

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的がん医療実用化研究事業

(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：(日本語) メトホルミンによる腫瘍局所免疫疲弊解除に基づく癌免疫治療研究

(英語) Cancer immunotherapy based on metformin-induced reversion of immune exhaustion in tumors

研究開発担当者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学 教授 鶴殿平一郎

所属 役職 氏名：(英語) Dept. Immunology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Professor, Heiichiro Uono

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 肺悪性腫瘍採取・管理、倫理委員会対応

開発課題名：(英語) Collection and management of lung tumors, Corresponding to Ethics committee

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学 教授 豊岡伸一

所属 役職 氏名：(英語) Dept. Clinical Genomic Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Professor, Shinichi Toyooka

分担研究 (日本語) 癌性胸水採取・管理

開発課題名：(英語) Collection and management of pleural effusion of malignant tumors

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学病院・呼吸器・アレルギー内科 教授 木浦勝行

所属 役職 氏名：(英語) Dept. Respiratory Disease and Allergy, Okayama University Hospital, Professor, Katsuyuki Kiura

分担研究 (日本語) 消化器癌採取・管理
開発課題名: (英語) Collection and management of gastro-intestinal tumors

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 教授 藤原俊義
所属 役職 氏名: (英語) Dept. Gastroenterological Surgery Transplant and Surgical
Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Professor, Toshiyoshi
Fujiwara

分担研究 (日本語) 副作用管理
開発課題名: (英語) Side Effect Management

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
教授 和田 淳
所属 役職 氏名: (英語) Dept. Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism,
Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and
Pharmaceutical Sciences, Professor, Jun Wada

分担研究 (日本語) 生物統計学
開発課題名: (英語) Biological statistics

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学病院・新医療研究開発センター 教授 樋之津 史郎
所属 役職 氏名: (英語) Cancer for Innovative Clinical Medicine, Okayama University
Hospital, Professor, Shiro Hinotsu

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

2型糖尿病治療薬メトホルミンの長期服用は、メトホルミン以外の薬剤を服用していた患者に比べて、その発癌率および癌死亡率が有意に低い。そのメカニズムについては不明であったが、我々はマウス移植腫瘍モデルを用いた免疫学的研究の結果から、その抗腫瘍効果はメトホルミンによる癌細胞の殺傷効果によるものではなく、腫瘍局所におけるT細胞(TIL)の疲弊状態からの回復を通して行われることを明らかにした。即ち、TILをPMA/ionomycinで6時間刺激培養することにより、メトホルミン服用マウスでは、CD8TILのIFN γ 、TNF α 、IL-2の3種類のサイトカイン同時産生能(多機能性)の上昇が起こる。非服用群ではほとんど多機能性の上昇は起こらない。CD8TILの多機能性の有無は、腫瘍増大と非常によく相関した。本研究課題では動物実験で得られた知見がヒトにも適用されることを明らかにした。

まず、癌患者末梢血CD8T細胞はin vitroでメトホルミンと短時間共培養することにより、そのサイトカイン多機能性が回復するか否かを検討した。健常人20例の末梢血CD8T細胞では多機能性の回復は

全く見られなかった。一方、42名の肺癌患者、34名の胃癌患者における末梢血 CD8T 細胞の多機能性解析を行ったところ、末梢血 CD8T 細胞は、in vitro でメトホルミンと短時間共培養することで、その多機能性の有意な上昇を認めた。特に胃癌患者では、stage I、II よりも stage III、IV でメトホルミンによる多機能性のより顕著な回復が認められた。即ち、癌患者の CD8T 細胞は健常人のそれとは異なり既に疲弊傾向に陥っており、メトホルミンとの共培養によって機能が回復する可能性が考えられた。また、胃癌患者の結果から、免疫疲弊はやはりステージの進行とともに深刻化するものの、メトホルミンとの共培養により著しい多機能性の回復が得られることも明らかになった。さらに stage I の手術前肺癌患者 19 名に 2 週間メトホルミンを服用していただき、服用の前後で解析した結果、メトホルミン服用で有意差をもって多機能性が上昇することが明らかになった。

