

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19441

研究課題名（和文）T細胞の抗原認識様式のパラダイムシフト樹立を目指した研究およびその展開

研究課題名（英文）Paradigm shift in antigen recognition of T cells

研究代表者

岸 裕幸（Kishi, Hiroyuki）

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：60186210

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：ウイルス感染細胞や、病原性微生物を貪食したマクロファージなどは、ウイルスや細菌のタンパク質を細胞内でペプチドに分解し、細胞の主要組織適合抗原（MHC）分子に結合した形で細胞表面に提示する。T細胞は、T細胞受容体（TCR）を用いて、標的細胞上のMHC分子/ペプチド複合体を認識し、ウイルスや細菌を排除する。このようにTCRは異なる細胞表面上MHC分子/ペプチド複合体と相互作用する。本研究では、T細胞内で発現した抗原分子由来ペプチドがT細胞上のMHC分子に提示され、同じ細胞表面のTCRと相互作用し、そのT細胞が活性化することを示した。また、その応用法につき検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、T細胞は、TCRを用いて、標的細胞上のMHC分子/ペプチド複合体を認識することが知られていた（trans相互作用）。本研究により、T細胞上のTCRが自分自身のMHC分子/ペプチド複合体とcisの相互作用をすることで活性化しうることが示されたことで、今後、T細胞の活性化を考える際に、transの相互作用に加えてcisの相互作用の可能性も同時に考える必要がある。また、cisの相互作用を用いた抗原同定法や抗原特異的T細胞の同定法によりT細胞の解析がより進展すると期待される。

研究成果の概要（英文）：Macrophages that phagocytose pathogenic microorganisms, or virus-infected cells degrade bacterial or viral proteins into peptides and present them on the cell surface by binding them onto the major histocompatibility complex (MHC) molecules on the cells. T cells use the T cell receptors (TCR) to recognize MHC molecule/peptide complexes on the target cells and eliminate viruses and bacteria from the body. In this context, the TCR interacts with MHC molecule/peptide complexes on the surface of different cells. In this study, we showed that antigenic protein-derived peptides expressed in T cells is presented to the MHC molecules on the T cells, interacts with the same cell surface TCR (cis-interaction), and activates the T cells. Furthermore, the application of cis-interaction of TCR and MHC/peptide complexes was investigated.

研究分野：免疫学

キーワード：T細胞受容体 抗原認識 シス相互作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リンパ球はからだの中で、病原性微生物やがん細胞などを排除し、からだの恒常性を保つための重要な役割を担っている。ウイルス感染細胞や、病原性細菌を貪食したマクロファージなどは、ウイルスや細菌のタンパク質を細胞内でペプチドに分解し、細胞の主要組織適合抗原 (MHC) 分子に結合した形で細胞表面に提示する。T 細胞は、T 細胞受容体 (TCR) を用いて、標的細胞上の MHC 分子 / ペプチド複合体を認識し、ウイルスや細菌の侵入を感知する。

この標的細胞上の MHC 分子 / ペプチド複合体と、T 細胞上の TCR との相互作用を“*trans*の相互作用”と呼ぶ (図 1 左)。この相互作用は、免疫学の基本原理として周知されている。

我々は、これまでに、5 万から 25 万個のリンパ球の反応を単一細胞レベルで解析できるマイクロウェルアレイチップを開発してきた (図 2)。その中で、このチップを用いて抗原特異的抗体の分泌を単一細胞レベルで解析し、抗原特異的抗体を世界最速で取得できるシステムを確立した (Jin A, Kishi H, *Nat Med.* 2009)。我々は、このチップを用いて、抗原特異的 T 細胞の反応を単一細胞レベルで解析した時に、1 個の T 細胞が入っているマイクロウェルにペプチドを添加することで T 細胞が活性化され、サイトカインを分泌することを見出した (図 3)。

