

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

平成 24 年度～平成 27 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要

1 学校法人名 兵庫医科大学 2 大学名 兵庫医科大学

3 研究組織名 G C B

4 プロジェクト所在地 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

5 研究プロジェクト名 「がん微小環境を標的とする消化器がん治療法の開発」

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
笹子 三津留	医学部	教授

8 プロジェクト参加研究者数 11 名

9 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
笹子三津留	外科学(上部消化管外科)・教授	胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	研究指導総括・インフォームドコンセント・臨床検体採取
菊池正二郎	外科学(上部消化管外科)・准教授	胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	細胞生物学的解析・遺伝子解析
前山義博	外科学(上部消化管外科)・非常勤講師	胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	細胞生物学的解析・遺伝子解析
三輪洋人	内科学(消化管科)・教授	胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	研究指導・インフォームドコンセント
渡 二郎	内科学(上部消化管科)・教授	胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	細胞生物学的解析・遺伝子解析
中村志郎	炎症性腸疾患学(内科部門)・教授	大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	研究指導・インフォームドコンセント・細胞生物学的解析・遺伝子解析
富田尚裕	外科学(下部消化管外科)・教授	大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	研究指導・インフォームドコンセント
松原長秀	外科学(下部消化管外科)・教授	大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	細胞生物学的解析・遺伝子解析
廣田誠一	病理学(病院病理部門)・教授	がん-がん微小環境の臨床病理学的解析	研究指導・病理学的解析
岡村春樹	腫瘍免疫制御学・教授	胃がん・大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	研究指導・免疫学的解析
池田啓子	生物学・教授	がん-がん微小環境の細胞生物学的解析	胃がん細胞生物学的解析・抗体作成
(共同研究機関等)			

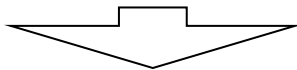
法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	腫瘍免疫制御学・非常勤講師	前山義博	細胞生物学的解析・遺伝子解析

(変更の時期:平成24年4月1日)



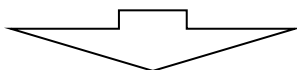
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
腫瘍免疫制御学・非常勤講師	外科学(上部消化管外科)・非常勤講師	前山義博	細胞生物学的解析・遺伝子解析

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
がん細胞・線維芽細胞における特異的遺伝子導入	遺伝学・教授	玉置 知子	がん細胞・線維芽細胞に対する遺伝子導入
がん細胞・線維芽細胞における特異的遺伝子導入	遺伝学・准教授	久保 秀司	がん細胞・線維芽細胞に対する遺伝子導入

(変更の時期:平成24年8月1日)



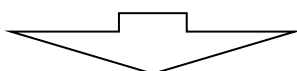
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	内科学(下部消化管科)・教授	松本譽之	研究指導・インフォームドコンセント
大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	内科学(下部消化管科)・准教授	福永 健	細胞生物学的解析・遺伝子解析

(変更の時期:平成24年11月1日)



新

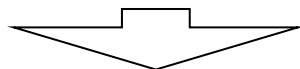
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
内科学(下部消化管科)・教授	内科学(下部消化管科)・教授	中村志郎	研究指導・インフォームドコンセント・細胞生物学的解析・遺伝子解析

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	外科学(上部消化管外科)・講師	菊池正二郎	細胞生物学的解析・遺伝子解析

(変更の時期:平成25年4月1日)



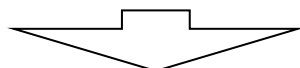
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
外科学(上部消化管外科)・講師	外科学(上部消化管外科)・准教授	菊池正二郎	細胞生物学的解析・遺伝子解析

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	内科学(下部消化管科)・教授	中村志郎	研究指導・インフォームドコンセント

(変更の時期:平成26年1月1日)



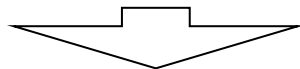
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
内科学(下部消化管科)・教授	炎症性腸疾患学(内科部門)・教授	中村志郎	研究指導・インフォームドコンセント

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	内科学(上部消化管科)・教授	三輪洋人	研究指導・インフォームドコンセント
胃がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発	内科学(上部消化管科)・教授	渡 二郎	細胞生物学的解析・遺伝子解析

(変更の時期:平成26年4月1日)



新

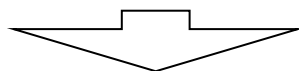
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
内科学(上部消化管科)・教授	内科学(消化管科)・教授	三輪洋人	研究指導・インフォームドコンセント
内科学(上部消化管科)・教授	内科学(消化管科)・教授	渡 二郎	細胞生物学的解析・遺伝子解析

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
がん-がん微小環境の細胞生物学的解析	生物学・准教授	柏村信一郎	大腸がん細胞生物学的解析・抗体作製

(変更の時期:平成26年1月1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1)研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

【研究の目的】

腹膜転移におけるがん微小環境の細胞生物学的解析と有効な治療法の開発

【学術的背景と国内・国外の研究動向】

胃がんをはじめとして、腹膜転移を伴う腺がんには未だに有効な治療法がない。わが国では早期診断により消化器がんの治療成績は改善している。しかし、胃がんは毎年10万人以上が罹患する疾患であり、胃がんによる年間総死亡者数は依然としてがん死亡数の2位(男性)・3位(女性)を占める(2009年)。死因の約60%は腹膜転移であり、多くの場合は6か月以内で死に至る。腹膜播種の有効な治療法を開発することは、進行再発胃がんの治療成績を劇的に改善することが期待される。また、同じ消化管由来のがんである大腸がんは、胃がんとは異なる細胞生物学的特徴を持っている。両者の解析を同時に進めることで、共通点・相違点を明らかにし、“がん-がん微小環境”を標的とする全く新しい治療法の開発が期待される。

また、がん微小環境が、がんの難治性に深くかかわっていることが明らかになりつつある。分子標的薬を含む近年の抗がん薬の多様化と治療法の進歩は目を見張るものがあるものの、いずれの薬剤も単剤でがんを死滅させることはできない。その理由として、がん微小環境における異常な線維芽細胞・炎症細胞・免疫担当細胞などを治療標的制御とする治療薬がないことが考えられる。また「がんの完治」とは、治療によりがん細胞数が免疫細胞の処理能力内になった状態と考える。本研究では、がん微小環境を制御する治療法を開発するとともに、免疫治療法の開発を目的としている。

【計画の概要】

- ◇ 平成24年度:胃がん・大腸がん微小環境の基礎的解析:手術検体の病理組織的解析、がん細胞、微小環境を構成する細胞の初代培養系確立およびその細胞を用いた“がん-がん微小環境”相互作用の解析を行う。
- ◇ 平成25年度:がん微小環境の3次元培養における解析及び治療法評価系の確立、NOD-SCIDマウスを用いたin vivo治療効果判定法の確立、治療薬候補および自然免疫細胞治療法の開発を行う。
- ◇ 平成26~27年度:がん性腹膜炎治療法の臨床応用に向けた開発:選択された“がん-がん微小環境”を制御する有効薬剤・免疫細胞を用いたヒト細胞を用いたマウスにおける

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

治療実験を行う。胃がん微小環境に対する基礎研究を平成 23 年度より開始しており、本プロジェクトに要する期間は 4 年間である。

- ◇ 平成 27 年度～: 第Ⅱ相医師主導型治験(UMINI ID:000017123)。平成 27 年 6 月より胃がん間質反応制御による転移抑制治療を開始した。参考資料 1,2 として以下を添付する。

