

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03087

研究課題名(和文) 段階的疲弊T細胞の全身性循環機序とそのPD-1阻害がん免疫治療における意義の解明

研究課題名(英文) Impact of circulating exhausted T cells with different stages on PD-1 blockade cancer immunotherapy

研究代表者

茶本 健司 (Chamoto, Kenji)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号：50447041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまでに、末梢におけるCD8+ PD1high T細胞が多い肺がん患者、頭頸部腫瘍患者にてPD-1阻害抗体治療が不応性になる傾向を報告した。本研究では末梢CD8+ PD1high T細胞のphenotypeを解析し、がん免疫治療における本細胞の意義を検討することを目的とする。KikGRマウスモデルを用いて時空間的なCD8+ PD1high T細胞の動態を検証したが、腫瘍内UV照射によるT細胞の色素変換は困難が多く課題が残った。一方、肺がん患者のPBMCのCD8+ PD1high T細胞はsingle cell RNA seq解析により多くの有用な情報が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はがん免疫チェックポイント阻害治療(PD-1抗体治療：ICI治療と略す)に有効な患者と抵抗性のある患者を見分けるバイオマーカーについて、キラーT細胞のPD-1発現という観点から研究を進めた。以前の研究にて末梢血キラー細胞上のPD-1発現が高い細胞群が多いとICI治療に抵抗性になる傾向があることを発表した。本研究ではこの意義について研究し、これらの細胞の時空間的制御を明らかにした。この結果は、このバイオマーカーの生物学的な科学的根拠を示すだけでなく、次世代の新規がん治療につながる成果である。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported a trend that PD-1 antibody-unresponsiveness patients with lung cancer and head and neck tumor carry high frequency of peripheral CD8+ PD1high T-cells in PBMC. The aim of this study was to analyse the phenotype of peripheral CD8+ PD1high T cells and to investigate the significance of these cells in cancer immunotherapy. Spatio-temporal CD8+ PD1high T-cell dynamics were verified using the KikGR mouse model, but T-cell color conversion by UV irradiation in tumours remained a challenge due to many difficulties. On the other hand, single cell RNA seq analysis using cancer patients' PBMC provided a lot of useful information on CD8+ PD1high T cells during the PD-1 blockade cancer immunotherapy.

研究分野：がん免疫治療

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 PD-1 疲弊T細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PD-1 阻害がん免疫治療法 (ICI 治療) の問題点の一つに、まだ半数以上のがん患者が不応答であることが挙げられ、不応答性メカニズム解析が緊急の課題になっている。不応答性の原因の一つに T 細胞の疲弊度合いが挙げられる。腫瘍傷害の主役であるキラー T 細胞は PD-1 を発現し疲弊状態に陥っているが、一定以上疲弊状態が進むと PD-1 を阻害しても機能回復できない PD-1 高発現 (PD-1^{high}) の重度疲弊 T 細胞に分化することが明らかとなってきた。また PD-1^{low} CD8⁺ キラー T 細胞は、PD-1 投与後に機能回復と増殖ができる軽度疲弊 T 細胞であることが明になりつつある。我々はこれまでの肺がん患者を用いた研究にて、治療前時点で末梢血 CD8⁺ T 細胞に PD-1^{high} の割合が多いほど、不応答性であることを示してきた。また予備研究では頭頸部腫瘍患者においても同様の結果が得られた。一方で既報では腫瘍に内浸した PD-1^{high} の割合が多い程、治療効果が高いことが報告されている。これら末梢血と腫瘍内での一見矛盾した結果は、重度疲弊 T 細胞と軽度疲弊 T 細胞の抗腫瘍免疫における時空間的役割が異なることを示唆している。同じ PD-1 陽性 CD8⁺ T 細胞であっても治療前後で expand する clone としない clone があり、これらの細胞が ICI 治療の有効性を規定している可能性がある。