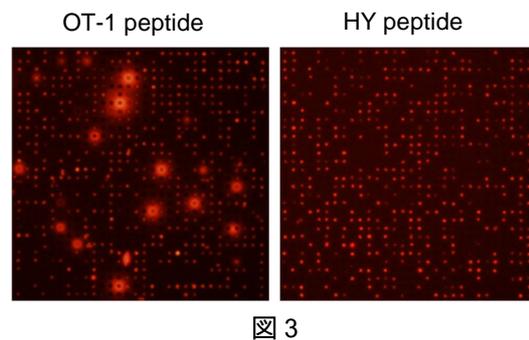
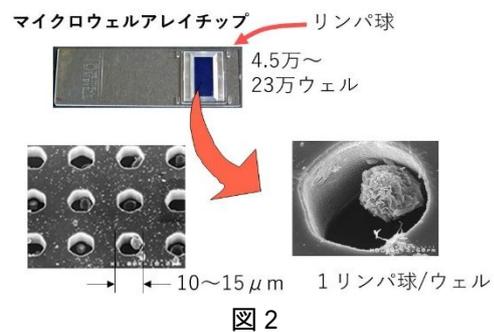
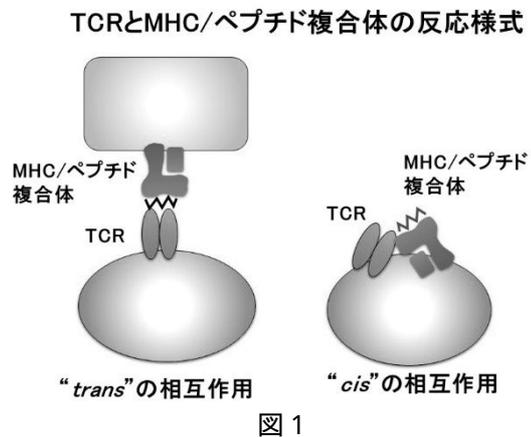
すなわち、ペプチドを添加することにより T 細胞上の MHC 分子にペプチドが提示され、1 個の T 細胞上で、MHC 分子 / ペプチド複合体と TCR が相互作用する“*cis*の相互作用”が働くことを発見した (図 1 右)。この相互作用は免疫学の常識を覆す新知見であり、免疫防御、免疫寛容の理解や免疫系を用いたがんやアレルギーの治療戦略にパラダイムシフトをおこすと考えられる。

2. 研究の目的

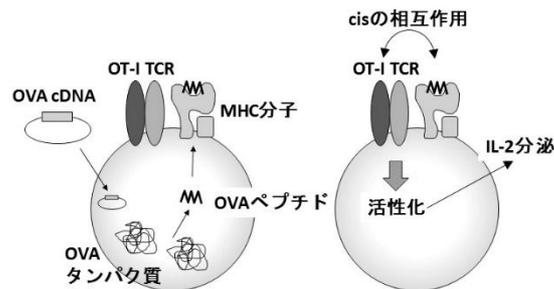
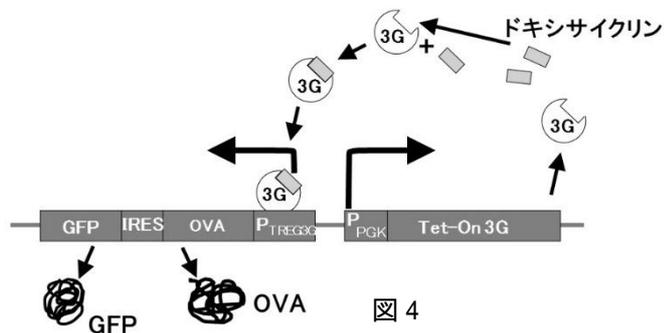
上記実験は、細胞外から人為的にペプチドを添加した系であり、この“*cis*の相互作用”が実際の免疫系で働くことを示すためには、T 細胞内で発現した自己抗原タンパク質に対して TCR と MHC 分子 / ペプチド複合体との“*cis*の相互作用”が起こることを示す必要がある。本研究では、T 細胞内で発現した自己抗原タンパク質に対して TCR と MHC 分子 / ペプチド複合体との“*cis*の相互作用”が起こることを実証し、“*cis*の相互作用”を応用した次世代 TCR 抗原同定法を開発すること、“*cis*の相互作用”を用いて機能的 TCR を取得することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 内在性に発現する自己抗原タンパク質に対する反応の解析



T 細胞内の自己抗原タンパク質に対して TCR と MHC 分子 / ペプチド複合体との“cis の相互作用”が起こることを *in vitro* で実証するために、モデルシステムとして、卵白アルブミン (OVA) 由来ペプチドを認識する OT-I TCR トランスジェニックマウスの T 細胞 (OT-I T 細胞) を用いた。すなわち、マイクロウェルアレイチップ上に 1 個 1 個分離した状態で配置した OT-I T 細胞に、OVA タンパク質を発現させる。そのために、Clontech 社の Retro-X Tet-One Inducible Expression System を使い、ドキシサイクリンの存在下でのみ OVA と GFP の発現が誘導される遺伝子を作製した (図 4)。発現した OVA タンパク質が分解され、MHC 分子上に提示され、T 細胞を活性化するかを検証した (図 5)。



