

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02430

研究課題名（和文）腫瘍の免疫特権環境形成における硫酸化コレステロールの役割と創薬応用

研究課題名（英文）Elucidation of the role of cholesterol sulfate in tumor immune privilege formation and its application for drug development

研究代表者

宇留野 武人（Uruno, Takehito）

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号：80532093

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）：がん免疫療法に対する抵抗性獲得の一因となる新たながんの免疫回避機構として、コレステロール硫酸(CS)とその産生酵素SULT2B1を同定した。CSはSULT2B1を発現するがん細胞から放出され、腫瘍微小環境において免疫抑制性の化学的バリア（免疫特権）を形成し、T細胞の腫瘍内浸潤を阻止している。ヒト臨床データの解析から、SULT2B1遺伝子発現は複数のがん種において患者予後不良や免疫機能低下と高い相関を示すことを見出した。独自のスクリーニングで得られたSULT2B1阻害剤はがんのCS産生を抑制し、免疫療法抵抗性を解除し、腫瘍免疫を賦活化することを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、がん細胞によって産生されるコレステロール代謝産物が腫瘍微小環境において免疫抑制性の化学的バリア（免疫特権）を形成し、がんの免疫逃避に働くことを初めて明らかにした。独自のスクリーニングで見出したCS産生酵素SULT2B1の阻害剤は、がん免疫を賦活化し免疫チェックポイント阻害や抗原特異的T細胞療法に対する抵抗性を解除した。臨床データ解析によって複数のがん種ではSULT2B1発現と患者の予後不良や免疫機能低下の間に高い相関が示された。すなわち、本研究によって新たながんの免疫逃避機構の一つが解明され、がん免疫療法に対する抵抗性を解除する手法の一つとしてSULT2B1阻害の有用性が示された。

研究成果の概要（英文）：This study identified cholesterol sulfate (CS) and its producing enzyme SULT2B1 as a novel tumor immune evasion mechanism that contributes to resistance to cancer immunotherapy. The study demonstrates that CS released from SULT2B1-expressing cancer cells forms an immunosuppressive chemical barrier (immune privilege) in the tumor microenvironment that prevents T cell infiltration into the tumor and thus contributes to immunotherapy resistance. In the human clinical database, SULT2B1 gene expression is highly correlated with poor prognosis and immunosuppression in multiple cancer types. Independent screening identified a small molecule inhibitor that suppresses CS production in SULT2B1-expressing cancer cells and demonstrated that the inhibitor can be used to diminish the immunotherapy resistance and enhance the efficacy of immune checkpoint blockade and anti-tumor T cell transfer.

研究分野：機能生物化学

キーワード：腫瘍免疫 メタボライト コレステロール硫酸 免疫回避 SULT

1. 研究開始当初の背景

腫瘍はその逸脱した生存・増殖および浸潤・転移によって従来特徴づけられてきたが、近年、新たな特性として免疫系の監視・攻撃から逃れる免疫回避 (Immune evasion) に注目が集まっている (Cell 144:646, 2011; Semin Cancer Biol 35:S185, 2015; Cell 168:707, 2017: [自著以外の参考文献は著者名省略])。腫瘍微小環境において、がん細胞は免疫抑制性のサイトカイン (TGF-beta, IL-10 他) 細胞表面分子 (免疫チェックポイント分子 PD-L1, CTLA-4 他) 代謝酵素 (IDO, Arginase 他) 産物を介して、CD8T 細胞やナチュラル・キラー (NK) 細胞の抗腫瘍作用を抑制することが明らかになっている。中でも、免疫チェックポイント分子 PD-1/PD-L1 や CTLA-4 をターゲットにした免疫チェックポイント阻害療法は、メラノーマをはじめ一部のがん患者 (30% 程度) では劇的な治療効果をもたらした大きな注目を集めている。しかしながら、その他多くのがん種では効果が限定的であるため、他の免疫抑制機構をターゲットにした治療応用を目指した研究開発が世界中で精力的に進められている。

