

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：35303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19934

研究課題名（和文）癌性腹膜炎に対する新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new strategy to treat cancerous peritonitis

研究代表者

永坂 岳司（Nagasaka, Takeshi）

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：30452569

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）：本研究では、難治性癌性腹水患者に対し、腹水濾過濃縮再静注法にて得られた腹水中免疫細胞と癌細胞を共培養し、脱メチル化剤を加えて培養を行った。その結果、脱メチル化剤の抗腫瘍効果を検証し、脱メチル化剤による免疫細胞のEffector stageへの回帰を確認した。また、Effector stageへの回帰を同定するためのDifferentially Methylated Regions (DMR) methylation pattern検出技術を開発し、T cell stageの同定を試みた。その結果、脱メチル化剤による免疫細胞のEffector stageへの回帰が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、難治性癌性腹水から得られる免疫細胞に脱メチル化剤を加えて培養することで、新規養子免疫細胞療法の基礎が得られた。また、免疫細胞がEffector stageに回帰したかを確認するためのDMR methylation pattern検出技術を開発し、脱メチル化剤が免疫細胞にエピジェネティックな変化を誘導し、NaiveからEffector Stageへの誘導、およびExhaustedからEffector Stageへの回帰が起きている可能性を示した。本研究をさらに発展させることで、難治性癌性腹水患者のみならず、すべてのがん患者への新規治療の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, immune cells and cancer cells obtained from ascites of patients with refractory malignant ascites were co-cultured using the Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy, followed by the addition of demethylating agents for further culture. As a result, an increase in the viability of immune cells and significant antitumor effects induced by the demethylating agents were observed. Additionally, a technique for detecting the methylation patterns of Differentially Methylated Regions (DMRs) was developed to identify the T cell stage. Consequently, the reversion of immune cells to the effector stage induced by the demethylating agents was confirmed.

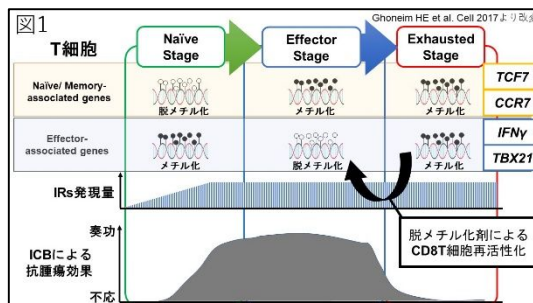
研究分野：癌治療

キーワード：難治性癌性腹水 脱メチル化剤 新規養子免疫細胞療法

## 1. 研究開始当初の背景

難治性癌性腹水は、腹部膨満感/腹痛/食思不振/嘔吐/便秘異常/羸瘦などの自覚症状により、患者に身体的だけでなく精神的にも耐えがたい苦痛を与える。そして、この癌性腹水の存在によって多くの患者は抗癌剤治療適応外となり、十分な治療を受けることなく、苦痛の中で終末を迎える。我々は、難治性癌性腹水患者に対し腹水濾過濃縮再静注法や穿刺にて得られた腹水中免疫細胞と癌細胞の培養を行い、ゾレドロン酸等を用い免疫細胞の活性化を試みているが満足できる効果を得ていない (jRCTc060190032)。

我々が暗中模索の中、Ghoneim HEらは極めて興味深い報告を行った (Ghoneim HE et al. Cell 2017)。抗原曝露の程度によりT細胞はNaïve Effector Exhaustedという3つのstageを経ることが知られており、IRsは抗原曝露時から発現する。Effector stageでは、PD1等のT細胞抑制レセプター (inhibitory receptors, IRs) をImmune-checkpoint-blockade (ICB)にて抑制することによりT細胞を活性化させることで抗腫瘍効果を示すが、Exhausted stageにおいては、IRsをICBで抑制してもT細胞は活性化せず、抗腫瘍効果を示さない。Ghoneim HEらは、抗原曝露によりPD1+CD8T細胞はExhausted stageに移行しICB抵抗性を獲得するが、DNAメチル化酵素DNMT3Aをノックアウトすることにより、長期抗原曝露にもかかわらず、CD8T細胞の免疫応答機能を維持できることを示した。全ゲノムbisulfite sequencingにより、Naïve/Effector/Exhausted stageに、特定の遺伝子のDifferentially Methylated Regions (DMR)のmethylation statusが変化することを突き止めた (Effector Exhaustedにて新規にメチル化が付加されICB不応となるため、この機構をDe novo DNA methylation programsと命名している)。



