

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03745

研究課題名（和文）癌周囲微小環境を構成する癌関連線維芽細胞を標的とした新たな肺癌治療の開発

研究課題名（英文）Perspective of targeting cancer-associated fibroblasts in non-small-cell lung cancer

研究代表者

新谷 康（Shintani, Yasushi）

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90572983

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：肺癌周囲微小環境における癌関連線維芽細胞(CAF)が、TGF- β -IL-6シグナルによって、上皮間葉移行(EMT)経路を介して癌細胞の悪性化・治療抵抗性に関与することを明らかにした。さらに、抗線維化剤などでCAFを抑制することで、CAFによる腫瘍進展を抑制できる可能性を示した。また、CAFによる免疫抑制ネットワークの形成に注目し、不均一な集団であるCAFを分画ごとに解析し標的分子同定を試みた。CAFを標的とした癌治療は、癌細胞で誘導されるEMTを抑制し、治療抵抗性や癌再発に関与する癌幹細胞のニッチ、免疫抑制ネットワークを制御でき、複数のメカニズムを介した癌治療につながる可能性があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、癌周囲微小環境を構築する細胞が癌の進展を多面的に促進させることが実証されつつあり、本研究によって癌関連線維芽細胞CAFを標的とした肺癌治療の有用性が示された。癌周囲微小環境内の免疫状態の解析から、抗腫瘍免疫に対するCAFを中心とした癌周囲微小環境内の意義を明らかにできる可能性が示唆された。遺伝子異常の頻度が高く薬剤耐性を生じやすい癌細胞に比較して、CAFを標的とした治療は抵抗性を生じにくいと予測され、既存の癌治療に相乗効果を見込め、CAFを標的とした治療を組み合わせることで治療耐性化を阻害でき、効果増強による投与量の減量、副作用の減少、投与期間短縮につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In the tumor microenvironment of non-small cell lung cancer (NSCLC), cancer-associated fibroblasts (CAFs) interact with lung cancer cells via the TGF- β -IL-6 axis to control epithelial-mesenchymal transition (EMT), resulting in acquisition of malignancy and treatment resistance. CAFs regulated the cytotoxic activity of immune cells, creating a microenvironment of immune tolerance. We also showed that antifibrotic drugs or antibody therapy aimed at CAFs could be as a new lung cancer treatment. As we focused on several roles of CAFs in NSCLC tumorigenesis, owing to their heterogeneity, molecular markers of CAFs were elucidated to better classify tumor-promoting subtypes and facilitate the establishment of CAF-specific targeted therapies. Results thus far obtained have shown that CAF-targeted cancer treatment can suppress EMT, and also regulate the niche of cancer stem cells and the immunosuppressive network, thus may be found useful for cancer treatment through multiple mechanisms.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 癌周囲微小環境 腫瘍免疫 癌関連線維芽細胞 上皮間葉移行

1. 研究開始当初の背景

日本人の死因として肺癌の占める割合は上昇傾向が著しく、また発見時に他臓器やリンパ節転移を伴う進行癌である場合が多く、肺癌に対する新たな治療法の開発は急務と考える。

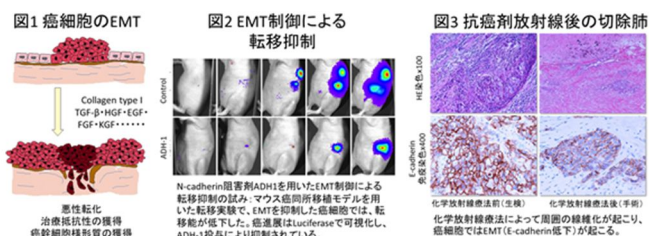
腫瘍組織には癌細胞に加えて線維芽細胞、免疫細胞、血管・リンパ管の構成細胞またコラーゲンなどの細胞外基質が存在し周囲微小環境を構築している。これらの細胞や間質は癌細胞の生存・増殖を制御し、さらには癌浸潤・転移、癌幹細胞のニッチとして働き癌再発の中心的な機構である。近年、抗腫瘍免疫応答を標的とした治療が固形癌治療として脚光を浴びている。したがって、癌周囲微小環境の分子機構、すなわち各種細胞間のクロストークを解明し癌の治療抵抗性を克服することが、新しい癌治療の開発に不可欠であると考えられる。