T リンパ球を始めとする免疫細胞の遊走及び活性化は、低分子量 G タンパク質 Rac の活性化因子である DOCK2 によって制御されている。申請者は先に、硫酸化コレステロール (Cholesterol sulfate: CS) が内因性の DOCK2 阻害因子として働くことを見出し、CS を介した眼における組織特異的な免疫抑制環境の形成 (免疫特権 (Immune privilege: Nat Rev Immunol 8:74, 2008) を明らかにしている (Sakurai, Uruno, et al. Sci Signal 11:eaa04874, 2018)。CS の産生酵素 SULT2B1b (コレステロール硫酸基転移酵素) は眼に付随した腺組織に高発現し、眼や涙中には多量の CS が存在する。CS は、花粉感作や UV 刺激などの炎症時には、眼への炎症細胞の浸潤を抑え、炎症の増悪を抑制する作用を持つことを明らかにした。すなわち、CS は眼の免疫抑制性環境の形成因子である。がんもまた免疫特権部位を形成し、免疫回避に寄与しているが (Science 348:74, 2015)、がんにおける CS の役割は不明であった。

2. 研究の目的

本研究は以下の3つを目的として実施した:

新たな腫瘍-免疫相互作用システムとして CS を介した腫瘍免疫回避機構を実証する。

新たな抗がん剤シードとして SULT2B1b 阻害剤を開発する。

がん細胞特異的な Sult2B1b 遺伝子発現調節機構、及び CS の細胞内動態を解明する。

3. 研究の方法

CS を介した腫瘍免疫回避機構の実証

(1) 種々のマウスがん細胞株に SULT2B1b 遺伝子を導入した過剰発現株を作製し、コントロール株と比較して *in vivo* の腫瘍形成能を比較検討する。Sult2B1b 遺伝子を内因性に発現するがん細胞の場合はゲノム編集法を用いて KO 株を作製し、同様に腫瘍形成能を比較検討する。

(2) 上記細胞株を移植したがんを単離して腫瘍内に浸潤した免疫細胞 (Tumor infiltrating leukocytes: TILs) を CyTOF 及びフローサイトメトリーによって解析する。TIL 内の T/B リンパ球/ミエロイド系細胞/その他の免疫細胞サブセットの割合を調べる。また TILs の遺伝子発現プロファイルを RNA-seq/qPCR にて比較解析し、CS の影響を調べる。

(3) 上記 SULT2B1b 発現株とコントロール株に PD-L1 を強制発現し、抗 PD-L1 抗体投与による免疫チェックポイント阻害の効果と比較検討する。また抗原特異的 T 細胞移入による抗腫瘍効果を比較検討するために、特定のがん抗原 (Neo-antigen) として Ovalbumin (OVA) 抗原を人工的に付与したがん細胞株 (膜結合型 OVA、もしくは OVA ペプチド-リンカー/MHC クラス II 分子融合体) を作製し、腫瘍形成後にトランジェニック TCR を持つ OT-I CD8T 細胞、もしくは OT-II CD4T 細胞を移入し、SULT2B1b 発現の有無による T 細胞移入による腫瘍退縮の割合、及び腫瘍内に浸潤した T 細胞の割合を比較解析する。

SULT2B1b 阻害剤の開発

(1) 構造情報を基に *in silico* スクリーニングによって阻害剤候補化合物を選定し、試験管内の SULT2B1b 酵素アッセイと SULT2B1b 発現細胞を用いた機能アッセイによって、阻害剤を探索する。

(2) CS 産生がん細胞を移植したマウスに同阻害剤を投与して、CS 産生量および腫瘍内 T 細胞浸潤、免疫療法抵抗性がんに対する治療効果を調べる。

がん細胞特異的な Sult2B1b 遺伝子発現亢進の転写調節機構、及び CS の細胞内動態の解明

(1) SULT2B1b 遺伝子のプロモーター領域をクローニングしてレポーターアッセイ系を構築し、定法により転写調節に重要なシスエレメントを同定する。

(2) 複数のがん種における SULT2B1b 発現プロファイルの比較や TCGA データベースの解析によって、SULT2B1b 発現と高い相関を示す転写因子やがん関連遺伝子を抽出し、レポーターアッセイに導入してプロモーター活性化能を調べる。

(3) CS の細胞内動態や細胞外への放出・取り込みに関与するトランスポーター（OATP/OATファミリー）候補遺伝子を抽出する。候補遺伝子を細胞株に導入してCS動態の変化を調べる。

