慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	がん免疫病態の個体差の解明とその制御による個別化がん治療の開発
Sub Title	Investigation of differential immune status among cancer patients and development of personalized cancer therapy by combining immunomodulation
Author	河上, 裕(Kawakami, Yutaka) 谷口, 智憲(Yaguchi, Tomonori) 大多, 茂樹(Ōta, Shigeki) 塚本, 信夫(Tsukamoto, Nobuo)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	がんに対する免疫の状態には個人差があり、免疫療法も含めて広くがん治療の効果に関係するが、その原因や重要性は分かっていなかった。本研究では各種新技術 (遺伝子・免疫・腸内細菌解析など) を駆使して、各種がんの免疫サブタイプを明らかにした。同時に新しく作製したサブタイプに応じたマウス腫瘍やヒト化マウスモデルを用いて、抗腫瘍免疫を増強する薬物候補を見いだした。本研究成果は腫瘍免疫学の進歩に加えて、効果の高い複合免疫療法の開発に役立つ。 Immune status varies among cancer patients and is correlated with responses to various cancer therapies including immunotherapy. However its mechanisms and outcome have not been understood well. In this study, we revealed immunological subtypes of various human cancers using a variety of new technologies such as comprehensive genetic, immunological, and microbial analyses. In addition, we identified various chemicals and antibodies capable of augmenting anti-tumor immunity using mouse tumor models and newly developed humanized mice. These results contribute not only to advance of human tumor immunology, but also to development of effective combination immunotherapy.
Notes	研究種目 : 基盤研究(S) 研究期間 : 2014 ~ 2018 課題番号 : 26221005 研究分野 : 腫瘍学, 免疫学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26221005seika

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.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ９ 月　 ３ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(S)
研究期間：2014～2018
課題番号：２６２２１００５

研究課題名（和文）がん免疫病態の個体差の解明とその制御による個別化がん治療の開発

研究課題名（英文）Investigation of differential immune status among cancer patients and development of personalized cancer therapy by combining immunomodulation

研究代表者
河上　裕（KAWAKAMI, Yutaka）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：５０１６１２８７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　 153,100,000円

研究成果の概要（和文）：がんに対する免疫の状態には個人差があり、免疫療法も含めて広くがん治療の効果に関係するが、その原因や重要性は分かっていなかった。本研究では各種新技術（遺伝子・免疫・腸内細菌解析など）を駆使して、各種がんの免疫サブタイプを明らかにした。同時に新しく作製したサブタイプに応じたマウス腫瘍やヒト化マウスモデルを用いて、抗腫瘍免疫を増強する薬物候補を見いだした。本研究成果は腫瘍免疫学の進歩に加えて、効果の高い複合免疫療法の開発に役立つ。

研究成果の学術的意義や社会的意義
各種ヒトがんの免疫状態の仕組みとがん治療との関係の解明により、ヒト腫瘍免疫学の発展に貢献できた。また社会で期待されている、治療効果の高い免疫チェックポイント阻害薬を基軸とした複合がん免疫療法の開発に必要なバイオマーカーの同定や治療標的の同定と治療薬の開発につながる研究成果が得られ、今後のがん医療の改善に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Immune status varies among cancer patients and is correlated with responses to various cancer therapies including immunotherapy. However its mechanisms and outcome have not been understood well. In this study, we revealed immunological subtypes of various human cancers using a variety of new technologies such as comprehensive genetic, immunological, and microbial analyses. In addition, we identified various chemicals and antibodies capable of augmenting anti-tumor immunity using mouse tumor models and newly developed humanized mice. These results contribute not only to advance of human tumor immunology, but also to development of effective combination immunotherapy.

