

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02945

研究課題名(和文) 婦人科腫瘍における免疫制御機構のダイナミズムの解明と新規治療開発の基礎的検討

研究課題名(英文) Investigation of immune-suppressive dynamism and exploratory research for new treatment strategy for gynecologic cancer

研究代表者

濱西 潤三 (Hamanishi, Junzo)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：80378736

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)：本研究では、マウス卵巣癌、体癌モデルを用いて、抗がん剤や免疫チェックポイント阻害薬による治療効果と腫瘍と宿主に対する免疫細胞の分布や各種免疫関連因子の変動が治療効果に一定の相関を示すとともに、従来の免疫応答では示されなかった細胞分画も同定し、ヒト腫瘍組織でも同様の変化を確認し、変動する免疫細胞分画を最も誘導するサイトカインや最も抑制する因子を同定し、これらを添加あるいは阻害薬を用いて、マウス担癌モデルを用いて従来の治療法に併用すると、抗腫瘍効果を増強できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

婦人科腫瘍は、初回治療には反応しやすいが、再発症例や1次治療が無効となると有効な2次治療がないため予後不良であったが、従来の治療に上乗せ効果を示す可能性が示唆された。そのため、本研究の成果によって、婦人科腫瘍患者の予後改善に大きく寄与するとともに、がん腫横断的に幅広く有効性を示す可能性が高いため、様々ながん種における研究・治療全般への波及効果が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used mouse ovarian and uterine cancer models to demonstrate that antitumor effects of conventional cancer drugs and immune checkpoint inhibition via dynamic change of not only tumor cells but also several immune cells and immune-related factors. In addition, we also identified several factors that induce or inhibit certain types of immune cells fractionation, which were not found in our previous studies, and confirmed that these factors enhance the anti-tumor effect when used in combination with conventional chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in a mouse tumor-bearing models.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：婦人科腫瘍 免疫ダイナミズム 免疫チェックポイント 卵巣癌 腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

免疫チェックポイント PD-1 経路阻害薬は、様々ながん種を対象にした新しいがん治療として国内外で注目され、臨床応用が進んでいるが、固形腫瘍に対する治療奏効率は 10～30%と高くはなく、有効例を予測するバイオマーカーの探索、最適な併用療法の検討などが急務である。当科ではこれまでに PD-1 経路が患者予後に関わる重要な因子であり、新たな治療標的になることを示しさらに、抗 PD-1 抗体投与による腫瘍局所のダイナミックな免疫状態の変化が、治療抵抗性（獲得耐性）や化学療法感受性に関与しているとの仮説に基づき本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究では、主に PD-1 経路阻害薬の治療抵抗性（獲得耐性）に関する因子の解明と新規免疫抑制因子の阻害による治療抵抗性や化学療法感受性についての検討とこれらを解明し、マウスモデルを用いて新規治療法開発の基礎検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウス卵巣癌モデルを用いた PD-1 経路阻害薬の耐性メカニズムの解明のために、

マウス卵巣癌細胞株を用いた正常免疫マウスおよび免疫不全マウスへの接種による免疫応答の相違性を確認し、さらに治療前後で変動する免疫細胞分布やサイトカイン、免疫関連遺伝子を網羅的に探索した。

(2) ヒト婦人科腫瘍臨床検体での確認と候補因子の探索し(1)との相同性を確認した

(3) 上述で得られた候補因子について、マウス卵巣癌モデルで臨床検体での初発現を確認できたものについて、同遺伝子発現抑制細胞株を樹立し、マウス卵巣癌の PD-1 経路阻害薬耐性モデルを作成し、該当する化学療法を追加投与することで抗腫瘍効果が増強するかを確認する。この時点で強い抗腫瘍効果を得られた場合、同遺伝子(因子)の阻害薬が入手できれば上述のモデルに当てはめて、再度感受性増強につながるかを検証した。

