

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03667

研究課題名(和文) 腫瘍免疫活性化遺伝子REICによる肺癌の革新的免疫療法の開発

研究課題名(英文) Development of innovative immunotherapy for lung cancer using tumor immune-activating gene REIC

研究代表者

木浦 勝行 (Katsuyuki, Kiura)

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：10243502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：EGFR 変異を有する肺癌に対する抗腫瘍免疫療法の確立は重要な未解決課題である。REIC遺伝子は、癌細胞選択的に免疫原性細胞死を誘導し、局所および全身的な腫瘍免疫の活性化を誘導する。本研究では申請者らが独自に樹立したEGFR肺癌マウスモデルを用いて、REIC発現ベクター製剤のEGFR変異肺癌に対する抗腫瘍効果、腫瘍免疫の賦活効果、及びREIC製剤と抗PD-1抗体の併用効果について検証を行った。REIC発現ベクターは腫瘍微小環境にCD8陽性細胞を誘導し、局所のみならず遠隔腫瘍に対する抗腫瘍免疫を誘導した。抗PD-1抗体はREIC製剤による全身的な抗腫瘍免疫を増強した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EGFR肺癌は、非小細胞肺癌の中で非喫煙者、東アジア人に高頻度に認められるため、本邦においても非常に重要な疾患である。EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が一過性に奏効するが、治癒することはない。またEGFR肺癌に対する抗腫瘍免疫療法は確立していない。本研究は、REIC遺伝子をアデノウィルスベクターにより腫瘍に強制的に発現することで、抗腫瘍免疫を誘導し、また抗PD-1抗体との併用にさらにその効果を増強することを示した。EGFR肺癌に対する革新的な抗腫瘍免疫療法の臨床開発に向けた基盤データを創成した重要な研究と考える。

研究成果の概要(英文)：The development of effective anti-tumor immunotherapy for EGFR-mutant lung cancer remains a crucial unresolved challenge. The REIC gene selectively induces immunogenic cell death in cancer cells, activating both local and systemic tumor immunity. In this study, utilizing the unique EGFR lung cancer mouse model established by the authors, we examined the anti-tumor effects of REIC gene vector in Egfr-mutant lung cancer mouse model, evaluated its potential to stimulate tumor immunity, and assessed the synergistic effects of REIC formulation in combination with anti-PD-1 antibodies. The REIC gene vector induced CD8-positive cells within the tumor microenvironment, eliciting anti-tumor immunity not only locally but also at distant tumor sites. Furthermore, the combination of REIC formulation and anti-PD-1 antibodies enhanced systemic anti-tumor immune responses.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：非小細胞肺癌 EGFR変異 REIC 抗腫瘍免疫療法 PD-1

1. 研究開始当初の背景

肺癌は癌死亡の第1位であり、難治性癌の代表である。上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異を有する肺癌 (EGFR 肺癌) は、日本人の非喫煙者肺腺癌の直接的な原因となる遺伝子変異 (ドライバー変異) の約半数を占める非常に重要な疾患である。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の臨床応用によって、進行期 EGFR 肺癌の病勢を年の単位でコントロールができるようになったが、肺癌は多様な機序で最終的に治療耐性化し、根治、治癒を得ることは依然として困難である 1)。現在、腫瘍免疫による強い抗腫瘍効果をもたらす免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が臨床応用され、進行期肺癌の治癒の期待が高まっている。しかし非常に不合理なことに喫煙との関連性が低い EGFR 肺癌は、ICI の効果が乏しく 2)、EGFR 肺癌に対する有効な腫瘍免疫療法の開発が喫緊の課題となっている。また EGFR 肺癌の腫瘍免疫応答を適切に評価するための実験モデルが乏しく新規治療開発の障壁の一つとなっていた。そこで我々は、EGFR 肺癌の病態をより適切に理解するために、C57BL/6 マウスの 2 型肺胞上皮特異的にマウス型 Egfr 変異遺伝子を導入した遺伝子改変肺癌マウスモデル (Egfr 改変肺癌マウスモデル) の作製 3)、またこのモデルを改良し Egfr 変異肺癌を皮下移植、継代できるシンジェニック Egfr 改変肺癌マウスモデルの作製にも成功した 4)。

