

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H04184

研究課題名(和文)新規免疫学的バイオマーカーを用いた画期的免疫チェックポイント阻害治療の開発

研究課題名(英文) Development of Breakthrough Immune Checkpoint Inhibitory Therapy Using Novel Immunological Biomarkers

研究代表者

各務 博 (KAGAMU, HIROSHI)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：30418686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：PD-1阻害薬効果を予測する末梢血バイオマーカー性能を検証する多施設前向き第二相臨床試験を行った。治療前T細胞解析により奏効型と予測された症例は有意に良好な病勢制御率を示し、無増悪生存期間でも良好な傾向を示した。一方、不良検体では解析が困難であることが判明し、on-site解析機器開発および検体を良好な状態で保存する技術開発を進めている。また、初回pembrolizumab治療コホートを用いて末梢血T細胞バイオマーカーが定量的に無増悪生存期間、全生存期間を予測することを証明した。さらに、最も治療効果と相関するT細胞クラスターを探索することで新規抗腫瘍CD4 T細胞クラスターを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、末梢血という軽微侵襲で採取できる検体を用いて、治療前に肺癌免疫チェックポイント阻害薬治療の効果予測ができることを示すことができた。これは、一人一人の免疫状態に基づいて最も適切な治療選択が可能になることを意味している。過剰な治療や効果のない無駄な治療を避けることで最大効果を生みながら社会的医療費負担軽減効果が期待できる。また、本研究で見出した最も治療効果と相関する免疫細胞は、新たな治療開発の標的となる。これは、現在の免疫チェックポイント阻害薬では不十分な効果しか得られない症例に対して、どのようにしたら好ましい免疫状態に変化させることができるかを探索する鍵となる。

研究成果の概要(英文)：A multicenter prospective phase II clinical trial was conducted to examine the performance of peripheral blood biomarkers in predicting PD-1 inhibitor response. Patients predicted to have a response by pretreatment T-cell analysis showed significantly better disease control rates and a trend toward better progression-free survival. On the other hand, it was found to be difficult to analyze poor-quality specimens, and the development of on-site analysis equipment and technology to preserve specimens in good condition are underway. Using the first pembrolizumab treatment cohort, we demonstrated that peripheral blood T-cell biomarkers quantitatively predict progression-free survival and overall survival. Furthermore, a novel anti-tumor CD4 T-cell cluster was found by searching for the T-cell cluster that correlates best with therapeutic efficacy.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 PD-1 CD4 T細胞 肺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PD-1 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は非小細胞肺癌患者の大きな生存期間延長効果を示し標準治療の一つとなった。しかし、約 40% 存在するほぼ無効な患者を見分けられず、高価な薬剤を無駄に投与するばかりか有効な治療の機会を喪失することに繋がっている。申請者は抗腫瘍 T 細胞免疫療法をテーマとして研究を続けている。抗腫瘍活性が腫瘍所属リンパ節の CD62L<sup>low</sup> T 細胞にのみ存在することを示し (Cancer Res, 1996)、MHC class II 抗原陰性腫瘍に対し CD4<sup>+</sup> effector cell 単独で極めて高い抗腫瘍活性を示すことを証明した (J. Immunol, 1998)。また、CD4 ヘルプとして CD40 シグナルを樹状細胞に与えると抗腫瘍 effector T cell priming、effector phase での CD8<sup>+</sup> T cell 機能増強が生じる事を示した (J. Immunol, 2001, J. Immunol, 2003)。これらは、effector 優位の CD4<sup>+</sup> T cell balance が抗腫瘍免疫現象の鍵であることを示唆している。さらに、腫瘍所属リンパ節には、この抗腫瘍 CD4<sup>+</sup> T 細胞の機能を完全に阻害可能な腫瘍抗原特異的制御性 T 細胞 (Treg) が誘導され、腫瘍量の増大により Treg 優位なバランスに変化していることを明らかにした (J. Immunol, 2005)。

Rosenberg らは、腫瘍組織内で変異抗原を認識する抗腫瘍エフェクター T 細胞は末梢血を流るため、PBMC においてモニタリング可能であることを報告している (A. Gros, S.A. Rosenberg et al., Nat. Med., 2016)。

