

27-A-2 がん免疫細胞療法の臨床導入に向けた基盤整備に関する研究

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

研究の分類・属性

TR / 早期開発

研究の概要

近年の免疫学の急速な進歩により有効な免疫療法が開発されるようになってきた。特に免疫チェックポイント阻害剤とともに、遺伝子改変 T 細胞免疫療法が大きく期待されている。本療法は T 細胞受容体 (TCR) 改変 T 細胞療法とキメラ受容体を用いた遺伝子 (Chimeric Antigen Receptor: CAR) 改変 T 細胞療法の 2 種類から主に構成される。残念ながら遺伝子改変 T 細胞免疫療法は主に米国で先行開発されており日本での開発は遅れている。この理由として、元々腫瘍免疫学者にとって技術的にハードルの高い遺伝子治療の分野であることに加え、細胞療法における細胞プロセッシングを含めた異分野の技術、知識が集まった治療法の研究開発といった側面を持つことが考えられる。つまり基盤的研究開発の段階においてもトランスレーショナル (TR) を意識して異分野あるいは同分野であっても得意分野が違うものが集まり、一つの目標を目指すチームを作る必要がある。CAR-T を例に取れば、遺伝子改変技術を持ったもの、免疫学的標的に詳しいもの、同治療の有用な導出先 (がん種など) に詳しいもの、これを細胞プロセッシングやヒト化抗体作りに詳しいものなどが全体のオーガナイザーと一体となり開発及び臨床応用を行う必要がある。このようなチーム作りにおいて米国でも個人個人の役割はそれぞれ一部においてはオーバーラップしており必ずしも明確では無いがチームとしては機能している例が多い。現在国立がん研究センター (NCC) では CAR-T 免疫療法を開発し、オリジナリティがありかつ有効な免疫療法を世に送り出すべく開発を行っている。ここで、現況の技術開発の動向の把握、規制の状況、NCC 内の実際に行ったチーム作りなど実体験と情報収集したものを合わせてガイダンスと示せば、今後良い技術を断片的に有する研究者にとって TR に向けた研究開発の促進力となる可能性がある。

免疫細胞療法の開発を活性化させるためには、個々の問題点を明らかにして国内において Role model となるべく NCC 内の基盤整備を行いそこで得た知識をガイダンスとして世に示すことが必須の課題と考えここに本研究を立ち上げる。具体的には免疫細胞療法の基盤的研究において CAR-T 療法の TR 研究を実践し、ハード面ソフト面での問題点とその解決策に関する提言をまとめ、さらに臨床応用に関して、両面に関するガイダンスの作成を行う。

遺伝子治療および免疫細胞療法の中で特に中心となっている CAR-T 療法、TCR 改変 T 細胞、iPS を用いた免疫療法に関して基盤開発の国内外の動向を調べる。ここではこれらの技術開発に関連する規制の現状と動向、および、これらの研究開発を支える技術の動向に関して指針、条約を踏まえ現況を調査し、遺伝子治療に関する規制、遺伝子組み換え生物等の規制による生物の多様性確保に関する法律 (カルタヘナ法) を踏まえ、センター内の開発における問題点と照らし合わせてガイダンスにまとめる。

また、臨床研究、およびベッドサイドの規制に関し遺伝子治療用医薬品に関する規制を踏まえ、調査し国内他施設の現況とセンター内の現況を現地調査を含め検索し、レトロウィルスを用いた遺伝子導入後の T 細胞を投与することからベッドサイドでの患者への対処つまり医療サイドを含めた周囲の人の出入りの制限をするのかしないのか、行うとしたらどの期間行うかあるいは排泄物処理を行う際の注意点などを含めたレトロウィルス感染後 T 細胞を移入した患者に対する医療チームへの知識の共有化などをガイダンスに記載する。

これを最終的にがん免疫療法に関連する学会で報告し、さらに参考資料として提出し、提言を行っていく。

平成 28 年度研究経費

14,992 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
吉村 清 (研究代表者)	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 免疫療法開発分野(築地)・分野 長	研究統括、進捗管理、CAR-T細胞療法の開発に 関する基盤整備、CAR-T細胞療法の臨床応用へ の基盤整備
岩佐 悟	国立がん研究センター中央病院 先端医療科(築地)・医員	研究統括、進捗管理、CAR-T細胞療法の開発に 関する基盤整備、CAR-T細胞療法の臨床応用へ の基盤整備
岡崎 利彦	九州大学 ARO 次世代医療セン ター・特任准教授	CAR-T細胞療法の開発に関する基盤整備
北野 滋久	国立がん研究センター 中央病院 先端医療科(築地)・ 医員	免疫細胞療法の臨床応用に用いる品質保証さ れた GCTP 準拠細胞製剤の製造に向けた基盤整 備の検討
久米 晃啓	自治医科大学 臨床研究支援センター・副センタ ー長	TCR 改変 T 細胞の臨床応用を通して考える基 盤整備の必要性の検討、CAR-T細胞療法の臨床 応用への基盤整備
珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学・教授	免疫細胞療法開発の基盤整備に関するレギュ ラトリーな側面からの検討
設楽 紘平	国立がん研究センター 東病院 消化管内科・医員	TCR 改変 T 細胞の臨床応用を通して考える基 盤整備の必要性の検討
玉田 耕治	山口大学大学院医学系研究科 免疫学	CAR-T細胞療法の開発に関する基盤整備
土井 俊彦	国立がん研究センター 東病院 先端医療科(柏)	TCR 改変 T 細胞の臨床応用を通して考える基 盤整備の必要性の検討、CAR-T細胞療法の臨床 応用への基盤整備
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(柏)	CAR-T細胞療法の臨床応用への基盤整備、iPS 細胞由来のミエロイド系細胞ライン(iPS-ML) の臨床応用への基盤整備

山本 昇	国立がん研究センター 中央病院 先端医療科(築地)	TCR 改変 T 細胞の臨床応用を通して考える基盤整備の必要性の検討、CAR-T 細胞療法の臨床応用への基盤整備
和田 聡	神奈川県立がんセンター がんワクチンセンター	CAR-T 細胞療法の開発に関する基盤整備

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)

