

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10649

研究課題名(和文) 微小転移を有する進行直腸癌に対する放射線+免疫チェックポイント阻害療法の検討

研究課題名(英文) Radiation and immune checkpoint inhibition for the treatment of advanced rectal cancer with distant micrometastasis

研究代表者

堀江 久永 (Horie, Hisanaga)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：20316532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：LuM-1を用いたマウス自然肺転移モデルにおいて、RTと抗CD73抗体の併用が脾臓内T細胞のIFN-gammaの産生能力を高め、肺の転移個数も有意に減少させた。術前CRTを受けた直腸癌組織の免疫染色実験にて、CD73が高発現した症例では、再発率が高く、生存期間が短い傾向が確認された。これらの結果を総合し、RTによりCD73を介した腫瘍組織内アデノシンレベルが上昇すると、癌の免疫逃避機構が増強され、癌の成長や遠隔転移に好都合な環境になると考えられた。放射線+CD73抗体の併用療法は遠隔再発にも効果を示す可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直腸癌の術前放射線療法にCD73阻害抗体による免疫療法を付加することで、照射腫瘍だけでなく、Abscopal effectを介して遠隔転移の成長をも抑制する効果が得られることが動物実験で明らかになった。また、ヒト標本でのCD73の発現が予後と関連することが証明され、今後の進行直腸癌に対する術前療法を考える上で重要な基礎的知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：LuM-1, a highly metastatic murine colon cancer, expresses CD73 with significantly enhanced expression after RT. Selective RT suppressed the growth of the irradiated sc tumor, but did not affect the growth of lung metastases which were shielded from RT. Anti-CD73 antibody alone did not produce antitumor effects. However, when combined with RT anti-CD73 further delayed the growth of sc tumors and suppressed the development of lung metastases presumably through abscopal effects. Splenocytes derived from RT+ anti-CD73 treated mice showed enhanced IFN-gamma production. Immunohistochemical studies of irradiated human rectal cancer showed that high expression of CD73 in remnant tumor cells and/or stroma is significantly associated with worse outcome. Adenosine plays an important role in the anti-tumor effects mediated by RT and that CD73/adenosine axis blockade may enhance the anti-tumor effect of RT, and improve the outcomes of patients with locally advanced rectal cancer.

研究分野：消化器外科学

キーワード：直腸癌 肺転移 放射線治療 CD73 接着 Abscopal effect

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行直腸癌に対する術前放射線治療(Radiotherapy:RT)は、局所再発率の低下、側方リンパ節郭清の省略による術後 QOL の向上などの利点を有し、欧米では標準治療とされており、我国でも普及しつつある。さらに近年、化学療法を組み合わせた術前放射線化学療法(chemoradiotherapy:以下 CRT と略記)が導入され、様々な抗癌剤の組み合わせを用いた治療プロトコルによる臨床試験が行われている。しかし、これらの結果を総合すると、CRT は局所効果においては RT 単独と比べ良好な成績が得られるが、直腸癌患者全体の生存率の向上にはつながっていない。この理由は、ひとえに術前の CRT が、遠隔部位における転移再発の頻度の低下につながっていない事に起因すると考えられ、これが、現時点における局所進行直腸癌に対する CRT の最大の課題であると考えられる。近年、RT の腫瘍縮小効果のメカニズムとして、宿主の免疫応答を介した癌細胞の間接的障害作用が大きく寄与している事が示唆されている。事実、免疫能の欠如したマウスでは RT の治療効果が小さいという基礎的事象や術前 CRT では治療の終了後も数週間にわたり腫瘍退縮が認められるという臨床的事実は、このセオリーの正当性を裏付けている。PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤は、細胞障害性 T 細胞の機能を高めることにより、癌細胞を選択的に傷害し強い抗腫瘍効果を惹起するとされ、近年、これらの抗体薬の臨床的有用性が悪性黒色腫、肺がんなどをはじめ様々な癌腫で証明され脚光を浴びてきている。しかし、種々の免疫チェックポイント阻害剤と放射線照射の併用効果についてはまだ十分なエビデンスは得られていない。CD73 は免疫チェックポイント分子アデノシンを産生する酵素で、その阻害が新たな免疫チェックポイント阻害療法にあることが示唆されている。

