

Title	腎細胞癌の免疫環境と血管新生阻害後のリモデリングの統合的解析による新規治療の開発
Sub Title	Development of novel therapeutic modality by integrated analysis of immune environment of renal cell carcinoma and remodeling after inhibition of angiogenesis
Author	大家, 基嗣(Ōya, Mototsugu) 三上, 修治(Mikami, Shūji) 小坂, 威雄(Kosaka, Takeo) 水野, 隆一(Mizuno, Ryūichi) 田中, 伸之(Tanaka, Nobuyuki) 浅沼, 宏(Asanuma, Hiroshi) 菊地, 栄次(Kikuchi, Eiji) 篠島, 利明(Shinojima, Toshiaki)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>腎細胞癌はがん免疫療法で先駆的立場にある。免疫組織学的検討では、自動解析プラットフォームを導入し、計10,000スポット以上の腎細胞癌組織の免疫微小環境を1細胞解析した。さらに次世代の免疫チェックポイント分子：LAG3/TIM3/TIGIT発現の解析で、腎細胞癌の悪性度を層別化することが出来ることを発見した。最新のスペクトル顕微鏡を利用し、PD-1治療後の急激な病勢進行の原因として、腎がん組織で近接する腫瘍特異的なCD39+PD-1+CD8+T細胞とPD-1+Treg細胞の存在を明らかにした。本研究は最終的に、腎細胞癌の組織検体を用いたがん免疫ゲノクスアトラス構築を前向き研究で進めた。</p> <p>Renal cell carcinoma is a pioneer in cancer immunotherapy. In the immunohistological study, an automatic analysis platform was applied for cellular analysis to uncover the immunomicroenvironment of renal cell carcinoma tissue with a total of more than 10,000 spots. Furthermore, analyzing next-generation immune checkpoint molecules: LAG3/TIM3/TIGIT expression revealed that the malignancy of renal cell carcinoma can be stratified. Using the latest spectrum microscopy, we revealed tumor-specific CD39+PD-1+CD8+T cells and PD-1+Treg cells in proximity within renal cell carcinoma tissue, which may be one of reasons for a rapid disease progression after PD-1 treatment. In this study, we finally proceeded with the construction of a cancer immunogenomics atlas using tissue specimens of renal cell carcinoma as a prospective study.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2018～2020 課題番号：18H02939 研究分野：泌尿器科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18H02939seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18H02939seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02939

研究課題名（和文）腎細胞癌の免疫環境と血管新生阻害後のリモデリングの統合的解析による新規治療の開発

研究課題名（英文）Development of novel therapeutic modality by integrated analysis of immune environment of renal cell carcinoma and remodeling after inhibition of angiogenesis

研究代表者

大家 基嗣（OYA, Mototsugu）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：00213885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：腎細胞癌はがん免疫療法で先駆的立場にある。免疫組織学的検討では、自動解析プラットフォームを導入し、計10,000スポット以上の腎細胞癌組織の免疫微小環境を1細胞解析した。さらに次世代の免疫チェックポイント分子：LAG3/TIM3/TIGIT発現の解析で、腎細胞癌の悪性度を層別化することが出来ることを発見した。最新のスペクトル顕微鏡を利用し、PD-1治療後の急激な病勢進行の原因として、腎がん組織で近接する腫瘍特異的なCD39+PD-1+CD8+T細胞とPD-1+Treg細胞の存在を明らかにした。本研究は最終的に、腎細胞癌の組織検体を用いたがん免疫ゲノミクスアトラス構築を前向き研究で進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行腎細胞癌治療のオプションは、血管新生阻害薬・mTOR阻害薬等の分子標的治療薬に加えて、免疫チェックポイント阻害薬が登場したことで、研究の趨勢はどの薬剤をどういう順序でどのように投与するかという治療シーケンスとより強い抗腫瘍効果を求めての併用療法の開発に関心が移っている。医療経済を考慮しての個別化医療の方向性もあり、治療効果を予測するバイオマーカー開発は、社会的に意義深いと考える。分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の耐性機序の研究も、新規治療の探索には不可欠である。

