

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：82713

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04278

研究課題名(和文)ネオアンチゲン特異的な抗腫瘍免疫応答の解析と個別化がん免疫治療への応用

研究課題名(英文)Analysis of neoantigen-specific anti-tumor immune responses and its clinical application for personalized cancer immunotherapy

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) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、がん患者由来T細胞の腫瘍反応性・ネオアンチゲン特異性を効率よくスクリーニングする手法を開発することである。本研究の結果、複数の細胞表面マーカー(免疫チェックポイント分子PD-1・TIM-3、副刺激分子4-1BB)を同時に発現するT細胞が腫瘍反応性を有することが示された。今後さらに検討が必要であるが、複数の細胞表面マーカーを用いることにより、腫瘍反応性を示すネオアンチゲン特異的T細胞を効率的に同定できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん免疫療法を今後さらに発展させるためには、がん特異的なT細胞を選択的に活性化させる特異的ながん免疫療法の開発が不可欠である。ネオアンチゲンは高い免疫原性が期待できるうえに自己免疫反応を惹起する心配も少ないため、特異的ながん免疫療法の格好の標的と思われる。本研究によりネオアンチゲンを認識すると思われる腫瘍反応性T細胞を効率的に同定できる手法が開発されたことから、本研究の成果は“個別化がん免疫治療”の臨床応用を加速するための知的・技術的基盤の確立に寄与するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop the methods to efficiently identify tumor-specific T cells recognizing neoantigens in cancer patients. This study demonstrated that T cells positive for multiple T cell markers, such as immune checkpoints and co-stimulatory molecules, can recognize and respond to tumor cells, suggesting that assessment of multiple T cell markers might be useful for efficient identification of tumor-specific T cells recognizing neoantigens. These findings could establish the basic knowledge and technology to facilitate clinical application of personalized cancer immunotherapy.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：ネオアンチゲン 腫瘍免疫 遺伝子変異 免疫反応 個別化治療 ゼノグラフト 抗腫瘍効果 細胞表面マーカー

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

(1) 正常細胞に存在する野生型の自己抗原は、免疫寛容(“胸腺での負の選択”)のため高反応性のT細胞を誘導できず、免疫原性が弱い。一方、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に由来する抗原(ネオアンチゲン)は免疫系から“非自己”として認識されるため、高反応性T細胞を効率よく誘導する。たとえば、最近注目される免疫チェックポイント阻害剤の臨床効果は、遺伝子変異を多く認めるがん患者で特に高いと報告されているが、この結果は遺伝子変異由来ネオアンチゲンに対する特異的免疫応答の差によると推察されている。こうした報告が次々となされるに従い、正常細胞には存在しない“腫瘍特異抗原”であるネオアンチゲンが、抗腫瘍免疫応答における主役として最近特に注目されている。がん免疫療法を今後さらに発展させるためには、がん特異的なT細胞を選択的に活性化させる“特異的”がん免疫療法の開発が不可欠と考えられる。

(2) 研究代表者は、ハーバード大学 Dana-Farber Cancer Institute、久留米大学、神奈川県立がんセンターにおいて免疫解析部門の責任者として多数のがんワクチン臨床試験に参加してきた。その結果、免疫原性の低い野生型自己抗原(“腫瘍関連抗原”)を標的としたワクチン療法の限界を痛感し、“ネオアンチゲンを標的とした免疫療法”の開発に着手した。現在までに、変異型 EGFR など Driver 変異に由来するネオアンチゲンの同定、個々のがん患者に特異的な遺伝子変異に由来するネオアンチゲンに対する免疫反応の網羅的解析、などの研究課題に取り組み、がん患者由来ネオアンチゲンの免疫原性・特異性の高さを証明してきた。ただし、これまでは遺伝子変異配列を含む合成ペプチドの刺激により樹立したT細胞株を用いてネオアンチゲン特異性の同定を試みてきたが、ネオアンチゲン特異的T細胞株樹立の効率が低い(特に、がん患者検体を用いた場合)、ネオアンチゲン特異的免疫反応と抗腫瘍効果との関連が確認できていない、などいくつかの課題も明らかとなった。これら課題を解決するために、本研究ではがん患者由来T細胞受容体(TCR)遺伝子を導入したT細胞株を用いて腫瘍反応性・ネオアンチゲン特異性を効率よくスクリーニングする新しいアプローチを提案した。