研究分野：腫瘍学、免疫学

キーワード：がん治療　個別化治療　複合免疫療法　免疫病態　免疫制御

１．研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬や遺伝子改変 T 細胞を用いた養子免疫療法などのがん免疫療法は、化学療法などの標準がん治療が無効な進行がんに対しても持続的な治療効果を示した。しかし効果が得られない症例は多く、その原因と対応策が期待されている。研究代表者のこれまでの研究も含めて、ヒトがん免疫病態には個人差が大きく、免疫療法だけでなく広くがん治療の効果に関与することが報告されつつある。そこで、がん免疫病態の個人差の細胞分子機構の解明と制御法の開発は、腫瘍免疫学の進歩だけでなく、広くがん治療の改良につながる。研究代表者は、ヒト悪性黒色腫を中心に、$CD8^+$T 細胞の重要性、その認識腫瘍抗原の同定、また標的抗原が存在しても、多様な機序による免疫抑制のために抗腫瘍免疫が妨げられ、がん細胞が免疫から逃避することを明らかにしてきた。免疫状態の個人差は、がん細胞の遺伝子異常と患者の免疫体質と環境因子により影響を受けるが、今後、悪性黒色腫を超えて、多くのヒトがん種で免疫病態の解明と制御法の開発を進めることが、腫瘍免疫学の発展と効果的ながん治療の開発のために重要である。

２．研究の目的

本研究では、がん免疫病態の個人差の意義と機序を解明し、新規診断･治療法開発のための科学的基盤を構築するために、各種ヒトがんで、1) ヒト腫瘍浸潤 $CD8^+$T 細胞による腫瘍抗原認識機構の解明、2) 腫瘍抗原特異的 T 細胞誘導系の解明と促進法の開発 3) 免疫抑制病態の細胞分子機構の解明と制御法の開発、4)免疫病態制御法併用による免疫療法の改良などを目指す。本研究成果は、腫瘍免疫学の進歩とともに、個別化･複合がん免疫療法の開発基盤の構築となる。

３．研究の方法

本研究では、1) 各種解析技術（網羅的遺伝子･免疫解析など）を駆使して、各種ヒトがんの免疫病態（$CD8^+$T 細胞や免疫抑制性細胞浸潤など）の個人差を明確にし、その原因（ネオ抗原を生じる DNA 変異やウィルス抗原、抗原提示樹状細胞の状態、がん遺伝子あるいは抗腫瘍 T 細胞を起点として起こる免疫抑制機構、喫煙や腸内細菌などの環境因子）を追究し、各種ヒトがんの免疫サブタイプを明らかにする。同時に、2) がん微小環境の免疫病態改善により抗腫瘍免疫を増強する化合物や抗体を同定し、新規作製するサブタイプに対応したマウス腫瘍や免疫系ヒト化マウスを用いて、PD1/PD-L1 抗体を基軸とした治療効果の高い複合免疫療法の可能性を検討する。これら 2 つの研究成果を合わせて、各免疫サブタイプに適切な個別化･複合がん免疫療法を提案する。各分野専門家を協力者として推進する。

４．研究成果

本研究では、1) 各種ヒトがんの腫瘍組織などの臨床検体を用いてシステム生物学的･免疫学的な解析を行い、がん種ごとに免疫サブタイプに分類した。特に、多くのがん種で治療効果を示した免疫チェックポイント阻害薬 PD-1/PD-L1 抗体治療の主要エフェクターである $CD8^+$T 細胞の状態に焦点を当てて解析した。免疫サブタイプと予後や治療反応性との関係を解析し、各種がんの免疫病態の個人差の機序、およびその臨床的意義を検討した。また、2) 化合物･薬物ライブラリーを用いた *in vitro* スクリーニングで同定した免疫制御剤の候補化合物や抗体の *in vivo* 抗腫瘍免疫増強作用をマウスモデルで検討し、がん免疫病態制御のための治療標的の同定と制御法の開発を進めた。本研究成果は、腫瘍免疫学の発展と治療効果の高い個別化･複合がん免疫療法の開発基盤の構築につながった。