Naïve/Memory-associated genes (*TCF7/CCR7*)とEffector-associated genes (*IFN /TBX21*)のDMR methylation patternはT cell stageで異なる(図1)。このDe novo DNA methylation programsを抑えるために、DNA脱メチル化剤であるdecitabineをICB治療に加えたところ、T細胞応答と腫瘍制御が著しく改善することも併せて示している。このDAC+ICB治療は、Hodgkin Lymphoma (HL)で臨床試験が行われ、ICB未治療のHL患者に対し完全緩解率71%と極めて強力な抗腫瘍効果を有することが示された (ICB単剤での完全緩解率は32% [Nie J et al. JCO 2019])。現在、DAC+ICB治療は様々な癌腫で臨床試験・試験が行われており、今後のICB併用療法の中心的レジメンになると推測される。では、このDAC+ICBは難治性癌性腹水患者にも恩恵を与えてくれるであろうか？残念ながら、ほとんどの臨床試験では、難治性腹水は除外基準に組み込まれる為、「否」と言わざるを得ない。そこで、我々は、腹水中T細胞の特徴 (末梢血よりも腫瘍浸潤性T細胞の性格を有している)を加味し、腹水中T細胞を培養し、脱メチル化剤である5-AZA (AZA)を加えEffector stageへの回帰を行うことで難治性癌性腹水患者に、より副作用が少ないことが知られている養子免疫細胞療法を行うことができないかという構想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究は、現在までの我々の経験・知見・先人の聡明なる研究成果を礎に、腹水中に存在するT細胞を脱メチル化剤と共に培養を行い、Exhausted CD4/CD8T細胞を再活性化へと誘導することによる難治性癌性腹水患者への新規治療法の開発を行うと共に、T細胞の活性化状態を予測可能とするmethylation pattern検出法の開発を行い、それによるT cell Stageの同定を試みる。

## 3. 研究の方法

我々は上記知見を鑑み、当科にて実臨床で行っている腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy; CART)患者から得られる腹水中免疫細胞と癌細胞を用い、脱メチル化剤を用いたT細胞のEffector stageへの回帰を試み、その抗腫瘍効果の基礎的検討を行い、併せて、DMR methylation patternによるT cell Stageの同定を試みる。具体的には、1)から5)を鋭意行った。

- 1) CARTより得られた腹水中免疫細胞と癌細胞のAZA併用共培養
- 2) DMR methylation pattern 検出技術の最適化
- 3) AZAによる抗腫瘍効果の検討
- 4) 免疫細胞 DMR methylation pattern の確認 (T cell Stage)
- 5) FACS (Fluorescence assisted cell sorting)によるAZA投与前後免疫細胞分画から得られた免疫細胞 DMR methylation pattern の確認

## 4. 研究成果

### 1) CART より得られた腹水中免疫細胞と癌細胞の AZA 併用共培養

癌性腹水を有し CART 予定患者で本研究参加の同意を得て症例の詳細を表 1 に示す。研究期間中に合計 11 名の参加同意を得た。11 例中 8 例が免疫細胞と癌細胞の共培養に成功した。

