

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2023

課題番号：19KK0208

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害乳酸菌による肺癌発癌予防・進展予防効果の検証

研究課題名（英文）Innovative therapy for lung cancer: prophylaxis and therapy by intratracheal delivery of probiotics harboring immune checkpoint-blocking single-chain variable fragment

研究代表者

佐藤 隆 (Sato, Takashi)

信州大学・先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・特任教授

研究者番号：70510436

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は「生理活性標的物質を分泌する乳酸菌」の「経気道投与」による呼吸器疾患治療の可能性を提唱する研究成果を基盤とし、「免疫チェックポイント阻害乳酸菌」による肺癌発癌・進展予防効果を検証した。各種の免疫チェックポイント阻害乳酸菌を樹立し、原発性肺癌モデルと転移性肺腫瘍モデルという発癌・進展様式の異なるモデルにおいて、免疫チェックポイント阻害乳酸菌の経気道投与による有意な生存率の改善を達成した。遺伝子変異陽性肺癌に対しては、免疫チェックポイント阻害乳酸菌とともに分子標的医薬の併用を念頭に、難溶性分子標的医薬の経気道投与用製剤設計開発を行い、次世代の肺癌治療ストラテジーの基盤構築を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、肺癌に対する治療戦略として乳酸菌という生物資源を用いた創薬基盤ならびに新規投与経路の開拓にある。高い費用対効果と治療忍容性が期待される点でも社会的意義は大きい。将来的には、遺伝子変異陽性肺癌に対する分子標的医薬と乳酸菌由来低分子抗体医薬の合剤による経気道治療の概念も提唱する研究成果となった。コロナ禍のなかで、研究成果を米国並びに欧州の国際学会での発表につなげ、さらに国際ワークショップを開催して海外日本人研究者との連携構築につながる機会を得たことは大きな意義をもつ。今後の国際共同研究の推進と、本分野をリードする研究成果の創出につながる支援が得られたと考える。

研究成果の概要（英文）：In this study, we constructed genetically modified lactic acid bacteria (gmLAB) that produce biologically active single chain variable fragment (scFv) specifically targeting immune checkpoint molecules. Of these, programmed cell death-ligand 1 (PDL1) scFv showed significant improvement in survival in both murine primary lung cancer and metastatic lung tumor models by intranasal administration. Repeated administration of gmLAB was well tolerated, and no apparent adverse events were seen. These results would propose a new therapeutic strategy for malignant lung diseases by administering intranasally with gmLAB. Further trial was planned to explore the combined use of immune checkpoint inhibiting gmLAB with molecular-target drugs for lung cancer harboring oncogenic driver mutation.

研究分野：呼吸器病学

キーワード：遺伝子組換え乳酸菌 肺癌 免疫チェックポイント阻害 経気道治療 生物資源医薬

1. 研究開始当初の背景

本研究は、(1) 組換え乳酸菌による様々な疾患モデルの治療効果の検証結果と、(2) 肺癌の経気道免疫治療の検証結果を融合し、「乳酸菌による肺癌の経気道免疫治療」の有効性を検証することを大きな課題として提案した。さらに、(3) 速やかな臨床試験への導出や、(4) 産学連携プロセスの手法を学び、(5) 本邦の若手人材とノウハウの育成を目的に、国際共同研究として遂行することを提案した。海外の共同研究機関は、組換え乳酸菌の臨床試験実績のあるベルギー、オランダ、さらに米国を候補とし、その中でも癌の前臨床研究から新規治療の導出に長けた研究機関として、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターとの共同研究の準備をすすめた。

2. 研究の目的

本研究は、「経気道投与による原発性肺癌モデルの治療検証」の結果を踏まえ、「肺癌の発癌予防・進展予防としての経気道治療の有用性」を検証する学術的問いに対して、革新的なツールを用いた検討を行うことを目的とした。すなわち、肺癌の活動性に関わる標的分子を産生し、菌体外に分泌する「標的分子分泌乳酸菌」という革新的ツールを用い、経気道治療の基盤技術をシーズとして、肺癌発癌の予防治療法という未確立のニーズに適応した「経気道的・予防的・標的」治療法という新規性・独自性の高い投与・治療モダリティの構築を目指し、世界に発信することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 免疫チェックポイント阻害物質産生乳酸菌の作成

