様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４年　６月２０日現在

機関番号：３２６４３
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2021
課題番号：１８Ｋ０８６３７

研究課題名（和文）肝胆膵領域がんにおける腫瘍応答性T細胞の同定と個別化がん免疫療法への応用

研究課題名（英文）Identification and application of tumor reactive T cells in hepatobiliary and pancreatic cancers to personalized cancer immunotherapy

研究代表者
鈴木　利宙（Suzuki, Toshihiro）

帝京大学・医学部・助教

研究者番号：５０５３０１３５

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）：本研究課題では、肝胆膵領域がんの手術切除検体から自己腫瘍反応性のCD8陽性T細胞を単離し、その頻度や遺伝子発現の特徴をシングル細胞解析により明らかにすることに成功した。腫瘍応答性CD8陽性T細胞の有無は、免疫組織染色によるKi67陽性活性化CD8T細胞浸潤の評価、ならびに腫瘍組織におけるIFNγシグナル関連遺伝子群の発現上昇との関連が認められ、生体内において免疫監視に関連することが示唆された。現在、これらの成果の投稿準備を進めるとともに、分離したTCR遺伝子を用いたTCR-T細胞を作成し、患者腫瘍（PDX)モデルによる抗腫瘍効果の検討を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究成果は、免疫チェックポイント阻害療法の適応が進むがん治療において、ヒトの腫瘍に浸潤するCD8+T細胞の特徴を調べる方法論を確立し、肝細胞がん、特に非ウイルス性のがんにおいて、腫瘍応答性T細胞の特徴を明らかとした。これらの成果は、肝細胞がんにおける免疫チェックポイント併用療法の効果の理解に繋がるのみならず、自己腫瘍応答性TCR遺伝子を用いたTCR-T細胞療法の開発に繋がると期待されるする。

研究成果の概要（英文）：In this project, using single-cell analysis techniques, we successfully identified and characterized tumor reactive CD8+ T cells from surgically resected specimens of hepatobiliary and pancreatic cancers. The patients with tumor reactive CD8+ T cells showed the accumulation of Ki67+ activated CD8+ T cells and the upregulation of genes related with IFNγ signaling pathway in tumor tissue, suggesting that tumor reactive CD8+ T cells isolated in vitro were also associated with immune surveillance in vivo.
We are preparing for the submission of these results. And, we try to examine anti-tumor effects by TCR-T cells with the isolated TCR genes in a patient tumor (PDX) model.

研究分野：がん免疫

キーワード：腫瘍浸潤T細胞　シングル細胞解析　疲弊化機構　TCR導入T細胞　がん抗原　ネオアンチゲン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

＜研究成果報告内容＞

１．研究開始当初の背景

肝胆膵領域のがんは、治療が困難ながんである。部位別死亡数では、膵臓がんは肺、胃、大腸に次いで第 4 位にあり、肝がんはそれに続いて第 5 位にある。肝胆膵領域を合わせると肺がんに次いで第 2 位になる（国立がんセンターがん情報サービスより）。肝胆膵領域のがんは、見つかりにくく、切除できた場合も極めて再発率が高い。また、切除不能または再発した場合における有効な標準的治療法は確立されておらず、がん免疫療法の応用が期待されている。現在、最も有効性が確立された免疫チェックポイント阻害抗体の奏効率は、ホジキンリンパ腫を除けば、最大でも 30%（メラノーマの場合）であり、他のがんでは 10～20%程度と推定されている。海外では、肝がんに対する抗 PD-1 抗体の臨床試験が進められているが、Phase I/II の中間結果では、その奏効率は 15%（48 例中 CR3 例、PD4 例）に留まっている(ASCO, Chicago, USA;2015, Abs LBA102)。膵がんについては、現在、臨床試験が進められている最中である。

