

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08711

研究課題名(和文) 消化器癌の遺伝子変異に由来する腫瘍抗原ペプチドの同定と新規免疫療法の開発

研究課題名(英文) Identification of tumor-specific antigens to construct the novel combination immunotherapy

研究代表者

碓 彰一 (Hazama, Shoichi)

山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号：50253159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：TMB-high症例を含む大腸癌6例におけるネオアンチゲンペプチドの免疫原性を評価した結果、高TMB大腸癌症例のネオアンチゲンペプチドはより高い免疫原性を示した。原発・転移巣での比較を行った結果、約7割は共通の変異であり、約3割が原発巣でのみ確認され転移巣では消失していた。転移巣でのみ新しく確認された変異は僅か3%程度であった。原発・転移巣共通のネオアンチゲンペプチドは免疫原性が低いことが示された。免疫原性が著明に高いネオアンチゲンペプチドは原発巣でのみ見られ、患者PBMCにおけるネオアンチゲンペプチド/TCR複合体も検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌肝転移において、原発巣・転移巣のどちらからも検出されるネオアンチゲンについては免疫原性が強く抑制されている可能性が示唆された。臨床応用には、高免疫原性ネオアンチゲン同定のワークフローの確立だけでなく、免疫原性抑制解除の必要性が示された。

研究成果の概要(英文)：The immunogenicity of neoantigen peptides in colorectal cancer (n=6), including a TMB-high case, was evaluated. The results showed that neoantigen peptides in the TMB-high case showed higher immunogenicity. Comparison between primary and liver metastases showed that about 70% of the mutations were common, and about 30% were identified only in primary tumors and disappeared in metastases. Only about 3% of mutations were newly identified only in liver metastases. Neoantigen peptides common to both primary and metastases were shown to have low immunogenicity. Neoantigen peptides with markedly higher immunogenicity were found only in the primary tumor, and a neoantigen peptide/TCR complex was also detected in the PBMCs.

研究分野：消化器外科

キーワード：癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の登場により、宿主は癌遺伝子変異抗原 (ネオアンチゲン) をはじめとする腫瘍抗原認識し、癌細胞を破壊する細胞障害性 T 細胞 (CTL) を有することが明らかとなった。一方、抗 PD1/PD-L1 抗体の奏効率は 0-20%程度にとどまり、その原因として、腫瘍抗原の量的問題と癌微小環境における抑制性免疫の存在が挙げられる。ネオアンチゲンの量的問題を解決するためにネオアンチゲンを同定して免疫を増強する試みが行われているが、一つの遺伝子変異に対応するペプチド候補が数個あるため、ネオアンチゲン由来ペプチドの同定には、膨大な費用と労力がかかり、新しい方法が待たれる (Hopkins A, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018)。臨床応用では未だに悪性黒色腫 (Ott PA, et al. Nature, 2017) 以外では確固たる報告はなく、膵癌などの幾つかの症例報告に限られる (Balachandran VP, et al. Nature, 2017)。消化器癌では免疫チェックポイント阻害剤の効果が限定的である。その原因として癌微小環境における抑制性免疫と腫瘍の抗原性の低さが挙げられる。膵癌や大腸癌は特に免疫療法抵抗性であるが、新たな治療戦略が求められている。

2. 研究の目的

腫瘍の遺伝子変異により生じた抗原が、実際にどの程度存在し、その抗原由来ペプチドを効率よく同定する方法を開発することを目的とした。本研究による消化器癌の腫瘍特異的抗原に対する免疫療法の開発は、消化器癌に対する免疫療法の効果を高めるだけでなく、全てのがん種に共通する方法論であるため適応範囲が極めて広く新産業の創出など社会に大きく貢献できる。

3. 研究の方法

凍結腫瘍組織および reference として末梢血白血球それぞれから、Whole exome sequence を行った。主要組織からは RNA シークエンスも行い、アミノ酸変異をきたす遺伝子変異と RNA 発現からネオアンチゲン候補となる変異を抽出し、さらに HLA に高い結合能を有するペプチドを *in silico* で予測した。HLA 結合予測については、日本電気 (NEC) の開発したアルゴリズムを用いた。さらに、*in silico* で予測した peptide 配列を linker 配列でつないだ tandem mini-gene を合成・プラスミドベクター挿入し、これを鋳型に *in vitro* transcription (IVT) により mRNA を合成した (図 1)。IVT mRNA を PBMC へエレクトロポレーションにより導入し、*in vitro* sensitization を行った。その後、それぞれの合成ペプチドをパルスした腫瘍細胞株 (C1R.A24) と共培養し、IFN-gamma ELISpot assay に供した。ELISpot assay では HIV peptide をネガコンとして、spot 数をカウントして評価した。PBMC 中の peptide/TCR 複合体の検出には、QuickSwitch Quant HLA-A*24:02 Tetramer Lit-PE (MBL) を用いた。