2. 研究の目的

皮下接種後に自然肺転移をきたす大腸がん細胞 LuM-1 を用いたマウスモデルにて、局所照射と抗 CD73 抗体との併用が、非照射野部の肺の微小転移の生育にどのような影響を与えるか?を検討し、Abscopal 効果の発現にアデノシンがどう関わっているか?を明らかにすることを第一の目的とした。また、術前照射を受けたヒト直腸癌切除検体における CD73 の発現を免疫染色で検討し、予後との相関を明らかにすることを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 自然肺転移モデルにおける放射線照射+CD73 抗体の影響

マウス大腸癌細胞 Colon26 の高転移株 LuM-1 (愛知がんセンター小栗博士より供与) が 80%を超えるコンフルエントに達した後、0.04% (w/v) ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) を含む 0.25% (w/v) トリプシン溶液で処理後に回収した細胞を使用した。実験には 8~12 週齢の雌性 BALB/c 野生型 (wild type: WT) マウスを使用した。マウスは日本クレアより購入し、特定の病原体フリー (specific pathogen free: SPF) 条件で飼育した。LuM-1 1×10^6 個を 8~9 週齢 BALB/c マウスの右側腹部皮下に接種し、皮下腫瘍を作成させた。このマウスは、接種後 8~10 日後には肺に微小転移巣を形成し、4 週を過ぎると呼吸不全にて死亡する。接種後 12 日目に腫瘍体積 (tumor volume: TV) の測定を行った。腫瘍体積は、 $TV = 1/2 \times \text{長径} \times \text{短径}^2$ を用いて計算した。腫瘍体積が 100~150 mm^3 に達したマウスを実験に使用した。

放射線装置は MX-160 Labo (メディエックステック、松戸、日本) を使用した。マウスをイソフルランによる吸入全身麻酔下に仰臥位とし、肺を含むマウスの体の残りの部分が鉛板で覆われた状態で、放射線を皮下腫瘍にのみ照射した。

LuM-1 を接種したマウスに対して、接種後 12、14、16 日目に 4Gy \times 3 回の放射線照射を行った。加えて免疫療法として接種後 12、14、16、19、22、25 日目に抗 CD73 抗体 (clone:TY/23, BioX-Cell, West Lebanon, NH, USA) 200 μg の腹腔内投与を行った。またコントロール群は Rat IgG2a isotype control (clone 2A3, BioX-Cell) 200 μg の腹腔内投与を行った。放射線照射に抗 CD73 抗体投与した群を RT+Anti-CD73 群、放射線照射に isotype control を投与した群を RT+Isotype control 群とした。腫瘍体積は週 3 回測定した。接種後 28 日目に安楽死させ、皮下腫瘍の重量と肺の肉眼的転移結節個数を測定した。また抗 CD73 抗体が免疫系に与える影響を調べるため、接種後 18 日目に安楽死させ、腫瘍組織と脾臓細胞を摘出した。

また、腫瘍組織に対する放射線照射、抗 CD73 抗体単独での治療効果を検討するため、LuM-1 を接種したマウスに対して、接種後 12、14、16 日目に 4Gy \times 3 回の放射線照射を行った RT 群、接種後 16、20、23 日目に isotype control 200 μg の腹腔内投与を行った Rat IgG 群、接種後 16、20、23 日目に抗 CD73 抗体 200 μg の腹腔内投与を行った Anti-CD73mAb 群と接種後無治療の No treatment 群として、接種後 28 日目に安楽死させ、皮下腫瘍の重量と肺の肉眼的転移結節個数を測定した。

