

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19459

研究課題名（和文）抗腫瘍免疫応答における腫瘍「周辺」環境での時空間的T細胞分化動態の解明

研究課題名（英文）Spatiotemporal T-cell differentiation dynamics in the tumor "peripheral" environment

研究代表者

富樫 庸介（Togashi, Yosuke）

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：80758326

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）：腫瘍「周辺」環境で同定した老化を防ぐ分子やミトコンドリア機能に注目し、抗腫瘍免疫応答での重要性を解明する目的で本研究を行った。まず、T細胞に同定遺伝子を強制発現したところ活性化が上昇した。また、ミトコンドリア異常のあるT細胞では、代謝異常から老化して、活性化やメモリー形成が障害された。独自のTRE-PA-Creシステムを利用して免疫細胞での空間的な遺伝子制御を試みたが、免疫細胞の多くが死んで利用困難であった。一方でT細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスでは長期奏効を含む抗腫瘍免疫応答の低下が観察され、その因子の重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗腫瘍免疫応答では腫瘍局所の免疫応答ばかりが注目されてきたが、本研究成果は周辺の環境も重要であることを証明することができた。特に同定した遺伝子やミトコンドリア機能に関しては、がん免疫療法の新たなバイオマーカーや、細胞療法などに応用できる可能性がある。また手術による切除範囲に関しても一石を投じることができると期待される成果である。マウスの樹立は今回は難しかったが、今後も時空間的制御に利用できるような系の構築を目指していきたい。

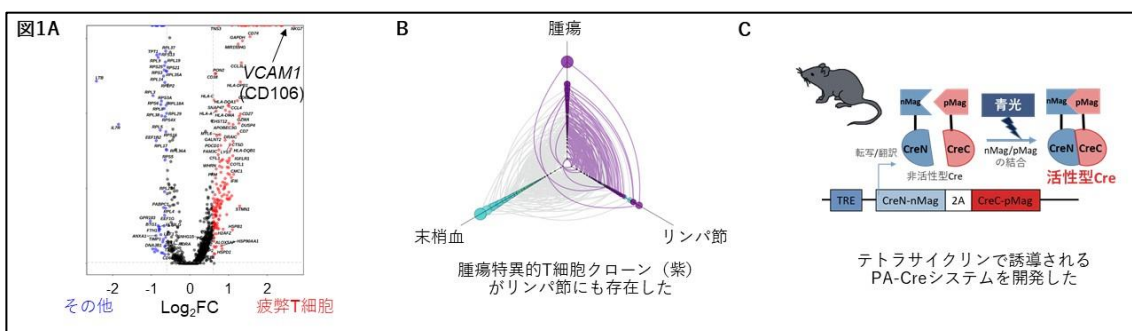
研究成果の概要（英文）：In previous studies, we found that anti-senescence molecules and mitochondria in the tumor "peripheral" environment could be related to antitumor immunity. In this study, we introduced the identified genes into T cells, clearly showing increased activation. In addition, T cells with mitochondrial abnormalities were senescent with metabolic abnormalities and impaired activation and memory formation. We attempted spatial gene regulation in immune cells using our original TRE-PA-Cre system, but many immune cells died after blue light irradiation, making it difficult to use this system. In contrast, T cell-specific conditional knockout mice showed reduced anti-tumor immune response including durable response, suggesting the importance of these factors.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：腫瘍免疫 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が臨床応用されているが、効果が持続する場合もあれば、すぐに悪化する場合もあり、臨床的な課題は多い (1)。T 細胞のメモリー誘導・代謝・ミトコンドリア酸化リン酸化が長期効果に重要で免疫老化がそれを妨げるとされているが、長期メモリー・ミトコンドリア・老化に関しては不明な点が多い。ICI は腫瘍局所で抑制されているがんを直接攻撃する腫瘍特異的疲弊 T 細胞を活性化して効果を発揮するため、腫瘍細胞と直接対峙する腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) が本態解明には重要である。我々は患者由来 TIL のシングルセルシーケンスなどから PD-1 が腫瘍特異的 T 細胞に高発現した疲弊状態にあり、さらに特異的に高発現する CD106 も同定した (2, 3) (図 1A)。しかし、末梢血にはそのようなクローンが希であった。そこで、リンパ節に注目し (4)、そのシングルセルシーケンスからリンパ節に腫瘍特異的 T 細胞クローンが相応に存在することを初めて明らかにした (2) (図 1B)。さらにその発現データから、代謝を介して老化を防ぐ遺伝子がリンパ節特異的にそのクローンに高発現していることも明らかにした。また TIL では特徴的なミトコンドリア異常も存在していたが、周辺のリンパ節ではその機序からもミトコンドリア異常が少ない可能性が考えられた。したがって、腫瘍局所ではミトコンドリア異常を有し老化・疲弊した腫瘍特異的 T 細胞が存在するが、それがリンパ節等の腫瘍「周辺」環境では老化を防ぐ分子で非老化状態が保たれていることが示唆され、そのような T 細胞がメモリーに誘導され、ICI の長期奏効に関わることが考えられた。



