

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09652

研究課題名(和文) MAPKシグナルを介するケモカイン抑制による免疫療法抵抗性の解明と克服法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of resistant mechanism for immunotherapy mediated by MAPK signal-driven chemokine suppression

研究代表者

住本 秀敏 (Sumimoto, Hidetoshi)

滋賀医科大学・医学部・特任講師

研究者番号：00306838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：EGFR変異肺癌における免疫逃避機構として、腫瘍内浸潤T細胞の減少に焦点を当ててその機構を解析した。EGFR変異肺癌では各種ケモカインの発現低下を認め、細胞株を用いた検証では特にIFN反応性Th1細胞のリクルートに関与するCXCL9, 10, 11の発現がEGFRシグナル依存性に抑制を受けることを明らかにした。その中で特にT細胞リクルート活性の強いCXCL10の抑制機構を解析したところ、遺伝子クラスターを形成するCXCL9, 10, 11を同時に制御するエンハンサー領域の存在が示唆され、EGFRシグナル依存性のエピジェネティックな機構によるケモカイン発現抑制機構が示唆された。

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がん免疫療法はがん治療を大きく変えるインパクトをもたらしたが、まだ全てのがんに有効では無く治療耐性機構の解明とその克服が重要な課題である。EGFR変異肺癌は日本人の肺癌の約半数を占め、免疫チェックポイント阻害剤に耐性であることが判明しているがその機序はまだ十分に解明されていない。今回、EGFRシグナルによる耐性機構としてエピジェネティックなケモカイン阻害機構を示すことができた。薬剤によるその克服の可能性が考えられ、治療耐性を克服する新たな技術基盤に発展する可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed an immune evasion mechanism of EGFR-mutated (mt) lung adenocarcinoma (LA), focusing on the decrease of tumor-infiltrating T lymphocytes. Several chemokine mRNA expressions were decreased in EGFR-mt LA. We showed IFN-responsive Th1-recruiting chemokines, CXCL9, 10, and 11, were significantly suppressed under an EGFR signaling from the experiments using EGFR-mt cell lines. We analyzed the suppression mechanism of CXCL10, which is especially important for the recruitment of activated T cells. The presence of common enhancer regions regulating the gene cluster encompassing CXCL9, 10, and 11, was suggested, which might be regulated by EGFR signal-mediated epigenetic silencing.

研究分野：臨床腫瘍学、腫瘍免疫

キーワード：EGFRシグナル ケモカイン 免疫逃避 MAPKシグナル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景:

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor; ICI) の効果予測因子の一つに腫瘍浸潤性 T 細胞 (Tumor-Infiltrating T cells; TILs) の数が多いことが以前から指摘されていた。TIL の数が少なく ICI の効果が期待できない腫瘍が存在するが、TIL を腫瘍にリクルートするケモカインと癌細胞との関連はまだ不明な部分が多い。メラノーマで活性化している Wnt/ β カテニンシグナルはメラノーマ細胞からのケモカイン CCL4 の産生を抑制する結果、TIL の減少に寄与しているという報告があり、癌の活性化シグナルと TIL 浸潤抑制との関連が示された癌種も存在する。研究代表者は、mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナルが亢進しているヒト肺癌細胞株やマウス大腸癌細胞株で MAPK を阻害剤や RNA 干渉法で抑制するとケモカイン発現が上昇するという予備データを元に、MAPK シグナルがケモカインの抑制シグナルであるという仮説を立て、両者の関連の証明と治療的応用の可能性を探ることとした。

2. 研究の目的:

本研究の当初の目的は、MAPK シグナルがケモカインの発現を抑制する分子機構と、ケモカインの抑制が TIL の減少および ICI の治療感受性に関連することを検証し、ヒトの臨床試料で、MAPK シグナルの臨床的意義を明らかにすることであった。しかし、ヒト肺癌細胞株のパネルを用いて MAPK シグナル抑制とケモカインの発現変化を見ると、必ずしも MAPK シグナル抑制がケモカインの発現上昇に結びつかないことから、仮説の見直しを行った。肺腺癌における EGFR 遺伝子変異は、MAPK シグナルの活性化を誘導する。同変異は日本人肺腺癌の約 50% に認められ、免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性に関連するため、TCGA データを解析したところ、EGFR 変異肺腺癌では野生型より有意に CD8a の mRNA レベルが低く、CD8a の発現と相関する各種ケモカインの mRNA レベルも有意に低下していた。このことから、EGFR シグナルは肺癌細胞からのケモカイン産生抑制を誘導するという仮説を立て、その機構解析を行うことに方針を変更した。

