

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21627

研究課題名（和文）難治性がんサブタイプに対するCAR-T治療開発への多重ゲノム編集技術の応用

研究課題名（英文）Application of multiplex genome editing technology to the development of CAR-T therapy for refractory cancer subtypes

研究代表者

田中 真二（Tanaka, Shinji）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30253420

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）：次世代のがん免疫治療の1つとして、CAR-T細胞の応用が期待されているが、その効果は未だ限定的であり腫瘍免疫の多様性に応じた治療開発が急務となっている。本研究では高効率多重ゲノム編集技術を開発し、難治性がんに対する新規CAR-T細胞研究を展開した。当研究室にてマウスCAR-T細胞を構築し、免疫不全マウスに移植したマウス膵癌腫瘍に対する治療解析では、顕著な抗腫瘍効果を検出した。同系統正常免疫マウスに移植した腫瘍では、抗腫瘍効果が減弱することを見出し、その治療抵抗性遺伝子候補群を同定した。多重ゲノム編集にて検証した結果、同系統移植腫瘍モデルにおける治療効果が増強されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム編集技術は研究分野のみならず、治療開発への応用が強く期待されている。本研究では、申請者が開発した高効率多重ゲノム編集技術をCAR-T細胞開発へ応用し、新規がん免疫治療に展開することを目的とする。本課題は、CAR-T細胞の生体内維持及び免疫応答の機序解明のみならず、難治性がん治療開発に直結した実践的研究である。その成果によって、免疫応答下ではCAR-T細胞に対する治療抵抗性メカニズムが存在することを見出し、治療抵抗性遺伝子候補の解析によって難治性がんを克服できる可能性が示唆されており、現在RNA編集技術の応用によって安全性が高い新規CARベクター開発を進めている。

研究成果の概要（英文）：CAR-T cell therapy is expected to be applied as one of the next-generation cancer immunotherapies, but the efficacy is still limited, and there is an urgent need to develop therapies that respond to the diversity of tumor immunity. In this study, we developed a highly efficient multiplex genome editing technology and developed novel CAR-T cells for refractory cancer. We constructed mouse CAR-T cells in our laboratory and observed their remarkable anti-tumor effect on pancreatic cancer tumors in mice transplanted into immunodeficient mice. We found that the anti-tumor effect was attenuated on tumors transplanted in the syngeneic immunocompetent mice, and identified candidate genes for the resistance to CAR-T therapy. Multiplex genome editing for the candidates revealed that the therapeutic effect was enhanced in the syngeneic immunocompetent xenograft models.

研究分野：消化器外科学、分子腫瘍医学

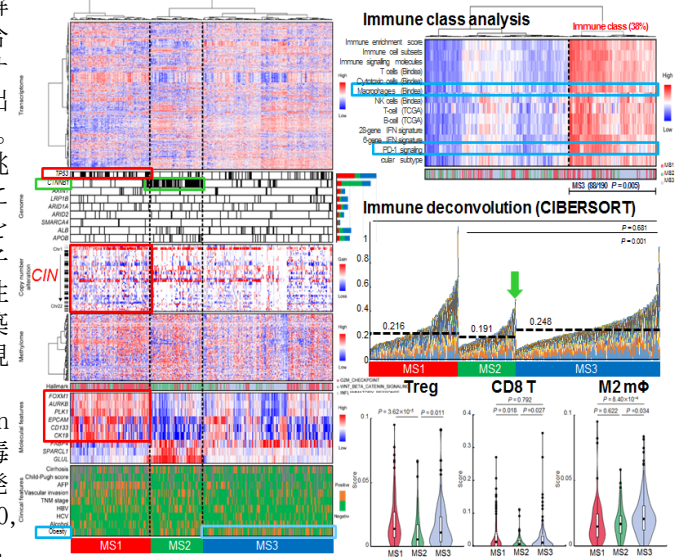
キーワード：CAR-T ゲノム編集 免疫チェックポイント 免疫疲弊 難治性がん 同系統移植モデル 免疫抑制因子
RNA編集

