

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08301

研究課題名(和文)メラノーマに対する遺伝子改変iPS細胞由来M1マクロファージ療法の開発

研究課題名(英文)Development of genetically modified iPS cell derived M1 macrophage therapy against melanoma

研究代表者

福島 聡 (FUKUSHIMA, SATOSHI)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：50398210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：B6マウスに同一の遺伝的背景を持つマウスメラノーマを播種させ、同系統のiPS細胞由来M1マクロファージ(iPS-MP)で治療する実験系を用いて研究を行った。OX40Lの遺伝子導入を行なったiPS-MPは、遺伝子改変なしのiPS-MPよりも、有意に腫瘍の播種を抑制した。モデル抗原(OVA)とOVA発現マウスメラノーマ(M04)を用いた実験において、OVAペプチドを付与したiPS-MP-OX40Lの投与によりマウス体内でOVA特異的細胞障害性T細胞が脾臓や腫瘍局所で増加することを確認した。腫瘍内浸潤リンパ球の中においては、制御性T細胞を減少させ、エフェクターT細胞が増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、がん免疫療法の有効性が明らかとなっており、その有効率は未だ十分ではない。どうやったら現在の免疫療法が無効な患者に対して、有効な治療法を確立することができるか、その答えのひとつとして、iPS細胞を用いた遺伝子改変免疫細胞療法を提案する。免疫を活性化する分子を発現させたiPS細胞由来マクロファージはマウスモデルで強い効果を示した。またその安全性も確認した。

研究成果の概要(英文)：We reported the efficacy of an immune cell therapy with immortalized myeloid cells derived from induced pluripotent stem cells (iPS-ML). We generated OX40L-overexpressing iPS-MP (iPS-MP-OX40L) and investigated their characteristics and in vivo efficacy against mouse melanoma. We found that iPS-ML-ZsGreen-OX40L suppressed the progression of B16-BL6 melanoma, and prolonged survival of mice with ovalbumin (OVA)-expressing B16 melanoma (M04). The number of antigen-specific CD8+ T cells was higher in spleen cells treated with OVA peptide-pulsed iPS-MP-OX40L than in those without OX40L. The OVA peptide-pulsed iPS-MP-OX40L significantly increased the number of tumor-infiltrating T lymphocytes in M04 tumor. Flow cytometry showed decreased regulatory T cells but increased effector and effector memory T cells among the TILs.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：メラノーマ iPS細胞 マクロファージ がん免疫療法 腫瘍微小環境 免疫細胞療法 サイトカイン 免疫チェックポイント分子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬はメラノーマだけでなく、多くのがんにおいて患者の長期寛解をもたらし、がん診療に革命をもたらした。しかし問題は、奏効率が低いことである。BRAF 変異がない進行期メラノーマ患者には BRAF/MEK 阻害剤は使用できないため、免疫チェックポイント阻害薬が無効な患者には他に治療法がない。免疫チェックポイント阻害薬が無効ながん患者をどうやって治療に導くのか？この問いは本研究開始当初、全世界における大きな解決すべきテーマであった。2016 年、免疫チェックポイント阻害薬耐性の腫瘍における遺伝子変異を網羅的に解析した結果、腫瘍細胞において、HLA クラス I やインターフェロン感受性が欠失していたことが示されていた。(Zaretsky JM et al. NEJM, 2016) 免疫チェックポイント阻害薬がどれだけ T 細胞を活性化しても、T 細胞が最終的なエフェクター細胞である以上、こういった腫瘍細胞には無効である。すなわち、がん免疫療法でより多くの患者を治すためには、上述の免疫逃避を来した腫瘍細胞を攻撃する方法の開発が必要である。

そこで我々は、がんの局所に遊走し、細胞障害活性をもつ細胞療法として遺伝子改変 iPS 細胞由来マクロファージ療法の開発を目指した。細胞療法のソースとして iPS 細胞を用いることによって、抗腫瘍効果を遺伝子改変にて付与した細胞ワクチンを大量生産することができる。本研究課題では、免疫チェックポイント阻害薬が無効な状況で、遺伝子改変 iPS 細胞由来マクロファージにより抗腫瘍効果が得られるか？という問いに対して、マウスモデルで明らかにし、いかなる遺伝子改変が iPS 細胞由来マクロファージ療法の抗腫瘍効果を最も高めるかの検討を行い、同時に将来の臨床応用にむけた安全性の確認を行うこととした。

