

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：82504

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22574

研究課題名（和文）体細胞変異に伴う抗腫瘍免疫応答に対する新たな免疫編集機構の解析

研究課題名（英文）Novel immunoediting mechanisms via somatic mutations

研究代表者

富樫 庸介（Togashi, Yosuke）

千葉県がんセンター（研究所）・がん治療開発グループ 細胞治療開発研究部・部長代理

研究者番号：80758326

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：体細胞変異数が多いがんは悪性度が高いが、免疫系からの攻撃も受けやすくなってしまい、がん細胞にとっては不利な可能性もある。そのような状況に陥った際には従来の「がん免疫編集」機構に加えて、がんの悪性度に関わるようなシグナルを巧みに利用する新たな免疫編集機構で免疫系から逃れているというメカニズムが考えられた。そこで、非小細胞肺癌、大腸癌の臨床検体を用いて、体細胞変異数が多いにも拘わらず免疫系が抑制されている症例の存在を明らかにし、マウスモデルも交えて実際に関与する因子を同定した。新たな免疫編集機構の存在に加えて、単純な体細胞変異数の評価だけではなく、より質的な評価が必要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の「がん免疫編集」に加えて、がんが悪性度に関わるようなシグナルを巧みに利用して免疫系から逃れているという新たながん免疫編集を明らかにした。そのような悪性度に関わるシグナルもいくつか同定し、それらはがん免疫療法の治療標的になる可能性があり、今後のバイオマーカーや併用療法としての新たな治療開発に繋がるデータである。

研究成果の概要（英文）：Cancer cells with high tumor mutation burden (TMB) can have a more malignant phenotype, but strong antitumor immunity can be also induced by high TMB. Here, we have found that a fraction of patients has non-inflamed tumor microenvironment despite high TMB due to some signaling pathways related to the malignant phenotype and we could validate several pathways using mouse models. From these findings, novel immunoediting mechanisms via somatic mutations is proposed, and we should consider not only just simple TMB but also the quality.

研究分野：腫瘍微小環境学

キーワード：がん免疫編集 腫瘍免疫 ネオ抗原

1. 研究開始当初の背景

発がん過程で、がんは抗腫瘍免疫応答から逃れるため免疫制御機構・逃避機構を巧みに利用している(「がん免疫編集」)。抗 PD-1/PD-L1 抗体を含むがん免疫療法はこの逃避機構を阻害することで様々ながんの効果証明された。しかしながら、いまだその効果は不十分であり、より効果の高い治療方法や効果予測バイオマーカーが求められている。

効果予測バイオマーカーとして腫瘍体細胞変異数の重要性が報告されている。即ちアミノ酸置換を伴う腫瘍体細胞変異数が多い症例は、異物として認識される抗原(ネオ抗原)が多く存在し、免疫原性が高く細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の浸潤も多く、がん免疫療法の効果が高いことが報告されている。体細胞変異数が多いほど免疫原性が高いのであれば体細胞変異数と腫瘍局所での免疫応答の間には正の相関関係があることが想定されるが、あまり相関関係が認められていないという報告もある。一般的に体細胞変異数が多いがんは悪性度が高く、がん細胞の生存や増殖には有利と考えられているが、体細胞変異数が多いということは抗腫瘍免疫応答の側面から考えると、がんにとってはネオ抗原が増えるため免疫系からの攻撃を受けやすくなってしまい、がん細胞の生存や増殖にとっては不利である可能性もある。したがってがん細胞はそのような状況に陥った際には新たな免疫逃避機構が必要になり、がんの悪性度に関わるようなシグナルを巧みに利用して、免疫系から逃れているというメカニズムが考えられた。

