

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03474

研究課題名(和文) 増殖の臓器指向性と一細胞遺伝子発現解析に基づく治療最適抗腫瘍T細胞クローンの同定

研究課題名(英文) Identification of cellular dynamics and single-cell transcriptomic profiles of antitumor T cells clones with potent antitumor effects

研究代表者

上羽 悟史 (Ueha, Satoshi)

東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・准教授

研究者番号：00447385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：抗腫瘍応答に寄与する腫瘍反応性(tr)CD8 T細胞クローンの生体内動態と遺伝子発現の解析に取り組み、1)免疫チェックポイント阻害剤が所属リンパ節で中、低頻度のtrCD8 T細胞クローンを活性化・増幅すること、2)腫瘍内で高頻度に検出されるtumor-major trCD8 T細胞クローンが腫瘍細胞による直接抗原提示に依存するクローンであること、を明らかにした。また、3)BD Rhapsodyを用いたsingle-cell TCR/RNA seq法(whole transcript)、4)trCD8 T細胞クローンの時系列解析を可能とする両側腫瘍マウスモデルを確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で確立した新たな概念・評価指標であるclonal spreadingは、臨床における免疫チェックポイント阻害剤治療を中心とした新規免疫治療法の有効性予測指標として応用でき、また、治療効果をさらに高める治療介入法や薬剤の開発にもつながると期待される。また、Tumor-major cloneの直接抗原提示依存性の確立は、腫瘍細胞自身の抗原提示の強弱を診断する重要な手がかりとなる。新規に開発したsingle-cell TCR/RNA seq法および両側腫瘍マウスモデルは、今後の腫瘍反応性CD8+ T細胞応答に関わる基礎研究・臨床開発に大きく貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the in vivo dynamics and gene expression of tumor-reactive (tr) CD8 T-cell clones that contribute to anti-tumor responses and found that 1) immune checkpoint inhibitors activate and amplify medium- and low-frequency trCD8 T-cell clones in the lymph nodes, and 2) tumor-major trCD8 T-cell clones detected at high frequency in the tumor are dependent on direct antigen presentation by tumor cells. We also established 3) a single-cell TCR/RNA seq method (whole transcript) using BD Rhapsody and 4) a bilateral tumor mouse model that enables time-series analysis of trCD8 T-cell clones.

研究分野：免疫学

キーワード：TCRレパトア 免疫チェックポイント シングルセル解析

## 1. 研究開始当初の背景

近年、免疫チェックポイント阻害剤や chimeric antigen receptor-T 細胞療法などの免疫療法が一部のがん種に対して標準治療として確立した。また、NY-ESO-1 や MAGE-A4 などの既知のがん抗原を発現する腫瘍に対しては、特異的な TCR 遺伝子を導入した T 細胞を養子移入する TCR 遺伝子療法が治療効果を示すことが報告され、臨床開発も進んでいる (Hammeri et al. Trends Immunol. 2018)。一方、既知のがん抗原を発現しない難治固形がんにおいても腫瘍特異的変異抗原 (ネオアンチゲン) を標的とした TCR 遺伝子療法が期待されているが、ネオアンチゲン反応性 TCR のクローニングには多大な費用・労力が必要であり、かつ多くの場合明確な治療効果を示すに至っていない。この問題を解決して抗原未知のがんに対して TCR 遺伝子療法を応用するには、移入後がん抗原に反応して実際に抗腫瘍効果を示すクローンを簡便に選択する新たな手法が必要である。

