

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10778

研究課題名（和文）肺癌個別化ワクチン治療における、多角的治療効果予測アルゴリズムの構築

研究課題名（英文）Comprehensive profiling of tumor immune microenvironment for effective personalized lung cancer vaccine

研究代表者

長山 和弘（Nagayama, Kazuhiro）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00647935

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：最適な癌治療を提供するには、患者ごとに最適な治療の組み合わせるのが望ましい。癌ワクチン、チェックポイント阻害剤、その他免疫制御法を適切に組み合わせることが重要である。本研究では、まずヒト肺癌から得た次世代シーケンスデータを用いて腫瘍内免疫応答を多角的に評価する手法を確立した。その手法を用いてマウス肺癌細胞株に対する解析を行い、免疫細胞浸潤を誘導する治療が必要であることが予測された。個別化ワクチンのみでは効果が乏しかったが、免疫細胞浸潤を誘導する免疫アジュバント（補助剤）を組み合わせるとマウスに投与したところ、腫瘍の増殖が抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌に対する免疫治療の開発が近年盛んに行われているが、最適な癌治療を提供するには、患者毎に異なる癌免疫微小環境に対して、最適な免疫制御法の組み合わせを見つけなければならない。本研究では、次世代シーケンスデータを用いて腫瘍内免疫応答を多角的に評価する手法を、ヒト肺癌データを用いて開発した。その手法を用いてマウス肺癌細胞株に対する解析を行い、癌ワクチン、免疫アジュバント（補助剤）等を組み合わせるとマウスに投与したところ、腫瘍の増殖が抑制された。本研究の意義は、癌免疫状態の評価法の開発と、有効な複合免疫治療の開発の双方に目を向けたという点である。

研究成果の概要（英文）：For effective cancer therapy, it is important to choose optimal treatment combination for each patient, including personalized cancer vaccines, immunologic adjuvants, and checkpoint inhibitors. In our study, we developed an analytical pipeline to evaluate tumor immune microenvironment in each tumor using next-generation sequencing data. Then, we applied the pipeline to mouse lung cancer cell line LLC-1. Combination therapy of neoantigen vaccine and immune adjuvant elicited anti-tumor response in vivo.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：肺癌 遺伝子変異 次世代シーケンサー ネオアンチゲン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺癌は癌死因の第1位であり、日本における年間死者数は7万人を超える。全患者の7割を占める切除不能進行非小細胞肺癌や術後再発に対しては、過去のランダム化比較試験やそのメタアナリシスの結果に基づき、治療効果が得られる確率が高い殺細胞性の抗癌剤を試行錯誤で投与する治療が行われてきた。近年、患者毎の癌ゲノム解析に基づき、高い治療効果が見込まれる治療薬を投与するプレジジョンメディシンが提唱されている。

近年、免疫チェックポイント阻害薬により、腫瘍内の免疫抑制分子(PD-1分子/PD-L1分子)による免疫抑制を阻害すると、免疫が再活性化し抗腫瘍効果が得られることが明らかになった。一方、抗PD-1抗体による治療効果が得られる患者は20%程度に過ぎない。チェックポイント阻害剤が効かない患者をどのように治療するか。それに対する一つの打開策として、我々は腫瘍特異的な遺伝子変異に由来する変異抗原(neoantigen)を標的とした肺癌ワクチン治療の開発を進めている。最適な治療を提供するには、患者ごとに最適な治療の組み合わせるのが望ましい。癌ワクチン、チェックポイント阻害剤、その他免疫制御法を適切に組み合わせることが重要であると推測される。

### 2. 研究の目的

本研究の最終目的は、肺癌における腫瘍特異的な遺伝子変異産物により生ずるneoantigenを標的とした癌ワクチン治療と腫瘍内免疫抑制性の環境に対する制御法を併用した革新的ながん免疫治療体系を構築することである。そのためには、患者毎に異なる癌免疫微小環境に対して、最適な免疫制御法の組み合わせを見つけなければならない。つまり、癌免疫状態の評価法の開発と、有効な複合免疫治療の開発の双方に目を向けることが重要である。

我々は、腫瘍内微小環境に対する新たな多角的解析アルゴリズムを前研究の一環として開発した(文献1)。最初に報告した解析法では、1コホート内での各項目の大小を評価する手法を用いたが、その方法では症例の追加のたびに全症例のデータを用いて再解析する必要があり、またコホート外の症例と直接比較することができないという弱点を有していた。本研究では、はじめに、解析手法をバージョンアップし、アルゴリズムの標準化を行った。

