

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：83802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07649

研究課題名(和文)がんゲノム解析に基づいたドライバー変異特異的な新規ネオアンチゲンワクチンの開発

研究課題名(英文)Development of driver mutation-specific novel neoantigen vaccines based on cancer genome analysis

研究代表者

秋山 靖人(Akiyama, Yasuto)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員

研究者番号：70222552

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):がんのドライバー変異由来のネオアンチゲンの同定については、まだ網羅的な解析はなされていない。我々は、ゲノム解析研究であるHOPEプロジェクトの5,143症例の変異解析データより、5つのドライバー変異(TP53, EGFR, PIC3CA, KRAS, BRAF)由来の1万種類以上のペプチド変異配列から*in silico* 技術を利用してHLAクラスIにマッチする138個の候補ペプチド配列を同定した。次に不死化B細胞株からゲノム編集技術を用いて樹立した単一HLAクラスI遺伝子発現クローンを利用したMHC安定化試験を実施し、最終的に27個のドライバー変異由来ネオアンチゲン候補ペプチドを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年免疫チェックポイント抗体を用いた標準治療が次々と確立され、進行がんの患者においても延命効果が明らかになっているが、副作用の問題も指摘されている。一方がんワクチン療法は、副作用はほとんど持たないが、単独では、奏効率が低く完全な臨床応用までには至っていない。しかし、次世代シーケンサーの普及によりがんの遺伝子解析が網羅的に施行され、がんの遺伝子変異配列に基づくネオアンチゲンが同定されるようになり、臨床応用に向けて世界的な研究が開始されている。近年これらのネオアンチゲンワクチンと免疫チェックポイント抗体の併用によりさらなる延命効果も報告されており、将来的に有望な複合的免疫療法と考えられる。

研究成果の概要(英文): Investigation of immunogenic neoantigens derived from cancer somatic mutations has been conducted, but a comprehensive approach to the identification of neoantigens based on driver mutations has not been performed. In this study, to explore cancer driver mutations as potential targets for immunotherapy, we searched for high-frequency cancer driver mutations and extracted mutations in 5 genes, TP53, EGFR, PIC3CA, KRAS and BRAF, using genome sequence data for 5,143 cancer patients enrolled in the comprehensive genome analysis project HOPE. We selected 138 driver mutation-derived peptide candidate using *in silico* analysis and narrow down them to 27 peptides using a MHC stabilization assay with monoallelic HLA-class I-expressing B cell clone, which was established from T1SI cell line by genomic editing. These results suggest that the MHC-stabilization assay using a monoallelic HLA-expressing B-cell clone is useful to evaluate the antigen-presenting properties of neoantigen peptides.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：ネオアンチゲン 次世代シーケンサー がんのドライバー変異 がん免疫療法 MHC安定化試験

