

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：15501
 研究種目：基盤研究(C)（一般）
 研究期間：2018～2020
 課題番号：18K08618
 研究課題名（和文）膵がん幹細胞特異抗原に対するマルチHLA結合性ペプチドの同定と新規免疫療法の開発

研究課題名（英文）Novel immunotherapy for pancreatic cancer by the multi-HLA binding peptides derived from cancer stemness molecules.

研究代表者
 碓 彰一（Hazama, Shoichi）
 山口大学・医学部・教授（寄附講座等）

研究者番号：50253159
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：1. MUC1抗原由来HLA-A*24:02, A*02:01, A*02:06に反応する複数のペプチドを同定した。
 2. 膵がん幹細胞では、Cathepsin B並びにCalreticulinの発現が高く、がん幹細胞の標的分子となり得る。また、Cathepsin B、Calreticulin由来のマルチHLA結合性ペプチドが、各々、1種類、8種類同定された。
 3. 膵がん患者のネオアンチゲンを探索し、化学療法後ではネオアンチゲンとなる変異が変化した。また、大腸がんの原発巣と肝転移巣由来のネオアンチゲンの探索では、ネオアンチゲンの予測は転移巣を用いた解析から選択する必要があることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 癌ワクチン療法を多くの症例に適応するには、多くのHLAタイプに結合するペプチドを同定する必要がある。また、癌抗原の発現は癌の状態によって変化するため、最も治癒困難な癌幹細胞に発現する蛋白由来のペプチドを同定する必要がある。今回我々が同定したペプチドはこれらのハードルをクリアしており、今後の癌治療の開発と発展に有意義と言える。また、ネオアンチゲンは癌の遺伝子変異に由来する抗原であり、癌特異性が高く、注目されている。今回の研究によりネオアンチゲン由来ペプチドを効率良く同定できており、また、最新の治療ターゲットとなる腫瘍を用いた解析が必要なことが分かったため、今後の研究に資するところが大きい。

研究成果の概要（英文）：1. MUC1 derived multi HLA binding peptides, which restricted to HLA-A*24:02, A*02:01, and A*02:06, were identified.
 2. Cathepsin B and Calreticulin are highly expressed in pancreatic cancer stem like cells, and might be therapeutic targets against pancreatic cancer stem cells. One and eight Cathepsin B and Calreticulin derived peptides, which restricted to HLA-A*24:02, A*02:01, A*02:06, were identified, respectively.
 3. The neoantigens derived from pancreatic cancer were moving before and after chemotherapy. Hence, therapeutic neoantigens should be seeking based on the tumor mutations after chemotherapy. Similarly, tumor mutation state might be changed from primary regions to metastatic regions. Hence, therapeutic neoantigens should be seeking based on the tumor mutations of metastatic lesions.

研究分野：消化器外科

キーワード：膵癌 がん幹細胞 ペプチド 免疫療法 MUC1 ネオアンチゲン Cathepsin B Calreticulin

1．研究開始当初の背景

がんペプチドワクチン療法は、膵がんにも一定の効果があるものの、予後の改善には至っていない(Suzuki N, Hazama S, et al. Cancer Science, 2017)。この治療の問題点は、(1)がん幹細胞への対応ワクチンではない、(2)1種類の HLA 拘束性ワクチンのため HLA タイプ毎のワクチンが必要、(3)がん抗原ペプチドが Class I 対応で Class II には対応していない、ことが挙げられる。

これらの問題を解決するため、がん幹細胞特異的抗原の探索を、教室で開発したヒト培養膵がん細胞株からのがん幹細胞の誘導や長期培養が可能なテクニックを用いて行う。また、我々が以前から日本電気 (NEC) との共同研究によりマルチ HLA 結合性エピトープペプチドを極めて効率的に同定して臨床応用している技術を用いてマルチ HLA 結合性ペプチドを同定する。さらに教室では膵がんに発現するムチンコア蛋白 MUC1 分子に着目し、先進医療として MUC1 認識するキラー細胞 (MUC1-CTL) 療法や MUC1 mRNA 導入樹状細胞を用いた細胞療法で予後の改善を報告しており MUC1 は膵癌に対するターゲット分子となり得る。