本研究では、乳酸菌の代表菌種である *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) を発現宿主とする組換え遺伝子による「生理活性を有する標的蛋白を効率よく産生するシステム」を用いる。特に、*L. lactis* で初めて全ゲノム解読が成された *L. lactis* subsp. *cremoris* MG1363 (MG1363) をベースに、ナイシンによる遺伝子発現システムが組み込まれた *L. lactis* subsp. *cremoris* NZ9000 (MoBiTec GmbH, Goettingen, Germany) を組換え遺伝子の発現宿主に用いた。本研究では、肺癌の発癌・進展に関わる標的分子として、免疫チェックポイント阻害物質に着目して、programmed cell death (PD)-ligand 1 (PD-L1)、PD-1、cytotoxic T-lymphocyte associated protein (CTLA)-4 を阻害する一本鎖低分子抗体産生乳酸菌の構築と最適化を行い高い産生・分泌能を有する菌種を選抜する。

(2) 免疫チェックポイント阻害乳酸菌による原発性肺癌モデル/転移性肺腫瘍モデルの検証

信州大学で選抜・最適化された乳酸菌を各種の原発性肺癌モデル/転移性肺腫瘍モデルを用いて生存率を主要評価項目とする有用性の検証を実施する。検証課題として、進展予防の他に気道細菌叢解や肺障害等の臓器障害に着目した安全性解析を行い、臨床試験に向けた準備をすすめる。

(3) 免疫チェックポイント阻害乳酸菌による K-ras 変異肺腺癌発癌モデルの検証

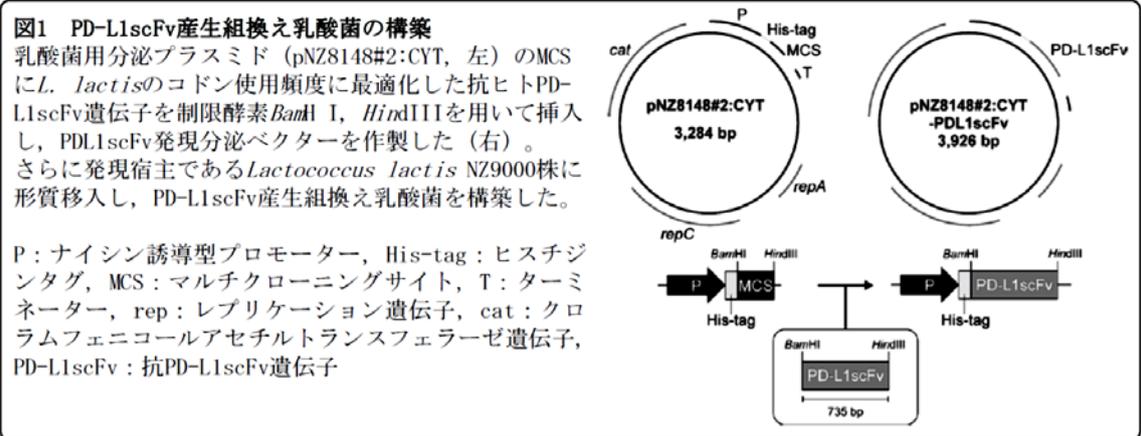
信州大学で選抜・最適化された乳酸菌をテキサス大学において動物実験に供する。使用する動物モデルは MD アンダーソンがんセンターにおいて飼育管理される、気道系 G-protein-coupled receptor Gprc5A 遺伝子欠損マウスを候補として挙げた。信州大学から若手研究者を現地に派遣して MD アンダーソンがんセンターの研究者と Gprc5A 遺伝子欠損マウスの発癌予防の検証を行う。

4. 研究成果

(1) 免疫チェックポイント阻害乳酸菌の作成

① PD-L1 阻害作用を有する低分子一本鎖可変抗体フラグメント (single chain variable fragment : scFv) 産生乳酸菌の構築。

