

令和 4 年 4 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09047

研究課題名(和文) チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的としたTreg細胞制御療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new therapeutic strategy regulated Treg cells targeting protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (PTPN3)

研究代表者

永見 雅代(梅林雅代)(NAGAMI, Masayo)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：80792209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：癌組織に浸潤するFOXP3陽性Treg細胞数、およびCD8Tリンパ球数を癌に発現するPTPN3陽性領域で比較したところ、PTPN3高発現群で癌組織線維化の程度が高く、FOXP3+Treg細胞の浸潤細胞数が多く、CD8+T細胞の浸潤細胞数が少ない傾向があり、逆に、PTPN3低発現群で癌組織線維化の程度が低く、FOXP3+Treg細胞の浸潤が低く、CD8+T細胞の浸潤が多い傾向があることが新たに分かった。癌組織におけるPTPN3発現は、癌に浸潤するCD8/FOXP3陽性Treg細胞比を低下させ、免疫寛容を誘導することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PTPN3分子が小細胞肺癌において、FOXP3+Treg細胞の浸潤増加、CD8+T細胞の浸潤低下を制御していることが示唆され、PTPN3抑制が細胞性免疫能亢進を惹起するすることが示唆された。その機序として癌線維化の関与が示唆され、PTPN3抑制が癌微小環境の制御にも作用すること可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：FOXP3+Treg cells and CD8+T cells numbers were compared with PTPN3 high expression area and PTPN3 low expression area in resected small cell lung cancer specimen. In PTPN3 high expression area cancer fibrosis is high, infiltrated FOXP3+Treg number is high and infiltrated CD8+T cell number is low. On the contrary, in PTPN3 low expression area cancer fibrosis is low, infiltrated FOXP3+Treg number is low and infiltrated CD8+T cell number is high. These results suggest that PTPN3 expression in cancer tissue contribute to the decrease of cancer tissue-infiltrated CD8/Treg cell number ratio and that it induces immune tolerance.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：制御性T細胞 PTPN3 CD8T細胞 細胞性免疫能亢進 癌組織線維化 癌微小環境 癌浸潤リンパ球 免疫寛容

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

我々は、活性化リンパ球において、チロシンキナーゼと拮抗して作用するチロシン脱リン酸化酵素である protein tyrosine phosphatase non-receptor type3 (PTPN3)の発現が亢進し、PTPN3分子が、活性化リンパ球の増殖能、運動能、細胞傷害活性を抑制する新たな免疫チェックポイント分子である可能性を見出し、活性化リンパ球に発現する PTPN3 を標的とした治療法を開発中である(Fujimura A et al, Cancer Immunol Immunother, 2019)。一方、制御性T細胞(Regulatory T cells: Treg 細胞)は、CD4⁺T細胞の一型であり、自己抗原に対する反応を負に制御している。活性化リンパ球のみならず、免疫を負に制御する Treg 細胞機能の評価も免疫治療を開発する上で重要である。我々は癌局所に集積した Treg 細胞が抗腫瘍免疫を負に制御していること、末梢血中に Treg 細胞が多い症例は、樹状細胞ワクチン療法の奏率が低く、予後不良であることを確認しており、Treg 細胞減少(抑制)治療は、抗腫瘍免疫の増強をもたらすことが期待される。

免疫チェックポイント分子である PD-1 分子や CTLA-4 分子は Treg 細胞のもつ免疫抑制能を亢進させる効果をもつことが分かっていた(Dyck L et al, Cancer Immunol Immunother 65:1491-8, 2016, Walker LS. J Autoimmun 45:49-57, 2013)。我々は Treg 細胞にも PTPN3 が発現していることを確認しており、PTPN3 分子がリンパ球の活性化を抑制する分子であることを考慮すれば、PTPN3 分子も、Treg 細胞の免疫抑制能を亢進する分子である可能性が十分に考えられる。もし、PTPN3 の抑制で Treg 細胞の免疫抑制機能が抑制できれば、PTPN3 抑制治療は直接のリンパ球活性化効果に加え、Treg 細胞抑制という2つの作用機序の異なった抗腫瘍効果が期待できる治療法となる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、免疫チェックポイント分子と考えられる PTPN3 分子を抑制する免疫治療法開発を見据え、「PTPN3 分子が Treg 細胞諸機能に及ぼす影響を解析し、PTPN3 抑制治療が Treg 細胞機能も抑制できる新たな免疫治療となり得るか検証する」ことを主目的とする。

