研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 6 年 6 月 1 7 日現在

機関番号: 32409

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2019~2023

課題番号: 19K09294

研究課題名(和文)肺癌における免疫チェックポイント阻害剤耐性メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of immune checkpoint inhibitor resistance mechanism in lung cancer

研究代表者

市来 嘉伸(Ichiki, Yoshinobu)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号:80419837

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

投与後のCD103+CD39 + CD8 +細胞の増加は、ICIの有効性を予測するバイオマーカーとなり得る可能性が示唆さ 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(ICI) 単剤投与肺癌症例の肺癌組織や末梢血リンパ球を解析し、ICIの効果、耐性 免疫チェックホイクト阻害剤(ICI) 単剤投与肺癌症例の肺癌組織や未相皿リク八球を解析し、ICIの効果、耐性予測因子の検討を行なった。ICI投与前にCD103+リンパ球が腫瘍内に浸潤しているような症例は、ICIに反応し、末梢血中にCD103+ CD39+CD8+細胞が増え、臨床効果も高くなると考えられた。さらなる解析が必要であるが、CD103+ CD39+CD8+細胞をバイオマーカーとして用いることで、ICI治療の正しい患者選択やより効果的な治療法の確立が実現出来る可能性がある。より効果的で安全な免疫療法を実現するのみならず、高額な免疫療法を真の個別化治療に導くことで医療費削減も期待できる。

研究成果の概要(英文): We prospectively analyzed the relationship between immune-related molecule expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and lung cancer tissues and the efficacy of Immune checkpoint inhibitor (ICI). Twenty-one patients with advanced non-small cell lung cancer who received ICI monotherapy were included. Changes in the expression of immune-related molecules in PBMCs before and after ICI administration were analyzed by flow cytometry. Immune-related molecule expression in cancer cells and tumor-infiltrating immune cells in lung cancer tissues was confirmed by immunostaining. The outcomes were CR/PR/SD/PD:1/7/10/3. In multivariate analysis of progression-free survival (PFS), the changes of CD103+ CD39+ CD8+ cells in PBMC after treatment was an independent prognostic factor. The changes in CD103+ CD39 + CD8 + cells after treatment may be a biomarker predicting the efficacy of ICIs.

研究分野: 呼吸器外科

キーワード: 肺癌 癌免疫 免疫チェックポイント阻害剤 手術 CTL 細胞性免疫 免疫療法 T細胞

1.研究開始当初の背景

近年、癌免疫療法の臨床開発、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体といった免疫チェックポイント阻害剤が開発、承認された。これらの薬剤は殺細胞性抗癌剤や分子標的薬に抵抗性を示す進行肺癌においても治療効果を発揮し、全生存期間の延長をもたらす優れた治療法である。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤の克服すべき課題も多く存在する。第1に、免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は、単剤では約20%-40%程度であり、過半数の症例では有効性は認められていない。第2に、約10%の症例で Grade3 以上の有害事象が認められている。第3に、薬価が高く、医療財政におよぼす影響が大きい。我々も、今までに肺癌症例50例以上に免疫チェックポイント阻害剤を投与してきたが、効果が見られた後に耐性を獲得する症例を多く経験してきた。そこで、我々は免疫チェックポイント阻害剤を投与した肺癌症例の肺癌組織および末梢血リンパ球を採取し、細胞性免疫応答に関連の深いMHC class I 分子および共刺激分子・免疫制御分子発現の変化が、免疫チェックポイント阻害剤の効果や耐性メカニズムにどのように関与しているか解析することとした。

