

令和元年9月17日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461965

研究課題名(和文)トリプルネガティブ乳がんに対するがんペプチドワクチン療法の開発研究

研究課題名(英文)The Development of Peptide Vaccines for Triple Negative Breast Cancer Treatment

研究代表者

唐 宇飛 (Toh, Uhi)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：60268901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：治療抵抗性再発乳がんに対するテーラーメイドペプチドワクチン療法の臨床試験では、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)に対する有効性が示唆された。今回、HLA型に影響しない19種類混合ペプチド(KRM-19)を選定し、早期臨床試験を行った。11例の治療抵抗性TNBC症例は登録され、10症例がKRM-19投与終了。主な有害事象は、grade1-3の発赤など皮膚反応、骨髄抑制反応と消化器症状なども認められたが、投与中止例はなかった。KRM-19の臨床的忍容性が良好であり、これからKRM-19治療によるTNBCの臨床的効果や免疫学反応性などについての解析が予定されており、より大きい規模の臨床試験が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年乳がんの治療成績が飛躍的に向上されたが、トリプルネガティブ(ER陰性、PgR陰性、HER2陰性)乳がんは依然治療手段が限られている。様々な抗がん剤や分子標的治療薬が臨床治療に実用されるようになっているが、副作用の少ないがんワクチンが開発された場合は大きな意義を有する。今回、HLA型に関わらず投与可能な19種類ペプチドカクテル(KRM-19)を開発し、その臨床投与により安全性と有効性を検証するとともに、乳癌癌局所の組織免疫環境やこれまでワクチン療法を受けた患者の血液サンプルの抗体化などの変化を解析し、臨床的にワクチン療法で有効な患者群を検証し、新しい乳癌の集学的治療法が確立に繋がる。

研究成果の概要(英文)：We conducted an early phase II study to evaluate the safety and the efficacy of a new regimen using multiple peptide vaccines (KRM-19) for patients (pts) with metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). KRM-19 consisted of 19 mixed peptides were chosen from the previously reported 31 peptide vaccines according to their immunologic effect and safety profile. All pts had histologically confirmed measurable ER-PgR-Her2- mBC. KRM-19 was administrated subcutaneously every week for 6 doses. The chemo-endocrine therapy were not permitted for the combination. The primary endpoint was safety and anti-tumor immunologic effect, and the secondary endpoints were clinical responses and progression free survival (PFS). 11 pts have been enrolled. Measurement of peptide-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) and IgG responses were conducted before and after vaccination. Correlation between PFS and the increased IgG response and/or CTL levels will be investigated. (Registry number: UMIN00014616)

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：ペプチドワクチン トリプルネガティブ乳癌

1. 研究開始当初の背景

近年乳がんの治療成績が飛躍的に向上されたが、トリプルネガティブ(ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性、triple negative 以下 TN)乳がんは依然治療手段が限られている。様々な抗がん剤や分子標的治療薬が臨床治療に実用されるようになってきているが、副作用の少ないがんワクチンが開発された場合は大きな意義を有する。本学開発中のテラーメイドペプチドワクチン(PPV)は、前年度まで科研費基盤C研究として、標準治療抵抗性乳がん79例で化学療法との併用した症例も含め、良好な臨床成績が得られ、特にTN症例では良好な臨床経過が得られた。(Breast Ca. Res. 2015; Takahashi など)。また、基礎的組織学検討では、多くのTNにおいてPPV由来腫瘍抗原たんぱくが高率に発現されており、新たな治療ターゲットとなりうる事が示唆された。(唐ら、2016年日本癌学会発表)しかしPPVでは患者毎に異なるペプチドを選択投与するため、治療薬としての汎用性にかける。そこでHLA型に関わらず投与可能で、かつ乳がん患者投与前血漿中に7割の症例においてIgG1抗体を認める19種類ペプチドカクテル(KRM-19)を開発した。19ペプチドの個別の安全性はすでにヒトにおいて検証されており、また19種類を一括投与した非臨床試験でも安全性が検証されている。以上より当該ワクチンはペプチドワクチン長所(がん抗原エピトープのみ)とテラーメイド型の長所(2次免疫賦活)及び蛋白ワクチンの長所(HLA非拘束)を有しており、世界最初の開発研究を目指す。KRM-19臨床投与によりその安全性と有効性を検証するとともに、乳癌局所の組織免疫環境やこれまでPPV療法を受けた患者の血液サンプルの抗体化などの変化を解析し、TN乳癌を含め、転移再発乳癌におけるペプチドワクチン療法のバイオマーカーについて同時に解析し、臨床的にワクチン療法で有効な患者群を検証する。以上の研究は、ペプチドワクチンによる新しい乳癌の集学的治療法が確立に繋がる。

