

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：82713

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19490

研究課題名(和文) 抗PD-1抗体治療後の末梢血B細胞のレパトア解析と抗原特異性の解明

研究課題名(英文) Analysis of B cell repertoires and their antigen specificity in peripheral blood from cancer patients undergoing anti-PD-1 antibody therapy.

研究代表者

笹田 哲朗 (Sasada, Tetsuro)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター(臨床研究所)・がんワクチン・免疫センター・部長

研究者番号：70293967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗PD-1抗体で治療された各種がんにおける末梢血B細胞受容体(BCR)レパトア解析の臨床的意義を検討した。非小細胞肺癌患者(計30例)では有効例で治療後のBCRレパトア多様性が有意に減少し、尿路上皮がん患者(計26例)では有害事象合併例で治療後のBCRレパトア多様性が有意に減少する傾向にあった。現在、有効例あるいは有害事象合併例の治療後に選択的に増加したB細胞クローンに由来するBCRの認識抗原を同定中であり、作用メカニズムとの関連を解明する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、BCRレパトア解析のバイオマーカーとしての有用性が示唆された。なお、BCRレパトア多様性の臨床的意義はがん種により異なる可能性があるため、さらに詳細な検討が望まれるが、新たな視点から免疫チェックポイント(PD-1/PD-L1)研究の展開が期待できる。本研究の成果は、抗PD-1抗体の作用メカニズムを解明するとともに、不必要な治療による不利益(有害事象合併・医療費浪費)の回避にもつながる可能性があり、臨床的意義は大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have examined the clinical significance of analysis of B cell receptor (BCR) repertoires in peripheral blood from cancer patients undergoing anti-PD-1 antibody therapy. In patients with non-small cell lung cancer (n=30), the diversity of BCR repertoires was significantly reduced in those with better anti-tumor responses. In contrast, in patients with urothelial cancer (n=26), the diversity of BCR repertoires was significantly reduced in those with adverse events. Based on these results, the analysis of BCR repertoires might be clinically useful as a biomarker of immune checkpoint blockade. We are now trying to identify the antigens recognized by BCR from B cells selectively expanded in patients with better anti-tumor responses or adverse events after treatment to elucidate the mechanisms of anti-PD-1 antibody therapy.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：抗PD-1抗体 B細胞 B細胞受容体レパトア 抗原 バイオマーカー 免疫チェックポイント阻害剤 抗腫瘍効果 有害事象

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) PD-1/PD-L1 などの免疫チェックポイント分子・経路を介した免疫細胞抑制はがんにおける免疫逃避機構のひとつとされ、これを標的とした免疫チェックポイント阻害剤(抗 PD-1/PD-L1 抗体)による治療が各種がん患者に対して臨床応用されている。わが国においても、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎臓がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、尿路上皮がんなどに対して抗 PD-1/PD-L1 抗体が医薬品承認され、がん治療におけるパラダイムシフトが起こりつつある。ただし、抗 PD-1/PD-L1 抗体の奏効率は 10-30%と報告され、患者間で臨床効果が一定でないうえに重篤な免疫関連有害事象を合併する可能性もあるため、効果の期待できる患者のみを選別するためのバイオマーカー開発や作用メカニズムの更なる解明が望まれている。なお、抗 PD-1/PD-L1 抗体は非常に高額(約 1500 万円/年)であるため、対象患者を選別できるバイオマーカーを用いた“個別化免疫治療”の開発は医療経済的にも喫緊の課題といえる。