(2) フローサイトメトリー法

Colon26、LuM-1 における CD39、CD73 の発現をフローサイトメトリーで解析した。細胞は $1 \times 10^6/10\text{cm dish}$ の濃度で播種し、MX-160 Labo を使用して 10Gy 照射を行った後に 24 時間温度 37°C の 5%CO₂ インキュベーター内で維持した。0.04% (w/v) EDTA を含む 0.25% (w/v) トリプシン溶液を用いて回収した。Fc-レセプターをブロックするため、Fc blocking reagent (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) と 10 分氷上で反応させた後、下記の抗体を

使用して細胞の二重染色を行った。氷上で 30 分反応させた後、5% Bovine serum albumin (BSA) 含有 Dulbecco's phosphate-Buffered Saline (DPBS; Sigma) で洗浄した。7-Aminoactinomycin D (7-AAD; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) で 15 分氷上に静置し BD FACSCalibur (BD Bioscience, Franklin Lakes, NJ, USA) システムでフローサイトメトリー解析を行い、7-AAD 陰性細胞を生細胞としてカウントした。解析には FlowJo software version10 (Tree Star, Ashland, OR, USA) を用いた。非特異的な染色を除外するため、陰性コントロールとして isotype control 抗体を使用した。

(3) 照射+CD73 抗体における免疫能の変化

RT+Anti-CD73 群、RT+Isotype control 群においてマウス脾臓細胞と腫瘍組織の免疫細胞の解析を行った。脾臓は破砕し単細胞処理を行った。腫瘍組織は gentleMACs Dissociators と Tumor Dissociation Kit, mouse を使用して単細胞処理を行った。RBC Lysis Buffer を用いて溶血処理を行った後に、単細胞を 40 μ m フィルターに通した。死細胞除去のため Fixable Viability Stain 780 (FVS780; BD Biosciences) で 15 分に暗所に静置、5% BSA 含有 DPBS で洗浄した。細胞表面染色として Fc blocking reagent と 10 分氷上で反応させた後、下記の抗体を使用して細胞の染色を行った。氷上で 30 分反応させた後、5% BSA 含有 DPBS で洗浄した。Fixation Buffer (BD Biosciences) を用いて 20 分暗所で静置、細胞固定を行った後に BD LSRFortessa™ X-20 (BD Bioscience) システムでフローサイトメトリー解析を行った。解析には FlowJo software version10 を用いた。非特異的な染色を除外するため、陰性コントロールとして isotype control 抗体を使用した。

(4) 臨床研究による免疫組織学的検討

自治医科大学附属病院で 2008 年から 2015 年の間に、局所進行直腸癌に対して術前 CRT の後に手術加療を行った 64 名の患者を対象に、CD73 の免疫組織学的染色 (immunohistochemistry: IHC) を行った。術前 CRT の適応と判断され希望した患者は、25 分割で 50.4Gy の線量で放射線治療を受け、一部の患者は経口 UFT または S1 を併用した化学療法を同時に受けた。CRT 終了後 8~10 週間に根治切除が行われた。切除した腫瘍を直ちに 10%緩衝ホルマリンで固定し、パラフィン包埋されたブロックから切片を 4 μ m 厚で作成し、Hematoxyline-Eosin (HE) 染色及び IHC を行った。比較として、同時期に局所進行直腸癌に対して術前加療を行わずに手術加療を行った 48 名の患者を対象に、HE 染色及び IHC を行った。

