

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19554

研究課題名（和文）in vivo網羅的ゲノム編集解析によるがん難治性機序の解明と治療開発

研究課題名（英文）In vivo comprehensive genome editing analysis to elucidate the mechanisms of cancer refractoriness for development of novel therapies

研究代表者

田中 真二（Tanaka, Shinji）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30253420

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：マウス由来膵癌株を用いたin vivo網羅的ゲノム編集解析の結果、同系統マウスにおける転移能獲得には抗原提示機構および細胞外基質（ECM）に関連する遺伝子群が寄与することを見出した。抗原提示機構のエピゲノム制御を見出し、治療標的となる可能性を認めた。さらにECMシグナルおよび酵素阻害剤により、転移抑制に伴い予後が延長することを明らかにした。MSLN+膵癌マウスモデルに対して同系統MSLN-マウスCAR-T細胞治療を施行し、in vivo網羅的ゲノム編集解析によって免疫関連遺伝子群を同定して、免疫活性化遺伝子を追加したNew CARベクターを作成し、樹状細胞活性化が重要であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年のゲノム編集技術の開発によって大きな技術革新が生まれており、治療開発への応用が期待されている。申請者は高効率多重ゲノム編集技術を開発し、初代培養細胞およびCAR-T細胞へ同時に複数の遺伝子変異を導入する革新的手法に成功した。本研究では、高効率ゲノム編集技術を用いてin vivo CRISPR/Cas9 sgRNA library導入へ応用し、膵癌細胞の網羅的ゲノム編集解析により転移能獲得機序を解明し、CAR-T細胞の網羅的ゲノム編集解析により膵癌組織への免疫浸潤機序を解明する。免疫応答モデルを用いて癌細胞および免疫細胞の両面から膵癌の難治性機序を明らかにし、新規治療法を開拓する挑戦的課題である。

研究成果の概要（英文）：Using in vivo comprehensive genome editing analysis of pancreatic cancer lines derived from C57BL/6 mice, we found that a group of genes related to the antigen presentation mechanism and extracellular matrix (ECM) contributed to the acquisition of metastatic potential in the same strain of mice. We found epigenomic regulation of the antigen-presenting machinery, which may be a potential therapeutic target. Furthermore, we found that ECM signaling and ECM enzyme inhibitors activate dendritic cells with T cells, and prolong prognosis with suppression of metastasis.

We performed in vivo comprehensive genome editing analysis to identify immune-related genes in a mouse model of MSLN+ pancreatic cancer and generated a new CAR vector with additional immune activating genes. The analysis of the therapeutic efficacy of New CAR-T cell therapy revealed the importance of dendritic cell activation, and furthermore, the efficacy was enhanced by the combination of immune exhaustion inhibitors.

研究分野：消化器外科学

キーワード：ゲノム編集 難治性がん 転移 エピゲノム制御 細胞外基質 CAR-T 樹状細胞 免疫疲弊

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

癌は多様な遺伝子異常の蓄積によって成立している。近年のゲノム解析技術の急速な発展に伴い、様々な癌腫における多様な変異が検出され、ゲノム医療への応用が期待されているが、各々の生体内特性・免疫多様性には不明な点が多く、難治性消化器癌の治療開発には至っていない。我々は豊富な外科臨床検体を用いた統合ゲノミクス解析により、癌のゲノム異常と関連する腫瘍免疫の多様性を見出した(EBioMedicine 2019, 2020)。このような多様性を解析するため、高効率多重ゲノム編集技術を開発し、肝癌(J Hepatol 2017, Sci Rep 2018, 2021)、膵癌(Int J Cancer 2019)、胆管癌(Carcinogenesis 2020)、胃癌(Carcinogenesis 2019)等の多段階的遺伝子異常と免疫多様性を再現することが可能となったが、癌患者の予後を左右する転移機序は未だに不明であり、その治療開発は喫緊の課題である。これらの研究実績を基盤として、本研究では膵癌の肝転移、腹膜播種転移能獲得の分子機序を正常免疫下における in vivo 網羅的ゲノム編集解析によって解明し、新規治療開発を展開する。ゲノム編集技術開発にて先行し、臨床研究および転移機序解析に優位性が高いことが特徴である(Gastroenterology 2012, Hepatology 2013, Clin Cancer Res 2016, Ann Surg 2020)。定量的同所性膵癌モデル、転移モデルを構築し(J Hepatol 2011)、十分な先行研究が進められている。さらに申請者らは膵癌可視化マウス、スキルス胃癌マウスを独自に開発し(Gut 2012, Sci Rep 2016)、前臨床検証にも競争的有利性を認める。

