

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02609

研究課題名（和文）新規複合がん免疫療法の開発を指向した創薬基盤研究

研究課題名（英文）Basic drug discovery research aimed at developing new combination cancer immunotherapies

研究代表者

浅井 章良（Asai, Akira）

静岡県立大学・薬学研究院・教授

研究者番号：60381737

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、低分子をベースとした複合がん免疫療法のための堅牢な創薬基盤を築くことを目的としている。新たな免疫チェックポイント阻害化合物同定のための結合アッセイパネルを構築しバーチャルスクリーニングとの組合せによって、PD-L1、LAG-3などを阻害するヒット化合物を発見した。またPD-L1リガンドと細胞障害性化合物とのハイブリッド化合物をデザインし、PD-L1高発現がん細胞株に対して強い細胞増殖阻害活性を示す新規化合物を創製した。さらに研究代表者らが創製したSTAT3二量化阻害薬YH0-1701による抗腫瘍免疫誘導作用と抗腫瘍効果を検証し、さらに抗PD-1抗体との優れた併用効果を明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年がん免疫療法が臨床で用いられ幅広いがん種でその有効性が実証されているが、現状ではこれら免疫療法におけるモダリティは、抗体や遺伝子改変T細胞などに偏っている。また、単剤での効果には限界があり様々な組み合わせによる併用試験が臨床で試されている。よって今後は経口投与可能で安価に製造でき、かつ複数の標的に作用するハイブリッド化合物の開発に期待がかかる。本研究では独自のアッセイパネル構築とスクリーニング、さらにSTAT3阻害薬の他剤との併用効果や複合的機能を有する新規化合物のデザインと有用性を検証した。これらの成果は、低分子をベースにした新たな複合がん免疫療法の開発のための創薬基盤としての意義をもつ。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research project is to establish a robust drug discovery platform for small molecule-based combination cancer immunotherapy. We constructed a binding assay panel to identify new small molecule inhibitors acting on the immune checkpoint molecules. By using the assay panel in combination with virtual screening, we successfully discovered several hit compounds that inhibit PD-L1, LAG-3 or other checkpoint molecules. We also designed hybrid compounds composed of a PD-L1 ligand and a cytotoxic compound, and synthesized novel compounds that exhibit potent antiproliferative activity against PD-L1 expressing cancer cell lines. Furthermore, we found the anti-tumor immune induction and anti-tumor effect of the STAT3 dimerization inhibitor YH0-1701, and revealed its excellent combination effect with an anti-PD-1 antibody.

研究分野：創薬科学、腫瘍薬学

キーワード：がん免疫療法 免疫チェックポイント スクリーニング ドラッグデザイン ドッキングシミュレーション ハイブリッド化合物 PD-L1 併用効果

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。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、がん患者の免疫を標的とした治療薬により間接的に腫瘍細胞を攻撃する腫瘍免疫療法が、第4の腫瘍治療法として臨床現場で用いられるようになり、幅広いがん種でその有効性が実証されている。中でも免疫チェックポイント分子を標的とした抗体薬が多数開発され、現在では本邦においても抗 CTLA-4 抗体 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 LAG-3 抗体が承認されている (Figure 1)。さらに、TIM-3、BTLA、VISTA、TIGIT など他の免疫チェックポイント分子を標的とした抗体薬の臨床試験が国内外で進められている状況にある (1)。また、CD19 や BCMA を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞療法 (CAR-T) が国内で承認され、その有効性も明らかとなってきた。しかしながら、これら免疫療法における主たるモダリティは、抗体や遺伝子改変 T 細胞などに偏っているため、医療現場における取扱いの複雑さや医療経済面における課題が残る。さらにはがん免疫療法の場合、がん患者の長期生存を可能としているが、このような効果が認められるのは一部の症例に限定されている。よって、レスポンドー選択のためのバイオマーカーの同定やレスポンドー拡大のための有効な併用薬の開発が重要な課題となっている。このような背景から二剤以上の併用をベースとした複合がん免疫療法は、課題解決のための有効な手段とされており、様々な組み合わせによる併用試験が臨床で試みられている。よって、今後は経口投与可能で安価に製造できる低分子薬の開発にも期待がかかる。

