

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 7 年 6 月 2 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K08850

研究課題名（和文）肝癌における癌幹細胞性獲得と免疫監視逃避における細胞外シグナルの解析

研究課題名（英文）Extracellular signals in cancer stemness and immune evasion in hepatocellular carcinoma

研究代表者

恒富 亮一（Tsunedomi, Ryouichi）

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10420514

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肝癌由来の癌幹細胞様浮遊細胞塊（CSLC）が自然免疫であるNK細胞から逃避する分子機構を中心に解析した。CSLCは膜型の分子については、PD-L1、L2やCEACAM1など免疫抑制分子を高発現し、逆にNK活性化リガンドMICA/MICBの発現が低下していた。さらに、CSLCはNK細胞による傷害に対して抵抗性を示し、マウスモデルでも腫瘍形成能が高かった。これらのNK細胞からの逃避機構において、可溶化方のMICAや分泌エクソソームが関与していた。CSLC由来エクソソームの解析からは、細胞運動に関連するmiRNA/mRNA群の発現変動も明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、肝癌の再発や転移の主因とされる癌幹細胞様浮遊細胞塊（CSLC）が持つ免疫逃避能の分子基盤を解明し、新たな治療標的候補としてPD-L1、L2に加えて、細胞外因子としてsMICA、エクソソーム内microRNAの意義を明らかにした。特に、CSLCにおけるNK細胞からの免疫逃避はこれまで詳細に検討されておらず、本研究はその先駆的成果である。今後、これらの知見は免疫療法と組み合わせた個別化医療の進展に寄与し、肝癌患者の予後改善や再発防止に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on elucidating the molecular mechanisms by which cancer stem-like sphere cells (CSLCs) derived from hepatocellular carcinoma evade natural immunity mediated by NK cells. CSLCs exhibited high expression of immunosuppressive membrane-bound molecules such as PD-L1, PD-L2, and CEACAM1, while showing reduced expression of NK cell-activating ligands MICA and MICB. Furthermore, CSLCs demonstrated resistance to NK cell-mediated cytotoxicity and exhibited enhanced tumorigenic potential in a mouse model. Soluble MICA and secreted exosomes were found to be involved in these immune evasion mechanisms. Analysis of exosomes derived from CSLCs also revealed differential expression of miRNA/mRNA clusters associated with cell motility.

研究分野：腫瘍学

キーワード：がん

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌 (HCC) は多中心性発癌に加えて、肝内転移によって再発率の高い予後不良な癌種である。近年、上皮間葉系移行 (EMT) や癌幹細胞 (CSC) が転移・再発に重要と考えられている (Tsunedomi R, et al, Surg Today, 2020)。CSC は、抗癌剤・放射線治療に対する抵抗性を有しており、CSC を標的とした治療法が必要であり、CSC のマーカー探索や機能解析が盛んに行われている。乳癌においては、EMT を起こした癌細胞が CSC 様の表現型を示すことが報告され (Mani SA et al, Cell, 2008)、CSC 自身の不均一性 (heterogeneity) や分化した癌細胞から CSC への plasticity (可塑性) に対する認識が広まってきた (図 1)。また、CSC の治療抵抗性には免疫療法に対する抵抗性も提唱されているが、詳細な解析は成されていないのが現状である。

従来、癌幹細胞 (Cancer Stem Cell : CSC) は癌の根幹を担うとされ、近年その機能的亜集団である癌幹細胞様浮遊細胞塊 (Cancer Stem-Like Sphere Cells : CSLC) に注目が集まっている。我々は、独自の培養法により CSLC の安定的かつ効率的な誘導に成功しており、これまでの研究により CSLC は RAB3B などの細胞外分泌関連分子の発現を介して免疫逃避機構を発揮することが示唆されている。このような背景の下、本研究では肝癌 CSLC の免疫逃避機構、特に自然免疫である NK 細胞からの逃避能に焦点を当て、その分子基盤の解明を試みた。