2. 研究の目的

同定した老化を防ぐ分子や、ミトコンドリアに注目し、リンパ節を含む腫瘍「周辺」環境での老化・疲弊などの T 細胞分化に関して、臨床検体や独自のマウスモデルで明らかにする目的で本研究を計画した。

3. 研究の方法

① *In vitro*での検証:

T 細胞株や末梢血 T 細胞を用いて、同定した遺伝子を強制発現し老化への影響を β -Gal, p16, p21 といった分子を解析して評価する。また活性化、メモリーへの誘導、増殖・長期生存、代謝についてもフローサイトメトリー、フラックスアナライザー等で評価する。

ミトコンドリア異常に関しては異常のある TIL と正常の TIL を取得したため、その比較を同様に行う。

② 光による組換えが可能な TRE-PA-Cre マウスでの検証:

テトラサイクリン依存性に Cre 発現をコントロールし、さらに青色光で Cre を機能させる TRE-PA-Cre システムを利用し (5) (図 1C)、①で検証した遺伝子やミトコンドリアを維持する Tfam 遺伝子を時空間的に調整できるマウスを作成する。このマウスでリンパ節もしくは腫瘍局所でのノックアウトを青色光でコントロールし、さらに ICI の使用タイミングもコントロールして、抗腫瘍効果を検討する。メモリーを検討する目的で腫瘍の再接種も行う。同時にこれらモデルで TIL も①のように解析する。

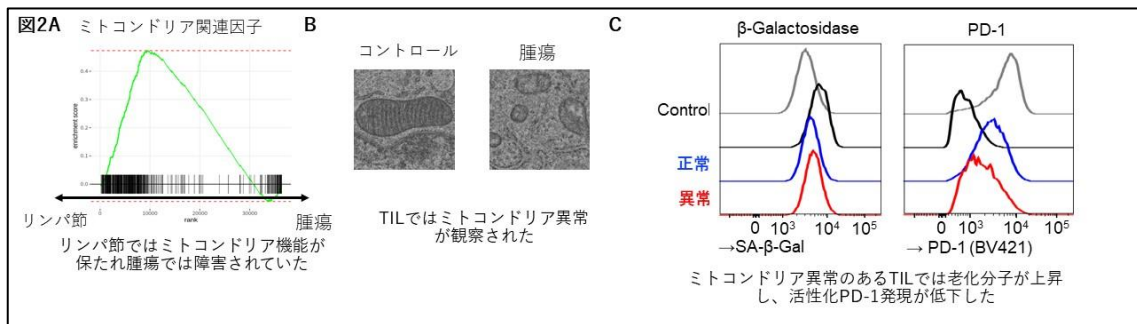
③ 臨床検体での検証:

①②を踏まえて、臨床検体で解析し、臨床病理学的な特徴、ICI の効果との関係性を明らかにする。

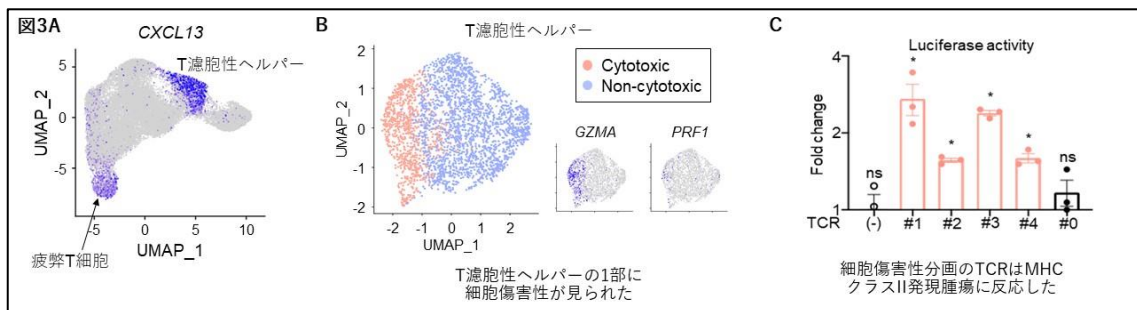
4. 研究成果

リンパ節のシングルセルシーケンスデータの再解析から、TIL の腫瘍特異的 CD106 陽性 T 細胞の T 細胞受容体 (TCR) 配列を、同一患者由来のペアで解析した転移のないリンパ節のシングルセルシーケンスデータで追跡した。するとリンパ節でもそのような TCR クローンは PD-1 などを高発現した疲弊のクラスターに分類される傾向にはあった。しかしながら同じ疲弊の中でも遺

伝子発現が異なり、リンパ節の方で T 細胞機能に関与し老化を抑制するような特定の遺伝子上昇がみられた。また GSEA で遺伝子発現を比較するとミトコンドリア関連因子がエンリッチしてきた (図 2A)。そこで、まずスクリーニングとして上昇した遺伝子を T 細胞株に遺伝子導入したところ T 細胞のサイトカイン産生が増え、活性化傾向が見られたため、Floxed マウスを作成し、TRE-PA-Cre マウスと掛け合わせることにした。



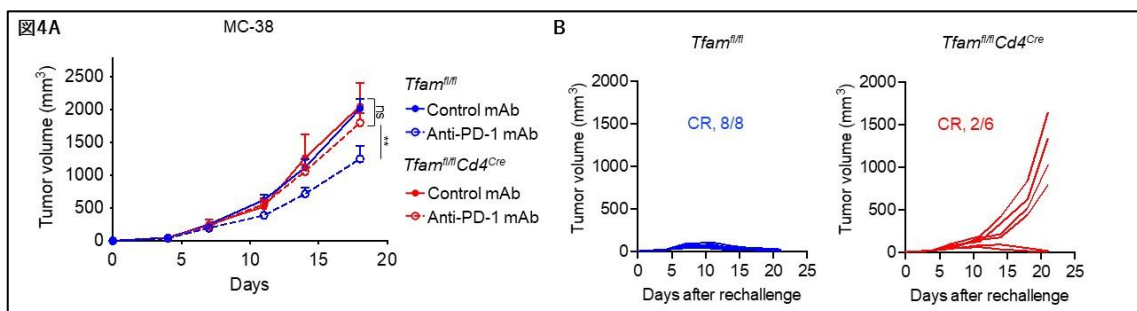
CD4 陽性 T 細胞にも着目して解析したところ、疲弊 CD8 陽性 T 細胞が CXCL13 を高発現して PD-1 陽性 CXCR5 陽性の T 濾胞性ヘルパー細胞を引き寄せていた (図 3A)。この CD4 陽性 T 細胞分画には一部細胞傷害性があることも見出し (図 3B)、MHC クラス II 発現腫瘍を攻撃するような疲弊 CD4 陽性と呼べる分画であることを明らかにした (図 3C) (6)。