我々は、肺癌周囲微小環境の調節機構として上皮間葉転換 EMT(Epithelial Mesenchymal Transition)に注目して研究を行った。EMT とは上皮細胞が上皮としての形質を失い間葉系の形質を獲得する現象である(図1)(1)。これまで我々が明らかにした点について以下に示す。

癌周囲に含まれる増殖因子や細胞外基質によって肺癌細胞で EMT が誘導される(2,3)。

EMT シグナルを制御することで、癌細胞の浸潤能、転移能を低下させる(図2)(4)。

化学放射線療法によって EMT が誘導され(図3)、癌幹細胞様形質を獲得する(5)。



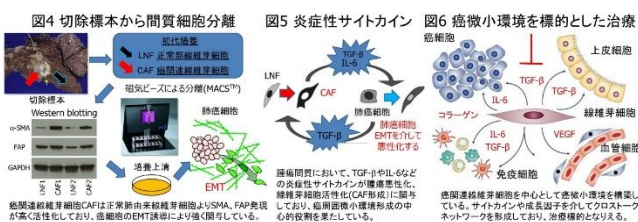
肺癌細胞の EMT 誘導には癌周囲に存在する CAF が重要な役割を果たす(6)。

CAF は正常肺由来線維芽細胞に比して活性化しており(図4)、CAF 由来 IL-6、TGF-β が相乗的に作用し肺癌細胞の EMT を誘導する(図5)(7)。

抗腫瘍免疫では T 細胞上の Programmed Death-1 (PD-1)と腫瘍細胞の Programmed Death-Ligand1(PD-L1)が結合することにより、免疫反応が抑えられ T 細胞が癌細胞を攻撃する働きを抑え癌細胞が生き残り増殖する。この抗腫瘍免疫抑制を阻害することが免疫チェックポイント阻害剤の作動原理である。我々は EMT 誘導転写因子を介して癌細胞の PD-L1 発現を増強することで、EMT が腫瘍内免疫抑制に関与することを示した(8)。

さらに IL-6 によって腫瘍特異的 T 細胞の分化を抑制し、結果的に担癌個体では抗腫瘍効果が減弱することが報告された。以上より、CAF によって腫瘍悪性化、治療抵抗性、免疫抑制ネットワークの形成に適した癌周囲微小環境が形成されており、癌細胞と CAF 間のサイトカイン・ループを制御することが新たな肺癌治療になる可能性がある。一方、CAF を標的とした治療として、CAF に発現する Fibroblast activation protein (FAP)を標的とした臨床試験が行われているが、悪液質、貧血などの全身性の副作用が問題となっている。したがって、CAF を制御する新たな治療戦略を開発する必要があると考える(図6)。

さらに IL-6 によって腫瘍特異的 T 細胞の分化を抑制し、結果的に担癌個体では抗腫瘍効果が減弱することが報告された。以上より、CAF によって腫瘍悪性化、治療抵抗性、免疫抑制ネットワークの形成に適した癌周囲微小環境が形成されており、癌細胞と CAF 間のサイトカイン・ループを制御することが新たな肺癌治療になる可能性がある。一方、CAF を標的とした治療として、CAF に発現する Fibroblast activation protein (FAP)を標的とした臨床試験が行われているが、悪液質、貧血などの全身性の副作用が問題となっている。したがって、CAF を制御する新たな治療戦略を開発する必要があると考える(図6)。



近年、癌周囲微小環境を構築する細胞が癌の進展を多面的に促進させることが実証されつつあり、癌治療の新たな標的として注目されている。本研究では、CAF の制御を介して、癌細胞悪性化・癌幹細胞様形質獲得・免疫抑制ネットワークを制御することができるかを学術的な問いに設定した。