各種免疫チェックポイント分子に対する低分子薬としては、PD-L1/PD-1 相互作用を標的とした低分子薬の研究が最も進んでおり、INCB086550、CA170、IMMH-010 などが臨床試験に進んでいる状況にある (2)。他のチェックポイント分子については、ペプチドや低分子の論文や特許が散見されるものの、その数は極めて少なく、臨床上有望な化合物は未だ報告されていない。よって低分子をベースにした複合がん免疫療法へのアプローチは未開拓分野であり、そのための堅牢な創薬基盤の確立は極めて重要な研究課題と言える。

Figure 1. Antibody-based cancer therapeutics targeting co-inhibitory immune checkpoint proteins. (bold type: approved drug)

### 2. 研究の目的

研究代表者らはこれまでに、STAT3 や IDO/TDO などがん免疫逃避機構を制御する分子を標的とした低分子化合物を創製し、担がんモデルマウスにおいて優れた抗腫瘍効果を示すことを明らかとしてきた。これらの実績を踏まえて本研究では、新規免疫チェックポイント阻害薬同定のための独自のアッセイパネルの構築、スクリーニング、さらに複合的機能を有する新規ハイブリッド化合物のデザイン、合成、作用機序解析を通して、新たながん免疫療法開発のための堅牢な低分子創薬基盤を確立することを主たる目的としている。

### 3. 研究の方法

#### 1) 免疫チェックポイント分子結合アッセイパネルの確立とスクリーニング

レトロウイルスベクターによってヒト PD-1 を高発現させた細胞クローンを作製した。本クローンを PD-L1-Fc キメラタンパク質 (可溶性 PD-L1) で処理後、蛍光ラベル化二次抗体を添加しフローサイトメトリー (FCM) で解析することにより、本細胞株に対する可溶性 PD-L1 の結合を定量的に測定できること、さらにこの結合が抗 PD-L1 抗体、抗 PD-1 抗体、

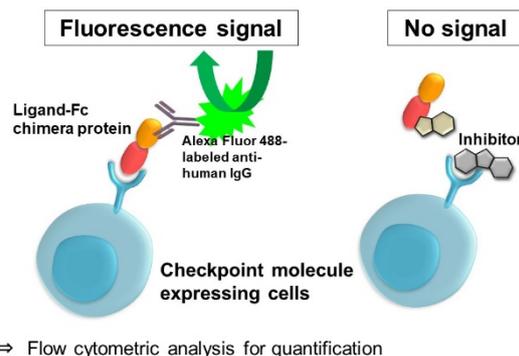


Figure 2. Assay principle of the binding assay for co-inhibitory immune checkpoint molecules

市販の低分子阻害薬でブロックされることを検証し、PD-1/PD-L1 結合アッセイを確立した。同様の方法にて、PD-1/PD-L2、CTLA-4/CD80、CD86、LAG-3/MHC class II、BTLA/HVEM、TIGIT/PVR の各結合アッセイ系を構築することにより、免疫チェックポイント分子結合アッセイパネルとした。本アッセイパネルの概念図を Figure 2 に示した。スクリーニングは 96 ウェルフォーマットで実施した。また、PD-L1 (PDB: 5J89)、BTLA (PDB: 2AW2)、TIGIT (PDB: 3UCR) など PDB に登録されている立体構造データを活用し、分子シミュレーションソフトウェア MOE を用いてバーチャルスクリーニングを行った。