### 2. 研究の目的

多様性は癌の本質的特徴であり、癌細胞には様々な遺伝子異常の多段階的蓄積が存在する。多段階的遺伝子異常を in vitro, in vivo で再現することに複雑な過程と多くの時間を要してきたが、近年ゲノム編集という優れた遺伝子改変技術が開発され、その応用が期待されている。申請者は挑戦的研究(萌芽)H30-R1/R2-3年度により高効率多重ゲノム編集技術を開発し、ヒト・マウス初代培養細胞および CAR-T 細胞へ同時に複数の遺伝子変異を導入する革新的手法に成功した(Int J Cancer 2019, Carcinogenesis 2019, 2020, EBioMedicine 2020, Sci Rep 2021)。多重ゲノム編集により癌臨床検体の遺伝子変異をマウス細胞で再現した結果、正常免疫マウスにおける転移能獲得には特異的機序が必要である可能性を明らかにしている。また、膵癌細胞で高発現する mesothelin (MSLN) 抗原を標的とした MSLN-CAR-T 細胞を作成した結果、生体内における癌組織への免疫浸潤を示す CAR-T 細胞は限定的であることを見出した。本研究では、高効率ゲノム編集技術を用いて in vivo CRISPR/Cas9 sgRNA library 導入へ応用し、膵癌細胞の網羅的ゲノム編集解析により転移能獲得機序を解明し、さらに CAR-T 細胞の網羅的ゲノム編集解析により膵癌組織への免疫浸潤機序を解明する。癌細胞および免疫細胞の両面から膵癌の難治性機序を明らかにして、新規治療法を開拓する挑戦的課題である。

### 3. 研究の方法

本研究は(1)癌細胞および(2)CAR-T細胞の in vivo 網羅的ゲノム編集解析によって、転移獲得および免疫浸潤メカニズムを解明し、難治性癌の治療開発を推進することが目的である。

#### (1)膵癌細胞の in vivo 網羅的ゲノム編集解析による転移能獲得機序の解明と治療開発

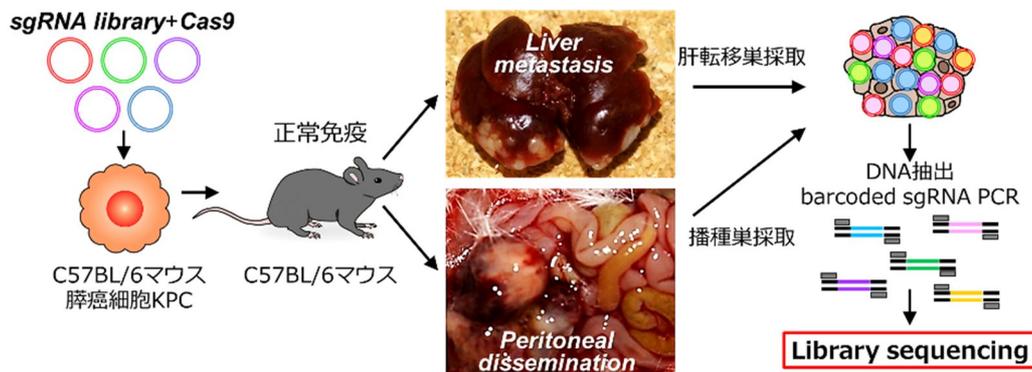
C57BL/6 マウス由来 Kras<sup>G12D</sup>Trp53<sup>R172H</sup> 膵癌株 KPC (Dr. David Tuveson/CSHL より分与済)にマウス sgRNA library (lentiCRISPRv2; 20,611 遺伝子/各遺伝子に sgRNA3 力所配備+Cas9)を導入し、肝転移モデルおよび腹膜播種転移モデルによって転移腫瘍を作成する。各転移腫瘍から組織 DNA を抽出して sgRNA バーコードを PCR 増幅し、ライブラリー・シーケンスにて転移腫瘍における sgRNA 頻度を解析して、各転移制御に関わる候補遺伝子群をそれぞれ抽出する。各候補遺伝子をノックアウトした KPC 膵癌細胞を作成して肝転移能および播種転移獲得を確認する。さらに、膵癌症例の臨床検体を用いて候補分子の発現を解析し、臨床病理学的意義を検証する。膵癌の肝転移・腹膜播種転移における共通遺伝子および特異的遺伝子の解析によって転移能獲得メカニズムを解明し、各分子機序の解析により転移再発予測の確立と転移抑制治療法を開発する。