4. 研究成果

CS/SULT2B1 によるがん免疫回避

(1)CS の腫瘍形成促進効果

内在性に *Sult2b1* を発現しないマウス乳がん細胞株 E0771 に *Sult2b1* 遺伝子を導入して過剰発現株を作製した (E0771-SULT)。E0771-SULT は細胞内、培養液中に多量の CS を放出し、マウスにおいて親株に比べて腫瘍形成が増大した。腫瘍内に浸潤した免疫細胞 (CD45+陽性) を回収して CyTOF 解析によって調べた結果、CD8T 細胞と NK 細胞、特に granzyme B 陽性細胞の割合が有意に減少していた。一方、DC やマクロファージなどミエロイド系細胞の割合には大きな差が見られなかった。SULT2B1 発現による腫瘍増大効果は 3LL 肺がん細胞株でも確認され、CS 産生量の増加によって腫瘍内浸潤 T 細胞の減少と腫瘍増大をもたらした。

すい臓がん細胞株 Pan02 は内在性に *Sult2b1* を発現している。Pan02 細胞の *Sult2b1* 遺伝子をゲノム編集によってノックアウトした細胞株 (KO 株) を作製した。KO 株は親株と比べて腫瘍の体積が約半分に縮小し、同時に腫瘍内に浸潤した CD8T 細胞の数は著増していた。これらの実験結果より、CS は T 細胞の腫瘍内浸潤を抑え、腫瘍増大に寄与することが示された。

一方、BALB/c ノードマウスや DOCK2 欠損マウスをホストにした E0771 がん移植実験では、親株と CS 産生株との差は消失した。この結果は、CS による腫瘍増大はホスト免疫系との相互作用に依ることを示している

(2) CS 産生がんに対するがん免疫療法の効果

がん免疫療法の効果は、エフェクター T 細胞とがん細胞の直接相互作用を介した抗がん作用に依存している。CS 産生がんはエフェクター T 細胞の腫瘍内浸潤を抑制するため、すべてのがん免疫療法に対してその効果を減弱させる可能性がある。その可能性を検証するために、免疫チェックポイント阻害および抗原特異的 T 細胞移入の 2 つの実験系で検討した。

強制発現によって細胞表面の PD-L1 発現レベルを一定に揃えた E0771 コントロール株と SULT 発現株を作製し、それぞれの腫瘍に対して、抗 PD-L1 抗体投与の効果を調べたところ、コントロール株では腫瘍が退縮したが、SULT 発現株は治療抵抗性を示した。この時、SULT 発現がんでは腫瘍内に浸潤した T 細胞の数も低く抑えられていた。

また、マウス胸腺腫瘍 EL4 に OVA 抗原 (257-264) を発現した E.G7-OVA 細胞の SULT 発現株を作製し、マウスに移植した後、OVA 抗原に対する OT-1 TCR (T 細胞抗原受容体) を持つ CD8T 細胞を移入して、抗腫瘍効果を調べた。その結果、コントロール株は腫瘍が退縮したが、SULT 発現株は抵抗性を示した。また、クラス II 分子 I-Ab に OVA (323-339) を共有結合した I-Ab/OVA を発現させた E0771 に対して、OT-1 TCR を発現する CD4T 細胞を移入した場合も同様にコントロール株は腫瘍が退縮したが、SULT 発現株は抵抗性を示した。すなわち、CS 産生/SULT2B1b 発現は既存の免疫療法に対する抵抗性をもたらすことを示した (Tatsuguchi, Uruno et al. Int Immunol 2022)。

(3)水酸化酵素との相互作用

上記の例外では、MC38 大腸がん細胞株は *Sult2b1* 発現によって腫瘍形成が抑制された。その要因を探るために他のコレステロール修飾酵素の発現を調べたところ、MC38 のみにコレステロール水酸化酵素 CH25H が発現していた。CH25H はコレステロールを水酸化して 25-オキステロール (25-HC) を産生する。25-HC は LXR 転写因子受容体のリガンドとして働き、がん促進的に働く。25-HC は SULT2B1 の硫酸化によって 25-HCS に変換され、LXR のリガンド機能を失うために、がんが縮小したと考えられる。そこで、MC38 の Ch25h 欠損株を作製し、MC38-de1Ch25h 株に対して、あらためて *Sult2b1* 遺伝子を導入したところ、予想通りに CS 産生が亢進して腫瘍が増大した。以上の結果から、CS 産生による腫瘍促進効果は、コレステロール代謝系との相互作用によって影響される可能性を示している。ただし、ヒト臨床データによると、SULT2B1 を発現するがんでは CH25H の発現は多くの場合無視できる程に低いことが分かった。

(4)ヒト臨床データ解析

先行研究における臨床検体の解析から、ヒト大腸がん患者のがん組織検体ではがん部の CS 含量が正常組織に対して有意に高いこと、及び、腫瘍組織内の CS 産生レベルが高い領域では CD8T 細胞の浸潤がほとんど見られないことが明らかになった (T 細胞排除) (Tatsuguchi, Uruno et al.