3. 研究の方法

1、免疫細胞における PTPN3 発現の確認

末梢血より分離した免疫細胞：リンパ球(CD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞、Treg細胞)、単球、好中球における PTPN3 発現強度を FACS、RT-PCR および western blot 法で解析し、リンパ球に発現する PTPN3 分子の治療標的としての特異性、安全性を確認する。

2、PTPN3 発現 Treg 細胞の臨床的意義の解析

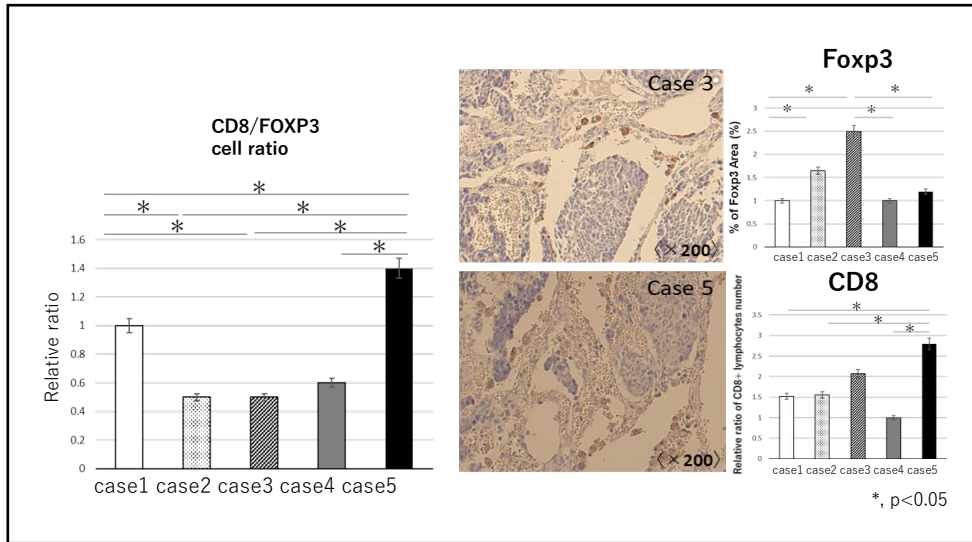
我々は、腫瘍局所に浸潤する CD8⁺T細胞/Treg細胞の比、および腫瘍局所に浸潤する FOXP3⁺VEGFR2⁺Treg細胞の数が大腸癌の独立予後予測因子であることを報告した(業績14, 17)。本項では手術時摘出大腸癌組織を用いて蛍光免疫染色法を行い、癌局所に浸潤する PTPN3 発現 Treg細胞(PTPN3⁺FOXP3⁺または PTPN3⁺VEGFR2⁺)の数や CD8⁺Tリンパ球との比などを計測し、PTPN3 発現 Treg細胞が予後や病理学的因子を含めいかなる臨床的意義を有するのか上記コホート(大腸癌組織)を用いて統計解析する。