4. 研究成果

本研究では、

(1) 婦人科がん治療における免疫状態変化の解明

同種同系マウス卵巣癌(HM-1/B6C3F1 および ID8/BL6) 体癌モデル(mECC/HPmECC/B6)を作成し、それらにタキサン系およびプラチナ系の抗がん剤および PD-1 経路阻害薬(抗マウス PD-1 抗体もしくは抗マウス PD-L1 抗体)、B7-Hx 抗体を含む複数の免疫チェックポイント阻害薬による治療効果と腫瘍と宿主に対する免疫細胞(T細胞分画、モノサイト分画)の分布(フローサイトメトリーと免疫染色)や各種免疫関連因子の発現変化(RNA 発現アレイ、RNAseq)を確認した。その結果、抗がん剤治療によって治療効果と相関する一定の細胞分画や遺伝子変化を見つけることができた。

一方で治療抵抗性となったモデルマウスにおいてもさらに免疫細胞(T細胞分画、モノサイト分画)だけでなく、さらにB細胞系列(B細胞や形質細胞)や血管関連細胞(血管内皮細胞や周皮

細胞)や間質細胞に関する変化も抽出することができた。また同時に、これらの免疫細胞分画及遺伝子発現変化は腫瘍内では起こっているものの、脾臓や末梢血などのいわゆる全身免疫では一致した変化は認めず、腫瘍局所あるいはその周囲での免疫状態について詳細な検討が必要であることが分かった。

さらに治療を継続したモデルマウスのなかで、再度腫瘍増殖を認めたものを治療耐性モデルマウスとして、これらの腫瘍内および全身の免疫状態の変化を同様に解析した結果、複数のモデルマウスにおいて有効例で低下する免疫抑制因子が再度上昇しているものを同定し、さらにそれらを誘導する転写因子についても併せて同定することができた。そしてこれらのマウスモデルには免疫チェックポイント阻害薬を同時あるいは連続的に投与しても無効であることが分かった。

(2) ヒト婦人科がん検体を用いた治療抵抗性にかかわる因子の探索

次に、卵巣がんおよび子宮体がん患者の手術臨床検体を用いた解析を行った。まず、抗がん薬投与前の手術検体を用いた検討では、免疫状態の遺伝子発現や免疫染色によるタンパク発現によって新たに有効例と相関する免疫細胞分画として、どちらもB細胞や形質細胞など液性免疫にかかわる細胞集団が治療効果や予後に影響を及ぼすことが分かった。特にB細胞だけでなくT細胞誘導に関わるサイトカインCXCL発現は、他の免疫細胞分画のCD4にもCD8陽性T細胞にも相関していることが分かった。

一方で、抗がん薬治療前後での腫瘍局所における免疫状態の遺伝子発現の変化を術前化学療法を行った卵巣癌の腫瘍及び血液検体を用いて、経時的に解析した結果、免疫細胞分画や免疫関連遺伝子の多様な変動を認めた。そのなかでも特に有効性を示した症例群では、有意に活性型の免疫応答因子が上昇するとともに、数は少ないもののTGF関連の免疫抑制性因子のなかで低下しているものもあり、さらに免疫細胞分画でも治療後に有意に上昇した分画を観察できた。

またさらに症例数は少ないものの、PD-1経路阻害薬(PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体)を投与された婦人科がん患者の検体を用いた検討では、有効例(特に著効例[完全奏効例])で上昇する遺伝子の集団(遺伝子シグネチャー)を複数個認め、さらに無効例で上昇した遺伝子シグネチャーも認めた。そしてそれらを組み合わせると非常に高いオッズ比をもって治療効果を予測できる組み合わせを見つけた

さらに追加の検討として、B細胞性免疫に関する免疫細胞分画や同遺伝子発現変化が、同じく有効例で確認できたことから、卵巣癌では他の癌腫と同じくT細胞性変化の重要性もあるが、さらにB細胞性(液性)免疫も治療効果と関わる可能性を見出すことができた。実際、次世代シーケンサーによる卵巣癌患者の末梢血の免疫細胞の多様性解析(レパトア解析)によって、有効例では一定のクローンが濃縮することがわかった。しかしながら同時にそれらは症例間でその特異的配列を共有するものはなかった。

