

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K15928

研究課題名（和文）進行肺癌を対象とした腫瘍免疫抑制回避と能動免疫を併用するがん免疫療法の臨床研究

研究課題名（英文）Clinical research on cancer immunotherapy combining the evasion of tumor immunosuppression and active immunity for advanced lung cancer

研究代表者

富田 雄介（Tomita, Yusuke）

熊本大学・病院・講師

研究者番号：90648619

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の効果は限定的であり新規治療戦略の開発が喫緊の課題である。本研究でICI（腫瘍免疫抑制解除）と能動免疫促進を併用する新たながん免疫療法の開発を目的とし研究を行なった。T細胞-抗原提示細胞間の免疫シナプス形成に重要なDrebrinを発現するT細胞が疲弊T細胞であることを見出し、腫瘍細胞巣内に浸潤したDrebrin陽性T細胞が多い患者は再発リスクが高く新たな治療効果予測因子となることを報告した。さらに、腸内細菌が能動免疫を促進する可能性に注目し研究を進め、整腸剤としてCBM588が投与されると腸内細菌叢の乱れが改善しICIの効果を改善することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、T細胞におけるdrebrin発現が新たな疲弊T細胞マーカーであることを見出したことにより腫瘍免疫学の発展に貢献する。また、肺がんの術後再発予測に貢献すると同時に周術期に用いられるようになった免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の新たな効果予測因子同定の一助となりうる成果である。また、腸内細菌叢を標的とした治療により能動免疫を活性化させる戦略とICIを組み合わせることにより、新たな併用療法の可能性を示した。本研究は、腸内細菌叢を標的とし進行肺がん治療の開発への論理的根拠を築き、ICI単独では恩恵が得られない患者やICIに薬剤耐性を示す患者への新たな治療法の開発に貢献する。

研究成果の概要（英文）：The effectiveness of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is limited, and the development of new therapeutic strategies is an urgent issue. In this study, we conducted research with the aim of developing a new cancer immunotherapy that combines ICI (tumor immune suppression release) and active immune promotion. We discovered that T cells expressing Drebrin, which is important for the formation of immune synapses between T cells and antigen-presenting cells, are exhausted T cells, and patients with an increased Drebrin-positive T cells infiltrated into tumor cell nests have a high risk of recurrence, suggesting a potential new predictive factor for cancer treatment efficacy. We also conducted research focusing on the possibility that intestinal bacteria promote active immunity, and found that when CBM588 was administered as an intestinal regulation agent, the dysbiosis of intestinal flora was improved and the response to ICI and survival in patients with lung cancer were improved.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：腫瘍免疫 腸内細菌叢 免疫チェックポイント阻害剤 肺がん T細胞 dysbiosis 免疫療法 腫瘍免疫

1. 研究開始当初の背景

がん患者の抗腫瘍免疫を活性化し、抗腫瘍効果を誘導する免疫チェックポイント阻害剤(ICI) (免疫抑制回避作用) は、がん治療に革命をもたらした。更なる効果を期待して、異なる作用機序を持つ薬剤との併用療法の開発や新規がん免疫療法の開発が試みられている。ICI による進行がん患者の根治が期待される一方で、ICI は高額であり、加速する高齢化社会に伴うがん人口増加に直面する本邦ではより効果のある治療法の開発と費用対効果、そして国産の治療開発に目を向ける必要がある。

申請者はこれまでに、Laser Microbeam Microdissection 法を用いた cDNA マイクロアレイ解析による網羅的がん遺伝子解析から、がん細胞に高発現する一方で免疫学的に隔離された精巣にのみ発現する新規がん精巣抗原を同定し、肺がん細胞に特異的な T 細胞を活性化させるがんペプチドワクチン療法(能動免疫)の開発を行ってきた。同定した新規がん精巣抗原は肺がん細胞の生存・増殖に必須の蛋白であり、そのため免疫逃避(宿主の抗腫瘍免疫から逃れるメカニズム)の影響を受けにくいとされるユニークな抗原である。さらに、進行がん患者にこれらの抗原ペプチドワクチンを投与した際には、がん精巣抗原特異的 T 細胞が体内で誘導され、その抗原特異的 T 細胞の誘導が、長期間の患者生存と関連することを報告した。これらの研究から、新規がん精巣抗原「LY6K (lymphocyte antigen 6 complex locus K), KIF20A (kinesin family member 20A, CDCA1 (cell division cycle associated 1)) に特異的な T 細胞の活性化が、抗腫瘍効果に重要な役割を果たしていることを強く示唆する。本研究では、ICI (腫瘍免疫抑制の解除) と能動免疫促進 (T 細胞を主とする抗腫瘍免疫応答促進) を併用することによる新たながん免疫療法の開発を目的とし研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究は、能動免疫を促進する治療法と免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) との併用療法を確立するための論理的根拠を築き、治療応用へと展開することを目的とする。宿主の免疫システムに ICI が及ぼす影響を解析し、抗腫瘍免疫応答と臨床効果の関連解析を行う。本研究成果により、ICI 単独では効果が得られない肺がん患者に対する新たながん治療法の開発へ発展することが期待される。

