

機関番号： 32620

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590494

研究課題名 (和文) 癌細胞死の誘導と免疫活性化による新規癌治療の開発

研究課題名 (英文) Development of novel cancer therapy by combination of immune activation with tumor apoptosis induction

研究代表者

竹田 和由 (KAZUYOSHI TAKEDA)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：80272821

研究成果の概要 (和文)：癌細胞の細胞死誘導と免疫活性化を同時に行う抗体カクテル療法 (trimAb) と、既に臨床応用されている分子標的抗腫瘍薬の併用が、相乗的な抗腫瘍作用を發揮することを報告した。死んだ癌細胞の貪食により誘発される免疫抑制の遮断により、抗腫瘍免疫反応を増強する治療の効果を増強できる可能性を示唆した。さらに、免疫抑制解除を目的とした治療との併用試験により、癌塊内での免疫環境の改善による特異的抗腫瘍免疫反応の増強が癌拒絶に最も重要であることを示した。

研究成果の概要 (英文)：TrimAb is the antibody cocktail therapy combining tumor apoptosis-inducing therapy with immune-activating therapy. We have here found that trimAb synergistically eradicated tumors when combined with several kinds of anti-tumor molecular targeting reagents that were already applied to clinical treatment. Suppression of immune inhibitory responses due to phagocytosis of apoptotic tumor cells is possibly useful to augment immune therapies against cancers. Moreover, based on the results of combination with several therapies targeting immune inhibition, we revealed that improvement of immune environment in tumor mass is the most critical to augment specific anti-tumor immune responses inducing tumor rejection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：免疫監視・腫瘍免疫・癌治療

1. 研究開始当初の背景

現代医療の最重要課題である癌の治療において抗腫瘍抗体の有効性が示され、免疫を応用した癌治療が再注目されている。次々と同定される癌抗原を用いたペプチドワクチン

療法も数多く試みられているが、期待されるほどの成果を上げているとは言い難い。その主な原因は、①自己細胞の変異により癌が発生するため、その変異遺伝子由来のペプチドが癌抗原として免疫により認識されるとし

ても免疫原性が低いこと、②過剰な免疫機構の活性化が正常自己抗原に対するトレランスを破綻し、自己免疫疾患やサイトカインストーム等の強い副作用を誘導することである。現在、癌治療に臨床応用されている抗腫瘍抗体の標的は癌に増殖刺激をいれるレセプター等であり、直接的な癌増殖の抑制と抗体の免疫学的活性（抗体依存的細胞傷害活性（ADCC）やオプソニン化）に依存する癌細胞の傷害が、その主な作用機序とされている。一方で、臨床的な有効性が確認され、広く癌治療に用いられている化学療法や放射線療法の作用機序は、直接的な癌細胞への細胞死の誘導である。従って、癌細胞に細胞死を直接的に誘導するレセプターを標的とする抗体を用いた治療法は、非常に強い抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

申請者は腫瘍細胞に選択的に細胞死を誘導する TRAIL（TNF 関連アポトーシス誘導リガンド）が、発癌や転移に対する免疫学的サーベイランスに重要であることを世界に先駆けて報告した（Nature Med. 2001:7:94-100, J. Exp. Med. 2002:195:161-169）。また IL-12 等による抗腫瘍免疫療法においても、エフェクター細胞に発現した TRAIL が抗腫瘍効果の発揮に重要であることも示した（J. Exp. Med. 2001:193:661-670）。さらに、TRAIL の細胞死誘導レセプター DR5 に対するアゴニスティック抗体を作製し、その投与が癌細胞への細胞死誘導による直接的な抗腫瘍効果のみならず、Fc レセプターを介して抗原提示細胞を活性化し、効率的に腫瘍特異的免疫反応を誘導することを示し、抗体を用いた癌細胞死誘導療法の有効性と、抗体療法における重要な作用メカニズムとしての細胞性免疫の意義を明らかにした（J. Exp. Med. 2004:199:437-448）。そして、①癌細胞死により複数の癌抗原が大量に供給されれば、これらを認識しうる複数の癌特異的細胞傷害性 CD8T 細胞（CTL）のクローンを誘導でき、免疫活性化療法を併用すれば効率的に複数の癌特異的 CTL を活性化でき、癌が治療をエスケープする可能性を減らせる、②癌特異的 CTL の比率を高めれば、免疫活性化に用いる抗体の投与量や投与回数を削減でき、自己免疫反応等の副作用を誘発する可能性を減らしうる、と考えた。この仮説に基づき、癌細胞死誘導と同時に起きる抗 DR5 抗体による腫瘍特異的免疫の誘導を、抗 CD40 アゴニスティック抗体および抗 CD137 アゴニスティック抗体により効率化することで、強力な癌特異的 CTL を迅速に誘導しうる事を見出した。この 3 抗体の併用療法（trimAb）により、TRAIL/ DR5 耐性癌細胞を 90% も含むマウス眼球大相当以上に増殖した癌塊を、毒性や自己免疫反応の誘導もなく完全に拒絶することができた。また、免疫による発癌サーベイランスをエスケープしたへ

