

令和 3 年 4 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08682

研究課題名（和文）免疫監視構築を目指したヘッジホッグ阻害剤を用いたスキルス胃癌線維化抑制治療の開発

研究課題名（英文）Development of therapy for inhibition of fibrosis of scirrhous type gastric cancer using Hh inhibitor aiming establishment of immunosurveillance

研究代表者

永井 俊太郎（NAGAI, Shuntaro）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90755240

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：スキルス胃癌細胞株と線維芽細胞を混合してマウスに皮下投与することにより、癌線維化が誘導された。線維化の程度と形成される腫瘍体積については再現性を確認している。また、膵癌細胞株を用いて行った実験では、Ptch1ペプチド（hedgehog阻害剤）で癌線維化が抑制でき、それに伴い、癌浸潤リンパ球数が増加することが分かった。さらに、Ptch1ペプチド投与が抗PD-1抗体の治療効果を増強することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スキルス胃癌は癌線維化が強いことが特徴である。免疫チェックポイント阻害剤の奏効率向上のためには、癌組織に浸潤するリンパ球数を増やす必要があるが、線維化がそれを阻んでいる可能性が考えられる。我々は、胃癌、膵癌細胞株を用いて、hedgehog阻害剤が癌線維化を抑制し、癌浸潤リンパ球数を増加させること、また、抗PD-1抗体薬の治療効果を向上させることを示唆する結果を得た。この結果は、難治性スキルス胃癌の新規治療開発に重要な意義を提供する。

研究成果の概要（英文）：Cancer fibrosis was induced by subcutaneous injection of the mixture of scirrhous gastric cancer cells and cancer associated fibroblasts. We are confirming the reproducibility of the degree of fibrosis and formed tumor volume. In the experiment using pancreatic cancer, Hedgehog inhibitor; patched-1 peptide suppressed the cancer fibrosis and induced the increased migration of tumor-associated lymphocytes. In addition, Patched-1 peptide augmented the anti-tumor effect of lymphocytes during the therapy by anti PD-1 antibody agent.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：スキルス胃癌 免疫治療 活性化リンパ球 癌線維化 抗PD-1抗体 免疫チェックポイント 膵癌 ヘッジホッグ阻害剤

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スキルス胃癌は、癌細胞が胃壁にびまん性に浸潤し、高度の間質線維化が認められる高悪性度の癌腫である。スキルス胃癌の間質線維化により、免疫細胞局所浸潤や薬剤の癌腫内への流入が阻害されることが種々の治療に対し抵抗性であったり、患者の多くが免疫寛容の状態であったりする一因と考えられ、スキルス胃癌に対し著効する薬剤は未だ開発されていない。また、細胞性免疫能が低下したスキルス胃癌患者は種々の治療を継続することが困難であることを我々は経験している。スキルス胃癌線維化の阻害に伴う免疫寛容状態の改善は、スキルス胃癌患者の全身状態、治療効果の改善につながると考えられる。近年、Hh シグナルが膵組織の線維化誘導に関与することが報告された(Jung IH et al, PLoS one, 2011)。また一方、胎生期に内胚葉の前腸はHh シグナルのリガンドである SHH に暴露されると胃上皮へと分化し、SHH に暴露されないと膵管上皮へと分化することが分かっており、胃と膵は、発生学的に、また Hh シグナルの観点から類似した組織であると考えられる。従ってスキルス胃癌においても、膵癌と同様に、Hh シグナル阻害剤がスキルス胃癌の線維化を抑制し、またそれに伴いリンパ球組織浸潤が促進され抗腫瘍効果が増強される可能性は十分にあると考える。

2. 研究の目的

本研究は、難治性のスキルス胃癌に対する新規治療法の開発のために、「①Hh シグナル阻害剤がスキルス胃癌の線維化を抑制できるか、それに伴い②リンパ球組織浸潤が促進され免疫監視機構が構築でき、抗腫瘍効果が増強されるか」の2点に焦点をあてて研究する。