(3) 新たな治療不応性及び抵抗性モデルマウスに対する新規治療開発

以上(1)および(2)においてマウスモデルおよびヒト検体を用いた解析の結果から、上記で得られた有効例で上昇したサイトカインを複数個選別し、さらにそれらのうち、上記(1)のマ

ウスモデルの腫瘍内 T 細胞および B 細胞に対してこれらを活性あるいは(および)誘導することが可能であった複数のサイトカインを抽出した。

そして次に、(1)において抗がん剤治療や免疫チェックポイント経路阻害薬によって全く治療効果がなかったモデル(不応性群)および、いったん腫瘍が縮小したがその後無効となった(耐性群)に対して、順次、上記のサイトカインを抗がん剤および、抗体治療前に併用投与した。その結果、非併用群に対して有意に腫瘍増殖抑制を示すことができるサイトカインを同定した。そしてそれらの腫瘍内免疫細胞分画を解析すると、有意に CD4T 細胞、CD8T 細胞および CD20B 細胞が増加していることを示すことができた。

以上の結果から、腫瘍増生(あるいは抑制からの拮抗)には従来 T 細胞のみが論じられることが多かったが、治療不応性や抵抗性に対して、B 細胞性免疫が重要な働きをしており、さらにそれらを再誘導、再活性化させることによって、相乗性の抗腫瘍効果が得られることが分かった。

現在、化学療法抵抗性に対する新たな治療が求められ、PD-1 経路阻害薬(抗 PD-1・抗 PD-L1 抗体)による単剤療法の限界が示される中で、本研究による治療と連動した免疫動態の解明によって、B 細胞性免疫を基軸とした新たながん治療戦略の有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Watanabe M, Nakamoto Y, Ishimori T, Saga T, Kido A, Hamanishi J, Hamanaka Y, Togashi K.	4. 巻 34
2. 論文標題 Prognostic utility of FDG PET/CT in advanced ovarian, fallopian and primary peritoneal high-grade serous cancer patients before and after neoadjuvant chemotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med.	6. 最初と最後の頁 128-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-019-01424-y	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 Yamanoi Koji, Baba Tsukasa, Abiko Kaoru, Hamanishi Junzo, Yamaguchi Ken, Murakami Ryusuke, Taki Mana, Hosoe Yuko, Murphy Susan K., Konishi Ikuo, Mandai Masaki, Matsumura Noriomi	4. 巻 9
2. 論文標題 Acquisition of a side population fraction augments malignant phenotype in ovarian cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50794-w	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 Horikawa Naoki, Abiko Kaoru, Matsumura Noriomi, Baba Tsukasa, Hamanishi Junzo, Yamaguchi Ken, Murakami Ryusuke, Taki Mana, Ukita Masayo, Hosoe Yuko, Koshiyama Masafumi, Konishi Ikuo, Mandai Masaki	4. 巻 122
2. 論文標題 Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 778 ~ 788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-019-0725-x	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 Megumi, Chamoto Kenji, Higuchi Keiko, Yamashita Saya, Noda Kenta, Iino Takuya, Miura Masahiro, Yamasaki Toshinari, Ogawa Osamu, Sonobe Makoto, Date Hiroshi, Hamanishi Junzo, Mandai Masaki, Tanaka Yoshimasa, Chikuma Shunsuke, Hatae Ryusuke, Muto Manabu, Minamiguchi Sachiko, Minato Nagahiro, Honjo Tasuku	4. 巻 9
2. 論文標題 Analytical performance of a new automated chemiluminescent magnetic immunoassays for soluble PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in human plasma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46548-3	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 Zeng Xiang, Baba Tsukasa, Hamanishi Junzo, Matsumura Noriomi, Kharma Budiman, Mise Yuka, Abiko Kaoru, Yamaguchi Ken, Horikawa Naoki, Hunstman David G., Mulati Kumuluzi, Kitamura Sachiko, Taki Mana, Murakami Ryusuke, Hosoe Yuko, Mandai Masaki	4. 巻 145
2. 論文標題 Phosphorylation of STAT1 serine 727 enhances platinum resistance in uterine serous carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1635 ~ 1647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32501	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 濱西 潤三, 万代 昌紀	4. 巻 34
2. 論文標題 がん免疫の最前線 免疫チェックポイント阻害薬	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 15-19
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 -