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

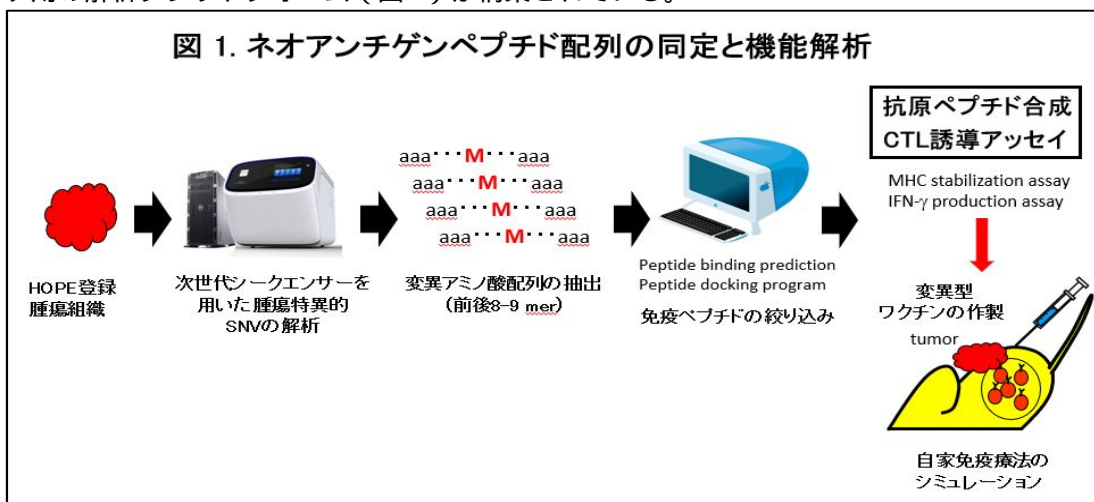
近年免疫チェックポイント抗体を用いた標準治療が次々と確立され、がん患者の長期生存や治癒が稀ではなくなり、進行がんの患者においても全身コントロールが良好になった。しかし、免疫チェックポイント抗体による治療期間が長くなると医療コストや副作用管理の問題があり、抗体治療の期間を短縮できる併用療法の開発が待たれている。以前より施行されているがんワクチン療法は、副作用はほとんど持たないが、ワクチン治療単独では、抗原性や奏効率が低く完全な臨床応用までには至っていない。しかし、次世代シーケンサーの普及によりがんの遺伝子解析が網羅的に施行され、がんの遺伝子変異配列に基づくネオアンチゲンが同定されるようになり、臨床開発に向けて世界的な研究が開始されている。ネオアンチゲンは、がんに特異的であり、正常組織には発現しない。特に数は多いが同定が難しいパッセンジャー変異配列ではなく、数は少ないががんの増殖や進展に関与するドライバー変異由来のネオアンチゲンが注目されるようになっている。さらにこれらのネオアンチゲンを用いたがんワクチンの効果は、免疫チェックポイント抗体の併用により延命効果が増強されることも報告されており、将来的に有望な複合的免疫療法と考えられる。

### 2. 研究の目的

我々は、これまでに5,000例のHOPE登録症例由来のドライバー変異(ミスセンス)配列を選別し、すでに*in silico*でのネオアンチゲンペプチド候補配列のスクリーニングを開始している。またすでにニボルマブが著効した転移性メラノーマ症例においてネオアンチゲンの同定にも成功している(Nonomura C, *et al.*, Immunol Lett 2019)。今回の研究課題では、HOPE登録症例5,000例由来の遺伝子変異解析データより腫瘍特異的なドライバー変異由来のネオアンチゲン候補配列を*in silico*解析技術とヒトリンパ球を用いた*in vitro*でのMHC安定化試験等を通して臨床試験に使用できる可能性のあるネオアンチゲンペプチドパネルの作製を目指す。

### 3. 研究の方法

静岡がんセンターでは、2014年より網羅的なゲノム解析研究(プロジェクトHOPE)を施行しており、全エキソームシーケンス(WES)と遺伝子発現解析(GEP)にて得られたデータを利用して免疫ネオアンチゲンの解析が可能となっており、下記のようなネオアンチゲンスクリーニング用の解析プラットフォーム(図1)が構築されている。



すでにHOPE研究に登録された約5,000症例の遺伝子変異解析データより検索されたがんドライバー変異[KRAS, PIK3CA, EGFR, TP53, BRAF (ミスセンス)]配列2850個よりhotspot変異であり、10例以上の頻度で確認された50個の変異配列を抽出している。これらの配列を対象に主にHLA-Class I(A,B,C)の高頻度タイピング(日本人でのトップ10)ごとにHLA結合活性予測アルゴリズム(NetMHC ver4.0, <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/>)を利用して各ペプチド配列の結合および遊離活性を解析した(図2)。結合活性の数値が結合親和性(BA)IC50<1000nMおよび遊離親和性(EL)%Rank<1%のペプチド配列183個を対象にペプチド合成を実施する。また上記にて抽出された高頻度(変異頻度1%以上で検出)のHOPE特異的なドライバー変異に関してTCGAのゲノムデータベースより同様の方法で抽出した変異配列と、アルゴリズムにて解析した

