

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03729

研究課題名(和文) 腫瘍組織内免疫の正/負因子の細分画化とがん種を越えた絶対評価の試み

研究課題名(英文) Attempt of segmentation of positive / negative factor and absolute evaluation of intra-tumor immunity

研究代表者

和田 尚 (Wada, Hisashi)

大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：70243459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,500,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍組織内の免疫細胞の役割は、抗腫瘍効果に貢献する効果細胞群と抗腫瘍効果を抑制する抑制細胞群に大分され、両細胞の正・負のバランスから腫瘍の増殖が制御されている。がん種間・患者間でそのバランスは多様化しており、腫瘍免疫療法の有効性が限定的であるのは、このバランスの多様化が一因となっている。本研究では、様々ながん種から得られる腫瘍組織内免疫細胞を用い、フローサイトメトリーを用いた生細胞の機能解析、多重蛍光免疫組織化学染色や遺伝学的解析を用いたスコア化を実施し、腫瘍組織内免疫担当細胞を複合体として客観的に捉えることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗PD-1抗体を中心とした併用免疫療法の臨床試験が様々ながん種に対して世界中で数多く実施されているが、有効性においては限定的である。腫瘍組織内免疫細胞を複合体として客観的に捉えることによって、抗PD-1抗体を始めとする免疫チェックポイント阻害剤の併用免疫療法において有効性を示す患者を層別化した臨床試験の実施に繋がり、利益を得る被験者の増加、不利益を被る被験者の減少に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The role of immune cells in tumor tissue can be divided into two major groups: the effector cells that contribute to the antitumor effect and the suppressor cells that suppress the antitumor effect. The balance is diversified among cancer types and patients, and this diversification is one of the reasons why the efficacy of tumor immunotherapy is limited. In this study, we used tumor tissue infiltrating immune cells from various cancer types and performed functional analysis of living cells and scoring using multiplex fluorescent immunohistochemical staining and genetic analysis and succeeded in objectively identifying tumor tissue infiltrating immune cells as a complex.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：がん 癌 腫瘍内浸潤免疫細胞 フローサイトメトリー 多重蛍光免疫組織化学染色 RNAシーケンス 免疫チェックポイント阻害剤

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

我々は以前より、各種がん組織内浸潤免疫担当細胞をフローサイトメトリーにて解析していた。消化器がん、呼吸器がん、婦人科がん、泌尿器がんを多数用いた解析では、免疫担当細胞の量および各種発現抗原・機能を指標とした質的評価において、がん種間並びに個人間で非常に大きな差が認められた。特に効果細胞側と抑制細胞側に大別した際にはその差は非常に大きいことが示されていた。さらには、抗 PD-1 抗体を中心とした免疫療法の臨床応用の発展では、様々なバイオマーカーが見出され臨床応用もされていたものの、その有効性においては限定的で、症例により全く無効の示すことも多いのが現状であった。このような制限の原因として、一義的な単独のバイオマーカーの利用では免疫療法の複雑な免疫応答の惹起とその結果としての臨床的有効性を語れない、ということであろう。個人のがん免疫状態を包括的に観察する方法としては、免疫組織化学染色を用い効果細胞を見るイムノスコアや、遺伝子解析を用いて効果側と抑制側を細分化するイムノグラムなどが確立されていたが、これとて正確性には乏しかった。このため、我々は以前より実施してきたフローサイトメトリーを用いた効果側と抑制側の免疫担当細胞の詳細な情報にイムノスコアやイムノグラムの情報も加えた解析を実施することとした。症例ごとの腫瘍免疫における絶対的評価法が構築された際には、がん種や症例ごとに最適な治療法の組み合わせ(効果細胞の誘導や活性化、抑制細胞の機能抑制、抗原提示細胞の抗原提示能亢進など)を選択する際の根拠の提供が可能となる。

## 2. 研究の目的

腫瘍組織内浸潤免疫担当細胞側の効果側・抑制側の各因子の強度を多方面から解析し、個人あるいはがん種ごとにおける癌免疫状態の絶対的評価を決定することを目的とする。このため、がん種を越えて新鮮腫瘍組織を多数収集し、生細胞によるフローサイトメーター解析、腫瘍内免疫担当細胞の中でも効果細胞側と抑制細胞側の二つの因子に着目、培養系も含めた両側因子の機能解析、両因子を亜分画化と各亜分画の機能解析、イムノグラムを代表とする遺伝子的・イムノスコアを代表とする組織学的解析にて裏付け、臨床データとの比較、を実施する。多くのがん種を横並びに解析していく事で、絶対的な評価を行うことを第一とする。最終的に両側因子、さらには亜分画化各因子を包括する総合的免疫状態のための評価方法の確立を試み、がん種ごと、症例ごとの絶対的評価につなげる。