また、ミトコンドリア関連因子に関しても TIL に電子顕微鏡で異常があることを確認し (図 2B)、実際に異常がある T 細胞とない T 細胞とで機能を比較した。すると、フラックスアナライザーでは酸化的リン酸化の低下、解糖系の亢進、フローサイトメトリーでは老化分子の発現上昇、サイトカイン産生の低下、活性化分子の発現低下、メモリー形成能の低下など様々な機能障害見られた (図 2C)。また in vivo で腫瘍を移植したところ腫瘍局所ではミトコンドリア異常が見られたが、周辺の所属リンパ節などではミトコンドリア異常は少なかった。またミトコドリア異常には空間分布の特徴が疑われたため、先端ゲノム支援を通じて Visium による空間解析も併用した。データ取得は終了し現在継続してデータを解析中である。

次に免疫細胞特異的な光による組み換え可能なマウスの作成を行った。しかしながら、tPA-Cre を発現させると免疫細胞が高確率で死んでしまうことがわかったため、系としての使用が難しかった。そこで、一般的な Cre マウスと Floxed マウスを掛け合わせ、機能を確認する方針とした。CD8 陽性 T 細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスでは T 細胞のサイトカイン産生能が低下し、かつセントラルメモリー分画への分化も低下した。現在その機序を解析中である。

また、ミトコンドリア DNA の維持に重要な Tfam という遺伝子の Floxed マウスも使用して T 細胞特異的にミトコンドリア機能を低下させたところ、ICI の効果が減弱し (図 4A)、かつ一度 ICI で治療し腫瘍が消失した後に同じ腫瘍を再接種してもコントロールマウスでは腫瘍は拒絶されるが、ノックアウトマウスでは腫瘍がほとんど拒絶されなかった (図 4B)。その TIL 解析でも活性化の低下や、長期生存可能なメモリー T 細胞分画の低下が観察された。



最後に臨床検体のミトコンドリア異常について解析したところ、肺癌では喫煙歴が異常に関与していた。さらに ICI の治療効果に関して奏効率はミトコドリア異常の有無に拘わらず同程度であったが、無病増悪期間と全生存期間ともにミトコドリア異常のある集団が有意に悪かった (論文投稿中)。