iPS や ES 細胞といった多能性幹細胞から、樹状細胞やマクロファージへの分化誘導を行う方法は、研究代表者および研究協力者の千住覚らのグループが開発したものであるが、他に英国および米国の計 3 つの研究グループからも報告されていた。しかし、マウス、サルおよびヒトの ES 細胞、さらにはマウスやヒト iPS 細胞を用いて免疫制御能を有する遺伝子改変マクロファージを作製する手法を確立している研究グループは、我々以外には存在せず、極めて独創的である。本研究により、種々の遺伝子改変 iPS 細胞から誘導されたマクロファージの抗腫瘍効果が、マウスモデルで確認できると予想された。さらに前臨床研究として、腫瘍化や自己免疫現象など iPS 細胞を治療に用いるリスクを、マウスにおいて検証する基盤的研究成果が得られると考えた。本研究は、iPS 細胞という日本が世界にさきがけた発見から機能をもった細胞を誘導し、がん治療への臨床応用に近付けるという意義を持つと考えていた。

研究代表者らは 2016 年に、IFN- $\gamma$  あるいは IFN- $\beta$  遺伝子を導入したヒト iPS-MP を用いて、免疫不全マウス(SCID)に腹膜播種させたヒトメラノーマ細胞を治療させるモデルにおいてその治療効果を報告した。(Miyashita A, et al. Cancer Immunol Res. 2016) その際、IFN- $\gamma$  遺伝子を導入したヒト iPS-MP が最も強力であり、I 型インターフェロンを導入した iPS-MP が M1 マクロファージのフェノタイプとなり、腫瘍局所に遊走することを示した。すなわち、通常のマクロファージは腫瘍局所で腫瘍関連マクロファージ (TAM) として、がんの進展に寄与してしまうが、我々の iPS-MP は遺伝子改変によって、TAM とならずに、抗腫瘍効果を発揮する。しかし、IFN- $\gamma$  遺伝子を導入したヒト iPS-MP でも、マウス腹膜播種の実験系において、メラノーマを治療させることはできなかった。また、免疫不全マウスを使用した実験系では、iPS-MP を投与した宿主の免疫反応を解析できない欠点があった。

## 2. 研究の目的

将来、全国どの施設でも行える汎用化治療として臨床応用を実現化するためには、安定した治療細胞の準備、すなわち機械による自動大量培養が不可欠と考えている。そこで、我々の研究グループは、ヒト iPS 細胞から分化誘導した骨髓系前駆細胞に、cMYC+BMI1/MDM2 を導入して不死化し、iPS 細胞由来ミエロイドライン(iPS-ML)を樹立。その後マクロファージ(iPS-MP)に分化誘導し、治療に用いる方法をとっている。(Koba C, et al. PLoS One. 2013) iPS-ML の段階で、I 型インターフェロン、IL-15 といった抗腫瘍サイトカイン、あるいは T 細胞を活性化する 4-1BBL や OX40L といった免疫チェックポイント分子の遺伝子導入も容易である。本研究では、種々の免疫調整分子を導入して抗腫瘍効果を持たせた iPS-MP を作製し、メラノーマに対する抗腫瘍実験をマウスモデルで進めていく方針とした。

我々は、免疫系が正常なマウス (C57BL/6 以下 B6 マウス) で、すべて同系統の腫瘍、iPS-MP を用いて、4-1BBL、OX40L、IL-15 といった免疫を活性化する分子を遺伝子導入することの有効性を検証することを目的とした。さらに I 型インターフェロン産生を誘導する STING リガンドの併用も検討することとした。加えて、強力な抗腫瘍免疫応答を誘導した際に、自己免疫現象や iPS-MP の腫瘍化がおきないか等、安全性を検証することも本研究の重要な目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウスに同一の遺伝的背景を持つメラノーマを播種させ、同系統の iPS-MP で治療する実験

B6 マウスの iPS-ML に OX40L、4-1BBL、IL-15 を遺伝子導入しそれぞれ iPS-MP を作成した。また STING リガンドの付与による効果増強を検証した。B6 マウスと遺伝的背景の同じマウスメラノーマである B16 を用い、腹膜播種モデルで抗腫瘍効果を検討した。その際には B16 にルシフェラーゼ遺伝子を導入し、マウスを生きたまま測定することができる超微弱発光・蛍光イメージングシステム NightOWL を用いた。

#### (2) 抗腫瘍効果のメカニズム解析

iPS-MP の in vitro の解析としては、マクロファージとしての特性を確認するため、フローサイトメトリー解析による細胞表面分子の解析、サイトカイン産生能を評価した。モデル抗原として OVA を用いて、抗原特異的 T 細胞の誘導能、腫瘍内に浸潤しているリンパ球のプロファイリング等を行なった。