担がん宿主生体内において腫瘍反応性 CD8<sup>+</sup>T 細胞は、誘導組織である腫瘍所属リンパ節と実行組織である腫瘍部位において異なる様式の抗原提示を受ける (図 1)。即ち、腫瘍所属リンパ節においてがん抗原を貪食した樹状細胞が提示する MHC class I + がん抗原ペプチドの複合体を認識 (移植免疫で言うところの間接抗原提示) して増殖した後、血流を介してがん部位へ浸潤する。がん組織では、がん細胞自身が提示する MHC class I + がん抗原ペプチドを認識 (同、直接抗原提示) または浸潤白血球による間接抗原提示を認識して抗腫瘍機能を発現する。また、浸潤 T 細胞が産生する IFN $\gamma$  は、免疫プロテアソームによるがん抗原タンパク質のプロセッシングを改変し、また MHC class I の発現を誘導するなど、がん抗原の提示について質、量いずれも修飾する (Vigneron et al, Trends Cancer. 2017)。このような生体内における一連のがん抗原提示と CD8<sup>+</sup>T 細胞の動態を踏まえると、最適な抗腫瘍を示す TCR クローンとは単にがん抗原に反応性を持つだけでなく、1) 間接抗原提示を認識して腫瘍所属リンパ節で増殖し、血流を介して腫瘍組織へ浸潤したのち、2) 直接抗原提示を認識して抗腫瘍効果を発現できること、さらに 3) IFN $\gamma$  の有無に関わらず MHC class I に提示されるがん抗原ペプチドを認識できること、を満たす必要があると考えられる。実際に、研究代表者らは担がんモデルマウスに対し、同一個体の腫瘍と腫瘍所属リンパ節の CD8<sup>+</sup>T 細胞について TCR レパトア解析を行い、両臓器で重複して検出されるクローンを各臓器における存在頻度で分類する独自のクローン分類法 “Inter-Organ Clonotype Tracking (IOCT) 解析” を適用すると、腫瘍のみで増殖するクローン、リンパ節のみで増殖するクローン、また一部に双方で増殖するクローンに分類され、クローンごとに明確な増殖応答の違いがあることを見出した (Aoki et al. Front Immunol 2019)。また、in vitro の B16 がん細胞との共培養系で同定された抗腫瘍機能に乏しい TCR を発現する Pmel-1 CD8<sup>+</sup>T 細胞は、主にリンパ節のみで増殖するクローンであることも見出した (Cancer Immunol Res. 2015, Front Immunol 2019)。このように、担がん宿主内で異なる応答性を示す TCR クローンの中からより強い抗腫瘍効果を示すクローンを選択し、効率的にクローニングするためには、個々のクローンの生体内応答性と抗原提示様式の関連、さらに抗腫瘍能との関連を 1 細胞単位に理解する必要があるが、これらを統合する免疫学的基盤は全く未解明であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、担がん宿主生体内における T 細胞クローンの応答性と抗原提示様式ならびに抗腫瘍機能の関連という基礎免疫学的にも極めて根源的な課題を解明し、生体内で抗腫瘍効果を発揮する T 細胞クローンを簡便かつ迅速に選択し TCR 遺伝子療法へ応用するための基盤を確立することを目的とした。これを達成するためのアプローチとして、申請者らが確立した独自のクローン分類法 (IOCT) 解析と研究開始時に開発中であった single-cell (sc) TCR-RNA seq 法を基盤技術として、直接/間接抗原提示を判別可能な実験系・担がんモデルを駆使し、研究を実施した。

## 3. 研究の方法

- (1) BD Rhapsody を用いた single-cell TCR/RNAseq 解析の開発  
BD Rhapsody システムを用いて、cDNA を oligo-dT 固相化ビーズ上で架橋させ、TCR cDNA の両端に増幅用配列を付加した。独自の高感度 cDNA 増幅法である TAS-seq と増幅用プライマーを用いて TCR および全 cDNA の増幅を行うことで、TCRa/b および全遺伝子発現産物の同時解析を可能とした。
- (2) マウス皮下腫瘍モデルにおける腫瘍反応性 CD8<sup>+</sup>T 細胞クローンの生体内動態解析  
B16 メラノーマ、LLC 肺がん細胞株を用いたマウス皮下腫瘍モデルにおいて制御性 T 細胞の除去による CD8<sup>+</sup>T 細胞応答の活性化を誘導する抗 CD4 抗体治療および抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体等の免疫チェックポイント阻害を投与し、腫瘍増殖解析および腫瘍