以上は、末梢血リンパ球の解析結果から明らかになったことだが、さらに 7 名の患者の CD8TIL と末梢血 CD8T 細胞で比較検討したところ、両者は有意差をもって相関した。よって、TIL を解析しなくとも、末梢血リンパ球の解析で T 細胞の疲弊状況を検査できることがわかった。メトホルミンとの共培養で多機能性が回復すれば、それは即ち疲弊を意味すると同時に、メトホルミン服用で免疫の回復が期待されることが示唆された。

次に、癌患者末梢血 CD8T 細胞が何故、サイトカイン多機能性が低下しているのかについて検討を加えた。T 細胞機能の亢進には、その抗原認識とそれに続くシグナル伝達と同時に、解糖系の亢進が重要である。解糖系の十分な上昇は細胞内カルシウム濃度を維持し、転写因子 NFAT の核内移行をもたらすし、サイトカイン産生などの免疫機能の促進へと繋がるためである。そこで、癌患者末梢血 CD8T 細胞の代謝状態を細胞外フラックスアナライザーで検討した。その結果、疲弊の進んだ CD8T 細胞（多機能性が低い）は、ほぼ例外なく解糖系が低下していた。さらに疲弊が進むと、多機能性とともに関与する酸化能も低下し、所謂、quiescent に近い状態になることがわかった。この傾向は胃癌患者症例（stage I～IV）の解析結果から明らかになった。

以上より、臨床研究を通してメトホルミンを用いた CD8T 細胞疲弊の有無、および検査法の確立、あるいはメトホルミン感受性の有無による患者選別法に繋がる知見を確立することができた。また、免疫疲弊と代謝の関係が末梢血で検出できることを発見し、癌患者の免疫状態に新たな洞察をもたらすことができた。

英文

There is significant accumulation of reports indicating that cancer incidence and its mortality of type 2 diabetes patients who are taking metformin for long term is significantly lower than those who take other drugs except metformin. However, the underlying mechanism of this effect is not yet known. Our previous results revealed that the metformin's effect is not caused by direct killing of cancer cells but caused by indirect effect such as enhanced immunity through reversion of exhausted tumor-infiltrating CD8T lymphocytes (CD8TIL), using transplantable mice tumor models. PMA/ionomycin-based stimulation of CD8TIL for 6 hours results in simultaneous production of IFN γ , TNF α , and IL-2 at single cell level, referred to as multi-functionality, when mice are given metformin dissolved in free drinking water. By contrast, no multiple cytokine production is observed in CD8TIL of mice that are not receiving metformin. Importantly, tumor growth is inversely correlated with the cytokine multi-functionality of CD8TIL. Based on the evidence, we aimed

at identifying the effect of metformin in case of human cancers.

At first, we tried to investigate whether short term co-culture with peripheral blood CD8T cells with metformin results in restoring their cytokine multi-functionality. No elevation of multi-functionality was observed in any individual of 20 health volunteers. By contrast, significant elevation of multi-functionality was observed in CD8T cells of 42 lung and 34 gastric cancers by culture with metformin. Particularly, multi-functional recovery was the most prominent in patients with stage III and IV, thus, advanced gastric cancers. The results suggest that peripheral blood CD8T cells in cancer patients, in contrast to healthy volunteers, already underwent immune exhaustion, thereby, restoring their multi-functionality was observed by metformin treatment. It is of great importance that progression of gastric cancers parallels with immune exhaustion, and that metformin's effect is the most visible in the advanced stages of cancer patients. Furthermore, in vivo administration of metformin for 2 weeks before operation of lung cancers (N=19) revealed significant recovery of multi-functionality of peripheral blood CD8T cells. It is also important that recovery of multi-functionality of peripheral blood CD8T cells nearly parallels with that of TIL in 7 individuals. The results led us to conclude that the evidence available in mice experiments is really true in case of human cancers. Another important thing is that examination of whole blood cells, not TIL, is enough to detect immune exhaustion and its recovery by metformin in our monitoring method.