2. 研究の目的

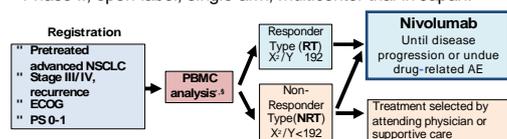
本研究は、申請者が開発した CD4 Teff/Treg バイオマーカーを用いて PD-1 免疫チェックポイント阻害薬無効例を除外し、最大の増分費用効果比 (ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio) 得る抗腫瘍免疫療法を確立することを目的としている。PD-1 免疫チェックポイント阻害治療により大きな生存期間延長を示す肺癌患者が存在する一方で、全く臨床的ベネフィットを享受できていない患者が少なからず混在している。これまでに、奏効確率の比較的高い群を予測するバイオマーカーは示されているが、無効群を正確に予測するバイオマーカーは皆無であった。申請者は、末梢血 T 細胞の解析により無効例を極めて正確に予測することが可能なバイオマーカーを見出した (2016 年国内特許出願)。この解析法を用いた免疫チェックポイント阻害療法は、最小限の治療で最大の効果を得る画期的なものとなる。

3. 研究の方法

- 1) CD4 Teff/Treg ratio をバイオマーカーとした非小細胞肺癌に対する Nivolumab 2 次治療・第二相臨床試験

! Study Design

- Phase II, open-label, single-arm, multicenter trial in Japan.



左図のようなデザインの第二相臨床試験を多

施設前向き研究として行い、末梢血 CD4

Teff/Treg ratio の臨床性能について検討を行う。

- 2) PD-1 阻害薬治療を行う進行期非小細胞肺癌患者を対象とした免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) コホート研究

埼玉医科大学国際医療センターで PD-1 阻害薬治療を受ける進行期非小細胞肺癌患者を対象として、PD-1 阻害薬治療効果との相関関係と関連する T 細胞クラスターを解析する。

末梢血 T 細胞クラスター解析：治療前、治療後採血により得られた検体を用いて、FCM、CyTOF、single cell RNAseq 解析を行う

肺癌組織生検検体解析：気管支鏡等による生検で得られた肺癌組織を用いて、免疫組織化学染色解析を行い、腫瘍内および腫瘍間質に浸潤する免疫細胞を半定量する

4. 研究成果

- 1) CD4 Teff/Treg ratio をバイオマーカーとした非小細胞肺癌に対する Nivolumab 2 次治療・第二相臨床試験

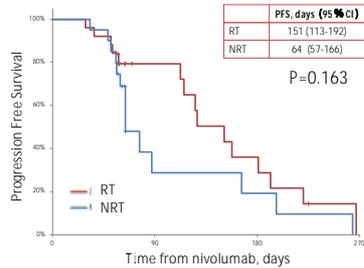
! Efficacy of nivolumab (excluding low quality samples)

	All patients N=45	RT N=25	NRT N=20	
CR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
PR	6 (13.3%)	3 (12.0%)	3 (15.0%)	
SD	24 (53.3%)	17 (68.0%)	7 (35.0%)	
PD	15 (33.3%)	5 (20.0%)	10 (50.0%)	
<b>DCR: CR+PR+SD</b> (95% CI)	66.7% (52.9-80.4%)	80.0% (64.3-95.7%)	50.0% (28.1-71.9%)	<b>P=0.034</b>
ORR: CR+PR (95% CI)	13.3% (3.4-23.3%)	12.0% (0.0-24.7%)	15.0% (0.0-30.6%)	P=0.769

North East Japan Study group (NEJ) における多施設前向き第二相臨床試験を行った。96 名のニボルマブ治療予定既治療進行期非小細胞肺癌患者が参加し、治療前末梢血解析により奏効型 (X<sup>2</sup>/Y > 192) と非奏効型 (X<sup>2</sup>/Y < 192) における治療効果を比較した (X = %CD62L<sup>low</sup>/CD4<sup>+</sup>, Y = %CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>)。

**! Prognosis (excluding low quality samples)**

**Progression-free survival**



解析時に生細胞率 50%未満の不良検体を除いて解析すると、左表に示すように、DCR は有意に奏効型で良好であった。左図に示すように、PFS に有意差を認めなかったが、奏効型が良好な傾向を示していた。

この結果から、治療前 CD4 Teff/Treg ratio は一定の効果予測性能を有するものの、採血から解析までの間に生細胞率が 50%未満となるような状態になることで解析が困難となることが判明した。特に、顆粒球の存在下で溶血が生じた場合に、FoxP3 陽性率が激減する現象が認められた。