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

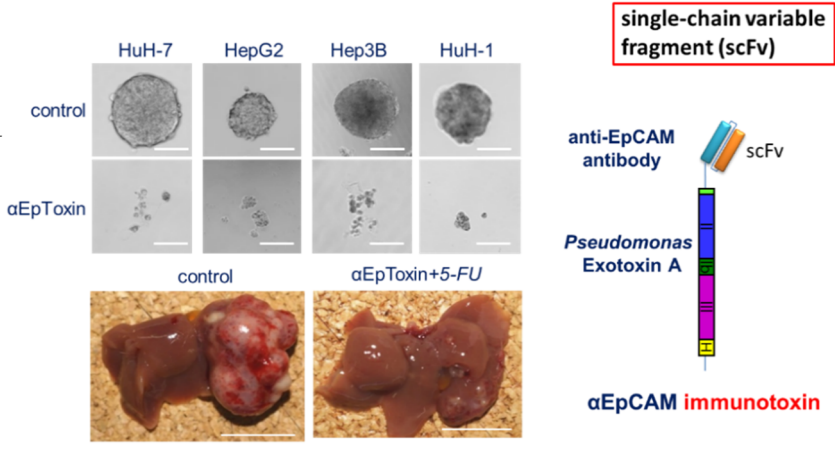
がんに対する免疫治療は、免疫チェックポイントの解明と CAR-T 細胞治療の開発によって飛躍的な発展を遂げている。しかしながら、その効果は未だ限定的であり、実臨床における腫瘍免疫の多様性に応じた治療開発が急務となっている。我々は豊富な外科臨床検体を用いたゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム解析と臨床病理学的因子を加えた統合的オミックス解析により、癌の分子サブタイプと腫瘍免疫の多様性を見出している (*EBioMedicine* 2019; 右図)。このような多様性を解析するため、挑戦的研究 (萌芽) 平成 30~31 年度によって高効率多重ゲノム編集技術を開発した結果、がんの多段階的遺伝子異常の再現に成功し、腫瘍免疫抵抗性を持つ正常免疫マウスモデルも構築している。このような臨床病態を再現する正常免疫モデル構築に加え、EpCAM 抗体の scFv (single-chain variable fragment; 一本鎖抗体) に毒性遺伝子を結合した immunotoxin 開発に成功し (国際特許取得 US61/811, 360, PCT/CA2014/050373 ; *Ann Surg* 2011, *Ann Surg Oncol* 2014, *Cancer Sci* 2019)、CAR-T 作成に必要な scFv cDNA 合成技術を有しており、準備状況が十分整っている点は明らかに優位性が高い。



近年のゲノム編集技術、特に CRISPR/Cas9 システムの開発によって大きな技術革新が生まれており、研究分野のみならず治療応用への展開が強く期待されている。本研究は、我々が開発した高効率多重ゲノム編集技術を、新たな CAR-T 治療開発へ応用する挑戦的研究である。CD19 を標的とした CAR-T 免疫治療は B 細胞血液腫瘍に対して奏効率 70-90% と高い有効性を示す一方、免疫チェックポイント活性化による疲弊を起しやすく、効果が持続しないという課題が指摘されている (Maude et al. *NEJM* 2018)。既にゲノム編集による免疫チェックポイント受容体 PD-1 ノックアウト T 細胞治療は試みられているが、十分な効果が得られていない (Fellmann et al. *Nat Rev Drug Discov* 2017)。免疫チェックポイント受容体には PD-1, CTLA-4 だけでなく LAG-3, TIM-3, TIGIT などが存在し、さらに疲弊誘導因子として NR4A1, NR4A2, NR4A3, TOX, TOX2 など複数が報告されており、どのようなノックアウトの組み合わせが最も有効なのか解明されていない (Puhr et al. *ESMO Open* 2019)。高効率多重ゲノム編集技術は、この難題を打破することができる重要なツールであり、本研究により免疫疲弊の分子メカニズムが解明されるだけでなく、CAR-T 細胞の疲弊を回避し有効性を持続させるという臨床応用への展開が可能となる (次頁図)。前臨床試験には実臨床に適したモデルが必須であるが、当研究室では独自のスキルス胃癌マウスを開発し、さらに様々な臨床病態を再現する正常免疫マウスモデルも構築している。難治性癌の治療開発に直結した研究課題として、オリジナリティーが高い。

2. 研究の目的

多様性は癌の本質的特徴であり、癌細胞には様々な遺伝子異常の多段階的蓄積が存在する。多段階的遺伝子異常を *in vitro*, *in vivo* で再現するには複雑な過程と多くの時間を要してきたが、近年 ゲノム編集という優れた遺伝子改変技術が開発され、その応用が期待されている。申請者は挑戦的研究 (萌芽) 「難治性がん分子サブタイプ・パネルを構築する革新的ゲノム編集技術の開発」平成 30~31 年度によってゲノム編集システムを搭載した高効率レンチウイルスベクターを開発し (Watanabe, Tanaka et al. *Int J Cancer* 2019; Okuno, Tanaka et al. *Carcinogenesis* 2019)、本研究課題では、高効率多重ゲノム編集技術を用いて、キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor; CAR)-T 細胞治療へ応用し、新規がん免疫治療の開発に展開することを目的とする。



