

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04308

研究課題名(和文) HLAハプロタイプの壁を越えた個の癌免疫医療の創成

研究課題名(英文) Generation of individualized cancer immuno-therapy independent of HLA-haplotypes

研究代表者

岸 裕幸 (Kishi, Hiroyuki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：60186210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：Tリンパ球は、体内において、がんを抑制することに重要な役割を果たす。近年、Tリンパ球を用いたがんの治療が研究されている。Tリンパ球は、がんの細胞表面のHLA分子にのっているがん抗原を認識してがん細胞を傷害する。HLA分子は人それぞれで異なるためHLAが異なる他人のTリンパ球を治療に使うことはできない。日本人ではHLA-A2、A24を持っている人が多いため、HLA-A2、A24分子にのっているがん抗原を認識するTリンパ球が研究されており、それ以外のHLA分子を認識するTリンパ球は研究されていない。我々は、本研究において、HLAに依存せずに、がん特異的Tリンパ球を見つけ出す方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：T cells play important roles to suppress cancer generation in vivo. Recently, cancer therapy using T cells has been studied. T cells recognize the complex of cancer antigens and HLA molecules on cancer cells and kill them. The structure of HLA molecules are different in individual persons and T cells from a person whose HLA haplotype is different from a patient's HLA haplotype can not be used for the treatment of the patient. Major Japanese populations have HLA-A2 or A24 molecules. Thus, T cells recognizing cancer antigens in the context of HLA-A2 or A24 are studied, but those recognizing other HLA molecules are not. In this study, we have developed the method to find cancer-specific T cells independently of HLA haplotypes.

研究分野：Cancer Immunology

キーワード：Tumor T cells T cell receptor

1. 研究開始当初の背景

からだの中において、細胞のがん化は常に起こっていると考えられているが、からだの免疫機能により、発生したがん細胞がすぐに除去されるために、がんの発生（がん細胞の増殖）には至らない。このことは、リンパ球を産生することのできない、免疫不全マウス等を用いた実験により明確に示されている (Shankaran *et al. Nature*, 2001; Koebel *et al. Nature*, 2007)。がん免疫を担う主要なリンパ球は、CD8⁺キラーT細胞である。CD8⁺T細胞は主要組織適合抗原分子 (MHC 分子) に結合したがん細胞由来ペプチド (MHC/抗原ペプチド複合体) を、そのT細胞受容体 (TCR) を用いて認識し、がん細胞を殺傷する。CD8⁺T細胞を応用したがんの免疫療法として、ペプチドワクチン療法、樹状細胞療法、T細胞療法、TCR 遺伝子治療などがある。MHC 分子は個人個人で抗原ペプチドが結合する部分および TCR と相互作用する部分のアミノ酸配列 (ハプロタイプ) が異なるため、MHC に結合するペプチド、さらに、MHC/抗原ペプチド複合体を認識する TCR の構造は個人個人で異なる。したがって、ペプチドワクチンも個々の患者に適した個別のペプチドワクチンが必要になってくるが、全ての患者に対応するペプチドワクチンを供給することは不可能である。そのため、これまでは、国あるいは地域の住民に一番多い MHC のハプロタイプを対象とした免疫療法が開発されてきた。日本では、HLA-A*2402 を持つ人の割合が、全国民の 36%、HLA-A*0201 を持つ人が 12%程度いるために、これまで日本で開発されてきた CD8⁺T細胞を標的とした免疫療法は HLA-A24 あるいは HLA-A2 を対象としたもので、それ以外の HLA のハプロタイプを持つ患者は、治療の対象から外されていた。

日本で、HLA-A24 および HLA-A2 を標的とした免疫療法が開発されてきたもうひとつの背景として、がんなどに特異的な T細胞 およびその TCR を取得することの困難さがある。がんなどに特異的な T細胞を得るためには、*in vitro* において抗原で刺激し T細胞株を樹立する必要がある。特に、CD8⁺T細胞は増殖させることが困難であり、T細胞株が樹立できるか否かは試してみなければわからず、また、樹立できたとしてもその樹立に2~3ヶ月を要していた。この T細胞側の困難さもあいまって、がんの免疫療法の対象は HLA-A24 および HLA-A2 を持つ患者に限定されてきた。

