

令和 5 年 4 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08276

研究課題名（和文）allograftマウスモデルによる肝細胞癌の癌免疫逃避機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of tumor immune escape mechanisms in liver cancer using allograft mouse model

研究代表者

千葉 哲博（Chiba, Tetsuhiro）

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：00381583

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）：EZH2阻害剤であるUNC1999の抗腫瘍効果は、免疫不全マウスモデルに比して同種マウスモデルでは明らかに減弱した。BALB/cマウスのH22細胞由来腫瘍のフローサイトメトリー解析では、インターフェロン + CD8+T細胞および制御性T細胞が有意に減少し、骨髄由来抑制性細胞（MDSC）が有意に増加することが示された。UNC1999にGr-1中和抗体を併用すると、CD8+T細胞数の増加、MDSC数の減少を伴い、抗腫瘍効果が回復した。以上より、EZH2阻害は腫瘍免疫の減弱に寄与することが示された。EZH2阻害剤とMDSCsを減少させる薬剤との併用療方は、肝細胞癌の新規治療戦略となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリコムタンパクEZH2は肝細胞がんにおいて高発現しており、発癌並びに癌の進行に大きな役割を果たすことが知られている。本研究では、同種移植マウスモデルにEZH2阻害剤を投与することで、EZH2の肝癌微小環境に与える影響を詳細に検証する事ができた。本研究結果は、癌免疫療法の新規アプローチの分子基盤の提供を可能とするものであり、学術的意義も富むものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The antitumor effect of UNC1999, an EZH2 inhibitor, was clearly attenuated in an allogeneic mouse model compared to an immunodeficient mouse model. Flow cytometric analysis of H22 cell-derived tumors in BALB/c mice showed a significant decrease in interferon gamma+ CD8+ T cells and regulatory T cells and a significant increase in myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Combination of UNC1999 with Gr-1 neutralizing antibody restored the antitumor effect with an increase in the number of CD8+ T cells and a decrease in the number of MDSCs. In conclusion, EZH2 inhibition contributes to attenuation of tumor immunity, and combination therapy with EZH2 inhibitors and agents that reduce MDSCs may be a novel therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：腫瘍微小環境

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ポリコームタンパク EZH2 は、ヒストン H3 の 27 番目のリジンをトリメチル化するヒストンメチル化酵素活性 (H3K27me3) を有し、ポリコームタンパク複合体によるエピジェネティックな転写抑制メカニズムの中心的役割を果たす分子である。申請者らは、EZH2 が肝癌組織において非癌部よりも高発現しており、癌細胞の増殖や造腫瘍活性に密接に関与することから、EZH2 の治療標的分子としての可能性を報告してきた。

ところで、肝細胞癌を含む多くの癌において、免疫チェックポイントと呼ばれる PD-1/PD-L1 経路や CTLA-4 経路などの活性化による「癌免疫逃避機構」が機能していることが知られており、癌細胞の排除を困難なものとしている。PD-1、PD-L1、CTLA-4 などのチェックポイント阻害分子に対する阻害抗体 (免疫チェックポイント阻害剤) はこうした免疫抑制的環境を打破するものであり、進行癌の治療においてパラダイムシフトをもたらした。しかし、多くの癌において単独投与時の奏効率は 10-20% 程度とされ、その治療効果は十分とは言い難い。

癌免疫微小環境においては、癌細胞、間質細胞 (血管内皮細胞、線維芽細胞) 免疫担当細胞 (細胞障害性 T 細胞、制御性 T 細胞、NK 細胞、M2 マクロファージなど) から成る免疫抑制性のネットワークが形成されており、癌免疫治療の効果にも大きな影響を与えるとされる。近年、EZH2 あるいは EZH2 阻害剤が、腫瘍微小環境の再構築に寄与することが報告されているが、肝細胞癌 b における検証は不十分なままであった。