REIC 遺伝子は 2000 年に岡山大学で同定されたがん抑制遺伝子であり 5)、EGFR 肺癌を含む様々な悪性腫瘍で REIC の発現が抑制されている。REIC 遺伝子をアデノウィルスベクターに組み込んだ Ad-SGE-REIC は、遺伝子治療薬として岡山大学および桃太郎源社を中心に悪性神経膠腫、肝癌、胸膜中皮腫などを対象に臨床試験が進行中である。また開発の当初には想定されていなかった様々な免疫活性化作用を Ad-SGE-REIC が有することが前臨床試験、臨床試験で確認された 6-9)。さらに悪性中皮腫に対する Ad-SGE-REIC と抗 PD-1 抗体の良好な併用効果が前臨床試験で確認され、米国テキサスベイラー大学で Ad-SGE-REIC とニボルブマブ併用治療の臨床第 IIa 相試験が進行中である (NCT04013334)。

2. 研究の目的

我々は、この Ad-SGE-REIC と、上述の Egfr 改変肺癌マウスモデルを用い、Ad-SGE-REIC の EGFR 肺癌に対する腫瘍免疫賦活効果の有無につき検証し、また Ad-SGE-REIC と抗 PD-1 抗体の併用治療による抗腫瘍免疫を誘導する革新的な新規治療法の開発を目指すこととした。

3. 研究の方法

Egfr 改変肺癌マウス (C57BL/6/Egfr^{delE748-A752}) の肺癌細胞を C57BL/6J の片側背部皮下に移植したシンジェニック Egfr 改変肺癌マウスモデルを作製し、腫瘍体積が約 50-100mm³ に達した時点で、下記 4 つの実験を施行した。

<実験 1> Ad-SGE-REIC (1.0x10⁹ i.f.u./day) もしくは PBS を腫瘍内投与 (day1, 4, 7) し、抗腫瘍効果を評価した。

<実験 2> 実験 1 同様、Ad-SGE-REIC を腫瘍内投与し、抗 PD-1 抗体 (clone: 29F.1A12, 10mg/kg/day, day1、腹腔内投与) の併用による抗腫瘍効果を評価した。

<実験 3> 実験 1 同様、Ad-SGE-REIC を腫瘍内投与し、day4 の時点で反対側皮下に追加で腫瘍細胞の再移植 (rechallenge) を行い、rechallenge 腫瘍に対する抗腫瘍効果を評価した。

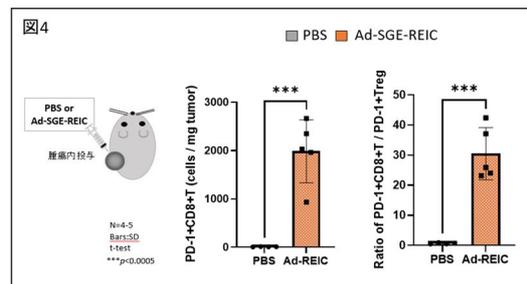
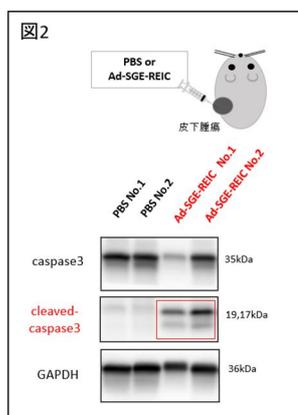
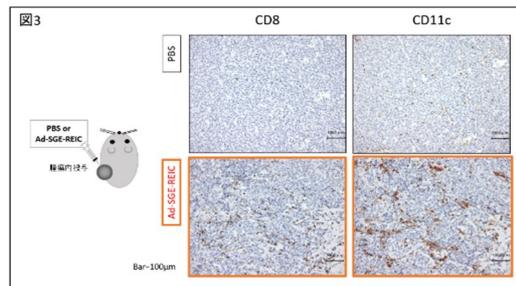
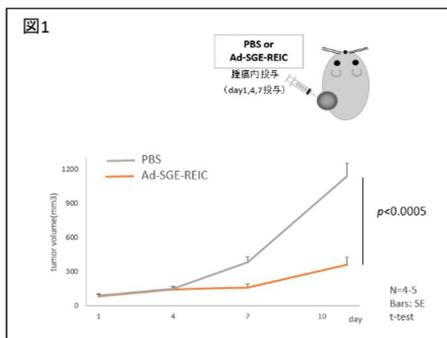
<実験 4> 実験 2 同様、Ad-REIC を腫瘍内投与、抗 PD-1 抗体を腹腔内投与し、day2 の時点で反対側皮下に追加で腫瘍細胞の再移植 (rechallenge) を行い、rechallenge 腫瘍に対する抗腫瘍

