

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22662

研究課題名（和文）細胞周期離脱癌/再進入癌を標的とする免疫監視機構構築による癌再発の制御

研究課題名（英文）The regulation of cancer recurrence by the construction of immunosurveillance targeting cell cycle withdrawal/reentry cancer cell

研究代表者

大西 秀哉（ONISHI, Hideya）

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：30553276

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：細胞周期離脱癌(G0癌)/細胞周期再進入癌の誘導遺伝子の網羅的解析を行い、3つの遺伝子を同定した。GLI2遺伝子はcyclinD1発現に関与していた。PTPN3はカルシウムチャネルCACNA1G発現を介してチロシンキナーゼリン酸化に関与していた。C4orf47はG0/G1アレストに関与し細胞休眠に関与していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GLI2遺伝子がcyclinD1発現に関与すること、PTPN3がカルシウムチャネルCACNA1G発現を介してチロシンキナーゼリン酸化に関与すること、およびC4orf47がG0/G1アレストに関与し細胞休眠に関与することを新たに見出した。この3遺伝子は細胞周期離脱癌(G0癌)/細胞周期再進入癌の誘導遺伝子と考えられ、癌再発制御への研究の足掛かりになると考える。

研究成果の概要（英文）：The comprehensive analysis of the cell cycle withdrawal/reentry cancer cell inducing gene was performed and 3 genes were identified. GLI2 was involved with cyclinD1 expression. PTPN3 contributed to the phosphorylation of tyrosine kinase by the upregulation of CACNA1G expression that is calcium ion channel. C4orf47 contributed to the cell dormancy through G0/G1 arrest.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：細胞周期離脱癌 細胞周期再進入癌 免疫監視機構構築 G0/G1アレスト 癌休眠 Hedgehog signal PTPN3 C4orf47

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

根治切除術施行後、長い年月がたってから、癌が再発してくることも少なくない。癌が長期間たってから再発するメカニズムは、いまだ明確には解明されていないが、その候補の一つとして、癌の細胞周期離脱：G0 期の関与が想定されている。すなわち、長期間 G0 期にある細胞が再び細胞周期に進入して増殖を開始することが長期間たってからの癌再発に関与すると推測される。抗癌剤の多くは DNA に作用するため分裂能が旺盛な細胞、すなわち細胞周期が進行している細胞を標的にしやすいが、G0 期の細胞には抗腫瘍効果をほとんど発揮できない可能性がある。さらに、抗癌剤の作用は、癌細胞に細胞周期停止誘導後のアポトーシス誘導を期待した細胞周期停止誘導に関するものが多い。根治切除術施行後、数年間は術後補助化学療法を行うことも多いが、画像診断上再発が認められなければ、通常は補助化学療法を中止する。したがって、この時点で生存している G0 癌細胞が細胞レベルで存在すれば、G0 癌細胞が再度細胞周期に進入し増殖を開始して、転移や再発が起こってくる可能性が考えられる。一方で、G0 癌細胞が残存しているとしても、免疫細胞による免疫監視機構が構築されていれば、G0 癌細胞あるいは細胞周期に再進入した癌細胞は排除できるはずである。しかし、長期間、完全寛解(CR)後に再発する症例が存在するという事は、G0 癌細胞や細胞周期再進入癌細胞の抗原性が低下し、免疫監視機構が不十分である可能性があり、細胞周期を離脱した癌細胞および細胞周期に再進入した癌細胞に特異的な免疫監視機構を構築する治療法開発の意義は十分あると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、細胞周期離脱癌(G0 癌)/細胞周期再進入癌モデルを作成し、各々の細胞に特異的な癌抗原を新たに同定し、細胞性免疫を惹起して、細胞周期離脱癌(G0 癌)/細胞周期再進入癌に対する免疫監視機構の構築による「癌再発制御」の可能性を検証する。