Tissues obtained from colorectal cancer patients
(*n* = 6; including 1 TMB-high)

Selection of sequences based on MHC binding prediction

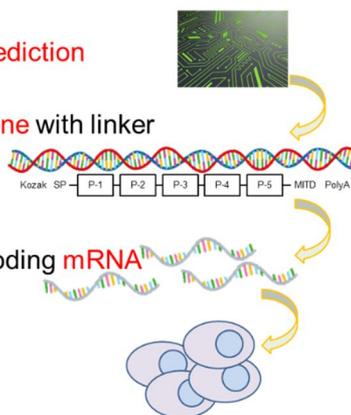
Gene synthesis and cloning of the tandem mini-gene with linker and modification sequences on a plasmid vector (around 5 peptides per a mini-gene per a vector)

In vitro transcription (IVT) of neopeptide peptide coding mRNA

In vitro sensitization (IVS) of patients' PBMCs by using electroporation with IVT mRNAs

IFN-gamma ELISpot assay with the IVS PBMCs and tumor cells pulsed with each synthetic neopeptide peptide (total 145 peptides)

図 1. 変異同定後のワークフロー



4. 研究成果

消化器癌 30 例 (大腸癌原発巣 10 例、大腸癌肝転移巣 9 例、胃癌 8 例、肝細胞癌 13 例、胆道癌 3 例、食道癌 5 例、膵癌 3 例) について、凍結腫瘍組織並びに末梢血リンパ球を用いた全エク

ソン解析と RNA シークエンスの結果、遺伝子変異の多い MSI-high 腫瘍は 3 例であった。Tumor mutation burden を算出したところ、MSI-high の 3 例は TMB>30、それ以外は TMB<15 であった (図 2)。MSI-high の 3 例は、micro satellite instability (MSI) を解析した結果いずれも MSI-high であった。癌腫ごとの TMB の傾向は概ね既報通りであった。

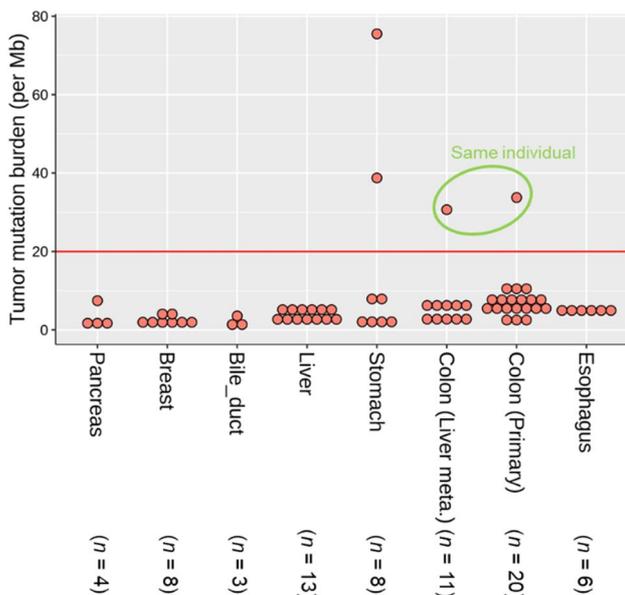


図 2. 消化器癌サンプルにおける Tumor mutation burden (TMB)

コーディング領域 RNA 由来ネオアンチゲンの同定のために、エクソン領域のアミノ酸変異を伴う遺伝子変異のうち RNA シークエンスにより遺伝子発現が高いタンパクに絞られ、さらに HLA 結合能予測システムにより高い Class I 結合能を持つネオアンチゲン由来ペプチド候補を選択した。大腸癌 6 例 (HLA-A*24:02) についてのネオアンチゲンペプチド免疫応答試験の結果、cutoff を 40 とした際に、TMB-high 症例では陽性スポットが多かった。TMB-high (n=1) と TMB-low (n=5) を比較すると、高 TMB 大腸癌症例では約 4.2 倍の平均スポット数が示された (図 3)。