CAR-T 免疫治療は tisagenlecleucel (Kymriah™) の B 細胞性血液がんに対する高い有効性によって注目されているが、固形がんへの CAR-T 治療には様々な課題が残されている。最も重要な課題の 1 つは、CAR 共刺激シグナルに対する抑制シグナル、免疫チェックポイント活性化に伴う免疫疲弊 (exhaustion)、失活である (Anderson et al. *Immunity* 2016)。免疫チェックポイント受容体には PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT など複数が存在し (下図)、効率的な多重遺伝子ノックアウトによる阻害解析が必須である。血球系は一般に遺伝子導入効率が低いが、我々が開発した多重ゲノム編集レンチウイルスは高効率に T 細胞に導入される特徴を認め、多重遺伝子ノックアウト CAR-T 細胞作成に適している。さらに最近、免疫チェックポイントシグナルが惹起する NR4A 核内受容体ファミリーの重要性も報告された (Liu et al. *Nature* 2019)。NR4A ファミリーは、NR4A1 (Nurr1), NR4A2 (Nurr1), NR4A3 (Nor1) の 3 つのメンバーから構成されるが (次頁: 下左図)、これら 3 分子全ての欠損によって T 細胞の免疫疲弊を抑制できることが報告されており、NR4A1/NR4A2/NR4A3 多重ゲノム編集 CAR-T 細胞の構築も、本研究課題の目的の 1 つである。その他、疲弊を誘導する転写因子として TOX, TOX2 の特異性も報告されており (Kahn et al. *Nature* 2019; Seo et al. *PNAS* 2019)、様々な組み合わせによるノックアウト解析を要する。

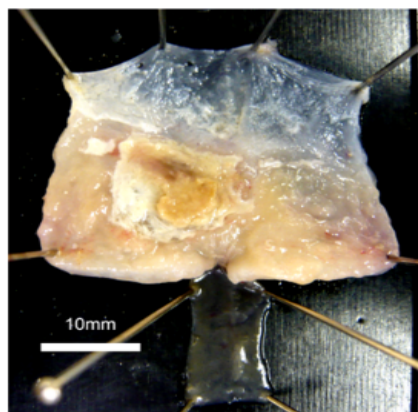
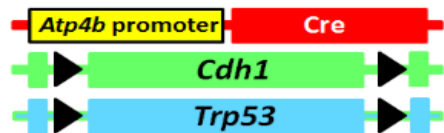
本研究は CAR-T 細胞の免疫疲弊メカニズムの解明のみならず、治療開発に直結した実践的研究であり、難治性がんを克服する重要課題である。

3. 研究の方法

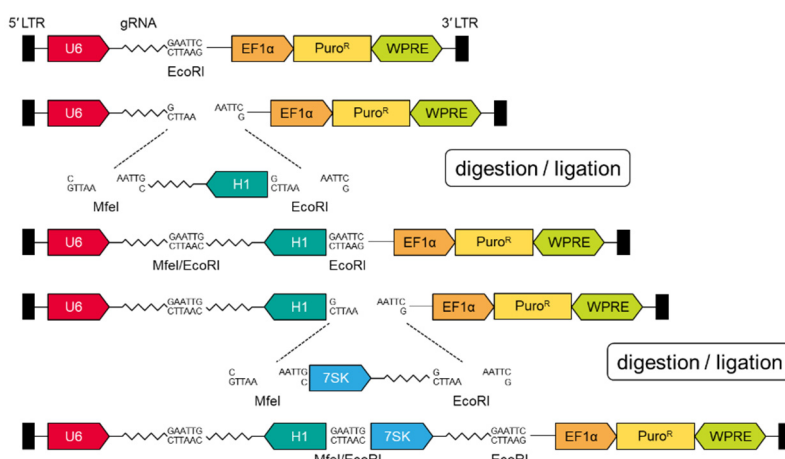
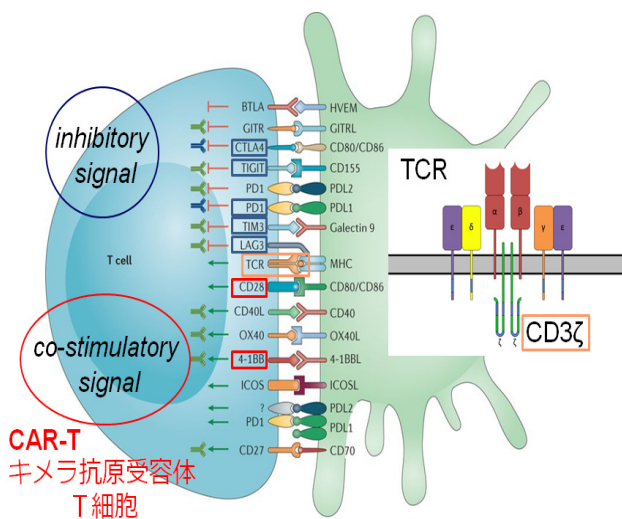
TCR CD3 と鎖に CD28 および 4-1BB 共刺激シグナルドメインを結合した第 3 世代 CAR ベクターは、本学発生発達病態学との共同研究によって、既に構築している (研究協力者・神谷尚宏博士; Kamiya et al. *Blood Adv* 2018)。当研究室では *Cdh1/Trp53* double conditional knockout によって、世界初のスキルス胃癌マウス (DCKO) を独自に開発しており (下右図; *Gut* 2012, *Br J Cancer* 2018)、正常免疫状態における前臨床試験モデルとして応用する点も、本課題の優位性である。本研究では Mesothelin および EpCAM CAR-T をモデルとして、膵癌およびスキルス胃癌に対する CAR-T 治療解析を進める。ゲノム編集の標的遺伝子として、免疫チェックポイント受容体 PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT、疲弊誘導因子 NR4A1, NR4A2, NR4A3, TOX, TOX2 などを選択し多重ノックアウト解析を行う。DCKO マウス胃癌組織から我々が樹立した MDGC7, Trp53-KO マウスから樹立したマウス胃細胞 GIF9 を用いて解析する。DCKO スキルス胃癌マウスによる前臨床試験に基づき、多重ゲノム編集 CAR-T 治療を評価する。また *Kras/Trp53* 変異膵癌マウス KPC の分与を受けており (*Sci Rep* 2016)、正常免疫下の前臨床試験にて多重ゲノム編集 CAR-T 膵癌治療の有効性を検証する。