NCCで3年後を目安にCAR-T免疫療法を開発しFirst in Humanとして免疫細胞療法を行う目処を立てることを目的としている。CAR-T細胞による免疫細胞療法とはがん細胞表面抗原を認識する一本鎖抗体とT細胞活性化に必要な細胞内シグナル伝達ドメインを融合して作製されたキメラ抗原受容体(CAR)を遺伝子導入した免疫療法である。現在、米国では造血器悪性腫瘍に対して優れた治療効果を示している。また欧州あるいは中国でも自己開発によるCAR-T療法の臨床試験が行われている。しかし本治療法は免疫細胞療法かつ遺伝子治療の側面を持つことより実際の臨床応用を行う場合に困難な点が多く国内での開発があまり進んでおらず、世界から遅れをとっている。この理由として高度な遺伝子治療の技術の積み重ねを要する上に、細胞プロセッシングの設備が必要であること、標的抗原が正常細胞に発現していると従来の免疫療法に比べ効果が強いと重篤な副作用を起こす危険性があること、さらに臨床サイドでも従来の免疫療法の概念とは異なり死亡例を含む重篤な副作用の可能性があることやレトロウィルスを用いた遺伝子導入した細胞を患者へ移入することなどに対する医療関係者、患者への理解を含めハード面ソフト面の整備が必要と考えられる。また、CAR-Tそのものが抱える問題点として輸注したCAR-T細胞の機能制御が困難であることや固形がんでの有効性が示せていないこと、安全で標的となる分子が少なくその探索の方法・安全性の確認方法が確立されていないことなどが存在しており、我が国ではこれまでにごく少数のTRあるいは臨床研究がおこなわれているのみである。我々は、現在のCAR-T細胞療法に改良を加えた新規免疫療法を開発し、その臨床応用に向けて計画を進めている。

この際に基盤整備において必要な点を他の今回取り上げるTCR改変T細胞療法、iPSを用いた免疫細胞療法とともに検討する。この研究開発およびTRにおいて遺伝子改変技術、免疫学的標的、同治療の有用な導出先(がん種など)、細胞プロセッシングやヒト化抗体作り、全体のオーガナイザーなど多岐にわたる必要がある。このようなチーム作りをする際に、現況の技術開発の動向の把握、規制の状況、センター内の実際に行ったチーム作りなどが示せば、今後良い技術を断片的に有する研究者にとってTRに向けた研究開発の促進力となる可能性がある。技術開発に関連する規制の現状と動向、および、これらの研究開発を支える技術の動向に関して指針、条約を踏まえ現況を調査し、遺伝子治療に関する規制、遺伝子組み換え生物等の規制による生物の多様性確保に関する法律(カルタヘナ法)を踏まえ、センター内の開発における問題点と照らし合わせてレポートにまとめる。

次に、臨床研究、およびベッドサイドの規制に関し遺伝子治療用医薬品に関する規制を踏まえ、調査し国内他施設の現況とセンター内の現況を現地調査を含め探索し、レトロウィルスを用いた遺伝子導入後のT細胞を投与することからベッドサイドでの患者への対処つまり医療サイドを含めた周囲の人の出入りの制限をするのかしないのか、行うとしたらどの期間行うかあるいは排泄物処理を行う際の注意点などを含めたレトロウィルス感染後T細胞を移入した患者に対する医療チームへの知識の共有化などをガイダンスとしてまとめる。

つまり本研究課題では、この新規治療法のfirst in human 医師主導第I相臨床試験に向けた基盤整備を中心に遺伝子治療を含む細胞免疫療法に必要な基盤整備のRole modelとなるべく実際の開発をリアルタイムに進めながら(1)前臨床研究に必要な基盤整備をハード面とソフト面から検討し整備する、(2)臨床応用に必要なハード面とソフト面を検討し整備を行う。これらを1つのガイダンスとして提示することを目的とする。

つまり本研究課題では、この新規治療法のfirst in human 医師主導第I相臨床試験に向けた基盤整備を

中心に遺伝子治療を含む細胞免疫療法に必要な基盤整備の Role model となるべく実際の開発をリアルタイムに進めながら（１）前臨床研究に必要な基盤整備をハード面とソフト面から検討し整備する、（２）臨床応用に必要なハード面とソフト面を検討し整備を行う。これらを１つのガイダンスとして提示することを目的とする。

第２年次

（到達目標）

第２年次には前臨床試験において引き続き最も重要な項目の一つである CAR-T 標的抗原の探索および同定、標的抗原の各種がんや正常組織での発現確認を行う。ベッドサイドの整備とルール作りは２年次の終了までに大半の現地調査を終えまとめることにより最終年次に追加すべき調査・施設を明らかにする。

（年次評価時点の実績要点）

1. CAR-T 細胞療法における開発、情報収集を通じて固形がんに対する免疫細胞そのものの有効性発揮が可能となすの性質（適切な活性化、浸潤能獲得など）を精査し、CAR-T に限らず T 細胞を用いる普遍的な次世代型細胞免疫療法の礎となる研究として現在解析を精力的に進めているが少なくとも HLA-TCR 間をペプチドにより送られるシグナル 1、PD-L1/PD-1 に代表される共シグナルであるシグナル 2 に対して、まだその意義が十分に判明されていないシグナル 3 が T 細胞においては非常に重要であることが判明しつつある。特に我々は NKG2DL-NKG2D によるシグナル（いわゆるシグナル 3）を用いた免疫細胞療法の研究開発が非常に重要であることを見だし、この研究開発を行った。
2. CAR 遺伝子の増殖、T 細胞の移入条件など検索する中で本研究あるいはその後の細胞加工室での作業に関して必要な技術、機器の整備、あるいは人的な教育を行いこれらがスムーズに行えるようになった。
3. 細胞免疫療法の開発に関する決定的な問題点である固形がんに対する CAR-T を中心とした T 細胞免疫療法の標的分子が決定的に少ないか欠けていることに関して、本研究開発において非常に有力な標的をとらえることができこれを標的とした細胞免疫療法の開発を本格的に開始した。
4. 班会議を開き、現在の免疫遺伝子細胞療法が抱える困難な点など協議し、問題点を列挙することで現在国がん内で進めている CAR-T の研究開発の進め方に反映させ尚且つこれをもとにガイダンスを作成した。ガイダンスの方向性に関しては現時点で話し合えた内容と、国がん内での研究開発や議論をもとに実質的で具体的なガイダンスを作ることを改めて確認した。つまり現在厚労省などが主体で作っているガイダンスは非常に参考になるが、国がん内で実際に行う際のガイダンスとして必要と考えたことをより具体的に盛り込むことにした。これにより、本研究による基盤整備とガイダンスは普遍性を一部失う可能性があるが、その分具体的な特性を持つと考えた。（作製中のガイダンスと 2 年目班会議での議論の内容を資料として提出）。
5. CAR-T 療法を含めた細胞免疫療法を開発する上での基盤整備が大きく進んだ。