所属リンパ節 (dLN) と腫瘍浸潤 CD8<sup>+</sup> T 細胞のフローサイトメトリー解析、TCR レパトア解析、scTCR/RNAseq 解析を行った。

- (3) 直接抗原提示が腫瘍反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの生体内動態に及ぼす影響  
CLISPR-Cas9 を用いて、MHC class I を欠損する 2m knockout (KO) 腫瘍細胞株を作成した。2m KO B16 および 2m KO LLC を用いたマウス皮下腫瘍モデルにおいて、腫瘍反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの生体内動態を解析した。
- (4) CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの時系列解析を可能とする両側腫瘍マウスモデルの開発  
マウスの両側背部に LLC を接種し、腫瘍増殖を解析するとともに、腫瘍接種後 14 日目に両側から腫瘍と dLN を回収し、TCR レパトア解析を行った。

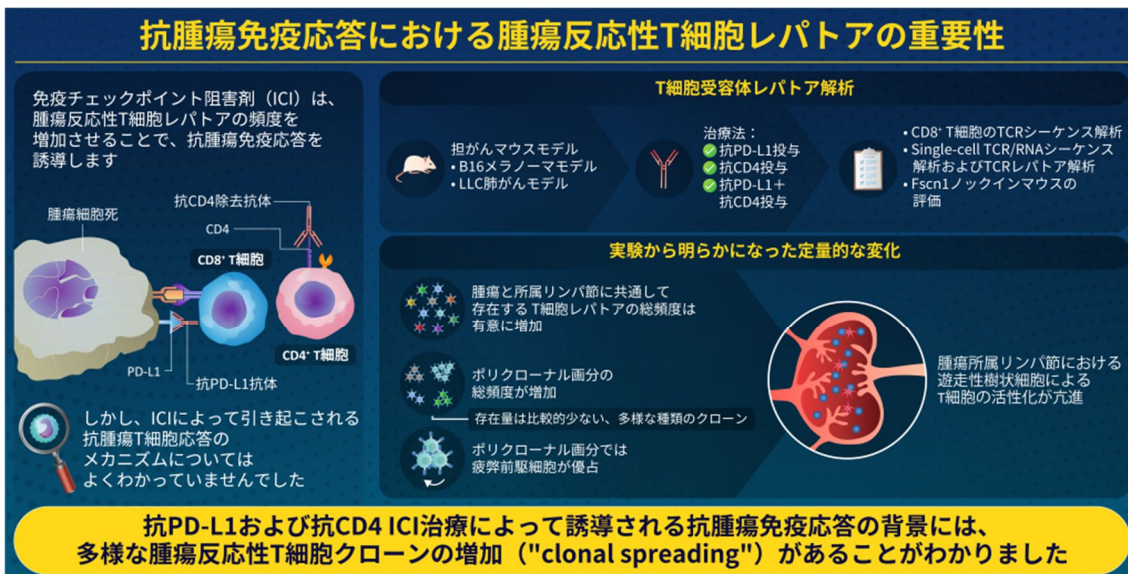
#### 4. 研究成果

- (1) BD Rhapsody を用いた single-cell TCR/RNAseq 解析の開発  
BD Rhapsody を用いた scTCR/RNAseq はこれまで RNA seq を免疫系の分子に絞った target PCR で行うプロトコールが発表されていた。本研究では、独自の高感度 cDNA 増幅法である TAS-seq とプライマーセットを用いて、TCRa/b paire と全 Transcript を増幅する (Whole transcript amplification) 新規 scTCR/RNAseq プロトコールの開発に成功した。WTA 解析は、既存の Targeted PCR パネルに含まれていない全ての遺伝子を検出できる汎用性に加え、Targeted PCR パネルに含まれているものの variant がカバーされていない遺伝子についても解析可能であり、Targeted PCR において Foxp3 などの重要特定遺伝子の陽性率がタンパク質と乖離するといった問題を解消できた (論文投稿準備中)。

