

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) 進行膵臓がんを対象とした複合型CTL ワクチン療法第2相試験
(英語) Phase II clinical study of combination CTL vaccine therapy for advanced pancreatic cancer

研究開発担当者 (日本語) 北海道公立大学法人 札幌医科大学・准教授・水口 徹
所属 役職 氏名： (英語) Sapporo Medical University・Associate Professor・Toru Mizuguchi

実施期間： 平成 27 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 1 月 31 日

分担研究 (日本語) 治験総括・統計解析・企業交渉
開発課題名： (英語) Research Management, Statistics, Business Communication

研究開発分担者 (日本語) 北海道公立大学法人 札幌医科大学・教授・鳥越 俊彦
所属 役職 氏名： (英語) Sapporo Medical University・Professor・Toshihiko Torigoe

分担研究 (日本語) 症例検討・統計解析・総括報告
開発課題名： (英語) Case Study, Statistics, Clinical Study Reports

研究開発分担者 (日本語) 北海道公立大学法人 札幌医科大学・助教・島 宏彰
所属 役職 氏名： (英語) Sapporo Medical University・Associate Professor・Hiroaki Shima

分担研究 (日本語) 東大医科研病院の症例検討・報告書作成
開発課題名： (英語) Case Study, Clinical Study Reports

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京大学 医科学研究所・講師・釣田 義一郎
所属 役職 氏名 : (英 語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo ・
Assistant Professor ・ Giichiro Tsurita

分担研究 (日本語) 東大医科研病院の症例検討・データ固定
開発課題名 : (英 語) Case Study, Clinical Data Lock

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京大学 医科学研究所・特任准教授・安井 寛
所属 役職 氏名 : (英 語) Division of Fundamental Study on Cutting Edge of Genome Medicine,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo ・
Project Associate Professor ・ Hiroshi Yasui

分担研究 (日本語) 神奈川県立がんセンターの症例検討・報告書作成
開発課題名 : (英 語) Case Study, Clinical Study Reports

研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター・医長・
和田 聡
所属 役職 氏名 : (英 語) Kanagawa Cancer Center ・ Medical Head ・ Satoshi Wada

分担研究 (日本語) プロジェクトマネジメント・企業交渉
開発課題名 : (英 語) Project Management, Business Communication

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 北海道大学・特任教授・杉田 修
所属 役職 氏名 : (英 語) Hokkaido University Hospital, Appointed Professor ・ Osamu Sugita

II. 成果の概要 (総括研究報告)

1. 複合型 CTL ワクチン療法第 2 相試験の概要

治験課題名：有効な治療法のない進行膵臓がん患者におけるプラセボ、SVN-2B 単独投与を対照としたインターフェロン併用療法の無作為化二重盲検群間比較試験(SUCCESS-II)

- (1) 主要評価項目：無増悪生存期間、 (2) 副次評価項目：免疫学的効果、RECIST 腫瘍縮小効果、安全性
- (3) 試験方法：多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験
- (4) 対象患者、被験者群、症例数：HLA-A*2402 を有する進行膵臓がん患者、目標症例数計 81 例
①併用群：32 例、②単独群：32 例、③プラセボ群：17 例
各群ともRECIST PDと判定されるまで投与(STEP1)。その後同意を得てSTEP2に移行。STEP2ではirRCによるirPDと判定されるまで併用群と同じ治験薬を投与。
- (5) 治験薬投与方法
SVN-2B ペプチド 1.0mg を乳化剤モンタナイド(ISA51VG)と混和して病巣近傍の皮下に 2 週間ごと投与。インターフェロンベータ(フェロン, STI-01)は 300 万単位を毎週ペプチドと同部位の皮下に投与。9 週目以後は 2 週間ごと投与。
- (6) 症例登録実施期間
H25.10月よりH28.10月27日まで (37ヵ月)
- (7) 治験実施医療機関
札幌医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、神奈川県立がんセンター

2. 治験実施経過と総括中間報告

平成 28 年 3 月時点で登録症例数は 94 例に達し症例登録を完了。平成 28 年 10 月末、最終症例の治験薬投与と経過観察を終了した。登録 94 例のうち、治験薬投与例は 84 例、投与前脱落例は 10 例。治験薬投与例のうち FAS 対象例は 83 例となり、目標症例数 81 例を達成することができた。PPS 対象例は 78 例であった。