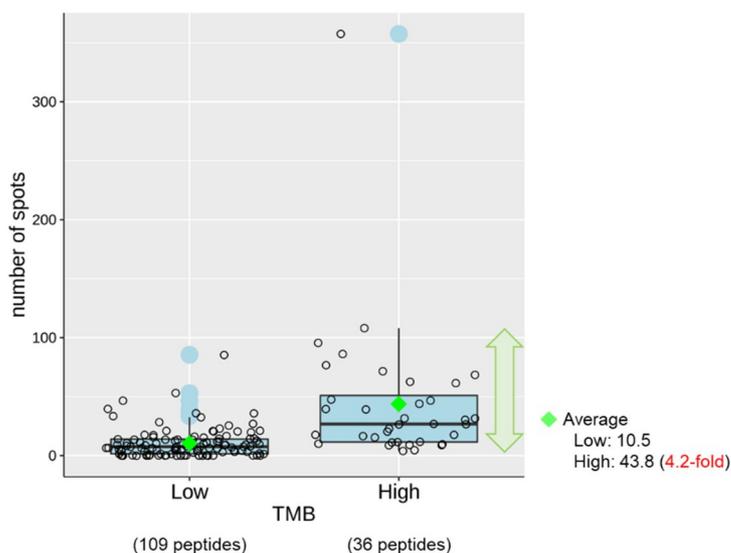


図 3. TMB-low/high から同定したネオアンチゲンペプチドの免疫原性

TMB-high 症例は転移性大腸癌であったことから、原発・転移巣での NGS 解析結果の比較を行った。それぞれの mutation について、原発巣のみ、共通、肝転移巣の 3 群に分類すると、約 7 割は共通の mutation であり、約 3 割が原発巣でのみ確認され転移巣では消失、転移巣でのみ新しく確認された変異は僅か 3%程度であった。上述の 3 群からの peptide について、ELISpot assay を行った結果、原発・転移巣に共通した peptides は全て spot 数がカットオフ以下であった。著明な spot 数を示した neoantigen peptide は原発巣でのみ見られ、肝転移巣からは検出されなかった。また、高い免疫原性を示したペプチドは HLA-A24 トランスジェニックマウスを用いた系でも ELISpot アッセイから高い免疫原性を示した (図 4)。HLA-A24 トランスジェニックマウスを用いた系では、原発・転移巣に共通した peptides からカットオフを超えるスポット数を示すペプチドが 1 つ見られた。

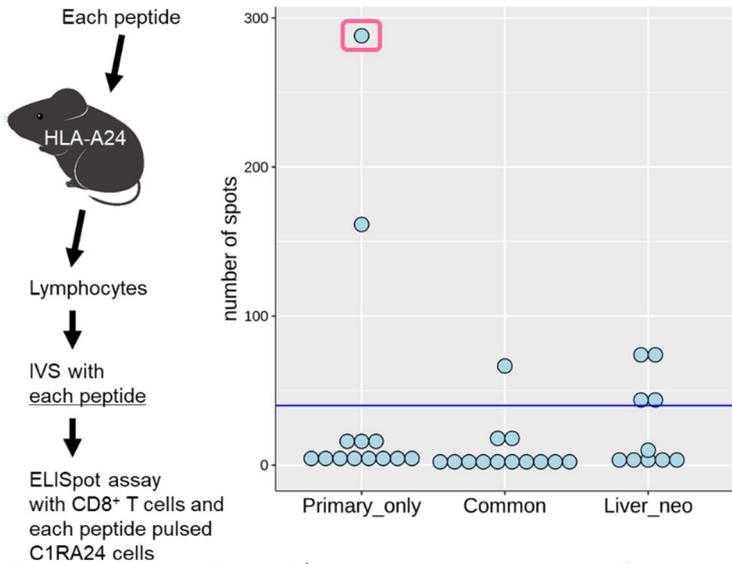


図 4. HLA-A24 トランスジェニックマウスを用いた系での ELISpot アッセイ結果

蛍光標識 MHC/peptide complex tetramer を作製し、患者 PBMC におけるペプチド特異的 TCR 陽性細胞の検出を試みた所、ELISpot high ペプチド tetramer でも陽性が確認された (図 5)。