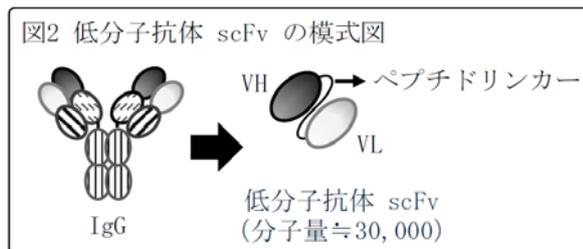
本研究で用いた発現ベクターは、乳酸菌発現ベクター pNZ8148 (3,165 bp) (MoBiTec) をもとに重盛らにより構築された pNZ8148#2:CYT (3,284 bp) を使用した。図1に、抗ヒトPD-L1抗体である



アテゾリズマブ (KEGG DRUGデータベースD10773) のアミノ酸配列をもとに、MG1363のコドン使用頻度に最適化された遺伝子配列を挿入したPD-L1scFv発現分泌ベクターの構築を示す。

抗ヒトPD-L1抗体アテゾリズマブの可変領域部位の重鎖 (VH) および軽鎖 (VL) をペプチドリンカー (EGKSSGSGSESKS) によって結合し (図2)、分子量およそ32kDaの乳酸菌菌体内産生産物を得た。

最終的に、緑色蛍光蛋白 (GFP) を共発現するPD-L1scFv産生乳酸菌の作成に至り、将来的にGFPによる腫瘍環境の可視化を可能とした (Namai F, et al. *AMB Express* 13, 4(2023))。



②PD-1阻害作用を有するscFv産生乳酸菌の構築

抗ヒトPD-1scFvを、抗ヒトPD-1抗体であるニボルマブ (KEGG DRUGデータベースD10316) に基づいて設計した。本研究では、乳酸菌用発現ベクターpNZ8148 (MoBiTec) をもとに重盛らによって構築されたpNZ8148#2:SEC (3, 370 bp) を使用した。遺伝子の塩基配列はEurofins Genomics K. K. (Tokyo, Japan) によって*L. lactis* subsp. *cremoris* MG1363 (MG1363) のコドン使用頻度に最適化されており、それぞれのscFv配列の両側に制限酵素認識部位である*Bam*H Iおよび*Hind* III配列を組み込み挿入した。発現解析では、分子量およそ32kDaの乳酸菌菌体内産生産物ならびに菌体外分泌物質を得た。

③CTLA-4阻害作用を有するscFv産生乳酸菌の構築

抗ヒトCTLA-4scFvを、抗ヒトCTLA-4抗体であるイピリムマブ (KEGG DRUGデータベースD04603) に基づいて設計した。本研究で用いた発現ベクターは、pNZ8148#2:CYT (3, 284 bp) を使用した。遺伝子の塩基配列はMG1363のコドン使用頻度に最適化し、それぞれのscFv配列の両側に制限酵素認識部位である*Bam*H Iおよび*Hind* III配列を組み込み挿入した。発現解析では、分子量およそ29kDaの乳酸菌菌体内産生産物を得た (Namai F, et al. *Mol Biotechnol* 62, 572-579(2020))。

(2) 免疫チェックポイント阻害乳酸菌による原発性肺癌モデル/転移性肺腫瘍モデルの検証

①各種scFvの結合活性試験

動物モデルでの検証を行う前に、各種組換え乳酸菌の産生するscFv精製物を用いて、標的蛋白を固相化した結合試験あるいは結合阻害試験をELISA法にて実施し、濃度依存的な結合活性あるいは結合阻害活性を確認した。なお、検証にあたり、PD1scFvならびにPDL1scFvはヒトおよびマウスのPD-1/PD-L1蛋白の固相化による検証をそれぞれ行い、マウス動物実験での使用適性を確認した。

