

## 寄附講座 先端腫瘍免疫治療学講座 研究・臨床成果報告書

群馬大学大学院医学研究科 寄附講座 先端腫瘍免疫治療学

平成 31 年 4 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日

准教授 矢島 俊樹

平成 30 年 8 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日

特任准教授 横堀 武彦

平成 30 年 8 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日

助教 塚越 真梨子

### 【講座研究概要】

本講座では、腫瘍細胞と宿主免疫細胞の関係性を分子レベルから解明するための基礎的な前臨床研究から臨床癌検体を使用したバイオマーカー研究、新規治療標的探索研究など広くがんと免疫に関連した研究に関して、以下の通り多くのプロジェクトを進めてきた。

#### <基礎研究>

- 免疫チェックポイント蛋白である PD-L1 の発現制御メカニズムに関する検討を、PD-L1 分解メカニズムに着目して行った。CMTM6 蛋白は腫瘍 PD-L1 を細胞質からリサイクリンエンドソーム介して細胞膜へ運搬する機能を有しており、PD-L1 タンパク質を安定化させる機能を有している。この CMTM6 蛋白の肝臓がんにおける発現意義の検討、基礎的な機能解析研究を行い、論文を報告した (Cancer Sci. 2021;112:3314-3323)。
- 腫瘍に対する免疫反応は腫瘍局所の微小環境、がん細胞と免疫細胞の相互作用などにより複雑に制御されている。その腫瘍微小環境において低酸素状態はがん細胞の悪性度亢進、治療抵抗性、免疫細胞活性の低下など腫瘍進展において有利な環境と考えられている。その低酸素状態を標的とした治療ツールとして酸素バブル水に着目し、その抗腫瘍効果、免疫賦活作用を検討した。この研究プロジェクトについては現在もデータ集積を継続しており今後論文報告を予定している。
- 免疫チェックポイント分子阻害薬の有効性が報告され臨床応用されているが、その効果は限定的で一時的であり、その治療効果向上のためには活性化 CD8T 細胞の疲弊化メカニズムをさらに解明する必要がある。そのためにはまず抗原特異的 CD8T 細胞の動態を解析する必要がある。卵白アルブミンをモデル抗原として用いた腫瘍をマウスに接種し検討した。抗原特異的 CD8T 細胞は、腫瘍が増殖を続けるとアポトーシスに陥り減少し抗腫瘍効果が減弱することが明らかとなり、そのアポトーシスのメカニズムとしてミトコンドリアを介した経路より Fas-Fas-L の経路が重要であることを解明し論文報告した (Mol Immunol. 2019 107:97-105)。しかしながら本研究方法では、抗

原特異的 CD8T 細胞の数は少なくこれ以上の詳細な解析が難しいことも分かった。

そこで、我々は新規に抗原特異的 CD8T 細胞を生体内の 50 倍程度まで増やし詳細な解析が可能となるマウス腫瘍モデルを確立した。このモデルを用いて抗 PD-1 抗体を用いて抗腫瘍効果を検討すると、7 日目の早期では効果を認めるのに対し、疲弊化がすすんだ 14 日目となると十分な効果が得られなかった。そのメカニズムとして 7 日目と比較して 14 日目では抗 PD-1 抗体に反応して増殖する転写因子 TCF-1 を発現した抗原特異的 CD8T 細胞が低下しているため、抗 PD-1 抗体で増殖できない可能性を見出し、論文報告を予定している。

さらに同様の実験系で抗原特異的 CD8T 細胞における PD-1 を含めた既知の免疫チェックポイント分子の発現を検討し、PD-1 は早期からすべての細胞で発現が誘導されるのに対し、他の免疫チェックポイント分子 (LAG-3, TIM-3, TIGIT) は少し遅れて一部の細胞で誘導されるのみで、抗原特異的 CD8T 細胞はヘテロな細胞集団であることが分かった。また抗 PD-1 抗体で治療した際の耐性メカニズムとして LAG-3 は関与しないが、TIGIT が重要であることを解明し、こちらも論文作成中である。