2. 研究の目的

体細胞変異数が多いがんは悪性度が高いが、抗腫瘍免疫応答の側面から考えるとネオ抗原が増えるため免疫系からの攻撃を受けやすくなってしまい、がん細胞の生存や増殖にとっては不利である可能性もある。したがってがん細胞はそのような状況に陥った際には今までの「がん免疫編集」機構に加えて、がんの悪性度に関わるようなシグナルを巧みに利用して、免疫系から逃れているという新たながん免疫編集のメカニズムが考えられた。この仮説に基づいて、新たな免疫編集機構の存在を証明することを目的に本研究を計画した。結果は新たな効果予測バイオマーカーや耐性機序・併用薬の可能性に繋がる可能性がある。

3. 研究の方法

TCGA といったデータベース及び今までのデータに加えて、新たに非小細胞肺癌や大腸癌の腫瘍 DNA/RNA について全エクソン解析 (exome) と網羅的遺伝子発現解析 (RNAseq) を行い、さらに腫瘍浸潤リンパ球についてフローサイトメトリーやマスサイトメトリーで解析し、体細胞変異数と腫瘍局所の免疫応答の相関関係のデータを得て、仮説に関与するようなシグナル・因子を GSEA などで同定する。

同定した候補についてマウスの細胞株に導入もしくはノックアウトし、抗 PD-1/PD-L1 抗体の耐性および阻害剤などによる耐性化解除について検証する。また、マウスの細胞株に ENU という薬剤でランダムに変異を入れながら培養を続け、マウスに腫瘍が拒絶されるか、さらに入れ続けた場合に腫瘍が拒絶されずに生着するかを検証する。それらの DNA/RNA を exome, RNAseq で解析し、ネオ抗原の増加やどういった遺伝子発現・シグナル異常が新たな免疫編集機構に関わるかを解析する。候補については強制発現やノックダウン・阻害剤によりマウスへの生着を評価して関与を証明する。