3. 研究の方法

(1) 肺がん診断時の肺癌組織検体もしくは肺がん手術検体を用いて多重蛍光免疫染色を行い、自動画像解析ソフト Strata Quest (Tissue Genetics) を使用し腫瘍浸潤免疫細胞 (CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、制御性 T 細胞 : Treg、B 細胞) の定量解析を行い腫瘍組織内に浸潤する免疫細胞の腫瘍実質、腫瘍間質内の局在を定量評価した。PD-L1 発現レベルも同時に定量解析した。得られた結果を術後再発までの期間との関連を評価し、腫瘍免疫微小環境と治療効果 (術後再発までの期間、全生存期間) との関連解析を行なった。

(2) SARS-CoV-2 の全アミノ酸配列は GenBank:MN908947.3 (MN908947.3) を用いた。HLA への抗原結合予測は IEDB; T-cell epitope prediction tool (Prediction Method Version 2.23, <http://tools.iedb.org/main/tcell/>) を用いた。COVID-19 による死亡者数、罹患数は WHO のデータベースを用いた。代表的な 19 カ国の HLA アリル頻度は Allele Frequency Net Database (<http://www.allelefrequency.net>) を利用し解析を行なった。SARS-CoV-2 とウシ型結核菌 (BCG: Tokyo 172, taxid:561275) とのアミノ酸配列の類似性解析は BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) を用いて解析した。

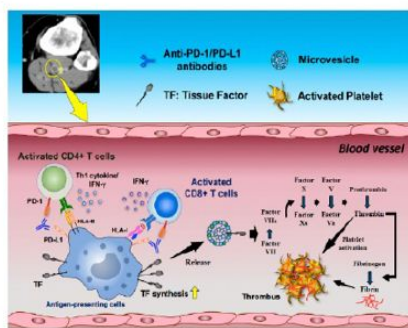
(3) *Clostridium butyricum* (CBM588) の投与歴と ICI の効果 (奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) との関連解析を行うため、ICI 単剤が主に投与された進行肺癌集団 118 症例および 106 例の化学免疫療法が行われた症例の臨床データを収集し、後ろ向き解析を行なった。腸内細菌叢を乱す薬剤であるプロトンポンプ阻害剤 (PPI) と抗菌薬に関する情報も収集し解析を行なった。

(4) 進行肺がん患者から便検体 80 検体を回収し、DNA を抽出し、次世代シーケンサー (Illumina, MiSeq) を用いて構成細菌類の 16S rRNA 解析を行なった。解析ソフト (Qiime) を用い、菌種の特異性や菌種組成を解析した。併せて α 及び β 多様解析を行い、CBM588 による腸内細菌叢の変化を解析した。得られたデータを用いて CBM588 投与歴、および PPI と抗菌薬投与歴との関連解析を行なった。

4. 研究成果

(1) 多重蛍光免疫染色を用いた腫瘍免疫微小環境定量化解析： 肺癌組織検体の多重蛍光免疫染色と腫瘍免疫微小環境定量化解析を行い、免疫活性化に伴って組織因子 (Tissue factor) が放出され、凝固線溶系免疫関連有害事象と生存期間と関連すること (図 1, *J Clin Med.* 2019;8(6):762.)、重症筋無力症関連自己抗体 (抗 AChR 抗体) が陽性であっても免疫学的に hot な腫瘍微小環境であれば irAE を誘発せずに効果を示すこと (*Cancers (Basel).* 2019 Jan 24;11(2):140.)、転移臓器によって腫瘍免疫微小環境が大きく変化すること (図 2, *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9705, *Thoracic Cancer.* 2021;12(3):397-401..) を見出した。