2. 研究の目的

(1) ネオアンチゲンは高い免疫原性が期待できるうえに自己免疫反応を惹起する心配も少ないため、特異的がん免疫療法の格好の標的と思われる。マウスモデルではがん細胞株の変異遺伝子に由来するネオアンチゲンが網羅的に解析され、同定された抗原のワクチンとしての有用性が報告されているが、ヒトでの検討は少ない。本研究の目的は、がん患者由来T細胞の腫瘍反応性・ネオアンチゲン特異性を効率よくスクリーニングする手法を開発し、“ネオアンチゲンを標的とした個別化がん免疫治療”を臨床応用するための知的・技術的基盤を確立することである。具体的には、がん患者T細胞から同定したTCR遺伝子を導入したT細胞株を用いて腫瘍反応性・ネオアンチゲン特異性を効率的にスクリーニングする系を開発する、患者由来腫瘍組織を超免疫不全マウスに移植したゼノグラフト(Patient-Derived Xenograft: PDX)モデルを用いてネオアンチゲン特異的T細胞の抗腫瘍効果を in vivo 実験系で確認する計画である。なお、本研究では PDX モデルを用いて抗腫瘍効果を確認する予定であるが、こうした in vivo 実験系での検討はこれまでに報告がなくユニークな研究課題と考える。

(2) 本研究は臨床応用を視野に入れており、これまでに蓄積された腫瘍学・免疫学の基礎的知見を臨床医学へ還元するための橋渡しとなるものである。本研究の成果により、個々のがん患者で異なるネオアンチゲンに対する免疫応答を効率的にスクリーニングできる系が確立されれば、ネオアンチゲンを標的としたワクチン(ペプチド、DNA、RNA、樹状細胞)やTCR遺伝子導入T細胞療法などの“ネオアンチゲンを標的とした個別化がん免疫治療”の臨床応用が大きく加速されるものと期待される。次世代シーケンサーが急速に普及し遺伝子解析が一般化されるにつれ、がん特異的遺伝子変化を各個人のレベルで同定することがますます容易になると予想されるが、本研究の成果により治療抵抗性のがん患者に新たな治療選択肢を提供するための知的・技術的基盤が確立できるものと期待される。

3. 研究の方法

(1) 腫瘍浸潤リンパ球の発現するTCRの同定とTCR遺伝子導入T細胞株の樹立

腫瘍浸潤リンパ球あるいは末梢血単核球(PBMC)におけるがん抗原特異的T細胞は各種細胞表面マーカー(免疫チェックポイント分子、副刺激分子)を発現している。本研究では、腫瘍浸潤リンパ球から各種細胞表面マーカーを単独あるいは組み合わせ用いて分離したT細胞クローンの発現するTCRを同定し、同定したTCR遺伝子を導入したT細胞株を樹立した。

各種細胞表面マーカーを用いたT細胞クローンの選択・分離

比較的大きな摘出標本が入手可能な大腸がん、腎臓がん患者由来の腫瘍組織から各種細胞表面マーカーを発現するT細胞を選択・分離した。具体的には、酵素法、機械的分離法(gentleMACS™ Dissociator)により腫瘍組織より腫瘍浸潤リンパ球およびがん細胞を分離した。分離した腫

瘍浸潤リンパ球から免疫チェックポイント分子 (PD-1 および TIM-3)、副刺激分子 (4-1BB) を単独あるいは複数発現する T 細胞を cell sorter (BD FACSAria™ II) により single cell として 96 well plate に分離・回収した。

分離した T 細胞 (single cell) から TCR 遺伝子のクローニング・同定

研究分担者の岸裕幸らが開発 (Nat Med. 2013 19(11):1542-6.) した、抗原特異的 T 細胞 (single cell) から RT-PCR 法により TCR 遺伝子配列を非常に効率よくクローニング・同定する方法 (hTEC10 system) を用いて、上記において分離・回収した T 細胞 (single cell) から TCR 遺伝子をクローニング・同定した。

同定した TCR 遺伝子を導入した T 細胞株の樹立

上記で同定した TCR 遺伝子を搭載した retrovirus vector を作成し、TCR 陰性 Jurkat ヒト T 細胞株あるいは健康者末梢血 T 細胞に遺伝子導入して TCR 発現細胞株を樹立した。

(2) PDX モデルの作成と腫瘍特異的 T 細胞の同定

上記 (1) で検討した患者に由来する腫瘍組織を超免疫不全 NSG (NOD.Cg-Prkdcscid112rgtm1Wjl/SzJ) マウスに移植して PDX モデルを樹立した。移植後約 4 週間で剖検し移植腫瘍組織の生着の有無、遠隔転移巣の有無、等を確認するとともに、採取した腫瘍組織を NSG マウスに再度移植した。この過程を繰り返すことにより、PDX の樹立を試みた。

PDX 樹立が確認できたマウスから腫瘍を摘出したのち、遊離した腫瘍細胞を in vitro でオルガノイド培養した。上記 (1) で樹立した TCR 遺伝子導入 T 細胞株と腫瘍細胞を共培養したのち、TCR 遺伝子導入 T 細胞からのサイトカイン (IFN- γ) 産生を Flowcytometry で確認することにより、腫瘍反応性を検討した。

さらに、PDX として樹立した腫瘍細胞を NSG マウスに移植したのち、in vitro で腫瘍反応性を示した TCR 遺伝子導入 T 細胞、あるいは、非特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞 (コントロール) を移入した。腫瘍サイズを測定することにより、特異的 T 細胞の抗腫瘍効果を in vivo 実験系で確認した。