3. 研究の方法:

- 1) 公共データベースであるヒト肺癌の TCGA データを用いてドライバー遺伝子変異の有無と CD8a mRNA 発現との関連、CD8a mRNA 発現と相関するケモカインおよびケモカイン受容体発現の同定とドライバー遺伝子変異による発現比較を行った。さらに免疫組織染色により EGFR 変異別の CD8 陽性 T 細胞数の比較を行い仮説の確かさを検証した。
- 2) EGFR 変異肺腺癌細胞株に EGFR 阻害剤 (AZD9291) を作用させて、培養上清中のケモカインを multiplex chemokine assay 法により網羅的に定量比較を行い、EGFR シグナル依存性に抑制を受けるケモカインを同定した。
- 3) EGFR シグナルにより抑制を受ける代表的なケモカイン CXCL10 に焦点を当て、EGFR シグナル依存性の CD8 T 細胞の走化性抑制に関わるケモカインであることを in vitro migration assay を用いて検証した。
- 4) EGFR 変異肺腺癌細胞株に EGFR 阻害剤 (AZD9291) を作用させて、ケモカイン CXCL10 の発現抑制のレベルが mRNA かタンパク発現であるかを検証した。
- 5) EGFR 阻害剤によるケモカイン発現上昇の特異性を、EGFR 特異的 RNA 干渉法を用いて確認した。
- 6) EGFR シグナル下流のシグナル阻害剤 (MAPK, PI3K, STAT3) を用いて、ケモカイン産生抑制に重要な下流シグナルを決定した。
- 7) CXCL10 mRNA の発現抑制の機構が RNA の安定性減弱に起因するか否かを actinomycin-D を用いた RNA 安定性試験により検証した。
- 8) CXCL10 遺伝子プロモーター領域をクローニングして、ルシフェラーゼレポータープラスミドを構築し、EGFR 阻害剤がプロモーター活性に与える影響を検証した。
- 9) CXCL10 遺伝子プロモーター領域に存在する IRF-1, NF- κ B 結合領域に焦点を当てて、EGFR 阻害剤がそれぞれの転写活性に与える影響を解析することにより、EGFR シグナルとこれらの転写因子の活性化、及び CXCL10 遺伝子発現への影響を検証した。
- 10) ATAC-Seq (Assay for transposase-accessible chromatin with high-throughput sequencing) を行い、CXCL10 及びその近傍にある CXCL9, CXCL11 遺伝子の周囲に EGFR 阻害剤処理により生じる open chromatin の領域ピークを解析することにより、EGFR シグナルによるエピジェネティック阻害機構の可能性を検証した。

4. 研究成果:

- 1) 公共データベースを用いた仮説検証: TCGA データ (Lung adenocarcinoma, Nature 2014) では EGFR 変異陽性 vs 陰性で CD8a mRNA レベルが $p=0.001487$ で、陰性群で有意に高値であったが、KRAS 変異、ALK 変異別では有意差を認めなかった。以上から EGFR 変異肺腺癌では CD8⁺T 細胞の腫瘍内浸潤が特異的に低下している可能性が示唆された。次に、同じ TCGA データで CD8a mRNA と相関するケモカイン及びケモカイン受容体 mRNA を調