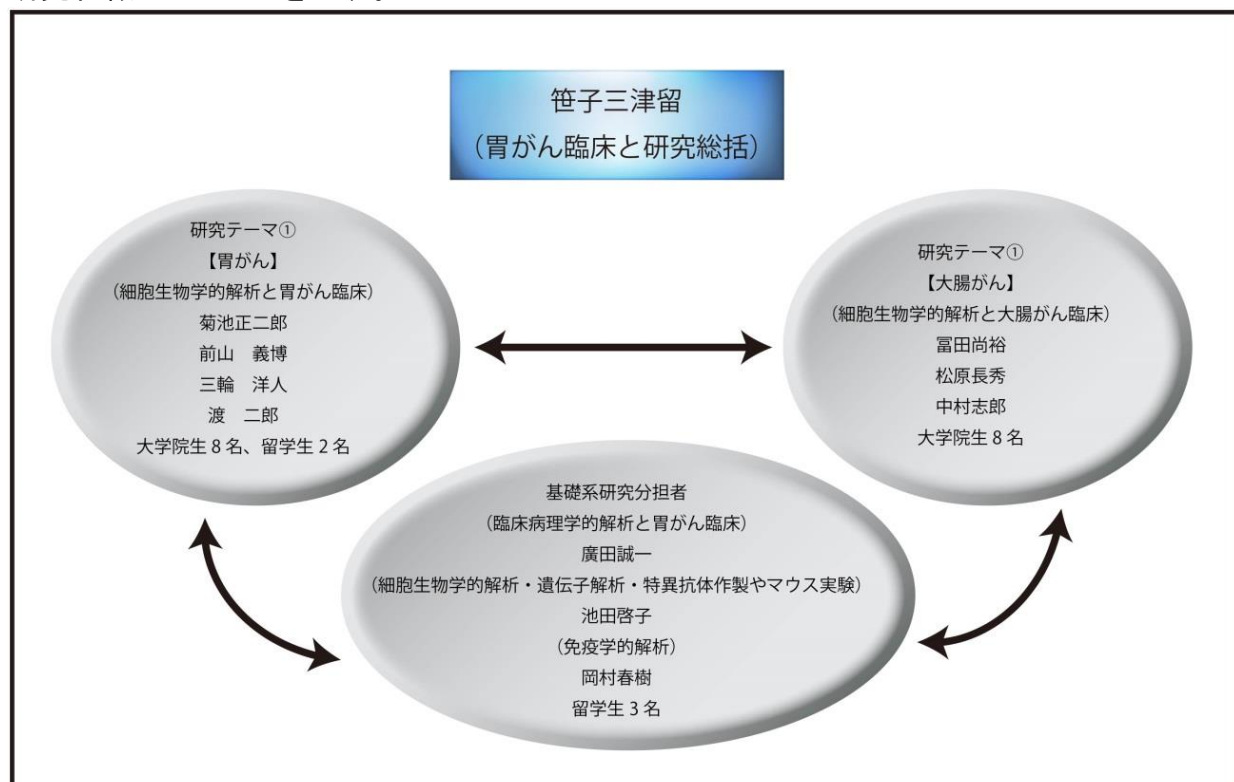
※参考資料

- 1) 治験実施計画書「化学療法が無効な進行・再発胃がん治療に対するプロパゲルマニウム内服による免疫賦活療法」
- 2) 治験説明文書「化学療法が無効な進行・再発胃がん治療に対するプロパゲルマニウム内服による免疫賦活療法 ご協力のお願い」

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

(2) 研究組織

研究組織のシエマを示す。



① 研究体制について

胃がんと大腸がんでは、細胞生物学的あるいは臨床病理学的に大きな違いが存在する。胃がんでは大腸がん比べてがん間質反応が強くみられることが多い。スキルス胃がんや腹膜播種などはその典型である。本研究では、主に胃がんを研究対象としており、その対比として大腸がんを解析した。臨床研究班では上部消化管外科と消化管内科を中心にして細胞生物学的基礎研究から医師主導治験に至る一貫した研究体制を構築している。基礎研究班では臨床病理学的解析を病理学講座(病院病理部門)、マウス実験モデルと免疫学的解析を生物学講座と腫瘍免疫学講座で実施している。下部消化管外科部門においては、大腸がん細胞株を使って *in vitro* の実験系を構築した。間質反応を標的とした治療法の開発は細胞種特異性がないため、将来的には大腸がんにも有用であると思われる。しかし、本研究では大腸がんに対する臨床研究までは実施していない。研究分担の実際は以下のとおりである。

- ・胃がん大腸がんにおけるがん-がん微小環境を標的とする治療法の開発: 笹子(研究代表者・外科)、菊池(研究分担者・外科)、三輪・渡(内科)と廣田(病理)を中心に進行胃がん臨床を行い、臨床検体採取・臨床病理解析などを行っている。大腸がんに関しては、富田・松原(外科)と中村(内科)が大腸がん患者診療を通じて胃がんに向けた解析や臨床検体採取を行っている(研究者数: 8名)
- ・マウスモデルにおける免疫治療法開発: 岡村(腫瘍免疫)・池田(生物)を中心にして IL-18 を使った治療モデルを確立した(研究者数: 2名)。
- ・医師主導治験: 治験担当者に対するインフォームドコンセント(笹子・菊池・三輪・渡)、治験実施(菊池・渡)。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

(3) 研究施設・設備等

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間(h)
(研究装置)				
NIKON BiostationIM-Q	平成24年	NIKON BiostationIM-Q	1	10,000
OLYMPUS顕微鏡と撮影装置一式	平成25年	BX53-44	1	2,000
位相差顕微鏡	平成25, 26年	NIKON TS-100	2	2,000
(研究設備)				
超低温冷凍庫	平成24年	パナソニック MGF-C2156VA	1	17,500
恒温乾燥機	平成25年	MOV-212-PJ	1	1,000
(情報関係設備)				
iMac	平成26年	Apple 3.4GHzクアッドコアIntel Core i5	1	2,000
マウスコンピューター	平成24年	MB-V700X-SH	3	10,000
Macbook pro	平成24年	Apple 15インチ 2.5GHz Retinaディスプレイ	2	10,000
iPad Air	平成26年	Apple iPad Air2	1	500
ワコム液晶ペンタブレット	平成26年	TDK-1300/K0	2	500

① NIKON BiostationIM-Q (2012年)

インキュベーター、顕微鏡、高感度冷却 CCD カメラを搭載しており、培養とイメージングに必要なすべての要素が一体化されている。信頼性の高いタイムラプスイメージングが安定した環境下で簡単に行える。さらに、長時間観察で大きな問題となるフォーカスドリフトを、温度、振動の側面からも解消しており暗室不要で蛍光タイムラプス画像取得が可能である。また、NIS 解析ソフトウェアで画像データを定量化する。本課題はがん組織の微小環境における細胞生物学的定量解析と治療法開発を目的としており、主たる研究設備として積極的に活用している。当初は蛍光撮影装置や低酸素培養対応設備などは付随していなかったが、その後追加購入している。設置場所は兵庫医科大学上部消化管外科研究室(9号館2階)である。

② 画像解析用コンピューター一式(2014年)

iMac, マウスコンピューター(MB-V700X), 液晶ペンタブレット(ワコム Cintiq 13HD など), iPad Airなどを画像解析に用いている。

放射線医学総合研究所と共同研究で独自に開発した 5次元細胞動態解析ソフト(GUICAFSanalysis)を使用するために必要な設備である。従来の細胞生物学的解析手法では行うことが出来なかった定量的・継時的な動態解析が可能になった。学内外の研究機関での共同使用も行なっている。

設置場所は兵庫医科大学上部消化管外科研究室(9号館2階)である。

③ 超低温冷凍庫(2012年)

凍結細胞保管用-150℃超低温冷凍庫(パナソニック MGF-C2156VA)を本研究班(7部門)で共同使用している。ヒト由来のがん細胞・間質細胞などを保管している。設置場所は兵庫医科大学上部消化管外科研究室(9号館2階)であり、常時施錠状態で管理している。液体窒素を使わないため、肝炎ウイルスなど感染症を伴う臨床検体の保管にも有用である。

④ OLYMPUS 顕微鏡と撮影装置一式(2012年)

病理組織解析のため、透過光撮影可能な顕微鏡と撮影装置を購入した。兵庫医科大学病院病理部内に設置しており、班員である病理学(病院病理部門)廣田誠一の管理の下、大学内全体で共同使用している。したがって、本研究班だけでなく大学院生・ポスドクなど若手研究者や学生に至るまで非常に幅広く使用されている。ほぼ毎日使用されているが、機器保全状態は良好である。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び*を付すこと。

(1) がん微小環境における予後不良因子の解析: 本研究班では胃がん患者由来の線維芽細胞ライブラリーを確立している。胃がん組織・非がん胃組織・正常小腸組織由来の線維芽細胞を分離培養している。国内最大の胃がん関連線維芽細胞ライブラリーであり、共同研究施設に提供可能な腹膜播種治療研究における戦略的な研究基盤を確立した。また、胃がん再発高リスク症例を簡便に診断する特徴的ながん間質反応を同定して論文発表を行った。

(研究テーマ 1 論文業績*2,3)

(2) 腹膜転移環境に近い実験系と定量的細胞動態解析システムの確立: 腹腔内環境は低酸素環境であり、生体環境に近い低酸素環境における解析が腹膜転移の研究で必要である。放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターとの共同開発研究で、細胞周期・運動を定量解析可能な実験系を確立した。低酸素条件におけるがん細胞運動を継時的に動画撮影を行い、自動解析によって細胞周期と運動を同時に定量解析する実験系は国内外を通じて初めてのものである。本研究班で作製した線維芽細胞ライブラリーを様々な胃がん細胞株を使った生体内に近い環境での動態解析を行っている。