2．研究の目的

本研究では、すでに十分な実績のある MUC1 抗原と、先進的ながん幹細胞関連抗原を組み合わせたマルチ抗原を用いた斬新な免疫療法の開発である。特にがん幹細胞研究はがん幹細胞の割合が少なく解析が困難であった。我々は独自の技術で多くのがん幹細胞を含んだ細胞集団を誘導することに成功し、本分野の研究が飛躍的に容易になった。さらに抗原の同定に必要な次世代シーケンス技術やプロテオミクスに関しても豊富な経験によりがん幹細胞特異的な新規分子を同定する。さらに斬新な HLA 結合能予測システムによる多種類の HLA 結合性ペプチドの開発は世界でも類を見ず、これらをあわせてセレクトィブながん幹細胞特異抗原由来新規ペプチドを同定する。前臨床試験では HLA-A*2402 トランスジェニック (Tg) マウスを用いた試験を行うが、このような試験を行える施設は限られている。2年目の令和元年度から、癌の遺伝子変異に由来するがん特異抗原であるネオアンチゲンの探索も開始した。

3．研究の方法

(1) MUC1 抗原由来エピトープペプチドの同定 (平成 30 年度)

新規ペプチド予測システムを用いて、MUC1 抗原から多種類の HLA に結合して CTL 誘導が可能なエピトープペプチドを同定する。

(2) がん幹細胞の誘導と幹細胞関連抗原由来ペプチドの同定 (平成 30 ~ 令和元年度)

膵がん細胞株及びヒト膵がん組織より我々の開発した独特な培養法でがん幹細胞の培養を行う。さらにフローサイトメトリーによる表面マーカーを用いたソーティングによりがん幹細胞を分離同定する。以上により、通常培養がん細胞に比べ 100 倍以上のがん幹細胞が採取可能である。われわれが得意としてきたマイクロアレイ (Cancer Res, 2002 年: Oncogene, 2003 年: LANCET, 2003 年) と全エクソン解析や RNA シークエンスの技術並びにプロテオミクスの蓄積した技術・知識を駆使することで、がん幹細胞特異的抗原の同定が可能である。NEC の協力を得て、独自の「能動学習型ペプチド配列予測システム」により、複数の HLA 型に対して結合するペプチドを探索・同定する。

(3) HLA24Tg マウスを用いた安全性・免疫誘導の前臨床試験 (平成 30 ~ 令和 2 年度)

1 ~ 2 年目に同定した MUC1 並びに新規がん幹細胞抗原由来エピトープペプチドを用いて、前臨床安全性試験を行う。前臨床試験は HLA24Tg マウスを用いてヒトに極めて近い条件で安全性と

特異的免疫誘導の確認を行う。

(4) 令和元年度からは、癌の遺伝子変異に由来するネオアンチゲンの探索も開始した。方法は、癌組織と正常組織の全エクソン解析と癌組織の RNA シークエンスデータから、癌抗原となるエピトープペプチドを探索する。また、Non-coding RNA 由来の腫瘍特異抗原にも着目して、RNA-seq データをヒト参照 (hg38) 配列にマッピングし、ノンコーディング領域だけで発現が確認されている RNA-seq リードを抽出する。

4. 研究成果

1年目の平成30年度には予定通り、MUC1 抗原由来マルチ HLA 結合性ペプチドの同定を行った。独自の「能動学習型ペプチド配列予測システム」により、HLA-A*24:02, A*02:01, A*02:06 に結合性の高い新規ペプチド候補を6種類選定し、試験管内でペプチド特異的免疫の誘導を確認した。その結果、複数のペプチドで3種類の HLA に対する特異的免疫誘導が確認された。

