

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460970

研究課題名(和文) ウイルス肝癌微小環境のMDSC、TAM、Treg誘導機構解明による治療法開発

研究課題名(英文) Development of HCC treatment by analyzing the induction of MDSC, TAM and Tregs

## 研究代表者

近藤 泰輝 (Kondo, Yasuteru)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：70455822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、多染色フローサイトメトリーを施行することで、肝細胞癌患者の末梢血や腫瘍中にはPD-L1+MDSCsが有意に増加しており( $p < 0.001$ )、これは肝細胞癌の進行に伴って増加していることを見出した。癌微小環境を再現した共培養検討(肝細胞株癌と健常者PBMCsとの共培養)を行ったところ、肝細胞癌株との共培養後にPD-L1+MDSCsは有意に増加した( $p < 0.05$ )。健常者と比較して、肝細胞癌患者の末梢血中にはPD-L1+MDSCsが有意に増加しており、治療介入によりその頻度は低下することから、肝細胞癌の新たなバイオマーカーとしてPD-L1+MDSCsは有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We quantified PD-L1+ MDSCs in various conditions of HCC patients by using multi-color flow cytometry analysis. PBMCs from HCC patients contained significantly higher percentages of PD-L1+MDSCs in comparison to those from healthy subjects ( $p < 0.001$ ). After we cocultivated PBMCs and several liver cancer cell lines in a transwell coculture system, the percentages of PD-L1+MDSCs were significantly increased compared with control ( $p < 0.05$ ). Peripheral blood from HCC patients had significantly higher percentages of PD-L1+MDSCs in comparison to those of healthy subjects, and the percentages of PD-L1+MDSCs were reduced by HCC treatment, suggesting that we might use PD-L1+MDSCs as a new biomarker of HCC.

研究分野：消化器病学

キーワード：HCC MDSCs PD-L1

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では、肝細胞癌患者は C 型(HCV)、B 型肝炎ウイルス(HBV)感染が、原因の約 8 割となっている。また、C 型肝炎では、高齢者が多いのが特徴である。治療の認容性からも様々な新規免疫療法が開発されているが、効果は限定的である。これは癌微小環境において、免疫抑制細胞が、エフェクター細胞を強力に抑制していること、また、がん幹細胞の維持に働いていることが原因として挙げられる。これら免疫抑制細胞の中で、MDSC、TAM、Treg は、免疫抑制能力の強度、相互関係の観点からも重要である。ウイルス関連肝癌微小環境では、ウイルス因子と癌因子の両側面から、これら免疫抑制細胞を解析する必要がある。肝炎ウイルスは持続感染成立のため、そして癌は宿主免疫反応から逃れて発育するために、免疫抑制細胞を誘導、増強することが報告されている。この両因子の存在は、ウイルス関連肝癌の難治性獲得機構に重要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、ウイルス関連肝癌において、MDSC、TAM、Treg の誘導、増強に関わる因子を明らかとする。また、これらの因子をバイオマーカーとして応用することを検討する。更に、これらの誘導、増強因子を総合的に阻害することにより効率的な治療法の探索を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 末梢血単核細胞や腫瘍浸潤リンパ球の分離・保存

末梢血単核細胞(PBMCs)は、ヘパリン化血液から Lymphoprep (AXIX-SHIELD, Oslo, Norway) を用いた密度勾配遠心沈殿法によって分離、回収された。患者末梢血は治療前にヘパリン採血管に回収された。また、コントロールとして健康人 30 人から同様に血液を採取した。治療前後の PD-L1+MDSCs 率の検討では、治療後 2 週間目に治療後の採血を行った。腫瘍浸潤リンパ球(TILs)や正常肝浸潤リンパ球(LILs)は、切除された手術標本から用手的に分離した。PBMCs、TILs、LILs は cell banker (Takara Bio, Shiga, Japan) を用いて -80 で保存した。