引用文献

1. Nagasaki J, Ishino T, *Togashi Y. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Sci* 113: 3303-3312, 2022.
2. Nagasaki J, Inozume T, Sax N, Ariyasu R, Ishikawa M, Yamashita K, Kawazu M, Ueno T, Irie T, Tanji E, Morinaga T, Honobe A, Ohkura T, Yoshino M, Iwata T, Kawase K, Sasaki K, Hanazawa t, Kochin V, Kawamura T, Matsue H, Hino M, Mano, H, Suzuki Y, Nishikawa H, *Togashi Y. PD-1 blockade therapy promotes infiltration of tumor-attacking exhausted T cell clonotypes. *Cell Rep.* 38: 110331, 2022.
3. Naoi Y, Morinaga T, Nagasaki J, Ariyasu R, Ueda Y, Yamashita K, Zhou W, Kawashima S, Kawase K, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Kawahara Y, Nakamura Y, Kiniwa Y, Yamasaki O, Fukushima S, Kawazu M, Suzuki Y, Nishikawa H, Hanazawa T, Ando M, Inozume T, *Togashi Y. CD106 in tumor-specific exhausted CD8⁺ T cells mediates immunosuppression by inhibiting TCR signaling. *Cancer Res* 2024 In press.
4. Inamori K, *Togashi Y., Fukuoka S, Akagi K, Ogasawara K, Irie T, Motooka D, Kobayashi Y, Sugiyama D, Kojima M, Shiiya N, Nakamura S, Murayama S, Suzuki Y, Ito M, Nishikawa H. Importance of lymph node immune responses in MSI-H/dMMR colorectal cancer. *JCI Insight* 6: 137365, 2021.
5. Takao T, Hiraoka Y, Kawabe K, Yamada D, Ming L, Tanaka K, Sato M, *Takarada T. Establishment of a tTA-dependent photoactivatable Cre recombinase knock-in mouse model for optogenetic genome engineering. *Biochem Biophys Res Commun* 526: 213-217, 2020.
6. Zhou W, Kawashima S, Ishino T, Kawase K, Ueda Y, Yamashita K, Watanabe T, Kawazu M, Dansako H, Suzuki Y, Nishikawa H, Inozume T, Nagasaki J, *Togashi Y. Stem-like Progenitor and Terminally Differentiated T_{PH}-like CD4⁺ T cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *Cell Rep* 43: 113797, 2024.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Naoi Yuto, Morinaga Takao, Nagasaki Joji, Inozume Takashi, Togashi Yosuke, et al.	4. 巻 In press
2. 論文標題 CD106 in tumor-specific exhausted CD8+ T cells mediates immunosuppression by inhibiting TCR signaling	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-23-0453	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 Zhou Wenhao, Kawashima Shusuke, Ishino Takamasa, Kawase Katsushige, Ueda Youki, Yamashita Kazuo, Watanabe Tomofumi, Kawazu Masahito, Dansako Hiromichi, Suzuki Yutaka, Nishikawa Hiroyoshi, Inozume Takashi, Nagasaki Joji, Togashi Yosuke	4. 巻 43
2. 論文標題 Stem-like progenitor and terminally differentiated TFH-like CD4+ T?cell exhaustion in the tumor microenvironment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 113797 ~ 113797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2024.113797	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 Ikeda Hideki, Nagasaki Joji, Shimizu Daiki, Katsuya Yuki, Horinouchi Hidehito, Hosomi Yukio, Tanji Etsuko, Iwata Takekazu, Itami Makiko, Kawazu Masahito, Ohe Yuichiro, Suzuki Takuji, Togashi Yosuke	4. 巻 4
2. 論文標題 Immunologic Significance of CD80/CD86 or Major Histocompatibility Complex-II Expression in Thymic Epithelial Tumors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100573 ~ 100573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtocrr.2023.100573	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 Kemotsu Naoya, Ninomiya Kiichiro, Kunimasa Kei, Ishino Takamasa, Nagasaki Joji, Otani Yoshihiro, Michiue Hiroyuki, Ichihara Eiki, Ohashi Kadoaki, Inoue Takako, Tamiya Motohiro, Sakai Kazuko, Ueda Youki, Dansako Hiromichi, Nishio Kazuto, Kiura Katsuyuki, Date Isao, Togashi Yosuke	4. 巻 154
2. 論文標題 Low frequency of intracranial progression in advanced NSCLC patients treated with cancer immunotherapies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 169 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34700	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 Kawase Katsushige, Kawashima Shusuke, Nagasaki Joji, Inozume Takashi, Tanji Etsuko, Kawazu Masahito, Hanazawa Toyoyuki, Togashi Yosuke	4. 巻 11
