

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03668

研究課題名(和文) 肺がん・中皮腫に対する新規複合がん免疫療法の免疫学的基盤確立から臨床への展開

研究課題名(英文) Development of novel combination immunotherapy against lung cancer and mesothelioma: establishment of immunological basis for clinic

研究代表者

西岡 安彦 (NISHIOKA, Yasuhiko)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：70274199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：肺がん・中皮腫に対する免疫学的基盤に基づく新規複合がん免疫療法の開発に向けて、腫瘍内に浸潤する3種類の免疫調節細胞である線維細胞、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)および樹状細胞に着目した。腫瘍内に浸潤した線維細胞が腫瘍局所で抗原提示細胞として働き、抗PD-L1抗体投与下では抗腫瘍免疫を増強する作用を発揮していることを見出した。また、抗がん剤のS-1はMDSCの腫瘍内集積を阻害し抗PD-1抗体による抗腫瘍効果を増強した。さらに、樹状細胞の腫瘍内投与と抗PD-1抗体の同時併用が高い抗腫瘍効果を発揮することを見出した。これらの複合免疫療法は進行がんに対する新たな免疫療法となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により動物モデルを用いて肺がん・中皮腫に対する効果的な3つの新たな複合がん免疫療法が提案された。これまでに抗原提示細胞として十分には認識されていない腫瘍内線維細胞(fibrocyte)に着目し、特に抗PD-L1抗体との併用下において抗腫瘍免疫増強に重要な役割を果たしていることの発見は、学術的意義が大きいことに加え、今後の新規複合がん免疫療法への展開という点では社会的意義も大きい。抗PD-1抗体と抗がん剤のS-1あるいは樹状細胞の腫瘍内投与という新たな複合がん免疫療法についても、現実的な複合がん免疫療法として今後の展開が期待されることから社会的意義は大きいと言える。

研究成果の概要(英文)：To develop novel combined immunotherapy against lung cancer and mesothelioma, we studied three immunomodulatory cells, such as fibrocytes, myeloid-derived suppressor cells (MDSC) and dendritic cells (DC) in tumors. We demonstrated that tumor-infiltrating fibrocytes played a role in tumor immunity as an antigen-presenting cells in situ. The combined therapy with anti-PD-L1 antibody and intratumoral administration of fibrocytes enhanced anti-tumor immunity. The cytotoxic drug, S-1, also enhanced anti-tumor immunity of anti-PD-1 antibody by inhibiting the accumulation of MDSC into tumors. In addition, combined therapy with anti-PD-1 antibody and intratumoral administration of DC was more effective in inhibiting tumor growth as compared to each monotherapy. These combinations will be novel and promising immunotherapies in the future.

研究分野：呼吸器内科学、がん免疫

キーワード：肺がん がん免疫療法 線維細胞 骨髄由来抑制細胞 樹状細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺がんに対する免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor: ICI) である抗PD-1/PD-L1抗体は、一部の患者に劇的な抗腫瘍効果を示すことから、肺がんの標準治療薬として使用されている。しかしながらICI治療に抵抗性の腫瘍も数多く存在し、またICI治療後に再燃を来す症例も多いことから、より有効なICI治療法の開発が望まれている。一つのアプローチとして注目されているのが、抗がん剤をはじめとする様々な薬剤との併用療法すなわち複合がん免疫療法である。一方、これらの複合がん免疫療法は製薬企業を中心とした開発競争の激化から、臨床現場において臨床試験(企業治験)が併用理論の検証に先行して実施される形となっている。そのため現在進められている複合がん免疫療法に関する免疫学的相乗効果のメカニズム解析は十分ではなく、免疫学的基盤の理解に基づく併用療法となっていない。また、抗PD-1抗体であるニボルマブと抗CTLA4抗体であるイピリムマブの併用は、高い相乗効果を示す一方、高頻度に発現する免疫学的有害事象が臨床現場における大きな課題となっている。その原因の一端も抗PD-1抗体と抗CTLA4抗体の併用下に生じる免疫反応の解析が不十分なことから、企業治験として進められている治療プロトコル(投与方法や投与量など)が免疫学的に最適な条件となっていないことが推測される。従って有効な複合がん免疫療法の確立には、併用療法による抗腫瘍効果の増強を免疫学的に十分に解析した上で、併用プロトコルを立案し臨床試験を実施することが不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、肺がん・中皮腫に対する新たな免疫学的基盤に基づく複合がん免疫療法の開発研究を行うことを目的とした。具体的に本研究で提案する複合がん免疫療法は、研究代表者らが先行研究により同定した腫瘍内に浸潤する3種類の免疫調節細胞である線維細胞(fibrocyte)、骨髄由来免疫抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells: MDSC)および樹状細胞(dendritic cells: DC)に着目した複合がん免疫療法であり、確立したマウスモデルを用いて免疫学的に詳細な解析を行い、相乗的抗腫瘍効果の免疫学的基盤を確立した上で、これら複合がん免疫療法の至適プロトコルを立案し、臨床試験への展開を視野に研究を進めることを目的とした。