効果を評価した。

4. 研究成果

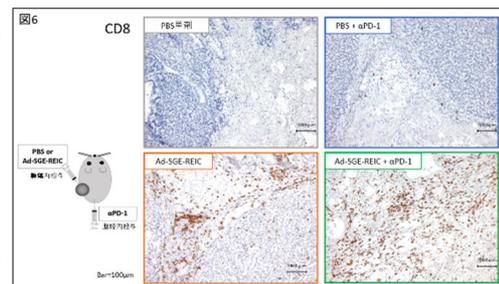
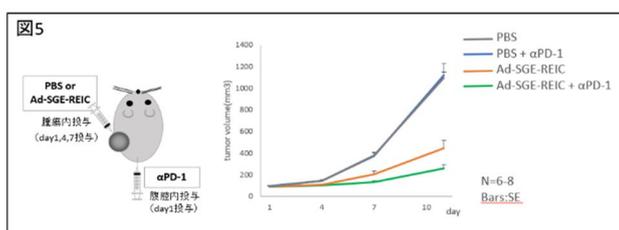
< 実験 1 >

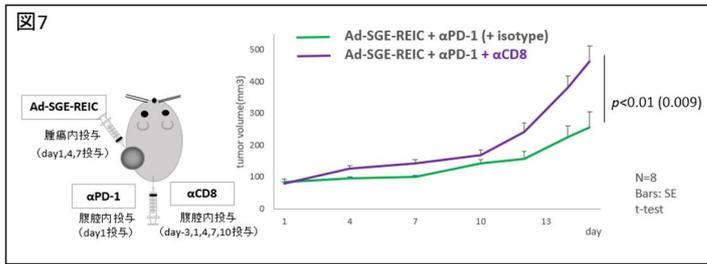
Ad-SGE-REIC を投与した腫瘍では、PBS 群と比較し有意に腫瘍増大抑制効果を認めた (図 1)。腫瘍から抽出した蛋白によるウェスタンブロッティング解析では、Ad-SGE-REIC を投与した腫瘍において、アポトーシス誘導マーカーである cleaved caspase3 の発現を認めた (図 2)。また、腫瘍における免疫組織化学染色では、Ad-SGE-REC を投与した腫瘍において、腫瘍内 CD8⁺CD11c⁺細胞の増加を認めた (図 3)。フローサイトメトリーによる腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の解析では、Ad-SGE-REIC を投与した腫瘍において腫瘍内の PD-1 陽性 CD8⁺T 細胞、PD-1 陽性 CD8⁺T 細胞/制御性 T 細胞 (Treg) 比の増加を認めた (図 4)。