また、放射線照射により免疫賦活が起こると報告されているが、その詳細なメカニズムは不明であるため、それを解明するため同様のモデルを用いて検討した。照射後、抗原特異的 CD8T 細胞が全身のリンパ組織および非リンパ組織で著明に増加し、抗腫瘍効果を示すことを明らかとした。さらに長期のメモリー細胞の誘導にも関与していることを明らかとし、照射による免疫賦活メカニズムの一端を明らかにして、こちらも論文作成している。

#### <臨床研究>

- ▶ 肺がん領域において承認された免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ (抗 PD-1 抗体)のバイオマーカー探索研究を実施した。免疫チェックポイント阻害剤は従来の細胞傷害性抗がん剤と比較すると非常に高額であること、irAE と呼ばれる免疫反応活性化に伴う特徴的な副作用を呈することから、その感受性や副作用を予測するバイオマーカー研究が活発に行われている。そこで以前、臨床がん患者において腫瘍の病勢や抗がん剤感受性を鋭敏に判定できることを報告してきた血中フコシル化  $\alpha$  酸性糖蛋白 (f-AGP)に着目した。その結果、ニボルマブ治療後早期に fAGP が増加する症例は、ニボルマブ治療抵抗性を示す症例が有意に多く、予後不良であった。また興味深いことに、ニボルマブ治療後に fAGP が低下した症例は irAE を呈する患者が有意に多く、これは fAGP が腫瘍反応の活性化を鋭敏に反映していることを示唆している。これらの知見をまとめてニボルマブの新規バイオマーカーとして論文を報告した (Sci Rep. 2019 10;9:14503)。

## 【研究業績】

### 英文論文

1. Nakazawa S, Yajima T, Numajiri K, Kawatani N, Obayashi K, Ohtaki Y, Nagashima T, Shimizu K, Shirabe K. Superior Lingular S<sup>4</sup> Segmentectomy. *Ann Thorac Surg.* 2022 Feb;113(2): e141-e144.
2. Harimoto N, Araki K, Muranushi R, Hoshino K, Yamanaka T, Hagiwara K, Ishii N, Tsukagoshi M, Watanabe A, Shirabe K. Significance of zinc deficiency in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection. *Hepatol Res.* 2022; 52(2): 210-220.
3. Harimoto N, Itoh S, Yamanaka T, Hagiwara K, Ishii N, Tsukagoshi M, Watanabe A, Araki K, Yoshizumi T, Shirabe K. Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer as a Prognostic Marker for Hepatocellular Carcinoma With Sustained Virological Response *Anticancer Res.* 2022; 42(1):245-251.
4. Ohtaki Y, Kaira K, Yajima T, Erkhem-Ochir B, Kawashima O, Kamiyoshihara M, Igai H, Onozato R, Ibe T, Kosaka T, Nakazawa S, Nagashima T, Oyama T, Shirabe K. Comprehensive expressional analysis of chemosensitivity-related markers in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Thorac Cancer.* 2021; 12(20):2666-2679.
5. Gantumur D, Harimoto N, Muranushi R, Hoshino K, Batbayar C, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Yokobori T, Aishima S, Shirabe K. Hepatic stellate cell as a Mac-2-binding protein-producing cell in patients with liver fibrosis *Hepatol Res.* 2021; 51(10):1058-1063.
6. Nakazawa S, Atsumi J, Yajima T, Shirabe K. Pneumothorax in Long-term Ventilator Users With Neuromuscular or Neurodegenerative Disease. *Chest.* 2021;160(3):e323-e324.
7. Tsukagoshi M, Harimoto N, Araki K, Kubo N, Watanabe A, Igarashi T, Ishii N, Yamanaka T, Hagiwara K, Hoshino K, Muranushi R, Yajima T, Wada N, Shirabe K. Impact of preoperative nutritional support and rehabilitation therapy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy *Int J Clin Oncol.* 2021;26(9):1698-1706.
8. Igarashi T, Harimoto N, Muranushi R, Yamanaka T, Hagiwara K, Hoshino K, Ishii N, Tsukagoshi M, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Saito S, Shirabe K. Does intraoperative and postoperative analgesia cause bile leakage after hepatectomy? *Surg Today.* 2021 20.
9. Watanabe A, Harimoto N, Araki K, Kubo N, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Hirai K, Tanaka H, Mochida Y, Kogure N, Higuchi T, Shirabe K. FDG-PET for preoperative evaluation of tumor invasion in ampullary cancer: A retrospective analysis *J Surg Oncol.* 2021;124(3):317-323.