(1) 線維細胞に着目した複合がん免疫療法: 申請者らは線維細胞が血管新生阻害薬である抗VEGF抗体ベバシズマブ投与下の肺がん組織に高率に集積する細胞であることを報告した(Nat Commun 2015)。一方で、抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用療法が注目されており、線維細胞が相乗的抗腫瘍効果の鍵を握る細胞である可能性を見出している。線維細胞の免疫増強作用を解析し、抗VEGF抗体との併用あるいは細胞移入による複合がん免疫療法を検討する。

(2) MDSCに着目した複合がん免疫療法: 申請者らは、抗がん剤と抗PD-1抗体併用による抗腫瘍効果は腫瘍内のMDSC数の減少に伴って発揮されることを見出している。MDSCを効率的に減少させる抗がん剤を選択し最も有効な併用療法を検討する。

(3) DCに着目した複合がん免疫療法: 申請者らは、DCの腫瘍内投与が腫瘍特異的免疫誘導に伴う腫瘍退縮をきたし、さらに抗PD-1抗体の併用により高い抗腫瘍効果を示すことを見出している。免疫学的メカニズムの解析と最適治療プロトコルの確立を目指す。

3. 研究の方法

マウスモデルを用いて3つのアプローチによる複合がん免疫療法の免疫学的メカニズムを解析した。BALB/cマウスを用いた悪性胸膜中皮腫細胞株AB1-HAの移植モデルおよびC57BL/6マウスを用いた肺がん細胞株LLCの移植モデルを使用した。個々の研究計画は以下のように実施した。

(1) 線維細胞に着目した複合がん免疫療法

線維細胞によるT細胞免疫調節作用の解明、及びICI + 抗VEGF抗体による複合がん免疫療法の作用機序としての線維細胞機能解析を行った。

・ *In vitro*実験：線維細胞はヒト末梢血単球から誘導あるいはマウス肺、脾臓および腫瘍から回収して以下の実験を行った。

線維細胞における共刺激分子および共抑制分子の発現をフローサイトメトリー法で解析。

*In vitro*におけるCD8陽性T細胞との共培養によるT細胞刺激活性と上記共刺激分子および共抑制分子に対する抗体による阻害効果の検討（3Hチミジン取り込み試験）。

肺がん・中皮腫患者からの線維細胞に対して同様に を検討。

・ *In vivo*実験：マウスモデルを用いて以下の実験を行った。

ICIと抗VEGF抗体による複合がん免疫療法の抗腫瘍効果と腫瘍内線維細胞動態の検討。

（免疫組織染色、フローサイトメトリー、シングルセル解析）。

線維細胞の腫瘍内投与によるICIとの併用効果および併用プロトコールの検討。

共刺激分子ノックアウトマウス由来の線維細胞投与による効果の比較検討。

（2）MDSCに着目した複合がん免疫療法

MDSC機能抑制効果から抗がん剤をスクリーニングし、ICI+抗がん剤による新たな複合がん免疫療法を探索する。

・ *In vitro*実験：ヒト末梢血単核球からGM-CSFおよびIL-6を用いてMDSCを誘導する。

MDSC誘導抑制効果の強い抗がん剤をスクリーニングする。

種々の抗がん剤を処理したMDSCとCD8陽性T細胞との共培養（3Hチミジン取り込み試験）。

MDSCのT細胞増殖抑制活性を解除する抗がん剤をスクリーニングする。

・ *In vivo*実験：マウスモデルを用いて検討を行う。

担がんマウスに種々の抗がん剤を処理し免疫組織染色とフローサイトメトリー法により腫瘍内のMDSCを最も減少させ得る抗がん剤をスクリーニングする。

にて同定した抗がん剤とICIの併用療法による抗腫瘍効果を比較検討する。

（3）DCの腫瘍内投与に着目した複合がん免疫療法

・ *In vitro*実験：ヒト末梢血単球からGM-CSFおよびIL-4を用いてDCを誘導する。

アロMLR (mixed lymphocyte reaction)：DCによるT細胞刺激活性に対する抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体の作用を検討する（3Hチミジン取り込み試験）。

