

医学奨励賞 2022 – がん領域 –

研究成果報告書（追加助成） < 概要 >

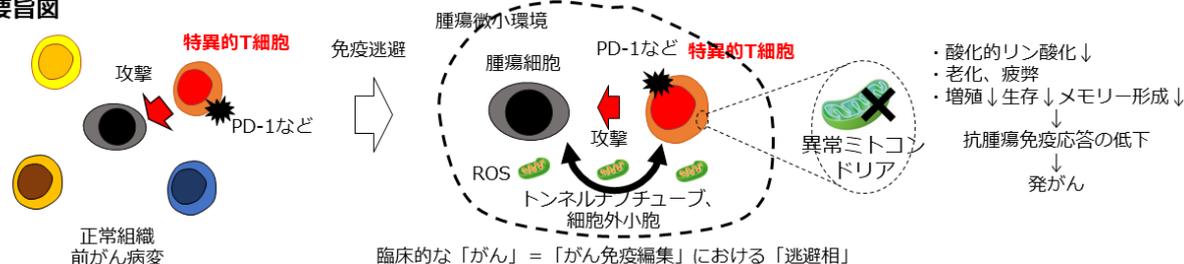
| | |
|-------|--------------------------------|
| 現 所 属 | 岡山大学学術研究院医歯薬学域・腫瘍微小環境学分野 |
| 氏 名 | 富樫 庸介 |
| 研究テーマ | 前がん病変から発がん過程における免疫応答とその逃避機構の解明 |

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

「がん免疫編集」の考え方において「逃避相」にある臨床的な「がん」の逃避機構の一つを阻害する抗 PD-1/PD-L1 抗体の有効性が証明されたが、その効果は未だ不十分で抗腫瘍免疫応答の本態解明が求められている。腫瘍微小環境で腫瘍を特異的に攻撃する T 細胞が抗腫瘍免疫応答に重要で、抗 PD-1/PD-L1 抗体はそのような T 細胞を活性化し効果を発揮している。先行研究で不均一な組織浸潤リンパ球 (TIL) から腫瘍細胞を特異的に攻撃する T 細胞を正確に同定したが、前がん病変組織に浸潤している T 細胞における特異的 T 細胞の存在、その特徴、発がん過程で示す挙動、それに対して働く免疫逃避機構などについてはほとんど解明されていなかった。そこで、腫瘍に加えて前がん病変までオルガノイド化技術で培養し、TIL 培養、免疫解析、scRNAseq などを融合することで、腫瘍だけでなく前がん病変も含めた病変特異的 T 細胞クローンを詳細に明らかにし、発がんに至る過程での免疫逃避機構を前がん病変の段階も含め時系列的に解明することを目指して本研究を行った。

前がん病変として日光角化症とそれに連続する腫瘍病変として有棘細胞がんを同一患者からペアで収集しオルガノイド樹立を試みたが、前がん病変の日光角化症については TIL が少なく樹立困難例が複数存在した。樹立できたものに関して、TIL とオルガノイドを共培養したところ、前がん病変 TIL でも腫瘍病変 TIL でも ELISA では反応性を示し、前がん病変に対する特異的 T 細胞の存在が示唆された。前がん病変と腫瘍病変で特異的 T 細胞クローンは両者ともに PD-1 を発現したクラスターに分類されたが、GSEA では前がん病変にミトコンドリア関連因子がエンリッチされてきた。そこで樹立した TIL と腫瘍細胞を詳細に解析したところ、両者で同じような異常ミトコンドリアを有し、さらにマウスモデルも含めて実験的にも腫瘍細胞からの異常ミトコンドリア伝搬を証明した。その伝播機序としては直接接触によるトンネルナノチューブ (TNT) の形成及び、細胞外小胞 (EV) であることを明らかにし、さらに ROS によるホモプラスミー置換も示唆された。機能解析のために、独自のマウスモデルも作成して解析したところ、異常ミトコンドリアを有する TIL では代謝異常起こし、細胞老化が進み、ROS の産生が増え、活性化が低下、疲弊も進み、メモリー形成が障害され、抗 PD-1 抗体の効果を含む抗腫瘍免疫応答が低下した。臨床検体を大規模に解析したところ腫瘍組織での異常ミトコンドリアが発がん免疫療法の予後不良に寄与していた。前がん病変にも腫瘍病変と同様の特異的 T 細胞クローンが浸潤しているが、腫瘍病変では異常ミトコンドリア伝搬によりミトコンドリア機能が低下し老化や疲弊が誘導され、積極的に免疫逃避が起きていることが示唆された (要旨図)。

