

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19409

研究課題名(和文)メトホルミンとファスティング併用による腫瘍微小環境変化に関する研究

研究課題名(英文)Research on tumor microenvironment modification by combined use of metformin and fasting

研究代表者

鵜殿 平一郎(Udono, Heiichiro)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：50260659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：癌患者が間歇的な絶食(ファスティング)を行うことで腫瘍が縮小する場合があることが報告されている。我々は、ファスティングとメトホルミンの併用が強力な抗腫瘍効果を発揮する可能性を新たに見出した。本研究では、その分子機構の一端を明らかにすることができた。メトホルミンとファスティング併用時に観察される優れた抗腫瘍効果は、腫瘍血管内皮細胞の解糖系抑制に伴う正常化、さらに血管正常化に伴う腫瘍微小環境の酸素化(HIF1 発現の減少)による腫瘍浸潤CD8T細胞(CD8TIL)の流入増加とインターフェロン産生の亢進、Foxp3+細胞数の減少がその主な原因である事が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌患者が間歇的な絶食を行うことで腫瘍が縮小する場合があることが報告されている。癌細胞にグルコースをはじめとする栄養素を与えないとする兵糧攻めがそのメカニズムの一つだと考えられている。我々の今回の研究は、絶食にメトホルミン投与を併用することで、より強力な抗腫瘍効果を発揮する可能性を新たに見出した。その分子機構の一端として、腫瘍血管内皮細胞の正常化、それに伴う腫瘍微小環境の酸素化、さらには免疫CD8T細胞の腫瘍への流入増加とインターフェロン産生の亢進、制御性T細胞の減少が主な原因である事が示された。間歇的な絶食による抗腫瘍効果メカニズムの理解を助けるに資するエビデンスを得ることができた。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that when cancer patients undergo intermittent fasting, their tumors may shrink in occasion. We recently found that the combination of fasting and metformin treatment may have a strong antitumor effect, compared to monotherapy alone. In this study, we were able to clarify part of the underlying molecular mechanism. The excellent antitumor effect observed when metformin is combined with fasting is due to normalization the tumor vessels via suppression of glycolysis in tumor vascular endothelial cells, and the enhanced infiltration of CD8T lymphocytes to tumor due to oxygenation of the tumor microenvironment (reduction in HIF1 expression) associated with blood vessel normalization. The main causes were thought to be an increase in the influx of CD8T cells (CD8TIL), their enhanced interferon production, and a decrease in the number of Foxp3+ cells.

研究分野：免疫学

キーワード：腫瘍血管 代謝 一酸化窒素 腫瘍浸潤CD8T細胞 インターフェロン 低酸素

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々は以前に糖尿病治療薬メトホルミンに CD8T 細胞を介して固形癌を退縮に向かわせる効果があることを明らかにした (PNAS 2015, Eikawa & Nishida et al.)。この効果は、抗 PD-1 抗体の効果に匹敵する。そこで、メトホルミンと抗 PD-1 抗体との比較により、抗腫瘍免疫応答の分子機構解明に取り組んだ。両者は同系マウスによるがん治療モデルで同程度の効果を表すが、メトホルミンの効果は、ミトコンドリア活性酸素 (mtROS) の特異的な消去剤である mitoTEMPO のマウスへの投与によりキャンセルされる。さらに (Nrf2 x グランザイム-Cre マウス) においてもキャンセルされる。CD8TILs の中で mtROS は Nrf2 を活性化すると同時に Glut-1 の細胞膜移動を起こして解糖系を上昇させる。Nrf2 の活性化は 2 デオキシグルコース (2-DG) でキャンセルされるため、解糖系も必要である。Nrf2 は mTORC1 を活性化して細胞増殖を促す。mTORC1 は p62 依存性に Nrf2 の活性化を維持する。Nrf2 はオートファジーを活性化し、続いてグルタミノリシスを介して  $\alpha$ KG を産生する。これが mTORC1 を活性化する。以上の mtROS を起点とした Nrf2 経路は抗 PD-1 抗体の場合は全く動かない。抗 PD-1 抗体は TCR/CD28 の下流、PI3K を活性化して解糖系を上昇させる。解糖系の亢進は、メトホルミン及び抗 PD-1 抗体ともに IFN $\gamma$  産生に繋がる。メトホルミンと抗 PD-1 抗体の併用は強力な抗腫瘍効果をもたらすが、これは解糖系のさらなる上昇と解糖系依存性の Nrf2 経路が強く回転する結果生じる現象である (以上、図 1 参照)。以上の実験結果は世界に先駆けて誌上に発表した (J Immunother Cancer 2021, Nishida et al.)