#### (2)CAR-T細胞の in vivo 網羅的ゲノム編集解析による免疫浸潤機序の解明と治療開発

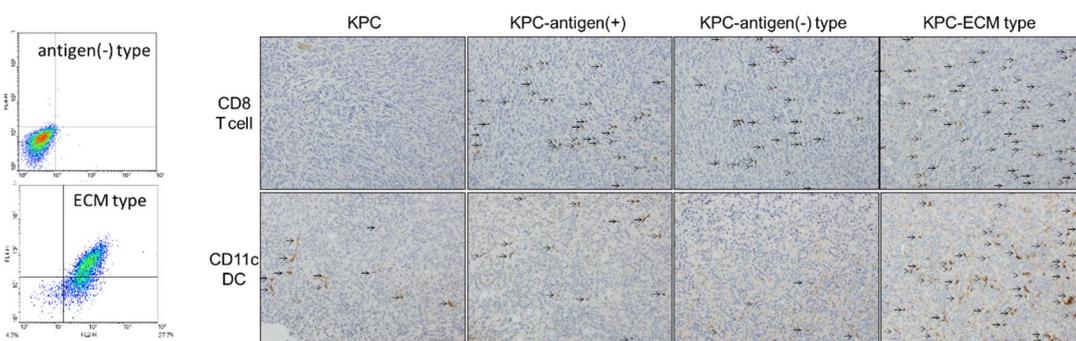
膵癌に対する MSLN-CAR ベクター(第3世代)とマウス sgRNA library (lentiCRISPRv2)を C57BL/6 マウス T細胞に導入し、MSLN+ KPC マウス膵癌を同所性移植した担癌マウスに対して CAR-T 治療を施行する。治療後各段階における腫瘍を採取し、組織 DNA を抽出して sgRNA バーコードを PCR 増幅し、ライブラリー・シーケンスにて浸潤 CAR-T 細胞の sgRNA 頻度を解析して、免疫浸潤制御に関わる候補遺伝子群を抽出する。各候補遺伝子をノックアウトした CAR-T 細胞を作成し、同所性膵癌モデルの癌組織浸潤能および治療効果について解析する。また膵癌症例の臨床検体を用いて腫瘍浸潤 T 細胞における候補分子の発現を解析し、臨床病理学的意義を検証する。さらに(1)の肝転移能および播種転移能を獲得した膵癌に対する治療効果や、転移抑制治療法との併用効果について検証する。本研究は、膵癌の難治性メカニズムを転移および免疫の両面から解明し、新規複合療法を独自に開拓することを目的としており、高い革新性を認める。

#### 4. 研究成果

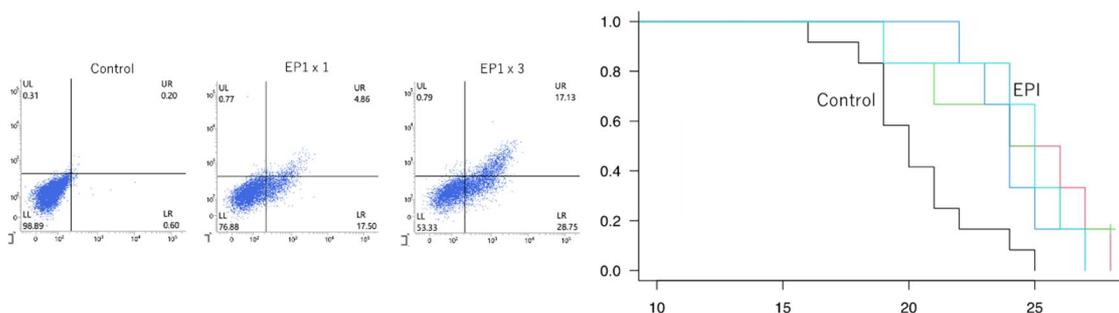
##### (1) 膵癌細胞の in vivo 網羅的ゲノム編集解析による転移能獲得機序の解明と治療開発



