

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09554

研究課題名(和文) 免疫抑制型好中球とがん免疫促進型好中球を指標にした最適な免疫治療のTPOの探索

研究課題名(英文) Search for TPO for immunotherapy using immunosuppressive neutrophils and cancer immune-promoting neutrophils

研究代表者

武田 裕司 (Takeda, Yuji)

山形大学・医学部・准教授

研究者番号：90302299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：免疫チェックポイント阻害(ICI)は、併用療法を組み合わせることで治療成績を改善する試みが行われている。炎症によって誘導される骨髄由来サブレッサー細胞(MDSC)は腫瘍免疫を抑制することから、MDSCの制御は、新規の併用療法として有望である。しかし、MDSCの分類が定まっていないため、臨床応用には至っていない。本研究では、MDSCを含む骨髄系細胞の状態を推定しICI治療の臨床効果をとの関連を検討した。その結果、CD16およびLAP-1発現の上昇が、ICI治療に対する反応不良と関連し、ICI療法の開始直前の好中球上のGPI-80発現は、完全奏効した患者の方が有意に高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、免疫抑制・促進のモザイクな細胞集団の骨髄系細胞(主に好中球)の出現パターンと、免疫チェックポイント阻害治療の効果との関係を明らかにした。この結果は、治療の有効率を上げ、副作用を減らす、最適な免疫治療のTPO[時(time)・所(place)・場合(occasion)]の基盤的知見となる。この知見は、がん免疫治療・自己免疫疾患治療・臓器移植など、様々な治療や予防に応用できると考えている。最終的には、免疫治療を受ける患者の負担軽減や、医療費削減効果をもたらす事ができると期待している。

研究成果の概要(英文)：Various combination treatment with immune-checkpoint inhibitors (ICI) therapy are being tried to improve the clinical outcome to tumor treatment. Since inflammation-induced myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) suppress tumor immunity, regulation of MDSCs is a promising novel combination therapy. However, since the classification of MDSC has not been determined, it has not been applied clinically. In this study, we estimated the state of myeloid cells, including MDSC, and examined their relationship with the clinical efficacy of ICI treatment. We found that elevated CD16 and LAP-1 expression was associated with poor response to ICI therapy, and GPI-80 expression on neutrophils just prior to initiation of ICI therapy was significantly higher in complete responders.

研究分野：免疫学

キーワード：腎癌 免疫チェックポイント阻害剤 好中球 炎症 抗腫瘍活性 免疫抑制活性 MDSCs

1. 研究開始当初の背景

好中球数が増加すると、がんの治療成績が悪いことは、古くから知られており、少なくとも約50年前には報告がある [1]。近年、がん性炎症によって誘導される骨髄系細胞(好中球と単球)を myeloid-derived suppressor cell (MDSC) と定義し、MDSC が T 細胞の増殖を抑制することが報告されている。MDSC は、好中球様と単球様の MDSC に分類されているが、未分化な形態を呈する場合もあり、形態学的定義を定めることは難しく、多くの種類の MDSC が提唱されている [2]。最近、LOX1 がヒト好中球型 MDSC の指標になることが提案された [3]。その論文のタイトルが、“Myeloid-derived suppressor cells coming of age”である。半世紀にわたる混迷から脱却を宣言している。

しかし、定型分類が定まると、それとは相対的に異なるものが報告される。実際に、MDSC とは異なる、がん転移を促進する「好中球」が既に報告されている [4]。驚いたことに、骨髄系細胞群の細胞表面抗原の解析項目を増やすことで、多くの亜分画が出現する。38 項目の解析では、好中球は少なくとも5つに分画される [5]。この5分画は、マウスの定常状態の結果である。実際には、個々人の感染履歴やがん性炎症に伴う複合的刺激により、好中球は不均一に変動すると考えられている。

