

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02696

研究課題名(和文) アブスコパル効果のメカニズム解明 - 腫瘍免疫に基づく画期的腫瘍治療戦略 -

研究課題名(英文) Elucidation of a mechanism of abscopal effect - Innovative cancer treatment strategy -

研究代表者

白石 憲史郎 (Shiraishi, Kenshiro)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：40447404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：生体に備わる免疫応答を意図的に増幅し全身的アブスコパル効果を惹起することは腫瘍学上大変魅力的であり、革新的な次世代の治療法となる。近年最大の注目を集め続ける腫瘍免疫に着目し、免疫チェックポイント阻害薬を用いて放射線照射を局所から全身治療へと発展させる治療戦略開発を見据えた科学的根拠を確立することが本研究の目的であった。バイオマーカー/特異的ネオアンチゲン/至適照射法が不明なため、SBRT併用前向き臨床研究を検討した。国内外の探索状況を徹底的に調査し、PD-(L)1抗体を投与する診療科横断的協力体制を構築したが、新型コロナウイルス感染症等の影響を受け侵襲を伴う手技が滞り、遂行状況へ影響した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、癌治療の開発・研究における放射線腫瘍学と腫瘍免疫学2つの重点項目を融合させた斬新で独創的な研究である。経験的現象論に過ぎなかった"abscopal effect"を分子レベルで解明・誘導することは今後の癌治療体系を根本的に変貌させる可能性を有しており、精力的に取り組むべき課題だからである。進行再発癌患者に適切な線量の放射線を照射することで局所から全身治療へと発展させ、重篤な合併症もなく癌の進行を抑制する腫瘍治療学の新たなアプローチとなり得る。とりわけ臨床応用を意識した研究成果は、トランスレーショナル・リサーチ推進の原動力となり社会・国民的要求に応えるものである。

研究成果の概要(英文)：Intentional enhancement of immune response of the host to induce a systemic abscopal effect is very attractive in oncology and represents an innovative next-generation therapeutic approach. The aim of this study was to establish the scientific basis for the development of a therapeutic strategy to expand the response of irradiation from local to systemic therapy using immune checkpoint inhibitors, focusing on tumor immunity, which has been attracting the greatest attention in recent years. Since the biomarker/specific neoantigen/optimal irradiation method was unknown, a prospective clinical study with SBRT was considered. We thoroughly investigated the status of domestic and international research and established a cross-sectional cooperative system to administer PD-(L)1 antibody, though invasive procedures were delayed due to the impact of COVID-19 and other factors, which affected the execution of the study.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：アブスコパル 腫瘍免疫 放射線治療

## 1. 研究開始当初の背景

生活様式の欧米化や人口構成の高齢化が背景となり、本邦の疾病構造は急速に欧米化した。国内の死亡原因第1位は1981年以来一貫してがんであり、国立がん研究センターがん対策情報センター発表の最新の統計によると2014年には37万人程ががん死している。2012年に新たにがんと診断された数は86万人を超えており、人口の高齢化に伴い増加の一途である。

対する局所治療の代表である放射線腫瘍学では、主に医学物理の技術革新に依存して強度変調放射線治療(IMRT)、定位放射線治療(SBRT)、回転型強度変調放射線治療(VMAT)あるいはこれらと併用される画像誘導放射線治療(IGRT)といった超高精度放射線治療技術が発展し日常利用されるに至っている。主に工学的発展に依存して局所制御能が向上する一方で、一旦病勢が進行し進行・再発がんとなった場合の予後は依然厳しく、その克服が課題となる。

現代の腫瘍治療学の急速な発展を支える理念として、手術や放射線治療の高精度化に依存する局所制御能の向上と同時に、進行再発例に対しても有効かつ低侵襲の治療法を研究・開発することは重要なテーマである。医学物理の技術革新のみに頼らず、生体に備わる免疫応答を増幅し全身的な治療効果すなわちアブスコパル効果を惹起させることは腫瘍学上大変斬新で魅力的であり、革新的な次世代の治療法に貢献し得る。アブスコパル効果自体は意図的な誘導は難しく偶発的報告が多いが、2012年にMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerからメラノーマ患者への疼痛緩和照射と抗CTLA-4抗体ipilimumabの併用による非照射部位の腫瘍縮小効果が、がん抗原NY-ESO-1やIFN- $\gamma$ 等を用いた詳細な免疫反応モニタリングと合わせて報告され脚光を浴びた(Postow MA, et al. *New Engl J Med*, 366(10):925-31 2012)。

