

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02772

研究課題名（和文）マイクロサテライト高度不安定性がんの免疫回避メカニズム解明

研究課題名（英文）Study on the mechanisms of immune evasion in microsatellite instability-high tumors

研究代表者

河津 正人（Kawazu, Masahito）

千葉県がんセンター（研究所）・がん治療開発グループ 細胞治療開発研究部・部長

研究者番号：20401078

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：マイクロサテライト不安定性（MSI-H）腫瘍について、抗腫瘍免疫ががん細胞を攻撃する際の目印として機能するHLAクラスI遺伝子に注目した解析を行なった。HLAクラスI遺伝子のアレルタイプと変異を高感度で解析することで、HLA機能の喪失が免疫回避、特に前がん状態から進行がんの状態への進展に深く関係することを明らかにした。さらに、MSI-H腫瘍の免疫チェックポイント阻害剤への応答性に関連する遺伝子変異を同定し、正確な予測に基づく治療戦略や新しい併用療法の開発に繋がる成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸がんの約5%を占めるマイクロサテライト不安定性（MSI-H）大腸がんでは免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が奏功するが、効果が得られない症例もあり、免疫回避のメカニズムの解明が求められている。本研究においてMSI-H腫瘍がどのように免疫の監視から逃れて増殖するのかを明らかにした。それによって、どのような症例にICIを用いるのか判断する方法や、ICIの効果を高めるための他の薬剤との併用方法の開発に繋がる知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the genetic status of tumors with high microsatellite instability (MSI-H), focusing on HLA class I genes, which serve as targets for the immune system to attack cancer cells. By analyzing the allele types and mutations of HLA class I genes with high sensitivity, we demonstrated that the loss of HLA function is crucial for immune evasion, particularly during the progression from pre-cancerous to aggressive cancerous states. Additionally, we identified gene mutations related to the responsiveness of MSI-H tumors to immune checkpoint inhibitors, which could lead to the development of precise treatment strategies and novel combination therapies.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：マイクロサテライト不安定性 抗原提示 免疫チェックポイント阻害剤 子宮頸部上皮内腫瘍

1. 研究開始当初の背景

大腸がんの約5%を占めるマイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 大腸がんでは DNA ミスマッチ修復機能異常により遺伝子変異が高度に蓄積する。変異ペプチド (ネオ抗原) が非自己として認識されるため、30-40%の症例で免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) が奏功する。本邦においても2018年12月 MSI-H 固形がんを対象に臓器横断的に抗 PD-1 抗体ペンブロリズマブが承認された。しかし、一部の症例に自己免疫反応による重篤な副作用が見られるだけでなく、抑制性の免疫細胞が活性化することにより、かえって腫瘍が急速に増大する症例 (hyperprogressive disease) もあり、適応症例の適切な選択のための正確な ICI 治療反応性予測マーカーが必要とされている。また、奏功が得られない症例に対する新たな治療戦略の開発のためにも耐性メカニズムの解明が求められている。

2. 研究の目的

MSI-H 腫瘍の免疫ゲノム解析を進め、腫瘍免疫状態の違いと相関するゲノム異常を探索する。さらに、それらのゲノム異常と腫瘍免疫の相互作用の詳細な分子メカニズムを解明し、ICI をはじめとした腫瘍免疫療法の改良・開発のための基礎的知見を得ることを目的とした解析を行う。

3. 研究の方法

MSI-H 大腸がんは、1998年から2016年6月までに東京大学病院および帝京大学病院で、外科的に切除された検体を用いた。子宮頸部上皮内腫瘍は、2016年2月から2017年12月までに、東京大学病院および鮫島ボンディクリニックで診察された症例の検体を収集した。

シーケンシングテンプレートは Pacific Biosciences 社の試薬を用いて調整した。市販の PCR プライマーを用いて、HLA-A、HLA-B、および HLA-C 遺伝子を 35 サイクルで PCR 増幅した。PCR 産物の DNA 損傷修復と末端修復を行い、ヘアピンバーコードアダプターを結合した。Single-molecule real-time (SMRT) シーケンシングは Sequel あるいは Sequel II プラットフォームで実施し、HLA-A、B、C 遺伝子の 5' 非翻訳領域 (UTR) と 3' UTR 間の約 3,500bp の配列を決定した。