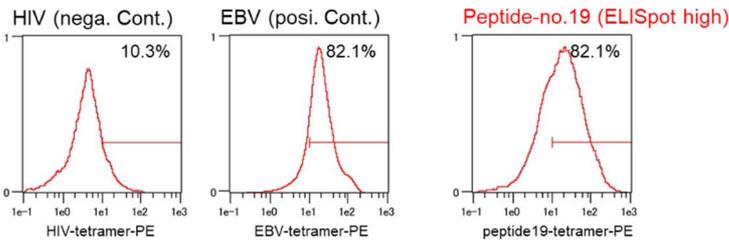


図 5. 高免疫原性ネオアンチゲンペプチド/TCR 複合体の患者 PBMC からの検出

以上より、TMB-low と比較して TMB-high では免疫原性の高い neoantigen が多いことが示された。また、原発巣・転移巣の比較から、どちらからも検出される neoantigen については免疫原性が強く抑制されている可能性が示唆され、さらに、原発巣のみで検出され転移巣では消失する neoantigen は、対応する TCR を有する T 細胞により排除された可能性が示された。本研究で用いた手法により、免疫原性の高いネオアンチゲン由来ペプチドを同定することは可能であったが、臨床応用するためにはさらなる改良が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamamoto Tsunenori, Tsunedomi Ryouichi, Nakajima Masao, Suzuki Nobuaki, Yoshida Shin, Tomochika Shinobu, Xu Ming, Nakagami Yuki, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Iida Michihisa, Takeda Shigeru, Hazama Shoichi, Tanabe Tsuyoshi, Ioka Tatsuya, Hoshii Yoshinobu, Kiyota Akifumi, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 IL-6 Levels Correlate with Prognosis and Immunosuppressive Stromal Cells in Patients with Colorectal Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 5267 ~ 5277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-023-13527-y	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 Nakajima Masao, Hazama Shoichi, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Matsui Hiroto, Matsukuma Satoshi, Nakagami Yuki, Tamada Koji, Udaka Keiko, Sakamoto Michie, Saito Akira, Kouki Yasunari, Uematsu Toshinari, Xu Ming, Iida Michihisa, Tsunedomi Ryouichi, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Doi Shun, et al.	4. 巻 53
2. 論文標題 Phase I study of a novel therapeutic vaccine as perioperative treatment for patients with surgically resectable hepatocellular carcinoma: The YCP02 trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 649 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13900	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 Shen Bin, Saito Akira, Ueda Ai, Fujita Koji, Nagamatsu Yui, Hashimoto Mikihiro, Kobayashi Masaharu, Mirza Aashiq H, Graf Hans Peter, Cosatto Eric, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki, Sato Eiichi, Matsubayashi Jun, Nagao Toshitaka, Cheng Esther, Hoda Syed AF, Ishikawa Takashi, Kuroda Masahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of multiple AI pipelines that predict neoadjuvant chemotherapy response of breast cancer using H&E stained tissues	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology: Clinical Research	6. 最初と最後の頁 182 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cjp2.314	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 Nakagami Yuki, Hazama Shoichi, Suzuki Nobuaki, Yoshida Shin, Tomochika Shinobu, Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Tokumitsu Yukio, Matsukuma Satoshi, Watanabe Yusaku, Iida Michihisa, Tsunedomi Ryouichi, Takeda Shigeru, Fujita Tomonobu, Kawakami Yutaka, Ogihara Hiroyuki, Hamamoto Yoshihiko, Ioka Tatsuya, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 CD4 and FOXP3 as predictive markers for the recurrence of T3/T4a stage II colorectal cancer: applying a novel discrete Bayes decision rule	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-10181-7	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 Mlecnik Bernhard, Torigoe Toshihiko, Bindea Gabriela, Popivanova Boryana, Xu Mingli, Fujita Tomonobu, Hazama Shoichi, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical Performance of the Consensus Immunoscore in Colon Cancer in the Asian Population from the Multicenter International SITC Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4346 ~ 4346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14184346	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 Kimura Yuta, Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Matsukuma Satoshi, Shindo Yoshitaro, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 29