これまでに、当研究室では肝細胞がんを標的としたがん免疫療法として、肝細胞がんで高発現するグリピカン-3 (GPC3)を標的としたペプチドワクチンの開発を行ってきた。残念ながら、GPC3 に対するペプチドワクチン単独での治療、再発予防効果は限定的であった。これまでのがん抗原は、主にがん特異的に高発現するタンパク質を標的とし、その免疫原性を確認し同定されてきた。一方、近年では、がんに蓄積している多くの遺伝子変異由来のペプチドが、新しい抗原（ネオアンチゲン）として免疫系に認識されることが報告された。ネオアンチゲンは、自己の体内に本来存在しないペプチドであることから強い免疫原性を示すと考えられており、実際にメラノーマにおいてがんを認識する腫瘍内の細胞傷害性 T 細胞(CTL)の認識抗原を調べてみると、その多くは遺伝子変異に由来するペプチドであることがわかっている。NCI の Rosenberg らは、これまでに腫瘍内浸潤 T 細胞(TIL)を *in vitro* で培養し患者に戻す TIL 移入療法により、進行性メラノーマの患者において劇的な治療効果が得られることを報告しているが、その作用機序の一つとしても、TIL 中にネオアンチゲンに応答性を示す多様な CTL が多く含まれていたことが上げられる。また、最近では、ネオアンチゲンを標的としたペプチドワクチンや RNA ワクチンの臨床試験において、ネオアンチゲンを認識する CTL が誘導されることが、相次いで報告された。これらの遺伝子変異がネオアンチゲンとして免疫の標的と成りうるのであれば、強力な臨床効果が期待できるがん免疫療法の開発に繋がる。一方、同様の TIL 移入療法は、消化器系のがんに対してはほとんど効果を示さない。また、同じがん種であったとしても、先に述べたように免疫チェックポイント阻害療法の効果は患者によりまちまちである。これらの結果からは、遺伝子変異の蓄積があったとしても、それらががんの排除に繋がるネオアンチゲンとして働きうるかはがん種や患者個人により異なると予想され、患者個別にがんに対する免疫応答とその抗原を同定する個別化免疫療法の開発が全世界で進められている。

がんに対する免疫応答の評価はこれまで単一のがん抗原やペプチドに対して主に行われてきたが、ネオアンチゲンが標的となる場合には、各患者で異なった複数のネオアンチゲンに対する免疫応答が複合的にがんに作用すると予想される。そのような複合的な免疫応答を評価しネオアンチゲンとの関連を明らかにした研究は、メラノーマなどの一部のがん種に限られ、肝胆膵領域のがんでは報告されていない。また、膵癌のように遺伝子変異の蓄積の少ないがん種においては、共通がん抗原がやはりがん拒絶抗原として作用する可能性もある。

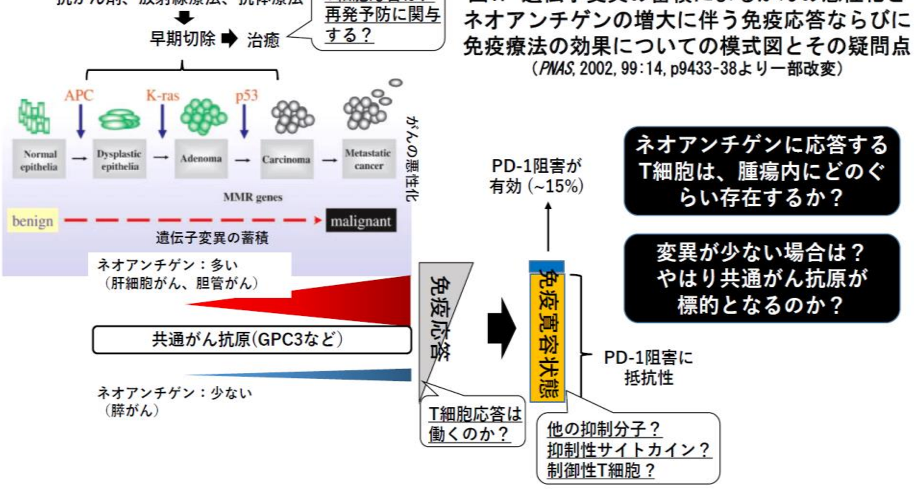


図1. 遺伝子変異の蓄積によるがんの悪性化とネオアンチゲンの増大に伴う免疫応答ならびに免疫療法の効果についての模式図とその疑問点
（*PNAS*, 2002, 99:14, p9433-38より一部改変）