内在性抗原に対して、TCRとMHC/ペプチド複合体のcisの相互作用が起こるか？ (左) OT-I T細胞にレトロウイルスを用いてOVA cDNAを導入するとOVAタンパク質が細胞質に産生される。それが分解されペプチドが産生されると、MHC分子上に提示される。(右) TCRとMHC/ペプチド複合体のcisの相互作用が起ると、OT-I TCRを介してT細胞が活性化され、IL-2が分泌される。

図 5

(2) “cisの相互作用”を用いた TCR の抗原同定システムの開発

図 6 のように、試験 TCR と MHC 分子を同時に発現したレポーター細胞に、発現型 cDNA ライブラリーを導入し、レポーター細胞の活性化を指標に目的 cDNA を濃縮・同定するシステムの開発を試みた。モデルシステムとして、OT-I TCR を用いた。OVA cDNA を導入したベクターをコントロールのベクターに希釈し、cis の相互作用の系を使い、OVA cDNA が濃縮されるかを検証した。

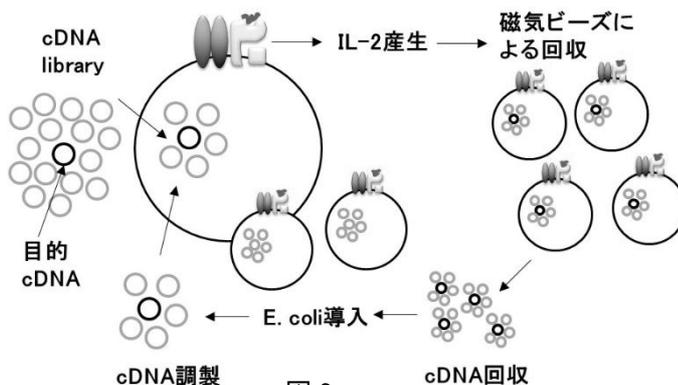


図 6

(3) “cisの相互作用”を用いた

抗原特異的 T 細胞の同定、TCR の取得システムの開発

マイクロウェルアレイチップを用いて、腫瘍抗原である X に反応性の TCR が取得できるか検証した。健康人ボランティア末梢血リンパ球を X ペプチドで刺激し、増殖させ、チップに播種した。チップ上にて X ペプチドで刺激し、IFN- γ を分泌する細胞を検出した。検出した細胞をマイクロキャピラリーにて回収し、RT-PCR により TCR cDNA を増幅し、発現ベクターに組み込んだ。TCR 発現ベクターをヒト末梢血リンパ球に遺伝子導入し、X 抗原に反応するかを検証した。

4 . 研究成果

(1) 内在性に発現する自己抗原タンパク質に対する反応の解析

上記のように、OT-IT 細胞に内在性に抗原である OVA タンパク質を発現させた。シスの反応を見るために、マイクロウェルアレイチップに細胞を播種し、他の細胞と相互作用しない状態で OVA タンパク質を発現させた。発現 10 時間後に細胞を回収し、GFP および CD107a の発現をフローサイトメトリーにより解析した(図 7)。チップを使わずに培養した場合 (bulk) 細胞同士の trans の相互作用が起こる。この場合、GFP を発現し OVA を発現した T 細胞は活性化され CD107a を発現しているが、GFP を発現しておらず、OVA が発現していない細胞も

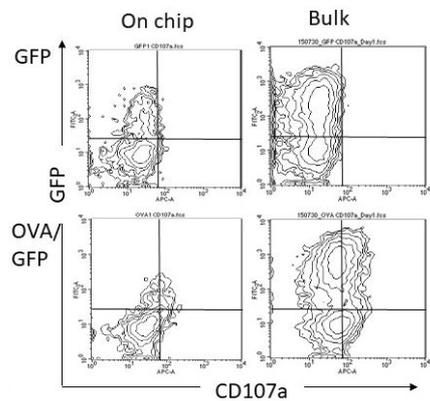


図 7

CD107a を発現していた。この結果は、細胞同士の trans の相互作用により、OVA を発現していない細胞も OVA を発現した T 細胞の MHC 分子上に提示された抗原を認識し、活性化されたものと解釈される。それに対して、チップ上で培養した場合、GFP を発現した T 細胞のみ CD107a を発現していた。この結果は、内在性の OVA タンパク質が発現した T 細胞が cis の相互作用により活性化されたことを示している。

