1月号)
3. **塚崎邦弘**、インターフェロン $\alpha$ 皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法 成人T細胞白血病リンパ腫(症状を有するくすぶり型または予後不良因子を有さない慢性型のものに限る)・がん先進医療 NAVIGATION (先進医療フォーラム編集), p23-26, (株)日本医学出版(東京), 2015. 2015年5月20日発行

(知的財産)

1. 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: 2015年6月10日 PCT出願/JP2015/66790
2. ① 出願番号: 特願2014-243858  
② 発明者: **松島綱治**、上羽悟史、伊藤哲、横地祥司、石渡義郎  
③ 発明の名称: 抗CD4抗体を有効成分とする抗がん剤の治療効果を判定する方法  
④ 出願人: 国立大学法人 東京大学、IDACセラノスティクス(株)  
⑤ 出願日: 2015年12月2日 国際出願: PCT/JP2015/083855