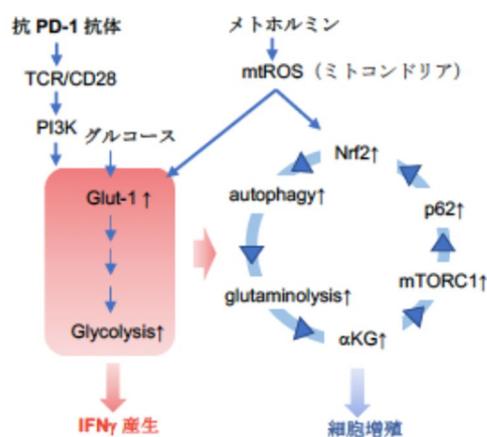


図1

腫瘍微小環境における低グルコース、低酸素、低 pH という状況は、腫瘍血管の正常化が起こるのであれば、低グルコースはグルコース投与により、低酸素は酸素供給により、低 pH は炭酸水素ナトリウム (重曹) 投与により改善する可能性がある。腫瘍微小環境が改善すれば、腫瘍退縮が起こりやすくなるのではないか。この発想に基づき、メトホルミンまたは抗 PD-1 抗体と (i) グルコース、(ii) 酸素 ( $O_2$  サプリ, タイムワールド社)、(iii) 重曹、の併用を試みた。その結果、メトホルミンとでは明らかな併用効果 (腫瘍退縮効果) が見られた一方、抗 PD-1 抗体とはいずれも併用効果は見られなかった。メトホルミンとグルコースの併用により腫瘍内グルコース濃度は上昇した。さらに hypoxic probe を用いた実験では、酸素併用により

CD8TILs の酸素濃度は優位に上昇した。Lamp1 の膜表面発現による細胞内 pH の評価では、重曹との併用により pH の上昇が見られた。また、メトホルミンとの併用ではいずれも CD8TILs の Glut-1 上昇、pS6 上昇、Ki67 上昇が認められた。しかし、これらの上昇は抗 PD-1 抗体との併用では一切見られなかった。この実験事実が、メトホルミンによる腫瘍血管の正常化の発現に繋がった理由だが、偶然にもグルコース、酸素、重曹の 3 者を併用しなくとも、ファスティングとの併用だけで全てが達成される可能性を今回新たに発見した。即ちメトホルミンとファスティングの併用で、腫瘍局所のグルコース濃度、酸素濃度、pH は全て上昇し、CD8TILs の Glut-1 上昇、pS6 上昇、Ki67 上昇が認められた。さらに驚いたことに腫瘍細胞の活性型カスパーゼ 3 の上昇とカルレチクリンの発現がみられていることから、ICD が起きている可能性もある。ファスティングとの併用で何故このようなことが生じるのか。その理由を本研究で明らかにしたいと考えた。

### 2. 研究の目的

固形がん治療には、これまでの標準治療 (外科手術、化学療法、放射線治療) に加え、免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) が認可され、がん免疫療法が新たに登場した。一部のがん種では複数の ICIs を併用し治療成績の向上をみるが、患者サイドからみれば 5 年生存率のさらなる上昇と適応拡大が期待される。免疫の力による固形がん退縮には、所謂「がん免疫サイクル」の 7 つのステップが継続して進行することが必須となる。7 つとは、がん抗原の放出、樹状細胞による抗原提示、T 細胞プライミング、T 細胞の血管内進出、T 細胞の腫瘍浸潤、エフェクター T 細胞によるがん細胞認識、がん細胞の殺傷、である (図 2 参照)。例えば抗 PD-1 抗体は、抗 CTLA4 抗体は を改善する。には化学療法と放射線照射が、に対しては血管新生阻害薬の使用が期待されている。しかし 7 つのステップ全てを同時に改善する方法は見つっていない。我々はこれまでに と において、2 型糖尿病治療薬メトホルミン、及びメトホルミンと抗 PD-1 抗体の併用効果に関する分子機構の詳細を明らかにしてきた。今回偶然にも、間歇的な絶食 (ファスティング) とメトホルミンの併用が に加えて 腫瘍細胞の細胞死誘導と腫瘍血管の正常化による T 細胞浸潤と酸素、栄養などの物質交換を大幅に改善し、強力な抗腫瘍