(2) “cis の相互作用” を用いた TCR の抗原同定システムの開発

上記のように、OVA cDNA をコードするレトロウイルススペクターを 10000 個に 1 個の割合になるように、コントロールレトロウイルススペクターに希釈したものを OT-ITCR を発現させた T 細胞株に遺伝子導入し、IL-2 を分泌した細胞をソーティングした。同様にさらに 2 回ソーティングすることで、IL-2 分泌細胞の割合が増加した(図 8)

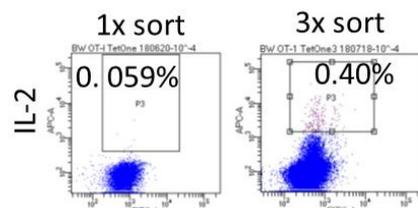


図 8

この結果は、cis の相互作用のシステムを使って、セルソーターによる抗原導入 T 細胞の濃縮が可能であることを示している。RT-PCR にて OVA cDNA が濃縮されていることを確認した。現在、NGS を使い、OVA cDNA が濃縮されていることを確認しようとしている。

(3) “cis の相互作用” を用いた抗原特異的 T 細胞の同定、TCR の取得システムの開発

上記のようにマイクロウェルアレイチップを用い、末梢血 T 細胞を腫瘍抗原 X ペプチドで刺激し、IFN- γ を分泌した細胞をチップより回収した。TCR cDNA を RT-PCR により増幅・回収し、末梢血 T 細胞に発現させた。当該 T 細胞を抗原 X ペプチドで刺激すると、IFN- γ の分泌が観察され、図 9 に示すように抗原 X 特異的に細胞傷害活性を示した。この結果は、cis の相互作用を用いて、抗原特異的 T 細胞を同定し、抗原特異的 TCR を取得できることを示している。

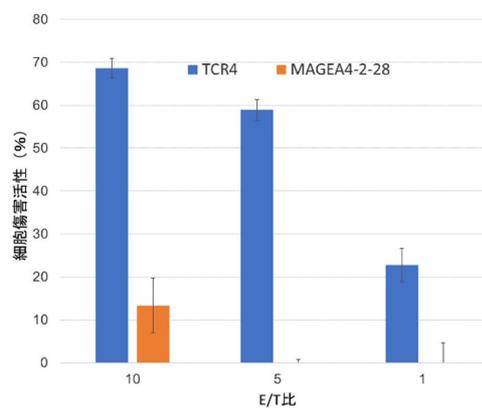


図 9

(4) まとめ

これまで、細胞外から人為的にペプチドを添加した系で TCR と MHC/ペプチド複合体との “cis の相互作用” が起こることを示してきたが、本研究では、T 細胞内で発現した自己抗原タン

