

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08276

研究課題名(和文) 悪性黒色腫における免疫編集の役割とその治療標的化の研究

研究課題名(英文) The role of immune editing in malignant melanoma and its therapeutic targeting

研究代表者

村上 孝 (Murakami, Takashi)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：00326852

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)：悪性黒色腫には腫瘍抗原が存在する一方で、その発生過程から特徴的な免疫逃避能が付与される。本研究では、腫瘍排除に働くはずの抗腫瘍免疫反応を最大化する方法を模索した。嫌気性細菌サルモネラを用いると、メラノーマ側に好ましい細胞変性を誘発させることができた。この細菌はB16メラノーマ細胞内に感染し、これまで得られなかった強い宿主免疫応答を引き起こすことを発見した。この研究から、免疫逃避能をもつメラノーマ細胞にも強い免疫原性を付与する内在的なメカニズムが存在することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、メラノーマ進展に伴う免疫逃避能を抑制する方法として細胞内寄生細菌がもたらす細胞変性が強い免疫原になることが示唆された。がん細胞に免疫原性を強力に付与する仕組みが解明されれば、メラノーマ進展に伴う免疫逃避能を抑制する方法の開発が期待できる。がん免疫逃避抑制療法を併用することによって、従来までの標準的ながん薬物治療の効果を最大限に引き出し、がん医療が大きく改善されるにちがいない。

研究成果の概要(英文)：While tumor antigens are present in malignant melanoma, the process of its development confers a characteristic immune escape potential. In this study, we sought a way to maximize the anti-tumor immune response that should work to eliminate the tumor. An anaerobic bacterium Salmonella was used to elicit preferable alterations on the melanoma cells. We further found that the bacteria infected B16 melanoma cells and elicited strong host immune responses that had not previously been obtained. Consequently, this study suggests that there is an intrinsic mechanism that confers strong immunogenicity even to melanoma cells with immune escape potential.

研究分野：皮膚腫瘍学

キーワード：メラノーマ 腫瘍免疫 細胞死 細菌 アジュバント

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性黒色腫(メラノーマ)は、腫瘍免疫学の観点から免疫チェックポイント阻害剤がいち早く臨床応用されてきた。しかし、現存の免疫チェックポイント阻害剤の効果は決して十分とはいえず、複数分子を標的(BRAF^{V600E}・ERK)とした併用療法や新たな治療標的の探索など、依然として腫瘍縮退効果の高い新規治療法の確立が求められている(Luke, *et al. Nat Rev Clin Oncol* 2017)。

メラノーマに対する腫瘍抗原が存在する一方、その進展過程で特徴的な免疫逃避能が獲得されることが考えられる。例えば、免疫不全マウスを用いた腫瘍治療実験から、様々な抗がん化学治療がその効果を発揮するためには、抗腫瘍免疫応答が必須であり(Apetoh, *et al. Cancer Res* 2008)、免疫逃避能を獲得した腫瘍では治療抵抗性が高くなってしまふ。すなわち、腫瘍免疫反応による選択圧(感受性細胞の排除)は逆に腫瘍の悪性化を誘導してしまふ。このような免疫学的な腫瘍の排除と促進の二面性は免疫編集として捉えられている(Teng, *et al. J Clin Invest* 2015)。

抗腫瘍免疫を誘導する中心的サイトカイン IFN- γ は、PD-L1 などの様々な免疫抑制因子の発現を増強することができる(Wang & Chen. *J Invest Dermatol* 2014)。メラノーマ抗原(gp100) 特異的な CD8⁺T 細胞を持つ Pmel マウス(Overwijk, *et al. J Exp Med.* 2003)に B16 メラノーマ細胞を移植すると、野生型マウスと比較して造腫瘍性の亢進とともに腫瘍内の骨髄由来免疫抑制細胞が顕著に増加する(Gabrilovich & Nagara. *Nat Rev Immunol.* 2009)。更に、間葉系幹細胞の増殖や腫瘍細胞の上皮間葉転換(EMT)も促進される(Dongre & Weinberg. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019)。その結果、腫瘍排除に至らなかった免疫反応は、腫瘍の免疫逃避形質の獲得のみならず、腫瘍内の間質形成や転移能を促進するようにみえる(図1)。

