

労災疾病臨床研究事業費補助金

悪性中皮腫に対するヒト化抗 CD26 抗体を基盤とする  
安全かつ有効な新規併用療法の確立

平成 27 年度～平成 29 年度  
総合研究報告書

研究代表者 森本 幾夫

平成 30(2018)年 3 月

# 目 次

## I. 総合研究報告

悪性中皮腫に対するヒト化抗 CD26 抗体を基盤とする安全かつ有効な  
新規併用療法の確立・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

研究代表者 森本 幾夫  
順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座 客員教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 25

III. 研究成果の刊行物・別刷



# I. 総合研究報告



労災疾病臨床研究事業費補助金  
総合研究報告書(平成 27～29 年度)

悪性中皮腫に対するヒト化抗 CD26 抗体を基盤とする安全かつ有効な新規併用療法の確立

研究代表者 森本 幾夫 順天堂大学大学院医学研究科

免疫病・がん先端治療学講座客員教授

### 研究要旨

悪性胸膜中皮腫はアスベストばく露によって起こる胸膜中皮由来の難治性悪性腫瘍であり、現時点で満足できる治療法はなく、新たな治療法の確立が望まれる。我々は、新規治療標的分子として悪性胸膜中皮腫細胞に発現する CD26 に着目し、ヒト化 CD26 抗体を開発しフランスにて第 I 相臨床試験を行った。安全性が確認されるとともに治療薬としての有効性を示唆する結果も得られ、平成 29 年 6 月から国内での第 I/II 相臨床試験をスタートした。しかしながら、CD26 抗体単剤投与では、Stabilized Disease が認められるも完全寛解までは得られず、悪性胸膜中皮腫患者に完全寛解と肺機能改善をもたらす安全かつ有効な CD26 抗体との革新的な併用療法の開発が望まれる。Y-box binding protein (YB-1) はがんの浸潤・転移促進に関与することから、有用な治療標的として着目されている分子であり、近年、共同研究者の中野賢二博士により良質な YB-1 antisense oligonucleotide (YB-1 AON) が開発された。In vitro 及び in vivo study 解析において、YB-1 AON と CD26 抗体の併用の有用性が示唆されたが、そのメカニズムとして YB-1 AON 及び CD26 抗体それぞれは cyclophilin A 発現を抑制し、さらに併用でより強く cyclophilin A 発現を抑制することによる可能性が示唆された。更に、免疫沈降法、共焦点顕微鏡および STED (誘導放出制御) 顕微鏡で CyA と CD26 が共局在していることを明らかにし、YB-1 と CD26 が CyA を介して腫瘍増殖と浸潤に働いている可能性が示された。

中皮腫検体における YB-1 の発現評価方法および半定量的解析法を確立した。その結果、84 例 (上皮型 65 例、二相型 10 例、肉腫型 9 例) において 81% の症例について CD26 と YB-1 の共発現が明らかとなり、細胞内局在においても細胞質内での共在が示された。

CD26 抗体は免疫系にも影響する可能性が考えられる。CD26 共刺激は健常者の末梢血 CD4 T 細胞に対して免疫チェックポイント分子である BTLA と LAG3 の高発現、IL-10 の高産生を誘導し、CD8 T 細胞に対しても CD28 共刺激と比較して BTLA の発現を顕著に誘導する。がん細胞の周囲に多く存在すると考えられる免疫抑制性因子は様々な免疫チェックポイント分子の発現とともに、CD26 の発現も増強させることが示唆された。特に BTLA の発現誘導に関しては、CD26 共刺激に特徴的であることが示唆された。

悪性胸膜中皮腫患者 T 細胞のフェノタイプ解析について悪性胸膜中皮腫患者 11 例の末梢血および胸水中 T 細胞の解析を行った結果、悪性胸膜中皮腫患者の末梢血 CD8T 細胞では、健常者の末梢血 CD8T 細胞よりも Terminal Effector の割合が予想に反して顕著に増加しており、一方で、胸水中 CD8T 細胞では免疫チェックポイント分子の中で PD1 や BTLA、

CD39 の発現上昇や Perforin GranzymeB の著明な発現低下が見られた。このことから、胸水中 T 細胞は、近位に存在する悪性胸膜中皮腫からの影響を受けて機能不全になっている可能性が示唆された。

SD、PD 患者を識別できるバイオマーカーは存在しないかということで患者血清中の可溶性 CD26/DPPIV 酵素値に注目した。ヒト化 CD26 抗体の化学療法抵抗性悪性中皮腫及びその他 CD26 陽性悪性腫瘍をターゲットにしたフランスの First in Man 第一相臨床試験から血清中の可溶性 CD26/DPPIV 酵素活性値が PD 及び SD を識別できるバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

#### 研究分担者

岸本 卓巳：岡山労災病院・副院長  
山田 健人：埼玉医科大学医学部  
病理学 教授

#### 研究協力者

青江 啓介：山口宇部医療センター  
内科系診療部長  
藤本 伸一：岡山労災病院  
第二呼吸器内科部長  
大沼 圭：順天堂大学大学院医学研究科  
免疫病・がん先端治療学講座  
准教授  
波多野 良：順天堂大学大学院医学研究科  
免疫病・がん先端治療学講座  
博士研究員  
山崎 裕人：順天堂大学大学院医学研究科  
免疫病・がん先端治療学講座  
研究員  
中野 賢二：福岡大学医学部 寄付研究連  
携 がん薬物療法研究講座  
教授

は約 30～50 年とされ本邦においても患者数は今後ますます増加すると予想されている。悪性胸膜中皮腫に対する治療法としては手術療法、放射線療法、化学療法などが施行されているが、いずれも満足できる治療成績ではない。更に化学療法の標準治療とされているアリムタ、シスプラチンなどの抗がん剤治療では日本人では副作用が強く、その治療を完遂できる患者は約半数に満たず、生存期間は約 1 年と極めて予後不良である。また悪性中皮腫はアスベストばく露により発症するため労災疾病行政上も病態解明と安全で有効な新規治療法開発が急務とされている。

CD26 分子は T 細胞共刺激分子で DPP IV 酵素活性を有し、研究代表者の森本らは CD26cDNA の単離から CD26 抗体の開発を世界に先駆けて行い当分野では最先端に位置している。CD26 は正常中皮には発現しないが上皮型悪性中皮腫では約 8 割に発現しており、中皮腫細胞の増殖・浸潤に重要な役割を果たすことから、抗腫瘍作用を有する良質なヒト化 CD26 抗体を開発し、悪性中皮腫の新規治療法として有効な可能性が示唆された(Clin Cancer.Res.2007)。

アリムタ、シスプラチンなど抗がん剤治療抵抗性の悪性中皮腫及びその他 CD26 陽性

#### A. 研究目的

悪性中皮腫は、アスベストばく露により発生する難治性悪性腫瘍である。アスベストばく露から悪性中皮腫発生までの潜伏期間

悪性腫瘍を対象に、フランスで本抗体の第1相臨床試験を施行し、その安全性が確認され、更に悪性中皮腫 19 例中 10 例が Stabilized Disease(SD)となり、その内 6 例で 3 ヶ月以上(5 例は 6 ヶ月以上)SD が継続し、その有効性が示唆され本邦でも 2017 年 6 月から第 I/II 臨床試験がスタートし、現時点では順調に経過している。フランスでの臨床試験ではヒト化 CD26 抗体の単独投与のため完全寛解は得られず、症状緩和、肺の機能改善、治癒を目指す安全かつ有効な新規治療薬との併用療法の確立が望まれる。

Y-box binding protein-1(YB-1)は癌細胞の増殖、浸潤に関与する転写因子で悪性中皮腫でも高発現している(Oncology2014)。研究協力者中野賢二博士らは YB-1 発現を阻害する架橋型核酸アンチセンス(YB-1 antisense oligonucleotide : YB-1 AON)を開発し、膝癌モデルの系で有効かつ毒性も低いことを報告した(特願 2012-89772)。更に中皮腫組織での CD26 陽性度評価がアリムタを含む化学療法剤の効果予測として有用なことを我々はすでに報告している(Clin Cancer Res 2012)。

本研究では(1)ヒト化 CD26 抗体と YB-1 アンチセンスとの併用による副作用の少ない安全で有効な悪性中皮腫の焦学的治療法の確立を目指し、YB-1 AON および CD26 抗体の中皮腫細胞株での増殖、浸潤への併用効果およびその分子メカニズムの解明(2)悪性中皮腫における CD26 と YB-1 の組織発現と治療反応性や予後を含む臨床パラメーターとの相関を明らかにする。また最近 CTLA-4 抗体や PD-1/PD-L1 抗体が免疫チェックポイント阻害薬として悪性黒色腫や

肺癌治療薬として注目されつつあるが、CD26 抗体も免疫チェックポイント阻害薬として作用する可能性を示唆するデータも得られている(J.Immunol.2015)。そこで、(3)CD26 共刺激シグナルによる免疫チェックポイント分子の発現誘導及びその他のメカニズムを明らかにする(4)悪性胸膜中皮腫患者の末梢血および胸水中 T 細胞の CD26 発現、免疫チェックポイント分子の発現、細胞傷害性分子の発現、細胞傷害性エフェクター細胞の割合に特に注目しての解析(5)フランスの検体を用いて SD、PD を識別するバイオマーカーを同定することを目的として研究を行った。

## B. 研究方法

各分担研究報告書に著述  
(倫理面への配慮)

ヒト化 CD26 抗体及び YB1-ASO の抗腫瘍効果を評価するためのマウスを用いた動物実験は、順天堂大学医学部実験動物委員会の審査を受け承認されている(承認番号 270138)。

患者検体などについては研究対象者に対する人権擁護上の配慮及び研究により研究対象者が受ける不利益、利益等の説明を患者及び遺族に対して行い、書面でのインフォームド・コンセントを得ている。また病理組織について免疫染色して CD26 発現を解析する研究については、慶應義塾大学医学部および埼玉医科大学の倫理委員会の審査にて承認されている(承認番号 20120100 および 734)。