2.研究の目的

実地臨床で肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤(を投与した症例において、免疫チェックポイント阻害剤投与前後で、肺癌組織を採取し、MHC class I 分子の発現に変化が認められるか、さらに免疫チェックポイント阻害剤の効果、耐性獲得との関連が認められるか解析する。免疫チェックポイント阻害剤治療前後の肺癌の生検組織や手術検体について、免疫制御性分子である PD-L1, PD-L2, Galectin 9 と促進性の分子である ICOS-L, LIGHT, OX40, 41BBL,CD40の発現を、免疫染色を用いて解析し、発現の程度と経時的な変化を確認する。得られたプロファイルと治療効果および耐性獲得との関連を調べる。免疫チェックポイント阻害剤の耐性メカニズム解明につながり、正しい患者選択やより効果的な治療法の確立が実現出来る可能性があると考えた。

3.研究の方法

2019~2020 年に免疫チェックポイント阻害剤を投与する肺癌症例の末梢血リンパ球や血清より、免疫制御分子である PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, TIGIT、免疫促進分子である CD28, ICOS, HVEN, OX40, 41BB, CD40L1 などの分子発現を、flow cytometry を用いて調べた。また、2 年間症例で約 21 例の集積を行った(前向き研究)。

免疫チェックポイント阻害剤治療前後の肺癌の生検組織や手術検体について、HLA class I 及び class II 分子と免疫制御性分子である PD-L1, PD-L2, Galectin 9 と促進性の分子とある ICOS-L, LIGHT, OX40, 41BBL,CD40 などの発現を、免疫染色を用いて解析し、発現の程度と経時的な変化を確認した。さらに、いずれにも制御性及び促進性いずれにも関与しうる CD80,CD86 の発現、経時的変化も免疫染色を用いて解析した。

患者カルテより効果と耐性獲得を調べ、各分子発現が免疫チェックポイント阻害剤治療とどのような関連があるか解析した。

本研究に同意をされた患者から免疫チェックポイント阻害剤投与前と投与後 1,2 ヶ月に本研究用として約 20ml の血液を診療用に採血する際に追加して採取した。採取した血液より、末梢血リンパ球を分離した。その後、免疫制御分子である PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, TIGIT、免疫促進分子である CD28, ICOS, HVEN, OX40, 41BB, CD40L1 などの分子発現を flow cytometryを用いて調べた。また、肺癌切除検体や生検検体の一部を採取し、免疫染色を行った。HLA class I 及び class II 分子と免疫制御性分子である PD-L1, PD-L2, Galectin 9 と促進性の分子とある ICOS-L, LIGHT, OX40, 41BBL, CD40 などの発現を、免疫染色を用いて解析し、発現の程度と経時的な変化を確認した。診療記録をもとに、免疫チェックポイント阻害剤の効果、耐性の情報を収集する。免疫促進分子及び抑制分子発現と効果及び耐性との関連を、統計学的に解析し、効果予測因子を明らかにした。

また、確認事項として、腫瘍内にリンパ球浸潤を認めるかを確認する。診断に用いられた腫瘍の生検組織、細胞もしくは切除組織の一部を用いて、免疫染色にて CD3, CD4, CD8, CD20, CD103 分子などの発現を確認した。

予後を解析するために、生存率は Kaplan-Meier 法を用いて計算した。Cox 回帰分析、比例ハザード分析、多変量解析などを行い、算出した。

4. 研究成果

末梢血単核細胞(PBMC)と肺癌組織における免疫関連分子発現と ICI 単剤療法の効果との関連を前向きに解析した。

ICI 単剤療法を受けた進行非小細胞肺癌の 21 人の患者を対象とした。 ICI の投与前後の PBMC における免疫関連分子の発現の変化をフローサイトメトリーにて解析した。ICI 投与前の癌細胞の

MHC クラス I および PD-L1 発現、および肺癌組織における腫瘍浸潤免疫細胞の PD-L1、CD8、CD103 発現を、免疫染色にて確認した。11 人の腺癌と 10 人の扁平上皮癌の症例を含む 21 人の患者を対象とした。抗 PD-1 抗体 (n=18) および抗 PD-L1 抗体 (n=3) を投与した。臨床効果は、CR:1 例、PR:7 例、SD:10 例、PD:3 例であった。PBMC で発現する免疫関連分子の中で、投与後の CD103+ CD39+ CD8+T 細胞の変化は臨床効果と密接に相関していた。無増悪生存期間 (PFS) における単変量解析では、投与後の CD103+ CD39+ CD8+細胞の変化が有意な予後因子として同定され、投与後の CD103+ CD39+CD8+細胞の変化とブリンクマン指数は PFS における多変量解析にて独立した予後因子となった。