申請者らは、最近、MHC/抗原ペプチド複合体の TCR への結合、あるいは、抗原ペプチド刺激に対する T細胞の特異的な反応を指標に、がんなどの抗原に特異的な CD8⁺T細胞

を、単一細胞レベルで検出・分離し、取得した単一 T細胞から TCR 遺伝子を取得し、その抗原特異性を確認するシステムを確立し、hTEC10 法と命名した (Kobayashi, Kishi *et al. Nature Medicine*, 2013) (図1)。hTEC10 法を

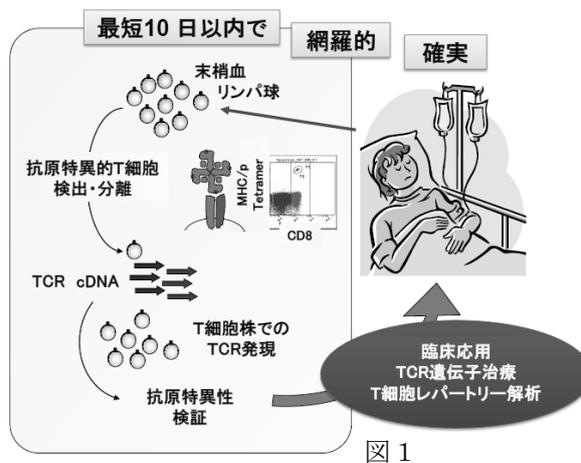


図1

用いると、T細胞の分取から取得した TCR の抗原特異性の確認までを最短 10 日間で行うことができる。T細胞株を樹立することが不要であるために、hTEC10法を用いることで、短期間に、確実に、網羅的に抗原ペプチド特異的な TCR を取得することが可能となった。

しかし、hTEC10法は抗原ペプチドが必要であり、hTEC10法をもってしても、HLAハプロタイプの壁を乗り越えることができず、HLA-A24 あるいは A2 以外のハプロタイプを持つがん患者の治療に使えるような、がん特異的な TCR を取得することはできなかった。

2. 研究の目的

本研究では、hTEC10法を発展させ、抗原ペプチドを使わずに、がんなどに特異的な T細胞を検出し、その TCR を網羅的に取得・解析する方法を確立することを目的とした。そのために、以下のことを検証する。

(1) 患者の腫瘍内に浸潤する T細胞はがん免疫の最先鋒を担っており、がん浸潤している T細胞の主なものはがん特異的ではないかと考えられる。実際にがん浸潤リンパ球より T細胞株を樹立し、がんの治療に使用する試みも行われている。しかし、上述のように T細胞株の樹立が困難なために、実際、腫瘍内のどれだけの T細胞ががん細胞に特異的かは明らかにされていない。本研究では、腫瘍浸潤リンパ球の TCR を単一細胞レベルで、網羅的に解析することにより、腫瘍浸潤リンパ球中の、どれだけの T細胞ががん細胞に特異的であることを明らかにする。そのために、まず、マウスの腫瘍モデルを用い、マウスの腫瘍内に浸潤してくる T細胞より、がん特異的な TCR を取得できるかを検証する。

(2)(1)で取得したマウスのがんに特異的な TCR を、マウス T 細胞に発現させ、その細胞を、腫瘍細胞を移植したマウスに投与することで、がんの増殖を抑制できるか、検証する。

(3) ヒト腫瘍内に浸潤している T 細胞の TCR レパトアを解析する。また、患者腫瘍組織より、がん細胞株の樹立を試みる (CTOS 法、Kondo J. Proc Natl Acad Sci USA, 2011)。樹立したがん細胞株に対し取得した TCR が反応するかを検証する。

3. 研究の方法

(1) マウスがん浸潤リンパ球の TCR レパトア解析

マウスメラノーマ細胞株 B16F10 細胞を C57BL/6 マウスの皮下に移植し、担がんモデルマウスを作製する。移植後 7 日目、10 日目、14 日目に腫瘍を切除し、Miltenyi Biotec 社の gentleMACS Dissociator およびその酵素キットを用いて、腫瘍よりがん浸潤リンパ球を分離する。リンパ球を CD8 抗体および CD137 抗体で染色する。がん組織の中で、がん特異的 T 細胞はがん細胞に反応し活性化され、活性化マーカーである CD137 を発現する (Ye et al. Clin Cancer Res, 2014)。セルソータにて CD8⁺CD137⁺がん浸潤 T リンパ球を単一細胞ソートし、ソートした単一細胞より TCR cDNA を増幅・回収し、TCR レパトアを解析する。