結合活性データと合わせて比較検討を実施し、HOPE(日本人)特異的なHLAにマッチしたネオアンチゲン候補配列の同定も行う。さらに選別した合成変異ペプチド配列を対象にHLA-class Iの単独遺伝子を発現するB細胞株 (monoallelic HLA-class I gene-expressing T1S1 clone) を利用してネオアンチゲンの絞り込みを実施する。

#### 4. 研究成果

まず HOPE 研究での変異解析データよりがんドライバー変異[KRAS, PIK3CA, EGFR, TP53, BRAF (ミスセンス)]の hot spot 変異 50 個の変異配列を抽出している。このうち変異頻度 1%以上の変異配列 21 個を選別し、HOPE 研究と TCGA データの比較を実施し、11 個は共通配列であったが、10 個は、HOPE(日本人)でのみ認められた変異であった(図 3)。またネオアンチゲンスクリーニング行程(図 2)においては、上記の hotspot 変異をもとに、1 万種類以上の変異ペプチド配列を網羅し、*in silico* 解析アルゴリズムを利用して結合親和性 (BA) IC<sub>50</sub><1000nM および遊離親和性 (EL) %Rank<1% のペプチドを選別した。次に日本人に多い top10 の HLA-class I タイピングにマッチした 183 個の変異ペプチド配列を同定した。これらのペプチドのマッチした HLA タイピングは、HLA-A2, A11, A31 が多く、HLA-A24 は非常に少なかった。

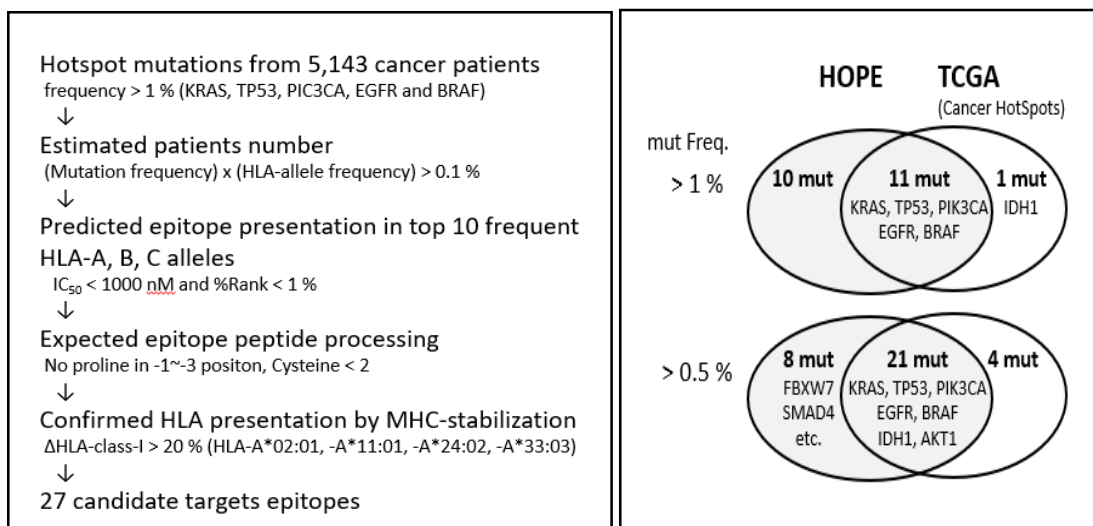


図 2 HOPE 研究におけるネオアンチゲン同定の流れ

図 3 Hotspot ドライバー変異の比較

次に 183 個の変異ペプチド配列の絞り込みを実施するために MHC 安定化試験を行い、HLA 分子に結合後安定化するペプチドの同定を行った。まず我々は、EBV 不死化 B 細胞株 (T1S1 細胞) からゲノム編集技術を用いて HLA-class I (A\*0201, A\*1101, A\*2402) を単独で発現するクローン (monoallelic HLA-class I gene-expressing B cell) の作製に成功している。