1. 著者名 濱西 潤三, 万代 昌紀	4. 巻 37
2. 論文標題 【がん免疫療法の個別化を支える 新・腫瘍免疫学】第11部 がん免疫療法の臨床開発における課題と対応 (第3章)免疫療法のリバーストランスレーショナル研究 婦人科がん(子宮体がん・子宮頸がん・卵巣がん)(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2608-2614
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 濱西 潤三, 万代 昌紀	4. 巻 68
2. 論文標題 【ご存じですか? 産婦人科領域で話題の薬物療法】婦人科がんに対する免疫チェックポイント阻害薬(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 379-389
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 濱西 潤三	4. 巻 34
2. 論文標題 本庶佑教授(BIO Clinica編集顧問)ノーベル生理学・医学賞受賞によせて 本庶佑教授のノーベル医学・生理学賞に際して	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 6-7
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 濱西 潤三, 万代 昌紀	4. 巻 37
2. 論文標題 【婦人科腫瘍の新たな治療戦略】 卵巣がんの新たな治療戦略 免疫チェックポイント阻害薬	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 25-31
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 濱西 潤三	4. 巻 24
2. 論文標題 PD-1経路を標的にしたがん治療の躍進 (本庶佑博士の2018年ノーベル生理学・医学賞受賞)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 学術の動向	6. 最初と最後の頁 20-24
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 濱西 潤三, 万代 昌紀	4. 巻 5
2. 論文標題 「卵巣癌・卵管癌・腹膜癌：分子生物学的背景と分子標的薬」	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ 別冊	6. 最初と最後の頁 89-96
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 Mulati Kumuluzi, Hamanishi Junzo, Matsumura Noriomi, Chamoto Kenji, Mise Nathan, Abiko Kaoru, Baba Tsukasa, Yamaguchi Ken, Horikawa Naoki, Murakami Ryusuke, Taki Mana, Budiman Kharna, Zeng Xiang, Hosoe Yuko, Azuma Miyuki, Konishi Ikuo, Mandai Masaki	4. 巻 120
2. 論文標題 VISTA expressed in tumour cells regulates T cell function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 115 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0313-5	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 Oda Katsutoshi, Hamanishi Junzo, Matsuo Koji, Hasegawa Kosei	4. 巻 151
2. 論文標題 Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: Unique opportunities for management	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 381 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2018.09.001	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 該当する

1. 著者名 Inayama Yoshihide, Hamanishi Junzo, Matsumura Noriomi, Murakami Ryusuke, Abiko Kaoru, Yamaguchi Ken, Baba Tsukasa, Horie Katsuyuki, Konishi Ikuo, Mandai Masaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Antitumor Effect of Nivolumab on Subsequent Chemotherapy for Platinum Resistant Ovarian Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Oncologist	6. 最初と最後の頁 1382 ~ 1384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1634/theoncologist.2018-0167	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 Nakamura Ayano, Yamaguchi Ken, Minamiguchi Sachiko, Murakami Ryusuke, Abiko Kaoru, Hamanishi Junzo, Kondoh Eiji, Baba Tsukasa, Mandai Masaki, Matsumura Noriomi	4. 巻 52
2. 論文標題 Mucinous adenocarcinoma, gastric type of the uterine cervix: clinical features and HER2 amplification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 52 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-018-0202-2	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 Taki Mana, Abiko Kaoru, Baba Tsukasa, Hamanishi Junzo, Yamaguchi Ken, Murakami Ryusuke, Yamanoi Koji, Horikawa Naoki, Hosoe Yuko, Nakamura Eijiro, Sugiyama Aiko, Mandai Masaki, Konishi Ikuo, Matsumura Noriomi	4. 巻 9
2. 論文標題 Snail promotes ovarian cancer progression by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCR2 ligand upregulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03966-7	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 Lin Heng, Wei Shuang, Hurt Elaine M., Green Michael D., Zhao Lili, Vatan Linda, Szeliga Wojciech, Herbst Ronald, Harms Paul W., Fecher Leslie A., Vats Pankaj, Chinnaiyan Arul M., Lao Christopher D., Lawrence Theodore S., Wicha Max, Hamanishi Junzo, Mandai Masaki, Kryczek Ilona, Zou Weiping	4. 巻 128
2. 論文標題 Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1708 ~ 1708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI120803	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 該当する