2. 研究の目的

本研究では標準治療抵抗性TN乳がん患者を対象として新規ペプチドワクチンを開発することを目的とする。まず、乳がん症例への安全性と至適用量を検証する第1相臨床試験を実施し、その後標準治療抵抗性TN乳がんを対象とした早期第2相臨床試験を施行する。当該ワクチンは7種類の異なるHLA-クラスI分子(A1,A2,A3,A11,A24,A26,A33)のいずれか陽性の症例に対して2種類以上のペプチドワクチンを含む19種類から構成されるペプチドカクテル(KRM-19)である。上記HLA型は日本人の98%以上をカバーし世界でも80-90%の症例を含むため、当該ワクチンが実用化された場合にはTN乳がん患者のほぼ全症例に応用可能と思われる。従来では乳癌が免疫原性の低い癌腫と言われており、乳癌局所における免疫環境に浸潤リンパ球(TIL)やPD-1/PD-L1などの新規免疫分子と予後との関連性を検討することで、ペプチドワクチンを含む乳癌の免疫学治療の基礎的メカニ

ムの解明に繋がる。また、これまでPPV療法を受けた患者の血液データを用いて、バイオマーカーを解析することは、乳癌免疫治療の対象患者及びその効果予測するために重要であると考えられた。

3. 研究の方法

I. 乳癌における免疫関連分子 PD-L1/CD8+TIL 及び PD-L1, PTEN 組織発現の基礎的検討:

1995~2005年までの浸潤性乳癌97手術例を対象としてHE染色を行い、IHC法にて免疫組織学的解析を行った。染色抗体はPD-L1, PD-1 (Abcam, Cambridge, MA, USA), TILマーカーとしてCD3, CD8, CD163抗体 (Leica Microsystems, Newcastle, UK), さらに、免疫関連分子の抗PTEN (DakoCytomation, Glostrup, Denmark)抗体を使用した。発現評価は染色面積をデジタル化し、'Win ROOF' softwareを用いて、乳癌サブタイプ別にそれぞれの発現状況を検討し、予後との相関を統計学的に解析した。

II. 乳癌ペプチドワクチン療法における抗前立腺関連抗原(prostate-related antigen:PRA)抗体価の臨床的意義に関する検討:

がん関連抗原(前立腺関連抗原PSA,PSMA及びPAPを除く)由来のペプチドワクチン療法を行った進行再発乳がん79症例中、解析可能な77症例に対し、治療前と投与6回目と12回目後の血清中の抗PSA,PSMA,PRA抗原特異IgG抗体価をLuminex systemにより測定した。治療前の抗体価に比べ、投与後血清抗PRAIgG抗体価が2倍以上の上昇を有意とし、抗PRA抗体価上昇と無増悪期間など臨床的因子との関連を解析した。

III. 19種ペプチドワクチン(KRM-19)によるトリプルネガティブ乳癌の早期第2相試験:

これまで原発及び再発巣におけるEGF-Rなど15種類の腫瘍関連抗原の発現及びPD1/PDL1,CD163+,CD3+TILについて免疫染色を行い、その発現を確認できた。異なるHLA-クラスI分子(HLA-A2,A3,A11,A24,A26,A33)のいずれか陽性の進行再発TN乳癌症例に対し、早期臨床試験を行い、治療投与を行った。KRM-19ワクチンは19種類から構成される混合ペプチドカクテルであり、臨床試験ではKRM-19(19mg/1ml)を週1回投与し、6回を1クールとした。安全性、無増悪期間、がん特異的免疫能の変化を検討する。

