

令和元年5月8日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10577

研究課題名(和文) 尿路上皮癌に対する腫瘍内免疫応答の解析と自己ガンマデルタT細胞療法の開発

研究課題名(英文) Analysis of intra-tumor immune response toward development of autologous gamma-delta T-cell transfer therapy in patients with advanced urothelial carcinoma

研究代表者

中川 徹 (Nakagawa, Tohru)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：40591730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：尿路上皮癌に対する T細胞療法の開発を目指して研究を行った。特に、臨床応用が開始された免疫チェックポイント阻害剤との併用あるいは使い分けを意識した。末梢血中 T細胞が1.5%以上で、CD27-CD45RAhiタイプが少ない場合、 T細胞の増殖が確実に可能であった。 T細胞上の免疫阻害/刺激分子を経時的に解析したところ、 T細胞の免疫抑制にはPD-1よりもTim-3が関与しており、PD-1/PD-L1経路阻害薬との併用は可能と考えられた。膀胱癌の臨床検体を用いた解析では、T細胞の標的となる分子の発現は、腫瘍に浸潤するCD4・CD8陽性リンパ球の多寡により相違があることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤治療が無効な進行した膀胱がんに対して、免疫チェックポイント阻害剤が承認された。しかし同薬も無効な症例があり、免疫治療の効果を一層高める方法の開発が求められている。本研究では、免疫細胞の一種である T細胞を膀胱がん治療に応用することを目指した。 T細胞を確実に増殖できる症例の選定、 T細胞の効果を減弱させる分子の同定・特に抗PD-1抗体薬との併用の可能性、 T細胞の標的分子の候補を同定した。 T細胞療法は、免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待できない腫瘍に対する対策として、また免疫チェックポイント阻害剤との併用治療での治療効果の増強が期待される。

研究成果の概要(英文)：Advanced urothelial cancer is notorious for its poor prognosis, and development of novel therapies has long been awaited. We examined the anti-tumor immune response of urothelial cancer in order to develop novel immunotherapies, specifically, gamma-delta T cell therapy as a combination immunotherapy with checkpoint blockades or as a sole treatment for the cases resistant to them. Gamma-delta T cells could be expanded from patients' PBMC if their percentage exceeded 1.5% in all PBMC and they were not CD27-CD45RAhi exhausted phenotype. Cultured gamma-delta T cells expressed Tim-3 but not PD-1, suggesting that they are less likely suppressed by PD-1/PD-L1 pathways. Therefore, we considered that gamma-delta T cell therapy can be applied even in the cases resistant to checkpoint blockades. The analyses of RNA-seq of surgical specimens revealed that the expression levels of gamma-delta T cell ligands differed according to the extent of CD4+ and CD8+ T cells infiltration into the tumor.

研究分野：尿路上皮癌に対する新規治療法の開発

キーワード：尿路上皮癌 腫瘍免疫 次世代シーケンサー CIBERSORT T細胞 NKG2D

1. 研究開始当初の背景

転移を有する尿路上皮癌（膀胱癌・腎盂癌・尿管癌）患者に対する標準治療は、プラチナ製剤を用いた全身化学療法である。しかし、全身化学療法を実施してもその生存期間は13-14ヶ月に過ぎず [1]、さらに、化学療法が実施できなかった症例の予後は一層不良であることを我々は報告している [2]。進行尿路上皮癌に対する有効な新規治療法の開発は、泌尿器科腫瘍診療上の最重要課題の一つである。

癌細胞は腫瘍特異抗原・関連抗原を発現しており、それをターゲットとした宿主の免疫監視機構に認識され生体から排除される。近年、この免疫学的な機序を活用した癌ワクチン療法や免疫チェックポイント阻害剤などの新治療が注目されている。膀胱尿路上皮癌では、転移症例に対して抗 PD-1 抗体薬の有効性が証明され、臨床応用が開始された。我々もこれまで、標準治療に抵抗性の進行膀胱癌を対象として、「NY-ESO-1 複合ペプチドワクチン療法」(UMIN-CTR 試験 ID : UMIN000001260) ならびに「HSP105 由来ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法」(UMIN-CTR 試験 ID : UMIN000006730) を第 I 相臨床試験として実施し、腫瘍特異的な免疫能が誘導されることを確認している。

