

## 研究開発部門

Department of Research and Development

## 病態制御分野

Division of Bioscience

## 生体防御学領域

Section of Host Defences

## がん・免疫ユニット

Cancer Biology and Immunology

教授	早川 芳弘	Yoshihiro Hayakawa
助教	薄田 健史	Takeshi Susukida
助教	佐々木宗一郎	So-ichiro Sasaki

## ◆ 著 書

- 1) 早川芳弘. 新臨床腫瘍学 (改訂第6版). 日本臨床腫瘍学会 編集. 東京: 南江堂; 2021 May 20. 浸潤と転移; p. 38-41.
- 2) 早川芳弘. がん微小環境に1細胞レベルで挑む. 藤田直也 編集. 東京: 羊土社; 2021 Aug 1. 腫瘍内の炎症・免疫応答を制御するNK細胞・NKT細胞・ $\gamma$   $\delta$  T細胞; p. 108-112.

## ◆ 原 著

- 1) Fujimoto M, Kamiyama M, Fuse K, Ryuno H, Odawara T, Furukawa N, Yoshimatsu Y, Watabe T, Prchal-Murphy M, Sexl V, Tahara H, Hayakawa Y, Sato T, Takeda K, Naguro I, Ichijo H. ASK1 suppresses NK cell-mediated intravascular tumor cell clearance in lung metastasis. *Cancer Sci.* 2021 Feb 10; 112(4): 1633-1643. doi: 10.1111/cas.14842.
- 2) Fujiwara T, Miyazato K, Takahashi K, Hayakawa Y. Establishment of bioluminescent imaging model using murine T cell lymphoma susceptible to NK cell-dependent immune-surveillance. *J Immunol Methods.* 2021 Feb 17; 491: 112993. doi: 10.1016/j.jim.2021.112993.
- 3) Pothongsrisit S, Arunrungvichian K, Hayakawa Y, Sritularak B, Mangmool S, Pongrakhananon V. Erianthridin suppresses non-small-cell lung cancer cell metastasis through inhibition of Akt/mTOR/p70 S6K signaling pathway. *Sci Rep.* 2021 Mar; 11(1): 6618. doi: 10.1038/s41598-021-85675-8.
- 4) Umeyama L, Hardianti B, Kasahara S, Dibwe DF, Awale S, Yokoyama S, Hayakawa Y. Anti-inflammatory effects of *Morus alba* Linne bark on the activation of toll-like receptors and imiquimod-induced ear edema in mice. *BMC Complement Met Ther.* 2021 Apr 9; 21(1): 115. doi: 10.1186/s12906-021-03291-5.
- 5) Shin MK, Sasaki F, Ki DW, Win NN, Morita H, Hayakawa Y. Anti-metastatic effects of ergosterol peroxide from the entomopathogenic fungus *Ophiocordyceps gracilioides* on 4T1 breast cancer cells. *J Nat Med.* 2021 Apr 27; 75(4): 824-832. doi: 10.1007/s11418-021-01520-2.
- 6) Shin MK, Sasaki F, Ki DW, Win NN, Morita H, Hayakawa Y. Identification of *Ophiocordyceps gracilioides* by Its Anti-tumor Effects through Targeting the NF  $\kappa$  B-STAT3-IL-6 Inflammatory Pathway. *Biol Pharm Bull.* 2021 May 1; 44(5): 686-690. doi: 10.1248/bpb.b20-01032.
- 7) Abdellatef AA, Fathy M, Mohammed AEI, Bakr MSA, Ahmed AH, Abbass HS, El-Desoky AH, Morita H, Nikaido T, Hayakawa Y. Inhibition of cell-intrinsic NF-  $\kappa$  B activity and metastatic abilities of breast cancer by aloe-emodin and emodic-acid isolated from *Asphodelus microcarpus*. *J Nat Med.* 2021 May 14; 75: 840-853. doi: 10.1007/s11418-021-01526-w.
- 8) Beshay BY, Abdellatef AA, Loksha YM, Fahmy SM, Habib NS, Bekhit AEA, Georghiou PE, Hayakawa Y, Bekhit AA. Design and synthesis of 2-Substituted-4-benzyl-5-methylimidazoles as new potential Anti-breast cancer agents to inhibit

oncogenic STAT3 functions. *Bioorg Chem.* 2021 Aug; 113: 105033. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105033.