- (2) マウス皮下腫瘍モデルにおける腫瘍反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの生体内動態解析  
抗 CTLA4 抗体や抗 PD1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害療法 (ICI) は、腫瘍反応性の CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞を活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。ICI は臨床的に大きな成功を収めたものの、その奏効率は 20-40%程度にとどまっている。したがって、ICI の治療効果を予測する手法が必要とされており、そのために、抗腫瘍 T 細胞応答の質的な評価を可能とする指標の確立が求められてきた。胸腺での遺伝子再構成によって生成された多様な T 細胞クローンのコレクションは T 細胞レパトアと呼ばれ、抗腫瘍 T 細胞応答の評価指標として注目されてきた。我々はこれまでに、T 細胞レパトアの多様性と抗腫瘍免疫応答との関連を解析するために、腫瘍と腫瘍所属リンパ節の両方に存在する「腫瘍-所属リンパ節間重複クローン」に着目し、マウスモデルにおいて抗 CD4 抗体が重複レパトアを増加させることを示していた。一方で、腫瘍-所属リンパ節重複レパトアは、抗 CD4 抗体だけでなく PD1 阻害剤によっても増加するのかが不明だった。加えて、重複レパトアの増加が上位クローンのさらなる増殖 ("Clonal skewing") によるのか、多様なクローンの穏やかな増殖 ("Clonal spreading") によるのかも明らかにされていなかった。

本研究では、抗 PDL1 抗体、抗 CD4 抗体ないし両者の併用治療を行った担がんマウスに対して T 細胞レパトア解析を実施し、腫瘍-所属リンパ節間重複クローンをその腫瘍内での頻度をもとに Oligoclonal 画分と Polyclonal 画分に分類することを通じて、治療による Clonal skewing および Clonal spreading の変化を定量した。その結果、抗 PDL1 および抗 CD4 抗体は Clonal spreading を介して腫瘍-所属リンパ節重複レパトアを増加させることを明らかにした。さらに、シングルセルレベルで TCR 配列と遺伝子発現を対応付ける single-cell TCR/RNA sequencing 解析により、Clonal spreading を反映する重複レパトアの Polyclonal 画分には T 細胞応答の増強に重要な疲弊前駆 T 細胞が濃縮されることを示した。加えて、アクチン結合タンパク Fascin1 の下流にジフテリア毒素受容体を組み込んだノックインマウスを用い、腫瘍反応性 T 細胞の活性化を担う遊走型樹状細胞を特異的に除去することを通じて、遊走型樹状細胞による所属リンパ節での T 細胞のプライミングが治療下での Clonal spreading に寄与していることを見出した。これらの結果は、腫瘍反応性 T 細胞の Clonal spreading は、抗 PDL1 および抗 CD4 抗体が誘導する抗腫瘍 T 細胞応答の特徴を表すことを示唆している。

T 細胞レパトアに関する先行研究の中では、クローン性増殖によって生じた特定クローンへの頻度の偏りの程度 (Clonality) が主に評価されてきた。一方で本研究の結果は、T 細胞レパトアの評価のためにはより多様な腫瘍反応性クローンに着目してその増殖の程度を評価する必要があることを示しており、同分野の今後の研究に対して重要な示唆を与えていると思われる。加えて、腫瘍内で強く活性化・増殖した T 細胞クローンは疲弊して別のクローンに置換されるという最近の知見に基づき、「抗 PDL1 抗体や抗 CD4 抗体による Clonal spreading の増強は、腫瘍反応性 T 細胞クローンのバックアップを動員することで強固で持続的な抗腫瘍応答に寄与する」という仮説を提案した。従来多くの先行研究が腫瘍内で高度に増殖した Oligoclonal 画分のクローンを対象としてきた一方で、当研究が着目した Polyclonal 画分のクローンによる抗腫瘍効果への寄与は注目されていなかった点であり、腫瘍免疫分野の多くの研究者にとって興味深いものと