・ *In vivo*実験：マウスモデルを用いた検討を行う。

ICI + DCの腫瘍内投与による抗腫瘍効果および最適投与プロトコールを比較検討する。

腫瘍内の免疫担当細胞の動態を免疫組織染色およびフローサイトメトリー法にて検討。

ICI + DCの腫瘍内投与による細胞傷害性T細胞誘導効果を比較検討する。

4．研究成果

（1）線維細胞に着目した複合がん免疫療法

ヒト及びマウス線維細胞を用いた *in vitro* の検討から、線維細胞の高い抗原提示能（CD8陽性T細胞活性化作用）と抗PD-1/PD-L1抗体併用による抗原提示能の増強を確認した（図1, 2）。阻害抗体を用いた検討から、線維細胞によるCD8陽性T細胞刺激活性には線維細胞が発現するCD54およびCD86分子が重要であることが明らかとなった。卵白アルブミン（ovalbumin: OVA）特異的なTCRトランスジェニックマウスであるOT-Iマウスを用いて、OVA蛋白を添加した線維細胞がMHCクラスI依存性にCD8陽性T細胞を活性化する機能、すなわちクロスプレゼンテーション能を有することを確認した。またマウス皮下腫瘍組織から誘導した線維細胞の抗原提示

能と抗 PD-L1 抗体による増強についても確認した。一方で、線維細胞は所属リンパ節への遊走能を示さなかった。同時に肺がん患者末梢血から誘導した線維細胞を用いた場合においても同様の機能を認めた。

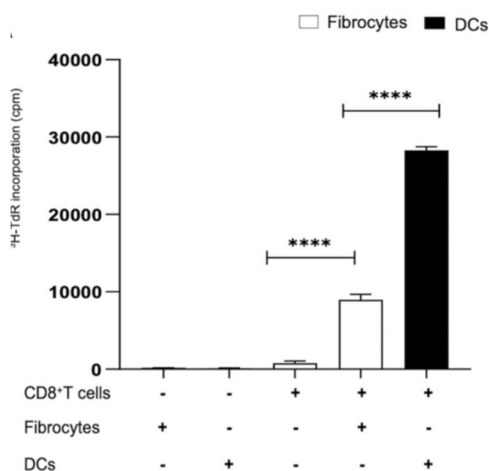


図1 ヒト末梢血由来線維細胞と樹状細胞の CD8 陽性 T 細胞刺激活性 (3H-チミジン取り込み試験)

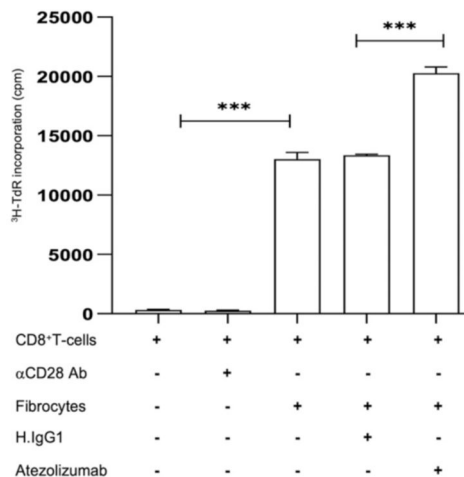


図2 線維細胞による CD8 陽性 T 細胞刺激活性に対する抗 PD-L1 抗体 (アテゾリズマブ) による増強効果 (3H-チミジン取り込み試験)

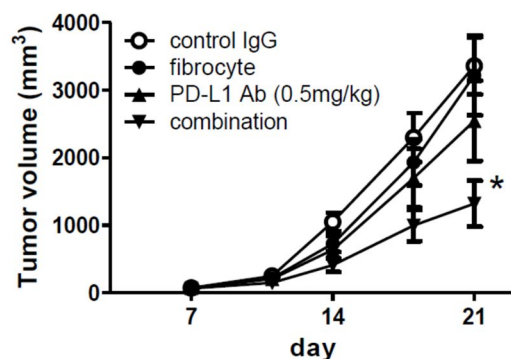


図3 AB1-HA 皮下腫瘍モデルにおける線維細胞の腫瘍内投与による抗 PD-L1 抗体の抗腫瘍効果の増強

AB1-HA 皮下移植によるマウスモデルにおける検討から、抗 VEGF 抗体と抗 PD-1/PD-L1 抗体併用による複合がん免疫療法により腫瘍内に線維細胞が著名に増加し、抗腫瘍効果が増強した。また、線維細胞の腫瘍内投与により抗 PD-1/PD-L1 抗体の抗腫瘍効果が増強した (図3) ことから、抗 PD-1/PD-L1 抗体の抗腫瘍効果増強に線維細胞が関与することが示唆された。