平成 28 年 11 月より統計解析および治験総括を開始し、平成 29 年 1 月末に総括中間報告書を作成した。

(1) 有効性の評価

SVN-2B/STI-01 併用群(30 例)、SVN-2B 単独群(34 例)、プラセボ群 (19 例) の 3 群、合計 83 例を FAS として有効性解析を実施した。主要評価項目である RECIST に基づく無増悪生存期間解析 (カプランマイヤー法) では、3 群間に有意な差は認められなかった。副次評価項目である免疫学的効果については、8 週までの 5 回投与と症例において、単独群およびプラセボ群と比較して、併用群でテトラマー値の上昇 ($p=0.071$) と ELISPOT 値の有意な上昇 ($p=0.025$) が観察された。腫瘍縮小効果との相関性においては、テトラマー上昇率と ELISPOT 上昇率のいずれも、PD 群よりも SD 群で高値となる傾向が観察された。前観察期のテトラマー値が小さいほど、ワクチン投与後のテトラマー上昇率が高く、SD の比率も高い傾向が観察された。これらの結果から、インターフェロン併用 SVN-2B ワクチンは一定の抗原特異的 CTL 誘導効果を有していると考えられた。テトラマー上昇率の高値群と低値群とで無増悪生存期間を比較したが、有意な差は認められなかった。その他、化学療法のレジメン数、手術歴の有無、アブラキサン使用の有無等で無増悪生存期間を比較したが、有意な差は認められなかった。

病勢コントロール率では、標的病変、新病変、総合効果ともに 3 群間で有意な差は認められなかった。腫瘍長径和の変化率は、8 週の時点で縮小が認められた症例が 2 例あり、これらはいずれも併用群であった。腫瘍長径和の変化率とテトラマー上昇率または ELISPOT 上昇率の相関係数を算出すると、p 値は有意ではないが併用群において比較的高い相関係数が得られ (併用群 -0.380、単独群 -0.193、プラセボ群 -0.003)、併用群における腫瘍抑制効果が示唆された。

(2) 安全性の評価

因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、注射部位反応 44.0%であり、全例で Grade 2 以下であった。投与群別では、併用群で 50.0%、単独群で 41.2%、プラセボ群で 40.0%であったことから、モンタナイドの副作用であると考えられた。因果関係ありと判断された発熱は併用群にのみ 10.0%に認められた。その他に副作用と判断された有害事象はなかった。

3. 企業交渉

提携製薬企業と今後の開発方針について話し合った。

A summary of the study

1. **Overview:** Phase II clinical study of combination CTL vaccine therapy for advanced or recurrent pancreatic cancer (SUCCESS-II)

- (1) **Title:** A multi-center double-blind parallel-group placebo-control Phase II study on the efficacy of survivin-2B peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent pancreatic cancer, and for which there is no effective treatment. (UMIN000012146)
- (2) **Objectives:** To investigate the efficacy of survivin-2B peptide (SVN-2B) vaccine therapy in combination with or without interferon-beta (STI-01) for patients with advanced or recurrent pancreatic cancer with no effective treatment. A total of 81 participants will be randomly assigned to one of the following three groups; SVN-2B/STI-01 (combo, 32), SVN-2B/STI-01placebo (single, 32) and SVN-2B placebo/STI-01placebo (placebo, 17). The primary endpoint is the assessment of time to progression (TTP) among these three groups. Secondary endpoints are the assessment of immunological response, tumor regression effect (RECIST ver1.1), and safety (CTCAE ver4.03).
- (3) **Period:** 2014.10~2016.10
- (4) **Organizations:** Sapporo Medical University Hospital; The Institute of Medical Science, The University of Tokyo; Kanagawa Cancer Center

2. A summary of the clinical trial

A total of 94 patients were enrolled in the study. A follow-up of the last patient was completed in Oct. 2016. FAS comprised 83 cases, and PPS comprised 78 cases.

