

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03807

研究課題名(和文) 免疫記憶幹細胞による肉腫幹細胞の制御

研究課題名(英文) Targeting sarcoma stem cells using immunological memory T cells.

研究代表者

塚原 智英 (TSUKAHARA, Tomohide)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20404634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞抗原DNAJB8由来ペプチドとHLA-A24の複合体を特異的に認識するscFvクローンB10を用いてCAR(B10-CAR)を作成した。B10 CAR-T細胞はHLA-A24陽性DNAJB8陽性の骨肉腫細胞株に対してin vitroおよびin vivoで抗腫瘍効果を示した。また骨肉腫抗原PBF由来ペプチド特異的CTLクローンより獲得したTCRを用いて、PBF TCR-T細胞を作成した。PBF TCR-T細胞はHLA-A24陽性PBF陽性の肉腫細胞株に対してin vitroおよびin vivoで抗腫瘍効果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨肉腫をはじめとする高い悪性形質を示す肉腫は時に若年者に発症し、肺転移例や化学療法不応例の予後は不良である。本研究成果は、末期肉腫患者に対する遺伝子改変T細胞療法の開発に有用な可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We developed a new CAR using B10 scFv clone directed to HLA-A24/cancer stem cell antigen DNAJB8-derived peptide complex (B10 CAR). B10 CAR-T cells showed anti-tumor effects against HLA-A24+/DNAJB8+ cancer and sarcoma cell lines in vitro and in vivo. Moreover, we developed a new TCR using TCR of CTL clone directed to osteosarcoma antigen PBF-derived peptide (PBF TCR). PBF TCR-T cells showed anti-tumor effects against HLA-A24+/PBF+ sarcoma cell lines in vitro and in vivo.

研究分野：がん免疫，骨軟部腫瘍

キーワード：CAR-T TCR-T HLA/ペプチド複合体 がん抗原

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨肉腫を代表とする骨軟部肉腫（以下、肉腫）はまれな悪性腫瘍だが若年者に発症することが多く、特に肺転移例や化学療法不応例の予後は不良である。申請者はヒト肉腫の免疫療法開発を目指した基礎研究を23年にわたり行ってきた。申請者は世界で初めて自家CTL（細胞傷害性Tリンパ球）に認識されるヒト骨肉腫抗原PBFを同定し、PBFを標的としたがんワクチン療法の第1相臨床試験を行った。免疫応答は多くの症例で弱いながらもみられた。臨床効果を示す症例は少なかったが、免疫応答の高い例、腫瘍径が小さい例や化学療法未施行例で臨床効果がみられた。また、化学療法未施行例で免疫チェックポイント阻害剤（抗PD1抗体ニボルマブ）の併用によりワクチンに対する強い免疫応答が観察された。しかし末期肉腫患者において、がんワクチン単剤で肉腫塊の全てを拒絶できるだけのCTLを増幅することは困難である。本研究では末期肉腫患者に対する疲弊の少ない新しい遺伝子改変T細胞の開発を目指した。

2. 研究の目的

末期肉腫患者に対する長期生存が可能な新しいCAR-T細胞およびTCR-T細胞の開発。

3. 研究の方法

(1) がん幹細胞抗原DNAJB8を標的としたCAR-T細胞の開発

がん幹細胞抗原DNAJB8由来ペプチドを認識するscFvを用いてCAR-T細胞を作成してin vitroおよびin vivoでの抗腫瘍能を評価する。

(2) 骨肉腫抗原PBFを標的としたTCR-T細胞の開発

骨肉腫抗原PBF由来ペプチドを認識するTCRを用いてTCR-T細胞を作成してin vitroおよびin vivoでの抗腫瘍能を評価する。

4. 研究成果

(1) がん幹細胞抗原DNAJB8を標的としたCAR-T細胞の開発

HLA-A24/がん幹細胞抗原DNAJB8由来ペプチド(DNAJB8-143)複合体を特異的に認識するscFv clone B10を獲得した(Tadano et al. Br J Cancer 2020)。B10 scFvに共刺激分子CD28の膜貫通および細胞内領域と活性化分子CD3zの細胞内領域を直列につないだCAR(B10 CAR)遺伝子を作成した。B10 CARをレトロウイルスベクターに組み込み、PLAT-AおよびPG13細胞に遺伝子導入してB10 CARウイルス粒子を得た。B10 CARウイルスを健常者末梢血T細胞に感染させ、B10 CAR-T細胞を作成した。B10 CARはT細胞の70%程度に発現がみられた(図1)。

