

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82713

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02995

研究課題名(和文)オルガノイドを用いたがん特異的ネオアンチゲン同定法の確立

研究課題名(英文)Identification of cancer-specific neoantigens in organoid culture

研究代表者

笹田 哲朗 (Sasada, Tetsuro)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター(臨床研究所)・がんワクチン・免疫センター・部長

研究者番号：70293967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：抗腫瘍免疫応答において中心的役割を果たす遺伝子変異由来抗原(ネオアンチゲン)の同定法は確立されていない。本研究では、オルガノイドとして拡大培養した腫瘍組織を用いて、最先端の質量分析(ペプチドミクス解析)技術によりがん細胞表面のHLA分子に提示されたネオアンチゲンペプチドを効率的・網羅的に同定する手法を開発した。また、腫瘍組織から分離した腫瘍浸潤リンパ球を用いてオルガノイド組織およびネオアンチゲンへの反応性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん免疫療法開発において、がん抗原、特にネオアンチゲンの同定効率の低さが課題とされている。本研究では、微量の腫瘍組織から拡大培養したオルガノイド組織を用いて、ネオアンチゲンを効率的・網羅的に同定する手法を開発したが、その成果は“がんの免疫学的病態の解明”に寄与するとともに“ネオアンチゲンを標的とした個別化がん免疫治療(がんワクチンやT細胞受容体遺伝子導入T細胞療法)”の開発を推進するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：No reliable methods have been established to identify gene mutation-derived antigens (neoantigens) that play a central role in anti-tumor immune responses. In this study, we developed a method to efficiently and comprehensively identify neoantigen peptides presented on HLA molecules on the surface of cancer cells by mass spectrometry (peptidomic analysis) using tumor organoid cultures. In addition, tumor-infiltrating lymphocytes isolated from tumor tissues were examined for their reactivity to organoid tissues and neoantigens.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：ネオアンチゲン オルガノイド ペプチドミクス解析 遺伝子変異 がん免疫治療 HLA分子 質量分析計

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

正常細胞には存在せずがん細胞にだけ特異的に生じる遺伝子変異由来抗原(ネオアンチゲン)は免疫系から“非自己”として認識され、T細胞を介した強い抗腫瘍免疫応答を誘導することから、抗腫瘍免疫応答において中心的役割を果たす。ネオアンチゲンの同定法としては、がん細胞特異的な遺伝子変異配列を含みHLA分子に結合すると予測されるペプチドをBioinformatics技術で選択する手法(reverse immunology法)が現在一般的である。しかしながら、このアプローチでは、細胞内での抗原プロセッシングの過程を予測することが難しい、ペプチド結合性を予想できるHLA型は頻度の高いものに限られ網羅性に欠ける、などの問題点が指摘されている。実際、reverse immunology法でネオアンチゲン候補と予測されたペプチド配列のうちがん細胞表面に抗原として提示されるのはごく一部のみ(候補の数%)であると報告されている。

我々は、reverse immunology法に代わる方法として、最先端の質量分析(ペプチドミクス解析)技術を用いてがん細胞表面のHLA分子に提示されたネオアンチゲンペプチドを効率的・網羅的に同定する手法を開発中である。現在、少量(3~4mm角で重量5~60mg)の手術摘出腫瘍組織からペプチドミクス解析(LC-MS/MS)技術を用いて点突然変異(一塩基置換)由来ペプチドを同定する手法を確立しているが、生検検体など微量の腫瘍組織しか採取できない進行がん患者に対する臨床応用を想定すると、さらに少量の腫瘍組織での解析が望まれる。当初、我々はPDX(patient-derived xenograft)組織の利用を試みたが、樹立に長時間を要する上に効率が低いこと、腫瘍のheterogeneityが失われること、などの問題点が明らかとなったため、本研究ではこれらの問題が少ないとされるオルガノイド組織を用いる検討を計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、オルガノイドとして拡大培養した腫瘍組織を用いてペプチドミクス解析を実施することにより、ネオアンチゲンを効率的・網羅的に同定するとともに、同定したネオアンチゲンに特異的なT細胞の抗腫瘍効果を検証する手法を開発することである。ペプチドミクス解析技術を用いたネオアンチゲン同定法の開発は国内外の他の研究者らによっても試みられているが、その大半が大量($10^8 \sim 10^9$ 個)のがん細胞株を用いた検討である。本研究では、微量の腫瘍組織から拡大培養したオルガノイド組織をペプチドミクス解析に用いることを計画したが、本研究のように微量の腫瘍組織からネオアンチゲンを同定したとの報告はこれまでになく、独自性の高い研究といえる。また、患者由来がん細胞を標的としてT細胞の抗腫瘍効果をin vitro/in vivo実験系で検証することは現在技術的に容易ではないが、オルガノイド由来のがん細胞・組織を用いればネオアンチゲン特異的T細胞の機能解析も実施可能となる。