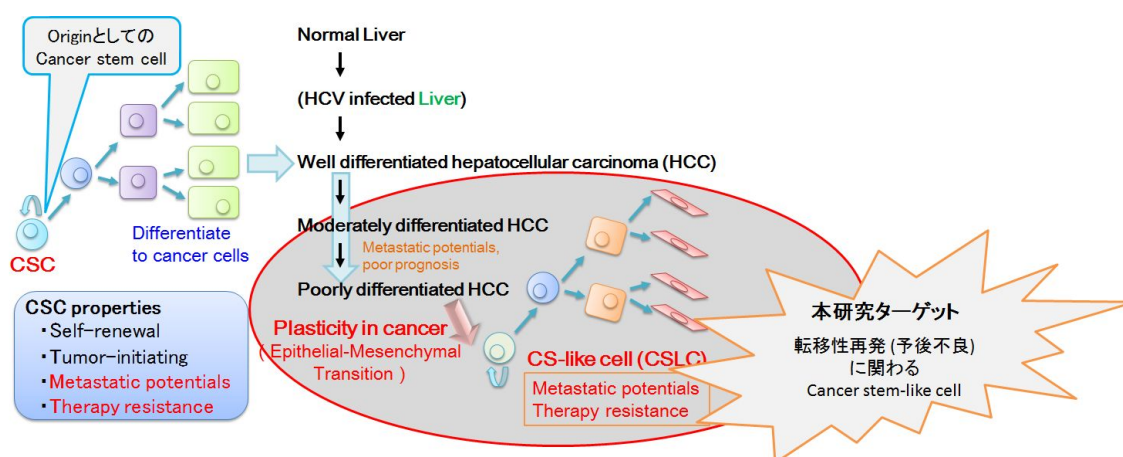


図 1. 癌細胞における癌幹細胞様性質の獲得

2. 研究の目的

本研究は、肝癌の術後再発抑制に向けて、Cancer stem-like sphere cell (CSLC) に有効な治療法の開発を目的としている。転移性再発の原因となる CSLC に有効な治療法を開発することで、適切な外科的治療切除後の癌転移・再発の不安を取り除く。本研究は、予後不良な HCC を対象として、転移の原因となる CSLC を解析し、肝内転移による術後再発の抑制に結びつける。

3. 研究の方法

(1) CSLC の誘導および培養

SK-HEP-1 および HLE 肝癌細胞株を用い、Neural Survival Factor-1 を含む Sphere 誘導培地にて浮遊球状細胞を誘導。7 日後に得られる Sphere 細胞を CSLC として解析対象とした。

(2) RNA 発現解析

CSLC および親細胞から抽出した RNA を RNA sequencing および real-time PCR によって発現レベルを定量した。

(3) タンパク発現解析

細胞表面抗原 (PD-L1、MICA/MICB、HLA-ABC 等) の発現をフローサイトメトリーにて定量。さらに、分泌因子 (sMICA や perforin など) を ELISA にて測定した。

(4) NK 細胞感受性試験

健康成人ドナー由来の PBMC より NK 細胞を単離し、Cr-51 放出アッセイにより親細胞および CSLC に対する細胞傷害活性を比較した。また、NK 細胞との共培養後の培地中における perforin 量を ELISA により評価した。

(5) マウス移植モデルによる in vivo 解析

BALB/c nu/nu マウスに親細胞およびCSLCを左右皮下に同時接種し、8週間後の腫瘍体積を測定。腫瘍組織中のNK細胞浸潤は免疫染色（NKp46）にて評価した。

4. 研究成果

(1) 免疫逃避関連分子の発現亢進

CSLCにおいてPD-L1、PD-L2、CEACAM1の発現がmRNAおよびタンパクレベルで有意に上昇していた（図2）。これらはT細胞およびNK細胞に対する免疫抑制に関与する分子である。