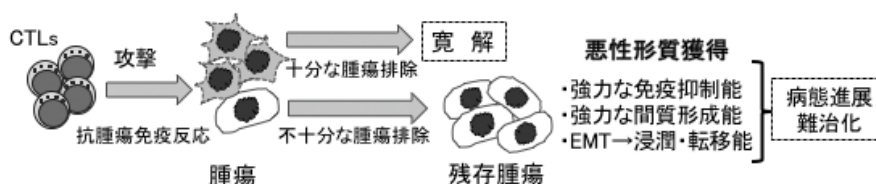


図1. 抗腫瘍免疫反応がメラノーマの悪性形質獲得を促進する

このように、本来は腫瘍排除に働くはずの抗腫瘍免疫応答が、結果としてメラノーマに悪性形質を付与し、病態進展に加担してしまふ、いわば抗腫瘍免疫反応の『負の側面』(免疫編集)はいつどのような機序で発動するのだろうか。また残存した腫瘍の特性はどのように変化するのだろうか。このような免疫編集による抗腫瘍免疫反応の『負の側面』となる責任因子が明確になれば、それらを標的にした治療方法の開発は、抗腫瘍免疫反応の増強のみならず、従来までのがん薬物療法の感受性改善につながるにちがいない。

2. 研究の目的

本研究では、腫瘍排除に働くはずの抗腫瘍免疫反応が、メラノーマに悪性形質を付与する仕組みを明らかにすることを目的とした。そのために、(1)免疫学的背景を操作したメラノーマ自然発症モデルマウスを利用して、経時的に変化する腫瘍内免疫・微小環境解析とメラノーマ細胞の特性を階層化し、悪性形質獲得のシグナル経路を探索する。さらに、(2)腫瘍側因子と宿主免疫側因子の特定分子の破壊から腫瘍進展シグナル解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) タモキシフェン誘導型局所メラノーマ発症マウスモデルの構築

BRaf^{C4}Pten^{loxP}Tyr::CreERT² マウス (BP マウス: Dankort, *et al. Nat Genet* 2009) を Jackson 研究所より繁殖ペアを入手し、指定動物実験施設にて自家繁殖を行った。離乳マウスの尾から DNA を抽出し、PCR 法による遺伝型解析を実施した。3 遺伝子型混合個体を選別し、タモキシフェン(4-hydroxytamoxifen(5mM): 2 μ L) 塗布による腫瘍発生実験を行なった。腫瘍組織構築解析とともに腫瘍浸潤細胞を分離し、浸潤免疫細胞をフローサイトメーターで解析した。

(2) メラノーマ抗原特異的 T 細胞受容体(TCR)を有する Pmel マウスにおける B16 メラノーマ細胞の造腫瘍性実験

メラノーマ抗原 gp100 を認識する TCR を持つ B6.Cg-Thy1^a/Cy Tg(TcraTcrb)8Rest/J (Pmel マウス) に B16F10 メラノーマ細胞を皮下に移植し、造腫瘍性とともに浸潤リンパ球の分析を行なった。嫌気性腫瘍微小環境修飾を可能にする細菌ベクターとしてサルモネラ菌を用い、腫瘍細胞感染の細胞変性効果と免疫誘導能を検討した。

4. 研究成果

(1) タモキシフェン誘導型局所メラノーマ発症マウスモデルの構築

BRaf^{CA}Pten^{loxP}Tyr::CreER^{T2} マウス (BP マウス) の耳介局所にタモキシフェンを塗布したところ、4 週間ほどで塗布部位に一致した色素斑が形成され、同部位に造腫瘍性が確認された。さらに腫瘍形成部位の病理組織学的検討を行なったところ、異型性を伴う大型メラノサイトの増殖と単核球細胞の浸潤が観察された。また腫瘍内浸潤リンパ球の FACS 解析では、顎下リンパ節と比較してメラノーマ抗原 gp100 (テトラマー) に反応する CD8 陽性 T 細胞の割合が増加していた。これらの結果は、当該マウスモデルはメラノーマ発生の初期過程から造腫瘍性に至る免疫編集と腫瘍内免疫・微小環境を解析する有用な系となりうると考えられた。尚、BRAF(V600E)変異型マウスメラノーマ細胞の分離を試みたが、当該研究期間において安定した株化細胞の分取には至らなかった。

B P マウスの有用性の一方で、3 遺伝子型混合型個体の安定産出効率が自然発症モデル解析の律速段階になった。BP マウス導入当初から親マウスによる新生仔マウスの食殺が頻発したため、解析可能な個体数確保が難しくなり計画進行に大幅な遅れが生じた。そのため、移植腫瘍モデルとともに嫌気性腫瘍微小環境修飾可能な細菌ベクターの利用を考案に至った。