図1 A



B

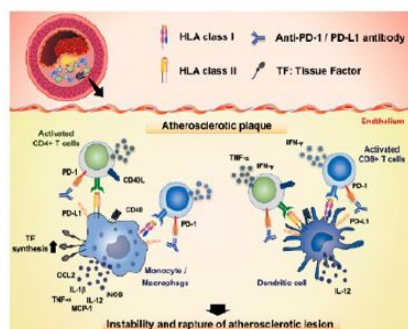
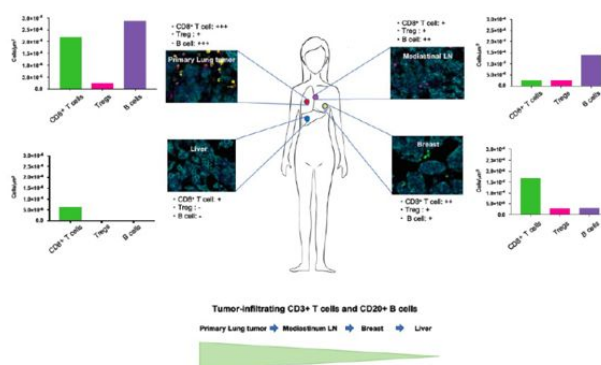
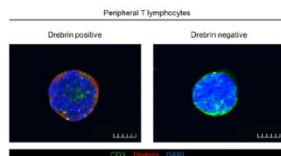


図2



(2) 肺癌における Drebrin (ドレブリン) 陽性腫瘍浸潤疲弊 T 細胞の臨床的意義と分子特性の解明： 多重蛍光免疫染色を用いた腫瘍免疫微小環境定量化解析から、腫瘍浸潤 Drebrin 陽性 T 細胞が多い患者とドレブリン陰性 T 細胞が肺癌組織内に存在することを偶然同定した (*Int J Mol Sci.* 2022 Nov 8;23(22):13723.)。T 細胞における Drebrin 発現が T 細胞が抗原を認識する際の免疫シナプスと関連し発現することから、抗腫瘍免疫応答と関係すると仮説を立て解析を行なった。腫瘍浸潤 Drebrin 陽性 T 細胞の腫瘍間質および腫瘍実質内での空間的局在を定量化解析した。得られたデータを用いて術後生存期間、術後無増悪生存期間の関係解析を行なった (図 3)。結果、腫瘍実質内への Drebrin 陽性 T 細胞浸潤が少ないことが良好な術後再発までの期間の延長と良好な生存期間と関連していることを見出した (図 4)。また、in vitro 解析により、Drebrin は T 細胞が疲弊するに依り発現が上昇することを同定し、公表されている肺癌組織及び末梢血のシングルセル RNA シークエンス解析結果を用いて解析することで、肺癌患者組織において Drebrin は疲弊 T 細胞で発現することを同定した。Drebrin は新たな疲弊 T 細胞マーカーである可能性を示し、かつ術前・術後に使用されるようになった免疫チェックポイント阻害剤の効果予測に応用できる可能性も示唆される。

図3 A



B

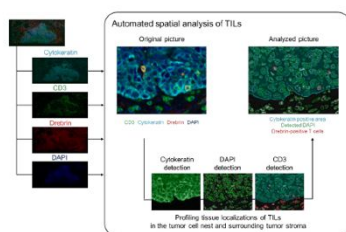
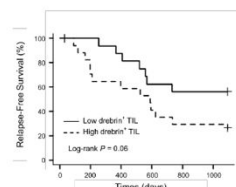
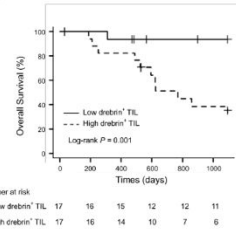