2. 論文標題 High Expression of MHC Class I Overcomes Cancer Immunotherapy Resistance Due to IFN Signaling Pathway Defects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 895 ~ 908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-22-0815	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 Kawase K, Kawashima S, Nagasaki J, Inozume T, Tanji E, Kawazu M, Hanazawa T, Togashi Y	4. 巻 In press
2. 論文標題 High Expression of MHC Class I Overcomes Cancer Immunotherapy Resistance Due to IFN Signaling Pathway Defects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 OF1 ~ OF14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-22-0815	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 Tomofumi, Ishino Takamasa, Ueda Youki, Nagasaki Joji, Sadahira Takuya, Dansako Hiromichi, Araki Motoo, Togashi Yosuke	4. 巻 114
2. 論文標題 Activated CTLA 4 independent immunosuppression of Treg cells disturbs CTLA 4 blockade mediated antitumor immunity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1859 ~ 1870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15756	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 Ishino T, Kawashima S, Tanji E, Ueno T, Ueda Y, Ogasawara S, Sato K, Mano H, Ishihara S, Kato N, Kawazu M, Togashi Y	4. 巻 128
2. 論文標題 Somatic mutations can induce a noninflamed tumour microenvironment via their original gene functions, despite deriving neoantigens	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1166 ~ 1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-023-02165-6	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 Shingaki S, Koya J, Yuasa M, Saito Y, Tabata M, McClure MB, Ogawa S, Katayama K, Togashi Y, Imoto S, Kogure Y, Kataoka K	4. 巻 37
2. 論文標題 Tumor-promoting function and regulatory landscape of PD-L2 in B-cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 492 ~ 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-022-01772-1	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 Kawashima S, Togashi Y	4. 巻 32
2. 論文標題 Resistance to immune checkpoint inhibitors and the tumor microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 240 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14716	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 Nagasaki J, Ishino T, Togashi Y	4. 巻 113
2. 論文標題 Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3303 ~ 3312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15497	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 Nagasaki J, Togashi Y	4. 巻 34
2. 論文標題 A variety of 'exhausted' T cells in the tumor microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 563 ~ 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac013	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 Morinaga T, Inozume T, Togashi Y, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Mixed Response to Cancer Immunotherapy is Driven by Intratumor Heterogeneity and Differential Interlesion Immune Infiltration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Research Communications	6. 最初と最後の頁 739 ~ 753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2767-9764.CRC-22-0050	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28件(うち招待講演 20件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Togashi Y
2. 発表標題 Cancer-specific T cell features in the tumor microenvironment
3. 学会等名 第1回日本がん免疫学会国際がん免疫シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Togashi Y
2. 発表標題 Resistance mechanism to immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 第21回日本臨床腫瘍学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 新たながん免疫療法の開発を目指して
3. 学会等名 第97回日本薬理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 腫瘍免疫の基礎と免疫チェックポイント阻害薬の作用機序
3. 学会等名 第44回日本臨床薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 腫瘍微小環境の1細胞解析から見えて来たもの
3. 学会等名 第46回分子生物学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Togashi Y
2. 発表標題 Single-cell sequencing for tumor-infiltrating T cells
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 腫瘍浸潤リンパ球の解析から見えてきたもの
3. 学会等名 日本組織培養第95回大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 腫瘍微小環境に基づいた新たな治療戦略
3. 学会等名 第31回日本乳癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 腫瘍微小環境から考えるがん免疫療法
3. 学会等名 第77回日本口腔外科学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富樫庸介