次に、共培養における AZA 濃度の最適値を選定するための試みを行った。まず、癌細胞、免疫細胞、線維芽細胞を含む共培養系を用い、IL-2 を含む培地にて 2~3 週間共培養を行った(図 2)。11 例中 3 例の共培養失敗例は全て免疫細胞が腹水回収時から存在しない、または、少ない状態であり、2~3 週間共培養後に免疫細胞が確認できなかった。8 例の共培養成功例は、その後、10 日間 AZA 処理を行い、抗腫瘍効果の検証を行った。予備実験では、AZA の濃度を 2、5、10、15  $\mu\text{M}$  で試験したところ、10  $\mu\text{M}$  において DMR methylation pattern の変動を認め、また、免疫細胞の生存率が高いことが示されたため、以後の実験では AZA 濃度を 10  $\mu\text{M}$  とした。5-AZA と IL-2 を含む培地は 24 時間毎に交換し、4 日目から 14 日目の間に癌細胞と免疫細胞の生存率を測定し、一部を DNA 解析用に DNA の抽出を行った。

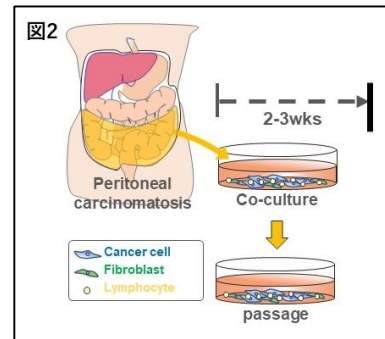
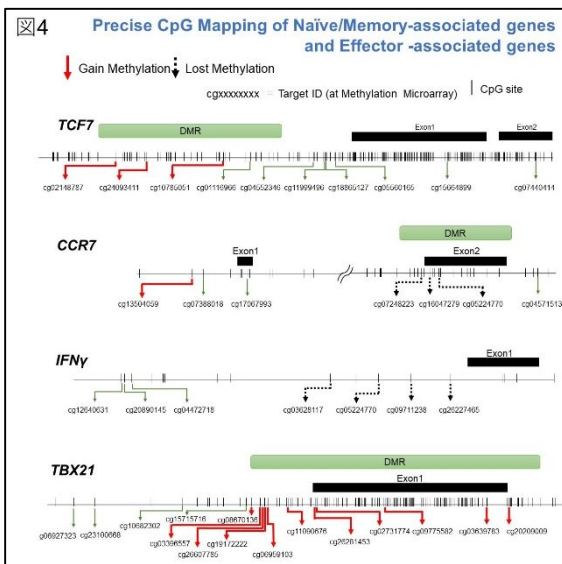
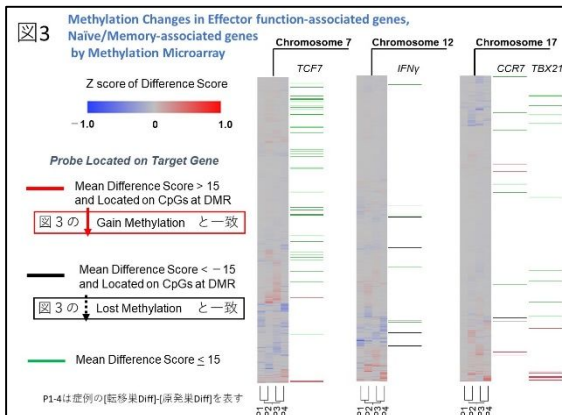


表1. 本試験参加症例

	Age	Gender	Origin	T	N	M	Stage	Histology	MSI	RAS	HER2	Lymphocyte	Location
CRC1	43	M	Colon	3	3	1c	IVc	pap	MSS	G12D		successful	C
CRC2	78	F	Colon	4	3	H3	IVb	tub1	MSS	wild		successful	A
CRC3	75	M	Colon	3	3	1b	IVb	tub1	MSS	G12V		successful	RS
CRC4	60	M	Colon	4	1b	H3	IVb	tub1	MSS	G12V		successful	T
CRC5	49	F	Colon	3	3	1b	IVb	tub1	MSS	wild		failure	A
GC1	48	F	Stomach	4	2	1	IV	por/sig	MSS		negative	failure	Stomach
GC2	32	F	Stomach	4	3	1	IV	por1	MSS		negative	successful	Stomach
GC3	72	M	Stomach	4	2	1	IV	tub1	MSS		negative	failure	Stomach
GC4	73	M	Stomach	4	0	1	IV	por/sig	MSS		negative	successful	Stomach
GC5	70	M	Stomach	4a	2	1	IV	por	MSS		negative	successful	Stomach
UP1	64	F	Unknown	X	X	X	IV	adenocarcinoma	MSS			successful	Unknown

