

Title	泌尿器がんをin situで可視化する1細胞解析プラットフォームの構築と臨床応用
Sub Title	Establishment of new single-cell analysis platform for in-situ-visualizing genitourinary cancer
Author	田中, 伸之(Tanaka, Nobuyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>研究成果 1 腎がんCD8陽性T細胞の不均一性解析 ( Murakami T, et al. <i>Cancer Immunol Immunother</i> 2021 IF:6.968 ) : 腎がんは、他の固形癌と一線を画す、特殊な腫瘍免疫微小環境の存在が示唆されている。我々は、CD8陽性T細胞を均一な細胞集団として扱うのではなく、不均一性を考慮しサブポピュレーションごとに分類して扱う必要があると考えた。本成果では、腎がん腫瘍免疫微小環境の理解において、CD8陽性T細胞不均一性に考慮した解析の重要性が、シングルセルパルソロジーで明らかとなった。</p> <p>研究成果 2 腎がんシングルセルパルソロジーによるAXL/GAS6発現解析 ( Hakozaki K, et al. <i>Br J Cancer</i> 2021 IF:7.640 ) : 我々は、腎細胞癌におけるAXL/GAS6発現と予後・癌免疫微小環境との関連を、シングルセルパルソロジーによって解析した。本成果では、シングルセルパルソロジーによって示された腎がんAXL/GAS6 scoreは有用な予後マーカーであると同時に、癌免疫微小環境とも相關することが示された。</p> <p>研究成果 3 免疫チェックポイント分子LAG-3, TIM-3, TIGITによる腎がんリスク分類の構築 ( Takamatsu K, et al. <i>Nat Commun</i> 2021 IF:14.919 ) : LAG-3, TIM-3, TIGITは、次世代チェックポイント阻害剤の標的分子として注目を集める。我々は、腎がんにおけるこれら3分子の発現を空間的に評価し、臨床病理的な診断基盤を最新のシングルセルパルソロジーによって作成した。</p> <p>研究成果 4 淡明型腎細胞癌における三次リソバ様構造の特異性解析 ( Masuda T, et al. <i>J Immunother Cancer</i> 2022 IF:13.751 ) : 近年、様々な癌種で三次リソバ様構造と免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が関連付けられており、腫瘍免疫におけるB細胞の注目度は高い。我々は、淡明型腎細胞癌の三次リソバ様構造を、同じ泌尿器癌の膀胱癌と比較検討し、予後への影響・成熟度・空間分布・腫瘍免疫環境の相違を包括的に評価した。</p> <p>Results 1. Heterogeneity analysis of CD8-positive T cells for renal cancer (Murakami T, et al. <i>Cancer Immunol Immunother</i> 2021): Renal cancer has a special tumor microenvironment that sets it apart from other solid cancers. We considered that CD8-positive T cells should not be examined as a uniform cell population but should be classified and examined by subpopulation in consideration of heterogeneity. In this regard, we found the importance of single-cell analysis (i.e., single cell pathology) considering CD8-positive T cell heterogeneity in understanding the immune microenvironment of renal cancer.</p> <p>Results 2. Analysis of AXL/GAS6 Expression in Renal Cancer by Single Cell Pathology (Hakozaki K, et al. <i>Br J Cancer</i> 2021): We elucidated the relationship between AXL/GAS6 expression, prognosis, and tumor microenvironment in renal cell carcinoma by single cell pathology. This result showed that the renal cancer AXL/GAS6 score was a useful prognostic marker and correlated with the immunosuppressive tumor microenvironment.</p> <p>Results 3. Establishment of Novel Risk Classification in Renal Cancer by Immune Checkpoint Molecules LAG-3, TIM-3, and TIGIT (Takamatsu K, et al. <i>Nat Commun</i> 2021): Notably, LAG-3, TIM-3, and TIGIT are next-generation molecules for immune checkpoint inhibitors. Herein we spatially evaluated the expression of these three molecules in renal cancer and created a clinical basis for pathologically diagnosing renal cancer outcomes by the latest single-cell pathology.</p> <p>Results 4. In-situ Analysis of Tertiary Lymphatic Structure in Renal and Urinary Bladder Cancer (Masuda T, et al. <i>J Immunother Cancer</i> 2022): In recent years, the association between tertiary lymphoid structure and effects of immune checkpoint inhibitors have been examined in various cancer types; thereby the attentions of B cells in tumor immunity are increasing. We compared the tertiary lymphoid structure of clear-cell renal cell carcinoma with bladder cancer, and comprehensively evaluated those effects on prognosis, maturity, spatial distribution, and</p>

	differences in tumor immune environment.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210241">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210241</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.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	田中 伸之	氏名（英語）	Nobuyuki Tanaka		

## 研究課題（日本語）

泌尿器がんを *in situ* で可視化する1細胞解析プラットフォームの構築と臨床応用

## 研究課題（英訳）

Establishment of new single-cell analysis platform for *in-situ*-visualizing genitourinary cancer

## 1. 研究成果実績の概要

研究成果1 腎がん CD8 陽性 T 細胞の不均一性解析 (Murakami T, et al. *Cancer Immunol Immunother* 2021 IF:6.968) : 腎がんは、他の 固形癌と一線を画す、特殊な腫瘍免疫微小環境の存在が示唆されている。我々は、CD8 陽性 T 細胞を均一な細胞集団として扱うのではなく、不均一性を考慮しサブポピュレーションごとに分類して扱う必要があると考えた。本成果では、腎がん腫瘍免疫微小環境の理解において、CD8 陽性 T 細胞不均一性に考慮した解析の重要性が、シングルセルパソロジーで明らかとなった。