具体的には、まず HLA 分子の発現に必要な分子である TAP2 遺伝子をノックアウトし、続いて HLA-class I-A, B, C のノックアウト株の作製を行った。この時点で HLA-class I 遺伝子が欠失しており、従来利用されてきた LCL721.221 cells が完全な HLA-null ではないことを考慮すると非常に独自性が高いと思われる。最終的に個々の HLA-class I 遺伝子をノックインして単一の HLA を発現する各クローンを作製している。HLA-A\*0201, A\*1101, A\*2402 タイピングにマッチする各ペプチドについて *in silico* の結合親和性と安定化試験のデータを比較するとそれぞれ優れた相関 ( $r = 0.6 \sim 0.7$ ) が認められた。

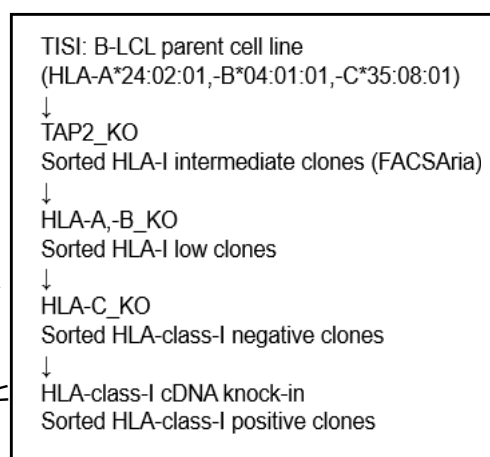


図 4 単一 HLA 遺伝子発現 B 細胞株の作成

最終的に合成した 138 個の変異ペプチドから上記の単一 HLA 遺伝子発現 B 細胞株を用いた MHC

安定化試験を実施し、27 個のドライバー変異由来のネオアンチゲンペプチドを同定した。この成果は、すでに論文にて公開予定である (Iizuka A, Akiyama Y, *et al.*, Oncol Lett 2023)。ここまでの解析結果で問題点が2つ存在すると考えられる。1つ目は、同定した変異ペプチドにマッチする HLA-DNA タイピングに関して A24 拘束性のペプチドが少ないことが挙げられる。先行の欧米の研究では、A24 ペプチドの結合を評価しうるドッキングモデルが乏しくデータが少ないことが想定される。今後、MHC 安定化試験を利用した HLA-A24 拘束性ペプチドの拾い上げを検討している。2つ目は、*in silico* 解析で結合活性の弱いペプチドにおいて MHC 安定化試験で活性の高いペプチドが存在することである (たとえば HLA-A\*1101 拘束性の TP53 変異ペプチド、図 5 参照)。この点も *in silico* の解析行程で結合活性の高いペプチドの漏れを防ぐことが今後の検討課題となる可能性がある。以上の問題点の改善も含めて、ドライバー変異由来のネオアンチゲンワクチン臨床試験の将来的な実施に向けた基礎的な検討を継続していくものである。