## 2) 複合的機能を有する新規 PD-L1 阻害化合物のインシリコデザインと創製

免疫チェックポイント分子の中で、低分子の探索研究が比較的進んでいる PD-1/PD-L1 着目した。未だ承認薬は無いものの、様々な阻害化合物が報告されている。その中で PD-L1 との共結晶構造が報告されている化合物の結合モードを詳細に解析することにより、リガンド結合部位のポケットの外側に PEG リンカーを導入した化合物をデザインした。さらに PEG リンカー末端の一級アミンと細胞障害性化合物のカルボン酸残基を縮合することにより、PEG リンカー長の異なる複数の二重機能性ハイブリッド化合物を合成した。また別ルート、すなわち細胞障害性化合物から末端にアジド基を有するペグリンカー体を合成、アセチレン基を有する PD-L1 リガンドとのクリックケミストリーによりリンカー結合部位の異なる化合物を合成した。

## 3) 細胞およびマウスモデルにおける評価と免疫学的解析

二次評価系として主に免疫抑制解除の機能評価系を構築した。PD-L1/PD-1 阻害作用の評価については、独自に調製した PD-1 高発現 Jurkat/NFAT-RE/PD-1 細胞クローンを用い、PD-L1 または PD-L2 遺伝子と市販の TCR activator 遺伝子を一過的に導入した HEK293 細胞との共培養下でルシフェラーゼレポーター活性を測定することによって化合物の免疫抑制解除の機能の評価を実施した。同様にして Jurkat/NFAT-RE 細胞に標的となる他のチェックポイント分子の恒常的発現株を作製し、化合物の機能評価系とした。担がんマウスモデルでの薬効評価と作用機序解析は以下の通り実施した。6~8 週齢の雌性 BALB/c マウスまたは BALB/cSlc-nu/nu は日本 SLC から購入し、静岡県立大学動物センターにて飼育した。Day 0 において、雌 BALB/c マウスに マウス大腸がん細胞株 CT26 細胞またはマウス線維肉腫細胞株 CMS5a 細胞懸濁液を両後背部に皮内投与した。試験化合物を経口投与し腫瘍体積を継時的に測定した。細胞障害性 T 細胞や種々の抑制性免疫細胞、抗原提示細胞、サイトカイン類などの各種腫瘍免疫パラメータの免疫学的解析を行った。本研究の組換え DNA 実験は、静岡県立大学組換え DNA 実験安全委員会の承認（承認番号：690-2303）の下で、また動物実験は、静岡県立大学動物実験審査委員会の承認（承認番号：186319 号）の下で実施した。

## 4. 研究成果

### 1) 免疫チェックポイント分子結合アッセイパネルの確立とスクリーニング

Table 1. Immune checkpoint blockade assay panel

Molecule	Cell line	Soluble ligand	Z'-factor
PD-1/PD-L1	PD-1 stably expressing Jurkat	PD-L1	0.95
PD-1/PD-L2	PD-1 stably expressing Jurkat	PD-L2	0.89
CTLA-4/CD80, CD86	Raji	CTLA-4	0.83
LAG-3/MHC class II	Raji	LAG-3	0.80
BTLA/HVEM	HVEM stably expressing Raji	BTLA	0.81
TIGIT/PVR	A549	TIGIT	0.83
TIM3/PtdSer	Jurkat	TIM3	0.82

本研究では、低分子をベースとした複合がん免疫療法のための堅牢な創薬基盤を築くことを目的としており、各種免疫チェックポイント分子の相互作用を、FCM を用いた同一プラットフォームで定量的に検出する手法の確立に取り組んだ。本研究で構築した結合アッセイパネルの概要を Table 1 に示す。文献や公的データベースの情報から、高発現細胞株候補を選び、その発現およびリガンドとの結合について精査した。その結果、Raji 細胞は、CD80/CD86 及び MHC class II を発現しており、それぞれ可溶性 CTLA-4、及び可溶性 LAG-3 の結合が認められた。また PVR を発現する A549 細胞は可溶性 TIGIT と結合した。PD-1 安定発現細胞株は、Jurkat 細胞に PD-1 遺伝子を導入しクローン化することによって調製した。高発現が認められたクローンは可溶性 PD-L1 及び可溶性 PD-L2 と結合した。HVEM 安定発現株は、Raji 細胞に HVEM 遺伝子