パク質に対して“*cis*の相互作用”が起こることを示すことを目的とした。本研究では、T細胞内で発現したOVAタンパク質に対してTCRとMHC分子/ペプチド複合体との“*cis*の相互作用”が起こることが実証できた。“*cis*の相互作用”を応用して、TCR抗原同定を行うプロトコルを提案し、それが動く可能性を示すことができた。また、“*cis*の相互作用”を用いてがん抗原特異的TCRを末梢血リンパ球の中から取得することができた。実際に“*cis*の相互作用”がヒトや動物の体内で意味のある反応として起こっているかについては、さらなる解析、工夫が必要であるが、それに至るための道筋はつけることができたと考える。また、“*cis*の相互作用”の応用は今後、様々な分野で応用可能であると期待され、実質的な応用の開発を続けていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sukegawa Kenta, Shitaoka Kiyomi, Hamana Hiroshi, Kobayashi Eiji, Miyahara Yoshihiro, Fujii Keisuke, Tsuda Kei, Saeki Shiori, Nagata Takuya, Ozawa Tatsuhiko, Saito Shigeru, Fujii Tsutomu, Muraguchi Atsushi, Shiku Hiroshi, Kishi Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between T cell receptor clonotype and PD-1 expression of tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/eji.201948399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita Keiko, Tsuda Sayaka, Kobayashi Eiji, Hamana Hiroshi, Tsuda Kei, Shima Tomoko, Nakashima Akitoshi, Ushijima Akemi, Kishi Hiroyuki, Saito Shigeru	4. 巻 11
2. 論文標題 Analysis of TCR Repertoire and PD-1 Expression in Decidual and Peripheral CD8+ T Cells Reveals Distinct Immune Mechanisms in Miscarriage and Preeclampsia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.01082	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 Lyu Fulian, Ozawa Tatsuhiko, Hamana Hiroshi, Kobayashi Eiji, Muraguchi Atsushi, Kishi Hiroyuki	4. 巻 49
2. 論文標題 A novel and simple method to produce large amounts of recombinant soluble peptide/major histocompatibility complex monomers for analysis of antigen-specific human T cell receptors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New Biotechnology	6. 最初と最後の頁 169 ~ 177
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nbt.2018.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iizumi Susumu, Ohtake Junya, Murakami Naoko, Kouro Taku, Kawahara Mamoru, Isoda Fumiko, Hamana Hiroshi, Kishi Hiroyuki, Nakamura Norihiro, Sasada Tetsuro	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Novel HLA Class II-Restricted Neoantigens Derived from Driver Mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 E266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11020266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hu Z, Anandappa AJ, Sun J, Kim J, Leet DE, Bozym DJ, Chen C, Williams L, Shukla SA, Zhang W, Tabbaa D, Steelman S, Olive O, Livak KJ, Kishi H, Muraguchi A, Guleria I, Stevens J, Lane WJ, Burkhardt UE, Fritsch EF, Neuberger D, Ott PA, Keskin DB, Hacohen N, Wu CJ	4. 巻 132
2. 論文標題 A cloning and expression system to probe T-cell receptor specificity and assess functional avidity to neoantigens	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1911 ~ 1921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-04-843763	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuda Sayaka, Zhang Xiaoxin, Hamana Hiroshi, Shima Tomoko, Ushijima Akemi, Tsuda Kei, Muraguchi Atsushi, Kishi Hiroyuki, Saito Shigeru	4. 巻 9
2. 論文標題 Clonally Expanded Decidual Effector Regulatory T Cells Increase in Late Gestation of Normal Pregnancy, but Not in Preeclampsia, in Humans	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.01934	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 Miyao Kotaro, Terakura Seitaro, Okuno Shingo, Julamanee Jakrawadee, Watanabe Keisuke, Hamana Hiroshi, Kishi Hiroyuki, Sakemura Reona, Koyama Daisuke, Goto Tatsunori, Nishida Tetsuya, Murata Makoto, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Introduction of Genetically Modified CD3 Improves Proliferation and Persistence of Antigen-Specific CTLs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 733 ~ 744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-17-0538	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shitaoka Kiyomi, Hamana Hiroshi, Kishi Hiroyuki, Hayakawa Yoshihiro, Kobayashi Eiji, Sukeyama Kenta, Piao Xiuhong, Lyu Fulian, Nagata Takuya, Sugiyama Daisuke, Nishikawa Hiroyoshi, Tanemura Atsushi, Katayama Ichiro, Murahashi Mutsunori, Takamatsu Yasushi, Tani Kenzaburo, Ozawa Tatsuhiko, Muraguchi Atsushi	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of Tumoricidal TCRs from Tumor-Infiltrating Lymphocytes by Single-Cell Analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 378 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-17-0489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Kobayashi E, Ozawa T, Hamana H, Shitaoka K, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 A novel TCR cloning system of peptide-specific T cells using immunospot array assay on a chip(T-ISAAC) technology.