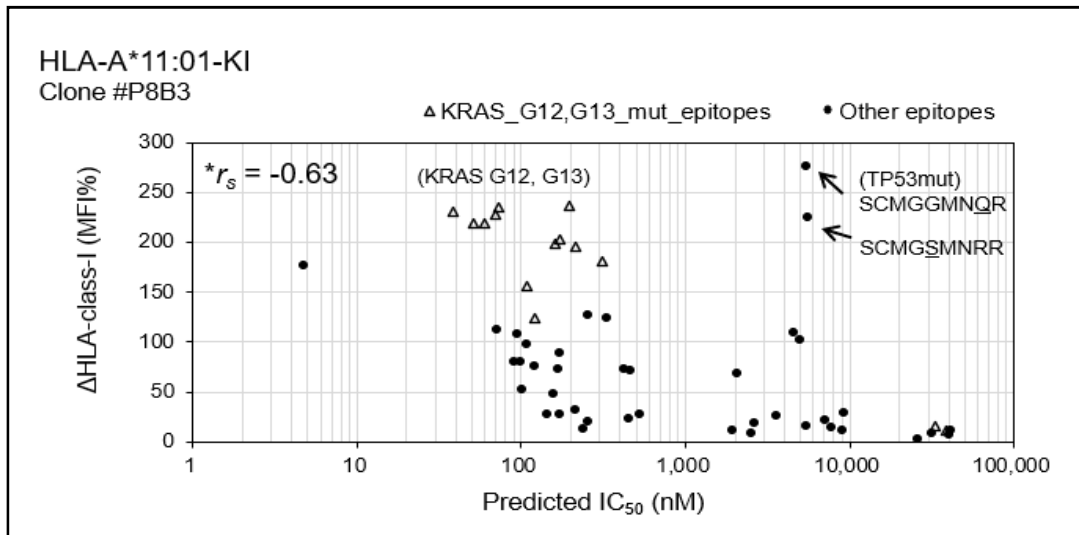


図 5 HLA-A\*1101 拘束性変異ペプチド配列の結合活性の評価

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 MAEDA CHIE, IIZUKA AKIRA, MIYATA HARUO, KONDOU RYOTA, ASHIZAWA TADASHI, KANEMATSU AKARI, WATANABE KYOKO, DEGUCHI SHOICHI, MITSUYA KOICHI, HAYASHI NAKAMASA, ABE YOSHIAKI, YAMAGUCHI KEN, AKIYAMA YASUTO	4. 巻 41
2. 論文標題 Alternative Evaluation of an ELISPOT Assay Using Cytokine Activity as a Novel Parameter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3825 ~ 3831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15175	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 Kawata Takuya, Muramatsu Koji, Shishito Namiko, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Oishi Takuma, Kakuda Yuko, Akiyama Yasuto, Yamaguchi Ken, Sakamoto Michiie, Sugino Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 EMID1, a multifunctional molecule identified in a murine model for the invasion independent metastasis pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96006-2	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 Ohnami Shumpei, Maruyama Kouji, Chen Kai, Takahashi Yu, Hatakeyama Keiichi, Ohshima Keiichi, Shimoda Yuji, Sakai Ai, Kamada Fukumi, Nakatani Sou, Naruoka Akane, Ohnami Sumiko, Kusuhara Masatoshi, Akiyama Yasuto, Kagawa Hiroyasu, Shiomi Akio, Nagashima Takeshi, Urakami Kenichi, Yamaguchi Ken	4. 巻 476
2. 論文標題 BMP4 and PHLDA1 are plausible drug-targetable candidate genes for KRAS G12A-, G12D-, and G12V-driven colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 3469 ~ 3482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11010-021-04172-8	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 Serizawa Masakuni, Mizuguchi Maki, Urakami Kenichi, Nagashima Takeshi, Ohshima Keiichi, Hatakeyama Keiichi, Ohnami Sumiko, Ohnami Shumpei, Maruyama Koji, Ashizawa Tadashi, Iizuka Akira, Horiuchi Yasue, Naruoka Akane, Kenmotsu Hirotsugu, Akiyama Yasuto, Yamaguchi Ken	4. 巻 8
2. 論文標題 JCGA: the Japanese version of the Cancer Genome Atlas and its contribution to the interpretation of gene alterations detected in clinical cancer genome sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00170-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 Kondou Ryota, Akiyama Yasuto, Iizuka Akira, Miyata Haruo, Maeda Chie, Kanematsu Akari, Watanabe Kyoko, Ashizawa Tadashi, Nagashima Takeshi, Urakami Kenichi, Shimoda Yuji, Ohshima Keiichi, Yamaguchi Ken et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of tumor microenvironment-associated immunological genes as potent prognostic markers in the cancer genome analysis project HOPE	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2395	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 MIYATA HARUO, AKIYAMA YASUTO, IIZUKA AKIRA, KONDOU RYOTA, MAEDA CHIE, KANEMATSU AKARI, WATANABE KYOKO, ASHIZAWA TADASHI, NAGASHIMA TAKESHI, URAKAMI KENICHI, OHSHIMA KEIICHI, KAWATA TAKUYA, MURAMATSU KOJI, SHIOMI AKIO, TERASHIMA MASANORI, SUGINO TAKASHI, NOTSU AKIFUMI, MORI KEITA, YAMAGUCHI KEN	4. 巻 42
2. 論文標題 Development of an Automatic Measurement Method for CD8 and PD-1 Positive T Cells Using Image Analysis Software	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 419 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15500	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 Furukawa Kenichiro, Hatakeyama Keiichi, Terashima Masanori, Nagashima Takeshi, Urakami Kenichi, Ohshima Keiichi, Notsu Akifumi, Sugino Takashi, Yagi Taisuke, Fujiya Keiichi, Kamiya Satoshi, Hikage Makoto, Tanizawa Yutaka, Bando Etsuro, Kanai Yae, Akiyama Yasuto, Yamaguchi Ken	4. 巻 25
