

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03731

研究課題名(和文) 膵癌微小環境のクロストークによる免疫抑制を標的とする次世代ウイルス製剤の開発研究

研究課題名(英文) Development of a next-generation viral agent targeting immunosuppression by crosstalk in the pancreatic cancer microenvironment

研究代表者

藤原 俊義 (Fujiwara, Toshiyoshi)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：00304303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、OBP-301に多機能がん抑制遺伝子であるp53を搭載した次世代型武装化ウイルス製剤 OBP-702の膵癌間質細胞による免疫抑制機構への効果を検証し、免疫担当細胞浸潤の乏しいcold Tumorである膵癌に対する複合免疫療法の前臨床研究を実施した。その結果、膵癌微小環境において膵癌間質細胞(ヒト膵星細胞：hPSC)は膵癌細胞と共存することで腫瘍増殖を促進しており、OBP-702はhPSCにおいても強力なp53遺伝子発現を生じるとともに選択的なアポトーシスを誘導することで、膵癌細胞自体への抗腫瘍効果に加えて膵癌微小環境の制御を介した統合的な抗腫瘍活性を発揮した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌微小環境において、膵癌間質細胞hPSCは膵癌細胞と共存することで腫瘍増殖を促進しており、OBP-702は膵癌細胞自体への抗腫瘍効果に加えて膵癌微小環境の制御を介した統合的な抗腫瘍活性を発揮した。間質細胞を標的とすることで他の種々の細胞とのクロストークに関わる様々な分子を制御することができ、がん細胞のみを狙った既存のコンセプトとは異なる革新的な治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of OBP-702, a next-generation armed adenovirus OBP-702, which carries the multifunctional tumor suppressor p53 gene, on the immunosuppressive pancreatic cancer microenvironment. Pancreatic cancer stromal cells (human pancreatic stellate cells: hPSC) promoted tumor growth by coexisting with pancreatic cancer cells in the pancreatic cancer microenvironment, and OBP-702 produced strong p53 gene expression in hPSC. By inducing selective apoptosis, in addition to the antitumor effect on the pancreatic cancer cells, OBP-702 exhibited a profound antitumor activity through the control of the pancreatic cancer microenvironment.

研究分野：消化器外科学

キーワード：癌 遺伝子 細胞・組織 医療・福祉 トランスレーショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

i) 膵癌の難治性と微小環境における間質の役割

膵癌は診断時に手術可能な症例は約 20%に過ぎず、切除不能症例では極めて予後不良の難治がんである。したがって、膵癌に有効な治療開発が進めば、他の多くの消化器がんの予後向上に貢献できる可能性がある。生体内のがん組織において、間質には線維芽細胞をはじめとして炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管、結合組織などが存在し、がん細胞と相互作用することで特殊な微小環境を構築している。特に膵癌や線維化の多いスキルス胃癌では、この間質ががんの増殖・浸潤・転移に重要な役割を果たしていることが明らかとなっており、活性化したがん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; CAF) の機能が注目されている。CAF は様々な液性因子を分泌することでがん微小環境に影響を与えており、TGF- β でオートクリン的に自ら活性化すると同時に制御性 T 細胞 (T-reg) 誘導などによる免疫抑制を生じる (Noma et al, Gastroenterology, 2008)。さらに最近、われわれは CAF が Interleukin-6 (IL-6) 分泌を介して腫瘍局所への CD8 陽性 T 細胞の浸潤を抑制し、逆に FoxP3 陽性制御性 T 細胞の集積を促進して免疫抑制性に作用することを明らかにした (Kato et al, Clin Cancer Res, 2018)。すなわち、これら液性因子のクロストークを標的として制御することで、がん微小環境における免疫抑制状態を選択的に解除することができる。