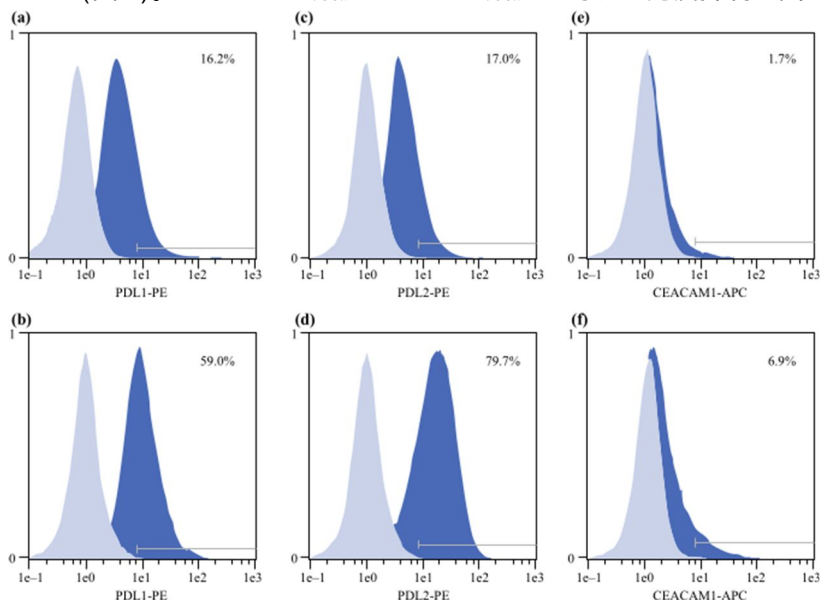


図2. 細胞表面リガンド発現

(Kimura Y, et al, Ann Surg Oncol, 2022. FIG. 1より)

(2) NKG2D リガンド発現

NK細胞に対して活性化シグナルを引き起こす細胞膜上のMICA/MICBやULBP1の細胞表面発現はCSLCにおいて著しく低下していた。一方でNK細胞に対して抑制的に働く可溶性型MICAは2倍以上増加していた（図3）。いずれの結果も、CSLCにおけるNK細胞からの免疫逃避を示唆するものである。

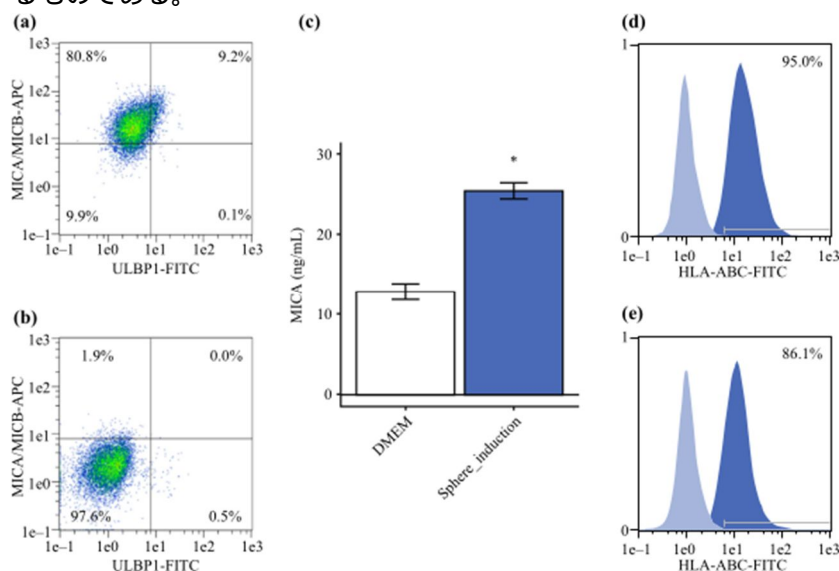


図3. NKG2D リガンド発現

(Kimura Y, et al, Ann Surg Oncol, 2022. FIG. 2より)

(3) NK細胞による細胞傷害活性

CSLCとNK細胞との共培養系での実験から、CSLCは親細胞と比較してNK細胞による特異的cell lysisが3.5~4.5倍低下し、また共培養時のperforin分泌も有意に減少していた。これにより、CSLCのNK細胞からの免疫逃避能が示された（図4）。