がん免疫治療の基軸となる「免疫応答」は、死滅したがん細胞に対する自然免疫応答が生じないと、そもそも開始されない。すなわち、放射線治療や併用する分子標的薬などによって生じる、がん抗原放出に起因した「炎症の質」が重要である。この「炎症の質」を左右するのが、上述の多様な好中球となる [6]。好中球の多様性を予測、あるいは、制御できれば、治療の有効率を上げ、副作用を減らす、最適な免疫治療の TPO [時(time)・所(place)・場合(occasion)] を調整するための新たなツールとなる。

我々は、以前の研究により、進行性腎癌患者の末梢血中の好中球を解析し、glycosylphosphatidylinositol-anchored 80 kD protein (GPI-80) の不均一性 (coefficient variation, CV) の上昇が、進行性腎癌の予後不良と関連していることを報告している [7, 8]。また、単球上の CD16、latency-associated peptide-1 (LAP-1; transforming growth factor- β 1 precursor) の発現上昇も、同様に、進行性腎癌の予後不良と関連していた [7, 8]。本研究では、ICI 治療患者において、これらの指標の解析を行った。

2. 研究の目的

本研究は、以前に我々が見出している好中球の多様性を示す指標から、免疫チェックポイント阻害治療の効果と関連するパターンを見出すことができれば、「最適な免疫治療の TPO」を明らかにできると考えた。そこで、治療効果と関連する好中球の指標のパターンを見出すことを目的とした。具体的には、腎癌における免疫チェックポイント阻害治療開始前・治療中・治療後の末梢血中の好中球を用い、それらの好中球の指標をフローサイトメトリーにて測定した。

3. 研究の方法

(1) 研究対象患者

本研究は、山形大学医学部倫理委員会の承認を得た (承認番号 H29-15)。この研究には、2020年5月から2021年9月までに山形大学病院泌尿器科で転移性腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 患者と診断された患者 (51 人) の末梢血を用いて行われた (詳細は [9])。インフォームドコンセントを得た後、ヘパリン添加採取管を使用して RCC 患者から末梢血 (5~10mL) を治療の直前および治療中に血液を採取した (図1)。これらのサンプルは、24 時間以内に実験に用いた。治療終了後、51 例中 50 例の最良の反応は完全奏効 (complete response, CR)、部分奏効 (partial response, PR)、疾患安定 (stable disease, SD)、および疾患進行 (progress disease, PD) に分類されました (詳細は [9])。

これらの臨床効果は、固形腫瘍における反応評価基準 (RECIST) ガイドライン (バージョン 1.1) を使用したコンピューター断層撮影スキャンの結果に基づいています。1 人の患者については、評価されませんでした (not evaluated, NE)。

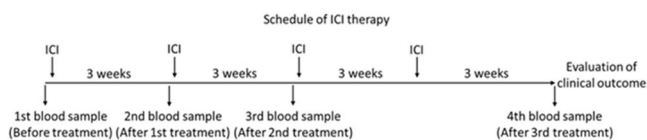


図1 本研究における末梢血検体の採血スケジュール (文献9より)

(2) フローサイトメトリー解析

測定項目と方法：先行論文[7, 8]に従い、同様に免疫染色後、フローサイトメトリー測定を行った。用いた抗体などの詳細は、参考文献[9]に記載してある。平均蛍光強度 (mean of fluorescence intensity, MFI) と変動係数 (coefficient variation) CV は、FlowJo version 7.8.6 (TreeStar) を使用して分析しました。CV は、測定された細胞数に左右されない、robust CV を採用した。

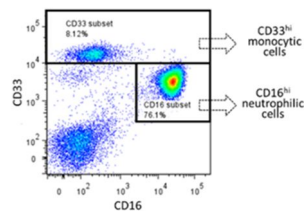


図2 フローサイトメトリー解析の代表例 (文献9より)

(3) 血漿中の炎症促進因子の測定

血漿を全血から分離し、-80 °C で保存しました。LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 1 (BioLegend) 及び、BD™ Cytometric Bead Array System (CBA) (BD Biosciences) を使用して、血漿に含まれるケモカイン、成長因子、インターロイキンなどのさまざまな炎症性サイトカインを測定しました。damage-associated molecular pattern (DAMP) の一種 High-mobility group box 1 (HMGB1) (ng/mL) は、human HMGB1 ELISA kit (Arigo Biolaboratories) を使用して、測定しました。