本研究では、低分子をベースとした複合がん免疫療法のための堅牢な創薬基盤を築くことを目的としており、各種免疫チェックポイント分子の相互作用を、FCM を用いた同一プラットフォームで定量的に検出する手法の確立に取り組んだ。本研究で構築した結合アッセイパネルの概要を Table 1 に示す。

文献や公的データベースの情報から、高発現細胞株候補を選び、

を導入しクローン化することによって調製した。高発現が認められたクローンは可溶性 BTLA と結合した。また Jurkat 細胞にスタウロスポリンを接触させることによって、細胞表面に露出した PtdSer と TIM3 との結合が認められた。これらの結合アッセイにおける相互作用は、各種チェックポイント分子に対する抗体で濃度依存的に阻害されることから、目的とした相互作用を定量的に測定することが可能となった。いずれのアッセイも 96 ウェルフォーマットでのアッセイが可能であり、また高い Z' ファクター値を示しており、安定したアッセイ系として化合物スクリーニングに適していることが検証された。よって、FCM 法を基盤とした手法によって、PD-1/PD-L1、PD-1/PD-L2、CTLA-4/CD80, CD86、LAG-3/MHC II、BTLA/HVEM、TIGIT/CD155、TIM-3/PtdSer の免疫チェックポイント分子結合アッセイパネルを確立した。各アッセイ系を用いた化合物ライブラリースクリーニングを実施したところ、PD-1/PD-L1 結合を阻害する 1 化合物と LAG-3/MHC II 結合を阻害する 3 化合物を見出した。いずれも選択的な阻害作用を有することを明らかとした。またバーチャルスクリーニングとの組合せによって、BTLA/HVEM 結合や TIGIT/CD155 結合を阻害する化合物など 3 化合物のヒットを得た。これらヒット化合物については多面的な評価を実施することによってリード化合物としての妥当性を検証する必要があるが、構築した結合アッセイパネルとバーチャルスクリーニングの組み合わせによって、効率的に選択的な免疫チェックポイント阻害化合物候補を同定可能であることを明らかとした。

## 2) 複合的機能を有する新規 PD-L1 阻害化合物のインシリコデザインと創製

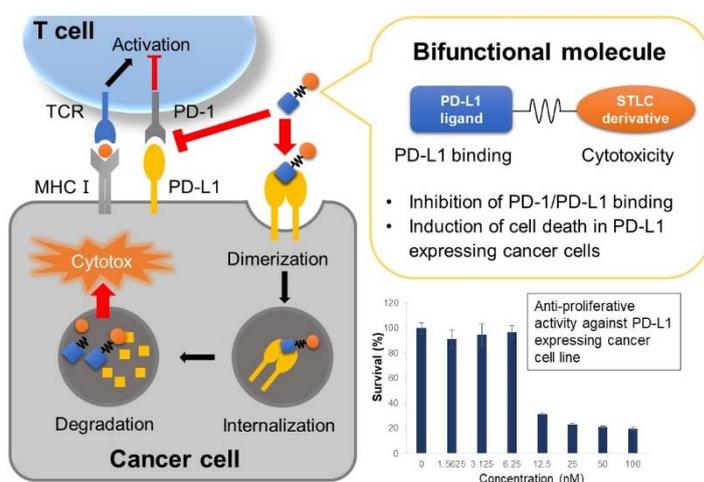


Figure 3. Conceptual diagram and antiproliferative activity of a bifunctional compound against PD-L1 expressing cancer cells