10. Tsukagoshi M, Harimoto N, Araki K, Kubo N, Watanabe A, Igarashi T, Ishii N, Yamanaka T, Hagiwara K, Hoshino K, Muranushi R, Yajima T, Shirabe K. Skeletal Muscle Loss and Octogenarian Status Are Associated with S-1 Adjuvant Therapy Discontinuation and Poor Prognosis after Pancreatectomy Cancers (Basel). 2021 15;13(16):4105.
11. Harimoto N, Araki K, Yamanaka T, Hagiwara K, Ishii N, Tsukagoshi M, Watanabe A, Shirabe K. Direct Bilirubin in Drainage Fluid 3 days after Hepatectomy Is Useful for Detecting Severe Bile Leakage Eur Surg Res. 2021 25:315-321.
12. Harimoto N, Araki K, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Shirabe K. Gastrectomy history as a predictor of post-hepatectomy complications Surg Today. 2021 24.
13. Muranushi R, Araki K, Yokobori T, Chingunjav B, Hoshino K, Dolgormaa G, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Harimoto N, Shimoda Y, Sano R, Oyama T, Saeki H, Shirabe K. High membrane expression of CMTM6 in hepatocellular carcinoma is associated with tumor recurrence Cancer Sci. 2021;112(8):3314-3323.
14. Nakazawa S, Yajima T, Shirabe K. Superior S<sup>6</sup> Segment, a Wolf in Sheep's Clothing? Ann Thorac Surg. 2021;112(2):686-687.
15. Araki K, Harimoto N, Shibuya K, Kubo N, Watanabe A, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Tsushima Y, Shirabe K. Prediction with functional liver volume assessment to achieve the resection limit after portal vein embolization in patients scheduled major hepatectomy HPB (Oxford). 2021 10:S1365-182X(21)00164-7
16. Yamanaka T, Harimoto N, Yokobori T, Muranushi R, Hoshino K, Hagiwara K, Gantumur D, Handa T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Umezawa K, Shirabe K. Conophylline Inhibits Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting Activated Cancer-associated Fibroblasts Through Suppression of G Protein-coupled Receptor 68 Mol Cancer Ther. 2021 ;20(6):1019-1028.
17. Ogawa H, Yajima T, Sohda M, Shirabe K, Saeki H. Role of surgical resection and its alternative local therapy for pulmonary metastasis of colorectal cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2021 24;5(6):747-753. Review.
18. Nakazawa S, Hanawa R, Nagashima T, Shimizu K, Yajima T, Shirabe K. Segmentectomy Guided by 3-Dimensional Images Reconstructed From Nonenhanced Computed Tomographic Data. Ann Thorac Surg. 2021;111(4):e301-e304.
19. Nakazawa S, Yajima T, Shirabe K. Congenital Tracheoesophageal Fistula in an Adult. Am J Respir Crit Care Med. 2021 1;203(7):e27-e28.