各種細胞表面マーカーを単独あるいは組み合わせて用いることにより選択・分離した T 細胞の解析データを比較検討して、より選択的・効率的に腫瘍反応性 T 細胞を分離できる方法を確立した。

(3) 腫瘍特異的 T 細胞を用いてネオアンチゲン特異性の確認

上記 (2) で PDX として樹立した腫瘍において、がん細胞および正常細胞 (非がん部) の次世代シーケンサー (NGS) 解析および RNA-Seq 解析によりがん特異的遺伝子変異 (ミスセンス変異) を同定した。変異アミノ酸配列を中央に配する 23 アミノ酸をコードする長鎖ペプチドを合成した。

同一がん患者 PBMC から B 細胞を分離したのち、CD40L を遺伝子導入した NIH-3T3 細胞で活性化し抗原提示細胞として用いた。長鎖ペプチドで処理された活性化 B 細胞と腫瘍反応性を示した TCR 遺伝子導入 T 細胞とを共培養したのち、サイトカイン (IFN- γ) 産生を Flowcytometry で確認することにより、ネオアンチゲンへの反応性を検討した。

4. 研究成果

(1) PDX モデルが樹立できた大腸がん患者由来腫瘍検体を用いた解析例を示す。摘出腫瘍組織から、酵素法、機械的分離法 (gentleMACS™ Dissociator) により腫瘍浸潤リンパ球およびがん細胞を分離した。分離した腫瘍浸潤リンパ球を PD-1、TIM-3、4-1BB に対する抗体で染色したのち、3 分子陽性 (PD-1+, TIM-3+, 4-1BB+)、2 分子陽性 (PD-1+, TIM-3+, 4-1BB-)、1 分子陽性 (PD-1+, TIM-3-, 4-1BB-) の各サブセットを cell sorter (BD FACSAria™ II) により single cell として 96 well plate に分離・回収した。分離した T 細胞 (single cell) から RNA を抽出したのち、RT-PCR 法により TCR 遺伝子配列を同定した。図 1 に同定された TCR 遺伝子の CDR3 領域配列とその配列を持つ T 細胞クローンの個数および頻度を示す。

TCR β	CDR3 (%)			
	PD-1 Tim-3 4-1BB	+	+	-
① CAWSVLGAEAFF	+	20 (24.4)	18 (17.4)	3 (4.1)
CASSLPTVEQYF	+	6 (7.3)	0	0
② CASSLPPVEQYF	+	4 (4.9)	7 (8.1)	5 (6.8)
③ CASSYSGDEKLF	+	5 (6.1)	4 (4.7)	3 (4.1)
CASSLEFGGGSYEQYF	+	3 (3.7)	5 (5.8)	1 (1.4)
CASSYSGDEQFF	+	3 (3.7)	6 (7.0)	2 (2.7)
④ CASSHHPNTEAFF	+	1 (1.2)	6 (7.0)	8 (10.8)
CASSLGYTEAFF	+	2 (2.4)	3 (3.5)	3 (4.1)
CASSSLYNEQFF	+	1 (1.2)	3 (3.5)	1 (1.4)
CASSFRGNTTEAFF	+	2 (2.4)	0	0

図 1 T 細胞サブセットにおける各クローンの頻度 (クローン数と頻度 (括弧内) を示す)

同定した TCR 遺伝子のうち、3 分子陽性サブセットで頻度が高いクローン (図 1 の ①、②、③) および 1 分子陽性サブセットで最も頻度が高いクローン (図 1 の ④) から同定した TCR 遺伝子を搭載した retrovirus vector を作成し、TCR 陰性 Jurkat ヒト T 細胞株あるいは健康者末梢血

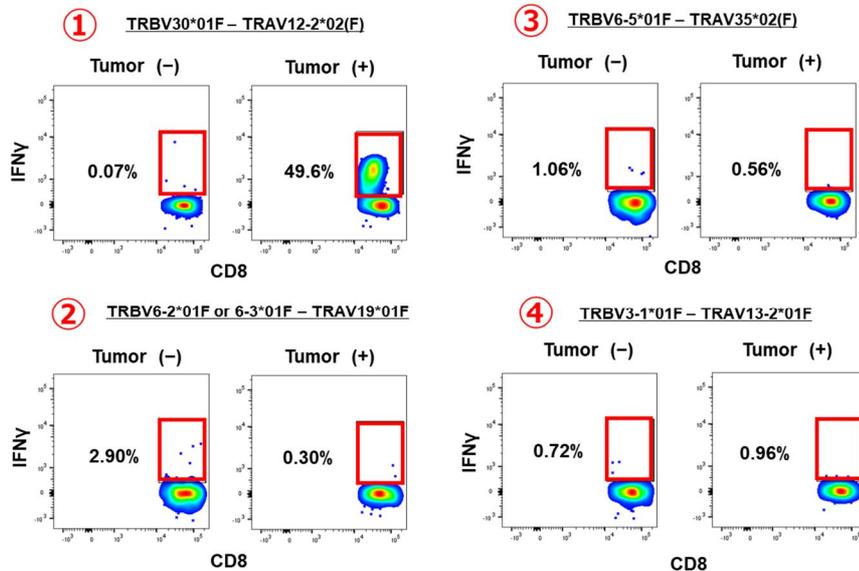


図2 TCR遺伝子導入T細胞と腫瘍細胞との反応性 (IFN γ 産生細胞の頻度を示す)

