

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18250

研究課題名(和文)超機能バイオロジクスリガンドの創成と検証の研究

研究課題名(英文)Discovery and validation of high-performance recombinant ligands

研究代表者

松本 邦夫(Matsumoto, Kunio)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：90201780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は環状ペプチドを基盤とするLasso-Graftタンパク質工学技術を用いて、超機能バイオロジクスを取得することを目的とした。MET結合ペプチド配列(aMD4)を、血中安定性の高いIgG Fcに内挿することによって、HGFに匹敵するMET活性化能に加え、血中で高度に安定な“HGF-mimetic”を創成することに成功した。さらに、血液脳関門/BBBを通過するトランスフェリン抗体のFc領域にaMD4を内挿することによって、MET活性化能と同時に、脳実質内ニューロンに到達する超機能分子を創成することに成功した(Nature Biomed Eng, 2023)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞増殖因子は顕著な生理活性をもつが、医薬としての化学特性が不十分で、医薬として利用される増殖因子は一部にとどまる。したがって、細胞増殖因子と同等の生理活性をもつとともに、血中安定性や血液脳関門移行能といった優れた特性を併せもつ分子は画期的医薬になる。本研究では環状ペプチドを基盤とする分子技術Lasso-Graft法を、HGF-MET受容体系に応用し、長期の血中安定性とHGFと同等のMET活性化能を併せもつ分子、血液脳関門移行能とMET活性化能を併せもつ分子を創成することに成功した。これらは顕著な生物活性と医薬としての高い性能を兼ね備えており、さまざまな難治性疾患の治療医薬になると期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to obtain super-functional biologics using cyclic peptide-based Lasso-Graft protein engineering technology. We succeeded in creating a highly blood-stable "HGF (Hepatocyte Growth Factor)-mimetic" aMD4-Fc which induces dimerization and activation of the MET receptor, by interpolating MET-binding aMD4 cyclic peptide sequence into IgG Fc. Furthermore, by interpolating aMD4 into the Fc region of anti-transferrin antibody that cross the blood-brain barrier/BBB, we succeeded in creating a super-functional molecule that reaches neurons in the brain parenchyma as well as having MET-activating ability (Nature Biomed Eng, 2023).

研究分野：生化学

キーワード：環状ペプチド Lasso-Graft HGF MET 細胞増殖因子

1. 研究開始当初の背景

細胞増殖因子は他に置き換えられない顕著な薬効をもつものの、医薬として利用されている増殖因子は一部にとどまっている。最大の理由は、生体内安定性の低さや医薬としての化学特性が不十分であることに起因している。近年、人工抗体や「多重特異抗体」など、より高度な性能をもつ抗体医薬の開発が進められているものの、主に個別の特性の組合せによる性能向上に留まっている。汎用性のある簡便な手法で標的組織集積性、生体内安定性の向上、血中レベル制御など、医薬としての優れた化学特性・性能を細胞増殖因子や抗体分子に付与することは疾患治療に革新的な進展をもたらす。最近、菅裕明博士(東京大学)、高木淳一博士(大阪大学)らにより、LassoGraft 技術が登場した(図1)。そのコンセプトは環状ペプチド配列を任意のタンパク質に graft (移植)するということである。カギとなるのが標的分子に高い特異性をもつ 8~15 アミノ酸からなる環状ペプチドであり、目的の環状ペプチドは高効率の RaPID スクリーニングによって取得される。次に、機能や特性に基づいて、vehicle となるタンパク質を選択し、その分子内の適切な位置にペプチド配列を「移植する・組込む」。これによって新たな標的特異性や新機能を vehicle タンパク質に付与し、高機能・超機能タンパク質を創成する。最小サイズのペプチド配列を組換えタンパク質内部に組込むだけで、化学修飾によることなく、容易に高機能・超機能タンパク質を調製できる。