3. 研究の方法

1、胃正常組織、慢性胃炎組織、スキルス胃癌組織における Hh シグナル関連分子発現プロファイルの作成

我々は、研究を通じて炎症病変において Hh シグナルが活性化しており、癌の initiation としての potential をもつ可能性を見出している(Nakashima H et al, Cancer Res, 2006)。また、我々は、乳癌において正常乳腺組織、上皮内癌(DCIS)、浸潤性乳管癌(IDC)と癌が進展すると共に Hh シグナル活性化の指標である GLI1 発現が亢進する結果を発表している。そこで、手術時摘出組織(正常組織およびスキルス胃癌組織:各50例)および生検組織(慢性胃炎組織:50例)における Hh 経路構成分子(SHH, PATCHED1, SMO, GLI1)発現を免疫組織染色法、RT-PCR 法、western blot 法、および In situ hybridization 法で詳細に解析し、各種組織における Hh 経路構成分子発現プロファイルを作成することにより、Hh 経路構成分子発現の組織特異性を確認し、治療標的としての安全性を評価すると共に発癌予防標的分子としての可能性を探索する。さらに、再発率、予後、病理学的因子との相関といった臨床的意義を解析し、診断・治療に応用する。

2、スキルス胃癌細胞株単独移植の系

スキルス胃癌細胞株 KATOIII, OCUM-2M, HSC-39 を免疫不全マウス(NOD-SCID)に異種移植する系を用いる。GLI1 siRNA あるいは SMO-siRNA を導入したスキルス胃癌細胞株を移植する系、あるいは、wild type のスキルス胃癌細胞株を移植後に Hh 阻害剤(シクロパミン、Ptch1 ペプチド)を局所または腹腔内に投与する系を用いて腫瘍形成マウスを作成して、形成された腫瘍の腫瘍径計測、免疫染色(α -SMA, Masson trichrome)を行い Hh 阻害剤がスキルス胃癌の増殖および間質線維化に及ぼす影響を検証する。

3、スキルス胃癌細胞株と胃由来の線維芽細胞を混合して移植する系

2の実験をスキルス胃癌細胞株と胃由来の線維芽細胞を混合して移植する方法で検証する。線維芽細胞と混合させて移植することにより、より線維化がおりやすく変化が確認しやすい可能性がある。同様の方法で腫瘍形成マウスを作成して、形成された腫瘍の腫瘍径計測、免疫染色(α -SMA, Masson trichrome, Ki67)を行い、Hh 阻害剤がスキルス胃癌の増殖および間質線維化に及ぼす影響を検証する。

4、alloCTL 誘導

健常人5人より末梢血単核球を分離し、プレート付着分画(単球)に GM-CSF 及び IL-4 を加えて未熟樹状細胞(imature dendritic cell;iDC)を誘導する。iDC にスキルス胃癌細胞株 OCUM-2M, HSC-39 あるいは手術時摘出新鮮癌組織の壊死腫瘍 lysate を加え共培養後、TNF- α 、INF- α を加え腫瘍抗原認識成熟 DC を誘導する。一方、プレート非付着分画(Tリンパ球)を OKT3 固着化フラスコで IL-2 と共に培養し、活性化 T リンパ球を誘導する。このリンパ球と腫瘍抗原認識成熟 DC を共培養し、他家腫瘍抗原認識細胞傷害性 T リンパ球(alloCTL)を誘導する。