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・鶴殿平一郎 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌26件）

1. Hong F, Mohammad Rachidi S, Lundgren D, Han D, Huang X, Zhao H, Kimura Y, Hirano H, Ohara O, Udono H, Meng S, Liu B, Li Z. Mapping the Interactome of a Major Mammalian Endoplasmic Reticulum Heat Shock Protein 90. PLoS One. 2017, 12(1), e0169260.
2. Watanabe M, Yamamoto H, Eikawa S, Shien K, Shien T, Soh J, Hotta K, Wada J, Hinotsu S, Fujiwara T, Kiura K, Doihara H, Miyoshi S, Udono H, Toyooka S. Study about the Efficacy of Metformin to Immune Function in Cancer Patients. Acta Medica Okayama. 2016, 70(4), 327-30.
3. Ariyoshi Y, Watanabe M, Eikawa S, Yamazaki C, Sadahira T, Hirata T, Araki M, Ebara S, Nasu Y, Udono H, Kumon H. The induction of antigen-specific CTL by in situ Ad-REIC gene therapy. Gene Ther. 2016, 23(5), 408-14.

4. Yoshida K, Nagasaka T, Umeda Y, Tanaka T, Kimura K, Taniguchi F, Fuji T, Shigeyasu K, Mori Y, Yanai H, Yagi T, Goel A, Fujiwara T. Expansion of epigenetic alterations in EFEMP1 promoter predicts malignant formation in pancreatobiliary intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016, 142(7), 1557-69.
5. Takagi K, Yagi T, Yoshida R, Shinoura S, Umeda Y, Nobuoka D, Kuise T, Watanabe N, Sui K, Fuji T, Fujiwara T. Surgical Outcome of Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: Analysis of a 17-Year Experience at a Single Center. *Acta Medica Okayama*. 2016, 70(3), 197-203.
6. Urano S, Ohara T, Noma K, Katsube R, Ninomiya T, Tomono Y, Tazawa H, Kagawa S, Shirakawa Y, Kimura F, Nouse K, Matsukawa A, Yamamoto K, Fujiwara T. Iron depletion enhances the effect of sorafenib in hepatocarcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2016, 17(6), 648-56.
7. Nishitani S, Noma K, Ohara T, Tomono Y, Watanabe S, Tazawa H, Shirakawa Y, Fujiwara T. Iron depletion-induced downregulation of N-cadherin expression inhibits invasive malignant phenotypes in human esophageal cancer. *Int J Oncol*. 2016, 49(4), 1351-9.
8. Takagi K, Yagi T, Yoshida R, Shinoura S, Umeda Y, Nobuoka D, Kuise T, Watanabe N, Fujiwara T. Sarcopenia and American Society of Anesthesiologists Physical Status in the Assessment of Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Hepatectomy. *Acta Medica Okayama*. 2016, 70(5), 363-70.
9. Kuroda S, Kikuchi S, Hori N, Sakamoto S, Kagawa T, Watanabe M, Kubota T, Kuwada K, Ishida M, Kishimoto H, Uno F, Nishizaki M, Kagawa S, Fujiwara T. Training system for laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Surg Today*. 2016, 9, [Epub ahead of print].
10. Kagawa T, Ueyama S, Kobayashi T, Okabayashi H, Kuroda S, Fujiwara T. A novel "shrug technique" for totally implantable venous access devices via the external jugular vein: A consecutive series of 254 patients. *J Surg Oncol*. 2016, 115(3), 291-5.
11. Kuroda S, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Hinotsu S, Fujiwara T. A Phase II Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Short-term (3 days) Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Gastric Cancer Surgery. *Acta Medica Okayama*. 2016, 70(5), 401-4.
12. Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, Tanabe S, Noma K, Kagawa S, Shirakawa Y, Kato H, Okada H, Fujiwara T. Nonexposure laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (closed laparoscopic and endoscopic cooperative surgery) for gastric submucosal tumor. *Gastric Cancer*. 2016, 20(3), 553-7.