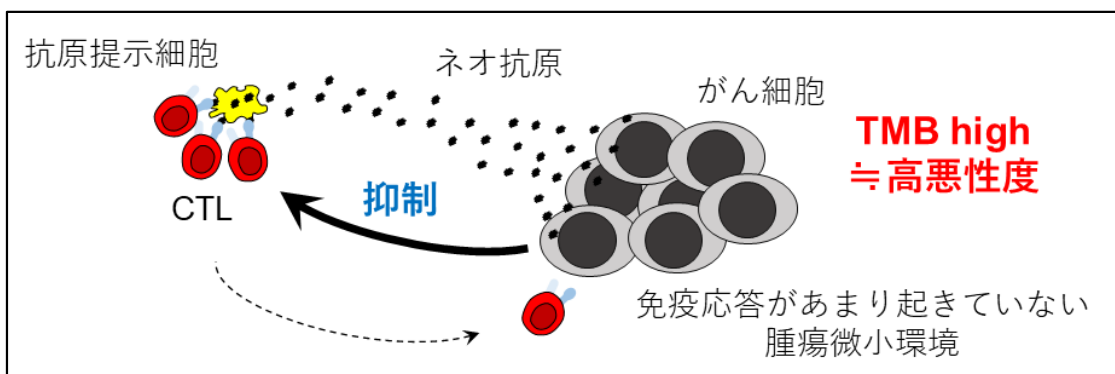
4. 研究成果

非小細胞肺癌、大腸癌の臨床検体を用いて、体細胞変異数が異常に多いにも関わらず、免疫

応答が起きていないような症例の存在を明らかにした。そういった症例について、体細胞変異からネオ抗原を予測し、予測上位のペプチドと患者リンパ球を用いてアッセイした。結果、そのような症例でも末梢血に抗原特異的T細胞の存在が確認され、ネオ抗原は存在するにも関わらず、特異的T細胞が浸潤できていないような状況が想定された。遺伝子発現を解析するとそういった症例では抗原提示細胞に関わる遺伝子発現が低下しており、逆にがんの悪性化に関わるいくつかのシグナルの遺伝子発現が上昇していた。またENUで変異を誘導したマウス腫瘍株はマウスに拒絶されたが(株1)、さらに変異を誘導すると再びマウスに生着することを確認した(株2)。免疫不全マウスでは親株と株1、株2で生着や増殖に差は見られず、この現象には何らかの免疫環境が関与していると考えられた。これらの株について変異解析を行ったところ、親株<株1<株2と体細胞変異数が多かった。一方で、発現解析からは臨床検体同様に腫瘍の悪性化に関わるシグナルが複数関与していることを明らかにした。これらシグナルの阻害剤を使用した際に再生着した株2の成長が抑制され、この効果は他の株や免疫不全マウスでは見られず、株2でこのシグナルが免疫系に作用し免疫応答が抑制されていることが示唆された(論文投稿中)。

さらに、MSI-Hという異常に体細胞変異が多いタイプの大腸癌の臨床検体を用いて解析を行った。免疫染色や遺伝子発現解析からはMSI-H大腸癌では必ずしも全例で免疫応答が強く起きているわけではなく、ゲノム解析からはHLAの変異や脱落により免疫応答が落ちているパターンが見られた(論文投稿中)。またHLAに異常がない集団でも、ネオ抗原が多いにも拘わらず、免疫応答が低下している患者群が見られた。特にMSI-Hで過去にも報告がある共通のネオ抗原を有しているものの、免疫応答があまり起きていないような患者群も存在した。そこで遺伝子発現解析から、これらの免疫応答が起きていない集団で上がっている免疫抑制に関わるシグナルを同定した。そして、このシグナル自体がネオ抗原に関連する可能性をin vitroで証明した。さらにこのシグナルに関わる遺伝子を強制発現もしくはノックダウンしたマウス腫瘍細胞株を複数作成し、in vivoの検証を行ったところ、そのようなシグナルが抗腫瘍免疫応答を抑制し、抗PD-1抗体治療の耐性に関わることが明らかになった。