研究成果と考察

第２年次評価時点

大きく 3 つの成果が上げられる。

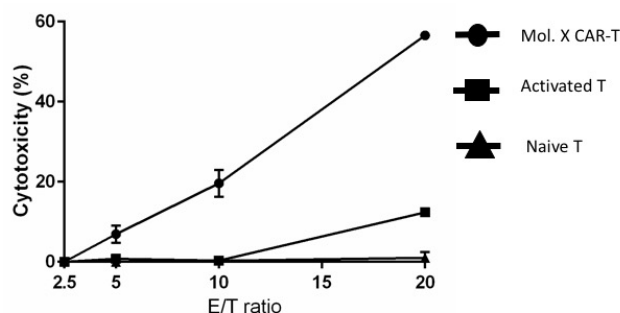
- 1) 本研究を通じて CAR-T の標的として最も強力で適当と考えられる標的分子 L を見だし、これを標的とした CAR-T 療法の開発を進めていること。
- 2) 前回、評価委員の方より CAR-T 細胞免疫療法が有用であり、固形がんにおける適当な標的が無いため本研究に意義があることはわかったが、全く違った見地から全くオリジナルの世界に発信する免疫療法の開発をすべきである趣旨のご意見を元に、全く新規の免疫療法の開発を開始し一定の成果を上げつつある。これはこれまで行われてきた抗原提示細胞や腫瘍と免疫細胞間のシグナルを考慮した場合、ペプチド療法はシグナル 1、免疫チェックポイント阻害剤はシグナル 2 に対する開発であるが、これらに対し、全く独立したシグナルいわばシグナル 3 を用いた細胞免疫療法の開発に着手し、これが次世代の免疫療法の主力になる可能性を感触として得ている。ただし本研究に関しては、もう少し科学的エビデンスを得た後の公表を行う。
- 3) これまでの開発、他のプロジェクトを通じた開発などを含めた知見と本研究班の班会議を行いさらにガイダンスの作製を進めている。

- 1) に関して以下に記載する。

分子LをCARする。細胞免疫療法の標的として用いたときに実際に機能するか、あるいはどの程度抗腫瘍効果を発揮するかを確かめるため、既存の分子Lに対する抗体をFITCラベル化にCAR-T細胞を作製し、分子Lを発現する腫瘍株で確認を行った。まず、胃がん腹膜播種の細胞株60-As6に分子Lが発現していることを確認の後、この細胞を標的としたCrリリースアッセイを行った。これは4時間で殺細胞効果を見るもので、短時間の活性化したT細胞の抗腫瘍効果を見るアッセイである。(下図)

Cytotoxicity of anti-Mol. L CAR T against 60As-6 cell line

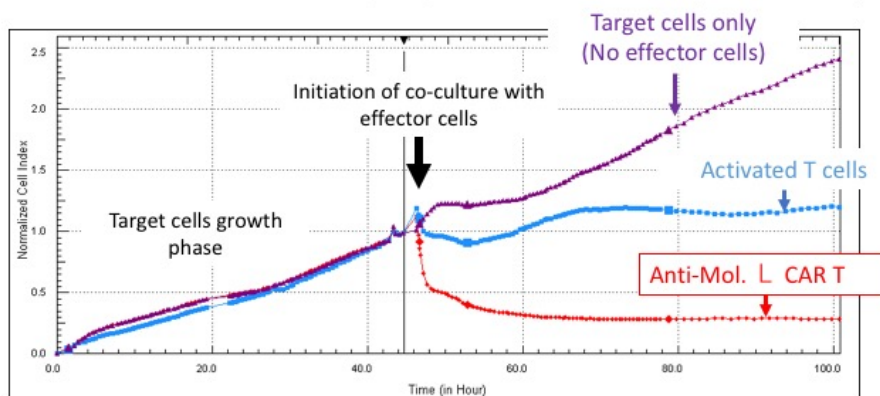
- ⁵¹Cr release assay
- Target cells and effector cells were co-cultured for 4 hours



実際には腫瘍と活性化したT細胞が接触後に、腫瘍の免疫逃避機構が働くなどで、短時間でのアッセイの結果が実際の抗腫瘍効果と相違が出る場合があるため、より現実的なタイムスケジュールを考慮し、約4日間の腫瘍とT細胞の共培養による細胞傷害活性の計測をxCELLigenceを用いて行った。(下図)

Cytotoxicity of anti-Mol. L CAR T to SW480 cell line for 4 days

- Impedance-based tumor cell killing assay (xCELLigence)
 - Target cells and effector cells were co-cultured for over 100 hours.
 - Effector cells: 2×10^5 cells, Target cells: 1×10^4 cells (E/T ratio: 20)



ここでは本アッセイで計測する際に予備実験で腫瘍単独での増殖に際し安定したデータを得ているSW480細胞株を用いたデータを代表として表示しているが、長時間のアッセイでも非常に高く安定した抗腫瘍効果を発揮することがわかった。これはここでは表示していないが、予備実験として行ったEGFRを標的とした同様のCAR-Tに比べても圧倒的な抗腫瘍効果で有り、改めて標的毎に抗腫瘍効果は違うため良い標的が良い治療に繋がることを示した。またこの効果は免疫シナプスと言われる免疫細胞-腫瘍細胞の接触を通じて行われるが、どのように行われているかを腫瘍細胞(胃がん腹膜播種の細胞株60-As6)に色素発

現ベクターを組み込み、CAR-T側も同様に色素を発現させ、経時的に観測した。これによると CAR-Tは凝集し腫瘍と接着した後により大きな凝集した CAR-T には受け渡しをしながら、殺細胞効果を発揮していることが判明した。

これらの結果を基に、現在分子L発現ベクターを作製し、これを細胞株で発現後リコンビナントタンパクを作製し、抗体の作成と配列決定を行っている。

2) に関しては今回は記載を控える。

3) に関して以下に班会議の議事録を記載する。

平成 28 年度国立がん研究センター研究開発費「がん免疫細胞療法の臨床導入に向けた基盤整備に関する研究」(課題番号:27-A-2) 会議 議事要約

日時:平成 28 年 10 月 30 日(日) 13:00-17:00

場所:国立がん研究センター築地キャンパス 管理棟 1 階 第 2 会議室

代表者: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(築地) 分野長)

出席(敬称略、50音順):

岩佐悟(国立がん研究センター中央病院 先端医療科(築地) 医員)

岡崎利彦(九州大学 ARO 次世代医療センター 特任准教授)

北野滋久(国立がん研究センター 先端医療科(築地) 新薬臨床開発分野 医員)

久米晃啓(自治医科大学 臨床研究支援センター 主任専門員)

珠玖洋(三重大学大学院 医学系研究科病態解明医学講座 遺伝子・免疫細胞治療学 教授)

設楽紘平(国立がん研究センター東病院 消化器内科(柏) 医員)

玉田耕治(山口大学大学院 医学系研究科 免疫学 教授)

土井俊彦(国立がん研究センター 先端医療開発センター 先端医療科(柏) 科長)

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(柏) 分野長)