1. 著者名 濱西 潤三	4. 巻 70
2. 論文標題 婦人科がんの新たな治療 婦人科がんの新たな治療薬	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 2324-2332
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 濱西 潤三, 万代 昌紀	4. 巻 16
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測のためのバイオマーカー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 がん分子標的治療	6. 最初と最後の頁 297-302
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 濱西 潤三, 万代 昌紀	4. 巻 22
2. 論文標題 婦人科腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 310-315
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 濱西潤三、万代昌紀	4. 巻 266
2. 論文標題 婦人科がんー研究・臨床の新展開 「上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌：分子生物学的背景と分子標的薬」	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 89-96
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 濱西潤三、万代昌紀	4. 巻 67
2. 論文標題 【難治性婦人科悪性腫瘍の臨床最前線】 外陰/陰悪性黒色腫	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 775-780
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 濱西潤三 万代昌紀	4. 巻 72
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害薬とは何か	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 530-541
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 濱西潤三 万代昌紀	4. 巻 76
2. 論文標題 卵巣がん 卵巣癌の治療 免疫チェックポイント(PD-1)阻害薬	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 669-675
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 21件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Junzo Hamanishi.
2. 発表標題 Immune checkpoint inhibition for Gynecologic cancers Perspectives and Issues
3. 学会等名 14th World Congress of the International Society for Immunology of Reproduction. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 臨床研究視点から考える免疫原性の重要性
3. 学会等名 第23回 日本がん免疫学会 シンポジウム (日本バイオセラピー学会合同シンポジウム) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西潤三
2. 発表標題 本邦の婦人科悪性腫瘍に対するアンメットニースと当科の取り組み
3. 学会等名 日本婦人科腫瘍学会 学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junzo Hamanishi
2. 発表標題 Recent Translational Research of Gynecologic Cancer s
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西潤三
2. 発表標題 生殖医学フォーラムの歴史
3. 学会等名 第24回 生殖医学フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西潤三
2. 発表標題 婦人科領域におけるMSI検査と導入事例
3. 学会等名 MSI-Highがんセミナー in 多摩（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 生命のがん教育
3. 学会等名 がん教育推進プロジェクト事業 京都教育委員会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西潤三
2. 発表標題 京大発、新しい婦人科がん治療開発への挑戦
3. 学会等名 京大病院地域連携の集い(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西潤三
2. 発表標題 当科における再発卵巣がんに対するオラパリブ使用経験から学ぶ今後の治療戦略
3. 学会等名 Ovarian Cancer Scientific Exchange Meeting in Kyoto(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤の特徴を理解する MSI-Highがんに対するペムプロリズマブの有効性を含めて
3. 学会等名 Gynecologic Cancer Symposium(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 婦人科がんにおけるリンチ症候群と免疫チェックポイント阻害薬
3. 学会等名 AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業 リンチ症候群とMSI検査 がんゲノム医療中核病院事業 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murat Kumuruz, 濱西 潤三, 松村 謙臣, 茶本 健司, 三瀬 名丹, 安彦 郁, 馬場 長, 山口 建, 村上 隆介, 細江 裕子, 東 みゆき, 小西 郁夫, 万代 昌紀
2. 発表標題 VISTA expressed in tumor cells regulates T cell function VISTA expressed in tumor cells regulates T cell function
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 卵巢癌に対するPD-1 dominant negative受容体発現CAR-T細胞療法の基礎的検討(Chimeric antigen receptor T(CAR-T) cell therapy with intrinsic PD-1 blocking for ovarian cancer)
2. 発表標題 浮田 真沙世, 濱西 潤三, 村上 隆介, 安彦 郁, 馬場 長, 万代 昌紀
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 婦人科がんの診断・治療 婦人科がんにおける新たな診断・治療に向けて がん遺伝子パネル検査からがん免疫療法へ
3. 学会等名 日本婦人科腫瘍学会 学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 生涯研修プログラム 婦人科がんの新たな治療薬