### 2. 研究の目的

申請者らはまず予備検討において、EZH2 阻害剤で処理した肝癌細胞株の膜型 PD-L1 の発現を検証し、その発現レベルが *in vitro* (培養系) と *in vivo* (同種移植マウスモデル) では、大きく異なることを確認した。こうした結果は、癌細胞を取り巻く癌微小環境における EZH2 の重要性を示唆すると同時に、その正確な評価のためには、腫瘍細胞のみを扱う *in vitro* の解析ではなく、*in vivo* の解析が必須であることが示唆された。そこで本研究では、マウスモデルを駆使して、分子腫瘍学、腫瘍免疫学などの研究手法を存分に活用することで、癌免疫微小環境の成立・維持機構における EZH2 の役割について詳細に検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) マウス肝癌培養細胞における EZH2 阻害剤 (UNC1999) 投与時の増殖能の抑制及びアポトーシス誘導は、FITC 標識した Annexin V と PI を利用したフローサイトメトリー解析にて評価した。

(2) C57BL/6 野生型マウスに同マウス由来の肝癌細胞株 Hepa1-6 細胞の (同種) 皮下移植を行い、同様に Balb/c 野生型マウスに同マウス由来の肝癌細胞株 H22 細胞の (同種) 皮下移植を行うことで、allogenic な mouse model の作成を行った。その後、前述の immunocompetent mouse model と、NOD/SCID マウスを用いた immunodeficient model の両者に EZH2 阻害剤 (UNC1999) の腹腔内投与を行い、腫瘍増大の抑制効果の異同について検討した。

(3) BALB/c マウスの皮下腫瘍は gentleMACS dissociator (Miltenyi Biotec 社製) を用いて単細胞懸濁液にし、密度勾配遠心分離法により腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) を分離した。その後、各種抗体を用いたフローサイトメトリー解析を行い、各細胞画分の検出を行った。

(4) 骨髄由来抑制細胞 (MDSC) の除去を目的として、allogenic な mouse model において、Gr-1 抗体の腹腔内投与を行った。

(5) BALB/c マウス由来皮下腫瘍はホモジナイズされた後に、ケモカインアレイ (R&D システムズ社製) を用いて、25 種類のケモカインの相対的発現レベルを検討した。

### 4. 研究成果

(1) H22 細胞および Hepa1-6 細胞の増殖活性は、UNC1999 の容量依存性、時間依存性に抑制された。また両細胞では、容量依存性にアポトーシスが誘導された。

(2) 合計  $5 \times 10^6$  個の H22 細胞または Hepa1-6 細胞を NOD/SCID マウスに皮下移植し、UNC1999 (15mg/kg、週 3 回) を投与した。UNC1999 を投与したマウスの皮下腫瘍 (薬剤投与後 14 日目) の体積は、コントロールマウスの腫瘍と比較して有意に小さかった。一方で、BALB/c また

は C57BL/6 マウスを使用した allogenic mouse model では、コントロールマウスとの間に、腫瘍体積の有意差がみとめられなかった。

(3) UNC1999 は、CD45+細胞中の CD4+T 細胞の割合には影響しなかったが、CD8+T 細胞の割合を有意に減少させた。CD8+T 細胞における PD-1+T 細胞および Tim3+細胞の顕著な増加が確認され、T 細胞の疲弊が確認された。これらの知見と一致するように、CD8+T 細胞における GZMB、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  を含むサイトカイン産生は、UNC1999 処理によって有意に減少した。同時に、UNC1999 投与後の腫瘍では、制御性 T 細胞 (Treg) の減少と MDSC の増加がみとめられた。

(4) UNC1999 と Gr-1 抗体(10mg/kg、週 2 回)の併用投与により、コントロールおよび Gr-1 抗体単独投与に比して、腫瘍組織内の MDSC は顕著に減少し、腫瘍体積の有意な減少をみとめた。