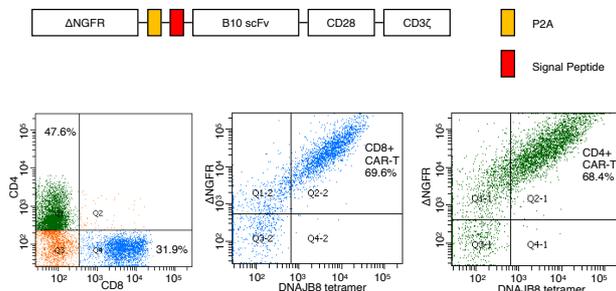


図1. B10 CAR-T細胞の作成。(上段) B10 CARの構造。(下段) 遺伝子導入後T細胞におけるB10 CARの発現率。B10 CARはHLA-A24/DNAJB8-143 テトラマーおよび発現マーカーdNGFRで検出される。

B10 CAR-T細胞はDNAJB8-143をパルスした抗原提示細胞T2-A24およびHLA-A24陽性DNAJB8陽性の腎細胞癌細胞株および骨肉腫細胞株に対して細胞傷害顆粒由来のCD107a分子の発現およびIFN γ の産生を示した。またB10 CAR-T細胞は腎癌細胞株および骨肉腫細胞株に対して経時的に用量依存的に細胞傷害活性を示した。腎癌細胞株および骨肉腫細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにB10 CAR-T細胞を移入した。B10 CAR-T細胞移入群ではMock T細胞移入群と比較して抗腫瘍効果を示した。B10 CAR-T細胞移入群では、残存腫瘍にviableな骨肉腫細胞はみられず、類骨基質のみがみられた(図2, Watanabe et al. Br J Cancer 2023)。病理学的には完全寛解と考えられた。

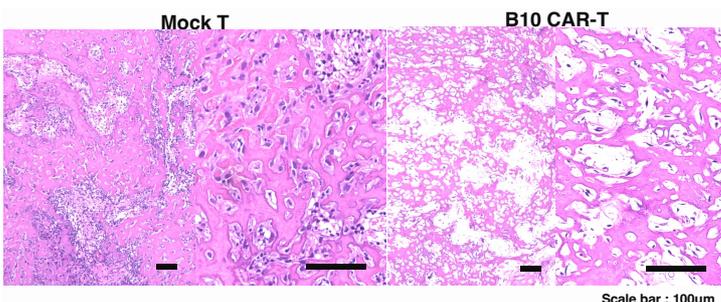


図2. B10 CAR-T細胞を移入したマウス皮下移植腫瘍の組織学的所見。骨肉腫細胞株KIKU(1x10⁶個)を免疫不全NSGマウスの皮下に移植して、Day 12にB10 CAR-T細胞またはMock T細胞(1x10⁷個)を静脈内移入し、Day 39で残存腫瘍を摘出した。

また移入T細胞には一様にPD1とLAG3の発現がみられ、疲弊状態であった。今後は、さらに疲弊の少ないYoung memory T細胞形質を示すB10 CAR-T細胞の開発が望まれる。

(2) 骨肉腫抗原 PBF を標的とした TCR-T 細胞の開発

HLA-A24 拘束性の PBF 由来ペプチドをワクチンした粘液線維肉腫症例より PBF ペプチド特異的 CTL クローンを樹立した (Tsukahara et al. Cancer Immunol Immunother 2020). 続いて PBF ペプチド特異的 CTL クローンより TCR 遺伝子を獲得した (Watanabe et al. Cancer Sci 2019). 本 TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターに組み込み, PLAT-A および PG13 細胞に遺伝子導入して PBF TCR ウイルス粒子を得た. PBF TCR ウイルスを健常者末梢血 T 細胞に感染させ, PBF TCR-T 細胞を作成した. PBF TCR は T 細胞の 50%程度に発現がみられた (図 3).