この結果は、central Lab 方式で各施設から検体

採集する際に、顆粒球または赤血球がない状態または溶血を回避できる条件で輸送する必要があることを示唆していた。

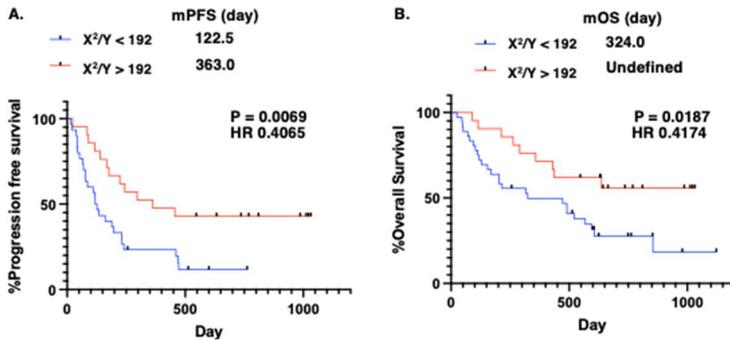
以上の結果を踏まえて、シスメックス社との共同研究により on-site での新鮮血解析を可能とする自動解析装置の開発を進めている。

また、赤血球除去法による解析法を開発し、現在論文投稿中である。

2) PD-1 阻害薬治療を行う進行期非小細胞肺癌患者を対象とした免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) コホート研究

初回 pembrolizumab 治療コホート研究

初回 pembrolizumab 治療を予定している進行期非小細胞肺癌患者 1 (n=60) の末梢血を採取し、T 細胞クラスター解析を行った。

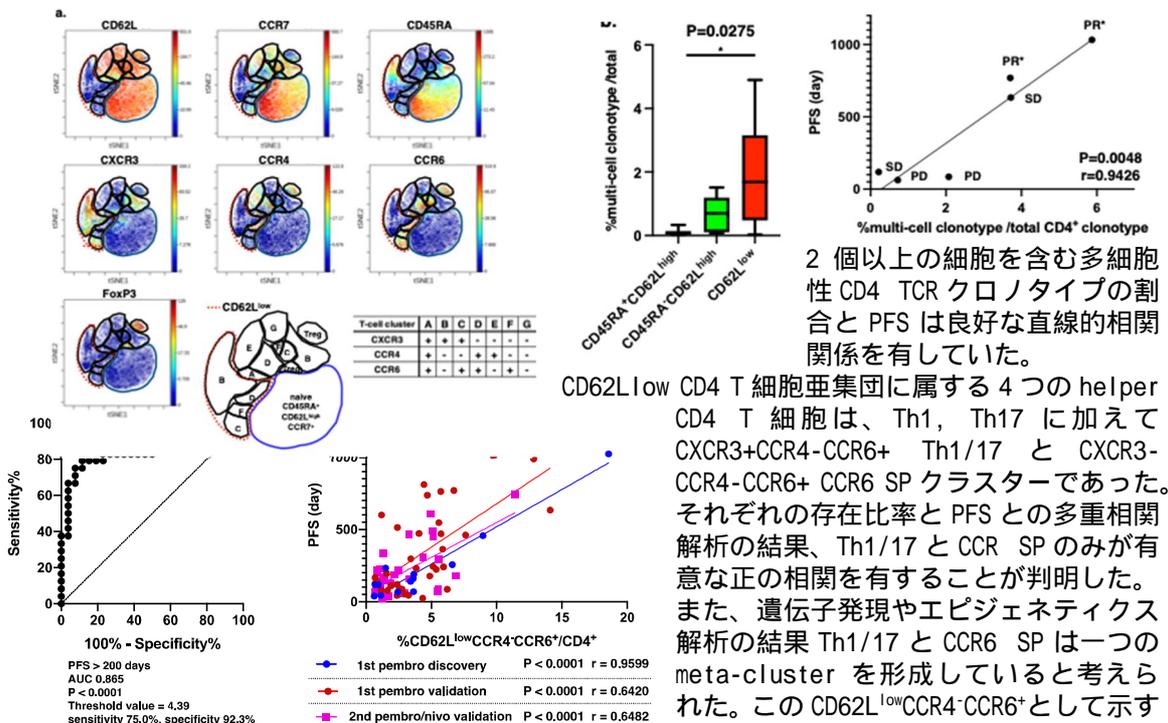


左図に示すように奏効型 (X<sup>2</sup>/Y > 192) と非奏効型 (X<sup>2</sup>/Y < 192) で PFS, OS とも有意差をもって奏効型に良好な結果となった。