### 2) DMR methylation pattern 検出技術の最適化



DMR methylation status が化学療法により変動するかどうかを、大腸癌患者 4 例の化学療法前後の腫瘍組織(腫瘍浸潤 T 細胞を含む)を Methylation Microarray にて解析を行ったデータを用い確認を行い Methylation status の変動があることを確認した [図 3: chromosome cluster analysis 結果.各症例の各 probe につき比較解析スコア[Difference Score]にて評価。転移巣のメチル化レベルの平均値が原発巣のメチル化レベルと比較して、増加していれば、その程度に応じた正の値となり、減少していれば負の値となる。Difference Score = 10 × 符号 × log<sub>10</sub>P 値。転移巣メチル化レベルの平均値が原発巣メチル化レベルと比較して増加している場合、P 値が 0.05 ならば Difference Score は約 13 となり、P 値が 0.01 ならば、Difference Score は 20 となる]。

この結果を得て、Methylation Microarray に搭載されている probe (cgxxxxxxx と表記される)の Location を確認し、TCF7/CCR7 及び IFN / TBX21 に対する PCR primer 設計を行った(図 4)。Methylation の検出は定量化可能な Hi-SA 法 (Nagasaka T et al. JNCI 2009) を用いた。具体的には、bisulfite 処理を行った DNA をメチル化非メチル化非特異的 primer にて増幅し、メチル化検出を行いたい CpG sites を制限酵素にて認識・切断することによりメチル化アレルと非メチル化アレルの増幅長の差を作り出すことで、メチル化アレル定量する方法である。

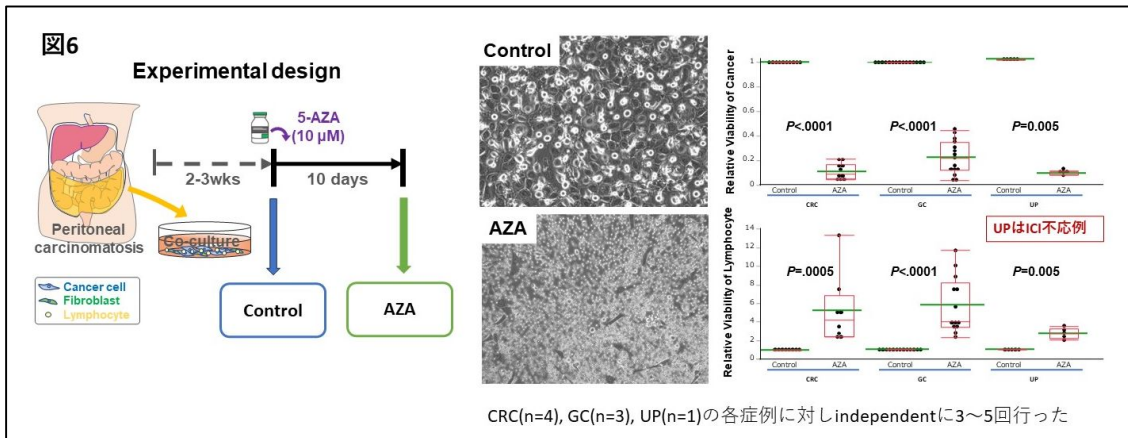
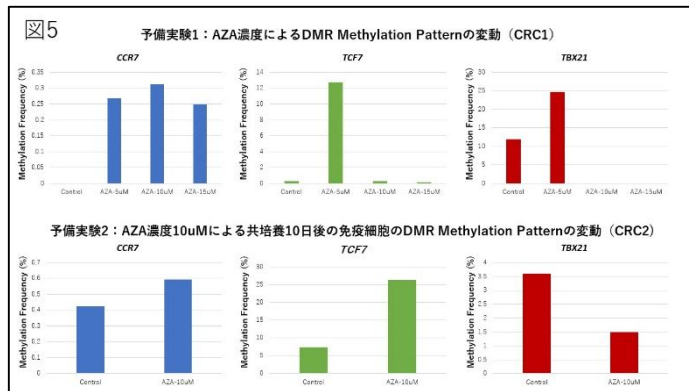