20. Igarashi T, Harimoto N, Matsui Y, Muranushi R, Yamanaka T, Hagiwara K, Hoshino K, Ishii N, Tsukagoshi M, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Saito S, Shirabe K. Association between intraoperative and postoperative epidural or intravenous patient-controlled analgesia and pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg Today*. 2021;51(2):276-284.
21. Matsumoto S, Yamada E, Nakajima Y, Yamaguchi N, Okamura T, Yajima T, Yoshino S, Horiguchi K, Ishida E, Yoshikawa M, Nagaoka J, Sekiguchi S, Sue M, Okada S, Fukuda I, Shirabe K, Yamada M. Late-onset non-islet cell tumor hypoglycemia: A case report. *World J Clin Cases*. 2021 6;9(1):163-169.
22. Kuriyama K, Yokobori T, Sohda M, Nakazawa N, Yajima T, Naruse I, Kuwano H, Shirabe K, Kaira K, Saeki H. Plasma platin-3: A tumor marker in patients with non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Oncol Lett*. 2021;21(1):11.
23. Hagiwara K, Harimoto N, Araki K, Watanabe A, Kubo N, Nakazawa S, Yajima T, Uchida N, Shirabe K. Long-term survival of two patients with pancreatic cancer after resection of liver and lung oligometastases: a case report. *Surg Case Rep*. 2020 7;6(1):309.
24. Nakazawa S, Yajima T, Shirabe K. Changing and Unchanging Trends for an Old Disease. *Chest*. 2020;158(6):2701.
25. Yajima T, Mogi A, Yamaki E, Onozato R, Kosaka T, Shirabe K, Kuwano H. Advantages of additional PET vs. MRI in the clinical diagnosis of anterior mediastinal tumors. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(6):85.
26. Motegi SI, Sekiguchi A, Ikeuchi H, Sakairi T, Ogawa H, Fujii T, Sohda M, Yajima T, Ida S, Takayasu Y, Shimoda Y, Hiromura K, Saeki H, Shirabe K, Chikamatsu K, Yokoo H, Oyama T, Ishikawa O. Clinical features of anti-transcription intermediary factor 1  $\gamma$  (TIF1  $\gamma$ )-positive dermatomyositis with internal malignancy and investigation of the involvement of TIF1  $\gamma$  expression in tumors in the pathogenesis of cancer-associated dermatomyositis. *J Dermatol*. 2020;47(12):1395-1402.
27. Harimoto N, Araki K, Hoshino K, Muranushi R, Hagiwara K, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Tomonaga H, Higuchi T, Tsushima Y, Ikota H, Shirabe K. Diffusion-Weighted MRI Predicts Lymph Node Metastasis and Tumor Aggressiveness in Resectable Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *World J Surg*. 2020;44(12):4136-4141.
28. Araki K, Harimoto N, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Tsushima Y, Shirabe K. Efficiency of regional functional liver volume assessment using Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Surg Today*. 2020;50(11):1496-1506.