現在、reverse immunology法により選択されたネオアンチゲンを用いて個別化がんワクチン療法の早期臨床試験が海外で実施されているが、ネオアンチゲン予測精度の低さが課題とされている。本研究の成果として、ネオアンチゲンを効率的・網羅的に同定できるようになれば、“がんの免疫学的病態の解明”に寄与するとともに“ネオアンチゲンを標的とした個別化がん免疫治療(がんワクチンやT細胞受容体(TCR)遺伝子導入T細胞療法)”の開発を推進する知的・技術的基盤の確立が期待できる。

3. 研究の方法

神奈川県立がんセンター消化器外科・泌尿器科の協力のもとに、胃がん・腎がん・膀胱がん患者から入手した腫瘍組織をオルガノイドとして拡大培養し、得られた組織の遺伝子解析・ペプチドミクス解析によりネオアンチゲンペプチド(候補)を効率的かつ網羅的に同定する系を開発した。さらに、腫瘍組織から分離した腫瘍浸潤リンパ球を用いてオルガノイド組織およびネオアンチゲンペプチド(候補)への反応性を検討した。具体的な方法は以下のとおりである。

(1) 腫瘍組織からオルガノイドの樹立

腫瘍組織をミンス・洗浄したのち、コラゲナーゼ含有培養液を加え1時間振盪した。懸濁液から細胞を分離し、matrigel-collagen混合液で再懸濁したのち、24-well plateに播種した。37℃インキュベーターに30分間静置して固相後に培養液を加えて、培地交換を4日毎に、継代を1~4週間毎に行った。樹立したオルガノイドの病理学的解析を行い、摘出組織での病理学的解析結果と比較・検討した。

(2) オルガノイドからのネオアンチゲンの同定

オルガノイドの遺伝子解析およびデータベース構築

オルガノイド組織および同一患者の正常組織(あるいは末梢血単核球)のエクソーム解析・RNA-Seq解析によりがん特異的な遺伝子変異を同定した。得られたデータをもとに、変異アミノ酸を含むペプチドおよびフレームシフトペプチドを同定できるようにペプチドミクス解析用データベースを症例ごとに構築した。

HLA結合ペプチドの質量分析計解析によるネオアンチゲンの同定

オルガノイド組織を溶解した後、抗HLA class I抗体(clone W6/32)を用いた免疫沈降法により、HLA class I結合ペプチドを遊離・回収した。回収したペプチドを逆相HPLCで分離・濃縮したのち、電場型フーリエ変換質量分析計オービトラップとナノLCシステムから構成された

nanoLC-MS/MS システムにより各ペプチドのスペクトルを得た。得られたスペクトルをデータベース検索（上記(2)で構築）することによりネオアンチゲンペプチド配列を同定した。