尚、IFN は図4で示されているようにヒトではDMRが存在しないこと、及び、メチル化DNAと非メチル化DNAを鋳型に用いた最適化において増幅感が低いため、以後の研究から除外した。図5に予備実験にて得られたDMR Methylation Patternの変動を示す。

### 3) AZAによる抗腫瘍効果の検討

CARTで採取された癌細胞と免疫細胞および繊維芽細胞を、IL2を含む培地で2-3週間共培養し、これをcontrolとした。その後、10日間AZA(10 $\mu$ M)を含む培地で共培養を行い、癌細胞と免疫細胞のViabilityを測定した。また、一部の免疫細胞をDNA解析用に分離した。図6に示すように、AZA共培養により癌種に関係なく抗腫瘍効果が認められた。さらに、免疫細胞のViabilityも上昇していた。

既報の論文データによると、AZAやデシタピン(DAC)などのDNA脱メチル化剤は、癌細胞内でエピジェネティックな変化を誘導し、特にエンドジェノスレトロウイルス(ERV)の発現を回復させることで抗ウイルス応答を引き起こすことが報告されている。この応答によりインターフェロン(IFN)や他の免疫刺激性サイトカインの分泌が促進され、腫瘍免疫が活性化される(Liang et al. Biomedicines 2022, Licht JD et al. Clin Epigenetics 2021)。また、AZAは腫瘍抗原の発現を増加させ、免疫細胞による腫瘍細胞の認識と攻撃を促進することも示されている(Zhang Z et al. Frontiers in Pharmacology 2022)。



### 4) 免疫細胞 DMR methylation pattern の確認 (T cell Stage)

AZAが癌細胞の増殖を抑制するだけでなく、免疫細胞の活性化を通じて抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。現在までの報告では、AZAが腫瘍細胞にエピジェネティックな変化を誘導した結果、腫瘍免疫を活性化させるという概念が主であった。我々は、AZAが免疫細胞に直接働きかけて再活性化、すなわち Effector Stage への回帰が誘導されているとの仮説を立てている。この仮説を証明するために、免疫細胞より得られたDNAを用いて DMR methylation pattern の解析を行った(図7)。ただし、回収DNAの量のばらつきが大きいいため、Hi-SA法では解析困難な場合もあった。Hi-SA法で解析可能であった4例の結果を示す。

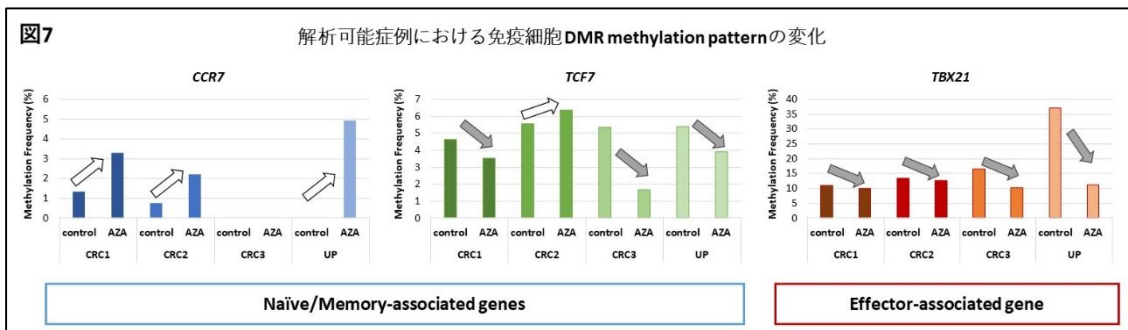


図7に示すように、Naive/Memory-associated genes (TCF7/CCR7)と Effector-associated genes (TBX21)の DMR methylation pattern は異なる変化を示した。Ghoneimらの検証では、Naive/Memory-associated genesにおけるDMRはNaiveからEffector Stageで非メチル化からメチル化へ、EffectorからExhausted Stageではメチル化はメチル化されたままである。我々の結果では、CCR7の DMR methylation pattern はAZA処理により非メチル化からメチル化への