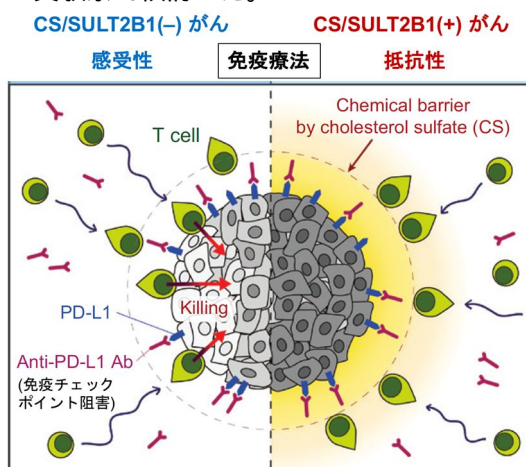


図1. CSを介したがんの免疫回避機構

Int Immunol 2022).

今回、TCGA(The Cancer Genome Atlas)とGTEx (Genotype-tissue expression)にあるヒト各種がんと正常組織のRNA-seq発現データの比較解析により、登録されたがん種33のうち22種でSULT2B1遺伝子の発現亢進を認めた。特に、乳がん、大腸がん、すい臓がん、胃癌、子宮がん、卵巣がん、肺がんではその傾向が顕著であった。大腸がん、すい臓がん、肺がんでは、SULT2B1高発現の患者群は予後不良の傾向を示した。さらに、SULT2B1高発現は免疫関連遺伝子の発現低下(免疫回避)と高い相関を示すことが明らかになった(図2)。

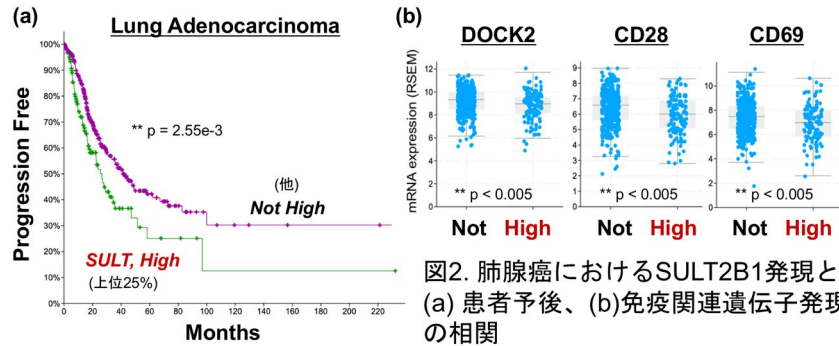


図2. 肺腺癌におけるSULT2B1発現と (a)患者予後、(b)免疫関連遺伝子発現の相関

SULT2B1 阻害剤の開発

SULT2B1bを発現するがんは、仮に既存の免疫療法によってがんの免疫回避を解除できても(免疫チェックポイント阻害による免疫抑制解除)CSによってエフェクター細胞の腫瘍内浸潤が抑えられるため、十分な治療効果を得られない(治療抵抗性を示す)。SULT2B1b阻害剤によってCSを介した腫瘍免疫回避機構を解除できれば、他の免疫賦活化剤との相乗効果が期待できる。