T細胞に遺伝子導入してTCR発現細胞株を樹立した。樹立したTCR遺伝子導入T細胞株と同一患者由来PDXモデルから抽出した腫瘍細胞とをin vitroで共培養したのち、TCR遺伝子導入T細胞株からのサイトカイン(IFN- γ)産生を確認したところ、3分子陽性サブセットのうちで最も頻度の高いTCR遺伝子を導入したT細胞(図1の)のみが腫瘍反応性を示した(図2)。

さらに、PDXをNSGマウスに移植したのち、in vitroで腫瘍反応性を示したTCR遺伝子導入T細胞株、あるいは、非特異的TCR遺伝子導入T細胞株(コントロール)を移入した。腫瘍サイズを測定し増殖を観察したところ、腫瘍反応性TCR遺伝子導入T細胞株を移入したマウスでは移植腫瘍の増殖が低下する傾向にあった(データ示さず)。

以上の結果から、3分子陽性サブセットのうちで最も頻度の高いT細胞クローンが腫瘍反応性を有することが示された。一方、1分子(PD-1)陽性サブセットで最も頻度の高いT細胞クローンでは腫瘍反応性を示さなかった。複数の細胞表面マーカー(PD-1、TIM-3、4-1BBなどの免疫チェックポイント分子、副刺激分子)の発現は、より強い、あるいは、より頻回の抗原刺激を反映している可能性が高いため、本例のように、ある1分子(PD-1)だけではなく複数の分子を組み合わせてバイオマーカーとして用いるほうが、効率的に腫瘍反応性T細胞を同定できる可能性が示唆された。

(2) 上記(1)に記載した解析例と同様に、PDXモデルの樹立できた腎臓がん患者など他のがん患者由来の腫瘍組織を用いた解析においても、3分子陽性サブセットのうちで最も頻度の高いT細胞クローンが腫瘍反応性を有することが示された(データ示さず)。なお、これらの3分子陽性サブセットのうちで最も頻度の高いT細胞クローンと同じCDR3領域配列を持つT細胞クローンが2分子陽性(PD-1+、TIM-3+、4-1BB-)サブセットあるいは1分子陽性(PD-1+、TIM-3-、4-1BB-)サブセットにも存在する(図1)ことから、腫瘍局所での抗原刺激の強度・頻度により活性化(疲弊度)の異なるT細胞が混在する可能性が示唆された。

一方、図3のように3分子陽性サブセットで認められるT細胞クローンと1分子陽性サブセットで認められるT細胞クローンとのCDR3領域配列に全く重複のない患者も存在するが、こうした患者では3分子陽性サブセットのうち頻度の高いT細胞クローンにおいても腫瘍反応性を認めなかった(データ示さず)。こうした腫瘍では、活性化(疲弊度)の異なるT細胞が腫瘍局所に同時に存在しない(混在しない)ことから、腫瘍局所で抗原刺激が行われているのではなく、他所で活性化された腫瘍反応性のない(あるいは、反応性が失われた)bystander T細胞が腫瘍局所へ浸潤している可能性が示唆された。今後、さらに解析数を増やすことによりこれらの結果・仮説の検証が望ましいと考えられた。

TCR β	CDR3		PD-1	Tim-3	4-1BB	(%)	
	+	-				+	-
CASSRGAGSQETQYF	28 (37.8)	0	+	+	+	+	0
CASSPGGVGNTIYF	14 (18.9)	0	+	+	+	+	0
CASSQDPGAGRGSYNEQFF	7 (9.5)	0	+	+	+	+	0
CASSQVTSGMASYSYNEQFF	5 (6.8)	0	+	+	+	+	0
CASLTLGGTYEQYF	3 (4.1)	0	+	+	+	+	0
CASAGGRGGTDTQYF	2 (2.7)	0	+	+	+	+	0
CASSLYLSTYEQYF	2 (2.7)	0	+	+	+	+	0
CASSIGTSGSSGEQYF	2 (2.7)	0	+	+	+	+	0
CASSIRGMRSEQFF	0	16 (19.8)	+	-	-	-	16 (19.8)
CASSSSGSGNEQFF	0	9 (11.1)	+	-	-	-	9 (11.1)
CSARAPSGRAR#NEQFF	0	8 (9.9)	+	-	-	-	8 (9.9)
CASSPRLAGGPYEQFF	0	6 (7.4)	+	-	-	-	6 (7.4)
CATEGEENSQDTQYF	0	3 (3.7)	+	-	-	-	3 (3.7)
CASATQSTDTQYF	0	2 (2.5)	+	-	-	-	2 (2.5)
CASSLYTGLAGGWESYNEQFF	0	2 (2.5)	+	-	-	-	2 (2.5)

