

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Pre-clinical studies for cancer immunotherapy using anti-cancer
antibody and gene-modified T cells

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人山口大学 大学院医学系研究科免疫学分野 教授 玉田耕治
所属 役職 氏名： (英語) Department of Immunology, Yamaguchi University Graduate School of
Medicine, Professor, KOJI TAMADA M.D., Ph.D.

実施期間： 平成 26 年 7 月 11 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

平成 26 年度から 28 年度までの 3 年間の研究開発事業により、以下の成果が得られた。

- 1) GMP 基準 FITC 認識 CAR ウイルスベクター産生マスターセルバンク (MCB) の樹立：研究開発代表者の作製した FITC 認識 CAR 発現プラスミド配列に基づき、外部受託企業と協力して、当該レトロウイルスベクターを産生する MCB 候補を複数クローン作製した。産生される RNA ウイルスタイターと導入ウイルスコピー数測定、ヒト SUP-T1 細胞株やヒト PBMC における FITC 認識 CAR 遺伝子導入効率によるスクリーニングをおこない、最も発現レベルやがん細胞に対する傷害活性が高く、かつ良好な細胞増殖を示す 1 クローンを選択し、GMP 基準 MCB として凍結保存した。
- 2) GMP 基準 FITC 認識 CAR ウイルスベクター産生マスターセルバンクの品質試験：樹立した GMP 基準 FITC 認識 CAR ウイルスベクター産生 MCB の品質試験を外部受託企業と協力して実施した。得られた結果において、規格不適合となる試験項目は認められなかった。

- 3) FITC 認識 CAR ウイルスベクターの GMP 製造：樹立した GMP 基準 FITC 認識 CAR ウイルスベクター産生 MCB を間拡大培養し、ウイルスベクターを含む培養上清 6.6L を GMP 製造した (RNA ウイルスタイター： 1.67×10^9 copies/ml)。また、SUP-T1 細胞株を用いた遺伝子導入実験にて良好な FITC 認識 CAR の発現効率が認められた。
- 4) GMP 基準 FITC 認識 CAR ウイルスベクターの品質試験：GMP 製造した FITC 認識 CAR ウイルスベクターの品質試験を実施した。得られた結果において、規格不適合となる試験項目は認められなかった。
- 5) GMP 基準での FITC 認識 CAR-T 細胞の試験製造：GMP 製造した FITC 認識 CAR レトロウイルスベクターを用いて、健常人ドナーの PBMC から FITC 認識 CAR-T 細胞の GMP 基準での試験製造を 2 回実施した。工程内管理試験および特性解析試験を実施し、最終製品の品質規格試験に対する適合性について検討した。平成 28 年度末までに得られた結果において、不適合となるような試験項目は認められなかった。
- 6) がん患者末梢血リンパ球を用いた FITC 認識 CAR 遺伝子導入と薬効検証試験：山口大学 IRB 承認のもと、大腸がん患者 3 名の末梢血リンパ球を採取し、FITC 認識 CAR 発現レトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した。その結果、健常人の末梢血リンパ球と同様、がん患者末梢血リンパ球においても FITC 認識 CAR-T 細胞が誘導できること、誘導した細胞が FITC 標識抗 EGFR 抗体存在下にて EGFR 陽性腫瘍に対する傷害活性を示すことが実証された。
- 7) GMP 基準での抗ヒト CD20 抗体の FITC 標識：GMP 製造された抗ヒト CD20 抗体 (リツキシマブ) を入手し、外部受託企業と協力して FITC 標識抗 CD20 抗体の GMP 製造法を確立し、1 ロット目の製造を完了した。
- 8) ヒト Glypican-3 (GPC3) に対する新規抗体の作製：GPC3 蛋白質と GPC3 発現細胞をマウスに免疫した後、脾臓 B 細胞から scFv 抗体ライブラリーを提示するファージディスプレイを構築した。GPC3 に対する結合によるバイオパンニングによりスクリーニングし、複数の抗 GPC3 scFv を樹立した。それらを IgG 化し、結合特異性が変わることなく保持されているクローンを同定した。また、マンマリアンディスプレイ法によるエピトープマッピングにより、得られた抗体の GPC3 認識部位を同定した。このように新規抗 GPC3 抗体の作製には成功したものの、臨床試験に進むためには、抗体のヒト化、MCB 作製、GMP 製造、FITC 標識、安全性試験など、さらなる予算と期間が必要となるため、今後の臨床試験は上記 7) の FITC 標識抗 CD20 抗体で実施することとした。
- 9) FITC 認識 CAR-T 細胞のヒトがん治療効果を解析するための効果的かつ実用的なヒトがん移植モデルの構築：山口大学 IRB の承認のもと、外科手術により摘出された大腸がん組織を小片に分割し、NSG 免疫不全マウスの皮下に移植して腫瘍の増殖を検討した。その結果、移植したがん組織小片が増殖し皮下腫瘍を形成できること、その組織像が患者検体での大腸がん組織の病理所見に類似性を示すこと、また原病変と同程度の EGFR 発現を維持していることを確認した。
- 10) PMDA との薬事戦略相談：本試験の First in Human 試験に向けて、平成 27 年 8 月 17 日に臨床試験開始までに実施すべき非臨床試験安全性試験項目の適切性など、主に安全性に関する事前面談を実施した。平成 27 年 12 月 3 日には、FITC-CAR 遺伝子導入 T 細胞に関する品質試験項目の適切性について事前面談を実施した。これらに基づき、最終製品である FITC 認識 CAR-T 細胞の品質規格項目および試験方法の適切性、原材料となるウイルスベクターの品質試験項目の適切性について、平成 28 年 5 月 10 日に対面助言を実施した。

英文

We have achieved following goals by this project during FY2014-2016.