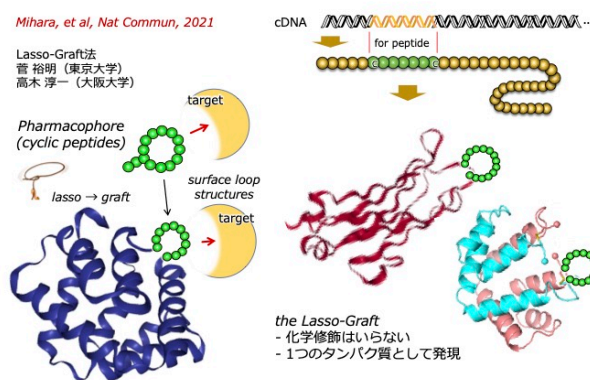


図1. Lasso-Graft分子技術の概要。

HGF(肝細胞増殖因子)は MET 受容体を活性化し、組織の再生・修復を担う(図2)。申請者らは、

RaPID スクリーニングにより、HGF(肝細胞増殖因子)や MET 受容体に結合する環状ペプチドを取得し、優れた分子特性や応用を検証した(*Nature Commun, 2015; Scientific Rep, 2018; Nature Chem Biol, 2019*)。とりわけ、MET 受容体に結合する環状ペプチドを架橋することにより、MET 受容体を活性化する化学合成 MET リガンド(合成 HGF)の創成に成功した。合成 HGF は HGF タンパク質と同等の活性を発揮し、ほぼ完璧な合成 HGF といえる性能を有していた。すなわち、MET 結合ペプチド配列を 2ヶ所に、適切な距離で提示することで人工 HGF を創成できる。そこで、LassoGraft 法により、MET 結合ペプチド配列(aMD4)を Fc 部分に 2 価性に graft することによって、MET 活性化能と同時に、血中で高度に安定な「超機能 HGF」を創成できる可能性を考えた(図3)。また、血液脳関門(Blood Brain Barrier)は薬物の脳実質内への到達を阻むことから、BBB を効率よく通過させる技術として、トランスフェリン受容体(TfR)に対する抗体が開発されている。TfR に対する抗体分子の Fc 領域に MET 結合ペプチド配列をグラフトすることによって、MET 活性化能と BBB 通過能を併せもつ、高機能・超機能分子を創成できる可能性が考えられた。