< 実験 2 >

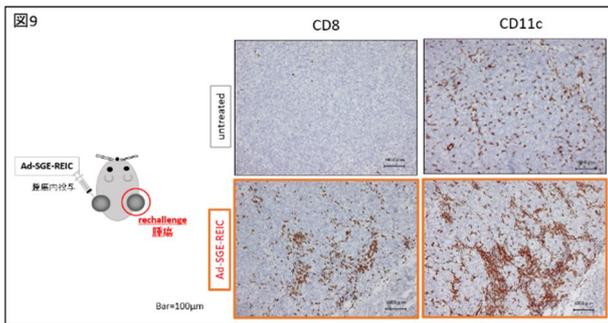
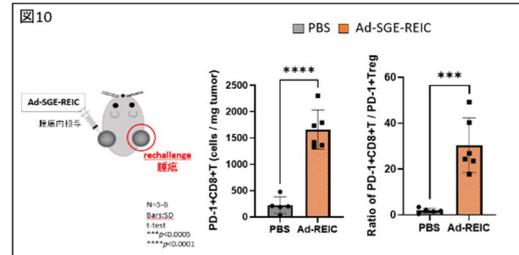
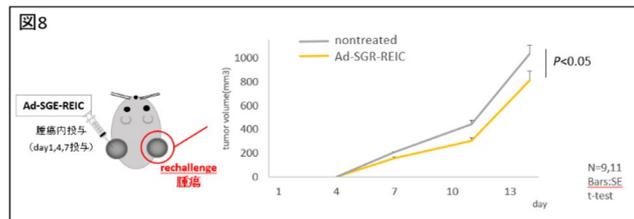
抗 PD-1 抗体単剤では抗腫瘍効果を認めなかったが、Ad-SGE-REIC と抗 PD-1 抗体を併用することで、Ad-SGE-REIC 単剤投与群よりも腫瘍増大抑制効果の増強を認めた (図 5)。腫瘍における免疫組織化学染色では、Ad-SGE-REC と抗 PD-1 抗体を併用した腫瘍において、腫瘍内 CD8⁺細胞の著明な増加を認めた (図 6)。また、抗 CD8 抗体による CD8⁺細胞の除去によりこの抗腫瘍効果は減弱した (図 7)。





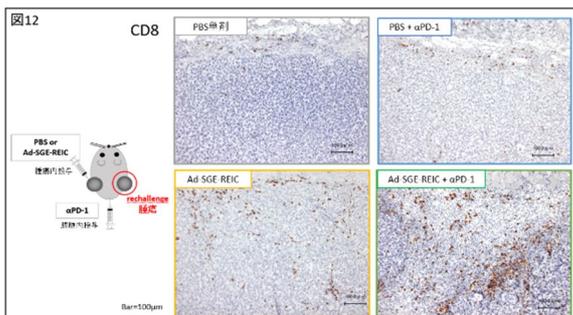
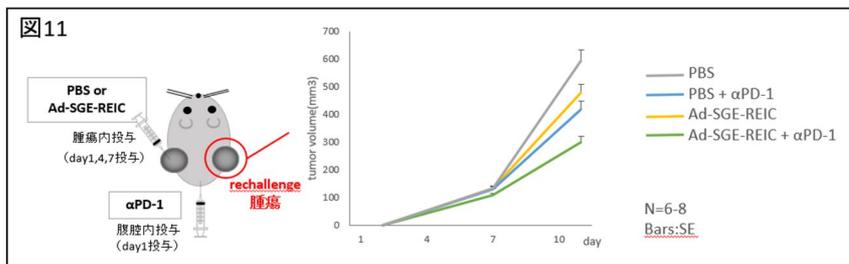
< 実験 3 >

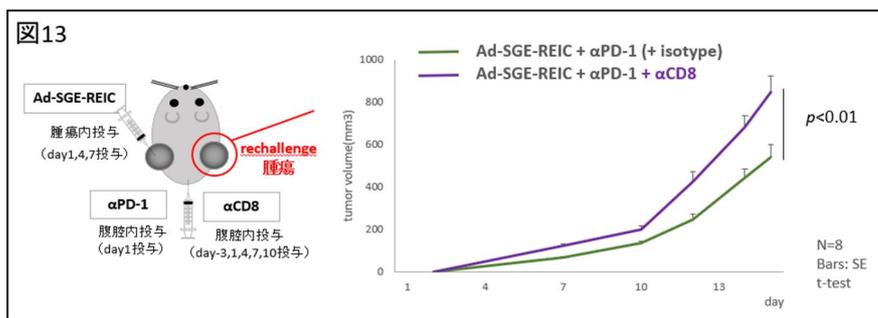
Ad-SGE-REIC を投与することで、rechallenge 腫瘍 (Ad-SGE-REIC 非投与側) においても有意に腫瘍増大抑制効果を認めた (図 8)。腫瘍における免疫組織化学染色では、Ad-SGE-REIC 投与群の rechallenge 腫瘍において、腫瘍内 CD8・CD11c+陽性細胞の増加を認めた (図 9)。フローサイトメトリーによる TIL の解析では、Ad-SGE-REIC 投与群の rechallenge 腫瘍においても腫瘍内の PD-1 陽性 CD8+T 細胞、PD-1 陽性 CD8+T 細胞/Treg 比の増加を認めた (図 10)。