成人健常者ならびに岡山労災病院、山口宇部医療センターの悪性中皮腫患者、良性石綿胸水患者の末梢血および胸水を用いた



研究については、順天堂大学医学部研究等倫理委員会の審査を受け承認されている(承認番号 2017090)。末梢血および胸水の提供を受ける際には、研究対象者に対する人的擁護上の配慮及び研究により研究対象者が受ける不利益、利益等の説明を行い、書面でのインフォームド・コンセントを得ている。

フランスで実施されたヒト化 CD26 抗体投与の第 I 相臨床試験における対象症例血清中の可溶性 CD26 及び DPPIV 酵素活性の測定については順天堂大学倫理審査委員会の審査にて承認されている(順天医倫理第 2012076 及び 2012087)。試料を匿名化することで個人のプライバシーが漏れることのないように配慮した。

### C. 研究結果

#### 1. ヒト化 CD26 抗体と YB-1 阻害アンチセンスとの併用療法およびその分子メカニズムの検討

Y-box binding protein (YB-1) はがんの浸潤・転移促進に関与することから、有用な治療標的として着目されている分子で、近年、共同研究者の中野賢二博士により、良質な YB-1 antisense oligonucleotide (YB-1 AON) が開発された。一昨年度の研究では、YB-1 AON 処理により YB1 の発現が減少するとともに CD26 の発現も低下することが示され、*in vitro* 及び *in vivo* ともに CD26 抗体と YB-1 AON との併用の有用性を示唆する実験結果が得られた。また昨年度は、CD26 ノックダウン及び CD26 抗体処理中皮腫細胞株の DNA マイクロアレイデータか

ら、様々な癌で予後因子として知られる cyclophilin A (CyA) を見出したが、CyA の発現が CD26 抗体及び YB-1 AON それぞれ単剤で抑制され、両者の併用によりさらに抑制されることがわかり、両者の併用効果に CyA が深く関与している可能性が示唆された。最終年度では、免疫沈降法で CyA と CD26 の association を明らかにし、さらに共焦点顕微鏡および STED (誘導放出制御) 顕微鏡で、細胞内での共局在を証明した。今後は YB-1 AON と CD26 抗体投与の際の最適プロトコルの決定、また CyA を介した腫瘍抑制メカニズム、また CD26 陽性細胞における CyA の役割、さらには中皮腫病理組織における CyA の発現と予後因子としての可能性について検討する予定である。

#### 2. 悪性中皮腫における CD26 および YB-1 発現について

悪性中皮腫の新規治療法として期待されるヒト化 CD26 抗体療法および YB-1 アンチセンス療法においては、腫瘍組織における CD26 および YB-1 分子の発現の適確な評価が重要である。本研究では、すでに確立された CD26 発現評価方法とともに、新たに YB-1 発現評価方法の確立を通じて、中皮腫検体における本分子群の免疫染色での発現評価法について検討した。その結果、84 症例において、CD26 および YB-1 は、それぞれ 69、79 症例で陽性であり、CD26 陰性 15 症例中では 4 症例で YB-1 陰性であった。また肉腫型中皮腫では CD26 発現頻度は低く 9 症例中陽性は 2 例であったが、YB-1 は 9 症例中 9 例陽性と高

率に発現していることを見出した。また、これらの染色標をデジタル画像とし、半定量的に発現量の解析を行い、CD26は細胞膜および細胞質に95%、核に1-2%の発現があり、一方、YB-1は細胞質に90%の発現が認められ、核内に2-3%の発現が観察された。

3. ヒト化 CD26 抗体の免疫チェックポイント阻害薬としての新たな可能性：CD26 共刺激シグナルによる IL-10、BTLA、LAG3 の発現誘導

有効かつ安全な CD26 抗体との併用療法の開発とともに、CD26 抗体の抗腫瘍作用メカニズムの更なる解明は極めて重要である。CD26 は T 細胞に活性化シグナルを伝達する共刺激分子としても機能するため、CD26 抗体は免疫系にも影響する可能性が考えられる。初年度、CD26 シグナルによって免疫チェックポイント分子 BTLA と LAG3 の高発現、抑制性サイトカイン IL-10 高産生が誘導されることを報告した。更に、がん細胞周囲に多く存在するプロスタグランジンやアデノシン等の免疫抑制性因子が様々な免疫チェックポイント分子の発現とともに CD26 の発現も増強させること、BTLA の顕著な発現増強は CD26 共刺激に特徴的であることを明らかにした。このことから、CD26 抗体は T 細胞への CD26 シグナルの伝達をブロックし、特に IL-10 産生と BTLA の発現誘導を阻害する免疫チェックポイント阻害薬としても作用する可能性が示唆される。

4. ヒト化 CD26 抗体の抗腫瘍メカニズムの新たな可能性：悪性中皮腫患者 T 細胞

のフェノタイプ解析

これまでに、CD26 シグナルによって免疫チェックポイント分子 BTLA と LAG3 の高発現、抑制性サイトカイン IL-10 高産生が誘導されることを報告した。最終年度は、悪性胸膜中皮腫患者の胸水中 T 細胞の機能解析を行い、健常者及び中皮腫患者の末梢血 T 細胞と比較して、免疫チェックポイント分子の中で特に PD1, BTLA, CD39 の発現が上昇していること、細胞傷害性分子の Perforin, Granzyme B の発現、エフェクター T 細胞の割合が顕著に低下していることを明らかにした。このことから、悪性胸膜中皮腫患者の胸水中 T 細胞は、近位に存在するがん細胞からの影響を受けて機能不全になっている可能性が示唆された。

5. 中皮腫治療における CD26 の役割：可溶性 CD26/DPPIVは治療奏効性判定のバイオマーカーか

ヒト化 CD26 抗体の First in Man 第 I 相臨床試験を化学療法抵抗性悪性中皮腫及びその他 CD26 陽性悪性腫瘍をターゲットに行なった。患者総計 33 例でヒト化 CD26 抗体投与 1 ヶ月後 2 週間後に modified RECIST 評価により 13 例が Progressive disease(PD)、13 例が Stabilized disease(SD)、7 例が評価出来ずであった。

特に悪性中皮腫症例においては評価可能例の 19 例中 10 例が SD と評価され、5 例が 6 ヶ月以上、1 例が 3 ヶ月以上 SD が継続し、有効性を示唆するデータが得られた。ヒト化 CD26 抗体投与患者において血清中の可溶性 CD26/DPP

IV酵素値を測定したところ、ヒト化 CD26 抗体の投与量が増加するにつれて可溶性 CD26/DPPIV値が低下する傾向にあった。PD、SD 患者を識別できるバイオマーカーは存在しないかということでヒト化 CD26 抗体 (YS110) 投与後の患者血清中の可溶性 CD26/DPPIV酵素値に注目して解析した。その結果 SD 患者は PD 患者と比べて可溶性 CD26/DPPIV酵素値ともに特に Day29 ヒト化 CD26 抗体投与前において有意に低値(可溶性 CD26:P=0.016、DPPIV値:P=0.0267) (Wilcoxon rank sum test)であった。これらの結果から血清可溶性 CD26/DPPIV酵素値はヒト化 CD26 抗体投与による PD 及び SD を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

#### D. 考察

初年度での研究で中皮腫細胞株において *in vitro*, *in vivo* ともに YB-1 AON と CD26 抗体との併用での抗腫瘍効果の有用性を示唆する実験結果を報告した。

更に YB-1 AON による増殖・浸潤抑制作用に、CD26 の発現抑制が関与していることが示唆されたため、我々はまず CD26 ノックダウン及び CD26 抗体処理後のマイクロアレイ解析データを用いて、新規関連分子の探索を行った。その結果、候補分子の一つとして cyclophilin A (CyA)に着目した。

蛍光顕微鏡の観察では、CyA は細胞質に局在していたが、YB-1 AON または CD26 抗体処理により、その蛋白発現が抑制された。両者を併用することにより、さらに抑制が増強されたが、CyA のノックダウン実

験で、CyA も増殖及び浸潤を促進していることが示された。したがって中皮腫細胞においては、YB-1 AON と CD26 抗体の併用による増殖・浸潤抑制作用に、CyA が深く関与している可能性が示唆された。

また免疫沈降実験では、CyA は YB-1 とは共沈してこなかったが、CD26 とは共沈した。蛍光抗体法による共焦点顕微鏡と STED (誘導放出制御) 顕微鏡で細胞内の局在を観察したところ、両者は共局在していることが確認された。さらに、CyA mRNA の発現制御について検討すると、YB-1 AON、CD26 抗体、CD26-si の処理では、すべて影響しなかった。このことを cycloheximide chase assay で確認すると、これらの処理が CyA 蛋白の stability を低下させることがわかった。つまり CD26 は、CyA 蛋白に直接結合することで、それを安定化させていることが示唆された。

これまでの研究で、CyA はがん細胞の増殖や浸潤を促進することが報告されており (Nat Med 21:572 2015; Nat Chem Biol 12:117 2016)、子宮癌、食道扁平上皮癌、腎明細胞癌などにおいては、予後予測因子であることが報告されている (Mol Cell Proteomics 7:1810 2008; Genet Test Mol Biomarkers 19:182 2015; Cancer Biol Ther 11:535 2011)。今回、中皮腫細胞において YB-1 AON と CD26 抗体が、CyA の発現を抑制することがわかったが、中皮腫において CyA が予後予測因子であれば、YB-1 AON や CD26 抗体を中皮腫の治療に用いる意義も、さらに強くなると考えられる。