図4 A



B

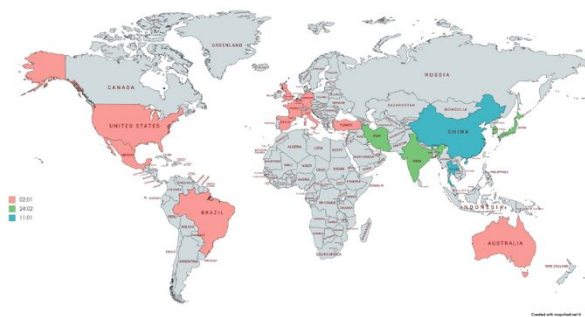


(3) COVID-19 蔓延下における腫瘍免疫学を応用した研究成果： 腫瘍免疫学に関する知識・技術を応用し、SARS-CoV2 と免疫システムに関する解析を行った。BCG ワクチンに含まれるウシ型弱毒結核菌が SARS-CoV2 ウイルスのアミノ酸配列と類似した配列をもち、HLA に結合し、T 細胞の交差反応を誘導しうることを報告した。BCG ワクチン接種により T 細胞交差反応により COVID-19 が抑制されるメカニズムの一つとなりうることを示した (*Vaccine.* 2020 Sep 22;38(41):6352-6356.)。また、世界各国における COVID-19 患者罹患数と死亡者数が国別で異なる

ること、それぞれの国で最も頻度の高い HLA 遺伝子型が異なることに注目し、公的に利用可能なデータベースを用いて解析を行い成果を報告した (*Immun Inflamm Dis. 2020 Dec;8(4):684-694.*)。

HLA 遺伝子型の中で、SARS-CoV2 ウイルス由来抗原 (アミノ酸配列) を効率的に提示して T 細胞免疫応答を誘導できる遺伝子型と、効率が低い遺伝子型が存在することを同定した。また各国の COVID-19 患者罹患数と死亡者数と、SARS-CoV2 抗原を効率良く HLA に提示できるかどうかに関連していると仮説をたて、解析を行なった。その結果、SARS-CoV2 抗原を効率的に HLA に提示できる HLA 遺伝子型を多く持つ日本など国々は、COVID-19 患者罹患数と死亡者数が統計学的に少ないこと、また、SARS-CoV2 抗原を効率的に HLA に提示できない HLA 遺伝子型を多く持つ人口が多い、米国やヨーロッパの国々では COVID-19 患者罹患数と死亡者数が多いことを見出し報告した (図 5)。

図5



(4) 腸内細菌叢を標的とした新規がん治療の可能性

腸内細菌が腫瘍免疫活性化することにより能動免疫を促進する可能性に注目し、整腸剤として日本で投与されている芽胞形成菌 *Clostridium butyricum* (CBM588) の使用が ICI の効果に与える影響を解析した。その結果、ICI の投与に関連して CBM588 が投与されると OS が著しく改善することを見出した。さらにこの生存期間の延長効果は、腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) を誘導する薬剤である抗菌薬が ICI 開始時期に使用されている症例で特に効果が高いことを報告した (図 6) (*Cancer Immunol Res. 2020 Oct;8(10):1236-1242.*)。

次に、抗菌薬と同様に腸内細菌叢を乱す制酸剤 (PPI) が投与されている症例における CBM588 の効果を解析した。PPI が投与されている患者において、著しく ICI の効果が低下し、生存期間が低下することを報告した。また、抗菌薬と同様に PPI が使用されている症例において CBM588 が投与されると OS が著しく改善し生存期間が延長することを同定した。さらには dysbiosis を誘導する PPI と抗菌薬の 2 つの薬剤が使用されている患者においても CBM588 は著しく OS を改善することを見出した。この傾向は細胞障害性抗がん剤 + ICI (ChemoImmunotherapy) の治療を受ける患者においても同様の結果が得られた (*Cancers (Basel). 2023 Dec 21;16(1):47.*)。

