

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07385

研究課題名(和文)細胞間シグナルを介したがん細胞の新たな免疫監視回避機構の解析

研究課題名(英文)Molecular mechanisms underlying an immune evasion by cancer cells via cell-to-cell signaling

研究代表者

村田 陽二 (Murata, Yoji)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60400735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、膜型分子SIRP ががん細胞に対するマクロファージの貪食作用のみならず、マクロファージによるがん細胞排除に関わるサイトカインの産生を抑制的に制御することを見出した。また、SIRP に特異的に作用する新規のSIRP 結合ペプチドが、がん抗原を認識する抗体医薬の抗腫瘍効果を増強する活性を持つことを示した。さらに、膜型分子SIRP とSIRP のいずれにも作用する抗体を用いた解析から、SIRP ががん細胞に対するマクロファージの細胞傷害活性を促進的に制御する分子として機能し、また、腫瘍モデルマウスにおいてSIRP に作用する抗体が抗腫瘍効果を発揮する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、膜型分子SIRP がマクロファージのがん細胞に対する殺細胞効果を抑制的に制御する一方で、膜型分子SIRP が促進的に制御することを示し、SIRP とSIRP を介したマクロファージによる新たながん免疫監視とその作用機構の一端を明らかにした。さらに、膜型分子SIRP に作用するペプチド、また膜型分子SIRP に作用する抗体が、新たながんの治療薬として利用できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that the membrane protein SIRP functions as a negative regulator of cancer cell phagocytosis by macrophages and their secretion of cytokines involved in the elimination of cancer cells. We also showed that a novel SIRP-binding peptide specifically bound to SIRP enhanced the antitumor effect of antibodies against tumor antigens. Furthermore, using an antibody against the membrane proteins SIRP and SIRP, we demonstrated that SIRP acted as a positive regulator of macrophage cytotoxic activity toward cancer cells. The antibody was also found to exert an antitumor effect in mouse models of cancer.

研究分野：生化学、腫瘍免疫、分子生物学

キーワード：がん免疫監視 がん微小環境 細胞間シグナル マクロファージ 膜型分子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん細胞は、免疫系細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞などの間質細胞と相互作用を通じて“がん微小環境”を形成することで、自身の生存に有利な環境を作り出していると考えられている。例えば、がん細胞は、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の機能抑制分子である PD-1、KIR などに対するリガンド分子を細胞表面に発現することで、両免疫系細胞からの免疫監視を逃れると考えられている。しかしながら、がん微小環境に多種多様な免疫系細胞が存在するが、中でも、マクロファージ、好中球、樹状細胞などの自然免疫系細胞が、がん細胞と如何なる相互作用を介して、免疫監視を発揮したり、または抑制されるかについては十分に明らかとはなっていない。

研究代表者の所属する研究グループでは、膜型分子である SIRP α とそのリガンド分子である CD47 とにより形成される細胞間シグナル系が、マクロファージによる赤血球や血小板などの食食を負に制御することを見出ししていた¹⁾。その知見をもとに、CD47-SIRP α 結合を阻害する抗 SIRP α 抗体がマクロファージによるがん細胞の抗体依存性細胞食食 (ADCP) を高め、がん抗原を認識するリツキシマブ (抗 CD20 抗体) などの抗体医薬による腫瘍排除を腫瘍モデルマウスにおいても増強することを示した²⁾。一方で、多様ながんで CD47 の発現が正常組織に比べ発現が高まっていることが報告され、これらのことから、がん細胞は CD47 を高度に発現し SIRP α に作用することでマクロファージの食食を負に制御し、マクロファージによる排除を回避するという機構が存在することが強く示唆された。しかし、CD47-SIRP α 系を介した腫瘍排除回避の機構には、マクロファージに加え、細胞傷害性 T 細胞も関与することを示す実験結果を研究代表者は得ている²⁾ が、CD47-SIRP α 系によるこれらの免疫系細胞の機能制御の詳細については不明な点が多く存在する。

上記の研究成果に加え、研究代表者らの研究グループでは、SIRP α と細胞外領域が高い相同性を示し、マクロファージに発現をする膜型分子 SIRP β がマクロファージの食食活性を促進的に制御することを明らかにしている³⁾。SIRP β は、その細胞内領域に免疫受容体活性化チロシンモチーフ (ITAM) を有するアダプター分子である DAP-12 と複合体を形成し、ITAM に結合するチロシンキナーゼ Syk を介して作用するとされている。SIRP β の生理的リガンドは未だ明らかにされていないが、研究代表者は、SIRP β が免疫系細胞によるがん細胞の免疫監視において機能していると想定している。