AB1-HA 皮下移植腫瘍のシングル解析の結果、腫瘍内に初めて線維細胞クラスターを同定した。本クラスターは、抗 VEGF 抗体投与下で腫瘍内に増加し、数個のサブクラスターに分かれることも確認された。抗 PD-L1 抗体と線維細胞の腫瘍内投与の併用は抗腫瘍効果を増強するが、CD86 ノックアウトマウスから誘導した線維細胞ではその活性が完全に消失していた。また、腫瘍内からフローサイトメトリーによる sorting 法で回収した線維細胞には、抗原提示活性が確認された。以上から、線維細胞の抗原提示活性は *in vivo* においても CD86 を介して行われることが明らかとなった。線維細胞は担がん状態にあっても腫瘍局所で CD8 陽性 T 細胞に対する抗原提示能を発揮することが示唆された。

(2) MDSC に着目した複合がん免疫療法

各種抗がん剤による肺がん細胞の免疫原性細胞死の誘導効果について、カルレチキュリン (CRT) 発現を指標にスクリーニングを行った。その結果、5-FU により最も高い CRT 誘導能が確認された。マウスモデルを用いた検討においては、同様に 5-FU により最も高い腫瘍内 MDSC 減少効果が確認された。これらの作用をペメトレキセド (pemetrexed: PEM) と比較検討した結果、5-FU に PEM より高い作用が認められた。また、AB1-HA マウスモデルを用いて 5-FU および S-1 による腫

瘍内への MDSC 集積抑制効果を検討したところ、5-FU 及び S-1 では強い MDSC 集積抑制効果を確認したが、PEM ではその効果を認めなかった（図 4）。MDSC 集積抑制メカニズムを解析し、腫瘍細胞から産生されるケモカインが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。本ケモカイン遺伝子をノックダウンした腫瘍では、マウス皮下へ移植された腫瘍の増殖は著明に抑制され、腫瘍内 MDSC も半減していた。また、S-1 を含む化学療法レジメンが他の化学療法レジメンに比較して抗 PD-1 抗体による抗腫瘍効果の増強効果が高いことが明らかとなった。