図6

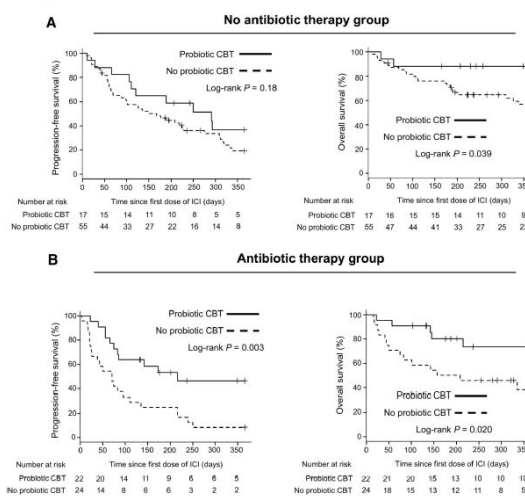
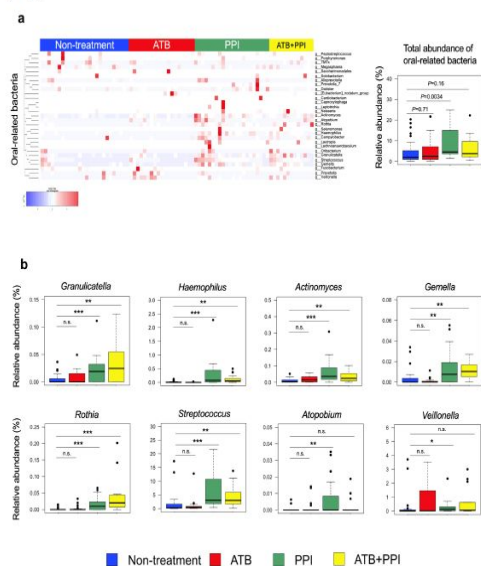


図7

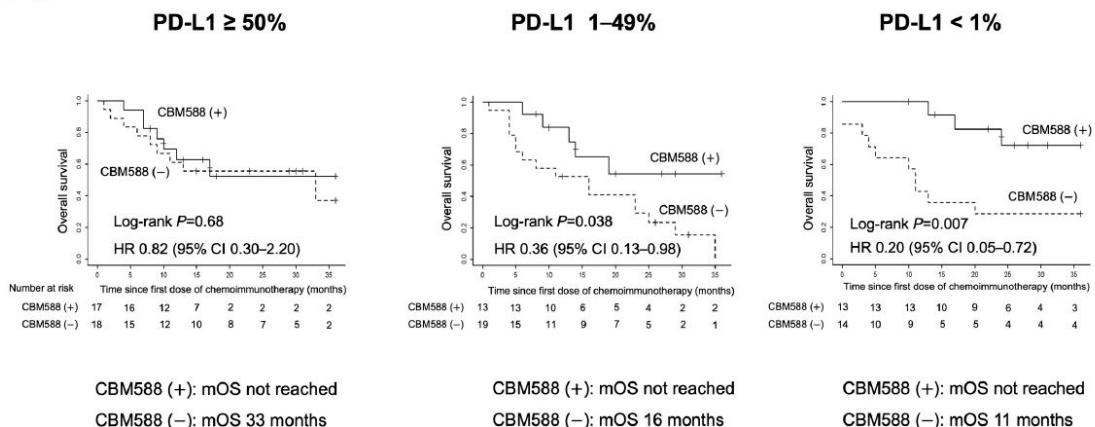


ICI の効果を増強し生存期間の延長が得られる可能性が示され、腸内細菌叢を標的とした新たな治療戦略の応用可能性が示唆された。また、PPI や抗菌薬など dysbiosis を誘導する薬剤がやむを得ず投与されているがん患者においても、腸内細菌叢を標的とした治療により ICI の効果を改善することができる可能性が示唆された。本研究成果は、腸内細菌叢を標的とした治療が新たながん治療となりうることを示唆する。今回の後方視的解析で得られた知見は、前向き臨床研究で再評価予定としている。

本邦で dysbiosis に由来する消化器症状に対して臨床下で使用されている CBM588 がどのような機序で ICI の効果を改善するのか、PPI により ICI の投与を受ける肺癌患者の生存期間が低下する機序を解明するため、肺癌患者から便を 80 検体採取し菌叢解析を行なった。その結果、日本人の肺癌患者において、PPI もしくは PPI と抗菌薬を使用することにより、口腔内常在菌が下部消化管で増加し腸内細菌叢が乱れ、ICI の良好な効果と関連する菌種が減少し、さらには発がんや ICI の効果低下と関連する菌種が増加することを見出した。さらに CBM588 が投与されている症例では、発がんや ICI の効果低下と関連する菌種が減少傾向にあることを同定した (図 7)。 *Oncoimmunology*. 2022 May 27;11(1):2081010.)。さらに興味深いことに ICI の効果が乏しい PD-L1 発現が見られない PD-L1 陰性腫瘍において、特に CBM588 が効果を発揮し ICI の効果を改善する可能性を示した (*Cancers (Basel)*. 2023 Dec 21;16(1):47.) (図 8)。