PD-L1 に直接作用して PD-1 との結合を阻害する化合物が複数報告されている。本研究では既存 PD-L1 阻害化合物の中から細胞表面の PD-L1 レベルを低下させる化合物を見出した。低分子リガンドが PD-L1 のインターナリゼーションを促進している可能性があるため、細胞障害性化合物である STLC 誘導体 (3, 4) を PEG リンカーで連結した化合物をデザインした。つまり、PD-L1/PD-1 相互作用を阻害するだけでなく、PD-L1 を介してがん細胞内に取り込まれ細胞内で細胞障害作用を発揮することが期待される

(Figure 3)。本研究では、PD-L1 リガンドに PEG リンカーを導入した化合物が、PD-L1 阻害活性を保持することを結合アッセイとドッキングモデルによって検証した。また当該化合物によるチェックポイント分子結合阻害活性は PD-L1 選択的に阻害することを明らかとした。これらの知見を活かして、異なる長さの PEG リンカー末端に細胞障害性化合物を連結した化合物を合成した。その結果、これらの化合物は PD-L1/PD-1 結合阻害活性を示し、かつ PD-L1 を恒常的に発現する Karpas-299 細胞に対して細胞増殖阻害を示すことを明らかとした (Figure 3)。今後更なる構造最適化と作用機序解析が必要であるが、低分子をベースとした新たな機能性分子の創製に繋がるものと期待される。

## 3) 細胞およびマウスモデルにおける評価と免疫学的解析

研究代表者らが創製した YH0-1701 は STAT3 二量体化阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物である。これまでにヒトがん細胞を免疫不全マウスに移植した xenograft モデルを用い抗腫瘍活性と作用機序を報告してきた (5)。本研究では、ALK 阻害薬などチロシンキナーゼ阻害薬との併用効果に加えて、CT26 細胞を移植した同種移植マウスモデルにおいて、YH0-1701 が抗 PD-1 抗体と併用効果を示すことを明らかとした。また当該併用効果は、各種免疫チェックポイント阻害薬に対して耐性である CMS5a 細胞 (6) に対しても有意な抗腫瘍活性を示した。そこで、抗腫瘍活性を示す主な免疫細胞である T 細胞および NK 細胞の関与を調べたところ、CD8 陽性 T 細胞に加えて NK 細胞も関与することが示唆された。NK 細胞の細胞傷害活性は、IL-6 等により活性化された STAT3 により抑制されるが、マウス NK 細胞に IL-6 を曝露させて活性を抑制した系

において、YHO-1701 はその抑制をキャンセルしたことから、当該併用効果には YHO-1701 の NK 細胞に対する直接的な作用が示された。また、がん細胞に対する作用と NK 細胞の細胞傷害活性との関係について YHO-1701 は、マウスがん細胞の MHC クラス I 分子の発現抑制を示した。これらの結果から YHO-1701 の NK 細胞に対する作用機序は、腫瘍微小環境において NK 細胞とがん細胞の双方から高効率に NK 細胞の細胞傷害活性を上昇させるものと考えられた。さらにヒトがん細胞とヒト免疫細胞を用いて検討した結果、YHO-1701 が NKG2D リガンドである MICA の発現を上昇させた。よって NK 細胞とがん細胞に対するこれらの作用が NK 細胞の傷害活性向上に繋がっていると考えられる。また、T 細胞および NK 細胞以外の免疫細胞として、ヒト樹状細胞に注目した実験系を確立し検証した。その結果、IL-10 曝露により成熟化を抑制したヒト樹状細胞に対して、YHO-1701 はその成熟化抑制を阻害した。以上の結果から YHO-1701 は、STAT3 二量化阻害を介して多面的に抗腫瘍免疫を誘導することによって PD-1/PD-L1 結合阻害薬との併用効果を示すことが示唆された。