- べたところ、Pearson score が高い順に *CCL4*, *CCL5*, *XCL2*, *CXCL9*, *CCL4L1*, *CXCL10*, *CCL3*, *XCL1*, *CXCL11*, *CXCL13* のケモカインを認め (Pearson score 0.83~0.38) これらのケモカイン受容体である *CCR5* (*CCL3*, *CCL4*, *CCL5* の受容体), *CXCR3* (*CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL13* の受容体), *XCR1* (*XCL1*, *XCL2* の受容体)の発現も *CD8a* と高い相関を認めた (Pearson score 0.38~0.74)。以上から、これらのケモカイン及びケモカイン受容体が腫瘍内 *CD8⁺T* 細胞の浸潤に関与している可能性が高い事が示唆された。さらに同じ TCGA データでこれらのケモカイン mRNA レベルを *EGFR* 変異陽性 vs 陰性で比較したところ、*CCL5*, *CCL4*, *XCL2*, *CCL4L1* の発現レベルは *EGFR* 変異陽性例で有意に低下を示しており、*CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL13*, *XCL1* も有意では無いが *EGFR* 変異陽性例で低い傾向を認めた。以上から、*EGFR* 変異肺癌では、*CD8⁺T* 細胞を局所にリクルートするケモカイン産生低下の結果、*CD8⁺T* 細胞の腫瘍内浸潤が抑制されている可能性が示唆された。さらに、自験例の手術標本から *EGFR* 変異陽性肺癌 (56 例) と *EGFR* 変異陰性肺癌 (84 例) で抗 *CD8a* 抗体による免疫組織染色で *CD8a* 陽性数を比較したところ、*EGFR* 変異陽性肺癌で有意に *CD8a* 陽性数の低下を認めた ($p < 0.0001$)。以上の観察より、*EGFR* 変異肺癌では *CD8⁺T* 細胞の腫瘍内浸潤低下が生じており、*EGFR* シグナルが起点となるケモカイン産生低下がその機構である可能性が考えられた。
- 2) ヒト *EGFR* 変異肺癌株を用いた *EGFR* シグナル依存性のケモカイン抑制の検証: ヒト *EGFR* 変異陽性肺腺癌株に *EGFR*-tyrosine kinase (TK) 阻害剤 AZD9291 を作用させてコントロールとの比較で培養上清中に産生が上昇するケモカインを multiplex chemokine assay を用いて網羅的に比較したところ、複数の細胞株で *CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11* の産生が上昇したことから、*EGFR* シグナルがこれらのケモカインの発現抑制に作用している可能性が考えられた。これらのケモカインは IFN 反応性で活性化 Th1 細胞のリクルートに関与することが知られているため、*EGFR*-TK 阻害剤処理と IFN- 刺激を組み合わせることにより、ケモカイン産生上昇が強くなることを観察した。
 - 3) *EGFR* シグナル依存性ケモカイン抑制と *CD8⁺T* 細胞の走化性抑制の検証: *in vitro* T cell migration assay により、活性化 *CD8⁺T* 細胞の走化性抑制に *EGFR* シグナルに伴うケモカイン産生抑制が関与していることを検証した。Transwell insert に活性化 *CD8⁺T* 細胞を播種し、Transwell 下方のウェルへ移動する *CD8⁺T* 細胞数を計測する実験系で、下方ウェル内に *EGFR*-TK 阻害剤前処置 ± *EGFR* 変異陽性肺腺癌株の培養上清を添加し、一定時間後に移動した *CD8⁺T* 細胞数を計測したところ、コントロール培養上清に比べて、*EGFR*-TK 阻害剤前処置を加えた細胞株の培養上清で有意な増加を確認し ($p < 0.05$)、この増加は抗 *CXCL10* 中和抗体により喪失した。以上から *EGFR* シグナルによる *CXCL10* 抑制が *CD8⁺T* 細胞の走化抑制に寄与していたと結論し、*in vivo* での *CD8⁺T* 細胞リクルート減少への関連が示唆された。