(3) 胃がん腹膜播種患者に対する治療法の探索的医師主導型研究: 転移病変形成を促進するマクロファージ機能を抑制すると同時に NK 細胞などによる自然免疫を賦活する薬剤を同定した。平成 27 年度 6 月からは胃がん腹膜再発症例を含む進行再発胃がんに対して、医師主導型治験を開始している。「化学療法が無効な進行再発胃がんに対するプロパゲルマニウム内服による治療法開発」(UMIN:00017123)。生存期間の延長と安全性の最終解析結果は 2017 年 3 月に確定予定であるが、2016 年 4 月時点でプロパゲルマニウム単剤投与による生存期間延長は明らかであり、有害事象も認めない。したがって、新たに第 II 相医師主導型治験を多施設共同研究として平成 28 年度に開始する予定である。

(4) マウス腹膜播種モデルにおける免疫抑制機序の解析と免疫治療法の開発: マウスの腹膜播種モデルを作製しており、抗CTLA4抗体や抗PD-1・PD-L1抗体とIL-18の同時投与で転移抑制結果が得られた。特許出願中である(特願 2014-161799 号)。(研究テーマ 2 論文業績*1, 図書業績*1)

<優れた成果が上がった点>

1. 臨床研究においてプロパゲルマニウム内服による生存期間の延長と安全性を認めた
(研究テーマ 1)

「化学療法が無効な進行・再発胃がん治療に対するプロパゲルマニウム内服による免疫賦活療法」を平成 27 年 6 月から開始した。

【目的】化学療法が無効であった進行・再発胃がんを対象に、外来通院で実施可能なプロパゲルマニウム(商品名:セロシオン)内服治療を試験治療とする。本研究では、プロパゲルマニウムの免疫賦活作用による生存期間の延長と安全性などを検証する。

Primary endpoint: 全生存期間(OS)

Secondary endpoint: 有害事象プロファイルおよびその忍容性, 病勢コントロール率(DCR), 無増悪生存期間(PFS), 治療関連死亡発生割合(TRD 発生割合), パフォーマンスステータス(PS)。

【対象】

1) 組織学的に胃がんと診断されている。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

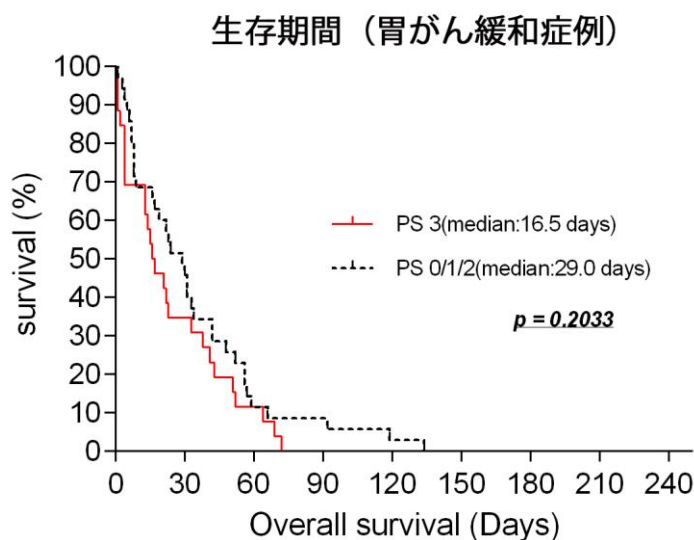
- 2) 標準治療が無効あるいは行えない進行・再発胃がんである。
- 3) 測定可能病変の有無は問わない。
- 4) 経口摂取が可能である。
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 6) PS: Performance status (ECOG) が 2 以下である (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 7) HBeAg が陰性かつ肝硬変ではないこと。
- 8) 重篤な腎機能障害がないこと。
- 9) 免疫治療を行っていないこと。
- 10) 外来通院での治療が可能であること (10 日間未満の入院による中断は許容する)。

【予定登録数】

15 名 (開始時は 10 名の予定であったが 2016 年 3 月に 15 名に計画を変更)

※兵庫医科大学病院における胃がん緩和症例の生存期間の解析 (史実対照)

2010 年以降当院上部消化管外科で追跡した 63 症例の生存期間を以下に示す。中央値 20 日間であり、最長生存期間は 4.5 ヶ月であった。それに対してプロパゲルマニウム内服症例は、2016 年 4 月時点ですでに 5 か月以上の長期生存を認めている (11 例中 3 例)。最終的な全生存期間の生存解析は 2017 年 3 月に予定しているが、プロパゲルマニウム単剤投与による生存期間延長は明らかであり、有害事象も認めない。



2. Ephrin 受容体の異常発現を再発高リスクマーカーとして同定した (研究テーマ 1)

(研究テーマ 1 論文業績^{*2,3})

がん間質反応に注目した胃がん再発高リスクマーカーの同定は、手術検体でリスク評価を行うことを可能にする。特に優れた点としては、患者負担が無いこと・簡便な免疫組織染色による評価が可能であることなどである。今後、国立がん研究センターとの共同研究で validation study を行う予定であるが、通常の病理検査が可能な施設において国内外を問わず広く普及可能であると考えられる。また、胃がん以外の解析はこれからであるが、Ephrin 受容体の異常発現は前立腺がん・乳がんなどでも知られている。したがって、胃がんに限らず他がん腫でも有用性が期待される。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

3. がん微小環境の 3 次元培養における解析及び治療法評価系の確立(研究テーマ 1)

腹腔内環境を想定した低酸素環境でのがん細胞の細胞周期・細胞運動の自動解析を実用化した。放射線医学総合研究所分子イメージングセンターとの共同研究で開発した GuiCAFSanalysis system を使用して、細胞周期・細胞運動の自動解析を実用化した。肉眼では解析不可能な数千個単位の細胞の動態解析を行うことが可能になった。

4. NOD-SCID マウスを用いた in vivo 治療効果判定法の確立、治療薬候補および自然免疫細胞治療法の開発(研究テーマ2)

腫瘍免疫学教室においてマウスのヒト大腸がん細胞株腹膜播種モデルを作製しており、抗 CTLA4 抗体や抗 PD-1・PD-L1 抗体と IL-18 の同時投与で転移抑制結果が得られた。特許出願中である(特願 2014-161799 号)。(研究テーマ 2 論文業績^{*1}, 図書業績^{*1})

<課題となった点>

【研究テーマ 1: 胃がん・大腸がんにおけるがんーがん微小環境を標的とする治療法の開発ー胃がん臨床研究における課題点】

1. プロパゲルマニウムの作用機序が十分に解明されていない: 当初はプロパゲルマニウムの作用機序は、CCL2/CCR2 axis 阻害によって骨髄由来の BMSCs(Bone Marrow derived Stromal Cells)特に Monocyte(がん微小転移においては Macrophage)誘引阻害による微小転移増殖阻害作用を想定していた。しかし、実際の治療例では転移病変の縮小などを認め、Macrophage 誘引阻害のみでは十分に説明することは出来ない。作用機序の解明が出来なければ、プロパゲルマニウムが B 型肝炎治療の既存薬であったとしても、胃がん治療薬として実用化することは困難である。プロパゲルマニウムは肝炎治療において NK cell 増加と活性化・インターフェロン 産生・IL-10 抑制など多彩な作用が明らかになっている。今後は臨床検体を使って自然免疫系による抗腫瘍作用の評価が必要であると考えている。
2. 効果予測マーカーの開発: 現在のところ、治療効果を予測あるいは評価するマーカーは確立しておらず今後の検討課題である。
3. 長期投与における安全性が確立していない: 現在の臨床研究に登録して内服治療を継続している中で、1 年以上の生存が期待できる症例がある。血中薬剤濃度や採血検査を含めて慎重に観察する予定ではあるが、長期投与による安全性は今後の課題である。
4. 至適投与用量: 現在は肝炎治療の標準量である 30mg/day を投与している。240mg/day までの安全性は確認されているが、これは短期投与である。また、増量した場合の抗腫瘍効果についても明らかではない。将来的な治験において、至適投与用量を決定する必要がある。
5. 投与終了基準: マウス転移モデル(乳がん)において、抗 CCL2 抗体治療は明らかな転移抑制を示した(Qian, B. *et al. Nature* 475, 222-225 (2011)。それに対して、抗 CCL2 抗体投与中止後には転移巣における血管新生促進が見られ、マウスの生存期間はむしろ短縮することが報告されている(Bonapace L, *et al. Nature*. 2014 Nov 6;515(7525):130-3.)。1 の作用機序解明と併せて、解決すべき課題である。
6. 臨床研究の出口戦略が十分に描けていない: 現在の少数症例の臨床研究では将来的な研究に発展性が見込めない。多施設共同でランダム化第 II 相医師主導治験を予定している。先進医療としての実施あるいは企業のサポートを受けた形での治験となることも想定して準備中である(平成 28 年度中の開始予定)。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