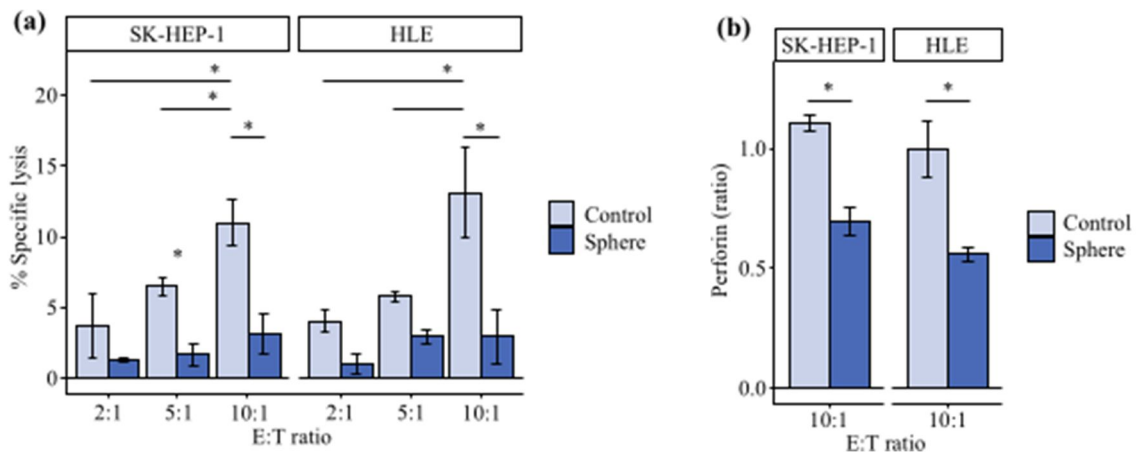


図 4. NK 細胞からの細胞傷害活性
(Kimura Y, et al, Ann Surg Oncol, 2022. FIG. 4 より)

(4) マウス in vivo での検討

NK 細胞を保持するヌードマウスへの皮下移植において、CSLC 由来腫瘍は親細胞由来よりも有意に大きく、腫瘍内の NK 細胞浸潤も少なかった (表 1)。

表 1. マウス皮下移植腫瘍におけるリガンド発現

Ligand	Receptor	TPM*			q value**
		Parental cells	Sphere cells	(ratio)	
<i>Inhibitory for T-cells</i>					
PDCD1LG2 (PD-L2)	PD-1	3.56±0.16	6.36±0.72	(1.79)	<0.01
CEACAM1	TIM-3	0.27±0.07	0.46±0.14	(1.75)	0.445
CD274 (PD-L1)	PD-1	0.99±0.17	1.47±0.24	(1.49)	0.887
HLA-DRA	LAG3	0.08±0.03	0.19±0.07	(2.50)	n.d.
HLA-DMB	LAG3	0.02±0.02	0.03±0.05	(1.25)	n.d.
HLA-DRB5	LAG3	0.14±0.07	0.06±0.07	(0.42)	n.d.
HLA-DRB1	LAG3	0.44±0.08	0.57±0.06	(1.31)	0.687
<i>Inhibitory for NK cells</i>					
HLA-E	CD94/NKG2A	55.50±0.68	88.84±1.46	(1.60)	< 0.01
HLA-B	CD158A	156.28±1.58	254.42±3.78	(1.63)	< 0.01
HLA-C	CD158A	115.41±4.58	181.50±9.52	(1.57)	0.036
HLA-A	CD158B1	140.68±2.07	235.39±6.91	(1.67)	< 0.01
<i>Activating for NK cells</i>					
TNFSF9 (4-1BB-L)	4-1BB	2.62±0.26	3.36±0.53	(1.28)	0.121
ULBP2 (NKG2DL2)	NKG2D	0.54±0.19	0.90±0.27	(1.66)	0.647
MICA	NKG2D	7.22±0.54	12.72±0.90	(1.76)	< 0.01
NCR3LG1 (B7-H6)	NKp30	0.36±0.05	0.63±0.05	(1.78)	0.101
MICB	NKG2D	4.34±0.31	7.37±0.67	(1.70)	0.010
PCNA	NKp44	15.37±0.64	23.12±0.98	(1.50)	0.849
CADM1 (TSLC1)	CRTAM	0.77±0.08	0.92±0.24	(1.20)	0.056
ULBP1 (NKG2DL1)	NKG2D	0.57±0.06	1.21±0.13	(2.13)	< 0.01

*RNA expression represented as transcripts per million (TPM, mean ± standard deviation).

