

講座名 免疫細胞治療学

代表者 特任教授 垣見 和宏
構成員 特任准教授 長岡 孝治
特任助教 小林由香利
研究補佐員 古橋八重子
研究補佐員 原 瑞姫
研究補佐員 伊藤 大輝
研究補佐員 佐合 美紀

【 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株式会社メディネットの寄付により、2004年6月に設置された。2019年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、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。次世代シーケ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、免疫がんゲノム解析、及びネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療法の開発に成果を上げることができた。

【 研究内容 】

AMED 革新的がん医療実用化研究事業「全ゲノム情報等を用いた腫瘍内免疫応答の解析とネオアンチゲン特異的 TCR-T 細胞治療法の開発」において、肉腫、肺がん、胃がんの全ゲノム解析を実施し、腫瘍内免疫応答の免疫ゲノム解析に加えて、全ゲノムデータをもとにしたネオアンチゲンの解析法の開発、ネオアンチゲン特異的 T 細胞の TCR 遺伝子クローニング、導入法の確立、それらを統合したネオアンチゲン特異的 TCR-T 細胞治療法の開発を行った。

【 今後の展望 】

株式会社メディネットの寄付講座として15年間、タカラバイオの寄付講座として5年間、合計20年間東京大学でがん免疫治療法の開発研究に取り組む専門講座としての活動を今年度で終了する。この間、免疫チェックポイント阻害剤の登場で、がん治療における免疫治療の重要性が広く認知されることになり、より一層患者の体内で、あるいは腫瘍内における免疫反応の理解が求められている。東京大学での研究活動は終了するが、所属した研究者は、免疫細胞治療学講座の活動で取得したがん免疫ゲノム解析を発展させ、より効果的ながん免疫治療法の開発に取り組んでいく所存です。

【令和5年度活動実績】

<論文・著書>

■ 和文論文

1. 菊池美佑、小林由香利、長岡孝治、垣見和宏. 免疫チェックポイント阻害剤による irAE 発生のメカニズム. *CURRENT THERAPY* 41(7):8-13. (2023. 07. 01)
2. 垣見和宏、天野瑤子. がんゲノムと免疫. *先進医療 NAVIGATOR がん免疫治療法最前線* 22-24. (2023. 7. 25)
3. 團野哲也、垣見和宏. TMB と免疫療法. *がんゲノムペディア* (羊土社) 169-171 (2024. 2. 25)

■ 英文論文

1. Kushihara Y, Tanaka S, Kobayashi Y, Nagaoka K, Kikuchi M, Nejo T, Yamazawa E, Nambu S, Kugasawa K, Takami H, Takayanagi S, Saito N, Kakimi K. Glioblastoma with high O6-methyl-guanine DNA methyltransferase expression are more immunologically active than tumors with low MGMT expression. *Front Immunol.* 2024 Jan 15;15:1328375. doi: 10.3389/fimmu.2024.1328375. PMID: 38288307; PMCID: PMC10824125.
2. Sato Y, Yamashita H, Kobayashi Y, Nagaoka K, Hisayoshi T, Kawahara T, Kuroda A, Saito N, Iwata R, Okumura Y, Yagi K, Aiko S, Nomura S, Kakimi K, Seto Y. Alterations in Intratumoral Immune Response before and during Early-On Nivolumab Treatment for Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 22;24(23):16602. doi: 10.3390/ijms242316602. PMID: 38068925; PMCID: PMC10706573.
3. Okawa Y, Sasagawa S, Kato H, Johnson TA, Nagaoka K, Kobayashi Y, Hayashi A, Shibayama T, Maejima K, Tanaka H, Miyano S, Shibahara J, Nishizuka S, Hirano S, Seto Y, Iwaya T, Kakimi K, Yasuda T, Nakagawa H. Immuno-genomic analysis reveals eosinophilic feature and favorable prognosis of female non-smoking esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Lett.* 2023 Nov 25:216499. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216499. Epub ahead of print. PMID: 38013050.
4. Fujikawa K, Saito T, Kurose K, Kojima T, Funakoshi T, Sato E, Kakimi K, Iida S, Doki Y, Oka M, Ueda R, Wada H. Integrated analysis of phase 1a and 1b randomized controlled trials; Treg-targeted cancer immunotherapy with the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, for advanced solid tumors. *PLoS One.* 2023 Sep 20;18(9):e0291772. doi: 10.1371/journal.pone.0291772. PMID: 37729184; PMCID: PMC10511099.
5. Kurebayashi Y, Tsujikawa H, Sugimoto K, Yunaiyama D, Araki Y, Saito K, Takahashi H, Kakegawa T, Wada T, Tomita Y, Abe M, Yoshimasu Y, Takeuchi H, Hirata T, Sakamaki K, Kakimi K, Nagao T, Itoi T, Sakamoto M. Tumor steatosis and glutamine synthetase expression in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving atezolizumab

plus bevacizumab therapy. *Hepatol Res.* 2023 Oct;53(10):1008-1020. doi: 10.1111/hepr.13933. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37300323.