(1) Assessment of the effectiveness

There was no significant difference among the TTP of three groups. However, there was a significant increase in the ELISPOT numbers in combo-group ($p=0.025$) as compared with single-group and placebo-group. Tetramer+ numbers were also increased in combo-group, although it was not significant ($p=0.071$). There was a non-significant correlation between tumor regression effect and the immunological effect determined by tetramer and ELISPOT assays. The smaller tetramer+ numbers in the pretreatment data were associated with higher tetramer increases in the post-treatment data, which were also related to the tumor regression effect such as stable disease (SD). There was no correlation between TTP and tetramer+ rate, history of chemo-regimen numbers, history of operation, or history of abraxane treatment. There was no significant difference in the disease control rates among three groups. Two cases showed slight decreases in the tumor size after 8 weeks, both of which belonged to combo-group. These data indicated that interferon-beta could enhance the efficacy of peptide-specific CTL induction, and therefore suppress the tumor growth.

(2) Assessment of the safety

Injection site reactions (44.0%) in all three groups and low-grade fever (10.0%) in combo-group were reported as drug-associated adverse events. There was no severe side effect in any group.

3. Business communication

We have discussed with a pharmaceutical company about the results and the next step.

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 15 件、国際誌 38 件）

1. Iwayama Y, Tsuruma T, Mizuguchi T, Furuhata T, Toyota N, Matsumura M, Torigoe T, Sato N, Hirata K. Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015, 13:36.
2. Satomi F, Shima H, Mizuguchi T, Torigoe T, Kutomi G, Kimura Y, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Takahashi A, Asanuma H, Ito Y, Hayashi H, Sugita O, Sato N and Hirata K. Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers. *Int J Cancer Clin Res*, 2015, 2:1-6.
3. Hirohashi Y, Torigoe T, Mariya T, Kochin V, Saito T, Sato N. HLA class I as a predictor of clinical prognosis and CTL infiltration as a predictor of chemosensitivity in ovarian cancer. *Oncoimmunology* 2015, 4:e1005507.
4. Kasamatsu J, Takahashi S, Azuma M, Matsumoto M, Morii-Sakai A, Imamura M, Teshima T, Takahashi A, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato N, Seya 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. *Immunobiology* 2015, 220:74-82.
5. Kukita K, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwara T, Kutomi G, Saito K, Okuya K, Takaya A, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Furuhata T, Hirata K, Sato N. Cancer-Associated Oxidase ERO1-alpha Regulates the Expression of MHC Class I Molecule via Oxidative Folding. *J Immunol* 2015, 194:4988-4996.
6. Mano Y, Torigoe T, Asanuma H, Hirohashi Y, Sato N. Smac13-Tat Fusion Peptide Induces Cell Death and Sensitizes HeLa Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Int J Cancer Clin Res* 2015;2:1-6.
7. Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Nojima M, Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Asanuma H, Sato N, Masumori N. Expression of hepatocyte growth factor in prostate cancer may indicate a biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2015;35:413-418.
8. Saito K, Kukita K, Kutomi G, Okuya K, Asanuma H, Tabeya T, Naishiro Y, Yamamoto M, Takahashi H, Torigoe T, Nakai A, Shinomura Y, Hirata K, Sato N, Tamura Y. Heat shock protein 90 associates with Toll-like receptors 7/9 and mediates self-nucleic acid recognition in SLE. *Eur J Immunol* 2015;45:2028-2041.
9. Tanaka T, Kajiwara T, Kutomi G, Kurotaki T, Saito K, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Hirata K, Okamoto Y, Sato N, Tamura Y. CpG-A stimulates Hsp72 secretion from plasmacytoid dendritic cells, facilitating cross-presentation. *Immunol Lett* 2015;167:34-40.
10. Tanaka T, Kajiwara T, Torigoe T, Okamoto Y, Sato N, Tamura Y. Cancer-associated oxidoreductase ERO1-alpha drives the production of tumor-promoting myeloid-derived suppressor cells via oxidative protein folding. *J Immunol* 2015;194:2004-2010.
11. Tanaka T, Okuya K, Kutomi G, Takaya A, Kajiwara T, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Hirata K, Okamoto Y, Sato N, Tamura Y. Heat shock protein 90 targets a chaperoned peptide to the