図3 T細胞サブセットにおける各クローンの頻度 (クローン数と頻度(括弧内)を示す)

(3) 上記(1)(2)で腫瘍反応性を認めた TCR 遺伝子導入 T 細胞株のがん特異的遺伝子変異由来合成長鎖ペプチド (23 アミノ酸) への反応性を確認した。合成長鎖ペプチドを pulse した同一がん患者由来活性化 B 細胞を抗原提示細胞として用いて、TCR 遺伝子導入 T 細胞株の認識するネオアンチゲンペプチド配列の同定を試みたが、現時点でネオアンチゲンは同定されていない。これまでの検討では長鎖ペプチドを用いたが、活性化 B 細胞による Processing がうまくできずネオアンチゲンペプチドが抗原提示されていない可能性があるため、今後は Processing の必要のない合成短鎖ペプチドを用いて、TCR 遺伝子導入 T 細胞株の認識するネオアンチゲン配列の同定を試みる予定である。特に、他の研究にて、HLA に結合するネオアンチゲンペプチドのアミノ酸配列を質量分析計を用いてがん細胞から直接同定する手法を開発しているが、この手法を用いて Processing の必要のないネオアンチゲン短鎖ペプチド配列を同定し本実験に用いる予定である。

なお、合成短鎖ペプチドを用いた解析系の実現可能性を検討した結果を示す (図 4)。一例として、遺伝子変異 PIK3CA-H1047R (アミノ酸配列 MKQMNDARH) に特異的な TCR 遺伝子を搭載した retrovirus vector を作成し、健常者末梢血 T 細胞に遺伝子導入して PIK3CA-H1047R 特異的 TCR 発現 T 細胞株を樹立した。合成した PIK3CA-H1047R ペプチド (MKQMNDARH) あるいはその野生型ペプチドを pulse した活性化 B 細胞と PIK3CA-H1047R 特異的 TCR 発現 T 細胞株とを共培養したのち、TCR 遺伝子導入 T 細胞からのサイトカイン (IFN- γ) 産生を Flowcytometry で検討したところ、ネオアンチゲン特異性が確認できた。