#### (3) ヒトへ応用する前臨床研究としての安全性検証

iPS-MP を投与したマウスを長期間観察し、腫瘍化や自己免疫現象等の副作用発現がないか検証する。さらに遺伝子改変が免疫系に与える影響を検討した。将来的には、アロ (HLA 適合の他者) の iPS-MP を使用することを想定しているため、完全に MHC が同一なマウスと、一部 MHC 異なる semiallogenic な iPS-MP を用いて、上述の遺伝子改変の効果とともに、腫瘍化や自己免疫現象の有無を検証した。

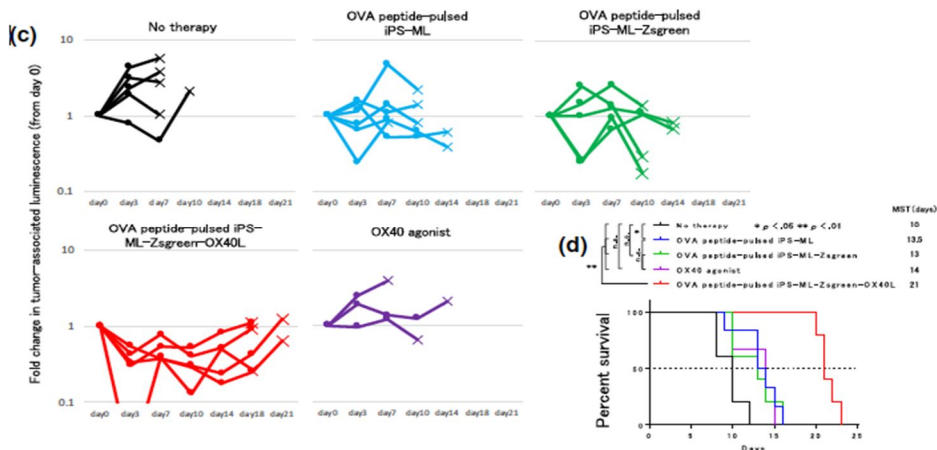
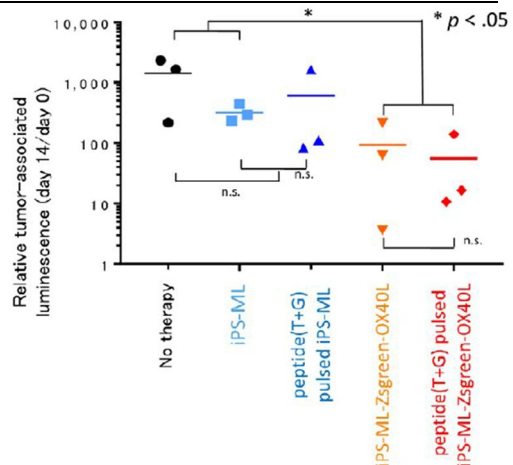
### 4. 研究成果

OX40L、4-1BBL、IL-15 それぞれを強制発現させた iPS-MP を作成した。強発現細胞を濃縮するために、導入遺伝子には Zsgreen の蛍光遺伝子を連結した。3つの分子について並行して研究を進めた。

#### (1) マウスに同一の遺伝的背景を持つメラノーマを播種させ、同系統の iPS-MP で治療する実験

免疫系が正常なマウス (B6) で、同系統の腫瘍、同系統の iPS 細胞から作成した OX40L 遺伝子導入 iPS-MP (iPS-MP-OX40L) を用いて、その効果を腹膜播種モデルで検討した。iPS-MP-OX40L は遺伝子導入していない iPS-MP に比べて有意に腹膜播種を抑制した。(右上図)しかしこのとき、メラノーマ特異的な抗原ペプチドを負荷しても、その効果はいずれの群でも確認できなかった。

そこで、標的腫瘍にモデル抗原としての OVA を発現したマウスメラノーマ (M04) を用いて、各種 iPS-MP には、MHC クラス I 拘束性エペトペプチドを負荷する実験系で評価を行なった。(下図)この実験系では、OX40L を遺伝子導入し、かつ OVA ペプチドを負荷して免疫した群でのみ、腫瘍の抑制効果を認め、マウスの生存期間も延長した。この結果からは OX40L 遺伝子導入 iPS-MP が効果的に抗原特異的な免疫応答を誘導しうることが証明されたが、一方で、自然抗原を標的とした場合の限界も示す結果となった。