2. 研究の目的

本研究では、細胞間シグナル CD47-SIRP α 系および SIRP α のファミリー分子である SIRP β に着目し、自然免疫系細胞によるがん細胞の新たな免疫監視の作用機構について解析を試みた。

3. 研究の方法

(1) マクロファージまたは好中球のがん細胞に対する殺細胞作用、サイトカインおよび NO 産生の評価

マクロファージは、マウスより単離した骨髄細胞を M-CSF 存在下で培養することで得た。好中球は、抗 Ly6G 抗体を用いマウス骨髄細胞より単離した Ly6G 陽性細胞を G-CSF、IFN γ 存在下で一晩培養することで調整した。マウス骨髄由来マクロファージの殺細胞効果については、骨髄由来マクロファージとがん細胞の共培養下に抗体やペプチドなどの薬剤を添加し、培養後、マクロファージのがん細胞の食食率、生存がん細胞の総数、または細胞死を起こしたがん細胞の割合について FACS を用い解析した。一方、好中球の殺細胞効果については、好中球と TDA 標識を行ったがん細胞との共培養下に抗体を添加し、培養後、細胞死を起こしたがん細胞の割合について DELFIA 細胞傷害性アッセイキットを用い測定した。また、マクロファージを抗体で刺激し、培養液中に分泌された各種サイトカイン、および NO $_2^-$ (NO の産生) を測定した。

(2) マクロファージを介した CD8 陽性 T 細胞の活性化の評価

OVA (オボアルブミン) ペプチドを取り込ませたマウス骨髄由来マクロファージと CFSE 標識を行った OT-I マウス脾臓由来 CD8 陽性 T 細胞 (OT-I T 細胞)、もしくは、マウス骨髄由来マクロファージ、OVA 発現がん細胞および CFSE 標識 OT-I T 細胞の共培養下に各種抗体を加え、培養後、OT-I T 細胞の増殖と IFN γ の産生について FACS を用い解析を行った。

(3) SIRP α 結合ペプチドの取得

ヒトおよびマウス SIRP α の細胞外領域 (IgV ドメイン: CD47 との結合領域) に特異的に結合する環状構造を持つペプチドを RAPID システム⁴⁾ を用いペプチドライブラリーから単離した。さらに、得られた各ペプチドについて、SIRP α 発現細胞上への CD47 細胞外領域の組み換えタンパク質との結合の阻害能を評価し、CD47-SIRP α 結合阻害活性を持つ SIRP α 結合ペプチドを得た。また、SIRP α 結合ペプチドと SIRP α -IgV ドメインの組換え蛋白質の複合体の結晶化を行い、X 線結晶構造解析を通じて、両者の結合様式について原子レベルでの解析を行った。

(4) 腫瘍モデルマウス

免疫不全マウス(NOD/SCID マウス)、野生型マウスの皮下にヒトまたはマウス由来がん細胞を移植し、皮下移植腫瘍モデルマウスを作製した。マウスメラノーマ肺転移モデルについては、マウス由来メラノーマ細胞の尾静脈投与を行うことで作製した。皮下移植腫瘍モデルマウスにおいては、定期的に皮下に形成された腫瘍体積の測定を行った。また、皮下移植腫瘍モデルマウスにおいて、抗 CSF1R 抗体投与によりマクロファージを、抗 CD8 α 抗体投与より CD8 陽性 T 細胞の生体内からの枯渇を行った。TNF α の中和についてはエタネルセプトの投与により行った。