- 1) Development of GMP-grade master cell bank (MCB) which produce anti-FITC CAR-expressing viral vector: Based on anti-FITC CAR plasmid designed by PI of this project, candidates of MCB producing anti-FITC CAR retroviral vector were established in collaboration with CRO. We identified the best clone according to multiple factors including RNA viral titer level, proviral copy number, appropriate growth rate, a potential to induce CAR expressions on T cells, and tumor-lytic activity of CAR-T cells, followed by cryopreservation as GMP-grade MCB.
- 2) Quality assessment of GMP-grade MCB producing anti-FITC CAR viral vector: Based on assessment by CRO, the established MCB passed the all required quality tests.
- 3) GMP-grade production of anti-FITC CAR retroviral vector: By expanding MCB, 6.6 L of culture supernatants containing anti-FITC CAR retroviral vector were produced under GMP condition. Its RNA viral titer was 1.67×10^9 copies/ml, and expression of anti-FITC CAR on SUP-T1 cells was induced by infection with the harvested retroviral vector.
- 4) Quality assessment of GMP-grade anti-FITC CAR retroviral vector: Based on assessment by CRO, the harvested anti-FITC CAR vector passed the all required quality tests.
- 5) Trial production of anti-FITC CAR-T cells under GMP condition: By using the anti-FITC CAR retroviral vector, PBMC from 2 individual healthy donors were transduced to induce anti-FITC CAR-T cells under GMP condition. All required quality assessment including in-process tests, characteristic analyses, and lot-release tests were passed as far as those conducted in FY2016.
- 6) Tumor-lysis activity of anti-FITC CAR-T cells induced from PBMC of cancer patients: Under approval of Yamaguchi University IRB, PBMC were harvested from 3 patients with colon cancer. Similar to those from healthy donors, PBMC from cancer patients could be transduced to induce anti-FITC CAR-T cells which exerted potent tumor-lysis activity.
- 7) GMP production of FITC-conjugated anti-human CD20 Ab: GMP-grade anti-human CD20 Ab (Rituximab) provided by pharmaceutical company was used to generate FITC-conjugated anti-CD20 Ab. Production of the first lot under GMP condition was conducted in FY2017.
- 8) Generation of anti-human glypican-3 (GPC3) Ab: From spleen B cells of the mice immunized with GPC3 protein and GPC3-positive cells, phage-display system to express scFv library was generated. By screening with bio-panning method, multiple scFv reactive to GPC3 were selected and examined their binding activity following reconstitution as intact IgG-type Ab. Epitopes recognized by these anti-GPC3 Abs were also determined. Although novel anti-GPC3 Abs were thus successfully generated, further modifications including humanization of Ab, generation of Ab-producing MCB, GMP-grade mass production of Ab, safety assessment, as well as FITC conjugation are necessary to apply the anti-GPC3 Ab in this project. Therefore, we decided to select FITC-conjugated anti-human CD20 Ab for the first clinical trial.

- 9) Development of patient-derived xenograft (PDX) models to assess anti-tumor efficacy of anti-FITC CAR-T cells: Under approval of Yamaguchi University IRB, human colon cancer tissues resected by surgical operation were minced and implanted into subcutaneous space of NSG immune-deficient mice. We confirmed that the implanted tissues grew to establish tumor mass, demonstrating pathological features and EGFR expression levels similar to original tumors.
- 10) Regulatory strategic consultation with PMDA: For first-in-human clinical trial in this project, we performed preliminary consultation with PMDA about the contents of pre-clinical safety assessment of anti-FITC CAR-T cells on August 17th, 2015. In addition, we also performed another preliminary consultation with PMDA about GMP production of anti-FITC CAR-T cells on Dec. 3rd, 2015. As a result, formal consultation regarding suitability of quality assessment on anti-FITC CAR retroviral vector and anti-FITC CAR-T cells was conducted on May 10th, 2016.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 5 件、国際誌 4 件)

1. 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.* 2016, 107(4):398-406.
2. 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.* 2016, 196(7):2947-54.
3. 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.* 2016, 2(4):e1500637.
4. 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.* 2016, 2;4(9):779-88.
5. 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
6. 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
7. 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

8. 奥山奈美子、玉田耕治、田村秀人、臨床血液、Recent advances and future challenges in cancer immunotherapy、2016年11月、Vol. 57 No. 11、2388-2395
9. 佐古田幸美、玉田耕治、キメラ発現受容体発現 T 細胞(CAR-T)療法、日本臨牀、Vol75.No2、2017-2