(3) 腫瘍浸潤リンパ球を用いたオルガノイドおよびネオアンチゲンへの反応性の検証

新鮮腫瘍組織から分離した腫瘍浸潤リンパ球（CD3+T 細胞）クローンから TCR 解析用・遺伝子発現解析用の cDNA ライブラリを作成したのち、シングルセル RNA-Seq 解析を実施した。専用ソフトウェア（Cell Ranger、Loupe Browser）を用いて TCR 遺伝子配列の種類・頻度を解析し、頻度の高い 20 種類の TCR を末梢血単核球（PBMC）に遺伝子導入し TCR-T 細胞を樹立した。TCR-T 細胞を同一患者に由来するオルガノイド細胞と共培養したのち、培養上清中のインターフェロン・LDH を測定し TCR-T 細胞の反応性（サイトカイン分泌、細胞障害活性）を評価した。

さらに、オルガノイド細胞反応性を示した TCR-T 細胞とネオアンチゲンペプチドで処理した抗原提示細胞（患者由来の EBV 不死化 B 細胞、T2 細胞）とを共培養したのち、培養上清中のインターフェロン・LDH を測定し TCR-T 細胞のネオアンチゲンへの反応性を評価した。

4. 研究成果

(1) 腫瘍組織からオルガノイドの樹立

胃がん 4 例、腎がん 10 例、膀胱がん 5 例の手術摘出腫瘍検体からがん細胞塊を分離・回収し、オルガノイドとして拡大培養した。樹立したオルガノイドの病理学的解析（HE 染色および腫瘍特異抗原の免疫染色）を実施した。図 1 として、腎がんオルガノイドの解析例を示す。

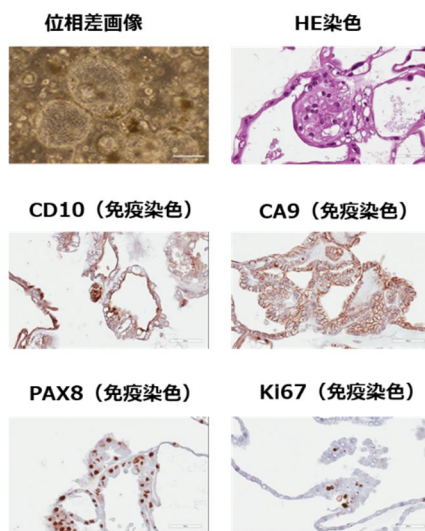


図 1 腎がんオルガノイドの樹立

(2) オルガノイドからのネオアンチゲンの同定

オルガノイドの遺伝子解析およびデータベース構築

十分な組織量の得られた 7 例のオルガノイド組織および同一患者の正常組織のエクソーム解析・RNA-Seq 解析によりがん特異的な点突然変異、フレームシフト変異を同定した。得られたデータをもとに、変異アミノ酸あるいはフレームシフトに由来するネオアンチゲンペプチド配列を同定できるようにペプチドミクス解析用データベースを症例ごとに構築した。

HLA 結合ペプチドの質量分析計解析によるネオアンチゲンの同定

十分な組織量の得られた 7 例のオルガノイド組織から、抗 HLA class I 抗体（clone W6/32）を用いた免疫沈降法により、HLA class I 結合ペプチドを遊離、回収した。nanoLC-MS/MS システムを用いて回収した HLA class I 結合ペプチドのスペクトルを得たのち、データベース検索することによりネオアンチゲンペプチド配列を同定した。表 1 に同定された HLA class I 結合野生型ペプチド数およびネオアンチゲンペプチド（候補）数を示す。一塩基変異由来のネオアンチゲンペプチドは胃がん 2 例でのみ同定されたが、残り 5 例では同定されなかった。一方、全例において、フレームシフト由来のネオアンチゲンペプチド配列が高頻度に同定された。本研究の成果として、フレームシフト由来のネオアンチゲンペプチドを効率的・網羅的に同定する手法を確立した。

表 1 野生型およびネオアンチゲンペプチド数

	野生型ペプチド	ネオアンチゲン	
		一塩基変異	フレームシフト
胃がん 1	1060	6	85
胃がん 2	1179	0	162
胃がん 3	822	0	59
胃がん 4	1485	2	198
腎がん 1	628	0	62
腎がん 2	352	0	27
腎がん 3	325	0	36