ii) 次世代型武装化ウイルス製剤 OBP-702 (Pfiffteloxin) の開発

岡山大学病院では、1999 年から非増殖型アデノウイルスに p53 がん抑制遺伝子を組み込んだウイルス製剤 Advexin の本邦で初めての第 I 相臨床試験を行い、安全性と有効性の良好な成績を報告した (Fujiwara et al, J Clin Oncol, 2006)。また、OBP-301 (Telomelysin) は岡山大学で開発された国産の抗がんアデノウイルス製剤であり、テロメラーゼ構成成分である hTERT 遺伝子のプロモーターにより、がん細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起す。OBP-301 の安全性は、米国食品医薬品局 (USFDA) の承認のもと、2006 年より米国で実施した各種固形がんに対する第 I 相臨床試験で実証されており (Nemunaitis et al, Mol Ther, 2010)、本邦では食道癌に対する放射線併用の臨床研究が終了したところである。OBP-301 は遺伝子導入用ベクターとしても、様々な機能遺伝子を搭載可能である (Kishimoto et al, Nat Med, 2006)。本研究では、多彩な生物活性を有する p53 がん抑制遺伝子を搭載した次世代型武装化ウイルス製剤 OBP-702 (Pfiffteloxin) を使用する (Yamasaki et al, Eur J Cancer, 2012; Hasei et al, Mol Cancer Ther, 2013)。本研究の核心をなす学術的「問い」は、膵癌細胞のみならず OBP-702 で間質の CAF や他の細胞集団に強制的に野生型 p53 を発現させることで、膵癌微小環境における免疫抑制状態が変化するかどうかを知ることである。

2. 研究の目的

本研究では、「難治性の膵癌を対象とする前臨床研究として、次世代型 p53 遺伝子発現武装化ウイルス製剤 OBP-702 の膵癌微小環境への影響を検証し、特に膵癌細胞での PTEN、TGF- β 発現や CAF 化した膵癌間質細胞における TGF- β 、IL-6 発現などのオートクリン、パラクリン液性因子のクロストークへの効果を明らかにすることで、多様な生物活性を発揮する遺伝子改変ウイルス製剤としての OBP-702 の創薬基盤を確立すること」を目的とする。本研究で、間質を中心とした膵癌微小環境における免疫抑制を解除する分子機構を解明することができれば、抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor; ICI) との併用など、さらに強力な効果が期待できる革新的な臨床プロトコルを迅速に提案することが可能となる。

3. 研究の方法

1) ヒト膵癌細胞株 (Capan-1、MIAPaCa-2、BxPC-3、Panc-1) の培養上清を使って、あるいは特殊なチャンバーで共培養することでヒト線維芽細胞を CAF 化し、筋線維芽細胞 (myofibroblast) マーカーの α 平滑筋アクチン (α SMA) や間葉系マーカー (vimentin, paladin 4Ig, podoplanin, SPARC など) の発現変化を確認する。

2) 正常ヒト線維芽細胞 (WI-38)、膵星細胞 (hPSC-1) などに OBP-702 を感染させ、ウエスタンブロット解析にて経時的に p53 タンパク質発現を確認する。また、OBP-702 感染細胞の上清中の各種サイトカインをマルチプレックス ELISA アレイシステムを用いて測定し、OBP-702 の間質細胞からの液性因子分泌への効果を網羅的に検討する。hTERT 遺伝子の定量的 PCR にてテロメラーゼ活性を測定し、CAF で活性が認められれば、OBP-702 による間質での選択的 CAF 除去が期待できる。

3) *In vivo* における PSC の影響を検討するため、膵癌細胞と PSC を同時移植する皮下腫瘍モデルを作成し、その増殖を比較することで PSC の増殖促進効果を検証する。

4) 新たに 2 種類の PSC と 2 種類の膵癌細胞株の組み合わせで 3D モデルを作成し、OBP-702 の用量依存性抗腫瘍効果を検討する。

5) 膵癌細胞と PSC を同時移植する皮下腫瘍モデルにおいて、OBP-702 の効果を検討し、さらに

免疫組織染色にてPSCでのp53遺伝子発現を確認する。

4. 研究成果

1) 正常ヒト線維芽細胞株 (WI-38) とマウス胎児線維芽細胞 (MEF)、膀胱細胞株 (hPSC-1) およびマウス膀胱から樹立した膀胱細胞 (PSC) を使用し、TGF- β あるいはヒト膀胱細胞上清でがん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; CAF) 誘導可能であった。CAF 化した間質細胞の α SMA や FAP 発現を確認した。