(4) 統計解析

統計分析は、EZR バージョン 1.35 (自治医科大学埼玉医療センター) および GraphPad Prism バージョン 8.4.3 (GraphPad Software) を使用して行いました。各々の統計処理方法は図説に記載されています。0.05 未満の p 値を統計的に有意であるとみなしました。

4. 研究成果

(1) 癌治療と臨床結果

免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1/PD-L1 および抗 CTLA-4) およびその他の抗癌剤が RCC 患者に投与された。抗癌療法に対する免疫応答を明確に評価するために、すべての患者の臨床結果を CR および PR を含む免疫応答優勢型 (Immunoresponse-dominant) と、SD および PD を含む免疫応答非優勢型 (Immunoresponse-non-dominant) の 2 つのカテゴリーに分類した。この研究では、19 人の患者が第一選択療法 (1st line) として ICI を受けました。1st line に反応しなかった患者には 2 次治療法 (2nd line) となり、再び治療が失敗した場合には段階的に次の治療法が行われた (3rd-6th lines)。それらの治療に対して反応があった 20 例 (免疫応答優勢型) のうち CR として分類されたのは 3 例のみであったが、この比率は以前に報告された比率とほぼ一致していました [10, 11]。臨床結果の詳細は、参考文献 [9] に示した。

(2) ICI 治療中の骨髓細胞パラメータのパターンの変化

我々は、ICI 治療の直前および治療中の骨髓系細胞の一般的な変化パターンを決定するために、骨髓系細胞のパラメータを検査した。採血のスケジュールは、図 1 に示した。また、解析した代表例を図 2 に示した。単球様細胞における CD16 および LAP-1 の発現量、および好中球様細胞における GPI-80 の発現量を分析した。それらの発現量は、1st line の臨床結果 (CR, PR, SD, PD) に分けて解析したが、共通性のある変化は認められなかった (文献 [9] 参照)。これらの観察は、CD16、LAP-1、および GPI-80 の発現の変化パターンが患者個人によって異なることを示している。次に、免疫応答優勢の患者では、最初の血液サンプル (治療前の採血, 1st blood) の CD33^{hi} 単球様細胞における CD16 および LAP-1 の発現は、2 番目の血液サンプル (治療後の最初の採血, 2nd blood) の発現と比較して変化は無かった。すなわち、免疫応答優勢患者では、それらの発現が治療に反応して変動しやすかったと考えられた (図 3A)。対照的に、CD16 および LAP-1 の発現は、免疫応答非優勢の患者 (SD および PD) では、安定して上昇する傾向が認められた (図 3B)。以前、CD16 発現は CD33^{hi} 単球様細胞における LAP-1 発現と相関しており、健常者と比較して転移性 RCC 患者ではこれらの発現の上昇が検出されている [8]。これらのことから、免疫応答優勢型では、RCC 治療の初期応答時に免疫応答の攪乱がある程度生じるが、免疫応答非優勢型では、CD16 および LAP-1 発現の安定した増加傾向が保たれていると言える。この状態が、免疫応答非優勢の状態を特徴づけるのかもしれない。