(2) TCR の機能解析 (*in vitro*)

取得した TCR を発現用レトロウイルスベクターに組み込み、組換えレトロウイルスを作製する。レトロウイルスを T 細胞に感染させ、TCR を発現させる。TCR 発現 T 細胞を B16F10 細胞と共培養し、IFN- γ の産生を測定し、腫瘍反応性を検証する。さらに遺伝子導入によりルシフェラーゼを発現させた B16F10 細胞を作製する。作製した B16F10 細胞を TCR 発現 T 細胞と共培養し、ルシフェラーゼの発現を指標に細胞の生存率を解析し、取得 TCR の細胞傷害活性誘導能を計測する。

(3) TCR の機能解析 (*in vivo*)

ルシフェラーゼ発現 B16F10 細胞を C57BL/6 マウスに静注し、1 日後に TCR 発現 T 細胞を静注する。4 日目にマウスを安楽死させ、肺を取り出し、発光イメージング装置を用いて、B16F10 細胞の肺への転移の程度を測定し、*in vivo* における TCR-T 細胞の抗腫瘍活性を解析する。

(4) ヒトがん浸潤リンパ球の TCR レパトア解析

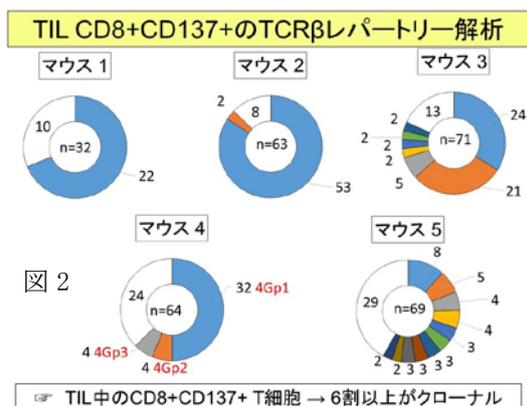
ヒトサンプルを用いた解析に関しては、富山

大学倫理審査委員会の承認を得て研究を行った。文書及び口頭による説明でインフォームドコンセントを得た大腸癌、メラノーマ等の患者の手術検体より、腫瘍細胞および腫瘍浸潤リンパ球を回収し、CD8, PD-1, CD137 抗体で染色し、PD-1⁺CD137⁺ CD8⁺T 細胞を単一細胞ソートし、TCR レパトア解析を行った。

4. 研究成果

(1) マウスがん浸潤リンパ球の TCR レパトア

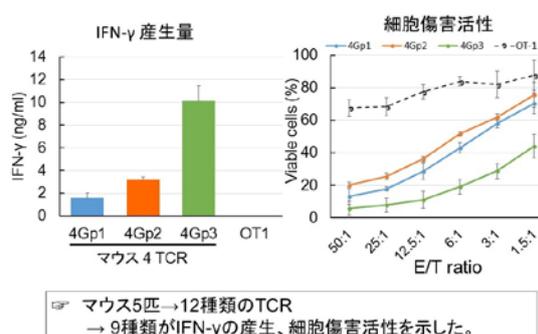
マウスに移植した B16F10 細胞により形成された腫瘍に浸潤した CD8⁺ T 細胞の TCR レパトアを解析した。移植後 7 日目は CD137 陽性の活性化 CD8⁺ T 細胞はほとんど観察されなかった。移植後 10 日目、14 日目には CD137 陽性活性化 CD8⁺ T 細胞が観察され、その TCR レパトアを解析したところ、図 2 のように、同じ TCR を発現している、クローナルに増殖していると考えられるポピュレーションが解析した CD8⁺CD137⁺ T 細胞の 6 割以上を占めていた。一方、CD137⁻の活性化されていないポピュレーションでは、このようなクローナルな増殖を示す細胞集団は観察されなかった。