要旨図



医学奨励賞 2022 –がん領域–

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

| | |
|---|---|
| 現 所 属 | 岡山大学学術研究院医歯薬学域・腫瘍微小環境学分野 |
| 氏 名 | 富樫 庸介 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 | |
| 1. 論文発表実績 | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。 なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 | |
| 1 | Ninomiya T, Kemmotsu N, Mukohara F, Magari M, Miyamoto A, Ueda Y, Ishino T, Nagasaki J, Fujiwara T, Yamamoto H, Hayashi H, Tachibana K, Ishida J, Otani Y, Tanaka S, Toyooka S, Okamoto I, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Myeloid Cells Induce Infiltration and Activation of B Cells and CD4+ T Follicular Helper Cells to Sensitize Brain Metastases to Combination Immunotherapy. Cancer Res . In press 査読有 |
| 2 | Ikeda H, Kawase K, Nishi T, Watanabe T, Takenaga K, Inozume T, Ishino T, Aki S, Lin J, Kawashima S, Nagasaki J, Ueda Y, Suzuki S, Makinoshima H, Itami M, Nakamura Y, Tatsumi Y, Suenaga Y, Morinaga T, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Nakamura Y, Kiniwa Y, Ichihara E, Hayashi H, Ikeda J, Hanazawa T, Toyooka S, Mano H, Suzuki T, Osawa T, Kawazu M, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Immune Evasion through Mitochondrial Transfer in the Tumour Microenvironment. Nature . In press 査読有 |
| 3 | Nakajima T, Kanno T, Ueda Y, Miyako K, Endo T, Yoshida S, Yokoyama S, Asou HK, Yamada K, Ikeda K, <u>Togashi Y</u> , Endo Y. Fatty acid metabolism constrains Th9 cell differentiation and antitumor immunity via the modulation of retinoic acid receptor signaling. Cell Mol Immunol . 21: 1266-1281, 2024 査読有 |
| 4 | Fujimoto T, Yamasaki O, Kanehira N, Matsushita H, Sakurai Y, Kenmotsu N, Mizuta R, Kondo N, Takata T, Kitamatsu M, Igawa K, Fujimura A, Otani Y, Shirakawa M, Shigeyasu K, Teraishi F, <u>Togashi Y</u> , Suzuki M, Fujiwara T, Michiue H. Overcoming immunotherapy resistance and inducing abscopal effects with boron neutron immunotherapy (B-NIT). Cancer Sci . 115: 3231-3247, 2024 査読有 |
| 5 | Mukohara F, Iwata K, Ishino T, Inozume T, Nagasaki J, Ueda Y, Suzawa K, Ueno T, Ikeda H, Kawase K, Saeki Y, Kawashima S, Yamashita K, Kawahara Y, Nakamura Y, Honobe-Tabuchi A, Watanabe H, Dansako H, Kawamura T, Suzuki Y, Honda H, Mano H, Toyooka S, Kawazu M, and <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Somatic Mutations in Tumor-Infiltrating Lymphocytes Impact on Antitumor Immunity. Proc Natl Acad Sci U S A . 121: e2320189121, 2024 査読有 |