【研究テーマ 1: 胃がん・大腸がんにおけるがんーがん微小環境を標的とする治療法の開発ー大腸がん研究における課題点】

1. 大腸がん組織におけるリンパ節外転移が再発リスク因子であることを明らかにした。しかしながら、がん間質反応制御による治療法開発までは至っていない。胃がんにおける臨床研究と今後の治験進捗を参考にしつつ、研究を進めてゆく予定である。幸いなことに、本研究を通して明らかにしたプロパゲルマニウムの作用は、がん種特異性がないことが特徴である。悪性黒色腫・乳がん・肺がんなどのマウス転移モデルにおいても、転移抑制効果が示されている。

【研究テーマ 2: 胃がん・大腸がんにおけるがんーがん微小環境を標的とする免疫治療法の開発における課題点】

1. マウスの腹膜播種モデルおよび肺転移モデルにおいて、免疫チェックポイント阻害薬、抗 CTLA4 抗体、抗 PD-1/PD-L1 抗体と IL-18 の併用治療により、それぞれの単独治療よりも強い治療効果が得られることがわかった（特願 2014-161799号、Clinical Cancer Research 発表）。また IL-18 の作用機序について解析をおこなったところ、NK 細胞など自然免疫リンパ球を増強する一方で、Treg を抑制していることなどがわかった。さらに免疫チェックポイント阻害薬によると思われる肝障害が IL-18 により軽減されていることも観察しており、この阻害薬による有害事象が IL-18 との併用によって軽減される可能性について研究する必要などが示された。

<自己評価の実施結果と対応状況>

定期的な会議を行い、大学院生・若手研究者による研究成果の発表を行っている。その際には研究分担者による相互評価を行っている。また、学会発表・論文発表前にはそれぞれの部門における予演などを通じて研究成果の公表やプレゼンテーションの改善を実施している（月 1 回程度）。これにより 16 名の大学院生や留学生の研究遂行能力は順調に向上している。加えて、研究班内では e-mail や DropBox などによるリアルタイムでの研究データ共有をおこなうことで研究班内での同僚評価を常時行っている。ただし、個人を特定できる情報は紙媒体で厳密に管理している。

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

平成 27 年 11 月 4 日に学校法人兵庫医科大学 第一会議室において外部評価を受けた。評価委員会の構成は以下のとおりである。

大阪市立大学大学院医学研究科 研究科長 荒川 哲男

神戸大学大学院医学研究科 研究科長 片岡 徹

大阪大学大学院医学系研究科研究科長 澤 芳樹

和歌山県立医科大学大学院医学系研究科 研究科長 山上 裕機

国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター長 渡辺恭良

評価コメントは以下のとおりである。個別の評価項目に関しては添付資料「外部評価 2015」を参照されたい。

※外部評価コメント

- ・ がんニッチの研究の進捗は大いに達成しているが、プロパゲルマニウム治療の進展はこれからの成果となる。九大・中山教授との共同研究など、新しい方向性も考えられている点を評価する。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

- ・ 免疫チーム(IL-18)との共同研究が進んでいます。今後に期待します。3つ目の課題であるPD - L1/CTLA - 4+IL - 18について、今後の成績が期待されます。
- ・ 論文はいかがでしょうか。(Gastric cancer、BMC cancer・・・)今後、high quality journal を目指して、研究を続けて頂きたいと考えます。
- ・ 目的の“腹膜転移を含むがん微少環境”についての存在自体が明らかでない。
- ・ メカニズムが不明瞭で、出口が明確でない。データはでているのでしょうか。
- ・ IL-18 免疫療法まで進んでいない。臨床応用が進んでいる。
- ・ IL - 18 の抗 CTLA - 4 抗体、抗 PD - L1 抗体との相乗作用の分子機構が不明であるが、動物実験レベルではあるが強い抗腫瘍効果があるようである。
- ・ 言及がないので、よく分からないが、研究スペースは確保されている。

<研究期間終了後の展望>

- 第Ⅱ相医師主導型治験:「化学療法が無効な進行/再発胃癌に対するプロパゲルマニウム内服による治療開発」を多施設共同研究として開始予定である。

【目的】がん間質反応制御によるがん治療法の開発

【研究の意義】進行再発胃癌症例の生命予後改善と治療費削減

【期待される結果】

- ・ 原発巣および転移再発病変のがん増殖抑制
- ・ 自然免疫賦活作用による抗腫瘍効果
- ・ ADLを保ちつつ長期生存を可能にすること
- ・ 外来で実施できる治療法の開発

【課題】

- ・ がん間質反応は十分に解明されてはいない(探索的課題にも同時に取り組むことが必要である)
- ・ 至適用量設定と長期投与方法の確立(安価かつ投与しやすい既存薬ではある)
- ・ 治療効果予測マーカーの開発
- ・ 自然免疫系の指標を評価すること

【治験デザイン】

- ・ 医師主導型治験(第Ⅱ相)
- ・ ランダム化試験
- ・ 対象:進行再発胃癌 50 症例(兵庫医大、大阪医療センター、愛知県立がんセンター中央病院)
- ・ 治験期間:3年(登録期間は約24ヶ月)
- ・ 主要評価項目:response rate
- ・ 副評価項目:
 1. 全生存率
 2. 有害事象プロファイルと忍容性
 3. 治療関連死亡発生割合
 4. パフォーマンスステータス(PS)
 5. 血清中のサイトカイン濃度
 6. 血中および腹水中免疫細胞分画の継時的変化
- ・ 投与方法
 1. PG(10mg カプセル)を毎食後に服用する。
 2. 30mg 群あるいは 90mg 群として、30mg 群ではプラセボを併用する。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

3. 試験終了まで可能な限り服用する。

➤ 自然免疫による新しいがん治療法開発

本研究課題においては以下の二つが明らかになった。

1. マウスモデルにおける免疫チェックポイント阻害薬と IL-18 の併用は強力な転移抑制作用を持つこと
2. プロパゲルマニウム投与における抗腫瘍効果における自然免疫系の賦活化作用が示唆されたこと

<研究成果の副次的効果>

本研究課題では胃がん・大腸がんにおける微小環境を標的とした新しい治療法の開発を目的としていた。がん間質反応研究の歴史は古いが、がんと間質の双方向性の複雑な現象であり、十分に解明されたとはいいがたい。一方、CCL2/CCR2 axis 阻害と Angiogenesis の研究は抗 CCL2(MCP-1)抗体の臨床研究という形で、海外において積極的に行われた。有望な研究課題ではあったが、抗体投与中止による過剰な腫瘍血管増生が見られたことも有り、実用化は困難である。研究の最終年度に開始したプロパゲルマニウムによる CCL2/CCR2 axis 阻害治療はこれらの困難を克服できる可能性がある。具体的には安価な既存薬であり長期間の内服治療が可能であるという点である。さらに、副次的効果として次の点があげられる。

1. 間質反応を制御するためがん種特異性がない
2. プロパゲルマニウムと IL-18 は自然免疫賦活作用による抗腫瘍効果が示唆される

腹膜転移を念頭において、細胞生物学的実験を低酸素環境で行った。その結果、初代培養細胞とがん細胞株の相互作用解析において低酸素特異的な現象を同定することができた。がん組織の多くは低酸素環境である。in vitro で細胞間相互作用の定量的動態解析法を確立できたことは、実際のがん組織に近い環境における細胞間相互作用解析において非常に有用なツールとなった。今後は、がん性腹膜炎などにおける腹水中がん細胞と免疫細胞の相互作用も再現できると思われる。

<特許出願状況>

マウスの腹膜播種モデルおよび肺転移モデルにおいて、免疫チェックポイント阻害薬、抗 CTLA4 抗体、抗 PD-1/PD-L1 抗体と IL-18 の併用治療により、それぞれの単独治療よりも強い治療効果が得られることがわかった(特願 2014-161799号)。(研究テーマ 2 論文業績*1, 図書業績*1)

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 胃がん (2) 大腸がん (3) 腹膜播種
 (4) がん微小環境 (5) がん休眠 (6) 自然免疫
 (7) _____ (8) _____