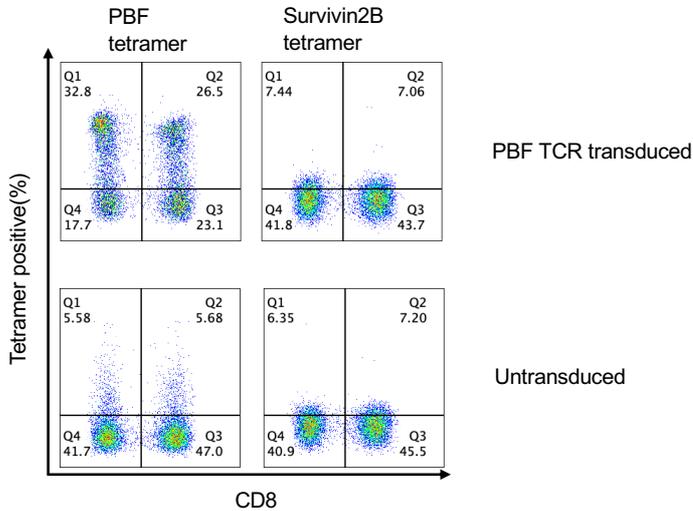


図 3. PBF TCR-T 細胞の作成. 遺伝子導入後 T 細胞における PBF TCR の発現率. PBF TCR は HLA-A24/PBF ペプチドテトラマーで検出される.

PBF TCR-T 細胞は PBF ペプチドをパルスした抗原提示細胞 T2-A24 および HLA-A24 および PBF を遺伝子導入した 293T 細胞および骨 MFH 細胞株 (MFH03-PBF) および HLA-A24 陽性 PBF 陽性の骨肉腫細胞株に対して細胞傷害顆粒由来の CD107a 分子の発現および IFN γ の産生を示した. B10 CAR-T 細胞は PBF を導入した MFH03 細胞に対して経時的に用量依存的に細胞傷害活性を示した. MFH03-PBF を皮下移植した免疫不全マウスに PBF TCR-T 細胞を移入した. PBF TCR-T 細胞移入群では Mock T 細胞移入群と比較して抗腫瘍効果を示した. PBF TCR-T 細胞移入群では移植腫瘍に Ki67+ を示す活性化した CD8+PBF TCR-T 細胞の有意な浸潤がみられた (図 4, Hamada et al. Under submission 2023). 一方, CD4+PBF TCR-T 細胞の腫瘍浸潤はみられなかった.

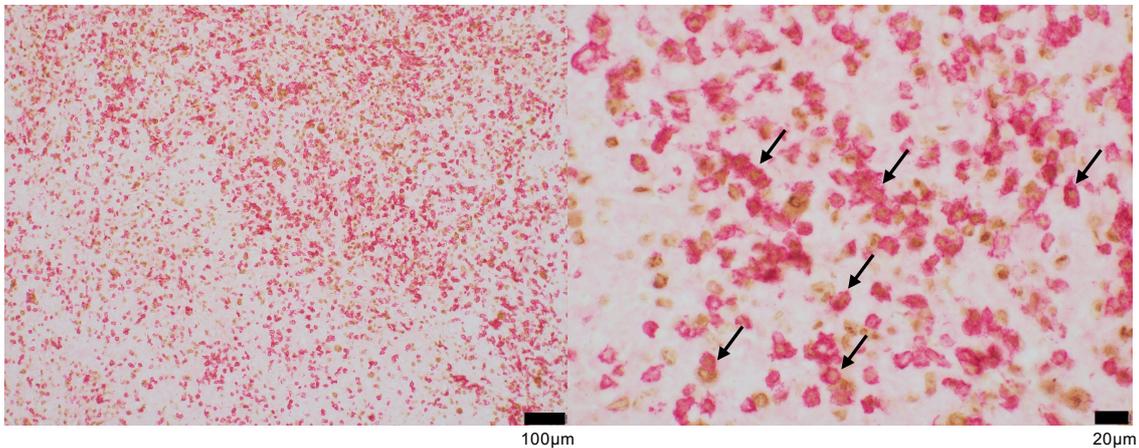


図 4. PBF TCR-T 細胞を移入したマウス皮下移植腫瘍の組織学的所見. PBF 過剰発現細胞株 MFH03-PBF (5x10⁶ 個) を免疫不全 NSG マウスの皮下に移植して, Day 14 に PBF TCR-T 細胞を静脈内移入し, Day 39 で残存腫瘍を摘出した. 二重免疫染色にて CD8 陽性 (赤色) を示す T 細胞の多くに活性化を示す Ki67 陽性像 (褐色) が見られた (矢印).