効果を発揮する可能性を新たに見出した。本研究では、今回新たに発見した および におけるメトホルミンとファスティングの併用効果にフォーカスし、その分子機構の詳細を明らかにする。この分子基盤の理解と同時に ICIs との併用を試み、さらに強力ながん免疫療法の開発に繋げる。メトホルミンとファスティングの併用は①～⑦の多くのステップを数珠状に貫き、がん免疫サイクルを切れ目なく回転させる可能性がある。この斬新なアイデアを世界に先駆けて発信する。

**メトホルミンとファスティングの併用は「がん免疫サイクル」の Step ① ③ ⑤ ⑦ を活性化する**

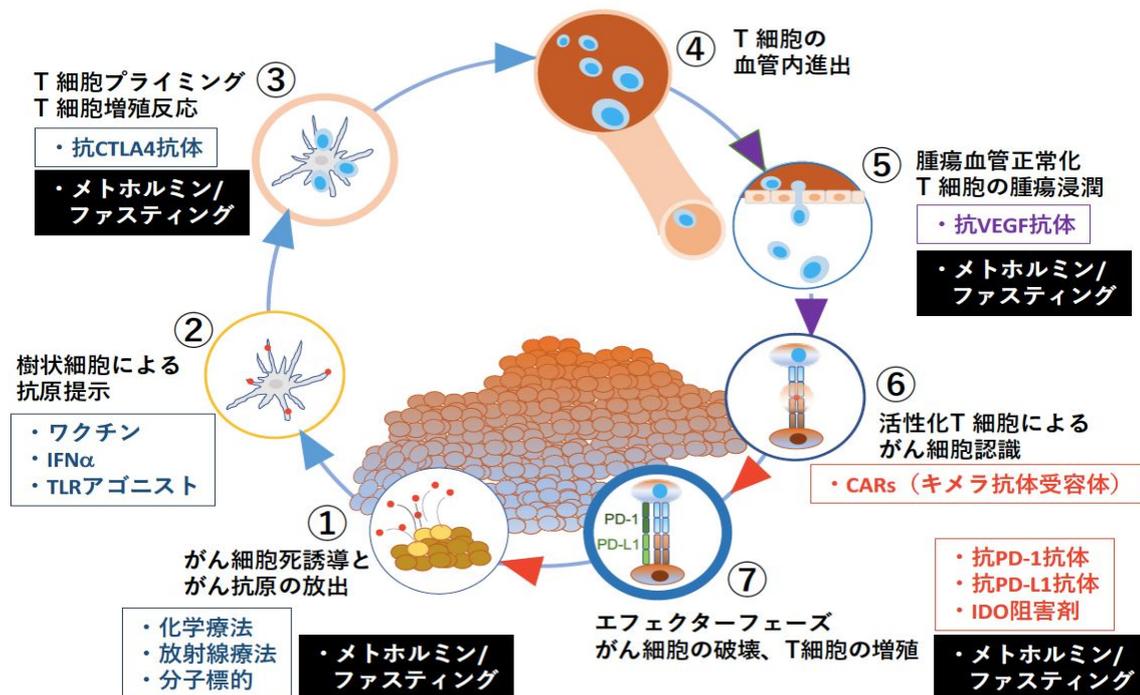


図 2

3. 研究の方法

1. **腫瘍浸潤 CD8T 細胞 (CD8TILs) の解析**: CD8TILs のエフェクター機能、増殖能、代謝状態、における基本的解析事項となる。マウスに腫瘍を移植し 7 日目にその生着を確認して治療開始 (メトホルミンと絶食 36h) その 3 日後に腫瘍回収、CD8TILs の機能および代謝状態についてフローサイトメーターを用いて解析を行う。具体的には、オートファジー機能、Nrf2 活性化状態、グルタミノリシス、mTORC1 活性化状態、p62 発現とリン酸化状態、Glut-1 細胞膜発現、2NBDG および BODYPI の取込み活性、IFN 産生能などである。メトホルミンによる Nrf2 依存性の細胞増殖反応は、ファスティングによるオートファジー活性上昇と相まってより強力な CD8TILs の増殖をもたらす可能性がある (図 1 参照)。また、Nrf2<sup>flox</sup>、及び p62<sup>flox</sup> マウスとグランザイム B-Cre マウスの交配から得られたコンディショナル KO マウスを用いた実験も行う。同系腫瘍は MethA、B16melanoma、3LL を使用する。