続いて、有効な複合免疫治療の開発を目指し、マウスの腫瘍細胞株を用いて、癌免疫微小環境を評価した。Cold tumor(Non-T-cell inflamed tumor)をHot tumor(T-cell inflamed tumor)に変えるべく、次世代シーケンスデータから予測されたneoantigenを標的とし、腫瘍抑制効果のあるワクチンを探索した。我々はこれまでに、ペプチドワクチン刺激のみよりもペプチドで刺激した樹状細胞(DC)を用いたDCワクチンのほうが、より腫瘍抑制効果が期待できることを報告している(文献2)。今回の実験も、DCワクチンを用いた。また、当初はCD8+T細胞の活性化を標的としたshort peptideを用いたが、芳しい腫瘍抑制効果が得られず、long peptideも用いて実験を行った。さらに、チェックポイント阻害剤や代謝制御を目的とした抗体も併用し、複合免疫治療による腫瘍抑制効果を評価した。

### 3. 研究の方法

(1) 基盤研究B15H04942(H27-30,代表 中島淳)、基盤研究C26462124(H26-29,代表 長山和弘)で一次解析済みの20例の肺癌シーケンスデータを用いて、アルゴリズムの標準化に取り組んだ。The Cancer Genome Atlas(TCGA)に登録された1000例を超える肺癌の発現解析データおよび腫瘍特異的な変異データをダウンロードした。各免疫状態評価項目について、TCGAのデータを用いて標準化を行うスコアリング方法を確立した。

(2) ヒトに対して構築したのと同様の次世代シーケンスデータ解析パイプラインを用いて、C57BL/6マウス肺癌細胞株LLC-1の免疫微小環境を評価した。次に、LLC-1のneoantigen候補の予測を行った。エクソーム解析データから、LLC-1のミスセンス変異を同定し、RNAseqデータから得られた遺伝子発現データを用いてフィルタリングを行った。C57BL/6マウスの主要組織適合抗原(MHC)に対する結合能予測を行って、neoantigen候補を絞り込んだ。Neoantigenワクチン候補ペプチドを合成し、樹状細胞ワクチンを用いて免疫原性を評価した。T細胞の活性化を認めたneoantigenについて、short peptide, long peptideを用いて刺激したDCワクチン、免疫アジュバントCpGを組み合わせ、in vivoでの腫瘍抑制効果を評価した。

### 4. 研究成果

(1) 自験例20例について、まず初めにTCGA解析パイプラインで公表されているものと同じソフトウェアを用いて、発現解析および腫瘍特異的な変異の解析を行った。続いて、主としてsingle sample gene set enrichment analysis(ssGSEA)などの解析法を用いて、TCGAコホートおよび自験例について、Cancer-Immunity Cycleに関連した各免疫状態評価項目のスコアを算出した。そして自験例のスコアについて、TCGAデータにおけるスコアの平均値・標準偏差を用いて標準化した。最終的に、レーダーチャートを用いて各スコアを可視化し、“Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle(version 2.0)”を作成した(図1)。

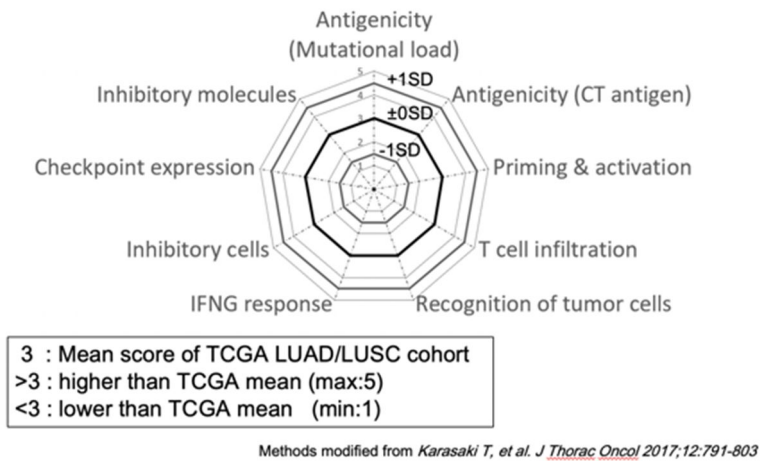


図 1 . 癌免疫サイクルを評価するためのイムノグラム v2.0 (Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle v2.0).