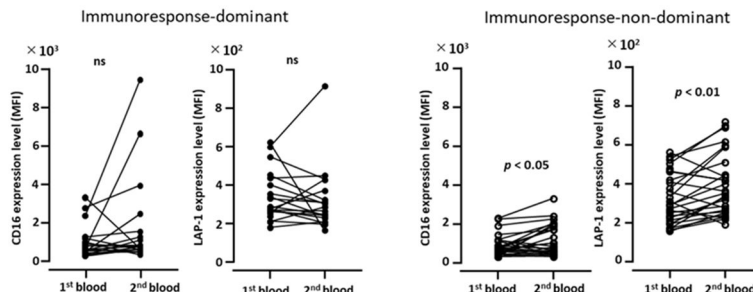


図3免疫応答非優勢の状態を特徴づけるCD16 および LAP-1 発現の安定した増加傾向
免疫応答優勢患者 (n = 18) および免疫応答非優勢患者 (n = 26) の CD33^{hi} 単球様細胞上の CD16 および LAP-1 発現を、フローサイトメトリーで測定した。血液は、1st blood と 2nd blood の血液サンプルを使用して測定した。化学療法は、ICI 療法と同様に、1st blood の血液サンプル採取から 2 ~ 3 週間後に 2nd blood を採取しました。統計は、Wilcoxon 順位検定 (両側) を使用して計算した。(文献9より)

(3) 好中球様細胞における GPI-80 発現レベルは抗腫瘍免疫応答と関連する

次に、完全奏功を示した患者に焦点を当て、抗腫瘍免疫反応が骨髓細胞の変化と関連しているかどうかを調査した。本研究では、1st line として ICI 療法を受けた 3 人の患者 (約 6%) が CR を示した。CR、PR、SD、PD グループ間で GPI-80 CV に有意な差は検出されなかった (図 4A)。しかし、健常者の血液提供者 (healthy donor, HD) と、CR、PR、SD、PD の RCC 患者と比較すると、RCC 患者の GPI-80 CV は、以前の報告と同じく [8]、上昇していた (図 4A)。その他にも、多くの項目を分析しましたが、CR の唯一の特徴づける違いは、治療前の血液中の CD16^{hi} 好中球様細胞の GPI-80 の発現量 (GPI-80 MFI) であった。具体的には、CR 患者と PD 患者の間では GPI-80 MFI に有意な差があった (図 4B)。これらの結果は、ICI 治療直前の GPI-80 発現に関連する好中球の状態が、ICI 治療によって誘導される抗癌免疫応答のしやすさと関連していることを示唆している。

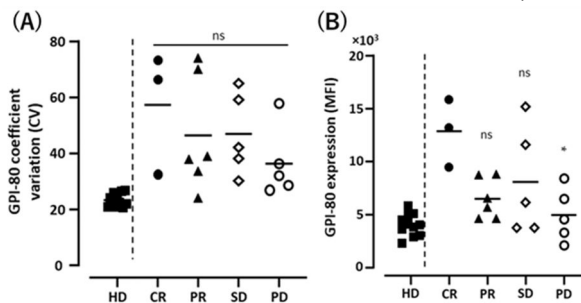


図4 完全奏功(CR)を特徴づける治療開始前の抹消血中の好中球のGPI-80発現量の増加
血液サンプル中のCD16^{hi}好中球様細胞のGPI-80係数変動(CV; (A))とGPI-80 MFI
(B)を、フローサイトメトリーを使用して測定した。血液サンプルは健康なドナー
(HD, n = 11)、または1st lineとしてICI療法を受けたRCC患者の最初の血液サンプル
(ICI療法の直前, 1st blood)を用いた。臨床効果の完全奏功(CR; n = 3)、部分奏功
(PR; n = 6)、安定状態(SD; n = 5)、および疾患進行状態(PD; n = 5)について、
それぞれ分析しました。統計は、Kruskal-WallisによるDunneの事後検定を使用して
計算され、CRとPR、SD、またはPDを比較した。図の各バーはデータの平均、* $p <$
0.05; ns, not-significant。(文献9より)

(4) RCC 患者の血漿中の炎症促進因子の変動

炎症性サイトカインは、ICI 療法に対する免疫応答を予測するのに役立つと言われている [12]。さらに、DAMP は MDSC を介して腫瘍微小環境を調節することが知られている [13]。臨床反応に対するそれら炎症促進因子の影響を検証するために、CR および PD で 1st line として ICI 療法を受けている患者の最初の血液サンプル 1st blood でこれらの炎症促進因子を測定した。しかし、CR と PD の血漿中の 16 種類のサイトカイン量に特定のパターンを見出すことは出来なかった (図 5)。同様に、HMGB1 濃度も測定したが、有意差は見られなかった (参考文献 [9])。先行論文では、治療後の血漿サンプルや、癌組織中のサイトカインを検討した報告であることから、我々が測定した治療前の血漿サンプルの結果とは異なっていると考えられた。