2. 研究の目的

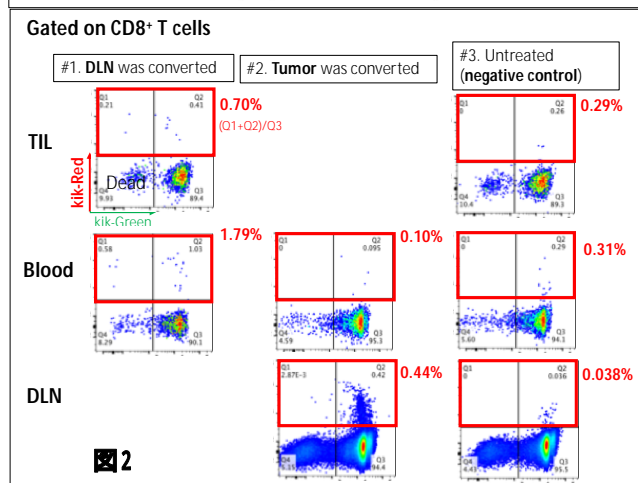
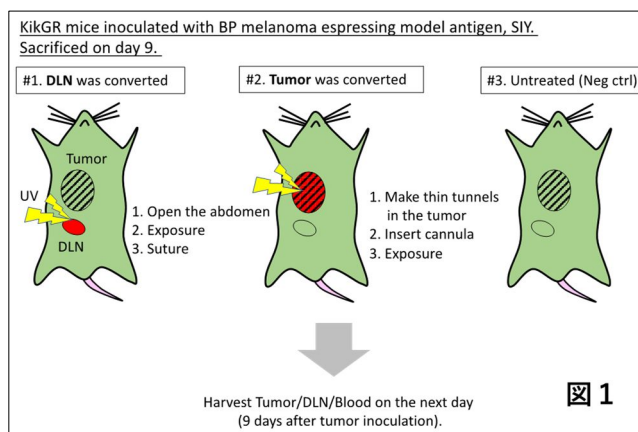
計画当初は「末梢血中の CD8⁺ PD-1^{high} T 細胞は腫瘍内より血中に流出した「古い」重度疲弊 T 細胞、CD8⁺ PD-1^{low} T 細胞は所属リンパ節より出現移動した「若い」軽度疲弊 T 細胞である」という仮説を立てた。研究では、頭頸部腫瘍患者の腫瘍、末梢血、所属リンパ節とマウスがん免疫治療モデルを用いてシングルセル RNA 解析、25 種類以上の多重色素フローサイトメーター、組織多重染色法、細胞内代謝測定を駆使し本仮説を検証する。また ICI 治療により expand するクローンと末梢血疲弊 T 細胞の関係を明らかにすることで、ICI によるがん免疫応答性を予測することが可能か、探索することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

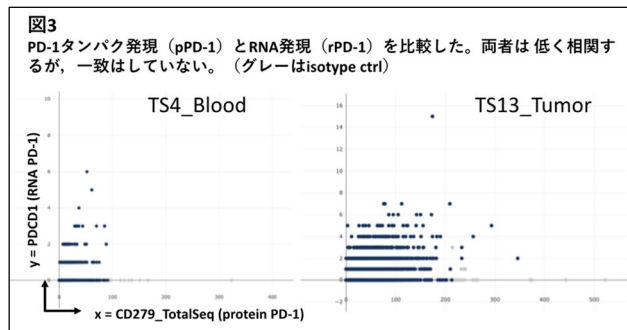
KikGR ノックインマウスは UV を照射すると、細胞が緑色素から赤色素に変わるマウスである。このマウスを用いてリンパ節や腫瘍に存在する CD8⁺ T 細胞が相互に時空間的にどの程度循環しているか検証することが可能である。また、ICI 治療前後のマウスサンプルや ICI 前後のがん患者サンプルを用いた解析では、フローサイトメーターや免疫学的解析以外にも single cell RNA sequence 解析を用いて、治療前後にて expand するクローン等の解析を行った。Single cell RNA sequence では細胞表面マーカー (100 項目程度) も測定可能な Total Seq キットを利用した。