それゆえ中皮腫病理組織での CyA の発現や、予後因子としての可能性の検討も、今後は必要になると予想された。また、CD26

陽性細胞での CyA の役割や、YB-1 AON や CD26 抗体が CyA 発現を抑制するメカニズムについても、より詳しく調べる必要があると考えられた。

YB-1 は、転写・翻訳に関わる分子であるが、興味深いことに免疫染色での観察では、YB-1 タンパク質の主たる局在部位は細胞質であり、核の陽性像は明らかではなかった。しかし、画像解析では、核内に少量の局在が認められたことは、これまでの試験管内でのデータと合致するものである。一方、CD26 は、細胞膜貫通型の細胞表面に局在する糖蛋白質であるが、細胞内での局在は、細胞膜のみならず細胞質でのライソゾームや核内と広範囲であり、今回の画像解析の結果も同様であった。これらの二つの分子のがん細胞における局在は重要な意味を持つが、免疫染色での観察では、CD26 と YB-1 が中皮腫細胞の細胞質において、類似した彌漫性の局在を示すことは、これらの分子の相互作用の可能性がある。CD26 を標的とした抗体療法は、抗体による免疫学的細胞傷害や CD26 機能の抑制が主体であり、腫瘍細胞の細胞表面 CD26 は抗体により細胞質内に内在化される。一方、YB-1 を標的としたアンチセンス療法は、アンチセンスによる YB-1 蛋白発現抑制が主体である。従って併用療法においては、抗体により CD26 は細胞質内での増加とその核内移行が惹起され、一方、YB-1 蛋白はアンチセンスにより減少することが想像されたため、この状況での中皮腫細胞における細胞増殖や細胞死の変化がどうなるか、さらなる詳細な検証が期待される。

また悪性中皮腫における CD26 および YB-1 発現について細胞局在、陽性率、陽性

強度などの各種パラメーターで詳細に定量評価することで、抗体療法の効果や予後などとの関連性あるいは臨床パラメーターを検証する基礎を構築していくことが重要と考える。

ヒト化 CD26 抗体の抗腫瘍作用メカニズムの更なる解明を目的として、CD26 抗体の免疫系への影響、特に新たながん治療法として近年非常に注目されている免疫チェックポイント阻害薬としても機能する可能性について昨年度に引き続き検討している。CD26 の細胞内ドメインはわずか 6 アミノ酸で構成されており、フォスファターゼが会合することが知られている ITIM や ITSM と呼ばれる既存の配列は存在しない。このことから、CD26 分子の細胞内ドメインを介して直接抑制性のシグナルが伝達する可能性は低いと考えられる。そのため、CD26 分子を介して直接抑制性シグナルが伝達するのではなく、CD26 シグナルによって抑制機能を有する免疫チェックポイント分子を誘導し、それらを介して免疫応答を負に制御する、すなわち免疫チェックポイント分子として機能する可能性を検討している。

これまでの結果から、CD26 共刺激は CD4 T 細胞に対して BTLA と LAG3 の高発現、IL-10 の高産生を誘導し、CD8 T 細胞に対しても CD28 共刺激と比較して BTLA の発現を顕著に誘導することが示された。また、がん細胞周囲に多く存在すると考えられる免疫抑制性因子のうち、TGF- $\beta$  は PD1 の、PGE<sub>2</sub>、L-Kynurenine、Adenosine は TIM3 の、PGE<sub>2</sub> は 2B4 (CD244) と CD39 の発現を顕著に増強させることが示された。興味深いことに、PGE<sub>2</sub>、

L-Kynurenine、Adenosine は CD26 の発現も顕著に増強することが示唆され、がん細胞周囲に浸潤した T 細胞は CD26 の発現が増強している可能性が考えられる。

CD26 抗体が免疫系に及ぼす影響を解析する方法として、平成 29 年 6 月から開始したヒト化 CD26 抗体の国内第 I/II 相臨床試験に参加した患者検体を用いて、CD26 抗体投与による血清中の可溶性 CD26 濃度/DPPIV 酵素活性値や IL-10 濃度の変動、末梢血 T 細胞のエフェクター機能、BTLA や LAG3 などの免疫チェックポイント分子の発現の変動を経時的に解析することを計画している。

悪性胸膜中皮腫患者 11 例、良性石綿胸水患者 2 例での検討結果だが、悪性胸膜中皮腫患者の胸水中 CD4 T 細胞、CD8 T 細胞ともに健常者の末梢血 T 細胞、悪性胸膜中皮腫患者の末梢血 T 細胞と比較して、CD26 の発現や免疫チェックポイント分子の発現、細胞傷害性機能が明らかに異なることが示された。今後、良性石綿胸水患者や肺がん患者といった対照症例のデータを増やし、悪性胸膜中皮腫に特徴的な免疫チェックポイント分子の発現パターンや CD26 の発現、T 細胞のサブセット解析を進め、悪性胸膜中皮腫の影響を受けた T 細胞の特性を解明する予定である。また、病理組織の免疫染色により、実際に悪性胸膜中皮腫周囲に浸潤した T 細胞の性質についても解析を行う。

われわれは強い CD26 共刺激シグナルによって BTLA の発現が CD4・CD8 両 T 細胞に特徴的に誘導されることを明らかにしたが、そのシグナル伝達経路、及び転写因子についても解析が必要となる。一部の悪性胸膜中皮腫患者では胸水中 T 細胞に

BTLA の高発現が認められるため、このサブセットをセルソーターで分離・精製し、DNA マイクロアレイ解析を行う。in vitro の実験で CD26 共刺激に特徴的な発現上昇が見られる転写因子との比較解析を行い、BTLA の発現制御に関わる転写因子の絞り込みを行う。また、悪性胸膜中皮腫患者の中で、BTLA が高発現している患者の臨床的な特徴についても、検体数を増やしてより詳細に検討していく予定である。

更に血清中の可溶性 CD26 濃度/DPPIV 酵素活性値や IL-10 濃度、末梢血 T 細胞の BTLA、LAG3 の発現の経時的なモニタリングが、ヒト化 CD26 抗体の治療有効性を予測するバイオマーカーになりうる可能性も考えられるため、その点にも着目して解析を行う。

フランスの臨床試験において患者血清中の可溶性 CD26/DPPIV 酵素値がヒト化 CD26 抗体投与で低下していく傾向にあり、今まで SLE や HIV においてこの値は活動性やウイルス価のバイオマーカーになる可能性を報告していることから可溶性 CD26/DPPIV 値に注目した。その結果血清中の可溶性 CD26/DPPIV 値はヒト化 CD26 抗体投与による PD 及び SD を識別するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。Nature Immunology(2015)に DPPIV 酵素と腫瘍免疫についての論文を発表した。

担癌マウスに現在糖尿病治療薬として用いられているシタグリブチンをエサに混ぜて食べさせることにより DPPIV 酵素の基質 CXCL10 の不活性化を抑制し、その結果 CXCR3 陽性 T 細胞が腫瘍組織にリクルートされ、腫瘍を破壊していくというものである。免疫チェックポイント阻害薬の

CTLA-4 及び PD-1 抗体に DPPIV 酵素阻害薬を上乗せして投与することにより、その群では他群と比較してほとんど腫瘍は縮小した。このように DPPIV 酵素活性阻害は腫瘍免疫の促進に関与する可能性を示唆した。

フランスでの臨床検体の解析からヒト化 CD26 抗体投与 SD 患者において血清可溶性 CD26/DPPIV 酵素値が PD 患者より Day29pre 時で有意に低いことは DPPIV 酵素活性阻害が腫瘍免疫促進に関与していることを支持する結果であった。また、PD-1/PD-L1 及び CTLA-4 抗体との併用療法なども今後検討すべき課題と思われ、ヒト化 CD26 抗体の作用機序について免疫チェックポイント阻害以外の作用機序についても今後検討すべきと思われる。

## E. 結論

1. In vitro および in vivo 解析において、YB-1 AON と CD26 抗体の併用の有用性が示唆されたが、そのメカニズムとして、YB-1 と CD26 が、CyA を介して腫瘍の増殖と浸潤に働いている可能性が示された。今後中皮腫病理組織における CyA の発現と、予後因子としての可能性を検討する。

更に YB-1AON については中野教授らにより前臨床毒性試験は終了して、現在 First in Man 第 1 相臨床試験を計画中である。

2. 中皮腫検体における YB-1 の発現評価方法および半定量的解析法を確立した。その結果、81%の症例において CD26 と YB-1 の共発現が明らかとなり、細胞内局在においても細胞質内での共在が示された。

3. CD26 共刺激は健常者の CD4T 細胞に対して BTLA と LAG3 の高発現、IL-10 の高産生を誘導し、CD8T 細胞に対しても CD28

共刺激と比較して BTLA の発現を顕著に誘導した。特に BTLA の発現誘導に関し、CD26 共刺激に特徴的であることが示唆された。

4. 悪性胸膜中皮腫患者 11 例の末梢血および胸水中 T 細胞の解析を行った結果、悪性胸膜中皮腫患者の末梢血 CD8 T 細胞では、健常者の末梢血 CD8 T 細胞よりも Terminal Effector の割合が予想に反して顕著に増加しており、一方で、胸水中 CD8 T 細胞では PD1 や BTLA、CD39 の発現上昇や Perforin、Granzyme B の著明な発現低下が見られた。このことから、胸水中 T 細胞は、近位に存在する悪性胸膜中皮腫からの影響を受けて機能不全になっている可能性が示唆された。

5. ヒト化 CD26 抗体のフランスでの First in Man 第 1 相臨床試験の結果から血清中の可溶性 CD26/DPPIV 酵素値が PD 及び SD を識別できるバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

現時点では特記すべき健康危険情報は無い。

## G. 研究発表

<平成 29 年度>

### 1. 論文発表

1) Ohnuma K, Hatano R, Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Iwao N, Kaneko Y, Yamada T, Dang NH, Morimoto C. A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target in selected immune disorders and cancers. Front Biosci. in press.