山本昇(国立がん研究センター 先端医療開発センター 先端医療科(築地) 医員)

和田聡(神奈川県立がんセンター がんワクチンセンター 副センター長)

(オブザーバー)

岡本 渉(国立がん研究センター東病院 消化器内科 TR 分野 医員)

蒔田真一(国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 医員)

発表内容:

1. 開会のあいさつ・概要説明(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(築地) 吉村清)

2. がん免疫療法の新展開(神奈川県立がんセンターがんワクチンセンター 和田聡先生)

- がん免疫療法(免疫チェックポイント阻害剤、遺伝子改変 T 細胞移入療法)の臨床効果や問題点などについて包括的なレビュー
- がん免疫 2 大治療は免疫チェックポイント阻害剤、遺伝子改変 T 細胞移入療法である。免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 抗体、PD-1 抗体等複数承認されている。免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は 20-40% 程度であり、課題も多い。治療効果を改善するため、チェックポイント阻害剤同士の併用なども検討されている。悪性黒色腫に対する抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法は高い効果を示し、米国で承認がなされている。しかしながら、副作用も多い。奏効に寄与する因子としては、(1)がん細胞における変異抗原の数、(2)PD-L1 の発現割合、(3)腫瘍局所における T リンパ球の浸潤数(TIL 数)、(4)その他の免疫抑制機構、などがある。PD-L1 の発現機序には innate (tumor cell intrinsic) resistance や adaptive resistance といった機序が考えられている。そのほかの免疫抑制機構として、MDSC, Treg といった因子がありそれらを抑えるという治療戦略がある。
- 遺伝子改変 T 細胞移入療法には TCR 改変 T 細胞療法や CAR-T 療法がある。開発割合としては CAR-T 療法が多い。CAR には下流のシグナルを改変した第 2 世代、第 3 世代が主流である。そのほかにも CAR ファミリーとしては抑制性 CAR (inhibitory CAR), split CAR, switch receptor などの CAR が開発されている。
- CAR の臨床効果としては CD19 特異的 CAR-T 療法における抗腫瘍効果などが報告されている。CAR-T 療法の臨床試験は 100 前後行われている。CD19 や CD20 などを標的とした血液腫瘍を標的とした開発が多いが、

固形腫瘍を標的とした開発は 30 前後しかない。CAR の開発は USA とカナダで 74 行われているものの、日本では 1 しか行われておらず、日本における基盤の開発を行っていくことが必要であると考え。Pre-conditioning を行ったほうが奏効率が高いと報告されている。

- CAR-T 療法の問題点としてはサイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群、on-target off-tumor toxicity が挙げられる。サイトカイン放出症候群に対しては対応を適切にすることによって対応可能となった。
- 固形がんにおける標的抗原は不足しており、有効例の報告はいまだほとんどない。HER2 を標的とした CAR-T 療法の臨床試験において呼吸不全による死亡例が発生した。投与された細胞量が多く、現在の使用量とは異なるが、HER2 が軽度発現している正常肺上皮に ErbB2 特異的 CAR-T 細胞が反応したと考えられる。CAR-T 療法の標的抗原の選定にあたっては、抗原が正常組織で発現していないかを慎重に選別する必要があると考える。
- 固形腫瘍の腫瘍局所にどう migrate するかを改善することも必要である (CCR7, IL-17 など、CAR-T のプラットフォームを改善することなど)。
- 神奈川県立がんセンターでの免疫療法への取り組みについて
- NOG-EGFP マウスを用いた PDX モデル作成
- 患者組織とマウス由来の組織(GFP で光る)を区別することができる。
- 膵がんを標的として治療抵抗性分子を標的とした新規免疫療法の開発を行う。
- 東大医科研と共同研究で、スーパーコンピュータを用いて PDX16 検体を用いた共通因子の同定、正常組織に発現する分子の排除を行い臨床的な有効な因子を同定している。
- CTC を標的とした新規免疫療法の開発
- Single cell NGS 解析装置を用いてがん特異的因子の解析をしている。

3. 抗 CD20 および抗 GPC-3-FITC-CAR-T (山口大学大学院免疫学 玉田耕治先生)

- AMED の革新的がん医療実用化研究事業として行っている「がん認識抗体と遺伝子導入 T 細胞によるがん治療を目指した前臨床開発研究 (玉田班)」について
- FITC 標識抗体と FITC 認識 CAR-T 細胞療法の開発を行っている。通常の CAR-T 細胞は抗原を直接認識する CAR だが、このシステムは FITC を標識した抗体と FITC を認識する CAR-T を組み合わせしており、複数の抗原を標的とした治療を行うことができると考えられる。
- AMED 事業として、FITC 認識 CAR ベクター産生マスターセルバンクの樹立、FITC 認識 CAR ベクターの GMP 製造・品質試験、FITC 認識 CAR-T 細胞の GMP 製造、FITC 認識 CAR-T 細胞の品質試験、特性解析試験、保存定性試験、非臨床安全性試験を行っている。
- 現在のところ、(1) CD20 を標的として rituximab 抵抗性非ホジキンリンパ腫を対象、(2) Glypican-3 (GPC) を標的として進行肝がん、肝芽腫を対象として前臨床開発を行っている。
- FITC-CAR と FITC 標識抗体を利用するにあたって、immunologic synapse を形成する際の距離感などが問題になってくると考えられる。抗体部分がマウスかヒトかによっても affinity が変わってくると考えられる。今後はその点も課題になってくるであろう。

4. 消化器がんに対する CAR-T の標的検索 (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 (築地) 吉村清)

- 胃がんでの免疫療法の候補となる分子 L について
- がんとがん幹細胞様細胞に共通に発現している膜タンパクを解析している。その中で質量分析およびバイオインフォマティクスを用いて分子 L を同定した。
- 分子 L は胃がん細胞 cell line において広範に発現しており、患者手術検体においても発現している。
- 胃がんに対する CAR-T の開発は CD133, CEA, HER2, MUC-1 などで行われているが、すべて中国での開発であり、日本発のシーズが必要。
- ヒト分子 L 抗体の作製及び CDR 決定などについて開発を行っている。

5. ARO における遺伝子改変細胞療法の課題 (九州大学 ARO 次世代医療センター 岡崎利彦先生)

- 細胞製剤の製造に向けた細胞調製室の基盤整備に関する規制と問題点について
- 細胞製剤の製造に当たっては、PIC/S GMP, ICH-GCP をはじめとした様々な法令や規制を遵守して行う必要がある。
- 細胞製剤の製造・管理に当たって重要なことは(1) 体制・人材、(2) 製品・サービス、(3) 財源の 3 つである。
- 体制・人材については、責任体制・ガバナンスの構築が必要である。また、教育体制も整備しなければならない。