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. がん免疫療法ー現状と今後の展望ー、口頭、玉田耕治、2016 Immuno-Oncology Forum・特別講演 I (千葉市)、2016年4月1日、国内。
2. 免疫チェックポイント阻害剤、口頭、玉田耕治、キメラ抗原受容体を利用したがん免疫療法、第104回日本泌尿器科学会総会・シンポジウム(仙台市)、2016年4月25日、国内。
3. がん免疫療法の役割ーがんとの共存の時代へー、口頭、玉田耕治、第104回日本泌尿器科学会・総会教育セミナー(仙台市)、2016年4月25日、国内。
4. 最新がん免疫療法の進展 免疫チェックポイント阻害剤と CAR-T 細胞療法、口頭、玉田耕治、東京大学医科学研究所 学友会セミナー(東京)、2016年4月28日、国内。
5. 免疫療法が切り開く新しいがん治療法の将来像、口頭、玉田耕治、山口県医師会生涯研修セミナー(山口市)、2016年5月15日、国内。
6. 腫瘍免疫の基礎と今後の展望、口頭、玉田耕治、Niigata pancreato-biliary conference(新潟市)、2016年5月26日、国内。
7. 免疫チェックポイント阻害療法と最新のがん免疫細胞療法の話題、口頭、玉田耕治、平成28年度 福岡市泌尿器科医会・教育講演会(福岡市)、2016年5月28日、国内。
8. がん免疫療法 Up to Date: 免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変 T 細胞療法、口頭、玉田耕治、2016 日本がん分子標的治療学会・Year in Review(別府市)、2016年6月1日、国内。
9. 最新がん免疫療法: CAR 導入 T 細胞によるがん治療の展望、口頭、玉田耕治、久留米大学医学部特別講義(久留米市)、2016年6月3日、国内。
10. キメラ抗原受容体を利用したがん免疫細胞療法の進展、口頭、玉田耕治、免疫・細胞治療セミナー2016・特別講演(東京)、2016年6月11日、国内。
11. がん免疫療法による新しい時代の到来免疫チェックポイント阻害剤と CAR-T 細胞療法、口頭、玉田耕治、鹿児島大学医歯薬総合研究科・医学研究講義(鹿児島市)、2016年6月27日、国内。
12. CAR-T 細胞: 新しいがん免疫細胞療法の幕開け、口頭、玉田耕治、第46回大腸疾患外科療法研究会(大阪市)、2016年6月30日、国内。
13. がん免疫療法の進展と将来展望、口頭、玉田耕治、GU Cancer Forum 2016(東京)、2016年7月1日、国内。
14. がん免疫療法の課題と対策、将来展望、口頭、玉田耕治、第31回日本肺癌学会ワークショップ(大分市)、2016年7月2日、国内。
15. がん免疫療法の基礎、応用、将来展望、口頭、玉田耕治、がん免疫療法リサーチフォーラム(富山市)、2016年7月8日、国内。
16. がん免疫療法の進展と将来展望免疫チェックポイント阻害剤と細胞療法、口頭、玉田耕治、第18回福岡小児感染免疫・血液カンファレンス・特別講演(福岡市)、2016年7月22日、国内。

17. キメラ抗原受容体を利用したがん免疫細胞療法の技術革新, 口頭, 玉田耕治, 第 26 回日本サイトメトリー学会・シンポジウム S02 (福岡市), 2016 年 7 月 23 日, 国内.
18. Novel CAR-T cell technology for treatment of solid cancers, 口頭, 玉田耕治, JACI annual meeting・International session (大阪市), July 27, 2016, 国内.
19. Development of next generation CAR-T cell technologies for treatment of solid cancer, 口頭, 玉田耕治, JSMO 2016・International symposium 11 (神戸市), July 28, 2016, 国内.
20. New era of cancer immunotherapy begins: A role of gene-modified cell therapy, 口頭, 玉田耕治, JCA-JSGCT Joint Symposium (東京), July 30, 2016, 国内.
21. がん免疫療法新時代 これまでに学んだこと, これから学ぶべきこと, 口頭, 玉田耕治, Immuno-Oncology Forum 2016 (東京), 2016 年 8 月 21 日, 国内.
22. がん免疫の将来展望ー基礎的視点からー, 口頭, 玉田耕治, がん免疫療法を考える会 (福岡市), 2016 年 9 月 1 日, 国内.
23. がん免疫療法の進展: 免疫チェックポイント阻害剤と CAR-T 細胞療法, 口頭, 玉田耕治, 第 17 回福岡地区リンパ腫研究会 (福岡市), 2016 年 9 月 3 日, 国内.
24. がん免疫療法の潮流を読み解く: 免疫チェックポイント分子と遺伝子改変 T 細胞, 口頭, 玉田耕治, 第 44 回日本臨床免疫学会総会・ランチョンセミナー (東京), 2016 年 9 月 8 日, 国内.
25. がん免疫療法の進展と今後の潮流, 口頭, 玉田耕治, Educational Seminar in KURASHIKI (倉敷市), 2016 年 9 月 9 日, 国内.
26. 固形がんに対する次世代 CAR-T 細胞療法の開発, 口頭, 玉田耕治, 創薬薬理フォーラム第 24 回シンポジウム (東京), 2016 年 9 月 28 日, 国内.
27. 新しいがん治療法の潮流: 免疫療法の将来展望, 口頭, 玉田耕治, 第 36 回日本分子腫瘍マーカー研究会・ランチョンセミナー (横浜市), 2016 年 10 月 5 日, 国内.
28. Development of next-generation CAR-T cell therapy against cancer, 口頭, 玉田耕治, The 75th Annual Meeting of the JCA・Symposia 8 (横浜市), October 7, 2016, 国内.
29. がん免疫療法: 古くて新しいがん 治療法に関する最新トピック, 口頭, 玉田耕治, 第 17 回癌治療における椎茸菌糸体抽出物の有用性研究会 (大阪市), 2016 年 10 月 15 日, 国内.
30. Augmentation of CAR-T cell Efficacy in Cancer Immunotherapy, 口頭, 玉田耕治, JSCO 54th Annual Meeting・International Session 10 (横浜市), October 20, 2016, 国内.
31. がん免疫療法の現状と課題, 将来展望, 口頭, 玉田耕治, 福岡血液疾患フォーラム (福岡市), 2016 年 10 月 22 日, 国内.
32. A New Era of Cancer Treatment: Immune Checkpoint Blockade and Gene-Modified T Cell Therapy, 口頭, 玉田耕治, 40th World Congress of the International・College of Surgeons (京都市), October 24, 2016, 国内.
33. 新しいがん治療法の潮流: 免疫療法の将来展望, 口頭, 玉田耕治, 第 4 回 Osaka Lung Cancer Cutting Edge (大阪市), 2016 年 10 月 27 日, 国内.
34. がん免疫療法の潮流と展望, 口頭, 玉田耕治, 第 24 回日本消化器関連学会週間 JDDW2016・ランチョンセミナー (神戸市), 2016 年 11 月 4 日, 国内.
35. がん免疫療法の進歩 泌尿器がんにもパラダイムシフトの波が迫る, 口頭, 玉田耕治, 第 68 回西日本泌尿器科学会総会 (下関市), 教育講演, 2016 年 11 月 25 日, 国内.