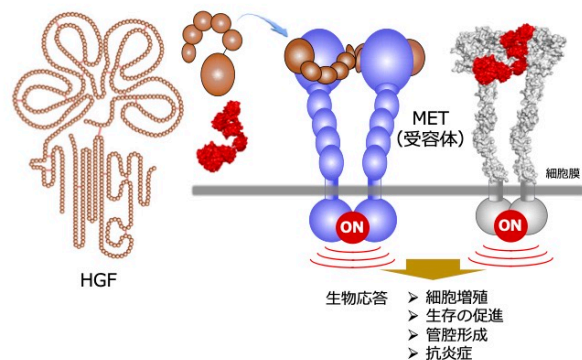


図2. HGFとMET受容体. HGFはMETの3量体化を誘導し、これによりMETを活性化。

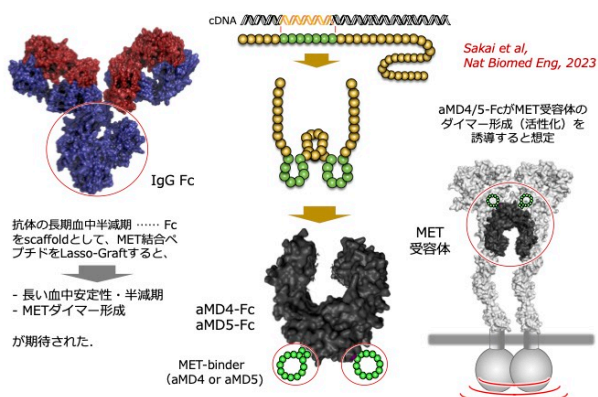


図3. FcをscaffoldとするLasso-Graft技術によるMET活性化分子創成のコンセプト。

2. 研究の目的

本研究は、LassoGraft 技術を用いて、scaffold タンパク質固有の優れた特性・機能(高い血中安定性や BBB 通過能)と細胞増殖因子としての HGF 活性(MET 受容体アゴニスト活性)を兼ね備えたベスト分子を創成し、革新的な医薬候補としての特性・薬効を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) MET 結合配列をグラフトしたタンパク質の調製
 - Exp293細胞を宿主として発現させ、培養液から目的のタンパク質を精製した。
- (2) MET 活性化のアッセイ
 - EHME5-1ヒト中皮腫細胞を用いて、チロシンリン酸化(活性化)METに対する抗体を発色法によってMET活性化を定量した。
- (3) aAMD4-Fc によるシグナル伝達活性化ならびに生物活性の検証
 - aAMD4-FcによるMET受容体の活性化、細胞内シグナル分子、遺伝子発現プロファイルの変化、生物活性について、HGFとの相違・同等性を検証する。
- (4) aAMD4-Fc の血中動態の検証
 - ヒトFcの血中動態解析に適切な、マウスFc受容体欠損ヒトFc受容体トランスジェニックマウスを用いて、aAMD4-Fcの静脈内投与、皮下投与後の血中動態を明らかにし、投与方法を決定する。
- (5) NASH(非アルコール性脂肪肝炎)ならびに肺炎・肺線維症に対する aAMD4-Fc の薬効検証
 - ヒトMET/ヒトHGFダブルノックインマウスを用いて、メチオニン・コリン欠乏NASHモデルを作成し、aAMD4-Fcを1または2回投与し、病理組織、脂質の蓄積、脂質代謝関連酵素発現、炎症性サイトカイン、線維化を指標に薬効を検証する。
- (4) aAMD4-TfR の性能検証
 - aAMD4-TF (tag付き)がTF受容体を介して脳実質に移行することをtag抗体によって解析する。

4. 研究成果

- (1) MET 結合配列(aAMD4/aAMD5)をグラフトしたFc体によるMET活性化
MET 結合配列(aAMD4/aAMD5)をヒトIgG Fc分子内の8カ所(T1/T2/T3/M1/M2/B1/B2/B3)、それぞれに挿入されたFc分子(aAMD4-Fc, aAMD5-Fc)を調製し、ヒト培養細胞系でのMET活性化能を評価した(図4)。その結果、aAMD4配列をB3部位に挿入したaAMD4-Fcが、もっとも低用量からMET活性化能をもつとともに、もっとも高いMET活性化能をもつことがわかった。

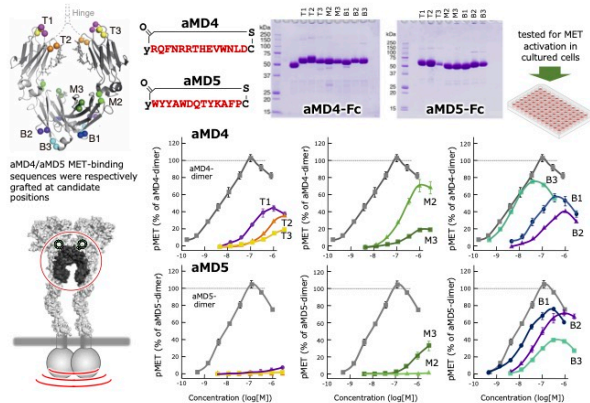


図4. MET結合ペプチドをFc分子内ループ位置にgraftした分子によるMET活性化能。

- (2) aAMD4-Fc によるMET受容体2量体化の高速AFM検証

aAMD4-Fcは、分子内2箇所MET結合配列が挿入された分子であり、METの2量体形成を誘導することによってMET受容体を活性化していると推定される。そこで、aAMD4-FcによるMET受容体の2量体形成を検証すべく、高速AFMを用いた、分子解析をおこなった(図5)。aAMD4-Fc、MET細胞外ドメイン、それぞれの観察では、FcならびにMETエクストドメインに特徴的な分子形状が観察されるとともに、いずれの分子もモノマーで存在する。これに対して、aAMD4-FcとMETエクストドメインの混合試料での分子観察では、2量体化されたMETとaAMD4Fc複合体の2:1複合体が形成され、aAMD4-FcはMET2量体形成を誘導することによって、METを活性化することが検証された。

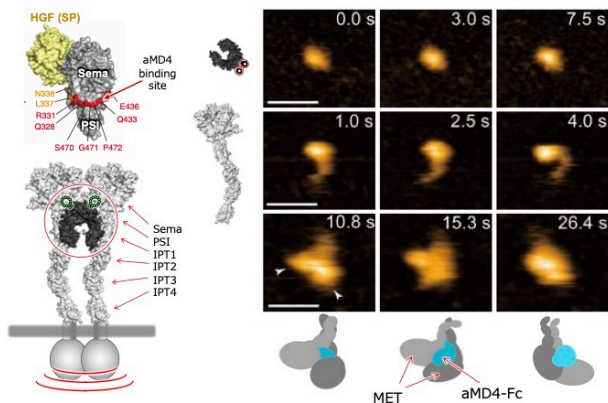


図5. aAMD4-FcによるMET受容体の2量体形成の高速AFM(原子間力顕微鏡)での検証。

- (3) aAMD4-FcのMET活性化能と血中動態

aAMD4-Fcの性能、マウス尾静脈投与によるin vivo生理活性ならびに血中動態を解析した。aAMD4-FcによるMET活性化の濃度依存性を調べた結果、1 nMからMET活性化能が確認され、30 nMで最大活性を示し、最大活性はHGFタンパク質に匹敵する活性であった(図6)。続いて、マウスでの血中安定性・動態を解析した。IgGはFc受容体を介したリサイクリングによ