| | |
|----|--|
| 6 | Okumura K, Morinaga T, Saito M, Tokunaga Y, Otoyama K, Tanaka S, Isogai E, Kawazu M, <u>Togashi Y</u> , Hasegawa Y, Wakabayashi Y. Targeting PAK1 is effective against cutaneous squamous cell carcinoma in a syngenic mouse model. Cancer Sci. 115: 2839-2845, 2024 査読有 |
| 7 | Tsukada Y, Bando H, Inamori K, Wakabayashi M, <u>Togashi Y</u> , Koyama S, Kotani D, Yuki S, Komatsu Y, Homma S, Taketomi A, Uemura M, Kato T, Fukui M, Nakamura N, Kojima M, Kawachi H, Kirsch R, Yoshida T, Sato A, Nishikawa H, Ito M, Yoshino T. Three-year outcomes of preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab in microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. Br J Cancer. 131: 283-289, 2024 査読有 |
| 8 | Hayashi H, Chamoto K, Hatae R, Kurosaki T, <u>Togashi Y</u> , Fukuoka K, Goto M, Chiba Y, Tomida S, Ota T, Haratani K, Takahama T, Tanizaki J, Yoshida T, Iwasa T, Tanaka K, Takeda M, Hirano T, Yoshida H, Ozasa H, Sakamori Y, Sakai K, Higuchi K, Uga H, Suminaka C, Hirai T, Nishio K, Nakagawa K, Honjo T. Soluble immune checkpoint factors reflect exhaustion of antitumor immunity and response to PD-1 blockade. J Clin Invest. 134: e168318, 2024 査読有 |
| 9 | Naoi Y, Morinaga T, Nagasaki J, Ariyasu R, Ueda Y, Yamashita K, Zhou W, Kawashima S, Kawase K, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Kawahara Y, Nakamura Y, Kuniwa Y, Yamasaki O, Fukushima S, Kawazu M, Suzuki Y, Nishikawa H, Hanazawa T, Ando M, Inozume T, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . CD106 in tumor-specific exhausted CD8 ⁺ T cells mediates immunosuppression by inhibiting TCR signaling. Cancer Res. 84: 2109-2122, 2024 査読有 |
| 10 | Zhou W, Kawashima S, Ishino T, Kawase K, Ueda Y, Yamashita K, Watanabe T, Kawazu M, Dansako H, Suzuki Y, Nishikawa H, Inozume T, Nagasaki J, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Stem-like Progenitor and Terminally Differentiated T _{FH} -like CD4 ⁺ T cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. Cell Rep 43: 113797, 2024 査読有 |
| 11 | Okumura K, Morinaga T, Saito M, Tokunaga Y, Otoyama K, Tanaka S, Isogai E, Kawazu M, <u>Togashi Y</u> , Araki K, Wakabayashi Y. Deletion of Pak1 in CD11c positive cells confers resistance to mouse skin carcinogenesis. J Invest Dermatol. 144: 1890-1893, 2024 査読有 |
| 12 | Kemmotsu N, Ninomiya K, Kunimasa K, Ishino T, Nagasaki J, Otani Y, Michiue H, Ichihara E, Ohashi K, Inoue T, Tamiya M, Sakai K, Ueda Y, Dansako H, Nishio K, Kiura K, Date I, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Low frequency of intracranial progression in advanced NSCLC patients treated with cancer immunotherapies. Int J Cancer. 154: 169-179, 2024 査読有 |
| 13 | Dansako H, Ikeda M, Ariumi Y, <u>Togashi Y</u> , Kato N. Hepatitis C virus NS5B triggers an MDA5-mediated innate immune response by producing dsRNA without the replication of viral genomes. FEBS J. 291: 1119-1130, 2024 査読有 |

| | |
|----|---|
| 14 | Ikeda H, Nagasaki J, Shimizu D, Katsuya Y, Horinouchi H, Hosomi Y, Tanji E, Iwata T, Itami M, Kawazu M, Ohe Y, Suzuki T, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Immunological Significance of CD80/CD86 or Major Histocompatibility Complex-II Expression in Thymic Epithelial Tumors. <i>JTO Clin Res Rep.</i> 4: 100573, 2023 査読有 |
| 15 | Kemmotsu N, Zhu L, Nagasaki J, Otani Y, Ueda Y, Dansako H, Fang Y, Date I, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Combination therapy with hydrogen peroxide and irradiation promotes an abscopal effect in mouse models. <i>Cancer Sci.</i> 114: 3848-3856, 2023 査読有 |
| 16 | Kawase K, Kawashima S, Nagasaki J, Inozume T, Tanji E, Kawazu M, Hanazawa T, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . High major histocompatibility complex class I expression overcomes cancer immunotherapy resistance due to interferon gamma signaling pathway defects. <i>Cancer Immunol Res.</i> 11: 895-908, 2023 査読有 |
| 17 | Watanabe T, Ishino T, Ueda Y, Nagasaki J, Sadahira T, Dansako H, Araki Motoo, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Activated CTLA-4-independent immunosuppression of Treg cells disturbs CTLA-4 blockade-mediated antitumor immunity. <i>Cancer Sci.</i> 114: 1859-1870, 2023 査読有 |
| 18 | Ishino T, Kawashima S, Tanji E, Ueno T, Ueda Y, Ogasawara S, Sato K, Mano H, Ishihara S, Kato N, Kawazu M, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Somatic mutations can induce a noninflamed tumour microenvironment via their original gene functions, despite deriving neoantigens. <i>Br J Cancer.</i> 128: 1166-1175, 2023 査読有 |
| 19 | Kawashima S, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Resistance to immune checkpoint inhibitors and the tumor microenvironment. <i>Exp Dermatol.</i> 32: 240-249, 2023 査読有 |
| 20 | Morinaga T, Inozume T, Kawazu M, Ueda Y, Sax N, Yamashita K, Kawashima S, Nagasaki J, Ueno T, Lin J, Ohara Y, Kuwata T, Yukami H, Kawazoe A, Shitara K, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Kawahara Y, Nakamura Y, Kaniwa Y, Morita A, Ichihara E, Kiura K, Enokida T, Tahara M, Hasegawa Y, Mano H, Suzuki Y, Nishikawa H, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Mixed response to cancer immunotherapy is driven by intratumor heterogeneity and differential inter-lesion immune infiltration. <i>Cancer Res Commun</i> 2: 739-753, 2022 査読有 |
| 21 | Nagasaki J, Ishino T, <u>Togashi Y (corresponding author)</u> . Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. <i>Cancer Sci</i> 113: 3303-3312, 2022 査読有 |