IHC はキシレンとエタノールで脱パラフィン後、Phosphate-Buffered Saline (PBS) で洗浄し、クエン酸緩衝液 (武藤化学株式会社、東京、日本) 中でオートクレーブを用いて熱処理による抗原賦活化を行った。内因性ペルオキシダーゼブロッキングは、ペルオキシダーゼブロッキング溶液 (DAKO, Santa Clara, CA, USA) で行った。その後、抗 CD73 抗体 (D7F9A, Rabbit IgG, Cell Signaling Technology) を 1:200 で添加し、温度 4°C overnight で維持した。PBS で 3 回洗浄後、切片を抗ウサギ二次抗体入りの Polymer を用いて室温 30 分間反応させた。いずれも、Dako REAL™ EnVision™ Detection System (DAKO) を用いて検出を行った。対比染色には、Meyer のヘマトキシリンを用い、脱水・透徹後封入した。腫瘍細胞または間質の染色強度は、臨床所見を知らない 2 人の異なる評価者によって 0 から 3 まで独立して評価し、平均 score により高発現 (score= 2 または > 2) 及び低発現 (score < 2) に分類した。

4. 研究成果

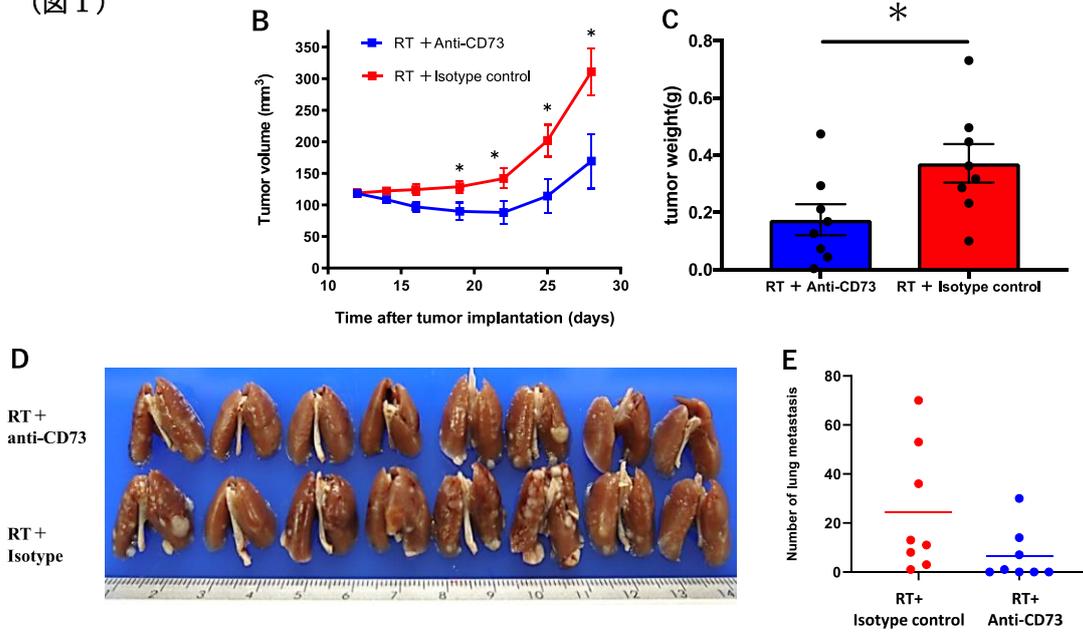
(1) LuM-1 における CD73 の発現と放射線照射による変化

LuM1 における CD39 と CD73 の発現を放射線照射前後で測定したところ、LuM-1 は CD39 を発現していなかったが、LuM-1 は有意に CD73 を発現しており、放射線照射後には Mean Fluorescence Intensity (MFI) で評価した発現強度は更に増加していた。続いて同様の実験を *in vivo* で行った。LuM-1 接種により皮下腫瘍を形成したマウスの腫瘍組織から得られた細胞中の、CD45 陰性細胞腫瘍細胞における CD73 の発現を放射線照射前後で比較したところ、その MFI は放射線照射後に有意に増加していた。一方、CD45 陽性の白血球では放射線前後で CD73 の MFI に有意な変化は認めなかった。以上の結果から、放射線照射により癌細胞の CD73 発現が増強することが、*in vitro* と *vivo* で示された。

