

令和元年5月24日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04708

研究課題名(和文) エピジェネティクスと免疫制御の併用によるネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療

研究課題名(英文) Novel cancer immunotherapy targeting neoantigens in combination with epigenetics and immune modulation

研究代表者

垣見 和宏 (Kakimi, Kazuhiro)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：80273358

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：担癌マウスモデルで免疫応答の解析が可能な4つのがん細胞株(YTN2、YTN16、LLC1、B16)をNGS解析しネオアンチゲンを同定した。DNMT阻害剤5-Azacytidine、DecitabineとHDAC阻害剤Vorinostat、Trichostatin A、Panobinostat、Valproic acidによるエピゲノムの制御により、遺伝子発現が1000倍に増加した抗原を認めた。Trichostatin Aにより、発現が認められなかった18個のネオアンチゲン中12個のネオアンチゲンの発現が誘導された。エピゲノムの制御でネオアンチゲンに対する免疫応答を増強する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤による癌治療は、腫瘍の進展の過程で蓄積される腫瘍特異的遺伝子変異抗原(ネオアンチゲン)に対する内因性免疫を活性化している。これからのがん免疫治療は、ネオアンチゲンを標的として、免疫抑制解除を併用する複合的ながん免疫治療が主流になると考えられるが、Exomeシーケンスの情報から同定されたネオアンチゲンは必ずしもがん細胞において発現している訳ではない。そこでDNMT阻害剤やHDAC阻害剤を用いたエピジェネティック治療を併用し、がん細胞におけるネオアンチゲンの発現を回復させ、ネオアンチゲン特異的な免疫応答を誘導し増強させることで革新的ながん免疫治療創出が期待される。

研究成果の概要(英文)：Neoantigens were identified by NGS analysis in 4 cancer cell lines, YTN2, YTN16, LLC1 and B16, that can be studied in tumor-bearing mice model. These 4 cell lines were treated with DNMT inhibitors, 5-Azacytidine and Decitabine, and HDAC inhibitors, Vorinostat, Trichostatin A, Panobinostat and Valproic acid to modify the gene expression of neoantigens by regulation of epigenetic modification. By this treatment, gene expression of one neoantigen increased to 1000 times. Trichostatin A induced gene expression of 12 neoantigens out of 18 neoantigens that lacked expression without treatment. These results indicate that the epigenetic modification of neoantigen can be used for the potentiation of anti-tumor immunity.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：ネオアンチゲン エピゲノム がん免疫

## 1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤や腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) を用いたがん免疫治療において、顕著な臨床効果が認められた結果、生体には腫瘍に対する免疫応答が誘導されること、そして抗腫瘍免疫応答には、癌を制御する能力が存在していることが広く認識されるようになった。一方、がんワクチン治療などの従来のがん免疫治療は十分な有効性を示すことができなかった。その原因は、がん抗原の選択が不適切であり、腫瘍における免疫抑制環境の制御が不十分であったためと考えられる。

これまでのがんワクチン治療において、標的分子として用いられた抗原の多くは、正常細胞とがん細胞間での遺伝子発現の比較に基づいた分化抗原や過剰発現抗原であり、できる限り多数の患者や腫瘍で共通して発現が認められる抗原 (共通抗原) が選択されてきた。これらの共通抗原の多くは、がん精巣抗原 (CT 抗原) 以外は、胸腺での免疫寛容のメカニズムに晒され、高親和性 T 細胞を誘導することが困難であり、実際に臨床的な抗腫瘍効果を得ることは稀であった[1]。また、末梢血中に抗原特異的な免疫応答を誘導しても、担癌個体における免疫抑制性の環境を制御することなしには、臨床効果を得ることは稀であった。