(2) 抗 PD-1/PD-L1 抗体治療は免疫学的な視点からは“非特異的”がん免疫療法に他ならず、非特異的に活性化された免疫細胞集団の中にがん特異的免疫細胞が含まれる場合に抗腫瘍効果が得られると推測されている。現在、抗 PD-1/PD-L1 抗体の作用メカニズムとして T 細胞活性化が注目され、治療後の T 細胞レパトアの変化と臨床的意義を検討した研究は散見されるが、B 細胞レパトアの臨床的意義に着目した報告はほとんどない。特に、本研究では抗 PD-1 抗体によって活性化する B 細胞クローンの認識抗原と臨床的意義に着目して解析を実施する予定であり、探索的で独自性の高い研究といえる。PD-1 分子は T 細胞のみならず B 細胞表面にも発現しており、また、抗 PD-1/PD-L1 抗体による免疫関連有害事象の多くは B 細胞(液性免疫)を介した自己免疫疾患の病態に酷似することから、抗 PD-1/PD-L1 抗体の作用メカニズムとして B 細胞(液性免疫)の関与が強く疑われる。研究成果として、抗 PD-1/PD-L1 抗体による B 細胞活性化の重要性が証明できれば、これまでとは違った視点から免疫チェックポイント(PD-1/PD-L1)研究の展開が期待できる。

(3) 現在、抗 PD-1/PD-L1 抗体治療におけるバイオマーカーとして、腫瘍組織内のがん細胞・免疫細胞での PD-L1 発現、腫瘍浸潤リンパ球の多寡、がん細胞での遺伝子変異の多寡、などが用いられているが、その臨床的評価は定まっておらず今後の検討が必要である。なお、これらのバイオマーカー(候補)の解析には治療直前の腫瘍組織を必要とするが、手術適応のない進行がん患者での腫瘍組織採取は困難な場合も多い。従って、容易に採取可能な末梢血を用いた B 細胞レパトア解析のバイオマーカーとしての有用性が証明できれば、その臨床的意義は大きいと思われる。

2. 研究の目的

(1) 研究代表者らが、予備検討として抗 PD-1 抗体(nivolumab)で治療された非小細胞肺癌患者 15 例の治療前後で末梢血リンパ球(T 細胞・B 細胞)のレパトアを解析したところ、有効例(CR, PR)あるいは有害事象合併例では治療後に B 細胞受容体(BCR)レパトアの多様性が低下する傾向にあること、有効例あるいは有害事象合併例では治療後にある特定の B 細胞クローンの頻度が選択的に増加することが多く、本治療の作用メカニズムとの関連が疑われること、などが示唆された。こうした研究結果から、BCR レパトア解析の臨床的意義や B 細胞クローンの認識抗原に関する詳細な検討が、今後の免疫チェックポイント研究の展開に寄与するものと考え、本研究計画を着想するに至った。

(2) 本研究の目的は、抗 PD-1 抗体(nivolumab, pembrolizumab)で治療された各種がんにおいて、末梢血 B 細胞レパトア解析の臨床的意義(特に、治療効果・有害事象合併を予測するバイオマーカーとしての有用性)、有効例あるいは有害事象合併例において選択的に増殖する B 細胞クローンの認識する抗原の同定と作用メカニズム(抗腫瘍効果、自己免疫反応)との関連、を明らかとすることである。本研究は、抗 PD-1 抗体の作用メカニズムを解明するとともに、不必要な治療による不利益(有害事象合併・医療費浪費)の回避にもつながるため、社会的関心・要請の極めて高い課題といえる。本研究成果として、BCR レパトア解析のバイオマーカーとしての有用性が証明されれば、患者に福音となるのみならず、医療経済的な観点からも意義が大きい。

3. 研究の方法

本研究では、抗 PD-1 抗体(nivolumab, pembrolizumab)で治療された非小細胞肺癌患者および尿路上皮がん患者より治療前および治療開始後(6 週後)に採取した末梢血単核球(PBMC)を用いて、以下の研究を実施する。

(1) 末梢血 BCR レパトアの多様性変化とバイオマーカーとしての有用性の検討

抗 PD-1 抗体(nivolumab, pembrolizumab)で治療された非小細胞肺癌患者(30 例)の治療前後で採取された PBMC から RNA を抽出した後、次世代シーケンサーによる BCR 遺伝子解析を実施(外注)し、BCR レパトアを解析する。治療前後における BCR レパトアの多様性変化と臨床効果あるいは有害事象合併との相関を統計的に検討し、BCR レパトア解析のバイオマーカーとしての有用性を検証する。