研究成果の概要（英文）：Renal cell carcinoma is a pioneer in cancer immunotherapy. In the immunohistological study, an automatic analysis platform was applied for cellular analysis to uncover the immunomicroenvironment of renal cell carcinoma tissue with a total of more than 10,000 spots. Furthermore, analyzing next-generation immune checkpoint molecules: LAG3/TIM3/TIGIT expression revealed that the malignancy of renal cell carcinoma can be stratified. Using the latest spectrum microscopy, we revealed tumor-specific CD39+PD-1+CD8+T cells and PD-1+Treg cells in proximity within renal cell carcinoma tissue, which may be one of reasons for a rapid disease progression after PD-1 treatment. In this study, we finally proceeded with the construction of a cancer immunogenomics atlas using tissue specimens of renal cell carcinoma as a prospective study.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：腎細胞癌 分子標的治療 血管新生 耐性 免疫治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

腎細胞癌は泌尿器癌の中でも難治性のがんである。2008年に血管新生阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) である分子標的薬: sorafenib や sunitinib が承認され、腎細胞癌治療は大きな変革を遂げた。現在は axitinib、pazopanib、cabozantinib も相次いで承認された。しかし、血管新生阻害薬による抗腫瘍効果は一時的で、ほとんどの症例が治療に耐性となる。このような状況の中、2016年8月に免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI) である nivolumab が承認となった。しかし、効果を認める症例は依然として 20%程度に留まっている。このように新規薬剤の導入により治療成績は向上しているものの課題が山積みである。どのような症例に効果が期待できるのか? そして TKI に加えて ICI にも何故耐性が生じるのか? 腎細胞癌研究の核心をなす「問い」への明確な回答は、未だ存在しない。

我々は、これら「問い」への回答は、TKI・ICI 治療後の組織あるいは動物モデルを使用して、血管のリモデリングと免疫微小環境を探索することによって初めて明らかになると考えた。バイオマーカーの探索にまで展開するには全身の免疫環境、つまり血中の免疫担当細胞とサイトカイン・ケモカイン、さらには血液循環腫瘍細胞に及ぶ統合的な解析も必要であると考えた。

そこでまず解析しなければならないのが、治療前の腎細胞癌の免疫微小環境である。腫瘍周囲に腫瘍浸潤リンパ球が集積することが様々ながんで観察されている。がん抗原を認識して、特異的にがんを攻撃するエフェクター細胞である CD8+T 細胞の集積は予後良好の指標であるはずなのだが、腎細胞癌では逆に予後不良である、という他のがんでは観察されない現象がある (Remark R, et al. Clin Cancer Res 2013)。このことは腎細胞癌においてはがん免疫を阻止する特殊な免疫環境の存在を示唆する。免疫チェックポイント阻害薬は常に獲得免疫を中心に説明されてきたが、腎細胞癌の微小免疫環境においては自然免疫系の細胞が深く関与し、腫瘍免疫環境を負に制御している可能性である。我々は、(1) 自然免疫担当細胞であるマクロファージ、単球、MDSC などが独自の免疫環境を構成し、腫瘍免疫環境に不利に働く可能性を考えた。さらに腎細胞癌の本来の性質として、がんは豊富な血管網の中に存在し、前立腺癌や筋層浸潤性膀胱癌に観察されるようながん細胞間を充填する間質が少ない。しかし、TKI・ICI 治療後の腎細胞癌組織は劇的に変化し、治療後の腫瘍壊死巣では「間質の乏しいがんが間質の豊富ながんへと変貌」を遂げている。間質は多彩な細胞が存在する微小環境である。我々は、(2) 治療後の間質に存在する豊富なサイトカインや線維芽細胞が、癌幹細胞に愛護的に働く生息環境 (ニッチ) を構成し、腫瘍免疫から逃避を促す可能性を考えた。