4. 研究成果

1) PD-L1/CD8+TIL 及び PD-L1, PTEN 組織発現とその臨床的意義: 腫瘍内PD-1, 腫瘍内及び間質内のCD3, CD163はtriple negativeにおいて有意に高発現し、PTENは低発現し、CD3+TILs, CD8+TILs, CD163+ macrophagesともに強い浸潤を認めた。(図1)PTEN高発現Her2+患者

($p=0.049$) と PD-L1 低発現 luminal/Her2- 患者 ($p=0.036$) は全生存期間 (OS) が有意に長く、また、PD-L1+/CD8+ 比の高い患者は有意に無再発生存期間 (DFS) ($p=0.022$) と OS ($p=0.037$) が短かった。(図2) これら免疫関連分子はサブタイプ別に腫瘍局所の免疫発現が異なり、早期乳癌の長期予後に有意に関連しており、予後予測マーカーとしての可能性が示唆された。(M Okabe, U Toh etc. Cancer Sci. 2017) 図1:

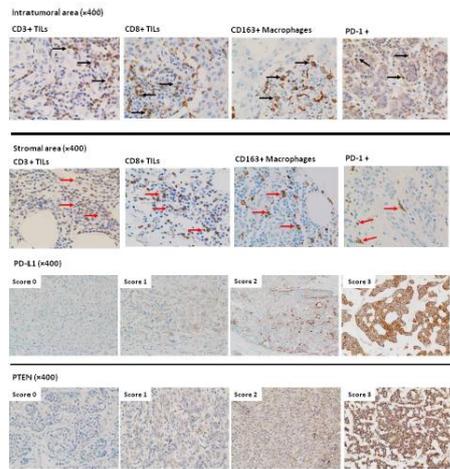
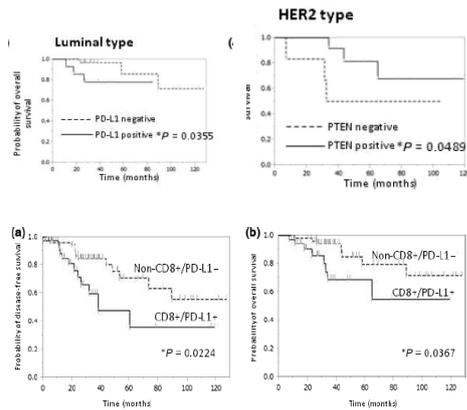


図2:



2) 抗前立腺関連抗原 (prostate-related antigen:PRA) 抗体価によるペプチドワクチン治療効果の予測:

ペプチドワクチン (PV) 治療後の 77 例中 Luminal A:30; Luminal B:14; Her2+:15; TN:18 例であった。31 症例 (Response group) において抗 PRA 抗体価が有意な上昇を認め、46 例 (Non-response group) において抗 PRA 抗体価の変動はなかった。Response group では抗 PSA, PSMA と PRA 抗体価のいずれが投与 6 回目 ($p=0.045$) と 12 回目後 ($p < 0.001$) に有意な上昇を認めた。Response group と Non-response group での median PFS は 8.1 と 5.1 カ月 ($p=0.059$)、median OS は 14.3 と 10.8 カ月 ($p=0.082$) であった。(図3) 患者年齢 (図4上段)、ワクチンの治療期間 (図4中段)、併用乳癌ホルモン療法 (図4下段) との有意な相関は認められた。ペプチドワクチン療法後の血清抗 PRA IgG 抗体価の上昇を認められた転移再発乳がん症例において良好な無増悪期間と生存期間が認められ、乳がんペプチドワクチン療法の新しい予後予測マーカーとしての有用性が示唆された、また、PV 療法は標準乳癌のホルモン治療薬や骨転移治療薬 (bisphosphonate/anti-RANKL therapy) などの非細胞毒

性治療薬との併用の有効性が示明された。(U Toh, etc. San Antonio Breast Cancer Symposium 2015) 図3:

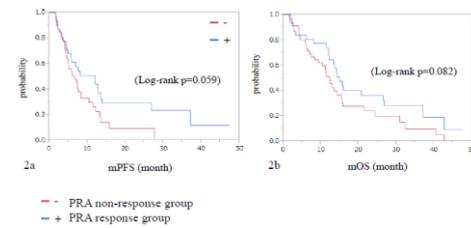
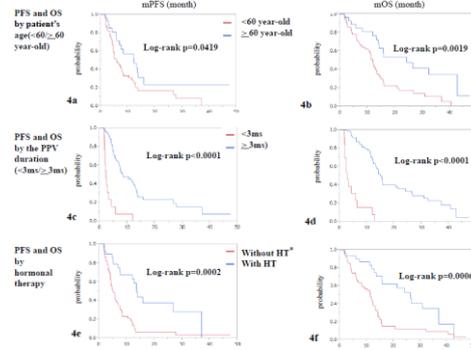


図4:



3) KRM-19 ワクチンによるトリプルネガティブ乳癌の早期第2相試験

本早期第2相試験では、統計学的手法を用いた症例数設定はおこなわず、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン」を参考し、固定量群の症例数を 10-15 例にて評価する。① プライマリー・エンドポイント: 安全性(全有害事象)評価: 試験中に発生したあらゆる好ましくないすべての事象を CTCAE v4.0 (JCOG 版) で評価し、ペプチドワクチンとの因果関係は問わない。

② セカンダリー・エンドポイント:

- ・無増悪期間 (PFS): 評価病変のあるものは画像による RECIST 判定を行う。
- ・特異的免疫能の変化の検討: 免疫反応性は、血漿中抗ペプチド抗体 (IgG) 蛍光強度測定ならびに末梢血単核球 (PBMCs) のエリスロット法による CTL 反応を測定する。

(以上は既に報告公開済み)

本早期第2相試験において、TN 乳癌症例に対し、HLA 汎用性の高い 20 種混合ペプチドワクチンである KRM-19 を皮下に 1 週毎の 6 回投与した。目標症例数は 10-15 として、今回は 14 例の治療抵抗性 TN 乳癌症例が登録された。4 例は stageIV で原発巣に対する手術は未実施で、10 例は術後再発転移症例であった。転移部位は肺、肝臓、骨、局所、脳とリンパ節を含まれていた。ペプチドワク

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

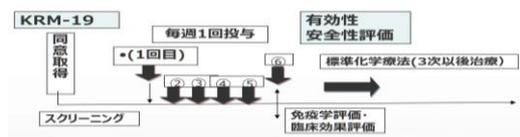
チン治療前に標準化学療法として、EC、Paclitaxel, Docetaxel, Nab-paclitaxel, Capecitabine, S-1, Bevacituzumab, Trastuzumab などが使われた。ペプチドワクチン投与期間中、治療を目的とした全身化学療法、内分泌療法、免疫療法、放射線療法などの併用は不可であり、ペプチドワクチン予定標準投与6回を完了した症例は10症例(71.4%)で、5回投与した2症例(14.3%)、4回投与と3回投与した症例はそれぞれ1症例であった(14.3%)。(表1)

(表1. KRM-19 試験登録患者背景と病態)