## 3. 研究の方法

効果細胞(T細胞)側の評価として、以下の方法を用いる。

腫瘍組織より抽出した免疫担当細胞全体、精製したリンパ球、さらには表面抗原によりセルソーターにより分画化した細胞群、の各種評価を行う。評価項目としては、頻度・細胞数(腫瘍重量当たり)、PD-1、Tim-3、Ki67などの各種活性化マーカー発現、IFNをはじめとするサイトカイン産生頻度(無刺激にて)、CD3/28抗体(ビーズ)刺激あるいはPMA/ionomycin刺激による分裂能・各種サイトカイン産生能・パーフォリン/グランザイム産生能、CMVやMART-1・NY-ESO-1抗原ペプチドなどを用いた抗原特異的反応性細胞誘導能の測定、独自開発した、BiTEを用いた、あるいはCD3抗体遺伝子導入した標的細胞に対する細胞傷害能、とする。

抑制細胞(Treg、TAM、MDSC)側の評価は、亜分画化後に以下の方法を用いる。

腫瘍組織より抽出した免疫担当細胞全体にて上述T細胞刺激を観察し、その上でCD25、CD14、CD15分画をそれぞれ除去したのちの刺激によるIFN産生を比較し、それぞれの分画での抑制能の強さを観察する。さらに、一定の固定化した複数のT細胞群を反応細胞として用い、刺激に際して各がん種よりのCD25、CD14、CD15分画、その亜分画であるMDSC、TAM、TregなどをCD11b、HLA-DR、CD33、CD206、CD25、Foxp3抗体などを加え解析、がん種ごとに各分画の抑制能を絶対的に評価する。我々はCD15陽性細胞の抑制機能に着目しているが、亜分画化する表面抗原は未だ発見されていない。CD163やCD33などのマーカーは既に試し、分画化を行っているが、特に強い抑制能は認めていない。一方で前述のT細胞側の抑制性免疫チェックポイント分子の発現も考慮する。

東大・垣見教授とは遺伝子的アプローチを、東京医大・佐藤准教授とは免疫組織学的アプローチよりの、別角度よりの腫瘍組織内浸潤免疫担当細胞側の効果側・抑制側の強度を解析し、我々のデータの整合性および統合裏付けとしては、共同研究を実施する。

## 4. 研究成果

対象としたがん種は、当初の計画より増加し、食道がん・胃がん・大腸がん・肝がん・口腔がん・肺がん・胸腺腫・乳がん・皮膚がん・卵巣がん・泌尿器がんとなり、がん種横断的に解析を実施した。また、当初の計画時に効果細胞側の解析対象として含めていなかったNK細胞にも解析対象を広げ、フローサイトメトリーを用いた生細胞の機能に基づく分画・機能解析を実施した。抑制細胞側については、我々が新規に同定した機能的制御性T細胞(Treg)マーカー分子のCCR8を用いて、CCR8陽性Tregの腫瘍免疫抑制機能に関するデータを蓄積した。これら知見をもとに癌免疫の効果側と抑制側の細胞を数的・質的に総合的に解析・統合した。その上で、我々が実施



し、細胞傷害性免疫反応を負に制御する。単球、マクロファージ、MDSC など多彩な細胞ががん局所で Arginase 1 を産生している。CD11b 陽性の単核 MDSC (mononuclear MDSC、mMDSC)、CD15 陽性の多核 MDSC (polymorphonuclear MDSC、pMDSC)、CD68 陽性マクロファージ、CD163 陽性の M2 マクロファージのそれぞれの細胞系譜について、Arginase 1 発現率で層別化した解析を実施した。pMDSC については、Arginase 陽性細胞が優位なグループでは CD3 陽性リンパ球浸潤と予後に相関が確認されなかったが、Arginase 陰性細胞が優位なグループでは胞巣内浸潤 CD3 陽性リンパ球の浸潤が多い群で予後が有意に良好であった。それに対し、他の細胞系譜ではいずれも相反する結果が得られ、Arginase 1 陽性細胞が優位なグループでは CD3 陽性リンパ球の浸潤数が多い群で有意に予後が良好であったのに対し、Arginase 1 陰性細胞が優位を占めるグループでは CD3 陽性細胞の浸潤と予後に有意な相関が確認されなかった。以上から CD3 陽性の細胞傷害性 T 細胞の抗腫瘍性効果を Arginase 1 を介して抑制している細胞は pMDSC であり、他の細胞系譜による Arginase 1 産生はむしろ細胞傷害性免疫反応を促進する形質とみなされることが明らかにされた。

### (3) 食道がんにおける腫瘍微小環境因子としての腫瘍浸潤リンパ球評価

食道がん免疫微小環境の解析において抗腫瘍効果の主役を担う腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を定量化する評価法として免疫スコア (切除標本の免疫組織染色により腫瘍中心・辺縁部で各 CD3、CD8 陽性 T リンパ球陽性細胞数を測定しスコアを算出)を用い、この免疫スコアが術前無治療食道がん 300 症例の予後および術前化学療法の治療効果予測に極めて有用である可能性が示唆された(図1)。