#### (2) フローサイトメトリー解析

PD-L1+MDSCs の頻度を求めるために、PBMCs や TILs、LILs を抗ヒト CD11b、CD14、CD33、HLA-DR、PD-L1 抗体を用いて染色し、BD LSRFortessa (BD Bioscience, Franklin Lakes, New Jersey) を用いて多染色 FACS 解析を行った。これら抗体は BioLegend (San Diego, CA) より購入した。上記抗体を細胞懸濁液に加えた後、4 で 15 分インキュベートし、2 回洗浄を行い、ペレットを 500  $\mu$ L の 2%パラホルムアルデヒド含有 PBS で再懸濁した。本検討では CD33+HLA-DR<sup>low</sup> / -CD11b+CD14+ を示す分画を

MDSCs とした。また抗体には全てアイソタイプコントロールを準備した。データは FlowJo Software (Tree Star, Ashland, Ohio) を用いて解析した。

#### (3) 細胞培養

肝細胞癌株として Hep3B、Li7、PLC、HepG2、Huh7 の 5 種類を、他癌種細胞株として胃癌細胞株である AGS、大腸癌細胞株である HT29、腎細胞癌である 786-0 を用いた。これら癌細胞株は American Type Culture Collection (Manassas, VA) から購入した。細胞培地は 10% の非働化 fetal bovine serum (FBS) (Gibco) を添加した DMEM (Wako) を使用した。

肝細胞癌株から放出される液性因子を解析するための共培養試験には 0.4  $\mu$ m pore サイズの cell culture insert (Corning Life Science, Pittsburgh, PA) を用いた。24 ウェルプレートに各種癌細胞株を  $1 \times 10^5$  cells/well、insert 上部には PBMCs を  $1 \times 10^6$  cells/well で準備した。コントロールとして下層に癌細胞株を用いないウェルを準備した。共培養を施行する際の培地は、無血清培地 HepatoZYME-SFM (Gibco) を用いた。5% CO<sub>2</sub> 存在下で 37 の湿式インキュベーターで維持し、72 時間の共培養後、PBMCs を回収し、上記方法で FACS 解析を行った。

#### (4) 未熟骨髄球のソーティング

健康者 PBMCs を上記と同じ方法で抗 CD33、HLA-DR 抗体を用いて染色し、CD33dimHLA-DR- を示す細胞分画を未熟骨髄球(ImMCs)としてソーティングした。ソーティングされた ImMCs は RPMI (Wako) 溶液に回収し、迅速に共培養に用いた。共培養の方法は上記の通りである。

#### (5) RNA 抽出と real-time PCR

mRNA は前述の肝細胞癌株から RNeasy Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA) を用いて抽出した。M-CSF、GM-CSF、G-CSF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CCL2、VEGFA、S100A8、S100A9 の 9 種類のサイトカインについて real-time PCR を行った。上記サイトカインと GAPDH を増幅するための市販のプライマーは Perkin-Elmer Applied Biosystems より購入した。データは 2-Ct フォーマットで示した。

#### (6) 中和抗体

M-CSF 抗体、VEGF 抗体(R&D, Minneapolis, MN) を 0.01、0.1、1  $\mu$ g/mL となるよう調整し、肝細胞癌株の培養上清に加えた。その後 PBMCs との共培養を行い、FACS 解析を行った。

#### (7) ELISA 検討

PBMCs 分離の際に回収した血漿や、共培養時の培養上清を -80 で保存し、これらを解凍した後、サンプル中の M-CSF、VEGF 濃度を ELISA assay kit (R&D, Minneapolis, MN) を用いて測定した。

#### (8) 統計学的解析

統計学的解析は JMP ソフトウェア(SAS Institute, Cary, NC) を用いて行った。全てのデータは平均値  $\pm$  標準誤差で表した。検定には Student t-test もしくは one-way ANOVA

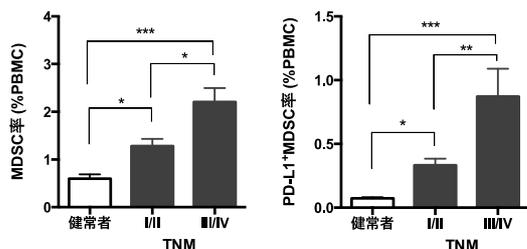
を用いた。p 値が 0.05 未満のものを統計学的に有意とした。無再発生存期間の検討では、無再発生存期間中央値はカプランマイヤー法を用いて算出し、ログランク検定を用いて 2 群間の比較を行った。有意水準は同様に p 値が 0.05 未満と定義した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 1. 肝細胞癌患者末梢血における PD-L1+MDSCs 率の検討