29. Dolgormaa G, Harimoto N, Ishii N, Yamanaka T, Hagiwara K, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Handa T, Yokobori T, Oyama T, Kuwano H, Shirabe K. Mac-2-binding protein glycan isomer enhances the aggressiveness of hepatocellular carcinoma by activating mTOR signaling. *Br J Cancer*. 2020;123(7):1145-1153.
30. Azuma Y, Yokobori T, Mogi A, Yajima T, Kosaka T, Iijima M, Shimizu K, Shirabe K, Kuwano H. Cancer exosomal microRNAs from gefitinib-resistant lung cancer cells cause therapeutic resistance in gefitinib-sensitive cells. *Surg Today*. 2020;50(9):1099-1106.
31. Harimoto N, Araki K, Ishii N, Muranushi R, Hoshino K, Hagiwara K, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Shirabe K. Predictors of Postoperative Ascites After Hepatic Resection in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res*. 2020;40(8):4343-4349.
32. Obayashi K, Yajima T, Shimizu K, Shirabe K. Thoracoscopic S<sup>4</sup>a subsegmentectomy combined with wedge resections for treatment of metastatic tumors located at the intersection of the major and minor fissures. *JTCVS Tech*. 2020 26;4:309-311.
33. Nakazawa S, Shimizu K, Kawatani N, Obayashi K, Ohtaki Y, Nagashima T, Eguchi T, Yajima T, Shirabe K. Right upper lobe segmentectomy guided by simplified anatomic models. *JTCVS Tech*. 2020 13;4:288-297.
34. Harimoto N, Muranushi R, Hoshino K, Yamanaka T, Hagiwara K, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Shirabe K. Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade predicts bile leakage after hepatic resection. *Surg Today*. 2020;50(8):849-854.
35. Kubo N, Araki K, Harimoto N, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Shirabe K. Hepatic resection for the right hepatic vein drainage area with indocyanine green fluorescent imaging navigation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020;27(7):371-379.
36. Araki K, Harimoto N, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Shirabe K. Optimal indications for an intercostal port for the superior segments in laparoscopic partial liver resection. *Asian J Endosc Surg*. 2020;13(3):382-389.
37. Togo M, Yokobori T, Shimizu K, Handa T, Kaira K, Sano T, Tsukagoshi M, Higuchi T, Yokoo S, Shirabe K, Oyama T. Diagnostic value of 18 F-FDG-PET to predict the tumour immune status defined by tumoural PD-L1 and CD8 + tumour-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2020;122(11):1686-1694.
38. Watanabe A, Harimoto N, Araki K, Kubo N, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Yamanaka T, Hagiwara K, Hoshino K, Muranushi R, Shirabe K. D-Dimer Could Be a Surrogate Postoperative Prognostic Marker of Resectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2020;49(4):e36-e38.

39. Igarashi T, Shimizu K, Usui K, Yokobori T, Ohtaki Y, Nakazawa S, Obayashi K, Yajima T, Nobusawa S, Ohkawa T, Katoh R, Motegi Y, Ogawa H, Harimoto N, Ichihara T, Mitani Y, Yokoo H, Mogi A, Shirabe K. Significance of RAS mutations in pulmonary metastases of patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(4):641-650.
40. Nakazawa N, Yokobori T, Kaira K, Turtoi A, Baatar S, Gombodorj N, Handa T, Tsukagoshi M, Ubukata Y, Kimura A, Kogure N, Ogata K, Maeno T, Sohda M, Yajima T, Shimizu K, Mogi A, Kuwano H, Saeki H, Shirabe K. High Stromal TGFBI in Lung Cancer and Intratumoral CD8-Positive T Cells were Associated with Poor Prognosis and Therapeutic Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(3):933-942.
41. Yamanaka T, Harimoto N, Yokobori T, Muranushi R, Hoshino K, Hagiwara K, Gantumur D, Handa T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Shirabe K. Nintedanib inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma aggressiveness via suppression of cytokines extracted from activated cancer-associated fibroblasts. *Br J Cancer*. 2020;122(7):986-994.
42. Hagiwara K, Harimoto N, Yokobori T, Muranushi R, Hoshino K, Gantumur D, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Hosouchi Y, Shirabe K. High Co-expression of Large Tenascin C Splice Variants in Stromal Tissue and Annexin A2 in Cancer Cell Membranes is Associated with Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(3):924-930.
43. Yajima T, Shimizu K, Mogi A, Kosaka T, Nakazawa S, Shirabe K. Medial-basal segment (S<sup>7</sup>)-sparing right basal segmentectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(3):306-309.
44. Yajima T, Mogi A, Shimizu K, Kosaka T, Ohtaki Y, Obayashi K, Nakazawa S, Nakajima T, Tsushima Y, Shirabe K. Quantitative analysis of metabolic parameters at <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting malignant potential of anterior mediastinal tumors. *Oncol Lett*. 2020;19(3):1865-1871.
45. Watanabe A, Harimoto N, Yokobori T, Araki K, Kubo N, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Yamanaka T, Handa T, Oyama T, Higuchi T, Shirabe K. FDG-PET reflects tumor viability on SUV in colorectal cancer liver metastasis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(2):322-329.
46. Tsukagoshi M, Yokobori T, Yajima T, Maeno T, Shimizu K, Mogi A, Araki K, Harimoto N, Shirabe K, Kaira K. Skeletal muscle mass predicts the outcome of nivolumab treatment for non-small cell lung cancer *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19059.
47. Araki K, Harimoto N, Kubo N, Watanabe A, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Tsushima Y, Shirabe K. Functional remnant liver volumetry using Gd-EOB-DTPA-enhanced