って、長期に安定な血中動態を示す。また、本研究では、FcとしてはヒトFc配列が利用されている。そこで、Fc受容体ノックアウトマウスにヒトFc受容体を発現させた、transgenicマウスを用いて解析した。マウス尾静脈からaMD4-Fc、Fc、HGF、それぞれを投与して、血中レベルの推移を経時的に調べた結果、HGFではこれまでの報告と一致して、短い血中半減期を示したのに対して、aMD4-Fcは10日後にも生物活性を示す、1 nM以上に維持されること、すなわち、aMD4-Fcは、HGFと同等のMET活性化能をもつことに加え、抗体分子と同様の血中長期安定性をもつ高機能・超機能分子であることが検証された。

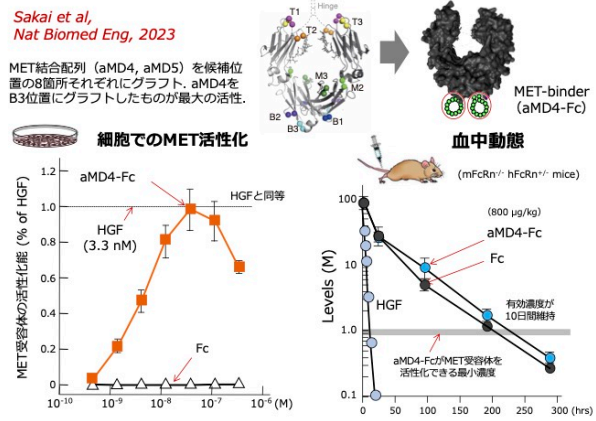


図6. aMD4-FcによるMET活性化(左)とマウス静脈内投与後の血中レベルの推移(右)。

(4) NASH(非アルコール性脂肪肝炎)に対する薬効の検証

NASH(非アルコール性脂肪肝炎)は、肝疾患の中で患者数が多い一方、有効な医薬がない。肝細胞特異的METノックアウトマウス、あるいは肝マクロファージ(クッパー細胞)特異的METノックアウトマウスなど、肝臓の細胞特異的MET欠損マウスでは、NASHモデルでの病態(脂肪蓄積、炎症、線維化)の増悪化が報告されていることから、MET活性化はNASHの治療につながると理解されている。

NASHに対する治療効果を調べるため、マウスMETに結合するマウスMET-binderを取得し、続いてFc分子内に同配列をグラフトし、マウスMET活性化能をもつ、mML-Fcを取得した。コリン欠乏・high-fat dietによるNASHモデルマウスを作成し、2回/2週間の投与によって病態への改善を解析した。その結果、mML-Fc投与は、脂質蓄積の減少、炎症の抑制、線維化の抑制作用を発揮し、NASHに対する治療薬候補となることが明らかになった。

(5) BBBを通過するMET活性化分子の創成

BBBを通過することが報告されている、トランスフェリン受容体(TfR)に対するsingle-arm型抗体分子のFc領域にaMD4をグラフトした分子(aMD4-sTfR)を調製した。ヒト培養細胞を用いたMET活性化能の評価から、本分子はHGFの「最大活性の80%程度の高いMET活性化能をもつことがわかった。

次にマウス尾静脈からaMD4-sTfRの脳内移行を調べた結果、aMD4-sTfRは、期待通り、高効率にBBBを通過し、ニューロンの存在する脳実質に到達することが明らかになった(図7)。

