

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16345

研究課題名(和文) 遺伝子改変iPS細胞由来ミエロイドラインを用いた進行期悪性黒色腫の免疫療法

研究課題名(英文) Immunotherapy with human iPS cell-derived myeloid cell lines against metastatic melanoma

研究代表者

宮下 梓 (Miyashita, Azusa)

熊本大学・病院・病院教員

研究者番号：20467989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：進行期悪性黒色腫(メラノーマ)の新たな治療選択肢として、iPS細胞から作製したマクロファージ(免疫細胞の一つ)様の細胞(iPS細胞由来ミエロイドライン(iPS-ML))を用いた免疫細胞療法の開発を目指し、研究を行っている。我々が提案する治療は、iPS-MLに遺伝子改変により抗腫瘍効果を持つ分子(1型インターフェロン、IL-15など)の遺伝子を導入し、これらの分子を産生することで抗腫瘍効果を発揮するiPS-MLを用いた治療である。マウスのメラノーマ腹膜播種モデルを用いて、マウスiPS-MLによる治療の腫瘍増殖抑制効果について検討したところ、腫瘍の増殖を抑制できることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術による根治ができない悪性黒色腫(メラノーマ)に対し、抗PD-1抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤などの治療が近年注目されているが、全ての患者において効果が認められるわけではなく、新たな治療法の開発が望まれている。我々が提案するiPS細胞を用いた免疫細胞療法の腫瘍増殖抑制効果について検討した結果、マウスのメラノーマ腹膜播種モデルにおいて、腫瘍の増殖を抑制する効果が認められた。この結果は、治療に難渋するがん患者に対する治療選択肢の候補としての可能性を示唆させる、意義のある結果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed immune cell therapy with myeloid cells derived from induced pluripotent stem cells (iPS-ML) for advanced malignant melanoma.

We evaluated the potential of mouse iPS-ML as anticancer effector cells with the use of genetically modified mouse iPS-ML, that expressed type 1 IFNs or IL-15, against peritoneally disseminated mouse malignant melanoma in allo-graft model.

We found that mouse iPS-ML expressing type 1 IFNs or IL-15 suppressed the progression of mouse melanoma.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：新規免疫細胞療法 進行期悪性黒色腫 iPS細胞 細胞増殖シグナル経路

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性黒色腫(メラノーマ)は、皮膚癌による死亡の約80%を占める非常に悪性度の高い癌であり、日本人においても全世界でもその発生率や死亡者数は増加傾向にある(Jemal A, et al. CA Cancer J Clin. 2010)。進行期メラノーマに最も多く用いられてきた化学療法(DTIC)の奏効率は5~12%、長期寛解率は2%以下と、その治療効果は十分とは言えなかった。進行期メラノーマの予後の改善のためには薬物療法の進歩が必要であり、新たな治療法の開発が望まれている。2014年以降、抗CTLA-4抗体であるipilimumabや抗PD-1抗体であるnivolumab等の免疫チェックポイント阻害剤や、BRAF阻害剤であるdabrafenib、MEK阻害剤であるtrametinib等の分子標的薬が本邦においても承認され、進行期メラノーマに対する治療は新たな時代を迎えた。また、免疫チェックポイント阻害剤はがん種横断的に効果が示されてきており、がん治療における免疫療法が注目されてきているが、これらの薬剤の登場で薬物療法の選択肢は増えたものの、全ての患者に効果があるわけではない。

メラノーマでは、その原発巣が自然消退する現象を目にすることから、以前よりメラノーマは免疫原性が高く、その癌特異抗原を認識して攻撃するT細胞が他の癌より多く存在することが言われており、免疫療法のターゲットとして種々の免疫療法が研究されてきた。免疫細胞療法の一つである細胞移入療法(adoptive cell transfer(ACT))の効果は、奏効率72%、完全寛解率40%と高い効果を示しているが(Rosenberg SA, et al. Curr Opin Immunol. 2009等)、治療に用いる腫瘍浸潤T細胞(tumor infiltrating lymphocyte(TIL))の培養が難しいことや患者ごとに細胞を準備する必要がありコストがかかるため、汎用化が困難な状況である。また、CAR(chimeric antigen receptor(キメラ抗原受容体))を用いるACTが注目されているが、メラノーマではCARが認識する良い細胞表面抗原がないのが現状である。したがって、さらなる新しい治療法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