36. 次世代型 CAR-T 細胞技術の開発：固形がんに対する治療効果を目指して，口頭，玉田耕治，第 35 回細胞治療研究会（久手市），2016 年 11 月 29 日，国内.
37. がん治療新時代：免疫チェックポイント阻害薬と次世代免疫療法の展望，口頭，玉田耕治，日本赤十字社和歌山医療センター がん免疫療法セミナー（和歌山市），2016 年 12 月 8 日，国内.
38. 免疫チェックポイント阻害療法と最新のがん免疫細胞療法，口頭，玉田耕治，第 32 回前立腺シンポジウム 教育セミナー 1（東京），2016 年 12 月 10 日，国内.
39. CAR-T 細胞を利用した革新的がん免疫療法の進展，口頭，玉田耕治，第 58 回日本小児血液・がん学会 特別講演（東京），2016 年 12 月 15 日，国内.
40. がん免疫療法最前線チェックポイント阻害剤から最新情報まで，口頭，玉田耕治，第 57 回日本肺癌学会 ランチョンセミナー（福岡市），2016 年 12 月 21 日，国内.
41. がん治療新時代：免疫チェックポイント阻害薬と次世代免疫療法の展望，口頭，玉田耕治，第 36 回近畿がん治療合同カンファレンス（大阪市），2017 年 1 月 20 日，国内.
42. Novel strategy of CAR-T cells aiming at treatment of solid tumors，口頭，玉田耕治，31st Transfusion Medicine Conference（神奈川県），2017 年 1 月 27 日，国内.
43. がん免疫療法新時代：免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変 T 細胞療法，口頭，玉田耕治，第 27 回神戸臨床腫瘍研究会（神戸市），2017 年 2 月 4 日，国内.
44. がん免疫療法の潮流：免疫チェックポイント阻害剤と遺伝子改変細胞療法，口頭，玉田耕治，第 45 回本郷呼吸器研究会（東京），2017 年 2 月 21 日，国内.
45. 次世代型 CAR-T 細胞の開発とがん免疫療法への応用，口頭，玉田耕治，第 16 回日本再生医療学会総会 ランチョンセミナー（仙台市），2017 年 3 月 8 日，国内.
46. がん免疫療法の発展における基礎研究の役割，口頭，玉田耕治，第 89 回日本胃癌学会 シンポジウム（広島市），2017 年 3 月 9 日，国内.
47. 固形がんに対する次世代 CAR-T 遺伝子治療の研究開発，口頭，玉田耕治，第 3 回 IMSUT-CGCT シンポジウム（東京），2017 年 3 月 13 日，国内.

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 複合的がん免疫療法推進のためにーいま世界で，日本でー，口頭，玉田耕治，シンポジウム がん免疫療法 2017 年ー複合化と個別化の科学基盤とレギュレーションー（東京），2017 年 2 月 23 日，国内.

（4）特許出願

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Pre-clinical studies for cancer immunotherapy using anti-cancer antibody and gene-modified T cells
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発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 分野長 中面 哲也
- 所属 役職 氏名： (英語) Division of Cancer Immunotherapy,
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center
National Cancer Center
Chief, Tetsuya Nakatsura
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 新規抗 GPC3 抗体の精製と特性解析、薬効性の高い抗 GPC3 抗体の同定、FITC
開発課題名： 認識 CAR-T 細胞の試験製造、および PMDA との薬事戦略相談 (対面助言) の
実施分担施設としての実施
(英語) Purification and characterization of novel anti-GPC3 antibody,
Identification of highly effective anti-GPC3 antibody, Test
preparation of FITC-recognized CAR-T cells, and Pharmaceutical
affairs strategy consultation with PMDA
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター
所属 役職 氏名： 免疫療法開発分野 (柏) 分野長 中面 哲也
(英語) Division of Cancer Immunotherapy, (Kashiwa Campus)
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center
National Cancer Center
Chief, Tetsuya Nakatsura

- 分担研究 (日本語) 新規抗 GPC3 抗体の精製と特性解析、薬効性の高い抗 GPC3 抗体の同定
 開発課題名 : (英 語) Purification and characterization of novel anti-GPC3 antibody,
 Identification of highly effective anti-GPC3 antibody
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター
 所属 役職 氏名 : 免疫療法開発分野 ユニット長 植村 靖史
 (英 語) Division of Cancer Immunotherapy,
 Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center
 National Cancer Center
 Laboratory chief, Yasushi Uemura
- 分担研究 (日本語) FITC 認識 CAR-T 細胞の試験製造、および PMDA との薬事戦略相談 (対面助
 開発課題名 : 言) の実施
 (英 語) Test preparation of FITC-recognized CAR-T cells, and Pharmaceutical
 affairs strategy consultation with PMDA
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター
 所属 役職 氏名 : 免疫療法開発分野 (築地) 分野長 吉村 清
 (英 語) Division of Cancer Immunotherapy,
 Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center in Tsukiji
 National Cancer Center
 Chief, Kiyoshi Yoshimura
- 分担研究 (日本語) FITC 認識 CAR-T 細胞の試験製造
 開発課題名 : (英 語) Test preparation of FITC-recognized CAR-T cells
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
 所属 役職 氏名 : 先端医療科 医員 北野 滋久
 (英 語) Division of Cancer Immunotherapy,
 Department of Experimental Therapeutics,
 National Cancer Center Hospital
 Staff, Shigehisa Kitano
- 分担研究 (日本語) PMDA との薬事戦略相談 (対面助言) の実施
 開発課題名 : (英 語) Pharmaceutical affairs strategy consultation with PMDA
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院 臨床研究支援部門
 所属 役職 氏名 : 部門長 佐藤 暁洋