既報と同様に MDSCs の割合は肝細胞癌患者において有意に高かった (平均値 0.59% vs 1.42%;  $p < 0.001$ )。また、MDSCs の中で PD-L1 を発現している細胞も、肝細胞癌患者で有意に高かった (平均値 23.8% vs 36.0%;  $p < 0.01$ )。このため、PD-L1+MDSCs 率は、健常者と比較して肝細胞癌患者において著明な増加を示した (平均値 0.072% vs 0.41%;  $p < 0.001$ )。末梢血中の PD-L1+MDSCs 数においても、同様の結果を得た (平均値 4004/mL vs 20434/mL;  $p < 0.05$ )。

次に肝細胞癌患者を臨床ステージ毎にクラス分けを行い、再度解析を行った。MDSCs 率は肝細胞癌のステージが進行するに伴って増加していた (健常者 vs TNM I/II vs TNM III/IV; 0.59% vs 1.28% vs 2.20%) (健常者 vs TNM I/II;  $p < 0.05$ , 健常者 vs TNM III/IV;  $p < 0.001$ , TNM I/II vs TNM III/IV;  $p < 0.05$ )。また、PD-L1+MDSCs 率においても、同様にステージ進行に伴って有意な増加を示した (健常者 vs TNM I/II vs TNM III/IV; 0.079% vs 0.33% vs 0.87%) (健常者 vs TNM I/II;  $p < 0.05$ , 健常者 vs TNM III/IV;  $p < 0.001$ , TNM I/II vs TNM III/IV;  $p < 0.01$ )。

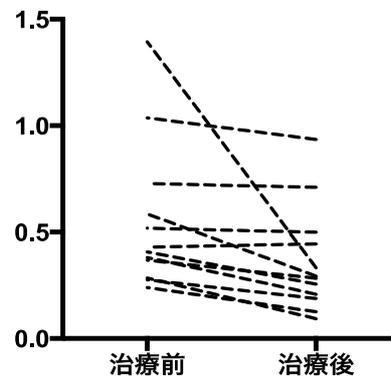


ここで、患者を臨床ステージではなく、肝予備能 (Child-Pugh 分類) や腫瘍マーカー値 (AFP, AFP-L3, PIVKA II) に着目し、関連性や相関を検討したが、PD-L1+MDSCs 率との関連はいずれにおいても認められなかった (Child-Pugh A vs B/C; 0.39% vs 0.43%;  $p = 0.738$ )。

##### (2) 肝細胞癌組織中における PD-L1+MDSCs 率の検討

PD-L1+MDSC 率は TILs 中が最も高く、PBMCs 中が最も低かった (PBMCs vs LILs vs TILs; 0.28% vs 0.51% vs 0.87%)。TILs 中の PD-L1+MDSCs 率は PBMCs と比較して有意に高いことが示された ( $p < 0.05$ )。TILs 中と PBMCs 中とにおける PD-L1+MDSCs 率との相関関係を

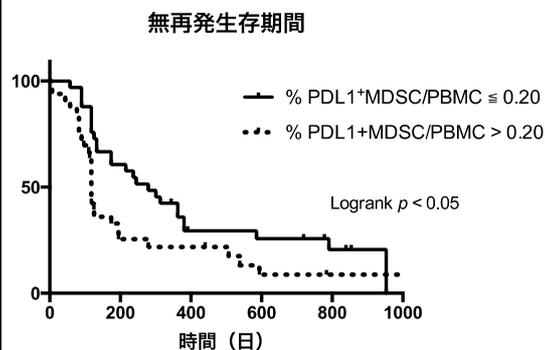
検討すると、TILs 中の PD-L1+MDSCs 率が増加するに伴って、PBMCs 中の PD-L1+MDSCs 率も



増加しており、両者に正の相関があることが判明した ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.05$ )。