抗 PD-1 抗体 (pembrolizumab) で治療された尿路上皮がん患者 (計 26 例) の治療前後での BCR レパトアの多様性変化を同様に解析する。臨床効果あるいは有害事象合併との相関を統計学的に分析し、尿路上皮がんでの BCR レパトア解析の有用性を検証する。

(2) 抗 PD-1 抗体有効例あるいは有害事象合併例において選択的に増殖する B 細胞クローンの認識する抗原の同定

抗 PD-1 抗体有効例あるいは有害事象合併例の治療後に選択的に増加した B 細胞クローンの発現する BCR (IgG H 鎖および L 鎖) の遺伝子配列を同定する。

同定した IgG H 鎖あるいは IgG L 鎖遺伝子を搭載した発現ベクターを作成したのち、両ベクターを HEK293 細胞に同時に transfection する。Transfectant の培養上清を回収した後、プロテイン A カラムでの抗体分離、限外濾過による脱塩処理により抗体を精製する。精製した抗体の各種ヒト細胞株・ヒト組織への反応性を免疫組織染色、ウエスタンブロッティングなどの実験系で確認する。

4. 研究成果

(1) 非小細胞肺癌における末梢血 BCR レパトアの多様性変化とバイオマーカーとしての有用性の検討

抗 PD-1 抗体 (nivolumab, pembrolizumab) で治療された非小細胞肺癌患者 (30 例) の治療前後で採取された PBMC から RNA を抽出したのち、次世代シーケンサーにより BCR 遺伝子配列を決定した。治療開始前の BCR レパトア多様性と臨床効果あるいは有害事象合併との間に有意な相関を認めなかった。一方、BCR レパトア多様性を治療前後で比較したところ、有効 (PR) 例では無効 (SD・PD) 例に比較して、治療後に BCR レパトア多様性が有意に減少する傾向にあった (t 検定 $P=0.086$; 図 1)。なお、BCR レパトア多様性の治療前後での変化と有害事象合併との間に有意な相関を認めなかった。

さらに、治療前後での BCR レパトア多様性の変化により患者を 2 群に分けて、無増悪生存との関連を検討した (Kaplan-Meier 法)。BCR レパトア多様性の減少群では増加群と比較して無増悪生存期間が有意に延長した (Log-rank 検定 $P=0.047$; 図 2)。