3. 学会等名 International Conference on Lymphocyte Engineering 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kishi H.
2. 発表標題 TCR repertoire analysis of PD-1- or PD-1+ tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and breast cancer: TCR property affects their phenotype.
3. 学会等名 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hosokawa K, Kobayashi E, Akatsuka Y, Espinoza L, Nakagawa N, Tanabe M, Tsuji N, Yoroidaka T, Mizumaki H, Mai A.T.N., Katagiri T, Shitaoka K, Hamana H, Kishi H, Nakao S.
2. 発表標題 Identification of T-cell receptors specific to antigens presented by HLA-B4002 and B5401 in acquired aplastic anemia.
3. 学会等名 61st Annual Meetings of American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜名 洋, 下岡 清美, 祐川 健太, 佐伯しおり, 長田任一哉, 小林 栄治, 小澤 龍彦, 藤井 努, 村口 篤, 岸 裕幸.
2. 発表標題 患者HLA遺伝子導入乳がん細胞株を用いた乳がん患者TIL中の腫瘍反応性TCRの探索.
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 祐川 健太, 佐伯しおり, 下岡 清美, 浜名 洋, 宮原 慶裕, 小林 栄治, 長田任一哉, 小澤 龍彦, 藤井 努, 珠玖 洋, 村口 篤, 岸 裕幸.
2. 発表標題 腫瘍浸潤CD8+ T細胞におけるPD-1の発現はTCRレパトアに規定される.
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津田 桂, 浜名 洋, 中島 彰俊, 森田 恵子, 津田さやか, 島 友子, 下岡 清美, 小林 栄治, 小澤 龍彦, 村口 篤, 岸 裕幸.
2. 発表標題 Clonally expanded populations of cytotoxic T cell in TILs and peripheral blood in endometrial cancer patients.
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸 裕幸, 祐川 健太, 下岡 清美, 浜名 洋, 小林 栄治, 津田 桂, 長田任一哉, 佐伯しおり, 小澤 龍彦, 齋藤 滋, 藤井 努, 村口 篤.
2. 発表標題 腫瘍浸潤CD8+ T細胞のTCRとPD-1の発現との関連: 大腸癌における考察.
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 宮原 慶裕, 問山 裕二, 北嶋 貴仁, 浜名 洋, 楠 正人, 井上 正宏, 岸 裕幸, 珠玖 洋.
2. 発表標題 腫瘍反応性TIL由来TCRおよびその認識抗原を用いた個別化がん免疫療法の展望.
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 Hosokawa K, Kobayashi E, Akatsuka Y, Espinoza L, Nakagawa N, Tanabe M, Tsuji N, Yoroidaka T, Mizukami H, Mai A. T. N, Katagiri T, Shitaoka K, Hamana H, Kishi H, Nakao S.
2. 発表標題 Identification of T cell receptors specific to antigens presented by HLA-B4002 in aplastic anemia.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hamana H, Shitaoka K, Sukegawa K, Saeki S, Nagata T, Kobayashi E, Ozawa T, Fujii T, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 Screening of tumor-reactive TCRs from TILs of breast cancer patients using a patients' HLA-transduced breast cancer cell line.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morita K, Kobayashi E, Tsuda S, Shitaoka K, Ozawa T, Hamana H, Saito S, Kishi H.
2. 発表標題 Common TCR-beta repertoire was found in both decidual and peripheral CD8+ T cells in normal term pregnancy.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kobayashi E, Ozawa T, Hamana H, Shitaoka K, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 Cloning of tumor antigen-specific TCRs using immunospot array assay on a chip (T-ISAAC) technology.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shitaoka K, Hamana H, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 A new epitope is identified derived from envelope protein of an endogenous murine leukemia virus.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuda K, Hamana H, Nakashima A, Tsuda S, Shima T, Shitaoka K, Kobayashi E, Ozawa T, Kishi H.
2. 発表標題 TCR repertoire analysis of cytotoxic T cells in tumor-infiltrated lymphocytes and peripheral blood lymphocytes in endometrial cancers.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuda S, Kishi H, Xiaoxin Z, Shima T, Hamana H, Tsuda K, Ushijima A, Muraguchi A, Saito S.