この現状を解決すべく、我々は新たな免疫細胞療法として、iPS細胞をソースとした免疫細胞、なかでもマクロファージ様の細胞を用いた免疫細胞療法を確立することを目的として、研究計画を立てている。iPS細胞を用いることのメリットは、治療に必要な十分な数の細胞をin vitroで作製、準備できること、遺伝子改変を用いて細胞に機能を持たせることができることである。マクロファージは、以前より種々のがん組織の周囲に浸潤する性質を持つことが知られている(Lewis CE, et al. Cancer Res. 2006)。腫瘍組織に浸潤するマクロファージの性質を活かし、かつ、腫瘍組織局所で強力な抗腫瘍効果を発揮できる免疫細胞療法の開発を目指し、iPS細胞から分化誘導したミエロイドライン(iPS-cell-derived myeloid cell line(iPS-ML))に遺伝子改変により1型インターフェロン(IFN-β等)、IL-15等を遺伝子導入して、1型インターフェロン、IL-15等の産生能を持たせ、腫瘍局所で抗腫瘍効果を発揮できる細胞を用いて、メラノーマに対する腫瘍増殖抑制効果についての実験を進めていく。

3. 研究の方法

実験としては、免疫系が正常なマウスC57BL/6(B6マウス)における、B6マウスメラノーマ腹腔内播種モデルを用いて、マウスiPS-ML治療の腫瘍増殖抑制効果について検討を進めていく。マウスiPS-MLに遺伝子導入する抗腫瘍効果を高める分子としてIFN-β、IL-15等の検討を行っていき、効果が認められた場合は、さらにその腫瘍増殖抑制作用のメカニズムを解明するための実験を行っていく。

平成29年度は、マウスiPS-MLに、レンチウイルスベクターシステムを用いてIFN-β、IL-15Ra遺伝子の抗腫瘍効果を高める分子の遺伝子を導入し、抗腫瘍効果を持たせた細胞(マウスiPS-ML-IFNβ、マウスiPS-ML-IL-15/Ra)を作製した、これらの細胞から分化誘導したマクロファージ様細胞を用いて、マウスメラノーマ細胞に対する、その腫瘍増殖抑制効果の検討を行った。実験系としては、B6マウスに同系統の腫瘍(B6マウスメラノーマ細胞)を腹腔内へ移植し、生着を確認した後に、B6マウスiPS-ML-IFNβ、iPS-ML-IL-15/Raを用いて治療(腹腔内投与)を行い、腫瘍増殖抑制効果を評価した(腹腔内播種モデル)。腫瘍増殖抑制効果の評価法としては、ルシフェラーゼ定量システムを用いた。予め、ルシフェラーゼ遺伝子をレンチウイルスベクターシステムでB6メラノーマ細胞株に導入しておくこと、解析時にルシフェラーゼの基質であるルシフェリンを投与することでルシフェリンがATP存在下に酸化され発光反応を起こし、生存腫瘍細胞を発光を定量化することで評価することができるシステムである。

平成30年度は、得られた腫瘍増殖抑制効果の機序について、iPS-ML-IL-15/Raに関する評価を行った。マウスiPS-MLに遺伝子導入したIL-15はNK細胞を活性化できることがいわれており、さらにNK細胞は、MHC class Iの発現が低下した腫瘍細胞を攻撃できることがいわれている。実験系としては、B6マウスにB6マウスメラノーマ細胞を腹腔内へ移植し、マウスiPS-ML-IL-15Raで治療することで、マウス(host)の体内のNK細胞が活性化され、そのNK細胞が腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果を発揮している可能性が考えられるため、この機序を確認するためのin vivo primingによるNK細胞の細胞障害アッセイを行い、NK細胞の活性化がみられるかを検討した。マウスiPS-MLをコントロールとして、マウスiPS-ML-IL-15Raを腹腔内に投与後、脾臓内のNK細胞を取り出し、Yac-1細胞を用いたLDHアッセイで評価した。