(2) TCR の機能解析 (*in vitro*)

クローナルな増殖を示していた T 細胞ポピュレーションの主な TCR クローンを発現ベクターに組み込み、脾臓 T 細胞に遺伝子導入し、発現させた (TCR-T 細胞)。作製した TCR-T 細胞と B16F10 細胞を共培養し、IFN- γ の分泌を解析した。図 3 左には、図 2 で示してある 3

図 3 ***in vitro* 抗腫瘍効果の解析**



つの TCR クローンを用いて解析した結果が示されている。いずれの TCR も B16F10 細胞に反応して IFN- γ の分泌が誘導された。12 クローンの TCR を解析し、そのうち 9 クローンの TCR が B16F10 細胞に反応し、IFN- γ の分泌を誘導した。また、B16F10 細胞に対する細胞傷害活性の誘導を解析したところ、図 3 右に示すように、細胞傷害活性も誘導した。IFN- γ の分泌と細胞傷害活性誘導能の間には正の相関がみられた。

(3) TCR の機能解析 (*in vivo*)

9 クローンの B16F10 細胞反応性 TCR のうち、反応性の高い 2 クローンを選択し、その TCR を遺伝子導入した T 細胞を作製し、*in vivo* における抗腫瘍効果を検証した。ルシフェラーゼ産生 B16F10 細胞を C57BL/6 マウスに静注し、次の日に、TCR-T 細胞を静注した。4 日目にマウスの肺を取り出し、発光イメージングシステムで、B16F10 細胞の肺への転移の度合いを解析した (図 4)。TCR-T 細胞を移入

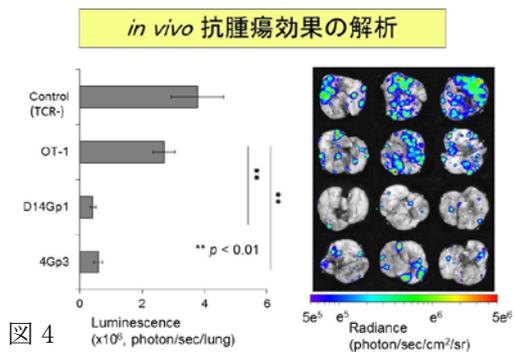


図 4

D14Gp1,4Gp3 TCR → *in vivo* で癌細胞の増殖を抑制

しなかった実験群、あるいは、陰性コントロールの OT-I TCR-T 細胞を移入した実験群では、B16F10 細胞の肺への転移が高頻度で観察されたが、B16F10 反応性の TCR を発現させた TCR-T 細胞を移入した実験群では、肺への転移が抑制されていた。

(4) ヒトがん浸潤リンパ球の TCR レパトア解析

患者がん組織浸潤リンパ球でもクローナルに増殖しているポピュレーションが観察されるか、解析した。図 5 に示してあるように、メラノーマ、B リンホーマ、乳癌、甲状腺癌、大腸癌への浸潤リンパ球中の PD-1⁺CD137⁺の活性化 CD8⁺ T 細胞の TCR レパトアを解析すると、マウスの腫瘍浸潤リンパ球と同様に、活性化 CD8⁺ T 細胞中にクローナルな増殖を示すポピュレーションが、いずれのがん組織

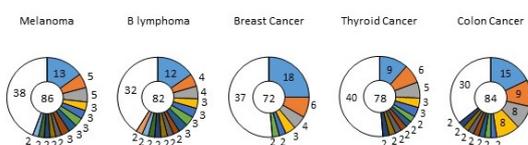


図 5

においても観察された。現在、これらの TCR が腫瘍特異的か否かを解析するために、腫瘍細胞株の作製を試みている。腫瘍細胞株が作製できれば、TCR の腫瘍反応性を解析する予定である。