【1　研究目的、研究方法など（つづき）】

ネオアンチゲンと個別化がん免疫療法という新しいアプローチが提唱された現在において、がん種さらには患者個々において、どのようながん抗原ががんの拒絶に繋がるか正しく知ることが有効ながん免疫療法の開発と選択に繋がると考える(図 1)。

２．研究の目的

本研究では、肝胆膵領域のがんを対象とし、患者のがん組織中のがん反応性 T 細胞ならびにその認識する抗原の同定を行うことを目的とした。これまでの主な研究は、腫瘍浸潤 T 細胞全体の解析を行う研究が多く、実際に腫瘍に反応性を示す T 細胞群の特徴やその頻度をとらえられていない可能性がある。そこで、本研究では、まず、外科的切除腫瘍組織と腫瘍浸潤 T 細胞を用いて自己腫瘍応答性を確認し、さらに、シングル細胞レベルで腫瘍浸潤 T 細胞の T 細胞受容体（TCR: T cell receptor）遺伝子配列とトランスクリプトームを同時に解析することで、腫瘍応答性を確認した T 細胞の腫瘍内頻度やその遺伝子発現の特徴を明らかとすることを目的とした。腫瘍浸潤 T 細胞中の自己腫瘍を認識する T 細胞の遺伝子マーカーやその特徴が明らかとなれば、直接、腫瘍内から腫瘍の排除に繋がる T 細胞を単離できるのみならず、そのトランスクリプトーム解析から腫瘍内での新たな疲弊化機構の解明にもつながる。さらに、同定した TCR 遺伝子配列を用いた TCR 導入 T 細胞の作製技術を確立することで、個別化 T 細胞移入療法の開発にも繋がると期待される。

３．研究の方法(図２に解析スキームを示した)

- **課題1:「腫瘍内にがんを認識するT細胞がどのぐらい存在するか。」**

方法：腫瘍内浸潤 T 細胞より、自己腫瘍反応性分画を分離しその TCR 遺伝子を同定する。自己腫瘍反応性 TCR 遺伝子を持つ T 細胞クローンの腫瘍内頻度を、シングル細胞解析により腫瘍浸潤 T 細胞の全 TCR 遺伝子を調べ、測定する。