(5) ケモカインアレイの結果、C5a, CCL8, CCL9 などのケモカインが UNC1999 処理により発現増加を来すことが確認された。UNC1999 投与後の腫瘍局所への MDSC 誘導に関与している可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Iwanaga T, Chiba T, Nakamura M, Kaneko T, Ao J, et al.	4. 巻 642
2. 論文標題 Miglustat, a glucosylceramide synthase inhibitor, mitigates liver fibrosis through TGF- $\beta$ /Smad pathway suppression in hepatic stellate cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 192-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.12.025.	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 Ogawa K, Chiba T, Nakamura M, Arai J, Zhang J, et al.	4. 巻 43
2. 論文標題 Successful Identification of a Novel Therapeutic Compound for Hepatocellular Carcinoma Through Screening of ADAM9 Inhibitors.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 1043-1052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16249	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 Qiang N, Ao J, Nakamura M, Chiba T, Kusakabe Y, Kaneko T, Kurosugi A, Kogure T, Ma Y, Zhang J, Ogawa K, Kan M, Iwanaga T, Sakuma T, Kanayama K, Kanzaki H, Kojima R, Nakagawa R, Kondo T, Nakamoto S, Muroyama R, Kato J, Mimura N, Ma A, Jin J, Kato N.	4. 巻 118
2. 論文標題 Alteration of the tumor microenvironment by pharmacological inhibition of EZH2 in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int Immunopharmacol.	6. 最初と最後の頁 110068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2023.110068.	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 該当する