##### (3) 治療介入による PD-L1+MDSCs の体内動態

肝細胞癌に対して RFA や TACE を含めた根治治療を施行された 14 人の患者において、治療前後の末梢血中の PD-L1+MDSCs 率を解析し



たところ、根治治療後に有意な低下を認めた (治療前 vs 治療後; 0.54% vs 0.40%;  $p < 0.05$ )。

次に、根治治療を施行された 55 人の患者を、治療直前の PD-L1+MDSCs 率 (中央値 0.20%) で 2 群に分け、治療後の無再発生存期間を検討したところ、治療前の PD-L1+MDSCs 率の低い群は、高い群と比較して有意に無再発生存期間が長いことが示された (中央値 279 日 vs 118 日;  $p < 0.05$ )。

##### (4) 肝細胞癌由来の液性因子による PD-L1+MDSCs の誘導

肝細胞癌株との 72 時間共培養後、PD-L1+MDSCs 率はコントロールと比較して有意に増加した (コントロール 0.25%, Hep3B 0.87%;  $p < 0.001$ , Li7 0.63%;  $p < 0.01$ , PLC 0.64%;  $p < 0.01$ , HepG2 0.60%;  $p < 0.01$ , Huh7 0.52%;  $p < 0.05$ )。一方で、初代肝細胞や他癌種細胞株 (AGS, HT29, 786-0) との共培養では、PD-L1+MDSCs 率は有意な変化を認めなかった (AGS 0.24%;  $p = 0.95$ , HT29 0.26%;  $p = 0.94$ , 786-0 0.19%;  $p = 0.82$ )。

肝細胞癌由来の液性因子により ImMCs から

MDSCs への分化が行われていることを確認するために、ImMCs と肝細胞癌株との共培養を行った。共培養には、前述の検討において最も PD-L1+MDSCs の誘導が強い細胞株であった Hep3B を用いた。共培養後、ImMCs の一部は MDSCs と同様のフェノタイプを示したことから、肝細胞癌株由来の液性因子により ImMCs から MDSCs への分化が起きていることが確認された。

(5) 5. PD-L1+MDSCs の誘導に重要な液性因子の同定

上記の検討において、肝細胞癌株の種類の違いによって PD-L1+MDSCs 誘導に差を認めた。この原因を解明するために、前述の肝細胞癌株から mRNA を抽出し、real-time PCR を施行した。肝細胞癌株毎に発現に差を認めたと、PD-L1+MDSCs を強く誘導した肝細胞癌株である Hep3B、Li7、PLC では、最も誘導が低かった Huh7 と比較して、M-CSF、VEGFA 発現が有意に高かった(p<0.01)。

M-CSF、VEGF が PD-L1+MDSCs 誘導に重要であることを確認するために、M-CSF、VEGF の中和抗体を用いて共培養試験を行った。中和抗体の濃度が増加するにつれて、共培養後の PD-L1+MDSCs 率は低下した。次に、共培養上清を用いて M-CSF、VEGF について ELISA 検討を行った。PD-L1+MDSCs 誘導が強かった細胞株である Hep3B、Li7、PLC の共培養上清において M-CSF、VEGF 濃度は高く、中和抗体濃度依存的に M-CSF、VEGF 濃度は低下した。

肝細胞癌患者血漿中の M-CSF、VEGF 濃度を ELISA にて測定したところ、M-CSF、VEGF 濃度と肝予備能、肝癌のステージ、PD-L1+MDSCs 率との関連は認めなかった。また、患者血漿中の M-CSF、VEGF 吸光度の中央値を用いて 2 群に分け、無再発生存期間を検討したが有意な差を認めなかった。

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 22 件)

Kondo Y, Kimura O, Kogure T, Ninomiya M, Umezawa R, Sugawara T, Matsushita H, Jingu K, Nakagome Y, Iwata T, Morsawa T, Fujisaka Y, Iwasaki T, Shimosegawa T Radiation therapy is a reasonable option for improving the prognosis in hepatocellular carcinoma *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(4):249-57. doi: 10.1620/tjem.237.249.(査読有り)