4. 研究成果

CRISPR/Cas9 を基盤とする lentiGuide-Puro プラスミドを改変し (Feng Zhang 研究室から提供)、sgRNA 発現コンポーネントをタンデムに挿入することによって、同時に複数の遺伝子異常を導



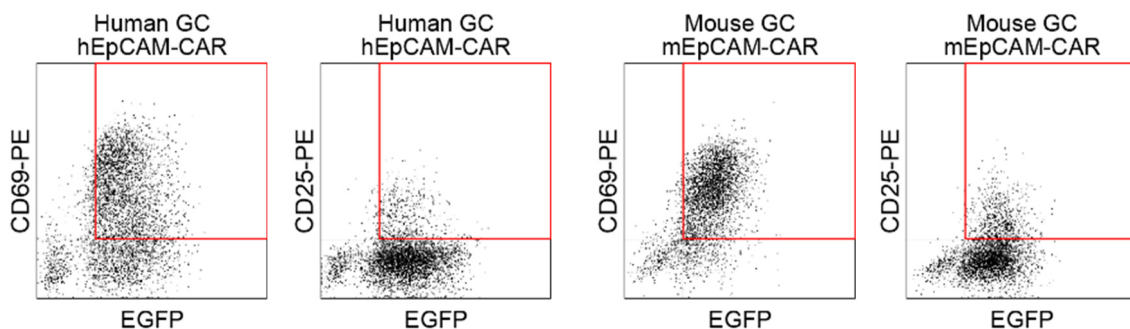
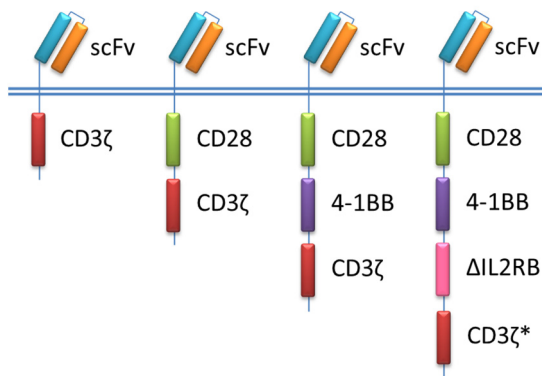
Atp4b-Cre⁺;Cdh1^{loxP/loxP};Trp53^{loxP/loxP}