6. Beck RJ, Sloot S, Matsushita H, Kakimi K, Beltman JB. Mathematical modeling identifies LAG3 and HAVCR2 as biomarkers of T cell exhaustion in melanoma. *iScience.* 2023 Apr 13;26(5):106666. doi: 10.1016/j.isci.2023.106666. PMID:37182110; PMCID: PMC10173735.
7. Izawa M, Tanaka N, Murakami T, Anno T, Teranishi Y, Takamatsu K, Mikami S, Kakimi K, Imamura T, Matsumoto K, Oya M. Single-Cell Phenotyping of CD73 Expression Reveals the Diversity of the Tumor Immune Microenvironment and Reflects the Prognosis of Bladder Cancer. *Lab Invest.* 2023 Apr;103(4):100040. doi: 10.1016/j.labinv.2022.100040. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36870289.
8. Chen P, Yang W, Nagaoka K, Huang GL, Miyazaki T, Hong T, Li S, Igarashi K, Takeda K, Kakimi K, Kataoka K, Cabral H. An IL-12-Based Nanocytokine Safely Potentiates Anticancer Immunity through Spatiotemporal Control of Inflammation to Eradicate Advanced Cold Tumors. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Apr;10(10):e2205139. doi: 10.1002/advs.202205139. Epub 2023 Feb 5. PMID: 36739605; PMCID:PMC10074049.

<学会・講演会発表>

■ 国内学会

1. 2023/4/21. 第110回日本泌尿器科学会総会. 神戸市. 神戸国際展示場. ネオアンチゲン特異的T細胞治療. 垣見和宏
2. 2023/6/10. 第20回日本免疫治療学会学術集会. 東京大学 伊藤国際学術センター. シンポジウム4. ネオアンチゲンとネオアンチゲン特異的T細胞の同定. 垣見和宏
3. 2023/6/10. 第20回日本免疫治療学会学術集会. 東京大学 伊藤国際学術センター. 江川賞(優秀演題賞受賞)口頭発表. 食道がん内に浸潤する免疫細胞の分子学的特徴と化学療法応答性の予測診断. 笹川翔太, 大川裕貴, Todd A. Johnson, 加藤寛章, 前嶋和紘, 長岡孝治, 小林由香利, 垣見和宏, 安田卓司, 中川英刀
4. 2023/6/10. 第20回日本免疫治療学会学術集会. 東京大学 伊藤国際学術センター. ポスター発表. 軟部肉腫におけるネオアンチゲン特異的TCRの探索. 小林由香利, 長岡孝治, 佐藤靖祥, 船内雄生, 久保花織, 西江敏和, 岡本幸子, 高橋俊二, 垣見和宏
5. 2023/6/10. 第20回日本免疫治療学会学術集会. 東京大学 伊藤国際学術センター. ポスター発表. Dual Immune checkpoint inhibitor treatment improves outcomes in gastric cancer peritoneal metastasis in an immune competent mouse model. 杜婉瑩, 増田寛喜, 長岡孝治, 保田智彦, 久下恒明, 瀬戸泰之, 垣見和宏, 野村幸世
6. 2023/6/10. 第20回日本免疫治療学会学術集会. 東京大学 伊藤国際学術センター. ポス

ター発表. scRNA-Seq, TCR-Seq データを用いたネオアンチゲン特異的 TCR の同定と、ネオアンチゲン特異的 CD8+T 細胞に含まれる 2 種類の疲弊 T 細胞の解析. 長岡孝治, 小林由香利, 加藤洋人, 齊藤知子, 戸塚義和, 竹田和由, 石川俊平, 垣見和宏