(英 語) Research Management Division, Clinical Research Support Office,
National Cancer Center Hospital East
Chief, Akihiro Sato

分担研究 (日本語) PMDA との薬事戦略相談 (対面助言) の実施
開発課題名 : (英 語) Pharmaceutical affairs strategy consultation with PMDA

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門
所属 役職 氏名 : 研究実施管理部 室長 尾崎 雅彦
(英 語) Clinical Trial Administration Section,
Clinical Research Coordinating Division,
Clinical Research Support Office,
National Cancer Center Hospital East
Section Head, Masahiko Ozaki

分担研究 (日本語) PMDA との薬事戦略相談 (対面助言) の実施
開発課題名 : (英 語) Pharmaceutical affairs strategy consultation with PMDA

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部
所属 役職 氏名 : 研究員 野村 尚吾
(英 語) Biostatistics Division,
Center for Research Administration and Support,
National Cancer Center
Researcher, Shogo Nomura

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人山口大学 大学院医学系研究科 免疫学講座 玉田耕治 総括研究報告を参照。

平成 27 年度中にファージディスプレイ法により多数の候補 scFv 抗体をクローニングし、次に scFv から IgG に組換えを行い、最終的には IgG 化後も抗原結合性が維持された 9 つのクローンを得ていた。これらは先行特許化されている抗 GPC3 抗体とは異なるエピトープに結合する抗体であることを確認しており、知財権利等の課題をクリアした新規抗体を取得した。これらの成果について、山口大学と国立がん研究センターとで共同出願を行った。

本研究目的において薬効性の高い抗 GPC3 抗体の選択基準は、がん細胞膜表面の標的分子 GPC3 に対して特異的かつ高い親和性を有する抗体であること、がん細胞を認識して安定に結合を維持できること、FITC ラベルしても活性に影響を受けないこと、FITC 認識 CAR-T 細胞との組み合わせによりがん細胞に対して高い細胞傷害活性を示すことである。当該年度では上記の条件を満たす抗 GPC3 抗体を 9 クローンの中から同定することを目的とし、山口大学と連携して研究を実施した。膜上に発現する GPC3 を特異的かつ高い親和性で認識すること、それらの抗体を FITC 標識したものと FITC 認識 CAR-T 細胞との組み合わせにより GPC3 陽性がん細胞に対する傷害活性が得られるものという基準で、本治療法に用いる抗体の候補を選定した。分子間相互作用解析や、抗 GPC3 抗体のエピトープ同定を目的とした X 線結晶構造解析等も今後引き続き行っていく。

FITC 認識 CAR-T 細胞の製造と品質試験に関する対面助言を平成 28 年 5 月 10 日に実施した。対面助言の結果、FITC 認識 CAR-T 細胞の製造工程と品質試験項目（工程内管理試験、特性解析試験、最終製品の受入試験を含む）に関する適切性、充足性について確認された。

オリジナルの目的にかなった抗 GPC3 抗体の作製には成功したものの、臨床試験に進むためには、抗体のヒト化、MCB 作製、GMP 製造、FITC 標識、安全性試験など、別予算と期間が必要である。そこで、すでに市販されてヒトに投与されている抗 CD20 抗体（リツキシマブ）に FITC 標識して、FITC-CAR-T 細胞と組み合わせることで、リツキシマブ抵抗性の非ホジキンリンパ腫に対する治療法の Phase I を先に実施する方針へと変更がなされた。事前面談を平成 28 年 9 月 6 日に行った。FITC 認識 CAR-T 細胞と FITC 標識した抗 CD20 抗体の組み合わせ投与により、CD20 陽性の難治性 B 細胞性悪性リンパ腫を対象とした first in human 第 I 相医師主導臨床治験を実施することとし、プロトコールコンセプトを作成した。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 12 件、国際誌 19 件）

1. Ofuji K, Saito K, Suzuki S, Shimomura M, Shirakwa H, Nobuoka D, Yawada Y, Yoshimura M, Tsuchiya N, Takahashi M, Yoshikawa T, Tada Y, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakamoto Y, Nakatsura T. Perioperative plasma glypican-3 level may enable prediction of