 - 4) ヒト *EGFR* 変異肺癌株を用いたケモカイン *CXCL10* の産生抑制レベルの検証: 次に *EGFR* 変異肺癌細胞株に *EGFR*-TK 阻害剤を作用させた時に *CXCL10* の発現上昇が mRNA レベルで起きているか否かを qRT-PCR 法により検証した。複数の細胞株で *EGFR*-TK 阻害剤は *CXCL10* の mRNA レベルを有意に上昇させ、ELISA による培養上清中のタンパクの上昇と相関を認めた。以上から、活性化 *EGFR* シグナルはヒト肺癌細胞において mRNA レベルで *CXCL10* の発現レベルを抑制していることが示唆された。
 - 5) RNA 干渉法による *EGFR* シグナル依存性ケモカイン *CXCL10* 抑制の特異性の検証: *EGFR*-TK 阻害剤によるケモカイン産生上昇が、*EGFR* シグナル抑制により特異的に生じていることを *EGFR* mRNA を siRNA で阻害することで再現できるか否かを調べることにより検証した。二種類の *EGFR* mRNA 特異的 siRNA を *EGFR* 変異肺癌細胞株に導入後、mRNA と培養上清からそれぞれ qRT-PCR と ELISA により *CXCL10* の発現をコントロール siRNA と比較したところ、二種類の siRNA は *CXCL10* の発現を mRNA およびタンパクレベルで有意に上昇させた。以上から、*EGFR*-TK 阻害剤による *CXCL10* の発現上昇は *EGFR* シグナル阻害に依存していることが示唆された。
 - 6) *EGFR* シグナル下流で *CXCL10* 発現抑制に関与するシグナルの同定: *EGFR*-TK 阻害剤 (AZD9291) と MEK 阻害剤 (GSK1120212) 、PI3K 阻害剤 (LY294002) 、STAT3 阻害剤 (S3I-201) を *EGFR* 変異肺癌細胞株に個別に作用させ、*CXCL10* の発現上昇を *EGFR*-TK 阻害剤と比較した。コントロールより *CXCL10* 発現が有意に上昇した阻害剤は AZD9291 以外では GSK1120212 のみであったが、その上昇は AZD9291 よりも弱かった。以上から、*EGFR* シグナル下流で *CXCL10* 発現抑制に関与するシグナルとして MAPK シグナルが部分的に関与しているが、PI3K, STAT3 以外の他のシグナルも関与している可能性が示唆された。
 - 7) *EGFR* シグナルが *CXCL10* mRNA の安定性に与える影響の検証: 上記 4) により *EGFR* シグナルが *CXCL10* mRNA レベルを抑制していることが明らかになったが、その機構として *CXCL10* mRNA の不安定性を誘導している可能性と *CXCL10* の転写を抑制している可能性の二つの機構が考えられる。そこで、この可能性を検証する目的で *CXCL10* の mRNA 安定性が AZD9291 処理により上昇するか否かを actinomycin D 処理により mRNA 転写を停止させた後の mRNA レベルを継時的に定量することにより検証した。AZD9291 処理後に *CXCL10* mRNA レベルは継時的に有意な低下を示したが、コントロールでは影響を受け