- (3) 直接抗原提示が腫瘍反応性 CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの生体内動態に及ぼす影響  
 腫瘍部位では、CD8<sup>+</sup> T 細胞が腫瘍細胞を直接認識する直接抗原提示経路と、腫瘍抗原を貪食した抗原提示細胞によって認識する間接抗原提示経路が存在する一方、腫瘍所属リンパ節では、間接抗原提示経路のみ存在する。クローン増殖における臓器指向性は、このような各臓器における抗原提示の違いに左右されると考えられるが、現時点ではこれを直接支持するデータは得られていない。

本研究では、TCR レパトア解析と MHC class I を欠損する 2m knockout (KO) 腫瘍細胞株を用いた皮下腫瘍モデル、および抗原認識に伴う脱顆粒を検出する Lamp assay を組み合わせ、Tumor major clone が腫瘍細胞を直接抗原提示経路依存的なクローンであるという仮説を検証した。

LLC 皮下腫瘍モデルにおいて、腫瘍および腫瘍所属リンパ節で重複して検出された重複クローンを tumor major clone、dLN major clone に分類し、野生型と 2m-KO でその頻度を比較すると、2m-KO では tumor major clone が有意に減少していた。また、腫瘍浸潤 CD8<sup>+</sup> T 細胞と腫瘍細胞または腫瘍浸潤 MHC class II<sup>+</sup> 白血球を共培養する Lamp assay において、脱顆粒の指標である CD107a が陽性となった CD8<sup>+</sup> T 細胞をソーティングし、TCR レパトア解析を行った。いずれの種類の抗原提示細胞を用いた場合でも、腫瘍内で頻度の高いクローンが、CD107a 陽性レパトアに検出されたことから、tumor major clone は直接抗原提示のみならず、間接抗原提示も認識できるクローンであることが明らかとなった (論文投稿準備中)。

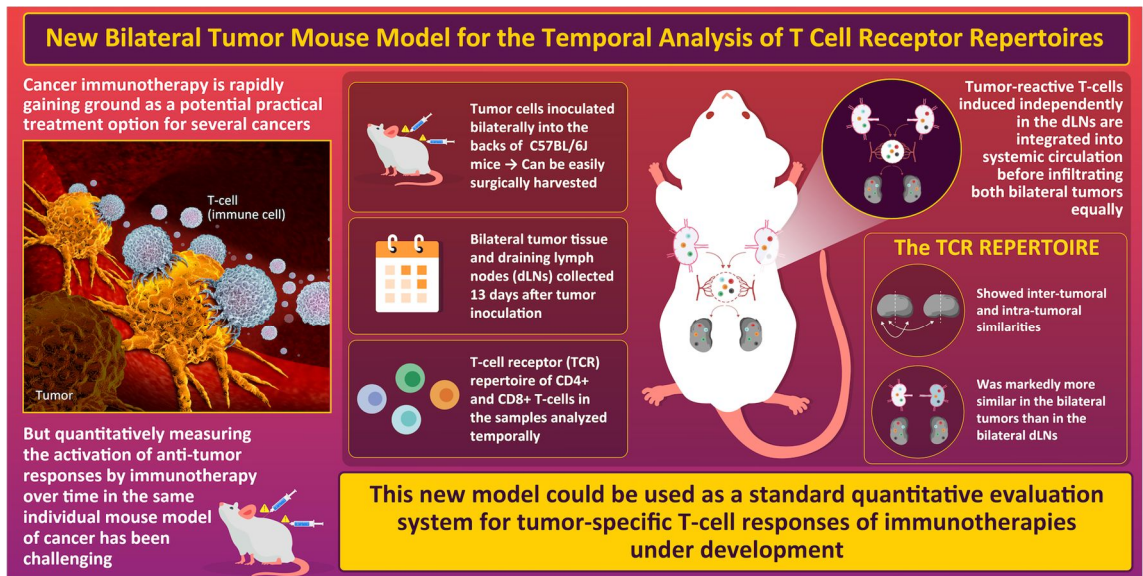
- (4) CD8<sup>+</sup> T 細胞クローンの時系列解析を可能とする両側腫瘍マウスモデルの開発  
 TCR レパトア解析は、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 投与による腫瘍特異的 T 細胞応答の誘導を定量するバイオマーカーとして期待されている。一方、TCR レパトアと抗腫瘍反応の因果関係を明らかにするためには、個々のマウスにおける経時的なモニタリングが必要である。本研究では、治療介入による TCR レパトア変動の定量的評価を実現する前提条件として、左右の腫瘍の TCR レパトアが類似の特性を示すことと、同じ腫瘍反応性 T 細胞クローンが両側の腫瘍に浸潤していること、の二点を示す必要があると考え、研究を行った。