magnetic resonance imaging (MRI) predicts post-hepatectomy liver failure in resection of more than one segment. *HPB (Oxford)*. 2020;22(2):318-327.

48. Imai H, Kaira K, Endoh H, Imaizumi K, Goto Y, Kamiyoshihara M, Kosaka T, Yajima T, Ohtaki Y, Osaki T, Kogure Y, Tanaka S, Fujita A, Oyama T, Minato K, Asao T, Shirabe K. Prognostic Significance of Glucose Metabolism as GLUT1 in Patients with Pulmonary Pleomorphic Carcinoma. *J Clin Med*. 2020 3;9(2):413.
49. Kosaka T, Shimizu K, Nakazawa S, Iijima M, Ohtaki Y, Azuma Y, Obayashi K, Nagashima T, Yajima T, Mogi A, Kuwano H, Shirabe K. Clinicopathological features of small-sized peripheral squamous cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2020;12(1):69-74.
50. Ishii N, Harimoto N, Araki K, Muranushi R, Hoshino K, Hagiwara K, Gantumur D, Yamanaka T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N, Shirabe K. Preoperative Mac-2 binding protein glycosylation isomer level predicts postoperative ascites in patients with hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2019;49(12):1398-1405.
51. Harimoto N, Hoshino K, Muranushi R, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Hosouchi Y, Suzuki H, Arakawa K, Hirai K, Fukazawa T, Ikota H, Shirabe K. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages. *Pancreatol*. 2019;19(6):897-902.
52. Kosaka T, Yajima T, Yamaki E, Nakazawa S, Tomizawa K, Onozato R, Yamazaki A, Hirato J, Yatabe Y, Shimizu K, Mogi A, Shirabe K. Long-term complete response in a patient with postoperative recurrent ALK-rearranged lung adenocarcinoma treated with crizotinib: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2019;11(3):309-312.
53. Harimoto N, Hoshino K, Muranushi R, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Hosouchi Y, Suzuki H, Arakawa K, Hirai K, Fukazawa T, Ikota H, Shirabe K. Significance of Lymph Node Metastasis in Resectable Well-differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Pancreas*. 2019;48(7):943-947.
54. Yajima T, Shimizu K, Mogi A, Ibe T, Ohtaki Y, Obayashi K, Nakazawa S, Kawatani N, Shirabe K. Pulmonary Artery Compression Facilitates Intersegmental Border Visualization. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(2):e141-e143.
55. Shimizu K, Goto Y, Kawabata-Iwakawa R, Ohtaki Y, Nakazawa S, Yokobori T, Obayashi K, Kawatani N, Yajima T, Kaira K, Mogi A, Hirato J, Nishiyama M, Shirabe K. Stathmin-1 Is a Useful Diagnostic Marker for High-Grade Lung Neuroendocrine Tumors. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(1):235-243.