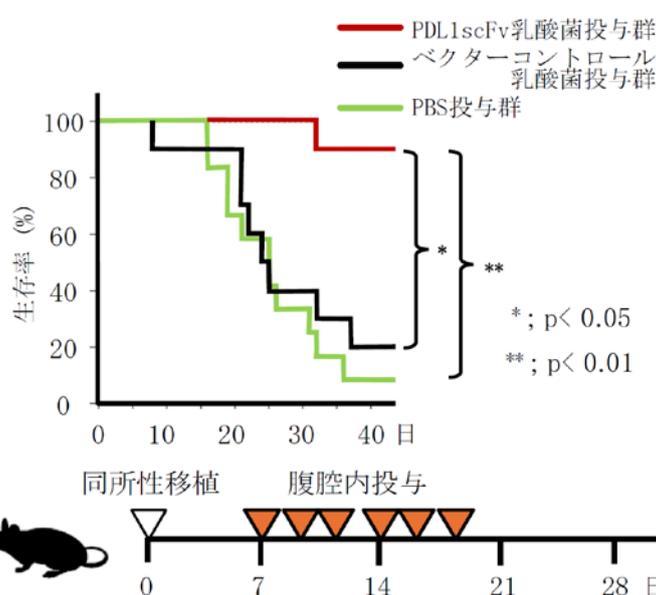
②乳酸菌の肺内到達試験

乳酸菌の経鼻投与後の肺内への移行・到達に関しては、緑色蛍光蛋白 (GFP) を発現する乳酸菌を用いたin vivoイメージングシステムによる検証を行った。さらに、乳酸菌の凍結乾燥物を経鼻投与した際の肺内到達に関する検証を実施し、凍結乾燥物の経鼻投与12時間後に回収した気管支肺胞洗浄液中に、目的とする標的蛋白を確認した。

図3 原発性肺癌モデルに対するPDL1scFv産生組換え乳酸菌の腹腔内投与での生存延長効果

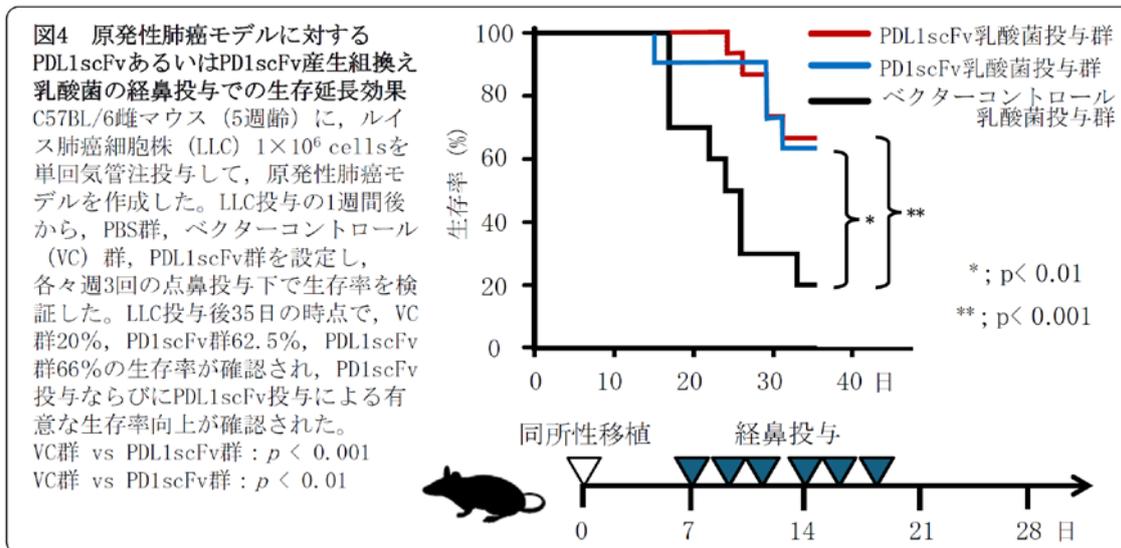
C57BL/6雌マウス (5週齢) に、Lewis肺癌細胞株 (LLC) 1×10^6 cells を単回気管注射して、原発性肺癌モデルを作成した。LLC投与の1週間後から、PBS群、ベクターコントロール (VC) 群、PDL1scFv群を設定し、各々週3回の腹腔内投与下で生存率を検証した。LLC投与後45日の時点で、PBS群8%、VC群20%、PDL1scFv群85%の生存率が確認され、PDL1scFv投与による有意な生存率向上が確認された。

PBS群 vs PDL1scFv群: **; $p < 0.01$
VC群 vs PDL1scFv群: *; $p < 0.05$.