4. 研究成果

(1) CD47-SIRP α 系によるマクロファージの機能制御

研究代表者はこれまでに CD47-SIRP α 系がマクロファージによるがん細胞の貪食を抑制的に制御することを見出していた²⁾。そこでマクロファージが、がん細胞の貪食抑制以外の作用を介して免疫監視に関与するかについて、CD47-SIRP α 結合阻害活性を持つ SIRP α 阻害剤として作用する抗 SIRP α 抗体を用いた解析を試みた。マクロファージは、炎症性サイトカイン TNF α や一酸化窒素 NO を産生することで、がん細胞の生体内からの排除に関与することが示唆されている。マウス骨髄由来マクロファージを抗 SIRP α 抗体にて処理したところ、TNF α および NO 産生の増強が認められた。加えて、炎症性サイトカイン IL-6 の産生の上昇も認められ、抗 SIRP α 抗体がマクロファージの炎症性反応を抑制的に制御し、がん細胞のがん免疫監視からの回避に寄与している可能性が示唆された。また、研究代表者は、マウス腎癌細胞の皮下移植モデルマウスを用いた解析から、抗 SIRP α 抗体による抗腫瘍効果にはマクロファージおよび CD8 陽性 T 細胞が関与していることを見出していた²⁾。マクロファージは、抗原提示細胞として CD8 陽性 T 細胞の活性化を担うことが知られている。そこで、OVA ペプチドを取り込んだマクロファージ、もしくは OVA 発現マウス腎癌細胞とマクロファージの共培養下に OVA に特異的に反応する CD8 陽性 T 細胞 (OT-I 細胞) と抗 SIRP α 抗体を加えた後の CD8 陽性 T 細胞の増殖、および CD8 陽性 T 細胞からの炎症性サイトカインの産生を検討した。その結果、T 細胞の増殖、また T 細胞からの炎症性サイトカインの産生の増強は認められず、マクロファージによる CD8 陽性 T 細胞の活性化を SIRP α が制御することで、がん細胞のがん免疫監視を回避する可能性は低いと考えられた。

また、上記の研究過程において SIRP α 特異的に作用する新たな阻害剤の開発を進め、RAPID システム⁴⁾を用い、マウスおよびヒト SIRP α に特異的に結合し、CD47-SIRP α 結合を阻害する活性を持つペプチドを取得した。得られたペプチドは、マクロファージのがん細胞に対する抗体依存性細胞貪食活性を高める活性を有すること、ヒト B リンパ腫由来株化細胞を移植した腫瘍モデルマウスにおいて抗体医薬であるリツキサンによる腫瘍体積の増加抑制を増強することが確認された。また、マウスメラノーマ肺転移モデルにおいても、メラノーマ抗原を認識する抗 gp75 抗体による肺でのメラノーマ腫瘍結節形成の抑制を高める活性を持つことが確認された。さらに、野生型マウスへのペプチドの投与後の血液学・血液生化学的解析から、SIRP α 結合ペプチドが著明な副作用を示す可能性は低いと考えられた。これらのことから、新たに取得した SIRP α 結合ペプチドは、がん抗原を認識する抗体医薬の抗腫瘍効果を増強する薬剤として利用可能性を持つと考えられた。一方、マウス SIRP α 結合ペプチドとマウス SIRP α の複合体の X 線結晶構造解析から、マウス SIRP α 結合ペプチドは SIRP α 上の CD47 との相互作用面とは異なる領域に結合することを見出し、得られたマウス SIRP α 結合ペプチドがアロステリック様に CD47-SIRP α 結合を阻害する従来にない阻害剤として機能していることも明らかとなった。今後、マウス SIRP α 結合ペプチドとマウス SIRP α との相互作用面が新たな SIRP α 機能阻害剤の開発につながる情報を与えるものではないかと期待できる。

(2) SIRP β のがん免疫監視への関与の検討

SIRP β がマクロファージによるがん細胞の排除に関与するかにつき検討する目的で、SIRP α と SIRP β のいずれにも反応を示す抗 SIRP α/β 抗体を用いた解析を試みた。その結果、マウス骨髄由来マクロファージの膀胱がん、および乳がん細胞(どちらの細胞も SIRP α 、SIRP β の発現はほとんど認められない)に対する細胞傷害活性を抗 SIRP α/β 抗体が増強し、この殺細胞効果には抗 SIRP α/β 抗体依存的なマクロファージによる TNF α の産生が関与することが確認された。また、抗 SIRP α/β 抗体のがん細胞に対する殺細胞効果は、SIRP α を欠損したマウス骨髄由来マクロファージを用いた際には認められたが、SIRP β のノックダウンを行ったマクロファージを用いた際にはその減弱が認められたことから、少なくともマクロファージ上の SIRP β と抗 SIRP α/β 抗体の相互作用が重要であることが明らかとなった。さらに、マウス膀胱がん、および乳がんの腫瘍モデルマウスにおいて、抗 SIRP α/β 抗体が単独で抗腫瘍効果を示すことが確認された。興味深いことに、マウス膀胱がん細胞の皮下移植マウスにおいて、抗 SIRP α/β 抗体投与により、腫瘍内での TNF α 陽性のマクロファージの数の増加が認められた一方で、生体内からのマクロファージの枯渇、並びに TNF α の中和により、抗 SIRP α/β 抗体による抗腫瘍効果の著明な減弱が認められた。すなわち、抗 SIRP α/β 抗体は、マクロファージをエフェクター細胞し、その TNF α 産生を促すことで、生体内で膀胱がん、乳がんに対する抗腫瘍効