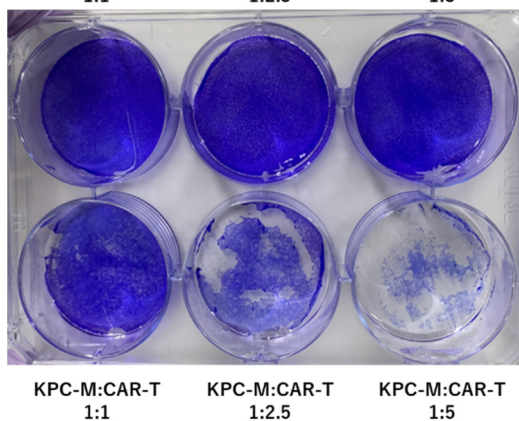
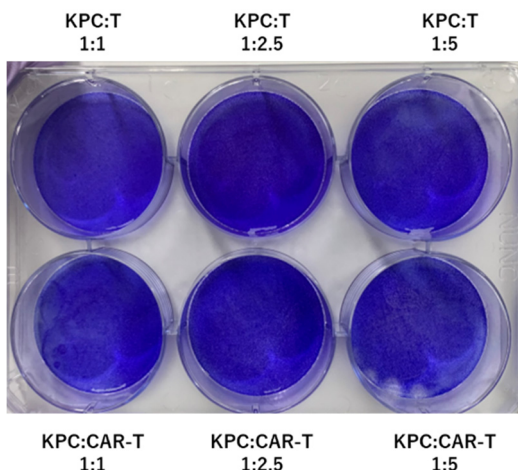
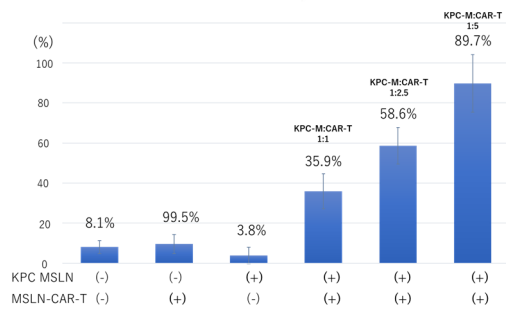
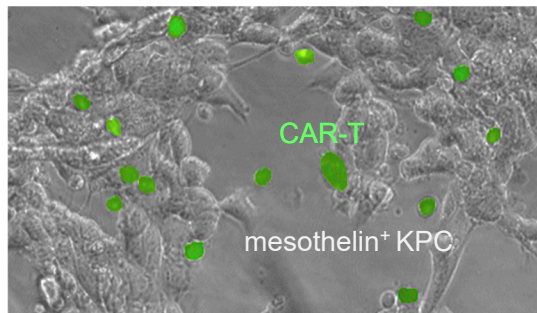
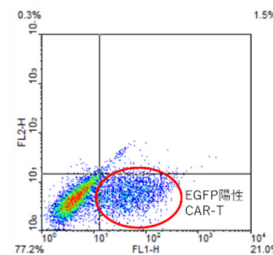
入する (knock-out;KO, knock-in;KI, exon skipping;ES, *etc.*) 高効率多重ゲノム編集システムを新たに開発した (Akasu, Tanaka et al. *Sci Rep* 2021)。

まず mesothelin 抗体およびヒト EpCAM 抗体の cDNA 情報を取得し, mesothelin scFv cDNA およびヒト EpCAM scFv cDNA を人工合成した。マウス EpCAM 抗体の cDNA 情報は公開されていないため, その hybridoma を購入し, hybridoma から V 鎖 cDNA をクローニングして, マウス EpCAM scFv cDNA を人工合成した。当研究室にて CD3 ζ , CD28, 4-1BB ドメインを結合した第 3 世代 CAR ベクター (EGFP マーカー) を構築し, ヒト, マウス EpCAM scFv を搭載したヒトおよびマウス EpCAM-CAR ベクターを作成した。T 細胞へ導入して各 EpCAM-CAR-T を作成し, ヒト, マウスの EpCAM 陽性胃癌細胞に対して EpCAM-CAR-T 細胞がそれぞれ反応し, *in vitro* 活性化が検出された (下図)。

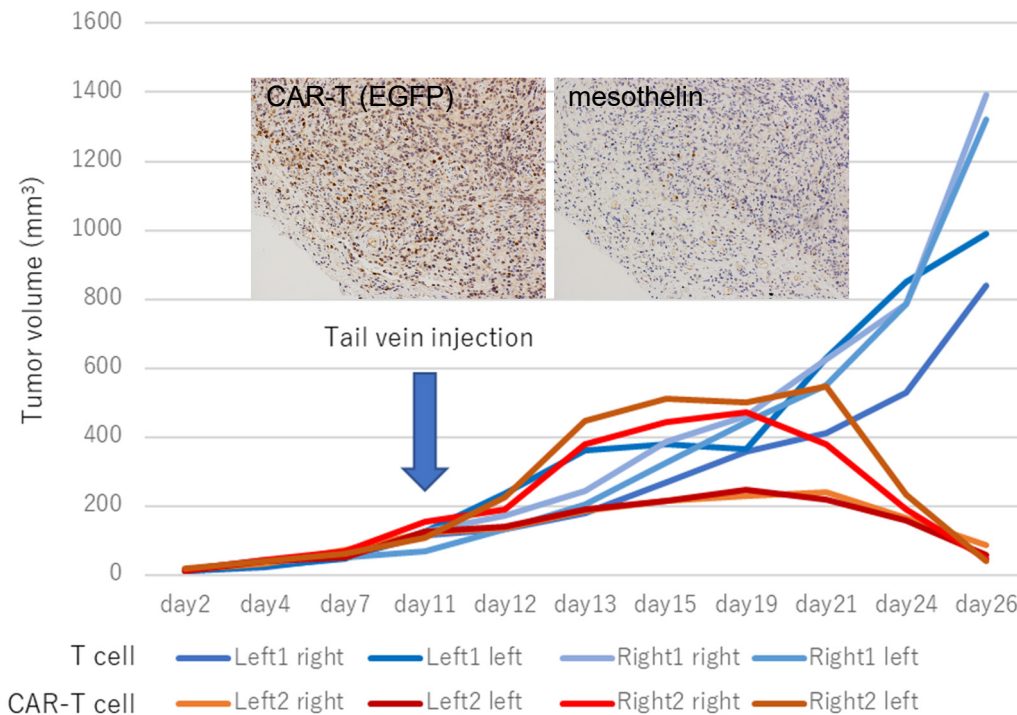
CAR (chimeric antigen receptor)



