

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10559

研究課題名(和文)トリプルネガティブ乳癌の悪性形質獲得に関わる微小環境制御の臨床的検証

研究課題名(英文)Clinical validation of microenvironmental control related to malignant trait acquisition of triple negative breast cancer

研究代表者

柏木 伸一郎 (Kashiwagi, Shinichiro)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：80637017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：癌治療において宿主の腫瘍微小環境(TME)の評価が、予後や治療効果を予測する上で重要な役割を担う。申請者は、TMEの動的な変化を上皮間葉移行(EMT)、腫瘍低酸素、癌代謝競合や腫瘍免疫応答などの観点より検証し、その変化に関わる因子や可塑性・不均一性を明らかにした。本研究では、薬物療法の修飾や転移・再発によるTMEの動的な変化を腫瘍浸潤リンパ球(TILs)で評価し、CD8/FOXP3比が有用な指標であることを明らかにした。また術前化学療法後の残存腫瘍であるResidual Cancer Burden(RCB)とTILsを組み合わせたRCB-TILsという新たな評価指標を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らは、本研究のテーマである『TNBCの悪性形質獲得に関わる微小環境制御の臨床的検証』についてEMTや腫瘍免疫、内分泌感受性の側面から探究をすすめ、国内外に発信した。そして実臨床への応用可能なTNBCの新たな治療戦略の構築を目的とした基礎研究・臨床研究を推進している。薬物療法前後や原発巣/転移巣の標本を使用するなど癌微小環境を動的に捉え、これらに変化を及ぼす癌間質の関与や腫瘍免疫の誘導などを検証した。本研究により癌微小環境は動的な変化を示し、その分子機構にEMTや免疫環境が関与していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：It has been clarified that the evaluation of host tumor microenvironment (TME) plays an important role in predicting prognosis and therapeutic effect in cancer treatment. The applicant examined the dynamic changes of TME from the viewpoints of epithelial-mesenchymal transition (EMT), tumor hypoxia, cancer metabolism competition and tumor immune response, and clarified the factors, plasticity and heterogeneity related to the changes. In this study, we evaluated tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for dynamic changes in TME due to modification of drug therapy and metastasis/recurrence, and revealed that the CD8/FOXP3 ratio is a useful marker. We also developed a new evaluation index called RCB-TILs that combines TILs with Residual Cancer Burden (RCB), which is a residual tumor after neoadjuvant chemotherapy.

研究分野：乳癌

キーワード：トリプルネガティブ乳癌 腫瘍微小環境 腫瘍免疫 Precision medicine

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

“Precision medicine initiative” に先駆け、乳癌においてはestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) の発現状況などから治療方法が選択される個別化治療が実践されている。しかしながら、ER, PgR, HER2が陰性であるトリプルネガティブ乳癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) では、明らかなターゲットがなく治療法はいまだ確立されていない。申請者らは、TNBCの悪性形質の獲得には、上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) や免疫微小環境が関与することを検証し報告してきた。本研究では、EMTを介したTNBCの悪性形質獲得の解明および腫瘍微小環境 (tumor microenvironment, TME) への関与を検証し、難治性乳癌に対する新たな治療ターゲットを探究する。

申請者らは、本研究のテーマである“TNBCの悪性形質獲得に関わる微小環境制御の臨床的検証”についてEMTや腫瘍免疫、内分泌感受性の側面から探究をすすめ、実臨床への応用可能なTNBCの新たな治療戦略の構築を目的とした基礎研究・臨床研究を推進する。このような横断的な研究アプローチが本研究の特色であり、TNBCに対するCDK4/6阻害剤の有用性を明らかにするなど、独創的な前臨床研究が展開されている。