### 3. 研究の方法

Wild type 癌細胞株では細胞周期が進行しているため、G0 期の細胞は殆ど存在しない。そこで、本研究では、G0 期が主を占める癌細胞株：G0 癌細胞株を作成する。方法としては、次の 2 通りで行う。①先の研究で、膵癌細胞株 ASPC-1、SUIT-2、CFPAC-1 は Hedgehog (Hh) signal 阻害剤添加により、細胞周期が G0/G1 期に集積することを確認しており (Onishi H et al, Cancer Sci 103:1272-9, 2012)、本研究は膵癌細胞を用いて行うこととした。Hh signal 阻害剤を添加し長期培養を行い、G0 膵癌細胞株を作成する。②細胞周期進行に働いている遺伝子を網羅的にノックダウン(主として RNA 干渉法)する系により、G0/G1 期で細胞周期が停止する細胞を作成する。G0/G1 期停止の評価は、FACS 解析、DNA 合成 (BrdU : 蛍光免疫染色) により解析する。通常、G1 期に一定時間停止した細胞は、アポトーシスに陥るか細胞周期が再開するかのいずれかの転帰をとる。従って、上記①あるいは②の方法により、G0/G1 期で停止した細胞を 1-3 か月以上培養し、細胞死を認めず、G0/G1 期に留まる細胞を G0 膵癌細胞株として実験に使用する。

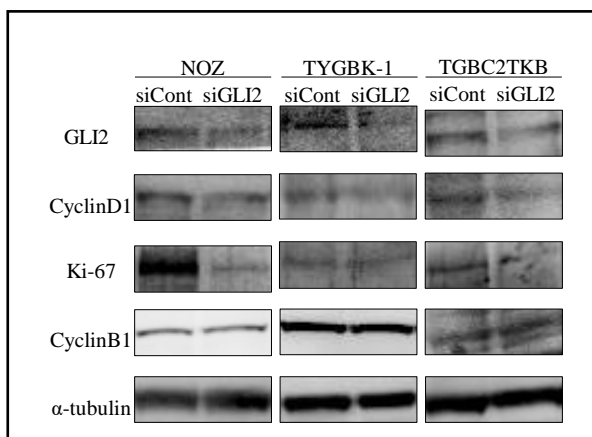
作成した G0 膵癌細胞株に細胞周期進行に働いている遺伝子を導入し、「In vitro 細胞周期再進入癌細胞」を作成する。また、G0 膵癌細胞を免疫不全マウスに移植し、長期間飼育後、腫瘍形成マウスを作成し、その腫瘍を「In vivo 細胞周期再進入癌細胞」として使用する。次に Wild type 癌細胞、G0 膵癌細胞および細胞周期再進入癌細胞を用い、DNA マイクロアレイ解析、プロテインチップ解析を行い、G0 膵癌細胞および細胞周期再進入癌細胞に特異的に発現する癌抗原 (DNA、RNA、遺伝子、蛋白、ペプチドなど) を網羅的に同定し、コンピュータアルゴリズムによって選別する。次に、樹状細胞 (DC) を用いて、選別した癌抗原を認識させた活性化リンパ球 (alloCTL) を作成する。続いて、G0 膵癌細胞および細胞周期再進入癌細胞を移植した腫瘍形成マウスに alloCTL を静脈投与する系により、細胞周期離脱癌 (G0 癌)/細胞周期再進入癌の各々に対する免疫監視機構構築による癌再発の制御の可能性を検証する。