3、治療対象となる標的機能の同定：Treg細胞における PTPN3 分子の生物学的意義の解析

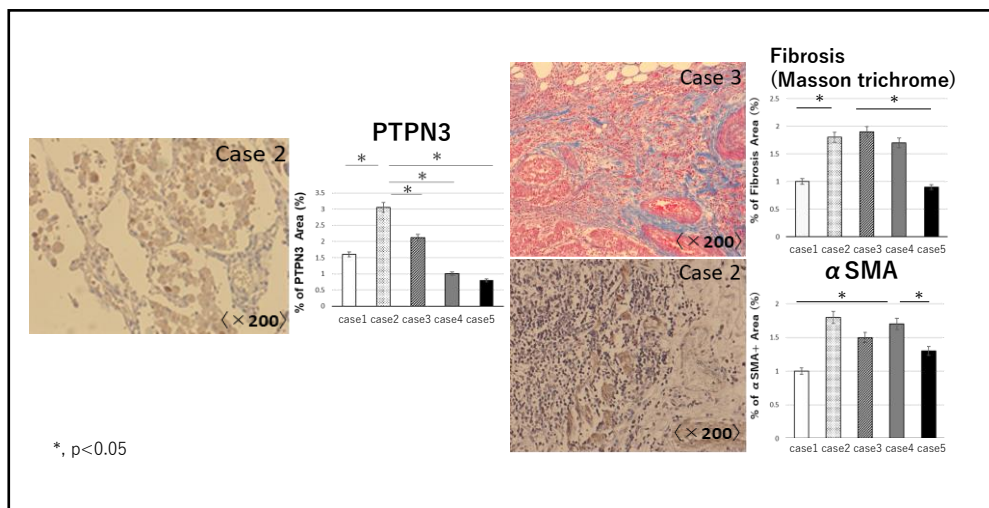
我々は、FOXP3 発現の高い Treg 細胞細胞膜に VEGFR2 が選択的に発現することを見出している。そこで、FACS のセルソーターを用いて健康人由来の末梢血中単核球(PBMC)より VEGFR2⁺Treg細胞と CD8⁺T細胞を分取する。Treg細胞に対し、PTPN3 発現増強(PTPN3 発現プラスミドを組み込んだレンチウイルス使用)、および、PTPN3 発現抑制(PTPN3 shRNA を組み込んだレンチウイルス使用)を行い、Treg細胞の増殖(細胞数計測)、遊走・浸潤(タイムラプス法、Transwell chamber 法)、VEGFR2、FOXP3、CD25 発現(FACS)を解析する。また、Treg細胞と CD8⁺Tリンパ球を共培養する系で Treg細胞の免疫抑制機能(T細胞増殖：細胞数計測、T細胞遊走：Transwell chamber 法、タイムラプス法、T細胞の傷害活性：⁵¹Cr リリース法、タイムラプス法)に及ぼす影響を検討し、Treg細胞における PTPN3 の生物学的意義を検証し、制御の標的となり得る機能を同定する。

4. 研究成果

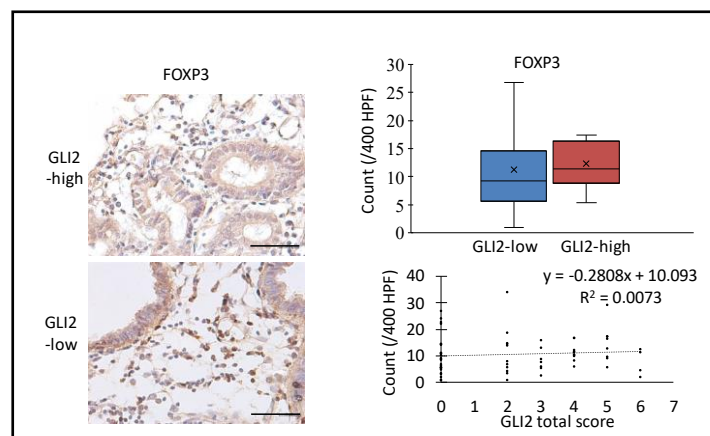
(1) 小細胞肺癌の手術切除標本5例を用いて、FOXP3、CD8 および PTPN3 の免疫染色を行った。FOXP3 陽性細胞では、全例 PTPN3 の低発現が認められた。癌組織に浸潤する FOXP3 陽性 Treg 細胞数、および CD8⁺Tリンパ球数を癌に発現する PTPN3 陽性領域と比較したところ、癌細胞の PTPN3 発現が低い症例では、FOXP3 陽性 Treg 細胞の浸潤数が少なく CD8 陽性 T細胞の浸潤が高いこと、逆に、癌細胞の PTPN3 発現が高い症例では、FOXP3 陽性 Treg 細胞の浸潤数が多く CD8 陽性 T細胞の浸潤が少ないことが示唆された。即ち、癌組織における PTPN3 発現は、癌に浸潤する CD8/FOXP3 陽性 Treg 細胞比を低下させ、免疫寛容に誘導することが示唆された。(次頁図参照)