現在、このように合成短鎖ペプチドを用いて、TCR 遺伝子導入 T 細胞株の認識するネオアンチゲン配列の同定を試みている。

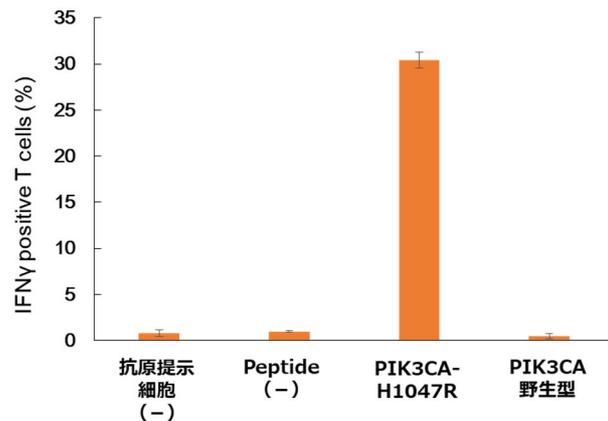


図 4 遺伝子変異 (PIK3CA-H1047R) 特異的 TCR 導入 T 細胞の抗原特異性

(4) 本研究の成果として、複数の細胞表面マーカー (免疫チェックポイント分子、副刺激分子) を用いることにより、腫瘍反応性を示す T 細胞クローンを効率的に同定できるものと示唆された。さらに、腫瘍特異的 T 細胞クローンの認識するネオアンチゲンを同定するためには追加の検討が必要であるが、本研究の成果は“個別化がん免疫治療”の臨床応用を加速するための知的・技術的基盤の確立に寄与するものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Suekane S, Yutani S, Yamada A, Sasada T, Matsueda S, Takamori S, Toh U, Kawano K, Yoshiyama K, Sakamoto S, Sugawara S, Komatsu N, Yamada T, Naito M, Terasaki M, Mine T, Itoh K, Shichijo S, Noguchi M.	4. 巻 56
2. 論文標題 Identification of biomarkers for personalized peptide vaccination in 2,588 cancer patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 1479-1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5019.	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 Kazama K, Otake J, Satoyoshi T, Shiozawa M, Sugano N, Sato S, Atsumi Y, Kano K, Murakawa M, Maezawa Y, Hashimoto I, Numata M, Oshima T, Yukawa N, Rino Y, Sasada T, Masuda M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Distribution of Regulatory T-Cells and Other Phenotypes of T-Cells in Tumors and Regional Lymph Nodes of Colorectal Cancer Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo.	6. 最初と最後の頁 849-856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11848.	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 Noguchi M, Arai G, Egawa S, Ohyama C, Naito S, Matsumoto K, Uemura H, Nakagawa M, Nasu Y, Eto M, Suekane S, Sasada T, Shichijo S, Yamada A, Kakuma T, Itoh K.	4. 巻 69
2. 論文標題 Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dexamethasone for castrationresistant prostate cancer: a randomized phase II trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother.	6. 最初と最後の頁 847-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02498-8.	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 Ohkuma R, Yada E, Ishikawa S, Komura D, Ishizaki H, Tamada K, Kubota Y, Hamada K, Ishida H, Hirasawa Y, Ariizumi H, Satoh E, Shida M, Watanabe M, Onoue R, Ando K, Tsurutani J, Yoshimura K, Yokobori T, Sasada T, Aoki T, Murakami M, Norose T, Ohike N, Takimoto M, Izumizaki M, Kobayashi S, Tsunoda T, Wada S.	4. 巻 15
2. 論文標題 High expression of olfactomedin-4 is correlated with chemoresistance and poor prognosis in pancreatic cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0226707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226707.	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 Shimizu Y, Yoshikawa T, Kojima T, Shoda K, Nosaka K, Mizuno S, Wada S, Fujimoto Y, Sasada T, Kohashi K, Bando H, Endo I, Nakatsura T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Heat shock protein 105 peptide vaccine could induce antitumor immune reactions in a phase I clinical trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3049-3060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14165.	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 Hirakawa Y, Ogata T, Sasada T, Yamashita T, Itoh K, Tanaka H, Okuda K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Immunological consequences following splenectomy in patients with liver cirrhosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 848-856.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7640.	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, Kouro T, Igarashi Y, Kawahara M, Sasada T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Prospects for a personalized peptide vaccine against lung cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Expert Rev Vaccines.	6. 最初と最後の頁 703-709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14760584.2019.1635461.	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 紅露拓, 笹田哲朗	4. 巻 271
2. 論文標題 遺伝子変異由来ネオアンチゲンを標的とした特異的免疫療法.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 163-168
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 松尾規和, 笹田哲朗	4. 巻 37
2. 論文標題 がん免疫療法のバイオマーカーの現状および今後の展望.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学 増刊 「がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学」	6. 最初と最後の頁 180-188
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 Iizumi S, Ohtake J, Murakami N, Kouro T, Kawahara M, Isoda F, Hamana H, Kishi H, Nakamura N, Sasada T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Novel HLA Class II-Restricted Neoantigens Derived from Driver Mutations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E266.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11020266.	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 Matsuo N, Azuma K, Sasada T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Assessment of soluble immune mediators as potential biomarkers during immune checkpoint inhibitor therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 1866-1867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26749.	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 Tsukagoshi M, Wada S, Hirono S, Yoshida S, Yada E, Sasada T, Shirabe K, Kuwano H, Yamaue H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of a novel HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope peptide derived from mesothelin in pancreatic cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 31448-31458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25837.	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 Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F, Nishikawa R, Aoki T,Sasada T, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuro Oncol.	6. 最初と最後の頁 348-359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/noy200.	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 Matsuo N, Azuma K, Hattori S, Ohtake J, Kawahara A, Ishii H, Tokito T, Yamada K, Shibata Y, Shimokawaji T, Kondo T, Kato T, Saito H, Yamada K, Sasada T, Hoshino T.	4. 巻 144