さらに、CD62L<sup>low</sup> CD4 T 細胞亜集団に存在すると想定される PD-1 阻害薬治療効果と相関するクラスターを探索した。

まず、CD4 T 細胞の CyTOF 解

析結果をもとに viSNE 解析を行い、CD62L, CD45RA, FoxP3 発現により CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>high</sup> naïve, CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>high</sup> central memory (CM), CD62L<sup>low</sup> effector memory の 3 つの集団に大別できることが分かった。さらに、CXCR3, CCR4, CCR6 発現に基づき、naïve と Treg を除く細胞集団は、11 のクラスターに分けられた。次に、single cell RNAseq 解析を行うことで、各 TCR 解析を行いクローン増殖した T 細胞が属する細胞集団を調べた。この結果、CD62L<sup>low</sup> CD4 T 細胞亜集団は、naïve, CD62L<sup>high</sup> CD45RA<sup>+</sup> CM 亜集団に比べて有意に多くのクローン増殖した CD4 T 細胞を含むことが判明した。



まず、CD4 T 細胞の CyTOF 解

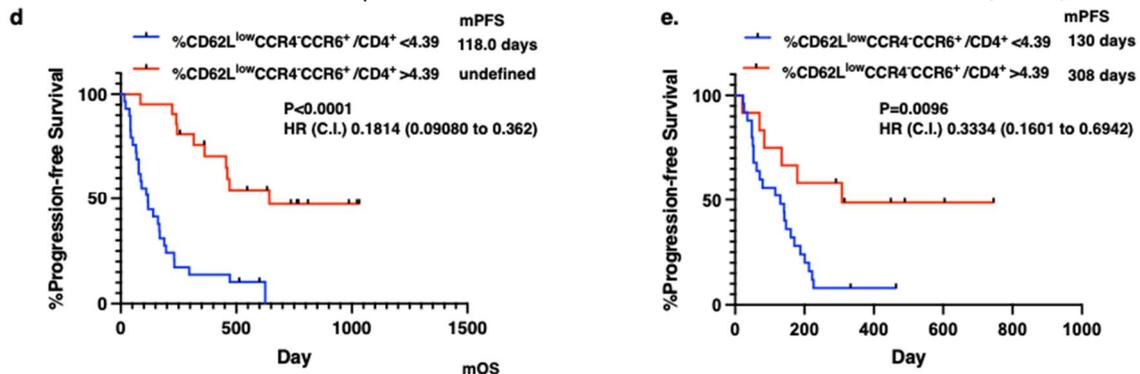
析結果をもとに viSNE 解析を行い、CD62L, CD45RA, FoxP3 発現により CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>high</sup> naïve, CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>high</sup> central memory (CM), CD62L<sup>low</sup> effector memory の 3 つの集団に大別できることが分かった。さらに、CXCR3, CCR4, CCR6 発現に基づき、naïve と Treg を除く細胞集団は、11 のクラスターに分けられた。次に、single cell RNAseq 解析を行うことで、各 TCR 解析を行いクローン増殖した T 細胞が属する細胞集団を調べた。この結果、CD62L<sup>low</sup> CD4 T 細胞亜集団は、naïve, CD62L<sup>high</sup> CD45RA<sup>+</sup> CM 亜集団に比べて有意に多くのクローン増殖した CD4 T 細胞を含むことが判明した。