- 2) Hiromura M, Nohtomi K, Mori Y, Kataoka H, Sugano M, Ohnuma K, Kuwata H, Hirano T. Caveolin-1, a binding protein of CD26, is essential for the anti-inflammatory effects of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on human and mouse macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495: 223-229.
- 3) Angevin E, Isambert N, Trillet-Lenoir V, You B, Alexandre J, Zalcman G, Vielh P, Farace F, Valleix F, Podoll T, Kuramochi Y, Miyashita I, Hosono O, Dang NH, Ohnuma K, Yamada T, Kaneko Y, Morimoto C. First-in-Human phase 1 of YS110, a monoclonal antibody directed against CD26 in advanced CD26-expressing cancers. *Br.J.Cancer.* 2017;116:1126-1134.
- 4) Komiya E, Hatano R, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Yamada T, Dang NH, Tominaga M, Suga Y, Kimura U, Takamori K, Morimoto C, Ohnuma K. A possible role for CD26/DPPIV enzyme activity in the regulation of psoriatic pruritus. *J Dermatol Sci.* 2017; 86:212-221.
- 5) Kim KM, Noh JH, Bodogai M, Martindale JL, Yang X, Indig FE, Basu SK, Ohnuma K, Morimoto C, Johnson PF, Biragyn A, Abdelmohsen K, Gorospe M. Identification of senescent cell surface targetable protein DDP4. *Genes Dev.* 2017;31:1529-1534.
- 6) Ikeda T, Kobayashi S, Morimoto C. Gene expression microarray data from mouse cerebrum treated with rTMS for 30 days. *Data Brief.* 2017; 15: 948-69.
- 7) Doonan BP, Ohnuma K, Dang LH, Morimoto C, Dang NH. Current and Emerging Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Focus on CD26/Dipeptidyl Peptidase IV as a Therapeutic Target. *Current Cancer Therapy Reviews.* 2017; 13: 1-13.
- 8) Murakami R, Saisho Y, Watanabe Y, Inaishi J, Tsuchiya T, Kou K, Sato S, Kitago M, Kitagawa Y, Yamada T. Pancreas fat and beta cell mass in humans with and without diabetes: An analysis in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3251-3260.
- 9) Aida S, Hozumi M, Ichikawa D, Iida K, Yonemura Y, Tabata N, Yamada T, Matsushita M, Sugai T, Yanagawa H, Hattori Y. A novel phenylphthalimide derivative, pegylated TC11, improves pharmacokinetic properties and induces apoptosis of high-risk myeloma cells via G2/M cell-cycle arrest. *BBRC.* 2017;493:514-520.
- 10) Kushitani K, Amatya VJ, Mawas AS, Suzuki R, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T, Takeshima Y. Utility of Survivin, BAP1, and Ki-67 immunohistochemistry in distinguishing epithelioid mesothelioma from reactive

- mesothelial hyperplasia. *Oncology Letters*.2018;15:3540-3547.
- 11) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Bessho A, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Takigawa N, Sugimoto K, Kudo K, Fukamatsu N, Hotta K, Kiura K. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404. *Lung Cancer*. 2018;115:103-108.
  - 12) Sato H, Sakaguchi M, Yamamoto H, Tomida S, Aoe K, Shien K, Yoshioka T, Namba K, Torigoe H, Soh J, Tsukuda K, Tao H, Okabe K, Miyoshi S, Pass HI, Toyooka S. Therapeutic potential of targeting S100A11 in malignant pleural mesothelioma. *Oncogenesis*. 2018;7:11.
  - 13) Hotta K, Aoe K, Kozuki T, Ohashi K, Ninomiya K, Ichihara E, Kubo T, Ninomiya T, Chikamori K, Harada D, Nogami N, Hirata T, Hinotsu S, Toyooka S, Kiura K. A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13:273-279.
  - 14) Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, Naito T, Kondo M, Yamada K, Kitajima H, Yoshimori K, Sato K, Saito H, Aoe K, Tsuji T, Takiguchi Y, Takayama K, Komura N, Takiguchi T, Eguchi K. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). *Cancer*. 2018;124:606-616.
  - 15) Kuraoka M, Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Nishisaka T, Sueda T, Takeshima Y. Identification of DAB2 and Intelectin-1 as Novel Positive Immunohistochemical Markers of Epithelioid Mesothelioma by Transcriptome Microarray Analysis for its Differentiation From Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41: 1045-1052
  - 16) 岸本卓巳、藤本伸一.石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と中皮腫・肺癌発生に関する検討.日職災医誌. 2017; 65: 153-159.
  - 17) 岸本卓巳.アスベストの発がん機序 環境による健康リスク.日本医師会雑誌.2017;146:S253.
  - 18) Kuyama S, Ochi N, Bessho A, Hotta K, Ikeda G, Kishino D, Kubo T, Harada D, Fujimoto N, Nakanishi M, Umeno T, Okada T, Chikamori K, Yamagishi T, Ohashi K, Ichihara E, Takigawa N, Tanimoto M, Kiura K. A Phase II trial of carboplatin plus S-1 for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor: The Okayama



- Lung Cancer Study Group Trial 1202. Lung Cancer 2017;112: 188–194.
- 19) Ozeki T, Asano M, Fujimoto N, Nishimura J, Takada K, Miyamoto Y, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Esophagobronchial fistula in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: A case report. Case Rep Oncol. 2017;10:553-557.
- 20) Nishimura J, Miyamoto Y, Fujimoto N, Ozeki T, Takada K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Adenocarcinoma of the lung acquiring resistance to afatinib by transformation to small cell carcinoma: A case report. Case Rep Oncol. 2017;10:666-670.
- 21) Murata Y, Aoe K, Mimura-Kimura Y, Murakami T, Oishi K, Matsumoto T, Ueoka H, Matsunaga K, Yano M, Mimura Y. Association of IgG4 and free light chain with idiopathic pleural effusion. Clin Exp Immunol. 2017;190:133-142.
- 2. 著書**
- 1) Hatano R, Ohnuma K, Yamada T, Okamoto T, Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Iwao N, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C. The use of the humanized anti-CD26 monoclonal antibody YS110 as a novel targeted therapy for refractory cancers and immune disorders. Advances in Medicine and Biology (Nova Science Publishers, Inc.). in press.
- 2) Ohnuma K, Hatano R, Yamazaki H, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C. CD26-targeted therapy: A new horizon in malignant pleural mesothelioma management. Horizons in Cancer Research (Nova Science Publishers, Inc.). 2017; Volume 64: Chapter 6: 129-161.
- 3. 学会発表**
- 1) 岩尾憲明、大沼圭、大塚春奈、波多野良、古宮栄利子、伊藤匠、森本幾夫. 急性 GVHD マウスモデルにおける HMGB1 の動態に関する検討. 第 40 回日本造血細胞移植学会. 2018 年 2 月、札幌.
- 2) Eriko Komiya, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Takumi Itoh, Hiroto Yamazaki, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto. CD26/DPPIV regulates mechanical itch in a mechanistically distinct manner from chemical itch. 第 42 回日本研究皮膚科学会、2017 年 12 月、高知.
- 3) Takumi Itoh, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Noriaki Iwao, Satoshi Iwata, Taketo Yamada, Chikao Morimoto. IL-26 facilitates angiogenesis and skin inflammation via inducing FGF2 production in a murine model of imiquimod-induced psoriasis. 第 46 回日本免疫学会、2017 年 12 月、仙台.

- 4) Eriko Komiya, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Takumi Itoh, Hiroto Yamazaki, Taketo Yamada, Yasushi Suga, Utako Kimura, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto. The regulation of pruritus in psoriasis and atopic dermatitis-a possible role for CD26/DPPIV. 9th World Congress on Itch, 2017 ,October. Wroclaw, Poland.
- 5) 波多野良、大沼圭、石井智徳、岩田哲史、奥村康、関川巖、森本幾夫. 全身性エリテマトーデスのステロイド治療抵抗性と CD26 陰性 T 細胞サブセットとの関係性について. 第 61 回日本リウマチ学会、2017 年 4 月、福岡.
- 6) Nishida H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. Humanized anti-CD26 monoclonal antibody, YS110, has anti-myeloma efficacy for the treatment of high-risk multiple myeloma. The 59th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. 2017, December, Atlanta, GA, USA.
- 7) Yamada T, Madokoro H, Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Hayashi M. Anti-CD26 humanized monoclonal antibody conjugated to triptolide is transported into nucleus and impairs RNA polymerase II. 2017 年 12 月、生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 神戸.
- 8) Nishida H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. Humanized anti-CD26 monoclonal antibody has a therapeutic potentiality against multiple myeloma. 第 79 回日本血液学会 2017 年 10 月、東京国際フォーラム.
- 9) 土居美枝子、稲田博輝、細沼沙紀、政岡秀彦、瀬山幸子、金野美年子、石澤圭介、茅野秀一、山田健人、佐々木惇 腺癌との鑑別を要したリンパ腫様型/形質細胞腫様浸潤性尿路上皮癌の 1 例. 第 58 回日本臨床細胞学会総会、平成 29 年 (2017 年) 5 月、大阪.
- 10) 李治平, 山田健人, 金玲, 市村隆也, 石澤圭介, 佐々木惇 関節リウマチのエタネルセプト治療中に UIP 型間質性肺炎併発した一剖検症例. 第 106 回日本病理学会総会 2017 年 4 月、東京
- 11) 金 玲, 李 治平, 市村隆也, 石澤圭介, 茅野秀一, 佐々木惇, 山田健人 百日咳肺炎から肺高血圧症を併発し死亡した新生児剖検症例. 第 106 回日本病理学会総会 2017 年 4 月、東京.
- 12) Yamada T, Madokoro H, Yamada K, Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Hayashi M. Anti-tumor effects of humanized anti-CD26 monoclonal antibody against hepatocellular carcinoma. 第 106 回日本病理学会総会 2017 年 4 月、東京.
- 13) Aida S, Ichikawa D, Iida K, Hozumi M, Nakamura M, Uozaki R, Hashimoto N, Okayama M, Yonemura Y, Tabata N, Yamada T, Matsushita M, Sugai T, Yanagawa H, Hattori Y.