また、膵がん細胞株 (YPK-2, YPK-4, Panc-1) から独自の技術 (特許申請済) により大量のがん幹細胞を誘導し、以下の結果を得た。膵がん幹細胞では、Cathepsin B が親細胞株に比べて著明に高発現しており、かつ培養上清への分泌も高いことから、がん幹細胞マーカーとなる可能性が示唆された。臨床的には Cathepsin B が免疫染色で高発現症例では根治切除例の予後が不良であった (Fujimoto T, et al. 21:10, 2021)。

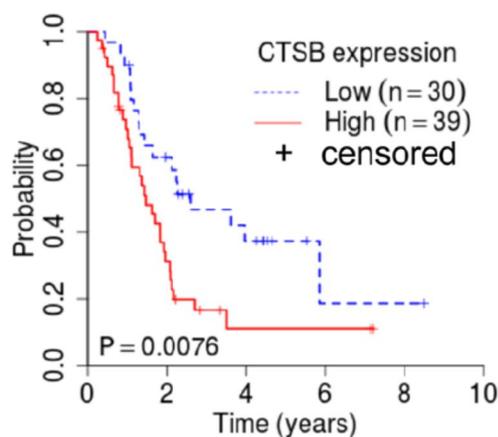


図1. Cathepsin B (CTSB) の発現と膵癌患者の予後

さらに、以前がん幹細胞マーカーとして我々が報告した Calreticulin についても研究を進めた。その結果、Calreticulin 陽性幹細胞では Side Population の比率が通常のがん幹細胞よりも高く、腫瘍原性も通常のがん幹細胞に比べて高いことから Calreticulin はがん幹細胞の標的分子となり得ると考えている (Fujiwara Y, et al. Pancreas 7:10, 2021)。

2年目の令和元年度には、膵がん幹細胞に特徴的に高発現する Cathepsin B 並びに Calreticulin 由来のエピトープペプチドを探索した。その結果、HLA-A*0201, A*0206, A-2402 のいずれにも結合能が高いエピトープペプチドが、Cathepsin B 由来のものが1種類、Calreticulin 由来のものが8種類同定された。

肺転移を伴う膵がん患者の原発巣から穿刺吸引法にてがん組織を採取し、全エクソン解析と RNA シークエンスにより遺伝子変異を伴い発現量の高いタンパクをネオアンチゲン候補として38種類同定された。また、化学療法施行後に再びがん組織を解析したところ26種類の候補が挙げられた。このうち、19種類は化学療法前のみで、19種類は化学療法前後で、7種類が化学療

法後のみで同定され、ネオアンチゲンを標的とする場合には直近の治療後に標的を再探索する必要があることが示唆された(図2)。このうち、特に魅力的な候補を16種類に絞り、エピトープペプチドを探索したところ、我々のシステムを用いれば、18種類のペプチドに候補を絞ることができた。患者末梢血リンパ球を用いてELISPOT assayを行った結果、すべてのペプチドで特異的な免疫誘導が検出された。