テロな癌細胞の集団からなる臨床的な癌に近いメチルコラントレン（MCA）の投与により誘導された癌さえも、trimAb 治療で完全に拒絶しうることを報告した（Nature Med. 2006:12:693-698）。これは、化学発癌により発生した癌を完全に拒絶しうる免疫療法の世界で最初の報告である。しかし、この trimAb 療法でも 100% の拒絶率にはいたらず、また、大きな癌塊に対しては治療効果が落ちる。さらに抗 CD40 抗体や抗 CD137 抗体のヒトへの投与は、副作用を誘導する可能性が報告されている。これらの事実をふまえ、抗 DR5 抗体による細胞死誘導療法および trimAb 療法を基礎として、よりヒトへの応用に即した、より治療効果の高い包括的免疫活性化療法の開発をめざして研究を行う。

2. 研究の目的

研究代表者は、癌細胞に発現する TRAIL（TNF 関連アポトーシス誘導リガンド）の受容体（DR5）に結合し細胞死を誘導する抗体を用いた細胞死誘導療法と、免疫細胞上の補助刺激受容体を標的として免疫反応を活性化する抗体（抗原提示細胞上の CD40 に対する抗体と細胞傷害性 T 細胞上の CD137 に対する抗体）を用いた免疫活性化療法を同時に行う抗体カクテル療法（trimAb）により、細胞死耐性変異癌を 90% 含む癌塊や、より臨床的な癌に近い化学発癌で誘導された癌さえも完全に拒絶できることを報告し、細胞死誘導と免疫活性化の併用で免疫系全体をシステムとして活性化させる治療の有効性を示した。さらに強い治療効果を発揮させ、かつ副作用を誘導する可能性を下げることを目的として、この抗体カクテル療法の改善を行い、新規癌治療法の探索を行った。

3. 研究の方法

- ① 直径が 8mm を越える癌塊の拒絶を目指し、これまで標的としなかった regulatory T 細胞の選択的な除去をめざして、この細胞に選択的に発現する Fox P3 の抗原エピートープペプチドの検索を行い、この Fox P3 由来抗原ペプチドを免疫することで regulatory T 細胞に対する CTL を誘導し、選択的に regulatory T 細胞を除去することを試みる。これが可能であれば、trimAb 療法との併用を試みる。また、この regulatory T 細胞を選択的に除去されたマウスにおける免疫学的な変化の解析や自己免疫疾患の発症の解析も行う。
- ② 抗 CD40 抗体や抗 CD137 抗体では、ヒトに副作用を誘導する可能性が報告されている。そこで、樹状細胞と CD8T 細胞の活性化手法を安全性の確認されている試薬で

置き換える試みを進める。具体的には、IRF-3 シグナルを介して樹状細胞を活性化させ癌特異的免疫反応を誘導することが報告され、すでに Phase I study の行われている DMXAA (Cancer Res. 2005;65:11752-11761, 2007;67:7011-7019) を、抗 CD40 抗体・抗 CD137 抗体の代用として抗 DR5 抗体と併用し、抗腫瘍効果を調べる。