マウスの両背部皮下への腫瘍細胞接種により両側腫瘍マウスを作成し、腫瘍体積の測定により、両側の腫瘍が対称的に成長することを確認し、両側の腫瘍において同等の抗腫瘍反応が両側で起こっていることを確認した。腫瘍細胞接種 13 日後のマウスから両側の腫瘍と dLN を採取し、CD4<sup>+</sup> および CD8<sup>+</sup> T 細胞の TCR レパトアを分析した。その結果、T 細胞クローンの頻度分布や構成するクローンが両側腫瘍間で高度に保存されていたことなど、両側腫瘍の TCR レパトアの特徴が類似していることを確認した。この左右の腫瘍間の TCR レパトアの類似性は、分割した同一腫瘍同士との類似性と同等であったことから、両側腫瘍モデルにおける経時的腫瘍サンプリングは、臨床で行う治療介入前後の腫瘍生検を用いた TCR レパトアの経時的モニタリングのモデルとなりうることを示唆

された。

両側 dLN に誘導された腫瘍反応性 T 細胞クローンは、中程度にしか保存されておらず、TCR レパトアの類似性は両側腫瘍同士に比べ、明らかに低いことがわかった。これは、両側 dLN で独立して誘導された腫瘍反応性 T 細胞クローンが全身循環中で統合され、両側の腫瘍中に均等に浸潤していることを示唆している。

以上の結果から、両側腫瘍マウスモデルが腫瘍反応性 T 細胞クローンの経時変化および治療による変化を解析するモデルとして有望であることが示された (Front Immunol 2021)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13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 12件）