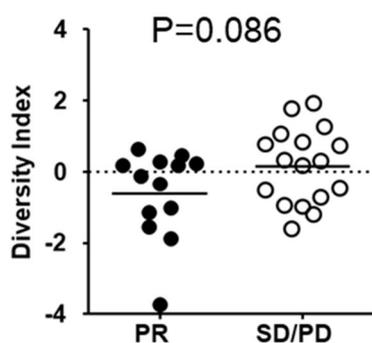


図 1 BCR多様性変化と抗腫瘍効果との関連

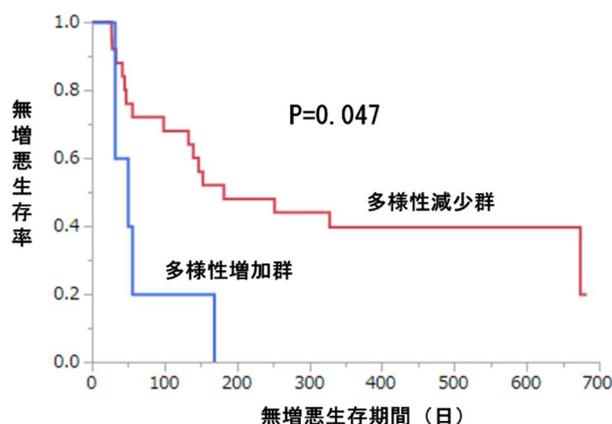


図 2 BCR多様性変化と無増悪生存との関連

(2) 尿路上皮がんにおける末梢血 BCR レパトアの多様性変化とバイオマーカーとしての有用性の検討

抗 PD-1 抗体 (pembrolizumab) で治療された尿路上皮がん患者 (計 26 例) の治療前後で採取された PBMC から RNA を抽出したのち、次世代シーケンサーにより BCR 遺伝子配列を決定した。治療開始前の BCR レパトア多様性と臨床効果あるいは有害事象合併との間に有意な相関を認めなかった。また、BCR レパトア多様性の治療前後での変化と抗腫瘍効果との間に有意な相関を認めなかった。一方、BCR レパトア多様性の治療前後での変化と有害事象合併との相関を検討したところ、有害事象を合併した患者では治療後の BCR レパトア多様性が有意に減少する傾向にあった (t 検定 $P=0.068$)。

これまでの結果から、抗 PD-1 抗体治療後の BCR レパトア多様性の変化は進行非小細胞がん患者では治療効果と相関し、進行尿路上皮がん患者では有害事象合併と相関する傾向を認めた。従って、BCR レパトア多様性の変化の臨床的意義は、がん種により異なる可能性が示唆された。

(3) 抗 PD-1 抗体有効例あるいは有害事象合併例において選択的に増殖する B 細胞クローンの認識する抗原の同定

上記 (1) での次世代シーケンサーによる BCR 遺伝子解析の結果から、有効例・有害事象合併例の治療後に選択的に増加した B 細胞クローンに由来する BCR の遺伝子配列を同定しようとしたが、解析データから IgG H 鎖と L 鎖との組み合わせを的確に決定するのが困難であるこ

とが判明した。したがって、PBMC から B 細胞を single cell sorting したのち、個々の B 細胞から IgG H 鎖と L 鎖を決定することとした。PBMC を抗ヒト BCR (IgG) 抗体で染色したのちに、セルソーター (FACSARIA) を用いて single cell に sort した。

各 single cell より RNA を抽出したのち、PCR 法により IgG H 鎖あるいは IgG L 鎖遺伝子を増幅した。増幅した PCR 産物を遺伝子解析することにより、頻度の高い B 細胞クローンの IgG H 鎖および IgG L 鎖遺伝子の配列を同定した。

同定した IgG H 鎖あるいは IgG L 鎖遺伝子を搭載した発現ベクターを作成したのち、両ベクターを HEK293 細胞に同時に transfect した。Transfectant の培養上清を回収した後、プロテイン A カラムでの抗体分離、限外濾過による脱塩処理により抗体を精製した。

現在、精製した抗体の各種ヒト細胞株・ヒト組織への反応性を免疫組織染色、ウエスタンブロットティングなどの実験系で確認中である。

今後、反応する細胞・組織の lysate (抽出液) から免疫沈降法により抗原を精製したのち、質量分析解析により認識抗原を同定する計画である。さらに、同定した抗原の特徴 (発現パターン、生体内機能など) から、抗 PD-1 抗体の作用メカニズム (抗腫瘍効果、自己免疫反応) との関連を考察する計画である。