以上、本研究では新たな免疫チェックポイント阻害化合物同定のための結合アッセイパネルを構築し、バーチャルスクリーニングとの組合せによって、PD-L1、LAG-3 などを阻害するヒット化合物を発見した。また PD-L1 リガンドと細胞障害性化合物とのハイブリッド化合物をデザインし、PD-L1 高発現がん細胞株に対して強い細胞増殖阻害活性を示す新規化合物を創製した。さらに研究代表者らが創製した STAT3 二量化阻害薬 YHO-1701 による抗腫瘍免疫誘導作用と抗腫瘍効果を検証し、さらに抗 PD-1 抗体との優れた併用効果を明らかとした。これら創薬基盤研究の成果は、低分子をベースにした新たな複合がん免疫療法開発の礎として期待される。

#### <参考文献>

- (1) Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, Siddiqui BA, Singh P, Nagarajan A, Liu J, Subudhi SK, Poon C, Gant KL, Herbrich SM, Anandhan S, Islam S, Amit M, Anandappa G, Allison JP. Immune checkpoint therapy - current perspectives and future directions. *Cell* 2023; 186: 1652-1669.
- (2) Sasikumar PG, Ramachandra M. Small molecule agents targeting PD-1 checkpoint pathway for cancer immunotherapy: mechanisms of action and other considerations for their advanced development. *Front Immunol* 2022; 13: 752065.
- (3) Ogo N, Ishikawa Y, Sawada J, Matsuno K, Hashimoto A, Asai A. Structure-guided design of novel L-Cysteine derivatives as potent KSP inhibitors. *ACS Med Chem Lett.* 2015; 6:1004-1009.
- (4) Fukai R, Ogo N, Ichida T, Yamane M, Sawada J, Miyoshi N, Murakami H, Asai A. Design, synthesis, and evaluation of a novel prodrug, a S-trityl-L-cysteine derivative targeting kinesin spindle protein. *Eur J Med Chem.* 2021; 215: 113288.
- (5) Nishisaka F, Taniguchi K, Tsugane M, Hirata G, Takagi A, Asakawa N, Kurita A, Takahashi H, Ogo N, Shishido Y, Asai A. Antitumor activity of a novel oral STAT3 inhibitor YHO-1701. *Cancer Sci.* 2020; 111: 1774-1784.
- (6) Muraoka D, Seo N, Hayashi T, Tahara Y, Fujii K, Tawara I, Miyahara Y, Okamori K, Yagita H, Imoto S, Yamaguchi R, Komura M, Miyano S, Goto M, Sawada SI, Asai A, Ikeda H, Akiyoshi K, Harada N, Shiku H. Antigen delivery targeted to tumor-associated macrophages overcomes tumor immune resistance. *J Clin Invest.* 2019; 129: 1278-1294.