2. 論文標題 Molecular classification of gastric cancer predicts survival in patients undergoing radical gastrectomy based on project HOPE	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 138 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-021-01242-0	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 Hatakeyama Keiichi, Muramatsu Koji, Nagashima Takeshi, Kawanishi Yuichi, Fukumura Ryutaro, Ohshima Keiichi, Shimoda Yuji, Kenmotsu Hirotsugu, Mochizuki Tohru, Urakami Kenichi, Akiyama Yasuto, Sugino Takashi, Yamaguchi Ken	4. 巻 12
2. 論文標題 Tumor cell enrichment by tissue suspension enables detection of mutations with low variant allele frequency and estimation of germline mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06885-2	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 Shigeto Hajime, Yamada Eriko, Kitamatsu Mizuki, Ohtsuki Takashi, Iizuka Akira, Akiyama Yasuto, Yamamura Shohei	4. 巻 11
2. 論文標題 Analysis of Single Nucleotide-Mutated Single-Cancer Cells Using the Combined Technologies of Single-Cell Microarray Chips and Peptide Nucleic Acid-DNA Probes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 628 ~ 628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi11070628	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 Hatakeyama Keiichi, Nagashima Takeshi, Ohshima Keiichi, Ohnami Sumiko, Ohnami Shumpei, Shimoda Yuji, Naruoka Akane, Maruyama Koji, Iizuka Akira, Ashizawa Tadashi, Mochizuki Tohru, Urakami Kenichi, Akiyama Yasuto, Yamaguchi Ken	4. 巻 111
2. 論文標題 Characterization of tumors with ultralow tumor mutational burden in Japanese cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3893 ~ 3901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14572	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 MITSUYA KOICHI, AKIYAMA YASUTO, IIZUKA AKIRA, MIYATA HARUO, DEGUCHI SHOICHI, HAYASHI NAKAMASA, MAEDA CHIE, KONDOU RYOTA, KANEMATSU AKARI, WATANABE KYOKO, ASHIZAWA TADASHI, ABE YOSHIAKI, ITO ICHIRO, OISHI TAKUMA, SUGINO TAKASHI, NAKASU YOKO, YAMAGUCHI KEN	4. 巻 40
2. 論文標題 Alpha-type-1 Polarized Dendritic Cell-based Vaccination in Newly Diagnosed High-grade Glioma: A Phase II Clinical Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6473 ~ 6484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14669	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 Fujiya Keiichi, Terashima Masanori, Ohshima Keiichi, Aizawa Daisuke, Sugino Takashi, Serizawa Masakuni, Nakamura Kenichi, Nagashima Takeshi, Hatakeyama Keiichi, Urakami Kenichi, Akiyama Yasuto, Tsubosa Yasuhiro, Kitagawa Yuko, Yamaguchi Ken	4. 巻 24
2. 論文標題 MAGEA10 expression is a predictive marker of early hepatic recurrence after curative gastrectomy for gastric and gastroesophageal junction cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 341 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-020-01123-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 SHIMODA Yuji, NAGASHIMA Takeshi, URAKAMI Kenichi, KAMADA Fukumi, NAKATANI Sou, MIZUGUCHI Maki, SERIZAWA Masakuni, HATAKEYAMA Keiichi, OHSHIMA Keiichi, MOCHIZUKI Tohru, OHNAMI Sumiko, OHNAMI Shumpei, KAWAKAMI Takeshi, YAMAZAKI Kentaro, MURAKAMI Haruyasu, KENMOTSU Hirotsugu, SHIOMI Akio, AKIYAMA Yasuto, YAMAGUCHI Ken	4. 巻 43
2. 論文標題 Development of two 410-cancer-gene panel tests for solid tumors and liquid biopsy based on genome data of 5,143 Japanese cancer patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 115 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.43.115	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 AKIYAMA YASUTO, KONDOU RYOTA, IIZUKA AKIRA, MIYATA HARUO, MAEDA CHIE, KANEMATSU AKARI, ASHIZAWA TADASHI, NAGASHIMA TAKESHI, URAKAMI KENICHI, SHIMODA YUJI, OHSHIMA KEIICHI, YAMAGUCHI KEN et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 Characterization of the Immunological Status of Hypermutated Solid Tumors in the Cancer Genome Analysis Project HOPE	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3537 ~ 3549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15840	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 YASUI