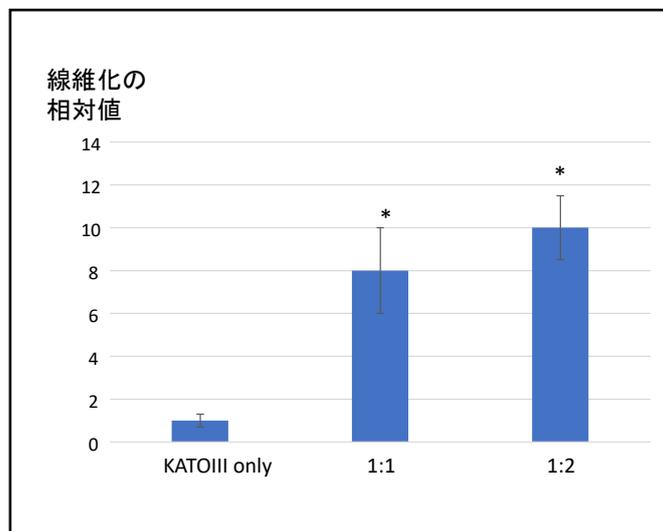
5、リンパ球浸潤促進とそれに伴う抗腫瘍効果増強の検証

これまでの実験で線維化抑制効果が得られた方法を用いて、免疫不全マウスに腫瘍を形成させる(Hh 阻害剤治療群および未治療コントロール群の2群作成)。続いて、OCUM-2M 認識 alloCTL

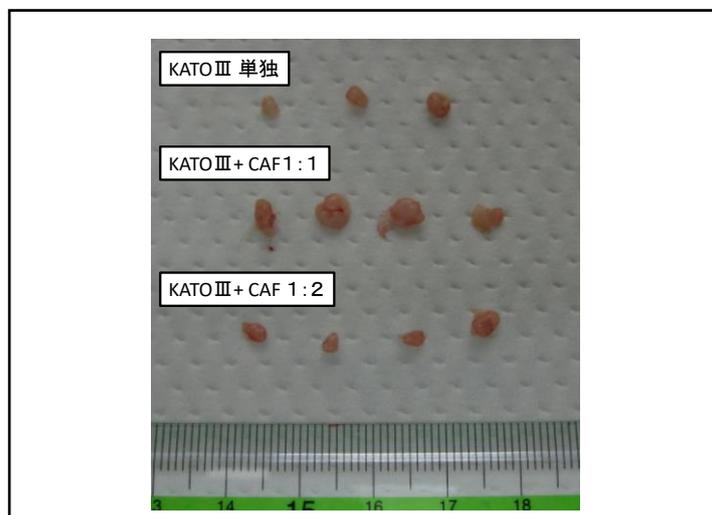
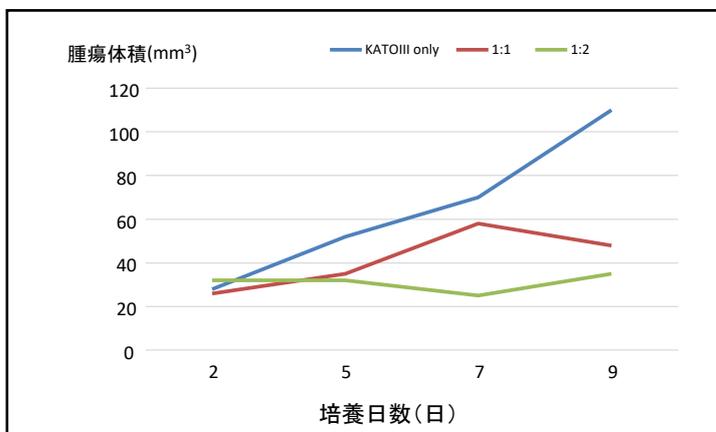
あるいはHSC-39 認識alloCTLを尾静脈より投与し腫瘍の増殖能を2群間で比較検討すると共に、形成された腫瘍の免疫組織染色を行い、胃癌組織内に浸潤したalloCTLをCD3/CD8で染色し浸潤細胞数を計測して比較検討する。