**False discovery rate adjusted p values (q values) calculated with count data normalized with the trimmed mean of M-values method. n.d., not determined, the q values were not determined due to low counts.

(Kimura Y, et al, Ann Surg Oncol, 2022. TABLE 2 より)

(5) CSLC エクソソーム

我々は、CSLC におけるエクソソーム放出の増加が CSC 特性の獲得に重要であることを明らかにしている (Tsunedomi R, et al, BMC Cancer, 2022)。そこで、CSLC エクソソーム内 microRNA 発現と逆相関する CSLC 細胞内 mRNA 発現について Gene Ontology 解析を行った。その結果、Response to wounding や Regulation of locomotion, cell migration, cell motility の有意なエンリッチも示された (図 5)。また、胆道がんゲムシタピン耐性株からのエクソソームは他の細胞株の抗がん剤耐性を引き起こすことが観察され、そのエクソソーム内の特定の microRNA がエクソソーム分泌を促進し抗がん剤耐性をもたらすことを見出した (Tokuhisa A, et al,

Anticancer Res, 2024)。肝癌細胞株から誘導した CSLC からのエクソソーム内にも胆道がんゲムシタピン耐性株エクソソームと同じファミリーに属する microRNA が豊富であることを認めた。

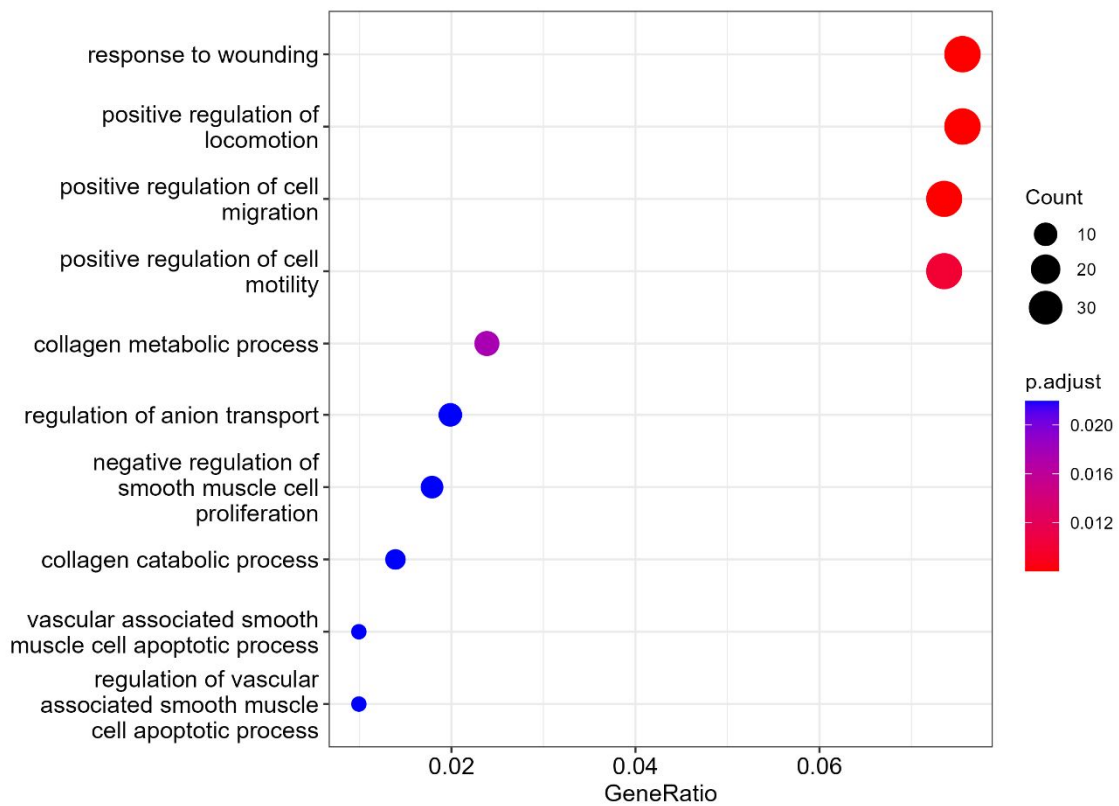


図5. エクソソーム microRNA と逆相関を示した mRNA 発現の Gene Ontology 解析

本研究は、肝癌における CSLC の免疫逃避機構を示し、細胞表面の PD-L1, L2 や細胞外の sMICA やエクソソームなどが新たな治療標的となる可能性を示した (Kimura Y, et al, Ann Surg Oncol, 2022)。今後、エクソソーム内のどの microRNA が CSLC の免疫逃避能において重要かを明らかとしていく。これらの知見は、今後の免疫療法と連携した個別化医療の推進に大きく貢献するものと期待される。