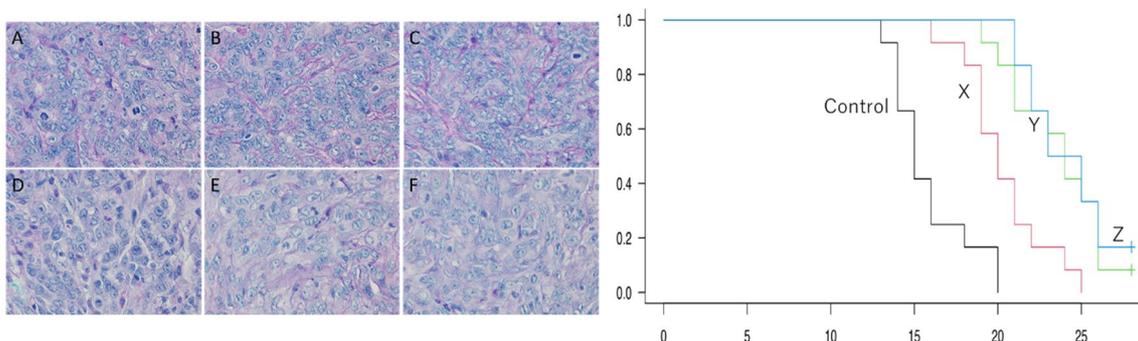
C57BL/6 マウス由来膵癌株を用いて in vivo 網羅的ゲノム編集解析を施行した結果、同系統マウスにおける転移能獲得機序には 少なくとも2つのタイプがあり、抗原提示機構および細胞外基質に関連する遺伝子群が寄与することを見出した。



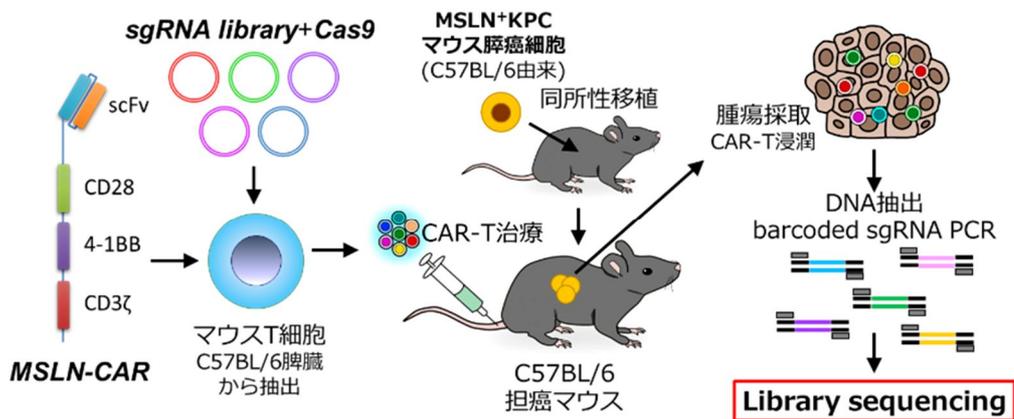
抗原提示機構がエピゲノム制御されていることを見出し、エピゲノム制御システムが転移性膵癌の治療標的となることが示唆された。抗原提示による免疫活性化のみならず、エピゲノム変動作用が重要である可能性を認めている。



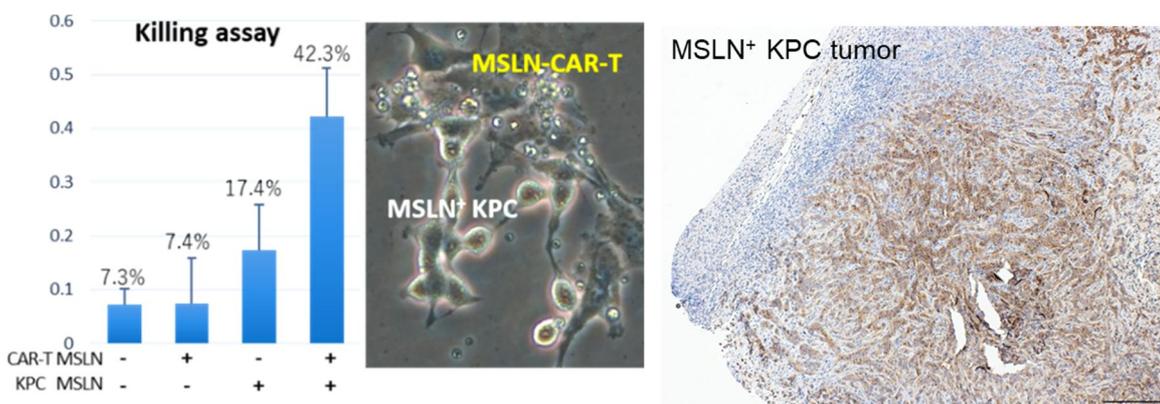
細胞外基質シグナル阻害剤および細胞外基質酵素阻害剤によって転移性膵癌の細胞外基質の減弱を認め、樹状細胞およびT細胞が活性化することを見出し、膵癌の転移抑制に伴って予後が延長することを明らかにした。