申請者のこれまでの基礎的検討に基づいて、免疫チェックポイント阻害剤と放射線治療の適切な併用によりアブスコパル効果を誘導、そのメカニズムを細胞分子レベルで詳細に解析して次世代の腫瘍治療戦略が構築できないか、が本研究の核心をなす学術的「問い」である。

## 2. 研究の目的

臨床腫瘍学に従事する我々に課された使命は、局所制御能向上への努力のみならず、患者数が急増している進行再発例に対しても有効なかつ侵襲の少ない治療法を研究、開発することである。腫瘍免疫に着目しつつ放射線照射を局所治療から全身的な治療効果すなわちアブスコパル効果誘導へと発展させる新規治療戦略の開発を見据えた科学的根拠を分子細胞レベルで確立し、臨床応用することが本研究の目的である。

既に申請者は、革新的治療法の開発を目指し担癌マウスモデルを用いた基礎的検討を行ってきた。エフェクタ細胞としてMacrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ , CCL3)を利用した免疫賦活と放射線の併用は抗腫瘍作用を著しく増強し、照射野外の腫瘍に対しても治療効果が及ぶ、すなわち「アブスコパル効果」が誘導されることを確かめ報告した1,2)。“abscopal”とはラテン語で“away from”を意味する接頭語“ab”とギリシャ語で“target”を意味する“skopos”の造語で、実際に放射能が吸収される照射野外での反応と定義され、日本放射線腫瘍学会(JASTRO)では“遠達効果”と表記している3)。MIP-1 $\alpha$ が惹起するアブスコパル効果には腫瘍及び宿主特異性が認められないことから、本効果の本態は生体の自然免疫賦活であると考え、Toll様受容体4(TLR4)欠失マウスやヌードマウスでのアブスコパル効果解除実験や主要エフェクタ候補選定実験を通して、照射に端を発する強力な炎症で“がんワクチン”としてのAlarminタンパクを導出、再現性の高いアブスコパル効果の誘導に成功している4)。

本研究は、癌治療の開発・研究における放射線腫瘍学と腫瘍免疫学2つの重点項目を融合させた斬新で独創的な研究である。個別に同じ目的を追求してきた研究者同士が基礎・臨床の両面で有機的に結束し、経験的現象論に過ぎなかった“abscopal effect”を分子レベルで解明・誘導することは今後の癌治療体系を根源的に変貌させる可能性を有しており、精力的に取り組むべき課題だからである。進行再発癌患者に適切な線量の放射線を照射することで局所から全身治療へと発展させ、重篤な合併症もなく癌の進行を抑制する腫瘍治療学の新たなアプローチとなり得る。とりわけ臨床応用を意識した研究成果は、トランスレーショナル・リサーチ推進の原動力となり社会・国民的要求に応えるものである。

1) MIP-1 $\alpha$ 変異体による電離放射線の抗腫瘍作用の増強効果と abscopal effect の誘導. 第44回日本癌治療学会総会, 2006 iPOS 賞受賞

2) Enhancement of antitumor radiation efficacy and consistent induction of the abscopal effect in mice by ECI301, an active variant of MIP-1 $\alpha$ . *Clinical Cancer Research*: 14(4): 1159-1166, 2008

3) 2014年版用語集, JASTRO 公式ホームページ: <http://www.jastro.jp/glossary/>

4) Macrophage inflammatory protein derivative ECI301 enhances the alarmin-associated abscopal benefits of tumor radiotherapy. *Cancer Research*: 74(18): 1-9, 2014

### 3. 研究の方法

免疫チェックポイント阻害剤使用における課題として、次の問題点がある。

- I. 有効な治療患者選別のためのバイオマーカーが未だ十分に確立していない
- II. 放射線治療併用における安全性有効性の検証が不十分
- III. アブスコパル効果誘導に対するバイオマーカーが不明
- IV. 腫瘍特異的遺伝子変異由来の新生抗原（ネオアンチゲン）が未解明

これらの問題点を解決するため、下記のプロトコールにしたがって前向き臨床研究を組む。

I. 放射線治療未施行例の原発巣または少数転移病巣：標的腫瘍に対し 50 Gy/5 分割で SBRT

II. 放射線治療既施行例の照射野内再発病巣：サイズに応じて 30-40 Gy/5-8 分割で SBRT

治療対象は、PS 良好 (ECOG0-2)、保険適用範囲内で免疫チェックポイント阻害薬投与可能な進行再発非小細胞肺癌、胃癌、腎癌およびプラチナ抵抗性扁平上皮頭頸部癌症例とする。原発巣の他に、遠隔転移を含む活動性病巣を画像的に確認できることが登録の条件となる。