1. 著者名 Ogawa K, Kanzaki H, Chiba T, Ao J, Qiang N, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Hepatocellular Carcinoma Harboring CTNNB1 Mutation in Early Clinical Experience.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cancer	6. 最初と最後の頁 2656-2661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.71494	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 Kanzaki H, Chiba T, Kaneko T, Ao J, Kan M, Muroyama R, Nakamoto S, Kanda T, Maruyama H, Kato J, Zen Y, Kotani A, Sekiba K, Otsuka M, Ohtsuka M, Kato N.	4. 巻 23
2. 論文標題 The RNA-Binding Protein ELAVL1 Regulates Hepatitis B Virus Replication and Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 7878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23147878	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 Sakuma T, Nakamura M, Chiba T, Iwanaga T, Kan M, Kojima R, Ao J, Ma Y, Unozawa H, Fujita N, Kanayama K, Kanzaki H, Koroki K, Kobayashi K, Nakagawa R, Kanogawa N, Kiyono S, Kondo T, Saito T, Ogasawara S, Nakamoto S, Muroyama R, Kato J, Kishimoto T, Kato N.	4. 巻 102
2. 論文標題 A diet-induced murine model for non-alcoholic fatty liver disease with obesity and insulin resistance that rapidly develops steatohepatitis and fibrosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lab Invest.	6. 最初と最後の頁 1150-1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-022-00807-6.	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 Kan M, Chiba T, Konno R, Kouchi Y, Mishima T, Kawashima Y, Kishimoto T, Ohtsuka M, Ohara O, Kato N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Bile proteome analysis by high-precision mass spectrometry to examine novel biomarkers of primary sclerosing cholangitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci.	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) 10.1002/jhbp.1299	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 Kusakabe Y, Chiba T, Oshima M, Koide S, Rizq O, Ao J, Kaneko T, Kanzaki H, Kanayama K, Maeda T, Saito T, Nakagawa R, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Ogasawara S, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Mikata R, Muroyama R, Kanda T, Maruyama H, Kato J, Mimura N, Ma A, Jin J, Zen Y, Otsuka M, Kaneda A, Iwama A, Kato N.	4. 巻 11
2. 論文標題 EZH1/2 inhibition augments the anti-tumor effects of sorafenib in hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 21396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00889-0.	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 Kakizaki M, Yamamoto Y, Nakayama S, Kameda K, Nagashima E, Ito M, Suyama T, Matsuzaki Y, Chiba T, Sumiyoshi H, Inagaki Y, Kotani A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Human hepatocyte-derived extracellular vesicles attenuate the carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-04204-7.	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 Tokunaga M, Okimoto K, Akizue N, Ishikawa K, Hirotsu Y, Amemiya K, Ota M, Matsusaka K, Nishimura M, Matsushita K, Ishikawa T, Nagashima A, Shiratori W, Kaneko T, Oura H, Kanayama K, Ohta Y, Taida T, Saito K, Matsumura T, Chiba T, Mochizuki H, Arai M, Kato J, Ikeda JI, Omata M, Kato N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic profiles of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Japanese patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97249-9.	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 Mikata R, Yasui S, Kishimoto T, Kouchi Y, Shingyoji A, Senoo J, Takahashi K, Nagashima H, Kusakabe Y, Ohyama H, Ohno I, Sugiyama H, Chiba T, Kato J, Kato N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnostic value of IMP3 and p53 immunohistochemical staining in EUS-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96492-4.	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 Akizue N, Okimoto K, Arai M, Hirotsu Y, Amemiya K, Oura H, Kaneko T, Tokunaga M, Ishikawa K, Ohta Y, Taida T, Saito K, Maruoka D, Matsumura T, Nakagawa T, Nishimura M, Chiba T, Matsushita K, Mochizuki H, Yokosuka O, Omata M, Kato N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive mutational analysis of background mucosa in patients with Lugol-voiding lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 3545-3555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3905.	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 Asano K, Mikata R, Chiba T, Kan M, Maruta S, Yamada T, Miura Y, Shima Y, Sensui M, Nagashima H, Yokoyama M, Ohyama H, Kusakabe Y, Yasui S, Sugiyama H, Ohno I, Kato J, Takano S, Ohtsuka M, Kato N.	4. 巻 S1424
2. 論文標題 Analysis of circulating cell-free DNA after endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreatology.	6. 最初と最後の頁 3903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2021.04.001.	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 Ao J, Chiba T, Kanzaki H, Kanayama K, Shibata S, Kurosugi A, Iwanaga T, Kan M, Sakuma T, Qiang N, Ma Y, Kojima R, Kusakabe Y, Nakamura M, Kobayashi K, Kiyono S, Kanogawa N, Saito T, Nakagawa R, Kondo T, Ogasawara S, Suzuki E, Nakamoto S, Muroyama R, Tawada A, Kato J, Kanda T, Maruyama H, Kato N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Serum Angiopoietin 2 acts as a diagnostic and prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cancer.	6. 最初と最後の頁 2694-2701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.56436.	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 Ao J, Chiba T, Shibata S, Kurosugi A, Qiang N, Ma Y, Kan M, Iwanaga T, Sakuma T, Kanzaki H, Kanayama K, Kojima R, Kusakabe Y, Nakamura M, Saito T, Nakagawa R, Kondo T, Ogasawara S, Suzuki E, Muroyama R, Kato J, Mimura N, Kanda T, Maruyama H, Kato N.	4. 巻 549