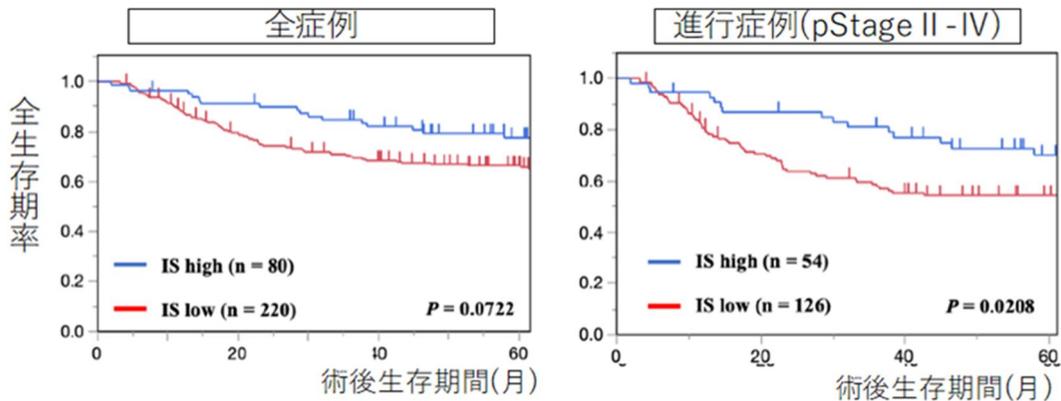
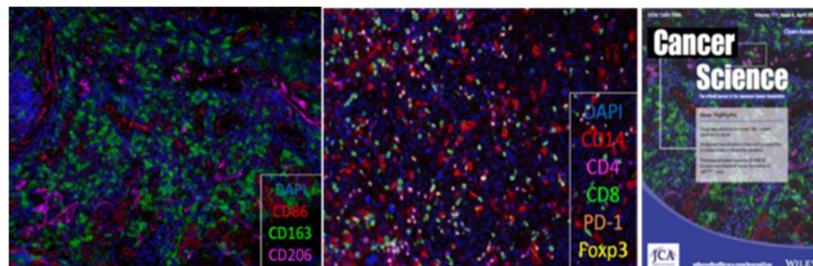


図1：外科切除標本を用いた免疫スコア(IS)と予後

免疫スコアが低い low 群 (スコア 0-2 点) に比べて、免疫スコアが高い high 群 (スコア 3-4 点) の方が、予後が良好であり、特に進行症例(Stage - )でその差は顕著であった。

### (4) 食道がんにおける腫瘍浸潤 M2 マクロファージと治療効果・予後との関連性

術前補助化学療法 (NAC) における腫瘍免疫微小環境の意義を網羅的に解析するため食道扁平上皮がん 86 例における治療前内視鏡生検を用いた多重蛍光免疫染色法を行ったところ、NAC の非奏効群は奏効群と比較して(CD163 or CD206 陽性)M2 マクロファージが有意に高浸潤しており (各  $p=0.0057$ ,  $0.0196$ )、M2 マクロファージ高浸潤群は低浸潤群より有意に予後不良であった(5 年全生存率 57.2 vs 71.0%,  $p=0.0498$ )。同内容は 2020 年 Cancer Science 誌 (Vol 111, Issue 4) のカバー写真(下図)に掲載された。

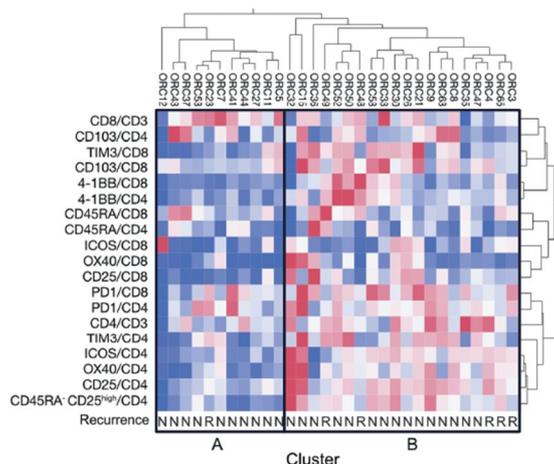


### (5) 口腔扁平上皮がんにおける予後および「Hot」腫瘍の新規バイオマーカー

口腔扁平上皮がんの腫瘍内微小環境を腫瘍組織内免疫担当細胞のフローサイトメトリーにて解析した。原発性口腔扁平上皮がん 31 例について免疫チェックポイント分子を含む 19 の表面抗原についてフローサイトメトリーにて発現頻度を取得し、ヒートマップ解析を実施したところ、階層的クラスタリングアルゴリズムはクラスターA (Cold) とクラスターB (Hot) の 2 群を示した (右図)。