< 実験 4 >

Ad-SGE-REIC と抗 PD-1 抗体を併用することで、rechallenge 腫瘍における抗腫瘍効果の増強を認めた (図 11)。腫瘍における免疫組織化学染色では、Ad-SGE-REC と抗 PD-1 抗体を併用群において、rechallenge 腫瘍内 CD8+細胞の著明な増加を認めた (図 12)。また、抗 CD8 抗体による CD8+細胞の除去により、rechallenge 腫瘍で得られた抗腫瘍効果は減弱した (図 13)。





(考察)

最近の研究では、非小細胞肺癌における ICI のポジティブな効果を予測するために PD-1 陽性 CD8+T 細胞の存在や PD-1 陽性 CD8+T 細胞/Treg の比率が重要であることが明らかにされており (10, 11)、EGFR 肺癌のように CD8+T 細胞/Treg 比率が低いがんに対しては腫瘍内微小環境 (TME) の改変が必要である。今回の研究では、抗 PD-1 抗体単剤が無効であるシンジェニック Egfr 改変肺癌マウスモデルにおいて、Ad-SGE-REIC の局所投与により、局所での抗腫瘍効果を認め、かつ抗 PD-1 抗体を併用することで、その効果の増強を認めた。また、Ad-SGE-REIC の局所投与により、局所の腫瘍のみでなく、遠隔腫瘍 (rechallenge 腫瘍) に対する抗腫瘍効果 (アブスコパル効果) を認め、さらに抗 PD-1 抗体併用による抗腫瘍効果の増強を認めた。Ad-SGE-REIC を投与したマウスの投与局所腫瘍および rechallenge 腫瘍では、腫瘍内の PD-1 陽性 CD8+T 細胞の増加、PD-1 陽性 CD8+T 細胞/Treg の比率の増加を認め TME が non-inflamed から inflamed の状態へ改変された。さらに Ad-SGE-REIC と抗 PD-1 抗体を併用することで腫瘍内 CD8+細胞はさらに増加した。また、抗 CD8 抗体による CD8+細胞の除去により抗腫瘍効果の減弱を認めたことから、CD8+細胞が抗腫瘍効果に関与していることが示唆された。Ad-SGE-REIC と抗 PD-1 抗体併用は EGFR 変異肺癌に対して抗腫瘍免疫を誘導する革新的な新規治療法として今後の臨床開発が期待される。