4. 研究成果

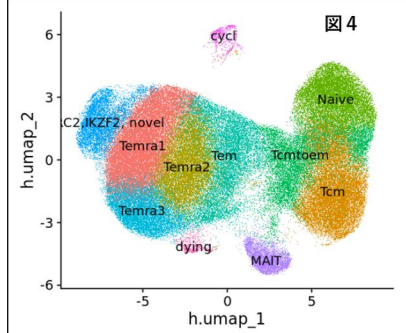
腫瘍内とリンパ節における CD8⁺ PD-1^{high} population を含む活性化 T 細胞がリンパ節と腫瘍をどの様に行き来しているのか明確にするため、KikGR マウスに腫瘍を移植し、所属リンパ節と腫瘍組織に UV を照射した (図 1)。所属リンパ節では UV 照射により T 細胞の蛍光色変化が見られた、腫瘍内細胞では組織が密なため腫瘍浸潤 T 細胞の照射度効率を上げることができなかった。針状の UV 照射装置を用いて腫瘍内照射を試みたが、腫瘍透過性は上がらなかった。この状態で腫瘍内、所属リンパ節にそれぞれ移動した T 細胞の割合を観察したが、十分解析するほどの往來を detect することは本モデルではできなかった (図 2)。DLN への照射では 90% 以上の細胞が KikRed に変わっていたので、# 1 の結果から、所属リンパ節から TIL へ移行する細胞は予想に反して非常に少ないということがわかった。そこで次に、がん患者検体を用いた解析を進めることにした。当初は頭頸部腫瘍患者の末梢血を用いた解析を行う予定であったが、入手できる ICI 経



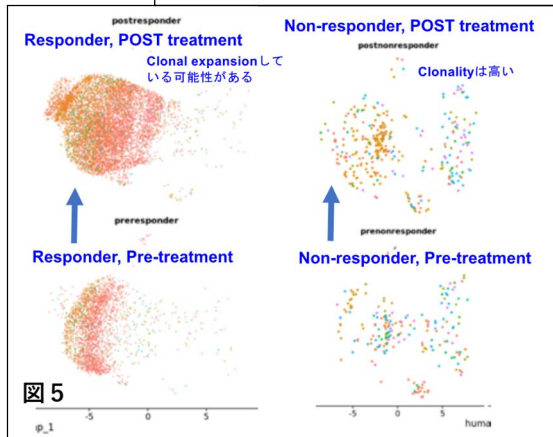
験者の症例数が限られていたため、先に肺がん患者の PBMC を用いた single cell 解析を行った。本 single cell 解析では、はじめに PD-1 の遺伝子 (RNA) 発現と細胞表面の発現の相関性をみることにした。予想外にも RNA 発現と実際の CD8+T 細胞表面のタンパク発現には大きな差があり、PD-1 発現の解析をする際には、RNA 発現ではなく、細胞表面タンパクを見る必要があることが明らかとなった (図3)。



4人のICIが有効であった肺がん患者、4人の無効であった肺がん患者のPBMCのCD8+T細胞分画を用いて single cell RNA seq データを解析したところ、図4に示す様なクラスターに分けることができた (Tcm: T central memory, Tem: T effector memory, Tcmtoem: Tcm to Tem 中間的な特徴, Temra: terminally differentiated effector memory)。



本研究ではがん患者における血中 CD8+ T細胞の PD-1^{high} の意義を検証することが主目的である。これらの合計8患者のPBMC CD8+ PD-1^{high} T細胞にゲートをかけ、同じクラスターに落とし込んだところ、ResponderではNon-responderに比べ、分化した細胞が多かった (図5: 同じ色は同じクローンを示す)。一方で CD8+ PD-1^{high} T細胞において non-responder では一部を除いて clonal expansion している細胞は少なかった。また治療後には Responder では CD8+ PD-1^{high} 分画が増殖しているが、Non-responder では増殖は限定されている様であった。次に末梢 CD8+ PD-1^{high} T細胞に限定して、T cell receptor (TCR) の CDR3 領域配列を読み取ることで TCR repertoire を計算した。その結果、CD8+ PD-1^{high} T細胞は予想に反して、治療にかかわらず total CD8 population と比較して、clonal expansion を起こしていない heterogeneous な細胞集団であった (図6A)。



一方で、治療前後にて expand もしくは shrink した clone 数を検討したところ、治療によって expand したクローン数 (細胞数ではない) は治療前では少なく、治療後に多く存在した。つまり、治療前の CD8+ PD-1^{high} T細胞の中にある clone は治療によって expand はあまりせず、治療後の CD8+ PD-1^{high} T細胞は治療前の CD8+ PD-1^{high} T細胞以外のクローンから拡大されたもので構成されていることが明らかとなった (図6B)。また Non-responder では治療後の CD8+ PD-1^{high} T細胞にて他の population から expand したクローンが多く存在した (図6B, Post, Non-responder)。そこで、治療前後における CD8+ PD-1^{high} T細胞を