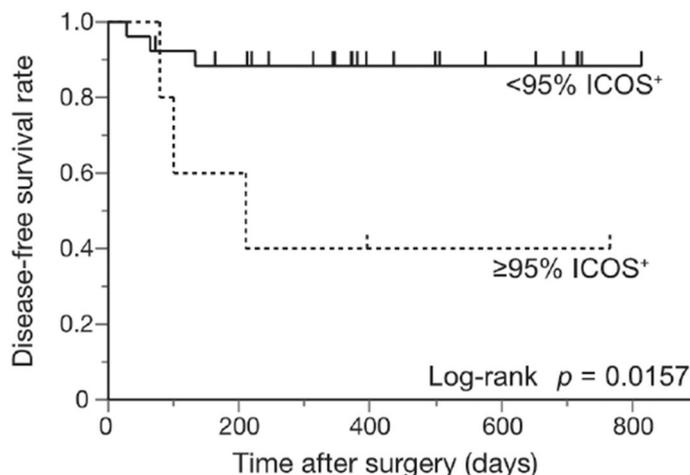
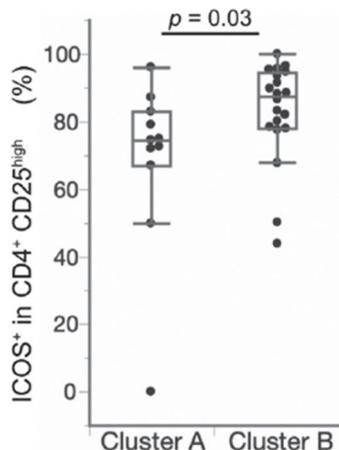
クラスターA とクラスターB の 2 群間において、全ての表面抗原の発現頻度を用いて、Cluster Identification, Characterization, and Regression (CITRUS) プログラムにて 2 群間で違いを認めるサブセット探索を実施した。2 群間で

差を認めるサブセットとして、CD45RA 陰性 CD4 陽性 CD25 強陽性 ICOS 陽性細胞の陽性頻度がクラスターB において有意に高値を示すことを見出した (図 2)。クラスターA とクラスターB の 2 群間で無病生存率には有意差が認められなかった ( $P=0.095$ ) ため、ROC 曲線 (Receiver Operatorating Characteristic curve、受信者動作特性曲線) から、CD45RA 陰性 CD4 陽性 CD25 強陽性 ICOS 陽性細胞の陽性頻度のカットオフ値 (95%) を算出し、このカットオフ値を用いて 2 群間での無病生存率を比較したところ、 $<95\%$  群では  $95\%$  に比べて有意 ( $P=0.0157$ ) に無病生存率が高かった (図 3)。



(図 2)

(図 3)



### 応用研究の概要

(1) ~ (5) で記載した、がん免疫における腫瘍組織内免疫担当細胞の効果細胞と抑制細胞の関係をういた絶対的評価を試行する対象として、抗 CCR4 抗体モガムリズマブの固形がんを対象とした医師主導治験参加症例、および標準治療として抗 PD-1 抗体ニボルマブ投与を行った進行胃がん症例、の検体を用いた。

抑制細胞の Treg はモガムリズマブ投与後に除去されることで、がん抗原 NY - ESO-1、XAGE1 に対する反応増強が観察された症例のように抗腫瘍効果の増強を認めた症例も存在したが、一部であった。そこで、効果細胞側の臨床評価として長期生存が認められた症例の要因を探索し、NK 細胞の疲弊並びにセントラルメモリー CD8T 細胞上の CCR4 発現が低いために当該細胞が維持されていることが、長期生存の要因であることを見出した。

ニボルマブ投与により、PD-1-PD-L1 経路に代表される CD8T 細胞の抑制系は解除されていた。PD-1 陽性 CD8T 細胞の分化化を行ったところ、末梢血において CD103 陽性 PD-1 陽性 CD8T 細胞の増殖性が最も顕著であり、この発現細胞量と症例の予後が相関することを見出した。CD103 陽性 PD-1 陽性 CD8T 細胞を増殖させるアプローチは、抗 PD-1 治療に対する不応答性の克服に大切であることが示唆された。