誘導が一様に観察されている。これは、Naïve から Effector Stage への誘導が示唆されている。他方、*TCF7* の DMR methylation pattern は症例によってばらつくことが示されている。

Effector-associated genes (*TBX21*) の DMR methylation pattern は、Ghoneim らの検証では、*TBX21* の DMR は Naïve から Effector Stage ではメチル化から脱メチル化の方向へ、Effector から Exhausted Stage では脱メチル化からメチル化へ変化する。我々の結果では、*TBX21* の DMR methylation pattern は AZA 処理により一様にメチル化から非メチル化への変化が認められている。これは、Naïve から Effector Stage への誘導、または Exhausted から Effector Stage への回帰が起きていることが推測された。どちらにせよ、Naïve/Memory-associated genes (*TCF7/CCR7*) と Effector-associated genes (*TBX21*) の DMR methylation pattern の変化は、AZA 処理により免疫細胞が Effector Stage へ誘導または回帰されていることを強く示唆している。

今回の結果から、特に *CCR7* と *TBX21* の DMR methylation pattern を確認することにより、免疫細胞（特に T 細胞）の Naïve/Effector/Exhausted Stage の同定が可能となることが示唆された。この 2 遺伝子の DMR は T cell Stage を確認する新規 Biomarker となる可能性を有する。