- the risk of recurrence after surgery in patients with stage I hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Dec 27. doi: 10.18632/oncotarget.14271. [Epub ahead of print]
2. Suzuki S, Sakata J, Utsumi F, Sekiya R, Kajiyama H, Shibata K, Kikkawa F, Nakatsura T. Efficacy of Glypican-3-derived Peptide Vaccine Therapy on the Survival of Patients with Refractory Ovarian Clear Cell Carcinoma. *OncoImmunology*. 2016, 5:1111-1120. doi:10.1080/21624033.2016.1142354.
 3. Fujinami N, Sawada Y, Nobuoka D, Nakatsura T. Enhancing the Anti-Tumor Effects of Cancer Peptide Vaccine Therapy. *J Vaccines Vaccin*. 2016, 74: 1000330.
 4. Ueda N, Zhang R, Tatsumi M, Liu TY, Kitayama S, Yasui Y, Sugai S, Iwama T, Senju S, Okada S, Nakatsura T, Kuzushima K, Kiyoi H, Naoe T, Kaneko S, Uemura Y. BCR-ABL-specific CD4+ T-helper cells promote the priming of antigen-specific cytotoxic T cells via dendritic cells. *Cell Mol Immunol*. 2016 May 16. doi: 10.1038/cmi.2016.7. [Epub ahead of print]
 5. Sugai S, Yoshikawa T, Iwama T, Tsuchiya N, Ueda N, Fujinami N, Shimomura M, Zhang R, Kaneko S, Uemura Y, Nakatsura T. Hepatocellular carcinoma cell sensitivity to Vγ9Vδ2 T lymphocyte-mediated killing is increased by zoledronate. *Int. J. Oncol*. 2016, 48: 1794-1804.
 6. 中面哲也. 第1章バイオ医薬品 9.がんワクチン、臨床薬学テキストシリーズ バイオ医薬品と再生医療. 中山書店. 2016, 96-107.
 7. 中面哲也. がん免疫療法ーがん完治に向けての新たな治療法の探索ーII.各論 がんペプチドワクチン Glypican-3 抗原を標的にしたがんペプチドワクチン. *日本臨牀*. 2016, 75,257-262.
 8. 鈴木利宙, 中面哲也. 「特集」躍進するがん免疫療法 ネオアンチゲンとそれを標的としたがんワクチン療法. *日本薬学会会誌「ファルマシア」*. 2016, 53, 15-19.
 9. 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*. 2016, 39, 164-171.
 10. 中面哲也. 腫瘍抗原の同定・分類とネオアンチゲン-今改めて見直される役割. *実験医学増刊*. 2016,34,55-60.
 11. 中面哲也. I 総論 17.消化器がんの免疫療法:エビデンスと期待. *臨牀消化器内科*. 2016, 31, 107-112.
 12. Miyasaka T, Watanabe Y, Akahoria Y, Miyamura N, Ishiia K, Kinjo Y, Miyazaki Y, Liu T-Y, Uemura Y, Kawakami K. Human CD4⁻ CD8⁻ invariant natural killer T cells promote IgG secretion from B cells stimulated by cross-linking of their antigen receptors. *World Journal of Vaccines*. 2016, 6, 34-41.
 13. Kitayama S, Zhang R, Liu T-Y, Ueda N, Iriguchi S, Yasui Y, Kawai Y, Tatsumi M, Hirai N, Mizoro Y, Iwama T, Watanabe A, Nakanishi M, Kuzushima K, Uemura Y, Kaneko S. Cellular adjuvant properties and direct cytotoxicity of redifferentiated Vα24 invariant NKT-like cells from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2016, 6 (2), 213-227.
 14. Nakatsuka R, Iwaki R, Matsuoka Y, Sumide K, Kawamura H, Fujioka T, Sasaki Y, Uemura Y, Asano H, Kwon A-H, Sonoda Y. Identification and characterization of Lineage-CD45⁻Sca-1⁺ VSEL phenotypic residing in adult mouse bone tissue. *Stem Cells and Development*. 2016, 25, 27-42.

15. 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 23(3), 456-62.
16. 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.
17. 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.
18. 吉村清. 次世代の immune checkpoint 阻害薬. *腫瘍内科*. 2016, 1, 13-19.
19. 吉村清. 朝尾 哲彦, Immune checkpoint 阻害薬のバイオマーカー. *Mebio*. 2016, 107, 24 - 30.
20. 吉村清. 免疫チェックポイント阻害剤. 「がん治療」新時代 Vol.09, 2016, 20-22.
21. 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, 2016, 141-147.
22. 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*, 2017, 1115, 245 - 250.
23. 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, 2017.
24. 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.
25. 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 Jul 26;7(30):47252-64. PubMed PMID: 27322149. Pubmed Central PMCID: 5216939.
26. Fujiwara Y, Tamura K, Kondo S, Tanabe Y, Iwasa S, Shimomura A, Kitano S, et al. Phase 1 study of abemaciclib, an inhibitor of CDK 4 and 6, as a single agent for Japanese patients with advanced cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2016 Aug;78(2):281-8. PubMed PMID: 27312735.
27. Kim Y, Kobayashi E, Kubota D, Suehara Y, Mukaihara K, Akaike K, Kitano S, et al. Reduced argininosuccinate synthetase expression in refractory sarcomas: Impacts on therapeutic potential and drug resistance. *Oncotarget*. 2016 Oct 25;7(43):70832-44. PubMed PMID: 27683125. Pubmed Central PMCID: 5342592.
28. 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.
29. 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 Nov 22;7(47):77404-15. PubMed PMID: 27764805. Pubmed Central PMCID: 5363594.
30. Yamashita M, Kitano S, Aikawa H, Kuchiba A, Hayashi M, Yamamoto N, Tamura K, Hamada A. A novel method for evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flowcytometry using cryopreserved human peripheral blood mononuclear cells. *Scientific Reports*. 6:19772, 2016. The first two authors contributed equally to this study.
31. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N, Bianchini G, Kitano S, Iwamoto T, et al. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes between primary and metastatic tumors in breast cancer patients. *Cancer science*. 2016 Dec;107(12):1730-5. PubMed PMID: 27727484. Pubmed Central PMCID: 5198965.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肝胆膵癌領域における根治的外科治療後の再発予防ワクチン療法の開発, 口頭, 中面哲也, ワークショップ 11 第 116 回日本外科学会定期学術集会 (大阪), 2016/4/14~16, 国内.
2. 肝癌術後の危険群を予測する新たな Glypican3 ELISA 法の開発, 口頭, 大藤和也, 中面哲也, ワークショップ「肝癌制圧の分子基盤と臨床への展開」、第 52 回日本肝臓学会総会 (千葉) 2016/5/19~20, 国内.
3. iPSC based adoptive immunotherapy by using genome editing strategy. Poster, Minagawa A, Hotta A, Uemura Y, Nakatsura T, Kawana K, Kaneko S. International Society for Stem Cell Research, San Francisco, USA, 2016/6/23 日, 国外.
4. 抗 PD-1 抗体あるいは抗 CD4 抗体併用によるペプチドワクチン療法の増強効果、口頭, 中面哲也, 澤田雄、藤浪紀洋、第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
5. ヒト血液検体を用いたヒト化抗 CD4 抗体による In Vitro での CD4 陽性細胞除去効果の検討, 口頭, 下村真菜美, 吉川聡明, 正田香世子, 岩上千鶴, 齋藤友貴, 野坂和外, 水野正一, 北野滋久, 横地祥司, 伊藤哲, 松島綱治, 植村靖史, 中面哲也, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
6. 抗 CD4 抗体併用によるがんペプチドワクチン療法の効果増強に関する前臨床的検討, 口頭, 藤浪紀洋, 吉川聡明, 澤田雄, 下村真菜美, 水野正一, 北野滋久, 植村靖史, 中面哲也, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
7. インターフェロン α を産生する iPS 細胞由来増殖性ミエロイド細胞を用いたがん免疫療法, 口頭, 土屋伸広, 植村靖史, 岩間達章, 張エイ, 得光友美, 鈴木利宙, 吉川聡明, 澤田雄, 田久保圭誉, 阪上-沢野朝子, 宮脇敦史, 千住覚, 遠藤格, 中面哲也, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.