登録番号	性別	年齢	PS	ステータス	原発巣	原発巣組織型	病変部位	HLA	ワクチン接種回数(初回～最終投与日)	最終投与
KRM-MA-01	女	40	0	II	硬癌		肺, 肝, リンパ節	A2/A33	36	6
KRM-MA-02	女	54	1	IV	硬癌		肺	A26	43	6
KRM-MA-03	女	63	0	不明	硬癌		リンパ節, 胸腺	A24/A26	36	6
KRM-MA-04	女	35	1	IV	浸潤性乳癌	原発巣, リンパ節, 肝		A2/A26	28	5
KRM-MA-05	女	82	1	IIIc	硬癌		原発巣, リンパ節	A24/A26	36	6
KRM-MA-06	女	46	0	不明	乳頭腺癌		リンパ節, 肺	A11/A24	38	6
KRM-MA-07	女	58	0	IIIb	浸潤性乳癌	原発巣, リンパ節, 肺		A33/A31	43	6
KRM-MA-08	女	55	0	IIIb	充実腺癌		リンパ節, 骨	A2/A24	36	6
KRM-MA-09	女	41	0	IV	硬癌		原発巣, リンパ節, 骨	A24/A33	43	6
KRM-MA-10	女	60	1	IIa	硬癌		原発巣, 肺, リンパ節	A11/A33	22	4
KRM-MA-11	女	60	1	IIIb	充実腺癌		リンパ節, 肺	A24	36	6
KRM-MA-12	女	44	0	I	扁平上皮癌	原発巣		A2/A26	15	3
KRM-MA-13	女	73	1	不明	乳頭腺癌		肺, 胸腺	A2/A24	43	6
KRM-MA-14	女	80	1	IV	浸潤性乳癌	肝, 肺		A2/A24	36	5

今回は本試験の主評価項目である安全性(有害事象)と2次評価項目である生存期間及び特異免疫能について解析結果を追加報告する。治療スケジュールや解析方法についてのプロトコールは図5に示す。

治療スケジュール(図5):

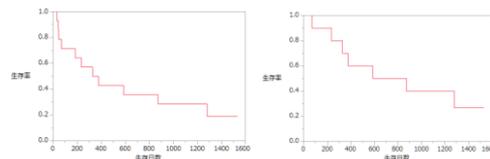


本試験においては全有害事象について、評価を行った。治療期間中の主な有害事象として、grade1-2のものは注射後に発赤、疼痛の局所皮膚反応: 14例(100%)であった。呼吸器症状: 2例; 肝機能異常と消化器症状なども認めた。また、grade3の高血圧症と低K血症症例は2例で、grade4の有害反応は認めず、投与中止例はなかった。全有害事象の発生率はGrade 1: 76.7% (69件); grade 2: 21.1% (19件); grade 3: 2.2% (2件)。(表2)

生存解析については、治療完遂後の観察期間平均値は787日、全症例の生存期間中央値は352日(45-1532日)(図6-1)、治療完遂例(10症例)の生存期間中央値は729日(69-1532日)であった。(図6-2)

症例	有害事象 (AE)	CTCAE Grade	症例	有害事象 (AE)	CTCAE Grade
KRM-MA-01	発熱	1	KRM-MA-05	発熱	1
KRM-MA-02	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-06	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-03	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-07	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-04	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-08	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-05	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-09	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-06	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-10	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-07	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-11	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-08	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-12	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-09	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-13	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-10	注射部位の発赤・疼痛	1	KRM-MA-14	注射部位の発赤・疼痛	1
KRM-MA-11	注射部位の発赤・疼痛	1			
KRM-MA-12	注射部位の発赤・疼痛	1			
KRM-MA-13	注射部位の発赤・疼痛	1			
KRM-MA-14	注射部位の発赤・疼痛	1			

(表2. KRM-19 試験全有害事象とグレード)



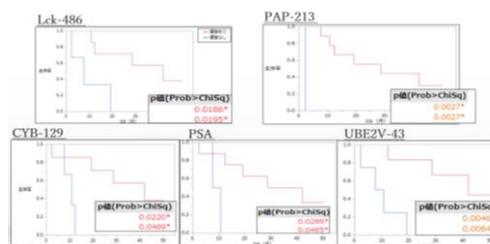
(図6-1, 2; 全症例と治療完遂症例の生存曲線)

また、特異的免疫能の変化について、治療前患者血中リンパ球比率の中央値は29.85%(15.5-48.4%)であった。血漿中の投与20種ペプチドに対する抗体価の中央値は1008 IU/dl(53-14482 IU/dl)であり、HLA分子にマッチするペプチド抗体価総和の中央値は269.5 IU/dl(46-9691 IU/dl)。また、投与終了時のペプチド抗体価の総和値及びHLA分子にマッチするペプチド抗体の価総和値は中央値より上昇した症例は有意にOSが長かった。(図7)