い。

- 製品・サービスにおいては、品質マニュアルや製品標準書、管理基準書、手順書、記録書、報告書など多岐にわたる大量の文書が必要になってくる。また、データの完全性・整合性を担保するため、data lifecycle management やALCOA (attributable, legible, contemporaneous, original, accurate) といった考え方に沿ってデータの管理を行う（これらはIHC Q8, Q9, Q10）などに考え方が定められている。
- 製品や製造施設のバリデーションを行って製品の品質を担保することも重要である。施設バリデーションにはpreventive maintenance といった考え方も含まれてくる。再生医療新法によるチェックリスト等に則ってシステム監査・査察を行う。

6. 臨床開発に必要なことに関する提言（国立がん研究センター東病院 先端医療科（柏） 土井俊彦先生）

- 免疫細胞治療を導入するにあたっての課題
- 臨床開発に当たっての新たな問題点としては、臨床研究法案や様々な規制がある（カルタヘナ法の解釈と運用、網羅的遺伝子解析と個人情報保護法など）。その上で実務的には医師主導治験における公的研究費での機器購入やカルタヘナ法への順守（機器洗浄やメンテナンス、リネンなど）、治験における承認プロセス（各部署への周知、保険外併用薬の負担先、合併症管理）などの各項目において検討しなければならない課題は多い。
- 東病院では腫瘍溶解ウイルスの臨床試験を国内で実施するため、遺伝子治療準備ワーキンググループを設置し、以来会合を重ね、体制整備および遺伝子治療取扱指針の作成を行っている。取り扱う範囲は製造→受領→保管→調製→投与→管理→廃棄と広範であり、それに伴いメンバーも看護部、検査科、薬剤部、臨床研究支援部門、治験管理室、感染症科、管財など多くの部門から多職種が参加している。また、土井班会議としてPDMAの専門家に講演していただいたりしている。
- CAR-Tの国内経験はないものの、TCR 改変遺伝子導入 T リンパ球による医師主導治験の経験から、カルタヘナ対応は不要であろう。『増殖性レトロウイルス発生時マニュアル』の準備も必要かもしれない。
- 今後
- FITC-CART 医師主導治験の準備を進めながら、規制当局との基盤整備をすすめていく。
- 有害事象マネジメントについては、米国のやり取りから把握したので院内で準備を進める予定である。
- 有害事象に対する治療への金銭面への対応（必ず起こるため）をどうするかが課題となる。

7. 臨床開発に必要なことに関する追加発言（国立がん研究センター中央病院 先端医療科（築地） 山本昇先生）

- CAR-T 療法の臨床開発に必要なこと
- 中央病院での体制はPhase I (FIH) trials は、がん種が特定されるまでは先端医療科で行い、がん種が特定された後に各臓器専門診療科へという流れがある。
- 単一での診療科での開発は難しいと考えられる。診療科間の連携が重要であろう。
- 中央病院でもワーキンググループなどの体制づくりを急ぐ必要がある。
- 質疑
(珠玖先生) がんセンターではサイトカインの測定が速やかに測定でき答えが出るような体制を作るべきではないか。
(蒔田先生) 検査結果より臨床兆候を大切に判断するようにしている。
(土井先生) 東はSRLと連携している。24時間常駐体制でサイトカイン測定をできないかを相談している。結局は資金次第である。医師主導治験ではそういう体制を作っていきたい。

8. 臨床グループ各先生からのコメント・討論

- (北野先生) CAR-T の機能強化と共に有害事象の頻度も高まっていると考える。モニタリングの体制を作ることが必要である。
- (岩佐先生) 免疫チェックポイント阻害剤の治療を受けた患者へのCAR-T治療に対してはどのような注意が必要か。
- (玉田先生) 免疫チェックポイント阻害剤投与後にEGFR-TKI投与を行ったところ重篤な有害事象が出現したという報告がある。PD-1抗体は腫瘍細胞に数か月結合して残存している。この状態でCAR-Tを投与した場合にCRSが強くなる可能性はあるかもしれない。
- (蒔田先生) CAR-T refractory に対してCAR-T+PD-1 mAbが効果を示したという報告もあり、そういう臨床研究が進むと考えられる。
- (北野先生) チェックポイント阻害剤の血中濃度は人により異なっているというデータも出ている。投与前の血中濃度の測定も必要かもしれない。
- (設楽先生) 臨床試験の前にはWGを作って進めていく必要あると考える。

(岡本先生) 臨床研究支援部門として、医師主導治験で行い場合には、アカデミアシーズの医薬品の取り扱い、さらに細胞製剤についてはまだまだ問題点があると考えられる。どのような形で管理していくかが重要になってくると考えられる。

(土井先生) 毒性の出方は oncolytic virus とはまったく違うので、一段と違う形での WG の対応が必要であると考える。海外で Private use として使用した症例の経験をどうやって聞き出すかを考えなければならない。

9. CAR-T 療法や TCR 改変 T 細胞が日本あるいは世界で実地臨床として根付く際の問題点 (自治医科大学 臨床研究支援センター 久米晃啓先生)

- CAR-T 療法の問題点と対策
- CD19-CAR-T の問題点としては、(1) 副作用：サイトカイン放出症候群および中枢神経障害、(2) 効果の持続性：多くは1年以内に再発してしまう、(3) 製造面の問題：製品の不均一性 (失敗も) や高コストであること、が挙げられる。
- 効果を持続させるためには、scFv のヒト化が有効かもしれない。細胞持続シグナルとしては CD28 より 4-1BB が有効である可能性がある。また、CD4 と CD8 の比を割り付けると総投与細胞数が減少したという報告もある。
- 有害事象対策としては、サイトカイン放出症候群に対し抗 IL-6 抗体およびステロイドをどのタイミングで使用していくことが適切かを検討する必要がある。また、自殺遺伝子として iCas9 を導入することなどが海外では報告されている。
- 製造面の問題としては遺伝子導入法がある。従来はレトロ (レンチ) ウイルスを用いて導入してきたが、Sleeping Beauty トランスポゾンを使用した方法や mRNA エレクトロポレーションを用いた方法なども提案されている。また、自家由来ではなくて他家 CAR-T として、あらかじめ多種類の抗原に対する CAR を準備していくという方法もある (しかしながら、内在性 TCR [HLA] のノックアウトが必要とある)。
- 固形がんに対する CAR-T 療法の開発はさらに困難であると考えられる。そもそも T 細胞が標的がん細胞に到達するかが問題であるし、がん組織内の微小環境 (免疫チェックポイント発現や免疫抑制サイトカインなど) も編集されているため、血液腫瘍に対する CAR-T と比較して効果を上げるためにはさらなる改良が必要であろう。
- 臨床開発の問題点
- シーズが臨床応用に至るまでには、研究と開発の目的ベクトルの食い違い、資金調達難や法律・規制等外的要因、他企業との競争・真の顧客の受容などが問題となり、乗り越えるべき課題である。企業の製品開発に当たっては、承認をゴールとして前臨床開発および臨床研究、申請を行っていく。しかしながら、アカデミア発のシーズでは、研究した成果がよければ、前臨床試験、続いて臨床試験、申請、承認と順番に考えていくことが多い。アカデミア発のシーズにおいても導出先を決定してからそこをゴールに開発を行っていくほうがよいかもしれない。