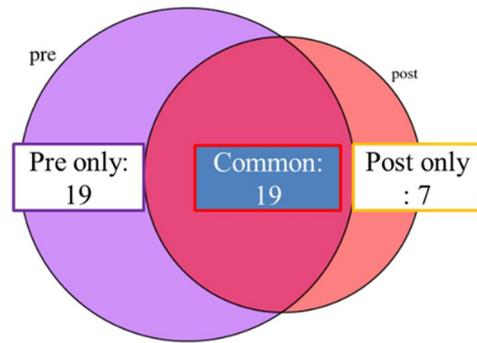


図2. 膵癌遺伝子変異の化学療法前後での変化

3年目の令和2年度には、前年度に同定した膵がん幹細胞で高発現する Calreticulin が高発現した細胞では PD-L1 発現が高く、HLA-class I 発現が低下していることが分かった。また、引き続き膵癌の遺伝子変異由来癌抗原の探索を行った。Non-coding RNA 由来の癌特異抗原探索を行うため、膵癌組織とヒト胸腺髄質上皮細胞の RNA シークエンスデータを用いて K-mer 解析を行い、coding 由来のペプチドのデータを差し引くことで、149万の癌特異的 8 アミノ酸のペプチド候補を得ることができた。さらに、大腸がんの原発巣と肝転移巣由来のネオアンチゲンの探索を行った。NEC のペプチド配列予測システムを用いることで、通常多数のペプチド候補が生じるところを、かなり少ないペプチド数に絞り込むことが可能であった。この症例は MSI-high であり、約 500 個の遺伝子変異があったが、この中から 36 種類の高結合性ペプチドに絞って assay を行った結果、肝転移巣と原発巣で共通している遺伝子変異由来のペプチドでは免疫反応を認めず、肝転移のみで遺伝子変異を認めたペプチドで高い免疫反応を確認した。このことから、予測したペプチドでは高い反応を得ていることや、ネオアンチゲンの予測は転移巣を用いた解析から選択する必要があることが分かった(図3)。