- static early endosome for efficient cross-presentation by human dendritic cells. *Cancer Sci* 2015;106:18-24.
12. Asano T, Hirohashi Y, Torigoe T, Mariya T, Horibe R, Kuroda T, Tabuchi Y, Saijo H, Yasuda K, Mizuuchi M, Takahashi A, Asanuma H, Hasegawa T, Saito T, Sato N. Brother of the regulator of the imprinted site (BORIS) variant subfamily 6 is involved in cervical cancer stemness and can be a target of immunotherapy. *Oncotarget* 2016;7:11223-11237.
 13. Hirohashi Y, Torigoe T. Non-neoplastic Fallopian Tube Epithelium Carrying Gene Mutations of a Novel SOX2 Repressor Region is Soil of High-grade Serous Ovarian Cancer. *EBioMedicine* 2016;10:17-18.
 14. Hirohashi Y, Torigoe T, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Sato N. Immune responses to human cancer stem-like cells/cancer-initiating cells. *Cancer Sci* 2016;107:12-17.
 15. Okita K, Mizuguchi T, Ota S, Ishii M, Nishidate T, Ueki T, Meguro M, Kimura Y, Tanimizu N, Ichinohe N, Torigoe T, Kojima T, Mitaka T, Sato N, Sawada N, and Hirata K. Pancreatic regeneration: basic research and gene regulation. *Surg Today* 2016, 46:633-40.
 16. Mizuguchi T, Torigoe T, Satomi F, Shima H, Kutomi G, Ota S, Ishii M, Hayashi H, Asakura S, Hirohashi Y, Meguro M, Kimura Y, Nishidate T, Okita K, Ishino M, Miyamoto A, Hatakenaka M, Sato N, and Hirata K. Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis? *Surg Today*, 2016, 46:139-48.
 17. Yoshioka Y, Suzuki T, Matsuo Y, Nakakido M, Tsurita G, Simone C, Watanabe T, Dohmae N, Nakamura Y, Hamamoto R. SMYD3-mediated lysine methylation in the PH domain is critical for activation of AKT1. *Oncotarget*. 2016, 15;7(46):75023-75037. doi: 10.18632/oncotarget.11898.
 18. Wada S, Yada E, Ohtake J, Fujimoto Y, Uchiyama H, Yoshida S, Sasada T. Current status and future prospects of peptide-based cancer vaccines. *Immunotherapy*. 2016, 8(11), 1321-33.
 19. Ohtake J, Wada S, Yada E, Fujimoto Y, Uchiyama H, Yoshida S, Itoh K, Sasada T. Personalized immunotherapy in colorectal cancer. *Expert Rev of Prec Med and Drug Develop*. 2016, 1(3), 267-77.
 20. Tsukagoshi M, Wada S, Yokobori T, Altan B, Ishii N, Watanabe A, Kubo N, Saito F, Araki K, Suzuki H, Hosouchi Y, Kuwano H. Overexpression of natural killer group 2 member D ligands predicts favorable prognosis in cholangiocarcinoma. *Cancer Sci*. 2016, 107(2), 116-22.
 21. 和田 聡、玉田耕治、免疫療法の組み合わせ治療 (combined immunotherapy), *肝胆膵*, 2016, 73(3), 337-46.
 22. 和田 聡、玉田耕治、免疫チェックポイント阻害剤を理解するための免疫学 (Immunology to understand an Immune Checkpoint inhibitor), *腫瘍内科*, 2016, 19(1), 6-12.
 23. 笹田哲朗、大竹淳矢、内山秀美、和田 聡、矢田英理香、藤本佑希、吉田慎太郎、遺伝子変異を標的としたがん免疫療法, *BIO Clinica*, 2016, 31(1), 102-6.
 24. 大竹淳矢、藤本佑希、和田 聡、矢田英理香、内山秀美、吉田慎太郎、笹田哲朗. がん特異的遺伝子変異を標的とした個別化がん免疫療法, *BIO Clinica*, 2016, 31(8), 111-15.
 25. Sasaki T, Kanaseki T, Shionoya Y, Tokita S, Miyamoto S, Saka E, Kochin V, Takasawa A, Hirohashi Y, Tamura Y, Miyazaki A, Torigoe T, Hiratsuka H, Sato N. Microenvironmental stresses induce HLA-E/Qa-1 surface expression and thereby reduce CD8(+) T-cell recognition of stressed cells. *Eur J Immunol* 2016;46:929-940.