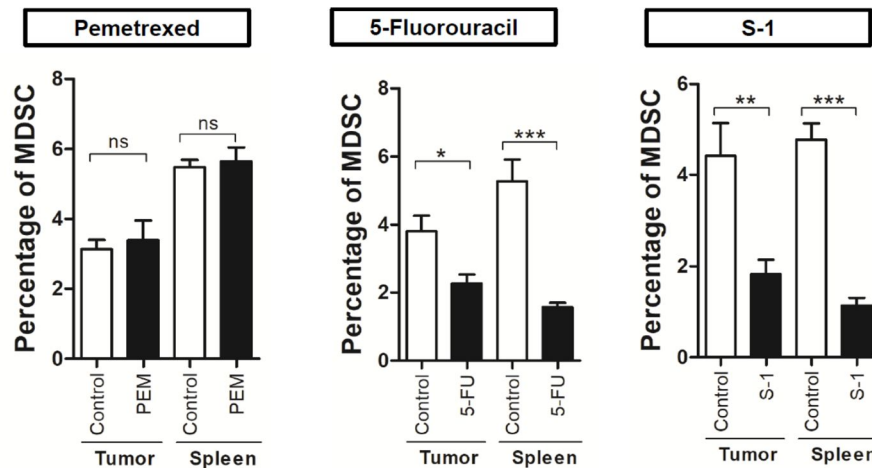


図 4 AB1-HA 皮下腫瘍モデルにおける腫瘍内及び脾内の MDSC 集積に及ぼす抗がん剤の効果

(3)DC に着目した複合がん免疫療法：

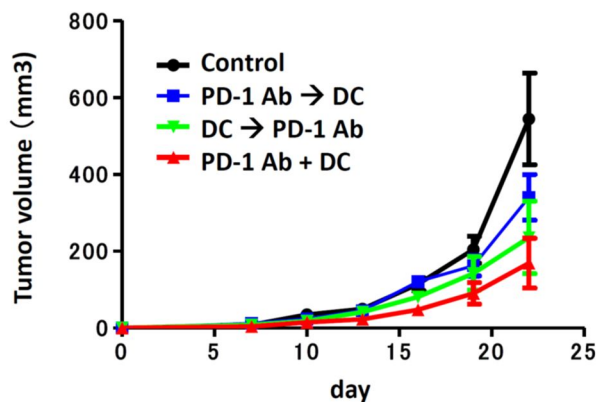


図 5 AB1-HA 皮下腫瘍モデルにおける抗 PD-1 抗体と樹状細胞の腫瘍内投与の併用効果における投与タイミングの検討

AB1-HA マウスモデルを用いた検討から DC の腫瘍内投与は、抗 PD-1/PD-L1 抗体の抗腫瘍効果を増強した。投与スケジュールの検討では、抗 PD-1/PD-L1 抗体と DC を同時に投与する場合は、いずれかを先行する投与方法より有効であった(図 5)。CD80 および CD86 のノックアウトマウスから誘導した DC の腫瘍内投与においても、野生型 DC と同様の効果が確認された。現在、CD80 および CD86 のダブルノックアウトマウスを作製中である。

<引用文献>

1. Afroj T, Mitsuhashi A, Ogino H, Saijo A, Otsuka K, Yoneda H, Tobiume M, Nguyen TN, Goto H, Koyama K, Sugimoto M, Kondoh O, Nokihara H, Nishioka Y. Blockade of PD-1/PD-L1 pathway enhances the antigen-presenting capacity of fibrocytes. J Immunol 206(6):1204-1214, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ogino Hirokazu, Tobiume Makoto, Kagawa Kozo, Kawano Hiroshi, Sakaguchi Satoshi, Saijo Atsuro, Matsumoto Daisuke, Takizawa Hiromitsu, Morikawa Yuriko, Bando Yoshimi, Goto Hisatsugu, Nokihara Hiroshi, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Radiation-associated Angiosarcoma Presenting as Massive Pleural Effusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1393 ~ 1397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8195-21	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 Yoneda Hiroto, Nokihara Hiroshi, Mitsuhashi Atsushi, Ozaki Ryohiko, Yabuki Yohei, Ogino Hirokazu, Otsuka Kenji, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Correlation between immune-related adverse events and therapeutic effects of nivolumab in patients with malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	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) 10.1186/s12890-021-01746-6	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 Mitsuhashi Atsushi, Kondoh Kensuke, Horikawa Kazuki, Koyama Kazuya, Nguyen Na Thi, Afroj Tania, Yoneda Hiroto, Otsuka Kenji, Ogino Hirokazu, Nokihara Hiroshi, Shinohara Tsutomu, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 112
2. 論文標題 Programmed death (PD) 1/PD ligand 1 blockade mediates antiangiogenic effects by tumor derived CXCL10/11 as a potential predictive biomarker	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4853 ~ 4866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15161	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 荻野広和、西岡安彦	4. 巻 36
2. 論文標題 間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 41 ~ 47
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 -

1. 著者名 西岡安彦	4. 巻 110
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害薬によるがん医療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 520～525
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 -

1. 著者名 Mitsuhashi Atsushi, Kondoh Kensuke, Horikawa Kazuki, Koyama Kazuya, Nguyen Na Thi, Afroj Tania, Yoneda Hiroto, Otsuka Kenji, Ogino Hirokazu, Nokihara Hiroshi, Shinohara Tsutomu, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 112
2. 論文標題 Programmed death (PD) 1/PD ligand 1 blockade mediates antiangiogenic effects by tumor derived CXCL10/11 as a potential predictive biomarker	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4853～4866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15161	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 Yoneda Hiroto, Nokihara Hiroshi, Mitsuhashi Atsushi, Ozaki Ryohiko, Yabuki Yohei, Ogino Hirokazu, Otsuka Kenji, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Correlation between immune-related adverse events and therapeutic effects of nivolumab in patients with malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	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) 10.1186/s12890-021-01746-6	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 Haji Keiko, Sato Seidai, Yoneda Hiroto, Nisisho Toshihiko, Nokihara Hiroshi, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Multidisciplinary treatment of skeletal muscle metastasis from lung cancer: A case of triceps muscle metastasis of lung squamous cell cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	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.rmcr.2021.101470	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 Fumie, Tabata Sho, Sakamoto Takeharu, Hirayama Akiyoshi, Ebi Hiromichi, Yamada Tadaaki, Umetsu Ko, Ohishi Maki, Ueno Ayano, Goto Hisatsugu, Sugimoto Masahiro, Nishioka Yasuhiko, Yamada Yasuhiro, Tomita Masaru, Sasaki Atsuo T, Yano Seiji, Soga Tomoyoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 TGF- β -dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	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) 10.1038/s42003-021-02323-7	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 西岡安彦	4. 巻 110
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害薬によるがん医療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 520 ~ 525
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 -

