

Title	免疫チェックポイント蛋白を標的とした小児がん腫瘍幹細胞・微小転移細胞の増殖抑制
Sub Title	Control of pediatric cancer cell proliferation by targeting immune checkpoint proteins
Author	黒田, 達夫(Kuroda, Tatsuo) 田口, 智章(Taguchi, Tomoaki) 淵本, 康史(Fuchimoto, Yasushi) 大喜多, 肇(Okita, Hajime) 清水, 隆弘(Shimizu, Takahiro)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>C3H系マウスに骨肉腫LM8細胞株を移植し、原発巣を切除して肺転移のみとした実験系で、免疫チェックポイント阻害 (PD-L1抗体、Tim-3抗体) とOX-40抗体による免疫系賦活を同時に行う免疫療法の効果を検討した。免疫療法群で有意な生存率の改善と肺転移巣の縮小が示された。原発巣切除により免疫療法単独もしくは原発巣切除のみの場合よりも有意に高い生存率が得られ、この新規免疫療法の有用性が示された。神経芽腫細胞株移植モデルを用いた検討では免疫療法の効果が残存腫瘍細胞数に影響されることが示された。一方でヒト小児がん組織では化学療法前後とも免疫チェックポイント蛋白ならびに関連分子の発現は弱かった。</p> <p>In a pediatric metastatic cancer model using osteosarcoma cell line LM8 cells transplanted to C3H mice, efficacy of the immunotherapy by inhibiting immune check-point protein using anti-PDL1 antibody and Tim-3 antibody with simultaneous immune activation by OX-40 was verified. The mice treated by the present immunotherapy showed significantly longer survival and regression of lung metastases. The mice that received resection of the primary lesion with the additional immunotherapy showed significantly longer survival compared to those treated by surgery alone or immunotherapy alone. The efficacy of the present immune therapy was dependent on residual tumor burden. On the other hand, pathological review of pediatric cancer tissues showed little expression of immune check-point protein and its related molecules at every stage of the treatment. The present study indicated the efficacy of immunotherapy with immune activation in pediatric cancers.</p>
Notes	<p>研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2017～2020 課題番号：17H04355 研究分野：医学</p>
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H04355seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04355

研究課題名(和文) 免疫チェックポイント蛋白を標的とした小児がん腫瘍幹細胞・微小転移細胞の増殖抑制

研究課題名(英文) Control of pediatric cancer cell proliferation by targetting immune checkpoint proteins

研究代表者

黒田 達夫 (KURODA, Tatsuo)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：60170130

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：C3H系マウスに骨肉腫LM8細胞株を移植し、原発巣を切除して肺転移のみとした実験系で、免疫チェックポイント阻害(PD-L1抗体、Tim-3抗体)とOX-40抗体による免疫系賦活を同時に行う免疫療法の効果を検討した。免疫療法群で有意な生存率の改善と肺転移巣の縮小が示された。原発巣切除により免疫療法単独もしくは原発巣切除のみの場合よりも有意に高い生存率が得られ、この新規免疫療法の有用性が示された。神経芽腫細胞株移植モデルを用いた検討では免疫療法の効果が残存腫瘍細胞数に影響されることが示された。一方でヒト小児がん組織では化学療法前後とも免疫チェックポイント蛋白ならびに関連分子の発現は弱かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、PD1、PDL1の発現や細胞表面抗原の変異が少ないために免疫チェックポイント蛋白阻害療法の効果に疑問がもたれていた小児がんで、免疫賦活を併用することでこの免疫療法が有用であることを示した点で大きな意義があると考えられる。また従来は原発巣の切除は転移巣が制御された場合に適応とされていたが、免疫療法を組み合わせることにより、腫瘍残存量を基盤に小児がん集学的治療の組み立てを根幹から見直させる大きな意義をもつものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：In a pediatric metastatic cancer model using osteosarcoma cell line LM8 cells transplanted to C3H mice, efficacy of the immunotherapy by inhibiting immune check-point protein using anti-PDL1 antibody and Tim-3 antibody with simultaneous immune activation by OX-40 was verified. The mice treated by the present immunotherapy showed significantly longer survival and regression of lung metastases. The mice that received resection of the primary lesion with the additional immunotherapy showed significantly longer survival compared to those treated by surgery alone or immunotherapy alone. The efficacy of the present immune therapy was dependent on residual tumor burden. On the other hand, pathological review of pediatric cancer tissues showed little expression of immune check-point protein and its related molecules at every stage of the treatment. The present study indicated the efficacy of immunotherapy with immune activation in pediatric cancers.