図6

A)

| Clonotypes/Cells | Responder | Non-responder |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Pre | 33/38 (0.87) 6433/26786 (0.24) | 45/47 (0.96) 7363/25537 (0.29) |
| Post | 207/256 (0.81) 11012/71627 (0.15) | 366/463 (0.79) 10991/49654 (0.22) |

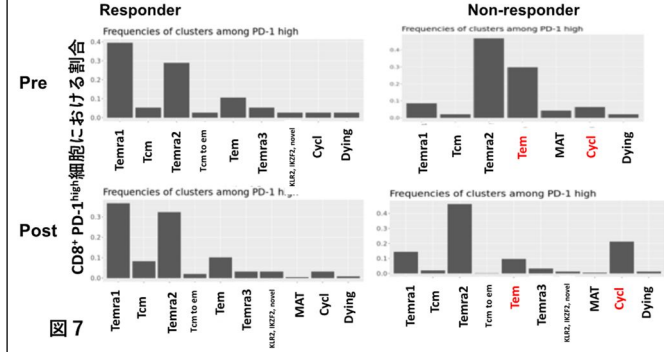
上: PD-1^{high} cells
下: Total cells
※ (値)が小さいほうがskewingしている

B)

| Expand/Shrink | Responder | Non-responder |
|---------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Pre | 4/34 (0.11) 4675/22111 (0.17) | 4/43 (0.09) 6324/19213 (0.25) |
| Post | 93/163 (0.36) 43335/28292 (0.61) | 415/48 (0.90) 38956/10698 (0.78) |

上: PD-1^{high} cells
下: Total cells
※ (値)はExpandの占める割合

図7: Bar charts showing the frequencies of clusters among PD-1^{high} cells for Responder and Non-responder at Pre and Post treatment. The x-axis lists clusters: Temra1, Tcm, Temra2, Tcm to em, Tem, Temra3, MAIT, IKZF2, novel, Cyclic, Dying. The y-axis is 'CD8+ PD-1^{high}細胞における割合'.



T細胞を図4のクラスター解析をベースにクラスター分類したところ、Non-responderでは治療後に Tem クラスターが減り、細胞分裂している cycle クラスターが増加した (図7)。一方で Responder の CD8+ PD-1^{high} T細胞内のクラスター分布は大きくは変化しなかった (図7)。図5と合わせて考えると、Responder では CD8+ PD-1^{high} T細胞内の少数の特定クローンがそのまま phenotype を保持しながら expand し、Non-responder では CD8+ PD-1^{high} T細胞以外の clone が拡大し CD8+ PD-1^{high} T細胞となっている可能性を示唆している。なお今回の解析ではこれらのクローンが腫瘍反応性がどうかは判断できない。今後、マウスの仮想がん抗原を用いてがん得意