(図7. 免疫抗体価とOSの相関(脱落例を除外))

さらに、本試験において、治療前に比べて治療終了後に5種類のペプチド(Lck-486, PAP-213, CYB-129, PSA, UBA2V-43)に対する特異的ペプチド抗体価の2倍以上増加がみられた症例が増加しない症例に比べ、OSに有意に良好であったことも確認された。(図8)



(図8. 特異的ペプチド抗体価とOSの相関)

まとめ:

以上の研究結果より、TN乳がんは免疫原性がほかのサブタイプ乳がんよりも有意に高く、ペプチドワクチン療法により特異的免疫抗体やCTLの誘導が可能であった。さらに、KRM-19による標準治療非抵抗性の進行再発TN乳がん症例に対し、早期投与することは、安全であり、良好な生存成績が得られる可能性が示唆された。今後、より大規模臨床試験によるその有用性の検証が求められる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

2014-2019年度

- 1 Teruhiko Fujii, Keisuke Miwa, Tomoyuki Ushijima, UhiToh, etc. Molecularly-Targeted Therapeutic Strategies for Breast Cancer Focusing on HER2-Targeted Therapy, mTOR Inhibitor and Antiangiogenic Therapy. *Frontiers in Anti-Cancer Drug Discovery* 4:157-228 2014
2. Oba MS, Imoto S, Toh U, etc. Observational Study of Axilla Treatment for Breast Cancer Patients with 1-3 Positive Micrometastases or Macrometastases in Sentinel Lymph Nodes. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 ;44(9):876-9
3. Ryuji Takahashi, Uhi Toh, etc. Feasibility Study of Personalized Peptide Vaccination for Metastatic Recurrent Triple-negative Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4)
4. Takahashi H, Fujii T, Nakagawa S, Toh U, etc. Usefulness of endoscopic breast-conserving surgery for breast cancer. *Surg Today* 2014;44(11):2037-44.
5. 淡河恵津世、唐宇飛、他【特集：乳癌に対する oncoplastic surgery】Ⅲ. その他 2. 乳癌に対する放射線療法の位置づけ外科 76(9) ; 1010-1015, 2014
6. S. Nakagawa, U. Toh, N. Iwakuma, etc Study of neoadjuvant therapy with FEC followed by weekly nab-paclitaxel for breast cancer. *THE BREAST.* 2015 Volume24, Supplement1, Page S9
7. U. Toh, N. Iwakuma, M. etc. Navigation surgery for intraoperative sentinel lymph node detection using Indocyanine green (ICG) fluorescence real-time

imaging in breast cancer *Breast Cancer Res Treat*, No.153 P 337-344

8. Sakamoto S, Toh U, etc. Immunological evaluation of peptide vaccination for cancer patients with the HLA-A26 allele. *Cancer Sci.* 2015 106(10):1257-63.
9. 岡部実奈, 唐宇飛, 他、転移再発乳癌における CTC 測定意義に関する検討 *癌と化学療法* 42 (10) P: 1237-1239 2015
10. 唐宇飛、朔 周子、他、トリプルネガティブ乳がんに対する混合ペプチドワクチン (KRM-19) 療法の臨床的検討 *癌と化学療法* 43 (10) : 1249-1251 2016
11. Okabe M, Toh U, etc. Predictive factors of the tumor immunological microenvironment for long-term follow-up in early stage breast cancer. *Cancer Sci.* 2017 Jan;108(1):81-90.
12. Shibata T, Toh U, et al. Breast Cancer Resistance to Antiestrogens Is Enhanced by Increased ER Degradation and ERBB2 Expression. *Cancer Res.* 77(2):545-556. 2017
13. Sakamoto S, Matsueda S, Toh U, et al. Immunological evaluation of peptide vaccination for cancer patients with the HLA -A11+ or -A33-allele. *Cancer Sci.* 108(4):598-603. 2017
14. Nishimura R, Toh U, et al. Role of HER2-Related Biomarkers (HER2, p95HER2, HER3, PTEN, and PIK3CA) in the Efficacy of Lapatinib plus Capecitabine in HER2-Positive Advanced Breast Cancer Refractory to Trastuzumab. *Oncology.* 93(1):51-61. 2017