26. Ito N, Kamiguchi K, Nakanishi K, Sokolovskya A, Hirohashi Y, Tamura Y, Murai A, Yamamoto E, Kanaseki T, Tsukahara T, Kochin V, Chiba S, Shimohama S, Sato N, Torigoe T. A novel nuclear DnaJ protein, DNAJC8, can suppress the formation of spinocerebellar ataxia 3 polyglutamine aggregation in a J-domain independent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;474:626-633.
27. Kajiwara T, Tanaka T, Kukita K, Kutomi G, Saito K, Okuya K, Takaya A, Kochin V, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Hirata K, Sato N, Tamura Y. Hypoxia augments MHC class I antigen presentation via facilitation of ERO1-alpha-mediated oxidative folding in murine tumor cells. *Eur J Immunol* 2016;46:2842-2851.
28. Kubo T, Hirohashi Y, Torigoe T. Dendritic cell and cancer immune checkpoint. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2016;39:468-472.
29. Mariya T, Hirohashi Y, Torigoe T, Tabuchi Y, Asano T, Saijo H, Kuroda T, Yasuda K, Mizuuchi M, Saito T, Sato N. Matrix metalloproteinase-10 regulates stemness of ovarian cancer stem-like cells by activation of canonical Wnt signaling and can be a target of chemotherapy-resistant ovarian cancer. *Oncotarget* 2016;7:26806-26822.
30. Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Ito-Inoda S, Takahashi A, Mariya T, Asanuma H, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Kutomi G, Mizuguchi T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Kondo T, Minagawa N, Takahashi N, Taketomi A, Todo S, Asaka M, Sato N. Olfactory Receptor Family 7 Subfamily C Member 1 Is a Novel Marker of Colon Cancer-Initiating Cells and Is a Potent Target of Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016;22:3298-3309.
31. Murata K, Tsukahara T, Emori M, Shibayama Y, Mizushima E, Matsumiya H, Yamashita K, Kaya M, Hirohashi Y, Kanaseki T, Kubo T, Himi T, Ichimiya S, Yamashita T, Sato N, Torigoe T. Identification of a novel human memory T-cell population with the characteristics of stem-like chemo-resistance. *Oncoimmunology* 2016;5:e1165376.
32. Murata K, Tsukahara T, Torigoe T. Cancer immunotherapy and immunological memory. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2016;39:18-22.
33. Saijo H, Hirohashi Y, Torigoe T, Horibe R, Takaya A, Murai A, Kubo T, Kajiwara T, Tanaka T, Shionoya Y, Yamamoto E, Maruyama R, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Tamura Y, Sasaki Y, Tokino T, Suzuki H, Kondo T, Takahashi H, Sato N. Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor HOXA5 that is induced by oxidative stress. *Oncotarget* 2016;7:50043-50056.
34. Shima H, Kutomi G, Satomi F, Maeda H, Hirohashi Y, Hasegawa T, Mori M, Torigoe T, Takemasa I. SOX2 and ALDH1 as Predictors of Operable Breast Cancer. *Anticancer Res* 2016;36:2945-2953.
35. Takaya A, Hirohashi Y, Murai A, Morita R, Saijo H, Yamamoto E, Kubo T, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Tamura Y, Takemasa I, Kondo T, Sato N, Torigoe T. Establishment and Analysis of Cancer Stem-Like and Non-Cancer Stem-Like Clone Cells from the Human Colon Cancer Cell Line SW480. *PLoS One* 2016;11:e0158903.
36. Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, Takai K, Ikeda H, Konno J, Torigoe T, Maeda H, Kutomi G, Okita K, Mori M, Sahara H. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1alpha mRNA is translated. *Cancer Lett* 2016;376:34-42.