(5) まとめ

マウスおよびヒトのがん浸潤リンパ球の TCR レパトアを解析した。PD-1、CD137 を発現している活性化された CD8⁺ T 細胞では、5 割以上のポピュレーションがクローナルな増殖を示していた。マウスにおいては、これらのクローナルな増殖を示していたポピュレーションの TCR は *in vitro* および *in vivo* において抗腫瘍効果を示した。ヒトの腫瘍浸潤リンパ球の TCR に関しても同様の抗腫瘍効果を示すことが期待され、今後検証していく。本方法では、HLA ハプロタイプや抗原に依存せずに抗腫瘍効果を示す TCR を取得できることが期待され、今後、マイナーな HLA ハプロタイプをもつがん患者の TCR 遺伝子治療にも応用が期待されることから、個別化がん免疫治療へ道を開くものと期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Tsuruta M, Ueda S, Yew P-Y, Fukuda I, Yoshimura S, Kishi H, Hamana H, Hirayama M, Yatsuda J, Irie A, Senju S, Yuba E, Kamba T, Eto M, Nakayama H, Nishimura Y. Bladder cancer-associated cancer-testis antigenderived long peptides encompassing both CTL and promiscuous HLA class II-restricted Th cell epitopes induced CD4⁺ T cells expressing converged T-cell receptor genes *in vitro*. *OncoImmunol.* 査読有, 7(4): e1415687, 2018. doi: 10.1080/2162402X.2017.1415687.
- ② Espinoza JL, Elbadry MI, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Harada K, Nakagawa N, Zaimoku Y, Imi T, Hassanein HA, Khalifa A Noreldin A, Takenaka K, Akashi K, Hamana H, Kishi H, Akatsuka Y, Nakao S. Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack. *Blood Adv.* 査読有, 2(4): 390-400, 2018. doi: 10.1182/bloodadvances.2017013342.
- ③ Shitaoka K, Hamana H, Kishi H, Hayakawa Y, Kobayashi E, Sukegawa K, Piao X, Lyu F, Nagata T, Sugiyama D, Nishikawa H, Tanemura A, Katayama I, Murahashi M, Takamatsu Y, Tani K, Ozawa T, Muraguchi A. Identification of tumoricidal TCRs from tumor-infiltrating lymphocytes by single-cell analysis. *Cancer Immunol. Res.*, 査読有, 6(4): 378-388, 2018. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0489.