合成した mesothelin scFv cDNA を用いて, mesothelin-CAR ベクターを作成した (図)。C57BL/6 マウス由来の Kras^{G12D}Trp53^{R172H} 膵癌細胞株 KPC を Cold Spring Harbor Laboratory, David Tuveson 博士より供与を受け, mesothelin cDNA を導入して mesothelin 陽性 KPC を作成し, 同系統正常免疫マウス C57BL/6 に皮下移植して, 造腫瘍性を示すことを確認した。C57BL/6 マウス脾臓から T 細胞を単離し, mesothelin-CAR ベクターを導入して mesothelin-マウス CAR-T 細胞を作成して, 膵癌細胞に対する反応性を解析した。その結果, mesothelin-CAR-T 細胞は control KPC 膵癌細胞には反応しないが, mesothelin 陽性 KPC 細胞に対して特異的に反応し, 細胞数依存的に殺細胞効果を示した (下図)。

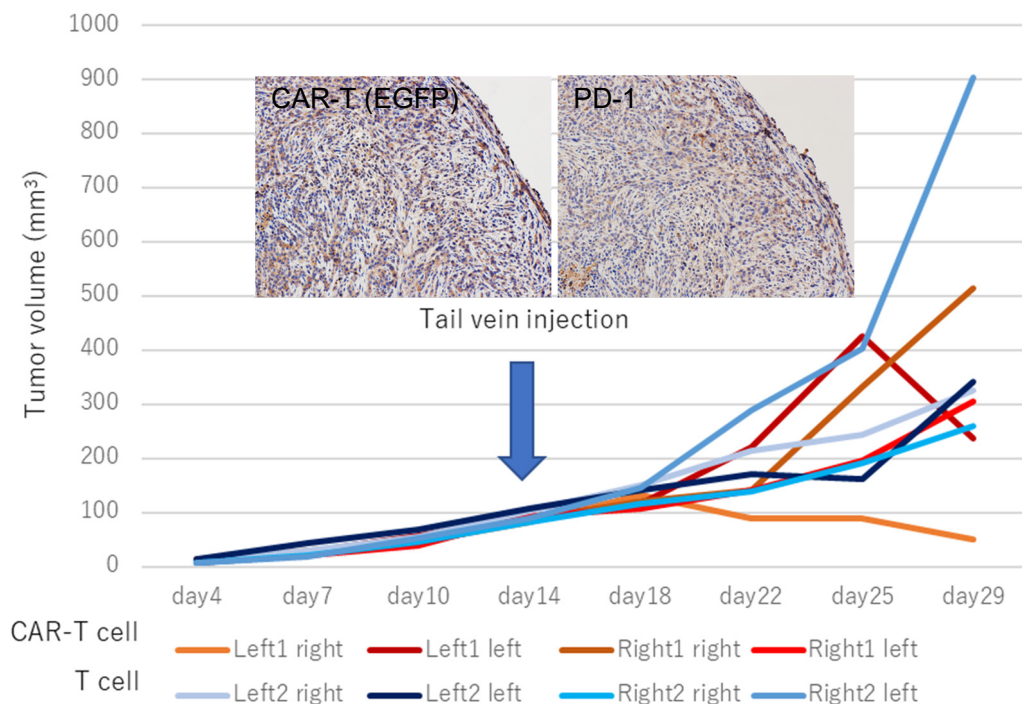


次に mesothelin 陽性 KPC マウス膵癌細胞、mesothelin 陽性ヒト膵癌細胞 AsPC-1 を NOD/SCID 免疫不全マウスに皮下移植し腫瘍増大を確認した時点で、マウス T 細胞および mesothelin-マウス CAR-T 細胞 (1×10^6) を尾静注した結果、マウス T 細胞投与では腫瘍増殖が継続したが、mesothelin-マウス CAR-T 細胞投与によって、著しい腫瘍縮小効果をすべての腫瘍で認められた(下図)。その組織像を解析した結果、mesothelin-マウス CAR-T 細胞投与では腫瘍内における CAR-T 細胞(EGFP)浸潤が認められ、mesothelin 陽性膵癌細胞は僅かに残存するのみであった。