様式 4-3②

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|-------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2024 年 12 月 | 第 47 回分子生物学学会、富樫庸介、腫瘍微小環境の疲弊 T 細胞クローンの時空間的变化 |
| 2 | 2024 年 9 月 | 第 83 回日本癌学会学術総会、Togashi Y、Exhausted T cell features in the tumor microenvironment |
| 3 | 2024 年 9 月 | 第 83 回日本癌学会学術総会、Wenhao Zhou, Shunsuke Kawashima, Thamakasa Ishio, Kawase Katsushige, Yuki Ueda, Kazuo Yamashita, Tomofumi Watanabe, Takashi Inozume, Hiroyoshi Nishikawa, Joji Nagasaki, Yosuke Togashi、TFH-like CD4+ T Cell exhaustion in the tumor microenvironment |
| 4 | 2024 年 9 月 | 第 83 回日本癌学会学術総会、Tomofumi Watanabe, Takamasa Ishio, Youki Ueda, Joji Nagasaki, Takuya Sadahira, Hiromichi Dansako, Motoo Araki, Yosuke Togashi、Activated CTLA-4-independent immunosuppression of Treg cells disturbs CTLA-4 blockade-mediated antitumor immunity |
| 5 | 2024 年 7 月 | 第 30 回肝がん分子標的治療研究会、富樫庸介、腫瘍浸潤リンパ球の解析から見えて来たもの |
| 6 | 2024 年 6 月 | 第 123 回日本皮膚科学会総会、富樫庸介、がん免疫療法の基礎 |
| 7 | 2024 年 4 月 | 第 64 回日本呼吸器学会学術講演会、富樫庸介、渡部智文、松浦宏昌、二宮貴一郎、肺癌における抗 CTLA-4 抗体が腫瘍浸潤制御性 T 細胞に与える影響の解明 |
| 8 | 2024 年 2 月 | 第 21 回日本臨床腫瘍学会学術集会、Togashi Y、Resistance mechanism to immune checkpoint inhibitors |
| 9 | 2023 年 12 月 | 第 97 回日本薬理学会、富樫庸介、新たながん免疫療法の開発を目指して |
| 10 | 2023 年 12 月 | 第 44 回日本臨床薬理学会、富樫庸介、腫瘍免疫の基礎と免疫チェックポイント阻害薬の作用機序 |
| 11 | 2023 年 9 月 | 第 82 回日本癌学会学術総会、Togashi Y、Single-cell sequencing for tumor-infiltrating T cells |
| 12 | 2023 年 6 月 | 第 31 回日本乳癌学会学術総会、富樫庸介、腫瘍微小環境に基づいた新たな治療戦略 |

| | | |
|----|----------|---|
| 13 | 2023年5月 | 第77回日本口腔外科学会総会・学術集会、富樫庸介、腫瘍微小環境から考えるがん免疫療法 |
| 14 | 2023年3月 | 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会、Togashi Y、Next cancer immunotherapy beyond PD-1 blockade |
| 15 | 2023年1月 | 第27回肝がん分子標的治療研究会、富樫庸介、腫瘍微小環境と肝細胞癌 |
| 16 | 2022年10月 | 第63回日本肺癌学会学術集会、富樫庸介、腫瘍微小環境から考えるがん免疫療法のバイオマーカー |
| 17 | 2022年10月 | 第60回日本癌治療学会学術集会、富樫庸介、次世代がん免疫療法を目指して |
| 18 | 2022年9月 | 第81回日本癌学会学術総会、Togashi Y、Single-cell analyses for the tumor microenvironment |

3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）

| | | |
|---|----------------------|--------------------|
| 1 | 投稿予定/2025年Q1投稿Q3発表目標 | J Thorac Oncol |
| 2 | 投稿中/2025年Q1発表目標 | Cancer Sci |
| 3 | 投稿中/2025年Q1発表目標 | Cancer Immunol Res |
| 4 | 投稿中/2025年Q1発表目標 | Cancer Immunol Res |