- ④ Miyama T, Kawase T, Kitaura K, Chishaki R, Shibata M, Oshima K, Hamana H, Kishi H, Muraguchi A, Kuzushima K, Saji H, Shin-I T, Suzuki R, Ichinohe T. Highly functional T-cell receptor repertoires are abundant in stem memory T cells and highly shared among individuals. *Scientific Rep.* 査読有, 7(1): 3663, 2017.
doi: 10.1038/s41598-017-03855-x.
- ⑤ Nakagawa H, Mizukoshi E, Kobayashi E, Tamai T, Hamana H, Ozawa T, Kishi H, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Iida N, Fushimi K, Muraguchi A, Kaneko S. Association between high-avidity T-cell receptors, induced by Alpha Fetoprotein-derived Peptides, and anti-tumor effects in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 査読有, 152(6): 1395-1406.e10, 2017.
doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.001.
- ⑥ Hamana H, Shitaoka K, Kishi H, Ozawa T, Muraguchi A. A novel, rapid and efficient method of cloning functional antigen-specific T-cell receptors from single human and mouse T-cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 査読有, 474(4): 709-714, 2016.
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.015.
- ⑦ Mou Z, Li J, Boussoffara T, Kishi H, Hamana H, Ezzati P, Hu C, Yi W, Liu D, Khadem F, Okwor I, Jia P, Shitaoka K, Wang S, Ndao M, Petersen C, Chen J, Rafati S, Louzir H, Muraguchi A, Wilkins JA, Uzonna JE. Identification of broadly conserved cross-species protective Leishmania antigen and its responding CD4+ T cells. *Sci. Transl. Med.*, 査読有, 7(310): 310ra167, 2015.
doi: 10.1126/scitranslmed.aac5477.
- ⑧ Mizukoshi E, Nakagawa H, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Fushimi K, Kobayashi E, Kishi H, Muraguchi A, Kaneko S. Immunological features of T cells induced by human telomerase reverse transcriptase-derived peptides in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 査読有, 364(2): 98-105, 2015.
doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.031.
- [学会発表] (計 28 件)
- ① 浜名 洋, 長田拓哉, 下岡清美, 祐川健太, 小澤龍彦, 村口 篤, 岸 裕幸. 乳がん浸潤リンパ球の迅速・簡便 TCR レパートリー解析. 第 21 回日本がん免疫学会学術総会, 2017.
- ② 藤井啓介, 宮原慶裕, 問山裕二, 井上靖浩, 浜名 洋, 遠藤洋子, 楠 正人, 井上正宏, 岸 裕幸, 珠玖 洋. ヒト大腸がんにおける腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞のクロナリティと腫瘍反応性の解析. 第 21 回日本がん免疫学会学術総会, 2017.
- ③ 岸 裕幸. 単一細胞 TCR レパトア解析による, HLA 及び抗原に依存しない, 腫瘍特異的 TCR の取得. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017.
- ④ 藤井啓介, 宮原慶裕, 問山裕二, 井上靖浩, 浜名 洋, 遠藤洋子, 楠 正人, 井上正宏, 岸 裕幸, 珠玖 洋. ヒト大腸がんにおける腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞のクロナリティと腫瘍反応性の解析. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017.
- ⑤ 村橋睦了, 浜名 洋, 岸 裕幸, 山口 類, 宮野 悟, 緒方久修, 岡崎利彦, 佐々木秀法, 宮本将平, 谷憲三朗, 大西秀哉, 高松 泰, 中西洋一. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における腫瘍浸潤 CD8⁺T リンパ球の解析. 第 9 回血液疾患免疫療法学会学術集会, 2017.
- ⑥ Kobayashi E, Ozawa T, Hamana H, Lyu F, Muraguchi A, Kishi H. TCR repertoire analysis of antigen-specific T cells using immunospot array assay on a chip (T-ISAAC) technology. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 2017.
- ⑦ Hamana H, Nagata T, Shitaoka K, Sukegawa K, Ozawa T, Kobayashi E, Muraguchi A, Kishi H. T cell receptor (TCR) gene cloning from tumor infiltrating lymphocytes of breast cancer patients toward TCR gene therapy. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 2017.
- ⑧ Shitaoka K, Hamana H, Kobayashi E, Ozawa T, Hayakawa Y, Muraguchi A, Kishi H. Majority of tumor infiltrating lymphocytes in B16F10 melanoma recognized tumor-associated antigens, but not melanoma-associated antigens or neoantigens. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 2017.
- ⑨ Takahashi Y, Nagata T, Sukegawa K, Hamana H, Kishi H. T cell receptor repertoire of PD-1⁺CD137⁺ and PD-1⁻CD137⁻ tumor infiltrating lymphocytes in various cancers. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 2017.
- ⑩ Mojic M, Shitaoka K, Kishi H, Muraguchi A, Tahara H, Hayakawa Y. Tumor-specific CTL's reduced clonality and proliferation index, not the inhibitory immune checkpoint expression, as hallmarks of B16 melanoma immune evasion. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 2017.
- ⑪ Fujii K, Miyahara Y, Toiyama Y, Inoue Y, Hamana H, Endo Y, Kusunoki M, Inoue M, Kishi H, Shiku H. Phenotypic and clonality analysis of tumor-reactive CD8⁺ T cells among TILs in human colorectal tumor tissue. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 2017.
- ⑫ Hamana H, Kishi H, Shitaoka K, Piao X, Ozawa T, Muraguchi A. A rapid and easy