がん細胞における遺伝子異常から生じる変異タンパクは、胸腺細胞を含めた正常細胞には発現しておらず、がん細胞にのみ存在するため、中枢性免疫寛容が関与せず、抗原性が強く、高親和性 T 細胞を誘導することが可能な抗原になり得る (ネオアンチゲン)。内因性の抗腫瘍免疫応答が増強した患者において臨床効果が得られたと考えられている免疫チェックポイント阻害剤治療では、このネオアンチゲンに対する免疫応答の誘導が重要であることが報告され、ネオアンチゲンが注目されるようになった。抗腫瘍免疫応答のメラノーマに対する抗 CTLA-4 抗体治療の免疫モニタリング解析で、既知のがん抗原 (共有抗原と CT 抗原) に対する免疫応答は限定的であったが[2]、van Rooijらによって、ネオアンチゲンに対する免疫応答が証明された[3]。また、TIL 治療で長期間抗腫瘍効果が得られた患者の TIL は、共通抗原ではなくネオアンチゲンを認識していた[4-7]。さらに、145 種類の MHC マルチマーを用いた網羅的な解析において、既知の共通抗原に反応する TIL は 1% 以下にすぎなかった[8]。このように、免疫応答において、腫瘍の拒絶や治療効果に直接関与する標的抗原は、患者固有のがん細胞の遺伝子変異に伴うネオアンチゲンである、と広く認識されるようになってきた。さらに、腫瘍特異的な遺伝子変異の数、あるいはネオアンチゲンの数が、免疫チェックポイント阻害剤治療のバイオマーカーになりうることを示唆されている[9, 10]。このように、免疫チェックポイント阻害剤治療においても、いかにネオアンチゲンに対する免疫応答を誘導するかが重要である。すなわち、これからのがん免疫治療は、ゲノムの変異により生じるネオアンチゲンを標的として、免疫抑制制御を併用する複合的ながん免疫治療が主流になると考えられた。

近年、次世代シーケンサー (NGS) の普及により個々の患者において、腫瘍特異的な遺伝子変異の網羅的な解析が可能になった。さらに、全 Exome シーケンス、全 RNA シーケンシング (RNA-Seq) により腫瘍特異的なミスセンス変異、フレームシフトやプライス異常を網羅的に解析し、NetMHCpan などの MHC クラス I 結合予測法によりこれらのアミノ酸変異や新規 ORF 由来の変異ペプチドの中から、T 細胞に認識されるエピトープの候補を予測し選出することが可能になった。我々は、NGS データに基づきネオアンチゲンを同定するオリジナルのシステムを構築した[11]。患者毎に変異ペプチドを合成し、ネオアンチゲン特異的な T 細胞免疫応答を解析している。

先行研究において、胃癌と正常組織の全 Exome シーケンスを比較して腫瘍特異的な遺伝子変異を同定し、アミノ酸変異を含む領域から MHC クラス I 分子への結合予測値が高い変異ペプチドをネオアンチゲンの候補として同定した。その発現を腫瘍の RNA-Seq で確認したところ、約半数のネオアンチゲンの発現は認められなかった。免疫チェックポイント阻害剤治療やがんワクチン治療などにおいて、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療を有効にするためには、がん細胞において、ネオアンチゲンの発現が求められる。そこで、遺伝子発現の制御にかかわるエピジェネティクスに着目した。

がん細胞では、ゲノム変異に加えて、複数のエピジェネティック変化が認められる。プロモーター領域が DNA メチル化酵素 (DNMT) やヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) などの働きにより DNA がメチル化を受け、またヒストンが脱アセチル化やリジン 9 (K9) メチル化などを受けると、クロマチン構造が凝縮され、転写が不活化される。DNMT 阻害剤や HDAC 阻害剤を投与すると、一度不活化したクロマチン構造を再び活性化の状態に戻すことが可能である。DNMT 阻害剤や HDAC 阻害剤を用いたエピジェネティック治療によって、がん細胞におけるネオアンチゲンの発現を回復させ、あるいは増強させることで、ネオアンチゲン特異的な免疫応答を誘導し増強させることが期待される。さらに、エピジェネティック治療は、さまざまな遺伝子発現を変化させ、細胞の増殖抑制やアポトーシス関連分子の誘導による癌治療薬に対する治療抵抗性を克服することができるだけでなく、免疫に関連する MHC クラス I 分子および免疫刺激分子の発現、さらに CT 抗原の発現の誘導を介して、免疫治療に対する感受性を高めることが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、抑制性の細胞を制御する抗 CCR4 抗体治療やチェックポイント阻害剤治療などの免疫抑制解除を目指した治療に、エピジェネティック治療を併用することで、ネオアンチゲンを標的とした抗腫瘍免疫応答を基盤とした革新的ながん免疫治療を開発することである。