2. 発表標題 腫瘍微小環境に関する新たな研究
3. 学会等名 第63回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 猪爪 隆史, 川島 秀介, 松澤 高光, 松江 弘之, 田淵 亜希子, 大沼 毅紘, 川村 龍吉, 島田 眞路, 富樫 庸介
2. 発表標題 プレシジョンがん免疫療法の開発に向けた研究
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会第47回年次学術大会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 保延 亜希子, 大沼 毅紘, 出口 順啓, 島田 眞路, 川村 龍吉, 坂井 和子, 西尾 和人, 富樫 庸介, 猪爪 隆史
2. 発表標題 中型先天性色素性母斑とそこから生じた悪性黒色腫における遺伝子変異状況の比較
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会第47回年次学術大会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石野 貴雅, 上野 敏秀, 上田 優輝, 間野 博行, 石原 聡一郎, 加藤 直也, 河津 正人, 富樫 庸介
2. 発表標題 その機能がnon-inflamedな腫瘍微小環境を誘導し得る逆説的なネオ抗原の存在(Paradoxical neoantigens; neoantigens can paradoxically induce a non-inflamed tumor microenvironment via gene functions.)
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫 庸介
2. 発表標題 腫瘍微小環境の1細胞解析(Single-cell analyses for the tumor microenvironment)
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊谷 尚悟, 小山 正平, 板橋 耕太, 富樫 庸介, 吉田 達哉, 石井 源一郎, 河津 正人, 山崎 直也, 坪井 正博, 谷田部 恭, 木下 敬弘, 土井 俊彦, 設楽 紘平, 間野 博行, 西川 博嘉
2. 発表標題 腫瘍微小環境における制御性T細胞に特徴的な代謝的チェックポイントの同定(Identification of a distinctive metabolic checkpoint of regulatory T cells in the tumor microenvironment)
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新垣 清登, 古屋 淳史, 湯淺 光博, 斎藤 優樹, 田畑 真梨子, Marni McClure, 片山 琴絵, 富樫 庸介, 井元 清哉, 木暮 泰寛, 片岡 圭亮
2. 発表標題 B細胞性リンパ腫におけるPD-L2の生物学的機能と調節機序の解析(Dissecting biological function and regulation of PD-L2 in B-cell lymphoma)
3. 学会等名 第63回日本リンパ網内系学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫 庸介
2. 発表標題 がん免疫療法のバイオマーカー
3. 学会等名 第63回日本臨床細胞学会総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫 庸介
2. 発表標題 消化器癌における免疫治療と分子標的治療の基礎研究と臨床 腫瘍微小環境から考えるがん免疫療法
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takamasa Ishino, Shunsuke Kawashima, Etsuko Tanji, Sadahisa Ogasawara, Naoya Kato, Masahito Kawazu, Yosuke Togashi.
2. 発表標題 Neoantigen paradox; neoantigens do not always induce an inflamed tumor microenvironment.
3. 学会等名 12TH AACR-JCA JOINT CONFERENCE (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 Clonal evolution in a tumor microenvironment
3. 学会等名 12TH AACR-JCA JOINT CONFERENCE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫 庸介
2. 発表標題 次世代がん免疫療法を目指して
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫 庸介
2. 発表標題 Mitochondrial abnormality in the tumor microenvironment and antitumor immunity
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長崎謙慈、富樫庸介
2. 発表標題 腫瘍微小環境のクローン進展
3. 学会等名 第35回バイオセラピー学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富樫 庸介
2. 発表標題 腫瘍微小環境から考えるがん免疫療法のバイオマーカー
3. 学会等名 第63回日本肺癌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 Tumor-infiltrating PD-1+ effector T cells and reguratory T cells as novel biomarkers and therapeutic targets for cancer immunotherapies.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 TIGIT blockade therapies: can they overcome resistance to PD-1 blockade therapies?
3. 学会等名 第26回国際がん化学療法シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 Clonal evolution in the tumor microenvironment
3. 学会等名 HCA Asia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Togashi
2. 発表標題 Next cancer immunotherapy beyond PD-1 blockade
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 柴田龍弘、富樫庸介（分担）	4. 発行年 2024年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 3
3. 書名 がんゲノムベディア	

1. 著者名 大倉永也、渡辺亮、鈴木穰、富樫庸介、山下和男（分担）	4. 発行年 2024年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験デザインからわかるシングルセル研究実践テキスト	

1. 著者名 大澤毅、富樫庸介（分担）	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験医学増刊（マルチオミクス）	

1. 著者名 富樫 庸介	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 127
3. 書名 「特集」免疫チェックポイント：阻害薬の"耐性"に挑む：がん免疫サイクルから見出す戦略	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 所属リンパ節由来リンパ球を用いた細胞療法	発明者 富樫庸介、河津正人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2022-178538	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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	宝田 剛志 (Takarada Takeshi) (30377428)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

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