本研究により得られた成果により CBM588 により

図8



<引用文献>

Sato R., et al. *J Clin Med*. 2019;8(6):762.
 Saruwatari K., et al. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 24;11(2):140.
 Tashiro T., et al. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9705.
 Sakata S., et al. *Thorac Cancer*. 2021;12(3):397-401.
 Imamura K. and Tomita Y., et al. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 8;23(22):13723
 Tomita Y., et al. *Vaccine*. 2020 Sep 22;38(41):6352-6356.
 Tomita Y., et al. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Dec;8(4):684-694.
 Ikeda T and Tomita Y. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Nov 15;206(10):1299.
 Tomita Y., et al. *Cancer Immunol Res*. 2020 Oct;8(10):1236-1242.
 Tomita Y., et al. *Oncoimmunology*. 2022 May 27;11(1):2081010.
 Tomita Y., et al. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 21;16(1):47.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Imamura Kosuke, Tomita Yusuke, Sato Ryo, Ikeda Tokunori, Iyama Shinji, Jodai Takayuki, Takahashi Misako, Takaki Akira, Akaike Kimitaka, Hamada Shohei, Sakata Shinya, Saruwatari Koichi, Saeki Sho, Ikeda Koei, Suzuki Makoto, Sakagami Takuro	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical Implications and Molecular Characterization of Drebrin-Positive, Tumor-Infiltrating Exhausted T Cells in Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13723 ~ 13723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232213723	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 該当する

1. 著者名 Tomita Yusuke, Goto Yoshihiko, Sakata Shinya, Imamura Kosuke, Minemura Ayaka, Oka Kentaro, Hayashi Atsushi, Jodai Takayuki, Akaike Kimitaka, Anai Moriyasu, Hamada Shohei, Iyama Shinji, Saruwatari Koichi, Saeki Sho, Takahashi Motomichi, Ikeda Tokunori, Sakagami Takuro	4. 巻 11
2. 論文標題 Clostridium butyricum therapy restores the decreased efficacy of immune checkpoint blockade in lung cancer patients receiving proton pump inhibitor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 OncoImmunology	6. 最初と最後の頁 該当なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2022.2081010	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 Tomita Yusuke, Ikeda Tokunori, Sato Ryo, Sakagami Takuro	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID 19: An in silico analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity, Inflammation and Disease	6. 最初と最後の頁 684 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.358	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 該当する

1. 著者名 Tomita Yusuke, Sato Ryo, Ikeda Tokunori, Sakagami Takuro	4. 巻 38
2. 論文標題 BCG vaccine may generate cross-reactive T cells against SARS-CoV-2: In silico analyses and a hypothesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 6352 ~ 6356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2020.08.045	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 該当する

1. 著者名 Tomita Yusuke, Ikeda Tokunori, Sakata Shinya, Saruwatari Koichi, Sato Ryo, Iyama Shinji, Jodai Takayuki, Akaike Kimitaka, Ishizuka Shiho, Saeki Sho, Sakagami Takuro	4. 巻 8
2. 論文標題 Association of Probiotic Clostridium butyricum Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 1236 ~ 1242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-20-0051	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 該当する

1. 著者名 Tomita Yusuke, Oronsky Bryan, Abrouk Nacer, Cabrales Pedro, Reid Tony R., Lee Min-Jung, Yuno Akira, Baker Jonathan, Lee Sunmin, Trepel Jane B.	4. 巻 10
2. 論文標題 In small cell lung cancer patients treated with RRx-001, a downregulator of CD47, decreased expression of PD-L1 on circulating tumor cells significantly correlates with clinical benefit	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 274 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr-20-359	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 該当する

1. 著者名 Tashiro Takahiro, Imamura Kosuke, Tomita Yusuke, Tamanoi Daisuke, Takaki Akira, Sugahara Kazuaki, Sato Ryo, Saruwatari Koichi, Sakata Shinya, Inaba Megumi, Ushijima Sunao, Hirata Naomi, Sakagami Takuro	4. 巻 21
2. 論文標題 Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments between Primary and Metastatic Tumors in a Patient with ALK Rearrangement-Positive Large Cell Neuroendocrine Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9705 ~ 9705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21249705	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 該当する