2) FBS2% 培地で増殖を抑えた環境で CAF への OBP-301 と OBP-702 の抗腫瘍効果を比較検討した。OBP-702 は、がん細胞上清で刺激し CAF 化した hPSC-1 細胞に強い p53 発現と ser15 リン酸化を誘導し、有意に強力に殺傷することを明らかにした。TGF- β で刺激した hPSC でも同様の効果が観察された。ヒト膀胱細胞株と hPSC を共培養することでも同様に CAF 化を誘導することができ、OBP-702 により有意に強力な p53 発現が確認された。ただ、上清中の各種サイトカインをマルチプレックス ELISA アレイシステムを用いて測定したところ、TGF- β とウイルス感染増強効果に相関は認められなかった。作用機序の解析として、細胞内ウイルス受容体である RIG-I の発現変化を検討したが有意な変化はみられなかった。しかし、hTERT 発現は増強しており、OBP-702 の増殖は促進されている可能性が示唆された。マウス膀胱細胞 PSC でも、上清か TGF- β で CAF 化すると、hTERT と p53 発現増強が認められた。

3) ヒト膀胱細胞と hPSC をヌードマウス皮下に同時に移植することで皮下腫瘍が形成され、ヒト間質細胞を有する同所性モデルに近い皮下腫瘍モデルを確立することができた。続いて、ヒト膀胱細胞と hPSC の比率を変えて皮下腫瘍を作成し、2 週間経過時点で 1 : 9 の割合が最も大きな腫瘍を形成することを明らかにした。ヒト膀胱細胞の培養上清で CAF 化した hPSC における OBP-702 のウイルス増殖を比較検討したところ、ウイルスコピー数は有意に増加していたが、感染後 2 時間ですでに差が生じていることから、ウイルス感染のそのものが増強している可能性が示唆された。

4) 膀胱間質細胞 (ヒト膀胱細胞 : hPSC) とヒト膀胱細胞を用いた高間質 3D モデルを作成し、OBP-702 の用量依存性の増殖抑制効果を確認できた。間質を同定する α SMA と膀胱細胞を染める cytokeratin、さらに p53 の蛍光免疫染色を行うことで、腫瘍縮小効果と間質における p53 遺伝子発現を同時に視覚化することが可能であった。また、TUNEL 染色を合わせて行うことで、hPSC におけるアポトーシス誘導も検出することができた。

5) *In vivo* においても hPSC の影響を検討するため、膀胱細胞と hPSC を同時移植する皮下腫瘍モデルを作成したところ、hPSC による増殖促進効果が認められた。免疫組織染色によって、hPSC での p53 遺伝子発現を確認することができた。