(2) マウス肺癌細胞株 LLC-1、マウス胃癌細胞株 YTN2, YTN16 に対して、次世代シーケンスデータ解析を行った。ヒトのデータに対して構築した解析パイプラインと同様の手法をマウスデータに対しても構築し、イムノグラム解析を行った。LLC-1 腫瘍は YTN2, YTN16 と比較して、T 細胞性免疫応答の乏しい cold tumor であることが確認された(図 2)。免疫チェックポイント阻害剤単剤での腫瘍抑制効果は見込みにくいことが示唆された。

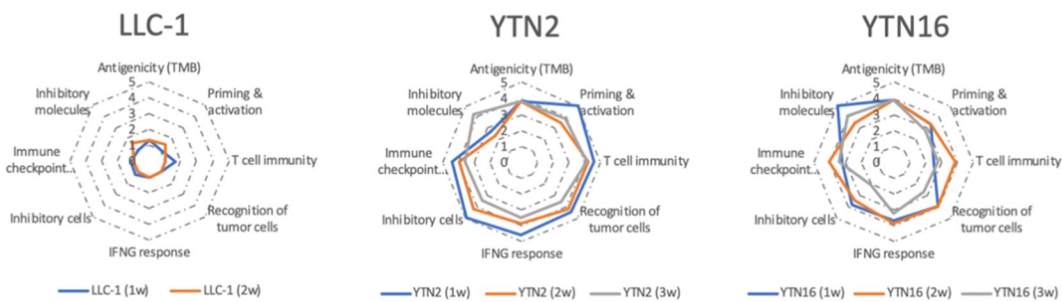


図 2. マウス腫瘍細胞株に対するイムノグラム解析.

LLC-1 に対する癌免疫応答を有効に発揮するには、cold tumor を hot tumor に変える必要がある。そこで次に、次世代シーケンスデータから neoantigen 候補を予測し、neoantigen を標的としたワクチンの免疫原性評価を行った。まず、ヒトに対して構築したのと同じ解析パイプライン

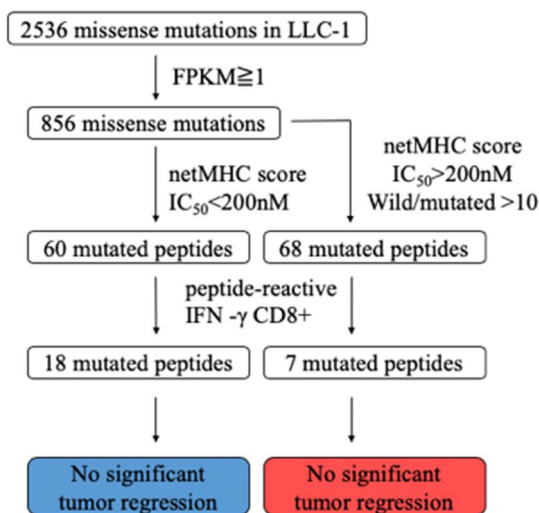


図 3. マウス肺癌細胞株 LLC-1 を用いた neoantigen ワクチン予測フローチャート.

を用いて、neoantigen 候補の予測を行った。エクソーム解析から、マウス肺癌細胞株 LLC-1 のミスセンス変異 2536 個を同定した。さらにトランスクリプトーム解析を行い、fPKM>1 であり発

現のある遺伝子 856 個に絞り込んだ。そして、MHCペプチド結合能予測プログラムを用いて、高い結合能(IC50<200)である 60 個の neoantigen 候補について変異ペプチド(8-11mer)を合成し、樹状細胞を刺激してワクチンを実施した。18 個のペプチドで変異ペプチド特異的な免疫応答が認められたが、T細胞が活性化されたのは 1 個のみであり、その 1 個においても腫瘍抑制効果は確認できなかった。また、IC50>200 の変異ペプチドのうち正常配列ペプチドと比して 10 倍以上結合能が高い 68 個の neoantigen 候補についても変異ペプチドを合成し、樹状細胞を刺激してワクチンを実施した。7 個のペプチドで変異ペプチド特異的な免疫応答が認められたが、いずれも腫瘍抑制効果は確認できなかった(図3)。

