講座名 免疫細胞治療学
代表者 特任教授 坦見 和宏
構成員 特任助教 長岡 孝治
 特任研究員 小林 由香利
 特任研究員 細井 亮宏
 研究補助員 渋谷 美貴子
 研究補助員 アルセニチ イエレーナ
 研究補助員 古橋 八重子

【講座概要】
免疫細胞治療学講座は、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施し、がん治療における本治療技術の役割を明確にすることを目的として2004年6月に設置されました。2019年5月には、株式会社メディネットによる3期15年間にわたる寄付講座の設置が満了し、6月からは、タカラバイオ株式会社による寄付講座として再出発し、付講座の設置場所も、中央診療棟IIから分子ライフイノベーション棟に移転した。次世代シークエンサーを活用した免疫モニタリング技術、免疫関連分子の遺伝子発現に基づく腫瘍内免疫応答の解析、及びネオアンチゲンを標的としたがん免疫治癒法の開発に成果を上げることができた。

【研究内容】
「がんに対する免疫応答を、いかに制御して治療に役立てるか？」をテーマに、腫瘍に対する免疫応答を詳細に解析し、新しい免疫治癒法の開発や免疫治療の効果を予測するバイオマーカーの探索を行った。

1）イムノグラム解析
公共データベース(The Cancer Genome Atlas)に公開されているトランスクリプトームデータを活用して、免疫応答に関するシステム全体を多角的・複合的に解析、スコア化をすることを可能にした、“イムノグラム”に関する論文をCancer scienceに発表した。
2）胃がんの新規免疫学的分類の提唱
免疫応答に関するシステム全体を多角的・複合的に解析、スコア化したイムノグラムスコアを用いて、胃がんの新たな免疫学的な分類を提案する論文をClinical & Translational Immunologyに発表した。

3）腫瘍内免疫応答のシングルセルトランスクリプトーム解析
シングルセルトランスクリプトーム解析を用いて、腫瘍内の免疫抑制性の環境にかかわる細胞ネットワークを詳細に解析した。一人ひとりの患者の腫瘍でこのような抗腫瘍免疫応答を妨げる要因を同定し、適切な治療を提供することができるよう研究を進めている。

Deep-immunophenotyping at the single-cell level identifies a combination of anti-IL-17 and checkpoint blockade as an effective treatment in a preclinical model of data-guided personalized immunotherapy.

【今後の展望】
これらの研究成果を応用してがん免疫治療の効果予測や予後を予測するバイオマーカーを探索し、免疫制御技術の理解に基づく新規併用がん免疫治療法を開発するために、学内外の組織との共同研究を進めています。また、複数の診療科と協力してトランスレーショナルリサーチを実施しています。本寄付講座が関わる数多くの臨床研究を通じて、がん免疫治療にかかわるトランスレーショナルリサーチを充実させるために必要な人材の育成をめざしています。

【令和２年度活動実績】
＜論文・著書＞
■ 和文論文
1. 廣見和宏，バイオマーカーの統合的解析. 腫瘍内科. 26 (1) : 33–39, 2020 (2020.07)
2. 手島太郎、垣見和宏. ゲノム医療と免疫治療の接点. Precision Medicine. 14 (3):15–18. 2020 (2020.12)

■ 英文論文
1. Yanagie H, Fujino T, Yanagawa M, Terao T, Imagawa T, Fujihara M, Morishita Y, Mizumachi R, Murata Y, Dewi N, Ono Y, Ikushima I, Seguchi K, Nagata M, Nonaka Y, Furuya Y, Hira T, Nagasaki T, Arimori K, Nakashima T, Sugi K, Kakimi K, Ono M, Nakajima J, Eriguchi M, Higashi S, Takahashi H. Tumor Growth Suppression With Novel Intra-arterial Chemotherapy Using Epirubicin-entrapped Water-in-oil-in-water Emulsion In Vivo. In Vivo. 2021 Jan-Feb;35(1):239–248. doi:10.21873/invivo.12252. PMID: 33402470.
2. Yabuno A, Matsushita H, Hamano T, Tan TZ, Shintani D, Fujieda N, Tan DSP, Huang RY, Fujiwara K, Kakimi K, Hasegawa K. Identification of serum cytokine clusters associated with outcomes in ovarian clear cell carcinoma. Sci Rep. 2020 Oct 28:10(1):18503. doi: 10.1038/s41598-020-75536-1. PMID: 33116254; PMCID:PMC7595156.