10. CAR-T/TCR 改変 T 細胞はがん免疫療法の救世主となるか (三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座 遺伝子・免疫細胞治療学 珠玖洋先生)

- がん免疫療法ガイドランスについて
- 平成 25 年度~29 年度にかけて厚生労働省の支援を受け、がん免疫療法ガイドランス作成のための委員会で以下のガイドランス (4 つ) + リフレクションペーパー (2 つ) を作成している。
- 早期臨床試験のガイドランス
- 後期臨床試験のガイドランス
- がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験のガイドランス
- がんワクチン・アジュバント・非臨床試験のガイドランス
- 複合的がん免疫療法のリフレクションペーパー
- ネオアンチゲンを標的とした個別化がん免疫療法のリフレクションペーパー
- 複合的免疫療法の開発
- 我々の研究は免疫チェックポイント抗体療法に抵抗性の腫瘍を直すことを目標としている。がんの完全治癒を目指した複合的免疫療法の治療コンセプトとしては、がん特異的 T 細胞の数を増やす→がん局所へ動員する→免疫抑制を克服することである。
- 我々は、長鎖ペプチド抗原 (LPA) とコレステリルプルラン (CHP) ナノゲルを組み合わせた最適化設計のがんワクチンを作成した。CHP ナノゲルによる抗原デリバリーと TLR アゴニスト投与で腫瘍局所マクロファージが抗原提示し始めることがわかっている。これをもとに、CHP+TLR アゴニストと TCR 改変 T 細胞を併用した治

療 (TriCombo 療法) を開発し、現在臨床開発中である。

- その他、MHC 上に提示された腫瘍抗原ペプチドの複合体を認識する pMHC 認識 CAR T 細胞、BiTE (Bi-specific T-cell engager) の開発も行っている。

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
- Kamei R, Yoshimura K, Yoshino S, Inoue M, Asao T, Fuse M, Wada S, Kuramasu A, Kondo T, Oga A, Iizuka N, Suzuki N, Maeda N, Watanabe Y, Matsukuma S, Iida M, Takeda S, Ueno T, Sasaki H, Hazama S, Oka M, Nagano H, Expression levels of UL16 binding protein 1 and natural killer group 2 member D affect overall survival in patients with gastric cancer after gastrectomy Oncology letters. In press.
- Matsukuma S, Yoshimura K, Ueno T, Oga A, Inoue M, Watanabe Y, Kuramasu A, Fuse M, Tsunedomi R, Nagaoka S, Eguchi H, Matsui H, Shindo Y, Maeda N, Tokuhisa Y, Kawano R, Furuya-Kondo T, Itoh H, Yoshino S, Hazama S, Oka M, Nagano H. Calreticulin is highly expressed in pancreatic cancer stem-like cells. Cancer Sci. 2016 Aug 25.
- Konagai A, Yoshimura K, Yamamoto N, Aoki K, Ueno T, Fujioka M, Wada T, Inoue M, Asao T, Fuse M, Wada S, Oka M, Nagano N Correlation between NKG2D ligand expression and antitumor effect of protein bound polysaccharide-K in tumor-bearing mouse models (in submitting)
- 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はないが、関連するもの
- Yamamoto S, Suga K, Maeda K, Maeda N, Yoshimura K, Oka M. Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional computed tomography-lymphography: a 12-year study. Breast Cancer. 2016 May;23(3):456-62.
- 吉村 清, 朝尾 哲彦 免疫チェックポイント分子を標的とする分子治療薬とコンパニオン診断、病理と臨床 35 巻 3 号 文光社 2017 年 2 月 25 日
- 吉村 清, 布施 雅規 次世代免疫チェックポイント阻害剤の開発状況. 日本臨床 75 巻 2 号 日本臨床社 2017 年 2 月

- 吉村 清 : がん免疫療法における共刺激因子刺激抗体の役割. 実験医学 Vol. 34-No. 12 ; 羊土社 2016年8月 141-147
- 吉村 清 : 免疫チェックポイント阻害剤. 「がん治療」新時代 ; 2016 Vol. 09 20-22
- 吉村 清, 朝尾 哲彦 Immune checkpoint 阻害薬のバイオマーカー Mebio ; Vol. 33 (6) 24-30 2016 June 107
- 吉村 清 : 次世代の immune checkpoint 阻害薬. 腫瘍内科 ; 2016 ; 1 ; 13-19
- Takahashi N, Iwasa S, Sasaki Y, Shoji H, Honma Y, Takashima A, Okita NT, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y. Serum levels of soluble programmed cell death ligand 1 as a prognostic factor on the first-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142:1727-38.
- Tada K, Kitano S, Shoji H, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, Aoki K, Hiraoka N, Honma Y, Iwasa S, Okita N, Takashima A, Kato K, Yamada Y, Katayama N, Boku N, Heike Y, Hamaguchi T. Pretreatment Immune Status Correlates with Progression-Free Survival in Chemotherapy-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. Cancer Immunol Res. 2016;4:592-9.
- Iwasa S, Yamada Y, Heike Y, Shoji H, Honma Y, Komatsu N, Matsueda S, Yamada A, Morita M, Yamaguchi R, Tanaka N, Kawahara A, Kage M, Shichijo S, Sasada T, Itoh K. Phase I study of a new cancer vaccine of ten mixed peptides for advanced cancer patients. Cancer Sci. 2016;107:590-600.
- A novel, polymer-coated oncolytic measles virus overcomes immune suppression and induces robust antitumor activity. Nosaki K, Hamada K, Takashima Y, Sagara M, Matsumura Y, Miyamoto S, Hijikata Y, Okazaki T, Nakanishi Y, Tani K. Mol Ther Oncolytics. 2016 Nov 2;3:16022.
- Phase I clinical trial of a five-peptide cancer vaccine combined with cyclophosphamide in advanced solid tumors. Murahashi M, Hijikata Y, Yamada K, Tanaka Y, Kishimoto J, Inoue H, Marumoto T, Takahashi A, Okazaki T, Takeda K, Hirakawa M, Fujii H, Okano S, Morita M, Baba E, Mizumoto K, Maehara Y, Tanaka M, Akashi K, Nakanishi Y, Yoshida K, Tsunoda T, Tamura K, Nakamura Y, Tani K. Clin Immunol. 2016 May;166-167.
- Takahashi N, Iwasa S, Sasaki Y, Shoji H, Honma Y, Takashima A, Okita NT, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y. Serum levels of soluble programmed cell death ligand 1 as a prognostic factor on the first-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142:1727-38.
- Tada K, Kitano S, Shoji H, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, Aoki K, Hiraoka N, Honma Y, Iwasa S, Okita N, Takashima A, Kato K, Yamada Y, Katayama N, Boku N, Heike Y, Hamaguchi T. Pretreatment Immune Status Correlates with Progression-Free Survival in Chemotherapy-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. Cancer Immunol Res. 2016;4:592-9.
- Iwasa S, Yamada Y, Heike Y, Shoji H, Honma Y, Komatsu N, Matsueda S, Yamada A, Morita M, Yamaguchi R, Tanaka N, Kawahara A, Kage M, Shichijo S, Sasada T, Itoh K. Phase I study of a new cancer vaccine of ten mixed peptides for advanced cancer patients. Cancer Sci. 2016;107:590-600.
- Phase I clinical trial of a five-peptide cancer vaccine combined with cyclophosphamide in advanced solid tumors. Murahashi M, Hijikata Y, Yamada K, Tanaka Y, Kishimoto J, Inoue H, Marumoto T, Takahashi A, Okazaki T, Takeda K, Hirakawa M, Fujii H, Okano S, Morita M, Baba E, Mizumoto K, Maehara Y, Tanaka M, Akashi K, Nakanishi Y, Yoshida K, Tsunoda T, Tamura K, Nakamura Y, Tani K. Clin Immunol. 2016 May;166-167.
- A novel, polymer-coated oncolytic measles virus overcomes immune suppression and induces robust antitumor activity. Nosaki K, Hamada K, Takashima Y, Sagara M, Matsumura Y, Miyamoto S, Hijikata Y, Okazaki T, Nakanishi Y, Tani K. Mol Ther Oncolytics. 2016 Nov 2;3:16022.
- Hatogai K, Kitano S, Fujii S, Kojima T, Daiko H, Nomura S, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2016 Jun 15. PubMed PMID: 27322149.
- Tada K, Kitano S, Shoji H, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, et al. Pretreatment Immune Status Correlates with Progression-Free Survival in Chemotherapy-Treated Metastatic Colorectal Cancer