- PEG(E)-TC11, a novel polyethylene glycol-linked phthalimide derivative, inhibited high-risk MM cell growth in vivo and in vitro via cell cycle G2/M arrest in a CRBN-independent manner. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, 2017, April, Washington D.C., USA.
- 14) Fujimoto N, Kojima Y, Kishimoto T. Secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) in pleural fluid is useful as a diagnostic marker of malignant pleural mesothelioma. ASCO2017(American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 2017年6月3-7日 Chicago.
- 15) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Kishimoto T, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K. CT Findings of Malignant Pleural Mesothelioma and Correlation with the Survival Period .The 4th World Congress of Thoracic Imaging (WCTI) 2017年6月18-21日 Boston.
- 16) 藤本伸一、児島葉子、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、岸本卓巳. 胸膜中皮腫の診断における胸水 Secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) の有用性について. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017年7月27日 神戸.
- 17) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017年7月28日 神戸.
- 18) 中川淳子、小林幸以、石丸直樹、野村伽奈子、亀谷友里恵、藤本伸一、岸本卓巳. 胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズ. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017年7月29日 神戸.
- 19) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳. 「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017年7月29日 神戸.
- 20) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017年9月8-12日 MADRID.
- 21) 倉岡正嗣、アマティア ヴィシュワージート、櫛谷桂、Amany S.Mawas、宮田義浩、岡田守人、岸本卓巳、井内康輝、西阪隆、末田泰二郎、武島幸男. 網羅的遺伝子発現解析から同定した DAB2 と Intelectin-1 の上皮型中皮腫と肺腺癌の鑑別診断における有用性. 第24回石綿・中皮腫研究会 2017年10月7日 大阪.
- 22) 西村泰光 李順姫、松崎秀紀、武井直子、吉留敬、岡本賢三、岸本卓巳. 包括的免疫機能解析による悪性中皮腫とびまん性胸膜肥厚との判別指標の探索. 第24回石綿・中皮腫研究会 2017年

- 10月7日 大阪.
- 23) 藤本伸一、西村淳、宮本洋輔、浅野美智子、渊本康子、和田佐恵、小崎晋司、伊賀徳周、西英行、岸本卓巳. 「胸水のみ」を呈する胸膜中皮腫症例の検討. 第58回日本肺癌学会学術集会 2017年10月14日 横浜.
- 24) Kuraoka M, Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Nishisaka T, Sueda T, Takeshima Y. Identification of DAB2 and Intelectin-1 as Novel Positive Immunohistochemical Markers of Epithelioid Mesothelioma. 18th World Conference on Lung Cancer 2017年10月16日 Yokohama.
- 25) Kishimoto T. Clinical Evaluation for Asbestos-Induced Diffuse Pleuralthickening (DPT) in JAPAN. CHEST 2017. 2017年11月1日 Toronto.
- 26) 岸本卓巳、藤本伸一. 胸膜中皮腫の診断時胸部CT所見の検討. 第65回日本職業・災害医学会学術大会 2017年11月25日 北九州.
- 27) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子. 胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究. 第65回日本職業・災害医学会学術大会 2017年11月25日 北九州.
- 28) 藤本伸一、宮本洋輔、和田佐恵、野上尚之、久山彰一、別所昭宏、堀田勝幸、青江啓介、南大輔、木浦勝行. EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する afatinib・bevacizumab 併用療法の第I相試験: OLCSG1404. 第58回日本肺癌学会学術集会. 平成29年10月14日、横浜.
- 29) 坂本健次、近森研一、村田順之、青江啓介、前田忠士、亀井治人、松本常男. 両側肺動脈腫瘍の肺浸潤に対し、TBLBで悪性軟部腫瘍と診断した一例. 第57回日本呼吸器学会学術講演会、平成29年4月22日、東京.
- 30) 村田順之、青江啓介、宇都宮利彰、三村雄輔、松本常男. 胸膜にIgG4陽性形質細胞を認めた胸水症例の解析. 第57回日本呼吸器学会学術講演会. 平成29年4月23日、東京.
- 31) 坂本健次、村田順之、近森研一、青江啓介、前田忠士、亀井治人、丸山治彦. 肺結核、結核性胸膜炎との鑑別を要したウェステルマン肺吸虫症の一例. 第40回日本呼吸器内視鏡学会学術集会、平成29年6月10日、長崎.
- 32) 近森研一、関千尋、青江啓介、前田忠士、坂本健次、村田順之、宇都宮利彰、亀井治人. ニボルマブ使用後に薬剤性肺障害を発症した非小細胞肺癌症例の当院での臨床的特徴. 第58回日本肺癌学会学術集会、平成29年10月15日、横浜.
- 33) 関千尋、前田忠士、青江啓介、近森研一、坂本健次、村田順之、宇都宮利彰、亀井治人. ニボルマブを早期肺障害で中止したが、ペムプロリズマブへ変更し、効果が得られた進行肺腺癌の一例. 第58回日本肺癌学会学術集会、平成29年10月14日、横浜.
- 34) 坂本健次、村田順之、大畑秀一郎、宇

都宮利彰、近森研一、青江啓介、前田忠士、亀井治人、松本常男. 肺 MAC 症に MALT リンパ腫を併発した一例. 第 26 回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会、平成 29 年 10 月 28 日、広島.

#### <平成 28 年度>

##### 1. 論文発表

- 1) Nomura S, Iwata S, Hatano R, Komiya E, Dang NH, Iwao N, Ohnuma K, Morimoto C. Inhibition of VEGF-dependent angiogenesis by the anti-CD82 monoclonal antibody 4F9 through regulation of lipid raft microdomains. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;20:111-7.
- 2) Hayashi M, Madokoro H, Yamada K, Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. A humanized anti-CD26 monoclonal antibody inhibits cell growth of malignant mesothelioma via retarded G2/M cell cycle transition. *Cancer Cell Int.* 2016;30:16-35.
- 3) Omata Y, Nakamura S, Koyama T, Yasui T, Hirose J, Izawa N, Matsumoto T, Imai Y, Seo S, Kurokawa M, Tsutsumi S, Kadono Y, Morimoto C, Aburatani H, Miyamoto T, Tanaka S. Identification of Nedd9 as a TGF- $\beta$ -Smad2/3 Target Gene Involved in RANKL-induced Osteoclastogenesis by Comprehensive Analysis. *PLoS One.* 2016 ;11:e0157992.
- 4) Mizutani N, Abe M, Matsuoka S, Kajino K, Wakiya M, Ohtsuji N, Hatano R, Morimoto C, Hino O. Establishment of anti-mesothelioma monoclonal antibodies. *BMC Res Notes.* 2016;9:324.
- 5) Ikeda T, Fragiadaki M, Shi-wen Xu, Ponticos M, Khan K, Denton C, Garcia P, Bou-Gharios G, Yamakawa A, Morimoto C, Abraham D. Transforming growth factor- $\beta$ -induced CUX1 isoforms are associated with fibrosis in systemic sclerosis lung fibroblasts. *Biochemistry and Biophysics Reports* 7. 2016: 246-252.
- 6) Ohnuma K, Hatano R, Itoh T, Iwao N, Dang NH, Morimoto C. Role of IL-26+CD26+CD4 T Cells in Pulmonary chronic graft-versus-host disease and treatment with Caveolin-1- I g Fc conjugate. *Crit Rev Immunol.* 2016;36:239-267.
- 7) Hayashi M, Madokoro H, Yamada K, Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. A humanized anti-CD26 monoclonal antibody inhibits cell growth of malignant mesothelioma via retarded G2/M cell cycle transition. *Cancer Cell Int.* 2016; 16:35, doi:10.1186/s12935-016-0310-9. PMID: 27134571
- 8) Inaishi J, Saisyo M, Sato S, Kou K, Murakami R, Watanabe Y, Kitago M, Kitagawa Y, Yamada T, Itoh H.

- Effects of obesity and diabetes on alpha and beta cell mass in surgically resected human pancreas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2016; 101:2874-82. doi:10.1210/jc.2016-1374.
- 9) Nogami Y, Fujii-Nishimura Y, Banno K, Suzuki A, Hibi T, Murakami K, Yamada T, Sugiyama H, Morishima Y, Aoki D. Anisakiasis mimics cancer recurrence: Two cases of extragastrointestinal anisakiasis suspected to be recurrence of gynecological cancer on PET-CT and molecular biological investigation. *BMC Med Imaging*.2016;16:3116. doi: 10.1186/s12880-016-0134-z. PMID: 27112922.
- 10) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, and Kishimoto T. Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Anticancer Research*.2016; 36: 1067-1072.
- 11) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K & Kishimoto T. Fatal pleural mesothelioma in Japan(2003-2008):evaluation of computed tomography findings. *Jpn J Radiol*.2016; 34:432-8.
- 12) Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. Angiosarcoma of the thoracic wall responded well to nanoparticle albumin-bound paclitaxel: A case report. *Drug Discov Ther*. 2016;10:114-6.
- 13) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion. *European Journal of Radiology*. 2016;85:1594-1600.
- 14) Kushitani K, Amatya VJ, Okada Y, Katayama Y, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T, Takeshima Y. Utility and pitfall of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis between Epithelioid Mesothelioma and Poorly Differentiated Lung Squamous Cell Carcinoma. *Histopathology*.doi: 10.1111/his.13073,2016.
- 15) Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Takeshima Y. MUC4, a novel immunohistochemical marker identified by gene expression profiling, differentiates pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Mod Pathol*. 2017 Jan 27. doi: 10.1038/modpathol
- 16) Kubo T, Fujiwara K, Hotta K, Okada T, Kuyama S, Harita S, Ninomiya T, Kamei H, Hosokawa S, Bessho A, Maeda T, Kozuki T, Fujimoto N, Ninomiya K, Takemoto M, Kanazawa S, Takigawa N, Tabata M, Tanimoto M, Ueoka H, Kiura K. A phase II

study of topotecan and cisplatin with sequential thoracic radiotherapy in elderly patients with small cell lung cancer; Okayama Lung Cancer Study Group 0102. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; Oct;78(4):769-74. doi: 10.1007/s00280-016-3135-2.