1. 著者名 Aoki Hiroyasu, Ueha Satoshi, Nakamura Yoshiaki, Shichino Shigeyuki, Nakajima Hironobu, Shimomura Manami, Sato Akihiro, Nakatsura Tetsuya, Yoshino Takayuki, Matsushima Kouji	4. 巻 112
2. 論文標題 Greater extent of blood tumor TCR repertoire overlap is associated with favorable clinical responses to PD-1 blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2993 ~ 3004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14975	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 Omori Satotaka, Wang Teh-Wei, Johmura Yoshikazu, Kanai Tomomi, Nakano Yasuhiro, Kido Taketomo, Susaki Etsuo A., Nakajima Takuya, Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Ozawa Manabu, Yokote Kisho, Kumamoto Soichiro, Nishiyama Atsuya, Sakamoto Takeharu, Yamaguchi Kiyoshi, Hatakeyama Seira, Nakanishi Makoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 814 ~ 828.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.09.006	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 Ueha Rumi, Ueha Satoshi, Kondo Kenji, Nishijima Hironobu, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of Cigarette Smoke on the Nasal Respiratory and Olfactory Mucosa in Allergic Rhinitis Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.00126	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 Aoki Hiroyasu, Shichino Shigeyuki, Matsushima Kouji, Ueha Satoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Revealing Clonal Responses of Tumor-Reactive T-Cells Through T Cell Receptor Repertoire Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 807696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.807696	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 Tsunoda Mikiya, Aoki Hiroyasu, Shimizu Haruka, Shichino Shigeyuki, Matsushima Kouji, Ueha Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Proportional Tumor Infiltration of T Cells via Circulation Duplicates the T Cell Receptor Repertoire in a Bilateral Tumor Mouse Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 744381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.744381	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 Ogawa Tatsuro, Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Matsushima Kouji	4. 巻 33
2. 論文標題 Macrophages in lung fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab040	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 Aoki Hiroyasu, Ueha Satoshi, Nakamura Yoshiaki, Shichino Shigeyuki, Nakajima Hiromichi, Shimomura Manami, Sato Akihiro, Nakatsura Tetsuya, Yoshino Takayuki, Matsushima Kouji	4. 巻 112
2. 論文標題 Greater extent of blood tumor TCR repertoire overlap is associated with favorable clinical responses to PD 1 blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2993 ~ 3004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14975	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 Chen Chang-Yu, Ueha Satoshi, Ishiwata Yoshiro, Shichino Shigeyuki, Yokochi Shoji, Yang De, Oppenheim Joost J., Ogiwara Haru, Deshimaru Shungo, Kanno Yuzuka, Aoki Hiroyasu, Ogawa Tatsuro, Shibayama Shiro, Matsushima Kouji	4. 巻 9
2. 論文標題 Combining an Alarmin HMG1 Peptide with PD-L1 Blockade Results in Robust Antitumor Effects with a Concomitant Increase of Stem-Like/Progenitor Exhausted CD8+ T Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 1214 ~ 1228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-21-0265	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 Aoki Hiroyasu, Ueha Satoshi, Shichino Shigeyuki, Ogiwara Haru, Shitara Kohei, Shimomura Manami, Suzuki Toshihiro, Nakatsura Tetsuya, Yamashita Makiko, Kitano Shigehisa, Kuroda Sakiko, Wakabayashi Masashi, Kurachi Makoto, Ito Satoru, Doi Toshihiko, Matsushima Kouji	4. 巻 9
2. 論文標題 Transient Depletion of CD4+ Cells Induces Remodeling of the TCR Repertoire in Gastrointestinal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 624 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-20-0989	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 Aoki Hiroyasu, Tsunoda Mikiya, Ogiwara Haru, Shimizu Haruka, Abe Haruka, Ogawa Tatsuro, Abe Takaya, Shichino Shigeyuki, Matsushima Kouji, Ueha Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Clonal Spreading of Tumor-Infiltrating T Cells Underlies the Robust Antitumor Immune Responses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 847 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-22-0517	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 Kitabatake Masahiro, Ouji-Sageshima Noriko, Sonobe Shota, Furukawa Ryutaro, Konda Makiko, Hara Atsushi, Aoki Hiroyasu, Suzuki Yuki, Imakita Natsuko, Nakano Akiyo, Fujita Yukio, Shichino Shigeyuki, Nakano Ryuichi, Ueha Satoshi, Kasahara Kei, Muro Shigeo, Yano Hisakazu, Matsushima Kouji, Ito Toshihiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Transition of Antibody Titers after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Japanese Healthcare Workers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 72 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2022.041	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 Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Hashimoto Shinichi, Ogawa Tatsuro, Matsushima Kouji	4. 巻 5