(4) 研究成果の意義

本研究の結果から、BCR レパトア解析のバイオマーカーとしての有用性が示唆された。なお、BCR レパトア多様性の臨床的意義はがん種により異なる可能性があるため、さらに詳細な検討が望まれるが、新たな視点から免疫チェックポイント (PD-1/PD-L1) 研究の展開が期待できる。本研究の成果は、抗 PD-1 抗体の作用メカニズムを解明するとともに、不必要な治療による不利益 (有害事象合併・医療費浪費) の回避にもつながるため、臨床的意義は大きいと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Matsuo N, Azuma K, Hattori S, Ohtake J, Kawahara A, Ishii H, Tokito T, Yamada K, Shibata Y, Shimokawaji T, Kondo T, Kato T, Saito H, Yamada K, Sasada T, Hoshino T.	4. 巻 144
2. 論文標題 Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with nonsmall cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 1170-1179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1002/ijc.31923.	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 Hashizume A, Umemoto S, Yokose T, Nakamura Y, Yoshihara M, Shoji K, Wada S, Miyagi Y, Kishida T, Sasada T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Enhanced expression of PD-L1 in non-muscle-invasive bladder cancer after treatment with Bacillus Calmette-Guerin.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 34066-34078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26122.	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 Matsuo N, Azuma K, Sasada T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Assessment of soluble immune mediators as potential biomarkers during immune checkpoint inhibitor therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 1866-1867
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.26749.	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 Iizumi S, Ohtake J, Murakami N, Kouro T, Kawahara M, Isoda F, Hamana H, Kishi H, Nakamura N, Sasada T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Novel HLA Class II-Restricted Neoantigens Derived from Driver Mutations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E266.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11020266.	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 Tsukagoshi M, Wada S, Hirono S, Yoshida S, Yada E, Sasada T, Shirabe K, Kuwano H, Yamaue H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of a novel HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope peptide derived from mesothelin in pancreatic cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 31448-31458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25837.	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 Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F, Nishikawa R, Aoki T,Sasada T, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuro Oncol.	6. 最初と最後の頁 348-359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/neuonc/noy200.	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 Nakahara Y, Kouro T, Igarashi Y, Kawahara M, Sasada T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Prospects for a personalized peptide vaccine against lung cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Expert Rev Vaccines.	6. 最初と最後の頁 703-709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14760584.2019.1635461.	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 Hirakawa Y, Ogata T, Sasada T, Yamashita T, Itoh K, Tanaka H, Okuda K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Immunological consequences following splenectomy in patients with liver cirrhosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 848-856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7640.	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 Shimizu Y, Yoshikawa T, Kojima T, Shoda K, Nosaka K, Mizuno S, Wada S, Fujimoto Y, Sasada T, Kohashi K, Bando H, Endo I, Nakatsura T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Heat shock protein 105 peptide vaccine could induce antitumor immune reactions in a phase I clinical trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3049-3060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14165.	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 Ohkuma R, Yada E, Ishikawa S, Komura D, Ishizaki H, Tamada K, Kubota Y, Hamada K, Ishida H, Hirasawa Y, Ariizumi H, Satoh E, Shida M, Watanabe M, Onoue R, Ando K, Tsurutani J, Yoshimura K, Yokobori T, Sasada T, Aoki T, Murakami M, Norose T, Ohike N, Takimoto M, Izumizaki M, Kobayashi S, Tsunoda T, Wada S.	4. 巻 15