効果細胞と抑制細胞における種々の因子を変数とした計算値を作成し、予後との関連性を解析しているが、現時点で NK、セントラルメモリー細胞、CD103 といった単変数因子が有意差となって表れている。多変数解析手法により結果が異なることが判明しているため、最適な手法を探索し、より正確な計算式を同定している。また更なる変数の参入も試みている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Nishida K, Kawashima A, Kanazawa T, Kidani Y, Yoshida T, Hirata M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Sawada M, Kato R, Kato T, Hatano K, Ujike Tak, Fujita K, Uemura M, Morimoto-Okazawa A, Iwahori K, Yamasaki M, Ohkura N, Sakaguchi S, Nonomura N, Doki Y, Wada H	4. 巻 32
2. 論文標題 Clinical importance of the expression of CD4+CD8+ T cells in renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 347 ~ 357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa004	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 Sawada Masaaki, Goto Kumiko, Morimoto-Okazawa Akiko, Haruna Miya, Yamamoto Kei, Yamamoto Yoko, Nakagawa Satoshi, Hiramatsu Kosuke, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Kawashima Atsunari, Hirata Michinari, Iwahori Kota, Kimura Toshihiro, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi, Wada Hisashi	4. 巻 32
2. 論文標題 PD-1+ Tim3+ tumor-infiltrating CD8 T cells sustain the potential for IFN- production, but lose cytotoxic activity in ovarian cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 397 ~ 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa010	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 Kawashima A, Kanazawa T, Kidani Y, Yoshida T, Hirata M, Nishida K, Nojima S, Yamamoto Y, Kato T, Hatano K, Ujike T, Nagahara A, Fujita K, Morimoto-Okazawa A, Iwahori K, Uemura M, Imamura R, Ohkura N, Morii E, Sakaguchi S, Wada H, Nonomura N	4. 巻 10
2. 論文標題 Tumour grade significantly correlates with total dysfunction of tumour tissue-infiltrating lymphocytes in renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63060-1	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 Haruna Miya, Hirata Michinari, Iwahori Kota, Kanazawa Takayuki, Yamamoto Yoko, Goto Kumiko, Kawashima Atsunari, Morimoto-Okazawa Akiko, Funaki Soichiro, Shintani Yasushi, Kumanogoh Atsushi, Wada Hisashi	4. 巻 43
2. 論文標題 Docetaxel Upregulates HMGB1 Levels in Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 399 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00702	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 Kinoshita Mitsuru, Kobayashi Shogo, Gotoh Kunihito, Kubo Masahiko, Hayashi Koji, Iwagami Yoshifumi, Yamada Daisaku, Akita Hirofumi, Noda Takehiro, Asaoka Tadafumi, Takeda Yutaka, Tanemura Masahiro, Eguchi Hidetoshi, Urakawa Shinya, Goto Kumiko, Maekawa Kayoko, Wada Hisashi, Mori Masaki, Doki Yuichiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Heterogeneity of Treg/Th17 According to Cancer Progression and Modification in Biliary Tract Cancers via Self-Producing Cytokines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 2937 ~ 2948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-019-06011-9	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 Urakawa Shinya, Yamasaki Makoto, Makino Tomoki, Kurokawa Yukinori, Yamamoto Kei, Goto Kumiko, Haruna Miya, Hirata Michinari, Morimoto-Okazawa Akiko, Kawashima Atsunari, Iwahori Kota, Mizushima Tsunekazu, Sato Eiichi, Mori Masaki, Doki Yuichiro, Wada Hisashi	4. 巻 70
2. 論文標題 The impact of ICOS+ regulatory T cells and Helicobacter pylori infection on the prognosis of patients with gastric and colorectal cancer: potential prognostic benefit of pre-operative eradication therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 443 ~ 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02696-4	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 Y, Wada Ikuo, Odaira K, Hosoi A, Kobayashi Y, Nagaoka K, Karasaki T, Matsushita H, Yagi K, Yamashita H, Fujita M, Watanabe S, Kamatani T, Miya Fuyuki, Mineno Junichi, Nakagawa H, Kakimi Kazuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Integrative immunogenomic analysis of gastric cancer dictates novel immunological classification and the functional status of tumor infiltrating cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Translational Immunology	6. 最初と最後の頁 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cti2.1194	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 Teraoka Saeko, Sato Eiichi, Narui Kazutaka, Yamada Akimitsu, Fujita Tomoyuki, Yamada Kimito, Oba Mari, Ishikawa Takashi	4. 巻 250
2. 論文標題 Neoadjuvant Chemotherapy With Anthracycline-Based Regimen for BRCAness Tumors in Triple-Negative Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 143 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2019.12.047	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 Sugiyama Eri, Togashi Yosuke, Takeuchi Yoshiko, Shinya Sayoko, Tada Yasuko, Kataoka Keisuke, Tane Kenta, Sato Eiichi, Ishii Genichiro, Goto Koichi, Shintani Yasushi, Okumura Meinoshin, Tsuboi Masahiro, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 3937 ~ 3937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.aav3937	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 Sugie Tomoharu, Sato Eiichi, Miyashita Minoru, Yamaguchi Rin, Sakatani Takashi, Kozuka Yuji, Moritani Suzuko, Suzuki Eiji, Kakimi Kazuhiro, Mikami Yoshiki, Moriya Takuya	4. 巻 27