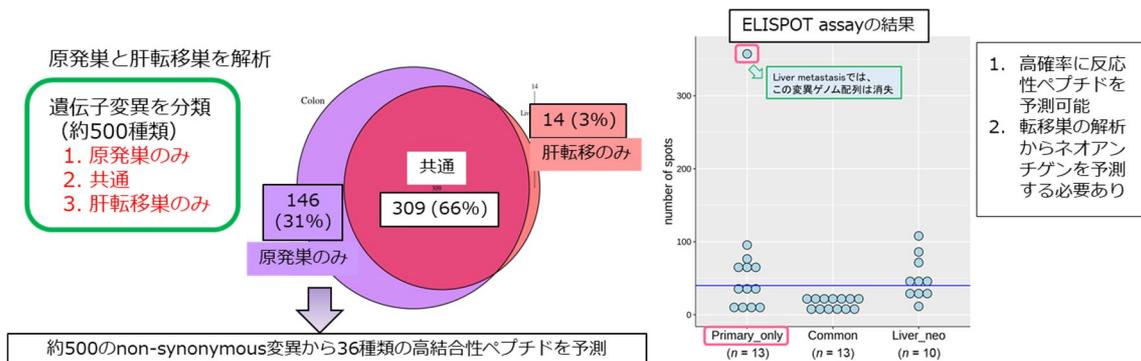


図3. 大腸癌肝転移症例 (MSI-high)におけるネオアンチゲンの解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Shindo Y, Hazama S, Tsunedomi R, Suzuki N, Nagano H.	4. 巻 121
2. 論文標題 Novel Biomarkers for Personalized Cancer Immunotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 983-984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11091223.	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 Matsui H, Hazama S, Tamada K, Udaka K, Irie A, Nishimura Y, Miyakawa T, Doi S, Nakajima M, Kanekiyo S, Tokumitsu Y, Shindo Y, Tomochika S, Yoshida S, Iida M, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Ueno T, Nagano H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Identification of a Promiscuous Epitope Peptide Derived From HSP70.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Immunother.	6. 最初と最後の頁 244-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CJI.	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 Matsui H, Hazama S, Shindo Y, Nagano H	4. 巻 18
2. 論文標題 Combination treatment of advanced pancreatic cancer using novel vaccine and traditional therapies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Expert Review of Anticancer Therapy	6. 最初と最後の頁 1205 ~ 1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14737140.2018.1531707	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 Iida M, Hazama S, Tsunedomi R, Tanaka H, Takenouchi H, Kanekiyo S, Tokumitsu Y, Tomochika S, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Ueno T, Yamamoto S, Yoshino S, Fujita K, Kuroda M, Nagano H	4. 巻 40
2. 論文標題 Overexpression of miR-221 and miR-222 in the cancer stroma is associated with malignant potential in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 1621 ~ 1631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6575	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 Hazama S, Tamada K, Yamaguchi Y, Kawakami Y, Nagano H	4. 巻 2
2. 論文標題 Current status of immunotherapy against gastrointestinal cancers and its biomarkers: Perspective for precision immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 289 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12180	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 Pages F, Hazama S, et al	4. 巻 391
2. 論文標題 International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Lancet	6. 最初と最後の頁 2128 ~ 2139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(18)30789-X	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 Kanekiyo S, Hazama S, Takenouchi H, Nakajima M, Shindo Y, Matsui H, Tokumitsu Y, Tomochika S, Tsunedomi R, Tokuhisa Y, Iida M, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Okuno K, Udaka K, Kawakami Y, Matsueda S, Ito K, Nagano H.	4. 巻 39
2. 論文標題 IgG response to MHC class I epitope peptides is a quantitative predictive biomarker in the early course of treatment of colorectal cancer using therapeutic peptides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 2385 ~ 2392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6288	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 Nishiyama M, Tsunedomi R, Yoshimura K, Hashimoto Ni, Matsukuma S, Ogihara H, Kanekiyo S, Iida M, Sakamoto K, Suzuki N, Takeda S, Yamamoto S, Yoshino S, Ueno T, Hamamoto Y, Hazama S, Nagano H	4. 巻 109