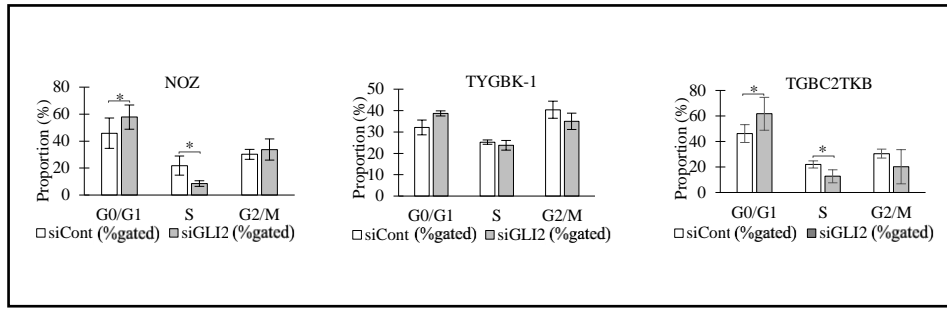
### 4. 研究成果

細胞周期離脱癌(G0 癌)を誘導するために、網羅的解析を行い、関連遺伝子の検索を行った。

#### (1) GLI2

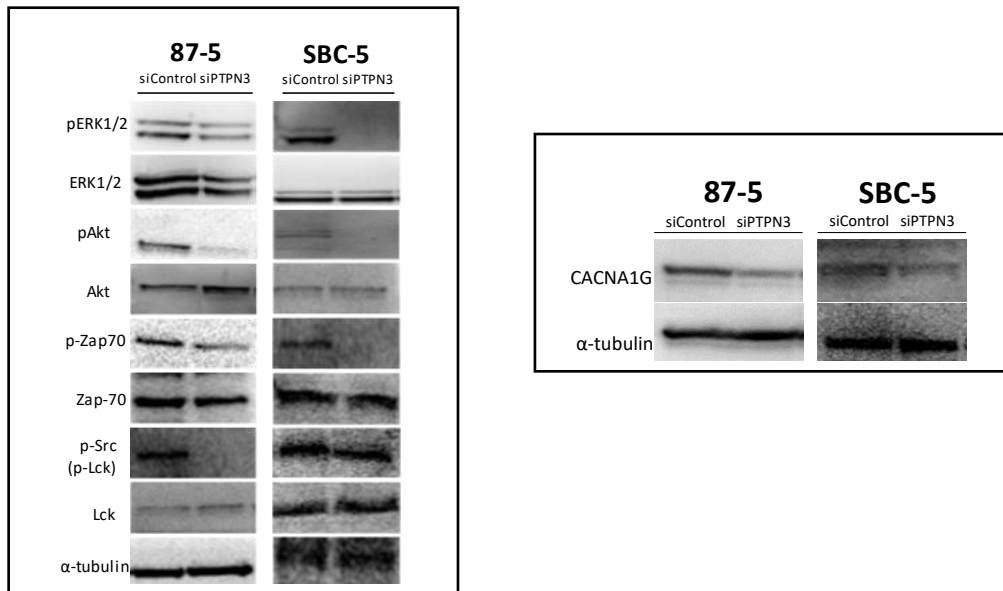
Hedgehog シグナルの転写因子のひとつである GLI2 が胆嚢癌において cyclinD1 発現に関与しており、G0/G1 アレストに関与していることが示唆された。右図は GLI2 siRNA で GLI2 を抑制した際に、cyclinD1 発現が低下することを示す。次頁図は GLI2 を抑制した際に、G0/G1 期が増加することを示している。





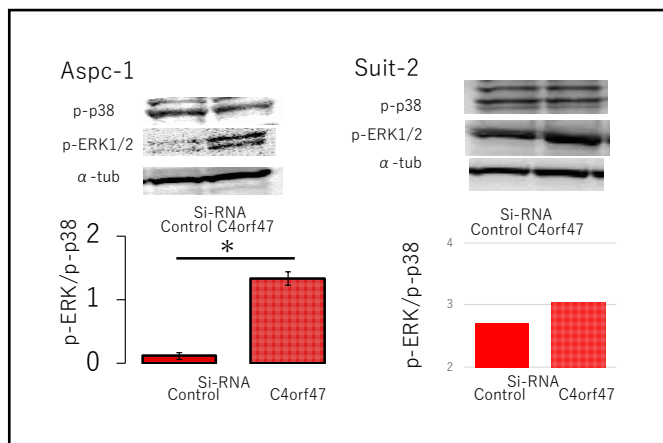
(2) Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (PTPN3)

PTPN3はチロシンキナーゼ脱リン酸化酵素であるが、小細胞肺癌では逆に、チロシンキナーゼリン酸化を誘導して癌悪性化を誘導することが分かってきた。PTPN3がチロシンキナーゼリン酸化を誘導する機序としてマイクロアレイ解析により、CACNA1Gというカルシウムチャンネルに関連する遺伝子が関与することが示唆された。増殖能に重要なチロシンキナーゼと関連するこのPTPN3-CACNA1G-チロシンキナーゼという経路が、G0/G1 アレストに関与するのではないかと現在検証中である。下図は、小細胞肺癌細胞株のPTPN3をsiRNAで抑制すると、CACNA1G発現が低下し、チロシンキナーゼ(ZAP, Src)のリン酸化が抑制され、Aktリン酸化が抑制されることを示している。



(3) Chromosome 4 open reading frame 47 (C4orf47)