## 3. 研究の方法

化学発がん剤 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) で誘発された C57BL/6(p53<sup>-/-</sup>)由来の胃がん細胞株 2 種、YTN2、YTN16、肺がん細胞株 LLC1、メラノーマ細胞株 B16F10 細胞の全エクソームシーケンスを行い、腫瘍特異的遺伝子変異し、変異と遺伝子発現を RNA-Seq で確認する。変異ペプチドの MHC クラス I 分子への結合能を netMHCpan で予測してネオアンチゲンの候補を抽出した。

ネオエピトープペプチドを合成し、骨髄由来樹状細胞 (DC) にパルスした後、C57BL/6 マウスを 2 週間間隔で 2 回免疫して、ネオエピトープ特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞を誘導した。免疫したマウスの皮下に、それぞれ YTN16、LLC1、B16F10 腫瘍を摂取して腫瘍増殖を測定し、抗腫瘍効果を検討した。また、免疫後の脾臓細胞をペプチドパルスした DC で刺激して、ネオエピトープ特異的 CTL ラインを樹立して、その抗腫瘍効果を検討した。

DNA メチル化阻害剤 5-Azacytidine、Decitabine、HDAC 阻害剤 Vorinostat、Trichostatin A、Panobinostat、Valproic acid で YTN2、YTN16、LLC1、B16F10 細胞を処理した後、RNA を抽出し、RNA-Seq を実施した。各細胞における遺伝子発現を比較検討した。

## 4. 研究成果

### (1) NGS を用いたネオアンチゲン予測法の確立

ネオアンチゲン予測法は、全エクソームシーケンスによる網羅的遺伝子解析で得られた腫瘍特異的遺伝子変異からアミノ酸変異を伴う配列を抽出し、MHC 結合能を計算する手法が主であった。平成 28 年度の研究において、我々は、RNA-Seq を併用することにより RNA レベルでも遺伝子変異を確認し、さらに腫瘍内で発現を伴う遺伝子変異産物を選択することで、より正確なネオアンチゲンの予測が可能になることを明らかにした [12]。

### (2) 胃がん細胞株におけるネオアンチゲンの同定

胃がん細胞のうち、C57BL/6 マウスに接種すると自然に拒絶される YTN2 と拒絶されない YTN16 について、YTN2 には 3296 個、YTN16 には 3315 個のミスセンス変異が検出された。2976 個は両者に共通だった。腫瘍細胞で発現のあるものを選択した後、変異を含む 8-10mer のアミノ酸配列について、NetMHCpan による結合能で  $IC_{50} < 100$  となるエピトープは YTN2 で 74 個、YTN16 で 60 個 (52 個が共通)、 $IC_{50} < 200$  では YTN2 で 207 個、YTN16 で 178 個 (155 個が共通) だった。ネオエピトープをコードするミニジーンを 7 個つなげたタンデムミニジーンを発現させた抗原提示細胞と CTL クローンを共培養して抗原特異性を検討したところ、Zfp106 の変異エピトープを認識していた。 $IC_{50} < 200$  の 152 個のペプチドを合成しペプチドライブラリーを用いて YTN2 を拒絶したマウスの脾細胞を刺激して Cdt1 変異特異的 CTL と Cers4 変異特異的 CTL を同定した。同定された 3 つのペプチドをネオアンチゲンワクチンとして投与したマウスに YTN16 を接種した。Cdt1 ワクチン投与群では 5 匹中 3 匹、Cers4 ワクチン投与群では 5 匹中 1 匹、すべてのワクチンを混合して投与した群では 5 匹中 4 匹で腫瘍が拒絶された。