また移入 T 細胞には一様に PD1 と LAG3 の発現がみられ, B10 CAR-T 細胞と同様に疲弊状態であった. 今後は, PBF TCR の特に CD8 細胞に対する遺伝子導入効率の増大と, 疲弊の少ない長期生存可能な Young memory T 細胞形質を示す PBF TCR-T 細胞の開発が望まれる.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Saito T, Tsukahara T (corresponding author), Suzuki T, Nojima I, Tadano H, Kawai N, Kubo T, Hirohashi Y, Kanaseki T, Torigoe T, Li L.	4. 巻 112
2. 論文標題 Spatiotemporal metabolic dynamics of the photosensitizer talaporfin sodium in carcinoma and sarcoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 550-562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14735	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 Kubo T, Hirohashi Y, Keira Y, Akimoto M, Ikeda T, Kikuchi N, Iwaki H, Kikuchi T, Obata M, Morita R, Kasai K, Segawa K, Tsukahara T, Kanaseki T, Murata K, Kikuchi Y, Shinkawa T, Hasegawa T, Torigoe T.	4. 巻 112
2. 論文標題 Identification of characteristic subepithelial surface granulomatosis in immune-related adverse event-associated enterocolitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1320-1325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14773	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 Kubo T, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Murata K, Hasegawa T, Torigoe T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Epithelioid granulomatous lesions express abundant programmed death ligand-1 (PD-L1): a discussion of adverse events in anti-PD-1 antibody-based cancer immunotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Vaccin Immunother.	6. 最初と最後の頁 1940-1942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21645515.2020.1870364.	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 Matsuki M, Inoue R, Murai A, Kubo T, Hashimoto S, Murata K, Kanaseki T, Tsukahara T, Nishida S, Tanaka T, Kitamura H, Masumori N, Hirohashi Y, Torigoe T.	4. 巻 552
2. 論文標題 Neuregulin-1- 1 and -secretase play a critical role in sphere-formation and cell survival of urothelial carcinoma cancer stem-like cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 128-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.038.	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 Kubo T, Sato S, Hida T, Minowa T, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Murata K, Uhara H, Torigoe T.	4. 巻 9
2. 論文標題 IL-13 modulates delta-Np63 levels causing altered expression of barrier- and inflammation-related molecules in human keratinocytes: A possible explanation for chronicity of atopic dermatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immun Inflamm Dis	6. 最初と最後の頁 734-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.427.	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 Shionoya Y, Hirohashi Y, Takahashi H, Hashimoto M, Nishiyama K, Takakuwa Y, Nakatsugawa M, Kubo T, Kanaseki T, Tsukahara T, Torigoe T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Possible Pseudo-progression of Non-small Cell Lung Carcinoma in a Patient With Clinical Hyper-progression Associated With Trousseau Syndrome Who Was Treated With Pembrolizumab.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 3699-3706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15161.	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 Tsukahara T, Watanabe K, Murata K, Takahashi A, Mizushima E, Shibayama Y, Kameshima H, Hatae R, Ohno Y, Kawahara R, Murai A, Nakatsugawa M, Kubo T, Kanaseki T, Hirohashi Y, Terui T, Asanuma H, Hasegawa T, Sato N, Torigoe T.	4. 巻 69
2. 論文標題 Peptide vaccinations elicited strong immune responses that were reboosted by anti-PD1 therapy in a patient with myxofibrosarcoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother	6. 最初と最後の頁 189-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-019-02455-0.	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 Mizushima E, Tsukahara T, Emori M, Murata K, Akamatsu A, Shibayama Y, Hamada S, Watanabe Y, Kaya M, Hirohashi Y, Kanaseki T, Nakatsugawa M, Kubo T, Yamashita T, Sato N, Torigoe T.	4. 巻 111
2. 論文標題 Osteosarcoma-initiating cells show high aerobic glycolysis and attenuation of oxidative phosphorylation mediated by LIN28B.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 36-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14229.	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 Tadano H, Tsukahara T (Corresponding author), Mizushima E, Akamatsu A, Watanabe K, Nojima I, Kubo T, Kanaseki T, Hirohashi Y, Sato N, Torigoe T.	4. 巻 123