4. 研究成果

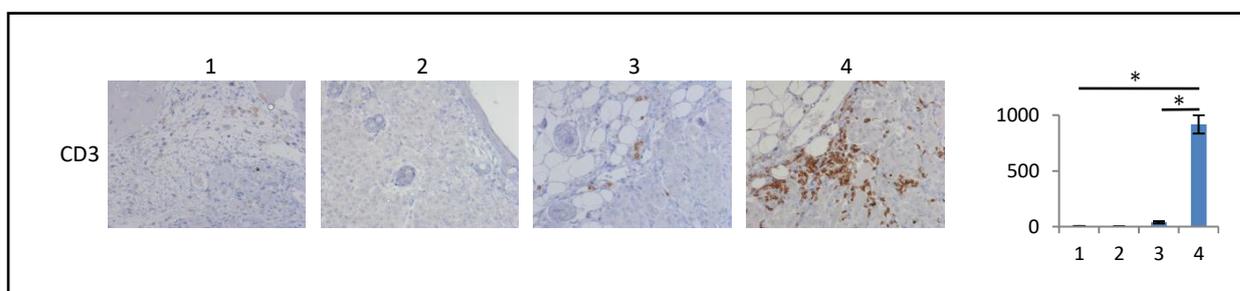
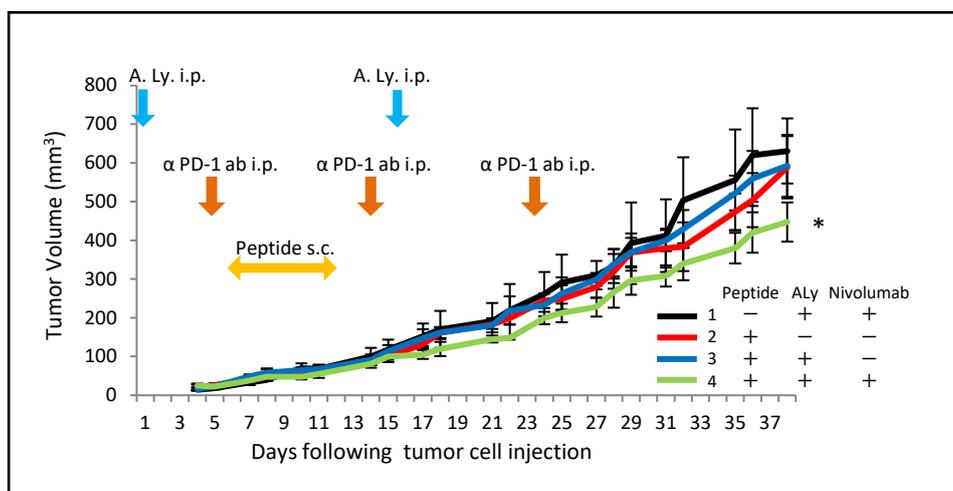
(1) 胃癌細胞株KATOIIIおよび胃由来ヒト正常線維芽細胞株YS-1を用いて、胃癌組織線維化誘導について検討した。免疫不全マウスにKATOIII単独投与した群、KATOIIIとYS-1を1:1に混合して投与した群、1:2に混合して投与した群の3群を作成して、腫瘍形成を試みた。Massontrichrome(MT)染色で評価した。KATOIII単独群に比較して、CAFを1:1、1:2で加えると、MT染色陽性の部位が順に有意に高くなり、線維化誘導が確認できた。



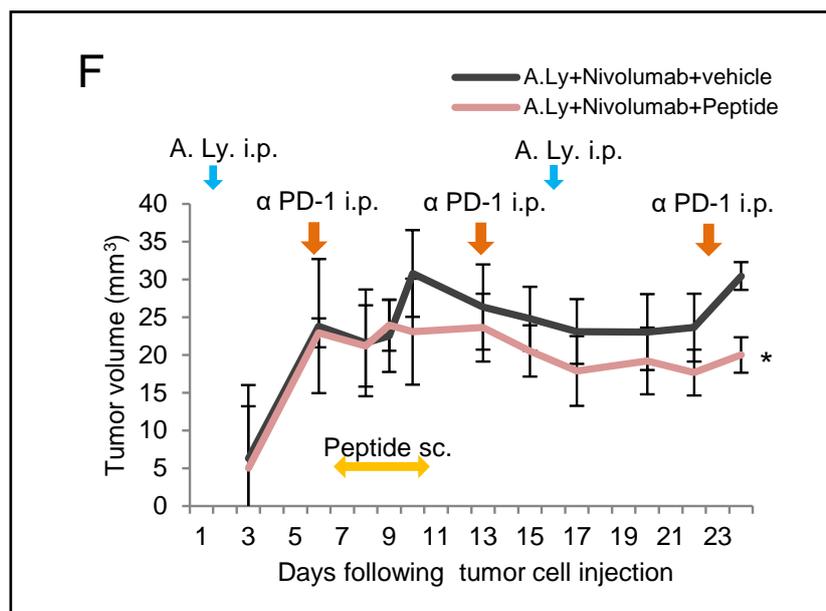
(2) (1)の実験における形成腫瘍体積の評価を行った。KATOIII単独群の腫瘍体積が高い結果となった。この結果が再現性があるかどうかを現在検証中である。