2 個以上の細胞を含む多細胞性 CD4 TCR クロノタイプ

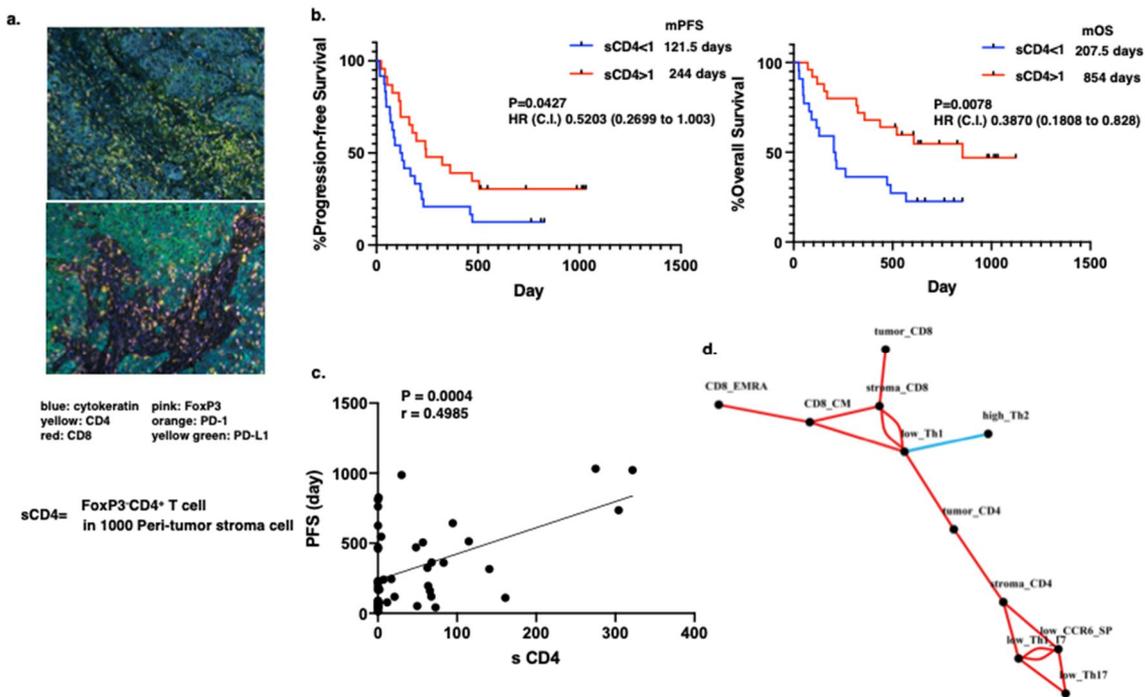
の割合と PFS は良好な直線的相関関係を有していた。

CD62L<sup>low</sup> CD4 T 細胞亜集団に属する 4 つの helper CD4 T 細胞は、Th1, Th17 に加えて CXCR3+CCR4-CCR6+ Th1/17 と CXCR3-CCR4-CCR6+ CCR6 SP クラスターであった。それぞれの存在比率と PFS との多重相関解析の結果、Th1/17 と CCR SP のみが有意な正の相関を有することが判明した。また、遺伝子発現やエピジェネティクス解析の結果 Th1/17 と CCR6 SP は一つの meta-cluster を形成していると考えられた。この CD62L<sup>low</sup>CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>として示す

ことのできる CD4 cluster は pembrolizumab 治療後 PFS と強い相関を有していた (上図)



PFS および OS の Kaplan-Meier 解析結果を示す。いずれも治療前 CD62L<sup>low</sup>CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞割合が高い症例で良好な PFS, OS を示しており、長期生存は CD62L<sup>low</sup>CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞割合が高い症例のみで得られていた。



腫瘍内 T 細胞数と PFS, OS の関連解析の結果、腫瘍間質に CD4<sup>+</sup> T 細胞が存在していた症例で PFS, OS が良好な結果となった (上図)。この腫瘍内 T 細胞数と末梢血液中 T 細胞クラスター数との関連をネットワーク解析した結果、腫瘍間質 CD4 T 細胞数は末梢血中 CD62L<sup>low</sup>CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞と強い連関を有していた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Zuazo, M., Arasanz, H., Bocanegra, A., Chocarro, L., Vera, R., Escors, D., Kagamu, H., and Kochan, G.	4. 巻 12
2. 論文標題 Systemic CD4 immunity: A powerful clinical biomarker for PD-L1/PD-1 immunotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO Mol Med	6. 最初と最後の頁 212706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-019-03984-2	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 該当する
1. 著者名 Miura, Y., Mouri, A., Kaira, K., Yamaguchi, O., Shiono, A., Hashimoto, K., Nishihara, F., Shinomiya, S., Akagami, T., Murayama, Y., Abe, T., Noda, S. E., Kato, S., Kobayashi, K., and Kagamu, H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Chemoradiotherapy followed by durvalumab in patients with unresectable advanced non-small cell lung cancer: Management of adverse events.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thorac Cancer	6. 最初と最後の頁 1280-1287
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.13394	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 該当する
1. 著者名 Kagamu, H., Kitano, S., Yamaguchi, O., Yoshimura, K., Horimoto, K., Kitazawa, M., Fukui, K., Shiono, A., Mouri, A., Nishihara, F., Miura, Y., Hashimoto, K., Murayama, Y., Kaira, K., and Kobayashi, K.	4. 巻 8
2. 論文標題 D4(+) T-cell Immunity in the Peripheral Blood Correlates with Response to Anti-PD-1 Therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res	6. 最初と最後の頁 334-344
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/2326-6066.	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 該当する
1. 著者名 Kagamu, H., and Kaira, K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Efficacy of PD-1 blockade therapy and T cell immunity in lung cancer patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 10-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/25785826.2019.1710427	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 該当する