一方、mesothelin 陽性 KPC マウス膵癌細胞を同系統正常免疫マウス C57BL/6 に皮下移植し腫瘍増大を確認した時点で、mesothelin-マウス CAR-T 細胞(C57BL/6 由来)を尾静注した結果、その腫瘍抑制効果は半数に認められたが、一部は腫瘍増殖の継続を示した(下図)。腫瘍増大が認められた CAR-T 細胞には PD-1, CTLA-4 など抑制シグナル因子の発現を検出したため、ゲノム編集により PD-1^{KO}CAR-T 細胞、CTLA-4^{KO}CAR-T 細胞、PD-1^{KO}CTLA-4^{KO}CAR-T 細胞を作成し、抗腫瘍効果の増強を検証した。

さらに、マウス CAR-T 細胞に sgRNA GeCKO ライブラリーを導入して in vivo CRISPR スクリーニングを施行し、3 種類の治療抵抗性遺伝子候補を同定した。多重ゲノム編集により 3 種類全てノックアウトした CAR-T 細胞を作成した結果、同系統移植腫瘍モデルにおける治療効果が著しく増強されることを明らかにした。さらに多重 RNA 編集を用いたノックダウンにて同治療効果が得られることを見出し、より安全性が高い CAR-T 治療開発を推進することが可能となった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Akasu M, Shimada S, Kabashima A, Akiyama Y, Shimokawa M, Akahoshi K, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Intrinsic activation of β -catenin signaling by CRISPR/Cas9-mediated exon skipping contributes to immune evasion in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96167-0	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 Aramaki O, Takayama T, Moriguchi M, Sakamoto H, Yodono H, Kokudo N, Yamanaka N, Kawasaki S, Sasaki Y, Kubota K, Otsuji E, Tanaka S, Matsuyama Y, Fujii M, for the ACE500 study group.	4. 巻 157
2. 論文標題 Arterial chemoembolisation with cisplatin versus epirubicin for hepatocellular carcinoma (ACE 500 study): A multicentre, randomised controlled phase 2/3 trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 373-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2021.08.027	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 Murase Y, Kudo A, Akahoshi K, Maekawa A, Ishikawa Y, Ueda H, Ogawa K, Ono H, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Surgery after sunitinib administration to improve survival of patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 692-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12458	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 Ishida H, Ishikawa Y, Akahoshi K, Ueda H, Morimoto K, Yamashita H, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 100
2. 論文標題 Laparoscopic distal pancreatectomy in a patient with aberrant splenic artery originating from the superior mesenteric artery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e25704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000025704	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 Sugawara T, Ban D, Nishino J, Watanabe S, Ishikawa Y, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Prediction of early recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma after resection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0249885-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0249885	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 T, Ono H, Fujii M, Y, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Cytoplasmic RRM1 activation as an acute response to gemcitabine treatment is involved in drug resistance of pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0252917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0252917	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 Ono H, Kato T, Murase Y, Nakamura Y, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Kudo A, Akiyama Y, Tanaka S, Ito H, Tanabe M.	4. 巻 11
2. 論文標題 C646 inhibits G2/M cell cycle-related proteins and potentiates anti-tumor effects in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89530-8	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 Taniat T, Shirai Y, Shimada Y, Hamura R, Yanagaki M, Takada N, Horiuchi T, Haruki K, Furukawa K, Tsuboi K, Okamoto Y, Shimada S, Tanaka S, Ohashi T, Ikegami T.	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibition of acid ceramidase elicits mitochondrial dysfunction and oxidative stress in pancreatic cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4570-4579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15123	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 Murase Y, Ono H, Ogawa K, Yoshioka R, Ishikawa Y, Ueda H, Akahoshi K, Ban D, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 112
2. 論文標題 Inhibitor library screening identifies ispinesib as a new potential chemotherapeutic agent for pancreatic cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4641-4654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15134	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 Zhang M, Sugita I, Komura D, Katoh H, Shimada S, Inazawa J, Tanaka S, Ishikawa S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Genomic landscape of a mouse model of diffuse-type gastric adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 83-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01226-0	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 Wang J, Hirose H, Yokoyama Y, Ikeshima R, Tsujimura N, Bonkobara S, Takeda K, Hata T, Inoue A, Hiraki M, Ohtsuka M, Nishida N, Takahashi H, Haraguchi N, Tanaka S, Wu X, Mori M, Yamamoto H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Functional assessment of miR-1291 in colon cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2022.5303	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 Maekawa A, Kudo A, Kishino Mitsuhiro, Murase Y, Watanabe S, Ishikawa Y, Ueda Hiroki, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Tanaka S, Kinowaki Y, Tanabe M.	4. 巻 148
2. 論文標題 Hormonal tumor mapping for liver metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a novel therapeutic strategy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 697-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03650-2	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 Kato T, Kudo A, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 148
2. 論文標題 A novel classification of portal venous tumor invasion to predict residual tumor status after surgery in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 931-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03660-0	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 Asano Daisuke, Kudo Atsushi, Akahoshi Keiichi, Maekawa Aya, Murase Yoshiki, Ogawa Kosuke, Ono Hiroaki, Ban Daisuke, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Curative Surgery and Ki-67 Value Rather than Tumor Differentiation Predict the Survival of Patients with High-grade Neuroendocrine Neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000004495	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 Shimada S, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular targeted drugs, comprehensive classification and preclinical models for the implementation of precision immune oncology in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02174-0	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 Yoshino J, Akiyama Y, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Yamaoka S, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 41