研究分野：医学

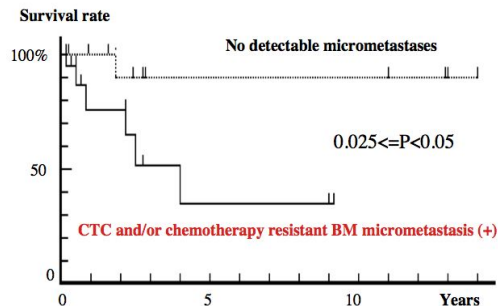
キーワード：小児がん 免疫チェックポイント蛋白 免疫療法 腫瘍幹細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

われわれは代表的な小児固形がんである神経芽細胞腫で RT-PCR 法を用いた神経芽細胞腫の微小転移検出法を開発して、転移巣と原発巣が独立した細胞動態と生物学的特性を示し、幹細胞的な特性を持つ末梢血液中の腫瘍細胞 (circulating tumor cells; CTC) や骨髄や遠隔臓器に生着して化学療法抵抗性の播種性腫瘍細胞 (disseminated tumor cell: DTC) 陽性例の Kaplan-Meyer 法による生存率は 30%程度で、微小転移の検出されない症例が進行病期の症例でも 90%近い生存率であるのに対し有意に低いことを報告してきた (Kuroda T. et al. J Pediatr Surg 2008, Kuroda T. Pediatr Surg Int 2011) (右上図)。

Kaplan-Meier Survival Curve for micrometastases



腫瘍幹細胞は Hoechst33342、CD44、CD133、EpCAM などがマーカーとされ、血液、脳、卵巣などの成人がんと同定されており、神経芽細胞腫でも腫瘍の heterogeneous な特性から腫瘍幹細胞仮説と良く一致する。平成 27 年度までの先行研究では大量化学療法後の横紋筋肉腫から樹立した細胞株や非接着条件下の培養で sphere を形成した肝芽腫細胞株で CD133 発現細胞が多いことが示され、化学療法抵抗性の微小転移と腫瘍幹細胞の強い関連性が示唆された。以上の研究から CTC・DTC あるいは腫瘍幹細胞の増殖制御は小児固形がんの治療成績を飛躍的に改善する可能性が期待される。しかしながら先行研究ではこれら腫瘍幹細胞様の特性をもつと思われる細胞のうち肝芽腫細胞株 (HepG2、HuH6) において腫瘍幹細胞の増殖はがん種により異なる機序が働いて複雑に制御されていることが示唆され、特定の薬剤による普遍的な増殖制御は得られなかった。

近年、がん細胞における PD-1 や CTLA-4 など免疫チェックポイント蛋白が腫瘍免疫寛容を引き起こしており、これらを標的にして免疫寛容を回避することでがん細胞を制御する革新的な免疫治療戦略が注目を集め始めている。横紋筋肉腫を対象とした国内外の臨床研究では、現状の治療では高リスク症例で集学的治療後に体内に少数遺残する DTC からの再発を防ぐ効果は不十分であることが示されている。残存腫瘍細胞数は少数であるので免疫療法はこれら DTC の制御には極めて有用である事が期待され、小児肉腫における有用性を示唆する文献もみられる。一方で CTC・DTC や化学療法抵抗性の腫瘍幹細胞における免疫チェックポイント蛋白の発現や腫瘍免疫に関してはほとんど報告が見られず、発生背景の異なる小児がんにおいて、成人皮膚がんなどと同様に腫瘍細胞抗原の提示の有無や、これを標的とした新規免疫療法の有効性は未知である。

これらの新たな観点から、免疫療法など小児がん幹細胞の増殖を制御する新規治療開発の基盤となるべき、基礎的・臨床的知見の集積が求められている。

2. 研究の目的

本研究においては、小児固形がんの治療成績を頭打ちにしている主要な要因と思われる循環血液中の腫瘍細胞 (CTC) ならびに化学療法抵抗性で骨髄などに潜在する微小転移細胞 (DTC) と腫瘍幹細胞との類似性に着目し、これらの幹細胞的な性格を持った小児がん細胞の免疫機序による増殖制御の可能性に付き検討する。動物モデルならびに臨床検体の原発腫瘍組織、再発腫瘍組織および CTC・DTC や腫瘍幹細胞の細胞表面における programmed cell death protein-1 (PD-1) や cytotoxic T-lymphocyte protein-4 (CTLA-4) など免疫チェックポイント蛋白の発現を調べ、これらの