4. 研究成果

(1) MSI-H 大腸がんの抗原提示機能と腫瘍免疫状態の関連について

我々は先行研究において、約150症例の MSI-H 大腸がんのエクソームシーケンス解析・RNA シーケンス解析・DNA メチル化解析を行った。特定のサブセット (MLH1 プロモーターメチル化陽性かつ BRAF 変異陰性) においては、その半数に融合型キナーゼが検出されて、ドライバー変異として機能し、治療標的となることを示した。この貴重なデータセットを活用して、MSI-H 大腸がんの腫瘍免疫の状態を評価するための解析を行なった。

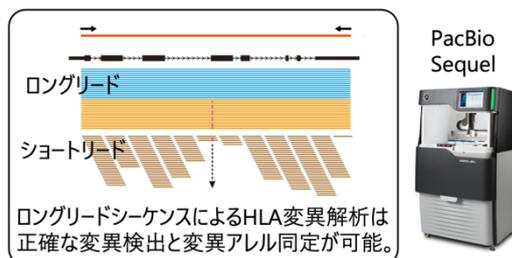


図1 ロングリードシーケンサーによるHLA変異解析 (Kawazu et al., Gastroenterology 2022から図を改変) ロングリードシーケンサーにより、変異の感度・特異度が高まり、アレル別の変異検出が可能となった。

MSI-H 大腸がんにおいては HLA クラス I 分子をコードする HLA-A、B、C 遺伝子や B2M に高頻度で変異があることが知られている。しかし、HLA-A、B、C 遺伝子は多型性が高度であり、次世代シーケンサーによる 150 bp 程度の短い DNA 断片の解析では、十分な感度・特異度で変異を検出することは困難である。そこで、HLA-A、B、C 遺伝子の遺伝子領域全体 (それぞれ、3.5 kbp 程度) を PCR で増幅し、PacBio 社のロングリードシーケンサー (Sequel) を用いて配列決定した (図1)。それにより、各症例の HLA クラス I のハプロタイプを決定し、同時にアレル別の変異の同定することが出来た。

アレル別の変異同定に基づいた解析により、腫瘍抗原を効率的に提示する HLA 分子を失った腫瘍細胞が選択的に増殖するという、MSI-H 大腸がんの免疫回避の実態を明らかにした (図2)。また、その免疫回避は、一様に進むのではなく、獲得変異数の蓄積に従って、免疫による増殖抑制からやがて免疫回避へとシフトすることを、数理モデルにより示した (図3) (Kawazu et al., Gastroenterology 2022)。

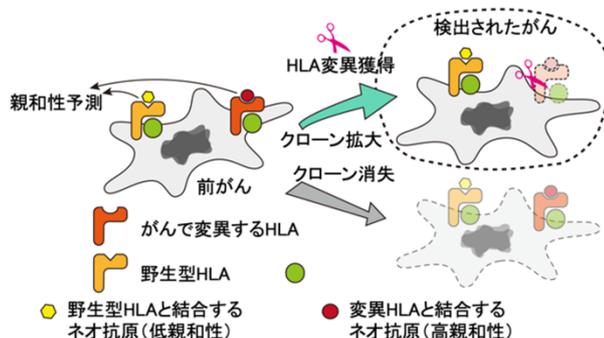


図2 HLA変異とクローン拡大の関連 (Kawazu et al., Gastroenterology 2022から図を改変) 各症例において、変異HLAアレルと野生型HLAアレルに結合するネオ抗原を調べたところ、変異アレルに結合するネオ抗原の方が親和性が高かった。ネオ抗原を効率的に提示するHLAの機能を喪失した細胞クローンが選択されて腫瘍が形成されると考えられた。

比較的頻度の低い MSI-H 大腸がんを 100 症例以上集めた国際的にも類のない大規模集団で、これまでにない精度で HLA クラス I の変異状態の詳細を報告したものと高く評価された。

さらに、Wnt/ β -catenin 経路を抑制するユベキチンリガーゼをコードする *RNF43* の機能喪失変異の免疫学的意義も明らかにした。MSI-H 大腸がんでは *RNF43* のフレームシフトによる機能喪失変異が高頻度に見られる。*RNF43* フレームシフト変異により生じる異常ペプチドは HLA クラス I 分子との親和性が高く、ネオ抗原となるため、CD8+ T 細胞の浸潤を引き起こす。しかし、*RNF43* の機能が損なわれた場合には、Wnt/ β -catenin 経路が活性化して、免疫状態は抑制される。つまり、ネオ抗原を産生するような変異であっても、遺伝子の機能によっては免疫回避に働くことを明らかにし、この成果を報告した (Ishino et al., *Br. J. Cancer* 2023)。