以上より、体細胞変異・ネオ抗原に対する抗腫瘍免疫応答を腫瘍側の悪性化に関わるシグナルが抑制するような新たな免疫編集機構の存在が複数のがんで明らかにされ、単純なネオ抗原という量的な評価だけでは限界で、より質的な評価が必要であることが示唆された(図)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tanegashima Tokiyoshi, Togashi Yosuke, Azuma Koichi, Kawahara Akihiko, Ideguchi Ko, Sugiyama Daisuke, Kinoshita Fumio, Akiba Jun, Kashiwagi Eiji, Takeuchi Ario, Irie Takuma, Tatsugami Katsunori, Hoshino Tomoaki, Eto Masatoshi, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Immune Suppression by PD-L2 against Spontaneous and Treatment-Related Antitumor Immunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4808 ~ 4819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-3991	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 Haratani Koji, Hayashi Hidetoshi, Takahama Takayuki, Nakamura Yasushi, Tomida Shuta, Yoshida Takeshi, Chiba Yasutaka, Sawada Takahiro, Sakai Kazuko, Fujita Yoshihiko, Togashi Yosuke, Tanizaki Junko, Kawakami Hisato, Ito Akihiko, Nishio Kazuto, Nakagawa Kazuhiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40425-019-0720-z	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 Tokunaga Akihiro, Sugiyama Daisuke, Maeda Yuka, Warner Allison Betof, Panageas Katherine S., Ito Sachiko, Togashi Yosuke, Sakai Chika, Wolchok Jedd D., Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 216
2. 論文標題 Selective inhibition of low-affinity memory CD8+ T cells by corticosteroids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 2701 ~ 2713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20190738	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 Umemoto Kumiko, Togashi Yosuke, Arai Yasuhito, Nakamura Hiromi, Takahashi Shinichiro, Tanegashima Tokiyoshi, Kato Mikiya, Nishikawa Tsubasa, Sugiyama Daisuke, Kojima Motohiro, Gotohda Naoto, Kuwata Takeshi, Ikeda Masafumi, Shibata Tatsuhiko, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 The potential application of PD-1 blockade therapy for early-stage biliary tract cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz080	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 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
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 Sasaki Akinori, Nakamura Yoshiaki, Togashi Yosuke, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhanced tumor response to radiotherapy after PD-1 blockade in metastatic gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 893 ~ 903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01058-4	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 Bando H, Kotani D, Tsushima T, Hara H, Kadowaki S, Kato K, Chin K, Yamaguchi K, Kageyama SI, Hojo H, Nakamura M, Tachibana H, Wakabayashi M, Fukutani M, Togashi Y, Fuse N, Nishikawa H, Kojima T.	4. 巻 20
2. 論文標題 TENERGY: Multicenter Phase II Study of Atezolizumab Monotherapy Following Definitive Chemoradiotherapy With 5-FU Plus Cisplatin in Patients With Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-06716-5	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuoka Shota, Hara Hiroki, Takahashi Naoki, Kojima Takashi, Kawazoe Akihito, Asayama Masako, Yoshii Takako, Kotani Daisuke, Tamura Hitomi, Mikamoto Yuichi, Hirano Nami, Wakabayashi Masashi, Nomura Shogo, Sato Akihiro, Kuwata Takeshi, Togashi Yosuke, Nishikawa Hiroyoshi, Shitara Kohei	4. 巻 38
2. 論文標題 Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2053 ~ 2061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.19.03296	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 Sato Kei, Mimaki Sachiyo, Yamashita Riu, Togashi Yosuke, Naito Tomoyuki, Udagawa Hibiki, Katsumata Shinya, Nakasone Shoko, Miyoshi Tomohiro, Tane Kenta, Aokage Keiju, Sugano Masato, Kojima Motohiro, Fujii Satoshi, Kuwata Takeshi, Ochiai Atsushi, Goto Koichi, Tsuboi Masahiro, Tsuchihara Katsuya, Ishii Genichiro	4. 巻 147