13. Kikuchi S, Kagawa S, Ohara T, Kubota T, Kuwada K, Kagawa T, Kuroda S, Shirakawa Y, Nishizaki M, Fujiwara T. Recurrence after Endoscopic Curative Resection of Mucosal Gastric Cancer Associated with an Adjacent Neoplastic Precursor Lesion. *Acta Medica Okayama*. 2016, 70(3), 213-6.
14. Kuroda S, Nishizaki M, Kikuchi S, Noma K, Tanabe S, Kagawa S, Shirakawa Y, Fujiwara T. Double-Flap Technique as an Antireflux Procedure in Esophagogastrostomy after Proximal Gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2016, 223(2), e7-e13.
15. Uchida D, Takaki A, Ishikawa H, Tomono Y, Kato H, Tsutsumi K, Tamaki N, Maruyama T, Tomofuji T, Tsuzaki R, Yasunaka T, Koike K, Matsushita H, Ikeda F, Miyake Y, Shiraha H, Nouse K, Yoshida R, Umeda Y, Shinoura S, Yagi T, Fujiwara T, Morita M, Fukushima M, Yamamoto K, Okada H. Oxidative stress balance is dysregulated and represents an additional target for treating cholangiocarcinoma. *Free Radic Res*. 2016, 50(7), 732-43.
16. Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, Kagawa S, Fujiwara T. A case of right-sided Bochdalek hernia incidentally diagnosed in a gastric cancer patient. *BMC Surg*. 2016, 16(1), 34.
17. Murakami K, Eguchi J, Hida K, Nakatsuka A, Katayama A, Sakurai M, Choshi H, Furutani M, Ogawa D, Takei K, Otsuka F, Wada J. Antiobesity action of ACAM by modulating the dynamics of cell adhesion and actin polymerization in adipocytes. *Diabetes*. 2016, 65(5), 1255-67.
18. Hatanaka T, Ogawa D, Tachibana H, Eguchi J, Inoue T, Yamada H, Takei K, Makino H, Wada J. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Pharmacol Res Perspect*. 2016, 4(4): e00239.
19. Tian Z, Miyata K, Kadomatsu T, Horiguchi H, Fukushima H, Tohyama S, Ujihara Y, Okumura T, Yamaguchi S, Zhao J, Endo M, Morinaga J, Sato M, Sugizaki T, Zhu S, Terada K, Sakaguchi H, Komohara Y, Takeya M, Takeda N, Araki K, Manabe I, Fukuda K, Otsu K, Wada J, Murohara T, Mohri S, Yamashita JK, Sano M, Oike Y. ANGPTL2 activity in cardiac pathologies accelerates heart failure by perturbing cardiac function and energy metabolism. *Nat Commun*. 2016, 7: 13016.