3. Nagaoka K, Shirai M, Taniguchi K, Hosoi A, Sun C, Kobayashi Y, Maejima K, Fujita M, Nakagawa H, Nomura S, and Kakimi K. Deep-immunophenotyping at the single-cell level identifies a combination of anti-IL-17 and checkpoint blockade as an effective treatment in a preclinical model of data-guided personalized immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020 Oct;8(2):e001358. doi: 10.1136/jitc-2020-001358.

4. Sato Y, Wada I, Odaira K, Hosoi A, Kobayashi Y, Nagaoka N, Karasaki T, Matsushita H, Yagi K, Yamashita H, Fujita M, Watanabe S, Kamatani T, Miya F, Mineno J, Nakagawa H, Tsunoda T, Takahashi S, Seto Y, and Kakimi K. Integrative immunogenomic analysis of gastric cancer dictates novel immunological classification and the functional status of tumor-infiltrating cells. Clin. Transl. Immunol., 9: e1194. doi:10.1002/cti2.1194. PMID: 33101677.

5. Kakimi K, Matsushita H, Masuzawa K, Karasaki T, Kobayashi Y, Nagaoka K, Hosoi A, Ikemura S, Kitano K, Kawada I, Manabe T, Takehara T, Ebisudani T, Nagayama K, Nakamura Y, Suzuki R, Yasuda H, Sato M, Soejima K, Nakajima J. Adoptive transfer of zoledronate-expanded autologous Vγ9Vδ2 T-cells in patients with treatment-refractory non-small-cell lung cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. J Immunother Cancer. 2020 Sep;8(2):e001185. doi:10.1136/jitc-2020-001185. PMID: 32948652.

6. Kobayashi Y, Kushihara Y, Saito N, Yamaguchi S, Kakimi K. A novel scoring method based on RNA-Seq immunograms describing individual cancer-immunity interactions. Cancer Sci. 2020 Aug 18. doi: 10.1111/cas.14621. Epub ahead of print. PMID: 32810311.

7. Matsushita H, Hasegawa K, Oda K, Yamamoto S, Asada K, Karasaki T, Yabuno A, Nishijima A, Nejo T, Kobayashi Y, Sato S, Ikeda Y, Miyai M, Takahashi Y, Yamaguchi R, Fujiwara K, Aburatani H, Kakimi K. Neoantigen load and HLA-class I expression identify a subgroup of tumors with a T-cell-inflamed phenotype and favorable prognosis in homologous recombination-proficient high-grade serous ovarian carcinoma. J Immunother Cancer. 2020 May;8(1):e000375. doi: 10.1136/jitc-2019-000375.

8. Sugie T, Sato E, Miyashita M, Yamaguchi R, Sakatani T, Kozuka Y, Moritani S, Suzuki E, Kakimi K, Mikami Y, Moriya T. Multispectral quantitative immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in relation to programmed death-ligand 1 expression in triple-negative breast cancer. Breast Cancer. 2020
9. Ma L, Sakamoto Y, Kanai A, Otsuka H, Takahashi A, Kakimi K, Imai T, Shimokawa T. Characterization of a Novel Murine Colon Carcinoma Subline with High-Metastatic Activity Established by In Vivo Selection Method. Int J Mol Sci. 2020 Apr 18;21(8):2829. doi: 10.3390/ijms21082829.

10. Kobayashi Y, Yamada D, Kawai T, Sato Y, Teshima T, Yamada Y, Nakamura M, Suzuki M, Matsumoto A, Nakagawa T, Hosoi A, Nagaoka K, Karasaki T, Matsushita H, Kume H, Kakimi K. Different immunological effects of the molecular targeted agents sunitinib, everolimus and temsirolimus in patients with renal cell carcinoma. Int J Oncol. 2020 Apr;56(4):999-1013. doi: 10.3892/ijo.2020.4975.