### (3) マウス肺がん細胞株 LLC1 及び悪性黒色腫 B16F10 におけるネオアンチゲンの同定

マウス肺がん細胞株 LLC、悪性黒色腫 B16、胃がん細胞株 YTN2、YTN16 の 4 種類の細胞株から DNA を抽出し、全エクソームシーケンスを実施して腫瘍特異的遺伝子変異を同定した。また、これらの細胞株を DNMT 阻害剤の 5-Azacytidine (5  $\mu$ M)、Decitabine (0.3  $\mu$ M)、HDAC 阻害剤の Vorinostat (2  $\mu$ M)、Trichostatin A (50 nM)、Panobinostat (100 nM)、Valproic acid (5 mM) 存在下で 7 日間培養した後、RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて全 RNA-Seq を実施した。これらの細胞株には、アミノ酸置換を伴うミスセンス変異が、それぞれ 1771 個、1253 個、1207 個、1333 個認められた。netMHCpan を用いて、ミスセンス変異の中からマウス C57BL/6 マウスの H-2b 分子に結合するネオアンチゲンを予測したところ、それぞれ、479、341、344、381 個のネオアンチゲンが同定された。

### (4) DNMT 阻害剤及び HDAC 阻害剤によるネオアンチゲンの発現の変化

DNMT 阻害剤及び HDAC 阻害剤により、これらのネオアンチゲンの発現の変化を検討した。LLC では、

5-Azacytidine、Decitabine、Vorinostat、Trichostatin A、Panobinostat、Valproic acid によって、遺伝子発現が 10 倍以上増加したネオアンチゲン数は、それぞれ 4、5、16、23、24、19 個認められた。B16 では、6、11、11、16、17、16 個、YTN2 では、13、12、3、22、0、7 個、YTN16 では 22、17、12、39、2、17 このネオアンチゲンの発現が増強した。LLC と B16 においては HDAC 阻害剤がネオアンチゲンの発現増強に有効であり、胃癌細胞株では Vorinostat と Panobinostat の効果が弱かった。

#### (5) 免疫活性を持ったネオアンチゲンの同定

YTN2、YTN16、LLC1、B16F10 のネオエピトープペプチドを、それぞれ 160、168、128、91 個合成してその免疫原性を評価した。YTN2、YTN16、LLC1、B16F10 に対して、それぞれ 65 個、69 個、25 個、3 個のペプチドが、DC ワクチンによってペプチド反応性 CD8 陽性 T 細胞を誘導することが可能であった。

#### (6) DNMT 阻害剤及び HDAC 阻害剤による免疫原性ネオアンチゲンの変化

DNA メチル化阻害剤の 5-Azacytidine、Decitabine、HDAC 阻害剤の Vorinostat、Trichostatin A、Panobinostat、Valproic acid が、免疫原性を持ったネオアンチゲンの発現に与える影響を解析した。B16F10 由来のネオアンチゲンに対しては、DNA メチル化阻害剤では遺伝子発現に大きな変化は認められなかったが、検討した 4 種類の HDAC 阻害剤によって、3 種類中 1 つのネオアンチゲンにおいて、2.3 倍から 2.8 倍の遺伝子発現の増加を認めた。LLC1 由来のネオアンチゲンに関しては、2 個のネオアンチゲンにおいて、検討したすべての DNA メチル化阻害剤と HDAC 阻害剤によって 2 倍から 6 倍の遺伝子発現の増加を認めた。YTN2 及び YTN16 細胞株では、DNA メチル化阻害剤において、遺伝子発現が 1000 倍に増加した抗原を認めた。また、HDAC 阻害剤の中では、Trichostatin A が最も効率よくネオアンチゲンの遺伝子発現を増強し、無処理では発現が認められなかった 18 個のネオアンチゲンのうち、12 個のネオアンチゲンの発現が誘導された。エピゲノムの制御でネオアンチゲンに対する免疫応答を増強する可能性が示唆された。