1. 著者名 Sakata Shinya, Imamura Kosuke, Tajima Yuka, Masuda Yuiko, Sato Ryo, Yoshida Chieko, Okamoto Shinichiro, Saeki Sho, Tomita Yusuke, Sakagami Takuro	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterogeneous tumor immune microenvironments between primary and metastatic carcinoid tumors differentially respond to anti PD L1 antibody therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 397 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13772	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 該当する

1. 著者名 Saruwatari Koichi, Sato Ryo, Nakane Shunya, Sakata Shinya, Takamatsu Koutaro, Jodai Takayuki, Mito Remi, Horio Yuko, Saeki Sho, Tomita Yusuke, Sakagami Takuro	4. 巻 11
2. 論文標題 The Risks and Benefits of Immune Checkpoint Blockade in Anti-AChR Antibody-Seropositive Non-Small Cell Lung Cancer Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 140 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11020140	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 Sato Ryo, Imamura Kosuke, Sakata Shinya, Ikeda Tokunori, Horio Yuko, Iyama Shinji, Akaike Kimitaka, Hamada Shohei, Jodai Takayuki, Nakashima Kei, Ishizuka Shiho, Sato Nahoko, Saruwatari Koichi, Saeki Sho, Tomita Yusuke, Sakagami Takuro	4. 巻 8
2. 論文標題 Disorder of Coagulation-Fibrinolysis System: An Emerging Toxicity of Anti-PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 762 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8060762	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 Yuko Horio Koutaro Takamatsu Daisuke Tamanoi Ryo Sato Koichi Saruwatari Tokunori Ikeda Shunya Nakane Makoto Nakajima Sho Saeki Hidenori Ichiyasu Kazuhiko Fujii Yusuke Tomita	4. 巻 48
2. 論文標題 Trousseau's syndrome triggered by an immune checkpoint blockade in a non-small cell lung cancer patient.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1764-1767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201847645.	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 Tomita Yusuke, Sakata Shinya, Imamura Kosuke, Iyama Shinji, Jodai Takayuki, Saruwatari Koichi, Hamada Shohei, Akaike Kimitaka, Anai Moriyasu, Fukusima Kazuaki, Takaki Akira, Tsukamoto Hirotake, Goto Yoshihiko, Motozono Chihiro, Sugata Kenji, Satou Yorifumi, Ueno Takamasa, Ikeda Tokunori, Sakagami Takuro	4. 巻 16
2. 論文標題 Association of Clostridium butyricum Therapy Using the Live Bacterial Product CBM588 with the Survival of Patients with Lung Cancer Receiving Chemoimmunotherapy Combinations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 47 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers16010047	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 Ikeda Tokunori, Tomita Yusuke	4. 巻 206
2. 論文標題 Statistical Concern Regarding the Relationship of Change in Mucus Plug Score with Airflow Over Time	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1299 ~ 1299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.202207-1273LE	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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 今村光佑、富田雄介、池田徳典、猪山慎治、坂田晋也、猿渡功一、佐伯祥、池田公英、鈴木実、坂上拓郎
2. 発表標題 腫瘍浸潤drebrin陽性Tリンパ球と肺癌術後再発と生命予後に関する検討
3. 学会等名 第87回日本呼吸器学会日本結核非結核性抗酸菌症学会日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会九州支部秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosuke Imamura, Yusuke Tomita, Ryo Sato, et al.
2. 発表標題 Drebrin-positive tumor infiltrating lymphocytes as a prognostic biomarker for lung squamous cell carcinoma
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今村光佑、富田雄介、池田徳典, et al.
2. 発表標題 肺癌におけるドレブリン陽性腫瘍浸潤疲弊T細胞の臨床的意義と分子特性
3. 学会等名 第87回日本呼吸器学会日本結核非結核性抗酸菌症学会日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会九州支部春季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kosuke Imamura, Yusuke Tomita, Ryo Sato, et al.
2. 発表標題 Clinical Implications and Molecular Characterization of Drebrin-positive Tumor-infiltrating Exhausted T Cells in Lung Cancer
3. 学会等名 American Thoracic Society 2023 International Conference
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 CD4 - CD8 - T細胞を増殖および/または活性化させるための組成物	発明者 富田雄介、本園千尋、坂上拓郎、高橋志達、岡健太郎、林	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、08362W001	出願年 2024年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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

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		
米国	NHLBI, NIH		