## 2. 研究の目的

がんの薬剤耐性を解決する糸口として、がん微小環境を詳細に解明し、生き残るがん細胞の分子基盤、血管のリモデリング、免疫担当細胞を多面的に解析し、新規治療の標的探索を目的とした。TKI 治療後の血管リモデリングを研究代表者らは腎細胞癌で初めて提唱し、血管新生制御因子 VASH-1 がその分子基盤であることを示した (Mikami S, et al. Lab Invest 2017)。この独自の研究成果に免疫環境の研究を融合し、さらに全身的な免疫環境との相関を探索して、治療効果を予測するバイオマーカーをも検索する本研究の独自性は高い。

免疫環境の探索は腎細胞癌の原発巣より行い、次にリンパ節、肺、骨、肝臓、膵臓などの転移巣に展開して臓器別の転移巣の特徴を探索し、さらに当教室で集積されている TKI 治療後の組織を調べ、宿主腫瘍内の免疫環境の劇的な変化も対象とした。通常の病理切片の免疫組織学的検索を基盤にして、凍結標本を処理によって研究代表者らが開発した手法であるライトシート顕微鏡による 3 次元ながん微小環境の検索 (Tanaka N, et al. Nat Biomed Eng 2017) を行っ

た。最近の研究ではがん微小環境を構成細胞間の距離を測定して機能と関係性を推測する研究が行われているが、あくまで2次元での解析でありバイアスが生じている。がん微小環境を構成する細胞間の距離と関係性を3次元でより正確に視覚化することが可能である。

さらにシングルセル解析のプラットフォームを、がん組織と当教室で所有する最新の循環腫瘍細胞 (circulating tumor cell, CTC) 検出装置に適用することで、腎細胞癌の1細胞解析を目的とした。特に、最先端の技術でPD-L1など免疫チェックポイント分子の発現状態に着目することで、これまで不明であった腎細胞癌のがん微小環境を明確にし、かつバイオマーカー発見までの独自性が生じる。

### 3. 研究の方法

(1) 腎細胞癌におけるリンパ球を中心とした免疫環境の特殊性の探索: 腎細胞癌はがん周囲にTILが集積していることが特徴のひとつである。リンパ球の集積は様々ながんで観察されており、特に大腸癌では、三次リンパ組織 (tertiary lymphoid structure, TLS) の存在は予後良好の指標である。まず我々は、腎細胞癌でのリンパ球の集積をTLSかnon-TLSかの区別し、原発巣、転移巣、そして治療後の組織に展開し、リンパ球のサブタイプを明らかにすることを考えた。また、免疫チェックポイント分子の階層性にも着目する必要がある。CTLA-4は起動相において急速かつ非特異的な全身的寛容を誘導する。効果相であるがん組織ではPD-1が誘導されるが、さらにLAG-3、TIM-3、TIGITが緩徐に誘導されるが、腎細胞癌においては全く未知である。蛍光顕微鏡を使用してLAG-3、TIM-3、TIGITの発現を共に多重染色によって解析し、CD8+T細胞の階層性を明らかにし、ICIの効果増強に向けた治療への糸口を見出すことを考えた。

(2) TKI治療後のがん微小環境における自然免疫担当細胞と代謝: TKI治療後の腎細胞癌組織は劇的に変化し、全く性質の異なる間質に富んだがん組織に変化する。豊富な間質からは、耐性を補助する微小環境が提供される。特にTKI治療後の組織では、がんにおけるPD-L1発現の増加やリンパ球におけるPD-1発現の増加が示唆され、マクロファージ、単球、MDSC等の自然免疫担当細胞が免疫環境を負に制御する中心と考えた。さらに、IFN- $\gamma$ に誘導される代謝酵素としてインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) があるが、IDOはアミノ酸のトリプトファンをキヌレニンに代謝するトリプトファン代謝酵素の1つである。トリプトファンとキヌレニンのバランスは、局所で免疫寛容を調整する代謝環境として重要であり、IDO発現を中心とする腫瘍内代謝についても組織を免疫組織染色で段階的な探索を行うことを考えた。