- なかった。以上から、EGFR シグナルは CXCL10 mRNA の不安定性に寄与しているよりも、むしろ安定性に寄与していることが示唆された。従って、EGFRシグナルによる CXCL10 mRNA 抑制は の転写抑制によると考えられた。
- 8) CXCL10 遺伝子プロモーター解析：上記 7)の結果を踏まえて、EGFR シグナルが CXCL10 遺伝子プロモーター活性を抑制していることを証明するために、CXCL10 遺伝子の転写開始点から上流約 1.2kb、及び 0.4kb をクローニングして、これらのプロモーター下にホタルシフェラーゼ遺伝子を発現するプラスミドベクター (pGL4.17)を作成した。この遺伝子プロモーター領域には、IFN- γ -activated site (GAS), IFN-stimulated response element (ISRE), κ B1 (NF- κ B1), および κ B2 (NF- κ B2)の転写因子結合領域を含む。レポータープラスミドを EGFR 変異肺癌細胞株にトランスフェクションして AZD9291 存在下・非存在下でプロモーター活性を比較したところ、予想に反して EGFR-TK 阻害剤存在下でプロモーター活性の有意な抑制を観察した。異なる実験系 (既報) によると EGFR シグナルによる IRF-1 の活性抑制による CXCL10 遺伝子発現抑制が報告されていることから、IRF-1 の転写活性に焦点を当てて、EGFR シグナルの影響を以下の方法でさらに検証した。上記レポーター遺伝子 (0.4kb プロモーター) の ISRE 配列に site-directed mutagenesis により人工的な変異を加えたプラスミドを作成してレポーターアッセイを再検した。また、ISRE を含むレポータープラスミド及び IRF-1 結合配列を含むレポータープラスミドを用いて同様にレポーターアッセイを行い、EGFR-TK 阻害剤が IRF-1 の転写活性へ与える影響を調べたところ、ISRE への変異導入により CXCL10 遺伝子プロモーター活性は減弱し、ISRE, IRF-1 レポータープラスミド共に、EGFR-TK 阻害剤存在下で IRF-1 の転写活性の有意な低下を認めた。以上から、EGFR シグナルは肺癌細胞株において、IRF-1 プロモーター活性を抑制ではなく、促進していると結論した。
 - 9) EGFR シグナルが転写因子 NF B の転写活性に与える影響の解析：上記 8)の実験により、EGFR シグナルによる IRF-1 の活性抑制は否定されたため、EGFR シグナルによる NF B の転写活性の変化を検証した。EGFR-TK 阻害剤処理 \pm EGFR 変異肺癌細胞株より核タンパクを抽出して、NF B 結合コンセンサスヌクレオチド配列への結合活性を TransAM NF-B (p65)キットを用いて比較検証した。ところが、EGFR-TK 阻害剤処理は NF B 結合活性に全く影響をあたえなかった。以上より、CXCL10 遺伝子上流(1.2kb)までの範囲内に、EGFR シグナルが転写活性に直接影響を与える因子は存在しないことが示唆された。
 - 10) EGFR シグナルが CXCL10 遺伝子近傍のエピジェネティックに与える影響の解析：上記 8), 9)の解析結果から、EGFR シグナルの作用点として CXCL10 プロモーター領域以外に検索範囲を広げる必要性を感じた。上記 2)において、EGFR シグナル阻害により CXCL10 と共に CXCL9, CXCL11 の発現の上昇を認めたが、これら 3 つの遺伝子座は染色体 4 番の 55kb の範囲内にクラスターを形成していることから、EGFR シグナルがこれらの遺伝子を 3 次元的に一度に発現抑制を起こしている可能性を考えた。EGFR-TK 阻害剤 \pm 下に処理した EGFR 変異陽性細胞株を用いて ATAC-Seq を行い、EGFR-TK 阻害剤でこれら 3 遺伝子座の近傍に open chromatin peak が形成されるか否かを探索したところ、CXCL9 の 1st intron に 1 ヲ所、CXCL11 の転写開始点上流 15kb と 19kb に 2 ヲ所のピークを観察した。CXCL10 遺伝子近傍にはピークを認めなかった。これらの領域内には潜在的な転写因子結合部位を認めた。EGFR シグナルにより epigenetic な修飾を受けるこれら open chromatin 領域内に 3 遺伝子を同時に発現制御しているエンハンサー領域の存在 (topologically associating domain: TAD) が存在する可能性が示唆された。