(2) 子宮頸部上皮内腫瘍の免疫回避

MSI-H 大腸がんの解析により、前がん状態から免疫回避してがんに至る過程における HLA 機能喪失の重要性が示された。そこで、実際の前癌状態の細胞における HLA の状態を調べるために子宮頸部上皮内腫瘍

(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) の HLA-A, B, C 遺伝子についても解析を行なった。CIN はヒトパピローマウイルス感染に起因し、子宮頸部細胞が異常増殖する前がん状態である。時間の経過とともに子宮頸がんへと一定の割合で進行する。MSI-H 大腸がんと同様の手法で解析したところ、HLA の

アレル喪失が高頻度に見られた。悪性度の高い CIN の方が悪性度の低いものに比べて HLA アレル喪失の頻度が高かった。ウイルス抗原を効率的に提示する HLA アレルタイプほど喪失する頻度が高く、また、喪失アレルに結合しうるウイルス抗原の数は、残存アレルに結合するウイルス抗原の数よりも多かった (図 4)。従って、MSI-H 大腸がんで見られた HLA の機能喪失による免疫回避と、その結果としてクローン拡大は、MSI-H 以外の悪性腫瘍でも一般的にみられる腫瘍悪性化のプロセスであることが示された。これらの成果により、従来から報告のある悪性腫瘍における HLA の機能喪失について、HLA アレル別に抗原提示機能と変異を解析することで、実際に免疫回避を引き起こすことを証明出来たと言える (Kawase et al., *HLA* 2024)。

(3) MSI-H 消化器腫瘍の遺伝子発現と ICI 治療応答性の関連

我々は先行研究において、45 症例の MSI-H 消化器腫瘍症例のエクソーム解析を行い、低腫瘍変異量や PTEN 変異が予後不良因子となることを明らかにし報告した (Chida et al., *Clin. Cancer. Res.* 2021)。さらなる ICI 治療応答性予測因子を同定するために、RNA が抽出可能であった 36 症例についてトランスクリプトーム解析を行なった。Gene set enrichment analysis (GSEA) 解析を行ない、上皮間葉転換、mTORC1 経路、Wnt/ β -catenin 経路、TGF- β シグナル経路などの活性、特に *VEGF-A* 遺伝子の発現が、ICI 非応答群で高いことを明らかにした (図 5)。VEGF-A 阻害と ICI との併用の治療効果がいくつかのがん種で報告されていることと一致する結果であった。また、TGF- β 阻害が ICI との併用効果をもたらす可能性が示唆された。この成果は、(Chida et al., *Clin. Cancer. Res.* 2022) に報告し、MSI-H 消化器腫瘍における ICI 治療反応性予測法の開発や、ICI 非応答群に対する ICI 複合療法の開発につながる知見として高く評価された。

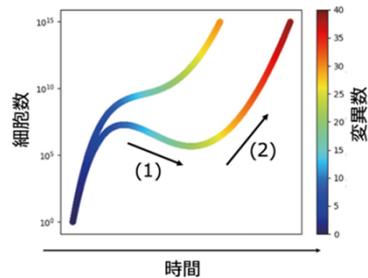


図3 数理モデルに基づいた腫瘍の増大の様子 (Kawazu et al., *Gastroenterology* 2022から図を改変)
細胞増殖に対する変異蓄積の負の効果(免疫の効果)と正の効果(免疫回避)を加味した数理モデル。蓄積した変異数はカラーコードで示されている。細胞増殖速度は、変異の蓄積により免疫の効果が強まり、細胞数が低下する(1)が、免疫抑制的に働く変異を獲得すると、再び増加に転じる(2)。細胞自体の増殖速度を変えた2つの軌跡を示した。

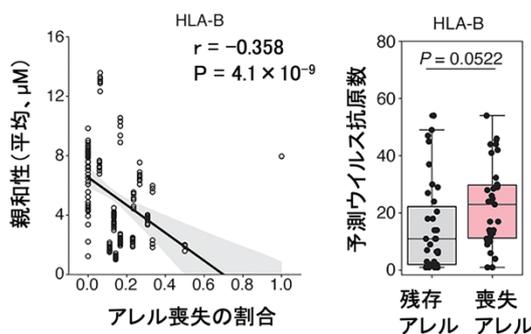


図4 子宮頸部上皮内腫瘍におけるHLAアレル喪失とウイルス抗原提示 (Kawase et al., *HLA* 2024から図を改変)
子宮頸部上皮内腫瘍症例において、ウイルス抗原を効率的に提示するHLAアレルタイプほどアレル喪失の頻度が高く、また、喪失アレルに結合し得るウイルス抗原の数は、残存アレルに結合するウイルス抗原の数よりも多かった。