Reference

- 1). Ohashi K, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol.* 2013;31:1070-80.
- 2). Lee CK, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer—A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology.* Elsevier; 2017;12:403-7.
- 3). Ohashi K, et al. Induction of lung adenocarcinoma in transgenic mice expressing activated EGFR driven by the SP-C promoter. *Cancer Sci.* 2008;99:1747-53.
- 4). Higo H, Ohashi K, et al. EGFR-TKI acquired resistance in lung cancers harboring EGFR mutations in immunocompetent C57BL/6J mice. *Lung Cancer.* Elsevier; 2019;136:86-93.
- 5). Tsuji T, et al. A REIC gene shows down-regulation in human immortalized cells and human tumor-derived cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;268(1):20-4.
- 6). Suzawa K, Kumon H, et al. Distant Bystander Effect of REIC/DKK3 Gene Therapy Through Immune System Stimulation in Thoracic Malignancies. *Anticancer Res.* 2017;37(1):301-307.
- 7). Kumon H, et al. Ad-REIC Gene Therapy: Promising Results in a Patient with Metastatic CRPC Following Chemotherapy. *Clin Med Insights Oncol.* 2015;9:31-8.
- 8). K Araki, Kumon H, et al. REIC/Dkk-3 Gene Therapy Induces Immunogenic Cell Death in a Mouse Model of Malignant Mesothelioma. *Anticancer Res* 2021;41:4837-4855
- 9). Watanabe M, Kumon H, et al. Immunological aspects of REIC/DKK3 in monocyte differentiation and tumor regression. *Int J Oncol.* 2009;34:657-663.
- 10). Thommen DS, et al. A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade. *Nat Med.* Nature Publishing Group; 2018;24:994-1004.
- 11). Kumagai S, et al. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat Immunol.* 2020;21:1346-58.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakasuka T, Ohashi K, Nishii K, Hirabae A, Okawa S, Tomonobu N, Takada K, Ando C, Watanabe H, Makimoto G, Ninomiya K, Fujii M, Kubo T, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Kumon H, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 178
2. 論文標題 PD-1 blockade augments CD8+ T cell dependent antitumor immunity triggered by Ad-SGE-REIC in Egfr-mutant lung cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 1-10.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2023.01.018.	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(9)
2. 論文標題 CD8+ T-cell Responses Are Boosted by Dual PD-1/VEGFR2 Blockade after EGFR Inhibition in Egfr-Mutant 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 Watanabe H, Ichihara E, Kayatani H, Makimoto G, Ninomiya K, Nishii K, Higo H, Ando C, Okawa S, Nakasuka T, Kano H, Hara N, Hirabae A, Kato Y, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ohashi K, Hotta K, Tabata M, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 112(5)
2. 論文標題 VEGFR2 blockade augments the effects of tyrosine kinase inhibitors by inhibiting angiogenesis and oncogenic signaling in oncogene-driven non-small-cell lung cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1853-1864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14801.	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 Nishii K, Ohashi K, Watanabe H, Makimoto G, Nakasuka T, Higo H, Ninomiya K, Kato Y, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 22(3)
2. 論文標題 Triple therapy with osimertinib, bevacizumab and cetuximab in EGFR-mutant lung cancer with HIF-1 /TGF- expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-20-0965	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 Kano H, Ichihara E, Watanabe H, Nishii K, Ando C, Nakasuka T, Ninomiya K, Kato Y, Kubo T, Rai K, Ohashi K, Hotta K, Tabata M, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 20(9)
2. 論文標題 SHP2 Inhibition Enhances the Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Preclinical Models of Treatment-naive ALK-, ROS1-, or EGFR-altered Non-small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Cancer Ther .	6. 最初と最後の頁 1653-1662.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-20-0965.	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 Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Ichihara E, Kuyama S, Kudo K, Bessho A, Sakugawa M, Fujimoto N, Aoe K, Minami D, Sugimoto K, Ochi N, Takigawa N, Hotta K, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 51(8)
2. 論文標題 Survival of chemo-naive patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer after treatment with afatinib and bevacizumab: updates from the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol .	6. 最初と最後の頁 1269-1276.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab084.	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 Nakasuka T, Ohashi K, Watanabe H, Kubo T, Matsumoto S, Goto K, Hotta K, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 156