果を発揮し得ると考えられた。また、抗 SIRP α/β 抗体の抗腫瘍効果にかかわる免疫細胞の解析から、CD8 陽性の T 細胞もエフェクター細胞として機能することを示唆する実験結果を得ることができた。

一方、マクロファージと同様に自然免疫系細胞である好中球もがん細胞の生体内からの排除にも関与することが知られている。また、好中球において SIRP β が発現することがこれまでに報告されている。そこで、抗 SIRP α/β 抗体を用い、好中球によるがん免疫監視への SIRP β の関与について検討を試みた。マウス膀胱がん細胞とマウス好中球の共培養下において、抗 SIRP α/β 抗体を培地中に添加したところ、好中球のマウス膀胱がん細胞に対する細胞傷害活性が増強されることを見出した。その一方で、SIRP α のみ作用する抗体の添加では、殺細胞効果の増強は認められず、抗 SIRP α/β 抗体による好中球のマウス膀胱がん細胞に対する細胞傷害活性の増強には、抗体と SIRP β の相互作用が重要であると考えられた。

以上のことから、SIRP β はマクロファージ、好中球によるがん細胞の排除を促進する作用を持ち、これら自然免疫細胞によるがん免疫監視機構の制御に関与する可能性が示唆された。今後、さらなる解析により、SIRP β のがん免疫監視における役割やその作用機序がより詳細に明らかになると考えられる。

引用文献

1. Matozaki et al., Trends Cell Biol, 2009, 19, 72-80.
2. Yanagita et al., JCI Insight, 2017, 2, e89140.
3. Hayashi et al., J Biol Chem, 2004, 279, 29450-29460.
4. Yamagishi et al., Chem Biol, 2011, 18, 1562-1570.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 1件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Sakamoto Mariko, Murata Yoji, Tanaka Daisuke, Kakuchi Yuka, Okamoto Takeshi, Hazama Daisuke, Saito Yasuyuki, Kotani Takenori, Ohnishi Hiroshi, Miyasaka Masayuki, Fujisawa Masato, Matozaki Takashi | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 Anticancer efficacy of monotherapy with antibodies to SIRP /SIRP 1 mediated by induction of antitumorigenic macrophages | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2109923118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2109923118 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Murata Yoji, Saito Yasuyuki, Kotani Takenori, Matozaki Takashi | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Blockade of CD47 or SIRP : a new cancer immunotherapy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Expert Opinion on Therapeutic Targets | 6. 最初と最後の頁 945 ~ 951 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14728222.2020.1811855 | 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 Hazama Daisuke, Yin Yizhen, Murata Yoji, Matsuda Makoto, Okamoto Takeshi, Tanaka Daisuke, Terasaka Naohiro, Zhao Jinxuan, Sakamoto Mariko, Kakuchi Yuka, Saito Yasuyuki, Kotani Takenori, Nishimura Yoshihiro, Nakagawa Atsushi, Suga Hiroaki, Matozaki Takashi | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Macrocyclic Peptide-Mediated Blockade of the CD47-SIRP Interaction as a Potential Cancer Immunotherapy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cell Chemical Biology | 6. 最初と最後の頁 1181 ~ 1191.e7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2020.06.008 | 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 - |