- ③既に臨床応用されている anti-epidermal growth factor receptor-2 (ErbB-2/HER2) に対する抗体、histone deacetylase inhibitor、さらにはプロテアゾーム抑制剤 Bortezomib 等の癌細胞を標的とした分子標的薬と、抗 DR 抗体および trimAb 治療の併用を試み治療効果を検討することで、癌細胞を標的とした他の機構による癌治療法との併用効果についての解析を行う。
- ④これまで標的としなかった免疫抑制機構の解除による抗腫瘍免疫の活性化を試みる。具体的には、regulatory T 細胞の機能分子とされている CTLA-4, GITR を抑制する抗体や、他の免疫抑制分子である PD-1 の機能を抑制する抗体と trimAb を併用し、その免疫活性化効果と抗腫瘍効果を評価する。また、治療により退縮していく癌と、抵抗性を示し増殖していく癌に浸潤しているリンパ球を組織染色により同定し、治療効果を決定する癌塊内でのリンパ球の反応を明らかにする。
- ⑤これまで標的としなかったヘルパー T 細胞の活性化を試みるため、ヘルパー CD4T 細胞に選択的に発現する補助刺激受容体である CD134 (OX40) に対するアゴニスティック抗体を trimAb 療法に併用し、その併用効果の評価を同様な方法で行う。

4. 研究成果

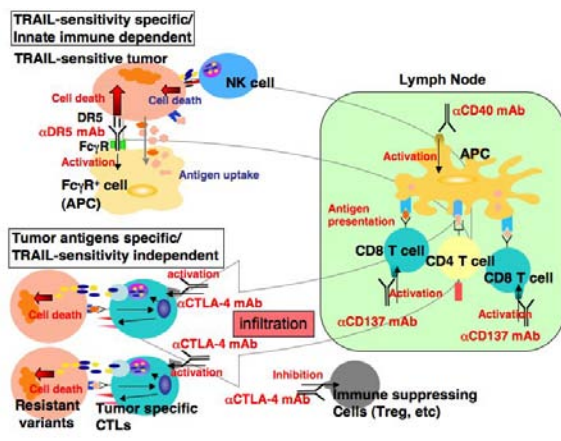
2008 年度は、IL-2 のホモログで NK 細胞や CD8T 細胞をより強く活性化する IL-21 と trimAb の併用により、さらなる免疫系の活性化が治療効果を向上することを報告した (Cancer Res. 2008. 68:3019-3025)。また、癌細胞の TRAIL/DR5 による細胞死に対する感受性を増強することにより trimAb 療法の適用を増やすべく、既に臨床応用されている anti-human epidermal growth factor receptor-2 (ErbB-2/HER2) に対する抗体、histone deacetylase inhibitor、さらにはプロテアゾーム抑制剤 Bortezomib との併用治療を試み、その全てが相乗的に非常に強力な抗腫瘍作用を発揮し、完全な癌拒絶をより効率よく誘導することを報告した (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008. 105:16254-16259, J. Natl. Cancer Inst. 2008. 100:649-662, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008. 105:11317-11322)。腫瘍細胞の治療耐性の獲得は癌治

療における最大の問題である。癌細胞への細胞死誘導から始まる一連の免疫反応を活性化させる治療と、癌細胞自体の細胞内分子機構を標的とする治療の併用が相乗的な効果を発揮する事が示され、作用機序の異なる複数の分子を標的とした治療法の併用が極めて効果的であることを明らかにしたこの成果は、臨床で現在行われつつある、化学療法・放射線療法と免疫療法の併用に論理的な裏付けを与えたものと考えている。

アポトーシスに至った細胞の貪食は免疫抑制 (トレランス) の誘導に至るとの報告があり、癌細胞死の過剰な誘導は逆に抗腫瘍免疫反応を抑制する可能性が示唆されている。そこで 2009 年度は、アポトーシスに至った細胞を貪食するメカニズムの解析と、その抑制が癌治療に応用可能かの検討を行った。その結果、CD8a⁺ 樹状細胞が Tim-3 を介してアポトーシスに陥った癌細胞を貪食し、T 細胞に抗原をクロスプレゼンテーションすることにより T 細胞にトレランスが誘導されることを明らかにし、これにより抗腫瘍免疫が抑制される可能性を示した。さらに、抗 Tim-3 抗体による Tim-3 を介したアポトーシス細胞の貪食の抑制により、癌細胞に細胞死を誘導する治療後に抗腫瘍免疫反応が増強される可能性を示唆した。この成果は抗腫瘍免疫療法の開発のみならず、自己免疫疾患の病因の解明および新規治療法や予防法の開発にも繋がる研究成果と考えられる。(Blood 2009. 113:3821-3830)。また、C-ERC/mesothelin に対する抗体 (22A31) は NK 細胞による抗体依存的細胞傷害活性 (ADCC) を誘導し、中皮腫の増殖を抑制することをマウスを用いた実験で示し、この抗体が中皮腫の治療に応用可能であろうことを示唆した (Cancer Sci. 2010. 101:969-974)。