しかし、このような免疫療法の有効性と相関するバイオマーカーについては十分解明されていない。また、免疫チェックポイント阻害剤治療では、20-30%程度の患者において臨床効果が認められたが、内因性の抗腫瘍免疫応答が増強した患者において効果が得られたと考えられている。我々の予備的検討では、膀胱全摘術標本での癌浸潤巣と周囲間質細胞の反応性、とりわけ巣周囲におけるリンパ球の誘導性が、患者の予後と相関していた。また、171 例の腎盂尿管癌の手術検体による Tissue microarray を作成し、腫瘍浸潤リンパ球マーカーの染色により免疫応答を解析して、腫瘍内に免疫抑制性の環境を形成する CD204 陽性マクロファージが予後と関連することも明らかにしている [3]。免疫制御に関するバイオマーカーを探索するとともに、強い免疫応答を誘導する治療が必要であると考えられる。

ヒトの末梢血中の T リンパ球は、T 細胞受容体 (TCR) の発現の様式により 2 種のサブセットに分類される。大半は α 鎖 β 鎖からなる TCR を発現する $\alpha\beta$ T 細胞である。癌免疫においては、MHC クラス I もしくはクラス II 分子に提示される抗原ペプチドを認識する MHC 拘束性 $\alpha\beta$ T 細胞が、抗腫瘍効果を示していると考えられてきた。しかし、最近、数では圧倒的に少ないものの、TCR γ 鎖 δ 鎖を発現する T 細胞 ($\gamma\delta$ T 細胞) が癌治療において注目されている。 $\gamma\delta$ T 細胞の抗原認識は、抗原提示細胞のプロセッシングを必要とせず、MHC 非拘束的であることから、 $\alpha\beta$ T 細胞が認識できない腫瘍細胞を認識することが可能であり、細胞傷害活性やサイトカインの産生を通して抗腫瘍効果を発揮することが知られている。

東京大学では、進行非小細胞肺癌・進行食道癌・胃癌腹膜播種症例などを対象とした $\gamma\delta$ T 細胞療法を、倫理委員会の承認を得た臨床試験として実施してきた。非小細胞肺癌 15 症例では、安全性には大きな問題は無く、有効性として、15 症例中 7 例にて SD を認め、病勢コントロール率は 46.7% であった [4]。膀胱癌においても、マウスモデルで膀胱内に $\gamma\delta$ T 細胞を投与することにより膀胱癌の増大を抑制したという報告がなされている [5]。このように、 $\gamma\delta$ T 細胞療法は、尿路上皮癌に対しても有効な癌免疫療法となる可能性がある。

1. Taguchi S, Nakagawa T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2013;43:923-8.
2. Nakagawa T, et al. J Urol. 2013;189:1275-81.
3. Ichimura T, Nakagawa T, et al. Ann Surg Oncol. 2014; 21: 2105-12.
4. Sakamoto M, Kakimi K, et al. J Immunother. 2011;34:202-11.
5. Yuasa T, et al. Cancer Immunol Immunother. 2009;58:493-502.

2. 研究の目的

本研究では、まず尿路上皮癌の臨床検体を用いて腫瘍内免疫応答を解析し、転帰を予測する免疫学的バイオマーカーを網羅的に検索する。さらに有転移症例を対象に $\gamma\delta$ T 細胞投与の臨床試験を実現するために、その安全性・有効性の評価と同時に、免疫応答の指標となるバイオマーカーを探索する。これらを通して尿路上皮癌における免疫療法のバイオマーカー探索と新規治療法開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) $\gamma\delta$ T 細胞の培養

患者末梢血から密度勾配法で末梢血単核細胞 (PBMC) を分離し測定まで凍結保存した。凍結保存した PBMC を核酸分解酵素 Benzonase (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) 50 IU/mL を含む RPMI1640 中で融解し、24 穴プレートに 1×10^6 /ml で播種して、IL-2 (1000 単位) とゾレドロン酸 ($1 \mu\text{M}$) を含むメディアウムで 10 日間培養した。得られた $\gamma\delta$ T 細胞の細胞表面マーカーをフローサイトメーターで解析した。