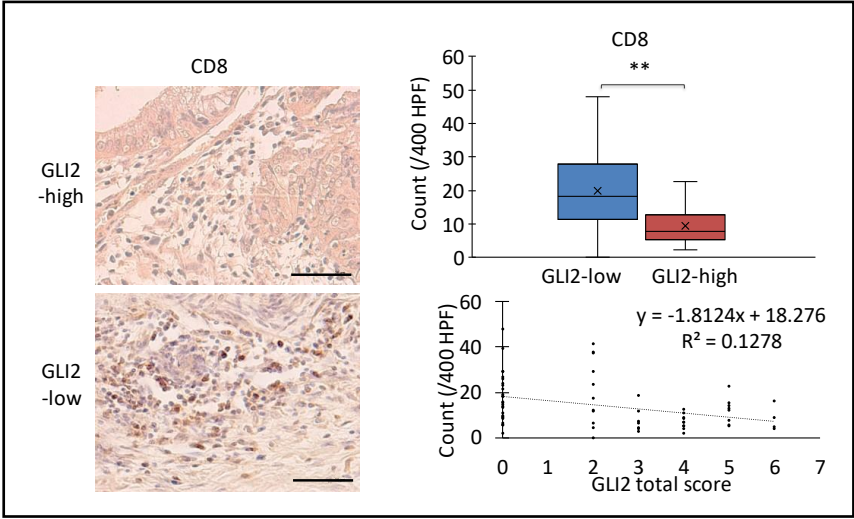


(2) 同じく、組織標本の免疫染色の結果で、PTPN3 高発現群で癌組織線維化の程度が高く (Massontrichrome 染色陽性)、FOXP3+Treg 細胞の浸潤細胞数が多く、CD8+T 細胞の浸潤細胞数が少ない傾向があり、逆に、PTPN3 低発現群で癌組織線維化の程度が低く、FOXP3+Treg 細胞の浸潤が低く、CD8+T 細胞の浸潤が多い傾向があることが新たに分かった。肺 NET の切除標本は未だ少なく、統計的解析は困難である。今後、この結果の妥当性をマウスモデルを使用して検証できないか、現在検討しているところである。



(3) 本課題の副次的な解析として、Hedgehog シグナルの転写因子の一つであり、PTPN3 と同じく癌の治療標的となり得る GLI2 と FOXP3 との関連を外科的切除胆嚢癌組織を用いて検証した。この結果、GLI2 高発現群と低発現群では FOXP3 陽性 Treg 細胞浸潤数には有意の差を認めなかった。しかし、CD8T 細胞浸潤数は、GLI2 高発現群で有意に高いことが示され、必ずしも Treg 細胞浸潤と CD8T 細胞浸潤が逆相関するわけではないことが副次的な結果として得られた。





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Koga S, Onishi H, Masuda S, Fujimura A, Ichimiya S, Nakayama K, Imaizumi A, Nishiyama K, Kojima M, Miyoshi K, Nakamura K, Umebayashi M, Morisaki T, Nakamura M	4. 巻 14(9)
2. 論文標題 PTPN3 is a potential target for a new cancer immunotherapy that has a dual effect of T cell activation and direct cancer inhibition in lung neuroendocrine tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transl Oncol	6. 最初と最後の頁 101152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2021.101152	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 Morisaki T, Morisaki T, Kubo M, Onishi H, Hirano T, Morisaki S, Eto M, Monji K, Takeuchi A, Nakagawa S, Tanaka H, Koya N, Umebayashi M, Tsujimura K, Yew PY, Yoshimura S, Kiyotani K, Nakamura Y	4. 巻 41(8)
2. 論文標題 Efficacy of intranodal neoantigen peptide-pulsed dendritic cell vaccine monotherapy in patients for advanced solid tumors; retrospective analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 4101-4115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15213	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 S, Fujimura A, Masuda M, Masuda S, Yasumatsu R, Umebayashi M, Tanaka H, Koya N, Nakagawa S, Yoshimura S, Onishi H, Nakamura M, Nakamura Y, Morisaki T	4. 巻 in press
2. 論文標題 Contribution of pre-existing neoantigen-specific T cells to durable complete responses after tumor-pulsed dendritic cell vaccine plus nivolumab therapy in a patient with metastatic salivary duct carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunol Invest	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820139.2021.1973491	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 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 Nakayama Kazunori, Onishi Hideya, Fujimura Akiko, Imaizumi Akira, Kawamoto Makoto, Oyama Yasuhiro, Ichimiya Shu, Koga Satoko, Fujimoto Yuichi, Nakashima Kinichi, Nakamura Masafumi	4. 巻 358
2. 論文標題 NF B and TGF contribute to the expression of PTPN3 in activated human lymphocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular Immunology	6. 最初と最後の頁 104237 ~ 104237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellimm.2020.104237	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 -