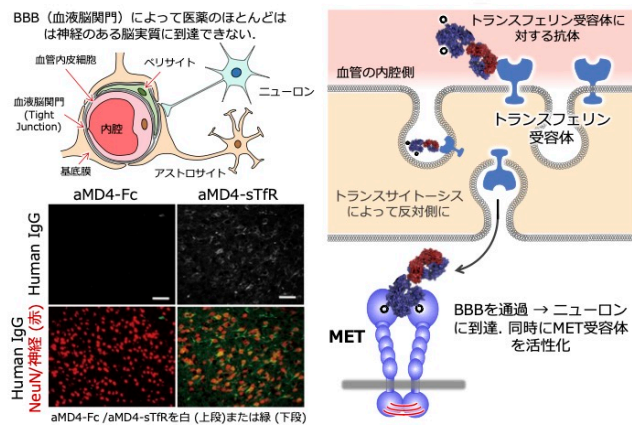


図7. トランスフェリン受容体に対するsingle arm抗体(aMD4-sTfR)のBBB通過能(左下)とMET-binderをgraftしたaMD4-sTfRによるMET活性化のコンセプト(右下)。

(6) 高機能・超機能MET活性化分子

臨床試験の結果から、HGFは脊髄損傷に対する治療医薬となることが期待される。これまでの研究から、HGFの頻回・連日投与によって、肝線維症、慢性腎障害など、組織の線維化と機能不全をとともなう疾患に対して顕著な薬効を示すことが病態モデルでの研究から明らかにされている。ただし、連日・長期投与では、臨床応用は困難であることから、HGFの応用は困難であった。これに対して、本研究で創成された、血中長期安定MET活性化分子は、その課題を克服し、肝線維症、慢性腎障害などに対して有用な医薬となることが期待される。また、脳梗塞モデルやパーキンソン病モデルにおいてHGFの脳内投与の有用性が報告されているものの、BBBを通過できないことが臨床開発の障壁となっていた。本研究で創成されたBBB通過能をもつMET活性化分子は、脳梗塞やパーキンソン病モデルなど、脳神経疾患への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Sakai Katsuya, Sugano-Nakamura Nozomi, Mihara Emiko, Rojas-Chaverra Nichole Marcela, Watanabe Sayako, Sato Hiroki, Imamura Ryu, Voon Dominic Chih-Cheng, Sakai Itsuki, Yamasaki Chihiro, Tateno Chise, Shibata Mikihiro, Suga Hiroaki, Takagi Junichi, Matsumoto Kunio	4. 巻 7
2. 論文標題 Designing receptor agonists with enhanced pharmacokinetics by grafting macrocyclic peptides into fragment crystallizable regions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 164 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-022-00955-6	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 Kawase Naoyuki, Sugihara Atsuya, Kajiwara Kentaro, Hiroshima Michio, Akamatsu Kanako, Nada Shigeyuki, Matsumoto Kunio, Ueda Masahiro, Okada Masato	4. 巻 298
2. 論文標題 SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101630 ~ 101630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101630	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 Kasai Suguru, Kuwayama Naomi, Motoo Yoshiharu, Kawashima Atsuhiko, Matsumoto Kunio, Yano Seiji, Matsushima Kouji, Yasumoto Kazuo	4. 巻 600
2. 論文標題 Dual blockade of MET and VEGFR2 signaling pathways as a potential therapeutic maneuver for peritoneal carcinomatosis in scirrhous gastric cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 80 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.02.045	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 Saitou Atsushi, Hasegawa Yoshihiro, Fujitani Naoki, Ariki Shigeru, Uehara Yasuaki, Hashimoto Ukichiro, Saito Atsushi, Kuronuma Koji, Matsumoto Kunio, Chiba Hirofumi, Takahashi Motoko	4. 巻 113
2. 論文標題 N glycosylation regulates MET processing and signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1292 ~ 1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15278	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 Shirasaki Takayoshi, Yamagoe Satoshi, Shimakami Tetsuro, Yamashita Taro, Yoshikawa Tomoki, Takimoto Kazuhiro, Taharaguchi Motoko, Takatsuka Shogo, Tamai Toshikatsu, Tanabe Yamato, Kurachi Makoto, Yamamoto Yasuhiko, Kaneko Shuichi, Matsumoto Kunio, Takamura Toshinari, Honda Masao	4. 巻 13
2. 論文標題 Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30879-3	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 Takumi Yohei, Arai Sachiko, Suzuki Chiaki, Fukuda Koji, Nishiyama Akihiro, Takeuchi Shinji, Sato Hiroki, Matsumoto Kunio, Sugio Kenji, Yano Seiji	4. 巻 12
2. 論文標題 MET kinase inhibitor reverses resistance to entrectinib induced by hepatocyte growth factor in tumors with NTRK1 or ROS1 rearrangements	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 5809 ~ 5820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5342	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 Kamoshita Kyoko, Ishii Kiyoko, Tahira Yumiko, Kikuchi Akihiro, Abuduwaili Halimulati, Tajima-Shirasaki Natsumi, Li Qifang, Takayama Hiroaki, Matsumoto Kunio, Takamura Toshinari	4. 巻 385