2. 論文標題 TAS-Seq is a robust and sensitive amplification method for bead-based scRNA-seq	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03536-0	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 Sun Haiyang, Tang Ce, Chung Soo-Hyun, Ye Xiao-Qi, Makusheva Yulia, Han Wei, Kubo Masato, Shichino Shigeyuki, Ueha Satoshi, Matsushima Koji, Ikeo Kazuho, Asano Masahide, Iwakura Yoichiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Blocking DCIR mitigates colitis and prevents colorectal tumors by enhancing the GM-CSF-STAT5 pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111158 ~ 111158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111158	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19件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 上羽 悟史
2. 発表標題 TCRレパトリア解析による抗腫瘍免疫モニタリング
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 角田樹也, 荻原春, 清水遙, 七野成之, 松島綱治
2. 発表標題 Diversity of Draining Lymph Node-Tumor Overlapping T Cell Receptor Repertoire Reflects the Anti-tumor Effect of Cancer Immunotherapies
3. 学会等名 IMMUNOLOGY2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田樹也, 青木寛泰, 清水遙, 荻原春, 秋本和憲, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 両側担がんマウスモデルを用いた経時的TCRレパトリア解析の試み
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部真弓, 角田樹也, 青木寛泰, 清水遥, 荻原春, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 腫瘍浸潤CD8+ T細胞のクローン性増殖における腫瘍細胞のMHC class I発現の中心的な役割
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 角田樹也, 荻原春, 清水遥, 七野成之, 秋本和憲, 松島綱治
2. 発表標題 腫瘍-所属リンパ節間で重複するCD8+ T細胞のpolyclonalityはがん免疫療法の抗腫瘍効果を反映する
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部真弓, 清水遥, 青木寛泰, 角田樹也, 荻原春, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 腫瘍浸潤CD8+ T細胞クローンは直接および間接抗原提示経路の双方に反応する
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木寛泰, 上羽悟史, 角田樹也, 荻原春, 清水遥, 七野成之, 松島綱治
2. 発表標題 Clonal spreading in anti-tumor T cell responses is essential for the durable and persistent anti-tumor effect of ICIs
3. 学会等名 1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木寛泰, 角田樹也, 清水遥, 七野成之, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 Clonal Spreading of Tumor-Infiltrating T Cells Underlies the Durable Anti-tumor Effects of Immune Checkpoint Inhibitors
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田樹也, 青木寛泰, 清水遥, 七野成之, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 Proportional Tumor Infiltration of T Cells via Circulation Duplicates the T Cell Receptor Repertoire in a Bilateral Tumor Mouse Model
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上羽悟史, 松島綱治
2. 発表標題 Diversity of draining lymph node-tumor overlapping T cell receptor repertoire reflects the anti-tumor effect of cancer immunotherapies
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水遥, 青木寛泰, 角田樹也, 松島綱治, 上羽悟史, 七野成之
2. 発表標題 Tumor-infiltrating major CD8+ T cell clones recognize both tumor cells and professional antigen-presenting cells in the tumor
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上羽悟史
2. 発表標題 TCR repertoire analysis reveals spatiotemporal responses of tumor-reactive T cell clones
3. 学会等名 第 50 回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木寛泰, 清水遥, 七野成之, 角田樹也, 荻原春, 堀昌平, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 Intratumoral regulatory T cell clones originate from the draining lymph nodes regulatory Tcells
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水遥, 青木寛泰, 角田樹也, 荻原春, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 Dependence of tumor-reactive T cells on antigen presentation pathway
3. 学会等名 JSICR/MMCB 2022 Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木寛泰, 清水遥, 七野成之, 角田樹也, 荻原春, 堀昌平, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 Intratumoral regulatory T cell clones originate from the draining lymph nodes regulatory Tcells
3. 学会等名 JSICR/MMCB 2022 Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木寛泰, 清水遥, 七野成之, 角田樹也, 荻原春, 堀昌平, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 T cell receptor repertoire analysis revealed organ tropism of tumor- reactive T-cell clones in cell cycle reporter mice
3. 学会等名 JSICR/MMCB 2022 Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木寛泰, 清水遥, 七野成之, 角田樹也, 荻原春, 堀昌平, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 Intratumoral regulatory T cell clones originate from the draining lymph nodes regulatory Tcells
3. 学会等名 7th JCA-AACR Special Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水遥, 青木寛泰, 角田樹也, 荻原春, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 腫瘍反応性T細胞の抗原提示経路依存性
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木寛泰, 清水遥, 七野成之, 角田樹也, 荻原春, 堀昌平, 松島綱治, 上羽悟史
2. 発表標題 細胞周期レポーターとTCRレパトア解析から観る腫瘍浸潤T細胞クローンの増殖の臓器指向性
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療効果の予測方法	発明者 松島 綱治、上羽 悟史、七野 成之、青木 寛泰、中村 能章	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-153858	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京理科大学研究推進機構 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門 ホームページ <a href="https://k-matsushimalab.org/">https://k-matsushimalab.org/</a>
--

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	七野 成之  (Shichino Shigeyuki)  (70822435)	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・助教   (32660)	

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