- **課題2:「腫瘍内のがん反応性T細胞の特徴を明らかとする。」**

方法：同時に、シングル細胞レベルでの腫瘍浸潤 T 細胞の遺伝子発現を解析し、腫瘍に浸潤した腫瘍応答性 T 細胞の遺伝子発現の特徴を調べる。

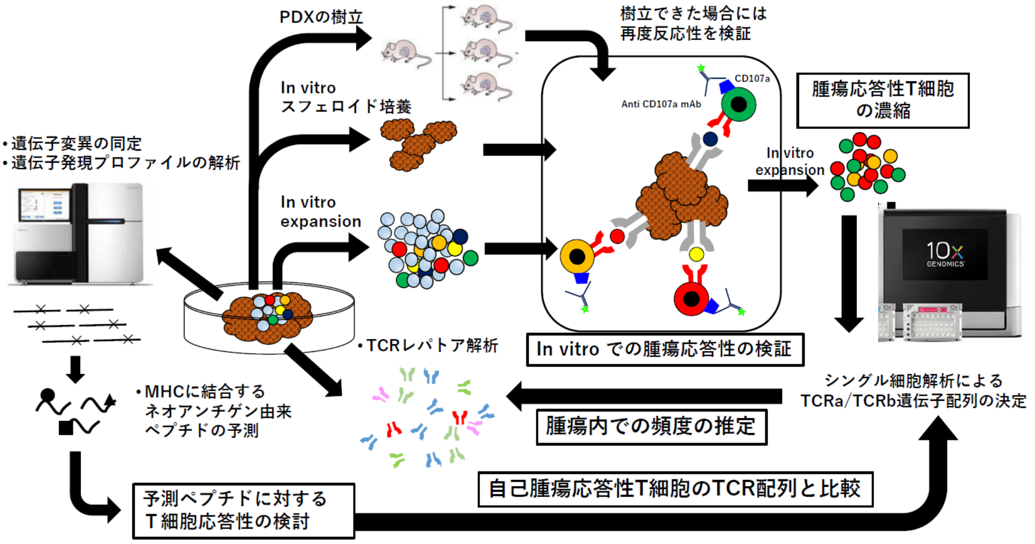
- **課題3:「腫瘍応答性T細胞が認識するがん抗原の同定」**

方法：ネオアンチゲンや共通がん抗原の発現ベクターを作成し、各患者の正常部より樹立した線維芽細胞に強制発現し、腫瘍応答性 T 細胞の反応性を検証する。樹立できた症例については PDX（Patient derived Xenograft）を用いてペプチドーム解析を行い、MHC に提示されるペプチド群から T 細胞が認識する抗原が同定できるか検証する。

- **課題4：「個別化T細胞療法への応用」**

方法：課題 2 の成果より抽出した腫瘍応答性 T 細胞の特異的遺伝子発現パターンにより、腫瘍浸潤 T 細胞から直接、腫瘍応答性 TCR 遺伝子の候補を選択する。TCR 導入 T 細胞を安価で短期間に複数、作製するため、非ウイルスベクターによる TCR-T 細胞作製法を確立し、PDX や腫瘍組織に対する反応性を確認する。

図2. in vitroでの自己腫瘍反応性T細胞とシングル細胞解析によるそのTCRの同定ならびに次世代シークエンサーによるネオアンチゲン候補の選択からその抗原性の決定法のスキーム



【１　研究目的、研究方法など（つづき）】

４．研究成果

4-1.　　肝細胞がんならびに転移性肝がんにおけるネオアンチゲン予測とその抗原性の評価

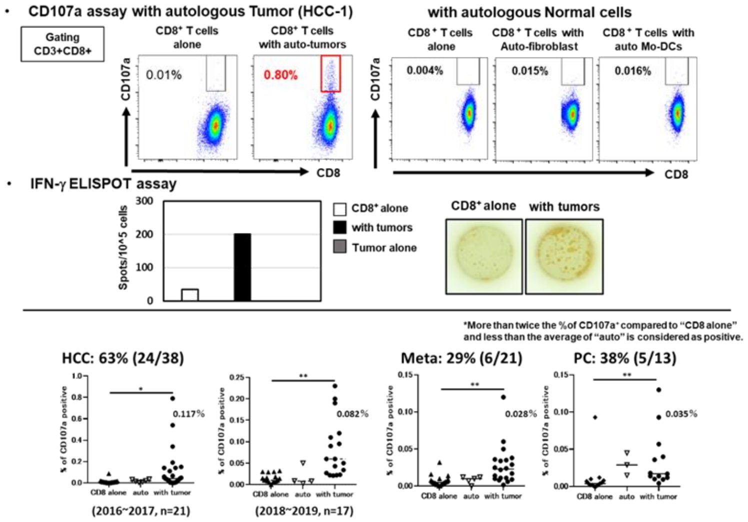
我々が本研究課題において 2017 年から収集した症例において、肝炎ウイルスの既病歴を持つ患者の割合は、約半数（HBV 陽性：12%、HCV 陽性：38%）であった。これらの患者の腫瘍および正常部の全エクソン解析ならびにトランスクリプトーム解析を行った結果、収集した症例の肝細胞がん(35 症例)の TMB は 1.5 程度、大腸がんの肝転移（26 症例）でも変異数は同程度であり、おおむね過去の報告に類似していた(Genome Medicine, 9:34, 2017)。