<引用文献>

- Kimura Y, et al., Ann Surg Oncol. 2022 Nov;29(12):7423-7433.
- Mani SA et al., Cell. 2008 May 16;133(4):704-15.
- Tokuhisa A, et al., Anticancer Res. 2024 Jul;44(7):2899-2908.
- Tsunedomi R, et al., Surg Today. 2020 Dec;50(12):1560-1577.
- Tsunedomi R, et al., BMC Cancer. 2022 Mar 11;22(1):260.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shindo Yoshitaro, Ioka Tatsuya, Tokumitsu Yukio, Matsui Hiroto, Nakajima Masao, Kimura Yuta, Watanabe Yusaku, Tomochika Shinobu, Nakagami Yuki, Tsunedomi Ryouichi, Iida Michihisa, Takahashi Hidenori, Nagano Hiroaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Safety and Feasibility of Neoadjuvant-Modified FOLFIRINOX in Elderly Patients with Pancreatic Cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2522 ~ 2522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers16142522	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 TOKUHISA AKIHIRO, TSUNEDOMI RYOUICHI, KIMURA YUTA, NAKAJIMA MASAO, NISHIYAMA MITSUO, TAKAHASHI HIDENORI, IOKA TATSUYA, KOBAYASHI SHOGO, EGUCHI HIDETOSHI, NAGANO HIROAKI	4. 巻 44
2. 論文標題 Exosomal miR-141-3p Induces Gemcitabine Resistance in Biliary Tract Cancer Cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2899 ~ 2908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.17102	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 Fujiwara Nobuyuki, Tsunedomi Ryouichi, Kimura Yuta, Nakajima Masao, Tomochika Shinobu, Enjoji Shuhei, Ohama Takashi, Sato Koichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 115
2. 論文標題 Protein phosphatase 6 promotes stemness of colorectal cancer cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3067 ~ 3078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.16271	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 Suzuki Nobuaki, Shindo Yoshitaro, Nakajima Masao, Tsunedomi Ryouichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 54
2. 論文標題 Current status of vaccine immunotherapy for gastrointestinal cancers	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-023-02773-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 ZHENG HUANYU, TSUNEDOMI RYOUICHI, XU MING, ZHANG YING, KISHI HIROKO, KOBAYASHI SEI, TOMOCHIKA SHINOBU, NAKAJIMA MASAO, MATSUI HIROTO, TOKUMITSU YUKIO, SHINDO YOSHITARO, IIDA MICHIHISA, IOKA TATSUYA, NAGANO HIROAKI	4. 巻 44
2. 論文標題 Effect of Paxillin Expression and Phosphorylation on Colorectal Cancer Prognosis and Metastasis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 511 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16839	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 Zhang Ying, Zheng Huanyu, Xu Ming, Maeda Noriko, Tsunedomi Ryouichi, Kishi Hiroko, Nagano Hiroaki, Kobayashi Sei	4. 巻 24
2. 論文標題 Fyn-Mediated Paxillin Tyrosine 31 Phosphorylation Regulates Migration and Invasion of Breast Cancer Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 15980 ~ 15980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms242115980	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 Tsunedomi Ryouichi, Shindo Yoshitaro, Nakajima Masao, Yoshimura Kiyoshi, Nagano Hiroaki	4. 巻 23