(1) 各種ヒトがんの免疫病態の個人差の機序と臨床的意義の解明および新規診断･治療標的の同定

大腸がんでは、各種免疫細胞の腫瘍浸潤度が手術後予後に相関することを見いだした。標準化した $CD8^+$T 細胞腫瘍浸潤度の免疫染色測定法(Immunoscore)を開発し、国際共同研究による多数症例解析により、術後予後予測法として臨床応用の可能性を示した。また PD-1 抗体が効きにくいマイクロサテライト安定性（MSS）大腸がんでも T 細胞腫瘍浸潤度は術後予後と相関し、MSS 大腸がんに対しても免疫療法の可能性を示した。$CD8^+$T 細胞浸潤が少なく術後再発が高い症例では、通常の化学療法によるアジュバント治療が効きにくいことを明らかにし、大腸がんの免疫サブタイプを考慮して、本研究で見いだしたシグナル阻害剤、サイトカイン･ケモカイン阻害剤、代謝改善剤などの免疫調節剤のアジュバント治療への応用の可能性を明らかにした。

免疫病態の違いの分子機構を解明するために、ステージ II 大腸がんの網羅的遺伝子発現解析を行い、術後予後と相関する免疫サブタイプを同定した。$CD8^+$T 細胞腫瘍浸潤が比較的高い 3 サブタイプ（T cell inflamed）の 1 つは DNA ミスマッチ修復酵素異常によるマイクロサテライト不安定（MSI）大腸がんであった。MSI タイプは PD-1 抗体が比較的良く効くが、効かない症例もある。本研究では、MSI タイプをさらに分類でき、バイオマーカーや治療標的なり得るがん細胞分子を同定した。別のサブタイプでは、$CD8^+$T 細胞に PD-1 以外の免疫チェックポイント分子の発現が高く、それに対する抗体を作製

した。CD8⁺T 細胞腫瘍浸潤が低い 3 サブタイプ(T cell non-inflamed)の1つは、がん細胞のβカテニンシグナル亢進により、樹状細胞を腫瘍内に呼び込むケモカインの産生が低く、CD8⁺T 細胞の誘導や腫瘍浸潤が抑制されることを見いだした。マウス腫瘍モデルで、βカテニン阻害剤投与による抗腫瘍 T 細胞増強と抗 PD-1 抗体併用による治療効果増強を見いだした。別のサブタイプでは、解糖系や脂肪酸代謝などのエネルギー代謝が亢進しており、マウス腫瘍モデルで、代謝改善剤が抗腫瘍 T 細胞増強して抗 PD-1 抗体と併用効果を示すことを見いだした。別のサブタイプでは、TGF- βも関連する間葉系がん微小環境が免疫を抑制していた。本研究で作製した TGF–β高発現マウス大腸がんモデルは PD-1 抗体単独治療に抵抗性であるが、ケモカイン受容体阻害剤投与は抗腫瘍 CD8⁺T 細胞を増強し、PD-1 抗体と相乗効果を示した。さらに進行した大腸がんでは免疫抑制状態は増強していたが、CD8⁺T 細胞の腫瘍浸潤度を規定するのはネオ抗原の原因となる DNA 突然変異の数ではなく、β-カテニンシグナル亢進や、TGF-β, VEGF, 制御性 T 細胞（Treg）等の免疫抑制因子であった。これらの結果は、大腸がんでは、MSS がんでも、免疫誘導性の腫瘍抗原が存在すれば、サブタイプごとに適切な負の因子の除去により、PD-1/PD-L1 抗体が効く可能性を示した。