2. 論文標題 A case of dramatic reduction in cancer-associated thrombus following initiation of pembrolizumab in patient with a poor performance status and PD-L1 + lung adenocarcinoma harborin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer .	6. 最初と最後の頁 1-4.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.03.022.	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 Ochi N, Ichihara E, Takigawa N, Harada D, Inoue K, Shibayama T, Hosokawa S, Kishino D, Harita S, Oda N, Hara N, Hotta K, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 149
2. 論文標題 The effects of antibiotics on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer differ based on PD-L1 expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Cancer.	6. 最初と最後の頁 73-81.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2021.02.040.	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 Hara N, Ichihara E, Harada D, Inoue K, Fujiwara K, Hosokawa S, Kishino D, Haruyuki K, Ochi N, Oda N, Hotta K, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 147(12)
2. 論文標題 Significance of PD-L1 expression in the cytological samples of non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cancer Res Clin Oncol .	6. 最初と最後の頁 3749-3755.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00432-021-03615-5.	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 Harada D, Isozaki H, Kozuki T, Yokoyama T, Yoshioka H, Bessho A, Hosokawa S, Takata I, Takigawa N, Hotta K, Kiura K; Okayama Lung Cancer Study Group.	4. 巻 12(5)
2. 論文標題 Crizotinib for recurring non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion genes previously treated with alectinib: A phase II trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thorac Cancer.	6. 最初と最後の頁 643-649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13825.	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 Nishii K, Ohashi K, Tamura T, Ninomiya K, Matsubara T, Senoo S, Kano H, Watanabe H, Oda N, Makimoto G, Higo H, Kato Y, Ninomiya T, Kubo T, Yamamoto H, Tomida S, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 20(6)
2. 論文標題 Detection of epidermal growth factor receptor mutations in exhaled breath condensate using droplet digital polymerase chain reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncol Lett.	6. 最初と最後の頁 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12256	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 Ohashi K, Ninomiya K, Yoshioka H, Bessho A, Shibayama T, Aoe K, Ishikawa N, Kozuki T, Kawai H, Kuyama S, Miyoshi S, Fujitaka K, Obata H, Tsubata Y, Awaya Y, Inoue M, Inoue K, Horita N, Yanai H, Hotta K, Kiura K.	4. 巻 150
2. 論文標題 Impact of HER2 expression on EGFR-TKI treatment outcomes in lung tumors harboring EGFR mutations: A HER2-CS study subset analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer.	6. 最初と最後の頁 83-89.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.09.024.	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 Kayatani H, Ohashi K, Ninomiya K, Makimoto G, Nishii K, Higo H, Watanabe H, Kano H, Kato Y, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 532(3)
2. 論文標題 Beneficial effect of erlotinib and trastuzumab emtansine combination in lung tumors harboring EGFR mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun .	6. 最初と最後の頁 341-346.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.055	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 Kobayashi K, Soejima K, Fukunaga K, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Yamamoto N, Takiguchi Y, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I; Group on behalf of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry.	4. 巻 146
2. 論文標題 Key prognostic factors for EGFR-mutated non-adenocarcinoma lung cancer patients in the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database. Kobayashi K, Soejima K, Fukunaga K, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Yamamoto N, Takiguchi Y, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I; Group on behalf of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer.	6. 最初と最後の頁 236-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.06.015.	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 Itano J, Higo H, Ohashi K, Makimoto G, Nishii K, Hotta K, Miyahara N, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 59(6)