8. 卵巣明細胞腺癌に対する GPC3 を標的としたペプチドワクチン療法～臨床第Ⅱ相試験のデータ解析から見える今後の課題, 口頭, 柴田清住, 鈴木史朗, 中面哲也, 吉川史隆, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27～29, 国内.
9. iPSC based adoptive immunotherapy by using genome editing strategy. Poster, Minagawa A, Hotta A, Uemura Y, Nakatsura T, Kaneko S. International Congress of Immunology, Melbourne, Australia, 2016/8/22, 国外.
10. がん免疫療法の基礎, 口頭, 中面哲也, 日本病院薬剤師会関東ブロック第 46 回学術大会 シンポジウム 1 「がん免疫療法における基礎と臨床」 (千葉), 2016/8/27, 国内
11. がん免疫療法の時代がやってきた, 国内, 中面哲也, 第 44 回日本臨床免疫学会総会 ランチオンセミナー (東京), 2016/9/8～10, 国内.
12. ヒト血液検体を用いたヒト化抗 CD4 抗体 (IT1208) による *in vitro* での CD4 陽性細胞除去の検討, 口頭, 下村真菜美, 北野滋久, 正田香世子, 吉川聡明, 横地祥司, 伊藤哲, 松島綱治, 植村靖史, 中面哲也, 第 36 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (横浜), 2016/10/5, 国内.
13. 血中全長型 Glypican-3 測定による肝細胞がん診断技術の開発, 口頭, 三浦雅央, 藤浪紀洋, 齊藤桂吾, 須藤浩三, 吉田智一, 中面哲也, 第 36 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (横浜), 2016/10/5, 国内.
14. 選択的スプラインシングによって生成する分泌型 Glypican-3 アイソフォームの同定 (Alternative splicing generates the soluble isoform of glypican-3 in HCC and melanoma cell lines.), ポスター, Saito K, Yoshikawa T, Saito Y, Fujinami N, Suzuki T, Jimmy C, Nakatsura T, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6～8, 国内.
15. In vitro におけるヒト化抗 CD4 抗体による末梢血中の CD4 陽性細胞除去効果の検討 (Investigation of peripheral blood CD4+ cells depletion using humanized anti-human CD4 antibody in vitro.), ポスター, Shimomura M, Kitano S, Syoda K, Iwakami C, Saito Y, Nosaka K, Mizuno S, Yoshikawa T, Yokochi S, Matsushima K, Uemura Y, Nakatsura T, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6～8, 国内.
16. ダサチニブによる急性 GVHD 治療の可能性 (Therapeutic potential of dasatinib for acute graft versus leukemia disease.), ポスター, Zhang R, Ueda N, Kitayama S, Yasui Y, Tsuchiya N, Liy T, Iwama T, Kuzushima K, Nakatsura T, Kiyoi H, Kaneko S, Uemura Y, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6～8, 国内.
17. IFN α を産生する iPSC 由来増殖性ミエロイド細胞のがん治療への応用 (iPSC-pMCs genetically engineered to express IFN α as a potential cell medicine for cancer), ポスター, Tsuchiya N, Uemura Y, Iwama T, Zhang R, Suzuki T, Yoshikawa T, Sawada Y, Takubo K, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Endo I, Nakatsura T, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6～8, 国内.
18. 今知っておくべき免疫チェックポイント阻害薬を含むがん免疫療法の基礎, 口頭, 中面哲也, 第 54 回日本癌治療学会学術集会 スポンサーシンポジウム 5 (横浜) 2016/10/20～22, 国内.
19. Perioperative plasma glypican-3 levels predict the risk of post-operative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. Poster, Saito K, Nosaka T, Takahashi K, Naito T, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y, Nakatsura T. AASLD2016 (Boston), 2016/11/11～15, 国外.