2. 論文標題 Acquisition of mesenchymal-like phenotypes and overproduction of angiogenic factors in lenvatinib-resistant hepatocellular carcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 171-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.02.097.	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 Kanzaki H, Chiba T, Ao J, Koroki K, Kanayama K, Maruta S, Maeda T, Kusakabe Y, Kobayashi K, Kanogawa N, Kiyono S, Nakamura M, Kondo T, Saito T, Nakagawa R, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Muroyama R, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Mimura N, Kato J, Zen Y, Ohtsuka M, Iwama A, Kato N.	4. 巻 11
2. 論文標題 The impact of FGF19/FGFR4 signaling inhibition in antitumor activity of multi-kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84117-9.	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 Nagai Y, Mimura N, Rizq O, Isshiki Y, Oshima M, Rizk M, Saraya A, Koide S, Nakajima-Takagi Y, Miyota M, Chiba T, Oshima-Hasegawa N, Muto T, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Iseki T, Nakaseko C, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Yokote K, Iwama A, Sakaida E.	4. 巻 11
2. 論文標題 The combination of the tubulin binding small molecule PTC596 and proteasome inhibitors suppresses the growth of myeloma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81577-x.	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 Tokunaga M, Matsumura T, Ishikawa K, Kaneko T, Oura H, Ishikawa T, Nagashima A, Shiratori W, Okimoto K, Akizue N, Maruoka D, Ohta Y, Saito K, Nakagawa T, Chiba T, Arai M, Kato J, Kato N.	4. 巻 2020
2. 論文標題 The efficacy of linked color imaging in the endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterol Res Pract	6. 最初と最後の頁 9604345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/9604345.	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 Koroki K, Ogasawara S, Ooka Y, Kanzaki H, Kanayama K, Maruta S, Maeda T, Yokoyama M, Wakamatsu T, Inoue M, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Kanogawa N, Saito T, Kondo T, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Chiba T, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Kato J, Kuboki S, Ohtsuka Miyazaki M, Yokosuka O, Kato N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Analyses of intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients receiving TACE prior to designing clinical trials.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 596 - 612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000508809.	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 Kudo M, Morimoto M, Moriguchi M, Izumi N, Takayama T, Yoshiji H, Hino K, Oikawa T, Chiba T, Motomura K, Kato J, Yasuchika K, Ido A, Sato T, Nakashima D, Ueshima K, Ikeda M, Okusaka T, Tamura K, Furuse J.	4. 巻 111
2. 論文標題 A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of tivantinib in Japanese patients with MET-high hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3759 - 3769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14582.	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 Imai Y, Chiba T, Kondo T, Kanzaki H, Kanayama K, Ao J, Kojima R, Kusakabe Y, Nakamura M, Saito T, Nakagawa R, Suzuki E, Nakamoto S, Muroyama R, Tawada A, Matsumura T, Nakagawa T, Kato J, Kotani A, Matsubara H, Kato N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Interferon- induced PD-L1 expression and soluble PD-L1 production in gastric cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 2161 - 2168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11757.	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 Yamamoto Y, Kakizaki M, Shimizu T, Carreras J, Chiba T, Chamoto K, Kagawa T, Aoki T, Nakamura N, Ando K, Kotani A.	4. 巻 32
2. 論文標題 PD-L1 is induced on hepatocyte surface via CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing protein 6 upregulation by the anti-HBV drug Entecavir.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 519 - 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa018.	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 Kanayama K, Chiba T, Kobayashi K, Koroki K, Maruta S, Kanzaki H, Kusakabe Y, Saito T, Kiyono S, Nakamura M, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka H, Yasui S, Nakamoto S, Kanda T, Maruyama H, Kato J, Kato N.	4. 巻 17
2. 論文標題 Long-term administration of Tolvaptan to patients with decompensated cirrhosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Med Sci	6. 最初と最後の頁 874 - 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.41454.	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 Ogasawara S, Ooka Y, Itokawa N, Inoue M, Okabe S, Obu M, Atsukawa M, Itobayashi E, Mizumoto H, Sugiura N, Azemoto R, Kanayama K, Kanzaki H, Maruta S, Maeda T, Kusakabe Y, Yokoyama M, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Saito T, Suzuki E, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Chiba T, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Kato N	4. 巻 38