2. 論文標題 Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with nonsmall cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 1170-1179.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31923.	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 Hashizume A, Umemoto S, Yokose T, Nakamura Y, Yoshihara M, Shoji K, Wada S, Miyagi Y, Kishida T, Sasada T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Enhanced expression of PD-L1 in non-muscle-invasive bladder cancer after treatment with Bacillus Calmette-Guerin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 34066-34078.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26122.	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 Ono T, Azuma K, Kawahara A, Sasada T, Matsuo N, Kakuma T, Kamimura H, Maeda R, Hattori C, On K, Nagata K, Sato F, Chitose SI, Shin B, Aso T, Akiba J, Umeno H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Prognostic stratification of patients with nasopharyngeal carcinoma based on tumor immune microenvironment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Head Neck.	6. 最初と最後の頁 2007-2019.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.25189.	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 飯泉 晋, 中村徳弘, 笹田哲朗.	4. 巻 22
2. 論文標題 がんワクチン療法の将来	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 135-141.
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 大竹淳矢, 風間慶祐, 塩澤学, 笹田哲朗.	4. 巻 45
2. 論文標題 Immuno-Oncologyにおけるトランスレーショナルリサーチ: 大腸癌手術検体の網羅的解析による各種免疫細胞の形質・機能の解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1238-1241.
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, Wada S, Yoshida S, Sasada T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Use of patient-derived xenograft mouse models in cancer research and treatment.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Future Sci OA.	6. 最初と最後の頁 FS0271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4155/fsoa-2017-0136.	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 Ono T, Azuma K, Kawahara A, Sasada T, Hattori S, Sato F, Shin B, Chitose SI, Akiba J, Hirohito U.	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between PD-L1 expression combined with tumor-infiltrating lymphocytes and the prognosis of patients with advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 92699-92714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.21564.	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 Suekane S, Ueda K, Nishihara K, Sasada T, Yamashita T, Koga N, Yutani S, Shichijo S, Itoh K, Igawa T, Noguchi M.	4. 巻 108
2. 論文標題 Personalized peptide vaccination as second-line treatment for metastatic upper tract urothelial carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2430-2437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13404.	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 Ohtake J, Sasada T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Are peptide vaccines viable in combination with other cancer immunotherapies?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Future Oncol.	6. 最初と最後の頁 1577-1580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fon-2017-0136.	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 笹田 哲朗	4. 巻 263 (1)
2. 論文標題 ネオアンチゲンを標的とした免疫療法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ がん免疫療法の躍進	6. 最初と最後の頁 13-19
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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Ryotaro Ohkuma, Erica Yada, Yutaro Kubota, Kazuyuki Hamada, Hiroo Ishida, Yuya Hirasawa, Hirotugu Ariizumi, Etsuko Satoh, Junji Tsurutani, Kiyoshi Yoshimura, Tetsuro Sasada, Takeshi Aoki, Masahiko Murakami, Tomoko Norose, Nobuyuki Ohike, Masafumi Takimoto, Takuya Tsunoda, Satoshi Wada.
2. 発表標題 High expression of Olfactomedin-4 correlates with chemoresistance and poor prognosis for pancreatic cancer.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuo N, Azuma K, Murotani K, Ishii H, Tokito T, Yamada K, Shibata Y, Shimokawaji T, Nakahara Y, Kondo T, Kato T, Saito H, Yamada K, Sasada T, Hoshino T.
2. 発表標題 Early changes in plasma CXCL2 and MMP2 levels predicts the response to anti-PD-1 therapy in non-small-cell lung cancer.
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Azuma K, Nakahara Y, Matsuo N, Ishii H, Tokito T, Murotani K, Hoshino T, Sasada T.
2. 発表標題 Changes of BCR Repertoire Are Predictive Biomarker for the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor in NSCLC.
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasada T, Iizumi S, Kouro T, Kawahara M, Nakamura N.
2. 発表標題 Immunogenicity of HLA class II-restricted neoantigens derived from driver mutations.
3. 学会等名 Fifth CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuko Nakamura, Susumu Iizumi, Hiroki Ueda, Shogo Yamamoto, Kenji Tatsuno, Aya Nakayama, Kazuki Yamamoto, Taku Koro, Kyoko Hasegawa, Norihiro Nakamura, Hiroyuki Aburatani, Tetsuro Sasada, Takeshi Kawamura.
2. 発表標題 Proteogenomics-based identifying neoantigens in refractory cancers using xenograft mice.
3. 学会等名 18th Human Proteome Organization World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishihara M, Kitano S, Hattori H, Miyahara Y, Kato H, Mishima H, Yamamoto N, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Chono H, Nukaya I, Mineno J, Ikeda H, Watanabe T, Kageyama S, Shiku H.
2. 発表標題 Tumor responses and early onset cytokine release syndrome in synovial sarcoma patients treated with a novel affinityenhanced NY-ESO-1-targeting TCR-redirectioned T cell transfer.
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hattori H, Ishihara M, Kitano S, Miyahara Y, Kato H, Mishima H, Yamamoto N, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Chono H, Nukaya I, Mineno J, Ikeda H, Watanabe T, Kageyama S, Shiku H.
2. 発表標題 A novel affinity-enhanced NY-ESO-1-targeting TCR-redirectioned T cell transfer exhibited early-onset cytokine release syndrome and subsequent tumor responses in synovial sarcoma patients.