1. 著者名 荻野広和, 西岡安彦	4. 巻 36
2. 論文標題 間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 41 ~ 47
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 -

1. 著者名 Afroj Tania, Mitsunashi Atsushi, Ogino Hirokazu, Saijo Atsuro, Otsuka Kenji, Yoneda Hiroto, Tobiume Makoto, Nguyen Na Thi, Goto Hisatsugu, Koyama Kazuya, Sugimoto Masamichi, Kondoh Osamu, Nokihara Hiroshi, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 206
2. 論文標題 Blockade of PD-1/PD-L1 Pathway Enhances the Antigen-Presenting Capacity of Fibrocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1204 ~ 1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000909	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 Okada Naoto, Matsuoka Rie, Sakurada Takumi, Goda Mitsuhiro, Chuma Masayuki, Yagi Kenta, Zamami Yoshito, Nishioka Yasuhiko, Ishizawa Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-70743-2	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 Otsuka Kenji, Mitsuhashi Atsushi, Goto Hisatsugu, Hanibuchi Masaki, Koyama Kazuya, Ogawa Hirohisa, Ogino Hirokazu, Saijo Atsuro, Kozai Hiroyuki, Yoneda Hiroto, Tobiume Makoto, Kishuku Masatoshi, Ishizawa Keisuke, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 146
2. 論文標題 Anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy suppresses the growth of mesothelioma by reducing myeloid-derived suppressor cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 86 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.05.023	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 三橋惇志、西岡安彦	4. 巻 38
2. 論文標題 血管新生阻害剤に対する耐性獲得メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 157 ~ 162
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 -

1. 著者名 軒原浩、西岡安彦	4. 巻 60
2. 論文標題 間質性肺炎合併非小細胞肺癌の治療戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 肺癌	6. 最初と最後の頁 74 ~ 80
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 -

1. 著者名 Ogino Hirokazu, Hanibuchi Masaki, Sakaguchi Satoshi, Toyoda Yuko, Tezuka Toshifumi, Kawano Hiroshi, Kakiuchi Soji, Otsuka Kenji, Saijo Atsuro, Azuma Masahiko, Nokihara Hiroshi, Goto Hisatsugu, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 57
2. 論文標題 The clinical features of older patients with lung cancer in comparison with their younger counterparts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 40 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2018.10.003	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 Saijo Atsuro, Hanibuchi Masaki, Ogino Hirokazu, Otsuka Kenji, Goto Hisatsugu, Nokihara Hiroshi, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Paclitaxel for relapsed small-cell lung cancer patients with idiopathic interstitial pneumonias	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 541 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1828	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 Hanibuchi Masaki, Kanoh Akira, Kuramoto Takuya, Saito Tatsuro, Tobiume Makoto, Saijo Atsuro, Kozai Hiroyuki, Kondo Mayo, Morizumi Shun, Yoneda Hiroto, Kagawa Kozo, Ogino Hirokazu, Sato Seidai, Kawano Hiroshi, Otsuka Kenji, Toyoda Yuko, Nokihara Hiroshi, Goto Hisatsugu, Nishioka Yasuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Development, validation, and comparison of gene analysis methods for detecting EGFR mutation from non-small cell lung cancer patients-derived circulating free DNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 3654 ~ 3666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26951	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 西岡安彦	4. 巻 27
2. 論文標題 肺がん腫瘍環境におけるfibrocyte-like cellの病的意義	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 31 ~ 35
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 -