- 17) 森本幾夫. 臨床リウマチ医のための基礎講座 CD26 分子に基づくトランスレーショナルリサーチ. *臨床リウマチ.* 2016;28:91-4.
- 18) 森本幾夫, 大沼圭. CD26 分子に基づく悪性中皮腫への新治療法開発. *癌と化学療法* 2016;43:855-62.
- 19) 大沼圭, 森本幾夫. 標的別分子標的薬 6) モノクローナル抗体, 腎臓内科, 2016;4:52-60.
- 20) 岸本 卓巳, 藤本 伸一, 西 英行: 胸膜中皮腫の病理と診断 (治療). *希少がんの病理と診断*, 2016;43:513-5.

## 2. 著書

- 1) Ohnuma K, Hatano R, Yamazaki H, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C. CD-26 targeted Therapy :A New Horizon in Malignant Pleural Mesothelioma Management, *Horizons in Cancer Research*, 2016, Nova Science Publishers, Inc.
- 2) 山田健人. 抗体薬物複合体(ADC)の設計開発. 第 2 章 核内移行するヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体-TF II H 阻害剤複合体. シーエムシー出版 監修: 松村保広 2016 年 5 月 20 日 ISBN978-4-7813-1159-3.

## 3. 学会発表

- 1) 森本幾夫. CD26 の機能と治療応用. 中皮腫シンポジウム, 2016 年 10 月 29 日, 兵庫.
- 2) 波多野良, 大沼圭, 石井智徳, 岩田哲史, 奥村康, 関川巖, 森本幾夫. CD26 陽性 T 細胞サブセットに基づく全身性エリテマトーデスの病態解析. 第 60 回日本リウマチ学会, 2016 年 4 月 21-23 日, 横浜.
- 3) 古宮栄利子, 波多野良, 大塚春奈, 伊藤匠, 山田健人, 富永光俊, 高森建二, 大沼圭, 森本幾夫. 乾癬において CD26/DPPIV は substance P の切断を促進してかゆみを調節する. 第 31 回日本乾癬学会学術大会, ホテル東日本宇都宮, 2016 年 9 月 2-3 日, 宇都宮.
- 4) Eriko Komiya, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Takumi Itoh, Taketo Yamada, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto. CD26/DPPIV-mediated regulation of pruritus in psoriasis. 研究皮膚科学会 第 41 回年次学術大会・総会, 仙台国際会議場, 2016 年 11 月 9-11 日, 仙台.
- 5) 林 睦, 間所裕子, 山田幸司, 西田浩子, 坂元亨宇, 森本幾夫, 山田健人. Humanized anti-CD26 antibody conjugated with RNA polymerase II inhibitor Triptolide suppresses tumor. 第 105 回日本病理学会総会(仙台) 2016 年 5 月 12-14 日, 仙台.
- 6) Murakami R, Yamada T, Saisho Y. Relationship between intra-pancreatic fat content and beta

- and alpha cell mass in humans with and without diabetes. The 52nd European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 12 - 16 September, 2016 Munich, Germany
- 7) Fujimoto N, Yamagishi T, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. Brain Metastases in Malignant Pleural Mesothelioma. The 13rd International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, May 1-4, 2016, Birmingham, England.
- 8) 藤本伸一、児島葉子、岸本卓己. 労災疾病等医学研究・両立支援報告. 悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中の secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) の有用性について。第 64 回日本職業災害医学会、平成 28 年 10 月 22 日、仙台。
- 9) Fujimoto N, Takada K, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Diagnostic value of secretory leukocyte peptide inhibitor (SLPI) in pleural fluid in malignant pleural mesothelioma. 17th World Conference of Lung Cancer. Dec 4-7, 2016, Vienne, Austria.
- Morimoto C. DPP4 in anti-tumor immunity: going beyond the enzyme. *Nat Immunol.* 2015; 16:791-2.
- 2) Ohnuma K, Hatano R, Aune TM, Otsuka H, Iwata S, Dang NH, Yamada T, Morimoto C. Regulation of pulmonary GVHD by IL-26+CD4 T lymphocytes through CD26/caveolin-1 interaction. *J Immunol.* 2015; 194:3697-3712.
- 3) Katayose T, Iwata S, Oyaizu N, Hosono O, Yamada T, Dang NH, Hatano R, Tanaka H, Ohnuma K, Morimoto C. The role of Cas-L/NEDD9 as a regulator of collagen-induced arthritis in a murine model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 460:1069-75.
- 4) Otsuki N, Iwata S, Yamada T, Hosono O, Dang NH, Hatano R, Ohnuma K, Morimoto C. Modulation of immunological responses and amelioration of collagen-induced arthritis by the novel roxithromycin derivative 5-I. *Mod Rheumatol.* 2015; 25:562-70.
- 5) Ohnuma K, Saito T, Hatano R, Hosono O, Iwata S, Dang NH, Ninomiya H, Morimoto C. Comparison of two commercial ELISAs against an in-house ELISA for measuring soluble
- <平成 27 年度>
1. 論文発表
- 1) Ohnuma K, Hatano R,



- CD26 in human serum. *J Clin Lab Anal.* 2015; 29:106-11.
- 6) Hatano R, Ohnuma K, Otsuka H, Komiya E, Taki I, Iwata S, Dang NH, Okumura K, Morimoto C. CD26-mediated induction of EGR2 and IL-10 as potential regulatory mechanism for CD26 costimulatory pathway. *J Immunol.* 2015; 194:960-972.
  - 7) Adachi T, Kobayashi T, Sugihara E, Yamada T, Ikuta K, Pittaluga S, Saya H, Amagai M, Nagao K. Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma. *Nature Medicine* 2015; 21:1272-9.
  - 8) Sakiyama T, Kubo A, Sasaki T, Yamada T, Yabe N, Matsumoto K, Futei Y. Recurrent gastrointestinal perforation in a patient with Ehlers-Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency. *J. Dermatol.* 2015; 42:511-514.
  - 9) Matsushita M, Ozaki Y, Hasegawa Y, Terada F, Tabata N, Shiheido H, Yanagawa H, Oikawa T, Matsuso K, Du W, Yamada T, Ichikawa D, Hattori Y. A novel phthalimide derivative, TC11, has preclinical effects on high-risk myeloma cells and osteoclasts. *PLoS One.* 2015;10:e0116135.
  - 10) Nojima D, Fujimoto N, Kato K, Fuchimoto Y, Kiura K, Kishimoto T, Tanimoto M. Pilot analysis of asbestos-induced diffuse pleural thickening with respiratory compromise. *Acta Med Okayama* 2015;69:261-6.
  - 11) Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2015 Oct;90:111-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.07.014. Epub 2015 Jul 30.
  - 12) Furukawa M, Toyooka S, Hayashi T, Yamamoto H, Fujimoto N, Soh J, Hashida S, Shien K, Asano H, Aoe K, Okabe K, Pass HI, Tsukuda K, Kishimoto T, Miyoshi S. DNA copy number gains in malignant pleural mesothelioma. *Oncol Lett.* 2015;10(5):3274-3278.
  - 13) Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yokoyama T, Usami I, Onishi K, Mizuhashi K, Yusa T, Kishimoto T. Clinical investigation of benign asbestos pleural effusion. *Pulm Med.* 2015;2015:416179. doi:

- 10.1155/2015/416179.
- 14) Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. Brain Metastases in Malignant Pleural Mesothelioma. Clin Exp Metastasis.2016;33;231-237.
- 15) Miyamoto Y, Fujimoto N, Asano M, Nakasuka T, Hara N, Yamagishi T, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T. Lymphohistiocytoid mesothelioma with a response to cisplatin plus pemetrexed: a case report. Cancer Treatment Communications 2015;4:1-5. DOI information: 10.1016/j.ctrc.2015.02.003
- 16) Matsumoto S, Fujimoto N, Fuchimoto Y, Asano M, Yano T, Kishimoto T. Endobronchial T-cell lymphoma in a patient with chronic pyothorax. Respirol Case Rep 2015;3:44-7. doi: 10.1002/rcr2.103. Epub 2015 Apr 30.
- 17) Nakasuka T, Fujimoto N, Hara N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Nishi H, Kishimoto T. Foreign body granuloma mimicking recurrence of malignant pleural mesothelioma. Res Med Case Rep 16(2015)95-96.
- 18) Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. The Rapid Appearance and Disappearance of Dendriiform Pulmonary Ossification Following Diffuse Alveolar Hemorrhage. Am J Res Crit Care Med.2016;193(3):333-4.
- 19) Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Lymphoproliferative disorder in pleural effusion in a subject with past asbestos exposure. Respiratory Medicine Case Reports.2015,16:169-71.doi.10.1016/j.rmcr.2015.11.002

## 2. 著書

山田健人. 石綿の暴露はヒト体内で何を起こすのか:培養細胞を用いたモデル実験 石綿関連疾患の病理とそのリスク コミュニケーション. 井内康輝編著 篠原出版新社 2015年12月25刊行. ページ30-38.