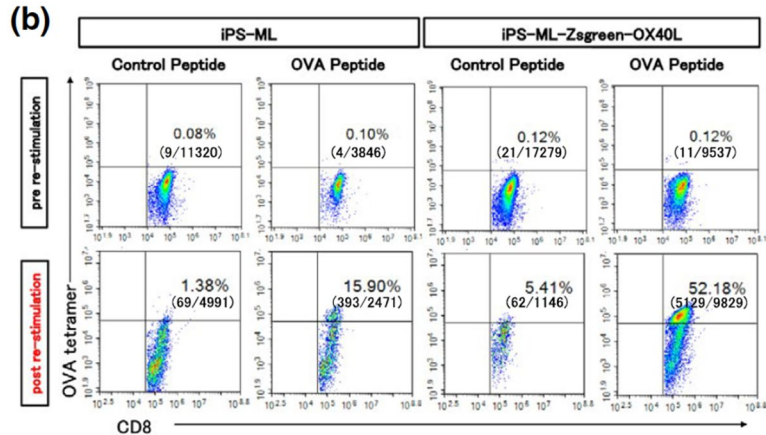


4-1BBL、および IL-15 に関して同様の実験を行い、それぞれ遺伝子導入した iPS-MP によって治療したマウスにおいて有意に腫瘍が抑制されることを確認した。STING リガンド負荷についても検討を行なったが、同様の傾向を示した。

## (2) 抗腫瘍効果のメカニズム解析

前述の実験から、OX40L を導入した iPS-MP が抗原提示細胞として機能する可能性が示されたため解析を進めた。

各種 iPS-MP でナイーブマウスを免疫し、10 日後に脾臓細胞でテトラマーアッセイを行なった。OX40L 遺伝子導入 iPS-MP は OVA 抗原特異的 T 細胞 (OVA テトラマー陽性細胞) を増加させることを確認した。(右図) OX40L を用いなくても OVA ペプチドを負荷した iPS-MP はナイーブマウスでは検出されない



OVA 特異的 CD8 陽性 T 細胞を、15.9%に増加させたが、OX40L 遺伝子導入した群では、52.18%にまで顕著に増加させた。同様の実験を腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) でも行い、iPS-MP-OX40L が腫瘍局所に遊走し、TIL の数を増加させ、さらには TIL 中の腫瘍免疫に抑制的に働く effector Treg 分画を減少させ、腫瘍免疫のメインプレイヤーである effector T 細胞分画を増加させることを確認した。

また、in vitro の解析で、iPS-MP-OX40L が脾臓細胞のサイトカイン産生に与える影響を培養上清の 144 種類のサイトカインアレイで解析したところ、OX40L 遺伝子導入によって、Granzyme B、IL-1、IL-2、IL-3、IL-9、IL-12 や FN- $\gamma$  といった抗腫瘍効果に有利なサイトカインの上昇、CXCL9、CXCL10、CCL3、CCL5、CXCL16 等、ヘルパー T 細胞 (Th1)、キラー T 細胞、NK 細胞や NKT 細胞といった腫瘍免疫に有利な細胞を呼び寄せるケモカインの上昇を認めた。同様の現象は、4-1BBL の遺伝子導入の実験系でも示された。また、IL-15 を遺伝子導入した iPS-MP では、とくに NK 細胞を活性化する能力が高かった。

以上の結果は、遺伝子改変 iPS-MP が腫瘍局所に遊走し、微小環境を変えるうる可能性を示している。

## (3) ヒトへ応用する前臨床研究としての安全性検証

マウス体内に注射した iPS-MP を追跡するために、PKH-26 でラベルし、遺伝子導入していない iPS-MP、OX40L (Zsgreen 含む) を遺伝子導入した iPS-MP、そして Zsgreen のみを導入した細胞をマウス腹腔内に注射し観察した。1 日後、2 日後まではいずれの iPS-MP も大網にとどまっていた。しかし、7 日後には OX40L を導入した細胞は明らかに早く消失、すなわち免疫系によって排除されていた。4 週間観察すると、MHC を共有しているマウスであるため、iPS-MP は腹腔内に腫瘍を形成してくるが、この際明らかに OX40L 遺伝子導入 iPS-MP は腫瘍形成が少なかった。Zsgreen のみを導入した細胞でも軽度の腫瘍形成数減少が観察された。これは遺伝子導入細胞を用いた免疫細胞療法の場合、導入遺伝子の部分が宿主において異物と認識されることで、免疫系に排除されやすいことを示唆すると考えた。このことは、抗腫瘍効果を発現したあとで、遺伝子導入 iPS 細胞由来の免疫細胞が免疫系に排除されるということを示唆しており、すなわちより安全である可能性を示す。