化学療法前後の標本を使用するなど癌微小環境を動的に捉え、これらに変化を及ぼす癌間質の関与や腫瘍免疫の誘導などを明らかにしていく。本研究により癌微小環境は動的な変化を示し、その分子機構にEMTや免疫環境が関与していることが予想され、その病態に応じた新たなTNBCの治療戦略の構築に期待される。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが報告してきた“TNBCの悪性形質獲得に関わる微小環境制御の臨床的検証”について、EMTや腫瘍免疫、内分泌感受性の観点より分子生物学的アプローチをすすめ、実臨床に応用可能なTNBCの治療戦略を明らかにする。申請者らが樹立したEMT抑制モデルやAR発現モデルなどのTNBC細胞株を用いて親株との比較検討をすすめ (TNBC細胞株がluminalタイプに類似した細胞特性に変化する)、悪性形質獲得や薬剤効果にかかわる機序を解明する。さらに治療前後の臨床検体を用いて、癌部および間質部における動的な変化を検討する。これらの検証により、TNBCにおけるサブタイプごとの生物学的特性を明らかにし、新たな個別化治療の構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) 臨床検体を用いての検証。

腫瘍免疫応答は薬物療法の修飾によりダイナミックな変化を示し、原発巣と再発巣では異なる腫瘍免疫微小環境 (tumor immune microenvironment, TIME) を形成する。乳癌手術症例の手術標本 (原発巣) および転移巣の FFPE 標本での TILs の評価を行い、不均一性や可塑性、動的変化に関わる臨床的因子を明らかにしていく (再発症例 50 例程度)。またサブセット解析 (CD8, PD-L1, FOXP3, PD-1 など) を免疫組織化学染色にて行い、原発巣および転移巣での免疫フェノタイプ (immune desert, immune excluded, immune inflamed) を明らかにし、TIME 変化が治療効果や予後に与える影響を検証する。同様に EMT 関連因子 (microRNA 200b/c, microRNA 544a, E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, Snail, Twist, ZEB1/2 など)、低酸素関連マーカー (microRNA 210, HIF-1, CA9, VEGF など)、代謝系マーカー (Glut-1, Glutaminase など) を評価し、TME 変化が及ぼす影響についても検証をすすめる。乳癌術前化学療法症例約 300 例に対して同様の検討を行い、化学療法の修飾における TME 変化を明らかにする。さらにこれらの組織標本から得られた情報

と、採血による全身炎症性マーカー（NLR, PLR, LMR など）との相関についても検討し、宿主の全身反応と局所の TIME との関連性を確認する。

(2) 申請者らが樹立した TNBC 細胞株を用いた実験系。

EMT の制御に関わる micro-RNA (miR) 200b を Lentiviral miRNA Expression Vector を用いて TNBC 細胞株に transfection させ、安定細胞株である micro-RNA 200b 強制発現 TNBC 細胞株 (miR200b MDA-MB-231) を樹立した。また、Lipofectamine® 3000 Reagent を用いて E-cadherin-GFP Plasmid Vector にて E-cadherin 強制発現 TNBC 細胞株 (E-cadherin MDA-MB-231) を樹立し、これらの細胞株を EMT 抑制モデルとして親株との比較検証をすすめる。さらに同様の手法を用いて、pEGFP-C1-AR Plasmid Vector を導入した AR 強制発現 TNBC 細胞株 (AR-MDA-MB-231) を作成した。申請者らが樹立したこれらの乳癌細胞株を用いて、TNBC の悪性形質にかかわる機序を解明する。

4. 研究成果

EMT抑制モデルはluminalタイプに類似した細胞特性を有していた。またAR強制発現TNBC細胞株 (AR-MDA-MB-231) を作成したところ、AR-MDA-MB-231は内分泌療法やホルモン受容体陽性乳癌に対する新たな分子標的薬として期待されているpalbociclib (CDK4/6阻害剤) に感受性を有しており、これらのTNBCサブタイプに対する新たな治療戦略の可能性を明らかにした (27th JBCS 2019)。これらの細胞株を用いてメタロイド解析を行なったところ、EMT抑制モデルやAR-MDA-MB-231はluminalタイプに似た代謝競合を示していた (57th JSCO 2019)。すなわちTNBCとluminalタイプの乳癌は異なる代謝競合を示し、これらの相違が乳癌の悪性形質獲得に関与している可能性が示唆された。