新鮮腫瘍組織での解析データとの比較

腎がん 3 例の新鮮腫瘍組織（オルガノイド作成に用いた腫瘍と同一患者に由来）から遊離、回収した HLA class I 結合ペプチドのスペクトルを得たのち、データベース検索することにより HLA class I 結合野生型ペプチドおよびネオアンチゲンペプチド配列を同定した。同一患者での新鮮腫瘍組織とオルガノイド組織での解析データを比較・検討した結果、多くの HLA class I 結合ペプチドが両者間で共有されていたが、新鮮腫瘍組織あるいはオルガノイドのみに存在するペプチドも存在した。この結果から、オルガノイド培養細胞においては培養環境や heterogeneity の変化により提示される HLA class I 結合ペプチドの種類・量が変化する可能性が示唆された。

(3) 腫瘍浸潤リンパ球を用いたオルガノイドおよびネオアンチゲンへの反応性の検証

オルガノイド細胞と同一患者（4 例）に由来する腫瘍浸潤 T 細胞クローンのシングルセル RNA-Seq 解析により TCR 遺伝子の種類・頻度を解析した。頻度の高い TCR 遺伝子（患者ごとに 20 種類）を末梢血単核球（PBMC）に導入し樹立した TCR-T 細胞の、同一患者由来オルガノイド細胞へ

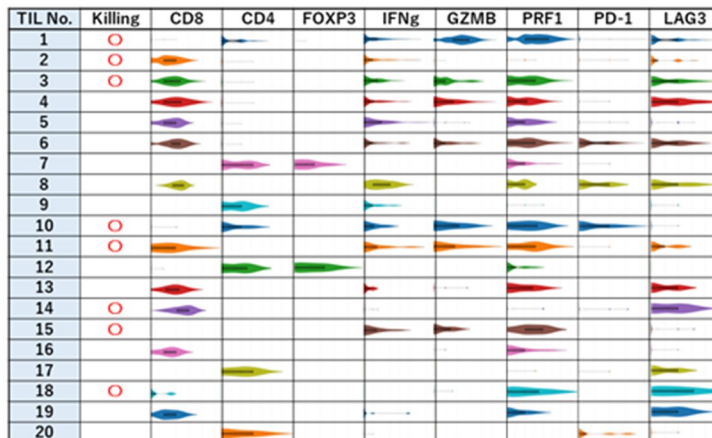
の反応性を評価したところ、オルガノイド細胞反応性を示す TCR は 30% ~ 55% と患者ごとに異なっていた。図 2 として、腎がん 2 例における TCR のオルガノイド細胞反応性および T 細胞クローンでの遺伝子発現の解析例を示す。

現在、オルガノイド細胞反応性を示した TCR-T 細胞と上記(2)で同定されたネオアンチゲンペプチドで処理した抗原提示細胞（患者由来の EBV 不死化 B 細胞、T2 細胞）とを共培養し、ネオアンチゲンへの反応性を評価中である。

(4)まとめ

本研究の成果として、オルガノイド組織を用いてネオアンチゲンペプチドを効率的・網羅的に同定できることが検証された。本研究で得られた知的・技術的基盤により、“ネオアンチゲンを標的とした個別化がん免疫治療(がんワクチンや T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子導入 T 細胞療法)”の展開が期待される。