37. Tanaka T, Kutomi G, Kajiwara T, Kukita K, Kochin V, Kanaseki T, Tsukahara T, Hirohashi Y, Torigoe T, Okamoto Y, Hirata K, Sato N, Tamura Y. Cancer-associated oxidoreductase ERO1-alpha drives the production of VEGF via oxidative protein folding and regulating the mRNA level. *Br J Cancer* 2016;114:1227-1234.
38. Tsukahara T, Emori M, Murata K, Mizushima E, Shibayama Y, Kubo T, Kanaseki T, Hirohashi Y, Yamashita T, Sato N, Torigoe T. The future of immunotherapy for sarcoma. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1049-1057.
39. Tsukahara T, Hirohashi Y, Kanaseki T, Nakatsugawa M, Kubo T, Sato N, Torigoe T. Peptide vaccination therapy: Towards the next generation. *Pathol Int* 2016;66:547-553.
40. Yamashita M, Hirohashi Y, Torigoe T, Kusumoto H, Murai A, Imagawa T, Sato N. Dnajb8, a Member of the Heat Shock Protein 40 Family Has a Role in the Tumor Initiation and Resistance to Docetaxel but Is Dispensable for Stress Response. *PLoS One* 2016;11:e0146501.
41. Yamauchi M, Hirohashi Y, Torigoe T, Matsumoto Y, Yamashita K, Kayama M, Sato N, Yotsuyanagi T. Wound healing delays in alpha-Klotho-deficient mice that have skin appearance similar to that in aged humans - Study of delayed wound healing mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;473:845-852.
42. Yasuda K, Hirohashi Y, Kuroda T, Takaya A, Kubo T, Kanaseki T, Tsukahara T, Hasegawa T, Saito T, Sato N, Torigoe T. MAPK13 is preferentially expressed in gynecological cancer stem cells and has a role in the tumor-initiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;472:643-647.
43. 塩野谷洋輔, 金関貴幸, 鳥越俊彦 : がん免疫の基礎と免疫療法, 腎臓内科・泌尿器科 2016、3: 195-200.
44. 芝山雄二, 塚原智英, 鳥越俊彦 : がん幹細胞を標的としたペプチドワクチン療法の開発. 日本医歯薬ジャーナル、2016、52: 1073-1076.
45. 堀部亮多、廣橋良彦、鳥越俊彦 : がん細胞亜集団—がん幹細胞, EMT, オートファージの観点から—がん免疫療法の標的としての可能性、*実験医学* 2016、34: 69-75.
46. 鳥越俊彦、久保輝文 : 乳癌腫瘍免疫の新展開 : PD-1治療との関連性、*CANCER BOARD of the BREAST*、2016、2: 23-27.
47. 久保輝文、廣橋良彦、塚原智英、金関貴幸、中津川宗秀、守田玲菜、菊池泰弘、佐藤昇志、鳥越俊彦 : Somato-Garminomicsがん幹細胞抗原とCTL-based免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科* 2016、66: 209-214.
48. 和田 聡、吉村 清、免疫療法の歴史と今後の展望と課題、*医療技術* 2017 in press.
49. 和田 聡、玉田耕治、腫瘍免疫の基礎、*呼吸器内科* Vol.31 No.4, 2017 in press.
50. 和田 聡、笹田哲朗、免疫チェックポイント阻害剤使用におけるバイオマーカー開発とその評価、*医療技術* 2017 in press.
51. 和田 聡、がんワクチン療法の 現状と展望 *W'Waves* 2017 in press.
52. Tomohiro K, Tsurita G, Yazawa K, Shinozaki M. Ileal strangulation by a secondary perineal hernia after laparoscopic abdominoperineal rectal resection: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017, 12;33:107-111.
53. Kamei R, Yoshimura K, Yoshino S, Inoue M, Asao T, Fuse M, Wada S, Kuramasu A, Kondo T, Oga A, Iizuka N MD, Suzuki N MD, 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. *Oncol Lett.* 2017 in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 膵臓 進行膵がんに対する治療戦略 予後不良症例を対象とする臨床試験における留意点, 口頭, 釣田 義一郎, 安井 寛, 黒川 友博, 立野 陽子, 谷澤 健太郎, 篠崎 大, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/27, 国内
2. 治癒切除不能大腸癌に対する積極的化学療法の有効性, ポスター, 釣田義一郎 黒川友博 谷澤健太郎 立野陽子 篠崎大, 第 71 回日本大腸肛門病学会総会, 2016/11/18, 国内
3. 多発性骨髄腫における先端医療開発の今後, 口頭, 安井 寛, 第 67 回日本電気泳動学会特別講演, 釧路市, 2016/8/25, 国内.
4. 予後不良症例を対象とする臨床試験における留意点, 口頭, 釣田義一郎, 安井 寛, 黒川友博, 立野陽子, 谷澤健太郎, 篠崎大, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 横浜市, 2016/10/22, 国内.
5. Preclinical analysis of combination therapy using radiation and cellular immunotherapy. ポスター、Wada S. AACR(American Association for Cancer Research) 107th Annual Meeting, April/16-20/2016, New Orleans, USA、海外
6. Development of combination therapy using radiation and cell-based immunotherapy. ポスター、Wada S. ASCO(American Society of Clinical Oncology) 52th Annual Meeting, June/3-7/2016, Chicago, USA、海外
7. 膵がんPDXモデルを用いた新規免疫治療法の開発. 口頭, 和田 聡. 第37回癌免疫外科研究会, 2016年5月13日、国内
8. Establishment of pancreatic patient-derived xenograft (PDX). ポスター, Yada E, Ohtake J, Sasada T, Wada S. 第75回日本癌学会学術集会, 2016年10月7日, 国内
9. Comprehensive analysis of T cell responses specific to neoantigens derived from gene mutations. ポスター, Ohtake J, Wada S., Yada E, Fujimoto Y, Uchiyama H, Yoshida S, Sasada T. 第 75 回日本癌学会学術集会, 2016 年 10 月 6 日, 国内
10. 突然変異遺伝子に対する特異的 T 細胞反応の網羅的解析. 口頭, 大竹淳矢、和田 聡、矢田英理香、藤本佑希、内山秀美、吉田慎太郎、笹田哲朗. 第 20 回日本がん免疫学会総会, 2016 年 7 月 28 日, 国内
11. 膵臓がんゼノグラフトの有用性の検証 ～治療の新規標的分子の探索に向けて～. 口頭, 矢田英理香、大竹淳矢、吉田慎太郎、藤本佑希、内山秀美、笹田哲朗、和田 聡. 第 20 回日本がん免疫学会総会, 2016 年 7 月 28 日, 国内
12. High immunogenicity of neoantigens derived from tumor-specific gene mutations. ポスター, Ohtake J, Wada S., Yada E, Fujimoto Y, Uchiyama H, Yoshida S, Sasada T. 第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016 年 12 月 6 日, 国内
13. Establishment and comparison of pancreatic cancer patient-derived xenograft (PDX) models. ポスター, Yada E, Ohtake J, Sasada T, Wada S. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016 年 12 月 6 日, 国内