2. 論文標題 Association between the mutational smoking signature and the immune microenvironment in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 12 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.06.029	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 Kumagai Shogo, Togashi Yosuke, Sakai Chika, Kawazoe Akihito, Kawazu Masahito, Ueno Toshihide, Sato Eiichi, Kuwata Takeshi, Kinoshita Takahiro, Yamamoto Masami, Nomura Sachiyo, 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 Kawazoe Akihito, Kuboki Yasutoshi, Shinozaki Eiji, Hara Hiroki, Nishina Tomohiro, Komatsu Yoshito, Yuki Satoshi, Wakabayashi Masashi, Nomura Shogo, Sato Akihiro, Kuwata Takeshi, Kawazu Masahito, Mano Hiroyuki, Togashi Yosuke, Nishikawa Hiroyoshi, Yoshino Takayuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Multicenter Phase I/II Trial of Napabucasin and Pembrolizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (EPOC1503/SCOOP Trial)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5887 ~ 5894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-20-1803	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 Nagasaki Joji, Togashi Yosuke, Sugawara Takeaki, Itami Makiko, Yamauchi Nobuhiko, Yuda Junichiro, Sugano Masato, Ohara Yuuki, Minami Yosuke, Nakamae Hirohisa, Hino Masayuki, Takeuchi Masahiro, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 The critical role of CD4+ T cells in PD-1 blockade against MHC-II?expressing tumors such as classic Hodgkin lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 4069 ~ 4082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020002098	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 Hayashi Hidetoshi, Takiguchi Yuichi, Togashi Yosuke, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Site-Specific and Targeted Therapy Based on Molecular Profiling by Next-Generation Sequencing for Cancer of Unknown Primary Site	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Oncology	6. 最初と最後の頁 1931 ~ 1931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaoncol.2020.4643	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 Kumagai Shogo, Togashi Yosuke, Kamada Takahiro, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1346 ~ 1358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-020-0769-3	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 Honobe Akiko, Sakai Kazuko, Togashi Yosuke, Ohnuma Takehiro, Kawamura Tatsuyoshi, Nishio Kazuto, Inozume Takashi	4. 巻 100
2. 論文標題 Heterogeneity in congenital melanocytic nevi contributes to multicentric melanomagenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 217 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.09.004	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 Arakawa Ayumu, Ichikawa Hitoshi, Togashi Yosuke, et al.	4. 巻 384
2. 論文標題 Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 42 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2030391	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 Kashima Yukie, Togashi Yosuke, Fukuoka Shota, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Potentiality of multiple modalities for single-cell analyses to evaluate the tumor microenvironment in clinical specimens	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79385-w	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 Watanabe Sho, Goto Yasushi, Yasuda Hiroyuki, Kohno Takashi, Motoi Noriko, Ohe Yuichiro, Nishikawa Hiroyoshi, Kobayashi Susumu S., Kuwano Kazuyoshi, Togashi Yosuke	4. 巻 12
2. 論文標題 HSP90 inhibition overcomes EGFR amplification induced resistance to third generation EGFR TKIs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 631 ~ 642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13839	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 Inamori Koji, Togashi Yosuke, Fukuoka Shota, Akagi Kiwamu, Ogasawara Kouetsu, Irie Takuma, Motoooka Daisuke, Kobayashi Yoichi, Sugiyama Daisuke, Kojima Motohiro, Shiiya Norihiko, Nakamura Shota, Maruyama Shoichi, Suzuki Yutaka, Ito Masaaki, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Importance of lymph node immune responses in MSI-H/dMMR colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 137365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.137365	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39件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Togashi Yosuke