我々は、ブライトパス・バイオ株式会社との共同研究で、HLA 結合予測モデル基づく独自のネオアンチゲン予測アルゴリズム（HLA への結合能を独自の SCORE として推定する）を構築し（図３）、各患者におけるネオアンチゲン候補を予測し、合成したネオアンチゲンペプチドにより、患者末梢血を用いて、予測したネオアンチゲンペプチドに対する免疫反応を調べた。また、ヒト HLA 遺伝子トランスジェニックマウスを用いて、予測したネオアンチゲンペプチドの免疫原性を評価し、その成果を報告している(Charneau J, Suzuki T, et.al., Cancer Sci. 2022 Apr;113(4):1113-1124)。今後、免疫応答が見られたネオエピトープが患者腫瘍で提示されていることを確認し、それらに対する CTL を同定しその細胞殺傷活性を評価することで、患者でがん拒絶に有効ながん抗原ペプチドの予測に向けた改良を進めていく。

4-2.　　腫瘍内浸潤CD8+T細胞からの腫瘍反応性T細胞の同定

ネオアンチゲンは、がんの拒絶抗原として理想的であるが、前述の検討から分かるように、予測したネオアンチゲンペプチドに対する反応性Ｔ細胞の体内での頻度は必ずしも高いとは言えず、同定は困難であると考えられた。そこで、腫瘍反応性Ｔ細胞を同定する目的で、外科的切除検体よりソーティングにより単離したCD8+PD-1+Ｔ細胞と、同じ切除検体より回収しスフェロイド培養により維持したバルクの腫瘍細胞集団を*in vitro*で共培養し、脱顆粒アッセイ（CD107aアッセイ、脱顆粒を起こすとCD107aが細胞表面で陽性になる）により腫瘍反応性Ｔ細胞の単離を行った。その結果、肝細胞がん患者の約6割、転移性肝がん、膵がんでは約3割の患者で、自己腫瘍と共培養した場合に脱顆粒が観察された。また、その陽性割合は、肝細胞がんで顕著に高く、既存の報告と同様、肝細胞がんは免疫原性が高いことが示された（図３）。

図3. 肝胆膵領域がんにおける腫瘍浸潤T細胞の自己腫瘍応答性の評価



4-3.　　自己腫瘍応答性の有無と腫瘍内免疫環境との関連の評価

我々の収集した症例はその大部分が切除可能な早期（病理学的ステージI/II、臨床・病理原発性肝癌取り扱い規約による、5cm以下の単発、中分化がん）であり、そのほとんどはTMB-lowであった。これらの病理学的因子や遺伝子変異の蓄積と腫瘍応答性の有無に関連は認めれなかった。一方、全トランスクリプトーム解析のデータからGSEA(gene sets enrichment)解析により、腫瘍応答性を示したケースで特徴的に発現する遺伝子群を探索したところ、アロ移植臓器に対する拒絶反応やIFNγ刺激に関連して発現が上昇する遺伝子群が、腫瘍応答性を示した患者で発現が高いことが示された。さらに、腫瘍組織へのT細胞の集積、局在ならびにその活性化について、多重蛍光免疫組織染色により、評価を行った。多重蛍光免疫染色による評価は、Opal蛍光色素とVectra3(パーキンエルマー)マルチスペクトル蛍光顕微鏡を用いて行った。その結果、腫瘍応答性を示した症例の腫瘍内では、腫瘍実質部位へのT細胞の浸潤が多い傾向にあり、増殖