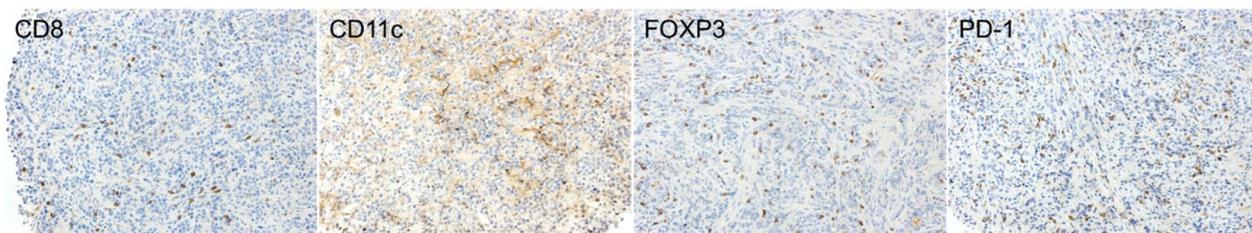
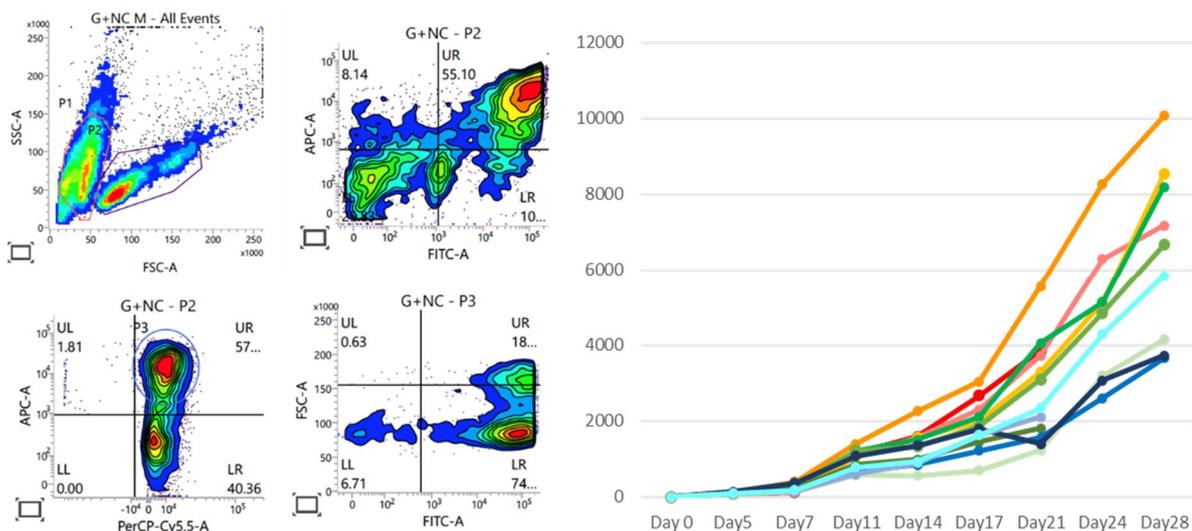
(2) CAR-T 細胞の in vivo 網羅的ゲノム編集解析による免疫浸潤機序の解明と治療開発



MSLN+腫瘍マウスモデルに対する同系統 MSLN-マウス CAR-T 細胞治療モデルを用いて、in vivo 網羅的ゲノム編集解析を施行した結果、免疫関連遺伝子群を同定した。