(3) シングルセル解析が可視化する腎細胞癌の腫瘍内不均一性とサブクローン再増殖: 腎細胞癌TKI・ICI治療後の微小環境で増殖し続けるサブクローン (Subclonal repopulation) を明らかにし、治療抵抗性の回避や抵抗性獲得後の治療軸を構築するための分子基盤を提唱する。シングルセルRNAシーケンスは、単一細胞毎に含まれるmRNAをDNAに変換・増殖させ、定量的なRNAシーケンスを可能とする革新的な研究手法である。本研究のマウスモデルでは、同種移植に基づくマウス担癌モデルにシングルセルRNAシーケンスの適用を考えた。また、当教室が保有する先端のCTC濃縮回収装置「ClearCell FX」で回収されるCTCは、既に単一細胞化されている点で、シングルセルRNAシーケンスに利用可能と考えた。

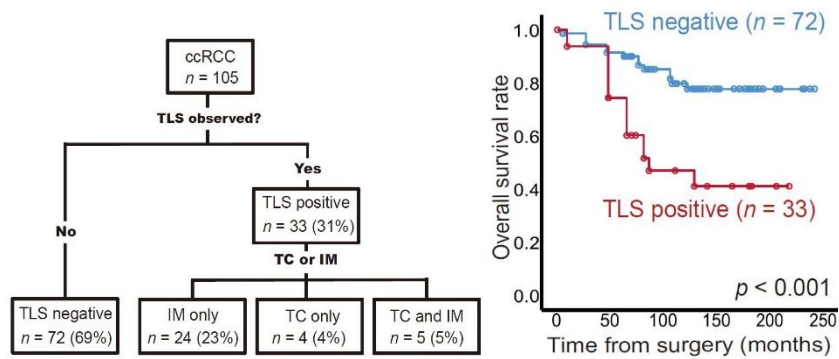
(4) ライトシート顕微鏡で立体視する血管新生阻害後の不均一なニッチ構造: ライトシート顕微鏡は、従来の顕微鏡概念を覆す革新的な研究手法である。同顕微鏡は、腫瘍の空間情報を保持したまま、透明化された組織を免疫組織学的に評価することが可能である。透明化や免疫組織学的手法は、当教室が独自のDIPCO法 (diagnosing immunolabelled paraffin-embedded cleared organs) を用いることで、腫瘍内に広がるがん細胞の空間分布、脈管、層構造等の3次元情報が

シングルセルレゾリューションで忠実に再現される (Tanaka N, et al. Nat Biomed Eng 2017)。すなわち、腫瘍血管の密度、血管径、分岐間の距離、屈曲率に加えて、組織内の血管分布の不均一性 (尖度、歪度、分散) が全て 3 次元で可視化され、標的となるサブクローン (癌幹細胞等) が生息するニッチ構造を緻密に解析できる。腫瘍内に浸潤する免疫細胞の空間情報も取得可能で、我々は再燃後の免疫治療 (抗 PD-1/PD-L1 療法) の感受性を予測するバイオマーカーの開発に繋がると考えた。

#### 4. 研究成果

(1) 我々はまず、微小環境や免疫浸潤を網羅的・ハイスループットで評価するための研究基盤である腎細胞癌組織マイクロアレイを作成した。当該施設倫理委員会で研究承認後 (承認番号:20180098)、泌尿器 図 1

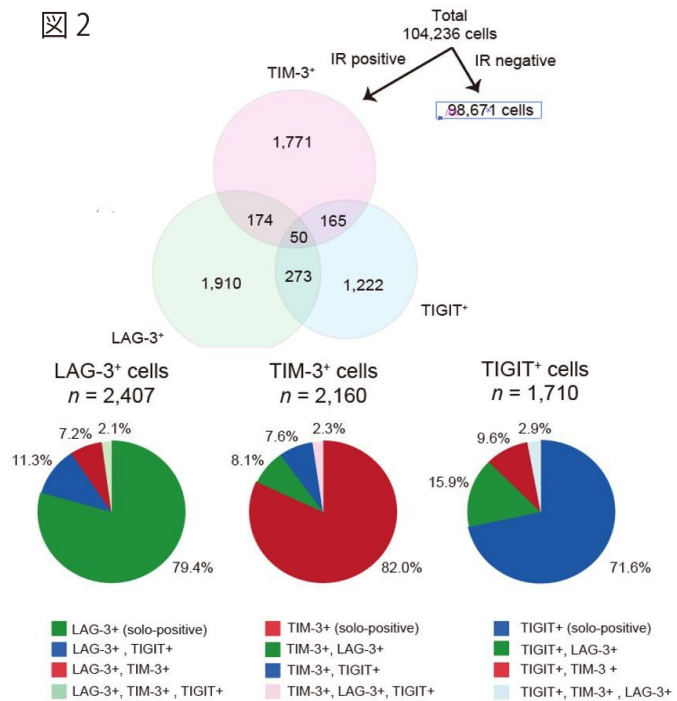
科病理医と共同で腫瘍中心 (TC)・腫瘍辺縁 (IM) を全症例で検証し、原発巣、転移巣、そして治療後の組織を網羅する組織マイクロアレイとなった。免疫組織染色では、切片をデ