2. 発表標題 Predictive Biomarkers in Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Togashi Yosuke
2. 発表標題 Single cell analysis for cancer immunology
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林秀敏、茶本健司、富樫庸介、中川和彦、本庶佑
2. 発表標題 The role of soluble immune-checkpoint factors in advanced NSCLC
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多根健太、宇田川響、桐田佳輔、杉山栄里、三好智裕、青影圭樹、後藤功一、坪井正博、富樫庸介、西川博嘉
2. 発表標題 EGFR-TKIによる腫瘍微小環境の免疫状態の変化
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 種子島時祥 富樫庸介 東公一 江藤正俊 西川博嘉
2. 発表標題 腫瘍に発現するPD-L2の免疫抑制機能について
3. 学会等名 第32回バイオセラピー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayaka Tsuge , Yosuke Togashi , Hiroyoshi Nishikawa
2. 発表標題 A novel regulatory T cell-targeted immunotherapy via meddling the crucial signal by HSP90 inhibitors
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 Ayaka Tsuge , Yosuke Togashi , Hiroyoshi Nishikawa
2. 発表標題 A Novel Regulatory T Cell-Targeted Immunotherapy by targeting their Crucial Signal by HSP90 Inhibitors
3. 学会等名 SITC (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukie Kashima, Shota Fukuoka, Yosuke Togashi, Takahiro Kamada, Ayako Suzuki, Yoshiaki Nakamura, Kohei Shitara, Akihiro Ohashi, Taku Yoshida, Naofumi Taoka, Tatsuya Kawase, Teiji Wada, Kocihiro Inaki, Masataka Chihara, Yutaka Suzuki, Katsuya Tsuchihara, Susumu S Kobayashi, Hiroyoshi Nishikawa and Toshihiko Doi
2. 発表標題 Multiple modalities of single cell analyses to evaluate the tumor microenvironment in clinical specimens
3. 学会等名 EORTC-AACR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanegashima Tokiyoshi, Togashi Yosuke, Azuma Kimitoshi, Eto Masatoshi, Nishikawa Hiroyoshi
2. 発表標題 Immune suppression by PD-L2 against spontaneous and treatment-related antitumor immunity
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 Shota Fukuoka, Hiroki Hara, Naoki Takahashi, Takashi Kojima, Akihito Kawazoe, Masako Asayama, Takako Yoshii, Daisuke Kotani, Hitomi Tamura, Yuichi Mikamoto, Ayako Sugama, Masashi Wakabayashi, Shogo Nomura, Akihiro Sato, Yosuke Togashi, Hiroyoshi Nishikawa, Kohei Shitara
2. 発表標題 Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keisuke Kirita, Eri Sugiyama, Yosuke Togashi, Hibiki Udagawa, Shingo Matsumoto, Kiyotaka Yoh, Seiji Niho, Hiroyoshi Nishikawa and Koichi Goto
2. 発表標題 Clinical utility of precision immunoprofiling and monitoring tumor microenvironment by flowcytometry and CyTOF in advanced NSCLC treated with atezolizumab; results from a phase II study for biomarker analysis (EPOC1702)
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Togashi, Takahiro Kamada, Eri Sugiyama, Shota Fukuoka, Akihito Kawazoe, Hibiki Udagawa, Keisuke Kirita, Koichi Goto, Masahiro Tsuboi, Toshihiko Doi, Kohei Shitara, Hiroyoshi Nishikawa
2. 発表標題 The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cell predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Eri Sugiyama, Yosuke Togashi, Yoshiko Takeuchi, Sayoko Shinya, Yasuko Tada, Keisuke Kataoka, Kenta Tane, Genichiro Ishii, Koichi Goto, Yasushi Shintani, Meinoshin Okumura, Masahiro Tsuboi, Hiroyoshi Nishikawa
2 . 発表標題 Novel concept of EGFR-signal contribution to unique immunological status of the tumor microenvironment in EGFR-mutated NSCLC
3 . 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hidetoshi Hayashi, Kenji Chamoto, Yosuke Togashi, Kazuya Fukuoka, Ryusuke Hatae, Megumi Goto, Yasutaka Chiba, Junko Tanizaki,1,6 Koji Haratani, Takayuki Takahama, Kaoru Tanaka, Masayuki Takeda, Kazuko Sakai, Keiko Higuchi, Hitoshi Uga, Kazuto Nishio, Kazuhiko Nakagawa, Tasuku Honjo
2 . 発表標題 Combination of triplet soluble immune-checkpoint factors as a complementary biomarker for the efficacy of nivolumab (nivo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts)