これまでの申請者の担癌マウスモデルや同一テーマで競合的に取組んできた NYU, NIH グループの直近の報告 (Vanpouille-Box C, et al. Nat Commun 2017) から導かれた自然免疫賦活メカニズムがアブスコパル効果の本質であるという知見に根ざし、CD8+T 細胞 priming に必須な腫瘍内 cGAS/STING 系が Treg1 系より優位になるような最適線量分割法として SBRT が望まれる。SBRT では骨髄・脾臓等の免疫担当臓器被曝も最大限避けられる利点もある。

原則として病勢進行または投与困難となるまで免疫治療を継続し、標的病変および非標的病変の治療効果判定には RECISTv.1.1 を用いる。プライマリーエンドポイントは放射線治療の標的腫瘍ではない非標的病変に対する治療効果 = アブスコパル効果の有無とする。

セカンダリーエンドポイントは、IVR 技術を用いた治療前後の生検で採取した標的・非標的病変腫瘍組織における特異的遺伝子変異の全エクソシーケンスによる同定と、MHC クラス I/II 結合予測法を用いたネオアンチゲン候補同定である。さらに腫瘍組織の免疫化学染色に加えて全 RNA シーケンスにより腫瘍の免疫関連遺伝子発現（免疫シグネチャー）を検討し、患者個々の腫瘍内免疫応答特性を評価する。評価項目は次の通りとする：腫瘍内 T 細胞免疫応答関連遺伝子 / ネオアンチゲン候補抗原性 / 樹状細胞等の免疫応答誘導因子活性化 / T 細胞浸潤関連接着因子・ケモカイン発現 / HLA 等抗原提示関連分子 / Treg や MDSC 等免疫抑制性細胞 / IDO やアルギナーゼ、iNOS 等免疫抑制環境形成因子さらに PD-1/PD-L1 発現。

### 4. 研究成果

初年度は国内外で進む phase I/II の主に oligometastasis 症例に対する各種臨床試験等のバイオマーカー探索の詳細を徹底的に調査した。バイオマーカーと免疫応答関連遺伝子マルチオミックス解析による知見を集積するため、本邦で主導的立場にあり優れた業績を有する当該施設の IVR チームとの連携による治療前後の腫瘍・正常組織の採取が期待できることから上記の緻密な前向き臨床研究プロトコールを科横断的に討議検討しまとめ上げた。

一方で、実臨床で運用可能な免疫チェックポイント阻害薬（PD-1 抗体・PD-L1 抗体・CTLA-4 阻害薬）がこの間相次いで報告されたエビデンスにしたがって認可承認が進み、かつてない早さでがん診療の考え方が変化し、研究内容の詳細を複数回に渡って微調整する必要が生じた。このため二年目は同薬剤が投与される内科・泌尿器科・頭頸部腫瘍科だけでなく消化器外科・乳腺外科との円滑な協力体制構築に慎重な吟味を余儀なくされ、実現可能性を見据えた学内協議を続けてプロトコールが完成した。

新臨床研究法に則った厳密な倫理審査に耐える体制構築のため当初の予定よりも進捗が遅延していた中、三年目から新型コロナウイルス pandemic 関連の院内業務遅延（特に本研究で根幹となる侵襲的組織生検手技がすべて延期対象とされたこと）と購入予定であったパナソニック社の PC 生産中断の影響を受けたため進捗が遅った。