また、特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)は、肺実質における線維芽細胞の活性化を特徴とする慢性進行性の疾患であり、肺癌発症の危険因子とされている。IPF 合併肺癌(LC-IPF)は、IPF 非合併肺癌(LC-non-IPF)よりも予後が悪く、IPF の病態が LC の悪性化に関与しているとされ、IPF の活性化した線維芽細胞により肺癌の悪性度を高めていると考えられる。したがって、CAF の制御機構の解明のために、IPF 合併肺癌に着目し、CAF 制御による IPF 合併肺癌の新規治療の可能性を探索した。

遺伝子異常の頻度が高く薬剤耐性を生じやすい癌細胞に比較して、間質細胞を標的とした治療は抵抗性を生じにくいと予測され、既存の癌治療に多大な相乗効果を見込める。さらには、CAF を標的とした治療を分子標的療法、免疫療法と組み合わせることで、それぞれの治療への耐性化

を阻害できる可能性、効果増強による投与量の減量、副作用の減少、投与期間短縮につながる可能性がある。また、癌腫を Dormant な状態で維持できる治療法を開発できれば手術療法など局所療法の意義がより高くなると考えられる。

2. 研究の目的

肺癌微小環境を構築する CAF により誘導される癌細胞の EMT および免疫抑制ネットワークを抑制するために、CAF を制御する治療法を開発すること。

3. 研究の方法

(1) 薬剤による CAF の制御

使用する細胞：生物資源バンクより細胞株を得るほか、肺切除標本から初代培養によって癌細胞、間質細胞を得た。

CAF の制御機構の解析：CAF 制御候補薬(Pirfenidone などの抗線維化薬)を用いて CAF 活性化に対する効果を評価した。

動物実験：癌細胞と間質細胞の共接種マウスモデルを用いて、生体内での癌・間質相互反応を in vivo で再現し、CAF 制御候補薬の抗腫瘍効果を評価した。

ヒト切除標本を用いた解析：Pirfenidone が術前に投与された症例の切除肺癌組織を解析し、CAF の活性化を評価した。

(2) 間質性肺炎合併肺癌における線維芽細胞活性化の解析

IPF 合併肺癌切除検体における Periostin の発現解析：肺癌切除病理検体で Periostin の免疫染色を行い発現の分布を評価した。

線維芽細胞株の培養上清(CM)を用いて肺癌細胞の細胞増殖への影響を評価した。

Periostin 中和抗体(OC-20)を添加し、肺癌細胞細胞増殖への影響を評価した。また Periostin 受容体 integrin 3(ITB3)を Knockdown した肺癌細胞を用いて、共接種マウスモデルにおける癌増殖能を評価した。

CAF の Periostin splicing variant 発現を PCR で評価し、IPF 合併肺癌 CAF 特異的な標的 variant を同定した。

(3) CAF 分画と腫瘍免疫の解析

肺癌切除例から腫瘍を採取し、酵素処理の後に、リンパ球を単離した。単離したリンパ球は、CD8, CD3, ICOS, Tim3, CD4, CD25, FoxP3 抗体で免疫染色し、フローサイトメトリーで解析した。

分離したリンパ球の抗腫瘍効果を測定できる bispecific T cell engager(BITE)法にて細胞傷害活性を評価した。

腫瘍内 CAF を SMA, FAP, CD90, periostin による免疫組織染色で解析した。

腫瘍から SMA, FAP, CD90, periostin を用いたフローサイトメトリーによる CAF 亜集団分離パネルを作成した。

腫瘍の CAF 亜集団の構成と腫瘍免疫の相関について解析した。

4. 研究成果

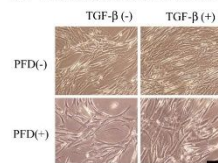
(1) 薬剤による CAF の制御

生物資源バンクより得た肺正常線維芽細胞および肺切除標本正常肺組織部から初代培養によって得た正常線維芽細胞は TGF- β によって活性化(形態:図7、線維芽細胞の活性化マーカー:図8)した。

抗線維化薬 Pirfenidone 投与で活性化が抑制された。さらに、肺切除標本癌組織部から初代培養によって得た CAF は、同一の正常肺組織部から得た正常線維芽細胞に比して活性化が強く、Pirfenidone 投与で活性化が抑制された。