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

【研究テーマ1:胃がん・大腸がんにおけるがんーがん微小環境を標的とする治療法の開発】

※ すべて査読あり

1. Yamano T, Semba S, Noda M, Yoshimura M, Kobayashi M, Hamanaka M, Beppu N, Yano A, Tsukamoto K, Matsubara N, Tomita N. Prognostic significance of classified extramural tumor deposits and extracapsular lymph node invasion in T3-4 colorectal cancer: a retrospective single-center study. BMC Cancer. 2015 Nov 6;15:859.
2. *Kikuchi S, Kaibe N, Morimoto K, Fukui H, Niwa H, Maeyama Y, Takemura M, Matsumoto M, Nakamori S, Miwa H, Hirota S, Sasako M. Overexpression of Ephrin A2 receptors in cancer stromal cells is a prognostic factor for the relapse of gastric cancer. Gastric Cancer. 2015 Jul;18(3):485-94.
3. *Fukui H, Zhang X, Sun C, Hara K, Kikuchi S, Yamasaki T, Kondo T, Tomita T, Oshima T, Watari J, Imura J, Fujimori T, Sasako M, Miwa H. IL-22 produced by cancer-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion via STAT3 and ERK signaling. Br J Cancer. 2014 Aug 12;111(4):763-71.
4. Sasako M, Terashima M, Ichikawa W, Ochiai A, Kitada K, Kurahashi I, Sakuramoto S, Katai H, Sano T, Imamura H. Impact of the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes on survival in stage II/III gastric cancer. Gastric Cancer. 2015 Jul;18(3):538-48.
5. Matsumoto T, Sasako M, Mizusawa J, Hirota S, Ochiai A, Kushima R, Katai H, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Tsuburaya A; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. HER2 expression in locally advanced gastric cancer with extensive lymph node (bulky N2 or paraaortic) metastasis (JCOG1005-A trial). Gastric Cancer. 2015 Jul;18(3):467-75.
6. Nakamura K, Kuwata T, Shimoda T, Mizusawa J, Katayama H, Kushima R, Taniguchi H, Sano T, Sasako M, Fukuda H. Determination of the optimal cutoff percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy (JCOG1004-A). Gastric Cancer. 2015 Jul;18(3):597-604.
7. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. Br J Surg. 2014 May;101(6):653-60.
8. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. Br J Surg. 2014 Jan;101(2):23-31.
9. Kurokawa Y, Shibata T, Sasako M, Sano T, Tsuburaya A, Iwasaki Y, Fukuda H. Validity of response assessment criteria in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (JCOG0507-A). Gastric Cancer. 2014 Jul;17(3):514-21.
10. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, Sano T, Mizusawa J, Nakamura K, Nashimoto A, Tsuburaya A, Fukushima N; Gastric Cancer Surgical Study Group (GCSSG) in the Japan

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

- Clinical Oncology Group (JCOG). High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer*. 2014 Apr;17(2):316-23.
11. Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K, Katai H, Ito S, Fuse N, Konishi M, Yasui H, Terashima M, Goto M, Tanigawa N, Shirao K, Sano T, Sasako M. Survival analysis of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for stage III gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014 Apr;17(2):383-6.
 12. Mima K, Fukagawa T, Kurashige J, Takano Y, Uchi R, Ueo H, Matsumura T, Ishibashi M, Sawada G, Takahashi Y, Akiyoshi S, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Watanabe M, Ishii H, Mori M, Baba H, Sasako M, Mimori K. Gene expression of bone morphogenic protein 8B in the primary site, peripheral blood and bone marrow of patients with gastric cancer. *Oncol Lett*. 2013 Aug;6(2):387-92.
 13. Oba K, Paoletti X, Alberts S, Bang YJ, Benedetti J, Bleiberg H, Catalano P, Lordick F, Michiels S, Morita S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sasako M, Sakamoto J, Sargent D, Shitara K, Cutsem EV, Buyse M, Burzykowski T; GASTRIC group. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 6;105(21):1600-7.
 14. Paoletti X, Oba K, Bang YJ, Bleiberg H, Boku N, Bouché O, Catalano P, Fuse N, Michiels S, Moehler M, Morita S, Ohashi Y, Ohtsu A, Roth A, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Shitara K, Thuss-Patience P, Van Cutsem E, Burzykowski T, Buyse M; GASTRIC group. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in advanced/recurrent gastric cancer trials: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 6;105(21):1667-70.
 15. Iwaya T, Fukagawa T, Suzuki Y, Takahashi Y, Sawada G, Ishibashi M, Kurashige J, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Endo F, Katagiri H, Ishida K, Kume K, Nishizuka S, Iinuma H, Wakabayashi G, Mori M, Sasako M, Mimori K. Contrasting expression patterns of histone mRNA and microRNA 760 in patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Dec 1;19(23):6438-49.
 16. Hisashige A, Sasako M, Nakajima T. Cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for curatively resected gastric cancer with S-1. *BMC Cancer*. 2013;13:443.
 17. Rausei S, Dionigi G, Sano T, Sasako M, Biondi A, Morgagni P, Garofalo A, Boni L, Frattini F, D'Ugo D, Preston S, Marrelli D, Degiuli M, Capella C, Sacco R, Ruspi L, De Manzoni G, Roviello F, Pinotti G, Rovera F, Noh SH, Coit D, Dionigi R. Updates on surgical management of advanced gastric cancer: new evidence and trends. Insights from the First International Course on Upper Gastrointestinal Surgery--Varese (Italy), December 2, 2011. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):3942-7.
 18. Takahashi N, Yao L, Kim M, Sasako M, Aoyagi M, Shono J, Tsuge N, Goto T, Kawada T. Dill seed extract improves abnormalities in lipid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) activation in diabetic obese mice. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Jul;57(7):1295-9.
 19. Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Sano T, Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A; Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

- gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol*. 2013 Jun;107(7):741-5.
20. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, Fuse N, Michiels S, Morita S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Shitara K, Tsuburaya A, Van Cutsem E, Buyse M. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1565-77.
21. Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, Yoshikawa T, Ando M, Terashima M, Ito S, Takagi M, Takagane A, Ninomiya M, Fukushima N, Sasako M. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric Cancer (JCOG0912). *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Mar;43(3):324-7.
22. Takizawa K, Takashima A, Kimura A, Mizusawa J, Hasuike N, Ono H, Terashima M, Muto M, Boku N, Sasako M, Fukuda H; Gastrointestinal Endoscopy Study Group (GIESG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG); Stomach Cancer Study Group (SCSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II clinical trial of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of undifferentiated type: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1009/1010. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jan;43(1):87-91.

【研究テーマ 2: 胃がん・大腸がんにおけるがん—がん微小環境を標的とする免疫治療法の開発】

※ すべて査読あり

1. *Ma Z, Li W, Yoshiya S, Xu Y, Hata M, El-Darawish Y, Markova T, Yamanishi K, Yamanishi H, Tahara H, Tanaka Y, Okamura H. Augmentation of Immune Checkpoint Cancer Immunotherapy with IL18. *Clin Cancer Res*. 2016 Jan 11. [Epub ahead of print]
2. Takai S, Jin D, Chen H, Li W, Yamamoto H, Yamanishi K, Miyazaki M, Higashino H, Yamanishi H, Okamura H. Chymase inhibition improves vascular dysfunction and survival in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2014 Aug;32(8):1637-48; discussion 49.
3. Sugie T, Murata-Hirai K, Iwasaki M, Morita CT, Li W, Okamura H, Minato N, Toi M, Tanaka Y. Zoledronic acid-induced expansion of gammadelta T cells from early-stage breast cancer patients: effect of IL-18 on helper NK cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2013 Apr;62(4):677-87.
4. Nagai N, Ito Y, Okamoto N, Shimomura Y, Okamura H. Changes in interleukin 18 in the retinas of Otsuka long-evans Tokushima fatty rats, a model of human type 2 diabetes. *J Oleo Sci*. 2013;62(7):513-23.
5. Masubuchi S, Takai S, Jin D, Tashiro K, Komeda K, Li ZL, Otsuki Y, Okamura H, Hayashi M, Uchiyama K. Chymase inhibitor ameliorates hepatic steatosis and fibrosis on established non-alcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine- and choline-deficient diet. *Hepatol Res*. 2013 Sep;43(9):970-8.
6. Li W, Okuda A, Yamamoto H, Yamanishi K, Terada N, Yamanishi H, Tanaka Y, Okamura H. Regulation of development of CD56 bright CD11c + NK-like cells with helper function by IL-18. *PLoS One*. 2013;8(12):e82586.