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 村田陽二 |
| 2. 発表標題 細胞間シグナルCD47-SIRP 系を標的とする環状ペプチドの開発と抗がん剤としての応用 |
| 3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会 第17回TRワークショップ(招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小谷武徳, 高井智子, 齊藤泰之, 村田陽二, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 マクロファージによる生細胞貪食を制御する分子基盤の解明 |
| 3. 学会等名 第10回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Komori S, Saito Y, Datu R, Kotani T, Murata Y, Matozaki T |
| 2. 発表標題 SIRP supports the survival of dendritic cells by regulating the NF- κ B activation |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Saito Y, Iida-Norita R, Hazama D, Alaa R, Komori S, Kotani T, Murata Y, Matozaki T |
| 2. 発表標題 Preclinical Evaluation of the efficacy of anti-human SIRP antibody for cancer immunotherapy by the use of humanized mice |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村田陽二, 坂本茉莉子, 岡本武士, 齊藤泰之, 小谷武徳, 藤澤正人, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 抗SIRP / 1抗体によるマクロファージを介したがん免疫療法の基礎的研究 |
| 3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Murata Y, Saito Y, Kotani T, Matozaki T |
| 2. 発表標題 Antitumor effects of agents targeting SIRP an immune checkpoint, and their combination with other agents |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Saito Y, Iida R, Hazama D, Kotani T, Murata Y, Yokozaki H, Matozaki T |
| 2. 発表標題 A novel humanized mouse model in vivo evaluation of cancer immunotherapy targeting human macrophages |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本武士, 村田陽二, 羽間大祐, 坂本茉莉子, 角地宥香, 田中大介, 増田重人, 齊藤泰之, 小谷武徳, 眞庭謙昌, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 ランゲルハンス組織球症に対する抗SIRP 抗体の効果 |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坂本茉莉子, 村田陽二, 角地宥香, 岡本武士, 田中大介, 羽間大祐, 増田重人, 齊藤泰之, 小谷武徳, 藤澤正人, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 新規がん免疫療法ターゲット分子としての膜型分子SIRP 1/SIRP 1 |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Murata Y, Sakamoto M, Okamoto T, Saito Y, Kotani T, Matozaki T |
| 2. 発表標題 The antitumor effect of monotherapy with an anti-SIRP antibody against bladder cancer cells |
| 3. 学会等名 2021 JCA-AACR JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村田陽二, 羽間大祐, Yin Yizhen, 松田 真, 岡本武士, 田中大介, 坂本茉莉子, 角地宥香, 寺坂尚紘, Zhao Jinxuan, 齊藤泰之, 小谷武徳, 中川敦史, 菅 裕明, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 細胞間シグナルCD47-SIRP 系を制御する大環状ペプチドの創出と抗腫瘍剤としての応用 |
| 3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坂本茉莉子, 村田陽二, 田中大介, 岡本武士, 羽間大祐, 角地宥加, 齊藤泰之, 小谷武徳, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 抗SIRP 抗体を用いた膀胱がんに対する新規がん免疫療法開発 |
| 3. 学会等名 第19回生体機能研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坂本茉莉子, 村田陽二, 羽間大祐, 岡本武士, 角地宥香, 齊藤泰之, 小谷武徳, 藤沢正人, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 膜型分子SIRP /SIRP 特異抗体を用いた膀胱がんに対する新規抗体療法 |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本武士, 村田陽二, 羽間大祐, 坂本茉莉子, 角地宥香, 齊藤泰之, 小谷武徳, 眞庭謙昌, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 ランゲルハンス細胞組織球症に対する新規治療標的分子SIRP |
| 3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoji Murata, Daisuke Hazama, Yizhen Yin, Mariko Sakamoto, Yasuyuki Saito, Takenori Kotani, Hiroaki Suga, Takashi Matozaki |
| 2. 発表標題 Blockade of the CD47-SIRP interaction by SIRP-binding macrocyclic peptides as a potential cancer immunotherapy |
| 3. 学会等名 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mariko Sakamoto, Yoji Murata, Yuka Kakuchi, Daisuke Takana, Takeshi Okamoto, Yasuyuki Saito, Takenori Kotani, Masato Fujisawa, Takashi Matozaki |
| 2. 発表標題 Antibodies to SIRP /SIRP as a potential tool for immunotherapy of bladder cancer |
| 3. 学会等名 14th International Conference on Protein Phosphatase (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村田陽二, 齊藤泰之, 小谷武徳, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 チロシンホスファターゼ SHP-1/2 結合タンパク質 SIRP による自然免疫細胞の機能制御 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村田陽二, 羽間大祐, 田中大介, 岡本武士, 齊藤泰之, 小谷武徳, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 新規SIRP 阻害剤の開発とその抗腫瘍効果 |
| 3. 学会等名 第18回生体機能研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 羽間大祐, 村田陽二, 田中大介, 岡本武士, 齊藤泰之, 小谷武徳, 西村善博, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 膜型分子SIRP を標的とする新たな免疫チェックポイント阻害剤の開発 |
| 3. 学会等名 第9回日本ホスファターゼ研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 羽間大祐, 村田陽二, 田中大介, 岡本武士, 齊藤泰之, 小谷武徳, 西村善博, 的崎 尚 |
| 2. 発表標題 A nobel macrocycle peptide targets CD47-SIRPalpha axis and enhances the macrophage-mediated tumor killing |
| 3. 学会等名 第78回日本癌学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 シグナル統合学分野
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/tougou/signal/Home.html>

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|