将来的な臨床応用では、アロすなわち事前に準備された他人の iPS 細胞を用いることを想定している。この場合、HLA が完全に一致していない状況も十分考えられる。そこで、B6 マウスに B6 の iPS-MP と、E14 という MHC クラス I は一致しているが、クラス II が一個だけ異なる ES 細胞からマクロファージを作成し、4-1BBL の遺伝子導入系で評価した。結果として、MHC がまったく同じ B6 の iPS-MP に比べて、E14-ES 細胞由来のマクロファージは、遜色ない抗腫瘍効果を発揮した。以上の結果は、HLA が一部だけ異なる他人由来の iPS 細胞から、事前に OX40L、4-1BBL、IL-15 など、さまざまな遺伝子改変免疫細胞を準備しておき、患者に迅速に供給する、という将来的な計画を支持するものである。しかし、いくら他人の iPS 細胞由来であるから排除されると理論的に考えられても、投与した細胞の腫瘍化は絶対に防がなければならない。今後は、自殺遺伝子を導入し緊急事態の際は、特定の薬剤投与でリセットできるシステムも計画していく方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 35件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Mizuhashi S, Kubo Y, Fukushima S, Kanemaru H, Nakahara S, Miyasita A, Ishibashi T, Kuriyama H, Kimura T, Masuguchi S, Zhang R, Iwama T, Nakatsura T, Uemura Y, Senju S, Ihn H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Immune cell therapy against disseminated melanoma by utilizing induced pluripotent stem cell-derived myeloid cell lines producing interferon-beta or interleukin-15/interleukin-15 receptor alpha	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	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.jdermsci.2021.03.005.	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 Kuriyama H, Fukushima S, Kimura T, Kanemaru H, Miyashita A, Okada E, Kubo Y, Nakahara S, Tokuzumi A, Nishimura Y, Kajihara I, Makino K, Aoi J, Masuguchi S, Tsukamoto H, Inozume T, Zhang R, Nakatsura T, Uemura Y, Senju S, Ihn H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Immunotherapy with 4-1BBL-Expressing iPS Cell-Derived Myeloid Lines Amplifies Antigen-Specific T Cell Infiltration in Advanced Melanoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci .	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/ijms22041958.	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 Mizuhashi S, Fukushima S, Ishibashi T, Kuriyama H, Kimura T, Kanemaru H, Kajihara I, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Kita K, Ihn H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nucleosome assembly protein 1-like 4, a new therapeutic target for proliferation and invasion of melanoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci .	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.jdermsci.2021.02.001.	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 Nguyen MT, Lin CH, Liu SM, Miyashita A, Ihn H, Lin H, Ng CH, Tsai JC, Chen MH, Tsai MS, Lin IY, Liu SC, Li LY, Fukushima S, Lu J, Ma N.	4. 巻 22
2. 論文標題 miR-524-5p reduces the progression of the BRAF inhibitor-resistant melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neoplasia .	6. 最初と最後の頁 789-799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neo.2020.10.009.	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 Ishibashi T, Kajihara I, Mizuhashi S, Kuriyama H, Kimura T, Kanemaru H, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Makino T, Fukushima S, Kita K, Ihn H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Methyl-CpG binding domain protein 3: a new diagnostic marker and potential therapeutic target of melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosci Trends .	6. 最初と最後の頁 390-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/bst.2020.01048.	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 Kuriyama H, Fukushima S, Kimura T, Okada E, Ishibashi T, Mizuhashi S, Kanemaru H, Kajihara I, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Okada S, Ihn H, Kita K.	4. 巻 100
2. 論文標題 Matrin-3 plays an important role in cell cycle and apoptosis for survival in malignant melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 110-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.08.013.	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 Kimura T, Fukushima S, Okada E, Kuriyama H, Kanemaru H, Kadohisa-Tsuruta M, Kubo Y, Nakahara S, Tokuzumi A, Kajihara I, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Makino T, Tsukamoto H, Nishimura Y, Inozume T, Zhang R, Uemura Y, Senju S, Ihn H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Induced pluripotent stem cell-derived myeloid cells expressing OX40 ligand amplify antigen-specific T cells in advanced melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pigment Cell Melanoma Res .	6. 最初と最後の頁 744-755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcmr.12887.	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 Nakahara S, Fukushima S, Okada E, Morinaga J, Kubo Y, Tokuzumi A, Matsumoto S, Tsuruta-Kadohisa M, Kimura T, Kuriyama H, Miyashita A, Kajihara I, Jinnin M, Ihn H.	4. 巻 97