(2) 自然肺転移放射線照射モデルに対する抗 CD73 抗体併用の治療効果の検討

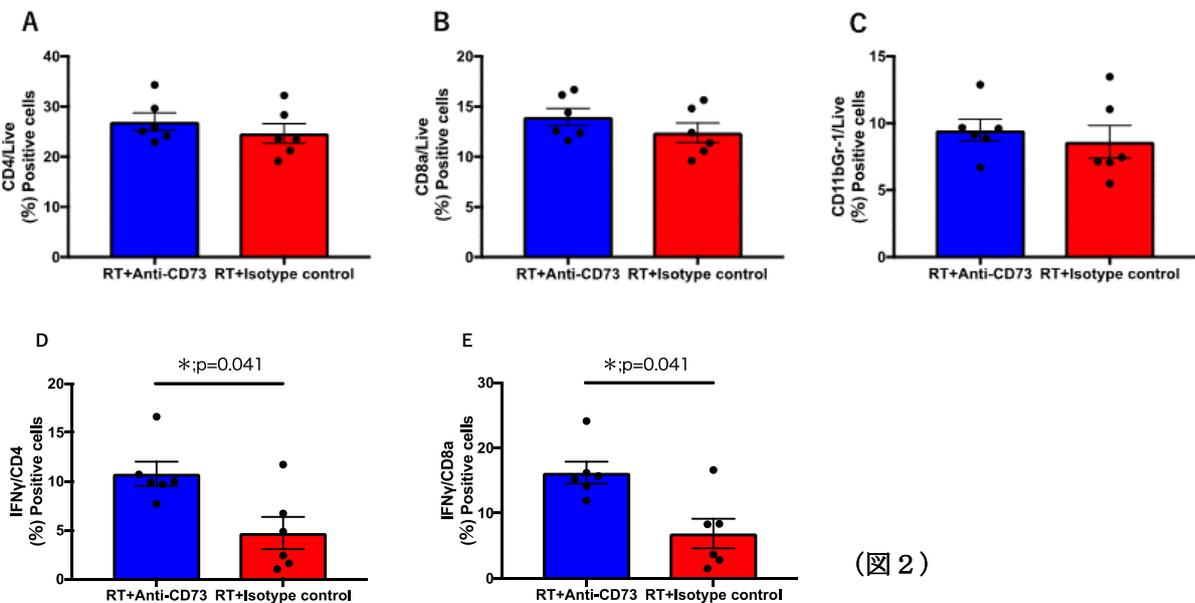
放射線照射モデルにおける CD73 抗体の上乗せ効果を、RT+Anti-CD73 群と RT+Isotype control 群における皮下腫瘍の腫瘍重量と肺の肉眼的転移結節個数で検討した。皮下腫瘍の容積の経過をグラフ化すると、RT+Isotype control 群と比べて RT+Anti-CD73 群で接種後 19 日目より有意に腫瘍容積の増大抑制効果を認めた (図 1B)。また、接種後 28 日目に安楽死させ皮下腫瘍の重量を測定すると、RT+Anti-CD73 群で有意に低下していた (図 1C)。更に接種後 28 日目での肉眼的転移結節個数を測定すると、RT+Anti-CD73 群で有意に肺転移個数が減少していた (図 1D-E)。事実、RT+Isotype control 群では全例 (8/8 匹) で肺転移を認めたが、RT+Anti-CD73 群では半数 (4/8) で肺転移は認めなかった (図 1D-E)。以上から RT に抗 CD73 抗体を組み合わせることにより、照射部の皮下腫瘍だけでなく、放射線非照射部である肺転移巣に対する抑制効果が得られることが判明した。

(図 1)