(2) メラノーマ抗原特異的 TCR を有する Pmel マウスにおける腫瘍形成

Gp100 メラノーマ抗原特異的 TCR を有する Pmel マウスに B16F10 メラノーマ細胞(gp100 陽性)を皮下移植すると拒絶されることなく、腫瘍形成に至った。野生型マウスへの移植群と比較しても腫瘍サイズに変化は見られなかった。その際、B16F10 メラノーマ細胞における免疫抑制分子 PD-L1 の発現に大きな変化はなかった。腫瘍内浸潤リンパ球の FACS 解析では、CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺調節性 T 細胞(Treg)の存在比率が増加していた。担がん状態で誘導される免疫編集において、腫瘍内 Treg 増数との関連についても検討する必要がある。

(3) 嫌気性腫瘍微小環境修飾を可能にする細菌ベクターの検討

進展したメラノーマでは腫瘍内環境が嫌気性に偏移することから、嫌気性集積を特徴とするベクターの検討を行なった。過去の報告 (Hoffman. *Methods Mol Biol.*2016)から、嫌気性細菌サルモネラが腫瘍選択的なベクター候補となった。実際、赤色蛍光タンパク質 tdTomato を保持するサルモネラ菌を作製し、嫌気性腫瘍微小環境修飾について検討した。B16F10 メラノーマ細胞に対するこの細菌ベクターの感染条件を *in vitro* で検討し、感染 B16F10 細胞に特徴的な細胞編成・細胞死が誘導されることを見出した。*In vivo* マウス実験では、これまでに観察されてきた殺細胞性抗がん薬治療で観察される腫瘍免疫応答よりも顕著な免疫増強効果が見出された。腫瘍特異的 CD8⁺リンパ球 (CTL) 誘導に加え、抗 B16F10 細胞抗体が上昇することも分かった。この細菌ベクターに感染した B16F10 細胞はマクロファージ RAW264.7 細胞の貪食刺激となることや樹状細胞刺激に至ったことから、担がん宿主における強力な免疫応答起点になることが示された。これら結果は、腫瘍細胞の免疫原性修飾となる変性刺激条件が存在し、それが宿主免疫応答と免疫逃避の分岐点になることを想起させるものであった。さらに宿主がん免疫応答を惹起するためには、がん細胞の抗原性に加え十分なアジュバント性を併せ持つことが重要となることが考えられた。これらの腫瘍細胞側の解析情報を整理しながら腫瘍内微小環境の揺らぎと免疫編集の関係を解析していくモデルになると考えられた。

(4) 今後の展望

今回新たに導入した細菌ベクター・システムの細胞解析が奏効し、B16F10 メラノーマ細胞の移植がんモデルにおいて強力な宿主免疫応答に導くことができた。このことは担がん宿主の免疫編集を回避し、メラノーマ細胞の免疫原性獲得起点となる標的スイッチ分子 (分子標的) が存在することが見込まれる。この分子同定とともに、メラノーマ自然発症モデルと移植がんモデルの使い分けから宿主免疫応答と免疫逃避の分岐点をさらに追求することを考えている。プロテオミクス解析・トランスクリプトーム解析や免疫原性起点となるサイトカイン産生の変化など、細胞変性の特徴付けを進め、腫瘍内微小環境の揺らぎと免疫編集の役割を明らかにしたい。

<参考文献>

- Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463-482.
- Apetoh L, Tesniere A, Ghiringhelli F, Kroemer G, Zitvogel L. Molecular Interactions between Dying Tumor Cells and the Innate Immune System Determine the Efficacy of Conventional Anticancer Therapies. *Cancer Res* 2008;68 (11): 4026-4030.
- Teng MW, Galon J, Fridman WH, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *J Clin Invest.*2015;125(9):3338-3346.
- Wang J, Chen L. Myeloid cells' evasion of melanoma immunity. *J Invest Dermatol.* 2014 ;134(11):2675-2677.
- Overwijk WW, Theoret MR, Finkelstein SE, Surman DR, de Jong LA, Vyth-Dreese FA, DelleMijn TA, Antony PA, Spiess PJ, Palmer DC, Heimann DM, Klebanoff CA, Yu Z, Hwang LN, Feigenbaum L, Kruisbeek AM, Rosenberg SA, Restifo NP. Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive

CD8+ T cells. *J Exp Med*. 2003;98(4):569-580.

Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(3): 162-174.

Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(2):69-84.

Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, Nelson B, Karnezis AN, Damsky WE Jr, You MJ, DePinho RA, McMahon M, Bosenberg M. Braf(V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet*.2009;41(5):544-552.

Hoffman RM (ed). Bacterial Therapy of Cancer. *Methods Mol Biol*.2016;1409.Humana Press (Springer). New York.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Cho H, Kim N, Murakami T, Sim T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti-tumor activity of AZD4547 against NTRK1 fusion positive cancer cells through inhibition of NTRKs.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Oncol.	6. 最初と最後の頁 757598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.757598	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 Kawaguchi M, Sekimoto E, Ohta Y, Ieda N, Murakami T, Nakagawa H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Synthesis of fluorescence probes targeting tumor-suppressor protein FHIT and identification of apoptosis-inducing FHIT inhibitors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 9567-9576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00874.	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 Yokota Y, Noda T, Okumura Y, Kobayashi S, Iwagami Y, Yamada D, Tomimaru Y, Akita H, Gotoh K, Takeda Y, Tanemura M, Murakami T, Umeshita K, Doki Y, Eguchi H.	4. 巻 112
2. 論文標題 Serum exosomal miR 638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE cadherin and ZO 1 of endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1275 ~ 1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14807	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 Geleta B, Park KC, Jansson PJ, Sahni S, Maleki S, Xu Z, Murakami T, Pajic M, Apte MV, Richardson DR, Kovacevic Z.	4. 巻 35
2. 論文標題 Breaking the cycle: Targeting of NDRG1 to inhibit bi directional oncogenic cross talk between pancreatic cancer and stroma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002279R	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 Osada H, Kawatou M, Takeda M, Jo JI, Murakami T, Tabata Y, Minatoya K, Yamashita JK, Masumoto H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Accuracy of spiked cell counting methods for designing a pre-clinical tumorigenicity study model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e04423	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 Xu Z, Pang T, Pothula S, Mekapogu A, Perera C, Murakami T, Goldstein D, Pirola R, Wilson J, Apte M.	4. 巻 122
2. 論文標題 Targeting the HGF/c-MET pathway in advanced pancreatic cancer: a key element of treatment that limits primary tumour growth and eliminates metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0782-1	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 該当する

1. 著者名 Inoue S, Horiuchi Y, Setoyama Y, Takeuchi Y, Beck Y, Murakami T, Odaka A.	4. 巻 253
2. 論文標題 Immune Checkpoint Inhibition Followed by Tumor Infiltration of Dendritic Cells in Murine Neuro-2a Neuroblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 201 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2020.03.059	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 Quilbe A, Morales O, Baydoun M, Kumar A, Mustapha R, Murakami T, Leroux B, de Schutter C, Thecua E, Ziane L, Colombeau L, Frochot C, Mordon S, Delhem N.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 An Efficient Photodynamic Therapy Treatment for Human Pancreatic Adenocarcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 E192 (1-13)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9010192.	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 該当する