(3) 我々はスキルス胃癌と共に膵癌においても、癌線維化に対する hedgehog 阻害剤の有効性を検証する実験を行っている。免疫不全マウスを用いてヒト膵癌細胞株および癌関連線維芽細胞を混合し皮下移植してリンパ球を投与する実験モデルで、Ptch1 ペプチド、リンパ球、抗 PD-1 抗体を図の通り、投与して治療効果を調べた実験では、Ptch1 ペプチド、リンパ球、抗 PD-1 抗体の全てを投与した群で最も抗腫瘍効果が高く、組織浸潤リンパ球数も高いことが分かった。



(4) さらに、免疫不全マウスを用いてヒト膵癌細胞株および癌関連線維芽細胞を混合し皮下移植してリンパ球を投与する実験モデルで、抗 PD-1 抗体に対する Ptch1 ペプチドの上乗せ効果を検証した。その結果、抗 PD-1 抗体に ptch1 ペプチドを追加投与することで、リンパ球の抗腫瘍効果が高まることが分かった。これら結果は、論文に発表した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamasaki Akio, Yanai Kosuke, Onishi Hideya | 4. 巻 484 |
| 2. 論文標題 Hypoxia and pancreatic ductal adenocarcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Letters | 6. 最初と最後の頁 9~15 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.canlet.2020.04.018 | 査読の有無 有 |
| 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 Oyama Yasuhiro, Onishi Hideya, Koga Satoko, Murahashi Mutsunori, Ichimiya Shu, Nakayama Kazunori, Fujimura Akiko, Kawamoto Makoto, Imaizumi Akira, Umebayashi Masayo, Ohuchida Kenoki, Morisaki Takashi, Nakamura Masafumi | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Patched 1-interacting Peptide Represses Fibrosis in Pancreatic Cancer to Augment the Effectiveness of Immunotherapy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Immunotherapy | 6. 最初と最後の頁 121~133 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CJI.0000000000000305 | 査読の有無 有 |
| 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 Saeki Kiyoshi, Onishi Hideya, Koga Satoko, Ichimiya Shu, Nakayama Kazunori, Oyama Yasuhiro, Kawamoto Makoto, Sakihama Kukiko, Yamamoto Takeo, Matsuda Ryota, Miyasaka Yoshihiro, Nakamura Masafumi, Oda Yoshinao | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 FAM115C could be a novel tumor suppressor associated with prolonged survival in pancreatic cancer patients | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cancer | 6. 最初と最後の頁 2289~2302 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7150/jca.38399 | 査読の有無 有 |
| 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 Ichimiya Shu, Onishi Hideya, Nagao Shinjiro, Koga Satoko, Sakihama Kukiko, Nakayama Kazunori, Fujimura Akiko, Oyama Yasuhiro, Imaizumi Akira, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 GLI2 but not GLI1/GLI3 plays a central role in the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Oncology Reports | 6. 最初と最後の頁 997~1010 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2021.7947 | 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 Morisaki Takashi, Hikichi Tetsuro, Onishi Hideya, Morisaki Takafumi, Kubo Makoto, Hirano Tatsuya, Yoshimura Sachiko, Kiyotani Kazuma, Nakamura Yusuke | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Intranodal Administration of Neoantigen Peptide-loaded Dendritic Cell Vaccine Elicits Epitope-specific T Cell Responses and Clinical Effects in a Patient with Chemorefractory Ovarian Cancer with Malignant Ascites | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Immunological Investigations | 6. 最初と最後の頁 1~18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820139.2020.1778721 | 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 Onishi H, Yamasaki A, Nakamura K, Ichimiya S, Yanai K, Umebayashi M, Nagai S, Morisaki T | 4. 巻 39(3) |
| 2. 論文標題 Liprin-alpha4 as a new therapeutic target for SCLC as an upstream mediator of HIF1alpha | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 1179-84 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13227 | 査読の有無 有 |