1. 著者名 三橋惇志、軒原浩	4. 巻 23
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害薬の効果を増強する併用療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 分子呼吸器病	6. 最初と最後の頁 49-53
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35件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Ryohiko Ozaki, Hiroshi Nokihara, Yohei Yabuki, Atsushi Mitsuhashi, Hiroto Yoneda, Kenji Otsuka, Hirokazu Ogino, Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 Second-line chemotherapy for extensive-disease small cell lung cancer with interstitial lung disease
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirokazu Ogino, Taylor Jennie W, Takahide Nejo, Gibson David, Watchmaker Payal B, Kaori Okada, Atsuro Saijo, Tadesco Meghan, Rabbitt Jane, Olin Michael R, Moertel Christopher L, Salazar Andres M, Yasuhiko Nishioka, Molinaro Annette M, Phillips Joanna J, Butowski Nicholas A, Clarke Jennifer L, Hideho Okada, et al
2. 発表標題 Neoadjuvant vaccination with GBM6-AD, lysate of glioblastoma stem cell line, induces T-cell response in low-grade glioma
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Thi Na Nguyen, Atsushi Mitsuhashi, Hirokazu Ogino, Hiroyuki Kozai, Hiroto Yoneda, Tania Afroj, Kenji Otsuka, Hiroshi Nokihara, Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 S-1 reduces myeloid-derived suppressor cells in murine mesothelioma model and enhances the anti-tumor activity of anti-PD-1 antibody.
3. 学会等名 APSR 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirokazu Ogino, Tania Afroj, Atsushi Mitsuhashi, Atsuro Saijo, Kenji Otsuka, Hiroto Yoneda, Na Thi Nguyen, Kazuya Koyama, Masamichi Sugimoto, Osamu Kondoh, Hiroshi Nokihara, Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 Antigen-presenting capacity of fibrocytes and its regulation by anti-PD-1/PD-L1 antibodies
3. 学会等名 APSR 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroto Yoneda, Hiroshi Nokihara, Atsushi Mitsuhashi, Ryohiko Ozaki, Yohei Yabuki, Hirokazu Ogino, Kenji Otsuka, Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 Association of immune-related adverse events with therapeutic response to Nivolumab in patients with malignant pleural mesothelioma
3. 学会等名 APSR 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三橋惇志、荻野広和、米田浩人、大塚憲司、軒原浩、西岡安彦
2. 発表標題 抗PD-1/PD-L1抗体による血管新生制御メカニズムの解析と治療効果予測バイオマーカーとしての応用
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田浩人、軒原浩、三橋惇志、尾崎領彦、矢葺洋平、荻野広和、大塚憲司、西岡安彦
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫患者におけるニボルマブの免疫関連有害事象と治療効果の相関性
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚憲司, 三橋惇志, 尾崎領彦, 矢葺洋平, 米田浩人, 荻野広和, 軒原浩, 竹内栄治, 杉浦八十生, 知花賢治, 田村厚久, 安宅信二, 西岡安彦
2. 発表標題 進展型小細胞肺癌における予後規定因子
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三橋惇志, 荻野広和, 西條敦郎, 大塚憲司, 杉本正道, 軒原浩, 西岡安彦
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬および血管新生阻害薬併用療法におけるfibrocyteの役割
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三橋惇志, 荻野広和, 米田浩人, 大塚憲司, 軒原浩, 西岡安彦
2. 発表標題 肺がん肝転移におけるspheroid形成がん幹細胞様分画の役割
3. 学会等名 第30回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nguyen Thi Na, 三橋惇志, 香西博之, 米田浩人, Tania Afroj, 大塚憲司, 軒原浩, 西岡安彦
2. 発表標題 TS-1による腫瘍関連骨髄由来抑制細胞の制御を介した免疫チェックポイント阻害剤との併用効果の検討
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三橋惇志, Tania Afroj, Nguyen Thi Na, 荻野広和, 米田浩人, 大塚憲司, 軒原浩, 西岡安彦
2. 発表標題 抗PD-1/PD-L1抗体による腫瘍血管新生抑制メカニズムの解析と治療効果予測バイオマーカーとしての応用
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirokazu Ogino, Taylor Jennie W, Takahide Nejo, Gibson David, Watchmaker Payal B, Kaori Okada, Atsuro Saijo, Tadesco Meghan, Rabbitt Jane, Olin Michael R, Moertel Christopher L, Salazar Andres M, Yasuhiko Nishioka, Molinaro Annette M, Phillips Joanna J, Butowski Nicholas A, Clarke Jennifer L, Hideho Okada, et al
2. 発表標題 Neoadjuvant vaccination with GBM6-AD, lysate of glioblastoma stem cell line, induces T-cell response in low-grade glioma
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryohiko Ozaki, Hiroshi Nokihara, Yohei Yabuki, Atsushi Mitsuhashi, Hiroto Yoneda, Kenji Otsuka, Hirokazu Ogino, Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 Second-line chemotherapy for extensive-disease small cell lung cancer with interstitial lung disease