3 . 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Akinori Sasaki, Yoshiaki Nakamura, Hirofumi Kuno, Yosuke Togashi, Hidehiro Hojo, Kenji Takashima, Tomohiro Kadota, Saori Mishima, Daisuke Kotani, Akihito Kawazoe, Yasutoshi Kuboki, Hiroya Taniguchi, Takayuki Yoshino, Tatsushi Kobayashi, Hiroyoshi Nishikawa, Naoki Nakamura, Tomonori Yano, Kohei Shitara
2 . 発表標題 Efficacy of Radiotherapy to Primary Tumor After Nivolumab Treatment in Patients with Advanced Gastric Cancer
3 . 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hideaki Bando, Daisuke Kotani, Takahiro Tsushima, Hiroki Hara, Shigenori Kadowaki, Ken Kato, Keisho Chin, Kensei Yamaguchi, Shun-ichiro Kageyama, Hidehiro Hojo, Shogo Nomura, Miki Fukutani, Yosuke Togashi, Nozomu Fuse, Hiroyoshi Nishikawa, and Takashi Kojima
2 . 発表標題 TENERGY: Multicenter Phase II Study of Atezolizumab Monotherapy Following Definitive Chemoradiotherapy with 5-FU plus Cisplatin in Patients with Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma
3 . 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Shota Fukuoka, Hiroki Hara, Naoki Takahashi, Takashi Kojima, Akihito Kawazoe, Masako Asayama, Takako Yoshii, Daisuke Kotani, Hitomi Tamura, Yuichi Mikamoto, Ayako Sugama, Masashi Wakabayashi, Shogo Nomura, Akihiro Sato, Yosuke Togashi, Hiroyoshi Nishikawa, Kohei Shitara
2. 発表標題 Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Yoshino, Hideaki Bando, Yuichiro Tsukada, Koji Inamori, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu, Shigenori Homma, Mamoru Uemura, Takeshi Kato, Daisuke Kotani, Shota Fukuoka, Yosuke Togashi, Akihiro Sato, Hiroyoshi Nishikawa, Masaaki Ito
2. 発表標題 VOLTAGE: Investigator-initiated Clinical Trial of Nivolumab Monotherapy and Subsequent Radical Surgery Following Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kojima, Toshiyoshi Fujiwara, Yasuhiro Shirakawa, Keisuke Hori, Hiromi Ono, Masako Nakamoto, Hiromi Hasegawa, Nami Hirano, Masashi Wakabayashi, Shogo Nomura, Yosuke Togashi, Hiroyoshi Nishikawa, Akihiro Sato, Atsushi Ohtsu, Toshihiko Doi
2. 発表標題 An Open Label Phase I Study to Evaluate the Safety and Efficacy of OBP-301 With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors (EPOC1505)
3. 学会等名 AACR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shogo Kumagai, Yosuke Togashi, Kohei Shitara, Takahiro Kinoshita, Katsuya Tsuchihara, Hiroyoshi Nishikawa
2. 発表標題 The association of genomic features and immunosuppression in gastric cancer
3. 学会等名 AACR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Kamada, Yosuke Togashi, Yoshihiro Ohue, Hiroyoshi Nishikawa
2. 発表標題 The secondary immune selection is the dominant mechanism for acquired resistance against adoptive cell therapy
3. 学会等名 AACR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 The Future of Immunotherapy
3. 学会等名 2021 Targeted Therapy of Lung Cancer Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 Clonal evolution in the tumor microenvironment
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Arai, Hidetoshi Hayashi, Hironobu Minami, Yuichi Takiguchi, Satomi Watanabe, Masanori Toyoda, Kohei Akiyoshi, Yoshihiko Segawa, Hiroki Ueda, Yasuo Iwamoto, Jun Masuda, Hirohumi Mukai, Toshio Kubo, Yosuke Togashi, Kazuko Sakai, Yoshihiko Fujita, Shuta Tomida, Yasutaka Chiba, Kazuto Nishio, and Kazuhiko Nakagawa
2. 発表標題 Phase II Trial of Site-Specific Treatment Based on Gene Expression and Mutation Profiling by next generation sequencing (NGS) for Patients (pts) With Cancer of Unknown Primary Site (CUP)
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Joji Nagasaki, Yosuke Togashi, Takeaki Sugawara, Makiko Itami, Nobuhiko Yamauchi, Junichiro Yuda, Sugano Masato, Ohara Yuuki, Yosuke Minami, Hirohisa Nakamae, Masayuki Hino, Masahiro Takeuchi, Hiroyoshi Nishikawa.
2. 発表標題	The critical role of CD4+ T cells in PD-1 blockade against MHC-II-expressing tumors such as classic Hodgkin lymphoma.
3. 学会等名	第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Takashi Inozume, Akiko Honobe, Kazuko Sakai, Yosuke Togashi, Takehiro Ohnura, Tatsuyoshi Kawamura, Kazuto Nishio