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

<図書>

【研究テーマ 2: 胃がん・大腸がんにおけるがんーがん微小環境を標的とする免疫治療法の開発】

1. *Li W, Yoshimasa T, Okamura H. Regulation and Physiological Roles of IL-18. Takayuki Yoshimoto, Tomohiro Yoshimoto. Cytokine Frontiers. Springer 2014:103-23

<学会発表>

【研究テーマ 1: 胃がん・大腸がんにおけるがんーがん微小環境を標的とする治療法の開発】

1. 菊池正二郎、仁和浩貴、海辺展明、山下英孝、瀧井麻美子、大嶋勉、竹村雅至、中森正二、廣田誠一、笹子三津留: 胃がんとがん関連線維芽細胞における EphrinA2 受容体発現は胃がんの再発予測マーカーである. 第 69 回日本消化器外科学会総会、郡山、平成 26 年 7 月(16-18).
2. 海辺展明、竹村雅至、瀧井麻美子、吉田佳世、山下英孝、大嶋勉、仁和浩貴、菊池正二郎、笹子三津留: 80 歳以上高齢者胃がん症例における手術成績. 第 69 回日本消化器外科学会総会、郡山、平成 26 年 7 月(16-18).
3. 棚橋利行、山口和也、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘、笹子三津留: 80 歳以上高齢者における胃癌術後補助化学療法の現状. 第 69 回日本消化器外科学会総会、郡山、平成 26 年 7 月(16-18).
4. 瀧井麻美子、吉田佳世、海辺展明、山下英孝、大嶋勉、仁和浩貴、竹村雅至、菊池正二郎、笹子三津留: 当院における残胃癌手術症例からみた治療戦略. 第 69 回日本消化器外科学会総会、郡山、平成 26 年 7 月(16-18).
5. 棚橋利行、山口和也、久野真央、市川賢吾、八幡和憲、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、野中健一、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘、笹子三津留: 80 歳以上高齢者における胃癌手術症例に対する術後補助化学療法の現状. 第 114 回日本外科学会定期学術集会、京都、平成 26 年 4 月(3-5).
6. 瀧井麻美子、吉田佳世、海辺展明、山下英孝、大嶋勉、仁和浩貴、竹村雅至、菊池正二郎、笹子三津留: 当科における残胃癌切除症例の検討と腸間膜リンパ節郭清の意義. 第 86 回日本胃癌学会総会、横浜、平成 26 年 3 月(20-22).
7. 桑田健、中村健一、下田忠和、水澤純基、片山宏、九嶋亮治、谷口浩和、佐野武、笹子三津留、福田晴彦: 組織学的効果判定基準の国際的標準化: JCOG1004-A の結果より. 第 86 回日本胃癌学会総会、横浜、平成 26 年 3 月(20-22).
8. 深川剛生、片井均、森田信司、大橋真記、前田将宏、吉澤奈央、佐野武、笹子三津留: 術前臨床診断の精度. 第 86 回日本胃癌学会総会、横浜、平成 26 年 3 月(20-22).
9. 徳永正則、町田望、寺島雅典、朴成和、佐野武、笹子三津留: 高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌を対象とした trastuzumab 併用術前化学療法. 第 86 回日本胃癌学会総会、横浜、平成 26 年 3 月(20-22).
10. 伊藤誠二、佐野武、笹子三津留: 高度リンパ節転移胃がんに対する術前化学療法. 第 86 回日本胃癌学会総会、横浜、平成 26 年 3 月(20-22).
11. 海辺展明、竹村雅至、瀧井麻美子、山下英孝、大嶋勉、仁和浩貴、菊池正二郎、笹子三津留: 横隔膜上食道憩室に対する胸腔鏡下憩室切除術. 第 26 回日本内視鏡外科学会総会、福岡、平成 25 年 11 月(28-30).
12. 菊池正二郎、前山義博、仁和浩貴、瀧井麻美子、海辺展明、山下英孝、大嶋勉、竹村雅至、大津真、笹子三津留: がん関連線維芽細胞は胃がん細胞の MMPs 発現と浸潤性を増す. 第 51 回日本癌治療学会学術集会、京都、平成 25 年 10 月(24-26).
13. 前山義博、川口拓之、水野直彬、仁和浩貴、大津真、伊藤浩、菊池正二郎、笹子三津留: がん関連線維芽細胞が胃がん細胞の移動に与える影響の解析. 第 72 回日本癌学会学術総会、横浜、平成 25 年 10 月(3-5).

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

14. 仁和浩貴、菊池正二郎、前山義博、瀧井麻美子、山下英孝、海辺展明、大嶋勉、竹村雅至、笹子三津留:
がん細胞とがん関連線維芽細胞との共培養による、がん細胞の増殖性の変化. 第 72 回日本癌学会学術
総会、横浜、平成 25 年 10 月(3-5).
15. 菊池正二郎、前山義博、仁和浩貴、瀧井麻美子、海辺展明、山下英孝、大嶋勉、竹村雅至、盛本浩二、中
森正二、廣田誠一、川口拓之、笹子三津留: 胃がん一線維芽細胞相互作用は胃がん再発の危険因子で
ある. 第 72 回日本癌学会学術総会、横浜、平成 25 年 10 月(3-5).
16. 山野智基、野田雅史、塚本潔、山岸大介、浜中美衣、別府直仁、小林政義、松原長秀、冨田尚裕:
「リンパ節外転移・浸潤陽性は大腸癌において再発高危険因子である」 Extranodal Tumor deposit is
a risk factor for recurrence in colorectal cancer. 第 51 回日本癌治療学会学術集会、京都、平成 25
年 10 月(24-26).
17. K. Nakamura, T. Kuwata, T. Shimoda, J. Mizusawa, H. Katayama, R. Kushima, H. Taniguchi,
T. Sano, M. Sasako, H. Fukuda: Optimal cut-off percentage of pathological response rate for
gastric cancer treated by preoperative therapy: JCOG1004-A. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集
会、仙台、平成 25 年 8 月(29-31).
18. 仁和浩貴、前山義博、菊池正二郎、山下英孝、海辺展明、松本友寛、大嶋勉、堀高明、竹村雅至、笹子三
津留: 胃がん先進部のがん関連線維芽細胞は再発予後不良因子である. 第 68 回日本消化器外科学会
総会、宮崎、平成 25 年 7 月(17-19).
19. 菊池正二郎、仁和浩貴、海辺展明、山下英孝、大嶋勉、竹村雅至、笹子三津留: 肉眼的十二指腸浸潤胃
がんに対する次世代の標準手術. 第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎、平成 25 年 7 月(17-19).
20. 菊池正二郎、前山義博、仁和浩貴、竹村雅至、堀高明、大嶋勉、松本友寛、海辺展明、山下英孝、笹子三
津留: がん関連線維芽細胞と胃がんの細胞間相互作用における動態解析. 第 68 回日本消化器外科学会
総会、宮崎、平成 25 年 7 月(17-19).
21. 笹子三津留、吉川貴己、宇田川晴司、瀬戸泰之: Current treatment strategies for EGJ tumors:
Global and Japanese perspective. 第 68 回日本消化器外科学会総会、宮崎、平成 25 年 7 月(17-19).
22. 前山義博、菊池正二郎、仁和浩貴、盛本浩二、中森正二、廣田誠一、笹子三津留: がん関連線維芽細胞
は胃がんの悪性を促進する. 第 113 回日本外科学会定期学術集会、福岡、平成 25 年 4 月(11-13).
23. 仁和浩貴、菊池正二郎、松本友寛、海辺展明、山下英孝、大嶋勉、堀高明、川崎健太郎、竹村雅至、笹子
三津留: 胃がん浸潤部のがん関連線維芽細胞は再発予後不良因子である. 第 113 回日本外科学会定期
学術集会、福岡、平成 25 年 4 月(11-13).
24. 菊池正二郎、前山義博、仁和浩貴、盛本浩二、中森正二、竹村雅至、川崎健太郎、堀高明、大嶋勉、松本
友寛、海辺展明、山下英孝、廣田誠一、笹子三津留: がん関連線維芽細胞は胃がん腹膜播種の悪性度
にどのような影響を与えるか? 第 113 回日本外科学会定期学術集会、福岡、平成 25 年 4 月(11-13).
25. 笹子三津留: 胃癌外科治療 -標準選択肢(オプション)の中から選ぶ時代へ-. 第 85 回日本胃癌学会総
会、大阪、平成 25 年 2 月 27 日-3 月 1 日.
26. 岩谷岳、三森功士、西田尚弘、古後龍之介、赤木智徳、高橋佑典、澤田元太、石橋正久、柴田浩平、田中
文明、主藤智也、若林剛、深川剛生、笹子三津留、森正樹: 胃癌骨髄・原発巣における Histone mRNA
および miR-760 発現変化. 第 112 回日本外科学会定期学術集会、千葉、平成 24 年 4 月(12-14).
27. 笹子三津留: 将来に託す我が「はじめの一步」. 第 50 回日本癌治療学会学術集会、横浜、平成 24 年 10
月(25-27).
28. 川崎健太郎、松本友寛、菊池正二郎、大嶋勉、海辺展明、山下英孝、仁和浩貴、堀高明、竹村雅至、笹子
三津留: 高度リンパ節転移を伴った胃癌に対する腹部大動脈周囲リンパ節郭清の安全性と意義. 第 42 回
胃外科・術後障害研究会、東京、平成 24 年 11 月(15-16).
29. 前山義博、菊池正二郎、仁和浩貴、盛本浩二、竹村雅至、中森正二、廣田誠一、笹子三津留: スキルス胃