2. 論文標題 Loss of ARID1A induces a stemness gene ALDH1A1 expression with histone acetylation in the malignant subtype of cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 734-742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz179	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 Kabashima A, Shimada S, Shimokawa M, Akiyama Y, Tanaka S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Molecular and immunological paradigms of hepatocellular carcinoma: Special reference to therapeutic approaches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 62-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.874	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 Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Takeuchi T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Okuya S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of long-standing progression of type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 143791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.143791	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 Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Hirayama K, Odamaki T, Igarashi M, Kimura I, Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T, Ogawa Y.	4. 巻 44
2. 論文標題 Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1002-1011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-0864	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 Sugawara T, Ban D, Nishino J, Watanabe S, Ishikawa Y, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Prediction of early recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma after resection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0249885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0249885	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 Murase Y, Kudo A, Akahoshi K, Maekawa A, Ishikawa Y, Ueda H, Ogawa K, Ono H, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 5
2. 論文標題 Surgery after sunitinib administration to improve survival of patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 692^700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12458	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 Ono H, Kudo A, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ban D, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 146
2. 論文標題 Combination of weekly streptozocin and oral S-1 treatment for patients of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 793-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-019-03109-5	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 Kudo A, Akahoshi K, Ito S, Akashi T, Shimada S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tateishi U, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 271
2. 論文標題 Downregulated Pancreatic Beta Cell Genes Indicate Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 732-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000002911	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 Fujita M, Yamaguchi R, Hasegawa T, Shimada S, Arihiro K, Hayashi S, Maejima K, Nakano K, Fujimoto A, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Tanaka H, Miyano S, Yamaue H, Chayama K, Kakimi K, Tanaka S, Imoto S, Nakagawa H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Classification of primary liver cancer with immunosuppression mechanisms and correlation with genomic alterations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102659-102659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102659	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 Kabashima A, Matsuo Y, Ito S, Akiyama Y, Ishii T, Shimada S, Masamune A, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 -
2. 論文標題 cGAS-STING signaling encourages immune cell overcoming of fibroblast barricades in pancreatic cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 in press
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Surgical oncology to develop novel targeted and immunotherapies for hepato-biliary-pancreatic cancer (Award Session)
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Stemness and heterogeneity of liver cancer
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 多様性と科学の発展
3. 学会等名 第25回日本心療内科学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中真二、島田周、秋山好光、新部彩乃、波多野恵、下川雅弘、田邊稔、小川佳宏
2. 発表標題 肝臓外科からみた代謝関連肝癌の分子機序と治療戦略
3. 学会等名 第7回肝臓と糖尿病・代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代における癌研究と治療展開（シンポジウム：基調講演）
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中真二、絹笠祐介、田邊稔
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代における難治性消化器がんの治療戦略（統合プログラム）
3. 学会等名 第18回日本消化器外科学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中真二、吉野潤、奥野圭佑、赤須雅文、金本栄美、渡辺秀一、伴大輔、工藤篤、絹笠祐介、田邊稔
2. 発表標題 ゲノム医療・ゲノム編集時代における複合免疫治療の開発と外科臨床研究の重要性（ワークショップ）
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

第23回日本肝がん分子標的治療研究会（主催：オンライン）
<https://site2.convention.co.jp/kangan23/>
分子腫瘍医学研究室ホームページ
<http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/-catenin活性化型肝がんの免疫回避機構を解明>
<https://www.tmd.ac.jp/press-release/20210824-1/>

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	秋山 好光 (Akiyama Yoshimitsu) (80262187)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	
研究分担者	島田 周 (Shimada Shu) (20609705)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	
研究分担者	新部 彩乃(樺嶋) (Kabashima-Niibe Ayano) (20445448)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教 (12602)	

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		
米国	Brown University	MD Anderson Cancer Center	
フランス	Institut Cochin INSERM		

共同研究相手国	相手方研究機関			
韓国	Seoul ASAN Medical Center	Seoul National University		
中国	Peking University			