(他5編)

[図書] (計:3 件)

- 1) 唐宇飛、赤木由人；がん地域連携における「私のカルテ」の役割 *がん医療・がん在宅医療ガイドブック <筑後版>* P36 2015.3.31 木星舎
- 2) U Toh, T Sasada, etc. Tumor Immunotherapy of Esophageal and Gastric Cancers *Cancer Immunology: Cancer Immunotherapy for Organ-Specific Tumors* Springer-Verlag Berlin Heidelberg P185-97; 2015
- 3) 唐宇飛: わかりやすい外科学 第1版 各論 乳

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

腺外科、文光堂、東京、2017、232-241 頁
[学会発表] (計 99 件)

1) U. Toh, N. Iwakuma, M. Mishima, etc. Safety and immunologic efficacy of personalized multiple HLA class I-restricted peptide vaccines for breast cancer patients in the adjuvant setting. 2014 ASCO Annual Meeting 2014/5/30-6/3 Chicago

2) 唐 宇飛、関 直子他、乳癌の免疫腫瘍抗原を治療ターゲットとしたトランスレーションリサーチー基礎実験から臨床研究へー 第 22 回日本乳癌学会学術集会 2014/7/10-12 大阪

3) 唐 宇飛、古川実奈 他、標準治療抵抗性及び早期乳癌に対するペプチドワクチン療法後の免疫学的反応性に関する検討 第 115 回日本外科学会定期学術集会 2015/4/16 名古屋

4) 唐 宇飛、岡部実奈、他トリプルネガティブ乳癌に対する免疫学的治療の試み 第 23 回日本乳癌学会学術集会 東京 2015/7/2-4

5) 唐 宇飛、岡部実奈、他 19 種ペプチドワクチン (KRM-19) によるトリプルネガティブ乳癌の早期第 2 相試験 第 53 回日本癌治療学会学術集会 京都 2015/10/29-31

7) Uhi Toh, etc CTL AND IGG RESPONSE TO TUMOR-ASSOCIATED ANTIGENS AS PREDICTIVE FACTORS OF THERAPEUTIC PEPTIDE VACCINATION FOR PATIENTS WITH METASTATIC RECURRENT BREAST CANCER Advanced Breast Cancer/Third International Consensus Conference Lisbon, Portugal 2015/11/5-7

8) Toh U, Okabe M, et al. Serum IgG response against prostate-related antigen revealed by personalized peptide vaccination in patients with metastatic recurrent breast cancer SanAntonio Breast Cancer Symposium 2015 SanAntonio 2015/12/8-12

9) Toh U, Iwakuma N, et al. Association of PD-L1/CD8+TIL and expression of PD-L1, PTEN as predictive biomarkers for long-term follow-up in early breast cancer. 2017 ASCO (The American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, . (Journal of Clinical Oncology 35, no. 15 suppl e12072 2017)

10) Toh U, Iwakuma N, et al. Prognostic factors for therapeutic personalized peptide vaccines in patients with metastatic recurrent breast cancer. 40th San Antonio Breast Cancer Symposium 2017, San Antonio, USA. (Cancer Research 78(4 Suppl.): P3-05-09, 2018)

12) Toh U, Okabe M, et al. Comparison of immunological and clinical effect of personalized peptide vaccination for patients with breast cancer. 41st San Antonio Breast Cancer Symposium 2018, San Antonio, USA. (Cancer Research 79(4 Suppl.), 2019)
(他 : 87 篇)

[産業財産権]

○出願状況 (計 : 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 唐 宇飛 (TOH Uhi)
久留米大学・医学部・准教授

研究者番号 : 60268901

(2) 研究分担者 () 研究者番号 :

(3) 連携研究者

伊東恭悟 (ITO H Kyogo)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号 : 50125499

七條茂樹 (SHICHIJO Shigeki)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号 : 30080592

山田 亮 (YAMADA Akira)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号 : 50158177