2. 論文標題 Multispectral quantitative immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in relation to programmed death-ligand 1 expression in triple-negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 519 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-020-01110-2	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 Kumagai Shogo, Togashi Yosuke, Sakai Chika, Kawazoe Akihito, Kawazu Masahito, Ueno Toshihide, Sato Eiichi, Kuwata Takeshi, Kinoshita Takahiro, Yamamoto Masami, Nomura Sachio, Tsukamoto Tetsuya, Mano Hiroyuki, Shitara Kohei, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 53
2. 論文標題 An Oncogenic Alteration Creates a Microenvironment that Promotes Tumor Progression by Conferring a Metabolic Advantage to Regulatory T Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 187 ~ 203.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2020.06.016	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 Ishihara Mikiya, Tono Yasutaka, Miyahara Yoshihiro, Muraoka Daisuke, Harada Naozumi, Kageyama Shinichi, Sasaki Takeshi, Hori Yasuhide, Soga Norihito, Uchida Katsunori, Shiraishi Taizo, Sato Eiichi, Kanda Hideki, Mizuno Toshiro, Webster Gill A., Ikeda Hiroaki, Katayama Naoyuki, Sugimura Yoshiki, Shiku Hiroshi	4. 巻 69
2. 論文標題 First-in-human phase I clinical trial of the NY-ESO-1 protein cancer vaccine with NOD2 and TLR9 stimulants in patients with NY-ESO-1-expressing refractory solid tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 663 ~ 675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02483-1	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 Yamamoto Kei, Makino Tomoki, Sato Eiichi, Noma Toshiki, Urakawa Shinya, Takeoka Tomohira, Yamashita Kotaro, Saito Takuro, Tanaka Koji, Takahashi Tsuyoshi, Kurokawa Yukinori, Yamasaki Makoto, Nakajima Kiyokazu, Mori Masaki, Doki Yuichiro, Wada Hisashi	4. 巻 111
2. 論文標題 Tumor infiltrating M2 macrophage in pretreatment biopsy sample predicts response to chemotherapy and survival in esophageal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14328	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 Yamamoto Masaaki, Kurokawa Yukinori, Kobayashi Noboru, Takahashi Tsuyoshi, Miyazaki Yasuhiro, Tanaka Koji, Makino Tomoki, Yamasaki Makoto, Nakajima Kiyokazu, Mori Masaki, Doki Yuichiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Prognostic Value of the Combined Index of Plasma Fibrinogen and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 207 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-019-05193-7	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 Hashimoto Tadayoshi, Kurokawa Yukinori, Takahashi Tsuyoshi, Saito Takuro, Yamashita Kotaro, Tanaka Koji, Makino Tomoki, Yamasaki Makoto, Motoori Masaaki, Kimura Yutaka, Nakajima Kiyokazu, Mori Masaki, Doki Yuichiro	4. 巻 50
2. 論文標題 What is the most useful body composition parameter for predicting toxicities of preoperative chemotherapy for gastric cancer?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 509 ~ 515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01915-5	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 Hagi Takaomi, Kurokawa Yukinori, Takahashi Tsuyoshi, Saito Takuro, Yamashita Kotaro, Tanaka Koji, Makino Tomoki, Yamasaki Makoto, Nakajima Kiyokazu, Mori Masaki, Doki Yuichiro	4. 巻 98
2. 論文標題 Molecular Barcode Sequencing for Highly Sensitive Detection of Circulating Tumor DNA in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 222 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504808	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 Hara Takeo, Makino Tomoki, Yamasaki Makoto, Tanaka Koji, Yamashita Kotaro, Nogi Yuya, Saito Takuro, Takahashi Tsuyoshi, Kurokawa Yukinori, Tatsumi Mitsuaki, Nakajima Kiyokazu, Morii Eiichi, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Peritumoral Lymphatic Vessels Associated with Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy and Unfavorable Survival in Esophageal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3762 ~ 3769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-020-08474-x	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 Haruna Miya, Hirata Michinari, Iwahori Kota, Kanazawa Takayuki, Yamamoto Yoko, Goto Kumiko, Kawashima Atsunari, Morimoto-Okazawa Akiko, Funaki Soichiro, Shintani Yasushi, Kumanogoh Atsushi, Wada Hisashi	4. 巻 43
2. 論文標題 Docetaxel Upregulates HMGB1 Levels in Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 399 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00702	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 Kawashima Atsunari, Sakaguchi Shimon, Wada Hisashi, Nonomura Norio	4. 巻 10