SULT2B1bの結晶構造(PDB: 1Q1Z)を基にしたin silicoスクリーニングで挙げた442候補化合物から、SULT2B1b酵素阻害およびCS産生抑制を指標に、複数の阻害化合物を得た。うち一つは、3-ヒドロキシ-5-コレノイン酸(コレン酸)であった。コレン酸をE0771-SULT担がんマウスに投与すると、がんの辺縁部においてCSレベルが低下し、CD8T細胞の腫瘍内浸潤が増加した。免疫チェックポイント阻害や抗原特異的T細胞移入に抵抗性を示したがんに対して、コレン酸の経口投与を併用したところ、抗腫瘍効果が得られた。この結果は、がん免疫療法に対する抵抗性の解除にSULT阻害剤が有効なことを示している(Tastuguchi, Uruno et al. Biochem Biophys Res Commun 2022)。コレン酸の他に、異なる化学骨格を持つ2種類の阻害剤を合わせてSULT阻害剤として特許出願した(特願2021-173456; PCT/JP2022/039416)。

SULT2B1 発現制御、CS動態、その他

(1) ヒト大腸がん細胞株12種(HCT116, SW837, HT29他;うち8種はSULT2B1高発現)のbulk RNAseqを実施した。正常組織における発現様式の比較検討を目的として、マウスのハーダー線、腸管、皮膚を含む12組織のbulk RNAseqを実施した(宇留野、日本生理学会2024)。正常組織およびがん細胞株の発現プロファイルを基にSULT2B1発現と高い相関を示す複数の転写因子、がん関連遺伝子を抽出した。

SULT2B1発現レベルが最も高いHT29細胞からSULT2B1b遺伝子の上流4-kbをクローニングし、pGLレポーターシステムによってPromoter Assay系を構築した。コレステロール枯渇やオキシステロール添加、低酸素、低栄養など様々な培養条件でHT29細胞を培養しSULT2B1発現やCS産生に及ぼす影響を調べたが、発現変動する条件は見つけられなかった。SULT2B1b遺伝子のプロモーター活性は、basalに比べて1.5-2倍程度の転写促進活性しか持たず、RNA-seqデータでも全般にSULT2B1b遺伝子の発現レベルは高くないことから、がん特異的にトランスに働く転写活性化因子よりも、エピゲノム変化による可能性が示唆された。

(2) CS動態を制御するトランスポーター候補として発現データを基に5つのOATP/OATファミリー遺伝子を候補として同定した。siRNAを用いた機能解析実験を検討している。他に、がん宿主免疫系の相互作用の解析の一環として、CSを介した腸管免疫恒常性維持、DOCK2を介した脱顆粒制御、好中球の生理活性脂質に関する研究などを行なった(Morino et al. Front Immunol 2023; Kunimura et al. J Allerg Clin Immunol 2023; Kunimura K et al. Allergy 2022; Matsubara et al. Biochem Biophys Res Commun 2022; 宇留野、日本生理学会2024)。