蛋白を標的とした免疫機序による治療抵抗性腫瘍細胞、腫瘍幹細胞の増殖抑制を中心に動物モデルにおける有効性の検証などの基盤的知見および臨床病理学的解析を行い、小児がんに対する新規免疫治療開発への足掛かりを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウス骨肉腫肺転移モデルおよび実験系の作成

LM8 (大阪府立成人病センター) は自然発生骨肉腫株 (Dunn osteosarcoma) から樹立された高肺転移細胞株で、正常マウスの皮下移植により数週間ではほぼ 100%肺転移を生じ、正常免疫システムが機能している状況下での転移機序の解析が可能である。小児を含む若年性がんの動物モデルとして、C3H 系マウスに 100%肺転移を起こす骨肉腫 LM8 細胞株を移植し、原発巣を切除して肺転移のみとした実験系を確立した。

(2) 動物モデルにおける腫瘍幹細胞マーカー、免疫チェックポイント蛋白発現の検討

上記で開発された CH3 系マウスの骨肉腫モデルにおいて、皮下移植腫瘍、転移腫瘍における免疫チェックポイント蛋白(PD-L1、PD-L2)やその関連分子の発現、LM8 樹立元の Dunn 細胞株の腫瘍幹細胞マーカー(CD44、CD133)、組織中の免疫細胞数などを病理学的に解析、比較した。

(3) 動物モデルにおける免疫チェックポイント阻害プロトコールの開発

上記で開発された CH3 系マウスの骨肉腫モデルにおいて、免疫チェックポイント阻害として PD-L1 抗体、Tim-3 抗体、および T 細胞賦活剤である OX-40 抗体による免疫系賦活を同時に行う免疫療法プロトコールを開発した。

(4) 動物モデルにおける免疫チェックポイント阻害療法の有効性の検討

上記免疫療法プロトコールの効果を、原発巣に対する外科切除の有無など、諸種の条件で検証した。

(5) 神経芽細胞腫動物モデルにおける残存腫瘍と免疫チェックポイント阻害療法の有効性の検討

新たに神経芽腫細胞株をヌードマウス皮下に移植した動物モデルを作成し、このモデルにおいて移植腫瘍細胞量を $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^7$ 個まで変化させ、上記の免疫チェックポイント阻害プロトコールによる生存率を比較・評価した。

(6) ヒト臨床検体の集積および臨床病理学的検討

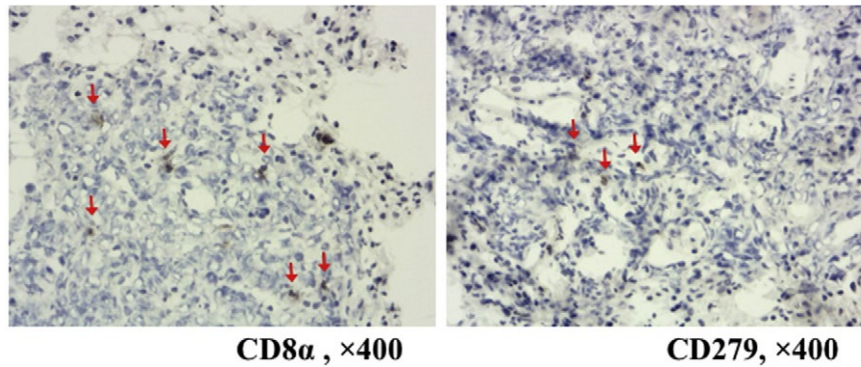
インフォームドコンセント取得の上、全国規模で小児がん臨床検体を集積し、原発巣 (治療前、治療後)、再発・転移巣組織において Hoechst33342、CD13、CD44、CD133、EpCAM など腫瘍幹細胞マーカー陽性細胞の検索を行い、臨床経過、治療修飾による陽性細胞の細胞動態を調べた。同様にこれらの組織において PD-L1、PD-L2 など免疫チェックポイント蛋白ならびに腫瘍浸潤単核球の表面マーカーの発現 (cytotoxic T 細胞、helper T 細胞、regulatory T 細胞については CD4/CD8、FOXP3、PD-1、CTLA-4 の発現、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) の CD11b、CD14、CD33 の発現) を調べ、免疫学的視点からも解析を行った。