新たに免疫活性化遺伝子を追加した New CAR ベクターを作成し、その治療効果群の解析によって樹状細胞活性化が重要であること、免疫疲弊阻害剤との併用療法によって有効性が亢進することを見出した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shimada S, Tanaka S	4. 巻 27
2. 論文標題 Molecular targeted drugs, comprehensive classification and preclinical models for the implementation of precision immune oncology in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1101-1109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-022-02174-0	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 Kabashima A, Matsuo Y, Ito S, Akiyama Y, Ishii T, Shimada S, Masamune A, Tanabe M, Tanaka S	4. 巻 12
2. 論文標題 cGAS-STING signaling encourages immune cell overcoming of fibroblast barricades in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10466
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-14297-5	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 Ishii T, Akiyama Y, Shimada S, Kabashima A, Asano D, Watanabe S, Ishikawa Y, Ueda H, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Kudo A, Tanabe M, Tanaka S	4. 巻 114
2. 論文標題 Identification of a novel target of SETD1A histone methyltransferase and the clinical significance in pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 463-476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15615	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 Asano D, Kudo A, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Ban D, Tanaka S, Tanabe M	4. 巻 276
2. 論文標題 Curative Surgery and Ki-67 Value Rather Than Tumor Differentiation Predict the Survival of Patients With High-grade Neuroendocrine Neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 e108-e113
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SLA.0000000000004495	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 Ichihara M, Takahashi H, Nishida N, Ivan C, Okuzaki D, Yokoyama Y, Ohtsuka M, Miyoshi N, Uemura M, Tanaka S, Calin G, Mori M, Doki Y, Eguchi, H, Yamamoto H	4. 巻 7
2. 論文標題 Long noncoding RNA 01534 maintains cancer stemness by downregulating endoplasmic reticulum stress response in colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 458-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12649	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 Kato T, Kudo A, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ogawa K, Ono H, Ban D, Tanaka S, Tanabe M	4. 巻 148
2. 論文標題 A novel classification of portal venous tumor invasion to predict residual tumor status after surgery in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 931-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03660-0	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 Ono H, Murase Y, Yamashita H, Kato T, Asano D, Ishikawa Y, Watanabe S, Ueda H, Akahoshi K, Ogawa K, Kudo A, Akiyama Y, Tanaka S, Tanabe M	4. 巻 62
2. 論文標題 RRM1 is mediated by histone acetylation through gemcitabine resistance and contributes to invasiveness and ECM remodeling in pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2023.5499	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 Yagi K, Ono H, Kudo A, Kinowaki Y, Asano D, Watanabe S, Ishikawa Y, Ueda H, Akahoshi K, Tanaka S, Tanabe M	4. 巻 62
2. 論文標題 MGMT is frequently inactivated in pancreatic NET-G2 and is associated with the therapeutic efficacy of STZ-based regimens	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-34666-y	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 Morimoto K, Ueda H, Asano D, Ishikawa Y, Watanabe S, Akahoshi K, Ono H, Kobayashi M, Okamoto R, Tanaka S, Tanabe M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Incidence and Mechanism of Refractory Postoperative Cholangitis After Hepatectomy with Hepaticojejunostomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 1668-1676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11605-023-05724-7	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 Yamamoto Y, Shimada S, Akiyama Y, Tsukihara S, Sugimoto R, Kabashima A, Tokunaga M, Kinugasa Y, Kawakami Y, Tanaka S.	4. 巻 58
2. 論文標題 RTP4 silencing provokes tumor-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade in colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 540-553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01969-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 Yagi K, Shimada S, Akiyama Y, Hatano M, Asano D, Ishikawa Y, Ueda H, Watanabe S, Akahoshi K, Ono H, Tanabe M, Tanaka S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Loss of SF2XN1 mitigates lipotoxicity and predicts poor outcome in non-viral hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-36660-w	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 Hatano M, Akiyama Y, Shimada S, Yagi K, Akahoshi K, Itoh M, Tanabe M, Ogawa Y, Tanaka S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Loss of KDM6B epigenetically confers resistance to lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease-related HCC	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 e0277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HCG.0000000000000277	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 Shimada S, Tanaka S.	4. 巻 79