- Patients. *Cancer immunology research*. 2016 Jul;4(7):592-9. PubMed PMID: 27197061.
- Yamashita M*, Kitano S*, Aikawa H, Kuchiba A, Hayashi M, Yamamoto N, et al. A novel method for evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flowcytometry using cryopreserved human peripheral blood mononuclear cells. *Scientific reports*. 2016;6:19772. PubMed PMID: 26813960. Pubmed Central PMCID: 4728441. *The first two authors contributed equally.
 - Kim Y, Kobayashi E, Kubota D, Suehara Y, Mukaihara K, Akaike K, Ito A, Kaneko K, Chuman H, Kawai A, Kitano S. Reduced argininosuccinate synthetase expression in refractory sarcomas: Impacts on therapeutic potential and drug resistance. *Oncotarget*. 2016 Sep 23. PubMed PMID: 27683125.
 - Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, et al. Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 2016 Oct 15. PubMed PMID: 27764805. (Corresponding author)
 - Ogiya R, Niikura N, Kumaki N, Bianchini G, Kitano S, Iwamoto T, et al. Comparison of Tumour-infiltrating Lymphocytes between Primary and Metastatic Tumours in Breast Cancer Patients. *Cancer science*. 2016 Oct 11. PubMed PMID: 27727484.
 - Shigeta K, Kosaka T, Kitano S, Yasumizu Y, Miyazaki Y, Mizuno R, et al. High Absolute Monocyte Count Predicts Poor Clinical Outcome in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Docetaxel Chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2016 Nov;23(12):4115-22. PubMed PMID: 27364499.
 - Shimomura A, Fujiwara Y, Kondo S, Kodaira M, Iwasa S, Kitano S, et al. Tremelimumab-associated tumor regression following after initial progression: two case reports. *Immunotherapy*. 2016;8(1):9-15. PubMed PMID: 26427600.
 - Wang L, Ma N, Okamoto S, Amaishi Y, Sato E, Seo N, Mineno J, Takesako K, Kato T, Shiku H. Efficient tumor regression by adoptively transferred CEA-specific CAR-T cells associated with symptoms of mild cytokine release syndrome. *Oncoimmunology*. 2016 Jul 25;5(9):e1211218.
 - Kashima H, Momose F, Umehara H, Miyoshi N, Ogo N, Muraoka D, Shiku H, Harada N, Asai A. Epirubicin, Identified Using a Novel Luciferase Reporter Assay for Foxp3 Inhibitors, Inhibits Regulatory T Cell Activity. *PLoS One*. 2016 Jun 10;11(6):e0156643.
 - Casey NP, Fujiwara H, Tanimoto K, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. A Functionally Superior Second-Generation Vector Expressing an Aurora Kinase-A-Specific T-Cell Receptor for Anti-Leukaemia Adoptive Immunotherapy. *PLoS One*. 2016 Jun 7;11(6):e0156896.
 - Momose F, Seo N, Akahori Y, Sawada S, Harada N, Ogura T, Akiyoshi K, Shiku H. Guanine-Rich Sequences Are a Dominant Feature of Exosomal microRNAs across the Mammalian Species and Cell Types. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4):e0154134.
 - Tanaka H, Fujiwara H, Ochi F, Tanimoto K, Casey N, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Sugiyama T, Barrett AJ, Yasukawa M. Development of Engineered T Cells Expressing a Chimeric CD16-CD3 ζ Receptor to Improve the Clinical Efficacy of Mogamulizumab Therapy Against Adult T-Cell Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2016 Sep 1;22(17):4405-16.
 - Sato YT, Umezaki K, Sawada S, Mukai SA, Sasaki Y, Harada N, Shiku H, Akiyoshi K. Engineering hybrid exosomes by membrane fusion with liposomes. *Sci Rep*. 2016 Feb 25;6:21933.
 - Miyauchi K, Tsuchikawa T, Wada M, Abiko T, Kyogoku N, Shichinohe T, Miyahara Y, Kageyama S, Ikeda H, Shiku H, Hirano S. Clinical relevance of antigen spreading pattern induced by CHP-MAGE-A4 cancer vaccination. *Immunotherapy*. 2016 May;8(5):527-40.
 - Akane K, Kojima S, Mak TW, Shiku H, Suzuki H. CD8+CD122+CD49d^{low} regulatory T cells maintain T-cell homeostasis by killing activated T cells via Fas/FasL-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Mar 1;113(9):2460-5.
 - Nagatani Y, Shitara K, Bando H, Kuboki Y, Okamoto W, Kojima T, Yoshino T, Nshida T, Ohtsu A, Doi T. Clinical outcomes of patients with gastrointestinal stromal tumor in phase I clinical trials. *BMC Cancer*. Accepted
 - Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki Kentaro, Moriwaki T, Tsuda M, Takano T, Okuda H, Nishina T, Sakai K, Nishio K, Tokunaga S, Yamanaka T, Boku N, Hyodo I, Muro K. A Randomized Study of