4. 研究成果

(1) マウス骨肉腫肺転移モデルおよび実験系の作成

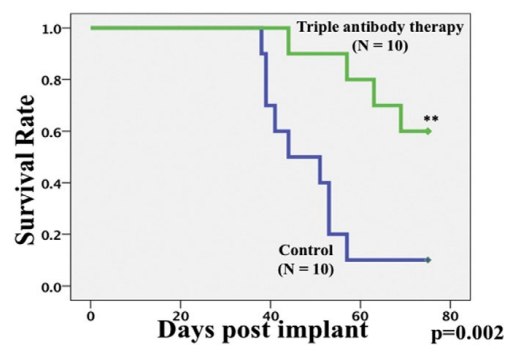
小児を含む若年性がんの動物モデルとして、C3H 系マウスにはほぼ 100%肺転移を起こす骨肉腫 LM8 細胞株を移植し、原発巣を切除して肺転移のみとした実験系を確立した。このモデルに対

してパイロット実験として、免疫チェックポイント蛋白阻害療法をおこなったところ、免疫療法群で有意な生存率の改善と、組織学的な肺転移巣の縮小が示された。(右図 400 倍 矢印が陽性細胞)



(2) 動物モデルにおける腫瘍幹細胞マーカー、免疫チェックポイント蛋白発現の検討

動物モデルにおける検討では原発巣、転移巣いずれの腫瘍組織においても免疫チェックポイント蛋白や幹細胞マーカーの発現は弱かった。一方で、CD8a や CD279 陽性細胞は免疫プロトコル群で対象群よりも転移巣に多く浸潤していた。



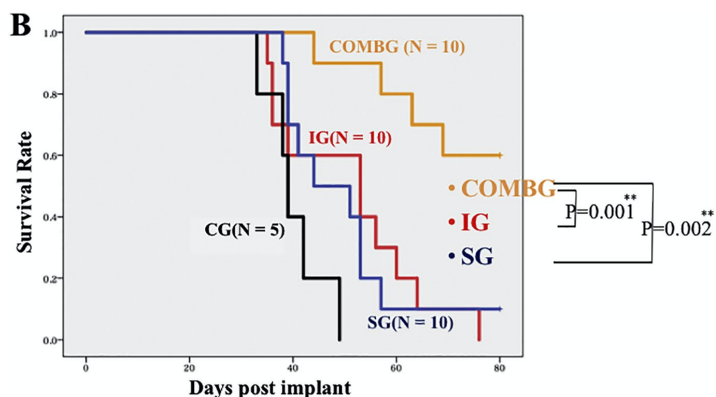
(3) 動物モデルにおける免疫チェック

ポイント阻害プロトコルの開発

上記により開発された C3H 系マウスの骨肉腫モデルに対して PD1、PDL1 の免疫チェックポイント阻害 (PD-L1 抗体、Tim-3 抗体) と T 細胞賦活剤である OX-40 抗体による免疫系賦活を同時に行う免疫療法プロトコルを開発した。プロトコルの効果をパイロット試験で検証したところ、免疫療法群で有意な生存率の改善と、組織学的な肺転移巣の縮小が得られた。

(4) 動物モデルにおける免疫チェックポイント阻害療法の有効性の検討

上記の免疫賦活併用の免疫チェックポイント蛋白阻害プロトコルにより、われわれの骨肉腫モデルでは転移巣に対する著明な腫瘍縮小効果と生存率の向上が得られることが示された。これは従来、PD1、PDL1 の発現や細胞表面抗原の変異が少ないために免疫チェック