的 T 細胞がどの様に expand もしくは shrink し、リンパ節、腫瘍内に分布していくか、時空間解析を細胞表面 PD-1 発現解析とともに行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Hayashi H*, Chamoto K*(*equally contributed), Hatae R, Kurosaki T, Togashi Y, Fukuoka K, Goto M, Chiba Y, Tomida S, Ota T, Haratani K, Takahama T, Tanizaki J, Yoshida T, Iwasa T, Tanaka K, Takeda M, Hirano T, Yoshida H, Ozasa H, Sakamori Y, Sakai K, Higuchi K, Uga H, Suminaka C, Hirai T, Nishio K, Nakagawa K, Honjo T. | 4. 巻 134 |
| 2. 論文標題 Soluble immune checkpoint factors reflect exhaustion of antitumor immunity and response to PD-1 blockade. | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 J Clin Invest | 6. 最初と最後の頁 e168318 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI168318 | 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 Kurosaki T, Chamoto K, Suzuki S, Kanemura H, Mitani S, Tanaka K, Kawakami H, Kishimoto Y, Haku Y, Ito K, Sato T, Suminaka C, Yamaki M, Chiba Y, Yaguchi T, Omori K, Kobayashi T, Nakagawa K, Honjo T, Hayashi H. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 The combination of soluble forms of PD-1 and PD-L1 as a predictive marker of PD-1 blockade in patients with advanced cancers: a multicenter retrospective study. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Front Immunol | 6. 最初と最後の頁 1325462 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1325462 | 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 Tanizaki J, Kuroda H, Yokoyama T, Takahama M, Shoda H, Nakamura A, Kitamura Y, Mamesaya N, Kadota Y, Sawa K, Okishio K, Okada M, Suminaka C, Noda K, Sakai K, Chiba Y, Nishio K, Chamoto K, Honjo T, Yamamoto N, Nakagawa K, Hayashi H. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Lack of Association of Plasma Levels of Soluble Programmed Cell Death Protein 1, Programmed Death-Ligand 1, and CTLA-4 With Survival for Stage II to IIIA NSCLC After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 JTO Clin Res Rep | 6. 最初と最後の頁 100590 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtocrr.2023.100590 | 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 Chamoto K, Zhang B, Tajima M, Honjo T, Fagarasan S. | 4. 巻 8924 |
| 2. 論文標題 Spermidine - an old molecule with a new age-defying immune function. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Trends Cell Biol | 6. 最初と最後の頁 00166-6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcb.2023.08.002 | 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 Chamoto K, Gibney BC, Wagner WL, Ackermann M, Khalil HA, Mentzer SJ. | 4. 巻 151 |
| 2. 論文標題 Vascularization of the adult mouse lung grafted onto the chick chorioallantoic membrane. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Microvasc Res | 6. 最初と最後の頁 104596 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mvr.2023.104596 | 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 Chamoto K, Yaguchi T, Tajima M, Honjo T. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Insights from 30-year journey: function, regulation and therapeutic modulation of PD1. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Nat Rev Immunol | 6. 最初と最後の頁 682-695 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41577-023-00867-9 | 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 Kawakami H, Sunakawa Y, Inoue E, Matoba R, Noda K, Sato T, Suminaka C, Yamaki M, Sakamoto Y, Kawabata R, Ishiguro A, Akamaru Y, Kito Y, Yabusaki H, Matsuyama J, Takahashi M, Makiyama A, Hayashi H, Chamoto K, Honjo T, Nakagawa K, Ichikawa W, Fujii M | 4. 巻 184 |
| 2. 論文標題 Soluble programmed cell death ligand 1 predicts prognosis for gastric cancer patients treated with nivolumab: Blood-based biomarker analysis for the DELIVER trial. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Cancer | 6. 最初と最後の頁 10-20 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2023.02.003 | 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 Castoldi Francesca, Kroemer Guido, Pietrocola Federico | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Spermidine rejuvenates T lymphocytes and restores anticancer immunosurveillance in aged mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 OncoImmunology | 6. 最初と最後の頁 6618 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/2162402X.2022.2146855 | 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 Matsushima Shingo, Ajiro Masahiko, Iida Kei, Chamoto Kenji, Honjo Tasuku, Hagiwara Masatoshi | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Chemical induction of splice-neoantigens attenuates tumor growth in a preclinical model of colorectal cancer | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Science Translational Medicine | 6. 最初と最後の頁 637 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.abn6056 | 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 Tanaka Kentaro, Chamoto Kenji | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Combination bezafebrate and nivolumab treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Science Translational Medicine | 6. 最初と最後の頁 675 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.abq0021 | 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 Kumar Alok, Chamoto Kenji | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Immune metabolism in PD-1 blockade-based cancer immunotherapy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 17~26 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa046 | 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 Nakajima Yuka, Chamoto Kenji, Oura Takuma, Honjo Tasuku | 4. 巻 118 |
| 2. 論文標題 Critical role of the CD44lowCD62Llow CD8+ T-cell subset in restoring anti-tumor immunity in aged mice. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2103730118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2103730118 | 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 Ogishi Masato et all 茶本健司 共著書27番目 | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Inherited PD-1 deficiency underlies tuberculosis and autoimmunity in a child | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Medicine | 6. 最初と最後の頁 1646 ~ 1654 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-021-01388-5 | 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 Zhang Baihao et all 茶本健司 共著書6番目 | 4. 巻 599 |
| 2. 論文標題 B cell-derived GABA elicits IL-10+ macrophages to limit anti-tumour immunity | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature | 6. 最初と最後の頁 471 ~ 476 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-04082-1 | 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 |

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 29件 / うち国際学会 1件)