1. 著者名 Morisaki T, Kubo M, Umebayashi M, Yuan Y, Tsuyada A, Tanaka H, Koya N, Nakagawa S, Morisaki T, Nakamura M.	4. 巻 39(8)
2. 論文標題 Usefulness of the nCounter Analysis System to Monitor Immune-related Biomarkers in PBMCs During Anti-PD-1 Therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4517-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13628	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34件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 岩本 直也、大西 秀哉、森崎 晋史、長尾 晋次郎、益田 昌吾、那 琳、古賀 智子、梅林 雅代、森崎 隆、中村 雅史
2. 発表標題 樹状細胞における protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3(PTPN3) 抑制により 生じる抗腫瘍免疫への効果
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益田 昌吾、古賀 智子、岩本 直也、長尾 晋次郎、那 琳、森崎 晋史、藤村 晶子、大西 秀哉
2. 発表標題 頭頸部癌に対する抗 PD-1 抗体薬治療における PTPN3 阻害治療併用効果の検証
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 勝也、大西 秀哉、古賀 智子、永井 俊太郎、山崎 章生、大園 慶吾、中村 雅史
2. 発表標題 低酸素環境で発現・活性化が亢進するシグナル系、新規分子を標的とした胸部悪性腫瘍に対する新規治療法開発
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森崎 晋史、森崎 隆、吉村 祥子、大西 秀哉
2. 発表標題 ネオアンチゲンペプチドパルス樹状細胞由来エクソソームによるネオアンチゲン特異的免疫反応誘導の可能性
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀 智子、大西 秀哉、岩本 直也、長尾 晋次郎、益田 昌吾、中村 雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素 PTPN3 を標的とした肺神経内分泌腫瘍に対する新規癌免疫治療の開発
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 勝也、大西 秀哉、古賀 智子、永井 俊太郎、山崎 章生、大園 慶吾、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59回 日本癌治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村勝也、古賀智子、大西秀哉
2. 発表標題 Development of a new treatment targeting PTPN3 for the control of lung neuroendocrine tumor
3. 学会等名 第80回 日本癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益田昌吾、古賀 智子、中山 和典、長尾 晋次郎、一宮 脩、藤村 晶子、大西 秀哉
2. 発表標題 新規免疫チェックポイント分子PTPN3を標的とする新たな癌免疫治療の可能性
3. 学会等名 第42回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、長尾晋次郎、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121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山和典、古賀智子、大西秀哉、長尾晋次郎、中村 雅史
2. 発表標題 新規癌免疫治療開発を目指したリンパ球のPTPN3発現制御機構の解析
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021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を標的とした新規肺癌治療開発（第2報）
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

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 中山 和典、大西 秀哉、川元 真、大山 康博、一宮 脩、古賀 智子、長尾 晋次郎、中村 雅史
2. 発表標題 リンパ球のPTPN3発現制御機構の解析
3. 学会等名 2021 九州外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大西秀哉、古賀智子、一宮脩、中山和典、大山康博、山崎章生、中村雅史
2. 発表標題 PTPN3発現抑制活性化リンパ球による肺癌に対する免疫治療効果増強の検討
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
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) は新規肝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 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 肝癌における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 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 益田 昌吾、古賀 智子、中山 和典、長尾 晋次郎、一宮 脩、藤村 晶子、大西 秀哉
2. 発表標題 PTPN3阻害治療開発を見据えた低酸素環境における癌腫・リンパ球の形質変化の網羅的解析
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 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 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 藤村 晶子、益田 昌吾、古賀 智子、一宮 脩、中山 和典、大山 康博、今泉 晃、森崎 隆、大西 秀哉
2. 発表標題 新規免疫チェックポイント分子PTPN3を標的とする癌治療の可能性
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 中山 和典、大西 秀哉、長尾 晋次郎、益田 昌吾、那 琳、古賀 智子、一宮 脩、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 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（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大西秀哉、藤村晶子、中山和典、
2. 発表標題 新たな免疫チェックポイント分子PTPN3を標的とする新規癌治療の創生
3. 学会等名 第41回 癌免疫外科研究会
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 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 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膵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膵癌に対する抗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 Hideya Onishi, Akio Yamasaki, Satoko Koga, Shu Ichimiya, Kazunori Nakayama, Akiko Fujimura, Yasuhiro Oyama, Yutaka Fujioka, Masafumi Nakamura
2. 発表標題 固形癌におけるPTPN3の生物学的意義解析
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
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 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

〔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 先端医療医学部門 腫瘍制御学分野
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)	
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	森崎 隆 (MORISAKI Takashi) (90291517)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	
研究分担者	永井 俊太郎 (NAGAI Shuntaro) (90755240)	九州大学・大学病院・助教 (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
---------	---------