ポイント蛋白阻害療法の効果に疑問がもたれていた小児がんで、免疫賦活を併用することでこの免疫療法が有用であることを示した点で大きな意義があると考えられる。

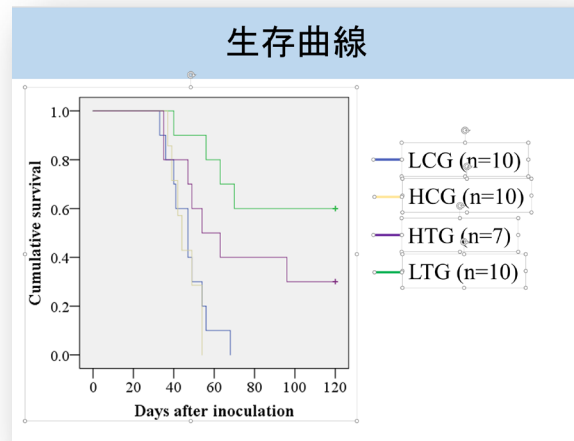
動物モデルではさらに原発巣の有無で免疫チェックポイント阻害療法の効果に差が出るかなど、諸種の条件を設定して新規免疫療法プロトコルの効果を検証した。この実験系を用いて、原発巣を切除してから免疫療法を行った場合と、免疫療法もしくは原発巣切除単独の場合の治療効果を比較したところでは、原発巣切除により免疫療法単独もしくは原発巣切除のみの場

合よりも有意に高い生存率が得られ、腫瘍量を減少させた原発巣切除後の転移巣の制御にこの新規免疫療法プロトコールが有用であることが示された。従来の小児がん治療は転移巣のある病期の症例に対して化学療法を先行させて転移巣が消失しなければ根治的治療手段はないと認識されていたが、今回の結果は小児がん集学的治療の組み立てを根幹から見直させる大きな意義をもつものと考えられる。

(5) 神経芽細胞腫動物モデルにおける
残存腫瘍と免疫チェックポイント阻害
療法の有効性の検討

神経芽腫モデルを用いて上記の免疫賦活併用免疫チェックポイント蛋白阻害療法の効果を検討したところ、移植細胞数を 1×10^5

個とすると免疫療法群(LTG)は免疫治療非施行群(LCG)より有意に生存率が高いことが明らかにされた(右図)。移植細胞数が 1×10^6 個群と 1×10^7 個群では免疫療法の有無により生存率に有意差はなかったが、 1×10^7 群でも免疫療法施行群にのみ生存例が見られた。これらの結果は、腫瘍残存量を基盤に小児がん集学的治療の組み立てを根幹から見直させる大きな意義をもつものと考えられた。