20. Araki M, Wada K, Mitsui Y, Kubota R, Yoshioka T, Ariyoshi Y, Kobayashi Y, Kitagawa M, Tanabe K, Sugiyama H, Wada J, Watanabe M, Watanabe T, Hotta K, Nasu Y. The Efficacy of Rituximab in High-risk Renal Transplant Recipients. *Acta Med Okayama*. 2016, 70(4): 295-7.
21. Takeuchi H, Okuyama M, Uchida HA, Kakio Y, Umebayashi R, Okuyama Y, Fujii Y, Ozawa S, Yoshida M, Oshima Y, Sano S, Wada J. Chronic kidney disease is positively and diabetes mellitus is negatively associated with abdominal aortic aneurism. *PLoS One*. 2016, 11(10): e0164015.
22. Katsuyama T, Sada KE, Yan M, Zeggar S, Hiramatsu S, Miyawaki Y, Ohashi K, Morishita M, Watanabe H, Katsuyama E, Takano-Narazaki M, Toyota-Tatebe N, Sunahori-Watanabe K, Kawabata T, Miyake K, Kiguchi T, Wada J. Prognostic factors of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis and plausible application of biological agents. *Mod Rheumatol*. 2016, 15: 1-5. [Epub ahead of print]
23. Watanabe M, Katayama A, Kagawa H, Ogawa D, Wada J. Risk Factors for the Requirement of Antenatal Insulin Treatment in Gestational Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2016, 2016: 9648798.
24. Komatsubara M, Hara T, Hosoya T, Toma K, Tsukamoto-Yamauchi N, Iwata N, Inagaki K, Wada J, Otsuka F. Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017, 165(Part B): 182-9.
25. Wada N, Takaki A, Ikeda F, Yasunaka T, Onji M, Nouse K, Nakatsuka A, Wada J, Koike K, Miyahara K, Shiraha H, Yamamoto K, Okada H. Serum-inducible protein (IP)-10 is a disease progression-related marker for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2017, 11(1): 115-24.
26. Kakio Y, Uchida HA, Umebayashi R, Takeuchi H, Okuyama Y, Hanayama Y, Wada J. Practical efficacy of olmesartan versus azilsartan in patients with hypertension: a multicenter randomized-controlled trial (MUSCAT-4 study). *Blood Press Monit*. 2017, Jan 10. [Epub ahead of print]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. CD8T 細胞代謝制御によるがん免疫療法, 口頭, 鶴殿平一郎, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/9, 国内.
2. 代謝改善によるがん微小環境の改変と抗腫瘍免疫応答のレポート, 口頭, 鶴殿平一郎, 第 36 回岡山免疫懇話会, 2017/3/8, 国内.
3. 代謝とがん免疫, 口頭, 鶴殿平一郎, 第 16 回岡山医療フォーラムーがんと免疫ー, 2017/3/5, 国内.
4. 腫瘍微小環境の代謝とがん免疫, 鶴殿平一郎, 第 2 回腫瘍免疫研究会, 2017/2/24, 国内.
5. 2 型糖尿病治療薬メトホルミンによる腫瘍微小環境の代謝改変とがん免疫治療への応用, 口頭, 鶴殿平一郎, 第 70 回糖尿病臨床・研究開発センター 講演会, 2017/1/10, 国内.
6. Metformin enhances aerobic glycolysis and amino acids metabolism in CD8+ T cells, 口頭, EIKAWA Shingo, TOMONOBU Nahoko, HE Fang, YAMASHITA Nahoko, WATANABE Mototsugu, KIMURA Yuji, NOJIMA Ichiro, KUNISADA Yuki, UEHARA Takenori, YAMAZAKI Chihiro, FUKUDA Shinji, HASE Koji, UDONO Heiichiro, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/7, 国内.
7. Metformin-induced, metabolic reprogramming of CD8+ TIL requires reactive oxygen species (ROS), 口頭, UDONO Heiichiro, NISHIDA Mikako, EIKAWA Shingo, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/7, 国内.
8. 代謝改善によるがん微小環境の改変と抗腫瘍免疫応答のレポート, 口頭, 鶴殿平一郎, 第 29 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会, 2016/12/2, 国内.
9. 2 型糖尿病薬メトホルミンは CD8T 細胞のアミノ酸代謝および好氣的解糖を促進し抗腫瘍作用を示す, 口頭, 柴川伸吾, 友信奈保子, 山下奈穂子, 渡邊元嗣, 木村裕司, 國定勇希, 上原健敬, 山崎千尋, 福田真嗣, 長谷耕二, 鶴殿平一郎, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
10. 2 型糖尿病薬メトホルミンは CD8T 細胞のアミノ酸代謝および好氣的解糖を促進し抗腫瘍作用を示す, 口頭, 柴川伸吾, 友信奈保子, 賀 芳, 山下奈穂子, 渡邊元嗣, 木村裕司, 野島一郎, 國定勇希, 上原健敬, 山崎千尋, 長谷耕二, 鶴殿平一郎, 第 20 回日本がん免疫学会総会, 2016/7/28, 国内.
11. 免疫疲弊と腫瘍微小環境の改変, 口頭, 鶴殿平一郎, 第 12 回北海道癌免疫制御研究会, 2016/7/9, 国内.