- system for screening of antigen-specific TCRs. 2016 International Congress of Immunology, 2017.
- ⑬ Shitaoka K, Hamana H, Kishi H, Ozawa T, Muraguchi A. Identification of tumor-specific T cell receptors of primary tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) from B16F10 melanoma-bearing mice at single cell levels. 2016 International Congress of Immunology, 2017.
- ⑭ 村橋睦了, 浜名 洋, 松本太一, 鍋島一樹, 猪狩洋介, 佐々木秀法, 原 周司, 谷 憲三朗, 岸 裕幸, 高松 泰. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における腫瘍浸潤 CD8+T リンパ球由来 T 細胞受容体および腫瘍微小環境の解析. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016.
- ⑮ 下岡清美, 浜名 洋, 呂 福蓮, 小澤龍彦, 早川芳弘, 岸 裕幸, 村口 篤. B16F10 メラノーマ浸潤リンパ球の単一細胞解析による, がん特異的 T 細胞の同定および TCR 遺伝子治療の試み. 第 20 回日本がん免疫学会総会, 2016.
- ⑯ 藤井啓介, 宮原慶裕, 村岡大輔, 下岡清美, 浜名 洋, 岸 裕幸, 珠玖 洋. CT26 腫瘍局所浸潤 CD8+T 細胞の TCR レパトア解析と認識エピトープの同定. 第 20 回日本がん免疫学会総会, 2016.
- ⑰ 岸 裕幸, 村口 篤. 腫瘍浸潤リンパ球の単一細胞解析による腫瘍特異的 TCR の同定および治療への応用 (担癌マウスモデル). 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016.
- ⑱ 藤井啓介, 宮原慶裕, 村岡大輔, 下岡清美, 浜名 洋, 岸 裕幸, 珠玖 洋. CT26 腫瘍局所浸潤 CD8+T 細胞の TCR レパトア解析と認識エピトープの同定. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016.
- ⑲ Kishi H, Hamana H, Shitaoka K, Lyu F, Ozawa T, Muraguchi A. TCR repertoire of CD4+CD25+CD137+Foxp3+ tumor infiltrating lymphocytes in mice. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016.
- ⑳ Hamana H, Kishi H, Shitaoka K, Ozawa T, Muraguchi A. A rapid and easy system for cDNAs cloning of antigen specific TCRs from single human and mouse T-cells within 4 days. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016.
- ㉑ Shitaoka K, Kishi H, Hamana H, Hayakawa Y, Ozawa T, Muraguchi A. T cell receptor obtained from tumor-infiltrating lymphocytes without using tumor-specific antigens exhibits cytotoxicity to tumors in vitro and in vivo. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016.
- ㉒ Lyu F, Shitaoka K, Hamana H, Hayakawa Y, Kishi H, Muraguchi A. TCR repertoire analysis of OVA-specific T-cells infiltrating into OVA-expressing-melanoma during tumor progression. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016.
- ㉓ Kishi H. Single Cell Analysis of Antigen Receptors of Lymphocytes for Tumor Immunology and Immunotherapy. The Korean Association of Immunologists 2015 Fall Conference, 2015.
- ㉔ 岸 裕幸, 村橋睦了, 浜名 洋, 松本太一, 原 周司, 猪狩洋介, 石塚賢治, 高松 泰, 田村和夫, 谷憲三朗, 村口 篤. 悪性リンパ腫における腫瘍浸潤 CD8+T リンパ球の解析. 第 7 回血液疾患免疫療法研究会学術集会, 2015.
- ㉕ 岸 裕幸, 村口 篤. プライマリー腫瘍浸潤リンパ球を用いた腫瘍特異的 T 細胞受容体同定の試み. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015.
- ㉖ 村橋睦了, 岸 裕幸, 松本太一, 原 周司, 村口 篤, 田村和夫, 谷憲三朗. 悪性リンパ腫における腫瘍浸潤 CD8+T リンパ球の解析. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015.
- ㉗ Shitaoka K, Kishi H, Hamana H, Ozawa T, Muraguchi A. Identification of tumor-specific T cell receptors from primary tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) obtained from B16F10 melanoma-bearing mice. 第 44 回日本免疫学会学術集会, 2015.

6. 研究組織

(1)研究代表者

岸 裕幸 (KISHI, Hiroyuki)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
准教授

研究者番号 : 6 0 1 8 6 2 1 0

(2)研究分担者

小澤 龍彦 (OZAWA, Tatsuhiko)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
助教

研究者番号 : 1 0 4 3 2 1 0 5

村口 篤 (MURAGUCHI, Atsushi)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
名誉教授

研究者番号 : 2 0 1 7 4 2 8 7

(3)連携研究者

浜名 洋 (HAMANA, Hiroshi)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・
客員准教授

研究者番号 : 9 0 5 5 1 5 4 9

西川 博嘉 (NISHIKAWA, Hiroyoshi)

国立がん研究センター・先端医療開発セン
ター・免疫 TR 分野長

研究者番号 : 1 0 4 4 4 4 3 1