2. 論文標題 Tumour grade significantly correlates with total dysfunction of tumour tissue-infiltrating lymphocytes in renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-63060-1	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 Yoko Yamamoto, Kota Iwahori, Soichiro Funaki, Mitsunobu Matsumoto, Michinari Hirata, Tetsuya Yoshida, Ryu Kanzaki, Takashi Kanou, Naoko Ose, Masato Minami, Eiichi Sato, Atsushi Kumanogoh, Yasushi Shintani, Meinoshin Okumura, Hisashi Wada	4. 巻 10
2. 論文標題 Immunotherapeutic potential of CD4 and CD8 single-positive T cells in thymic epithelial tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61053-8	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 Sawada Masaaki, Goto Kumiko, Morimoto-Okazawa Akiko, Haruna Miya, Yamamoto Kei, Yamamoto Yoko, Nakagawa Satoshi, Hiramatsu Kosuke, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Kawashima Atsunari, Hirata Michinari, Iwahori Kota, Kimura Toshihiro, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi, Wada Hisashi	4. 巻 -
2. 論文標題 PD-1+ Tim3+ tumor-infiltrating CD8 T cells sustain the potential for IFN- production, but lose cytotoxic activity in ovarian cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International 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) 10.1093/intimm/dxaa010	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 Nishida K, Kawashima A, Kanazawa T, Kidani Y, Yoshida T, Hirata M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Sawada M, Kato R, Kato T, Hatano K, Ujike T, Fujita K, Uemura M, Morimoto-Okazawa A, Iwahori K, Yamasaki M, Ohkura N, Sakaguchi S, Nonomura N, Doki Y, Wada H.	4. 巻 Jan24
2. 論文標題 Clinical importance of the expression of CD4+CD8+ T cells in Renal Cell Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol	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) 10.1093/intimm/dxaa004.	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 Yamamoto Kei, Makino Tomoki, Sato Eiichi, Noma Toshiki, Urakawa Shinya, Takeoka Tomohira, Yamashita Kotaro, Saito Takuro, Tanaka Koji, Takahashi Tsuyoshi, Kurokawa Yukinori, Yamasaki Makoto, Nakajima Kiyokazu, Mori Masaki, Doki Yuichiro, Wada Hisashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Tumor infiltrating M2 macrophage in pretreatment biopsy sample predicts response to chemotherapy and survival in esophageal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1111/cas.14328	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 Fukuda Y, Asaoka T, Eguchi H, Yokota Y, Kubo M1, Kinoshita M, Urakawa S, Iwagami Y, Tomimaru Y, Akita H, Noda T, Gotoh K, Kobayashi S, Hirata M, Wada H, Mori M, Doki Y.	4. 巻 111
2. 論文標題 Endogenous CXCL9 affects prognosis by regulating tumor-infiltrating NK cells in intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 323-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14267	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 Shinya Urakawa, Makoto Yamasaki, Kumiko Goto, Miya Haruna, Michinari Hirata, Akiko Morimoto-Okazawa, Atsunari Kawashima, Kota Iwahori, Tomoki Makino, Yukinori Kurokawa, Tomomi Yamada, Masaki Mori, Yuichiro Doki, Hisashi Wada.	4. 巻 68
2. 論文標題 Peri-operative monocyte count is a marker of poor prognosis in gastric cancer: increased monocytes are a characteristic of myeloid-derived suppressor cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 1341-1350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-019-02366-0	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 Iwahori K, Shintani Y, Funaki S, Yamamoto Y, Matsumoto M, Yoshida T, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Sato E, Gottschalk S, Okumura M, Kumanogoh A, Wada H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Peripheral T cell cytotoxicity predicts T cell function in the tumor microenvironment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39345-5	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 Kawashima A, Kanazawa T, Jingushi K, Kato T, Ujike T, Nagahara A, Fujita K, Morimoto-Okazawa A, Iwahori K, Uemura M, Imamura R, Wada H, Nonomura N	4. 巻 17
2. 論文標題 Phenotypic Analysis of Tumor Tissue-Infiltrating Lymphocytes in Tumor Microenvironment of Bladder Cancer and Upper Urinary Tract Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Genitourin Cancer.	6. 最初と最後の頁 114-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2018.11.004	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 Ohue Y, Kurose K, Karasaki T, Isobe M, Yamaoka T, Futami J, Irei I, Masuda T, Fukuda M, Kinoshita A, Matsushita H, Shimizu K, Nakata M, Hattori N, Yamaguchi H, Fukuda M, Nozawa R, Kakimi K, Oka M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Serum Antibody Against NY-ESO-1 and XAGE1 Antigens Potentially Predicts Clinical Responses to Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy in NSCLC.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol.	6. 最初と最後の頁 2071-2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.08.008	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 Nejo T, Matsushita H, Karasaki T, Nomura M, Saito K, Tanaka S, Takayanagi S, Hana T, Takahashi S, Kitagawa Y, Koike T, Kobayashi Y, Nagae G, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Narita Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Aburatani H, Mukasa A, Saito N, Kakimi K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Reduced Neoantigen Expression Revealed by Longitudinal Multiomics as a Possible Immune Evasion Mechanism in Glioma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 1148-1161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-18-0599	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 Yoshino Koji, Nakayama Takayuki, Ito Ayumu, Sato Eiichi, Kitano Shigehisa	4. 巻 19