令和元年度は、治療で用いるマウスiPS-MLの腫瘍化について検討を行った。実験系としては、

B6 マウスの autogenic (自己) な系として B6 マウス iPS-ML 及び B6 マウス iPS-ML/IL-15/Ra を腹腔内に投与後のマウスの生存の確認を行った。また、本免疫細胞療法が将来において臨床応用された場合は、allogeneic(HLA 適合の他者)な iPS-ML を用いる方法が想定されるため、allogeneic な系として 129 マウス ES-ML (129 マウス ES 細胞より作製したミエロイドライン) 及び 129 マウス ES-ML/IL-15/Ra を用いた評価も行った。

4 . 研究成果

実験の結果、マウスメラノーマの腹腔内播種モデルにおいて、マウス iPS-ML-IFN β 、iPS-ML-IL15/Ra で治療した群では、未治療群と比較し、腫瘍の増殖を抑制できることが確認できた。マウス iPS-ML-IL15/Ra における腫瘍増殖抑制効果の機序を、host の NK 細胞の活性化という点に関して検討した結果、マウス iPS-ML-IL-15Ra で治療した群では、マウス iPS-ML で治療した群と比較し、有意に NK 細胞障害性の上昇が認められた。この結果は、マウス iPS-ML-IL-15Ra 治療による腫瘍増殖抑制効果の機序を解明する一助になると考えられた。また、治療で用いるマウス iPS-ML の腫瘍化について検討を行った結果、autogenic な系のうち、B6 マウス iPS-ML を投与したマウス 3 例中 2 例において死亡が認められた。一方 autogenic な系であっても iPS-ML/IL-15/Ra を投与したマウス (3 例) においては死亡例は認められなかった。また、allogeneic な系においても、129 マウス ES-ML 及び 129 マウス ES-ML/IL-15/Ra のいずれを投与したマウス (各 3 例) において、死亡例は認められなかった。Autogenic な系であっても、抗腫瘍効果を持つ分子を遺伝子導入していない細胞と遺伝子導入した細胞で、結果に差異を認めた理由の解明については今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kimura Toshihiro, Fukushima Satoshi, Okada Etsuko, Kuriyama Haruka, Kanemaru Hisashi, Miyashita Azusa, Tsukamoto Hirotake, Inozume Takashi, Uemura Yasushi, Senju Satoru, Ihn Hironobu, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Induced pluripotent stem cell derived myeloid cells expressing OX40 ligand amplify antigen specific T cells in advanced melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pigment Cell & Melanoma Research	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/pcmr.12887	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 Mizukami Yukari, Kanemaru Hisashi, Nakamura Kayo, Hashigo Syunpei, Kajihara Ikko, Miyashita Azusa, Aoi Jun, Fukushima Satoshi, Honda Yumi, Ihn Hironobu	4. 巻 47
2. 論文標題 Successful treatment of occult pancreatic melanoma using BRAF/MEK inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e126-e127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15198	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 Nakahara Satoshi, Fukushima Satoshi, Okada Etsuko, Morinaga Jun, Kubo Yosuke, Tokuzumi Aki, Matsumoto Sayaka, Tsuruta-Kadohisa Mina, Kimura Toshihiro, Kuriyama Haruka, Miyashita Azusa, Kajihara Ikko, Jinnin Masatoshi, Ihn Hironobu	4. 巻 97
2. 論文標題 MicroRNAs that predict the effectiveness of anti-PD-1 therapies in patients with advanced melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 77 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jderm.2019.11.010	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 Kuriyama Haruka, Fukushima Satoshi, Nakahara Satoshi, Kanemaru Hisashi, Miyashita Azusa, Aoi Jun, Tomita Yusuke, Kawasaki Takeshi, Nosaka Kisato, Ihn Hironobu	4. 巻 47
2. 論文標題 Serious disseminated intravascular coagulation associated with combination therapy of nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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) 10.1111/1346-8138.15336	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 Furuta Yoki, Miyamoto Hideaki, Naoe Hideaki, Shimoda Miki, Hinokuma Yukari, Miyamura Tomohiro, Miyashita Azusa, Fukushima Satoshi, Tanaka Motohiko, Sasaki Yutaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Cytomegalovirus Enterocolitis in a Patient with Refractory Immune-Related Colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506186	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 Fujimura Taku, Sato Yota, Tanita Kayo, Amagai Ryo, Shimauchi Takatoshi, Ogata Dai, Fukushima Satoshi, Miyashita Azusa, Fujisawa Yasuhiro, Kambayashi Yumi, Aiba Setsuya	4. 巻 47