投与後の CD103+CD39 + CD8 +細胞の変化は、ICI の有効性を予測するバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件(うち査読付論文 12件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 8件)	
1 . 著者名 Ichiki Y, Taguchi R, Yanagihara A, Umesaki T, Nitanda H, Sakaguchi H, Ishida H.	4.巻 15
2.論文標題 Prognostic significance of lymph node dissection for lung cancer surgery: a narrative review.	5 . 発行年 2023年
3.雑誌名 J Thorac Dis.	6.最初と最後の頁 2253-2260
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd-22-1527	 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 Ichiki Y, Fukuyama T, Ueno M, Kanasaki Y, Goto H, Takahash M, Mikami S, Kobayashi N, Nakanishi K, Hayashi S, Ishida T.	4.巻
2.論文標題 Immune profile analysis of peripheral blood and tumors of lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors.	5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 TransI Lung Cancer Res.	6.最初と最後の頁 2192-2207
 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/t l cr - 22 - 421 .	 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 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K	4.巻 6
2.論文標題 Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors?: A case report.	5 . 発行年 2021年
Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors? : A case report. 3.雑誌名	2021年 6.最初と最後の頁
Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors? : A case report. 3.雑誌名 Clinic in Surgery. 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	2021年 6.最初と最後の頁 3264 査読の有無
Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors?: A case report. 3.雑誌名 Clinic in Surgery. 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし オープンアクセス	2021年 6.最初と最後の頁 3264 査読の有無 有
Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors?: A case report. 3.雑誌名 Clinic in Surgery. 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)なし 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)	2021年 6.最初と最後の頁 3264 査読の有無 有 国際共著
Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors?: A case report. 3.雑誌名 Clinic in Surgery. 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)なし 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)	2021年 6.最初と最後の頁 3264 査読の有無 有 国際共著 -
Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors?: A case report. 3.雑誌名 Clinic in Surgery. 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし 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) 1.著者名 Ichiki Y, Ueno M, Yanagi S, Kanasaki Y, Goto H, Fukuyama T, Mikami S, MD Nakanishi K, Ishida T. 2.論文標題 An analysis of the immunological tumor microenvironment of primary tumors and regional lymph	2021年 6.最初と最後の頁 3264 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 10 5.発行年
Is epithelioid hemangioendothelioma a cold tumor for immune check point inhibitors?: A case report. 3.雑誌名 Clinic in Surgery. 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし 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) 1.著者名 Ichiki Y, Ueno M, Yanagi S, Kanasaki Y, Goto H, Fukuyama T, Mikami S, MD Nakanishi K, Ishida T. 2.論文標題 An analysis of the immunological tumor microenvironment of primary tumors and regional lymph nodes in squamous cell lung cancer. 3.雑誌名	2021年 6.最初と最後の頁 3264 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 10 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁

オープンアクセスとしている(また、その予定である)