7. 2023/6/10. 第 20 回日本免疫治療学会学術集会. 東京大学 伊藤国際学術センター. 江川賞 (優秀演題賞受賞) 口頭発表. 抗 PD-1 抗体による免疫チェックポイント阻害と抗 CCR4 抗体による Treg 細胞除去効果による腫瘍内微小環境の immunogenicity の増強. 手島太郎, 小林由香利, 田口慧, 秋山佳之, 山田雄太, 佐藤悠佑, 山田大介, 和田尚, 久米春喜
8. 2023/6/10. 第 20 回日本免疫治療学会学術集会. 東京大学 伊藤国際学術センター. ポスター発表. 養子免疫細胞療法におけるがん微小環境のエージェントベースモデルによるシミュレーション解析. 河西硯紀, 長岡孝治, 垣見和宏, 角田達彦
9. 2023/7/12 【市民公開講座】兵庫県予防医学協会・神戸新聞社主催 : がんをよく知るための講座. 兵庫県神戸市. 免疫とは? ~がんやコロナに負けないために~. 垣見和宏
10. 2023/7/19. 第 82 回近畿大学医学会学術講演会. 大阪狭山市. 近畿大学医学部. 【特別講演】がん免疫と免疫治療. 垣見和宏.
11. 2023/7/20. 第 27 回日本がん免疫学会総会. 三重県津市、三重県総合文化センター. 口頭発表. 自己抗体バイオマーカーの網羅的定量評価系のバリデーション. 宮本愛, 本莊知子, 伊達実鈴, 森壮流, 大橋圭明, 木浦勝行, 垣見和宏, 二見淳一郎
12. 2023/7/20. 第 27 回日本がん免疫学会総会. 三重県津市、三重県総合文化センター. 口頭発表. 肺がんと軟部肉腫におけるネオアンチゲン特異的 TCR の探索とその性質の比較. 小林由香利, 長岡孝治, 佐藤靖祥, 船内雄生, 久保花織, 西江敏和, 岡本幸子, 高橋俊二, 垣見和宏
13. 2023/7/20. 第 27 回日本がん免疫学会総会. 三重県津市、三重県総合文化センター. 口頭発表. 食道がん内に浸潤する免疫細胞の分子的特徴と化学療法応答性の予測診断. 笹川翔太, 大川裕貴, Todd A Johnson, 加藤寛章, 前嶋和弘, 長岡孝治, 小林由香利, 田中洋子, 宮野悟, 西塚哲, 平野聡, 瀬戸泰之, 岩谷岳, 垣見和宏, 安田卓司, 中川英刀
14. 2023/7/20. 第 27 回日本がん免疫学会総会. 三重県津市、三重県総合文化センター. 口頭発表. scRNA-Seq, scTCR-Seq データを用いたネオアンチゲン特異的 TCR の同定とそれらを持つ 2 種類の疲弊 T 細胞の解析. 長岡孝治, 小林由香利, 加藤洋人, 齊藤知子, 戸塚義和, 竹田和由, 石川俊平, 垣見和宏
15. 2023/7/23 第 56 回姫路市医師会夏季大学. 兵庫県姫路市 姫路市医師会館【招待講演】腫瘍免疫の基礎知識 Up-to-date. 垣見和宏
16. 2023/9/20 Scientific Exchange Meeting in Urothelial Cancer 2023、Web 配信、臨床医のための腫瘍免疫学基礎知識. 垣見和宏
17. 2023/9/22 第 82 回日本癌学会学術総会. 神奈川県横浜市. パシフィコ横浜、

【International Session】口頭発表. Ruxolitinib improves response to ICIs : a study based on an immune competent mouse model of peritoneal metastasis of GC. 杜婉瑩. 増田寛喜. 長岡孝治. 保田智彦. 久下恒明. 瀬戸泰之. 垣見和宏. 野村幸世.

18. 2023/9/22 第82回日本癌学会学術総会. 神奈川県横浜市. パシフィコ横浜. 口頭発表. 数理モデルを用いた養子免疫細胞療法における非線形抗腫瘍作用の定量的解析. 河西碩紀. 長岡孝治. 垣見和宏. 角田達彦.
19. 2023/9/23 第82回日本癌学会学術総会. 神奈川県横浜市. パシフィコ横浜. ポスター発表. 肺がんと軟部肉腫におけるネオアンチゲン特異的TCRの探索. 小林由香利. 長岡孝治. 佐藤靖祥. 岡本幸子. 榎竜嗣. 垣見和宏.
20. 2023/11/21 一般社団法人 バイオ産業情報化コンソーシアム (JBIC) 第43回JBICバイオ関連基盤技術研究会. 招待講演. Web. 治療用がんワクチンの再興. 垣見和宏.
21. 2023/11/25 第21回日本乳癌学会近畿地方会. 京都市. 京都産業会館ホール. ランチオンセミナー. 腫瘍微小環境から考えるがん免疫療法のメカニズム. 垣見和宏
22. 2024/1/30. 第10回 mRNA 薬検討会. ネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療法の開発～ mRNA/LNP ワクチンの衝撃～. 垣見和宏

■ 国際学会

1. 2023/11/3-5. SITC 2023 San Diego: the 38th Annual Meeting, Poster, Yukari Kobayashi, Koji Nagaoka, PhD, Sachiko Okamoto, Kazuhiro Kakimi, Concurrent identification of true neoantigens and neoantigen-specific T cells by scRNA-Seq and scTRC-Seq.
2. 2023/11/3-5. SITC 2023 San Diego: the 38th Annual Meeting, Poster, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Hiroto Katoh, Tomoko Saito, Yoshikazu Totsuka, Kazuyoshi Takeda, Shumpei Ishikawa, Kazuhiro Kakimi. scTCR/RNA-Seq identify two exhausted T cell subsets in neoantigen-specific CD8+ T cells.