(2) 次世代シーケンサー (NGS) 解析

腫瘍組織 1 片と正常組織 1 片は、遺伝子解析用として、小片に細断して核酸安定試薬である RNA later® (Thermo Fisher Scientific) に浸漬し、4°C の冷蔵庫内で一晩以上浸透させた後、-80°C の超低温フリーザーで凍結保存した。このように保存した検体から、AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal Kit® (Qiagen) を用いて腫瘍および正常組織からゲノム DNA と total RNA を抽出した。RNA の品質評価には 2100 Bioanalyzer system (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) を用い、濃度 $\geq 20.0 \text{ ng}/\mu\text{l}$ 、RNA 量 $\geq 0.4 \mu\text{g}$ (場合によっては $0.1 \mu\text{g}$ まで許容)、RNA integrity number (RIN) ≥ 7.0 を満たした検体を解析に用いた。RNA サンプルは、SureSelect Strand-Specific RNA library Preparation kit for Illumina

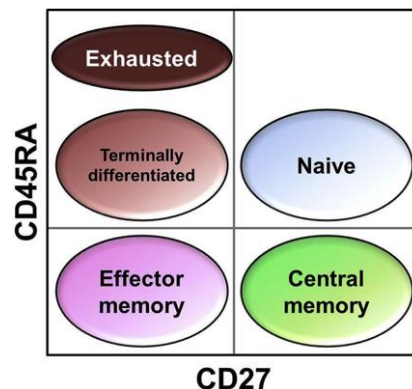
(Agilent Technologies) を用いて、プロトコルに従い poly-A 選択的 RNA シークエンスライブラリーを作成し、次世代シーケンサー HiSeq2000 (Illumina) を用いてシーケンスされた。FASTQ 形式で得られた RNA シークエンスリード情報を、解析ソフトウェア STAR(v.2.5.2b)を用いて、ヒト参照ゲノム配列 GRCh38/hg38 へ、マッピングを行った。発現量は、解析ソフトウェア HTSeq (v.0.6.1)を用いて、各遺伝子領域にマッピングされたリード数を算出した後に、R (The R Project for Statistical Computing) [https://www.r-project.org/]を用いて各遺伝子の発現量を fragments per kilobase of exon per kilobase of exon per million fragments mapped (FPKM, 全リード数が 100 万リード・各遺伝子の配列長が 1,000 塩基であったと仮定したときのリード数) の単位で定量化した。各遺伝子の発現値 FPKM が 1 以上の場合に、有意な発現と判定した。

4. 研究成果

(1) γ δ T 細胞の培養におけるフェノタイプの影響

臨床試験開始に先立ち、 γ δ T 細胞の培養困難症例を詳細に検討した。自己 γ δ T 細胞移入治療の臨床試験を実施するためには、患者の末梢血から「自己 γ δ T 細胞の培養増殖に成功すること」が絶対条件である。 γ δ T 細胞の増殖は個々人で異なるため、10 日間のスモールスケールの γ δ T 細胞の培養テストを実施して γ δ T 細胞の増殖能を評価した。

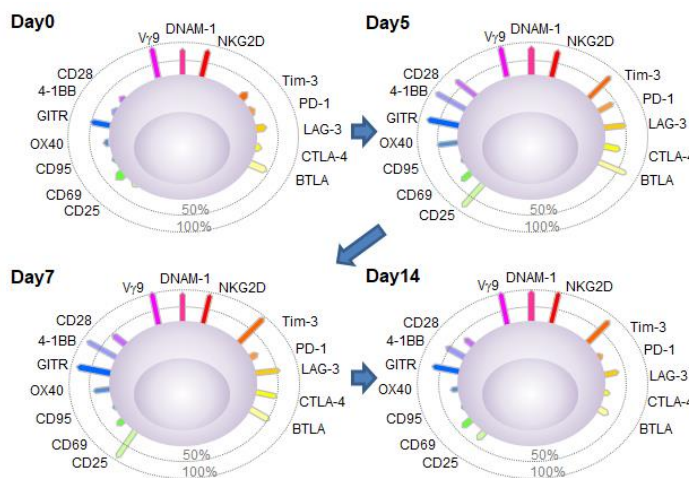
末梢血中の γ δ T 細胞は、ナイーブ型 (CD27⁺CD45RA⁺)、セントラルメモリー型 (CD27⁺CD45RA⁻)、エフェクターメモリー型 (CD27⁻CD45RA⁻)、そして最終分化型 (CD27⁻CD45RA⁺) に分けられる。最終分化型はその CD45RA の発現に基づき、さらに二つの分画つまり、CD27⁻CD45RA^{int} と CD27⁻CD45RA^{hi} に分けられる。我々は、CD27⁻CD45RA^{hi} のタイプの γ δ T 細胞は、増殖能が損なわれており、培養困難症例であることを明らかにした (Biochem Biophys Res Commun. 2016;478(3):1298-303)。さらに、末梢血中に γ δ T 細胞が 1.5% 以上存在し、この CD27⁻CD45RA^{hi} のタイプを持たない、あるいはわずしか持たない患者では、ほぼ間違いなく γ δ T 細胞の増殖が可能であることがわかった。このような集団では、10 日間の培養テストは必要なく、 γ δ T 細胞移入治療の臨床試験の症例選択のステップを短縮することが可能になると期待される。しかしながら、 γ δ T 細胞の増殖が可能なる患者の中でも、培養後の γ δ T 細胞の質はまちまちであるのが現状であり、細胞製剤の質が治療効果に影響を与えている可能性がある。