ジタル画像化し自動カウントする解析プラットフォームを導入し、計 10,000 スポット以上の腎細胞癌組織の免疫微小環境を 1 細胞解析した。腎細胞癌のリンパ球の集積を TLS か non-TLS かで層別化する生存解析では、TLS を含む腎細胞癌は有意に予後不良であった (図 1)。

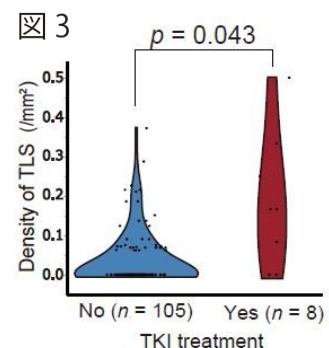
図 2

また、免疫チェックポイント分子の階層性に関わる次世代免疫チェックポイント分子: LAG3/TIM3/TIGIT の発現解析では、最新のスペクトル顕微鏡を利用することで LAG3/TIM3/TIGIT はそれぞれ単一マーカーのみを発現する solo-positive 細胞が腎細胞癌



組織で多いことが分かった (図 2)。腫瘍内の LAG3/TIM3/TIGIT が、1 細胞レベルで排他性を持って発現している新規知見は、複合的ながん免疫療法の開発や腎細胞癌の悪性度層別化に重要と考える。

(2) TKI 治療後の腎細胞癌組織を用いたスペクトル顕微鏡の蛍光多重染色では、癌細胞の有意な PD-L1 発現の増加は認めなかったが、TIL や TLS 内の PD-1 発現増加が示唆された。さらに PD-1 治療後の急激な病勢進行の原因として、腫瘍組織内で近接する腫瘍

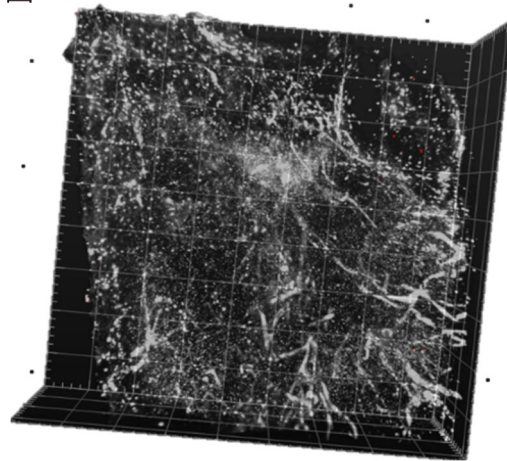


特異的な CD39+PD-1+CD8+T 細胞と PD-1+Treg 細胞の存在が明らかとなった。腎細胞癌組織マイクロアレイの TLS 解析では、TKI 治療後に有意に増加する TLS が明らかとなった（図 3）。