1. 書名名 tchiki Y, Fukuyana T, Oniya H, Uano M, Yanagi S, Kanasaki Y, Goto H, Mikani S, Yanazaki S, takani shi K, Ishida T. 1.		
Nekanishi K, Ishida T. 2. 前文階型 Relationship between Kitra-Kyushu Lung Cancer antigen-1 (KK-LC-1) expression and prognosis of cases with Ing squanous cell carcinoma. 3. 能話名 Transi Cancer Res. 5. 発行年 2020年 3. 能話名 Ithiki, Y, Goto H, Fukuyana T, Nakanishi K. 2. 請文ቸ題 3. 能話名 J Clin Wed 2020年 2020年 3. 能話名 J Clin Wed 2020年 3. 能話名 T T T T T T T T T T T T T T T T T T T	1.著者名	4 . 巻
2. 論文榜題 Relationship between Kita-Kyushu Lung Cancer antigen-1 (KK-LC-1) expression and prognosis of cases with lung squanous cell carcinoma. 5. 飛行年 2021年 2021年 6. 最初と最後の頁 5212-5221 3. 熱試名 7 Transl Cancer Res. 6. 最初と最後の頁 5212-5221 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし 直読の有無 6 1. 著書名 Ichiki, Y., Soto H., Fukuyana T., Nakanishi K. 4. 巻 8 2. 論文確認 Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesotheliona? 5. 発行年 2020年 10. 3390/jcm 9072153, 2020. 章読の有無 7 オープンアクセス 直読の有無 7 オープンアクセス 1. 著書名 Ichiki Y., Shigenatsu Y., Baba T., Shiota H., Fukuyana T., Nagata Y., So T., Yasuda M., Takenoyana M., Yasunoto K. 4. 巻 111 2. 論文理题 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T calls against lung cancer Sci. 5. 発行年 2020年 2020年 2020年 1. 業者名 Ichiki Y., Fukuyana T., Nakanishi K. 4. 巻 10.1111/cas.14612. 5. 発行年 2020年 2020年 3. 練話名 1. 業者名 Ichiki Y., Fukuyana T., Nakanishi K. 5. 発行年 2020年 2020年 3. 練話名 1. 書名 Ichiki Y., Fukuyana T., Nakanishi K. 5. 発行年 2020年 3. 練話名 1. 書名 1. 書名 1. 書名 1. 計算と同じたは Y. Fukuyana T., Nakanishi K. 5. 発行年 2020年 3. 練話名 1. 計算と同じたは Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squanous cell carcinoma of the lung. 5. 是刊と目後の頁 811-815	Ichiki Y, Fukuyama T,Omiya H, Ueno M, Yanagi S, Kanasaki Y, Goto H, Mikami S, Yamazaki S,	10
Relationship between Kita-Kyushu Lung Cancer antigen-1 (KK-LC-1) expression and prognosis of cases with lung squamous cell carcinoma. 3. 検証者 Transl Cancer Res.	Nakanishi K, Ishida T.	
Relationship between Kita-Kyushu Lung Cancer antigen-1 (KK-LC-1) expression and prognosis of cases with Inung squamous cell carcinoma. 3. 約132	2 . 論文標題	5 . 発行年
asses with lung squamous ceil carcinona. 6 . 最初と母後の育 5212-5221 1 1 1 1 1 1 1 1 1	Relationship between Kita-Kyushu Lung Cancer antigen-1 (KK-LC-1) expression and prognosis of	
3 . 熱診名 Transl Cancer Res.		2021 1
Transl Cancer Res. 5212-5221		6 是知と是後の百
題義論文のDOI(デジタルオブジェクト護別子) なし		
なし 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)	Transi Cancer Res.	5212-5221
なし 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)		
なし 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)	相撃込みのハリノブッカリナイシュカト鋭いフン	大芸の左仰
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) 1. 著名名 Ichiki, Y. Goto H. Fukuyama T. Nakanishi K. 2. 論文標題		
***********************************	なし	月 月
***********************************		[=1 Dby ++ ++
1 . 著者名 Ichiki,Y, Soto H, Fukuyama T, Nakanishi K. 2 . 論文標題 Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma? 3 . 雑誌名		国际共者 日本
Ichiki,Y, Goto H, Fukuyama T, Nakanishi K. 8 2 . 論文標題 Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma? 5 . 発行年 2020年 3 . 雑誌名 G . 最初と最後の頁 2153	オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
Ichiki,Y, Goto H, Fukuyama T, Nakanishi K. 8 2 . 論文標題 Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma? 5 . 発行年 2020年 3 . 雑誌名 G . 最初と最後の頁 2153		
2. 論文標題 Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma? 3. 雑誌名 J Clin Med 6. 最初と最後の頁 2153 類数論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm 9072153, 2020. 第本・ブンアクセス 1 著者名 Clhiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2. 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. 6. 最初と最後の頁 4021-4030 1. 著書名 Cancer Sci. 7 ・ ガンアクセス 1 ・ 著書名 Clhiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 ・ 論文標題	1.著者名	4 . 巻
Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma? 3 . 雑誌名 J Clin Med 6 . 最初と最後の頁 2153 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm 9072153, 2020. 第 本ープンアクセス 1 . 著名名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2 . 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3 . 雑誌名 Gancer Sci. 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 Tープンアクセス 国際共著 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 日前記録表 日前記録表 「お子グタルオブジェクト識別子)	Ichiki,Y, Goto H, Fukuyama T, Nakanishi K.	8
Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma? 3 . 雑誌名 J Clin Med 6 . 最初と最後の頁 2153 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm 9072153, 2020. 第 本ープンアクセス 1 . 著名名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2 . 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3 . 雑誌名 Gancer Sci. 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 Tープンアクセス 国際共著 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 日前記録表 日前記録表 「お子グタルオブジェクト識別子)	·	
Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma? 3 . 雑誌名 J Clin Med 6 . 最初と最後の頁 2153 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm 9072153, 2020. 第 本ープンアクセス 1 . 著名名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2 . 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3 . 雑誌名 Gancer Sci. 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 Tープンアクセス 国際共著 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 日前記録表 日前記録表 「お子グタルオブジェクト識別子)	2.論文標題	5.発行年
3 . 雑誌名 J Clin Med 6 . 最初と最後の頁 2153 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm 9072153, 2020. 第本・プンアクセス 1 . 著者名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K, 2 . 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against 1ung cancer cells. 3 . 雑誌名 Cancer Sci. おおおお (2. 最初と最後の頁 4021-4030 「デジタルオブジェクト識別子) 1. 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題		
型数論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 1. 著者名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasunoto K 2. imax 標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. オーブンアクセス オーブンアクセスとしている(また、その予定である) 「T cells against Toells against Pathagainst Path	Shourd rang sparing surgery be the standard procedure for marryhalit prediat mesotherioma!	2020-
型数論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 1. 著者名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasunoto K 2. imax 標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. オーブンアクセス オーブンアクセスとしている(また、その予定である) 「T cells against Toells against Pathagainst Path	2	6 是初と是後の百
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm 9072153, 2020. オーブンアクセス オーブンアクセス 1. 著名名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2. 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against Ung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. お地域の関係である。 「おおりでは、「デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612. オーブンアクセス 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 オーブンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3. 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 日本記述を表現します。 日本記述を表現しまする。 日本記述を表現します。 日本記述を表記述述を表現します。 日本記述を表現します。 日本記述を表現します。 日本記述を表現します。 日本記述を表現します。 日本記述を表現します。 日本記述を表現します。 日本記述を表現します。 日本記述を表記述述を表記述述を表記述述を表現します。 日本記述を表		
10.3390/jcm 9072153, 2020. 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) 1.著者名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2.論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3.雑誌名 Cancer Sci. 5.発行年 2020年 日前はアプタルオプジェクト識別子) 10.1111/cas.14612.	J Clin wed	2153
10.3390/jcm 9072153, 2020. 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) 1.著者名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2.論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3.雑誌名 Cancer Sci. 5.発行年 2020年 日前はアプタルオプジェクト識別子) 10.1111/cas.14612.		
10.3390/jcm 9072153, 2020. 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) 1.著者名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2.論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3.雑誌名 Cancer Sci. 5.発行年 2020年 日前はアプタルオプジェクト識別子) 10.1111/cas.14612.	相對為中のDU(ごうりょうで、」」、「動助」フ、	本芸の左仰
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) 1. 著者名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against Iung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. 1. 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 1. 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2. 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3. 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 1. 意義名 Trans Lung Cancer Res 1. 意義の有無 2. 最初と最後の頁 811-815	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1. 著書名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2. 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. およりと最後の頁 4021-4030 「記載の有無 オープンアクセス 「記載を表した。 「記載の有無 「お書名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 「記載を表します。」 「記述を表します。」 「記述を表しまする。 「記述を表します。」 「記述を表しまする。 「記述を表します。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「	10.3390/jcm 90/2153, 2020.	月 月
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1. 著書名 Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2. 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. およりと最後の頁 4021-4030 「記載の有無 オープンアクセス 「記載を表した。 「記載の有無 「お書名名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 「記載を表します。」 「記述を表します。」 「記述を表しまする。 「記述を表します。」 「記述を表しまする。 「記述を表します。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。 「記述を表しまする。」 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「記述を表しまする。。 「		
1 . 著者名 Chiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2 . 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3 . 雑誌名 Cancer Sci.		国際共者
Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2 . 論文標題	オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