一方で、人類がかつて経験しなかったような困難な社会状況下でも持続可能な TR 研究のあり方について考慮を重ね、本研究と表裏一体の関係となる機械学習・ラジオミクス・モンテカルロ演算・数理統計研究を学内医学物理チームと推進した (Oyama A, et al. Sci Rep, 8764:2019, Tsuji T, et al. BMC Ophthalmol, 114:2020, Tsuji T, et al. BMC Med Imaging, 1-18:2023)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Oyama A, Hiraoka Y, Obayashi I, Saikawa Y, Furui S, Shiraishi K, Kumagai S, Hayashi T, Kotoku J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-contrast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45283-z	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 Taguchi S, Shiraishi K, Fujimura T, Naito A, Kawai T, Nakagawa K, Abe O, Kume H, Fukuhara H	4. 巻 140
2. 論文標題 Robot-assisted radical prostatectomy versus volumetric modulated arc therapy: comparison of front-line therapies for localized prostate cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 62-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2019.05.015.	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 Kumagai S, Arai N, Takata T, Kon D, Saitoh T, Oba H, Furui S, Kotoku J, Shiraishi K	4. 巻 12
2. 論文標題 First experience of 192Ir source stuck event during high-dose-rate brachytherapy in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Contemp Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 53-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/jcb.2020.92401.	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 Takata T, Kondo H, Yamamoto M, Shiraishi K, Kobayashi T, Okamoto T, Oba H, Furui S, Kotoku J.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Immersive radiation experience for interventional radiology with virtual reality radiation dose visualization and fast Monte Carlo dose estimation for the visualization.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Interventional Radiology	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) 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 Tsuji T, Hirose Y, Fujimori K, Hirose T, Oyama A, Saikawa Y, Mimura T, Shiraishi K, Kobayashi T, Mizota A, Kotoku J.	4. 巻 20
2. 論文標題 Classification of optical coherence tomography images using a capsule network.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-020-01382-4.	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 Ogita M, Shiraishi K, Karasawa K, Tokumasu K, Nakajima N, Chang T, Kawamori J, Yamashita H, Nakagawa K	4. 巻 in press
2. 論文標題 Clinical outcome of adjuvant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the breast; a multicenter retrospective cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Breast	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) 10.1016/j.breast.2020.05.003.	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 Ohue Y, Kurose K, Karasaki T, Isebe M, Yamaoka T, Futami J, Irei I, Masuda T, Fukuda M, Kinoshita A, Matsushita H, Shimizu K, Nakata M, Hattori N, Yamaguchi H, Fukuda M, Nozawa R, Kakimi K, Oka M.	4. 巻 14
2. 論文標題 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 2019年
3. 雑誌名 J Thorac Oncol	6. 最初と最後の頁 2071-2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.08.008.	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 Sugimoto K, Kakimi K, Takeuchi H, Fujieda N, Saito K, Sato E, Sakamaki K, Moriyasu F, Itoi T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Irreversible Electroporation Versus Radiofrequency Ablation: Comparison of Systemic Immune Responses in Patients With Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Vasc Interv Radiol	6. 最初と最後の頁 845-853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvir.2019.03.002.	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 Aoki H, Ueha S, Shichino S, Ogiwara H, Hashimoto SI, Kakimi K, Ito S, Matsushima K.	4. 巻 9
2. 論文標題 TCR Repertoire Analysis Reveals Mobilization of Novel CD8 + T Cell Clones Into the Cancer-Immunity Cycle Following Anti-CD4 Antibody Administration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 3185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.03185.	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 Fujita M, Yamaguchi R, Hasegawa T, Shimada S, Arihiro K, Hayashi S, Maejima K, Nakano K, Fujimoto Ak, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Tanaka H, Miyano S, Yamaue H, Chayama K, Kakimi K, Tanaka S, Imoto S, Nakagawa H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Classification of primary liver cancer with immunosuppression mechanisms and correlation with genomic alterations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102659 ~ 102659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102659	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 Tsuchiya T, Shiraishi K, Nakagawa K, Kim JR, Kanegasaki S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of the active portion of the CCL3 derivative reported to induce antitumor abscopal effect.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ctro.2018.02.004	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 Nakabayashi S, Chikamatsu T, Okamoto T, Kaminaga T, Arai N, Kumagai S, Shiraishi K, Okamoto T, Kobayashi T, Kotoku J	4. 巻 7
2. 論文標題 Denoising Projection Data with a Robust Adaptive Bilateral Filter in Low-Count SPECT.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 363-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/ijmpcero.2018.73030	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 Aibe N, Karasawa K, Aoki M, Akahane K, Ogawa Y, Ogo E, Kanamori S, Kawamori J, Saito A, Shiraishi K, Sekine H, Tachiiri S, Yoshimura M, Yamauchi C.	4. 巻 60