2010 年度は、trimAb 治療をエスケープし増殖する癌塊内での免疫反応を解析し、治療効率を増強させる手法を探索した。trimAb をエスケープする癌の中には免疫を抑制する regulatory T 細胞が CTL と共に多数浸潤していた。そこで免疫抑制に関与する分子を標的とする抗体、または CD4T 細胞を活性化する抗体を追加投与したところ、抗 CTLA-4 抗体のみが trimAb の治療効果を増強したが、興味深いことに所属リンパ節での腫瘍特異的免疫反応は trimAb 治療単独と同程度であった。一方、他の抗体の追加投与では所属リンパ節での腫瘍特異的免疫反応は trimAb 単独に比較して極めて強く増強されていたが治療効果は増強されず、癌塊内への regulatory T 細胞の浸潤が増強されていた。従って、過剰な免疫反応の増強は、regulatory T 細胞の癌塊への浸潤を促進し、逆に腫瘍拒絶の効率を低減する可能性があり、いたずらに免疫組織内での癌特異的免疫反応を増強するより

も、癌塊内部での免疫環境の改善による癌特異的免疫反応の増強が癌拒絶にはより重要であることが強く示唆された(J. Immunol. 2010, 184:5493-5501)。また、癌の存在する臓器により、同じ免疫療法でも癌拒絶に関わる免疫エフェクター機構が異なることも報告した(Cancer Sci. 2010, 101:1965-196)。一方でまた、この研究の過程に、抗 DR5 抗体がマウスの系統特異的に胆管炎による黄疸を発症させることを発見した。この病態が原発性硬化性胆管炎 (PSC) に酷似し、TRAIL/DR5 による胆管上皮細胞の細胞死が PSC の病因となっている可能性を報告した。さらには、TRAIL/DR5 による胆管上皮細胞の胆管細胞のアポトーシスが、胆管狭窄による黄疸および原発性胆汁性肝硬変 (PSC) の病態にも関与する可能性を報告した(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008, 105:16254-16259)。PSC および PBC は厚生労働省により難病 (特定疾患) に指定されている原因不明の疾患である。ここで得られた知見は、これらの疾患の病因の究明および有効な治療法の開発に結びつくものと期待され、現在さらなる研究を進めている。



図の説明

研究代表者は、癌細胞に細胞死を誘導する抗 DR5 抗体と、抗腫瘍免疫を活性化する抗 CD40 抗体および抗 CD137 抗体の併用治療(trimAb)が、効率的に癌拒絶を誘導することを報告していた。本研究では、臨床応用されている分子標的抗癌剤が、抗 DR5 抗体による癌細胞死誘導療法と相乗的に作用することを見出した。さらに、免疫抑制の解除を目的とした治療法との併用により、リンパ組織内での抗腫瘍免疫反応の過剰な活性化よりも、癌塊内への腫瘍特異的細胞傷害性 CD8T 細胞の効果的な浸潤の増強と、抑制性 regulatory CD4T 細胞の浸潤抑制が、腫瘍特異的免疫反応の惹起による癌治療には重要であることを明らかにした。本研究課題のこれらの成果は、今後の免疫療法の改善、および免疫療法施行時における免疫解析等に有意義な情報を提供し

たものと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 29 件)