2. 論文標題 The chronicles of hepatocellular carcinoma classification: Subtyping, modeling, and treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 261-263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HEP.0000000000000588	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 Yamane Masahiro, Ishikawa Yoshiya, Asano Daisuke, Watanabe Shuichi, Ueda Hiroki, Akahoshi Keiichi, Ono Hiroaki, Kudo Atsushi, Tanaka Shinji, Sugiyama Yuzuki, Muro Satoru, Akita Keiichi, Tanabe Minoru	4. 巻 23
2. 論文標題 Surgical anatomy of the dorsal pancreatic artery: Considering embryonic development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 697-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2023.07.009	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 Yamane M, Ishikawa Y, Asano D, Watanabe S, Ueda H, Akahoshi K, Ono H, Kudo A, Tanaka S, Sugiyama Y, Muro S, Akita K, Tanabe M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Surgical anatomy of the dorsal pancreatic artery: Considering embryonic development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 697-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2023.07.009	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 Murota Y, Nagane M, Wu M, Santra M, Venkateswaran S, Tanaka S, Bradley N, Taga T, Tabu K.	4. 巻 43
2. 論文標題 A niche-mimicking polymer hydrogel-based approach to identify molecular targets for tackling human pancreatic cancer stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-023-00296-0	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Molecular and immunological mechanisms of liver cancer; preclinical studies for clinical application (Workshop)
3. 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Oncology 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Biomarker research and clinical application for treatment of hepato-biliary-pancreatic cancer (Workshop)
3. 学会等名 The 34th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 ゲノム研究の両輪に基づく臨床応用への展開 (特別企画)
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 外科臨床に基づく難治性がんの分子免疫機序と治療戦略 (ワークショップ)
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 臨床から見た肝細胞癌の分子免疫サブタイプと治療戦略 (シンポジウム)
3. 学会等名 第26回日本肝臓学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Educational Session: New currents in the field of HBP surgery (invited lecture)
3. 学会等名 The 35th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中真二
2. 発表標題 基調講演: 肝癌腫瘍微小環境 (シンポジウム)
3. 学会等名 第59回日本肝癌研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Metabolic Dysfunction-Associated Liver Cancer (invited lecture)
3. 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2024 Kyoto (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinji Tanaka
2. 発表標題 Integrated Omics Analysis for the Progression of Hepatocellular Carcinoma (invited lecture)
3. 学会等名 Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2024 Kyoto (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本肝臓学会 (編集)	4. 発行年 2024年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 88
3. 書名 肝生検ガイドンス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>cGAS-STINGシグナルは免疫細胞の膵臓癌線維芽細胞バリエード突破を促進する  <a href="https://www.tmd.ac.jp/press-release/20220630-1/">https://www.tmd.ac.jp/press-release/20220630-1/</a>          膵癌におけるエピゲノム修飾酵素SETD1Aの悪性化メカニズム解明  <a href="https://www.tmd.ac.jp/press-release/20221110-2/">https://www.tmd.ac.jp/press-release/20221110-2/</a>          大腸癌における腫瘍細胞内因性の免疫チェックポイント阻害薬 治療抵抗性獲得メカニズムの解明  <a href="https://www.tmd.ac.jp/press-release/20230303-1/">https://www.tmd.ac.jp/press-release/20230303-1/</a>          非ウイルス性肝細胞がんの特異的予後予測因子SFXN1の同定と脂肪毒性に対する耐性機序の解明  <a href="https://www.tmd.ac.jp/press-release/20230613-1/">https://www.tmd.ac.jp/press-release/20230613-1/</a>          NAFLD関連肝がんにおける脂肪毒性への耐性獲得機序の解明  <a href="https://www.tmd.ac.jp/press-release/20231010-1/">https://www.tmd.ac.jp/press-release/20231010-1/</a>          分子腫瘍医学研究室ホームページ  <a href="https://www.tmd.ac.jp/grad/monc/">https://www.tmd.ac.jp/grad/monc/</a></p>
--

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	島田 周  (Shimada Shu)  (20609705)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教   (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	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	秋山 好光  (Akiyama Yoshimitsu)  (80262187)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師    (12602)	
研究分担者	新部 彩乃 (榊嶋彩乃)  (Niibe Ayano)  (20445448)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教    (12602)	

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			
	米国	Brown University	MD Anderson Cancer Center	Massachusetts General Hospital
フランス	Institut Cochin INSERM			
ドイツ	University Hospital Ulm			
韓国	Seoul National University	Seoul ASAN Medical Center		