2. 論文標題 Results of a nationwide survey on Japanese clinical practice in breast-conserving radiotherapy for breast cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 142-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry095	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 Taguchi S, Shiraishi K, Fujimura T, Naito A, Kawai T, Nakagawa K, Abe O, Kume H, Fukuhara H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Robot-assisted radical prostatectomy versus volumetric modulated arc therapy: comparison of front-line therapies for localized prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	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) 10.1016/j.radonc.2019.05.015.	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 Nozaki M, Kagami Y, Shibata T, Nakamura K, Ito Y, Nishimura Y, Kawaguchi Y, Saito Y, Nagata Y, Matsumoto Y, Akimoto T, Hiraoka M; Radiation Therapy Study Group, Japan Clinical Oncology Group.	4. 巻 49
2. 論文標題 A primary analysis of a multicenter, prospective, single-arm, confirmatory trial of hypofractionated whole breast irradiation after breast-conserving surgery in Japan: JCOG0906.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 57-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy160.	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 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 10
2. 論文標題 High CCR4 expression in the tumor microenvironment is a poor prognostic indicator in lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Thorac Dis	6. 最初と最後の頁 4741-4750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2018.07.45	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 Y, Hasegawa K, Matsushita H, Fujieda N, Sato S, Miyagi E, Kakimi K, Fujiwara K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Expression of multiple immune checkpoint molecules on T cells in malignant ascites from epithelial ovarian carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Onco Lett	6. 最初と最後の頁 6457-6468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8101.	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 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 in press
2. 論文標題 Reduced Neoantigen Expression Revealed by Longitudinal Multiomics as a Possible Immune Evasion Mechanism in Glioma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res	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) 10.1158/2326-6066.CIR-18-0599.	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 Aoki H, Ueha S, Shichino S, Ogiwara H, Hashimoto SI, Kakimi K, Ito S, Matsushima K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 TCR Repertoire Analysis Reveals Mobilization of Novel CD8+ T Cell Clones Into the Cancer-Immunity Cycle Following Anti-CD4 Antibody Administration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Immunol	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) 10.3389/fimmu.2018.03185.	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三村 達哉, 辻 拓将, 溝田 淳, 廣瀬 裕大, 藤森 康平, 弘瀬 拓矢, 白石 憲史郎, 小林 毅範, 古徳 純一
2. 発表標題 Capsule Networkを用いたOCTのAI画像診断.
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 上村亮平、川合智之、今大輔、熊谷仁、新井範一、白石憲史郎
2. 発表標題 新しい体表面検出器システムを用いた Surface-IGRT における空間位置精度のファントム study.
3. 学会等名 第75回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oyama A, Hiraoka Y, Obayashi I, Oba H, Sumida K, Furui S, Shiraishi K, Saikawa Y, Kumagai S, Kotoku J.
2. 発表標題 Differentiation of brain tumors by characterization of non-contrast-enhanced MR images using persistent homology.
3. 学会等名 第117回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saikawa Y, Shiraishi K, Kondo H, Oba H, Furui S, Oyama A, Kumagai S, Kobayashi T, Kotoku J.
2. 発表標題 Differentiation of high-grade glioma and brain metastases by using texture analysis on no-enhanced MR images.
3. 学会等名 第117回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsujii T, Mimura T, Mizota A, Hirose Y, Fujimori K, Hirose T, Shiraishi K, Kobayashi T, Kotoku J.
2. 発表標題 Classification of Optical Coherence Tomography images by Capsule Network.
3. 学会等名 第117回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogita M, Shiraishi K, Chang T, Kawamori J, Takahashi W, Kiritoshi T, Yamashita H, Nakagawa K.
2. 発表標題 Adjuvant radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the breast.
3. 学会等名 ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) 38
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Moriwaki H, Ikeda T, Kiyomiya T, Tajima H, Shiraishi K, Sakumi A.
2. 発表標題 Metal Artifact correction improves dose calculation of intensity modulated radiation therapy.
3. 学会等名 ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) 38
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takata T, Kondo H, Yamamoto M, Furui S, Kobayashi T, Shiraishi K, Oba H, Kotoku J.
2. 発表標題 Mixed reality for interventional radiology: an intuitive real-time radiation visualization system.
3. 学会等名 CIRSE 2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤田 広志、有村 秀孝、諸岡 健一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 250
3. 書名 放射線治療AIと外科治療AI	

〔産業財産権〕

〔その他〕

帝京大学医学部放射線科学講座  
<http://teikyo-rad.com/>  
帝京大学大学院医療技術学研究科診療放射線学専攻医学物理グループ  
<http://square.umin.ac.jp/teikyo-mp/index.html>  
東京大学医学部附属病院免疫細胞治療学講座講座  
<http://immunotherapy.umin.jp/>

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	垣見 和宏  (Kakimi Kazuhiro)  (80273358)	東京大学・医学部附属病院・特任教授    (12601)	

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