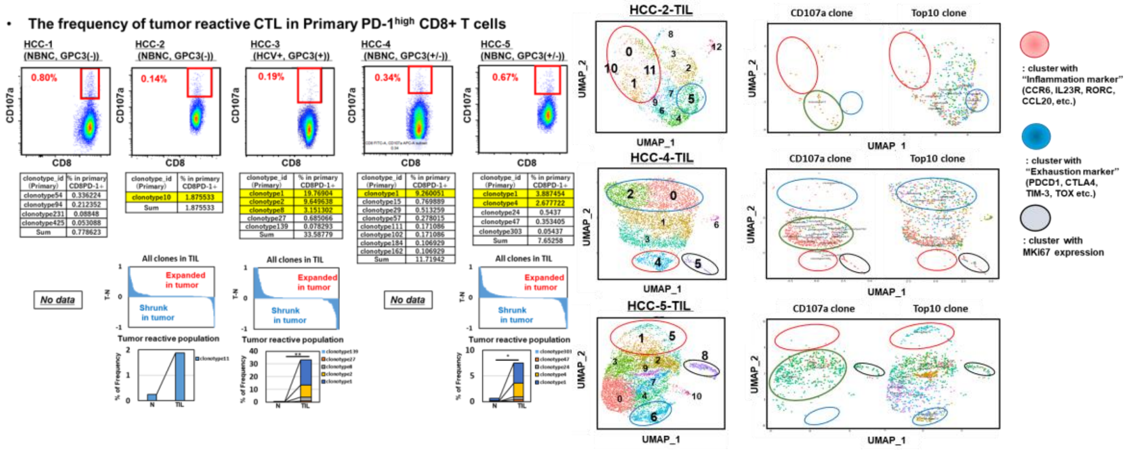
【１　研究目的、研究方法など（つづき）】

マーカーであるKi67を指標とした活性化T細胞の評価では、その傾向がより顕著であった。以上の結果から、*in vitro*における脱顆粒アッセイによる自己腫瘍応答性の有無は、*in vivo*における腫瘍に対する免疫活性化（免疫監視）を反映していることが示唆された。

4-4.　　自己腫瘍応答性T細胞の腫瘍内での頻度、ならびにその遺伝子発現の特徴の同定

　続いて、*in vitro*で腫瘍応答性を示したT細胞の腫瘍内での頻度ならびにその遺伝子発現の特徴を評価した（図4）。その結果、肝細胞がん５例中４例で、腫瘍内において高い頻度を持つ（Top10に入る）T細胞の中の一部に自己腫瘍応答性を示したT細胞が存在し、正常部に比較し腫瘍内でその頻度が増加しており、腫瘍特異的な増殖（クローン増殖）が起こったことが示唆された。さらに、その遺伝子発現の特徴について解析した結果、自己腫瘍反応性クローンは、疲弊化マーカーを発現するクラスターとは異なった遺伝子発現パターンを示し、Ki67発現を示すクラスターにその一部が存在した（図4緑で囲った細胞群）。自己腫瘍応答性T細胞クローンが含まれるクラスターの遺伝子発現マーカーを探索したところ、この分画はエフェクターまたはエフェクターメモリーT細胞に類似するが、エフェクター機能やその発現に必要な転写因子群の発現が顕著に低いことが示された。現在、これらのいくつかの特徴的な遺伝子発現の低下がT細胞エフェクター機能不全の原因であるか、より詳細な探索を進めている。自己腫瘍応答性T細胞をシングル細胞解析の結果から同定可能な遺伝子発現マーカーを探索する目的で、CD107a陽性細胞分画で他の細胞に比較しい発現が有意に高い遺伝子ならびに低い遺伝子を探索し、その発現量ならびに特異度の違い（発現量の平均値での差は小さいが陽性、陰性の特異度が高い）を評価した。その結果、1つの「発現量、発現頻度ともにCD107a陽性T細胞クローンで高い」遺伝子、3つの「発現は有意に高いが特異度が低い」遺伝子、逆に「CD107a陽性T細胞クローンで発現が低下している」３つの遺伝子を抽出した。現在、これらの遺伝子発現マーカーを用いた自己腫瘍応答性T細胞の同定が可能か、前向きに収集した症例で検証を行っている。