2. 発表標題 Clonally expanded decidual effector Treg cells increase in late gestation of normal pregnancy, but not in preeclampsia in human.
3. 学会等名 The 38th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Immunology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuda K, Kishi H, Nakashima A, Hamana H, Ushijima A, Tsuda S, Shima T, Shitaoka K, Kobayashi E, Ozawa T, Yoshino O, Saito S.
2. 発表標題 Clonally expanded populations of cytotoxic T cell in tumor infiltrated lymphocyte and peripheral blood in endometrial cancer.
3. 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮原慶裕, 藤井啓介, 金関貴幸, 鳥越俊彦, 山口 類, 井元清哉, 宮野 悟, 浜名 洋, 岸 裕幸, 珠玖 洋.
2. 発表標題 マウス腫瘍細胞株をモデルとした高免疫原性変異抗原の同定とワクチン治療への応用.
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林栄治, 村口 篤, 岸 裕幸.
2. 発表標題 T-ISAAC法を用いたペプチド特異的T細胞のTCRレパトア解析.
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 下岡清美, 浜名 洋, 小林栄治, 早川芳弘, 村口 篤, 岸 裕幸.
2. 発表標題 TILでクローナルなT細胞受容体は, 腫瘍に対して細胞障害性を示し, 腫瘍関連抗原を認識する.
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 宮原慶裕, 藤井啓介, 問山裕二, 北嶋貴仁, 井上靖浩, 浜名 洋, 遠藤洋子, 楠 正人, 井上正宏, 岸 裕幸, 珠玖 洋.
2. 発表標題 ヒト大腸がん組織に浸潤する腫瘍反応性CD8陽性T細胞の表現型および遺伝子解析.
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 鶴田未季, 平山正敏, Poh Yin Yew, 吉村祥子, 岸 裕幸, 浜名 洋, 千住 覚, 入江 厚, 矢津田旬二, 神波大己, 江藤正俊, 中山秀樹, 西村泰治.
2. 発表標題 CTLとTh細胞を共に活性化できる膀胱癌関連抗原に由来する長鎖ペプチドの同定.
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 祐川健太, 浜名 洋, 下岡清美, 小林栄治, 北條莊三, 奥村知之, 長田拓哉, 村口 篤, 岸 裕幸, 藤井 努.
2. 発表標題 効率的な大腸癌免疫療法の確立に向けた腫瘍浸潤リンパ球レパトリー解析.
3. 学会等名 第29回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田さやか, チャン シャオシン, 浜名 洋, 島 友子, 牛島明美, 津田 桂, 村口 篤, 岸 裕幸, 齋藤 滋.
2. 発表標題 制御性T細胞のsingle-cell TCRレパトリー解析により示唆された流産と妊娠高血圧腎症の免疫学的病態の相違.
3. 学会等名 第33回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田 桂, 岸 裕幸, 中島彰俊, 浜名 洋, 牛島明美, 津田さやか, 島 友子, 下岡清美, 小林栄治, 小澤龍彦, 吉野 修, 齋藤 滋.
2. 発表標題 子宮体癌患者における末梢血CD8T細胞のTCRレパトリー解析.
3. 学会等名 第33回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小澤龍彦, 大貫 耀, 浜名 洋, 小林栄治, 呂 福蓮, 村口 篤, 岸 裕幸.
2. 発表標題 酵母表面ディスプレイ法を用いたTCRの抗原ペプチド/MHCライブラリーの作製とそのスクリーニング.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kobayashi E, Ozawa T, Hamana H, Shitaoka K, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 TCR repertoire analysis of peptide-specific T cells using immunospot array assay on a chip (T-ISAAC) technology.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hamana H, Ozawa T, Kobayashi E, Shitaoka K, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 A rapid and simple protocol for cDNA cloning of tumor antigen-specific TCR.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohnuki Y, Ozawa T, Hamana H, Kobayashi E, Lyu F, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 The development of antigen detection system using yeast surface display library.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sukegawa K, Hamana H, Shitaoka K, Kobayashi E, Saeki S, Nagata T, Fujii T, Muraguchi A, Kishi H.
2. 発表標題 Tumor infiltrating lymphocyte repertoire analysis of colon cancer.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuda K, Kishi H, Nakashima A, Hamana H, Tsuda S, Shima T, Shitaoka K, Kobayashi E, Ozawa T, Muraguchi A, Saito S.
2. 発表標題 Clonally expanded populations of cytotoxic T cell in tumor infiltrated lymphocyte and peripheral blood in uterine endometrial cancer.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi S, Kishi H, Shitaoka K, Hamana H, Kobayashi E, Ozawa T, Muraguchi A.
2. 発表標題 Development of TCR-antigen identification system using "cis-interaction" of TCR and peptide/MHC complex on a T cell.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018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
研究協力者	小林 栄治 (Kobayashi Eiji) (70459733)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	下岡 清美 (Shitaoka Kiyomi) (50606697)	富山大学・学術研究部医学系・特命助教 (13201)	
研究協力者	村口 篤 (Muraguchi Atsushi) (20174287)	富山大学・学術研究部医学系・名誉教授 (13201)	
研究協力者	浜名 洋 (Hamana Hiroshi) (90551549)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	
研究協力者	小澤 龍彦 (Ozawa Tatsuhiko) (10432105)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	