3. 学会等名 第70回 日本産科婦人科学会 学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junzo Hamanishi, Ryusuke Murakami, John B Brown, Tsukasa Baba, Eiji Suzuki, Kaoru Abiko, Masaki Mandai
2. 発表標題 Passenger fusion genes are novel predictive biomarker of anti-PD-1 antibody nivolumab for ovarian cancer.
3. 学会等名 The 50th of American Association for Cancer Research (AACR 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junzo Hamanishi, Kumuruz Murat, Kenji Chamoto, Nathan Mise, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Ryusuke Murakami, Miyuki Azuma, Masaki Mandai
2. 発表標題 VISTA in tumor cells regulates T cell function
3. 学会等名 45th Naito Conference
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junzo Hamanishi
2. 発表標題 Immune checkpoint PD-1 inhibition for ovarian cancer
3. 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018), Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junzo Hamanishi
2. 発表標題 NEW PERSPECTIVES OF PD-1 INHIBITION FOR GYNECOLOGIC CANCER
3. 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2018), Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junzo Hamanishi
2. 発表標題 Efficacy of Immuno-checkpoint Inhibitors in Ovarian Cancer
3. 学会等名 FIGO 2018. XXII World Congress of Gynecology and Obstetrics, Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 婦人科腫瘍に対する 免疫チェックポイント阻害薬と CAR T細胞療法の現状と展望
3. 学会等名 第3回 日本肉腫学会 学術講演会 学術シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 当科における再発卵巣がんに対する PARP阻害薬の使用経験から学ぶ 今後の治療戦略
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 MSI-Highがんを治療する上で 産婦人科の先生に知っておいてほしいこと
3. 学会等名 Oncology インターネット講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junzo Hamanishi, Ryusuke Murakami, John B Brown, Tsukasa Baba, Eiji Suzuki, Kaoru Abiko, Masaki Mandaï
2. 発表標題 Passenger fusion genes are novel predictive biomarker of anti-PD-1 antibody nivolumab for ovarian cancer
3. 学会等名 50th Annual Meeting on Women's Cancer (SGO 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱西 潤三
2. 発表標題 卵巣癌に対する新たな治療への 展望と課題
3. 学会等名 アストラゼネカ社 講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱西潤三
2. 発表標題 PD-1/PD-L1の臨床応用
3. 学会等名 関西実験動物研究会 第141回研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 濱西潤三	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 267
3. 書名 がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学 【がん免疫療法の個別化を支える 新・腫瘍免疫学】 第11部 がん免疫療法の臨床開発における課題と対応 (第3章)免疫療法のリバーストランスレシヨナル研究 婦人科がん(子宮体がん・子宮頸がん・卵巣がん)	

1. 著者名 濱西潤三, 万代昌紀	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 578-585
3. 書名 実践 臨床生殖免疫学 PD-1/PD-L1経路阻害薬	

1. 著者名 濱西潤三, 万代昌紀	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 70-73
3. 書名 婦人科腫瘍遺伝カウンセリングマニュアル 卵巣がんの治療(外科的治療・内科的治療) 免疫チェックポイント阻害薬	

1. 著者名 濱西潤三	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本産科婦人科学会 研修ノート	5. 総ページ数 49-55
3. 書名 免疫治療の現在と未来 がん免疫療法	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>https://www.jci.org/articles/view/96113</p>
--

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	万代 昌紀 (Mandai Masaki) (80283597)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	安彦 郁 (Abiko Kaoru) (20508246)	独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・内分泌代謝高血圧研究部・研究員 (84305)	
研究分担者	村上 隆介 (Murakami Ryusuke) (40782363)	滋賀県立総合病院(研究所)・その他部局等・医長 (84203)	
研究分担者	茶本 健司 (Chamoto Kenji) (50447041)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	
研究分担者	B r o w n J o h n (Brown John) (90583188)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

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