＜学会・講演会発表＞
■国内学会
1. 2020/6/20、Lung Cancer Scientific Exchange Meeting in Osaka 2020. （Web形式）口演。垣見和宏。免疫療法の基礎とバイオマーカー
2. 2020/7/28、第2回：mRNAを使ったがんに対する治療とその展望。浜松町ビル（東京都）口演。垣見和宏。がんのmRNAワクチン療法
3. 2020/9/19、Kansai Liver Club 2020。Web形式。口演。垣見和宏。がん免疫治療の個別化と複合化
4. 2020年10月1-3日、第79回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島、口演。Koji Nagaoka, Takayuki Kanaseki, Masashi Fujita, Akihiro Hosoi, Yukari Kobayashi, Hidewaki Nakagawa, Toshihiko Torigoe, Kazuhiro Kakimi。Identification of true neoantigen with anti-tumor activity。長岡孝治、金関貴幸、藤田征志、細井亮宏、小林由香利、中川英刀、鳥越俊彦、垣見和宏。抗腫瘍効果を認めるネオアンチゲンの同定
5. 2020年10月1-3日、第79回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島、口演。Akihiro Hosoi, Koji Nagaoka, Masashi Fujita, Yukari Kobayashi, Hidewaki Nakagawa, Kazuhiro Kakimi。Single-cell RNA-Seq identified an immunosuppressive IL-17 producing tumor-infiltrating T cells in gastric tumor model。細井亮宏、長岡孝治、藤田征志、小林由香利、中川英刀、垣見和宏。シングルセル RNA-Seq による免疫抑制性の IL-17 を産生する腫瘍 内浸潤 T 細胞の同定
6. 2020年10月1-3日、第79回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島、ポスター。Yukari Kobayashi, Yasuyoshi Sato, Ikuo Wada, Akihiro Hosoi, Koji Nagaoka, Koichi Yagi, Hiroharu Yamashita, Shunji Takahashi, Yasuyuki Seto, Kazuhiro Kakimi。Novel immunological classification of gastric cancer by integrative analysis。小林由香利、佐藤靖祥、和田郁雄、細井亮宏、長岡孝治、八木浩一、山下裕玄、高橋俊二、瀬戸泰之、垣見和宏。統合的な解析による新たな胃がんの免疫学的分類
7. 2020年10月1-3日、第79回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島、ポスター。
Keiyu Matsumoto, Ryoichi Saito, Toru Sakatani, Akihiro Hamada, Kaoru Murakami, Tsuyoshi Sano, Soki Kashima, Takashi Kobayashi, Hiroshi Kawamoto, Kazuhiro Kakimi, Osamu Ogawa. Antitumor effect by MDSC suppression in a newly established mouse bladder cancer model.

松本敬優、齊藤亮一、酒谷徹、濱田彬弘、村上薰、佐野剛視、嘉島相輝、小林恭、河本宏、垣見和宏、小川修。新規樹立マウス膀胱癌モデルにおけるMDSC除去による抗腫瘍効果の検討

8. 2020年10月8日、第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）ワークショップ演 壁見和宏、WS1-3 がん免疫応答の多角的・総合的評価 ～Immunogram解析～

9. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 串原義啓、齋藤範之、手島太郎、基長博、小林由香利、長岡孝治、細井亮宏、唐崎隆弘、田中將太、齊藤延人、垣見和宏。初発膀胱癌におけるMGMTと腫瘍微小環境との関連

10. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 齋藤範之、串原義啓、手島太郎、基長博、細井亮宏、長岡孝治、小林由香利、佐藤靖祥、唐崎隆弘、阿部浩幸、牛久哲男、山下裕玄、瀬戸泰之、垣見和宏。RNAシーケンス、フローサイトメトリー、免疫染色を用いた胃癌の腫瘍内免疫応答の解析

11. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 小林由香利、佐藤靖祥、船内雄生、細井亮宏、唐崎隆弘、高橋俊二、阿江啓介、垣見和宏、肉腫における腫瘍内免疫微小環境の解析

12. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 長岡孝治、金関貴幸、時田芹奈、前崎和絵、藤田征志、小松利広、基長博、細井亮宏、宇高恵子、中川英刀、鳥越俊彦、垣見和宏。NGSベースのin silico予測および、MHCリガンド解析による抗腫瘍効果を認めるネオアンチゲンの同定

13. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 海江田修至、吉良聡、小林由香利、北川政正、佐藤靖祥、船内雄生、細井亮宏、高橋俊二、阿江啓介、垣見和宏、峰野純一、ネオアンチゲン予測バイプライム構築と肉腫におけるsharedネオアンチゲン探索

14. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 松本敬優、齊藤亮一、嘉島相輝、小林恭、河本宏、垣見和宏、小川修。新規樹立マウス膀胱癌モデルにおけるMDSC除去による抗腫瘍効果の検討

15. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 細井亮宏、佐藤靖祥、長岡孝治、小林由香利、高橋俊二、瀬戸泰之、垣見和宏、胃がんの腫瘍内免疫応答の統合的解析

16. 2020年10月8日 第24回日本がん免疫学総会、ライフフォート札幌（札幌市）一般演題 Changbo Sun, Kazuhiro Nagayama, Koji Nagaoka, Akihiro Hosoi, Jun Nakajima, Kazuhiro Kakimi. Neoantigen-based immunotherapy plus CD38 blockade suppress cold lung cancer of the murine model.

17. 2020年10月24日 日本泌尿器腫瘍学会第6回学術集会、京都市勤務館みやこめっせ（京都市）、シンポジウム5、垣見和宏、シークエンシャル療法のための腫瘍免疫学

18. 2021/2/16. Breast Cancer Web Conference. 垣見和宏。Combination Immunotherapyの
ための腫瘍免疫学
19. 2021/3/5. 第93回日本胃癌学会、大阪国際会議場、Presidential Symposium．佐藤靖祥、和田郁雄、小林由香利、奥村康弘、若松高太郎、八木浩一、愛甲丞、山下裕玄、野村幸世、垣見和宏、瀬戸泰之、免疫ゲノム解析による胃癌の新規免疫学的分類

■国際学会
1. 2020/7/23. AACR2020 VIRTUAL ANNUAL MEETING II Virtual Minisymposium. Kazuhiro Kakimi. Autologous γδ T cell therapy for treatment-refractory non-small-cell lung cancer: An open-label, single-arm, multicenter, phase II study.
2. 2020/7/23. AACR2020 VIRTUAL ANNUAL MEETING II, Poster Presentation. Yasuyoshi Sato, Ikuo Wada, Akihiro Hosoi, Yukari Kobayashi, Koji Nagaoka, Takahiro Karasaki, Hirokazu Matsuhashita, Koichi Yagi, Hiroharu Yamashita, Shunji Takahashi, Yasuyuki Seto, Kazuhiro Kakimi. Novel immunological classification of gastric cancer by integrative analysis.
3. 2020/7/23. AACR2020 VIRTUAL ANNUAL MEETING II, Poster Presentation. Masataka Shirai, Koji Nagaoka, Kiyomi Taniguchi, Changbo Sun, Akihiro Hosoi, Kazuhiro Kakimi. Single-cell RNA-Seq identified an immunosuppressive IL-17 producing tumor-infiltrating T cells in murine gastric tumor model.
4. 2020/7/23. AACR2020 VIRTUAL ANNUAL MEETING II, Poster Presentation. Koji Nagaoka, Takayuki Kanaseki, Changbo Sun, Akihiro Hosoi, Serina Tokita, Kazuhiro Maejima, Masashi Fujita, Hidewaki Nakagawa, Toshihiko Torigoe, Kazuhiro Kakimi. To identify neoantigens relevant to anti-tumor activity is challenging even with NGS-based prediction combined with MHC ligandome profiling.
5. 2020/8/17-19. Keystone Symposia: eSymposia. Koji Nagaoka, Masataka Shirai, Kiyomi Taniguchi, Akihiro Hosoi, Changbo Sun, Yukari Kobayashi and Kazuhiro Kakimi. Deep-immunophenotyping at the single-cell level identifies a combination of anti-IL-17 and checkpoint blockade as an effective treatment in a preclinical model of data-guided personalized immunotherapy.

＜講演会・研究集会＞
■ 社会活動 特になし