図 4. 腫瘍内で高頻度に観察される T 細胞と自己腫瘍応答性 T 細胞の遺伝子発現解析



4-5.　　腫瘍浸潤T細胞を用いたTCR-T細胞療法の開発

　自己腫瘍応答性T細胞から単離したTCR遺伝子が、実際に腫瘍を傷害可能か検証する目的で、現在、TCR-T細胞作製技術の開発を進めている。また、我々の非ウイルス性の肝細胞がんでの解析では、ウイルス性の肝細胞がんで報告されている疲弊化分画に含まれるT細胞クローンは確認できなかった。そこで、疲弊化マーカーを発現するT細胞クローンの腫瘍傷害活性を検討する目的で、上記と同様にTCR-T細胞の作成を進めている。また、内在性のTCR遺伝子が、導入した外来性TCR遺伝子の発現を阻害したり、外来性に導入したTCR遺伝子とミスペアリングを作ることが報告されていることから、CRISPR Cas9システムによる内在性TCR遺伝子のノックアウト法を確立した。さらに、安定して外来性のTCR遺伝子を高発現させる目的で、mRNAを用いたエレクトロポレーション法による導入実験系を確立した。mRNAを用いたエレクトロポレーション法による遺伝子導入は、発現が一過性であるものの、ほぼ100%のT細胞（末梢血より活性化、増幅した）に同程度の発現強度で遺伝子発現を誘導することができる。同様に、CRIPAR Cas9タンパク質とガイドRNAを導入することも可能である。現在のところ、ポジティブコントロールとなるWT-I抗原やGPC3抗原特異的なTCR遺伝子の発現に成功している。

　今後、特に、PDXマウスの作成に成功した症例を対象に、自己腫瘍応答性T細胞や他の腫瘍浸潤T細胞のTCR遺伝子を導入し作成したTCR-T細胞の自己腫瘍に対する反応性や*in vivo*での抗腫瘍効果について検討を進めて行く。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計11件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　4件）

１．著者名 Charneau Jimmy、Suzuki Toshihiro、Shimomura Manami、Fujinami Norihiro、Mishima Yuji、Hiranuka Kazushi、Watanabe Noriko、Yamada Takashi、Nakamura Norihiro、Nakatsura Tetsuya	４．巻 113
２．論文標題 Development of antigen‐prediction algorithm for personalized neoantigen vaccine using human leukocyte antigen transgenic mouse	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Cancer Science	６．最初と最後の頁 1113～1124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15291	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 Yagi Naoki、Suzuki Toshihiro、Mizuno Shoichi、Kojima Motohiro、Kudo Masashi、Sugimoto Motokazu、Kobayashi Shin、Gotohda Naoto、Ishii Genichiro、Nakatsura Tetsuya	４．巻 113
２．論文標題 Component with abundant immune‐related cells in combined hepatocellular cholangiocarcinoma identified by cluster analysis	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Cancer Science	６．最初と最後の頁 1564～1574
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15313	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 Charneau Jimmy、Suzuki Toshihiro、Shimomura Manami、Fujinami Norihiro、Nakatsura Tetsuya	４．巻 Volume 8
２．論文標題 Peptide-Based Vaccines for Hepatocellular Carcinoma: A Review of Recent Advances	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Journal of Hepatocellular Carcinoma	６．最初と最後の頁 1035～1054
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JHC.S291558	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 鈴木　利宙、藤浪　紀洋、下村　真菜美、Charneau Jimmy、平糠　和志、 山田　崇、三嶋　雄二、渡部典子、中村 徳弘、中面　哲也	４．巻 29(2)
２．論文標題 ネオアンチゲンとがん免疫	５．発行年 2022年
３．雑誌名 腫瘍内科	６．最初と最後の頁 213-219
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 Morisue Ryo、Kojima Motohiro、Suzuki Toshihiro、Nakatsura Tetsuya、Ojima Hidenori、Watanabe Reiko、Sugimoto Motokazu、Kobayashi Shin、Takahashi Shinichiro、Konishi Masaru、Ishii Genichiro、Gotohda Naoto、Fujiwara Toshiyoshi、Ochiai Atsushi	4．巻 -
2．論文標題 Sarcomatoid hepatocellular carcinoma is distinct from ordinary hepatocellular carcinoma: Clinicopathologic, transcriptomic and immunologic analyses	5．発行年 2021年
3．雑誌名 International Journal of Cancer	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.33545	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 Oka Miho、Xu Liu、Suzuki Toshihiro、Yoshikawa Toshiaki、Sakamoto Hiromi、Uemura Hayato、Yoshizawa Akiyasu C.、Suzuki Yutaka、Nakatsura Tetsuya、Ishihama Yasushi、Suzuki Ayako、Seki Masahide	4．巻 22
2．論文標題 Aberrant splicing isoforms detected by full-length transcriptome sequencing as transcripts of potential neoantigens in non-small cell lung cancer	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Genome Biology	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13059-020-02240-8	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 Akazawa Y, Suzuki T, Yoshikawa T, Mizuno S, Nakamoto Y, and Nakatsura T	4．巻 7
2．論文標題 Prospects for immunotherapy as a novel therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma	5．発行年 2019年
3．雑誌名 World J Metaanal.	6．最初と最後の頁 80-95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.13105/wjma.v7.i3.80	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 Akazawa Y, Suzuki T, Nakatsura T	4．巻 45
2．論文標題 Infiltration into the Cancer Tissues	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6．最初と最後の頁 227-231
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 Takahashi Daigoro、Kojima Motohiro、Suzuki Toshihiro、Sugimoto Motokazu、Kobayashi Shin、Takahashi Shinichiro、Konishi Masaru、Gotohda Naoto、Ikeda Masafumi、Nakatsura Tetsuya、Ochiai Atsushi、Nagino Masato	4．巻 8
2．論文標題 Profiling the Tumour Immune Microenvironment in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Multispectral Imaging Indicates Distinct Subpopulation Characteristics Concordant with WHO 2017 Classification	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Scientific Reports	6．最初と最後の頁 13166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-31383-9	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 清水康弘、鈴木利宙、遠藤格、中面哲也	4．巻 73
2．論文標題 がん免疫療法の歴史と今後の課題	5．発行年 2018年
3．雑誌名 最新医学	6．最初と最後の頁 174-181
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 Shimizu Y, Suzuki T, Yoshikawa T, Tsuchiya N, Sawada Y, Endo I, Nakatsura T	4．巻 109
2．論文標題 Cancer immunotherapy‐targeted glypican‐3 or neoantigens	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Cancer science,	6．最初と最後の頁 531-541
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13485	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 －