1. 著者名 Yamamoto M, Masubuchi S, Taniguchi K, Tominaga T, Inomata Y, Miyamoto A, Ishizuka T-A, Murakami T, Osumi W, Hamamoto H, Tanaka K, Okuda J, Uchiyama K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 An In Vivo Mouse Model of Pelvic Recurrence of Human Colorectal Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 19630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56152-0.	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 Shinji S, Sasaki N, Yamada T, Koizumi M, Matsuda A, Ohta R, Yokoyama Y, Takahashi G, Hotta M, Hara K, Takeda K, Ueda K, Kuriyama S, Ishiwata T, Murakami T, Ueda Y, Kanazawa Y, Yoshida H.	4. 巻 110(12)
2. 論文標題 Establishment and characterization of a novel neuroendocrine carcinoma cell line derived from a human ascending colon tumor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3708-3717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14221.	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 Iwano J, Shinmi D, Masuda K, Murakami T, Enokizono J.	4. 巻 47 (11)
2. 論文標題 Impact of Different Selectivity between Soluble and Membrane-bound Forms of Carcinoembryonic Antigen (CEA) on the Target-mediated Disposition of Anti-CEA Monoclonal Antibodies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos.	6. 最初と最後の頁 1240-1246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.119.088179	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 Palangka CRAP, Hanaoka H, Yamaguchi A, Murakami T, Tsushima Y.	4. 巻 33(10)
2. 論文標題 A118F-labeled alpha-melanocyte-stimulating hormone (-MSH) peptide derivative for the early detection of melanoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med.	6. 最初と最後の頁 733-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-019-01383-4.	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 Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, Kinoshita R, Inoue Y, Iioka H, Mitsui Y, Saito K, Ruma IMW, Sato H, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Futami J, Kubo M, Putranto EW, Murakami T, Liu M, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M.	4. 巻 21(7)
2. 論文標題 Critical role of the MCAM-ETV4 axis triggered by extracellular S100A8/A9 in breast cancer aggressiveness.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neoplasia.	6. 最初と最後の頁 627-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2019.04.006.	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 Okuda T, Toyoda Y, Murakami T, Okamoto H.	4. 巻 565
2. 論文標題 Biodistribution/Biostability Assessment of siRNA after Intravenous and Intratracheal Administration to Mice, Based on Comprehensive Analysis of In Vivo/Ex Vivo/Polyacrylamide Gel Electrophoresis Fluorescence Imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Pharm.	6. 最初と最後の頁 294-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.05.016.	査読の有無 無
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 Nakatake R, Kaibori M, Tanaka Y, Matsushima H, Okumura T, Murakami T, Ino Y, Todo T, Kon M.	4. 巻 109
2. 論文標題 A third-generation oncolytic herpes simplex virus inhibits the growth of liver tumors in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 600-610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13492.	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 Lamid-Ochir O, Nakajima T, Miyazaki M, Zhang X, Erdene K, Murakami T, Tsushima Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Bioluminescence Image as a Quantitative Imaging Biomarker for Preclinical Evaluation of Cryoablation in a Murine Model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vasc Interv Radiol.	6. 最初と最後の頁 1034-1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvir.2018.03.013.	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 Kanda T, Sugihara T, Takata T, Mae Y, Kinoshita H, Sakaguchi T, Hasegawa T, Kurumi H, Ikebuchi Y, Murakami T, Isomoto H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Low-density lipoprotein receptor expression is involved in the beneficial effect of photodynamic therapy using talaporfin sodium on gastric cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 3261-3266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10004.	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 高木 徹、村上 孝	4. 巻 86
2. 論文標題 ScreenFectA およびScreenFectA plusによる遺伝子導入の特徴.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 和光純薬時報Technical Report.	6. 最初と最後の頁 8-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 堀内 大、岩田亮太郎、安藤優希枝、畑澤さら、中村彰宏、今井 孝、村上 孝.
2. 発表標題 サルモネラ感染がん細胞による抗腫瘍免疫応答の誘導.
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会 (オンライン開催)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Horiuchi Y, Ando Y, Murakami T.
2. 発表標題 Salmonella infected-melanoma cells elicit anti-melanoma T-cell responses.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 奈良 (奈良春日野国際フォーラム)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ando Y, Horiuchi Y, Murakami T.
2. 発表標題 Activation of antigen-presenting cells by stress-induced senescence-like tumor cells.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 奈良（奈良春日野国際フォーラム）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Horiuchi Y, Murakami T.
2. 発表標題 Intra-cellular infection of tumor with Salmonella typhimurium primes tumor-antigen specific T-cell responses.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ando Y, Horiuchi Y, Murakami T.