## 5) FACS (Fluorescence assisted cell sorting) による AZA 投与前後免疫細胞分画から得られた免疫細胞 DMR methylation pattern の確認

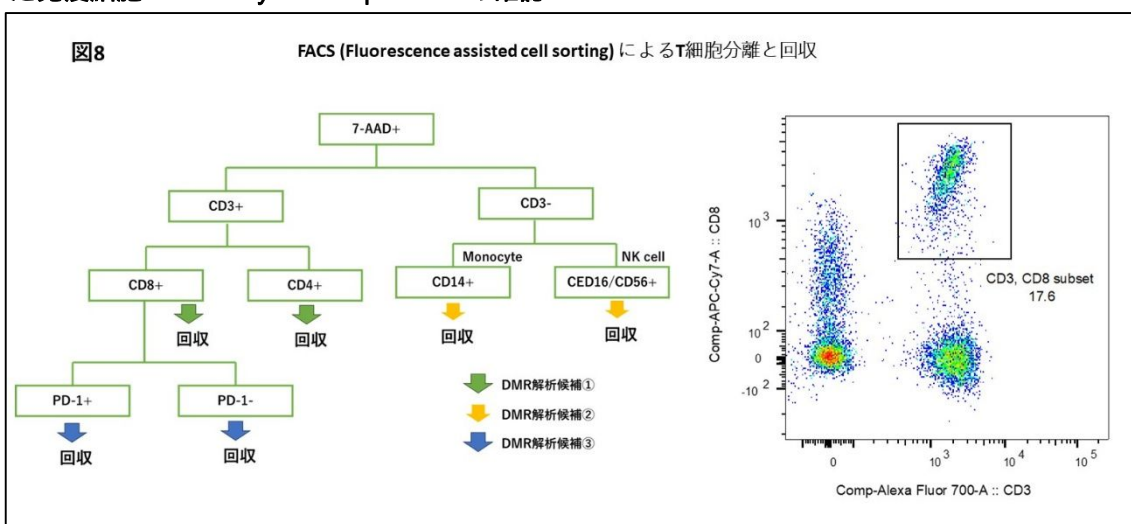


図 7 に示した結果は免疫細胞全体の DNA から得られた結果である。従い、各免疫細胞分画において DMR にどのような変化が誘導されているかの確認を行うために、BD FACSAria™ III セルソーターを使用し、分画 (CD3+CD8+[PD1+/-]/CD3+CD4+/CD3-CD14+/CD3-CD56+) の分画を回収するように設定)での回収を行っている(図 8)。現在まで、回収後の細胞から DNA を抽出し bisulfite 処理を行い、Hi-SA 法にて *CCR7* と *TBX21* の DMR methylation pattern の確認を試みたが、極めて増幅高率が悪く、解析不可能な場合が多く解決が必要と考えられた。検出感度に加え、メチル化比率の絶対定量も必要と考えているため、*CCR7/TBX21* の DMR methylation pattern の検出方法を digital PCR (QuantStudio Absolute Q デジタル PCR システム) にて行えるように、その最適化を現在、鋭意行っている。

## 結語

今回、我々は、難治性癌性腹水を有する固形癌患者の腹水から得られた癌細胞と免疫細胞を AZA にて共培養を行うことにより、著明な抗腫瘍効果と免疫細胞の Viability の上昇を確認した。AZA による抗腫瘍効果は、主に AZA が腫瘍細胞に直接エピジェネティックな変化を誘導し、腫瘍免疫を活性化させるという概念に基づいていた。しかし、今回の研究では、AZA が直接免疫細胞にエピジェネティックな変化を誘導し、その結果、免疫細胞、特に細胞障害性 T 細胞が Naïve から Effector Stage への誘導、および Exhausted から Effector Stage への回帰が起きている可能性が示された。

具体的には、Naïve/Memory-associated genes (*TCF7/CCR7*) と Effector-associated genes (*TBX21*) の DMR methylation pattern の変化を検出することで、免疫細胞のステージング (T cell Stage) が可能であることが示された。特に、*CCR7* の DMR methylation pattern は AZA 処理により非メチル化からメチル化への変化を示し、これは Naïve から Effector Stage への誘導を示唆している。また、*TBX21* の DMR methylation pattern は一様にメチル化から非メチル化への変化を示し、Naïve から Effector Stage への誘導、または Exhausted から Effector Stage への回帰が示唆された。

この結果は、AZA が免疫細胞に直接作用し、抗腫瘍効果を発揮する新たなメカニズムを示唆している。また、*CCR7* と *TBX21* の DMR methylation pattern の変化を検出することは、癌免疫治療を行う上で、極めて重要な新規バイオマーカーとなる可能性が示された。この発見は、今後の癌免疫療法の発展において重要な基盤となると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 永坂岳司	4. 巻 75 (10)
2. 論文標題 ゲノム医療時代の大腸癌診療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本大腸肛門病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 453-460
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 -