Inoue J, Kondo Y, Umetsu T, Yamamoto T, Miura M, Mano Y, Kobayashi T, Obara N, Niitsuma H, Kogure T, Nakagome Y, Kimura O, Iwata T, Morosawa T, Fujisaka Y, Shimosegawa T Shifting hepatitis B virus genotypes of acute hepatitis B patients in northeast Japan *J Med Virol* 2016 Jan;88(1):69-78. doi:

10.1002/jmv.24309.s (査読有り)

Shimada M, Okawa H, Kondo Y, Maejima T, Kataoka Y, Hisamichi K, Maekawa M, Matsuura M, Jin Y, Mori M, Suzuki H, Shimosegawa T, Mano N Monitoring Serum Levels of Sorafenib and Its N-Oxide Is Essential for Long-Term Sorafenib Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma, *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(3):173-82. doi:

10.1620/tjem.237.173.(査読有り)

Kondo Y, Kimura O, Tanaka Y, Ninomiya M, Kogure T, Inoue J, Sugiyama M, Iwata T, Morosawa T, Fujisaka Y, Shimosegawa T Differential expression of CX3CL1 in HBV-replicating hepatoma cells could affect the migration-activity of CX3CR1+ immune cells, *J Virol.* 2015 Jul 15;89(14):7016-27. doi:

10.1128/JVI.00716-15.(査読有り)

Kondo Y, Kimura O, Shimosegawa T Significant biomarkers for the management of HCC, *Clinical Journal of Gastroenterology* 2015 Jun;8(3):109-15. doi: 10.1007/s12328-015-0568-9.(査読有り)

Kondo Y and Shimosegawa T. Significant roles of regulatory T cells and myeloid derived suppressor cells in hepatitis B virus persistent infection and hepatitis B virus-related HCCs. *Int J Mol Sci.* 2015 Feb 3;16(2):3307-3322.(査読有り)

Kondo Y, Kimura O and Shimosegawa T Radiation therapy has been shown to be adaptable for various stages of hepatocellular carcinoma, *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):94-101.(査読有り)

Kondo Y, and Shimosegawa T. The expression level of Myeloid differentiation factor 88 might be a significant biomarker for the prognosis of HCC patients, *Translational Gastrointestinal Cancer* 2014;3(2) doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2014.03.01(査読有り)

Kondo Y, Ninomiya M, Kimura O, Machida K, Funayama R, Nagashima T, Kobayashi K, Kakazu E, Kato T, Nakayama K, Lai MM, Shimosegawa T. HCV infection enhances Th17 commitment, which could affect the pathogenesis of autoimmune diseases, *PLoS One* 2014 Jun 6;9(6):e98521. doi: 10.1371/journal.pone.0098521.(査読有り)

<sup>10</sup> Shimada M, Okawa H, Maejima T, Yanagi T, Hisamichi K, Matsuura M, Akasaka K, Tsuchiya M, Kondo Y, Shimosegawa T, Mori M, Maekawa M, Suzuki H, Mano N. An accurate quantitative HPLC-UV method for determination of sorafenib and sorafenib

N-oxide in human serum, *Tohoku J Exp Med.* 2014;233(2):103-12. (査読有り)

<sup>11</sup> Kimura O, Kondo Y, Kogure T, Kakazu E, Ninomiya M, Iwata T, Morosawa T, Shimosegawa T. Expression of EpCAM increases in the hepatitis B related and the treatment-resistant hepatocellular carcinoma, *Biomed Res Int.* 2014;2014:172913. doi: 10.1155/2014/172913. Epub 2014 Feb 17. (査読有り)

<sup>12</sup> Ara N, Iijima K, Honda J, Iwabuchi T, Hatta W, Endo H, Koike T, Kimura O, Kondo Y, Yuki T, Shimosegawa T. Endoscopically proven case of rapid esophagogastric variceal progression and rupture as a result of portal hypertension with liver sarcoidosis, *Dig Endosc.* 2013 Dec 19. doi: 10.1111/den.12218. (査読有り)

<sup>13</sup> Kakazu E, Kondo Y, Kogure T, Ninomiya M, Kimura O, Shimosegawa T. An imbalance of plasma amino acids in patients with cirrhosis disturbs the tricarboxylic acid cycle of dendritic cell, *Sci Rep.* 2013 Dec 10;3:3459. doi: 10.1038/srep03459. (査読有り)