（3） シングルセル RNA シークエンスは、「固形腫瘍からの細胞単離 FACS シングルセル RNA シークエンス」を実装するプロトコール開発を進めた。マウス由来腫瘍では、実際に細胞生存能力が維持された状態でシングルセル RNA シークエンスが可能であり、さらに免疫細胞では細胞単一化後の腫瘍組織を新鮮凍結することが可能なことが分かった。マウス由来の「細胞単離 FACS シングルセル RNA シークエンス」プロトコールは、ヒト組織でも応用が可能で、高額なシングルセル解析も適応を絞った効率的な運用が約束された。「ClearCell FX」で回収される CTC によるシングルセル RNA シークエンス実装も、プロトコール改良を進めた。

（4） ライトシート顕微鏡は血管内皮マーカーCD34、リンパ管内皮マーカーD2-40 に着目し、腎腫瘍塊に存在する脈管網の 3 次元可視化を進めた。我々の透明化・免疫組織学的手法は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織にも適用可能である。60 検体を超える淡明細胞型腎細胞癌の組織塊で透明化・免疫染色を行い、ヒト腎細胞癌で異なる脈管構造（血管・リンパ管等）をシングルセルレゾリューションで可視化した（図 4）。腫瘍空間で同定される癌幹細胞ニッチは、不均一な微小脈管構造（血管、リンパ管等）を伴うことが予想される。DIPCO 法は安定した組織透明化・免疫染色が可能で、ハイスループットな実験系構築が可能であり、今後は可視化された 60 検体を超える腎細胞癌サンプルの脈管異質性を解析すると共に、TKI・ICI 治療後の腎細胞癌組織での組織透明化を進める。TKI・ICI 治療後の腫瘍脈管の形質変化や幹細胞性の維持機構を解明する足掛かりとして、ライトシート顕微鏡を利用する。

図 4



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Mikami Shuji, Kuroda Naoto, Nagashima Yoji, Ohe Chisato, Hayashi Hiroyuki, Mizuno Ryuichi, Oya Mototsugu, Kameyama Kaori	4. 巻 7
2. 論文標題 Classification of solid renal tumor with oncocytic/eosinophilic cytoplasm: is hybrid oncocytic/chromophobe renal tumor a subtype of oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, or a distinct tumor entity?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 S350 ~ S350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm.2019.09.77	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 Takeda Toshikazu, Komatsuda Akari, Yanai Yoshinori, Tanaka Nobuyuki, Matsumoto Kazuhiro, Morita Shinya, Kosaka Takeo, Mizuno Ryuichi, Shinojima Toshiaki, Asanuma Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 -
2. 論文標題 Factors affecting renal function preservation among patients not achieving trifecta after laparoscopic partial nephrectomy for clinical T1a renal masses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	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) 10.1111/ases.12776	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 Hashimoto Masahiro, Ohkuma Kiyoshi, Akita Hirotaka, Yamada Yoshitake, Nakatsuka Seishi, Mizuno Ryuichi, Oya Mototsugu, Jinzaki Masahiro	4. 巻 98
2. 論文標題 Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography for diagnosis of renal cell carcinoma in dialysis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18053 ~ e18053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018053	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 Shigeta Keisuke, Matsumoto Kazuhiro, Abe Takayuki, Komatsuda Akari, Takeda Toshikazu, Mizuno Ryuichi, Kikuchi Eiji, Asanuma Hiroshi, Arita Yuki, Akita Hirotaka, Jinzaki Masahiro, Miyajima Akira, Oya Mototsugu	4. 巻 43
2. 論文標題 The efficacy of the TachoSil binding suturing technique in laparoscopic partial nephrectomy to prevent the development of pseudoaneurysm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 668 ~ 675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.asjsur.2019.09.002	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 SHIROTAKE SUGURU, TAKAMATSU KIMIHARU, MIZUNO RYUICHI, KANEKO GO, NISHIMOTO KOSHIRO, OYA MOTOTSUGU, OYAMA MASAFUMI	4. 巻 39
2. 論文標題 Serum Lactate Dehydrogenase Before Nivolumab Treatment Could Be a Therapeutic Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4371 ~ 4377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13606	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 Takamatsu Kimiharu, Mizuno Ryuichi, Tanaka Nobuyuki, Takeda Toshikazu, Morita Shinya, Matsumoto Kazuhiro, Kosaka Takeo, Shinojima Toshiaki, Kikuchi Eiji, Asanuma Hiroshi, Oyama Masafumi, Mikami Shuji, Oya Mototsugu	4. 巻 24
2. 論文標題 Prognostic value of serum C-reactive protein level prior to second-line treatment in intermediate risk metastatic renal cell carcinoma patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1069 ~ 1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01459-1	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 -