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

<p>がん細胞の移動におけるがん関連線維芽細胞の役割. 第 71 回日本癌学会学術集会、札幌、平成 24 年 9 月(19-21).</p> <p>30. 菊池正二郎、前山義博、盛本浩二、仁和浩貴、松本友寛、海辺展明、山下英孝、大嶋勉、堀高明、竹村雅至、中森正二、廣田誠一、笹子三津留: 腫瘍先進部におけるがん一線維芽細胞相互作用は胃がん再発の危険因子である. 第 71 回日本癌学会学術集会、札幌、平成 24 年 9 月(19-21).</p> <p>31. M. Sasako: Surgical Treatment: Multicenter surgical clinical trials. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、平成 24 年 7 月(26-28).</p> <p>32. 菊池正二郎、盛本浩二、中森正二、竹村雅至、堀高明、大嶋勉、松本友寛、海辺展明、山下英孝、小澤りえ、前山義博、笹子三津留: 胃がんと浸潤と腹膜転移におけるがん一がん微少環境の相互作用解析. 第 67 回日本消化器外科学会総会、富山、平成 24 年 7 月(18-20).</p> <p>33. 菊池正二郎、前山義博、小澤りえ、海辺展明、山下英孝、松本友寛、大嶋勉、堀高明、竹村雅至、盛本浩二、中森正二、廣田誠一、笹子三津留: スキルス胃癌浸潤における微少環境の関与 -Dynamic image analysis of microenvironment in gastric scirrhus cancer-. 第 21 回日本がん転移学会学術集会、広島、平成 24 年 7 月(12-13).</p> <p>34. 菊池正二郎、盛本浩二、中森正二、竹村雅至、堀高明、大嶋勉、松本友寛、海辺展明、山下英孝、多田武志、小澤りえ、廣田誠一、前山義博、笹子三津留: 胃がんにおける EMT と胃がん-がん関連線維芽細胞の相互作用解析. 第 112 回日本外科学会定期学術集会、千葉、平成 24 年 4 月(12-14).</p> <p>35. 海辺展明、菊池正二郎、盛本浩二、中森正二、竹村雅至、堀高明、大嶋勉、松本友寛、山下英孝、多田武志、小澤りえ、廣田誠一、前山義博、笹子三津留: 胃がん腹膜播種における上皮-間充織遷移. 第 112 回日本外科学会定期学術集会、千葉、平成 24 年 4 月(12-14).</p> <p>36. 笹子三津留、菊池正二郎、竹村雅至、大嶋勉、堀高明、松本友寛、海辺展明、山下英孝、小澤りえ、小寺泰弘: ステージIV胃がんに対する集学的治療. 第 112 回日本外科学会定期学術集会、千葉、平成 24 年 4 月(12-14).</p>
--

<研究成果の公開状況>(上記以外)

<p>シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等</p> <p><既に実施しているもの></p> <p>1. 笹子三津留、吉川貴己、宇田川晴司、瀬戸泰之: Current treatment strategies for EGJ tumors: Global and Japanese perspective. 第 68 回日本消化器外科学会総会(シンポジウム)、宮崎、平成 25 年 7 月(17-19).</p> <p>2. 菊池正二郎、盛本浩二、中森正二、竹村雅至、堀高明、大嶋勉、松本友寛、海辺展明、山下英孝、多田武志、小澤りえ、廣田誠一、前山義博、笹子三津留「胃がんにおける EMT と胃がん-がん関連線維芽細胞の相互作用解析」 Why signet ring cell carcinoma is aggressive? Cancer-associated fibroblasts accelerate the invasion and proliferation. 第 112 回日本外科学会定期学術集会(シンポジウム)、千葉、2012</p> <p>3. 笹子三津留: 胃癌外科治療 -標準選択肢(オプション)の中から選ぶ時代へ-. 第 85 回日本胃癌学会総会(シンポジウム)、大阪、平成 25 年 2 月 27 日-3 月 1 日.</p> <p>4. 菊池正二郎、前山義博、小澤りえ、海辺展明、山下英孝、松本友寛、大嶋勉、堀高明、竹村雅至、盛本浩二、中森正二、廣田誠一、笹子三津留「がん関連線維芽細胞は方向性のあるがん細胞運動を促進する」 Cancer-associated fibroblasts accelerated directed migration of gastric cancer cell. 第 21 回日本がん転移学会(シンポジウム)、広島、2012</p> <p>5. M. Sasako: Surgical Treatment: Multicenter surgical clinical trials. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会(シンポジウム)、大阪、平成 24 年 7 月(26-28)</p>
--

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

<これから実施する予定のもの>

該当なし

14 その他の研究成果等

該当なし

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「選定時」に付された留意事項>

該当事項なし

<「選定時」に付された留意事項への対応>

該当事項なし

<「中間評価時」に付された留意事項>

①研究組織について

研究代表者の下で、どのように各研究者・研究グループが連携協力を図っているのか不明である。報告書からは若手研究者を育成しようとする姿勢が窺えない。プロジェクトの評価体制(自己評価・外部評価を含む)J欄の記載は的外れであり、自己評価・外部評価体制について記載されていない。

② 研究施設・設備等について

研究施設・設備等については詳細な記載がなく、評価できない。

③ 研究プロジェクトの進捗状況・研究成果等について

報告書には研究テーマ 1 及び 2 としての記載があるが、どの研究者がどちらを担当しているのか、報告書からは読み取りにくい。また、査読付き英文誌への論文発表が少なくないにも拘らず、国内学会での発表しか記載されていないのは不自然である。加えて、社会に対する研究成果の公開に関する努力が不足している。

④その他(選定時「留意事項」への対応状況等)

研究進捗状況報告書の提出に際しては、担当者が事業の進捗を評価できる書類を作成していただきたい。

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

【指摘事項】

①外部評価について

【回答】

平成 27 年 11 月 4 日に学校法人兵庫医科大学 第一会議室において外部評価を受けた。評価委員会の構成は以下のとおりである。

大阪市立大学大学院医学研究科 研究科長 荒川 哲男

神戸大学大学院医学研究科 研究科長 片岡 徹

大阪大学大学院医学系研究科研究科長 澤 芳樹

和歌山県立医科大学大学院医学系研究科 研究科長 山上 裕機

国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター長 渡辺恭良

評価コメントは以下のとおりである。個別の評価項目に関しては添付資料「外部評価 2015」を参照されたい。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

※外部評価コメント

- ・ がんニッチの研究の進捗は大いに達成しているが、プロパゲルマニウム治療の進展はこれからの成果となる。九大・中山教授との共同研究など、新しい方向性も考えられている点を評価する。
- ・ 免疫チーム(IL-18)との共同研究が進んでいます。今後に期待します。3つ目の課題であるPD - L1/CTLA - 4+IL - 18について、今後の成績が期待されます。
- ・ 論文はいかがでしょうか。(Gastric cancer、BMC cancer・・・)今後、high quality journal を目指して、研究を続けて頂きたいと考えます。
- ・ 目的の“腹膜転移を含むがん微小環境”についての存在自体が明らかでない。
- ・ メカニズムが不明陳で、出口が明確でない。データはでているのでしょうか。
- ・ IL-18 免疫療法まで進んでいない。臨床応用が進んでいる。
- ・ IL - 18の抗CTLA - 4抗体、抗PD - L1抗体との相乗作用の分子機構が不明であるが、動物実験レベルではあるが強い抗腫瘍効果があるようである。
- ・ 言及がないので、よく分からないが、研究スペースは確保されている。