(6) ヒト臨床検体の集積および臨床病理学的検討

研究者関連の複数の小児医療施設などにおける倫理審査承認を受け、幅広い小児がん種の臨床標本が収集され、これまでに 20 症例の 27 検体で病理学的解析が開始している。先行研究では化学療法後の残存腫瘍細胞は化学療法抵抗性の幹細胞的特性を反映して幹細胞マーカーの発現率が高いことが示唆されており、この本研究においては残存腫瘍細胞における免疫チェックポイント蛋白の発現を臨床検体で明らかにし、免疫療法の有用性を検討することが本研究の重要な目的であった。一部の抗体による染色性を検討したところでは、化学療法前後の検体とも免疫チェックポイント蛋白 PD-1 の発現は弱かった。今年度までの解析では、免疫細胞浸潤や免疫チェックポイント蛋白、腫瘍幹細胞関連抗原の発現と臨床的特性の明らかな相関の示唆には至っていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada Y, Ohno M, Fujino A, Kanamori Y, Irie R, Yoshioka T, Miyazaki O, Uchida H, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Matsumoto K, Fuchimoto Y, Hoshino K, Kuroda T, Hishiki T.	4. 巻 11(8)
2. 論文標題 Fluorescence-Guided Surgery for Hepatoblastoma with Indocyanine Green.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	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) 10.3390/cancers11081215	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 Takahashi N, Nobusue H, Shimizu T, Sugihara E, Yamaguchi-Iwai S, Onishi N, Kunitomi H, Kuroda T, Saya H.	4. 巻 79(12)
2. 論文標題 ROCK Inhibition Induces Terminal Adipocyte Differentiation and Suppresses Tumorigenesis in Chemoresistant Osteosarcoma Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 3088-3099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-2693	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 黒田達夫	4. 巻 51(5)
2. 論文標題 胚細胞腫瘍手術手技	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 510-513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shimizu Takahiro, Fuchimoto Yasushi, Okita Hajime, Fukuda Kazumasa, Kitagawa Yuko, Ueno Shigeru, Kuroda Tatsuo	4. 巻 53
2. 論文標題 A curative treatment strategy using tumor debulking surgery combined with immune checkpoint inhibitors for advanced pediatric solid tumors: An in vivo study using a murine model of osteosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 2460 ~ 2464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.023	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 黒田 達夫	4. 巻 54(2)
2. 論文標題 小児がん治療における外科の役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 97-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 山田洋平、星野健、森禎三郎、阿部陽友、高橋信博、淵本康史、黒田達夫	4. 巻 53(7)
2. 論文標題 下大静脈浸潤をきたした肝芽腫に対する生体肝移植手術の工夫 体外循環の有用性について	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 e1311-1315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Yamazaki Fumito, Shima Haruko, Osumi Tomoo, Narumi Satoshi, Kuroda Tatsuo, Shimada Hiroyuki	4. 巻 40(3)
2. 論文標題 Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma in a 15-Year-Old Boy With Li-Fraumeni Syndrome Having a Germline TP53 D49H Mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pediatr Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 e195-e197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000000948	査読の有無 無
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 Takahiro Shimizu, Yasushi Fuchimoto, Kazumasa Fukuda, Hajime Okita, Yuko Kitagawa, Tatsuo Kuroda	4. 巻 52(12)
2. 論文標題 The effect of immune checkpoint inhibitors on lung metastases of osteosarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pediatr Surg.	6. 最初と最後の頁 2047-2050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.030	査読の有無 無
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 Ohno M, Fuchimoto Y, Hsu HC, Higuchi M, Komura M, Yamaoka T, Umezawa A, Enosawa S, Kuroda T.	4. 巻 33(10)
2. 論文標題 Airway reconstruction using decellularized tracheal allografts in a porcine model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 1065-1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-017-4138-8	査読の有無 無
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 Yamada Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Matsubara K, Hibi T, Yagi H, Abe Y, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Yagi T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Suzuki T, Kubota K, Yoshizumi T, Maehara Y, Inomata Y, Kitagawa Y, Egawa H, Kuroda T.	4. 巻 4(2)
2. 論文標題 Rituximab Induction to Prevent the Recurrence of PSC After Liver Transplantation-The Lessons Learned From ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplant Direct.	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) 10.1097/TXD.0000000000000760.	査読の有無 無
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 Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Ishihama H, Shimizu T, Takahashi N, Matsubara K, Hibi T, Abe Y, Yagi H, Shimojima N, Shinoda M, Kitago M, Obara H, Fuchimoto Y, Kameyama K, Kitagawa Y, Kuroda T.	4. 巻 48(3)