③肺癌モデルによる検証

ルイス肺癌細胞株 (LLC; ATCC number CRL-1642) の同所性移植による原発性肺癌モデルマウスに対して、PDL1scFv産生乳酸菌の凍結乾燥物の経腹腔内投与による検証を行った。その結果、図3で示される有意な生存率の向上が確認できたため、PDL1scFv産生乳酸菌の経鼻投与による検証を実施した。経鼻投与では、LLCの同所性移植の1週間後から、一頭あたり 3×10^9 の菌体の凍結乾燥物を $10 \mu\text{L}$ に調整し、週3回2週間にわたり投与した。図4で示されるように、同所性移植から5週間の時点でPDL1scFv投与群ならびにPD1scFv投与群の有意な生存延長効果が確認された。最終的に、同所性移植から7週間後において、PBS経鼻投与群とベクターコントロール経鼻投与群ではそれぞれ10%、0%の生存率であったが、PDL1scFvの経鼻投与群では47%の生存率、PD1scFvの経鼻投与群でも55%の生存率が確認され、有意な生存延長効果が確認された (Nomura N, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 207, A5754 (2023))。



④転移性肺腫瘍モデルによる検証

PDL1scFv産生乳酸菌は、経鼻投与による転移性肺腫瘍モデルで有意な生存延長効果を示した。マウス黒色腫細胞B16F1を尾静脈投与し、その1週間後より一頭あたり 1×10^9 の菌体の凍結乾燥物を $10 \mu\text{L}$ に調整したものを連日投与した。その結果、B16F1投与後35日の時点で、ベクターコントロール群やPBS投与群の成人率が0%であったのに対して、PD-L1scFv投与群では62.5%と有意な生存率の改善が確認された。免疫チェックポイント阻害乳酸菌の経鼻投与により、同所性移植肺がんモデルに加えて転移性肺腫瘍モデルに対しても、有意な生存延長効果が確認されたことは、癌種ならびに発癌進展経路を問わず腫瘍微小環境に対するアプローチの有用性を支持する結果と考えられた (Namai F, et al. FEMS2023 abstract)。

(3) 免疫チェックポイント阻害乳酸菌による K-ras 変異肺腺癌発癌モデルの検証

K-ras変異肺腺癌は現行の治療に対して抵抗性であり、肺癌の治療戦略において重要な課題である。K-ras変異陽性肺腺癌においてはPD-L1の発現が高いとの報告もあり (Schoenfeld AJ, et al. *Ann Oncol* 31, 599 (2020))、近年のK-ras変異陽性肺癌に対する分子標的治療薬の開発の高まりを受けて、PDL1scFv乳酸菌との併用による治療戦略も候補となる。このような背景から、K-ras変異自然発癌モデルに対する発癌予防効果の検証には十分な時間と人的な関与を模索したが、2020年1月からの新型コロナウイルス感染症の蔓延により、研究者の渡航と受入れが困難となった。2023年5月に新型コロナウイルス感染症の5類移行により再開の目処が立ったものの、報告にはさらなる検証が必要な状況である。本検証課題を継続検討課題とし、さらに最新の分子標的治療戦略を導入する目的で、2023年12月1日に国際共同研究ワークショップを開催した。ワークショップで、MDアンダーソンがんセンターならびにピッツバーグ大学の若手日本人研究者とともに、最新の分子標的研究の成果と今回の免疫チェックポイント阻害乳酸菌の研究成果を共有し、新たな国際共同研究を加速する機会を創出した。免疫チェックポイント阻害乳酸菌による肺癌治療戦略の研究は、発癌に関わるドライバー遺伝子変異に対する分子標的治療戦略の発達とともに深化が求められる。この現行の課題を念頭に、免疫チェックポイント阻害乳酸菌とともに経気道投与が可能な分子標的治療薬の製剤設計を開始した。分子標的治療薬の多くが水に難溶性であるが、難溶性素材の溶解性を改善する検証をすすめ、2023年5月開催の米国胸部疾患学会で報告した (Suzuki K, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 207, A6476 (2023))。2024年9月開催の欧州呼吸器学会での報告も予定しており (Suzuki K, et al. ERS2024 abstract)、今後の国際共同研究の加速をすすめる。