以上の結果より、膀胱微小環境において hPSC は膀胱細胞と共存することで腫瘍増殖を促進しており、OBP-702 は hPSC においても強力な p53 遺伝子発現を生じるとともに選択的なアポトーシスを誘導することで、膀胱細胞自体への抗腫瘍効果に加えて膀胱微小環境の制御を介した統合的な抗腫瘍活性を発揮すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kajioka Hiroki, Kagawa Shunsuke, Ito Atene, Yoshimoto Masashi, Sakamoto Shuichi, Kikuchi Satoru, Kuroda Shinji, Yoshida Ryuichi, Umeda Yuzo, Noma Kazuhiro, Tazawa Hiroshi, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 497
2. 論文標題 Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.10.015	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 Katsube Ryoichi, Noma Kazuhiro, Ohara Toshiaki, Nishiwaki Noriyuki, Kobayashi Teruki, Komoto Satoshi, Sato Hiroaki, Kashima Hajime, Kato Takuya, Kikuchi Satoru, Tazawa Hiroshi, Kagawa Shunsuke, Shirakawa Yasuhiro, Kobayashi Hisataka, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Fibroblast activation protein targeted near infrared photoimmunotherapy (NIR PIT) overcomes therapeutic resistance in human esophageal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81465-4	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 Ito Atene, Kagawa Shunsuke, Sakamoto Shuichi, Kuwada Kazuya, Kajioka Hiroki, Yoshimoto Masashi, Kikuchi Satoru, Kuroda Shinji, Yoshida Ryuichi, Tazawa Hiroshi, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Extracellular vesicles shed from gastric cancer mediate protumor macrophage differentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-07816-6	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 Narusaka Toru, Ohara Toshiaki, Noma Kazuhiro, Nishiwaki Noriyuki, Katsura Yuki, Kato Takuya, Sato Hiroaki, Tomono Yasuko, Kikuchi Satoru, Tazawa Hiroshi, Shirakawa Yasuhiro, Matsukawa Akihiro, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 149
2. 論文標題 Nanog is a promising chemoresistant stemness marker and therapeutic target by iron chelators for esophageal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 347~357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33544	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 Omori Toshinori, Tazawa Hiroshi, Yamakawa Yasuaki, Osaki Shuhei, Hasei Joe, Sugiu Kazuhisa, Komatsubara Tadashi, Fujiwara Tomohiro, Yoshida Aki, Kunisada Toshiyuki, Urata Yasuo, Kagawa Shunsuke, Ozaki Toshifumi, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Oncolytic virotherapy promotes radiosensitivity in soft tissue sarcoma by suppressing anti-apoptotic MCL1 expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0250643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0250643	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 Kakiuchi Yoshihiko, Kuroda Shinji, Kanaya Nobuhiko, Kumon Kento, Tsumura Tomoko, Hashimoto Masashi, Yagi Chiaki, Sugimoto Ryoma, Hamada Yuki, Kikuchi Satoru, Nishizaki Masahiko, Kagawa Shunsuke, Tazawa Hiroshi, Urata Yasuo, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Local oncolytic adenovirotherapy produces an abscopal effect via tumor-derived extracellular vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 2920 ~ 2930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2021.05.015	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 Matsumi Yuki, Kagawa Tetsuya, Yano Shuya, Tazawa Hiroshi, Shigeyasu Kunitoshi, Takeda Sho, Ohara Toshiaki, Aono Hiromichi, Hoffman Robert M., Fujiwara Toshiyoshi, Kishimoto Hiroyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Hyperthermia generated by magnetic nanoparticles for effective treatment of disseminated peritoneal cancer in an orthotopic nude-mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 1122 ~ 1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2021.1919441	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 Sugiu Kazuhisa, Tazawa Hiroshi, Hasei Joe, Yamakawa Yasuaki, Omori Toshinori, Komatsubara Tadashi, Mochizuki Yusuke, Kondo Hiroya, Osaki Shuhei, Fujiwara Tomohiro, Yoshida Aki, Kunisada Toshiyuki, Ueda Koji, Urata Yasuo, Kagawa Shunsuke, Ozaki Toshifumi, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 88
2. 論文標題 Oncolytic virotherapy reverses chemoresistance in osteosarcoma by suppressing MDR1 expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 513 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-021-04310-5	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 Kagawa Tetsuya, Matsumi Yuki, Aono Hiromichi, Ohara Toshiaki, Tazawa Hiroshi, Shigeyasu Kunitoshi, Yano Shuya, Takeda Sho, Komatsu Yasuhiro, Hoffman Robert M., Fujiwara Toshiyoshi, Kishimoto Hiroyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 Immuno-hyperthermia effected by antibody-conjugated nanoparticles selectively targets and eradicates individual cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 1221 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2021.1915604	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 