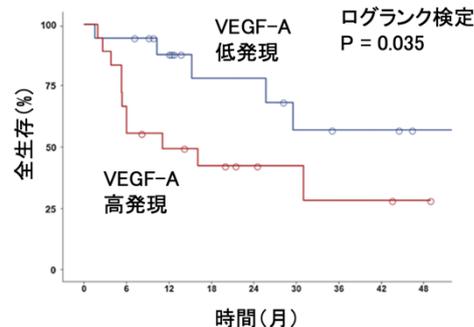


図5 *VEGF-A*遺伝子発現の違いによる免疫チェックポイント阻害剤治療後の生存解析 (Chida et al., *Clin. Cancer. Res.* 2022から図を改変)
免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた症例について、*VEGF-A*発現の高い症例と低い症例それぞれ18症例を比較したところ、高発現群では生存期間が有意に短かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Ishino Takamasa, Kawashima Shusuke, Tanji Etsuko, Ueno Toshihide, Ueda Youki, Ogasawara Sadahisa, Sato Kazuhito, Mano Hiroyuki, Ishihara Soichiro, Kato Naoya, Kawazu Masahito, Togashi Yosuke	4. 巻 128
2. 論文標題 Somatic mutations can induce a noninflamed tumour microenvironment via their original gene functions, despite deriving neoantigens	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1166 ~ 1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-023-02165-6	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 Santamarina-Garcia M, Brea-Iglesias J, Bramsen JB, Fuentes-Losada M, Caneiro-Gomez FJ, Vazquez-Bueno JA, Lazare-Iglesias H, Fernandez-Diaz N, Sanchez-Rivadulla L, Betancor YZ, Ferreiro-Pantin M, Conesa-Zamora P, Antunez-Lopez JR, Kawazu M, Esteller M, Andersen CL, Tubio JMC, Lopez-Lopez R, Ruiz-Banobre J	4. 巻 26
2. 論文標題 MSIMEP: Predicting microsatellite instability from microarray DNA methylation tumor profiles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106127 ~ 106127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106127	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 該当する