2. 論文標題 Case series of cutaneous T cell lymphomas treated with bexarotene based therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 636 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15322	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 Tsuchiya Nobuhiro, Zhang Rong, Kubo Yosuke, Miyashita Azusa, Fukushima Satoshi, Ihn Hironobu, Senju Satoru, Nakatsura Tetsuya, Uemura Yasushi, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Type I Interferon Delivery by iPSC-Derived Myeloid Cells Elicits Antitumor Immunity via XCR1+ Dendritic Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 162 ~ 175.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.08.086	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 Tsumumida Arata, Fukushima Satoshi, Yokota Kenji, Yoshikawa Shusuke, Yamasaki Osamu, Tanemura Atsushi, Okuyama Ryuhei, Uhara Hisashi, Muto Yusuke, Miyashita Azusa, Akiyama Masashi, Kaji Tatsuya, Koga Hiroshi, Kato Junji, Katayama Teruaki, Itakura Eijun, Yamazaki Naoya, Kiyohara Yoshio	4. 巻 46
2. 論文標題 Japanese real world study of sequential nivolumab and ipilimumab treatment in melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 947 ~ 955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15073	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 Nakamura Yasuhiro, Asai Jun, Igaki Hiroshi, Inozume Takashi, Namikawa Kenjiro, Hayashi Ayato, Fukushima Satoshi, Fujimura Taku, Ito Takamichi, Imafuku Keisuke, Tanaka Ryota, Teramoto Yukiko, Minagawa Akane, Miyagawa Takuya, Miyashita Azusa, Wada Makoto, Koga Hiroshi, Sugaya Makoto	4. 巻 47
2. 論文標題 Japanese Dermatological Association Guidelines: Outlines of guidelines for cutaneous melanoma 2019	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 89 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15151	査読の有無 無
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 Tanita Kayo, Fujimura Taku, Sato Yota, Lyu Chunbing, Kambayashi Yumi, Ogata Dai, Fukushima Satoshi, Miyashita Azusa, Nakajima Hideki, Nakamura Motoki, Morita Akimichi, Aiba Setsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Bexarotene Reduces Production of CCL22 From Tumor-Associated Macrophages in Cutaneous T-Cell Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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) 10.3389/fonc.2019.00907	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 Kubo Yosuke, Fukushima Satoshi, Inamori Yukiko, Tsuruta Mina, Egashira Sho, Yamada-Kanazawa Saori, Nakahara Satoshi, Tokuzumi Aki, Miyashita Azusa, Aoi Jun, Kajihara Ikko, Tomita Yusuke, Wakamatsu Kazumasa, Jinnin Masatoshi, Ihn Hironobu	4. 巻 93
2. 論文標題 Serum concentrations of HGF are correlated with response to anti-PD-1 antibody therapy in patients with metastatic melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 33 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.10.001	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 Akira, Kajihara Ikko, Miyashita Azusa, Ihn Hironobu	4. 巻 13
2. 論文標題 A case of overlap syndrome (scleroderma and polymyositis) associated with the development of sudden chest pain due to myocardial damage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 297 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2019.01072	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 Miyashita Azusa, Fukushima Satoshi, Tsukamoto Hirotake, Itai Hisae, Miyamoto Hideaki, Nakahara Satoshi, Kubo Yosuke, Kimura Toshihiro, Kuriyama Haruka, Ihn Hironobu	4. 巻 46
2. 論文標題 Nivolumab induced colitis in a patient with malignant melanoma: A case report and immunological analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e339-e341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14857	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 Mijiddorj T., Kajihara I., Tasaki Y., Otsuka Maeda S., Sakamoto R., Sawamura S., Kanazawa Yamada S., Egashira S., Inoue K., Makino K., Miyashita A., Aoi J., Igata T., Makino T., Masuguchi S., Fukushima S., Jinnin M., Morinaga J., Ikeda T., Ihn H.	4. 巻 181