1. 著者名 Toshima Toshiaki, Tanioka Hiroaki, Mori Yoshiko, Tanaka Takehiro, Yasui Kazuya, Kimura Keisuke, Umeda Yuzo, Fujiwara Toshiyoshi, Nyuya Akihiro, Yano Shuya, Nagasaka Takeshi	4. 巻 101
2. 論文標題 Genomically Stable Gastric Cancer Characterized by Hypomethylation in Wnt Signal Cascade	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 105 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000527098	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 Watanabe Jun, Maeda Hiromichi, Nagasaka Takeshi, Yokota Mitsuru, Hirata Keiji, Akazawa Naoya, Kagawa Yoshinori, Yamada Takeshi, Shiozawa Manabu, Ando Takayuki, Kato Takeshi, Mishima Hideyuki, Sakamoto Junichi, Oba Koji, Nagata Naoki	4. 巻 151
2. 論文標題 Multicenter, single arm, phase II study of the continuous use of panitumumab in combination with <sc>FOLFIRI</sc> after <sc>FOLFOX</sc> for <sc>RAS</sc> wild type metastatic colorectal cancer: Exploratory sequential examination of acquired mutations in circulating cell free <sc>DNA</sc>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2172 ~ 2181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34184	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 Inada Ryo, Nagasaka Takeshi, Shimokawa Mototsugu, Ojima Hitoshi, Noura Shingo, Tanioka Hiroaki, Munemoto Yoshinori, Shimada Yasuhiro, Ishibashi Keiichiro, Shindo Yoshiaki, Mishima Hideyuki, Okajima Masasumi, Yamaguchi Yoshiyuki	4. 巻 169
2. 論文標題 Phase 3 trial of sequential versus combination treatment in colorectal cancer: The C-cubed study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 166 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2022.04.009	査読の有無 無
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 Fumitaka Taniguchi, Akihiro Nyuya, Toshiaki Toshima, Kazuya Yasui, Yoshiko Mori, Makoto Okawaki, Hiroyuki Kishimoto, Yuzo Umeda, Toshiyoshi Fujiwara, Hiroaki Tanioka, Yoshiyuki Yamaguchi, Ajay Goel, Takeshi Nagasaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Concordance of acquired mutations between metastatic lesions and liquid biopsy in metastatic colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Future Science OA	6. 最初と最後の頁 FS0757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2144/fsoa-2021-0059	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 Yuzo Umeda, Takeshi Nagasaka, Kosei Takagi, Ryuichi Yoshida, Kazuhiro Yoshida, Tomokazu Fuji, Tatsuo Matsuda, Kazuya Yasui, Kenjiro Kumano, Hiroki Sato, Takahito Yagi, Toshiyoshi Fujiwara	4. 巻 407
2. 論文標題 Technique of vessel-skeletonized parenchyma-sparing hepatectomy for the oncological treatment of bilobar colorectal liver metastases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 685-697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-021-02373-9.	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 Takashi Kawai, Akihiro Nyuya, Yoshiko Mori, Takehiro Tanaka, Hiroaki Tanioka, Kazuya Yasui, Toshiaki Toshima, Fumitaka Taniguchi, Kunitoshi Shigeyasu, Yuzo Umeda, Toshiyoshi Fujiwara, Makoto Okawaki, Yoshiyuki Yamaguchi, Ajay Goel, Takeshi Nagasaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical and epigenetic features of colorectal cancer patients with somatic POLE proofreading mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-021-01104-7	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 永坂岳司
2. 発表標題 ワークショップ4大腸癌診療におけるがんゲノム医療の位置付け 血漿循環メチル化 DNA 検出による大腸癌診断
3. 学会等名 第77回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷岡洋亮, 安井和也, 母里淑子, 田中健大, 木村圭介, 入谷光洋, 岡脇誠, 矢野修也, 山口佳之, 永坂岳司
2. 発表標題 Wnt signaling cascade における低メチル化を特徴とする Genomically stable 胃癌
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 矢野修也, 重安邦俊, 谷岡洋亮, 山崎泰史, 河内麻里子, 平沢晃, 武田正, 香川俊輔, 藤原俊義, 永坂岳司
2. 発表標題 RAS/RAF/Microsatellite statusに間葉型を加えた新しいサブタイプによる大腸癌のPrecision Medicine
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永坂岳司
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
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 谷岡洋亮, 永坂岳司, 堅田洋佑, 岡脇誠, 山村真宏, 山口佳之
2. 発表標題 胃癌ニボルマブ投与による末梢血 PD1CD8 陽性 T リンパ球変化は効果予測となりうる
3. 学会等名 第 59 回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 永坂岳司
2. 発表標題 リンチ症候群鑑別診断用DNA Chip (ジーンシリコン)の開発について
3. 学会等名 第42回癌免疫外科研究会 (招待講演)
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	山口 佳之 (YAMAGUCHI YOSHIYUKI)  (10230377)	川崎医科大学・医学部・教授  (35303)	
研究分担者	岡脇 誠 (OKAWAKI MAKOTO)  (40509254)	川崎医科大学・医学部・講師  (35303)	
研究分担者	谷岡 洋亮 (TANIOKA HIROAKI)  (40775491)	川崎医科大学・医学部・講師  (35303)	
研究分担者	矢野 修也 (YANO SHUYA)  (50794624)	川崎医科大学・医学部・講師  (35303)	

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