今後の展望

本研究は、CS/SULT2B1を介した新たながんの免疫回避機構の存在を明らかにした。また、SULT2B1阻害によって免疫療法抵抗性を解除できることを実証した。本研究の成果は、世界中のがん免疫研究者が一堂に会した主要国際会議、並びに国内の主要学会で公表し注目を集めた(Keystone Symposium 招待講演2023; 日本がん免疫学会2023、日本生化学会2022)。SULT2B1b発現メカニズムやCS動態の実態は解明に至らず、残された課題である。今後さらに研究を進めることで、腫瘍免疫をターゲットにした新しい治療薬や診断マーカーの創出に繋がることが期待される。また、患者個々の発現データを基にした臨床データの検討を通じて適用がん種を定めることが、新たな抗がん剤としてSULT2B1阻害剤の臨床研究開発を推進するためには必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Morino Kenji, Kunimura Kazufumi, Sugiura Yuki, Izumi Yoshihiro, Matsubara Keisuke, Akiyoshi Sayaka, Maeda Rae, Hirotsu Kenichiro, Sakata Daiji, Mizuno Seiya, Takahashi Satoru, Bamba Takeshi, Uruno Takehito, Fukui Yoshinori	4. 巻 14
2. 論文標題 Cholesterol sulfate limits neutrophil recruitment and gut inflammation during mucosal injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1131146	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 Tatsuguchi Takaaki, Uruno Takehito, Sugiura Yuki, Oisaki Kounosuke, Takaya Daisuke, Sakata Daiji, Izumi Yoshihiro, Togo Takaya, Hattori Yuko, Kunimura Kazufumi, Sakurai Tetsuya, Honma Teruki, Bamba Takeshi, Nakamura Masafumi, Kanai Motomu, Suematsu Makoto, Fukui Yoshinori	4. 巻 609
2. 論文標題 Pharmacological intervention of cholesterol sulfate-mediated T cell exclusion promotes antitumor immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 183 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.035	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 Kunimura Kazufumi, Yamamura Kazuhiko, Nakahara Takeshi, Kido Nakahara Makiko, Uruno Takehito, Fukui Yoshinori	4. 巻 77
2. 論文標題 Identification of a functional DOCK8 gene polymorphism associated with atopic dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 3670 ~ 3672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15429	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 Tatsuguchi Takaaki, Uruno Takehito, Sugiura Yuki, Sakata Daiji, Izumi Yoshihiro, Sakurai Tetsuya, Hattori Yuko, Oki Eiji, Kubota Naoto, Nishimoto Koshiro, Oyama Masafumi, Kunimura Kazufumi, Ohki Takuto, Bamba Takeshi, Tahara Hideaki, Sakamoto Michiie, Nakamura Masafumi, Suematsu Makoto, Fukui Yoshinori	4. 巻 34
2. 論文標題 Cancer-derived cholesterol sulfate is a key mediator to prevent tumor infiltration by effector T cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac002	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 Kunimura Kazufumi, Akiyoshi Sayaka, Uruno Takehito, Matsubara Keisuke, Sakata Daiji, Morino Kenji, Hirotsu Kenichiro, Fukui Yoshinori	4. 巻 in press
2. 論文標題 DOCK2 regulates MRGPRX2/B2-mediated mast cell degranulation and drug-induced anaphylaxis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2023.01.029	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 Matsubara Keisuke, Kunimura Kazufumi, Yamane Nana, Aihara Ryosuke, Sakurai Tetsuya, Sakata Daiji, Uruno Takehito, Fukui Yoshinori	4. 巻 559
2. 論文標題 DOCK8 deficiency causes a skewing to type 2 immunity in the gut with expansion of group 2 innate lymphoid cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 135 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.094	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 Tatsuguchi Takaaki, Uruno Takehito, Sugiura Yuki, Sakata Daiji, Izumi Yoshihiro, Sakurai Tetsuya, Hattori Yuko, Oki Eiji, Kubota Naoto, Nishimoto Koshiro, Oyama Masafumi, Kunimura Kazufumi, Ohki Takuto, Bamba Takeshi, Tahara Hideaki, Sakamoto Michiie, Nakamura Masafumi, Suematsu Makoto, Fukui Yoshinori	4. 巻 34
2. 論文標題 Cancer-derived cholesterol sulfate is a key mediator to prevent tumor infiltration by effector T cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac002	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7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 宇留野武人、竜口崇明、杉浦悠毅、福井宣規
2. 発表標題 がん免疫療法に対する抵抗性を付与する腫瘍メタボライト
3. 学会等名 第27回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宇留野武人、相原良亮
2. 発表標題 ホスファチジン酸産生酵素PLD1は好中球細胞外トラップの形成に必須である
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宇留野武人
2. 発表標題 コレステロール硫酸を介した腫瘍の免疫回避と創薬応用
3. 学会等名 第95回日本生化学大会 シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 國村和史、宇留野武人、杉浦悠毅、福井宣規
2. 発表標題 コレステロール硫酸は白血球の遊走制御を介して眼の免疫特権環境の形成に寄与する
3. 学会等名 第95回日本生化学大会 シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takehito Uruno
2. 発表標題 A tumor metabolite impacting immunotherapy efficacy: Cholesterol sulfate regulates tumor-immune interactions
3. 学会等名 Keystone Symposia on Cancer Immunotherapy: Mechanisms of Response versus Resistance (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宇留野武人、高橋政友
2. 発表標題 マウスハーダー腺の加齢に伴うトランスクリプトーム・リポドーム変化
3. 学会等名 日本生理学会 第100回記念大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 SULT2B1b阻害剤、CS生成阻害剤、及び抗がん免疫増強作用を有する医薬組成物	発明者 福井宣規、宇留野武人、他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-173456	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗がん免疫増強作用又は / 及び免疫チェックポイント阻害増強作用を有する医薬組成物	発明者 福井宣規、宇留野武人、他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/039416	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究機関 研究者情報 https://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K004217/index.html

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
研究協力者	福井 宣規 (Fukui Yoshinori)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	竜口 崇高 (Tatsuguchi Takaaki)		

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