<sup>14</sup> Ninomiya M, Kondo Y, Niihori T, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleoside/nucleotide analog treatment detected by deep sequencing, *Hepatol Res.* 2013 May 24. doi: 10.1111/hepr.12168. (査読有り)

<sup>15</sup> Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, Ninomiya M, Kimura O, Kobayashi N, Shimosegawa T. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet, *Hepatol Res.* 2013 May 24. doi: 10.1111/hepr.12170. (査読有り)

<sup>16</sup> Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, Ninomiya M, Kimura O, Shimosegawa T. Involvement of microRNA-29a in epigenetic regulation of transforming growth factor- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma, *Hepatol Res.* 2013 Jun 24. doi: 10.1111/hepr.12188. (査読有り)

<sup>17</sup> Kakazu E, Kondo Y, Kogure T, Ninomiya M, Kimura O, Iwata T, Morosawa T, Iwasaki T, Shimosegawa T. The effect of branched chain amino acid formulation on keeping the serum albumin level in the course of hepatocellular carcinoma recurrence, *Tohoku J Exp Med.* 2013;230(4):191-6. (査読有り)

<sup>18</sup> Ninomiya M, Kondo Y, Funayama R,

Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Ueno Y, Nakayama K, Shimosegawa T. Distinct microRNAs expression profile in primary biliary cirrhosis and evaluation of miR 505-3p and miR197-3p as novel biomarkers, *PLoS One* 2013 Jun 12;8(6):e66086. doi:10.1371/journal.pone.0066086 (査読有り)

<sup>19</sup> Kondo Y, Kato T, Kimura O, Iwata T, Ninomiya M, Kakazu E, Miura M, Akahane T, Miyazaki Y, Kobayashi T, Ishii M, Kisara N, Sasaki K, Nakayama H, Igarashi T, Obara N, Ueno Y, Morosawa T, Shimosegawa T. 1(OH) vitamin D3 supplementation improves the sensitivity of the immune-response during Peg-IFN/RBV therapy in chronic hepatitis C patients-case controlled trial, *PLoS One* 2013 May 23;8(5):e63672. doi: 10.1371/journal.pone.0063672. (査読有り)

<sup>20</sup> Kondo Y, Iwata T, Haga T, Kimura O, Ninomiya M, Kakazu E, Kogure T, Morosawa T, Aiba S, Shimosegawa T. Eradication of hepatitis C virus (HCV) could improve the immunological status and pyoderma gangrenosum-like lesion, *Hepatol Res.* 2013 Mar 4. doi: 10.1111/hepr.12102. (査読有り)

<sup>21</sup> Kondo Y, Ninomiya M, Kakazu E, Kimura O, Shimosegawa T. Hepatitis B surface antigen could contribute to the immunopathogenesis of hepatitis B virus infection in submission, *ISRN Gastroenterology* 2013;2013:935295. doi: 10.1155/2013/935295. (査読あり)

<sup>22</sup> Kondo Y, Uno K, Machida K and Terajima M. PPARs and Liver Diseases, *PPAR Research* 2013;2013:896412. doi: 10.1155/2013/896412. (査読有り)

〔学会発表〕(計 13 件)

JDDW2015 (グランドプリンスホテル新高輪、東京) 2015年10月8日-11日

ワークショップ 1 B型ウイルス肝炎の研究

と治療戦略の新展開

HBV 特異的に発現が変化する miRNA の網羅的解析

近藤泰輝

HBV international meeting(バートナウハイム、ドイツ) 2015年10月4日-7日

Differential expression of soluble factors might affect the immunopathogenesis of HBV infection