2. 発表標題	Heterogeneity in congenital melanocytic nevi contributes to multicentric melanomagenesis
3. 学会等名	第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Koji Inamori, Yosuke Togashi, Hideaki Bando, Yuichiro Tsukada, Shota Fukuoka, Yutaka Suzuki, Daisuke Kotani, Motohiro Kojima, Makoto Fukui, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu, Shigenori Homma, Akinobu Taketomi, Mamoru Uemura, Takeshi Kato, Masaaki Ito, Hiroyoshi Nishikawa, Takayuki Yoshino.
2. 発表標題	Efficacy Predictors of Preoperative CRT and Consolidation Nivolumab in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer
3. 学会等名	第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Shusuke Kawashima, Takashi Inozume, Masahito Kawazu, Etsuko Tanji, Akiko Honobe, Takehiro Ohnuma, Tatsuyoshi Kawamura, Hiroyuki Matsue, Yosuke Togashi.
2. 発表標題	TIGIT/CD155 axis mediates resistance to immunotherapies in inflamed tumors.
3. 学会等名	第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Yosuke Tohashi
2. 発表標題 Emerging biomarker for immunotherapy in head and neck cancer
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Inamori, Yosuke Togashi, Hideaki Bando, Yuichiro Tsukada, Shota Fukuoka, Ayako Suzuki, Yutaka Suzuki, Daisuke Kotani, Motohiro Kojima, Makoto Fukui, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu, Shigenori Homma, Akinobu Taketomi, Mamoru Uemura, Takeshi Kato, Masaaki Ito, Hiroyoshi Nishikawa, Takayuki Yoshino.
2. 発表標題 Translational Research of VOLTAGE-A: Efficacy Predictors of Preoperative Chemoradiotherapy and Consolidation Nivolumab in Patients with both Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer
3. 学会等名 ASCO-GI2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 種子島 時祥, 富樫 庸介, 東 公一, 入江 拓磨, 木下 史生, 柏木 英志, 武内 在雄, 立神 勝則, 江藤 正俊, 西川 博嘉
2. 発表標題 腫瘍に発現するPD-L2の免疫抑制機能について
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 種子島 時祥, 富樫 庸介, 江藤 正俊, 西川 博嘉
2. 発表標題 PD-L2による、自発的・治療関連抗腫瘍免疫に対する免疫抑制機能
3. 学会等名 第72回西日本泌尿器科学総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yosuke Tohashi
2. 発表標題 Translational Research using Clinical Samples in Cancer Immunology
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤と制御性T細胞
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法におけるバイオマーカー
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 Cancer immunogenomics
3. 学会等名 KSMO and JSMO Joint Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 Translational Research for Future Immunotherapy
3. 学会等名 第92回日本胃癌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Inamori, Yosuke Togashi, Hideaki Bando, Yuichiro Tsukada, Shota Fukuoka, Ayako Suzuki, Yutaka Suzuki, Daisuke Kotani, Motohiro Kojima, Makoto Fukui, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu, Shigenori Homma, Akinobu Taketomi, Mamoru Uemura, Takeshi Kato, Masaaki Ito, Hiroyoshi Nishikawa, Takayuki Yoshino
2. 発表標題 Translational research of voltage-A1: Efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and subsequent nivolumab monotherapy in patients with microsatellite-stable locally advanced rectal cancer
3. 学会等名 ASCO2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Yuki, Hideaki Bando, Yuichiro Tsukada, Koji Inamori, Yoshito Komatsu, Shigenori Homma, Mamoru Uemura, Takeshi Kato, Daisuke Kotani, Shota Fukuoka, Naoki Nakamura, Makoto Fukui, Masashi Wakabayashi, Motohiro Kojima, Yosuke Togashi, Akihiro Sato, Hiroyoshi Nishikawa, Masaaki Ito, Takayuki Yoshino
2. 発表標題 Short-Term Results of VOLTAGE-A: Nivolumab Monotherapy and Subsequent Radical Surgery Following Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer
3. 学会等名 ASCO2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 鈴木稔、渡辺亮（分担執筆：富樫庸介）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学増刊（シングルセルゲノミクスで見る新しい生命象）	

1. 著者名 河上裕 (分担執筆: 富樫庸介)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験医学増刊 (がん免疫療法の個別化を支える最新・腫瘍免疫学)	

1. 著者名 西尾和人 (分担執筆: 富樫庸介)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験医学増刊 (ゲノム医療時代のがん分子標的薬と診断薬研究)	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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