| 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 Nakamura S, Sadakari Y, Ohtsuka T, Okayama T, Nakashima Y, Gotoh Y, Saeki K, Mori Y, Nakata K, Miyasaka Y, Onishi H, Oda Y, Goggins M, Nakamura M | 4. 巻 26(7) |
| 2. 論文標題 Pancreatic juice exosomal microRNAs as sensitive biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Ann Surg Oncol | 6. 最初と最後の頁 2104-11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07269-z | 査読の有無 有 |
| 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 Fujimura A, Nakayama K, Imaizumi A, Kawamoto M, Oyama Y, Ichimiya S, Umebayashi M, Koya N, Morisaki T, Nakagawa T, Onishi H | 4. 巻 68(10) |
| 2. 論文標題 PTPN3 expressed in activated T lymphocytes is a candidate for a non-antibody type immune checkpoint inhibitor. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother | 6. 最初と最後の頁 1649-60 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-019-02403-y | 査読の有無 有 |
| 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30件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 古賀 智子、大西 秀哉、益田 昌吾、長尾 晋次郎、那 琳、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史 |
| 2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発 |
| 3. 学会等名 2020 九州外科学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、古賀智子、中山和典、大山康博、川元 真、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Non-canonical hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路を標的とした胆嚢癌の新規治療法開発 |
| 3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、中山和典、古賀智子、一宮 脩、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptc1結合ペプチドを用い免疫治療効果増強を目指した膵癌線維化抑制治療の開発 |
| 3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、梁井公輔、中村雅史 |
| 2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規膵癌治療開発 |
| 3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、三好圭、大山康博、中山和典、一宮 脩、中村雅史 |
| 2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発 |
| 3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史 |
| 2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村 勝也、大西秀哉、内山明彦、中村雅史 |
| 2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る |
| 3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村橋 睦了, 大山 康博, 大西 秀哉, 草森 浩輔, 西川 元也, 古賀 智子, 一宮 脩, 中山 和典, 藤村 晶子, 川元 真, 今泉 晃, 梅林 雅代, 大内田 研宙, 森崎 隆, 中村 雅史 |
| 2. 発表標題 Patched 1-interacting peptide represses fibrosis in pancreatic cancer to augment the effectiveness of immunotherapy |
| 3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山崎 章生、大西 秀哉、古賀 智子、中山 和典、一宮 脩、中村 雅史 |
| 2. 発表標題 癌で発現するFAM115cの予後予測バイオマーカーとしての意義 |
| 3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村 勝也、大西秀哉、内山明彦、中村雅史 |
| 2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る |
| 3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古賀 智子、大西 秀哉、益田 昌吾、長尾 晋次郎、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史 |
| 2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発 |
| 3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 長尾 晋次郎、大西 秀哉、益田 昌吾、古賀 智子、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史 |
| 2. 発表標題 低酸素環境を考慮した肺癌におけるC4orf47の生物学的意義の解析 |
| 3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 一宮 脩、大西 秀哉、長尾 晋次郎、益田 昌吾、那 琳、古賀 智子、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史 |
| 2. 発表標題 Hedgehog(Hh) シグナルの転写因子GLI2は胆嚢癌の悪性形質誘導を促進する |
| 3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大西秀哉、大山康博、那 琳、益田昌吾、長尾晋次郎、古賀智子、一宮 脩、藤岡 寛、中山和典、森崎 隆 |
| 2. 発表標題 膵癌におけるTrkB/BDNFシグナルの生物学的意義解析 |
| 3. 学会等名 第24回バイオ治療法研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、梁井公輔、森崎 隆、中村雅史 |