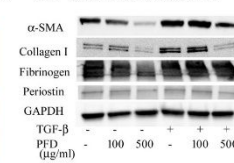
癌細胞と CAF の共接種マウスモデルにおいて、CAF の共接種によって癌細胞単独接種より腫瘍体積は増加し、Pirfenidone 投与によって腫瘍増生が抑制された(図9)。組織を解析したところ、CAF 共接種によって腫瘍増殖(Ki67 陽性率)、接種した癌細胞の EMT 誘導(E-cadherin 発現)が促進されているのに対し

図7 正常線維芽細胞の形態変化



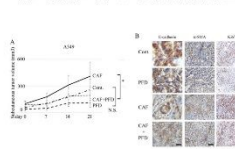
TGF- β による形態変化は Pirfenidone (PFD) 投与によって抑制された。

図8 線維芽細胞の活性化



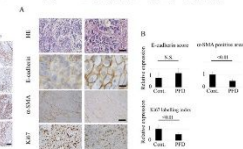
TGF- β による線維芽細胞の活性化は Pirfenidone (PFD) 投与によって抑制された (SDS-PAGE)。

図9 動物モデルにおける腫瘍増生



癌細胞と CAF の共接種マウスモデルにおいて Pirfenidone (PFD) 投与によって腫瘍増生を抑制した。

図10 ヒト検体における解析



Pirfenidoneが術前に投与された症例では、腫瘍増殖マーカー、EMTマーカー発現の低下を認めた。

て、Pirfenidone 投与によってそれらが抑制されることを示した。

Pirfenidone が術前に投与された症例 9 例と非投与 9 例の切除肺癌組織を解析したところ、Pirfenidone 投与群では、と同様に腫瘍増殖、癌細胞 EMT 誘導が非投与群に比して低下していた(図 10)。

以上より、CAF を介して肺癌の悪性化が促されること、さらに抗線維化薬が CAF 制御候補薬となり肺癌に対する癌微小環境を標的とした治療につながる可能性が示唆された。(図 11)(9)

図11 抗線維化剤を用いた新たな癌治療

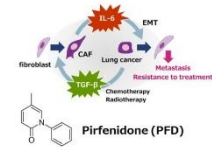
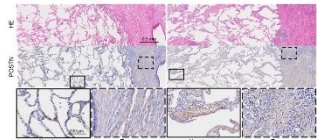


図12 IPF合併肺癌間質におけるPeriostin発現



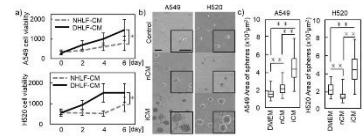
IPF合併肺癌では癌体内(CAF)だけでなく癌周囲の線維芽細胞のPeriostin発現が高い。

(2) 間質性肺炎合併肺癌における線維芽細胞活性化の解析

IPF 合併肺癌(IPF 群)、IPF 非合併肺癌(非 IPF)の癌と癌周囲の組織の間質で Periostin が高発現しており、IPF 合併肺癌の癌周囲、特に IPF 線維化病変で Periostin の発現率が最も高値であった(図 12)。

IPF 群、非 IPF 群の癌周囲の組織から得た線維芽細胞の Periostin 発現を qPCR での発現、培養上清(CM)での Periostin 分泌(ELISA)は、IPF 群で高値であった。CM を用いた 2 次元培養での癌細胞増殖、マトリゲルを使用した 3 次元培養での癌細胞増殖を比較したところ、IPF 由来線維芽細胞(DIPF)の CM では正常肺由来線維芽細胞(NHLF)の CM より増殖能が亢進した(図 13)。Western Blot での増殖シグナルの評価では DIPF の CM (iCM) でより増殖シグナルが活性化していた。

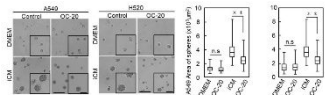
図13 線維芽細胞培養上清による腫瘍増殖の検証



IPF由来線維芽細胞(DIPF)のCM(iCM)では正常肺由来線維芽細胞(NHLF)のCM(nCM)より増殖能が亢進した。

iCM に Periostin 中和抗体(OC-20)を添加し、肺癌細胞株の増殖シグナルと細胞増殖への影響を評価したところ、iCM で亢進した増殖が OC-20 で抑制された(図 14)。