1. 著者名 Kusakabe M, Taguchi A, Tanikawa M, Wagatsuma R, Yamazaki M, Tsuchimochi S, Toyohara Y, Kawata A, Baba S, Ueno T, Sone K, Mori-Uchino M, Ikemura M, Matsunaga H, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Kawazu M, Ushiku T, Takeyama H, Oda K, Kawana K, Mano H, Osuga Y	4. 巻 114
2. 論文標題 Cells with stem like properties are associated with the development of <scp>HPV18</scp> positive cervical cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 885 ~ 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15664	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 Dash Suman, Ueda Takeshi, Komuro Akiyoshi, Amano Hisayuki, Honda Masahiko, Kawazu Masahito, Okada Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 MYC/Glutamine Dependency Is a Therapeutic Vulnerability in Pancreatic Cancer with Deoxycytidine Kinase Inactivation-Induced Gemcitabine Resistance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 444 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-22-0554	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 Sasame J, Ikegaya N, Kawazu M, Natsumeda M, Hayashi T, Isoda M, Satomi K, Tomiyama A, Oshima A, Honma H, Miyake Y, Takabayashi K, Nakamura T, Ueno T, Matsushita Y, Iwashita H, Kanemaru Y, Murata H, Ryo A, Terashima K, Yamanaka S, Fujii Y, Mano H, Komori T, Ichimura K, Cahill DP, Wakimoto H, Yamamoto T, Tateishi K.	4. 巻 28
2. 論文標題 HSP90 Inhibition Overcomes Resistance to Molecular Targeted Therapy in <i>BRAFV600E</i>-mutant High-grade Glioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2425 ~ 2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-21-3622	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 Chida K, Kawazoe A, Suzuki T, Kawazu M, Ueno T, Takenouchi K, Nakamura Y, Kuboki Y, Kotani D, Kojima T, Bando H, Mishima S, Kuwata T, Sakamoto N, Watanabe J, Mano H, Ikeda M, Shitara K, Endo I, Nakatsura T, Yoshino T	4. 巻 28
2. 論文標題 Transcriptomic Profiling of MSI-H/dMMR Gastrointestinal Tumors to Identify Determinants of Responsiveness to Anti-PD-1 Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2110 ~ 2117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-22-0041	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 Kawazu Masahito, Ueno Toshihide, Saeki Koichi et al.	4. 巻 162
2. 論文標題 HLA Class I Analysis Provides Insight Into the Genetic and Epigenetic Background of Immune Evasion in Colorectal Cancer With High Microsatellite Instability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 799 ~ 812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.10.010	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 Yasuda Takahiko, Sanada Masashi, Kawazu Masahito et al.	4. 巻 139
2. 論文標題 Two novel high-risk adult B-cell acute lymphoblastic leukemia subtypes with high expression of CDX2 and IDH1/2 mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1850 ~ 1862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021011921	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 Kumagai Shogo, Koyama Shohei, Itahashi Kota et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 201 ~ 218.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2022.01.001	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 Namba Shinichi, Ueno Toshihide, Kojima Shinya et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Transcript-targeted analysis reveals isoform alterations and double-hop fusions in breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02833-4	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 Tanaka Yosuke, Chiwaki Fumiko, Kojima Shinya et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Multi-omic profiling of peritoneal metastases in gastric cancer identifies molecular subtypes and therapeutic vulnerabilities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Cancer	6. 最初と最後の頁 962 ~ 977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43018-021-00240-6	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 Ueda Takeshi, Kanai Akinori, Komuro Akiyoshi et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 KDM4B promotes acute myeloid leukemia associated with AML1 ETO by regulating chromatin accessibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 1020 ~ 1033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2021-00030	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 Kawase Katsushige, Taguchi Ayumi, Ishizaka Aya, Lin Jason, Ueno Toshihide, Yoshimoto Daisuke, Eguchi Satoko, Mori Seiichiro, Sone Kenbun, Mori Mayuyo, Yonekura Syuji, Hanazawa Toyoyuki, Maeda Daichi, Kukimoto Iwao, Mano Hiroyuki, Osuga Yutaka, Kawana Kei, Kawazu Masahito	4. 巻 103
2. 論文標題 Allelic loss of <scp>HLA</scp> class I facilitates evasion from immune surveillance in cervical intraepithelial neoplasia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 HLA	6. 最初と最後の頁 e15509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tan.15509	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 4.Kobayashi Y, ..., Haeno H, ..., Kawazu M, et al., (31名省略)	4. 巻 129
2. 論文標題 Subclonal accumulation of immune escape mechanisms in microsatellite instability-high colorectal cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-023-02395-8	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 Okumura Kazuhiro, Morinaga Takao, Saito Megumi, Tokunaga Yurika, Otoyama Keisuke, Tanaka Sora, Isogai Eriko, Kawazu Masahito, Togashi Yosuke, Araki Kimi, Wakabayashi Yuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Deletion of Pak1 in CD11c-Positive Cells Confers Resistance to Mouse Skin Carcinogenesis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	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) 10.1016/j.jid.2024.01.021	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 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河津正人
2. 発表標題 マイクロサテライト不安定性大腸癌における抗原提示機能障害
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河津正人
2. 発表標題 マイクロサテライト不安定性大腸がんの抗原提示機能障害の評価方法
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河津正人
2. 発表標題 Full-length Transcriptome Analysis of Breast Cancer with Iso-Seq
3. 学会等名 PacBio Virtual User Meeting（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河津正人
2. 発表標題 High Resolution HLA Typing allows insight into Immune Evasion in Colon Cancer
3. 学会等名 PacBio Asia Pacific Webinar Series（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 西川 博嘉（編）	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 第3章-4 がん細胞からみた免疫応答とゲノミクス、もっとよくわかる！腫瘍免疫学	

1. 著者名 西川 博嘉 (編)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 12
3. 書名 第4章-4 ゲノムからみたがん免疫プレジジョン医療、もっとよくわかる！腫瘍免疫学	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がんの予防または治療剤及び医薬組成物	発明者 富樫庸介、河津正人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-178538(P2022-178538)	出願年 2022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	川添 彬人 (Kawazoe Akihito) (20754675)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員 (82606)	
研究分担者	波江野 洋 (Haeno Hiroshi) (70706754)	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・准教授 (32660)	
研究分担者	坂下 信悟 (Sakashita Shingo) (40620638)	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・ユニット長 (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
---------	---------