- 9) Abdellatef AA, Zhou Y, Yamada A, Elmekawy SA, Kohyama A, Yokoyama S, Meselhy MR, Matsuya Y, Sakurai H, Hayakawa Y. Synthetic E-guggulsterone derivative GSD-1 inhibits NF- $\kappa$ B signaling and suppresses the metastatic potential of breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2021 Aug; 140: 111737. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111737.
- 10) Mojic M, Shitaoka K, Ohshima C, Ucce S, Lyu F, Hamana H, Tahara H, Kishi H, Hayakawa Y. NKG2D defines tumor-reacting effector CD8 + T cells within tumor microenvironment. *Cancer Sci.* 2021 Sep 1; 112(9): 3484-3490. doi: 10.1111/cas.15050.
- 11) Do KM, Shin MK, Kodama T, Win NN, Prema P, Nguyen HM, Hayakawa Y, Morita H. Flavanols and Flavanes from *Crinum asiaticum* and Their Effects on LPS Signaling Pathway Through the Inhibition of NF- $\kappa$ B Activation. *Planta Med.* 2021 Sep 2; doi: 10.1055/a-1585-5877.[online ahead of print]
- 12) Susukida T, Kuwahara S, Song B, Kazaoka A, Aoki S, Ito K. Regulation of the immune tolerance system determines the susceptibility to HLA-mediated abacavir-induced skin toxicity. *Commun Biol.* 2021 Sep 28; 4(1): 1137. doi: 10.1038/s42003-021-02657-2.
- 13) Song B, Aoki S, Liu C, Susukida T, Kuwahara S, Ito K. The PD1 inhibitory pathway and mature dendritic cells contribute to abacavir hypersensitivity in human leukocyte antigen transgenic PD1 knockout mice. *Toxicology.* 2021 Oct 1; 463: 152971. doi: 10.1016/j.tox.2021.152971.
- 14) Sasaki SI, Zhang D, Iwabuchi S, Tanabe Y, Hashimoto S, Yamauchi A, Hayashi K, Tsuchiya H, Hayakawa Y, Baba T, Mukaida N. Crucial contribution of GPR56/ADGRG1, expressed by breast cancer cells, to bone metastasis formation. *Cancer Sci.* 2021 Dec 5; 112(12): 4883-4893. doi: 10.1111/cas.15150.
- 15) Yokoyama S, Takahashi A, Kikuchi R, Nishibu S, Lo JA, Hejna M, Moon WM, Kato S, Zhou Y, Hodi FS, Song JS, Sakurai H, Fisher DE, Hayakawa Y. SOX10 Regulates Melanoma Immunogenicity through an IRF4-IRF1 Axis. *Cancer Res.* 2021 Dec 15; 81(24): 6131-6141. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2078.

#### ◆ 学会報告

- 1) Yoshihiro Hayakawa. Acquired resistance mechanism of cancer cells to anti-tumor immunity. The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages; 2021 Jun 15-16 ; オンライン. (Invited lecture)
- 2) Yoshimasa Yamamoto, Takuya Hirata, Yuki Shinguryo, Mikako Imai, Kazufumi Toume, Katsuko Komatsu, Yoshihiro Hayakawa. Identification of Amomum xanthioides as a natural medicine to enhance anti-tumor effector function of natural killer cells. The 39th Sapporo International Cancer Symposium; 2021 Jul 6-7 ; 札幌 (ハイブリッド).
- 3) 山前 結, 原 大輔, 新宮領勇輝, 宮里紀穂, 川田 学, 早川芳弘. タンパク質脱リン酸化酵素PP2AによるNK細胞のエフェクター機能制御の解析. 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 ; 2021 May 21-22 ; オンライン.
- 4) 早川 芳弘. がん細胞の免疫適応機構に関わる分子探索研究. 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 ; 2021 May 21-22 ; オンライン. (招待講演)
- 5) 風岡顯良, 薄田健史, 桑原佐季, 青木重樹, 伊藤晃成. キメラ型HLA導入マウスを用いた特異体質薬物毒性の評価. 第28回 HAB研究機構学術年会 ; 2021 Jun 3 ; オンライン.
- 6) 薄田健史, 青木重樹, 白柳智弘, 伊藤晃成, 早川芳弘. 薬物-HLA相互作用を介した腫瘍免疫原性の改善に基づく新規がん免疫治療戦略の開発. 第25回日本がん免疫学会総会 ; 2021 Jul 1-3 ; 和歌山.
- 7) 佐々木宗一郎, Zhang Di, 馬場智久, 早川芳弘, 向田直史. 骨微小環境特異的にマウス乳がん細胞株で発現が亢進するGpr56/Adgrg1を介した骨転移制御機構の解明. 第30回日本がん転移学会学術集会・総会 ; 2021 Jul 29-30 ; オンライン.
- 8) Sisca Ucce, Haruka Tsuihiji, Kohei Oki, Marija Mojic, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. GSTA4 governs immune resistance and metastatic ability of melanoma cells. 第30回日本がん転移学会学術集会・総会 ; 2021 Jul 29-30 ; オンライン.
- 9) 山前 結, 原 大輔, 新宮領勇輝, 宮里紀穂, 川田 学, 早川芳弘. Protein Phosphatase 2AによるNK細胞の抗腫瘍エフェクター機能制御. 第30回日本がん転移学会学術集会・総会 ; 2021 Jul 29-30 ; オンライン.
- 10) Abdellatef Amira A, Yoshihiro Hayakawa. Anti-metastatic functions of myrrh-triterpenes by inhibiting breast cancer cell-intrinsic NF- $\kappa$ B/STAT3 activities. 第80回日本癌学会学術総会 ; 2021 Sep 30-Oct 2 ; 横浜 (ハイブリッド).
- 11) Sisca Ucce, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. GSTA4 governs immune surveillance resistant and metastatic ability