腎がん 1



腎がん 2

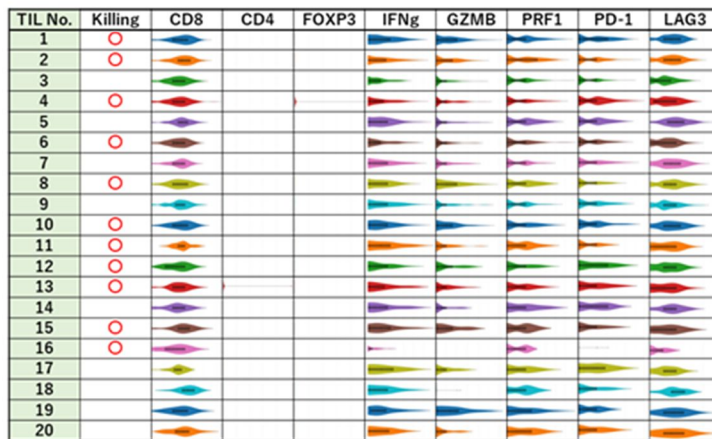


図2 T 細胞クローンのオルガノイド反応性と遺伝子発現

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Wei Feifei, Kouro Taku, Nakamura Yuko, Ueda Hiroki, Iizumi Susumu, Hasegawa Kyoko, Asahina Yuki, Kishida Takeshi, Morinaga Soichiro, Himuro Hidetomo, Horaguchi Shun, Tsuji Kayoko, Mano Yasunobu, Nakamura Norihiro, Kawamura Takeshi, Sasada Tetsuro	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhancing Mass spectrometry-based tumor immunopeptide identification: machine learning filter leveraging HLA binding affinity, aliphatic index and retention time deviation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Computational and Structural Biotechnology Journal	6. 最初と最後の頁 859 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.csbj.2024.01.023	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 Wei Feifei, Azuma Koichi, Nakahara Yoshiro, Saito Haruhiro, Matsuo Norikazu, Tagami Tomoyuki, Kouro Taku, Igarashi Yuka, Tokito Takaaki, Kato Terufumi, Kondo Tetsuro, Murakami Shuji, Usui Ryo, Himuro Hidetomo, Horaguchi Shun, Tsuji Kayoko, Murotani Kenta, Ban Tatsuma, Tamura Tomohiko, Miyagi Yohei, Sasada Tetsuro	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine learning for prediction of immunotherapeutic outcome in non-small-cell lung cancer based on circulating cytokine signatures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e006788 ~ e006788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2023-006788	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 Himuro Hidetomo, Nakahara Yoshiro, Igarashi Yuka, Kouro Taku, Higashijima Naoko, Matsuo Norikazu, Murakami Shuji, Wei Feifei, Horaguchi Shun, Tsuji Kayoko, Mano Yasunobu, Saito Haruhiro, Azuma Koichi, Sasada Tetsuro	4. 巻 72
2. 論文標題 Clinical roles of soluble PD-1 and PD-L1 in plasma of NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 2829 ~ 2840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-023-03464-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 Shibata Yosuke, Kishida Takeshi, Kouro Taku, Wei Feifei, Igarashi Yuka, Himuro Hidetomo, Noguchi Takeaki, Koizumi Mitsuyuki, Suzuki Takahisa, Osaka Kimito, Saigusa Yusuke, Sasada Tetsuro	4. 巻 14
2. 論文標題 Immune mediators as predictive biomarkers for anti-PD-1 antibody therapy in urothelial carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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/fphar.2023.1269935	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 Kouro Taku, Higashijima Naoko, Horaguchi Shun, Mano Yasunobu, Kasajima Rika, Xiang Huihui, Fujimoto Yuki, Kishi Hiroyuki, Hamana Hiroshi, Hoshino Daisuke, Himuro Hidetomo, Matsuura Rieko, Tsuji Shoutaro, Imai Kohzoh, Sasada Tetsuro	4. 巻 154
2. 論文標題 Novel chimeric antigen receptor expressing T cells targeting the malignant mesothelioma specific antigen sialylated HEG1	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1828 ~ 1841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34843	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 Nakahara Yoshiro, Kouro Taku, Motoyama Satoru, Miura Masatomo, Fujita Kazuma, Igarashi Yuka, Higashijima Naoko, Matsuo Norikazu, Himuro Hidetomo, Wei Feifei, Horaguchi Shun, Tsuji Kayoko, Mano Yasunobu, Komahashi Mitsuru, Saito Haruhiro, Azuma Koichi, Sasada Tetsuro	4. 巻 11