56. Iijima M, Yokobori T, Mogi A, Shimizu K, Yajima T, Kosaka T, Ohtaki Y, Obayashi K, Nakazawa S, Gombodorj N, Tsukagoshi M, Shirabe K, Kuwano H. Genetic and Immunohistochemical Studies Investigating the Histogenesis of Neuroendocrine and Carcinomatous Components of Combined Neuroendocrine Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019 ;26(6):1744-1750.
57. Iijima M, Yokobori T, Mogi A, Shimizu K, Yajima T, Kosaka T, Ohtaki Y, Obayashi K, Nakazawa S, Gombodorj N, Tsukagoshi M, Shirabe K, Kuwano H. Genetic and Immunohistochemical Studies Investigating the Histogenesis of Neuroendocrine and Carcinomatous Components of Combined Neuroendocrine Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(6):1744-1750.
58. Kosaka T, Shimizu K, Nakazawa S, Obayashi K, Ohtaki Y, Kawatani N, Ibe T, Yajima T, Mogi A, Shirabe K. Will minimally invasive sleeve resection become the future trend for treatment of advanced lung cancer? *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1085-1087.
59. Yajima T, Shimizu K, Mogi A, Kosaka T, Nakazawa S, Shirabe K. Thoracoscopic right middle lobe segmentectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(3):344-347.
60. Kasahara N, Sunaga N, Tsukagoshi Y, Miura Y, Sakurai R, Kitahara S, Yokobori T, Kaira K, Mogi A, Maeno T, Asao T, Hisada T. Post-treatment Glasgow Prognostic Score Predicts Efficacy in Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated With Anti-PD1. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1455-1461.
61. Yajima T, Hoshino K, Muranushi R, Mogi A, Onozato R, Yamaki E, Kosaka T, Tanaka S, Shirabe K, Yoshikai Y, Kuwano H. Fas/FasL signaling is critical for the survival of exhausted antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells during tumor immune response. *Mol Immunol*. 2019;107:97-105.
62. Handa T, Katayama A, Yokobori T, Yamane A, Fujii T, Obayashi S, Kurozumi S, Kawabata-Iwakawa R, Gombodorj N, Nishiyama M, Asao T, Shirabe K, Kuwano H, Oyama T. Carboxypeptidase A4 accumulation is associated with an aggressive phenotype and poor prognosis in triple-negative breast cancer. *Int J Oncol*. 2019;54(3):833-844.
63. Harimoto N, Hoshino K, Muranushi R, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Tanaka H, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Tomonaga H, Higuchi T, Tsushima Y, Shirabe K. Impact of Metabolic Parameters of 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron-emission Tomography After Hepatic Resection in Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma *Anticancer Res*. 2019;39(2):971-977.
64. Watanabe A, Harimoto N, Araki K, Kubo N, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Yamanaka T, Yoshizumi T, Shirabe K. Absolute Neutrophil Count Predicts Postoperative Prognosis in Mass-forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Anticancer Res*. 2019;39(2):941-947.

65. Araki K, Harimoto N, Muranushi R, Hoshino K, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Shirabe K. Evaluation of the use of intraoperative real-time virtual sonography with sonazoid enhancement for detecting small liver metastatic lesions after chemotherapy in hepatic resection J Med Invest. 2019;66(3.4):319-323.
66. Ishii N, Araki K, Yokobori T, Hagiwara K, Gantumur D, Yamanaka T, Handa T, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Harimoto N, Masamune A, Umezawa K, Kuwano H, Shirabe K. Conophylline suppresses pancreatic cancer desmoplasia and cancer-promoting cytokines produced by cancer-associated fibroblasts Cancer Sci. 2019;110(1):334-344.
67. Kumakura Y, Yokobori T, Sohda M, Shirabe K, Kuwano H. ASO Author Reflections: Nodal Skip Metastasis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2018;25(Suppl 3):741-742.
68. Suzuki M, Yokobori T, Gombodorj N, Yashiro M, Turtoi A, Handa T, Ogata K, Oyama T, Shirabe K, Kuwano H. High stromal transforming growth factor  $\beta$ -induced expression is a novel marker of progression and poor prognosis in gastric cancer. J Surg Oncol. 2018;118(6):966-974.
69. Miyazaki T, Sohda M, Sakai M, Kumakura Y, Yoshida T, Kuriyama K, Yokobori T, Miyazaki M, Hirato J, Okumura T, Ishikawa H, Sakurai H, Kuwano H. Multimodality Therapy Including Proton Beam Therapy for AFP Producing Esophageal Cancer with Multiple Liver Metastases. Intern Med. 2018. 15;57(16):2333-2339.
70. Harimoto N, Hoshino H, Muranushi R, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Watanabe A, Kubo N, Araki K, Shirabe K. Skeletal Muscle Volume and Intramuscular Adipose Tissue Are Prognostic Predictors of Postoperative Complications After Hepatic Resection. Anticancer Res. 2018;38(8):4933-4939