3. 学会等名 ESMO 2019 Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norikazu Matsuo, Koichi Azuma, Kenta Murotani, Yoshiko Naito, Hidenobu Ishii, Takaaki Tokito, Tadasuke Shimokawaji, Yoshiro Nakahara, Tetsuro Kondo, Terufumi Kato Haruhiro Saito, Kouzo Yamada, Tetsuro Sasada, Tomoaki Hoshino.
2. 発表標題 Changes in plasma CXCL2 and MMP2 levels reflect response to anti-PD-1 therapy in non-small-cell lung cancer patients.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Nakahara, Norikazu Matsuo, Koichi Azuma, Yoshiko Naito, Hidenobu Ishii, Takaaki Tokito, Yuka Igarashi, Taku Kouro, Ryo Usui, Tadasuke Shimokawaji, Tetsuro Kondo, Terufumi Kato, Haruhiro Saito, KouzoYamada, Tomoaki Hoshino, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Changes of BCR repertoire are predictive biomarker for the efficacy of immune checkpoint inhibitor in NSCLC.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Susumu Iiizumi, Junya Ohtake, Taku Kouro, Mamoru Kawahara, Yuka Igarashi, Norihiro Nakamura, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Immunogenicity of frequent driver mutations; identification of novel HLA class II-restricted neoantigens.
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十嵐 友香, 中原 善朗, 松尾 規和, 東 公一, 笹田 哲朗.
2. 発表標題 B細胞受容体(BCR)のレパトア解析は非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとして有用である.
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taku Kouro, Shoutaro Tsuji, Kohzoh Imai, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Optimization of chimeric antigen receptor construct targeting malignant mesothelioma antigen.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuka Igarashi, Junya Ohtake, Yuki Fujimoto, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Enhanced lymphocyte accumulation through chemokine overexpression in tumor microenvironment.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taku Kouro, Kohzoh Imai, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Optimization of CAR T cells recognizing malignant mesothelioma specific antigen.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasada T, Ohtake J, Satoyoshi T, Kazama K, Wada S, Yada E, Shiozawa M.
2. 発表標題 Elucidation of immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹田哲朗.
2. 発表標題 乳がんに対するワクチン療法の現状と展望.
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会 ワークショップ「腫瘍免疫：基礎から臨床へ」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norikazu Matsuo, Koichi Azuma, Junya Ohtake, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Potential biomarkers in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 inhibitors.
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuro Sasada, Norikazu Matsuo, Junya Ohtake, Koichi Azuma.
2. 発表標題 Inflammatory soluble factors as potential biomarkers in non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitors.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Erica Yada, Tetsuro Sasada, Satoshi Wada.
2. 発表標題 Identification of therapeutic-specific mutations induced by anti-cancer drug using pancreatic cancer xenograft.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sasada T, Ohtake J, Iizumi S, Kouro T, Igarashi Y, Kawahara M, Yada E.
2. 発表標題 Immunogenicity and specificity of neoantigens derived from tumor-specific mutations in gastric cancer.
3. 学会等名 The 33rd Annual Meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Erica Yada, Taku Kouro, Tetsuro Sasada, Satoshi Wada.
2. 発表標題 Identification of therapeutic-specific mutations induced by gemcitabine and nab-Paclitaxel in pancreatic cancer.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taku Kouro, Erica Yada, Mamoru Kawahara, Kozo Imai, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Generation of CAR T cells recognizing malignant mesothelioma specific antigen.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuro Sasada, Junya Ohtake, Satoshi Wada, Erika Yada, Shintaro Yoshida
2. 発表標題 Comprehensive analysis of T cells responsive to neoantigens derived from tumor-specific genetic mutations.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大竹淳矢、里吉哲太、和田聡、矢田英理香、三神裕美、吉田慎太郎、塩沢学、笹田哲朗
2. 発表標題 大腸がんにおける免疫細胞の形質・機能の解析と免疫抑制機構の解明
3. 学会等名 第21回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junya Ohtake, Tetsuta Satoyoshi, Satoshi Wada, Erika Yada, Hiromi Mikami, Shintaro Yoshida, Manabu Shiozawa, Tetsuro Sasada
2. 発表標題 Elucidation of potential immune suppressive mechanisms in colorectal cancer
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junya Ohtake, Tetsuta Satoyoshi, Keisuke Kazama, Satoshi Wada, Erika Yada, Hiromi Mikami, Shintaro Yoshida, Manabu Shiozawa, Tetsuro Sasada
2. 発表標題 Comprehensive analysis of immunological tumor environment in colorectal cancer
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 紅露拓, 笹田哲朗	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 406
3. 書名 プレジジョン・メディシン ~ビッグデータの構築・分析から臨床応用・課題まで~. (第2編 第3章 第3節) 変異遺伝子を標的とした個別化がん免疫療法の開発.	

1. 著者名 和田聡, 笹田哲朗	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 508
3. 書名 がん治療で起こる副作用・合併症の治療法と薬剤開発. (第4章 11節) がんワクチン	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 がん免疫療法の予後予測のためのバイオマーカー	発明者 笹田哲朗、東公一、 松尾規和、星野友昭	権利者 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構、久留米
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/045465	出願年 2018年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 新規ネオアンチゲン及びそれらを用いたがん免疫治療薬	発明者 笹田哲朗、大竹淳 也、飯泉晋、中村徳 弘、磯田扶美子、小	権利者 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構、(株)
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/18	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん免疫療法研究開発学部 ホームページ
<http://kcch.kanagawa-pho.jp/kccri/organization/meneki-ryoho.html>

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	岸 裕幸 (Kishi Hiroyuki) (60186210)	富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授 (13201)	
研究分担者	東 公一 (Azuma Koichi) (00368896)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	