肺がんでは、扁平上皮がんでは喫煙者が多く、CD8⁺T 細胞腫瘍浸潤度と術後予後に有意な相関が見られ PD-1/PD-L1 抗体は効きやすい。一方、抗体無効症例も多く、本研究では、扁平上皮がんに高発現する GPC-1 抗原に対する遺伝子改変 CART（chimeric antigen receptor 遺伝子導入 T 細胞）を作製し、ヒト扁平上皮がん移植マウスやマウス腫瘍モデルで強力な治療効果を示すこと、PD-1 抗体併用で治療効果が増強することを示した。一方、肺腺がんでは CD8⁺T 細胞浸潤は必ずしも予後と相関せず、非喫煙肺腺がんでは、むしろ CD8⁺T 細胞浸潤は予後不良と相関した。網羅的遺伝子発現解析とマルチカラー免疫染色解析により、非喫煙肺腺がん、特に EGFR 変異陽性がんでは免疫抑制性 CD8⁺T 細胞が存在すること、また CD4⁺エフェクターTreg の集積が多いことを明らかにし、非喫煙肺腺がんでは、変異腫瘍抗原が少ないことに加えて、免疫抑制環境が強く PD-1 阻害が効きにくいことを明らかにした。しかし、喫煙症例では DNA 変異やネオ抗原が増え、CD8⁺T 細胞が正の相関を示すようになり、PD-1 抗体の効果も期待できる。チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は、EGFR 変異陽性肺腺がん細胞からの免疫抑制性サイトカインの産生を抑制し、マウス腫瘍モデルへの TKI 投与は抗腫瘍 CD8⁺T 細胞誘導を促進し、抗 PD-L1 抗体との併用効果が認められ、TKI 併用による複合免疫療法の可能性を示した。

悪性黒色腫では、研究代表者は BRAF や NRAS 変異による MAPK シグナル亢進が T 細胞抑制を起こすことを報告していたが、本研究では、免疫抵抗性が強い BRAF 変異･PTEN 欠失遺伝子改変マウスから樹立した悪性黒色腫細胞を用いたモデルでも、BRAF 阻害剤とアジュバントと抗 PD-1 抗体の 3 者併用による強力な治療効果を見いだした。また、腫瘍浸潤 T 細胞（TIL）は、抑制型副刺激分子として、PD-1 に加えて TIGIT を発現し、悪性黒色腫細胞上の CD155 により抑制されることを見いだし、TIGIT 阻害モノクローナル抗体を作製し、臨床応用を検討した。

日本人に多い明細胞卵巣がんは IL6/IL8 等の免疫抑制性サイトカインを高産生し、CD8⁺T 細胞腫瘍浸潤が低く、NF-kB･STAT3 依存性のサイトカイン産生機構を明らかにした。ヒト明細胞卵巣がん移植マウスモデルやマウス腫瘍モデルを用いて、NF-kB･STAT3 阻害剤投与は抗腫瘍 T 細胞を増強し、PD-1/PD-L1 阻害抗体の効果を増強することを明らかにした。明細胞卵巣がんと共通点をもつ淡明細胞腎がんでは、T 細胞･NK 細胞活性化状態によるサブタイプ分類を行い、TAM 高値と予後不良の関係を見いだした。子宮頚がんでは CD8⁺T 細胞腫瘍浸潤度と放射線化学療法後の予後に相関が認められた。培養 TIL は多くの症例で HPV ウィルス抗原やがん細胞を認識し、培養 TIL を用いた養子免疫療法の可能性が示され、臨床試験を計画した。

肝がんや悪性中皮腫でも、網羅的遺伝子発現解析や免疫染色により、腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞が多く PD-1 抗体が効く可能性が高いサブタイプが同定された。肝がんでは、T cell non-inflamed タイプとして、βカテニンシグナル亢進タイプと幹細胞タイプが同定された。前者には、シグナル阻害剤や樹状細胞を浸潤させるがん融解ウィルスの腫瘍内投与、後者は細胞表面抗原 GPC3 を高発現するので、GPC3 特異的 CART を作製し、抗腫瘍効果を確認した。GPC3-CART は明細胞卵巣がんや悪性黒色腫にも使える可能性がある。

(2) がん免疫病態を制御する方法の探索とマウスモデルでの検証

各種低分子化合物ライブラリーなどを用いて、がん細胞や免疫細胞などに作用して、がん免疫抑制の改善や抗腫瘍 T 細胞増強作用を有する化合物や抗体を *in vitro* でスクリーニングし、がん免疫病態改善作用をもつ候補化合物を同定した。それらはシグナル阻害剤、転写因子阻害剤、エピジェネティック作動薬，ホルモン阻害剤、代謝改善剤、交感神経遮断剤、ケモカイン受容体阻害剤、樹状細胞活性化剤などであった。新規に作製したマウス腫瘍やヒトがん細胞移植マウスモデルへのこれら薬剤投