2. 論文標題 Circulating IL-6 and not its circulating signaling components sIL-6R and sgp130 demonstrate clinical significance in NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	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/fcell.2023.1324898	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 Nagasaka Hirotsuka, Kishida Takeshi, Kouro Taku, Igarashi Yuka, Takebe Shinichi, Yamamoto Shotaro, Kondo Takuya, Koizumi Mitsuyuki, Terao Hideyuki, Suzuki Takahisa, Nakaigawa Noboru, Himuro Hidetomo, Wei Feifei, Sasada Tetsuro	4. 巻 29
2. 論文標題 MMP1, IL-1, sTNFR-1, and IL-6 are prognostic factors for patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	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/s10147-024-02477-4	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 Wei Feifei, Sasada Tetsuro	4. 巻 25
2. 論文標題 Circulating cytokine signatures as a soluble biomarker of immune checkpoint inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes & Immunity	6. 最初と最後の頁 89 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41435-023-00236-5	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 Azuma K, Xiang H, Tagami T, Kasajima R, Kato Y, Karakawa S, Kikuchi S, Imaizumi A, Matsuo N, Ishii H, Tokito T, Kawahara A, Murotani K, Sasada T, Miyagi Y, Hoshino T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical significance of plasma-free amino acids and tryptophan metabolites in patients with non-small cell lung cancer receiving PD-1 inhibitor: a pilot cohort study for developing a prognostic multivariate model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Immunother Cancer.	6. 最初と最後の頁 e004420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-004420.	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 Ishihara M, Kitano S, Kageyama S, Miyahara Y, Yamamoto N, Kato H, Mishima H, Hattori H, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Nukaya I, Chono H, Mineno J, Kairi MF, Diem Hoang Nguyen P, Simoni Y, Nardin A, Newell E, Fehlings M, Ikeda H, Watanabe T, Shiku H.	4. 巻 10
2. 論文標題 NY-ESO-1-specific redirected T cells with endogenous TCR knockdown mediate tumor response and cytokine release syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Immunother Cancer.	6. 最初と最後の頁 e003811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003811.	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 Sekihara K, Himuro H, Saito N, Ota Y, Kouro T, Kusano Y, Minohara S, Hirayama R, Katoh H, Sasada T, Hoshino D.	4. 巻 22
2. 論文標題 Evaluation of X-ray and carbon-ion beam irradiation with chemotherapy for the treatment of cervical adenocarcinoma cells in 2D and 3D cultures.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Cell Int.	6. 最初と最後の頁 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-022-02810-9.	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 Ishihara M, Nishida Y, Kitano S, Kawai K, Muraoka D, Momose F, Harada N, Miyahara Y, Seo N, Hattori H, Takada K, Emori M, Kakunaga S, Endo M, Matsumoto Y, Sasada T, Sato E, Yamada T, Matsumine A, Nagata Y, Watanabe T, Kageyama S, Shiku H.	4. 巻 152