2. 論文標題 Successful living donor liver retransplantation for graft failure within 7 days due to acute de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody-mediated rejection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 E360-E366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.12924	査読の有無 無
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 Yamada Y, Hoshino K, Oyanagi T, Gatayama R, Maeda J, Katori N, Fuchimoto Y, Hibi T, Shinoda M, Matsubara K, Obara H, Aeba R, Kitagawa Y, Yamagishi H, Kuroda T.	4. 巻 22(3)
2. 論文標題 Successful management of living donor liver transplantation for biliary atresia with single ventricle physiology-from peri-transplant through total cavopulmonary connection: A case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Transplant.	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) 10.1111/ptr.13118	査読の有無 無
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 Yamada Y, Kuda M, Kohashi K, Yamamoto H, Takemoto J, Ishii T, Iura K, Maekawa A, Bekki H, Ito T, Otsuka H, Kuroda M, Honda Y, Sumiyoshi S, Inoue T, Kinoshita N, Nishida A, Yamashita K, Ito I, Komune S, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y	4. 巻 470
2. 論文標題 Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 373-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-017-2072-8	査読の有無 無
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 Yasuoka Kazuaki, Inoue Hirotsuke, Tanaka Koichi, Fujiyoshi Junko, Matsushita Yuki, Ochiai Masayuki, Koga Yuhki, Matsuura Toshiharu, Taguchi Tomoaki, Ohga Shouichi	4. 巻 112
2. 論文標題 Successful Liver Transplantation for Transient Abnormal Myelopoiesis-Associated Liver Failure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 159 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000474930	査読の有無 無
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 Tanaka M, Kohashi K, Kushitani K, Yoshida M, Kurihara S, Kawashima M, Ueda Y, Souzaki R, Kinoshita Y, Oda Y, Takeshima Y, Hiyama E, Taguchi T, Tanaka Y.	4. 巻 66
2. 論文標題 Inflammatory myofibroblastic tumors of the lung carrying a chimeric A2M-ALK gene: report of 2 infantile cases and review of the differential diagnosis of infantile pulmonary lesions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Pathol	6. 最初と最後の頁 177-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2017.06.013.	査読の有無 無
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 木下義晶、田口智章	4. 巻 50
2. 論文標題 胎児頸部腫瘍の治療におけるEXITの役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 267-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 小野 滋, 黒田 達夫, JCCG胚細胞腫瘍委員会	4. 巻 57巻3号
2. 論文標題 小児がんの国際共同臨床試験の現状と課題 胚細胞腫瘍における国際共同臨床試験 (AGCT1531)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 210-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 黒田 達夫	4. 巻 52巻12号
2. 論文標題 縦隔胚細胞腫瘍	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 1299-1302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 木下 義晶, 黒田 達夫	4. 巻 52巻6号
2. 論文標題 胚細胞腫瘍	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 631-634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 黒田 達夫	4. 巻 52巻5号
2. 論文標題 Oncologic emergency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 506-509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Correction to: Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1744 ~ 1745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01752-4	査読の有無 無
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24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Takahiro Shimizu, Chizuko Okamatsu, Naoya Nakamura, Shigeru Ueno
2. 発表標題 Surgical management for pediatric ovarian tumors: A single institute experience for 35 years.
3. 学会等名 PAPS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Shimizu, Yasushi Fuchimoto, Hajime Okita, Shigeru Ueno, Tatsuo Kuroda
2. 発表標題 The curative treatment strategy of tumor debulking surgery combined with immune checkpoint inhibitors for advanced pediatric solid tumors.
3. 学会等名 PAPS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 淵本 康史, 清水 隆弘, 大喜多 肇, 黒田 達夫
2. 発表標題 基礎研究から得られた転移性小児固形腫瘍の治療に関しての一考察
3. 学会等名 第55回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Shimizu, Yasushi Fuchimoto, Kazumasa Fukuda, Akihiro Fujino, Yuko Kitagawa, Tatsuo Kuroda
2. 発表標題 The effect of immune checkpoint inhibitors on lung metastases of osteosarcoma.