(3) 自然肺転移放射線照射モデルにおいて抗 CD73 抗体が免疫系に与える影響の検討

RT+Anti-CD73 群、RT+Isotype control 群においてマウス脾臓と腫瘍組織の免疫細胞の解析を行った。脾臓細胞で FVS780 陰性の生細胞における CD4 陽性、CD8a 陽性 T 細胞及び CD11b 陽性 Gr-1 陽性 MDSC 細胞の割合は、RT+Anti-CD73 群、RT+Isotype control 群の両群間で有意差は認めなかった (図 2A-C)。一方、CD4 陽性、CD8a 陽性細胞における IFN- γ 陽性細胞の割合は、RT+Anti-CD73 群で有意に高かった (IFN- γ /CD4; Mean = $11 \pm 1.2\%$ vs $4.7 \pm 1.6\%$, $p = 0.041$, $n = 6$; IFN- γ /CD8a; $16 \pm 1.7\%$ vs $6.9 \pm 2.3\%$, $p = 0.041$, $n = 6$) (図 2D-E)。また、腫瘍組織由来の CD45 陽性浸潤細胞を検討すると、CD4 陽性、CD8a 陽性の T 細胞、CD11b 陽性 Gr-1 陽性細胞の割合は、脾臓細胞と同様に両群間で有意差は認めなかった。しかし、CD4 陽性細胞における IFN- γ 陽性細胞の割合は、RT+Anti-CD73 群で有意に高く (IFN- γ /CD4; $13 \pm 1.5\%$ vs $6.7 \pm 1.2\%$, $p = 0.0022$, $n = 6$)、CD8a 陽性細胞でも同様の傾向が認められた。以上の事実から、RT に抗 CD73 抗体を併用することにより、腫瘍局所のみでなく、癌に対する全身の T 細胞応答が活性化されていることが判明した。



(図 2)

(4) ヒト検体における CD73 の発現と予後

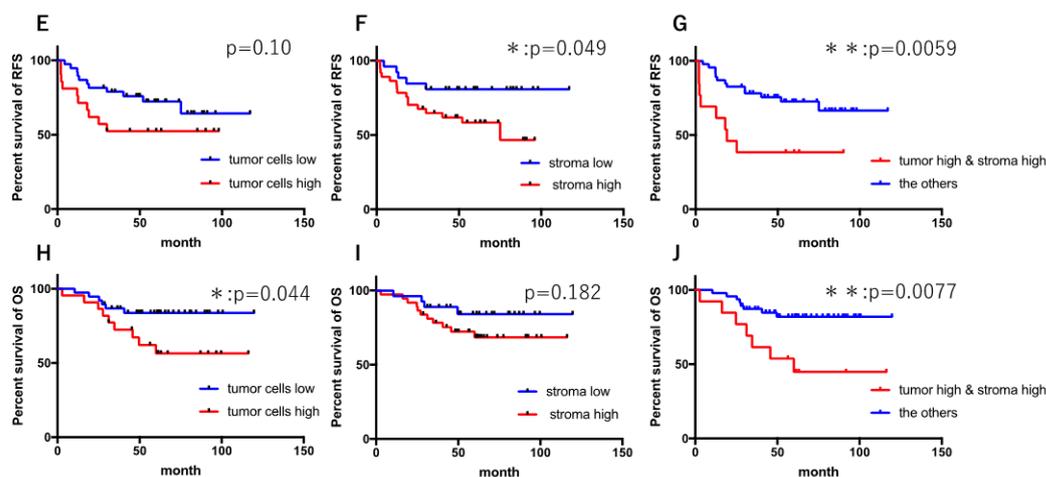
進行直腸癌に対して術前 CRT の後に手術加療を行った 64 名 (表 1) のヒト直腸癌臨床検体における CD73 の発現強度は症例によって大きく異なっており、かつ腫瘍細胞と間質とで著しく異なる染色形態を示していた。そこで、腫瘍細胞と間質とで CD73 発現強度で分け、臨床・病理学的検討を行ったところ、間質高発現グループは間質低発現グループと比較して有意に再発しやすく、