英語

- ①Muraoka, D., Kato, T., Wang, L., 他10名全13名中7番目、Peptide vaccine induces enhanced tumor growth associated with apoptosis induction in CD8⁺ T cells.、J. Immunol.、査読有、185、2010、3768-3776.
- ②Sugiura, D., Denda-Nagai, K., Takeda, K., 他1名全4名中3番目、Organ microenvironment plays significant roles through Fas ligand in vaccine-induced CD4⁺ T cell dependent suppression of tumor growth at the orthotopic site.、Cancer Sci.、査読有、101、2010、1965 -1969.
- ③Haynes, N. M., Hawkins, E. D., Li, M., 他10名全13名中10番目、CD11c⁺ dendritic cells and B cells contribute to the tumoricidal activity of anti-DR5 antibody therapy in established tumors.、J. Immunol.、査読有、185、2010、532-541.
- ④Fujimura, J., Takeda, K., Kaduka, Y., 他 5 名全 8 名中 2 番目、Contribution of B7RP-1/iCOS co-stimulation to lethal acute GVHD.、Pediatr. Transplant.、査読有、14、2010、540-548.
- ⑤Takeda, K., Kojima, Y., Uno, 他 7 名全 10 名中 1 番目、Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules.、J. Immunol.、査読有、184、2010、5493-5501.
- ⑥Inami, K., Abe, M., Takeda, K., 他 7 名全 10 名中 3 番目、Antitumor activity of anti-C-ERC/mesothelin monoclonal antibody in vivo.、Cancer Sci.、査読有、101、2010、969-974.
- ⑦Okayama, Y., Okumura, S., Sagara, H., 他 9 名全 11 名中 9 番目、FcεR1-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells.、Eur. Respir. J.、査読有、34、2009、425-435.
- ⑧Ito, T., Nishiyama, C., Nakano N., 他 9 名全 11 名中 6 番目、Roles of PU.1 in monocyte-and mast cell-specific gene regulation: PU.1 transactivates CIITA pIV in cooperation with IFN-γ.、Int. Immunol.、査読有、21、2009、803-816.
- ⑨Nakayama, M., Akiba, H., Takeda, K., 他 5 名全 8 名中 3 番目、Tim-3 mediates phagocytosis of apoptotic cells and

- cross-presentation.、Blood、査読有、113、2009、3821-3830.
- ⑩Kawamura, T., Takeda, K., Kaneda, H., 他 10 名全 13 名中 2 番目、NK2A inhibits invariant NKT cell activation in hepatic injury.、J. Immunol.、査読有、182、2009、250-258.
- ⑪Sugiura, D., Aida, S., Denda-Nagai, K., 他 4 名全 7 名中 4 番目、Differential effector mechanisms induced by vaccination with MUC1 DNA in the rejection of colon carcinoma growth at orthotopic sites and metastases.、Cancer Sci.、査読有、99、2008、2477-2784.
- ⑫Stagg, J., Sharkey, J., Pommey, S., 他 5 名全 8 名中 5 番目、Antibodies targeted to TRAIL receptor-2 and ErbB-2 synergize in vivo and induce an antitumor immune response.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、査読有、105、2008、16254-16259.
- ⑬Watt, S. V., Andrews, D. M., Takeda, K., 他 2 名全 5 名中 3 番目、IFN- γ -dependent recruitment of mature CD27^{high} NK cells to lymph nodes primed by dendritic cells.、J. Immunol.、査読有、181、2008、5323-5330.
- ⑭Chen, S., Ndhlovu, L. C., Takahashi, T., 他 9 名全 12 名中 4 番目、Co-inhibitory roles for glucocorticoid-induced TNF receptor in CD1d-dependent natural killer T cells.、Eur. J. Immunol.、査読有、38、2008、2229-2240.
- ⑮Frew, A. J., Lindemann, R. K., Martin, B. P., 他 13 名全 16 名中 12 番目、Combination therapy of established cancer using a histone deacetylase inhibitor and a TRAIL receptor agonist.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、査読有、105、2008、11317-11322.
- ⑯Takeda, K., Kojima, Y., Ikejima, K., 他 14 名全 17 名中 1 番目、Death receptor 5 mediated-apoptosis contributes to cholestatic liver disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、査読有、105、2008、10895-10900.
- ⑰Shanker, A., Brooks, D., Tristan, C. A., 他 7 名全 10 名中 7 番目、Treating metastatic solid tumors with bortezomib and a tumor necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand receptor agonist antibody.、J. Natl. Cancer Inst. 査読有、100、2008、649-662.
- ⑱Smyth, M. J., Teng, M. W. L., Sharkey, J., 他 6 名全 9 名中 7 番目、Interleukin 21 enhances antibody-mediated tumor rejection.、Cancer Res.、査読有、68、2008、3019-3025
- ⑲Okumura, M., Kajiyama, Y. Takeda, K., 他 2 名

全 5 名中 3 番目、Correlation between loss of Bel-XL expression and improved prognosis in advanced esophageal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy.、Eur. Surg. Res.、査読有、41、2008、260-266.

- ⑳Couzinnet, A., Tamura, K., Chen, H., 他 8 名全 11 名中 7 番目、A cell-specific requirement for IFN regulatory factor 5 (IRF5) in Fas-induced apoptosis.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、査読有、105、2008、2556-2561.