1. 著者名 Kagamu H, Kaira K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Efficacy of PD-1 blockade therapy and T cell immunity in lung cancer patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 10-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1710427.	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 Kagamu H, Kitano S, Yamaguchi O, Yoshimura K, Horimoto K, Kitazawa M, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 CD4(+) T-cell Immunity in the Peripheral Blood Correlates with Response to Anti-PD-1 Therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res	6. 最初と最後の頁 334-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-19-0574.	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 Imai H, Wasamoto S, Yamaguchi O, Suzuki K, Sugiyama T, Uchino J, Kagamu H, et al.	4. 巻 146
2. 論文標題 Efficacy and safety of first-line pembrolizumab monotherapy in elderly patients (aged $\geq$ 75 years) with non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cancer Res Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 457-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-019-03072-1.	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 Hashimoto K, Kaira K, Kawasaki T, Yamaguchi O, Kagamu H.	4. 巻 139
2. 論文標題 Pseudoprogression mimicking hyperprogressive disease after pembrolizumab treatment in a patient with lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 221-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.11.019.	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 Kaira K, Kagamu H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Drastic Response of Re-challenge of EGFR-TKIs Immediately After Nivolumab Therapy in EGFR-TKI-Resistant Patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol	6. 最初と最後の頁 3135-e136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.02.011.	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 Yamaguchi O, Kaira K, Hashimoto K, Mouri A, Miura Y, Shiono A, Kagamu, H, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Radiotherapy is an independent prognostic marker of favorable prognosis in non-small cell lung cancer patients after treatment with the immune checkpoint inhibitor, nivolumab.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thorac Cancer	6. 最初と最後の頁 992-1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13044.	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 Yamaguchi Ou, Kaira Kyoichi, Hashimoto Kosuke, Mouri Atsuto, Miura Yu, Shiono Ayako, Nishihara Fuyumi, Murayama Yoshitake, Noda Shin ei, Kato Shingo, Kobayashi Kunihiko, Kagamu Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Radiotherapy is an independent prognostic marker of favorable prognosis in non small cell lung cancer patients after treatment with the immune checkpoint inhibitor, nivolumab	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 992 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13044	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 Uchida Takahiro, Kaira Kyoichi, Yamaguchi Ou, Mouri Atsuto, Shiono Ayako, Miura Yu, Hashimoto Kosuke, Nishihara Fuyumi, Murayama Yoshitake, Kobayashi Kunihiko, Kagamu Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Different incidence of interstitial lung disease according to different kinds of EGFR tyrosine kinase inhibitors administered immediately before and/or after anti PD 1 antibodies in lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 975 ~ 979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13039	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 Shiono Ayako, Kaira Kyoichi, Mouri Atsuto, Yamaguchi Ou, Hashimoto Kosuke, Uchida Takahiro, Miura Yu, Nishihara Fuyumi, Murayama Yoshitake, Kobayashi Kunihiro, Kagamu Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Improved efficacy of ramucirumab plus docetaxel after nivolumab failure in previously treated non small cell lung cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 775 ~ 781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.12998	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 各務 博
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカー
3. 学会等名 日本肺癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 各務 博