腫瘍組織は、癌細胞とその周囲に存在する線維芽細胞や血管構成細胞、免疫細胞などの間質細胞から構成され、“tumor-stromal interactions” という相互作用によりTMEと称される特徴的な環境を形成している (*Nat Rev Cancer* 17:457-474, 2017)。そして癌治療において、宿主のTMEの評価が、予後や治療効果を予測する上で重要な役割を担うことが明らかにされている (*Trends Cancer* 3:19-27, 2017)。申請者は、TMEのダイナミックな変化をEMT、腫瘍低酸素、癌代謝競合や腫瘍免疫応答などの観点より検証し、その変化に関わる因子や可塑性・不均一性を明らかにした (*J Transl Med* 16:54, 2018)(*J Transl Med* 17:13, 2019)(*BMC Cancer* 19:615, 2019)(*Anticancer Res* 38:401-410, 2018)(*Anticancer Res* 38:2929-2938, 2018)(*J Transl Med* 16:318, 2018) (*Br J Cancer* 103:249-255, 2010) (*Breast Cancer Res* 30;13:R122, 2011)(*Br J Cancer* 103:249-55, 2016) (*Ann Oncol* 25:v44-v74, 2014)(*Br J Surg* 103:845-854, 2016)。

TMEにおける宿主の免疫応答はTIMEと称され、そのモニタリング指標である腫瘍浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) の検索意義は本邦の乳癌診療ガイドラインにも取り上げられ、今後の重要な課題に位置づけられている。申請者は、薬物療法の修飾によるTIMEのダイナミックな変化やTILsのサブセット解析を検証し報告してきた。TNBCやHER2陽性乳癌などの高免疫原性を有するとされるサブタイプにおいて、TILsは治療効果予測マーカーとなり得ること明らかとなった (*Anticancer Res* 38:2311-2321, 2018)。またTILsのサブセット解析では、攻撃因子と抑制因子の比率をとったCD8/FOXP3比がとくに鋭敏な指標となることを示した (*Br J Surg* 103:845-854, 2016)(*J Transl Med* 16:86, 2018)。また免疫チェックポイントに関わるPD-1やPD-L1においても、その発現がNAC後の予後へ影響を及ぼすことを報告した (*J Transl Med* 16:87, 2018)。さらにNAC後の残存腫瘍であるResidual Cancer Burden (RCB) とTILsを組み合わせたRCB-TILsという新たな評価指標を開発したところ、NAC後の予後予測として有用であること