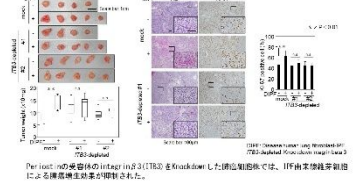
図14 Periostin阻害による腫瘍増殖抑制効果



IPF由来線維芽細胞(IPF)のCM(iCM)にPeriostin中和抗体(OC-20)を添加することで、癌細胞の増殖能が低下した。

次いで、Periostin の受容体の integrin $\alpha 3$ (ITB3)を Knockdown した肺癌細胞株(ITB3-depleted-A549)で、iCM による増殖能への影響を評価した。ITB3-depleted-A549(NCI-H520)と DIPF の共接種マウスモデルで腫瘍増殖能を評価した。ITB3-depleted-A549 のみか DIPF と混合したものをそれぞれヌードマウスの皮下に注入し、28 日目に犠牲死させ、腫瘍重量と Ki-67 を免疫染色で評価したところ、腫瘍重量と Ki-67 は共に Mock 群では DIPF の有無で有意差はあるが、ITB3-depleted 群では DIPF の有無で、有意差が無かった(各群 n=5)(図 15)。

図15 Periostin阻害による腫瘍増殖抑制効果(マウス共接種モデル)



Periostin の受容体の integrin $\alpha 3$ (ITB3)を Knockdown した肺癌細胞株では、IPF由来線維芽細胞による腫瘍増殖効果が抑制された。

Periostin splicing variant に着目し、Variant 1-4 に対する特異的な primer を作成し、qPCR によって発現を解析したところ、IPF 肺由来線維芽細胞において Variant 1(PN1)の発現亢進を認めた(図 16、未発表データ)。

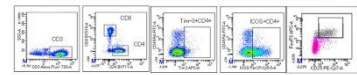
図16 Periostin variantの発現解析



Variant 1-4に対する特異的なprimerを作成し、qPCRによって発現を解析したところIPF由来線維芽細胞においてVariant 1(PN1)の発現亢進を認められた。

以上より、IPF 背景肺における活性化した線維芽細胞が、Periostin 分泌を介し、肺癌の悪性度を高めており、Periostin が IPF 合併肺癌の新たな治療標的になりうる可能性が示唆された。とくに、IPF 肺由来線維芽細胞で発現する Periostin の Variant の差に着目すれば、IPF 合併癌 CAF を介した新たな治療法開発につながる可能性が示唆された(10)。

図18 肺癌切除検体におけるTリンパ球の解析

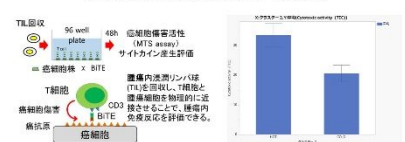


肺癌切除検体より単離したリンパ球を、CD8、CD3、ICOS、Tim3、CD4、CD25、FoxP3抗体で免疫染色し、フローサイトメトリーで解析し、クラスター解析で HOT(CD8 陽性率、CD8 陽性 T 細胞中の ICOS 陽性率、CD8 陽性 T 細胞中の Tim3 が高値の傾向の群)と COLD の 2 群に分けた。

(3) CAF 分画と腫瘍免疫の解析

肺癌切除検体より単離したリンパ球を、CD8、CD3、ICOS、Tim3、CD4、CD25、FoxP3 抗体で免疫染色し、フローサイトメトリーで解析し、クラスター解析で HOT(CD8 陽性率、CD8 陽性 T 細胞中の ICOS 陽性率、CD8 陽性 T 細胞中の Tim3 が高値の傾向の群)と COLD の 2 群に分けた。HOT 群 56 名、COLD 群 50 名であった(図 18)。

図19 肺癌切除例におけるTリンパ球の解析



分離したリンパ球の抗腫瘍効果を測定できるbispecific T cell engager (BiTE)法にて腫瘍傷害活性を評価した。

Bispecific T-cell Engager (BiTE)法を用いて T 細胞機能解析を行い、より生体に近い状態で T 細胞の動向を評価した。COLD 群と比して、HOT 群の方が細胞傷害活性は高かった(33.48