<引用文献>

- ① Namai F, Sumiya S, Nomura N, *et al.* Development of fluorescence-labeled antibody for immune checkpoint inhibitor using engineered probiotics. *AMB Express* 13,4(2023)
- ② Namai F, Murakami A, Ueda A, *et al.* Construction of genetically modified *Lactococcus lactis* producing anti-human CTLA-4 single-chain fragment variable. *Mol Biotechnol* 62, 572-579(2020)
- ③ Nomura N, Namai F, Sato T, Shimosato T. Intranasal administration of genetically modified *Lactococcus lactis* producing PD-L1 scFv improves survival in lung cancer model mice. *Am J Respir Crit Care Med* 207, A5754(2023)
- ④ Namai F, Kitazawa H, Sato T, Shimosato T. Microbial Therapeutics for lung cancer based on immune-checkpoint inhibitory scFv-producing engineered lactic acid bacteria. *Federation of European Microbiological Societies FEMS2023 abstract*
- ⑤ Suzuki K, Namai F, Nomura N, *et al.* Effect of local intratracheal therapy using particleized nintedanib in a murine model of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 207, A6476(2023)
- ⑥ Suzuki K, Namai F, Murakami A, *et al.* Intratracheal therapy using nintedanib amorphous particles in murine pulmonary fibrosis. *European Respiratory Society Congress ERS2024 abstract*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Namai Fu, Sumiya Shunsuke, Nomura Natsumi, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of fluorescence-labeled antibody for immune checkpoint inhibitor using engineered probiotics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 AMB Express	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13568-023-01509-y	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 Okajima Takuma, Shigemori Suguru, Namai Fu, Ogita Tasuku, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Free Feeding of CpG-Oligodeoxynucleotide Particles Prophylactically Attenuates Allergic Airway Inflammation and Hyperresponsiveness in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 738041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.738041	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 Mikami Ayane, Ogita Tasuku, Namai Fu, Shigemori Suguru, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Oral Administration of Flavonifractor plautii, a Bacteria Increased With Green Tea Consumption, Promotes Recovery From Acute Colitis in Mice via Suppression of IL-17	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 610946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2020.610946	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 Namai Fu, Murakami Aito, Ueda Asami, Tsukagoshi Masami, Shigemori Suguru, Ogita Tasuku, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Construction of Genetically Modified Lactococcus lactis Producing Anti-human-CTLA-4 Single-Chain Fragment Variable	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biotechnology	6. 最初と最後の頁 572 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12033-020-00274-8	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 Yumoto Kentaro, Sato Takashi, Nakashima Kentaro, Namai Fu, Shigemori Suguru, Shimosato Takeshi, Kaneko Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Nasally Administered Lactococcus lactis Secreting Heme Oxygenase-1 Attenuates Murine Emphysema	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 1049 ~ 1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9111049	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 Namai Fu, Shigemori Suguru, Ogita Tasuku, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Construction of genetically modified Lactococcus lactis that produces bioactive anti-interleukin-4 single-chain fragment variable	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 7039 ~ 7047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-020-05765-0	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 Namai Fu, Shigemori Suguru, Ogita Tasuku, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Microbial therapeutics for acute colitis based on genetically modified Lactococcus lactis hypersecreting IL-1Ra in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental & Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1627 ~ 1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-020-00507-5	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 Ishida Minori, Namai Fu, Shigemori Suguru, Kajikawa Shoko, Tsukagoshi Masami, Sato Takashi, Ogita Tasuku, Shimosato Takeshi	4. 巻 86