(2) γ δ T 細胞における免疫チェックポイント分子の発現

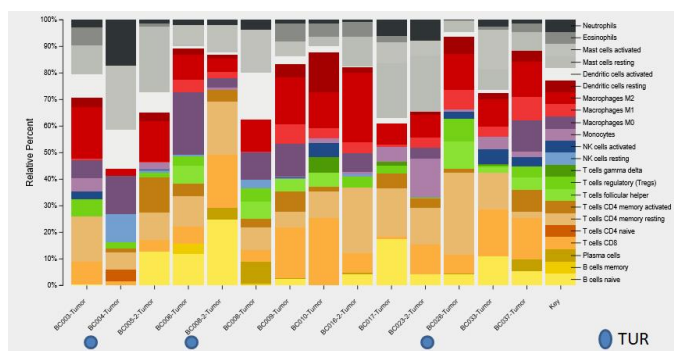
膀胱がんを対象に抗 PD-1・PD-L1 抗体薬 5 剤が承認された。これらの薬剤と γ δ T 細胞治療の併用の可能性を検討するため、ヒトの末梢血からゾレドロン酸と IL-2 を用いて培養した γ δ T 細胞の免疫チェックポイント分子・免疫刺激分子の発現を解析し、免疫抑制の解除、或いは免疫刺激分子を介した賦活化の可能性を検討した。ゾレドロン酸 (1 μ M) と IL-2 (700IU/ml) の存在下で末梢血を刺激したところ、PBMC 中に 2.18 \pm 0.51% の γ δ T 細胞は 14 日後には、81.38 \pm 13.03% まで増殖した。培養中の γ δ T 細胞に発現する免疫チェックポイント分子の発現を経時的に FACS で解析したところ、培養 0, 3, 5, 7, 10, 14 日における PD-1 分子の発現は、20.83, 39.28, 16.13, 7.45, 6.05, 7.5 と、培養後一過性に発現の上昇を認めるが、day3 をピークに発現が低下し投与時には培養前よりも発現は低下した。一方、Tim-3 分子の発現は 17.50, 92.90, 94.73, 98.20,

99.43, 99.35 と、培養により速やかに誘導され、投与細胞 (day 14) まで持続的に発現が維持された。CTLA-4 の発現は、PD-1 の発現パターンと同様に培養前 1.00 から 3 日目に 46.78 まで上昇したのち速やかに低下し、投与時にはほとんど発現を認めなかった (4.33%)。 γ δ T 細胞の免疫抑制には、PD-1 よりも Tim-3 が関与している可能性が示唆された。免疫刺激分子である 4-1BB (CD137) の発現は、培養前 1.15% から、速やかに発現が誘導され培養 day 1 には 53.98、day 5 に 89.48 とピークになり、以後徐々に発現が低下するが、day 14 でも 47.60% に発現を認めた。抗 CD137 抗体による γ δ T 細胞の更なる活性化が期待される。