3. 学会等名 PAPS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiro Shimizu, Yasushi Fuchimoto, Kazumasa Fukuda, Hajime Okita, Yuko Kitagawa, Tatsuo Kuroda
2. 発表標題 Combination therapy of primary tumor resection and immune checkpoint inhibitors for metastases of osteosarcoma: A promising therapeutic strategy.
3. 学会等名 SIOP 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 隆弘, 淵本 康史, 福田 和正, 黒田 達夫
2. 発表標題 進行性小児固形腫瘍に対する腫瘍免疫療法
3. 学会等名 第54回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 隆弘, 淵本 康史, 大喜多 肇, 黒田 達夫
2. 発表標題 小児固形腫瘍 遠隔転移・微小転移に対する免疫療法の検討 (基礎研究)
3. 学会等名 第66回神奈川小児腫瘍研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 隆弘, 瀧本 康史, 大喜多 肇, 上野 滋, 黒田 達夫
2. 発表標題 小児固形腫瘍の遠隔転移・微小転移に対する免疫療法を併用した新たな治療戦略(基礎研究)
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水 隆弘, 大坪 慶輔, 井野元 恵, 今井 枝里, 上野 滋
2. 発表標題 右卵巢がんの1女兒例
3. 学会等名 第8回信濃町小児がんクラスター症例検討会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧本康史 大野通暢、絵野澤伸、樋口昌孝、山岡哲二、古村眞、黒田達夫、梅澤明弘
2. 発表標題 同種高圧脱細胞気管を利用した軟骨再生による気道再建 プタを用いた非臨床研究の長期観察から
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川久保尚徳、石井生、宗崎良太、木下義晶、田口智章
2. 発表標題 神経芽腫自然退縮に関わる抗腫瘍抗体の機能解析
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川久保尚徳, 石井生, 宗崎良太, 木下義晶, 田尻達郎, 田中桜, 田口智章
2. 発表標題 神経芽腫に対する放射線併用樹状細胞療法におけるエフェクター細胞の検討
3. 学会等名 第54回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井生, 原田結, 川久保尚徳, 宗崎良太, 木下義晶, 田口智章, 米満吉和
2. 発表標題 高リスク神経芽腫に対する抗GD2 抗体と高活性NK 細胞の併用療法への可能性
3. 学会等名 第54回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taguchi T, Souzaki S, Koga Y, Oda Y
2. 発表標題 The effectiveness of navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for metastasectomy of lung and hepatectomy in a hepatoblastoma patient
3. 学会等名 SIOP Asia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Souzaki S, Kawakubo N, Kinoshita Y, Taguchi T
2. 発表標題 The utility of muscle-sparing axillar skin crease incision with thoracoscopic surgery thoracic tumors in children
3. 学会等名 SIOP Asia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawakubo N, Souzaki R, Koga Y, Kinoshita Y, Ohga S, Taguchi T
2. 発表標題 THE INFLUENCE OF SARCOPENIA ON HIGH-RISK NEUROBLASTOMA
3. 学会等名 ISPSR2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Souzaki R, Kinoshita Y, Kawakubo N, Koga Y, Takemoto J, Kohashi K, Oda Y, Ohga S, Taguchi T
2. 発表標題 The Navigation Surgery Using Indocyanine Green Fluorescent Imaging For A Hepatoblastoma Patient
3. 学会等名 SIOP 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宗崎良太、木下義晶、川久保尚徳、高橋良彰、吉丸耕一朗、松浦俊治、渋井勇一、武本淳吉、孝橋賢一、小田義直、田口智章
2. 発表標題 肝芽腫肺転移巣・原発巣切除に対するICG ナビゲーション
3. 学会等名 PSJM2017&秋季シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木下義晶、古賀友紀、宗崎良太、川久保尚徳、石井生、大場詩子、高田英俊、渋井勇一、武本淳吉、孝橋賢一、小田義直、大賀正一、田口智章
2. 発表標題 1990年～2017年に治療を行った横紋筋肉腫50例の治療成績：単一施設からの発表 A review of 50 cases of rhabdomyosarcoma treated between 1990-2017: a report from the single institution
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宗崎良太、木下義晶、川久保尚徳、小幡聡 古賀友紀、孝橋賢一、武本淳吉、小田義直、大賀正一、橋爪誠、田口智章
2. 発表標題 当科における小児固形悪性腫瘍手術に対する術中手術支援システムの開発
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishii M, Harada Y, Kawakubo N, Souzaki R, Kinoshita Y, Taguchi T, Yonemitsu Y
2. 発表標題 体外培養高活性化NK 細胞におけるCD16 high 分画：ADCC 活性に対する役割 CD16 high population in ex-vivo expanded and highly-activated NK cells play an important role in Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武本淳吉、孝橋賢一、渋井勇一、宗崎良太、木下義晶、古賀友紀、大賀正一、田口智章、小田義直
2. 発表標題 腎明細胞肉腫におけるBCOR 遺伝子内縦列重複 BCOR internal tandem duplication in clear cell sarcoma of the kidney
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤 傑、瀧本 康史、福井 慶介、清水 隆弘、平林 健、袴田 健一、黒田 達夫
2. 発表標題 腫瘍量減量と免疫チェックポイント阻害剤併用による小児固形腫瘍に対する根治療法の開発
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宗崎 良太, 菱木 知郎, 米田 光宏, 小野 滋, 伊勢 一哉, 上原 秀一郎, 風間 理郎, 淵本 康史, 北河 徳彦, 文野 誠久, 高間 勇一, 横井 暁子, 中田 光政, 黒田 達夫, 田尻 達郎, JCCG神経芽腫委員会(JNBSG)外科療法委員会
2. 発表標題 固形腫瘍の切除度評価はいつ・誰が・どのように行うべきか? 神経芽腫の外科療法について 切除度の評価について
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	田口 智章 (TAGUCHI Tomoaki) (20197247)	福岡医療短期大学・歯科衛生学科・学長 (47131)	
研究分担者	淵本 康史 (FUCHIMOTO Yasushi) (40219077)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任教授 (32612)	
研究分担者	大喜多 肇 (OHKITA Hajime) (50317260)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	
研究分担者	清水 隆弘 (SHIMIZU Takahiro) (80626705)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤) (32612)	

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
---------	---------