14. 免疫チェックポイント阻害剤を用いた複合がん免疫療法の検討. 口頭、藤本佑希、笹田哲朗、和田 聡. 第 29 回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2016 年 12 月 1 日、国内
15. Plasticity of lung cancer stem cells is regulated by epigenetic mechanism. ポスター、Torigoe T, Hirohashi Y, Sato N. The 41st Naito Conference on Cancer Heterogeneity and Plasticity: Relevance to Therapeutic Resistance, Sapporo, July 5-8, 2016, 国内
16. ETAS uptake can protect renal function against cisplatin nephrotoxicity. 口頭、Torigoe T, Nakayama A, Hashino Y, Tokita S, Asanuma H, Kanaseki T. 24th Annual meeting of international congress on nutrition and integrative medicine. Sapporo, July 9-10, 2016, 国内
17. Somato-Germinomics antigens: A new entity of cancer-stem cell-specific functioning antigens. 口頭、Torigoe T, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Vitaly K, Miyamoto S, Asano T, Horibe, R, Morita R, Sato N: International Congress of Immunology 2016. Melbourne, Australia, Aug 21-26, 2016. 国外
18. 北の大地が発信する腫瘍免疫学とがん免疫療法、口頭、鳥越俊彦、第12回北海道癌免疫制御研究会特別講演、札幌、2016年7月9日、国内
19. Somato-Germinomics antigens: A new entity of functioning cancer stem cell antigens、口頭、鳥越俊彦、第 18 回日本免疫学会免疫サマースクール 2016、函館大沼、2016 年 7 月 12 日、国内
20. がんを免疫で治す時代の到来、口頭、鳥越俊彦、第 3 回生活習慣病を考える医療研究会、さいたま市、2016 年 7 月 23 日、国内
21. 病理組織学バイオマーカーによる免疫病理診断の重要性、口頭、鳥越俊彦、第20回日本がん免疫学会総会ワークショップ、大阪、2016年7月29日、国内
22. 免疫チェックポイント阻害療法の現状と問題点、口頭、鳥越俊彦、北海道医学大会腫瘍系分科会特別講演、札幌、2016 年 9 月 3 日、国内
23. がん幹細胞を標的としたがん予防ワクチンの開発、口頭、鳥越俊彦、第 8 回血液疾患免疫療法学会学術集会シンポジウム、札幌、2016 年 9 月 3 日、国内
24. 免疫チェックポイント阻害療法の自己免疫副作用：概説、口頭、鳥越俊彦、第44回日本臨床免疫学会ワークショップ、東京、2016年9月8日、国内
25. がん免疫制御の基礎と臨床、口頭、鳥越俊彦、第44回日本臨床免疫学会ビギナーズセミナー、東京、2016年9月8日、国内
26. がん免疫療法バイオマーカーの探索と免疫病理診断、口頭、鳥越俊彦、第 6 回北海道探索病理学研究会シンポジウム講演、札幌、2016 年 9 月 17 日、国内
27. Somato-Germinomics antigens are immunogenic cancer stem cell antigens. ポスター、Torigoe T, Hirohashi Y, Tsukahara T, Nakatsugawa M, Kubo T, Vitaly K: The Second CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference, New York, USA, September 25-28, 2016, 国外
28. がん免疫病理学の進歩と免疫療法の開発、口頭、鳥越俊彦、北海道医学大会病理系分科会特別講演、札幌、2016 年 10 月 15 日、国内
29. HLA-A24 リガンドーム解析による腫瘍抗原・ネオアンチゲン・がん幹細胞抗原探索、口頭、金関貴幸、Vitaly K、宮本昇、時田芹奈、鳥越俊彦、第 25 回日本組織適合性学会大会シンポジウム「腫瘍免疫学・免疫治療学の進歩」、札幌、2016 年 10 月 22 日、国内
30. Immune responses against cancer stem cell-specific stress proteins: Application to prophylactic cancer vaccine. ポスター、Torigoe T: VIIIth International Symposium on Heat Shock Proteins in Biology and Medicine: Stress Responses in Health and Disease. Alexandria, USA, October 29-November 2, 2016, 国外