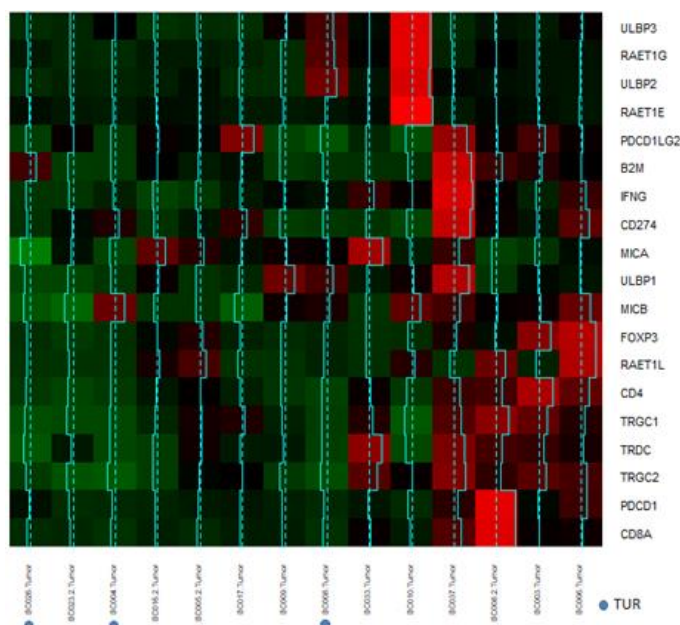


(3) 次世代シーケンサーによる尿路上皮癌の腫瘍内免疫応答の解析

尿路上皮癌の腫瘍内免疫応答を網羅的に解析するために次世代シーケンサー (NGS) を用いた RNA-Seq を実施した。TUR 症例 3 例、膀胱全摘症例 12 例 (そのうち 1 例は TUR 後に膀胱全摘に進んだ症例) の 15 検体から RNA を抽出した。CIBERSORT (Newman, A. M. et al. Nature methods 2015: 12, 453) に従い、遺伝子発現をもとに腫瘍内に浸潤した免疫細胞の組成を解析した。



TUR 群に比して全摘群での CIBERSORT のスコアが高く、腫瘍内への炎症細胞浸潤の増加が示唆された。腫瘍内の細胞浸潤のマーカーとして CD4、CD8、FOXP3、TCR γ constant region、TCR δ constant region の発現、抗原提示分子 B2M、抗原特異的免疫応答のマーカーとして IFNG、制御分子として PD-1、PD-L1 に注目した。 γ δ T 細胞は、TCR に加えて NKG2D 受容体を用いてがん細胞を認識することから、 γ δ T 細胞治療開発に向けて、膀胱癌における NKG2D リガンド (MICA、MICB、ULBP1、RAET1E、RAET1G、ULBP2、RAET1L、ULBP3) の発現を検討した。これらの遺伝子発現をもとに、クラスター解析を行ったところ、CD4 及び CD8 発現が高い群 (Hot) とそうでない (Cold) 群の 2 群に分かれた。PD-1/ PD-L1 の発現、B2M 及び IFNG の発現も Hot 群で認められた。 γ δ T 細胞に関連する NKG2D リガンドのうち、RAET1L のみ Hot 群で発現が高く、MICA、MICB、ULBP1 の発現は、Hot と Cold のいずれにも認め、RAET1E、RAET1G、ULBP2、ULBP3 は Cold 群に高発現の腫瘍を認めた。これらの分子を標的とする γ δ T 細胞治療は、Cold 群の腫瘍細胞を認識することで、腫瘍内免疫応答を惹起する可能性が期待され、免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待できない腫瘍に対する対策として、また免疫チェックポイント阻害剤との併用治療での治療効果の増強が期待される。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

1. 垣見 和宏, 北野 滋久, 玉田 耕治, がん免疫療法のさらなる発展のために 克服すべき課題と新しい戦略, 最新医学, 2018, 73 巻 2 号, 161-173, 査読無
2. 佐藤 靖祥, 垣見 和宏, 【がん免疫療法の新たな展開】 がん免疫療法におけるバイオマーカー開発, 最新医学, 2018, 73 巻 2 号, 252-258, 査読無
3. Matsumoto A, Nakagawa T, Kanatani A, Ikeda M, Kawai T, Miyakawa J, Taguchi S, Naito A, Otsuka M, Nakanishi Y, Suzuki M, Koga F, Nagase Y, Kondo Y, Okaneya T, Tanaka Y, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Preoperative chronic kidney disease is predictive of oncological outcome of radical cystectomy for bladder cancer. World J Urol. 2018;36(2):249-56. doi: 10.1007/s00345-017-2141-2. 査読有
4. Naito A, Taguchi S, Nakagawa T, Matsumoto A, Nagase Y, Tabata M, Miyakawa J, Suzuki M, Nishimatsu H, Enomoto Y, Takahashi S, Okaneya T, Yamada D, Tachikawa T, Minowada S, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y. Prognostic significance of serum neuron-specific enolase in small cell carcinoma of the urinary bladder. World J Urol. 2017;35:97-103. doi:10.1007/s00345-016-1846-y. 査読有
5. Nakagawa T, Taguchi S, Uemura Y, Kanatani A, Ikeda M, Matsumoto A, Yoshida K, Kawai T, Nagata M, Yamada D, Komemushi Y, Suzuki M, Enomoto Y, Nishimatsu H, Ishikawa A, Nagase Y, Kondo Y, Tanaka Y, Okaneya T, Hirano Y, Shinohara M, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Nomogram for predicting survival of post-cystectomy recurrent urothelial carcinoma of the bladder. Urol Oncol. 2017;35(7):457.e15-457.e21. doi:

- 10.1016/j.urolonc.2016.12.010. 査読有
6. Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H, Nitadori JI, Sato M, Anraku M, Hosoi A, Matsushita H, Morishita Y, Kashiwabara K, Takazawa M, Ohara O, Kakimi K, Nakajima J. An Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle: Towards Personalized Immunotherapy of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017 May;12(5):791-803. doi: 10.1016/j.jtho.2017.01.005. 査読有
 7. Aoki T, Matsushita H, Hoshikawa M, Hasegawa K, Kokudo N, Kakimi K. Adjuvant combination therapy with gemcitabine and autologous $\gamma\delta$ T-cell transfer in patients with curatively resected pancreatic cancer. *Cytotherapy*. 2017 Apr;19(4):473-485. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.01.002. 査読有
 8. 松下博和、垣見和宏、 $\gamma\delta$ T細胞用いたがん免疫治療、日本臨床、2017、第75巻・第2号、301-305 査読無
 9. 小林由香利、垣見和宏、 $\gamma\delta$ T細胞を用いたがん免疫治療(解説/特集)、実験医学、2016、34巻12号、2056-2060、査読無
 10. Makise N, Morikawa T, Nakagawa T, Ichimura T, Kawai T, Matsushita H, Kakimi K, Kume H, Homma Y, Fukayama M. MAGE-A Expression, Immune Microenvironment and Prognosis in Upper Urinary Tract Carcinoma. *Human Pathol*. 2016;50:62-9. doi: 10.1016/j.humpath.2015.11.007. 査読有
 11. Matsushita H, Sato Y, Karasaki T, Nakagawa T, Kume H, Ogawa S, Homma Y, Kakimi K. Neoantigen load, antigen presentation machinery, and immune signatures determine prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2016;4:463-71. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0225. 査読有
 12. Odaira K, Kimura SN, Fujieda N, Kobayashi Y, Kambara K, Takahashi T, Izumi T, Matsushita H, Kakimi K. CD27(-)CD45(+) $\gamma\delta$ T cells can be divided into two populations, CD27(-)CD45(int) and CD27(-)CD45(hi) with little proliferation potential. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 23;478(3):1298-303. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.115. 査読有
 13. Taguchi S, Nakagawa T, Matsumoto A, Nagase Y, Kawai T, Tanaka Y, Yoshida K, Yamamoto S, Enomoto Y, Nose Y, Sato T, Ishikawa A, Uemura Y, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H and Homma Y. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of survival in patients with metastatic urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *Int J Urol*. 2015;22:638-43. doi: 10.1111/iju.12766. 査読有

[学会発表] (計 19 件)