②研究施設・設備および使用時間数などに関して、本報告書に記載した。

③一般社会への公表について

【回答】

➤ 胃がん治療における研究成果の公表:

- ・ 第50回日本癌治療学会学術総会を主催した。学会期間中にがん患者支援プログラム <http://www.congre.co.jp/jsco2012/shien.html> に行った。また、市民公開講座 <http://www.congre.co.jp/jsco2012/shimin.html> も併せて開催している。
日時:2012年10月25日(木)~27日(土)
〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1
- ・ 第22回日本消化器関連学会週間において第12回日本消化器外科学会大会を主催した。<http://www.jddw.jp/jddw2014/> 同学会において、本研究プロジェクトにより得られた胃がん大腸がんなどに関する研究成果を学術発表するとともに、報道各社において社会に公表した。 <http://www.jddw.jp/jddw2014/press/index.html>

胃がん患者に対するプロパゲルマニウム内服療法(臨床研究):平成27年1月3日の新聞各社(日本経済新聞・毎日新聞・朝日新聞・産経新聞など)の電子媒体と紙面において、プロパゲルマニウムががん転移を抑制するという研究成果が九州大学・中山敬一教授より公表されました。本研究プロジェクトにおいて、九州大学との共同研究として平成27年6月より臨床研究を開始している。

➤ スキルス胃がん患者会「希望の会」との情報交換:

平成28年3月より上記患者会より、現在進行中のプロパゲルマニウムによる進行再発胃がん研究への治験参加希望があり、適応基準などを公表している。実際に治験参加もあり、患者会掲示板などへの情報公開を積極的に行っている。ただし、個人情報や症例ごとの効果などに関する情報は、守秘義務を設けている。

④研究進捗状況報告書の提出

外部評価に対する対応については、本報告書として提出する。

法人番号	281018
プロジェクト番号	S1291009

17 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 負 担	私 学 助 成	共同研 究機関 負担	受託 研究等	寄付金	その他(教員研究費)	
平成 24 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	42,000		21,000		15,000	6,000	
平成 25 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	42,000	4,500	21,000		10,000	6,500	
平成 26 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	42,000	4,500	21,000		11,000	5,500	
平成 27 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	40,000	4,500	20,000		11,000	4,500	
平成 年度	施 設	0						
	装 置	0						
	設 備	0						
	研究費	0						
総 額	施 設	0	0	0	0	0	0	0
	装 置	0	0	0	0	0	0	0
	設 備	0	0	0	0	0	0	0
	研究費	166,000	13,500	83,000	0	47,000	22,500	
総 計	166,000	13,500	83,000	0	47,000	22,500		

法人番号	281018
------	--------

18 施設・装置・設備の整備状況（私学助成を受けたものはすべて記載してください。）
 《施設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）（千円）

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

_____ m²

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)				h			
				h			
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			

19 研究費の支出状況（千円）

年 度	平成 24 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消耗品費	25,545	試薬、実験動物購入	25,545
光熱水費			
通信運搬費	3	宅急便代	3
印刷製本費			
旅費交通費	848	共同研究打ち合わせ	848
報酬・委託料	412	RNA解析	412
(その他)	1,321	実験機具修理、共同研究経費	1,321
計	28,129		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	3,816	実験補助等	3,816
教育研究経費支出			
計	3,816		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	10,055	実験機具	10,055
図 書			
計	10,055		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	281018
------	--------

(千円)

年 度	平成 25 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	19,142	薬品、実験用動物購入	19,142
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	1	宅急便代	1
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費	834	共同研究打ち合わせ	834
報 酬・委 託 料	627	検査、解析	627
(修繕費)	276	実験機具点検	276
計	20,880		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	8,353	実験補助等	8,353
教育研究経費支出			
計	8,353		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	12,767	研究機具購入	12,767
計	12,767		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費			
計	0		

(千円)

年 度	平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	22,039	薬品、実験用動物購入	22,039
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	5	宅急便代	5
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費	2,512	共同研究打ち合わせ	2,512
報 酬・委 託 料	39	PCセットアップ費用	39
(その他)	15	学会参加費	15
計	24,610		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	8,459	実験補助等	8,459
教育研究経費支出			
計	8,459		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品 図 書	8,931	研究機具購入	8,931
計	8,931		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント ポスト・ドクター 研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	281018
------	--------

(千円)

年 度	平成 27 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	16,408	薬品、実験用動物購入	16,408	実験試薬、培養用消耗品、マウス等
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	38	宅急便代等	38	宅急便、実験動物梱包輸送費
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	1,009	共同研究打ち合わせ	1,009	学会参加旅費等
報 酬 ・ 委 託 料	978	検査料等	978	マウス測定、体外受精等
(修繕費・その他)	718		718	装置修理、論文掲載料等
計	19,151			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)	8,849	実験補助等	8,849	時給 1,000~1,800円 年間時間数 5,357.75時間 実人数 4人
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	8,849			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	8,362	研究機具購入	8,362	ChemiDoc Touchイメージングシステム、冷却遠心機等
図 書				
計	8,362			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター	3,638		3,638	学内1人
研究支援推進経費				
計	3,638			学内1人

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 外部評価結果通知書

実施日時	平成27年11月4日(水) 16時50分～
実施場所	学校法人兵庫医科大学 第1会議室
評価委員会の構成 (五十音順)	<p>大阪市立大学大学院医学研究科 研究科長 荒川 哲男 神戸大学大学院医学研究科 研究科長 片岡 徹 大阪大学大学院医学系研究科 研究科長 澤 芳樹 和歌山県立医科大学大学院医学系研究科 研究科長 山上 裕機 国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター長 渡辺 恭良</p>
課題番号	S1291009
研究課題名	がん微小環境を標的とする消化器がん治療法の開発
研究代表者	兵庫医科大学・医学部・教授・笹子 三津留
研究期間	平成24年～27年度
研究の概要	<p>【目的】 腹膜転移を含むがん微小環境の細胞生物学的解析と治療法開発</p> <p>【意義と計画の概要】 胃がん転移性病変に対する有効な治療法を開発することで、進行胃がんの治療成績を改善できる。がん微小転移制御を実現するために、ヒト胃がん間質反応の解析・大腸がん間質反応との比較・マウス腹膜播種モデルにおける免疫治療の有効性評価などを行う。</p>

《評価結果》

評価項目	外部評価の観点	個別評価	評価内訳(人)
研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要	当初の（研究プロジェクトの）目的・意義をどの程度達成しているか。	a 大いに達成している	0
		b かなり達成している	2
		c 達成している	2
		d あまり達成していない	1
		e 達成していない	0
研究組織	研究組織は、当初計画と合致しているか。 研究代表者の役割、各研究者の役割分担は明確に定められているか。 責任体制は明確に定められているか。	a 大いに合致している	0
		b かなり合致している	3
		c 合致している	2
		d あまり合致していない	0
		e 合致していない	0
研究施設・設備	研究施設・設備は当初計画の見込みどおりすすんでいるか。	a 大いに進んでいる	0
		b かなり進んでいる	4
		c 進んでいる	1
		d あまり進んでいない	0
		e 進んでいない	0
研究成果の概要	優れた成果があがった点、あるいは問題点について言及されているか。	a 十分に説明の上、言及もされている	0
		b かなり説明の上、言及もされている	3
		c 説明の上、言及もされている	1
		d 説明や言及があまりなされていない	1
		e 説明や言及がされていない	0
「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項とそれへの対応	留意事項について十分に対応しているかどうか。	a 十分対応している	0
		b かなり対応している	4
		c 対応している	1
		d あまり対応していない	0
		e 対応していない	0

《コメント》

・がんニッチの研究の進捗は大いに達成しているが、プロパゲルマニウム治療の進展等はこれからの成果となる。

九大・中山教授との共同研究など、新しい方向性も考えられている点を評価する。

・免疫チーム (IL-18) との共同研究が進んでいます。今後に期待します。

3つ目の課題である PD-L1/CTLA-4+IL-18 について、今後の成績が期待されます。論文はいかがでしょうか。(Gastric cancer、BMC cancer…)

今後、high quality Journal を目指して、研究を続けて頂きたいと考えます。

・目的の“腹膜転移を含むがん微少環境”についての存在自体が明らかでない。

メカニズムが不明瞭で、出口が明確でない。

データはでているのでしょうか。

・IL-18 免疫療法まで進んでいない。

臨床応用が進んでいる。

・IL-18 の抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-L1 抗体との相乗作用の分子機構が不明であるが、動物実験レベルではあるが強い抗腫瘍効果があるようである。

言及がないので、よく分からないが、研究スペースは確保されている。