2. 論文標題 Development of an artificial antibody specific for HLA/peptide complex derived from cancer stem-like cell/cancer-initiating cell antigen DNAJB8.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 1387-1394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-1017-1.	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 Kikuchi Yasuhiro, Tokita Serina, Hiram Tomomi, Kochin Vitaly, Nakatsugawa Munehide, Shinkawa Tomoyo, Hirohashi Yoshihiko, Tsukahara Tomohide, Hata Fumitake, Takemasa Ichiro, Sato Noriyuki, Kanaseki Takayuki, Torigoe Toshihiko	4. 巻 9
2. 論文標題 CD8+ T cell Immune Surveillance against a Tumor Antigen Encoded by the Oncogenic Long Noncoding RNA <i>PVT1</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 1342 ~ 1353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-20-0964	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 Matsuki Masahiro, Hirohashi Yoshihiko, Nakatsugawa Munehide, Murai Aiko, Kubo Terufumi, Hashimoto Shinichi, Tokita Serina, Murata Kenji, Kanaseki Takayuki, Tsukahara Tomohide, Nishida Sachiyo, Tanaka Toshiaki, Kitamura Hiroshi, Masumori Naoya, Torigoe Toshihiko	4. 巻 71
2. 論文標題 Tumor-infiltrating CD8+ T cells recognize a heterogeneously expressed functional neoantigen in clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 905 ~ 918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-03048-6	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 Kubo Terufumi, Hirohashi Yoshihiko, Tsukahara Tomohide, Kanaseki Takayuki, Murata Kenji, Morita Rena, Torigoe Toshihiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Immunopathological basis of immune-related adverse events induced by immune checkpoint blockade therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 108 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2021.1976942	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 Kato Koji, Nakatsugawa Munehide, Tokita Serina, Hirohashi Yoshihiko, Kubo Terufumi, Tsukahara Tomohide, Murata Kenji, Chiba Hirofumi, Takahashi Hiroki, Hirano Naoto, Kanaseki Takayuki, Torigoe Toshihiko	4. 巻 208
2. 論文標題 Characterization of Proteasome-Generated Spliced Peptides Detected by Mass Spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2856 ~ 2865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2100717	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 Sasaya Takashi, Kubo Terufumi, Murata Kenji, Mizue Yuka, Sasaki Kenta, Yanagawa Junko, Imagawa Makoto, Kato Hirotaka, Tsukahara Tomohide, Kanaseki Takayuki, Tamura Yasuaki, Miyazaki Akihiro, Hirohashi Yoshihiko, Torigoe Toshihiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Cisplatin induced <scp>HSF1 HSP90</scp> axis enhances the expression of functional <scp>PD L1</scp> in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 4605 ~ 4615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5310	査読の有無 無
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 Watanabe Yuto, Tsukahara Tomohide, Murata Kenji, Hamada Shuto, Kubo Terufumi, Kanaseki Takayuki, Hirohashi Yoshihiko, Emori Makoto, Teramoto Atsushi, Nakatsugawa Munehide, Yamashita Toshihiko, Torigoe Toshihiko	4. 巻 128
2. 論文標題 Development of CAR-T cells specifically targeting cancer stem cell antigen DNAJB8 against solid tumours	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 886 ~ 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-02100-1	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 Kubo Terufumi, Kikuchi Tomoki, Obata Masahiko, Kanaseki Takayuki, Tsukahara Tomohide, Hirohashi Yoshihiko, Ichimiya Shingo, Nakamura Naoya, Torigoe Toshihiko	4. 巻 242
2. 論文標題 Immunohistochemical analysis of arachidonate 5-lipoxygenase expression in B-cell lymphomas: Implication for B cell differentiation and its analogy with lymphomagenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 154328 ~ 154328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2023.154328	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 Shijubou Naoki, Asai Yuichiro, Hosaka Michiko, Segawa Keiko, Kubo Terufumi, Miyajima Masahiro, Tsukahara Tomohide, Hirohashi Yoshihiko, Kanaseki Takayuki, Murata Kenji, Watanabe Atsushi, Hasegawa Tadashi, Chiba Hirofumi, Torigoe Toshihiko	4. 巻 46