〔学会発表〕　計5件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 鈴木利宙
2．発表標題 Simultaneous analysis of TCR repertoire and transcriptome of tumor infiltrating T cells in hepatocellular carcinoma (HCC) by single-cell sequences identified clusters including tumor reactive CTLs with early effector like phenotype
3．学会等名 第50回日本免疫学会総会
4．発表年 2021年

1．発表者名
鈴木 利宙、下村　真菜美、藤浪　紀洋、吉川　聡明、平糠　和志、山田　崇、渡部　典子、三嶋　雄二、中村　徳弘、中面　哲也

2．発表標題
個別化ペプチドワクチンの開発を目的としたネオアンチゲン予測とヒトHLA発現マウスによる予測ペプチドの抗原性の評価

3．学会等名
第18回日本免疫治療学会学術集会

4．発表年
2021年

1．発表者名
Charneau Jimmy, Suzuki Toshihiro, Kojima Motohiro, Gothoda Naoto, Takahashi Shinichiro, Sugimoto Motokazu, Suzuki Yutaka, Seki Masahide, Shimomura Manami, Kanaseki Takayuki, Nakatsura Tetsuya

2．発表標題
Development of a novel personalized immunotherapy targeting common cancer antigen, glypican-3 (GPC3).

3．学会等名
第18回日本免疫治療学会学術集会

4．発表年
2021年

1．発表者名
Suzuki T, Aazawa Y, Shimizu Y, Yoshikawa T, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Sugimoto M, Suzuki Y, Seki M, NakatsuraT

2．発表標題
Analysis of tumor-reactive CTLs and its application to personalized immunotherapy in Hepatobiliary and pancreatic carcinoma

3．学会等名
日本がん免疫学会

4．発表年
2020年

1．発表者名
鈴木利宙、赤澤悠、清水康博、　吉川聡明、小嶋基寛、杉本元一、高橋進一郎、後藤田直人、関真秀、鈴木穣、中面哲也

2．発表標題
The investigation of personalized immunotherapy targeting neoantigen for Liver, Pancreas, and Biliary tract cancer

3．学会等名
日本癌学会

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	中面　哲也 (Nakatsura Tetsuya) (30343354)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長 (82606)	

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