20. Cellular adjuvant properties and direct cytotoxicity in rejuvenated V α 24 i/variant NKT cells from human induced pluripotent stem cells. ポスター, Zhang R, Kitayama S, Liu T, Ueda N, Iwama T, Nakatsura T, Kuzushima K, Kaneko S, Uemura Y, 第 45 回日本免疫学会学術集会 (沖縄), 2016/12/5~7, 国内.
21. iPSC-derived autocrine-proliferating antigen-presenting cells as an unlimited source of T cell stimulator for cancer immunotherapy. ポスター, Iwama T, Zhang R, Tsuchiya N, Saito Y, Mizuno S, Ueda N, Kubo Y, Makahara S, Miyashita A, Fukushima S, Senju S, Nakataura T, Uemura Y. 第 45 回日本免疫学会学術集会 (沖縄), 2016/12/5~7, 国内.
22. Phase I study of Glypican-3-derived Peptide Vaccine Therapy for pediatric patients with refractory solid tumors (難治性小児固形腫瘍に対する GPC3 ペプチドワクチン療法の第 I 相試験), ポスター, Hosono A, Kaneda H, Hara J, Kinoshita Y, Kohashi K, Manabe A, Yoshimura K, Nakatsura T, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (東京) 2016/12/15~17, 国内.
23. In vitro でのヒト化抗 CD4 抗体 (IT1028) によるヒト血液検体中の CD4 陽性細胞除去効果の検討, ポスター, 下村真菜美, 北野滋久, 正田香世子, 吉川聡明, 横地祥司, 伊藤哲, 松島綱治, 植村靖史, 中面哲也, 第 14 回日本免疫治療学研究会学術集会 (東京), 2017/2/11, 国内.
24. インターフェロン α を産生する iPS 細胞由来増殖性ミエロイド細胞を用いたがん免疫療法の開発, ポスター, 土屋伸広, 岩間達章, 張エイ, 得光友美, 吉川聡明, 澤田雄, 田久保圭誉, 遠藤格, 中面哲也, 植村靖史, 第 16 回日本再生医療学会総会 (仙台), 2017/3/7~9, 国内.
25. CD4-modification of re-differentiated BCR-ABL-specific T cells promote the priming of leukemia antigen-specific CTLs via DCs, ポスター, 上田格弘, 植村靖史, 張エイ, 喜多山秀一, 安井裕, 巽美奈子, 劉天懿, 葛島清隆, 清井仁, 金子新, 第 75 回日本癌学会学術総会 (パシフィコ横浜・横浜市), 2016/10/6/~8, 国内.
26. シンポジウム肺癌免疫治療 Update, 口頭, 吉村清, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 (京都府), 2016/4/8, 国内.
27. Emerging immunotherapy—免疫チェックポイント阻害剤の開発とその先にあるもの—, 口頭, 吉村清, 第 37 回がん免疫外科研究会特別講演 2 (埼玉), 2016/5/13, 国内.
28. 最新の腫瘍免疫療法に関する知見, 口頭, 吉村清, Taiwan Joint Cancer Conference (腫瘍免疫セッション) (台湾), 2016/5/14, 国外.
29. 免疫療法の幕開け～免疫チェックポイント阻害剤の開発とその未来, 口頭, 吉村清, 第 16 回日本抗加齢医学会総会 (神奈川), 2016/6/10, 国内.
30. 免疫チェックポイント阻害剤の開発とその先にあるもの, 口頭, 吉村清, 第 46 回大腸疾患外科療法研究会 (大阪), 2016/6/30, 国内.
31. From Biology to Therapeutics, 口頭, 吉村清, 第 20 回日本がん免疫学会総会 International Session (大阪), 2016/7/27, 国内.
32. 免疫療法の変遷と未来—マイノリティからの進化を紐解く—, 吉村清, 第 5 回日本免疫・細胞治療学会学術集会 (東京都), 2016/12/3, 国内.
33. 反省からの大逆転—免疫チェックポイント阻害剤の開発の歴史から学ぶ今後の方向性—, 口頭, 吉村清, 第 14 回日本免疫治療学会研究会学術集会 (東京都), 2017/2/11, 国内.
34. 免疫チェックポイント阻害剤の開発と TR 研究, 口頭, 北野滋久, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内

35. がん免疫療法の進歩～免疫チェックポイント阻害剤を中心に～、口頭、北野滋久、第 22 回呼吸器外科セミナー、2016/5/14、国内
36. 免疫抑制細胞のバイオマーカーとしての意義、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2016/5/31、国内
37. 治療薬開発への基礎的アプローチ、口頭、北野滋久、第 49 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会、2016/7/15、国内
38. 免疫チェックポイント阻害剤～過去、現在、今後の展望～、口頭、北野滋久、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 教育講演、2016/7/28、国内
39. 免疫チェックポイント分子、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/28、国内
40. 免疫抑制因子の解除と複合免疫療法、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/29、国内
41. 複合的がん免疫療法—複合/併用療法の科学的基盤と開発戦略—、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/28、国内
42. 免疫チェックポイント阻害剤の副作用管理 腫瘍内科医の立場から、口頭、北野滋久、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016/7/30、国内
43. 進化するがん治療とがん医療」正しく学ぶ最新のがん免疫療法、口頭、北野滋久、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 市民公開講座、2016/7/30、国内
44. 分子標的薬のアンニュアルレビュー 「癌における複合的免疫療法の動向」、口頭、北野滋久、第 44 回日本臨床免疫学会総会、2016/9/10、国内
45. 「Recent Advances in Cancer Immunotherapy」 「Immunomonitoring in Cancer Immunotherapy」、口頭、北野滋久、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016/10/20、国内
46. バイオマーカーによる最適化免疫療法、口頭、北野滋久、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016/10/22、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん免疫療法について、中面哲也、杏林大学 がんと共にすこやかに生きる講演会、(対象者：がん患者、そのご家族、一般市民)、2016/6/4、国内。
2. 最新のがん免疫療法について、中面哲也、株式会社メディクロス 社内勉強会、2016/7/6、国内。
3. がん免疫療法開発のガイダンス 2016 後期臨床試験の考え方、北野滋久、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 ガイダンス作成のための検討委員会、がん免疫療法の臨床試験ワーキンググループ 委員、エフェクター細胞療法ワーキンググループ 委員、免疫チェックポイント阻害療法・複合がん免疫療法ワーキンググループ 委員
4. 日本臨床腫瘍学会編 がん免疫療法ガイドライン (金原出版) 2016 年 12 月 20 日発行、北野滋久、ガイドライン委員

(4) 特許出願