2. 論文標題 Metastatic pulmonary pleomorphic carcinoma replaced by a granulomatous lesion after spontaneous regression and PD-1 blockade-induced regression: can epithelioid granuloma be a histological hallmark of cancer immunity?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 93 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2023.2193283	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 Iwabuchi S, Tsukahara T, Okayama T, Kitabatake M, Motobayashi H, Shichino S, Imafuku T, Yamaji K, Miyamoto K, Tamura S, Ueha S, Ito T, Murata S, Kondo T, Ikeo K, Suzuki Y, Matsushima K, Kohara M, Torigoe T, Yamaue Hi, Hashimoto S ;.	4. 巻 14
2. 論文標題 B cell receptor repertoire analysis from autopsy samples of COVID-19 patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fimmu.2023.1034978	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 Yamada S, Miyata H, Isono M, Hori K, Yanagawa J, Murai A, Minowa Ti, Mizue Y, Sasaki K, Murata i, Tokita S, Nakatsugawa M, Iwabuchi S, Hashimoto S, Kubo T, Kanaseki T, Tsukahara T, Abe T, Shinohara N, Hirohashi Y, Torigoe T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Cisplatin resistance driver claspin is a target for immunotherapy in urothelial carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	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) 10.1007/s00262-023-03388-5	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 SASAKI KENTA, HIROHASHI YOSHIHIKO, MURATA KENJI, MINOWA TOMOYUKI, NAKATSUGAWA MUNEHIDE, MURAI AIKO, MIZUE YUKA, KUBO TERUFUMI, KANASEKI TAKAYUKI, TSUKAHARA TOMOHIDE, IWABUCHI SADAHIRO, HASHIMOTO SHINICHI, UHARA HISASHI, ISHIDA-YAMAMOTO AKEMI, TORIGOE TOSHIHIKO	4. 巻 43
2. 論文標題 SOX10 Inhibits T Cell Recognition by Inducing Expression of the Immune Checkpoint Molecule PD-L1 in A375 Melanoma Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1477 ~ 1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16296	査読の有無 無
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 Hatanaka Sae, Yamada Yuki, Kubo Terufumi, Magara Kazufumi, Ono Yusuke, Sugita Shintaro, Tsukahara Tomohide, Kyuno Daisuke, Hosaka Michiko, Sasaki Kenta, Hirohashi Yoshihiko, Yamakawa Tsukasa, Harada Keisuke, Bunya Naofumi, Narimatsu Eichi, Nakase Hiroshi, Hasegawa Tadashi, Osanai Makoto, Torigoe Toshihiko	4. 巻 2023
2. 論文標題 Ischemia-induced intestinal de-epithelization and consequent cholangitis lenta after usage of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 patients: an autopsy series	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oxford Medical Case 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) 10.1093/omcr/omad031	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 Minowa Tomoyuki, Hirohashi Yoshihiko, Murata Kenji, Sasaki Kenta, Handa Toshiya, Nakatsugawa Munehide, Mizue Yuka, Murai Aiko, Kubo Terufumi, Kanaseki Takayuki, Tsukahara Tomohide, Iwabuchi Sadahiro, Hashimoto Shinichi, Ishida Yamamoto Akemi, Uhara Hisashi, Torigoe Toshihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Fusion with type 2 macrophages induces melanoma cell heterogeneity that potentiates immunological escape from cytotoxic T lymphocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	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/path.6083	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 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 塚原智英
2. 発表標題 がんと免疫 (Human Immunology Priming Seminar ~様々な領域の分子標的療法からヒト免疫を理解しよう~)
3. 学会等名 日本臨床免疫学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚原智英
2. 発表標題 がんとT細胞免疫 (ピギナーズセミナー)
3. 学会等名 日本臨床免疫学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚原智英
2. 発表標題 肉腫のImmunopathobiology
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部裕人、塚原智英、濱田修人、村田憲治、中津川宗秀、鳥越俊彦
2. 発表標題 がん幹細胞抗原DNAJB8を標的としたCAR-T細胞療法の開発
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部裕人、塚原智英、濱田修人、赤松あすか、村田憲治、中津川宗秀、鳥越俊彦、山下敏彦
2. 発表標題 がん幹細胞抗原DNAJB8を標的としたCAR-T細胞療法の開発
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 CANCER-STEM-CELL-SPECIFIC ANTIBODY	発明者 塚原智英, 鳥越俊彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、WO 2020/071554 AI	取得年 2020年	国内・外国の別 外国

〔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
---------	---------