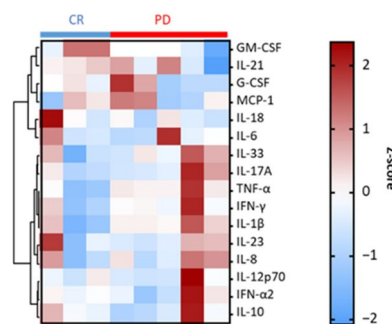


図5 完全奏功(CR)と疾患進行状態(PD)の血漿中のサイトカインプロファイルのヒートマップ
CRおよびPD)の患者の最初の血液サンプル(治療前, 1st blood)から採取された血漿を用いて、サイトカインを測定した。PrismソフトウェアのZスコア分布を使用した。(CR, n = 3; PD, n = 5) (文献9より)

(5) 考察

RCC 癌治療経過中の骨髓系細胞の多様性指標は、個々人によって異なっており、一定の傾向を見出すことは困難であった。臨床結果との関係性に注目すると、治療開始 1 週間後の血液検体 (2nd blood) と治療前の血液検体 (1st blood) を比較すると、MDSC の指標となる、CD33^{hi} 単球様細胞における CD16 および LAP-1 の安定した上昇が維持されていた。また、RCC 患者の GPI-80 CV を HD と比較すると、GPI-80 CV は以前の報告と同じように高かった。しかし、RCC 患者の臨床効果との間に、違いはなかった。ところが、CR の患者 3 症例に共通する骨髓系細胞の多様性指標は、治療開始前の好中球様細胞の GPI-80 の発現量が、PD と比較して有意に高かったことから、GPI-80 の発現量が上昇する状態の好中球様細胞が誘導される状態が、ICI 治療に応答する免疫状態であると予想された。

GPI-80 の変動係数と発現量が高い状態とは、どのような好中球様細胞の状態を意味しているのだろうか? GPI-80 は、好中球分化成熟に伴って発現量が増加するとともに [14]、細胞内酸化レベルを細胞外と比較して若干上昇させる作用を有している [15]。冷静に考えると、我々が以前に着目した分子が、たまたま臨床効果を予測出来る希少な分子候補となるような幸運の確率は、極めて低いはずである。言い換えると、このような臨床効果を予測出来る分子は、数多くあるはずである。すなわち、GPI-80 の分子的性質に着目しても、共通性は見いだせない可能性が高い。また、そのような数多くある分子の機能の全てに着目しても、不明な機能の存在や既知の機能が関与していない場合などの多くの場合分けがあるため、分子機能から臨床効果に至る間にある多くの階層それぞれを矛盾無く説明することが困難になり、理解を隔てるだけである。そこで、現在、我々は、発現量 (MFI) と変動係数 (CV) が高い状態という細胞集団の挙動そのものに注目している。

以前に、我々は細胞の挙動と MFI/CV パターンの関係を報告した [16, 17]。MFI と CV の両方の増加は、それら好中球様細胞集団が「type 2 (subsequent)」の挙動をしたことを示す。「subsequent」という用語は、type 2 として測定された分子の機能が活性化後に他の現象に移行していることを意味する。したがって、治療直前の CR 患者の好中球の状態は、恒常性好中

球から抗腫瘍好中球への移行を示している可能性がある。将来的には、「type 2」として測定された分子は、GPI-80 と同様に、抗腫瘍反応の事前検出に役立つ可能性があると予測している。