2. 論文標題 Insulin suppresses ubiquitination via the deubiquitinating enzyme ubiquitin-specific protease 14, independent of proteasome activity in H4IIEC3 hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 5 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.122.001088	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 Mihara E, Watanabe S, Bashiruddin NK, Nakamura N, Matoba K, Yumi Sano, Maini R, Yin Y, Sakai K, Arimori T, Matsumoto K, Suga H, Takagi J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21875-0	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 Kajiwara K, Yamano S, Aoki K, Okuzaki D, Matsumoto K, Okada M.	4. 巻 4
2. 論文標題 CDCP1 promotes compensatory renal growth 1 by integrating Src and Met signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202000832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202000832	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 Tahira Y, Sakai K, Sato H, Imamura R, Matsumoto K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Dimer interface in natural variant NK1 is dispensable for HGF-dependent Met receptor activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 9240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms2217240.	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 Komatsu Y, Terasaka N, Sakai K, Mihara E, Wakabayashi R, Matsumoto K, Hilvert D, Takagi J, Suga H.	4. 巻 24
2. 論文標題 De novo peptide grafting to a self-assembling nanocapsule yields a hepatocyte growth factor receptor agonist.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103302	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 Puppulin L, Kanayama D, Terasaka N, Sakai K, Kodera N, Umeda K, Sumino A, Marchesi A, Weilin W, Tanaka H, Fukuma T, Suga H, Matsumoto K, Shibata M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Macrocyclic peptide-conjugated tip for fast and selective molecular recognition imaging by high-speed atomic force microscopy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Appl Material Interfaces	6. 最初と最後の頁 54817-54829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscami.1c17708	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 Kawase N, Sugihara A, Kajiwara K, Hiroshima M, Akamatsu K, Nada S, Matsumoto K, Ueda M, Okada M.	4. 巻 298
2. 論文標題 SRC kinase activator CDCP1 promotes hepatocyte growth factor-induced cell migration/invasion of a subset of breast cancer cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 101630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101630.	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 Kasai S, Kuwayama N, Motoo Y, Kawashima A, Matsumoto K, Yano S, Matsushima K, Yasumoto K.	4. 巻 600
2. 論文標題 Dual blockade of MET and VEGFR2 signaling pathways as a potential therapeutic maneuver for peritoneal carcinomatosis in scirrhous gastric cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 80-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.02.045	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 Saitou A, Hasegawa Y, Fujitani N, Ariki S, Uehara Y, Hashimoto U, Saito A, Kuronuma K, Matsumoto K, Chiba H, Takahashi M.	4. 巻 113
2. 論文標題 N-glycosylation regulates MET processing and signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1292-1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15278	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 Matsukawa T, Mizutani S, Matsumoto K, Kato Y, Yoshihara M, Kajiyama H, Shibata K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Placental leucine aminopeptidase as a potential specific urine biomarker for invasive ovarian cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11010222	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23件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤拓輝、源利成、矢野聖二、松本邦夫.