2. 論文標題 High expression of olfactomedin-4 is correlated with chemoresistance and poor prognosis in pancreatic cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0226707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226707.	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 Noguchi M, Arai G, Egawa S, Ohyama C, Naito S, Matsumoto K, Uemura H, Nakagawa M, Nasu Y, Eto M, Suekane S, Sasada T, Shichijo S, Yamada A, Kakuma T, Itoh K.	4. 巻 69
2. 論文標題 Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dexamethasone for castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother.	6. 最初と最後の頁 847-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02498-8.	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 Kazama K, Otake J, Satoyoshi T, Shiozawa M, Sugano N, Sato S, Atsumi Y, Kano K, Murakawa M, Maezawa Y, Hashimoto I, Numata M, Oshima T, Yukawa N, Rino Y, Sasada T, Masuda M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Distribution of Regulatory T-Cells and Other Phenotypes of T-Cells in Tumors and Regional Lymph Nodes of Colorectal Cancer Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo.	6. 最初と最後の頁 849-856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11848.	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 Suekane S, Yutani S, Yamada A, Sasada T, Matsueda S, Takamori S, Toh U, Kawano K, Yoshiyama K, Sakamoto S, Sugawara S, Komatsu N, Yamada T, Naito M, Terasaki M, Mine T, Itoh K, Shichijo S, Noguchi M.	4. 巻 56
2. 論文標題 Identification of biomarkers for personalized peptide vaccination in 2,588 cancer patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Oncol.	6. 最初と最後の頁 1479-1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2020.5019.	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 飯泉 晋, 中村徳弘, 笹田哲朗.	4. 巻 22
2. 論文標題 がんワクチン療法の将来	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 135-141
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 紅露拓, 笹田哲朗	4. 巻 271
2. 論文標題 遺伝子変異由来ネオアンチゲンを標的とした特異的免疫療法.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 163-168
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 松尾規和, 笹田哲朗	4. 巻 37
2. 論文標題 がん免疫療法のバイオマーカーの現状および今後の展望.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学 増刊 「がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学」	6. 最初と最後の頁 180-188
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20件(うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Norikazu Matsuo, Koichi Azuma, Junya Ohtake, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Potential biomarkers in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 inhibitors.
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuro Sasada, Norikazu Matsuo, Junya Ohtake, Koichi Azuma.
2. 発表標題 Inflammatory soluble factors as potential biomarkers in non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitors.
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 Erica Yada, Tetsuro Sasada, Satoshi Wada.
2. 発表標題 Identification of therapeutic-specific mutations induced by anti-cancer drug using pancreatic cancer xenograft.
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 Sasada T, Ohtake J, Iizumi S, Kouro T, Igarashi Y, Kawahara M, Yada E.
2. 発表標題 Immunogenicity and specificity of neoantigens derived from tumor-specific mutations in gastric cancer.
3. 学会等名 The 33rd Annual Meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Erica Yada, Taku Kouro,Tetsuro Sasada, Satoshi Wada.
2 . 発表標題 Identification of therapeutic-specific mutations induced by gemcitabine and nab-Paclitaxel in pancreatic cancer.
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Taku Kouro, Erica Yada, Mamoru Kawahara, Kozo Imai, Tetsuro Sasada.
2 . 発表標題 Generation of CAR T cells recognizing malignant mesothelioma specific antigen
3 . 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ryotaro Ohkuma, Erica Yada, Yutaro Kubota, Kazuyuki Hamada, Hiroo Ishida, Yuya Hirasawa, Hirotsugu Ariizumi, Etsuko Satoh, Junji Tsurutani, Kiyoshi Yoshimura, Tetsuro Sasada, Takeshi Aoki, Masahiko Murakami, Tomoko Norose, Nobuyuki Ohike, Masafumi Takimoto, Takuya Tsunoda, Satoshi Wada.
2 . 発表標題 High expression of Olfactomedin-4 correlates with chemoresistance and poor prognosis for pancreatic cancer.
3 . 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Matsuo N, Azuma K, Murotani K, Ishii H, Tokito T, Yamada K,Shibata Y, Shimokawaji T, Nakahara Y, Kondo T, Kato T, Saito H, Yamada K, Sasada T, Hoshino T.
2 . 発表標題 Early changes in plasma CXCL2 and MMP2 levels predicts the response to anti-PD-1 therapy in non-small-cell lung cancer.
3 . 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Azuma K, Nakahara Y, Matsuo N, Ishii H, Tokito T, Murotani K, Hoshino T, Sasada T.