2. 論文標題 MicroRNAs that predict the effectiveness of anti-PD-1 therapies in patients with advanced melanoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 77-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.11.010.	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 Tsuchiya N, Zhang R, Iwama T, Ueda N, Liu T, Tatsumi M, Sasaki Y, Shimoda R, Osako Y, Sawada Y, Kubo Y, Miyashita A, Fukushima S, Cheng Z, Nakaki R, Takubo K, Okada S, Kaneko S, Ihn H, Kaisho T, Nishimura Y, Senju S, Endo I, Nakatsura T, Uemura Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Type I Interferon Delivery by iPSC-Derived Myeloid Cells Elicits Antitumor Immunity via XCR1+ Dendritic Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 162-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.08.086.	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 Miyashita A, Fukushima S, Tsukamoto H, Itai H, Miyamoto H, Nakahara S, Kubo Y, Kimura T, Kuriyama H, Ihn H	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Nivolumab-induced colitis in a patient with malignant melanoma: A case report and immunological analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of dermatology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14857	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 Kubo Y, Fukushima S, Inamori Y, Tsuruta M, Egashira S, Yamada-Kanazawa S, Nakahara S, Tokuzumi A, Miyashita A, Aoi J, Kajihara I, Tomita Y, Wakamatsu K, Jinnin M, Ihn H	4. 巻 93
2. 論文標題 Serum concentrations of HGF are correlated with response to anti-PD-1 antibody therapy in patients with metastatic melanoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of dermatological science	6. 最初と最後の頁 33-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jderm.2018.10.001	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 Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, Kosaka T, Fukushima S, Kimura T, Miyashita A, Mukaino A, Yamakawa S, Watanabe K, Jinnin M, Komohara Y, Ihn H, Ando Y	4. 巻 5
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of clinical and translational neurology	6. 最初と最後の頁 1421-1427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.654	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 Tsukamoto H, Fujieda K, Miyashita A, Fukushima S, Ikeda T, Kubo Y, Senju S, Ihn H, Nishimura Y, Oshiumi H	4. 巻 78
2. 論文標題 Combined Blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 Signaling Abrogates Mutual Regulation of Their Immunosuppressive Effects in the Tumor Microenvironment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer research	6. 最初と最後の頁 5011-5022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0118	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Nishimura Y, Fujieda K, Miyashita A, Fukushima S, Ikeda T, Kubo Y, Senju S, Ihn H, Oshiumi H, Tsukamoto H.
2. 発表標題 Combination of anti-IL-6 and anti-PD-L1 antibodies synergistically induced a potent cancer immunity by activating both CTL and Th1 cells in mice.
3. 学会等名 AACR (American Association for Cancer Research) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島聡
2. 発表標題 腫瘍免疫の先駆け、メラノーマ
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福島聡
2. 発表標題 皮膚悪性腫瘍の新しい生物学的製剤
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 福島聡、稲森有貴子、久保陽介、中原智史、宮下梓、鶴田美菜、徳澄亜紀、新森大佑、熊井良彦、高村晴香、折田頼尚、尹浩信
2. 発表標題 血清可溶性PD-L1濃度のメラノーマ患者における検討
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi FUKUSHIMA, Yukiko INAMORI, Yosuke KUBO, Satoshi NAKAHARA, Azusa MIYASHITA, Mina TSURUTA, Aki TOKUZUMI, Daisuke NIIMORI, Ikko KAJIHARA, Masatoshi JINNIN, Hironobu IHN1
2. 発表標題 Serum levels of soluble programmed death-ligand 1 in patients with metastatic melanoma
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. FUKUSHIMA, Y. INAMORI, Y. KUBO S. NAKAHARA, A. MIYASHITA, M. KADOHISA, A. TOKUZUMI, D. NIIMORI, S. MASUGUCHI, M. JINNIN, H. IHN
2. 発表標題 Serum levels of soluble programmed death-ligand 1 in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed death-1 antibodies
3. 学会等名 13th Meeting of the German-Japanese Society for Dermatology
4. 発表年 2018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	尹 浩信  (IHN HIRONOBU)  (20282634)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授   (17401)	

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