特に、腫瘍細胞高発現かつ間質細胞高発現グループはその他と比較して有意に再発率が高かった。また、CD73 の発現強度で OS を比較すると、腫瘍細胞高発現グループは腫瘍細胞低発現グループと比較して有意に生存期間が短く、特に、腫瘍細胞と間質で共に CD73 が高発現していた患者の生存期間中央値（MST）は 59.9 か月と、その他の群と比較して著しく予後が悪かった（図 3）。

表 1 CD73発現別の術前chemoradiotherapy (CRT)後に手術を加療を行った直腸癌64症例の臨床・病理学的因子

Variable	Tumor cells (64)			p-value	Stroma (64)		p-value
	Low (38)	High (22)	Unknown (4)*		Low (27)	High (37)	
Age	63 (36-78)	59 (42-79)	66 (63-68)	0.13	61 (36-74)	62 (44-79)	0.80
Gender				0.77			0.56
M	29	16	3		19	29	
F	9	6	1		8	8	
Location				0.69			0.48
Rab	2	1			2	1	
Rb	36	21			25	36	
Histology				0.70			0.46
Differentiated	32	20			22	31	
Undifferentiated	6	2			2	6	
Lymphatic invasion				0.42			0.80
Absent	24	11			17	22	
Present	14	11			10	15	
Venous invasion				0.78			0.80
Absent	13	9			10	16	
Present	25	13			17	21	
Tumor stage				0.48			0.35
t0/t1	4	0	4		5	3	
t2	9	5			7	7	
t3	23	14			12	25	
t4	2	3			3	2	
N stage				0.59			0.79
n0	23	15			17	25	
n1 <	15	7			10	12	
Pathological response				0.29			0.63
grade 0/1	25	17			18	24	
grade 2	13	5	1		7	12	
grade 3	0	0	3		2	1	
Combined chemotherapy				0.31			0.20
Given	35	18	4		23	34	
Not given	3	4			4	3	
Adjuvant chemotherapy				0.13			0.99
Given	16	5			9	12	
Not given	22	17	4		18	25	