- of murine melanoma cells. 第80回日本癌学会学術総会；2021 Sep 30-Oct 2；横浜（ハイブリッド）。
- 12) 山前 結, 川田 学, 早川芳弘. Immuno-regulatory role of PP2A on anti-tumor effector function of NK cells. 第80回日本癌学会学術総会；2021 Sep 30-Oct 2；横浜（ハイブリッド）。
  - 13) So-ichiro Sasaki, Di Zhang, Tomohisa Baba, Yoshihiro Hayakawa, Naofumi Mukaida. Crucial contribution of the interactions between Gpr56/Adgrg1-expressing breast cancer cells and bone matrix to breast cancer bone metastasis. 第80回日本癌学会学術総会；2021 Sep 30-Oct 2；横浜（ハイブリッド）。
  - 14) Yoshihiro Hayakawa, Kazuyoshi Takeda. Paradoxical roles of host immunity in controlling tumor progression and metastasis. 第80回日本癌学会学術総会；2021 Sep 30-Oct 2；横浜（ハイブリッド）。（招待講演）
  - 15) 早川芳弘. 健康長寿社会の実現に向けた生体防御システムの理解と和漢薬の可能性. 第94回日本生化学会大会；2021 Nov 3-5；オンライン。（招待講演）
  - 16) Sisca Ucche, Yoshihiro Hayakawa. Critical involvement of metabolic shift in cancer cell resistance to host immunity. 日本薬学会北陸支部第133回例会；2021 Nov 14；オンライン。
  - 17) Ka He, Yui Yamamae, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. Role of MHC class I recognition in regulating anti-tumor effector function of lung-tissue resident mature NK cells. 日本薬学会北陸支部第133回例会；2021 Nov 14；オンライン。
  - 18) 青木重樹, 桑原佐季, 薄田健史, 風岡顯良, 伊藤晃成. HLA-B\*57:01遺伝子導入マウスを用いた免疫抑制因子の排除によるアバカビル依存の特異体質毒性の再現. 本薬物動態学会 第36回年会；2021 Nov 18；オンライン。
  - 19) Sisca Ucche, Yoshihiro Hayakawa. GSTA4 regulates responsiveness to anti-tumor immune responses in melanoma cells. 第50回日本免疫学会学術集会；2021 Dec 8-10；奈良（ハイブリッド）。
  - 20) Ka He, Yui Yamamae, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. Role of MHC class I recognition in regulating anti-tumor effector function of lung-tissue resident mature NK cell. 第50回日本免疫学会学術集会；2021 Dec 8-10；奈良（ハイブリッド）。
  - 21) 山前 結, 早川芳弘. Regulatory role of Protein phosphatase 2A on T-bet expression and effector function of NK cell. 第50回日本免疫学会学術集会；2021 Dec 8-10；奈良（ハイブリッド）。

#### ◆ その他

- 1) Yoshihiro Hayakawa. Understanding host defence system and its application to drug discovery. 第6回富山・バーゼルジョイントシンポジウム；2021 Sep 15-17；オンライン。（Invited lecture）
- 2) Yoshimasa Yamamoto, Takuya Hirata, Yuki Shinguryo, Mikako Imai, Kazufumi Toume, Katsuko Komatsu, Yoshihiro Hayakawa. Amomum xanthioides from Myanmar enhanced anti-tumor effector function of natural killer cells. 第6回富山・バーゼルジョイントシンポジウム；2021 Sep 15-17；オンライン。
- 3) Yoshihiro Hayakawa. Traditional Medicine Research Network Summit 2021. The 16th International Symposium on Traditional Medicine; 2021 Nov 30-Dec 1；富山（ハイブリッド）。
- 4) 早川芳弘. がん免疫療法における漢方薬の可能性. 高知産婦人科漢方治療セミナー；2021 Feb 4；高知（オンライン）。（招待講演）
- 5) 早川芳弘. がん間質における免疫細胞の役割. フォーラム富山「創薬」第53回研究会；2021 May 11；富山（ハイブリッド）。
- 6) 薄田健史, 青木重樹, 白柳智弘, 伊藤晃成, 早川芳弘. 薬剤誘導性に免疫原性を改善する新規がん免疫療法の開発. 先端モデル動物支援プラットフォーム2021年度若手支援技術講習会；2021 Sep 6；オンライン。
- 7) 山前 結, 原 大輔, 新宮領勇輝, 宮里紀穂, 川田 学, 早川芳弘. PP2AによるNK細胞のエフェクター機能制御メカニズムの解明. 先端モデル動物支援プラットフォーム2021年度若手支援技術講習会；2021 Sep 6；オンライン。
- 8) 山本祥雅, 平田卓也, 新宮領勇輝, 今井美佳子, 當銘一文, 小松かつ子, 早川芳弘. T-betを介したナチュラルキラー細胞の抗腫瘍活性を増強する生薬シュクシャの同定. Matching HUB Hokuriku 2021; 2021 Nov 12；金沢。