2. 発表標題 新時代を迎える進行期肺癌薬物療法
3. 学会等名 日本肺癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 各務 博
2. 発表標題 がん免疫療法におけるバイオマーカーと複合免疫療法
3. 学会等名 日本泌尿器科学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 各務 博
2. 発表標題 腫瘍免疫の理解 single cell RNAseqで何がわかるか
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 各務 博
2. 発表標題 解明される腫瘍免疫のメカニズム
3. 学会等名 がん分子標的治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 肺癌の免疫療法
3. 学会等名 日本呼吸器学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬治療における免疫機能評価
3. 学会等名 日本呼吸器学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kyoichi Kaira, Ou Yamaguchi, Atsuto Mouri, Ayako Shiono, Fuyumi Nishihara, Yu Miura, Shun Shinomiya, Kosuke Hashimoto, Yoshitake Murayama, Shigehiko Kitano, Kunihiko Kobayashi, and Hiroshi Kagamu
2 . 発表標題 CD4+ T-cell immunity predicted long-surviving NSCLC patients after PD-1 blockade therapy
3 . 学会等名 ASCO ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yu Miura, Koko Kodaira, Megumi Kenmochi, Tomoko Yamashiro, Ou Yamaguchi, Ayako Shiono, Atsuhito Mouri, Fuyumi Nishihara, Shun Shinomiya, Kosuke Hashimoto, Yoshitake Murayama, Kunihiko Kobayashi, Kyoichi Kaira, and Hiroshi Kagamu
2 . 発表標題 Effector CD4+ T-cell induction by thoracic radiotherapy for NSCLC patients
3 . 学会等名 ESMO ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Akitoshi Yanagihara, Hiroshi Kagamu, Hirozo Sakaguchi, Hironori Ishida, et al.
2 . 発表標題 Immunological impact of surgery in NSCLC patients
3 . 学会等名 ESMO ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yosuke Kawashima, Ou Yamaguchi, Kozuki Toshiyuki, Naoki Furuya, Futoshi Kurimoto, Takae Okuno, Tadaaki Yamada, Kenichiro Komiyama, Ko Ryo, Yoshiaki Nagai, Nobuhisa Ishikawa, Toshiyuki Harada, Kana Watanabe, Seike Masahiro, Kenichi Yoshimura, Kunihiko Kobayashi, Hiroshi Kagamu
2 . 発表標題 Phase II study to evaluate the peripheral blood mononuclear cell biomarker for nivolumab efficacy on previously treated non-small cell lung cancer subjects
3 . 学会等名 ESMO ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 末梢血T細胞解析によるPD-1阻害薬効果予測
3. 学会等名 日本肺癌学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口央、毛利篤人、塩野文子、内田貴裕、橋本康佑、西原冬実、三浦雄、村山芳武、解良恭一、小林国彦、各務博
2. 発表標題 ニボルマブによるirILDと予後、効果、末梢血CD62Llow CD4+ T細胞との関係
3. 学会等名 日本肺癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 肺がん領域におけるPD-1阻害薬の知見と課題
3. 学会等名 日本がん免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 irAEとは何か
3. 学会等名 日本医療薬学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 肺癌に対するPD-1阻害薬効果とT細胞免疫
3. 学会等名 日本臨床免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西原冬実、山口央、毛利篤人、塩野文子、内田貴裕、橋本康佑、三浦雄、村山芳武、解良恭一、小林国彦、各務博
2. 発表標題 小細胞肺癌標準治療が及ぼす免疫学的影響
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬の奏効メカニズムとバイオマーカー
3. 学会等名 日本免疫治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Kagamu et al.
2. 発表標題 CD4+ T cells in PBMC predict the outcome of anti-PD-1 therapy
3. 学会等名 American Society of Clinical Oncology（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口央、各務博 et al.
2. 発表標題 治療前末梢血CD4+ T細胞免疫評価を用いた抗PD-1抗体治療効果予測
3. 学会等名 日本肺癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 各務博 et al.
2. 発表標題 CD4+ T cells in PBMC tell us who will respond to anti-PD-1 Ab therapy
3. 学会等名 日本がん学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 各務博
2. 発表標題 メカニズムから考える免疫チェックポイント阻害薬の未来
3. 学会等名 呼吸器外科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 末梢血Thκクラスターによるがん免疫療法効果の予測	発明者 各務 博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-150620	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 がん免疫療法における長期生存を予測するための方法および組成物	発明者 各務博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/6620	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 放射線治療による抗腫瘍免疫効果を評価する末梢血バイオマーカー	発明者 各務博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/6616	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 PD-1免疫チェックポイント阻害薬の臨床効果を予測する免疫学的バイオマーカー	発明者 各務博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/032852	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	石田 博徳  (ISHIDA HIRONORI)  (70274587)	埼玉医科大学・医学部・准教授   (32409)	
研究分担者	萩原 弘一  (HAGIWARA KOICHI)  (00240705)	自治医科大学・医学部・教授   (32202)	
研究分担者	小林 国彦  (KOBAYASHI KUNIHICO)  (30205455)	埼玉医科大学・医学部・教授   (32409)	

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