与により、*in vivo* でのがん免疫病態の改善作用や抗腫瘍 $CD8^+$T 細胞の増強作用、さらに免疫チェックポイント阻害薬との併用による治療効果増強作用を確認し、複合がん免疫療法の臨床試験を検討した。最近、他研究者から、これらの薬剤投与症例における良好な予後、免疫チェックポイント阻害薬との併用効果などの報告がされつつある。低分子化合物に加えて、PD-1 以外の免疫チェックポイント分子阻害抗体やヒト腸内細菌の抗腫瘍免疫増強作用も示され、今後の臨床応用が期待できる。また、これらの研究から、当初予想していなかった代謝改善剤や交感神経遮断剤や腸内細菌のがん免疫病態改善作用が見つかり、その解析が新たながん免疫病態の機序解明につながった。エネルギー代謝にも関係する糖･脂質･核酸･アミノ酸代謝が、がん免疫抑制病態に関与すること、その機序が明らかになった。また、本研究では、ヒトがんの各免疫サブタイプに対応したマウスモデルを作製して、がん免疫病態と免疫制御剤の効果を検討した。さらに、ヒト T 細胞応答を長期に観察できるマウス MHC 欠損 NOG(NOD/SCID/c-γ KO)マウスなどの複数の遺伝子改変ヒト化マウスの作製に成功した。

本研究の成果を総括すると、各種ヒトがんの臨床検体を用いた解析により、がん種ごとに免疫サブタイプを同定し、治療後予後との関係を明らかにした。その機序として、がん種に共通の機序（DNA 変異に由来するネオ抗原を標的とする $CD8^+$T 細胞誘導など）とサブタイプ特異的な免疫抑制機序（がん遺伝子活性化、間葉系がん微小環境、代謝亢進がん微小環境など）を見いだした。これらにより、がん免疫病態の個人差の機序と臨床的意義の解明に貢献できた。同時に各免疫サブタイプに対応するマウス腫瘍モデルやヒト化マウスを作製して各種免疫細胞、がん関連線維芽細胞、がん細胞など、さまざまな細胞を標的として、がん免疫病態改善を介した腫瘍抗原特異的 $CD8^+$T 細胞の増強により、免疫チェックポイント阻害薬と併用効果をもつ化合物、抗体、腸内細菌の同定に成功した。その作用機序は多様であった。また研究開始当初には予想していなかった各種代謝異常による免疫抑制や喫煙や腸内細菌などの環境因子の免疫病態への関与など、新たながん免疫病態の解明につながった。本研究は、腫瘍免疫学の進歩に加えて、2 つの研究成果の統合により、免疫サブタイプを考慮して適切な免疫制御剤を組み合わせる個別化･複合がん免疫療法の開発の科学的基盤の構築に貢献できた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 50 件）全て査読有