2. 論文標題 Severe colitis after PD-1 blockade with nivolumab in advanced melanoma patients: potential role of Th1-dominant immune response in immune-related adverse events: two case reports	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6138-7	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 Ueda Ai, Oikawa Keiki, Fujita Koji, Ishikawa Akio, Sato Eiichi, Ishikawa Takashi, Kuroda Masahiko, Kanekura Kohsuke	4. 巻 99
2. 論文標題 Therapeutic potential of PLK1 inhibition in triple-negative breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1275 ~ 1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0247-4	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 Kamada Takahiro, Togashi Yosuke, Tay Christopher, Ha Danbee, Sasaki Akinori, Nakamura Yoshiaki, Sato Eiichi, Fukuoka Shota, Tada Yasuko, Tanaka Atsushi, Morikawa Hiromasa, Kawazoe Akihito, Kinoshita Takahiro, Shitara Kohei, Sakaguchi Shimon, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 PD-1+ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 9999 ~ 10008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1822001116	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 Asaoka Mariko, Narui Kazutaka, Suganuma Nobuyasu, Chishima Takashi, Yamada Akimitsu, Sugae Sadatoshi, Kawai Saori, Uenaka Natsuki, Teraoka Saeko, Miyahara Kana, Kawate Takahiko, Sato Eichi, Nagao Toshitaka, Matsubara Yuka, Gandhi Shipra, Takabe Kazuaki, Ishikawa Takashi	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2289 ~ 2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2019.08.001	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6件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Miya Haruna, Azumi Ueyama, Yoko Yamamoto, Michinari Hirata, Kumiko Goto, Hiroshi Yoshida, Naoko Higuchi, Tetsuya Yoshida, Yujiro Kidani, Yamami Nakamura, Morio Nagira, Atsunari Kawashima, Kota Iwahori, Yasushi Shintani, Naganari Ohkura and Hisashi Wada
2. 発表標題 The impact of CCR8+ regulatory T cells on cytotoxic T cell function in human lung cancer
3. 学会等名 JSMO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野瀬陽平、西塔拓郎、和田尚、黒川幸典、高橋剛、山本和義、牧野知紀、山崎誠、江口英利、土岐祐一郎
2. 発表標題 胃癌患者におけるニボルマブ治療の血中治療効果予測マーカーの同定
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阪野佳弘、野田剛広、小林省吾、佐々木一樹、岩上佳史、山田大作、富丸慶人、秋田裕史、後藤邦仁、高橋秀典、和田尚、土岐祐一郎、江口英利
2. 発表標題 肝細胞癌において腫瘍血管内皮細胞は腫瘍浸潤Tリンパ球の疲弊化を促進する
3. 学会等名 第41回日本分子腫瘍マーカー研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihiro Sakano, Takehiro Noda, Shogo Kobayashi, Kazuki Sasaki, Yoshifumi Iwagami, Daisaku Yamada, Yoshito Tomimaru, Hidenori Takahashi, Hisashi Wada, Yuichiro Doki, Hidetoshi Eguchi
2. 発表標題 Examination of the effect of tumor endothelial cells on the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第59回癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuro Saito, Shinya Urakawa, Hisashi Wada, Kotaro Yamashita, Koji Tanaka, Kazuyoshi Yamamoto, Tomoki Makino, Tsuyoshi Takahashi, Yukinori Kurokawa
2. 発表標題 The potential prognostic benefit of pre-operative eradication therapy to Helicobacter pylori infection on gastric cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川英刀、藤田征志、垣見和宏.
2. 発表標題 がん組織の免疫ゲノムプロファイルによる腫瘍免疫の理解
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 CCR8を抗原として認識するキメラ抗原受容体	発明者 大倉永也、坂口志文、和田尚	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/016625	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 新規抗CCR8抗体	発明者 大倉永也、田中淳、坂口志文、和田尚、河嶋厚成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、JP6894086	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 癌治療用医薬組成物	発明者 大倉永也、坂口志文、田中淳、和田尚、河嶋厚成、野々	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、CN110573180	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

大阪大学医学系研究科 臨床腫瘍免疫学講座 <a href="http://www.climm.med.osaka-u.ac.jp/">http://www.climm.med.osaka-u.ac.jp/</a> 大阪大学医学系研究科・臨床腫瘍免疫学 <a href="http://www.climm.med.osaka-u.ac.jp/">http://www.climm.med.osaka-u.ac.jp/</a>
--

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	佐藤 永一  (Sato Eiichi)  (60408101)	東京医科大学・医学部・准教授    (32645)	
研究分担者	垣見 和宏  (Kakimi Kazuhiro)  (80273358)	東京大学・医学部附属病院・特任教授    (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	牧野 知紀  (Makino Tomoki)  (80528620)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	
研究分担者	岩堀 幸太  (Iwahori Kota)  (80566448)	大阪大学・医学系研究科・特任講師（常勤）    (14401)	
研究分担者	森本 晶子  (Morimoto Masako)  (60601193)	大阪大学・医学系研究科・特任助教（常勤）    (14401)	削除：2019年11月12日

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