1. 中川徹. 変わりつつある膀胱癌診療. 第48回東京泌尿器科医会学術集会. 2019年3月9日. 東京.
2. 中川徹. 筋層浸潤性膀胱癌治療の進歩と課題. 第19回大分泌尿器がんフォーラム. 2019年3月7日. 大分.
3. 佐藤靖祥、八木浩一、泉謙道、木村真之介、小林史弥、大塚裕美、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、瀬戸泰之. 食道癌に対する活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の有効性および安全性に関する研究. 第16回日本免疫治療学会学術集会. 2019年2月23日. 東京.
4. 佐藤靖祥、八木浩一、泉謙道、木村真之介、小林史弥、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、瀬戸泰之. 食道癌に対する5-FU、シスプラチン、ドセタキセル3剤併用(DCF)治療と活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の併用に関する研究. 第16回日本免疫治療学会学術集会. 2019年2月23日. 東京.
5. 垣見和宏. $\gamma\delta$ T細胞を用いたがん免疫治療. 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2018年7月19日. 神戸.
6. 大平公亮、三浪圭太、藤枝奈緒、小林由香利、神原佳織、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、松下博和、垣見和宏. ゼレドロン酸、デノスマブを投与した患者の $\gamma\delta$ T細胞の増殖. 第15回日本免疫治療学研究会学術集会. 2018年2月17日. 東京.
7. 神原佳織、大平公亮、藤枝奈緒、小林由香利、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、小林史也、松下博和、垣見和宏. $\gamma\delta$ T細胞治療におけるTIM-3とGalectin-9の発現. 第15回日本免疫治療学研究会学術集会. 2018年2月17日. 東京.
8. 佐藤靖祥、松下博和、垣見和宏、瀬戸泰之. 進行食道癌に対するDCF療法と活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の併用療法の第I相試験. 第52回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 2018年1月14日. 東京.
9. 藤枝奈緒、大平公亮、小林由香利、神原佳織、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、小林史也、松下博和、二見淳一郎、垣見和宏. がん免疫細胞治療($\gamma\delta$ T細胞治療)におけるバイオマーカーの検索. 第52回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 2018年1月13日. 東京.
10. 神原佳織、大平公亮、藤枝奈緒、小林由香利、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、小林史也、松下博和、垣見和宏. $\gamma\delta$ T細胞治療におけるTIM-3とGalectin-9の発現. 第52回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 2018年1月13日. 東京.
11. 垣見和宏. 免疫チェックポイント分子によるがん免疫抑制機構. 第30回日本バイオセラピー学会学術集会総会、2017年12月1日. 岐阜.
12. 垣見和宏. 次世代シーケンサーを活用した抗腫瘍免疫応答の評価. 第55回日本癌治療学会学術集会.

- 2017年10月22日。横浜。
13. Kazuhiro Kakimi. An immunogram for the cancer-immunity cycle-Towards personalized immunotherapy. Cold Spring Harbor Asia conferences, 2017/9/22, Suzhou, China.
 14. 垣見和宏. 免疫チェックポイント阻害剤がもたらしたパラダイムシフト. 第21回日本がん免疫学会総会. 2017年6月30日. 千葉.
 15. 中川徹. 膀胱癌治療の現状と展望. 第26回城東地区泌尿器科専門医会. 2017年6月30日. 東京.
 16. 中川徹, 松下博和, 垣見和宏, 松本明彦, 宮寄英世, 藤村哲也, 福原浩, 榎本裕, 久米春喜, 本間之夫. 転移性腎細胞癌に対するスニチニブ併用樹状細胞療法. 第105回日本泌尿器科学会総会. 2017年4月22日. 鹿児島.
 17. 佐藤靖祥, 松下博和, 垣見和宏, 瀬戸泰之. 進行食道癌に対する Docetaxel+Cisplatin+5-FU(DCF)療法と活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の併用療法(DCF γ 療法)の第I相試験. 第25回癌病態治療研究会. 2016年6月9日. 千葉.
 18. 垣見和宏. がん免疫治療におけるパラダイムシフト. 第54回薬剤学懇談会研究討論会. 2017年6月8日. 熱海.
 19. 垣見和宏. V γ 9V δ 2T細胞を用いたがん免疫治療. 第64回日本輸血・細胞治療学会総会. 2016年4月28日. 京都.

[図書] (計0件)

[産業財産権] ○出願状況 (計0件) ○取得状況 (計0件)

[その他] ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 久米 春喜
 ローマ字氏名: Haruki Kume
 所属研究機関名: 東京大学
 部局名: 医学部附属病院
 職名: 教授
 研究者番号(8桁): 10272577

研究分担者氏名: 垣見 和宏
 ローマ字氏名: Kazuhiro Kakimi
 所属研究機関名: 東京大学
 部局名: 医学部附属病院
 職名: 特任教授
 研究者番号(8桁): 80273358

研究分担者氏名: 松下 博和
 ローマ字氏名: Hirokazu Matsushita
 所属研究機関名: 愛知県がんセンター(研究所)
 部局名: 腫瘍免疫制御TR分野
 職名: 分野長
 研究者番号(8桁): 80597782

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:
 ローマ字氏名:

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。