膀胱癌細胞において、癌微小環境：低酸素環境でC4orf47発現が亢進することが分かり、この分子を標的として解析したところ、C4orf47が膀胱癌において増殖低下、浸潤亢進に関与する遺伝子であることが分かった。即ち、C4orf47は膀胱癌細胞において休眠状態(dormancy)に関与しており、膀胱癌細胞は、生存にとって不利な低酸素環境では、C4orf47発現亢進により、増殖を抑制し、他組織へ移動するための浸潤能を亢進させ生き延びている可能性を見出した。C4orf47はG0/G1アレストにも関与しており、細胞周期離脱癌(G0癌)誘導のための有望な遺伝子であると考えている。右図は、dormancyの数値的な指標であるp-ERK/p-p38比がC4orf47抑制により亢進しており、C4orf47抑制により癌のdormancyが抑制されていることを示している。今後、この3遺伝子を用いることにより、細胞周期離脱癌(G0癌)/細胞周期再進入癌の誘導が可能と考えられるので、免疫不全マウスを用いて、癌再発制御法につき引き続き検証を行っていく予定としている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Onishi H, Nakamura K, Yanai K, Nagai S, Nakayama K, Oyama Y, Fujimura A, Ozono K, Yamasaki A	4. 巻 47(5)
2. 論文標題 Cancer therapy that targets the HEDGEHOG signaling pathway considering the cancer microenvironment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2022.8304	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, Onishi H, Nagao S, Koga S, Sakihama K, Nakayama K, Fujimura A, Oyama Y, Imaizumi A, Oda Y, Nakamura M	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 Oncol Rep	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 Yuki Sekino, Akira Imaizumi, Noritaka Komune, Mayumi Ono, Kuniaki Sato, Shogo Masuda, Akiko Fujimura, Kensuke Koike, Takahiro Hongo, Ryutaro Uchi, Hideya Onishi, Takashi Nakagawa	4. 巻 11
2. 論文標題 Establishment and characterization of a primary cell culture derived from external auditory canal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS open Bio	6. 最初と最後の頁 2211-2224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13225	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 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 Oyama Y, Nagao S, Na L, Yanai K, Umebayashi M, Nakamura K, Nagai S, Fujimura A, Nakayama K, Morisaki T, Onishi H	4. 巻 41(8)
2. 論文標題 TrkB/BDNF signaling could be a new therapeutic target for pancreatic cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 4047-4052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15205	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 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 J 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40件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

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 那 琳、大西 秀哉、一宮 脩、岩本 直也、長尾 晋次郎、益田 昌吾、森崎 晋史、古賀 智子、中村 雅史
2. 発表標題 胆嚢癌の新規治療法開発のための胆嚢癌における MAML3 の生物学的意義解析
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 長尾 晋次郎、大西 秀哉、川元 真、岩本 直也、森崎 晋史、益田 昌吾、古賀 智子、今泉 晃、中村 雅史
2. 発表標題 C4orf47 は低酸素環境における膵癌の dormancy (休眠) に関与する
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 大西秀哉、山崎章生、中村雅史
2. 発表標題 難治性固形癌に対する包括的癌治療開発を目指した、膵癌・胆嚢癌におけるMAML3の生物学的意義解析
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会
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 一宮 脩、大西 秀哉、長尾 晋次郎、古賀 智子、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 GLI2-Hhシグナル経路は胆嚢癌の新規治療標的となり得る
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 大西秀哉、山崎章生、永井俊太郎、梁井公輔、中村雅史
2. 発表標題 低酸素環境を考慮した固形癌包括的治療を目指した癌病態解析
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 長尾晋次郎、大西秀哉、古賀 智子、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 新規膀胱癌治療法開発のための膀胱におけるC4orf47の生物学的意義の解析
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 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膵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 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 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膀胱癌における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 大西秀哉、山崎章生、永井俊太郎、梁井公輔、中村雅史
2. 発表標題 難治性消化器癌に対するLiprin-a4を標的とした包括的癌治療法開発
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 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 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 緒方久修、大西秀哉、谷 憲三朗
2. 発表標題 難治性膵癌を標的とした腫瘍溶解性ウイルス療法の開発
3. 学会等名 JDDW（日本消化器学会週間）
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肺癌に対する抗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

〔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 <a href="http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/">http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/</a>
--



## 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	中村 雅史  (NAKAMURA Masafumi)  (30372741)	九州大学・医学研究院・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	山崎 章生  (YAMASAKI Akio)  (80404440)	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