2. 論文標題 Immune Evasion of Hepatoma Cancer Stem-Like Cells from Natural Killer Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 7423 ~ 7433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-12220-w	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 Yamaoka Yuko, Sasai Mai, Suehiro Yutaka, Hashimoto Shinichi, Goto Atsushi, Yamamoto Naoki, Suzuki Nobuaki, Higaki Shingo, Fujii Ikuei, Suzuki Chieko, Matsumoto Toshihiko, Hoshida Tomomi, Koga Michiko, Tsutsumi Takeya, Lim Lay A, Matsubara Yasuo, Tomochika Shinobu, Yoshida Shin, Hazama Shoichi, et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Comparison of two primer-probe sets of Fusobacterium nucleatum using droplet digital polymerase chain reaction for the detection of colorectal neoplasia from faecal samples	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 396 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00045632221115559	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 Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Kimura Yuta, Nishiyama Mitsuo, Fujiwara Nobuyuki, Matsukuma Satoshi, Kanekiyo Shinsuke, Matsui Hiroto, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Elevated expression of RAB3B plays important roles in chemoresistance and metastatic potential of hepatoma cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-09370-1	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 Matsui Hiroto, Hazama Shoichi, Nakajima Masao, Xu Ming, Matsukuma Satoshi, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Tomochika Shinobu, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Yoshino Shigefumi, Ueno Tomio, Oka Masaaki, Nagano Hiroaki	4. 巻 70
2. 論文標題 Novel adjuvant dendritic cell therapy with transfection of heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with hepatocellular carcinoma: a phase I/II prospective randomized controlled clinical trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 945 ~ 957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02737-y	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 Elbadawy Mohamed, Hayashi Kimika, Ayame Hiromi, Ishihara Yusuke, Abugomaa Amira, Shibutani Makoto, Hayashi Shim-Mo, Hazama Shoichi, Takenouchi Hiroko, Nakajima Masao, Tsunedomi Ryouichi, Suzuki Nobuaki, Nagano Hiroaki, Shinohara Yuta, Kaneda Masahiro, Yamawaki Hideyuki, Usui Tatsuya, Sasaki Kazuaki	4. 巻 142
2. 論文標題 Anti-cancer activity of amorphous curcumin preparation in patient-derived colorectal cancer organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112043 ~ 112043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.112043	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 Namba Shinichi, Ueno Toshihide, Kojima Shinya, Kobayashi Kenya, Kawase Katsushige, Tanaka Yosuke, Inoue Satoshi, Kishigami Fumishi, Kawashima Shusuke, Maeda Noriko, Ogawa Tomoko, Hazama Shoichi, Togashi Yosuke, Ando Mizuo, Shiraishi Yuichi, Mano Hiroyuki, Kawazu Masahito	4. 巻 4
2. 論文標題 Transcript-targeted analysis reveals isoform alterations and double-hop fusions in breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02833-4	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 -