2. **腫瘍細胞の解析**: 腫瘍細胞の細胞死と増殖能、代謝状態に関する解析である。mTORC1 活性化に加え、活性型カスパーゼ 3、カルレチクリン (CRT)、ミトコンドリア膜電位と活性酸素、リン酸化 GSK3、ホスファターゼ PP2A の発現等をフローサイトメーター或いは蛍光顕微鏡を用いた多重染色にて解析する。これにより所謂 immunogenic cell death (ICD) の有無を明らかにする。ファスティングは PP2A の発現を促進して GSK3 の脱リン酸化 (Ser9) をもたらし、結果的に腫瘍細胞の細胞死を誘導する、さらにメトホルミンはプロテアソームによる cancerous inhibition of protein phosphatase 2A (CIP2A) の分解促進を通して PP2A の活性を促進する (Cancer Cell 35,798, 2019)。従いメトホルミンとファスティングの併用は PP2A 依存性に強力に腫瘍細胞の細胞死を誘導し ICD に資する可能性がある。

3. **腫瘍血管の解析**: 腫瘍血管の正常化の有無、eNOS の関与、血管内皮細胞の代謝を検討する。具体的には血管内皮細胞とペリサイト発現と共局在の定量、デキストラン FITC を静脈内投与後の腫瘍血管外漏出を定量することにより腫瘍血管の正常化を判定する。我々はメトホルミンにより弱いながらも腫瘍血管正常化を認めている。また、血管内皮細胞には軽度の NO 産生が認められており、腫瘍血管正常化は eNOS に依存する可能性がある。事実、メトホルミンとファスティングの併用による強力な抗腫瘍効果は、eNOS 及び iNOS の両方を阻害する薬剤でキャンセル

され、iNOS 特異的阻害剤の投与では影響を受けなかった（未発表）。最終的には eNOS KO マウスを用いて確定する。腫瘍血管では血管内皮細胞の代謝は解糖系優位であるといわれている。メトホルミンとファスティングの併用は血管内皮細胞の代謝を解糖系から酸化リン酸化（OxPhos）優位に改変し、腫瘍血管正常化をもたらしている可能性もある。例えば、メトホルミンと抗 PD-1 抗体の併用では、がん細胞では CD8TILs とは対照的に OxPhos 関連遺伝子の発現が網羅的に低下していた（J Immunother Cancer 2021, Nishida et al）。同様に、メトホルミンとファスティング併用時にも血管内皮細胞に代謝改変が起きている可能性がある。2NBDG の取込み、mtROS、ミトコンドリア機能、Glut-1 発現の検討に加え固形腫瘍から CD31+細胞を FACS sorting にて回収し RNAseq にて解析する。これは阪大微研の内藤尚道先生との共同研究である。

#### 4. 研究成果

##### 腫瘍浸潤 CD8T 細胞 (CD8TILs) の解析：

CD8TILs のエフェクター機能、増殖能、代謝状態、における基本的解析を行なった。マウスに腫瘍 (MethA) を移植し 7 日目にその生着を確認して治療を開始 (メトホルミンと絶食 36h)、その 3 日後に腫瘍を回収し、CD8TILs の機能および代謝状態についてフローサイトメーターを用いて解析を行なった。メトホルミン単独の群に比較して絶食を加えた群では、Nrf2 (HO-1 発現) の活性化、mTORC1 (pS6 発現) の活性化、Glut-1 細胞膜発現、IFN 産生能、細胞増殖能 (Ki67 発現) がさらに上昇していた。

##### 腫瘍血管の解析：

絶食併用群ではメトホルミン単独群に比較して、血管内皮細胞の NO 産生、eNOS 及びリン酸化 eNOS の発現上昇、Nrf2 の活性化、がより増強されていた。逆に、2-NBDG (グルコースアナログ) の取り込みは低下していた。血管内皮細胞を解糖系阻害剤 2DG で処理することにより、NO 産生及びリン酸化 eNOS の発現上昇はさらに高まったことから、血管内皮細胞における解糖系はこれらを負に制御すると考えられた。

##### ヒト HUVEC を用いた解析：

HUVEC を IFN で処置して Seahorse flux analyzer にて代謝解析を行なった結果、IFN 未処置群に比較して解糖系の明らかな低下が認められた。これらの事実より、CD8TIL から分泌される IFN は血管内皮細胞の解糖系を抑制し、NO 産生に寄与することが考えられたため、IFN 中和抗体を投与して血管内皮細胞を解析したところ、NO 産生は消失、リン酸化 eNOS の低下を認めた。抗 CD8 抗体投与で CD8T 細胞を除去しても同じ現象が認められた。