Hashimoto M, Shirakawa Y, Maeda N, Tanabe S, Noma K, Sakurama K, Katsui K, Nishizaki M, Fujiwara T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Induction chemoradiotherapy including docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for locally advanced esophageal cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 127-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-019-00709-5	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 Kanaya N, Kuroda S, Kakiuchi Y, Kumon K, Tsumura T, Hashimoto M, Morihiro T, Kubota T, Aoyama K, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Mizuguchi H, Urata Y, Fujiwara T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Immune Modulation by Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus Synergistically Enhances Antitumor Efficacy with Anti-PD1 Antibody.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 794-804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2020.01.003	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 Koujima T, Tazawa H, Ieda T, Araki H, Fushimi T, Shoji R, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Umeda Y, Teraishi F, Urata Y, Mizuguchi H, Fujiwara T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Oncolytic Virus-Mediated Targeting of the ERK Signaling Pathway Inhibits Invasive Propensity in Human Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy-Oncolytics	6. 最初と最後の頁 107-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2020.03.016	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 Tanimoto T, Tazawa H, Ieda T, Nouse H, Tani M, Oyama T, Urata Y, Kagawa S, Noda T, Fujiwara T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Elimination of MYCN-Amplified Neuroblastoma Cells by Telomerase-Targeted Oncolytic Virus via MYCN Suppression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy-Oncolytics	6. 最初と最後の頁 14-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2020.05.015	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 Ishikawa W, Kikuchi S, Ogawa T, Tabuchi M, Tazawa H, Kuroda S, Noma K, Nishizaki M, Kagawa S, Urata Y, Fujiwara T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Boosting Replication and Penetration of Oncolytic Adenovirus by Paclitaxel Eradicate Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy-Oncolytics	6. 最初と最後の頁 262-271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2020.06.021	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 Nishiwaki N, Noma K, Maeda N, Tanabe S, Sakurama K, Shirakawa Y, Fujiwara T.	4. 巻 68
2. 論文標題 High incidence of tracheobronchial diverticulum in esophageal cancer patients: a retrospective survey alerting pitfall during thoracoscopic esophagectomy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1018-1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-020-01421-3	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 Takeda S, Shigeyasu K, Okugawa Y, Yoshida K, Mori Y, Yano S, Noma K, Umeda Y, Kondo Y, Kishimoto H, Teraiishi F, Nagasaka T, Tazawa H, Kagawa S, Fujiwara T, Goel A.	4. 巻 444
2. 論文標題 Activation of AZIN1 RNA editing is a novel mechanism that promotes invasive potential of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 127-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2018.12.009.	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 Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N, Kakiuchi Y, Kubota T, Aoyama K, Tanaka T, Kikuchi S, Nagasaka T, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Fujiwara T.	4. 巻 9
2. 論文標題 PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-41177-2.	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 Ieda T, Tazawa H, Okabayashi H, Yano S, Shigeyasu K, Kuroda S, Ohara T, Noma K, Kishimoto H, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Saitou T, Imamura T, Fujiwara T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Visualization of epithelial-mesenchymal transition in an inflammatory microenvironment-colorectal cancer network.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52816-z.	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西山岳芳、田澤大、梶原義典、庄司良平、菊地覚次、黒田新士、野間和広、吉田龍一、西崎正彦、田中啓祥、狩野光伸、浦田泰生、香川俊輔、藤原俊義
2. 発表標題 p53発現による線維性微小環境の再プログラム化は膵臓癌における腫瘍融解ウイルス療法の治療効果を増強する
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西山岳芳、田澤大、梶原義典、庄司良平、菊地覚次、黒田新士、野間和広、吉田龍一、西崎正彦、浦田泰生、香川俊輔、藤原俊義
2. 発表標題 腫瘍融解ウイルスによるp53の発現増強は膵癌微小環境における腫瘍間質ネットワークを遮断する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
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	黒田 新士 (Kuroda Shinji) (60633758)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	
研究分担者	吉田 龍一 (Yoshida Ryuichi) (80534768)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	
研究分担者	田澤 大 (Tazawa Hiroshi) (90415513)	岡山大学・大学病院・准教授 (15301)	

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