〔学会発表〕 計42件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中島正夫, 恒富亮一, 小佐々貴博, 木村祐太, 山本常則, 玉田耕治, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 碓彰一, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性のMSH-High大腸癌に対する免疫複合製剤による治療効果の向上
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会總會
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本常則, 恒富亮一, 中島正夫, 鈴木伸明, 友近忍, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 前田訓子, 飯田通久, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 切除可能大腸癌患者におけるIL-6発現と予後、腫瘍間質免疫抑制性細胞の関係
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会總會
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村祐太, 恒富亮一, 吉村清, 西山光郎, 中島正夫, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 友近忍, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様細胞における免疫逃避能亢進
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会總會
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤井敏之, 碓彰一, 日野啓輔, 沖田極, 徳光幸生, 新藤芳太郎, 中島正夫, 恒富亮一, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 肝細胞癌に対するアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法により完全壊死を来した症例の免疫学的解析
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会總會
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小佐々貴博, 中島正夫, 恒富亮一, 徳光幸生, 松井洋人, 新藤芳太郎, 玉田耕治, 宇高恵子, 坂元亨宇, 齋藤彰, 中上裕有樹, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 碓彰一, 永野浩昭
2. 発表標題 新規複合免疫療法による肝細胞癌の腫瘍免疫原性向上の試み
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島正夫, 恒富亮一, 友近忍, 渡邊裕策, 徳光幸生, 新藤芳太郎, 松井洋人, 木村祐太, 山本常則, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 玉田耕治, 永野浩昭
2. 発表標題 大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害剤治療抵抗性改善を目的とした新規免疫アジュバント製剤による腫瘍免疫原性の向上
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 木村祐太, 恒富亮一, 吉村清, 西山光郎, 中島正夫, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 友近忍, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様細胞におけるNK細胞からの免疫逃避
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 小佐々貴博, 中島正夫, 恒富亮一, 徳光幸生, 松井洋人, 新藤芳太郎, 玉田耕治, 宇高恵子, 坂元亨宇, 齋藤彰, 中上裕有樹, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 新規がんワクチンによる肝細胞癌における腫瘍免疫原性向上の試み
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 恒富亮一, 吉村清, 中島正夫, 木村祐太, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 友近忍, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 ヒト肝癌細胞株より誘導した癌幹細胞様細胞の特性
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 恒富亮一, 清谷一馬, 徐明, 友近忍, 中島正夫, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 抗VEGF抗体・抗EGFR抗体治療後の大腸がん肝転移巣におけるT細胞浸潤とTCRレパトア
3. 学会等名 第32回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村祐太, 恒富亮一, 吉村清, 西山光郎, 中島正夫, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 友近忍, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様細胞におけるNK細胞からの免疫逃避
3. 学会等名 第32回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小佐々貴博, 中島正夫, 恒富亮一, 徳光幸生, 松井洋人, 新藤芳太郎, 玉田耕治, 宇高恵子, 坂元亨宇, 斎藤彰, 中上裕有樹, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 新規がんワクチンによる肝細胞癌における腫瘍免疫原性向上の試み
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 山本常則, 恒富亮一, 中島正夫, 鈴木伸明, 友近忍, 渡邊裕策, 飯田通久, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 大腸癌切除例における腫瘍局所のIL-6発現と腫瘍浸潤免疫細胞の関係
3. 学会等名 第78回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本常則, 恒富亮一, 中島正夫, 鈴木伸明, 吉田晋, 友近忍, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 前田訓子, 飯田通久, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 大腸癌微小環境におけるIL-6と腫瘍浸潤免疫細胞の関係
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古谷 圭, 中島正夫, 恒富亮一, 松井洋人, 徳光幸生, 新藤芳太郎, 渡邊裕策, 友近 忍, 前田訓子, 吉田 晋, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 裕 彰一, 永野浩昭
2. 発表標題 大腸癌血清Proteinase-3 検討
3. 学会等名 第35回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島正夫, 恒富亮一, 徳光幸生, 新藤芳太郎, 松井洋人, 中上裕有樹, 玉田耕治, 宇高恵子, 坂元亨宇, 齋藤 彰, 渡邊裕策, 友近 忍, 吉田 晋, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田 茂, 井岡達也, 裕 彰一, 永野浩昭
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤の治療限界克服しうる新規がんペプチドワクチンによる腫瘍免疫原性の向上
3. 学会等名 第35回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 恒富亮一、吉村 清、木村祐太、西山光郎、松隈 聡、渡邊裕策、徳光幸生、友近 忍、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、井岡達也、碓 彰一、永野浩昭
2. 発表標題 がんの進展・浸潤に關与する肝癌幹細胞様Sphere細胞におけるRAB3Bの役割
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徐 明、恒富亮一、清谷一馬、友近 忍、中島正夫、松井洋人、徳光幸生、新藤芳太郎、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、井岡達也、碓 彰一、永野浩昭