± 3.57 vs 20.57 ± 3.27 (平均値 \pm 標準誤差, 単位:%), $p=0.010$, t 検定) (図 19)。

肺癌切除標本(106例)の腫瘍内CAFをSMA、FAP、CD90、periostinによる免疫組織染色で解析したところ、症例ごとに各マーカーの発現状況が異なり、CAFが不均一な集団であることを見出した(図 20)。

CAFの分画量を客観的に解析するために、30症例分の腫瘍からSMA、FAP、CD90、periostinを用いたフローサイトメトリーによるCAF亜集団分離パネルの確立を試みた(図 21)。SMA以外のマーカーでは分離は良好であった。

腫瘍内FAP陽性CAFの割合によって、HOTとCOLDに分別でき、FAP陽性CAFが多いほど制御性T細胞(Treg)が多く存在し、腫瘍免疫が抑制されている可能性が示唆された(図 22)。

以上より、CAFによって免疫抑制ネットワークの形成に適した癌周囲微小環境が形成されている可能性が示唆された(論文未発表)。

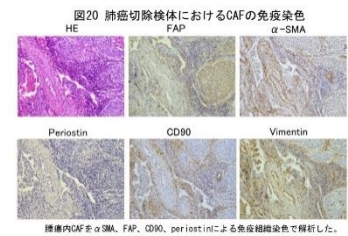


図21 CAFパネルの作成

CD90	BV421
FAP	APC
PDGFRβ	PE
(α-SMA)	FITC*操作性が確認中
CD145, CD31, EpcAM	PE-Cy7
赤血球	APC-Cy7

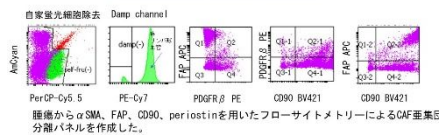
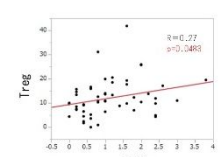


図22 CAFパネルとT細胞分画



肺癌切除標本におけるFAP陽性CAFとTregの誘導の関連を解析した。

我々は、癌周囲に存在するCAFが癌細胞の増殖や浸潤・転移能を示してきたが、本研究により腫瘍免疫制御に強く寄与する可能性を示すことができた(図 23: 文献 11 より引用)(11)。腫瘍微小環境を標的とした癌治療は、治療抵抗性や癌再発に関与する癌幹細胞のニッチ、免疫抑制ネットワークを制御でき、複数のメカニズムを介した肺癌治療につながる可能性がある。我々は、抗線維化薬pirfenidoneや細胞外マトリックスタンパク質periostinの制御がCAFを標的とした治療法のひとつになる可能性を示した。今後は、CAFの多様性に着目し、腫瘍悪性化に関わるCAF populationの同定、CAFによる腫瘍免疫制御機序の解明、さらにはキメラ抗原受容体(CAR) T細胞療法技術を用いた腫瘍内CAF制御を試みたいと考えている(図 24: 文献 11 より引用)(11)。

図23 CAFによる肺癌悪性化のメカニズム

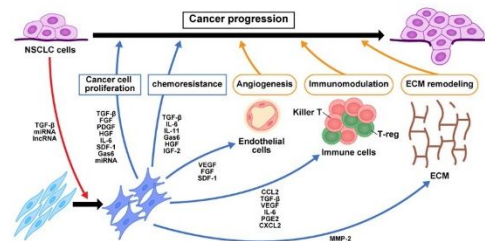
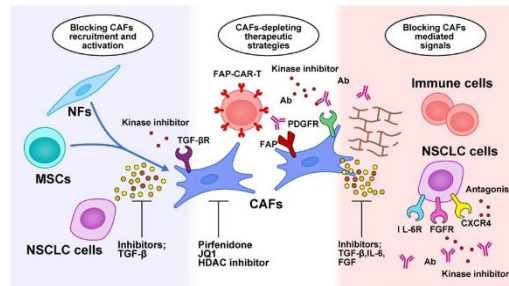