そこで、8-11mer の short peptide で変異ペプチド特異的な CD8+T cell 免疫応答が確認された 25 個について、CD4+T cell の活性化も期待して変異部位を含む 21mer の long peptide の腫瘍抑制効果を検証することとした。12 個の long peptide が合成可能であり、これを 4 つのペプチドごとの 3 群(pooled peptides)にわけて実験を行ったところ、#57, #58, #62, #82 の 4 種の long peptides からなる pooled peptides で樹状細胞を刺激した DC ワクチン群において、腫瘍抑制効果を認めた(図4)。

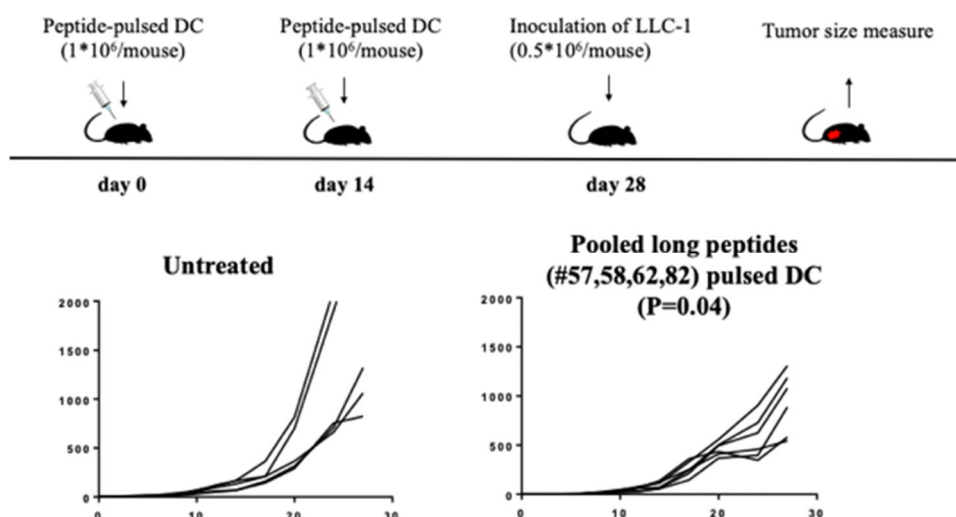


図4 マウス肺癌細胞株 LLC-1 に対する pooled long peptides を用いた neoantigen 刺激 DC ワクチンによる腫瘍抑制効果の検証。

Pooled peptides のうち、どの long peptide が最も腫瘍抑制に有効だったかを評価すべく、long peptides #57, #58, #62, #82 について、ワクチン効果の増強目的として CpG を加えて別個で上記検証を繰り返した。Long peptide #82 刺激 DC(LP82DC) + CpG 投与群で、5 匹中 3 匹で腫瘍抑制効果を認めた(図5)。