12. Metabolic reprogramming shapes tumor microenvironment to generate sustained anti-tumor immunity, 口頭, 鵜殿平一郎, 千葉大学リーディング大学院セミナー, 2016/7/1, 国内.
13. T細胞代謝制御によるがん免疫療法, 口頭, 榮川伸吾, 友信奈保子, 賀 芳, 國定勇希, 上原健敬, 渡邊元嗣, 野島一郎, 木村裕司, 鵜殿平一郎, 第68回日本細胞生物学会・第11回日本ケミカルバイオロジー学会 合同大会, 2016/6/17, 国内.
14. 魔法の弾丸メトホルミンで健康長寿を目指す, 口頭, 鵜殿平一郎, 岡山健康講座 2016 –やさしい保険と健康の話–, 2016/4/19, 国内.
15. Metformin improves multiple cytokine producing ability of exhausted peripheral CD8⁺ T cells of cancer patients. ポスター, Mototsugu Watanabe, Shingo Eikawa, Takenori Uehara, Yuki Kunisada, Shinichi Toyooka, Shinichiro Miyoshi and Heiichiro Udono: American Association for Cancer Research annual meeting 2016, 2016/4/20, 国外.
16. がん診療ガイドラインの運用実態把握および標準的治療の実施に影響を与える因子の分析, 口頭, 藤原俊義, 第54回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/22, 国内.
17. Multidisciplinary Therapy with Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus for Human Gastrointestinal Cancer, 口頭, 藤原俊義, 第54回日本癌治療学会学術集会, 2016/10/21, 国内.
18. The elucidation of the tumor immunosuppression affected by cancer-associated fibroblasts (CAFs) in esophageal cancer, 口頭, Kato T, Noma K, Kashima H, Katsura Y, Ninomiya T, Ohara T, Tazawa H, Kagawa S, Shirakawa Y, Fujiwara T, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
19. Next-Generation Telomelysin: multifunctional telomerase-specific oncolytic adenovirus armed with the wild-type p53 tumor suppressor gene, 口頭, Fujiwara T, Kagawa S, Tazawa H, The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy, 2016/7/29, 国内.
20. 標的陰性癌に対する Photoimmunotherapy. 抗原修飾による抗原陽転化と不均一性の克服, 口頭, 香川俊輔, 石田道拓, 下山京子, 竹原清人, 野間和広, 田辺俊介, 渡邊めぐみ, 田澤大, 小林久隆, 藤原俊義, 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/15, 国内.
21. 食道癌に対する放射線併用ウイルス療法の臨床研究: 低用量群 (Level 1) の薬理動態解析, 口頭, 藤原俊義, 香川俊輔, 田辺俊介, 田澤大, 野間和広, 黒田新士, 菊地覚次, 白川靖博, 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/14, 国内.

22. 膵癌切除症例における免疫チェックポイント分子の発現解析～膵癌切除例と TCGA data を対象とした免疫チェックポイント機構の解析～, 口頭, 藤 智和, 榎田祐三, 永坂岳司, 母里淑子, 谷口文崇, 安井和也, 河合 毅, 八木孝仁, 藤原俊義, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/16, 国内.
23. Wada J. ‘Identification of an adipokine, vaspin, and its role in metabolic syndrome and diabetic nephropathy.’ Symposium ‘DM nephropathy: Risk, Mechanism, Management and Outcome. 11th IDF-WPR Congress 2016 and 8th AASD Scientific Meeting. Taipei, Taiwan, 2016/10/29, 国外.
24. 和田淳, 片山晶博, 山口哲志, 中司敦子, 勅使川原早苗, 江口潤, シンポジウム, 脂肪細胞・アディポバイオロジーと肥満 脂肪細胞の新たな分泌因子の同定 -Gpnb と miR221/222-, 第 59 回日本糖尿病学会, 2016/5/20, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願

1. 特願 2015-085556 号

出願日 (2015 年 4 月 20 日)

出願人: 国立大学法人岡山大学

発明者: 鶴殿平一郎、榮川伸吾、豊岡伸一

名 称: 免疫細胞の機能増強方法及び免疫細胞の多機能性評価方法

日本: JP2016-544195 (2017 年 2 月 3 日)

米国: US15/503247 (2017 年 2 月 13 日)

欧州: EPC 15833898.8 (2017 年 2 月 22 日)

出願人: 国立大学法人岡山大学、小野薬品工業株式会社

オーストラリア: AU2015304448 (2017 年 2 月 10 日)

ブラジル: BR112017002807-7 (2017 年 2 月 13 日)

カナダ: CA2958573 (2017 年 2 月 17 日)

中国: CN201580043408.X (2017 年 2 月 13 日)

メキシコ: MX/a/2017/002134 (2017 年 2 月 16 日)

フィリピン: PH1-2017-500224 (2017 年 2 月 7 日)

CIS (独立国家共同体): RU2017108754 (2017 年 3 月 16 日)

シンガポール: SG11201700978S (2017 年 2 月 8 日)

タイ: TH1701000845 (2017 年 2 月 17 日)

南アフリカ: ZA2017/01113 (2017 年 2 月 14 日)