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 スベルミジンの新規抗老化作用の解明 |
| 3. 学会等名 第12回AAA研究会 指定演題 8 (招待講演) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 ポリアミンによる免疫老化抑制とがん免疫治療 |
| 3. 学会等名 第46回日本分子生物学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 ポリアミン代謝によるT細胞老化の機序解明 |
| 3. 学会等名 第37回日本エイズ学会学術集会・総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chamoto K |
| 2. 発表標題 Spermidine activates fatty acid oxidation and improves antitumor immunity in mice. |
| 3. 学会等名 JAACT 2023.（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 ポリアミン代謝機構とがん免疫療法 |
| 3. 学会等名 第96回日本生化学大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 がん免疫の30年の軌跡と新たな挑戦 |
| 3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 T細胞ミトコンドリアの脂肪酸酸化の活性化によるPD-1阻害抗体治療の増強効果 |
| 3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Chamoto K |
| 2. 発表標題 Year in review: Cutting-edge Advances in Metabolic Control in Immune Checkpoint Inhibitory Therapy. |
| 3. 学会等名 The 82st annual meeting of JCA.（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 老化によるがん免疫力の低下とスベルミジン併用による回復機構の解明 |
| 3. 学会等名 日本食品科学工学会第70回記念大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 老化による腫瘍免疫機構抑制の解析とその克服 |
| 3. 学会等名 第8回日本脳腫瘍学会Webinar 講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 T細胞のミトコンドリアストレスとがん免疫治療効果の改善 |
| 3. 学会等名 第51回放射線による制癌シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 スベルミジンはT細胞の脂肪酸酸化を直接活性化し老化による抗腫瘍免疫の低下を回復させる |
| 3. 学会等名 第13回日本ポリアミン学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chamoto K. |
| 2. 発表標題 Spermidine improves defective anti-tumor immunity in aged mice by direct activation of fatty acid oxidation in CD8+ T cells. |
| 3. 学会等名 The 51th annual meeting of Japanese Society for Immunology.（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 免疫代謝を中心としたバイオマーカーの開発 |
| 3. 学会等名 第36回日本肺癌学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Chamoto K. |
| 2. 発表標題 Spermidine restores PD-1 blockade efficacy by direct activation of T cells fatty acid oxidation in aged mice. |
| 3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association.（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 世界的な研究成果を社会に「ブリッジ」するための戦略とは！？ |
| 3. 学会等名 超異分野学会 大阪大会 2022（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリア代謝を中心とした老化とがん免疫 |
| 3. 学会等名 第37回老化促進モデルマウス(SAM)学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chamoto K. |
| 2. 発表標題 T cell fatty acid metabolism regulates responsiveness to PD-1 blockade therapy |
| 3. 学会等名 The 36th Nagoya International Cancer Treatment Symposium (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 PD-1抗体治療の基礎と応用：「がん」と「免疫」の攻防戦の分子メカニズム |
| 3. 学会等名 第67回日本生化学学会近畿支部例会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 老化によるがん免疫抑制機構の解明とその解除法の開発 |
| 3. 学会等名 第21回日本抗加齢学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 老化によるがん免疫抑制機構の解明とその解除法の開発 |
| 3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 老化によるがん免疫抑制機構の解明とその解除法の開発 |
| 3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 ミトコンドリア制御剤の併用による免疫チェックポイント阻害薬治療 |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会総会ランチョンセミナーLS-22（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Chamoto K, Nakajima Y, Honjo T. |
| 2. 発表標題 combinational strategy for unresponsiveness to PD-1 blockade therapy in aged individuals |
| 3. 学会等名 The 80th Japan Cancer Association (JCA) International session 10 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 スベルミジンは脂肪酸酸化を直接活性化し老化個体における抗腫瘍免疫を回復させる |
| 3. 学会等名 第44回分子生物学会 ワークショップ3PW-13（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司、Akrami M、波多江龍亮、本庶佑 |
| 2. 発表標題 Type I IFNシグナルを介した腸内細菌による抗腫瘍免疫活性化メカニズム：腸内細菌と免疫代謝の接点 |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 基礎知見より考えるPD-1/PD-L1阻害を中心とした併用型がん免疫治療の意義 |
| 3. 学会等名 第3回肺癌治療・スキルアップセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 茶本健司、仲島由佳、本庶佑 |
| 2. 発表標題 老化マウスT細胞ミトコンドリア不全による抗腫瘍免疫力の低下とその制御法の開発 |
| 3. 学会等名 細胞解析ウェブナーシリーズ2021（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 がん免疫における脂肪酸代謝の重要性 |
| 3. 学会等名 大学院セミナー、産業医科大学（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 茶本健司 |
| 2. 発表標題 老化とがん免疫代謝 |
| 3. 学会等名 第4回医学支援センター10周年記念セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計17件