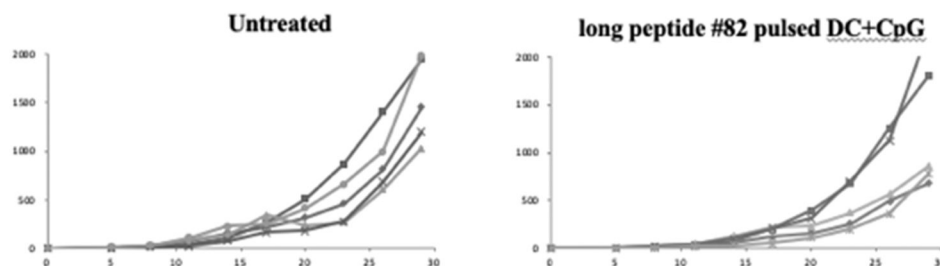


図5 マウス肺癌細胞株 LLC-1 に対する long peptide #82 刺激 DC + CpG による腫瘍抑制効果の検証。

免疫治療の選択肢は多く、その組み合わせは無限にあり、あらゆる複合免疫治療を検証することは不可能である。今後、免疫ゲノム解析に代謝に関する評価軸を盛り込むことで、最適な複合免疫治療の組み合わせを効率よく予測するツールに発展させられるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Nejo T, Matsushita H, Karasaki T, Nomura M, Saito K, Tanaka S, Takayanagi S, Hana T, Takahashi S, Kitagawa Y, Koike T, Kobayashi Y, Nagae G, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Narita Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Aburatani H, Mukasa A, Saito N, Kakimi K | 4. 巻<br>7                 |
| 2. 論文標題<br>Reduced Neoantigen Expression Revealed by Longitudinal Multiomics as a Possible Immune Evasion Mechanism in Glioma   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Immunology Research  | 6. 最初と最後の頁<br>1148 ~ 1161 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/2326-6066.CIR-18-0599   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kage Hidenori, Kohsaka Shinji, Shinozaki Ushiku Aya, Hiraishi Yoshihisa, Sato Jiro, Nagayama Kazuhiro, Ushiku Tetsuo, Takai Daiya, Nakajima Jun, Miyagawa Kiyoshi, Aburatani Hiroyuki, Mano Hiroyuki, Nagase Takahide | 4. 巻<br>110             |
| 2. 論文標題<br>Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Science  | 6. 最初と最後の頁<br>2652-2657 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.14112   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Ohue Yoshihiro, Kurose Koji, Karasaki Takahiro, Isobe Midori, Yamaoka Takaaki, Futami Junichiro, Irei Isao, Masuda Takeshi, Fukuda Masaaki, Kinoshita Akitoshi, Matsushita Hirokazu, Shimizu Katsuhiko, Nakata Masao, Hattori Noboru, Yamaguchi Hiroyuki, Fukuda Minoru, Nozawa Ryohei, Kakimi Kazuhiro, Oka Mikio | 4. 巻<br>14                |
| 2. 論文標題<br>Serum Antibody Against NY-ESO-1 and XAGE1 Antigens Potentially Predicts Clinical Responses to Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy in NSCLC   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Thoracic Oncology   | 6. 最初と最後の頁<br>2071 ~ 2083 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jtho.2019.08.008   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Aizawa Hiroaki, Karasaki Takahiro, Nagayama Kazuhiro, Shinozaki-Ushiku Aya, Aburatani Hiroyuki, Mano Hiroyuki, Nakajima Jun        | 4. 巻<br>59                |
| 2. 論文標題<br>Clinical Application of Next-generation Sequencing for the Diagnosis of Lung Squamous Cell Carcinoma: Is It Primary or Secondary? | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Internal Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>1299 ~ 1302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2169/internalmedicine.3682-19   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>唐崎隆弘、垣見和宏                    | 4. 巻<br>34          |
| 2. 論文標題<br>複合がん免疫療法とバイオマーカー            | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Bio Clinica                  | 6. 最初と最後の頁<br>35-39 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Karasaki T, Qiang G, Anraku M, Sun Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato E, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Sato M, Murakawa T, Kakimi K, Fukayama M, Nakajima J. | 4. 巻<br>10              |
| 2. 論文標題<br>High CCR4 expression in the tumor microenvironment is a poor prognostic indicator in lung adenocarcinoma.  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>J Thorac Dis  | 6. 最初と最後の頁<br>4741-4750 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.21037/jtd.2018.07.45.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>唐崎隆弘、垣見和宏                    | 4. 巻<br>15          |
| 2. 論文標題<br>がん免疫療法とネオアンチゲン              | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>がん分子標的治療                     | 6. 最初と最後の頁<br>72-76 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