##### 腫瘍組織の免疫組織化学染色解析：

具体的には Meth A 腫瘍の同系マウスへの移植後、7 日目にメトホルミン投与開始及び 36 時間の絶食を行なった。10 日目に固形腫瘍を回収し、腫瘍切片を作成して CD8, Foxp3 に対する抗体を用いて染色、定量した。その結果、メトホルミン投与と絶食の併用はメトホルミン単独ないし絶食単独に比較して腫瘍浸潤 CD8T 細胞 (CD8TIL) の数が増加していた。一方、Foxp3+細胞数はメトホルミン単独群で有意に減少したが、メトホルミンと絶食の併用群では減少幅が小さくなった。しかし、CD8TIL/Foxp3 の比率で見るとメトホルミンと絶食の併用群で最も大きな値となった。次に HIF1 に対する抗体を用いて染色を行なった。その結果、メトホルミン単独ないし絶食単独群において HIF1 の発現レベルは低下したが、メトホルミンと絶食の併用群で最も大きく減少することが判明した。この結果は、腫瘍組織の低酸素状態が改善されていることを示唆していると考えられた。低酸素状態の改善は腫瘍血管の正常化によってもたらされる可能性を視野に、血管内皮細胞とペリサイトの発現と共局在の定量を行なった。その結果、血管内皮細胞 (CD31+) の数はやや減少傾向にあるものの、メトホルミンと絶食の併用により血管内皮細胞 (CD31+) とペリサイト (NG2+) の共局在比率が上昇することが明らかになった。即ち、構造的に腫瘍血管が正常化している可能性が示唆された。

##### 腫瘍の遺伝子発現解析：

固形腫瘍塊について qPCR 法を用いて解析した。その結果、メトホルミンと絶食の併用群において、CD8 , Gzmb, IFN , CXCR3, CXCL10, Tbx21 の発現上昇を見る一方で、IL-1b, IL-6 の発現低下が観察された。この結果は、CD8TILs による抗腫瘍免疫応答の増強を示唆するものであった。

##### メトホルミンとファスティング併用時における腫瘍血管内皮細胞の代謝改変についての検証：

腫瘍塊から血管内皮細胞をシングルセル調整し、グルコーストランスポーター Glut-1 及び Glut-3 の細胞表面における発現をフローサイトメトリーにて解析した。その結果、メトホルミンまたはファスティング単独処置を施した場合には、コントロール群と比較して Glut-1、及び、Glut-3 の発現レベルは低下していた。メトホルミンとファスティング併用時にはさらに低下していた。この結果と呼応するようにグルコースアナログである 2-NBDG の取込み併用時には極端に減少した。血管内皮細胞の解糖系上昇は増殖時、即ち、angiogenesis の際に見られることより、Glut1,3 の発現低下により解糖系はむしろ低下し、angiogenesis も減少していることが予想された。また、

血管内皮細胞の一酸化窒素（NO）の産生をフローサイトメトリーにて解析した。その結果、NO産生は Glut-1 及び Glut-3 の発現レベルと逆相関していた。さらに、メトホルミンとファスティング併用時には、免疫組織化学染色解析にて CD31+血管内皮細胞と  $\alpha$ SMA とが重なる部分が増加する事がわかった。この事実は、腫瘍血管が正常化していることを示すものと考えられる。