2. 論文標題 Ribosome-Engineered Lacticaseibacillus rhamnosus Strain GG Exhibits Cell Surface Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase Accumulation and Enhanced Adhesion to Human Colonic Mucin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied and Environmental Microbiology	6. 最初と最後の頁 e01448-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/aem.01448-20	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 Mikami Ayane, Ogita Tasuku, Namai Fu, Shigemori Suguru, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Oral administration of Flavonifactor plautii attenuates inflammatory responses in obese adipose tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 6717 ~ 6725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-020-05727-6	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 Shibata Yuji, Kobayashi Nobuaki, Sato Takashi, Nakashima Kentaro, Kaneko Takeshi	4. 巻 11
2. 論文標題 The clinical significance of CXCL16 in the treatment of advanced non small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 1258 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13387	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 Ogita Tasuku, Yamamoto Yoshinari, Mikami Ayane, Shigemori Suguru, Sato Takashi, Shimosato Takeshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Oral Administration of Flavonifactor plautii Strongly Suppresses Th2 Immune Responses in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00379	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8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Suzuki K, Namai F, Murakami A, Sato Y, Kotsugai A, Shimosato T, Sato T
2. 発表標題 Intratracheal therapy using nintedanib amorphous particles in murine pulmonary fibrosis.
3. 学会等名 European Respiratory Society Congress 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Suzuki K, Namai F, Nomura N, Sato Y, Kotsugai A, Shimosato T, Sato T
2. 発表標題 Effect of local intratracheal therapy using particleized nintedanib in a murine model of pulmonary fibrosis.
3. 学会等名 American Thoracic Society 2023 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nomura N, Namai F, Sato T, Shimosato T
2. 発表標題 Intranasal Administration of Genetically Modified Lactococcus Lactis Producing PD-L1scFv Improves Survival in Lung Cancer Model Mice
3. 学会等名 American Thoracic Society 2023 International Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Namai F, Sato T, Shimosato T
2. 発表標題 Intranasal-administrable microbial therapeutics for lung cancer based on immune-checkpoint inhibitory scFv-producing genetically modified lactic acid bacteria
3. 学会等名 Federation of European Microbiological Societies 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sato T
2. 発表標題 Intratracheal therapy using oligodeoxynucleotides and/or genetically modified lactic acid bacteria-derived biological molecules
3. 学会等名 Korean Society of Toxicology Spring International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上愛斗, 生井楓, 上田麻未, 重盛駿, 荻田佑, 佐藤隆, 下里剛士
2. 発表標題 1. 抗CTLA-4低分子抗体を産生するLactococcus lactis組換え体の構築
3. 学会等名 2019酪農科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田麻未, 生井楓, 村上愛斗, 重盛駿, 荻田佑, 佐藤隆, 下里剛士
2. 発表標題 2. PD-1/PD-L1チェックポイントの阻害に働く乳酸菌組み換え体の構築と肺がんモデルマウスを用いた検証
3. 学会等名 2019酪農科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato T
2. 発表標題 Innovative therapy for lung cancer ~ Intratracheal delivery of nanomicroparticles-incorporated immune checkpoint-blocking single-chain variable fragment ~
3. 学会等名 NIH/NCI Symposium on Innate Immunity & Modulation of the Host Immune Response in Honor of the Career of Dr. Dennis Klinman (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sato T and Shimosato T	4. 発行年 2023年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 11
3. 書名 A Compendium of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Intratracheally Therapeutic Option for COPD: A Potential Usage of the Therapeutic Microbe for Delivering Specific Protein to the Lungs	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 医薬組成物	発明者 佐藤隆、下里剛士、 森谷樹、森永匡彦、 佐藤祐一、小番昭宏	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/000711	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

New Treatment Modality for Lung Diseases https://www.ingentaconnect.com/content/sil/impact/2019/00002019/00000003/art00022

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	下里 剛士 (Shimosato Takeshi) (00467200)	信州大学・学術研究院農学系・教授 (13601)	
研究分担者	荻田 佑 (Ogita Tasuku) (50738010)	信州大学・学術研究院農学系・助教 (13601)	
研究分担者	重盛 駿 (Shigemori Suguru) (90803487)	信州大学・先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・助教(特定雇用) (13601)	
研究分担者	生井 楓 (Namai Fu) (60893857)	東北大学・農学研究科・特任助教 (11301)	

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1件

国際研究集会 International Workshop 2023 Inhaled Probiotic Therapy - Next Era Therapeutic Modality for Lung Cancer -	開催年 2023年～2023年
---	--------------------

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			
米国	MD Anderson Cancer Center			