| 2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素(PTPN3)は新規膵癌治療法の標的となりうる |
| 3. 学会等名 第24回バイオ治療法研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Akio Yamasaki, Satoko Koga, Shu Ichimiya, Kazunori Nakayama, Akiko Fujimura, Yasuhiro Oyama, Yutaka Fujioka, Hideya Onishi |
| 2. 発表標題 Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (PTPN3) could be a new therapeutic target for pancreatic cancer |
| 3. 学会等名 ESMO 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、古賀智子、藤岡 寛、中山和典、大山康博、藤村晶子、中村雅史 |
| 2. 発表標題 胆嚢癌におけるHedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路の生物学的意義の解析（第2報） |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、一宮 脩、藤岡 寛、中山和典、藤村晶子、大山康博、中村雅史 |
| 2. 発表標題 小細胞肺癌、胸腺癌におけるチロシン脱リン酸化酵素PTPN3の生物学的意義の網羅的解析 |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中山和典、山崎章生、一宮 脩、大山康博、藤村晶子、大西秀哉 |
| 2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規免疫治療の開発：リンパ球におけるPTPN3発現経路解析 |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山崎章生、一宮 脩、中山和典、大山康博、藤村晶子、大西秀哉 |
| 2. 発表標題 低酸素環境で発現亢進するLiprin-a4を標的とした難治性固形癌に対する包括的治療法開発 |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、古賀智子、一宮 脩、中山和典、藤村晶子、藤岡 寛、山崎章生、村橋睦了、森崎 隆、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptch1結合ペプチドによる膀胱癌線維化抑制による免疫治療効果増強の検証 |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤村晶子、古賀智子、中山和典、一宮 脩、大山康博、森崎 隆、大西秀哉 |
| 2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規非抗体型免疫チェックポイント阻害治療の開発（第2報） |
| 3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村橋 睦了、大山康博、大西秀哉、一宮 脩、中山和典、藤村晶子、川元 真、山崎章生、村橋睦了、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptch1 結合ペプチドによる膀胱癌に対する抗PD-1抗体奏効率向上の可能性 |
| 3. 学会等名 第11回日本血液疾患免疫治療法学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤村晶子、中山和典、一宮 脩、大山康博、川元 真、森崎 隆、大西秀哉 |
| 2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規非抗体型免疫チェックポイント阻害治療の開発 |
| 3. 学会等名 第40回 癌免疫外科研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、一宮 脩、中山和典、藤村晶子、川元 真、山崎章生、村橋睦了、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptch1結合ペプチドによる膵癌免疫治療奏効率向上の可能性 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中山和典、大西秀哉、一宮 脩、大山康博、藤村晶子、川元 真、今泉 晃、中村雅史 |
| 2. 発表標題 新規免疫治療開発のためのリンパ球のPTPN3発現制御機構の解析 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 大西秀哉、中村雅史 |
| 2. 発表標題 新規非抗体型免疫チェックポイント阻害治療の開発 |
| 3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、一宮 脩、中山和典、藤村晶子、川元 真、山崎章生、村橋睦了、中村雅史 |
| 2. 発表標題 Ptch1結合ペプチドによる膵癌免疫治療奏効率向上の可能性（第2報） |
| 3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤村晶子、一宮 脩、中山和典、大山康博、川元 真、森崎 隆、大西秀哉 |
| 2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規非抗体型免疫チェックポイント阻害剤の開発 |
| 3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中山和典、大西秀哉、一宮 脩、大山康博、藤村晶子、川元 真、今泉 晃、中村雅史 |
| 2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規免疫治療の開発：リンパ球におけるCD3-PTPN3活性化経路解析 |
| 3. 学会等名 第31回 日本バイオセラピー学会学術集会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| 九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学分野 ホームページ http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/ |
|--|

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 | 大西 秀哉 (ONISHI Hideya) (30553276) | 九州大学・医学研究院・准教授 (17102) | |

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 | 今泉 晃 (IMAIZUMI Akira) (30624051) | 九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102) | |
| 研究分担者 | 三好 圭 (MIYOSHI Kei) (70755272) | 九州大学・大学病院・助教 (17102) | |
| 研究分担者 | 山崎 章生 (YAMASAKI Akio) (80404440) | 九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102) | |

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 |
|---------|---------|
| | |