## 3. 学会発表

- 1) 森本幾夫. CD26 の機能と治療応用. 中皮腫シンポジウム、2015年12月26日、兵庫.
- 2) 森本幾夫. CD26 抗体を基盤とするトランスレーショナルリサーチ. 第57回日本小児血液・がん学会、2015年11月

- 27日、山梨。
- 3) Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. CD26 Is a Novel Target of Treatment for Tumor Progression and Its Related Bone Disease in Multiple Myeloma. The 57th ASH Annual Meeting and Exposition December 5-8, 2015, Orlando, FL, USA.
  - 4) Ryo Hatano, Taketo Yamada, Haruna Otsuka, Eriko Komiya, Noriaki Iwao, Ko Okumura, Chikao Morimoto, Kei Ohnuma. Anti-interleukin-26 therapy for lung fibrosis of GVHD. 第77回日本血液学会学術集会, 2015年10月16-18日, 金沢.
  - 5) 古宮栄利子、山崎裕人、山田健人、森本幾夫. CD26 promotes invasiveness of malignant pleural mesothelioma cell via upregulation of periostin. 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8-10日, 名古屋.
  - 6) 林睦、間所裕子、山田幸司、西田浩子、坂元亨宇、森本幾夫、山田健人. Antitumor activity of anti-CD26 humanized monoclonal antibody conjugated with triptolide via intranuclear transportation. 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月8-10日, 名古屋.
  - 7) Angevin E, Isambert N, Trillet-Lenoir VN, You V, Alexandre J, Zalcman G, Viel P, Farace F, Valleix F, Podoll T, Kuramochi Y, Miyashita I, Hosono O, Dang NH, Ohnuma K, Yamada T, Kaneko Y, Morimoto C. First in-human phase I administration of YS110, a monoclonal antibody directed against the CD26 immunostimulatory molecule in advanced cancer patients. The 2015 ASCO, May 29-June 2, 2015, Chicago, USA.
  - 8) 波多野良、大沼圭、石井智徳、岩田哲史、奥村康、関川巖、森本幾夫. T細胞共刺激分子CD26に基づく全身性エリテマトーデスの病態および疾患活動性の新規バイオマーカーの探索. 第59回日本リウマチ学会学術集会, 2015年4月23-25日, 名古屋.
  - 9) Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono O, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma. The 103th Annual Meeting of American Association of Cancer Research. April 18-22, 2015, Philadelphia, USA.
  - 10) Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono O, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma. 16<sup>th</sup> World Conference of Lung Cancer. Sep 6-9, 2015, Denver, USA.
  - 11) 藤本伸一、岸本卓己、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子. 胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究. 第63回日本職業・災害医学会学術大会. 平成27年11月22日, 東京.
  - 12) 藤本伸一、宮本洋輔、山岸智子、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、北村賢一、

小崎晋司、岸本卓己. 悪性胸膜中皮腫診断における胸水中の secretory leukocyte pepitidase inhibitor (SLPI) の有用性について. 第 56 回日本肺癌学会学術集会.平成 27 年 11 月 28 日,横浜.

#### H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### <平成 27 年~29 年度>

1. 発明者：森本幾夫、波多野良、山田健人、大沼圭.  
出願番号：出願準備中  
名称：抗ヒト CD26 モノクローナル抗体  
出願人：学校法人 順天堂、埼玉医科大学（共同出願）  
出願年月日：2018 年 3 月出願予定 (PCT 出願)
2. 発明者：森本幾夫、波多野良、大沼圭、伊藤匠.  
出願番号：特願 2017-231439  
名称：抗ヒト IL-26 抗体  
出願人：学校法人 順天堂  
出願年月日：2017 年 12 月 1 日 (PCT 出願)
3. 発明者：山田健人、林睦、山田幸司、森本幾夫、岡本俊博、金子有太郎  
出願番号：特願 2015-179672  
名称：抗 CD26 抗体と他の抗がん剤とを組み合わせた癌治療用組成物  
出願人：ワイズ・エー・シー株式会社  
出願年月日：2015 年 9 月 11 日



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表



<研究成果の刊行に関する一覧表>

【書 籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Hatano R, Ohnuma K, Yamada T, Okamoto T, Komiyama E, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Iwano N, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C	The use of the humanized anti-CD26 monoclonal antibody YS110 as a novel targeted therapy for refractory cancers and immune disorders	Leon V. Berhardt	Advances in Medicine and Biology	Nova Science Publishers, Inc	USA		In Press
Ohnuma K, Hatano R, Yamazaki H, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C.	CD26-targeted therapy: A new horizon in malignant pleural mesothelioma management	Hiroto S. Watanabe	Horizons in Cancer Research	Nova Science Publishers, Inc.	USA	2017年	129-161
山田健人	核内移行するヒト化抗CD26モノクローナル抗体-TFIIH阻害剤複合体	松村保広	抗体薬物複合体(ADC)の設計開発	シーエムシー出版	東京	2016年	94-103
山田健人	石綿の暴露はヒト体内で何を起こすのか：培養細胞を用いたモデル実験	井内康輝編著	石綿関連疾患の病理とそのリスクコミュニケーション	篠原出版新社	東京	2015年	30-38



【雑 誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohnuma K, Hatano R, Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Iwao N, Kaneko Y, Yamada T, Dang NH, Morimoto C	A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target in selected immune disorders and cancers	Front Biosci			in press
Hirumura M, Nohtomi K, Mori Y, Kataoka H, Sugano M, Ohnuma K, Kuwata H, Hirano T	Caveolin-1, a binding protein of CD26, is essential for the anti- inflammatory effects of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on human and mouse macrophages	Biochem Biophys Res Commun	495	223-229	2018
Angevin E, Isambert N, Trillet-Lenoir V, You B, Alexandre J, Zalcmán G, Vielh P, Farace F, Valleix F, Podoll T, Kuramochi Y, Miyashita I, Hosono O, Dang NH, Ohnuma K, Yamada T, Kaneko Y, Morimoto C	First-in-Human phase 1 of YS110, a monoclonal antibody directed against CD26 in advanced CD26- expressing cancers	Br J Cancer	116	1126-1134	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Komiya E, Hatano R, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Yamada T, Dang NH, Tominaga M, Suga Y, Kimura U, Takamori K, Morimoto C, Ohnuma K	A possible role for CD26/DPPIV enzyme activity in the regulation of psoriatic pruritus	J Dermatol Sci	86	212-221	2017
Kim KM, Noh JH, Bodogai M, Martindale JL, Yang X, Indig FE, Basu SK, Ohnuma K, Morimoto C, Johnson PF, Biragyn A, Abdelmohsen K, Gorospe M	Identification of senescent cell surface targetable protein DDP4	Genes Dev	31	1529-1534	2017
Ikeda T, Kobayashi S, Morimoto C	Gene expression microarray data from mouse cerebrum treated with rTMS for 30 days	Data Brief	15	948-969	2017
Doonan BP, Ohnuma K, Dang LH, Morimoto C, Dang NH	Current and Emerging Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Focus on CD26/Dipeptidyl Peptidase IV as a Therapeutic Target	Current Cancer Therapy Reviews	13	1-13	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murakami R, Saisho Y, Watanabe Y, Inaishi J, Tsuchiya T, Kou K, Sato S, Kitago M, Kitagawa Y, Yamada T	Pancreas fat and beta cell mass in humans with and without diabetes: An analysis in the Japanese population	J Clin Endocrinol Metab	102	3251-3260	2017
Aida S, Hozumi M, Ichikawa D, Iida K, Yonemura Y, Tabata N, Yamada T, Matsushita M, Sugai T, Yanagawa H, Hattori Y	A novel phenylphthalimide derivative, pegylated TC11, improves pharmacokinetic properties and induces apoptosis of high-risk myeloma cells via G2/M cell-cycle arrest	BBRC	493	514-520	2017
Kushitani K, Amatya VJ, Mawas AS, Suzuki R, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T, Takeshima Y	Utility of Survivin, BAP1, and Ki- 67 immunohistochemistry in distinguishing epithelioid mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia	Oncology Letters	15	3540-3547	2018
Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Bessho A, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Takigawa N, Sugimoto K, Kudo K, Fukamatsu N, Hotta K, Kiura K	A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non- small-cell lung cancer harboring EGFR- mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404	Lung Cancer	115	103-108	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato H, Sakaguchi M, Yamamoto H, Tomida S, Aoe K, Shien K, Yoshioka T, Namba K, Torigoe H, Soh J, Tsukuda K, Tao H, Okabe K, Miyoshi S, Pass HI, Toyooka S	Therapeutic potential of targeting S100A11 in malignant pleural mesothelioma	Oncogenesis	7	11	2018
Hotta K, Aoe K, Kozuki T, Ohashi K, Ninomiya K, Ichihara E, Kubo T, Ninomiya T, Chikamori K, Harada D, Nogami N, Hirata T, Hinotsu S, Toyooka S, Kiura K	A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2- positive Non-Small- Cell Lung Cancer	J Thorac Oncol.	13	273-279	2018
Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, Naito T, Kondo M, Yamada K, Kitajima H, Yoshimori K, Sato K, Saito H, Aoe K, Tsuji T, Takiguchi Y, Takayama K, Komura N, Takiguchi T, Eguchi K	Anamorelin (ONO- 7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double- blind, placebo- controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643- 04)	Cancer	124	606-616	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuraoka M, Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Nishisaka T, Sueda T, Takeshima Y	Identification of DAB2 and Intelectin-1 as N ovel Positive Immunoh istochemical Markers of Epithelioid Mesothe lioma by Transcriptom e Microarray Analysis for its Differentiation From Pulmonary Ade nocarcinoma	Am J Surg Pathol	41	1045-1052	2017
岸本卓巳、藤本伸 一	石綿ばく露によるびまん 性胸膜肥厚と中皮腫・肺 癌発生に関する検討	日職災医誌	65	153-159	2017
岸本卓巳	アスベストの発がん機序 環境による健康リスク	日本医師会雑誌	146	S253	2017
Kuyama S, Ochi N, Bessho A, Hotta K, Ikeda G, Kishino D, Kubo T, Harada D, Fujimoto N, Nakanishi M, Umeno T, Okada T, Chikamori K, Yamagishi T, Ohashi K, Ichihara E, Takigawa N, Tanimoto M, Kiura K	A Phase II trial of car boplatin plus S-1 for elderly patients with advanced non-small-cel l lung cancer with wil d-type epidermal grow th factor receptor: The Okayama Lung Canc er Study Group Trial 1202	Lung Cancer	112	188-194	2017
Ozeki T, Asano M, Fujimoto N, Nishimura J, Takada K, Miyamoto Y, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T	Esophagobronchial fist ula in a patient with squamous cell carcino ma of the lung: A cas e report	Case Rep Oncol	10	553-557	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimura J, Miyamoto Y, Fujimoto N, Ozeki T, Takada K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T	Adenocarcinoma of the lung acquiring resist ance to afatinib by tr ansformation to small cell carcinoma: A cas e report	Case Rep Oncol	10	666-670	2017
Murata Y, Aoe K, Mimura-Kimura Y, Murakami T, Oishi K, Matsumoto T, Ueoka H, Matsunaga K, Yano M, Mimura Y	Association of IgG4 an d free light chain wit h idiopathic pleural ef fusion	Clin Exp Immunol	190	133-142	2017
Nomura S, Iwata S, Hatano R, Komiya E, Dang NH, Iwao N, Ohnuma K, Morimoto C	Inhibition of VEGF- dependent angiogenesis by the anti-CD82 monoclonal antibody 4F9 through regulation of lipid raft microdomains	Biochem Biophys Res Commun	20	111-117	2016
Hayashi M, Madokoro H, Yamada K, Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T	A humanized anti- CD26 monoclonal antibody inhibits cell growth of malignant mesothelioma via retarded G2/M cell cycle transition	Cancer Cell Int	16	35	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Omata Y, Nakamura S, Koyama T, Yasui T, Hirose J, Izawa N, Matsumoto T, Imai Y, Seo S, Kurokawa M, Tsutsumi S, Kadono Y, Morimoto C, Aburatani H, Miyamoto T, Tanaka S	Identification of Nedd9 as a TGF- $\beta$ -Smad2/3 Target Gene Involved in RANKL-induced Osteoclastogenesis by Comprehensive Analysis	PLos One	11	e0157992	2016
Mizutani N, Abe M, Matsuoka S, Kajino K, Wakiya M, Ohtsuji N, Hatano R, Morimoto C, Hino O	Establishment of anti- mesothelioma monoclonal antibodies	BMC Res Notes	9	324	2016
Ikeda T, Fragiadaki M, Shi-wen Xu, Ponticos M, Khan K, Denton C, Garcia P, Bou-Gharios G, Yamakawa A, Morimoto C, Abraham D.	Data on CUX1 isoforms in idiopathic pulmonary fibrosis lung and systemic sclerosis skin tissue sections	Data Brief	8	1377– 1380	2016
Ikeda T, Fragiadaki M, Shi-wen Xu, Ponticos M, Khan K, Denton C, Garcia P, Bou-Gharios G, Yamakawa A, Morimoto C, Abraham D	Transforming growth factor- $\beta$ -induced CUX1 isoforms are associated with fibrosis in systemic sclerosis lung fibroblasts	Biochemi Biophys Rep	7	246-252	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohnuma K, Hatano R, Itoh T, Iwao N, Dang NH, Morimoto C	Role of IL- 26+CD26+CD4 T Cells in Pulmonary chronic graft-versus-host disease and treatment with Caveolin-1- I g Fc conjugate	Crit Rev Immunol	36	239-267	2016
Inaishi J, Saisyo M, Sato S, Kou K, Murakami R, Watanabe Y, KitagoM, Kitagawa Y, Yamada T, Itoh H	Effects of obesity and diabetes on alpha and beta cell mass in surgically resected human pancreas	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	101	2874-82	2016
Nogami Y, Fujii- Nishimura Y, Banno K, Suzuki A, Hibi T, Murakami K, Yamada T, Sugiyama H, Morishima Y, Aoki D	Anisakiasis mimics cancer recurrence: Two cases of extragastrintestinal anisakiasis suspected to be recurrence of gynecological cancer on PET-CT and molecular biological investigation	BMC Med Imaging	16	31	2016
Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, and Kishimoto T	Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma	Anticancer Research	36	1067-72	2016
Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshuma Y, Inai K & Kishimoto T	Fatal pleural mesothel ioma in Japan(2003-20 08):evaluation of comp uted tomography findi ngs	Jpn J Radiol	34	432-8	2016