2. 論文標題 Metastatic ability and the epithelial-mesenchymal transition in induced cancer stem-like hepatoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1101 ~ 1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13527	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 Kamei R, Yoshimura K, Yoshino S, Inoue M, Asao T, Fuse M, Wada S, Kuramasu A, Furuya-Kondo T, Oga A, Iizuka N, Suzuki N, Maeda N, Watanabe Y, Matsukuma S, Iida M, Takeda S, Ueno T, Yamamoto N, Fukagawa T, Katai H, Sasaki H, Hazama S, Oka M, Nagano H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Expression levels of UL16 binding protein 1 and natural killer group 2 member D affect overall survival in patients with gastric cancer following gastrectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 747 ~ 754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.7354	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25件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 新藤芳太郎、碓彰一、恒富亮一、徳光幸生、中島正夫、松井洋人、松隈聡、兼清信介、友近忍、吉田晋、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、森崎隆、遠藤格、玉田耕治、永野浩昭
2. 発表標題 ネオアンチゲンをターゲットとした肺癌免疫療法の開発
3. 学会等名 第40回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田健介、碓彰一、友近忍、吉田晋、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、吉野茂文、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 大腸癌ペプチドワクチン療法における効果予測マーカーとしてのSiglec-7の検討
3. 学会等名 第40回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 友近忍、碓彰一、鈴木伸明、吉田晋、徳光幸生、兼清信介、新藤芳太郎、前田訓子、飯田通久、武田茂、山本滋、吉野茂文、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 複合免疫ペプチド療法第I相試験における抑制性免疫解除の検討
3. 学会等名 第40回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 碓 彰一、鈴木 伸明、友近 忍、吉田 晋、兼定 航、松井 洋人、中島 正夫、山本 常則、千々松日香里、中上裕有樹、新藤芳太郎、兼清信介、徳光 幸生、恒富 亮一、飯田 通久、武田 茂、吉野 茂文、上野 富雄、玉田 耕治、永野 浩昭
2. 発表標題 大腸癌に対する免疫療法のバイオマーカー探索と新規複合免疫療法の開発
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 碓 彰一、鈴木伸明、吉田晋、友近忍、兼定航、松井洋人、中島正夫、新藤芳太郎、兼清信介、徳光幸生、恒富亮一、飯田通久、武田茂、吉野茂文、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 大腸癌に対する免疫療法のバイオマーカー探索と新規複合免疫療法の開発
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島正夫、碓彰一、玉田耕治、宇高恵子、土肥俊、松井洋人、新藤芳太郎、徳光幸生、松隈聡、友近忍、飯田通久、吉田晋、鈴木伸明、武田茂、永野浩昭
2. 発表標題 消化器癌に対する新規ペプチドワクチン療法第1相試験
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 碓 彰一、鈴木 伸明、吉田 晋、友近 忍、徳光 幸生、新藤 芳太郎、松井 洋人、松隈 聡、中島 正夫、中島 千代、山本 常則、千々松日香里、中上 裕有樹、武田 茂、飯田 通久、兼清 信介、玉田 耕治、宇高 恵子、吉野 茂文、永野 浩昭
2. 発表標題 がんワクチン療法・複合免疫療法における創薬研究
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 正夫、碓 彰一、山本 常則、山田 健介、中上 裕有樹、徳光 幸生、松井 洋人、新藤 芳太郎、松隈 聡、兼清 信介、友近 忍、吉田 晋、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、吉野 茂文、永野 浩昭
2. 発表標題 膵癌術前化学療法が患者免疫学的プロフィールに与える影響の検討
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 伸明、碓 彰一、中島 正夫、松隈 聡、松井 洋人、新藤 芳太郎、兼清 信介、徳光 幸生、友近 忍、前田 訓子、飯田 通久、吉田 晋、武田 茂、山本 滋、吉野 茂文、玉田 耕治、上野 富雄、永野 浩昭
2. 発表標題 消化器癌に対する新規複合免疫・ペプチドワクチン療法における細胞性免疫の解析
3. 学会等名 第31回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新藤 芳太郎、碓 彰一、恒富 亮一、中島 正夫、松井 洋人、松隈 聡、兼清 信介、徳光 幸生、友近 忍、吉田 晋、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、吉野 茂文、森崎 隆、遠藤 格、玉田 耕治、永野 浩昭
2. 発表標題 ネオアンチゲンを標的とした膵癌に対する新規免疫療法の開発
3. 学会等名 第31回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新藤 芳太郎、徳光 幸生、松井 洋人、中島 正夫、松隈 聡、兼清 信介、友近 忍、吉田 晋、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、吉野 茂文、碓 彰一、上野 富雄、永野 浩昭
2. 発表標題 当科におけるBorderline resectable膵癌に対する治療戦略と成績
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恒富 亮一, 西山 光郎, 藤原 信行, 松隈 聡, 兼清 信介, 友近 忍, 徳光 幸生, 飯田 通久, 鈴木 伸明, 武田 茂, 山本 滋, 吉野 茂文, 上野 富雄, 碓 彰一, 永野 浩昭
2. 発表標題 がん幹細胞様細胞と臨床サンプルとの統合解析により同定されたがん幹細胞関連遺伝子
3. 学会等名 第26回 日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松隈 聡, 吉村 清, 藤原 康弘, 井上 萌子, 布施 雅規, 小賀 厚徳, 恒富 亮一, 徳光 幸生, 徳久 善弘, 坂本 和彦, 兼清 信介, 友近 忍, 飯田 通久, 鈴木 伸明, 武田 茂, 吉野 茂文, 碓 彰一, 江口 英利, 上野 富雄, 永野 浩昭
2. 発表標題 膵癌幹細胞に高発現した分子calreticulinの臨床的意義