2. 発表標題 転移性大腸癌におけるT細胞浸潤およびTCR変動に対する抗VEGFおよび抗EGFR 抗体の効果
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 恒富亮一、吉村 清、松隈 聡、中島正夫、松井洋人、新藤芳太郎、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、井岡達也、碓 彰一、永野浩昭
2. 発表標題 自然免疫抵抗性肝癌幹細胞様Sphere細胞におけるエクソソーム分泌
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本常則、恒富亮一、中島正夫、松井洋人、新藤芳太郎、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、井岡達也、碓 彰一、永野浩昭
2. 発表標題 大腸癌患者における血中IL-6濃度と腫瘍微小環境における免疫抑制状態、予後との關係
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島正夫、恒富亮一、中上裕有樹、玉田耕治、宇高恵子、坂元亨宇、齋藤 彰、安達圭志、松井洋人、新藤芳太郎、徳光幸生、飯田通久、鈴木伸明、井岡達也、碓 彰一、永野浩昭
2. 発表標題 新規がんペプチドワクチンによる腫瘍免疫原性の向上と複合免疫療法の提案
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 恒富亮一、木村祐太、徳光幸生、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、井岡達也、碓 彰一、吉村 清、永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞におけるNK 細胞免疫逃避
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島正夫、碓 彰一、徳光幸生、新藤芳太郎、松井洋人、松隈 聡、中上裕有樹、恒富亮一、玉田耕治、宇高恵子、坂元亨宇、加藤直也、斉藤 彰、土肥 俊、吉田 晋、飯田通久、鈴木伸明、武田 茂、井岡達也、永野浩昭
2. 発表標題 肝細胞癌に対する新規がんワクチン療法による腫瘍微小環境の改変と複合免疫療法の提案
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原康弘、恒富亮一、吉村清、松隈聡、藤原信行、西山光郎、兼清信介、松井洋人、新藤芳太郎、徳光幸生、吉田晋、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、井岡達也、碓彰一、永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様細胞の細胞表面における免疫関連分子の検討
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村祐太、碓彰一
2. 発表標題 肝癌細胞株から誘導したがん幹細胞様細胞の免疫逃避能に関する研究
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 碓彰一
2. 発表標題 消化器癌に対する新規複合免疫療法
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 碓彰一
2. 発表標題 消化器がんの高免疫原性ネオアンチゲン同定におけるAIの有用性
3. 学会等名 第18回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島正夫、碓彰一
2. 発表標題 進行消化器癌患者を対象とした新規ペプチドワクチン療法の第1相臨床試験
3. 学会等名 第18回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中上裕有樹、碓彰一
2. 発表標題 免疫染色と CyTOF による切除可能な肝細胞癌に対する 新規術前ペプチド + 免疫アジュバント併用療法施行症例の治療前生検と 切除標本のTIL解析
3. 学会等名 第18回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井洋人、碓彰一
2. 発表標題 肝細胞癌術後再発予防を目的とした HSP70mRNA 導入樹状細胞療法の 第 / 相ランダム化比較臨床試験
3. 学会等名 第18回日本免疫治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 碓彰一
2. 発表標題 最近の免疫研究をふり返って～免疫研究の今後～
3. 学会等名 第30回日本癌病態治療研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 碓彰一
2. 発表標題 新しいがん免疫療法 - Cold tumor を Hot tumor に -
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木伸明、碓彰一
2. 発表標題 進行消化器癌患者を対象とした新規複合免疫・ペプチドワクチン療法の第1相臨床試験
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中上裕有樹、碓彰一
2. 発表標題 HCC に対する新規術前ワクチン療法施行症例の治療前生検と 切除標本の免疫染色による解析
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 恒富亮一、碓彰一
2. 発表標題 肝転移能亢進を示す肝癌幹細胞における免疫逃避
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中上裕有樹、碓彰一
2. 発表標題 切除可能な肝細胞癌に対する新規術前後ワクチン療法症例の免疫反応 免疫染色と CyT0F データ解析から
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 徐明、碓彰一
2. 発表標題 大腸癌肝転移に關与する癌細胞由来マイクロ RNA の同定と 制御するメカニズムの解明
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術總會
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 恒富亮一、碓彰一
2. 発表標題 治療抵抗性肝癌幹細胞様 Sphere 細胞における RAB3B の役割
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術總會
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原信行、碓彰一
2. 発表標題 PP6 は Hypoxia Inducible Factor (HIF) により発現誘導され、大腸癌細胞の幹細胞性を制御している
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術總會
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永坂岳司、碓彰一
2. 発表標題 MLH1 Methylation および BRAF V600E 変異同定 DNA chip による リンチ症候群除外診断技術の確立と実用化にむけて
3. 学会等名 第76回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 碓彰一
2. 発表標題 消化器がんに対する免疫療法の最前線
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島正夫、碓彰一
2. 発表標題 肝細胞癌に対する新規がんワクチン療法による 腫瘍微小環境の改変と複合免疫療法の提案
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会
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	永野 浩昭 (Nagano Hiroaki) (10294050)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	鈴木 伸明 (Suzuki Nobuaki) (50526910)	山口大学・大学院医学系研究科・講師 (15501)	
研究分担者	松井 洋人 (Matsui Hiroto) (60780781)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	恒富 亮一 (Tsunedomi Ryouichi) (10420514)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	
研究分担者	荒木 令江 (Araki Norie) (80253722)	熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・准教授 (17401)	

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