## 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 3件）

1. 著者名 Takahashi Hiroyuki, Miyoshi Nao, Murakami Hisashi, Okamura Yuta, Ogo Naohisa, Takagi Akimitsu, Muraoka Daisuke, Asai Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Combined therapeutic effect of YH0-1701 with PD-1 blockade is dependent on natural killer cell activity in syngeneic mouse models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	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） 10.1007/s00262-023-03440-4	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 Yoshioka Saeko, Ikeda Tomonori, Fukuchi Sogo, Kawai Yurika, Ohta Katsumi, Murakami Hisashi, Ogo Naohisa, Muraoka Daisuke, Takikawa Osamu, Asai Akira	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification and Characterization of a Novel Dual Inhibitor of Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and Tryptophan 2,3-dioxygenase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Tryptophan Research	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） 10.1177/11786469221138456	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 Araki Toshihiro, Watanabe Yuuki, Okada Yusuke, Murakami Hisashi, Ogo Naohisa, Asai Akira	4. 巻 413
2. 論文標題 Identification of serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 as a regulator of signal transducer and activator of transcription 3 signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 113079 ~ 113079
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yexcr.2022.113079	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 Yanagimura Naohiro, Takeuchi Shinji, Fukuda Koji, Arai Sachiko, Tanimoto Azusa, Nishiyama Akihiro, Ogo Naohisa, Takahashi Hiroyuki, Asai Akira, Watanabe Satoshi, Kikuchi Toshiaki, Yano Seiji	4. 巻 6
2. 論文標題 STAT3 inhibition suppresses adaptive survival of ALK-rearranged lung cancer cells through transcriptional modulation of apoptosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41698-022-00254-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 Dotsu Yosuke, Muraoka Daisuke, Ogo Naohisa, Sonoda Yudai, Yasui Kiyoshi, Yamaguchi Hiroyuki, Yagita Hideo, Mukae Hiroshi, Asai Akira, Ikeda Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Chemical augmentation of mitochondrial electron transport chains tunes T cell activation threshold in tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e003958 ~ e003958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003958	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 Sawada Jun-ichi, Matsuno Kenji, Ogo Naohisa, Asai Akira	4. 巻 193
2. 論文標題 Various effects of two types of kinesin-5 inhibitors on mitosis and cell proliferation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114789 ~ 114789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2021.114789	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 Keisuke Taniguchi, Momomi Tsugane, Akira Asai	4. 巻 2
2. 論文標題 A Brief Update on STAT3 Signaling: Current Challenges and Future Directions in Cancer Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Signaling	6. 最初と最後の頁 181-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33696/signaling.2.050	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 Fukai Ryota, Ogo Naohisa, Ichida Taiki, Yamane Masayoshi, Sawada Jun-ichi, Miyoshi Nao, Murakami Hisashi, Asai Akira	4. 巻 215
2. 論文標題 Design, synthesis, and evaluation of a novel prodrug, a S-trityl-L-cysteine derivative targeting kinesin spindle protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 113288 ~ 113288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2021.113288	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22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 林 弘信、永岡 菜、榎野 幸人、車田 千春、渡邊 未来、市田 泰輝、村上 央、小郷 尚久、浅井 章良
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子を標的とした低分子化合物の探索
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小郷尚久、田島和明、河合佑里香、太田克美、三好奈央、村上央、滝川修、佐藤卓治、河邊拓己、浅井章良
2. 発表標題 新規 ID01/TDO 二重阻害剤の創製 - イソチオウレア誘導体の合成と構造活性相関 -
3. 学会等名 第40回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安井潔、江原大輔、岡本幸子、峰野純一、村岡大輔、小郷尚久、浅井章良、室田浩之、池田裕明
2. 発表標題 腫瘍不均一性の克服へ向けた新規化合物のスクリーニング
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村上央、小郷尚久、村岡大輔、浅井章良