【科学研究費補助金等の受給状況】

1. 2018 年度 高松宮妃癌研究基金 高松宮妃財団 研究助成金「微小管ダイナミクス制御タンパク Stathmin1 を標的とした難治性小細胞肺癌に対する新規治療ツールの開発」(代表) 2,000 千円
2. 2018~2020 年度 基盤研究(C)「最小酸素ナノバブルを利用した副作用を伴わない放射線増感効果の誘導を目指して」(代表) 4,420 千円
3. 2018 年度 日本膵臓病財団 研究助成金「新規治療ツールを用いた微小管関連タンパク STMN1 標的治療戦略による膵臓癌制御と治療抵抗性克服を目指した基礎的研究」(代表) 750 千円

4. 2018~2020 年度 基盤研究(B)「線維芽細胞が産生する新規液性因子の肝胆膵癌悪性化の機序解明と革新的治療の開発」(分担) 17,550 千円 (分担 750 千円)
5. 2018 年度 大鵬薬品工業(株) MA 部、先端腫瘍免疫治療学研究助成金「肺癌における  $\beta 2$  アドレナリンレセプターの腫瘍標的分子の可能性に対する寄附」(代表) 700 千円
6. 2018 年度 鈴木謙三財団研究助成金「世界最小酸素ナノバブルによる難治性膵臓がん細胞の放射線・重粒子線増感作用の検証に対する寄附」(代表) 1,000 千円
7. 2018-2019 年度 若手研究「肝癌関連線維芽細胞を標的とした革新的治療法の開発」(代表) 4,160 千円
8. 2019-2021 年度 基盤研究(C) 肺癌における血行性転移機序の解明と新規アジュバント治療の開発(分担) 3,300 千円
9. 2019-2021 年度 基盤研究(C) 高悪性度肺神経内分泌腫瘍に対する Stathmin1 を標的とした新規治療法の開発(分担) 3,400 千円
10. 2020-2022 年度 基盤研究(C) FOXM1 を介した肺癌の抗癌剤耐性メカニズムの解明と耐性の克服(分担) 3,300 千円
11. 2020-2022 年度 基盤研究(C) マウスモデルを用いた免疫チェックポイント阻害剤の新たな治療抵抗メカニズムの解明(分担) 3,300 千円
12. 2021-2022 年度 挑戦的研究(萌芽) IL-17 産生  $\gamma \delta$  型 T 細胞を制御する新規癌免疫療法の創生を目指した基礎的研究(分担) 5,000 千円
13. 2021-2023 年度 基盤研究(C) 抗原特異的 CD8T 細胞の疲弊化誘導における新規免疫チェックポイント分子の探索(代表) 3,200 千円
14. 2020 年度 高円宮妃癌研究基金 放射線照射で誘導されるメモリー CD8T 細胞を活性化させる新規免疫アジュバント療法の開発~新規マウス腫瘍モデルを用いて~(共同研究) 2,000 千円
15. 2020~2021 年度 若手研究「癌関連線維芽細胞におけるサイトカイン制御因子を標的とした新規治療法の開発」(代表) 4,290 千円
16. 2020 年度 群馬健康医学振興会研究助成「肝胆膵周術期サルコペニア症例に対するリハビリテーション栄養の効果に関する研究」(代表) 300 千円

#### 【賞罰】

1. 2018 Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology, Travel grant.
2. 第 7 回 日本消化器癌発生学会 田原榮一賞
3. 令和 3 年 第 15 回肝臓内視鏡外科研究会 優秀演題賞