<参考文献>

- Riesco, A. *Cancer* 1970, 25, (1), 135-40.
- Solito, S.; Marigo, I.; Pinton, L.; Damuzzo, V.; Mandruzzato, S.; Bronte, V. *Ann N Y Acad Sci* 2014, 1319, 47-65.
- Veglia, F.; Perego, M.; Gabrilovich, D. *Nat Immunol* 2018, 19, (2), 108-119.
- Patel, S.; Fu, S.; Mastio, J.; Dominguez, G. A.; Purohit, A.; Kossenkov, A.; Lin, C.; Alicea-Torres, K.; Sehgal, M.; Nefedova, Y.; Zhou, J.; Languino, L. R.; Clendenin, C.; Vonderheide, R. H.; Mulligan, C.; Nam, B.; Hockstein, N.; Masters, G.; Guarino, M.; Schug, Z. T.; Altieri, D. C.; Gabrilovich, D. I. *Nat Immunol* 2018, 19, (11), 1236-1247.
- Becher, B.; Schlitzer, A.; Chen, J.; Mair, F.; Sumatoh, H. R.; Teng, K. W.; Low, D.; Ruedl, C.; Riccardi-Castagnoli, P.; Poidinger, M.; Greter, M.; Ginhoux, F.; Newell, E. W. *Nat Immunol* 2014, 15, (12), 1181-9.
- Hedrick, C. C.; Malanchi, I. *Nat Rev Immunol* 2021, 3, 173-187.
- Kato, T.; Takeda, Y.; Ito, H.; Kurota, Y.; Yamagishi, A.; Sakurai, T.; Naito, S.; Araki, A.; Nara, H.; Asao, H.; Tsuchiya, N. *Tohoku J Exp Med* 2019, 249, (3), 203-212.
- Takeda, Y.; Kato, T.; Ito, H.; Kurota, Y.; Yamagishi, A.; Sakurai, T.; Araki, A.; Nara, H.; Tsuchiya, N.; Asao, H. *Clin Exp Immunol* 2016, 186, (3), 373-86.
- Sabrina, S.; Takeda, Y.; Kato, T.; Naito, S.; Ito, H.; Takai, Y.; Ushijima, M.; Narisawa, T.; Kanno, H.; Sakurai, T.; Saitoh, S.; Araki, A.; Tsuchiya, N.; Asao, H. *Biomedicines* 2023, 11, (5).
- Motzer, R. J.; Tannir, N. M.; McDermott, D. F.; Aren Frontera, O.; Melichar, B.; Choueiri, T. K.; Plimack, E. R.; Barthelemy, P.; Porta, C.; George, S.; Powles, T.; Donskov, F.; Neiman, V.; Kollmannsberger, C. K.; Salman, P.; Gurney, H.; Hawkins, R.; Ravaud, A.; Grimm, M. O.; Bracarda, S.; Barrios, C. H.; Tomita, Y.; Castellano, D.; Rini, B. I.; Chen, A. C.; Mekan, S.; McHenry, M. B.; Wind-Rotolo, M.; Doan, J.; Sharma, P.; Hammers, H. J.; Escudier, B. *N Engl J Med* 2018, 378, (14), 1277-1290.
- Resch, I.; Bruchbacher, A.; Franke, J.; Fajkovic, H.; Remzi, M.; Shariat, S. F.; Schmidinger, M. *ESMO Open* 2021, 6, (4), 100122.
- Kartikasari, A. E. R.; Huertas, C. S.; Mitchell, A.; Plebanski, M. *Front Oncol* 2021, 11, 692142.
- Jin, S.; Yang, Z.; Hao, X.; Tang, W.; Ma, W.; Zong, H. *Biomark Res* 2020, 8, 21.
- Takeda, Y.; Fu, J.; Suzuki, K.; Sendo, D.; Nitto, T.; Sendo, F.; Araki, Y. *Exp Cell Res* 2003, 286, (2), 199-208.
- Takeda, Y.; Kurota, Y.; Kato, T.; Ito, H.; Araki, A.; Nara, H.; Saitoh, S.; Tanaka, N.; Tsuchiya, N.; Asao, H. *Int J Mol Sci* 2021, 22, (21).
- Takeda, Y.; Kawano, K.; Ma, R.; Saitoh, S.; Asao, H. *Yamagata Med J* 2022, 40, (1), 1-20.
- Takeda, Y.; Asao, H.; Wakabayashi, I. *Methods Mol Biol* 2019, 1916, 177-193.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takeda Yuji, Kurota Yuta, Kato Tomoyuki, Ito Hiromi, Araki Akemi, Nara Hidetoshi, Saitoh Shinichi, Tanaka Nobuyuki Tsuchiya Norihiko, Asao Hironobu	4. 巻 22