2. 論文標題 Successful Re-administration of Osimertinib in Osimertinib-induced Interstitial Lung Disease with an Organizing Pneumonia Pattern: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 823-828.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3689-19.	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 Higo H, Ohashi K, Makimoto G, Nishii K, Kudo K, Kayatani H, Watanabe H, Kano H, Ninomiya K, Hotta K, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 136
2. 論文標題 EGFR-TKI acquired resistance in lung cancers harboring EGFR mutations in immunocompetent C57BL/6J mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung cancer	6. 最初と最後の頁 86-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.08.019.	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 中須賀崇匡, 大橋圭明, 西井和也, 平生敦子, 大川祥, 高田健二, 西村淳, 栗林忠弘, 安東千裕, 西達也, 森田絢子, 槇本剛, 二宮貴一郎, 藤井昌学, 市原英基, 堀田勝幸, 田端雅弘, 前田嘉信, 木浦勝行
2. 発表標題 Egfr変異陽性肺癌に対する Ad-SGE-REICと抗PD-1抗体併用による抗腫瘍免疫賦活効果
3. 学会等名 第63回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西井和也, 大橋圭明, 富田秀太, 中須賀崇匡, 平生敦子, 大川祥, 西村淳, 安東千裕, 槇本剛, 二宮貴一郎, 加藤有加, 久保寿夫, 市原英基, 堀田勝幸, 田端雅弘, 豊岡伸一, 鶴殿平一郎, 前田嘉信, 木浦勝行
2. 発表標題 EGFR阻害が誘導するEgfr肺癌に対する抗腫瘍免疫を逐次的VEGFR-2/PD-1阻害が増強する
3. 学会等名 第63回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuya Nishii, Kadoaki Ohashi, Shuta Tomida, et al, and Shinichi Toyooka, Heiichiro Udono, Yoshinobu Maeda, Katsuyuki Kiura
2. 発表標題 Novel combined immunotherapy with EGFR-TKI followed by dual blockade of PD-1 and VEGFR2 in lung cancer harboring Egfr mutation.
3. 学会等名 1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Go Makimoto, Kadoaki Ohashi, Shuta Tomida, Kenji Takada, Hiromi Watanabe, Kazuya Nishii, Kiichiro Ninomiya, Yuka Kato, Toshio Kubo, Eiki Ichihara, Katsuyuki Hotta, Masahiro Tabata, Shinichi Toyooka, Yoshinobu Maeda and Katsuyuki
2. 発表標題 Combined effect of Lorlatinib and Bcl-2 inhibitors in intrinsic Alectinib resistant Lung Adenocarcinoma Harboring the EML4-ALK Fusion Gene
3. 学会等名 1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Hiromi Watanabe, Yuka Kato, Kadoaki Ohashi, Shuta Tomida, Kenji Takada, Kazuya Nishii, Go Makimoto, Kiichiro Ninomiya, Masanori Fujii, Toshio Kubo, Eiki Ichihara, Yoshinobu Maeda, Katsuyuki Kiura
2. 発表標題	Increased expression of amphiregulin may contribute to crizotinib resistance in lung cancer cells harboring ROS1 fusion genes
3. 学会等名	1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	中須賀 崇匡, 大橋 圭明, 西井 和也, 平生 敦子, 大川 祥, 安東 千裕, 原 尚史, 狩野 裕久, 渡邊 洋美, 二宮 貴一郎, 加藤 有加, 二宮 崇, 久保 寿夫, 頼 冠名, 市原 英基, 堀田 勝幸, 田端 雅弘, 前田 嘉信, 木浦 勝行
2. 発表標題	Egfr改变肺癌マウスモデルを用いたAd-SGE-REICの抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名	第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	大川 祥, 大橋 圭明, 原 尚史, 西井 和也, 中須賀 崇匡, 平生 敦子, 安東 千裕, 狩野 裕久, 渡邊 洋美, 二宮 貴一郎, 加藤 有加, 久保 寿夫, 頼 冠名, 市原 英基, 堀田 勝幸, 田端 雅弘, 前田 嘉信, 木浦 勝行
2. 発表標題	Egfr改变肺癌マウスモデルを用いたpersisterがん細胞に対する根治的薬物療法の開発
3. 学会等名	第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	西井 和也, 大橋 圭明, 中須賀 崇匡, 平生 敦子, 大川 祥, 渡邊 洋美, 狩野 裕久, 原 尚史, 安東 千裕, 二宮 貴一郎, 加藤 有加, 二宮 崇, 久保 寿夫, 頼 冠名, 市原 英基, 堀田 勝幸, 田端 雅弘, (鶴殿平一郎), 前田 嘉信, 木浦 勝行
2. 発表標題	Egfr改变肺癌マウスモデルを用いたEGFR-TKI、抗VEGFR-2抗体と抗PD-1抗体併用療法の検討
3. 学会等名	第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 西井 和也, (中尾 美香, 石川 暢久, 益田 武), 藤本 伸一, (山崎 正弘), 瀧川 奈義夫, (小谷 昌広), 藤原 慶一, (窪田 哲也, 井上 政昭), 上月 稔幸, (上田 裕), 久山 彰一, 堀田 勝幸, 木浦 勝行
2. 発表標題 EGFR遺伝子変異陽性進行肺癌に対する治療状況に関する前向きレジストリ研究
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市原 英基, 原田 大二郎, 井上 考司, 柴山 卓夫, 細川 忍, 岸野 大蔵, 張田 信吾, 越智 宣昭, 小田 尚廣, 原 尚史, 堀田 勝幸, 前田 嘉信, 木浦 勝行
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬が有効なEGFR遺伝子変異陽性肺癌の特徴
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuya Nishii, Kadoaki Ohashi, Kiichiro Ninomiya, Go Makimoto, Hiromi Watanabe, Hirohisa Kano, Naofumi Hara, Heiichiro Udono and Katsuyuki Kiura
2. 発表標題 Tumor immunoediting in a lung cancer mouse model harboring EGFR mutations
3. 学会等名 American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 REIC/Dkk-3遺伝子を含むEGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療薬	発明者 岡山大学、桃太郎源	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020028091	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 REIC/Dkk-3遺伝子を含むEGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療薬	発明者 岡山大学、桃太郎源	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、出願番号：2020-130701	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	富田 秀太 (Tomida Shuta) (10372111)	岡山大学・大学病院・准教授 (15301)	
研究分担者	公文 裕巳 (Kumon Hiromi) (30144760)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・特命教授 (15301)	
研究分担者	大橋 圭明 (Ohashi Kadoaki) (60729193)	岡山大学・大学病院・研究准教授 (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
---------	---------