1. 著者名 Kaneko Go, Shirotake Suguru, Nishimoto Koshiro, Miyazaki Yasumasa, Ito Keiichi, Ito Yujiro, Hagiwara Masayuki, Kanao Kent, Nakagawa Ken, Momma Tetsuo, Asano Tomohiko, Tanaka Nobuyuki, Mizuno Ryuichi, Oya Mototsugu, Oyama Masafumi	4. 巻 49
2. 論文標題 Sub-classification of patients with intermediate-risk metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 780 ~ 785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz067	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 Mikami Shuji, Mizuno Ryuichi, Kondo Tsunenori, Shinohara Nobuo, Nonomura Norio, Ozono Seiichiro, Eto Masatoshi, Tatsugami Katsunori, Takayama Tatsuya, Matsuyama Hideyasu, Kishida Takeshi, Oya Mototsugu, the Japanese Society of Renal Cancer	4. 巻 110
2. 論文標題 Clinical significance of programmed death 1 and programmed death ligand 1 expression in the tumor microenvironment of clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1820 ~ 1828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14019	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 Yanai Yoshinori, Takeda Toshikazu, Miyajima Akira, Matsumoto Kazuhiro, Hagiwara Masayuki, Mizuno Ryuichi, Kikuchi Eiji, Asanuma Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 12
2. 論文標題 Is transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy suitable for patients with a history of abdominal surgery?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 429 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12673	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 Mizuno R, Oya M	4. 巻 46(1)
2. 論文標題 [ . Current Economic Issues in Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma].	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho.	6. 最初と最後の頁 50-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shinoda Kazunobu, Morita Shinya, Akita Hirotaka, Tamaki Satoshi, Takahashi Ryohei, Kono Hidaka, Asanuma Hiroshi, Kikuchi Eiji, Jinzaki Masahiro, Nakagawa Ken, Oya Mototsugu	4. 巻 20
2. 論文標題 Pre-donation BMI and preserved kidney volume can predict the cohort with unfavorable renal functional compensation at 1-year after kidney donation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	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/s12882-019-1242-0	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 Kasuya G, Tsuji H, Nomiya T, Makishima H, Haruyama Y, Kobashi G, Hayashi K, Ebner DK, Omatsu T, Kishimoto R, Yasuda S, Igarashi T, Oya M, Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Shimazaki J, Kamada T	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Prospective clinical trial of 12-fraction carbon-ion radiotherapy for primary renal cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 76-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26539	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 Tomita Y, Uemura H, Oya M, Shinohara N, Habuchi T, Fujii Y, Kamei Y, Umeyama Y, Bair AH, Rini BI.	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 Patients with metastatic renal cell carcinoma who benefit from axitinib dose titration: analysis from a randomised, double-blind phase II study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-5224-6.	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 Ito K, Masunaga A, Tanaka N, Mizuno R, Shirotake S, Yasumizu Y, Ito Y, Miyazaki Y, Hagiwara M, Kanao K, Mikami S, Momma T, Masuda T, Nakagawa K, Oyama M, Asano T, Oya M.	4. 巻 49(1)
2. 論文標題 Impact of inflammatory marker levels one month after the first-line targeted therapy initiation on progression-free survival prediction in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 69-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy154.	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 Ito K, Mikami S, Tatsugami K, Masumori N, Shinohara N, Kondo T, Nakanishi S, Nagashima Y, Eto M, Kamba T, Kuroda N, Tomita Y, Matsuyama H, Onishi T, Tsushima T, Nakazawa H, Oya M, Ozono S, Naito S, Asano T.	4. 巻 16(6)
2. 論文標題 Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Papillary Renal-Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Study in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Genitourin Cancer.	6. 最初と最後の頁 e1201-e1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2018.07.028.	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 Kasuya G, Tsuji H, Nomiya T, Makishima H, Haruyama Y, Kobashi G, Ebner DK, Hayashi K, Omatsu T, Kishimoto R, Yasuda S, Igarashi T, Oya M, Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Shimazaki J, Kamada T	4. 巻 109
2. 論文標題 Updated long-term outcomes after carbon-ion radiotherapy for primary renal cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2873-2880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13727	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 Guo Jun, Jin Jie, Oya Mototsugu, Uemura Hirotsugu, Takahashi Shunji, Tatsugami Katsunori, Rha Sun Young, Lee Jae-Lyun, Chung Jinsoo, Lim Ho Yeong, Wu Hsi Chin, Chang Yen Hwa, Azad Arun, Davis Ian D., Carrasco-Alfonso Marlene J., Nanua Bhupinder, Han Jackie, Ahmad Qasim, Motzer Robert	4. 巻 11
2. 論文標題 Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hematology & Oncology	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13045-018-0617-1	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 -