| | |
|---------------------|-----------------|
| 1. 著者名 仲島由佳、茶本健司 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 実験医学41 | |

| | |
|---------------------|-----------------|
| 1. 著者名 廣瀬修平、茶本健司 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 医学のあゆみ 287 | |

| | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 上月友寛、茶本健司 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 科学評論社 | 5. 総ページ数 7 |
| 3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 79 | |

| | |
|------------------|-----------------|
| 1. 著者名 茶本健司 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 実験医学 41 | |

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 茶本健司、Muna Al-Habsi、松本健、野村紀通 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 株式会社アスカコーポレーション | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 サイエンス誌に載った日本人研究者 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 田中謙太郎、茶本健司 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 株式会社アスカコーポレーション | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 サイエンストランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 北岡功次、山崎加奈、茶本健司 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 167 |
| 3. 書名 もっとよくわかる！腫瘍免疫学 第3章がんの進展、項目2 腫瘍微小環境の代謝制御、項目3 腸内細菌叢によるがん免疫応答の調整 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 山崎加奈、茶本健司 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 576 |
| 3. 書名 医学のあゆみ【がん免疫ネットワークに影響を与える因子】ネットワークにおけるT細胞の役割 CTL, 活性疲弊, チェックポイント | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 波多江龍亮、茶本健司 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 金原出版 | 5. 総ページ数 162 |
| 3. 書名 必修！腫瘍免疫学 第1章 腫瘍免疫学の基礎知識、7.細胞抗原提示細胞 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 仲島由佳、茶本健司 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 北隆館 | 5. 総ページ数 90 |
| 3. 書名 T細胞老化による機能不全メカニズム (2022) Bio Clinica | |

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 吉村 清 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 223 |
| 3. 書名 がん免疫ペディア 基礎編 1章 T細胞受容体 | |

| | |
|---------------------|-----------------|
| 1. 著者名 仲島由佳、茶本健司 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 実験医学39 | |

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 山崎加奈、茶本健司 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 科学評論社 | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 臨床免疫 / アレルギー科 75 | |

| | |
|----------------------|-----------------|
| 1. 著者名 波多江龍亮、茶本健司 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 金原出版 | 5. 総ページ数 - |
| 3. 書名 必修！腫瘍免疫学 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 北岡功次、茶本健司 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 がん免疫ペディア腫瘍免疫学・がん免疫療法の全てを丸ごと理解！ | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 隅川(元)舞子、波多江龍亮、茶本健司 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 11 |
| 3. 書名 実験医学別冊 | |

| | |
|-----------------------|-----------------|
| 1. 著者名 茶本健司 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 メディカルレビュー社 | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 河上裕司会 第7回座談会 | |

〔出願〕 計4件

| | | |
|--------------------------------|--------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 PD-1シグナル阻害剤の併用療法 | 発明者 本庶佑、和久由佳、 茶本健司 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-31041 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|-----------------------------------|--|---------------|
| 産業財産権の名称 がん免疫を活性化するスペルミジン誘導体 | 発明者 上杉志成、シン、 ファイバブ パル、茶 本健司、本庶佑 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2024 - 028779 | 出願年 2024年 | 国内・外国の別 国内 |

| | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 治療効果予測システムおよび方法 | 発明者 高柳泰介、宮崎康 一、えび名風太郎、 茶本健司 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2024-060321 | 出願年 2024年 | 国内・外国の別 国内 |

| | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 抗腫瘍免疫を増強するペプチド配列 | 発明者 本庶佑、茶本健司、 Zhang Rongsheng | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2024-70825 | 出願年 2024年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

https://iopdt.med.kyoto-u.ac.jp/members/
http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/pd-1_project.html
https://www.cci.med.kyoto-u.ac.jp/research/divisions-labs/department-of-immunology-and-genomic-medicine/program-specific-associate-professor-kenji-chamoto/

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 | 菊地 正弘 (Kikuchi Masahiro) (90443564) | 地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院(第1診療部、第2診療部、第3診療部・中央市民病院・医長 (84519) | 削除：2023年11月15日 |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|