2. 論文標題 Serum cell free DNA levels are a useful marker for extramammary Paget disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 505 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.17709	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 Koutaro, Nakane Shunya, Suzuki Shigeaki, Kosaka Takayuki, Fukushima Satoshi, Kimura Toshihiro, Miyashita Azusa, Mukaino Akihiro, Yamakawa Shiori, Watanabe Keisuke, Jinnin Masatoshi, Komohara Yoshihiro, Ihn Hironobu, Ando Yukio	4. 巻 5
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1421 ~ 1427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/acn3.654	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 Tsukamoto Hirotake, Fujieda Koji, Miyashita Azusa, Fukushima Satoshi, Ikeda Tokunori, Kubo Yosuke, Senju Satoru, Ihn Hironobu, Nishimura Yasuharu, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 78
2. 論文標題 Combined Blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 Signaling Abrogates Mutual Regulation of Their Immunosuppressive Effects in the Tumor Microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5011 ~ 5022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0118	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 Shimada Shuichi, Fukushima Satoshi, Niimori Daisuke, Miyashita Azusa, Setoyama Hiroko, Sasaki Yutaka, Ihn Hironobu	4. 巻 45
2. 論文標題 Dabrafenib and trametinib combination therapy safely performed in a patient with metastatic melanoma after severe liver toxicity due to vemurafenib	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e157 ~ e158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14206	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 Nakahara S, Fukushima S, Yamashita J, Kubo Y, Tokuzumi A, Miyashita A, Harada M, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H	4. 巻 97
2. 論文標題 AT-rich Interaction Domain-containing Protein 3B is a New Tumour Marker for Melanoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 112 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-2449	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Maki, Miyashita Azusa, Noguchi Hiromitsu, Hirose Noriyuki, Nishimura Kazuko, Masuda Michiaki, Ihn Hironobu	4. 巻 45
2. 論文標題 Case report of cutaneous protothecosis caused by Prototheca wickerhamii designated as genotype 2 and current status of human protothecosis in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 67 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14010	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 宮下 梓, 福島 聡, 宮村 智裕, 山下 智香, 宮本 英明, 尹 浩信
2. 発表標題 治療に難渋した免疫チェックポイント阻害薬による腸炎の2例
3. 学会等名 第34回日本皮膚悪性腫瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下 梓
2. 発表標題 みんなおいでよ!メラノーマ病理道場・入門編
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下 梓, 福島 聡, 中原 聡, 久保 陽介, 徳澄 亜紀, 門久 美菜, 木村 俊寛, 栗山 春香, 尹 浩信
2. 発表標題 可溶性CTLA-4の免疫チェックポイント阻害薬副作用出現予測マーカーとしての可能性
3. 学会等名 第77回日本癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Azusa Miyashita
2. 発表標題 Pretreatment serum CTLA-4 is a potential biomarker of a risk of immune-related adverse events in metastatic melanoma
3. 学会等名 International Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下 梓
2. 発表標題 がん免疫療法におけるマクロファージの可能性
3. 学会等名 第45回臨床免疫学会総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮下 梓、福島 聡、塚本博丈、板井久恵、藤枝浩司、西村泰治、宮本英明、尹 浩信
2. 発表標題 Nivolumabによる大腸炎を発症した患者における免疫学的解析
3. 学会等名 第21回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮下 梓、福島 聡、影下雄一、神人正寿、尹 浩信
2. 発表標題 Nivolumab投与後にリウマチ性多発筋痛症を発症した1例
3. 学会等名 第33回日本皮膚悪性腫瘍学会
4. 発表年 2017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