が示された (*BMC Cancer* 17:888, 2017) . 一方で , TIMEを全身指標としてモニタリングが可能か検討したところ , 全身性炎症マーカーである好中球/リンパ球比 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) , 血小板/リンパ球比 (platelet-lymphocyte ratio, PLR) , そしてリンパ球/単球比 (lymphocyte-monocyte ratio, LMR) が薬物感受性に関与することを明らかにすることができた (*Ann Surg Oncol* 23:1104-1110, 2016)(*PLoS One* 11:e0153459, 2016)(*BMC Cancer* 18:1137, 2018)(*Anticancer Res* 39:5581-5588, 2019)(*In Vivo* 32:669-675, 2018) . しかしながらこれらの研究結果は , 宿主の局所および全身の免疫状態が良好ならば予後や治療効果に期待できるというものであった . そこでダイナミックに変化するTIMEを捉えるべく , NAC前後で検討したところ , 治療前後での状態よりもNAC中に生じる変化が重要であることが判明した (*ESMO Open* 3:e000305, 2018) . さらに原発巣および再発巣でそれぞれ検討してみたところ , TIMEの悪化が予後に影響を及ぼすことが明らかとなった (*Br J Cancer* 119:572-579, 2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Takada K, Kashiwagi S, Fukui Y, Goto W, Asano Y, Morisaki M, Takashima T, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 3
2. 論文標題 Prognostic value of quality of life scores in breast cancer patients undergoing preoperative chemotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BJS Open	6. 最初と最後の頁 38-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bjs5.50108.	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 Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takahashi K, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Clinical verification of the relationship between smoking and the immune microenvironment of breast cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12967-019-1773-y.	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 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Matsutani S, Kashiwagi S, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of the occurrence of new lesions on the survival of patients who undergo chemotherapy for metastatic colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 285-292
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2018.1778.	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 Kashiwagi S, Tsujio G, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Morisaki T, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Study on the progression types of cancer in patients with breast cancer undergoing eribulin chemotherapy and tumor microenvironment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12967-018-1443-5.	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 Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Takashima T, Noda S, Onoda N, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Mesenchymal epithelial transition and tumor vascular remodeling in eribulin chemotherapy for breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 401-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12236	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 Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Morisaki T, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Prediction of the treatment response to pre-operative chemotherapy in breast cancer by the checkpoint protein expression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1458-y.	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 Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Prediction of the treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by subtypes using tumor-infiltrating lymphocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2311-2321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12476	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 Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takashima T, Morisaki T, Noda S, Naoyoshi O, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 3
2. 論文標題 Predictive value of improvement in the immune tumour microenvironment in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 e000305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/esmoopen-2017-000305.	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 Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Takahashi K, T Hatano, Takashima T, Tomita S, H Motomura, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-5051-9.	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 Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, Takada K, Morisaki T, Fujita H, Takashima T, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Eribulin promotes antitumor immune responses in patients with locally advanced or metastatic breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2929-2938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.12541	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 Takada K, Kashiwagi S, Goto W, Asano Y, Takahashi K, Takashima T, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Use of the tumor-infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to combination therapy with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for advanced HER2-positive breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1460-4.	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 Takada K, Kashiwagi S, Goto W, Asano Y, Takahashi K, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Possibility of omitting axillary lymph node dissection by immune microenvironment monitoring in preoperative chemotherapy for breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1692-3.	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 Takada K, Kashiwagi S, Goto W, Asano Y, Takahashi K, Hatano T, Takashima T, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 119
2. 論文標題 Significance of re-biopsy for recurrent breast cancer in the immune tumor microenvironment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 572-579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0197-4.	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 Takada K, Kashiwagi S, Goto W, Asano Y, Takahashi K, Morisaki T, Takashima T, Tomita S, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 144
2. 論文標題 Novel evaluation scale for QOL (QOL-ACD-BP) in preoperative chemotherapy for breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1547-1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-018-2670-0.	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 Takada K, Kashiwagi S, Goto W, Asano Y, Morisaki T, Fujita H, Takashima T, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Analysis of HER family (HER1-4) expression as a biomarker in combination therapy with pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for advanced HER2-positive breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2285-2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.12473	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 Kashiwagi S, Tsujio G, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Morisaki T, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Study on the progression types of cancer in patients with breast cancer undergoing eribulin chemotherapy and tumor microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of translational Medicine	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1443-5.	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 Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Takashima T, Noda S, Onoda N, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Mesenchymal epithelial transition and tumor vascular remodeling in eribulin chemotherapy for breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 401-410
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 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 Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Takahashi K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Use of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) to predict the treatment response to eribulin chemotherapy in breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLos One	6. 最初と最後の頁 e0170634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0170634. eCollection 2017.	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 Kashiwagi S, Fukushima W, Asano Y, Goto W, Takada K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Identification of predictive markers of the therapeutic effect of eribulin chemotherapy for locally advanced or metastatic breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-017-3598-5.	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 Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Morisaki T, Fujita H, Takashima T, Tomita S, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Prediction of the treatment response to pre-operative chemotherapy in breast cancer by the checkpoint protein expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of translational Medicine	6. 最初と最後の頁 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-018-1458-y.	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柏木伸一郎, 浅野有香, 高田晃次, 後藤 航, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一
2. 発表標題 乳癌術前化学療法における免疫微小環境のダイナミックモニタリング
3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏木伸一郎, 浅野有香, 後藤 航, 高田晃次, 森崎珠実, 野田 諭, 高島 勉, 小野田尚佳, 平川弘聖, 大平雅一
2. 発表標題 メタボロミクスを用いたエリブリン特異的薬剤特性の検証
3. 学会等名 第26回 日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	藤田 寿一 (Fujita Toshikazu) (30212187)	大阪市立大学・大学院看護学研究科・准教授 (24402)	
研究分担者	高島 勉 (Takashima Tsutomu) (80336776)	大阪市立大学・大学院医学研究科・講師 (24402)	