※腫瘍細胞におけるCD73の発現において、病理学的治療効果grade2の内1症例は遺残腫瘍細胞がほとんど残っていないため評価できず、grade3と同様に扱った。



(図 3)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hidenori Tsukui, Hisanaga Horie, Koji Koinuma, Hideyuki Ohzawa, Yasunaru Sakuma, Yoshinori Hosoya, Hironori Yamaguchi, Kotaro Yoshimura, Alan Kawarai Lefor, Naohiro Sata, Joji Kitayama.	4. 巻 20
2. 論文標題 CD73 blockade enhances the local and abscopal effects of radiotherapy in a murine rectal cancer model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 411
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-020-06893-3	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12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 堀江 久永, 鯉沼 広治, 井上 賢之, 田原 真紀子, 巷野 佳彦, 佐久間 康成, 細谷 好則, 味村 俊樹, 北山 丈二, 佐田 尚宏.
2. 発表標題 術前CRTと側方郭清による側方リンパ節転移の制御.
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津久井 秀則, 大澤 英之, 山口 博紀, 佐久間 康成, 細谷 好則, 堀江 久永, 藤井 博文, 佐田 尚宏, 北山 丈二.
2. 発表標題 放射線照射直腸癌におけるアデノシン及びアデノシン産生酵素CD73発現について Adenosine and adenosine producing 5'-Nucleotidase/CD73 in irradiated rectal cancer.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津久井 秀則, 齋藤 晶, 東條 峰之, 大澤 英之, 佐久間 康成, 細谷 好則, 堀江 久永, 佐田 尚宏, 北山 丈二.
2. 発表標題 大腸癌所属リンパ節内のTリンパ球におけるPD-1の発現について.
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidenori Tsukui., Hiedyuki Ohzawa., Hironori Yamaguchi., Sakuma. Yasunaru., Hiroshi Kawahira., Hisanaga Horie., Yoshinori Hosoya., Toshiki Mimura., Kotaro Yoshimura., Naohiro Sata., Joji Kitayama.
2. 発表標題 CD73 targeting therapy enhances the antitumor effect of radiotherapy in recral caner.
3. 学会等名 第18回自治医科大学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidenori Tsukui, Hisanaga Horie, Naohiro Sata, Kitayama. Joji.
2. 発表標題 CD73 targeting therapy enhances the antitumor effect of radiotherapy in rectal caner.
3. 学会等名 The 5th JMU Workshop for Graduate Students
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidenori Tsukui, Hideyuki Ohzawa, Hironori Yamaguchi, Yasunaru Sakuma, Yoshinori Hosoya, Hisanaga Horie, Hirofumi Fuji, Naohiro Sata and Joji Kitayama.
2. 発表標題 Expression of adenosine generating ecto-enzymes, CD39 and CD73 in tumor bearing mouse and irradiated cell line.
3. 学会等名 第17回自治医科大学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津久井秀則, 大澤英之, 山口博紀, 佐久間康成, 細谷好則, 堀江久永, 藤井博文, 佐田尚宏, 北山丈二.
2. 発表標題 担癌マウスリンパ節におけるアデノシン脱リン酸化酵素 (C D 39 , C D 73) 発現についての解析(Expression of adenosine generating ecto-enzymes, CD39 and CD73, in lymphocytes in tumor bearing mouse.)
3. 学会等名 第77回日本癌学会総会記事
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津久井秀則, 北山丈二, 森本光昭, 熊谷祐子, 佐田友藍, 清水徹一郎, 直井大志, 田原真紀子, 巷野佳彦, 森和亮, 伊藤誉, 井上賢之, 鯉沼広治, 佐久間康成, 細谷好則, 堀江久永, Alan Lefor, 佐田尚宏.
2. 発表標題 直腸癌術前化学放射線療法における治療前後末梢血好中球リンパ球による治療効果予測
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津久井秀則, 大澤英之, 山口博紀, 佐久間康成, 細谷好則, 堀江久永, 藤井 博文, 若月 優, 佐田尚宏, 北山丈二.
2. 発表標題 放射線化学療法(CRT)後の直腸癌組織におけるCD73の発現
3. 学会等名 第39回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津久井秀則, 大澤英之, 山口博紀, 佐久間康成, 細谷好則, 堀江久永, 藤井博文, 若月優, 佐田尚宏, 北山丈二.
2. 発表標題 放射線化学療法(CRT)後の直腸癌組織におけるCD73の発現
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidenori Tsukui, Rihito Kanamaru, Ai Sadatomo, Daishi Naoi, Tetsuichiro Shimizu, Makiko Tahara, Katsusuke Mori, Homare Ito, Mitsuaki Morimoto, Yoshihiko Kono, Yoshiyuki Inoue, Hiroyuki Maruyama, Koji Koinuma, Hisanaga Horie, Yasunaru Sakuma, Yoshinori Hosoya, Naohiro Sata, Joji Kitayama.
2. 発表標題 Local irradiation with systemic anti-PD1 antibody may effectively suppress the micrometastasis in distant organ through the induction of abscopal effects.
3. 学会等名 AACR 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本 光昭, 津久井 秀則, 熊谷 祐子, 佐田 友藍, 清水 徹一郎, 直井 大志, 田原 真紀子, 巷野 佳彦, 森 和亮, 伊藤 誉, 井上 賢之, 鯉沼 広治, 佐久間 康成, 細谷 好則, 北山 丈二, 堀江 久永, Lefor Alan, 佐田 尚宏.
2. 発表標題 当院における局所進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法の有用性と課題について
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
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	北山 丈二 (Kitayama Joji) (20251308)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	鯉沼 広治 (Koinuma Koji) (20382905)	自治医科大学・医学部・准教授 (32202)	
研究分担者	山口 博紀 (Yamaguchi Hironori) (20376445)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	井上 賢之 (Inoue Yoshiyuki) (80375279)	自治医科大学・医学部・講師 (32202)	