#### <引用文献>

- [1] S.A. Rosenberg, et al., Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines, *Nat Med*, 10 (2004) 909-915.
- [2] J. Yuan, et al. Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (2011) 16723-16728.
- [3] N. van Rooij, et al., Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma, *Journal of clinical oncology* 31 (2013) e439-442.
- [4] V. Lennerz, et al., The response of autologous T cells to a human melanoma is dominated by mutated neoantigens, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102 (2005) 16013-16018.
- [5] Y.C. Lu, et al., Mutated PPP1R3B is recognized by T cells used to treat a melanoma patient who experienced a durable complete tumor regression, *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 190 (2013) 6034-6042.
- [6] P.F. Robbins, et al., Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells, *Nat Med*, 19 (2013) 747-752.
- [7] E. Tran, S. et al., Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer, *Science (New York, N.Y.)*, 344 (2014) 641-645.
- [8] P. Kvistborg, et al., TIL therapy broadens the tumor-reactive CD8+ T cell compartment in melanoma patients, *Oncoimmunology*, 1 (2012) 409-418.
- [9] A. Snyder, et al., Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma, *The New England journal of medicine*, 371 (2014) 2189-2199.
- [10] N.A. Rizvi, et al., Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer, *Science (New York, N.Y.)*, 348 (2015) 124-128.
- [11] T. Karasaki, K. et al., Identification of Individual Cancer-Specific Somatic Mutations for Neoantigen-Based Immunotherapy of Lung Cancer, *Journal of thoracic oncology* (2015) 11(3):324-33.
- [12] T. Karasaki, et al., Prediction and prioritization of neoantigens: integration of RNA sequencing data with whole-exome sequencing, *Cancer science*, 108 (2017) 170-177.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

- 1: Karasaki T, Qiang G, Anraku M, Sun Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato E, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Sato M, Murakawa T, Kakimi K, Fukayama M, Nakajima J. High CCR4 expression in the tumor microenvironment is a poor prognostic indicator in lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 査読あり 2018 Aug;10(8):4741-4750. doi: 10.21037/jtd.2018.07.45.
- 2: Imai Y, Hasegawa K, Matsushita H, Fujieda N, Sato S, Miyagi E, Kakimi K, Fujiwara K. Expression of multiple immune checkpoint molecules on T cells in malignant ascites from epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett.* 査読あり 2018, May;15(5):6457-6468. doi: 10.3892/ol.2018.8101.
- 3: Hoshikawa M, Aoki T, Matsushita H, Karasaki T, Hosoi A, Odaira K, Fujieda N, Kobayashi Y, Kambara K, Ohara O, Arita J, Hasegawa K, Kakimi K, Kokudo N. NK cell and IFN signatures are positive prognostic biomarkers for resectable pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 査読あり 2018

- Jan 8;495(2):2058-2065. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.083.
- 4: Hosoi A, Takeda K, Nagaoka K, Iino T, Matsushita H, Ueha S, Aoki S, Matsushima K, Kubo M, Morikawa T, Kitaura K, Suzuki R, Kakimi K. Increased diversity with reduced “diversity evenness” of tumor infiltrating T-cells for the successful cancer immunotherapy. *Sci Rep*. 査読あり 2018 Jan 18;8(1):1058. doi: 10.1038/s41598-018-19548-y.
  - 5: Nagaoka K, Hosoi A, Iino T, Morishita Y, Matsushita H, Kakimi K. Dendritic cell vaccine induces antigen-specific CD8+Tcells that are metabolically distinct from those of peptide vaccine and is well-combined with PD-1 checkpoint blockade. *Oncoimmunology*. 査読あり 2017 Nov 20;7(3): e1395124. doi: 10.1080/2162402X.2017.1395124.
  - 6: Matsushita H, Hasegawa K, Oda K, Yamamoto S, Nishijima A, Imai Y, Asada K, Ikeda Y, Karasaki T, Fujiwara K, Aburatani H, Kakimi K. The frequency of neoantigens per somatic mutation rather than overall mutational load or number of predicted neoantigens per se is a prognostic factor in ovarian clear cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 査読あり 2017 Jul 14;6(8): e1338996. doi: 10.1080/2162402X.2017.1338996.
  - 7: Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H, Nitadori JI, Sato M, Anraku M, Hosoi A, Matsushita H, Takazawa M, Ohara O, Nakajima J, Kakimi K. Prediction and prioritization of neoantigens: integration of RNA sequencing data with whole-exome sequencing. *Cancer Sci*. 査読あり 2017 Feb;108(2):170-177. doi: 10.1111/cas.13131.
  - 8: 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*. 査読あり May;12(5):791-803. doi: 10.1016/j.jtho.2017.01.005.
  - 9: 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*. 査読あり 2016 May;4(5):463-71. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0225.