2. 論文標題 Sequential therapy with sorafenib and regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest New Drugs	6. 最初と最後の頁 172 - 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10637-019-00801-8.	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 Maruta S, Ogasawara S, Ooka Y, Obu M, Inoue M, Itokawa N, Haga Y, Seki A, Okabe S, Azemoto R, Itobayashi E, Atsukawa M, Sugiura N, Mizumoto H, Koroki K, Kanayama K, Kanzaki H, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Kanogawa N, Saito T, Kondo T, Suzuki E, Nakamoto S, Tawada A, Chiba T, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Kato N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Potential of Lenvatinib for an Expanded Indication from the REFLECT Trial in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 382 - 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000507022.	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 Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S, Chiba T, Kato N, Ohtsuka M, Ito K, Yamaguchi T, Shiina S.	4. 巻 4
2. 論文標題 Free fatty acid-based low-impedance liver image: a characteristic appearance in nonalcoholic steatohepatitis (NASH).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur Radiol Exp	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41747-019-0137-y.	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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 菅元康、千葉哲博、加藤直也
2. 発表標題 高精度質量分析を用いた胆汁プロテオーム解析による原発性硬化性胆管炎の病態解明の 試み
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小川慶太、千葉哲博、加藤直也
2. 発表標題 肝細胞癌におけるCTNNB1遺伝子変異とアテゾリズマブ/ペバシズマブ併用療法の初期治療効果と末梢血CCL5濃度に関する検討
3. 学会等名 第59回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chiba T
2. 発表標題 Role of FGF19/FGFR4 Signaling and Potential of Serum FGF19 as a Biomarker in Hepatocellular Carcinoma.
3. 学会等名 APASL Oncology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ao J, Chiba T, Kaneko T et al.
2. 発表標題 Impacts of EZH2 inhibitor UNC1999 on tumor and tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 APASL Oncology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwanaga T, Chiba T, Zhang J, et al.
2. 発表標題 The effect of glucosylceramide synthase inhibitor on liver fibrosis regression
3. 学会等名 APASL Oncology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ao J, Chiba T, Kato N.
2. 発表標題 Effects of EZH2 inhibition on tumor and tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanzaki H, Chiba T, Kato N.
2. 発表標題 Involvement of FGF and VEGF signaling in multi-kinase inhibitor resistance in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD The Liver Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 敖俊杰, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 EZH2阻害剤の肝癌微小環境に与える影響の検討
3. 学会等名 JDDW 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 強娜, 千葉哲博, 敖俊杰, 他.
2. 発表標題 血清Angiopoietin 2の肝細胞癌新規バイオマーカーとしての有用性
3. 学会等名 JDDW 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎洋彰, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 血清可溶性PD-L1のバイオマーカーとしての意義-アテゾリズマブ/ペバシズマブ併用症例を含めて-
3. 学会等名 第57回日本肝癌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉哲博, 神崎洋彰, 敖俊杰, 他.
2. 発表標題 血清FGF19値に基づいた肝細胞癌に対するレンパチニブの後方治療時の成績
3. 学会等名 第57回日本肝癌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐久間崇文, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 肝細胞癌におけるGas6と可溶性Axlのバイオマーカーとしての有用性の検証
3. 学会等名 第57回 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩永光巨, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 グルコシルセラミド合成酵素阻害薬の肝線維化抑制効果の検討
3. 学会等名 第57回 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎洋彰, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 マルチキナーゼ阻害剤耐性化におけるFGFシグナルとVEGFシグナルの関わり
3. 学会等名 第107回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村昌人, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 新規食餌誘導性非アルコール性脂肪性肝疾患マウスモデルの構築と病態解析
3. 学会等名 第107回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神崎洋彰, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 血清FGF19・VEGF値からみた進行肝癌症例におけるソラフェニブ及びレンパチニブの治療反応性と病勢進行に伴う変化の検討
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神崎洋彰, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 肝細胞癌における可溶性PD-L1の特性および分泌機序の検討
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金山健剛, 千葉哲博, 加藤直也
2. 発表標題 同種移植肝癌モデルマウスを用いたマルチキナーゼ阻害剤の肝癌微小環境への影響の検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千葉哲博, 神崎洋彰, 加藤直也
2. 発表標題 肝癌のMKI治療におけるFG19及びVEGFの血清バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chiba T, Ao J, Kanzaki H, Shibata S, Kakiuchi R, Sakaue A, Qiang N, Ma Y, Kanayama K, Kojima R, Kusakabe Y, Nakamura M, Saito T, Nakagawa R, Kondo T, Ogasawara S, Suzuki E, Muroyama R, Kondo T, Maruyama H, Kato J, Kato N.
2. 発表標題 Serum angiopoietin 2 as a diagnostic and prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma.
3. 学会等名 米国肝臓学会議 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanzaki H, Chiba T, Unozawa H, Iwanaga T, Sakuma T, Fujita N, Koroki K, Kobayashi K, Kiyono S, Nakmaura M, Kanogawa N, Kondo T, Saito T, Nakagawa R, Ogasawara S, Suzuki E, Muroyama R, Nakamoto S, Tawada A, Kato N.
2. 発表標題 Potential as biomarkers of circulating cell-free DNA.
3. 学会等名 米国肝臓学会議 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakmaura M, Chiba T, Sakuma T, Iwanaga T, Fujita N, Ao J, Ma Y, Kanayama K, Kanzaki H, Koroki K, Kobayashi K, Nakagawa R, Kanogawa N, Kiyono S, Kondo T, Saito T, Ogasawara S, Ooka Y, Suzuki E, Nakamoto S, Muroyama R, Kato N.
2. 発表標題 An improved diet-induced murine model for nonalcoholic fatty liver disease with rapid progression of steatohepatitis and fibrosis.
3. 学会等名 米国肝臓学会議 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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
研究 分 担 者	金山 健剛  (Kanayama Kengo)  (20835102)	千葉大学・医学部附属病院・医員    (12501)	

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
---------	---------