図24 CAFを標的とした治療の開発



文献

1. Wheelock MJ, Shintani Y, Maeda M, et al. J Cell Sci 2008;121:727-35.
2. Shintani Y, Hollingsworth MA, Wheelock MJ, et al. Cancer Res 2006;66:11745-53.
3. Shintani Y, Maeda M, Chaika N, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2008;38:95-104.
4. Shintani Y, Fukumoto Y, Chaika N, et al. J Cell Biol 2008;180:1277-89.
5. Shintani Y, Okimura A, Sato K, et al. Ann Thorac Surg 2011;92:1794-804; discussion 804.
6. Shintani Y, Abulaiti A, Kimura T, et al. Ann Thorac Surg 2013;96:425-33.
7. Shintani Y, Fujiwara A, Kimura T, et al. J Thorac Oncol 2016;11:1482-92.
8. Funaki S, Shintani Y, Kawamura T, et al. Oncol Rep 2017;38:2277-84.
9. Fujiwara A, Funaki S, Fukui E, et al. Sci Rep 2020;10:10900.
10. Yamato H, Kimura K, Fukui E, et al. Sci Rep 2021;11:21114.
11. Shintani Y, Kimura T, Funaki S, et al. Cancers (Basel) 2023;15.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamato H, Kimura K, Fukui E, Kanou T, Ose N, Funaki S, Minami M, Shintani Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Periostin secreted by activated fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis promotes tumorigenesis of non-small cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-00717-5.	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 Fujiwara A, Funaki S, Fukui E, Kimura K, Kanou T, Ose N, Minami M, Shintani Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of pirfenidone targeting the tumor microenvironment and tumor-stroma interaction as a novel treatment for non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10900
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-67904-8	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 Funaki S, Shintani Y, Fukui E, Yamamoto Y, Kanzaki R, Ose N, Kanou T, Minami M, Mori E, Okumura M.	4. 巻 8
2. 論文標題 The prognostic impact of programmed cell death 1 and its ligand and the correlation with epithelial-mesenchymal transition in thymic carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 216-226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.1943.	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 Iwahori K, Shintani Y, Funaki S, Yamamoto Y, Matsumoto M, Yoshida T, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Sato E, Gottschalk S, Okumura M, Kumanogoh A, Wada H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Peripheral T cell cytotoxicity predicts T cell function in the tumor microenvironment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2336-2347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-39345-5.	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 Shintani Y, Kimura T, Funaki S, Ose N, Kanou T, Fukui E	4. 巻 15
2. 論文標題 Therapeutic Targeting of Cancer-Associated Fibroblasts in the Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Microenvironment.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15020335.	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5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 大和寛幸、木村賢二、福井絵里子、狩野 孝、大瀬尚子、舟木壮一郎、南 正人、新谷 康
2. 発表標題 Periostin(POSTN)は特発性肺線維症合併肺癌の悪性化に関わる
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大和寛幸、木村賢二、福井絵里子、狩野 孝、大瀬尚子、舟木壮一郎、南 正人、新谷 康
2. 発表標題 特発性肺線維症(IPF)合併肺癌の悪性化とPeriostin(POSTN)との関連
3. 学会等名 日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口聖治、松井崇浩、木村賢二、福井絵里子、狩野 孝、大瀬尚子、舟木壮一郎、南 正人、新谷 康、石井 優
2. 発表標題 肺癌細胞と肺胞マクロファージとの相互作用の解明
3. 学会等名 日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷 康、舟木壮一郎、大瀬尚子、狩野 孝、福井絵里子、木村賢二、大和寛幸、南 正人
2. 発表標題 Therapeutic targeting of non-small-cell lung cancer tumor microenvironment
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimura K, Matsumoto S, Fukui E, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, Kikuchi A
2. 発表標題 The role of Arl4c in the carcinogenesis process of lung adenocarcinoma
3. 学会等名 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019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	大瀬 尚子 (Ose Naoko) (10570559)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	舟木 壮一郎 (Funaki Soichiro) (50464251)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	狩野 孝 (Kanou Takashi) (70528455)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

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	南 正人 (Minami Masato) (10240847)	大阪大学・医学部附属病院・特任教授（常勤） (14401)	

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