1. Inozume T, Yaguchi T, Ariyasu R, Togashi Y, Ohnuma T, Honobe A, Nishikawa H, Kawakami Y, Kawamura T. Analysis of the tumor reactivity of tumor-infiltrating lymphocytes in a metastatic melanoma lesion that lost MHC class I expression after anti-PD-1 therapy. J Invest Dermatol. pii: S0022-202X(19) 30023-5:,2019 (DOI: 10.1016/j.jid.2019.01.007)
2. Tanoue T, Morita S, Plichta DR, Skelly AN, Suda W, Sugiura Y, Narushima S, Vlamakis H, Motoo I, Sugita K, Shiota A, Takeshita K, Yasuma K, Riethmacher D, Kaisho T, Norman JM, Mucida D, Suematsu M, Yaguchi T, Bucci V, Inoue T, Kawakami Y, Olle B, Roberts B, Hattori M, Xavier RJ, Atarashi K, Honda K. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. Nature. 565(7741):600-605,2019 (DOI: 10.1038/s41586-019-0878-z)
3. Osawa Y, Kojika E, Nishikawa K, Kimura M, Kanto T, Kawakami Y, Kimura1 K, Programmed cell death 1-Ligand (PD-L1) blockade attenuates the growth of metastatic colon cancer in cAMP-response element-binding protein (CREB)-binding protein (CBP)/β-catenin inhibitor-treated livers. Oncotarget. 2019
4. Pagès F, Mlecnik B, (97 人中 92 番目), Popivanova B, Fujita T, Kawakami Y, Marincola FM, Ascierto PA, Sargent DJ, Fox BA, Galon J. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. Lancet. 391(10135):2128-2139, 2018 (DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X)
5. Hanazawa A, Ito R, Katano I, Kawai K, Goto M, Suemizu H, Kawakami Y, Ito M, Takahashi T. Generation of human immunosuppressive myeloid cell populations in human interleukin-6 transgenic NOG mice. Front Immunol.9:152:,2018(DOI: 10.3389/fimmu.2018.00152)
6. Nakamura K, Yaguchi T, Ohmura G, Kobayashi A, Kawamura N, Iwata T, Kiniwa Y, Okuyama R, Kawakami Y. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. Cancer Sci. 109(1):54-64, 2018 (DOI: 10.1111/cas.13423)
7. Yaguchi T, Kobayashi A, Inozume T, Morii K, Nagumo H, Nishio H, Iwata T, Ka Y, Katano I, Ito R, Ito M, Kawakami Y. Human PBMC transferred murine MHC class I/II deficient NOG mice enable long-term evaluation of human immune responses. Cellular & Molecular Immunology. 14:1-10, 2017 (DOI: 10.1038/cmi.2017.106)
8. Kinoshita T, Kudo-Saito C, Muramatsu R, Fujita T, Saito M, Nagumo H, Sakurai T, Noji S, Takahata E, Yaguchi T, Tsukamoto N, Hayashi Y, Kaseda K, Kamiyama I, Ohtsuka T, Tomizawa K, Shimoji M, Mitsudomi T, Asamura H, Kawakami Y. Determination of poor prognostic immune features of tumor microenvironment in nonsmoking patients with lung adenocarcinoma. European Journal of Cancer. 86:15-27, 2017 (DOI: 10.1016/j.ejca.2017.08.026.)
9. Katano I, Nishime C, Ito R, Kamisako T, Mizusawa T, Ka Y, Ogura T, Suemizu H, Kawakami Y, Ito M, Takahashi T. Long-term maintenance of peripheral blood derived human NK cells in a novel human IL-15- transgenic NOG mouse. Sci Rep.7(1):17230,2017 (DOI:

10.1038/s41598-017-17442-7)

10. Fukuda K, Funakoshi T, Sakurai T, Nakamura Y, Mori M, Tanese K, Tanikawa A, Taguchi J, Fujita T, Okamoto M, Amagai M, Kawakami Y. Peptide-pulsed dendritic cell vaccine in combination with carboplatin and paclitaxel chemotherapy for stage IV melanoma. Melanoma Research. 27(4):326-334, 2017 (DOI: 10.1097/CMR.0000000000000342.)
11. Jinushi M, Morita T, Xu Z, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yagita H, Kawakami Y. Autophagy-dependent regulation of tumor metastasis by myeloid cells. PLOS ONE. 12(7):e0179357,2017 (DOI: 10.1371/journal.pone.0179357)
12. Miyazaki J, Ito K, Fujita T, Matsuzaki Y, Asano T, Hayakawa M, Asano T, Kawakami Y. Progression of Human Renal Cell Carcinoma via Inhibition of RhoA-ROCK Axis by PARG1. Transl Oncol. 10(2):142-152, 2017(DOI: 10.1016/j.tranon.2016.12.004.)
13. Kudo-Saito C, Fuwa T, Kawakami Y. Targeting ALCAM in the cryo-treated tumour microenvironment successfully induces systemic anti-tumour immunity. Eur J Cancer. 62:54-61, 2016 (DOI: 10.1016/ j.ejca.2016.04.013)
14. Kinoshita T, Muramatsu R, Fujita T, Nagumo H, Sakurai T, Noji S, Takahata E, Yaguchi T, Tsukamoto N, Kudo-Saito C, Hayashi Y, Kamiyama I, Ohtsuka T, Asamura H, Kawakami Y. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes differs depending on histological type and smoking habit in completely resected non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 27(11):2117-2123, 2016 (DOI: 10.1093/ annonc/mdw319)
15. Inozume T, Yaguchi T, Furuta J, Harada K, Kawakami Y, Shimada S. Melanoma cells control anti-melanoma CTL Responses via interaction between TIGIT and CD155 in the effector phase. J Invest Dermatol. 136(1):255-63, 2016 (DOI: 10.1038/jid.2015.404.)
16. Yaguchi T, Kawakami Y. Cancer-induced heterogeneous immunosuppressive tumor microenvironments and their personalized modulation. Int. Immunol.28(8):393-399,2016 (DOI: 10.1093/intimm/dxw030)
17. Katano I, Takahashi T, Ito R, Kamisako T, Mizusawa T, Ka Y, Ogura T, Suemizu H, Kawakami Y, Ito M. Predominant Development of Mature and Functional Human NK Cells in a Novel Human IL-2–Producing Transgenic NOG Mouse. J Immunol.194 (7):3513-25, 2015 (DOI: 10.4049/ jimmunol.1401323)
18. Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, Kawakami Y. Immunosuppression through constitutively activated NF-κB signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF-κB inhibitor. Br J Cancer. 110(12):2965-74, 2014 (DOI: 10.1038/bjc.2014.251)