2 . 発表標題 Changes of BCR Repertoire Are Predictive Biomarker for the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor in NSCLC.
3 . 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Sasada T, Iizumi S, Kouro T, Kawahara M, Nakamura N.
2 . 発表標題 Immunogenicity of HLA class II-restricted neoantigens derived from driver mutations.
3 . 学会等名 Fifth CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yuko Nakamura, Susumu Iizumi, Hiroki Ueda, Shogo Yamamoto, Kenji Tatsuno, Aya Nakayama, Kazuki Yamamoto, Taku Koro, Kyoko Hasegawa, Norihiro Nakamura, Hiroyuki Aburatani, Tetsuro Sasada, Takeshi Kawamura.
2 . 発表標題 Proteogenomics-based identifying neoantigens in refractory cancers using xenograft mice.
3 . 学会等名 18th Human Proteome Organization World Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hattori H, Ishihara M, Kitano S, Miyahara Y, Kato H, Mishima H, Yamamoto N, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Chono H, Nukaya I, Mineno J, Ikeda H, Watanabe T, Kageyama S, Shiku H.
2 . 発表標題 A novel affinity-enhanced NY-ESO-1-targeting TCR-redirection T cell transfer exhibited early-onset cytokine release syndrome and subsequent tumor responses in synovial sarcoma patients.
3 . 学会等名 ESMO 2019 Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishihara M, Kitano S, Hattori H, Miyahara Y, Kato H, Mishima H, Yamamoto N, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Chono H, Nukaya I, Mineno J, Ikeda H, Watanabe T, Kageyama S, Shiku H.
2. 発表標題 Tumor responses and early onset cytokine release syndrome in synovial sarcoma patients treated with a novel affinityenhanced NY-ESO-1-targeting TCR-redirectioned T cell transfer.
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norikazu Matsuo, Koichi Azuma, Kenta Murotani, Yoshiko Naito, Hidenobu Ishii, Takaaki Tokito, Tadasuke Shimokawaji, Yoshiro Nakahara, Tetsuro Kondo, Terufumi Kato Haruhiro Saito, Kouzo Yamada, Tetsuro Sasada, Tomoaki Hoshino.
2. 発表標題 Changes in plasma CXCL2 and MMP2 levels reflect response to anti-PD-1 therapy in non-small-cell lung cancer patients.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Nakahara, Norikazu Matsuo, Koichi Azuma, Yoshiko Naito, Hidenobu Ishii, Takaaki Tokito, Yuka Igarashi, Taku Kouro, Ryo Usui, Tadasuke Shimokawaji, Tetsuro Kondo, Terufumi Kato, Haruhiro Saito, Kouzo Yamada, Tomoaki Hoshino, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Changes of BCR repertoire are predictive biomarker for the efficacy of immune checkpoint inhibitor in NSCLC.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Susumu Iizumi, Junya Ohtake, Taku Kouro, Mamoru Kawahara, Yuka Igarashi, Norihiro Nakamura, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Immunogenicity of frequent driver mutations; identification of novel HLA class II-restricted neoantigens.
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 五十嵐 友香, 中原 善朗, 松尾 規和, 東 公一, 笹田 哲朗
2. 発表標題 B細胞受容体(BCR)のレパトア解析は非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとして有用である
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 Taku Kouro, Shoutaro Tsuji, Kohzoh Imai, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Optimization of chimeric antigen receptor construct targeting malignant mesothelioma antigen.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taku Kouro, Kohzoh Imai, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Optimization of CAR T cells recognizing malignant mesothelioma specific antigen.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuka Igarashi, Junya Ohtake, Yuki Fujimoto, Tetsuro Sasada.
2. 発表標題 Enhanced lymphocyte accumulation through chemokine overexpression in tumor microenvironment.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 紅露拓, 笹田哲朗.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 406
3. 書名 プレジジョン・メディシン ~ビッグデータの構築・分析から臨床応用・課題まで~. (第2編 第3章 第3節) 変異遺伝子を標的とした個別化がん免疫療法の開発.	

1. 著者名 和田聡, 笹田哲朗	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 508
3. 書名 がん治療で起こる副作用・合併症の 治療法と薬剤開発. (第4章 11節) がんワクチン	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん免疫療法の予後予測のためのバイオマーカー	発明者 笹田哲朗、東公一、 松尾規和、星野友昭	権利者 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構、久留米
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/045465	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究室(神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん免疫療法研究開発学部)ホームページ http://kccch.kanagawa-pho.jp/kcccri/organization/menekiryoho.html