KAZUAKI, KONDOU RYOTA, MIYATA HARUO, IIZUKA AKIRA, ASHIZAWA TADASHI, NAGASHIMA TAKESHI, OHSHIMA KEIICHI, URAKAMI KENICHI, MURAMATSU KOJI, SUGINO TAKASHI, YAMAGUCHI KEN, AKIYAMA YASUTO et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 Immunological and Genetic Characterization of Patients With Head and Neck Cancer who Developed Recurrence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4417 ~ 4428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15942	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 Ohnami Sumiko, Naruoka Akane, Isaka Mitsuhiro, Mizuguchi Maki, Nakatani Sou, Kamada Fukumi, Shimoda Yuji, Sakai Ai, Ohshima Keiichi, Hatakeyama Keiichi, Maruyama Kouji, Ohde Yasuhisa, Kenmotsu Hirotsugu, Takahashi Toshiaki, Akiyama Yasuto, Nagashima Takeshi, Urakami Kenichi, Ohnami Shumpei, Yamaguchi Ken	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of genetic susceptibility to lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in Japanese patients using a novel panel for cancer-related drug-metabolizing enzyme genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22914-6	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 AKIYAMA YASUTO, ASHIZAWA TADASHI, IIZUKA AKIRA, ANDO TAKAYUKI, ISHIKAWA YOSHINOBU, KONDOU RYOTA, MIYATA HARUO, MAEDA CHIE, KANEMATSU AKARI, SUGINO TAKASHI, YAMAGUCHI KEN	4. 巻 42
2. 論文標題 Development of Novel Small Antitumor Compounds Inhibiting PD-1/PD-L1 Binding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5233 ~ 5247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16030	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Maeda C, Akiyama Y, et al.
2. 発表標題 Evaluation of ELISPOT assay using cytokine activity parameter
3. 学会等名 The 80th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Yokohama
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kondou R, Akiyama Y, et al.
2. 発表標題 Association of immune types classification based on tumor microenvironment with patients' prognosis in project HOPE
3. 学会等名 The 80th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Yokohama
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyata H, Akiyama Y, et al.
2. 発表標題 Development of automatic measurement method for CD8 and PD-1 positive T cells using image analysis software
3. 学会等名 The 80th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Yokohama
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Miyata H, Akiyama Y et al.
2 . 発表標題 Development of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL)-measuring method using image analysis software
3 . 学会等名 The 79th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Hiroshima
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Kondou R, Akiyama Y, et al.
2 . 発表標題 Association of immune types classification based on tumor microenvironment with patients' prognosis in project HOPE
3 . 学会等名 The 79th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Hiroshima
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Maeda C, Akiyama Y, et al.
2 . 発表標題 Alpha-type-1 polarized dendritic cell-based vaccination in newly diagnosed high-grade glioma: A phase II clinical trial
3 . 学会等名 The 79th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Hiroshima
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Iizuka A, Akiyama Y, et al.
2 . 発表標題 Driver gene derived target epitope verification with HLA-class-I single allele knock-in TAP2-KO T1SI clones
3 . 学会等名 The 81th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Yokohama
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyata H, Akiyama Y, et al.
2. 発表標題 Detection of EGFR mutant genes using a novel PNA-DNA probe in EGFR-mutant lung cancer cell lines
3. 学会等名 The 81th Annual meeting of the Japan Cancer Association, Yokohama
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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