-Award Presentation-

Yasuteru Kondo

第51回 日本肝臓学会総会 (ホテル日航熊本、熊本) 2015年5月21日-22日

単球細胞における miR146b-5p 発現低下は慢性C型肝炎の免疫病態に影響を与える

近藤泰輝

第 101 回 日本消化器病学会総会(仙台国際センター、仙台) 2015 年 4 月 23 日-25 日  
シンポジウム 6

B 型肝炎治療の課題と将来への展開

HBV 持続感染における細胞性免疫反応抑制のメカニズム解析と ETV-IFN 治療効果予測

近藤泰輝

第 40 回日本肝臓学会東部会 (京王プラザホテル 東京) 2014 年 11 月 27 日-28 日

パネルディスカッション 2 B 型肝炎の新展開 慢性肝炎の進展、ETV-IFN 療法効果に寄与するウイルス因子と宿主因子の関係

近藤泰輝、木村修、下瀬川徹

AASLD Annual Meeting(ボストン、米国) 2014 11 月 7 日-12 日

Down regulation of hsa-miR146b-5p might affect the immunopathogenesis of chronic hepatitis C patients

Yasuteru Kondo

JDDW2014(神戸国際展示場、神戸) 10 月 23 日-25 日 B 型肝炎の進展、発癌、ETV-IFN Sequential 療法効果に影響を与える因子の同定

近藤泰輝、木村修、中込悠、新妻宏文、二宮匡史、小暮高之、岩田朋晃、諸沢樹、藤坂泰之、渡辺大亮、小林智夫、下瀬川徹

日本肝臓学会総会(ホテルニューオータニ、東京) 2014 年 5 月 29 日-5 月 30 日  
CX3CL1-CX3CR1 axis は B 型肝炎、肝癌の免疫病態に影響を与える

近藤泰輝、木村修、岩田朋晃、二宮匡史、諸沢樹、小暮高之、藤坂泰之、新妻宏文、中込悠、下瀬川徹

DDW2014 (シカゴ、米国)5 月 3 日-5 月 6 日

Hepatoma with HBV replication could attract CX3CR1+ NKG2Dlow NK cells and CX3CR1+PD-1+ CD8+ T cells

Yasuteru Kondo, Osamu Kimura, Tomoaki Iwata, Tatsuki Morosawa, Masashi Ninomiya, Eiji Kakazu, Takayuki Kogure, Yasuhito Tanaka, Tooru Shimosegawa

<sup>10</sup> 第 100 回 日本消化器病学会総会(東京国際フォーラム、東京) 2014 年 4 月 26 日

進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブ血中濃度と免疫病態解析

近藤泰輝、岩田朋晃、木村修、諸沢樹、藤坂泰之、島田美樹、小暮高之、二宮匡史、下瀬川徹

<sup>11</sup> AASLD-Annual Meeting (ワシントン DC, 米国)(2013-11-2013-11-5)An appropriate

amount of Sorafenib could suppress the myeloid derived suppressor cells (MDSC) and Tregs in HCC patients

Yasuteru Kondo

<sup>12</sup> JDDW(グランドプリンスホテル新高輪、東京)2013-10-9 パネルディスカッション

B 型肝炎治療の最前線

免疫反応解析による ETV-IFN Sequential 療法効果の予測

近藤泰輝、岩田朋晃、下瀬川徹

<sup>13</sup> 日本肝臓学会総会(京王プラザホテル、東京) 2013-6-6

ソラフェニブの血中濃度と免疫細胞動態からみた効果と副作用の関連

近藤泰輝、岩田朋晃、下瀬川徹

〔図書〕(計 4 件)

近藤泰輝、下瀬川徹 肝外病変とその対策 新ウイルス性肝炎学 日本臨牀 2015

近藤泰輝、下瀬川徹 様々な液性因子が B 型肝炎免疫病態に与える影響 新ウイルス性肝炎学 日本臨牀 2015

近藤泰輝 B 型肝炎の診断と治療について 宮城の医療と健康 2014

近藤泰輝 下瀬川徹 肝炎ウイルスの肝外病変 Medicina 2015(0025-7699)52 巻 2 号 Page248-251

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

近藤 泰輝 (KONDO, Yasuteru)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：70455822

(2)研究分担者

小暮 高之 (KOGURE, Takayuki)

東北大学・大学病院・助教  
研究者番号：70400330

嘉数 英二 (KAKAZU, Eiji)

東北大学・高度教養教育・学生支援機構・助教

研究者番号：20509377