〔学会発表〕(計 16 件)

- 1: 垣見和宏, Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle, 第 16 回日本免疫治療学会学術集会、2019/2/23
- 2: 孫長博、長岡孝治、細井亮宏、垣見和宏, The neoantigen landscape of murine lung cancer LLC-1 model, 第 16 回日本免疫治療学会学術集会、2019/2/23
- 3: 長岡孝治、細井亮宏、孫長博、垣見和宏, 抗腫瘍免疫応答における NK 細胞と抗 CTLA-4 抗体の関与について、第 16 回日本免疫治療学会学術集会、2019/2/23
- 4: Hirokazu Matsushita, Kosei Hasegawa, Katsutoshi oda, Shogo Yamamoto, Kayo Asada, Akira Yabuno, Akira Nishijima, Takahiro krasaki, Yuji Ikeda, Keiichi Fujiwara, Hiroyuki Aburatani, Kazuhiro Kakimi, Neoantigen load and HLA-class I expression characterize a subset of HR-proficient high-grade serous ovarian carcinomas with favorable prognosis and T cell-inflamed phenotype. ACR Annual Meeting 2018, 2018/4/18
- 5: Yukari KOBAYASHI, Kosuke ODAIRA, Kaori KAMBARA, Nao FUJIEDA, AKIhiro HOSOI, Koji NAGAOKA, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Detection of neoantigen-reactive T cell response in mice and human, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, 2018/6/27
- 6: Hirokazu MATSUSHITA, Kosei HASEGAWA, Kazuhiro KAKIMI, Neoantigen burden and HLA -class I expression difine a subgroup of HR-proficient high-grade serous ovarian carcinomas with T-cell-inflamed phenotype and better prognosis, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, 2018/6/27
- 7: 垣見和宏, がん免疫治療の個別化と複合化、日本オミックス医療学会シンポジウム、2018/11/12
- 8: 垣見和宏, ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法、第 27 回 日本組織適合性学会大会、2018/9/21
- 9: 垣見和宏, 次世代シーケンサーを用いた免疫モニタリング、第 22 回 日本がん免疫学会総会、2018/8/1
- 10: 長岡孝治、唐崎隆弘、長山和弘、中島淳、松下博和、垣見和宏, 免疫チェックポイント阻害剤治療によるイムノグラムの変動、第 22 回日本がん免疫学会総会
- 11: 垣見和宏, ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法、第 17 回日本再生医療学会総会、2018/3/23
- 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、2017/10/22
- 13: 垣見和宏, ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法、第 76 回日本癌学会学術総会、2017/9/30
- 14: 長岡孝治、佐藤靖祥、細井亮宏、松下博和、垣見和宏, ネオアンチゲンワクチンによる抗腫瘍免疫応答の誘導、第 76 回日本癌学会学術総会、2017/9/28
- 15: 松下博和、垣見和宏, ネオアンチゲンに対する免疫応答と免疫シグネチャーの解析、第 14 回日本免疫治療学研究会、2017/2/11
- 16: 垣見和宏, 予後・治療効果予測因子としてのネオアンチゲン及び免疫シグネチャーに関する検討、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/29

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：松下 博和

ローマ字氏名： Matsushita Hirokazu

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

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。