研究期間全体の実験結果と総合すると、メトホルミンとファスティング併用時に観察される優れた抗腫瘍効果は、腫瘍血管内皮細胞の解糖系抑制に伴う正常化、さらに血管正常化に伴う腫瘍微小環境の酸素化（HIF1 $\alpha$  発現の減少）による腫瘍浸潤 CD8T 細胞（CD8TIL）の流入増加、Foxp3+細胞数の減少がその主な原因である事が考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Harada Y, Mizote Y, Suzuki T, Nishida M, Hiratsuka T, Ueda A, Imagawa Y, Maeda K, Ohkawa Y, Murai J, Freeze H, Miyoshi E, Higashiyama S, Udono H, Dohmae N, Tahara H, Taniguchi N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Metabolic clogging of mannose triggers genomic instability via dNTP loss in human cancer cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.83870	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 Akagi S, Nakamura K, Kondo M, Hirohata S, Udono H, Nishida M, Saito Y, Yoshida M, Miyoshi T, Ito H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Evidence for Hypoxia-Induced Shift in ATP Production from Glycolysis to Mitochondrial Respiration in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells in Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Clin. Med.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12155028	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 Ruoyu C, Nishida M, Yamashita N, Tokumasu M, Zhao W, Kudo I, Udono H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Nutrient condition in the microenvironment determines essential metabolisms of CD8+T cells for enhanced IFN $\gamma$ production by metformin.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.864225	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 Udono H, Nishida M.	4. 巻 1866
2. 論文標題 Metformin-ROS-Nrf2 connection in the host defense mechanism against oxidative stress, apoptosis, cancers, and ageing.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbagen.2022.130171	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 Nishii K, Ohashi K, Tomida S, Nakasuka T, Hirabae A, Okawa S, Nishimura J, Higo H, Watanabe H, Kano H, Ando C, Makimoto G, Ninomiya K, Kato Y, Kubo T, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Udono H, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 10
2. 論文標題 CD8+ T-cell responses are boosted by dual PD-1/VEGFR2 blockade after EGFR inhibition in Egfrmutant lung cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 1111-1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-21-0751	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 Tokumasu M, Nishida M, Kawaguchi T, Kudo I, Kotani T, Takeda K, Yoshida T, Udono H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Blocking EP4 down-regulates tumor metabolism and synergizes with anti-PD-1 therapy to activate natural killer cells in a lung adenocarcinoma model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 293-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac004	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 Udono H, Nishida M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Pharmacological effects on anaplerotic pathways alter the metabolic landscape in the tumor microenvironment, causing unpredictable, sustained anti-tumor immunity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 133-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab067	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 Takahara M, Takaki A, Hiraoka S, Takei K, Yasutomi E, Igawa S, Yamamoto S, Oka S, Ohmori M, Yamasaki Y, Inokuchi T, Kinugasa H, Harada K, Udono H, Okada H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Metformin ameliorates chronic colitis in a mouse model by regulating interferon- $\gamma$ -producing lamina propria CD4+ T cells through AMPK activation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100831RR	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 Nishida M, Yamashita N, Ogawa T, Koseki K, Warabi E, Ohe T, Komatsu M, Matsushita H, Kakimi K, Kawakami E, Shiroguchi K, Uono H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in tumor-infiltrating CD8T lymphocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for Immunotherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e002954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-002954	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 Uono H, Nishida M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Pharmacological effects on anaplerotic pathways alter the metabolic landscape in the tumor microenvironment, causing unpredictable, sustained anti-tumor immunity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 133-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab067	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13件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 IFN を介したCD8TILと腫瘍血管のクロストーク促進, 及び腫瘍微小環境の代謝改変
3. 学会等名 第27回 日本がん免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 免疫の力ががん細胞を排除するとは どういうことなのか
3. 学会等名 第525回川崎医学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 抗腫瘍免疫によるIFN を介した腫瘍微小環境の代謝変化と免疫回避
3. 学会等名 第15回日本血液疾患免疫療法学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 CD8 T 細胞の機能を支える代謝柔軟性
3. 学会等名 第9回 がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 活性酸素が拓く生体防御機能と健康長寿
3. 学会等名 第20回四国免疫フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 活性酸素が拓く生体防御機能と健康寿命
3. 学会等名 第26回 日本バイオ治療法学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 IFN 依存性の腫瘍代謝改変と腫瘍血管正常化
3. 学会等名 鶴岡カンファレンス2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 活性酸素が拓く生体防御機能
3. 学会等名 第16回 NPO 健康医療開発機構シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鶴殿平一郎、西田充香子、工藤生
2. 発表標題 代謝の視点で読み解く腫瘍微小環境と免疫治療戦略
3. 学会等名 第45回日本リンパ学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Heichiro Udono
2. 発表標題 Effective cancer immunotherapy may link with the metabolic downregulation of tumor cells by IFN $\gamma$
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 がん免疫療法実用化の時代－腫瘍微小環境の”3低”を標的にできるか？－
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境への代謝介入による抗腫瘍免疫活性化
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 医食同源、レドックスと生体防御
3. 学会等名 第1回那智勝浦セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021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	工藤 生 (Ikuru Kudo)  (40830378)	岡山大学・医歯薬学域・助教   (15301)	

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	西田 充香子  (Mikako Nishida)  (60844644)	岡山大学・医歯薬学域・助教     (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