以上の解析結果から、EGFR 変異肺癌において腫瘍内ケモカイン産生低下と CD8⁺T 細胞数の減少の背景に EGFR 変異肺癌からのケモカイン産生抑制 (特に CXCL9, 10, 11) が関与している可能性が示され、EGFR シグナル下流の MAPK シグナルを中心とするシグナル伝達とその抑制に関与することが示された。EGFR シグナルによる CXCL10 発現抑制は、転写レベルで生じていることが考えられたが、CXCL10 上流のプロモーター領域の制御ではなく、CXCL9, 10, 11 近傍のエンハンサー領域におけるエピジェネティック阻害機構の関与の可能性が考えられた。予備実験ではエピジェネティック阻害剤によるケモカイン産生上昇を認めており、さらに詳細な機構を解析中である。本研究成果は、ICI 耐性例に対するエピジェネティック阻害剤併用による新たな治療戦略に繋がる可能性を示すものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takano, Koji Teramoto, Yataro Daigo	4. 巻 476
2. 論文標題 Detection of neoantigen-reactive T cell clones based on the clonal expansion using next-generation sequencing of T cell receptor complementarity complementarity-determining region 3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Immunological Methods	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jim.2019.112679	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Junichi Tanaka, Yo Mabuchi, Kenji Hata, Rika Yasuhara, Koki Takamatsu, Satoko Kujiraoka, Akane Yukimori, Ikuko Takakura, Hidetoshi Sumimoto, Toshiyuki Fukada, Masayuki Azuma, Haruhiko Akiyama, Riko Nishimura, Toshikazu Shimane, Kenji Mishima	4. 巻 382
2. 論文標題 Sox9 regulates the luminal stem/progenitor cell properties of salivary glands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yexcr.2019.05.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Koji Teramoto, Tomoyuki Igarashi, Yoko Kataoka, Mitsuaki Ishida, Jun Hanaoka, Hidetoshi Sumimoto, Yataro Daigo	4. 巻 137
2. 論文標題 Clinical significance of PD-L1-positive cancer-associated fibroblasts in pNOMO non-small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 56-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lungcan.2019.09.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 住本秀敏、林駒紀、服部聖子、長谷川千晶、森井博朗、森田幸代、高野淳、寺本晃治、遠藤善裕、醍醐弥太郎	4. 巻 30
2. 論文標題 滋賀医科大学附属病院における緩和ケア介入の動向に関する後方視的解析	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 滋賀医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 66-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takano, Koji Teramoto, and Yataro Daigo
2. 発表標題 T cell receptor (TCR) next-generation sequencing (NGS) method for identification of neoantigen-specific T cell clones
3. 学会等名 The Japanese Society of Medical Oncology 2019 Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takano, Koji Teramoto, and Yataro Daigo
2. 発表標題 The contribution of EGFR signal to immune evasion through chemokine suppression in human EGFRmt lung adenocarcinoma
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住本秀敏、西川誠人、森井博朗、森田幸代、醍醐弥太郎
2. 発表標題 滋賀医大附属病院におけるがん患者に対するAdvance Care Planning (ACP)の実態調査
3. 学会等名 第116回日本内科学会講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住本秀敏、林駒紀、森井博朗、森田幸代、醍醐弥太郎
2. 発表標題 滋賀医大附属病院における緩和ケア介入依頼の動向調査
3. 学会等名 第115回日本内科学会講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takano, Koji Teramoto, Yataro Daigo
2. 発表標題 EGFR signaling is a T cell exclusion signal in human lung adenocarcinoma
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 住本秀敏、林駒紀、西川誠人、服部聖子、長谷川千晶、森井博朗、森田幸代、高野淳、寺本晃治、遠藤善裕、醍醐弥太郎
2. 発表標題 滋賀医大附属病院緩和ケアチームにおける緩和ケア介入依頼の動向調査
3. 学会等名 第23回日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takano, Koji Teramoto, Yataro Daigo
2. 発表標題 Development of a new comprehensive method determining neoantigens with next-generation sequencing for immunomonitoring
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takano, Koji Teramoto, Yataro Daigo
2. 発表標題 Development of a comprehensive method determining neoantigens with next-generation sequencing for T cell monitoring
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takano, Koji Teramoto, Yataro Daigo
2. 発表標題 RAS-Mitogen-activated Protein Kinase Signal is Required for Enhanced PD-L1 Expression in Human Lung Cancers
3. 学会等名 American Association of Cancer Research, 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住本秀敏、高野淳、寺本晃治、醍醐弥太郎
2. 発表標題 Identification of candidate lung cancer neoantigens by next generation sequencing towards precision medicine
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住本秀敏、高野淳、寺本晃治、醍醐弥太郎
2. 発表標題 Identification of candidate lung cancer neoantigens by systematic screening with next generation sequencing
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住本秀敏、林駒紀、長谷川千晶、森井博郎、醍醐弥太郎
2. 発表標題 当院における緩和ケアチームの癌性疼痛に対する介入実態の後方視的解析
3. 学会等名 第114回日本内科学会講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村田聡、竹林克士、山口剛、貝田佐知子、河合由紀、園田文乃、寺本晃治、住本秀敏、醍醐弥太郎、谷眞至
2. 発表標題 胃癌治癒切除後に培養検出できた腹腔内がん細胞の、再発見予見バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺本晃治、片岡瑛子、五十嵐知之、住本秀敏、醍醐弥太郎
2. 発表標題 低酸素の腫瘍環境により誘導された抑制性免疫応答の制御
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	寺本 晃治 (Teramoto Koji) (10452244)	滋賀医科大学・医学部・特任講師 (14202)	
研究分担者	醍醐 弥太郎 (Daigo Yataro) (30345029)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------