3. 学会等名 第26回 日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恒富亮一、吉村清、松隈聡、西山光郎、兼清信介、徳光幸生、友近忍、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、山本滋、吉野茂文、碓彰一、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 誘導癌幹細胞における免疫逃避機構関連遺伝子の同定
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 碓 彰一、玉田 耕治、中島 正夫、松隈 聡、新藤 芳太郎、松井 洋人、兼清 信介、飯田 通久、鈴木 伸明、吉野 茂文、土肥 俊、永野 浩昭
2. 発表標題 消化器癌に対する免疫療法の現状と革新的新規免疫療法の開発
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山 光郎、恒富 亮一、吉村 清、松隈 聡、兼清 信介、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、吉野 茂文、碓 彰一、上野 富雄、永野 浩昭
2. 発表標題 肝癌由来細胞株から誘導した癌幹細胞様細胞における転移能および上皮間葉系転換に関する解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新藤 芳太郎、碓 彰一、徳光 幸生、友近 忍、吉田 晋、飯田 通久、鈴木 伸明、武田 茂、吉野 茂文、河上 裕、中村 祐輔、上野 富雄、永野 浩昭
2. 発表標題 切除不能再発膵癌に対するペプチドワクチン療法における予後予測バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新藤芳太郎、徳光幸生、坂本和彦、松井洋人、兼清信介、友近 忍、飯田通久、徳久善弘、吉田 晋、鈴木伸明、武田 茂、吉野茂文、碓 彰一、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 膵癌切除後の予後予測因子としての術前PositronEmissionTomographyの有用性
3. 学会等名 第93回中国四国外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S Hazama、N Suzuki、S Kanekiyo、K Sakamoto、M Iida、Y Tokuhisa、S Takeda、S Yoshino、K Tamada、H Nagano
2. 発表標題 Current status and future perspectives of immunotherapy for gastrointestinal cancer
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H Matsui, Y Tokuhisa, Y Tokumitsu, K Yamada, T Kuwahara, Y Fujiwara, M Nakajima, T Fuzimoto, S Matsukuma, K Sakamoto, S Kanekiyo, S Tomochika, M Iida, N Suzuki, S Takeda, S Yoshino, S Hazama, T Ueno, H Nagano
2. 発表標題 Treatment outcome of the Borderline Resectable/ Unresectable Pancreatic Cancer in Our Department
3. 学会等名 第30回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木伸明、碓彰一、中島正夫、田中宏典、北原正博、松隈聡、松井洋人、兼清信介、徳光幸生、友近忍、徳久善弘、飯田通久、武田茂、山本滋、吉野茂文、玉田耕治、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 新規アジュバントを用いたマルチHLA結合がんペプチド療法の第I相試験
3. 学会等名 第39回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 兼清信介、碓彰一、恒富亮一、松井洋人、鈴木伸明、中島正夫、田中宏典、徳光幸生、友近忍、飯田通久、武田茂、山本滋、吉野茂文、遠藤格、玉田耕治、永野浩昭
2. 発表標題 全エクソン解析により化学療法前後のネオアンチゲン候補探索を行った膵癌の1例
3. 学会等名 第39回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 友近忍、碓彰一、鈴木伸明、田中宏典、兼清信介、松井洋人、中島正夫、桑原太一、徳光幸生、坂本和彦、武田茂、山本滋、吉野茂文、藤田知信、河上裕、奥野清隆、玉田耕治、石井健、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングによる抑制性免疫制御とペプチドカクテル + CpGの第I相臨床試験
3. 学会等名 第39回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島正夫、碓彰一、鈴木伸明、新藤芳太郎、竹之内寛子、松井洋人、兼清信介、友近忍、徳久善弘、武田茂、吉野茂文、田中浩昭、有賀淳、椋田祐三、島田光生、藤田知信、川上裕、玉田耕治、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 良好な患者栄養状態は末梢血リンパ球の免疫抑制状態を改善し肺癌ペプチドワクチン療法の効果向上に寄与する
3. 学会等名 第39回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 碓彰一、鈴木伸明、桑原太一、友近忍、田中宏典、中島正夫、松井洋人、兼清信介、徳光幸生、坂本和彦、飯田通久、徳久善弘、武田茂、山本滋、吉野茂文、川上裕、藤田知信、奥野清隆、上野富雄、永野浩昭
2. 発表標題 新しい大腸癌術後再発予測マーカーとしての「Immunoscore」のインパクト
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 医薬組成物	発明者 土肥 俊、瀬川美秀、玉田耕治、永野浩昭、碓 彰一	権利者 サイトリミック株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-214479	出願年 2019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	永野 浩昭 (Nagano Hiroaki) (10294050)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	鈴木 伸明 (Suzuki Nobuaki) (50526910)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	恒富 亮一 (Tsunedomi Ryouichi) (10420514)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	
研究分担者	松井 洋人 (Matsui Hiroto) (60780781)	山口大学・医学部附属病院・診療助教（4日/週） (15501)	
研究分担者	藤原 信行 (Fujiwara Nobuyuki) (30805875)	山口大学・大学院医学系研究科・学術研究員 (15501)	
研究分担者	竹之内 寛子 (Takenouchi Hiroko) (20749808)	山口大学・医学部・特別医学研究員 (15501)	

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