2. 論文標題 A phase 1 trial of NY-ESO-1-specific TCR-engineered T-cell therapy combined with a lymph node-targeting nanoparticulate peptide vaccine for the treatment of advanced soft tissue sarcoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 2554-2566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34453.	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 Kouro T, Himuro H, Sasada T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Exhaustion of CAR T cells: potential causes and solutions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Transl Med.	6. 最初と最後の頁 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-022-03442-3.	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 魏 菲菲, 笹田哲朗.	4. 巻 281
2. 論文標題 腫瘍細胞からネットワークへ: 遺伝子変異とサイトカインネットワークによる腫瘍免疫微小環境の形成と制御.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 374-380
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 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 紅露 拓, 笹田哲朗	4. 巻 41
2. 論文標題 CAR-T細胞の疲弊メカニズムとその対策.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学 増刊号	6. 最初と最後の頁 188-192
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 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 Yada E, Kasajima R, Niida A, Imoto S, Miyano S, Miyagi Y, Sasada T, Wada S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Possible Role of Cytochrome P450 1B1 in the Mechanism of Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9101396.	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 Nakahara Y, Matsutani T, Igarashi Y, Matsuo N, Himuro H, Saito H, Yamada K, Murotani K, Hoshino T, Azuma K, Sasada T.	4. 巻 70
2. 論文標題 Clinical significance of peripheral TCR and BCR repertoire diversity in EGFR/ALK wild-type NSCLC treated with anti-PD-1 antibody.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother	6. 最初と最後の頁 2881-2892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-02900-z.	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23件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 洞口 俊, 紅露 拓, 氷室 秀知, 魏 菲菲, 辻 嘉代子, 神谷郁也, 上原 秀一郎, 笹田 哲朗
2. 発表標題 腎がん浸潤T細胞のシングルセル解析による特異的TCR同定と腎がんオルガノイドに対する抗腫瘍効果の検証
3. 学会等名 第123回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 辻 嘉代子, 中村有子, 紅露 拓, 魏 菲菲, 眞野恭伸, 洞口 俊, 氷室秀知, 星野大輔, 川村 猛, 笹田哲朗
2. 発表標題 腎がん患者由来オルガノイドの樹立と免疫学的解析の試み
3. 学会等名 第27回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	洞口 俊、紅露 拓、氷室秀知、魏 菲菲、眞野 恭伸、辻 嘉代子、神谷 郁也、星野大輔、上原秀一郎、笹田哲朗
2. 発表標題	Identification of specific TCR by single-cell analysis of renal cancer-infiltrating T cells and verification of antitumor effect on renal cancer organoids
3. 学会等名	第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	魏 菲菲、紅露 拓、中村有子、上田宏生、氷室秀知、洞口 俊、辻 嘉代子、眞野恭伸、中村徳弘、川村 猛、笹田哲朗
2. 発表標題	HLA-Mascot: Machine Learning-based False Positive Filter in Tumor Immunopectidomics by Mass Spectrometry
3. 学会等名	第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	辻 嘉代子、中村有子、上田宏生、紅露 拓、魏 菲菲、眞野 恭伸、洞口 俊、氷室秀知、星野大輔、川村 猛、笹田哲朗
2. 発表標題	Establishment of Organoids Derived from Renal Cell Cancer for Immunopectidome Analysis
3. 学会等名	第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Nagasaka H, Sasada T, Takebe S, Yamamoto S, Kondo T, Terao H, Nakaigawa N, Kishida T.
2. 発表標題	Prognostic factors in the use of immune checkpoint inhibitors for metastatic renal cell carcinoma.
3. 学会等名	14th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers (EMUC22). (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 Nakahara Y, Saito H, Kouro T, Himuro H, Sasada T, Naoki K.
2. 発表標題 MMP3, Fractalkine and MIF are Associated with Clinical Outcomes in Locally Advanced NSCLC Treated with Chemoradiotherapy and Durvalumab.