2. 論文標題 The tumor immune microenvironment in pancreatic cancer and its potential in the identification of immunotherapy biomarkers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Expert Review of Molecular Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1121 ~ 1134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14737159.2023.2281482	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 Shiota (Sato) Yomogi, Elbadawy Mohamed, Suzuki Kazuhiko, Tsunedomi Ryouichi, Nagano Hiroaki, Ishihara Yusuke, Yamamoto Haru, Azakami Daigo, Uchide Tsuyoshi, Fukushima Ryuji, Tanaka Ryo, Yoshida Tomohiko, Mori Takuya, Abugomaa Amira, Kaneda Masahiro, Yamawaki Hideyuki, Shinohara Yuta, Aboubakr Mohamed, et al.	4. 巻 165
2. 論文標題 Derivation of a new model of lung adenocarcinoma using canine lung cancer organoids for translational research in pulmonary medicine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 115079 ~ 115079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2023.115079	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 Yamamoto Tsunenori, Tsunedomi Ryouichi, Nakajima Masao, Suzuki Nobuaki, Yoshida Shin, Tomochika Shinobu, Xu Ming, Nakagami Yuki, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Shindo Yoshitaro, Watanabe Yusaku, Iida Michihisa, Takeda Shigeru, Hazama Shoichi, Tanabe Tsuyoshi, Ioka Tatsuya, Hoshii Yoshinobu, Kiyota Akifumi, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 IL-6 Levels Correlate with Prognosis and Immunosuppressive Stromal Cells in Patients with Colorectal Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 5267 ~ 5277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-023-13527-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 Sato Yomogi, Elbadawy Mohamed, Suzuki Kazuhiko, Tsunedomi Ryouichi, Nagano Hiroaki, Ishihara Yusuke, Yamamoto Haru, Azakami Daigo, Uchide Tsuyoshi, Nabeta Rina, Fukushima Ryuji, Abugomaa Amira, Kaneda Masahiro, Yamawaki Hideyuki, Shinohara Yuta, Usui Tatsuya, Sasaki Kazuaki	4. 巻 162
2. 論文標題 Establishment of an experimental model of canine malignant mesothelioma organoid culture using a three-dimensional culture method	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 114651 ~ 114651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2023.114651	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 Kimura Yuta, Tsunedomi Ryouichi, Yoshimura Kiyoshi, Matsukuma Satoshi, Shindo Yoshitaro, Matsui Hiroto, Tokumitsu Yukio, Yoshida Shin, Iida Michihisa, Suzuki Nobuaki, Takeda Shigeru, Ioka Tatsuya, Hazama Shoichi, Nagano Hiroaki	4. 巻 29
2. 論文標題 Immune Evasion of Hepatoma Cancer Stem-Like Cells from Natural Killer Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 7423 ~ 7433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-022-12220-w	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 Elbadawy Mohamed, Fujisaka Kodai, Yamamoto Haru, Tsunedomi Ryouichi, Nagano Hiroaki, Ayame Hiromi, Ishihara Yusuke, Mori Takashi, Azakami Daigo, Uchide Tsuyoshi, Fukushima Ryuji, Abugomaa Amira, Kaneda Masahiro, Yamawaki Hideyuki, Shinohara Yuta, Omatsu Tsutomu, Mizutani Tetsuya, Usui Tatsuya, Sasaki Kazuaki	4. 巻 151
2. 論文標題 Establishment of an experimental model of normal dog bladder organoid using a three-dimensional culture method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 113105 ~ 113105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2022.113105	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18件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 恒富亮一、中島正夫、木村祐太、小佐々貴博、西山光郎、松井洋人、新藤芳太郎、徳光幸生、渡邊裕策、友近忍、飯田通久、井岡達也、永野浩昭
2. 発表標題 肝がんにおける免疫逃避的腫瘍微小環境
3. 学会等名 第48回日本リンパ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 恒富亮一、木村祐太、中島正夫、西山光郎、新藤芳太郎、徳光幸生、渡邊裕策、友近忍、飯田通久、井岡達也、永野浩昭