2. 論文標題 GPI-80 Augments NF- B Activation in Tumor Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	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/ijms222112027	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 Takeda Yuji, Kawano Kazuharu, Ma Rui, Saitoh Shinichi, Asao Hironobu	4. 巻 40
2. 論文標題 Five Patterns of Cell Signaling Associated with Cell Behavior	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 山形大学紀要. 医学 : 山形医学 = Bulletin of the Yamagata University. Medical science : Yamagata medical journal	6. 最初と最後の頁 1~20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15022/00005304	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 Saima Sabrina, Yuji Takeda, Tomoyuki Kato, Sei Naito, Hiromi Ito, Yuki Takai, Masaki Ushijima, Takafumi Narisawa, Hidenori Kanno, Toshihiko Sakurai, Shinichi Saitoh, Akemi Araki, Norihiko Tsuchiya, Hironobu Asao	4. 巻 11
2. 論文標題 Initial Myeloid Cell Status Is Associated with Clinical Outcomes of Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	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/biomedicines11051296	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 Yuta Kurota, Yuji Takeda, Osamu Ichiyonagi, Shinichi Saitoh, Hiromi Ito, Sei Naito, Hironobu Asao, Norihiko Tsuchiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Hemoglobin Expression Is Associated with Poor Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	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/biomedicines11051330	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Saima S, Kato T, Takeda Y, Naito S, Ito H, Takai Y, Ushijima M, Ozawa M, Narisawa T, Kanno H, Sakurai T, Tsuchiya N, Asao H
2. 発表標題 Heterogeneity of neutrophils in renal cell and urothelial carcinoma patients during immune checkpoint inhibition therapy
3. 学会等名 第80回日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeda Y, Kato T, Shinichi S, Akemi A, Asao H
2. 発表標題 Anti-tumor response during intravesical immunotherapy with BCG for non-muscle invasive bladder cancer
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田裕司, 加藤智幸, Sabrina Saima, 内藤整, 伊藤裕美, 牛島正毅, 成澤貴史, 黒田悠太, 菅野秀典, 斉藤真一, 土谷順彦, 浅尾裕信
2. 発表標題 膀胱癌BCG膀胱内注入治療時に出現する抗腫瘍型好中球の同定
3. 学会等名 山形大学医学部実験動物セミナー・第32回研究成果発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sabrina Saima, Kato Tomoyuki, Takeda Yuji, Naito Sei, Ito Hiromi, Takai Yuuki, Ushijima Masaki, Ozawa Michinobu, Narisawa Takafumi, Kanno Hidenori, Sakurai Toshihiko, Tsuchiya Norihiko, Asao Hironobu
2. 発表標題 MDSCs function analysis as a prediction of therapeutic effect for patients with advanced renal cell carcinoma
3. 学会等名 第81回日本癌学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山形大学医学部 免疫学講座
<https://www.id.yamagata-u.ac.jp/lmm/index.html>
武田裕司のページ
<https://www.id.yamagata-u.ac.jp/lmm/h29-takeda/index.html>

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	加藤 智幸 (Kato Tomoyuki) (40396560)	山形大学・医学部・非常勤講師 (11501)	
研究分担者	斉藤 真一 (Saitoh Shinichi) (90536674)	山形大学・医学部・助教 (11501)	
研究分担者	奈良 英利 (Nara Hidetoshi) (00375338)	石巻専修大学・理工学部・准教授 (31308)	
研究分担者	浅尾 裕信 (Asao Hironobu) (80250744)	山形大学・医学部・教授 (11501)	

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