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Mitsuhashi, Tania Afroj, Atsuro Saijo, Kenji Otsuka, Hiroto Yoneda, Kazuya Koyama, Masamichi Sugimoto, Osamu Kondoh, Hiroshi Nokihara, Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 The role of fibrocyte-like cells in combination treatment of immune checkpoint inhibitor with antiangiogenic agents
3. 学会等名 ERS International Congress 2020 Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西岡安彦
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬によるがん医療
3. 学会等名 2020年度日本内科学会生涯教育講演会 Bセッション（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三橋惇志、櫻田巧、合田光寛、座間味義人、米田浩人、大塚憲司、軒原浩、石澤啓介、西岡安彦
2. 発表標題 ペメトレキセド投与後の皮疹に対する低用量デキサメタゾン予防効果の検討
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 大塚憲司、三橋惇志、米田浩人、軒原浩、竹内栄治、知花賢治、安宅信二、田村厚久、西岡安彦
2. 発表標題 進展型小細胞肺癌の予後規定因子の検討
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 香西博之、三橋惇志、米田浩人、大塚憲司、軒原浩、西岡安彦
2. 発表標題 細胞障害性抗がん剤による腫瘍免疫原性細胞死誘導能の検討
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香西博之、三橋惇志、Nguyen Thi Na、Tania Afroj、米田浩人、大塚憲司、軒原浩、西岡安彦
2. 発表標題 肺癌において細胞障害性抗癌剤が免疫原性細胞死に与える影響についての検討
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三橋惇志、Tania Afroj、荻野広和、Nguyen Thi Na、米田浩人、香西博之、大塚憲司、杉本正道、根東攝、軒原浩、西岡安彦
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬および血管新生阻害薬併用療法における腫瘍内 fibrocyte-like cell の機能解析
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤健介、軒原浩、三橋惇志、米田浩人、香西博之、大塚憲司、西岡安彦
2. 発表標題 非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の予後予測因子の検討
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tania Afroj、荻野広和、三橋惇志、米田浩人、香西博之、大塚憲司、軒原浩、安倍正博、西岡安彦
2. 発表標題 腫瘍免疫における線維細胞の免疫調節機能の検討
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nguyen Thi Na、三橋惇志、Tania Afroj、米田浩人、香西博之、大塚憲司、軒原浩、西岡安彦
2. 発表標題 マウス中皮腫細胞株皮下移植モデルにおける細胞障害性抗癌剤の腫瘍関連骨髄由来抑制細胞への影響
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田直人、座間味義人、中馬真幸、合田光寛、西岡安彦、石澤啓介
2. 発表標題 肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患の発現リスク因子の検討：単施設後ろ向き研究
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川原一輝、阿部真治、加藤幸成、西岡安彦
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫に対するがん特異的抗 podoplanin 抗体 chLpMab-23f の in vitro における抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 Update immunotherapy therapy for mesothelioma
3. 学会等名 APSR 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西岡安彦
2. 発表標題 がん免疫サイクルから考える肺癌に対する複合免疫療法
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西岡安彦
2. 発表標題 がん免疫サイクルを考慮した複合がん免疫療法
3. 学会等名 2019年一般社団法人 日本・多国間臨床試験機構ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西岡安彦、荻野広和、三橋惇志
2. 発表標題 血管新生阻害薬耐性とその克服
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三橋惇志、荻野広和、木宿昌俊、大塚憲司、軒原浩、西岡安彦
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬および血管新生阻害薬による複合がん免疫療法における腫瘍内fibrocytelike cellの機能解析
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚憲司、後東久嗣、埴淵昌毅、荻野広和、西條敦郎、香西博之、米田浩人、飛梅亮、西岡安彦
2. 発表標題 化学療法は腫瘍内の骨髄由来抑制細胞を減少させることにより抗PD-1抗体の抗腫瘍効果を増強する
3. 学会等名 第28回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三橋惇志、後東久嗣、荻野広和、大塚憲司、杉本正道、根東攝、西岡安彦
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬および血管新生阻害薬併用療法における腫瘍内fibrocyte-like cellの機能解析
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和泉俊尋、阿部真治、後河内美紗、松井朋、後東久嗣、加藤幸成、西岡安彦
2. 発表標題 悪性胸膜中皮腫に対するがん特異的抗podoplanin抗体chLpMab-2のin vitroにおける抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tania Afroj, Hirokazu Ogino, Makoto Tobiume, Hiroto Yoneda, Masatoshi Kisyuku, Atsuro Saijo, Atsushi Mitsuhashi, Kazuya Koyama, Hisatsugu Goto, Yasuhiko Nishioka
2. 発表標題 Analyses of immuno-modulatory function of fibrocytes in tumor immunity
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 534
3. 書名 呼吸器疾患最新の治療2019-2020	

〔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	軒原 浩 (NOKIHARA Hiroshi) (00505919)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授 (16101)	
研究分担者	佐藤 正大 (SATO Seidai) (80530899)	徳島大学・病院・講師 (16101)	
研究分担者	三橋 惇志 (MITSUHASHI Atsushi) (00833732)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任助教 (16101)	

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