2. 発表標題 Cancer stem-like cells の抗癌剤耐性に対するRAB遺伝子を介したエクソソームの影響
3. 学会等名 第33回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 恒富亮一、木村祐太、中島正夫、新藤芳太郎、徳光幸生、渡邊裕策、友近忍、飯田通久、井岡達也、永野浩昭
2. 発表標題 Cancer stem-like cellsに対するRAB遺伝子を介したエクソソームの影響
3. 学会等名 第79回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 木村祐太、恒富亮一、吉村清、西山光郎、中島正夫、松井洋人、新藤芳太郎、徳光幸生、渡邊裕策、友近忍、飯田通久、鈴木伸明、武田茂、井岡達也、永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様細胞における免疫逃避能亢進
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤井敏之, 碓彰一, 日野啓輔, 沖田極, 徳光幸生, 新藤芳太郎, 中島正夫, 恒富亮一, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 細胞癌に対するアテゾリズマブ+ベパシズマブ療法により完全壊死を来した症例の免疫学的解析
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小佐々貴博, 中島正夫, 恒富亮一, 徳光幸生, 松井洋人, 新藤芳太郎, 玉田耕治, 宇高恵子, 坂元亨宇, 齋藤彰, 中上裕有樹, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 碓彰一, 永野浩昭
2. 発表標題 新規複合免疫療法による肝細胞癌の腫瘍免疫原性向上の試み
3. 学会等名 第36回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩田よもぎ, エルバダウィーモハメド, 恒富亮一, 永野浩昭, 白井達哉, 佐々木一昭
2. 発表標題 犬肺がんオルガノイドを用いた新規治療標的の探索
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 徳久晃弘, 恒富亮一, 吉村清, 中島正夫, 松井洋人, 兼清信介, 新藤芳太郎, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 胆道癌におけるゲムシタピン耐性とエクソソームの相関
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村祐太, 恒富亮一, 吉村清, 西山光郎, 中島正夫, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 友近忍, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様細胞におけるNK細胞からの免疫逃避
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小佐々貴博, 中島正夫, 恒富亮一, 徳光幸生, 松井洋人, 新藤芳太郎, 玉田耕治, 宇高恵子, 坂元亨宇, 齋藤彰, 中上裕有樹, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 新規がんワクチンによる肝細胞癌における腫瘍免疫原性向上の試み
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 恒富亮一, 吉村清, 中島正夫, 木村祐太, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 友近忍, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 ヒト肝癌細胞株より誘導した癌幹細胞様細胞の特性
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 恒富亮一, 清谷一馬, 徐明, 友近忍, 中島正夫, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 抗VEGF抗体・抗EGFR抗体治療後の大腸がん肝転移巣におけるT細胞浸潤とTCRレパトア
3. 学会等名 第32回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村祐太, 恒富亮一, 吉村清, 西山光郎, 中島正夫, 松井洋人, 新藤芳太郎, 徳光幸生, 渡邊裕策, 友近忍, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 肝癌幹細胞様細胞におけるNK細胞からの免疫逃避
3. 学会等名 第32回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小佐々貴博, 中島正夫, 恒富亮一, 徳光幸生, 松井洋人, 新藤芳太郎, 玉田耕治, 宇高恵子, 坂元亨宇, 斎藤彰, 中上裕有樹, 飯田通久, 鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 永野浩昭
2. 発表標題 新規がんワクチンによる肝細胞癌における腫瘍免疫原性向上の試み
3. 学会等名 第27回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 肝癌幹細胞における自然免疫系からの逃避
3. 学会等名 第31回日本がん転移学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 肝癌幹細胞におけるNK細胞からの免疫逃避
3. 学会等名 第77回消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 自然免疫抵抗性肝癌幹細胞様Sphere細胞におけるエクソソーム分泌
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 恒富亮一
2. 発表標題 がんの進展・浸潤に關与する肝癌幹細胞様Sphere細胞におけるRAB3Bの役割
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022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	永野 浩昭 (Nagano Hiroaki) (10294050)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	
研究分担者	松隈 聡 (Matsukuma Satoshi) (10634743)	山口大学・医学部・特別医学研究員 (15501)	削除：2023年3月31日
研究分担者	前田 訓子 (Maeda Noriko) (10738876)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	

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	西山 光郎 (Nishiyama Mitsuo) (50714614)	山口大学・医学部附属病院・診療助教（4日/週） (15501)	
研究分担者	新藤 芳太郎 (Shindo Yoshitaro) (70749811)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	

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