2. 発表標題 転移ニッチ形成におけるHGF-MET系活性化と環状ペプチド阻害.
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井克也、今村龍、佐藤拓輝、山崎ちひろ、立野知世、菅裕明、高木淳一、松本邦夫.
2. 発表標題 環状ペプチド内挿型のMet受容体代替アゴニストの創成.
3. 学会等名 第29回 肝細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤拓輝、酒井克也、今村龍、源利成、松本邦夫.
2. 発表標題 HGF活性の遠隔制御による転移ニッチ形成.
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今村龍、佐藤拓輝、酒井克也、松本邦夫.
2. 発表標題 増殖因子受容体Metがキナーゼ活性非依存的に寄与するウイルス感染防御機構.
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Han X, 古寺哲幸、松本邦夫、矢野聖二.
2. 発表標題 高速原子間力顕微鏡を用いて発がん融合タンパク質の分子動態解明.
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葛西傑、桑山直美、松本邦夫、松島綱治、安本和生.
2. 発表標題 METおよびVEGFR2シグナル両経路の複合的阻害は、スキルス高頻度合併癌性腹膜炎に対する新たな胃癌治療アプローチとなりうる.
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津本彩乃、増尾友佑、山口有紀子、近藤友美、酒井克也、今村龍、水谷栄介、牛田貴文、小谷友美、梶山広明、松本邦夫、水谷栄彦、加藤将夫.
2. 発表標題 Aminopeptidase A組換えタンパク質による妊娠高血圧症治療薬の開発.
3. 学会等名 第42回日本妊娠高血圧学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rojas Chaverra N, Sarenqiqige, Nishimura T, Matsumoto K, Shibata M, Gotoh N.
2. 発表標題 Recombinant FGFR 1 in its monomeric and dimeric forms observed through high speed-atomic force microscope (HS-AFM).
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本邦夫
2. 発表標題 HGF-MET系を制御する環状ペプチドの特性と応用.
3. 学会等名 第17回 日本分子標的治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本邦夫
2. 発表標題 HGF-MET系を標的に新展開する環状ペプチド革新創薬.
3. 学会等名 第23回 北陸COG Open Clinical Conference (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本邦夫
2. 発表標題 細胞増殖因子 (HGF) の医薬開発とネオバイオロジクス.
3. 学会等名 医工学フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本邦夫
2. 発表標題 細胞増殖因子を標的に新展開する環状ペプチド革新創薬.
3. 学会等名 第7回肺がんバイオカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 62. 藁科翔太, 佐藤拓輝, 造田真希, 酒井克也, Toby Passioura, 和田康弘, 菅裕明, 松本邦夫, 渡辺恭良, 向井英史.
2. 発表標題 腫瘍局所でのHGF活性化を捉える環状ペプチドPETプローブの開発.
3. 学会等名 第15回 日本分子イメージング学会 総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Sato, Katsuya Sakai, Ryu Imamura, Kunio Matsumoto.
2. 発表標題 HGF conversion in bronchial epithelial cells triggers pre-metastatic niche formation in the lung.
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日野直也, 松田樹生也, 真流玄武, 酒井克也, 今村龍, 青木一洋, 寺井健太, 平島剛志, 松本邦夫, 松田道行.
2. 発表標題 集団遊走における細胞の機械的拘束依存的な増殖因子シグナル活性動態変化による先導細胞の運命決定.
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶原健太郎, 山野荘太郎, 青木一洋, 奥崎大介, 松本邦夫, 岡田雅人.
2. 発表標題 腎臓の代償性肥大におけるSrcシグナルの時空間的制御.
3. 学会等名 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤淳, 長谷川喜弘, 藤谷直樹, 有木茂, 上原康昭, 松本邦夫, 高橋素子.
2. 発表標題 METの糖鎖による機能制御メカニズムの解析.
3. 学会等名 第94回日本生化学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津本彩乃, 増尾友佑, 近藤友美, 今村龍, 水谷栄彦, 松本邦夫, 加藤将夫.
2. 発表標題 ヒトaminopeptidase A組換えタンパク質の臓器分布および胎児移行の解析.
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本邦夫.
2. 発表標題 高速AFMを起点に観える増殖因子受容体METの動的活性化と創薬.
3. 学会等名 CBI学会 第419回研究講演会. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本邦夫.
2. 発表標題 "高速AFM で観る"がん関連分子と応用.
3. 学会等名 【ナノプローブテクノロジー第167 委員会】 第98 回研究会. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本邦夫.
2. 発表標題 バイオベンチャーの意義と産学連携の創薬開発に向き合う姿勢.
3. 学会等名 シンポジウム「新薬開発に向けた産学連携の問題点と将来展望」, 第80回日本癌学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本邦夫.
2. 発表標題 HGF-MET系を制御する環状ペプチドの特性と応用.
3. 学会等名 第17回 日本分子標的治療学会TRワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本邦夫.
2. 発表標題 HGF-MET系を標的に新展開する環状ペプチド革新創薬.
3. 学会等名 第23回 北陸COG Open Clinical Conference(招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 人工タンパク質及び医薬組成物	発明者 佐古佑介、平井秀 憲、松本邦夫、酒井 克也	権利者 金沢大学、ミラ バイオロジクス
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-137338	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	井上 啓 (Inoue Hiroshi) (50397832)	金沢大学・新学術創成研究機構・教授 (13301)	

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