- FOLFIRI plus either Panitumumab or Bevacizumab for Wild-Type KRAS Colorectal Cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci.* 2016 Oct 6. doi: 10.1111/cas.13098. [Epub ahead of print]
- Fukuoka S, Shitara K, Noguchi M, Kawazoe A, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, Kojima T, Doi T, Ohtsu A, Yoshino T. Prophylactic use of oral dexamethasone to alleviate fatigue during regorafenib treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Aug 18. pii: S1533-0028(16)30119-0. doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.012. [Epub ahead of print]
 - Immunotherapy against Metastatic Melanoma with Human iPS Cell-Derived Myeloid Cell Lines Producing Type I Interferons. Miyashita A, Fukushima S, Nakahara S, Kubo Y, Tokuzumi A, Yamashita J, Aoi J, Haruta M, Senju S, Nishimura Y, Jinnin M, Ihn H. *Cancer Immunol Res.* 3: 248-258, 2016.
 - Generation of large numbers of antigen-expressing human dendritic cells using CD14-ML technology. Imamura Y, Haruta M, Tomita Y, Matsumura K, Ikeda T, Hirayama M, nakayama H, Mizuta H, Nishimura Y, Senju S. *PLoS One*;11(4):e0152384. doi: 10.1371/journal.pone.0152384, 2016.
 - An oncofetal antigen, IMP-3-derived long peptides induce immune responses of both helper T cells and CTLs. Hirayama M, Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Imamura Y, Sayem MA, Irie A, Yoshitake Y, Fukuma D, Shinohara M, Hamada A, Jono H, Yuba E, Kono K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakayama H, Nishimura Y. *OncoImmunology* doi/pdf/10.1080/2162402X.2015.1123368, 2016.
 - Identification of Glypican-3-Derived Long Peptides Activating both CD8+ and CD4+ T-cells; Prolonged Overall Survival in Cancer Patients with Th Cell Response. Sayem MA, Tomita Y, Yuno A, Hirayama M, Irie A, Tsukamoto H, Senju S, Yuba E, Yoshikawa T, Kono K, Nakatsura T, Nishimura Y. *OncoImmunology* 5:1, e1092209, 2016.
 - Kano Y, Iguchi T, Matsui H, Adachi K, Sakoda Y, Miyakawa T, Doi S, Hazama S, Nagano H, Ueyama Y, Tamada K. Combined adjuvants of poly(I:C) plus LAG-3-Ig improve anti-tumor effects of tumor-specific T cells preventing their exhaustion. *Cancer Sci.* 107(4):398-406, 2016.
 - Sakoda Y, Nagai T, Murata S, Mizuno Y, Kurosawa H, Shoda H, Morishige N, Yanai R, Sonoda KH, Tamada K. Pathogenic Function of Herpesvirus Entry Mediator in Experimental Autoimmune Uveitis by Induction of Th1- and Th17-Type T Cell Responses. *J Immunol.* 196(7):2947-54, 2016.
 - Zhu Y, Yao S, Augustine MM, Xu H, Wang J, Sun J, Broadwater M, Ruff W, Luo L, Zhu G, Tamada K, Chen L. The SALM5-HVEM interaction limits inflammation and contributes to immune privilege in the CNS. *Science Advances.* 2(4):e1500637, 2016.
 - Ishibashi M, Tamura H, Sunakawa M, Kondo-Onodera A, Okuyama N, Hamada Y, Moriya K, Choi I, Tamada K, Inokuchi K. Myeloma Drug Resistance Induced by Binding of Myeloma B7-H1 (PD-L1) to PD-1. *Cancer Immunol Res.* 2;4(9):779-88, 2016.
 - iPS細胞由来ミエロイド細胞の疾患治療への応用 千住 覚 医学のあゆみ 257(3)226-232, 2016.
 - iPS細胞を用いたがんに対する免疫細胞治療 千住 覚 メディカル朝日 45(7)26-27, 2016.
 - iPS細胞由来の樹状細胞およびマクロファージのがん治療への応用 千住 覚 臨床血液 57(8)1074-1079 (2016)
 - iPS細胞由来の樹状細胞とマクロファージを用いたがん治療 千住 覚 実験医学 34 (12)216-218 (2016)
 - 玉田耕治、CAR-T細胞によるがん免疫細胞療法の進展と将来展望、医学のあゆみ、Vol. 258 No. 5:480-484、2016
 - 玉田耕治、キメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞療法 (CAR-T細胞療法)、実験医学、Vol. 34 No. 12(増刊):173-178、2016
 - 佐古田幸美、玉田耕治、CAR-T療法：がんに対する養子免疫療法の飛躍的進展、感染 炎症 免疫、Vol. 46(1)、62-64、2016.
 - 奥山奈美子、佐古田幸美、玉田耕治、キメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入T細胞療法の現状と課題、医薬ジャーナル、Vol. 52(4)、113-117、2016.
 - 安達圭志、玉田耕治、がん免疫チェックポイント阻害療法と遺伝子バイオマーカー、癌と化学療法、Vol. 43(2):143-50、2016.
 - 奥山奈美子、玉田耕治、養子免疫T細胞療法：TIL, TCR/CAR-T、Pharma Medica、Vol. 34(10):49-51、2016

- ・ 玉田耕治、がん免疫療法のアプローチ—攻める側の強化と守る側への攻略—、*BIO Clinica*、Vol. 31(1)、39-43、2016.
- ・ 玉田耕治、CAR 遺伝子導入 T 細胞によるがん免疫細胞療法、*医学のあゆみ*、Vol. 256(7)、805-809、2016
- ・ 安達圭志、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、*腎臓内科・泌尿器科*、Vol. 3(3)、288-293、2016
- ・ 中面哲也、がん免疫療法の時代がやってきた (Era of cancer immunotherapy has come.)、*Jpn J. Clin. Immunol.*、39(3);164-171, 2016 (日本臨床免疫学会誌)

(書籍)

(知的財産権)

(政策提言 (寄与した指針等))

【岡崎利彦】九州大学病院 特定認定再生医療等委員会
京都府立医科大学 特定認定再生医療等委員会

(その他)