Ichiki Y, Shigematsu Y, Baba T, Shiota H, Fukuyama T, Nagata Y, So T, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K 2 . 論文標題		
Yasumoto K 2. 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. 信載のDODI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612. オープンアクセス 1. 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2. 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3. 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 「古読の有無 6. 最初と最後の頁 811-815	1.著者名	4 . 巻
Yasumoto K 2. 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells. 3. 雑誌名 Cancer Sci. 信載のDODI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612. オープンアクセス 1. 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2. 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3. 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 「古読の有無 6. 最初と最後の頁 811-815	Ichiki Y. Shigematsu Y. Baba T. Shiota H. Fukuyama T. Nagata Y. So T. Yasuda M. Takenoyama M.	111
2.論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced Iung cancer cells.T cells against 2020年3.雑誌名 Cancer Sci.6.最初と最後の頁 4021-4030掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612.査読の有無オープンアクセス In 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K4.巻 92.論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung.5.発行年 2020年3.雑誌名 Trans Lung Cancer Res6.最初と最後の頁 811-815		
Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced I cells against lung cancer cells. 3 . 雑誌名 Cancer Sci. 6 . 最初と最後の頁 4021-4030 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 有		5 発行在
lung cancer cells. 3 . 雑誌名 Cancer Sci. 6 . 最初と最後の頁 4021-4030 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612. カープンアクセス I 画際共著 オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 「表彰の有無 「表彰の有無		
3 . 雑誌名 Cancer Sci. 信載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612. 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) 1 . 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 信 . 最初と最後の頁 811-815		2020-
Ratimic Cancer Sci. 4021-4030 名読の有無 有		6 見知と見後の百
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612. オープンアクセス I 国際共著 オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1. 著者名 I chi ki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2. 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3. 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 「香読の有無 「香読の有無		
10.1111/cas.14612. 有 オープンアクセス	Cancer Sci.	4021-4030
10.1111/cas.14612. 有 オープンアクセス		
10.1111/cas.14612. 有 オープンアクセス		* * * * * * * * * * * * * * * * * * *
オープンアクセス 国際共著 オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 「も、最初と最後の頁 811-815		
コ・著者名 I chiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 ・論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 ・雑誌名 Trans Lung Cancer Res 「表読の有無	10.1111/cas.14612.	有
コ・著者名 I chiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 ・論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 ・雑誌名 Trans Lung Cancer Res 「表読の有無		
1 . 著者名 Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K 2 . 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 811-815	オープンアクセス	国際共著
Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K92.論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung.5.発行年 2020年3.雑誌名 Trans Lung Cancer Res6.最初と最後の頁 811-815掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)査読の有無	オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K92.論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung.5.発行年 2020年3.雑誌名 Trans Lung Cancer Res6.最初と最後の頁 811-815掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)査読の有無		
Ichiki Y, Fukuyama T, Nakanishi K92.論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung.5.発行年 2020年3.雑誌名 Trans Lung Cancer Res6.最初と最後の頁 811-815掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)査読の有無	1 . 著者名	4 . 巻
2.論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung.5.発行年 2020年3.雑誌名 Trans Lung Cancer Res6.最初と最後の頁 811-815掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)査読の有無	—	_
The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung. 3 . 雑誌名 Trans Lung Cancer Res 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無	2 論☆煙頭	5 発行任
squamous cell carcinoma of the lung.3.雑誌名 Trans Lung Cancer Res6.最初と最後の頁 811-815掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)査読の有無		
3.雑誌名 6.最初と最後の頁 Trans Lung Cancer Res 811-815 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無		2020 年
Trans Lung Cancer Res811-815掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)査読の有無		て 目知に目後の五
 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無		
· ·	Trans Lung Cancer Res	811-815
· ·		
· ·		****
10.21037/tlcr.2020.01.14. 有	·	
	10.21037/tlcr.2020.01.14.	有 有
	オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている (また、その予定である) -	オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