3. 学会等名 IASLC 2022 Asia Conference on Lung Cancer. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水室秀知, 若月 誠, 東島直子, 紅露 拓, 辻嘉代子, 洞口 俊, 笹田哲朗.
2. 発表標題 漢方方剤「通導散」によるアプスコパル効果増強の検討.
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 紅露 拓, 笠島理加, 辻祥太郎, 今井浩三, 笹田哲朗.
2. 発表標題 悪性中皮腫特異的CAR-T細胞の自己活性化シグナル解析.
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 項 慧慧, 笠島理加, 笹田哲朗, 宮城洋平.
2. 発表標題 肺腺癌におけるアミノ酸代謝経路に関連する新規予後・免疫治療遺伝子シグネチャーのマルチオミクス解析.
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 笹田哲朗.
2. 発表標題 個別化がん免疫療法の確立に向けての試み.
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会.(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹田哲朗.
2. 発表標題 がん免疫療法の現状と展望.
3. 学会等名 第64回日本小児血液・がん学会学術集会.(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氷室秀知, 紅露 拓, 魏 菲菲, 洞口 俊, 辻嘉代子, 笹田哲朗.
2. 発表標題 放射線治療と通導散の併用による抗腫瘍免疫の増強.
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 関原和正, 氷室秀知, 齋藤菜緒, 太田幸秀, 笹田哲朗, 星野大輔.
2. 発表標題 子宮頸部腺がん三次元スフェロイドにおける炭素線照射の抗腫瘍効果.
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 魏 菲菲, 東 公一, 中原善朗, 齋藤春洋, 紅露 拓, 氷室秀知, 洞口 俊, 辻嘉代子, 笹田哲朗.
2. 発表標題 機械学習を用いた末梢血サイトカインに基づくがん免疫治療層別化予測ツールの開発
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 紅露 拓, 洞口 俊, 岸 裕幸, 辻祥太郎, 今井浩三, 笹田哲朗.
2. 発表標題 CAR-T細胞疲弊におけるNFATシグナルの関与.
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 氷室秀知, 紅露拓, 魏 菲菲, 洞口俊, 辻嘉代子, 神谷郁也, 若月誠, 東島直子, 笹田哲朗.
2. 発表標題 漢方製剤「通導散」によるアプスコパル効果増強に関する基礎的検討.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会、第35回学術大会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xiang H, Kasajima R, Sasada T, Miyagi Y.
2. 発表標題 A novel prognostic gene signature of amino acid metabolism pathways under lung adenocarcinoma tumor immune microenvironment.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石原幹也、西田佳弘、北野滋久、川井 章、原田直純、宮原慶裕、服部浩佳、高田弘一、江森誠人、角永茂樹、遠藤 誠、松本嘉寛、笹田哲朗、佐藤永一、山田知美、松峯昭彦、永田康浩、渡辺 隆、影山慎一、珠玖 洋。
2. 発表標題 難治性軟部腫瘍を対象とするNY-ESO-1 TCR-T細胞療法及びナノ粒子ワクチン併用・前処置非使用療法の第1相治験。
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会。
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 紅露拓、朝比奈佑希、中村有子、上田宏生、五十嵐友香、東島直子、近岡洋子、辰野 健二、岸裕幸、中村徳弘、油谷 浩幸、川村 猛、笹田 哲朗
2. 発表標題 ペプチドミクス解析によるネオアンチゲン同定と特異的T細胞樹立による検証
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taku Kouro, Takeshi Kawamura, Hiroki Ueda, Hiroyuki Kishi, Hiroyuki Aburatani, Tetsuro Sasada
2. 発表標題 Identification of HLA-binding neoepitopes through peptidome analysis with patient-derived xenografts
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiro Nakahara, Takaji Matsutani, Yuka Igarashi, Norikazu Matsuo, Hidetomo Himuro, Haruhiro Saito, Kouzo Yamada, Kenta Murotani, Tomoaki Hoshino, Koichi Azuma, Tetsuro Sasada
2. 発表標題 Changes of peripheral TCR/BCR repertoire are predictive biomarker for the efficacy of ICI in NSCLC
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村有子、朝比奈佑希、紅霧拓、上田宏生、近岡洋子、辰野健二、中村徳弘、油谷浩幸、笹田哲朗、川村猛
2. 発表標題 個別化医療のためのネオアンチゲンペプチド同定法
3. 学会等名 第69回質量分析総合討論会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	星野 大輔 (Hoshino Daisuke) (30571434)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター(臨床研究所)・その他部局等・部長代理 (82713)	
研究分担者	川村 猛 (Kawamura Takeshi) (70306835)	東京大学・アイソトープ総合センター・准教授 (12601)	
研究分担者	上田 宏生 (Ueda Hiroki) (70821916)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任講師 (12601)	

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