〔学会発表〕 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Karasaki T   |
| 2. 発表標題<br>Tumor Spread Through Air Spaces Is Associated with the Non-Inflamed Immune Microenvironment in Lung Squamous Cell Carcinoma. |
| 3. 学会等名<br>ASLC 20th World Conference on Lung Cancer. Barcelona (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>唐崎隆弘   |
| 2. 発表標題<br>Spread through air spaces (STAS)を有する非小細胞肺癌に対する次世代シーケンスデータ解析. |
| 3. 学会等名<br>第36回日本呼吸器外科学会学術集会.   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>孫長博   |
| 2. 発表標題<br>The neoantigen landscape of murine lung cancer LLC-1 model. |
| 3. 学会等名<br>第23回日本がん免疫学会総会.   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>唐崎隆弘  |
| 2. 発表標題<br>肺腺癌における tumor spread through air spaces (STAS)と癌免疫微小環境の関連性. |
| 3. 学会等名<br>第60回日本肺癌学会学術集会.   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>孫長博  |
| 2. 発表標題<br>The neoantigen landscape of murine lung cancer LLC1 model. |
| 3. 学会等名<br>第17回日本免疫治療学会学術集会.  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>孫長博、長岡孝治、細井亮宏、垣見和宏   |
| 2. 発表標題<br>The neoantigen landscape of murine lung cancer LLC-1 model |
| 3. 学会等名<br>第16回日本免疫治療学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>唐崎隆弘、北野健太郎、長山和弘、似鳥純一、佐藤雅昭、安樂真樹、垣見和宏、中島淳 |
| 2. 発表標題<br>肺腺癌におけるイムノゲノミクス解析                       |
| 3. 学会等名<br>第35回日本呼吸器外科学会総会                         |
| 4. 発表年<br>2018年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>唐崎隆弘、長山和弘、垣見和宏、中島淳                          |
| 2. 発表標題<br>肺腺癌におけるtumor mutational burden と癌免疫微小環境の関連性 |
| 3. 学会等名<br>第59回日本肺癌学会学術集会                              |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Nitadori JI, Sato M, Anraku M, Kakimi K, Nakajima J   |
| 2. 発表標題<br>Difference of tumor mutational burden is associated with distinct immune microenviroment in the T cell-inflamed lung adenocarcinoma |
| 3. 学会等名<br>IASLC 19th World Conference on Lung Cancer (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Karasaki T, Nagayama K, Fukumoto K, Kitano K, Nitadori J, Sato M, Anraku M, Hosoi A, Matsushita H, Kakimi K, Nakajima J. |
| 2. 発表標題<br>Assessment of cancer immunity status in each patient using immunogram.   |
| 3. 学会等名<br>18th World Conference on Lung Cancer   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>唐崎 隆弘, 福元 健人, 松下 博和, 長山 和弘, 中島 淳, 垣見 和宏 |
| 2. 発表標題<br>イムノグラムを用いた個別化癌治療の最適化                    |
| 3. 学会等名<br>第76回 日本癌学会総会                            |
| 4. 発表年<br>2017年                                    |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>唐崎 隆弘, 長山 和弘, 垣見 和宏, 中島 淳 |
| 2. 発表標題<br>Immunogramを用いた肺癌免疫治療の最適化  |
| 3. 学会等名<br>第34回 日本呼吸器外科学会総会          |
| 4. 発表年<br>2017年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>唐崎 隆弘, 長山 和弘, 中尾 啓太, 乾 雅人, 長野 匡晃, 川島 光明, 桧山 紀子, 桑野 秀規, 似鳥 純一, 佐藤 雅昭, 安樂 真樹, 松下 博和, 垣見 和宏, 中島 淳 |
| 2. 発表標題<br>イムノグラムを用いた肺癌治療の最適化   |
| 3. 学会等名<br>第117回 日本外科学会定期学術集会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

〔図書〕 計1件

|                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| 1. 著者名<br>唐崎隆弘、垣見和宏       | 4. 発行年<br>2019年   |
| 2. 出版社<br>北降館             | 5. 総ページ数<br>35-39 |
| 3. 書名<br>複合がん免疫療法とバイオマーカー |                   |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)   | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 中島 淳<br>(Nakajima Jun)<br><br>(90188954)       | 東京大学・医学部附属病院・教授<br><br>(12601)  |    |
| 研究分担者 | 佐藤 雅昭<br>(Sato Masaaki)<br><br>(00623109)      | 東京大学・医学部附属病院・講師<br><br>(12601)  |    |
| 研究分担者 | 安楽 真樹<br>(Anraku Masaki)<br><br>(70598557)     | 東京大学・医学部附属病院・特任研究員<br><br>(12601)   |    |
| 研究分担者 | 桑野 秀規<br>(Kuwano Hideki)<br><br>(60772324)     | 東京大学・医学部附属病院・助教<br><br>(12601)  |    |
| 研究分担者 | 似鳥 純一<br>(Nitadori Jun-ichi)<br><br>(40424486) | 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員<br><br>(82674) |    |

## 6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(研究者番号)  | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                                    | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 垣見 和宏<br><br>(Kakimi Kazuhiro)<br><br>(80273358)     | 東京大学・医学部附属病院・特任教授<br><br><br><br>(12601)                 |    |
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 松下 博和<br><br>(Matsushita Hirokazu)<br><br>(80597782) | 愛知県がんセンター（研究所）・腫瘍免疫制御TR分野・分野<br>長<br><br><br><br>(83901) |    |