31. 免疫チェックポイント阻害療法の最新知見：作用機序から副作用まで、口頭、鳥越俊彦、MSD 皮膚疾患フォーラム特別講演、札幌、2016年11月19日、国内
32. 肺がん免疫療法の基礎と臨床：Up-to-date、口頭、鳥越俊彦、第177回日本肺癌学会関東支部学術集会ランチョンセミナー、東京、2016年11月26日、国内
33. 免疫チェックポイント阻害剤の新たな知見、口頭、鳥越俊彦、Sapporo Immunotherapy Evening、札幌、2017年1月27日、国内
34. Single cell transcriptome analysis for dissecting tumor microenvironment. 口頭、Torigoe T: The 32nd Nagoya International Cancer Treatment Symposium: Next generation cancer immunotherapy beyond the current status. Nagoya, Japan, February 11-12, 2017, 国内
35. 免疫チェックポイント阻害剤の最新知見と展望、口頭、鳥越俊彦、肺腫瘍臨床フォーラム、札幌、2017年3月10日、国内
36. がん免疫療法の基礎と臨床、口頭、鳥越俊彦、第29回北海道癌治療研究会、札幌、2017年3月18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. 健康管理・維持のための熱ショックタンパク質、鳥越俊彦、日本抗加齢医学会 2015 年度市民公開講座「若さを保つアンチエイジング医学の最前線 2015」、札幌、2015年9月23日、国内
2. がん治療の革命「免疫力でがんを治す時代が来た」、鳥越俊彦、2016 年度赤平市医師会市民公開講座「がん免疫療法の進歩」特別講演、赤平、2016年5月19日、国内
3. 免疫力でがんを治す時代の到来が到来した、鳥越俊彦、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」青少年・市民公開講座「高校生のためのがんセミナー」、札幌、2016年6月11日、国内
4. がん治療の革命「免疫力でがんを治す時代の到来」、鳥越俊彦、自衛隊札幌病院豊友会特別講演、札幌、2016年6月11日、国内
5. がん治療の革命「がん免疫療法」—免疫病理学はおもしろい—、鳥越俊彦、第13回日本病理学会北海道支部「病理夏の学校」、旭川、2016年7月4日、国内
6. 病理解剖がもたらした医学の進歩、鳥越俊彦、市立室蘭総合病院解剖慰霊祭特別講演、室蘭、2016年10月11日、国内
7. 神奈川県民のための先端的研究に基づいた先進医療・情報の提供. 和田 聡, 成松宏人. かながわ科学技術フェア 2016, 神奈川、2016/11/12、国内
8. がん免疫治療の最新事情、鳥越俊彦、札幌モーニングロータリークラブ講演会、札幌、2017年3月8日、国内

(4) 特許出願

なし