2. 発表標題 Potential role of senescent-tumor cells toward anti-tumor immunity.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上成一朗、堀内 大、竹内優太、村上 孝、小高明雄.
2. 発表標題 骨髄由来樹状細胞の神経芽腫細胞貪食に対する免疫チェックポイント阻害による免疫効果の検討.
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会. 横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue S, Horiuchi Y, Setoyama Y, Takeuchi Y, Murakami T, Odaka A.
2. 発表標題 Combination of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibodies promotes tumor cell phagocytosis by bone marrow derived DCs in a murine neuroblastoma model.
3. 学会等名 53rd International Society of Pediatric Oncology (SIOP 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀内 大、岩田亮太郎、小林信春、村上 孝.
2. 発表標題 Salmonella感染は抗腫瘍免疫応答の起点となりうるか.
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会 名古屋 (ウイנק愛知)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内 大、岩田亮太郎、安藤優希枝、畑澤さら、中村彰宏、今井 孝、村上 孝.
2. 発表標題 サルモネラ感染がん細胞による抗腫瘍免疫応答の誘導.
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会 (オンライン開催) 2022年3月29-30日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Horiuchi Y, Ando Y, Murakami T.
2. 発表標題 Salmonella infected-melanoma cells elicit anti-melanoma T-cell responses.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 奈良 (奈良春日野国際フォーラム) 2021年12月8日-10日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ando Y, Horiuchi Y, Murakami T.
2. 発表標題 Activation of antigen-presenting cells by stress-induced senescence-like tumor cells.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 奈良（奈良春日野国際フォーラム） 2021年12月8日-10日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Horiuchi Y, Murakami T.
2. 発表標題 Intra-cellular infection of tumor with Salmonella typhimurium primes tumor-antigen specific T-cell responses.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 横浜（パシフィコ横浜） 2021年9月30日-10月3日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ando Y, Horiuchi Y, Murakami T.
2. 発表標題 Potential role of senescent-tumor cells toward anti-tumor immunity.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 横浜（パシフィコ横浜） 2021年9月30日-10月3日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上成一朗、堀内 大、竹内優太、村上 孝、小高明雄.
2. 発表標題 骨髄由来樹状細胞の神経芽腫細胞貪食に対する免疫チェックポイント阻害による免疫効果の検討.
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会. 横浜（パシフィコ横浜） 2021年4月28-30日.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue S, Horiuchi Y, Setoyama Y, Takeuchi Y, Murakami T, Odaka A.
2. 発表標題 Combination of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibodies promotes tumor cell phagocytosis by bone marrow derived DCs in a murine neuroblastoma model.
3. 学会等名 53rd International Society of Pediatric Oncology (SIOP 2021). ON LINE. Oct 21-24, 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue S, Horiuchi Y, Setoyama Y, Takeuchi Y, Murakami T, Odaka A.
2. 発表標題 Combination of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibodies with the distinct character exerts preferable anti-tumor immune cycle in a murine neuroblastoma model.
3. 学会等名 International Society of Pediatric Oncology (SIOP 2020). Ottawa, Canada. Oct 14-17, 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Horiuchi Y, Murakami T.
2. 発表標題 Intra-tumoral infection of Salmonella typhimurium primes anti-tumor immune responses against murine B16 melanoma.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会. 広島 2020年10月1-3日
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上成一朗、堀内 大、竹内優太、瀬戸山由美子、別宮好文、村上 孝、小高明雄.
2. 発表標題 免疫チェックポイント遮断による腫瘍浸潤リンパ球の抗腫瘍免疫誘導メカニズム解析-exhaustion maker 発現パターンからみたTIL functionの検討-
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会. 東京 (都市センターホテル)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Xu Z, Pang T, Pothula S, Mekapogu A, Perera C, Murakami T, Goldstein D, Pirola R, Wilson J, Apte M.
2. 発表標題	Inhibition of Hepatocyte Growth Factor (HGF) Signalling Pathway in Combination With Chemotherapy Reduces Tumour Burden in an Orthotopic Model of Advanced Pancreatic Cancer.
3. 学会等名	The 50th Annual Meeting of American Pancreatic Association. Grand Wailea, Maui, Hawaii, USA, Nov 6-9, 2019. (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Xu Z, Pang T, Pothula S, Mekapogu A, Perera C, Murakami T, Goldstein D, Pirola R, Wilson J, Apte M.
2. 発表標題	Inhibition of Hepatocyte Growth Factor (HGF) Signalling Pathway in Combination With Chemotherapy Reduces Tumour Burden in an Orthotopic Model of Advanced Pancreatic Cancer.
3. 学会等名	Australian Gastroenterology Week 2019 (the Gastroenterological Society of Australia) Adelaide Convention Centre, Adelaide, SA, Australia. Sept 8-10, 2019. (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Inoue S, Horiuchi Y, Setoyama Y, Takeuchi Y, Beck Y, Murakami T, Odaka A.
2. 発表標題	Mobilization of multi-functional tumor infiltrating lymphocytes following co-administration of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in a murine neuroblastoma model.
3. 学会等名	International Society of Pediatric Oncology (SIOP 2019). Lyon, France. Oct 23-26, 2019. (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	井上成一朗、堀内 大、竹内優太、瀬戸山由美子、別宮好文、村上 孝、小高明雄.
2. 発表標題	PD-L1陰性神経芽細胞腫に対する免疫チェックポイント遮断による腫瘍浸潤リンパ球の抗腫瘍免疫誘導メカニズム.
3. 学会等名	第56回日本小児外科学会学術集会. 久留米 (久留米シティプラザ)
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	堀内 大 (Horiuchi Yutaka) (30608906)	埼玉医科大学・医学部・講師 (32409)	

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