〔学会発表〕（計 191 件）

1. Kawakami Y, Heterogeneity in the tumor-immune-microenvironments in human cancers and its personalize modulation, Precision cancer Biology: From Targeted to Immune Therapies, Cold spring Harbor Asia Conference, 2017 年
2. Kawakami Y, Heterogeneity in the tumor-immune-microenvironment and its personalized modulation., The Era of Cancer Immunotherapy, Ho-Am Forum on Medicine, 2017 年
3. Kawakami Y, Looking for the right biomarker for immune checkpoint therapy in cancer., ESMO ASIA, 2016 年
4. Kawakami Y, Popivanova B, Nagumo H, Muramatsu R, Noji S, Xu M, Fujita T, Okamoto M, Sakurai T, Sugiyama J, Hayakawa T, Satomi R, Nishio H, Yaguchi T, Cancer-induced differential immune-status among patients and it's modification for effective cancer treatment., Cold Spring Harbor Asia, Frontiers of Immunology in Health and Diseases, 2014 年
5. Kawakami Y, Cancer induced differential immunoenvironments: Biomarkers and their modification by targeting signaling molecules, EATI（European Academy of Tumor Immunology）Conference “Anticancer Immunosurveillance”, 2014 年

〔図書〕（計 8 件）

1. Kawakami Y, Qian L, Kawamura N, Miyazaki J, Tsubota K, Kinoshita T, Nakaura K, Ohmura G, Satomi R, Sugiyama J, Nishio H, Hayakawa T, Popivanova B, Nuchsupha S, Liu TH, Kamijuku H, Kudo-Saito C, Tsukamoto N, Sakurai T, Fujita T, Yaguchi T. Cancer Induced Immunosuppression and its Modulation by Signal Inhibitors in “Resistance of cancer cells to CTL-mediated immunotherapy” Eds: Chouaib S and Bonavida B, Springer. Chapter 13(総 頁 351):287-302,2015(DOI: 10.1007/978-3-319-17807-3_13)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 5 件）

〔その他〕
ホームページ等 「http://keiocancer.com/」
市民公開講座（計 6 件）
Japan Cancer Forum 2018、河上裕 がん免疫療法の進歩 がん治療における免疫療法の意義と実際
学士会夕食会 2017 年、NHK ラジオ文化講演会 河上裕, がん免疫療法～その効果と可能性

6．研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：谷口 智憲
ローマ字氏名：YAGUCHI Tomonori

研究協力者氏名：大多 茂樹
ローマ字氏名：OHTA Shigeki

研究協力者氏名：塚本 信夫
ローマ字氏名：TSUKAMOTO Nobuo

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。