研究成果2 腎がんシングルセルパソロジーによる AXL/GAS6 発現解析 (Hakozaki K, et al. *Br J Cancer* 2021 IF:7.640) : 我々は、腎細胞癌における AXL/GAS6 発現と予後・癌免疫微小環境との関連を、シングルセルパソロジーによって解析した。本成果では、シングルセルパソロジーによって示された腎がん AXL/GAS6 score は有用な予後マーカーであると同時に、癌免疫微小環境とも相関することが示された。

研究成果3 免疫チェックポイント分子 LAG-3, TIM-3, TIGIT による腎がんリスク分類の構築 (Takamatsu K, et al. *Nat Commun* 2021 IF: 14.919) : LAG-3, TIM-3, TIGIT は、次世代チェックポイント阻害剤の標的分子として注目を集めます。我々は、腎がんにおけるこれら3分子の発現を空間的に評価し、臨床病理的な診断基盤を最新のシングルセルパソロジーによって作成した。

研究成果4 淡明型腎細胞癌における三次リソバ様構造の特異性解析 (Masuda T, et al. *J Immunother Cancer* 2022 IF:13.751) : 近年、様々な癌種で三次リソバ様構造と免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が関連付けられており、腫瘍免疫における B 細胞の注目度は高い。我々は、淡明型腎細胞癌の三次リソバ様構造を、同じ泌尿器癌の膀胱癌と比較検討し、予後への影響・成熟度・空間分布・腫瘍免疫環境の相違を包括的に評価した。

## 2. 研究成果実績の概要（英訳）

Results 1. Heterogeneity analysis of CD8-positive T cells for renal cancer (Murakami T, et al. *Cancer Immunol Immunother* 2021): Renal cancer has a special tumor microenvironment that sets it apart from other solid cancers. We considered that CD8-positive T cells should not be examined as a uniform cell population but should be classified and examined by subpopulation in consideration of heterogeneity. In this regard, we found the importance of single-cell analysis (i.e., single cell pathology) considering CD8-positive T cell heterogeneity in understanding the immune microenvironment of renal cancer.

Results 2. Analysis of AXL/GAS6 Expression in Renal Cancer by Single Cell Pathology (Hakozaki K, et al. *Br J Cancer* 2021): We elucidated the relationship between AXL/GAS6 expression, prognosis, and tumor microenvironment in renal cell carcinoma by single cell pathology. This result showed that the renal cancer AXL/GAS6 score was a useful prognostic marker and correlated with the immunosuppressive tumor microenvironment.

Results 3. Establishment of Novel Risk Classification in Renal Cancer by Immune Checkpoint Molecules LAG-3, TIM-3, and TIGIT (Takamatsu K, et al. *Nat Commun* 2021): Notably, LAG-3, TIM-3, and TIGIT are next-generation molecules for immune checkpoint inhibitors. Herein we spatially evaluated the expression of these three molecules in renal cancer and created a clinical basis for pathologically diagnosing renal cancer outcomes by the latest single-cell pathology.

Results 4. *In-situ* Analysis of Tertiary Lymphatic Structure in Renal and Urinary Bladder Cancer (Masuda T, et al. *J Immunother Cancer* 2022): In recent years, the association between tertiary lymphoid structure and effects of immune checkpoint inhibitors have been examined in various cancer types; thereby the attentions of B cells in tumor immunity are increasing. We compared the tertiary lymphoid structure of clear-cell renal cell carcinoma with bladder cancer, and comprehensively evaluated those effects on prognosis, maturity, spatial distribution, and differences in tumor immune environment.

## 3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Murakami T, Tanaka N (corresp), Takamatsu K, Hakozaki K, Fukumoto K, Masuda T, Mikami S, Shinojima T, Kakimi K, Tsunoda T, Sawada K, Imamura T, Mizuno R, Oya M.	Multiplexed single-cell pathology reveals the association of CD8 T-cell heterogeneity with prognostic outcomes in renal cell carcinoma.	<i>Cancer Immunol Immunother</i>	2021; 70: 3001–3013.

Hakozaki K, Tanaka N (corresp), Takamatsu K, Takahashi R, Yasumizu Y, Mikami S, Shinojima T, Kakimi K, Kamatani T, Miya F, Tsunoda T, Aimono E, Nishihara H, Mizuno R, Oya M.	Landscape of prognostic signatures and immunogenomics of the AXL/GAS6 axis in renal cell carcinoma.	Br J Cancer	2021; 125: 1533–1543.
Takamatsu K, Tanaka N (corresp), Hakozaki K, Takahashi R, Teranishi Y, Murakami T, Kufukihara R, Niwa N, Mikami S, Shinojima T, Sasaki T, Sato Y, Kume H, Ogawa S, Kakimi K, Kamatani T, Miya F, Tsunoda T, Aimono E, Nishihara H, Sawada K, Imamura T, Mizuno R, Oya M.	Profiling the inhibitory receptors LAG-3, TIM-3, and TIGIT in renal cell carcinoma reveals malignancy.	Nat Commun	2021; 12: 5547.
Masuda T, Tanaka N (corresp), Takamatsu K, Hakozaki K, Takahashi R, Anno T, Kufukihara R, Shojoh K, Mikami S, Shinojima T, Kakimi K, Tsunoda T, Aimono E, Nishihara H, Mizunon R, Oya M.	Unique Characteristics of Tertiary Lymphoid Structures in Kidney Clear-Cell Carcinoma: Prognostic Outcome and Comparison with Bladder Cancer.	J Immunother Cancer	2022 in press.