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T	Angiosarcoma of the thoracic wall responded well to nanoparticle albumin-bound paclitaxel: A case report	Drug Discov Ther	10	114-6	2016
Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T	Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion	European Journal of Radiology	85	1594-1600	2016
Kushitani K, Amatya VJ, Okada Y, Katayama Y, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T, Takeshima Y	Utility and pitfall of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis between Epithelioid Mesothelioma and Poorly Differentiated Lung Squamous Cell Carcinoma	Histopathology	70	375-384	2017
Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Takeshima Y	MUC4, a novel immunohistochemical marker identified by gene expression profiling, differentiates pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma	Mod Pathol	30	672-681	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kubo T, Fujiwara K, Hotta K, Okada T, Kuyama S, Harita S, Ninomiya T, Kamei H, Hosokawa S, Bessho A, Maeda T, Kozuki T, Fujimoto N, Ninomiya K, Takemoto M, Kanazawa S, Takigawa N, Tabata M, Tanimoto M, Ueoka H, Kiura	A phase II study of topotecan and cisplatin with sequential thoracic radiotherapy in elderly patients with small cell lung cancer; Okayama Lung Cancer Study Group 0102	Cancer Chemother Pharmacol	78	769-74	2016
森本幾夫	臨床リウマチ医のための基礎講座 CD26分子に基づくトランスレーショナルリサーチ	臨床リウマチ	28	91-4	2016
森本幾夫、大沼圭	CD26分子に基づく悪性中皮腫への新治療法開発	癌と化学療法	43	855-62	2016
大沼圭、森本幾夫	標的別分子標的薬6) モノクローナル抗体	腎臓内科	4	52-60	2016
岸本 卓巳、藤本伸一、西 英行	胸膜中皮腫の病理と診断(治療)	希少がんの病理と診断	43	513-17	2016
Ohnuma K, Hatano R, Morimoto C	DPP4 in anti-tumor immunity: going beyond the enzyme	Nat Immunol	16	791-2	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohnuma K, Hatano R, Aune TM, Otsuka H, Iwata S, Dang NH, Yamada T, Morimoto C	Regulation of pulmonary GVHD by IL-26+CD4 T lymphocytes through CD26/caveolin-1 interaction	J Immunol	194	3697- 3712	2015
Katayose T, Iwata S, Oyaizu N, Hosono O, Yamada T, Dang NH, Hatano R, Tanaka H, Ohnuma K, Morimoto C	The role of Cas- L/NEDD9 as a regulator of collagen- induced arthritis in a murine model.	Biochem Biophys Res Commun	460	1069-75	2015
Otsuki N, Iwata S, Yamada T, Hosono O, Dang NH, Hatano R, Ohnuma K, Morimoto C	Modulation of immunological responses and amelioration of collagen-induced arthritis by the novel roxithromycin derivative 5-I	Mod Rheumatol	25	562-70	2015
Ohnuma K, Saito T, Hatano R, Hosono O, Iwata S, Dang NH, Ninomiya H, Morimoto C	Comparison of two commercial ELISAs against an in-house ELISA for measuring soluble CD26 in human serum	J Clin Lab Anal	29	106-11	2015
Hatano R, Ohnuma K, Otsuka H, Komiya E, Taki I, Iwata S, Dang NH, Okumura K, Morimoto C	CD26-mediated induction of EGR2 and IL-10 as potential regulatory mechanism for CD26 costimulatory pathway	J Immunol.	194	960-972	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Adachi T, Kobayashi T, Sugihara E, Yamada T, Ikuta K, Pittaluga S, Saya H, Amagai M, Nagao K	Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma	Nature Medicine	21	1272-9	2015
Sakiyama T, Kubo A, Sasaki T, Yamada T, Yabe N, Matsumoto K, Futei Y.	Recurrent gastrointestinal perforation in a patient with Ehlers- Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency	J. Dermatol	42	511-514	2015
Matsushita M, Ozaki Y, Hasegawa Y, Terada F, Tabata N, Shiheido H, Yanagawa H, Oikawa T, Matsuso K, Du W, Yamada T, Ichikawa D, Hattori Y	A novel phthalimide derivative, TC11, has preclinical effects on high-risk myeloma cells and osteoclasts	PLoS One.	10	e0116135.	2015
Nojima D, Fujimoto N, Kato K, Fuchimoto Y, Kiura K, Kishimoto T, Tanimoto M	Pilot analysis of asbestos-induced diffuse pleural thickening with respiratory compromise.	Acta Med Okayama	69	261-6	2015
Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T.	Prognostic significance of the lymphocyte-to- monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma.	Oncol Letter	90	111-7	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furukawa M, Toyooka S, Hayashi T, Yamamoto H, Fujimoto N, Soh J, Hashida S, Shien K, Asano H, Aoe K, Okabe K, Pass HI, Tsukuda K, Kishimoto T, Miyoshi S.	DNA copy number gains in malignant pleural mesothelioma.	Oncol Letter	10	3274-8	2015
Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yokoyama T, Usami I, Onishi K, Mizuhashi K, Yusa T, Kishimoto T	Clinical investigation o f benign asbestos pleu ral effusion	Pulm Med	2015	416179	2015
Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T	Brain Metastases in Malignant Pleural Mes othelioma	Clin Exp Metastasis	33	231-237	2016
Miyamoto Y, Fujimoto N, Asano M, Nakasuka T, Hara N, Yamagishi T, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T	Lymphohistiocytoid me sothelioma with a resp onse to cisplatin plus pemetrexed: a case re port	Cancer Treatment Communications	4	1-5	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto S, Fujimoto N, Fuchimoto Y, Asano M, Yano T, Kishimoto T	Endobronchial T-cell lymphoma in a patient with chronic pyothorax	Respirol Case Rep	3	44-7	2015
Nakasuka T, Fujimoto N, Hara N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Nishi H, Kishimoto T	Foreign body granuloma mimicking recurrence of malignant pleural mesothelioma	Res Med Case Rep	16	95-6	2015
Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T	The Rapid Appearance and Disappearance of Dendriiform Pulmonary Ossification Following Diffuse Alveolar Hemorrhage	Am J Res Crit Care Med	193	333-4	2016
Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T	Lymphoproliferative disorder in pleural effusion in a subject with past asbestos exposure	Respiratory Medicine Case Reports	16	169-71	2015