1.著者名 Yoshinobu Ichiki	4.巻 11
2.論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK-LC-1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells.	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.14612.	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 Yoshinobu Ichiki	4 . 巻 9
2.論文標題 Should lung-sparing surgery be the standard procedure for malignant pleural mesothelioma?	5.発行年 2020年
3.雑誌名 Journal of Clinical Medicine	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) 10.3390/jcm9072153.	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 Yoshinobu Ichiki	4.巻 9
2.論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung.	5 . 発行年 2020年
3.雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6 . 最初と最後の頁 811-815
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 Yoshinobu Ichiki	4.巻 11
2. 論文標題 Recent topics of lung neuroendocrine tumors.	5 . 発行年 2019年
3.雑誌名 J Thorac Dis.	6 . 最初と最後の頁 E133-E134.
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2019.08.40.	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5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)
1.発表者名 市来嘉伸、金咲芳郎、後藤英典、中西浩三、上野万里、三上修治、石田 剛
2 . 発表標題 肺扁平上皮癌切除症例におけるCD103陽性リンパ球浸潤の検討
3 . 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会
4 . 発表年 2022年
1 . 発表者名 市来嘉伸、上野万里、金咲芳郎、後藤英典、中西浩三、高橋麻衣、林 伸一、三上修治、石田 剛
2 . 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤投与症例における臨床病理学的検討
3 . 学会等名 第39回日本呼吸器外科学会学術集会
4 . 発表年 2022年
1.発表者名 市来嘉伸、後藤英典、中西浩三、上野万里、石田 剛
2 . 発表標題 肺扁平上皮癌における原発巣と所属リンパ節の免疫学的腫瘍微小環境に関する解析
3 . 学会等名 第38回日本呼吸器外科学会学術集会
4.発表年 2021年
1.発表者名 市来嘉伸、上野万里、金咲芳郎、後藤英典、中西浩三、高橋麻衣、林 伸一、三上修治、石田 剛
2 . 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子についての検討

3 . 学会等名

4.発表年 2021年

第62回日本肺癌学会学術集会

1.		
2 . 発表標題 扁平上皮癌切除症例における腫瘍内浸潤リンパ球に着目した臨床病理学的検討		
3.学会等名第61回日本肺癌学会学術集会		
4 . 発表年 2020年		
〔図書〕 計0件		
〔産業財産権〕		
〔その他〕		
research map 市来嘉伸 https://researchmap.jp/y-ichiki		

6 . 研究組織

	. 饥九組織		
	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
	田中 文啓	産業医科大学・医学部・教授	
研究分担者	(Tanaka Fumihiro)		
	(10283673)	(37116)	
	米田 和恵	産業医科大学・医学部・講師	
研究分担者	(Yoneda Kazue)		
	(80724806)	(37116)	

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
---------	---------