1. 著者名 Tatsugami K, Oya M, Kabu K, Akaza H	4. 巻 9(27)
2. 論文標題 Efficacy and safety of sorafenib for advanced renal cell carcinoma: real-world data of patients with renal impairment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 19406-19414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24779	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 Takamatsu Kimiharu, Mizuno Ryuichi, Omura Minami, Morita Shinya, Matsumoto Kazuhiro, Shinoda Kazunobu, Kosaka Takeo, Takeda Toshikazu, Shinojima Toshiaki, Kikuchi Eiji, Asanuma Hiroshi, Oyama Masafumi, Mikami Shuji, Oya Mototsugu	4. 巻 16
2. 論文標題 Prognostic Value of Baseline Serum C-Reactive Protein Level in Intermediate-Risk Group Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treated by First-Line Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e927-e933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2018.03.012	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 Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, Powles T, McDermott D, Robbins PB, Chism DD, Cho D, Atkins MB, Gordon MS, Gupta S, Uemura H, Tomita Y, Compagnoni A, Fowst C, di Pietro A, Rini BI.	4. 巻 19
2. 論文標題 Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Lancet Oncology	6. 最初と最後の頁 451-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1470-2045(18)30107-4	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 Tatsugami Katsunori, Oya Mototsugu, Kabu Koki, Akaza Hideyuki	4. 巻 119
2. 論文標題 Evaluation of efficacy and safety of sorafenib in kidney cancer patients aged 75 years and older: a propensity score-matched analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 241-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0129-3	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Takamatsu K, Mizuno R, Hayakawa N, Kikuchi E, Kosaka T, Oya M
2. 発表標題 Prognostic value of serum C-reactive protein level prior to second-line treatment in intermediate risk metastatic renal cell carcinoma patients.
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuno R, Takamatsu K, Hayakawa N, Kosaka T, Tanaka N, Oya M
2. 発表標題 Efficacy of systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in patients over 75 years of age.
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuno R, Mikami S, Takamatsu K, Hayakawa N, Kosaka T, Kikuchi E, Oya M
2. 発表標題 Constitutive activation of mTOR pathways in renal cell carcinoma arising in dialyzed patients.
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takamatsu K, Mizuno R, Hayakawa N, Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S, Oya M
2. 発表標題 The clinical impact of serum C-reactive protein levels in metastatic renal-cell carcinoma patients treated by second-line molecular targeted therapies.
3. 学会等名 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	三上 修治  (MIKAMI Shuji)  (20338180)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	
研究分担者	小坂 威雄  (KOSAKA Takeo)  (30445407)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	
研究分担者	水野 隆一  (MIZUNO Ryuichi)  (60383824)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	

## 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	田中 伸之 (TANAKA Nobuyuki) (60445244)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教  (32612)	
研究分担者	浅沼 宏 (ASANUMA Hiroshi) (70245570)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授  (32612)	
研究分担者	菊地 栄次 (KIKUCHI Eiji) (10286552)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授  (32612)	
研究分担者	篠島 利明 (SHINOJIMA Toshiaki) (60306777)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師  (32612)	

## 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