他 2 報

日本語

- ①竹田和由、自己免疫疾患の発症と TRAIL、臨床免疫・アレルギー科、査読無、53、2010、461-467.
- ②竹田和由、抗体カクテル療法による癌治療、最新免疫研究 Update-免疫システム研究から免疫疾患の病態制御・治療へ 医学のあゆみ・別冊、査読無、2009、63-67.
- ③竹田和由、抗体カクテルを用いた細胞死誘導と免疫活性化による新規癌治療法の開発、リンパ学、査読無、31、2008、53-55.
- ④竹田和由、抗体カクテル療法によるがん治療、医学のあゆみ、査読無、227、2008、347-351.
- ⑤竹田和由、免疫と癌/乳酸菌による NK 細胞の活性化、ヘルシスト、査読無、192、2008、8-12.
- ⑥竹田和由、TRAIL レセプター抗体、CD40 抗体および 4-1BB 抗体の併用による腫瘍拒絶、Annual review Immunology 2008、査読無、2008、232-239.
- ⑦竹田和由、癌細胞死誘導療法と NKT 細胞を介した免疫活性化療法の併用効果.、医学のあゆみ.、査読無、225、2008、167-170.

[学会発表] (計 9 件)

- ①Takeda, K., et al., Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules.、第14回国際免疫学会、2010年8月24日、兵庫県神戸市
- ②Takeda, K., et al., Tim-3 mediates phagocytosis of apoptotic cells by inflammatory macrophage and CD8⁺ dendritic cell subsets.、第18回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム、2010年5月20日、熊本県熊本市
- ③Piao, J., et al., Deletion of *tnfr1* gene rescues severe inflammatory bowel disease in *trf2*^{-/-} mice.、第39回 日本免疫学会、2009年12月4日、大阪府大阪市
- ④Nakayama, M., et al., CD8a⁺ DCs use

Tim-3 for phagocytosis of dying cells and cross-presentation、第39回 日本免疫学会、2009年12月3日、大阪府大阪市

- ⑤Sugiura, D., et al., Antigen-specific regulatory T cell in MUC1 transgenic mice、第39回 日本免疫学会、2009年12月3日、大阪府大阪市
- ⑥Takeda, K., et al., Induction of primary sclerosing cholangiocytes-like disease by DR5-mediated apoptosis、12th International TNF conference、2009年4月26日、Madrid, Spain
- ⑦Takeda, K., et al., TRAIL: from immunosurveillance to immunotherapy、International Workshop Immunotherapy-2008、2008年11月10日、Havana, Cuba

他2報

〔図書〕(計5件)

- ①竹田和由(編集:松島綱治、西脇徹)、朝倉書店、炎症・再生医学事典 10. NK細胞、2009、34-36
- ②竹田和由(編集:高橋和久)、MEDICAL VIEW社、講義録 腫瘍学I. 腫瘍を深く知るための基本講義 A. 癌に関する基礎知識を学ぶ 免疫学、2009、16-17
- ③竹田和由、奥村康(編集:樋野興夫、木南英紀)、朝倉書店、がん医療入門 第1編 腫瘍学の基礎 2. 腫瘍免疫学-基礎腫瘍学総論2-、2008、8-11
- ④竹田和由(編:日本がん転移学会)、金芳堂、がん転移研究の実験方法 第III部 癌細胞の宿主への影響の研究法 第3章 癌細胞の産生する液性因子の測定法 1. 癌細胞の免疫担当細胞への影響の研究法、2008、275-279
- ⑤竹田和由(編集:藤原研司、石井裕正、佐藤信紘、荒川泰行、井廻道夫)、自然科学社、第12回東京肝臓シンポジウム講演集 自然免疫と生体防御 TRAIL:発癌サーベイランスと治療への応用、2008、61-71

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labomeneki/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹田 和由 (TAKEDA KAZUYOSHI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 80272821

(2) 研究分担者

中野 裕康 (NAKANO HIROYASU)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 70276476
平成20年度のみ

秋葉 久弥 (AKIBA HISAYA)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 60338316
平成20年度のみ

中山 勝文 (NAKAYAMA KATSUFUMI)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号: 20453582
平成20年度のみ(本人退職のため)

(3) 連携研究者

中野 裕康 (NAKANO HIROYASU)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 70276476
(H21→H22: 連携研究者)

秋葉 久弥 (AKIBA HISAYA)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 60338316
(H21→H22: 連携研究者)