2. 発表標題 腫瘍微小環境におけるトリプトファン代謝酵素が引き起こす免疫抑制機構の解析
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安井潔、江原大輔、岡本幸子、峰野純一、村岡大輔、小郷尚久、浅井章良、室田浩之、池田裕明
2. 発表標題 腫瘍不均一性の克服へ向けた新規化合物のスクリーニング
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 榎野幸人、村上央、小郷尚久、浅井章良
2. 発表標題 BTLA-HVEM 結合阻害化合物スクリーニング系の構築
3. 学会等名 第69回 日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河合佑里香、加藤壮一郎、三好奈央、村上央、小郷尚久、浅井章良
2. 発表標題 キヌレニン経路の亢進による腫瘍微小環境の免疫学的変化
3. 学会等名 第69回 日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村瀬啓輔、市田泰輝、小郷尚久、村上央、浅井章良
2. 発表標題 S - trityl-L-cysteine 誘導体と酵素切断リンカーコンジュゲートの合成と評価
3. 学会等名 第69回 日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 道津洋介、村岡大輔、園田祐大、小郷尚久、浅井章良、八木田秀雄、迎 寛、池田裕明
2. 発表標題 ミトコンドリア電子伝達系を介してT細胞の活性化閾値を改善する新基軸代謝化合物を用いたがん免疫療法の開発
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Takahashi, Hisashi Murakami, Naohisa Ogo, Daisuke Muraoka, Akimitsu Takagi, Akira Asai
2. 発表標題 Novel STAT3 inhibitor, YH0-1701 enhances the antitumor effect of anti-PD-1 antibody
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永岡菜、村上央、小郷尚久、浅井章良
2. 発表標題 TIGIT-CD155結合阻害化合物スクリーニング系の構築
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河合佑里香、村上央、太田克美、三好奈央、小郷尚久、浅井章良
2. 発表標題 マウス腫瘍微小環境におけるIDO1の抗腫瘍免疫抑制機能の解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田島和明、渡部美都、石原桃子、野中智陽、河合佑里香、吉岡紗衣子、太田克美、村上央、小郷尚久、浅井章良
2. 発表標題 新規 ID01/TDO 二重阻害化合物の構造活性相関研究
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小郷尚久、田島和明、河合佑里香、吉岡紗衣子、太田克美、村上央、滝川修、浅井章良
2. 発表標題 がん免疫療法を指向した新規 ID01/TDO 二重阻害化合物の探索
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会第41回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河合佑里香、村上央、太田克美、三好奈央、小郷尚久、浅井章良
2. 発表標題 キヌレニン経路の亢進による腫瘍微小環境の免疫学的変化と阻害薬による効果
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小郷尚久、田島和明、河合佑里香、太田克美、村上央、滝川修、浅井章良
2. 発表標題 新規 ID01/TDO 二重阻害化合物の発見と構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村上 央、渡邊 未来、小郷 尚久、浅井 章良
2. 発表標題 CTLA-4安定発現細胞の作製と抗体 によるCTLA-4阻害作用の解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河合 佑里香、村上 央、小郷 尚久、村岡 大輔、浅井 章良
2. 発表標題 マウストリプトファン代謝酵素安定発現細胞株の作製と性状解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道津 洋介、村岡 大輔、園田 祐大、小郷 尚久、浅井 章良、八木田 秀雄、迎 寛、池田 裕明
2. 発表標題 低分子化合物によるミトコンドリア機能の制御は、不十分な抗原刺激下における T 細胞をも活性化し、抗 PD-1 抗体療法の有効性を導く
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Dotsu, Daisuke Muraoka, Yudai Sonoda, Naohisa Ogo, Akira Asai, Hideo Yagita, Hiroshi Mukae, Hiroaki Ikeda
2. 発表標題 The compound activating mitochondrial respiration leads PD-1 blockade efficacy even in a low immunogenic tumor
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 Naohiro Yanagimura, Shinji Takeuchi, Koji Fukuda, Akihiro Nishiyama, Naohisa Ogo, Akira Asai, Seiji Yano
2. 発表標題 STAT3 inhibition suppresses adaptive survival of ALK-rearranged cancer cells via transcriptional modulation of apoptosis
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 Naohisa Ogo, Hisashi Murakami, Akira Asai
2. 発表標題 Discovery of novel cysteine derivatives to improve selectivity and targeting to cancer cells using in silico modeling
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 リンパ球機能亢進剤、リンパ球介在型がん治療法の治療剤との併用剤、及びリンパ球のミトコンドリア機能亢進剤	発明者 浅井 章良、小郷 尚久、池田 裕明、村岡大輔、道津 洋介	権利者 国立大学法人長崎大学等
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/046124	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ガン免疫療法においてID01阻害剤と併用する薬剤を選択する方法、及びID01阻害剤と併用する薬剤を含むガン免疫療法用組成物	発明者 浅井章良、小郷尚久、村上央、三好奈央、中川貴之、加藤	権利者 静岡県公立大学法人
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-219833	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>創業探索センター  <a href="https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/tansaku/">https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/tansaku/</a>  <a href="https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/tansaku/index.html">https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/tansaku/index.html</a></p>
---

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	小郷 尚久  (Ogo Naohisa)  (20501307)	静岡県立大学・薬学研究院・講師    (23803)	
研究分担者	村岡 大輔  (Muraoka Daisuke)  (20608955)	愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍免疫制御TR分野・ユニット長    (83901)	

	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	村上 央  (Murakami Hisashi)		

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