

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：32206  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2018～2020  
 課題番号：18K06651  
 研究課題名(和文) 抗原特異的TLR4刺激抗体アジュバントと新規免疫抑制経路阻害薬の複合がん免疫療法  
 研究課題名(英文) Combination cancer immunotherapy with antigen-specific agonistic TLR4 antibody and immune checkpoint inhibitors  
 研究代表者  
 塚本 宏樹 (TSUKAMOTO, HIROKI)  
 国際医療福祉大学・福岡薬学部・准教授  
 研究者番号：70423605  
 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)：本研究は、我々独自の「抗原特異的Toll様受容体4(TLR4)刺激抗体アジュバント」と「CD73/アデノシンA2A受容体免疫抑制経路阻害」、「PD-1/PD-L1免疫抑制経路阻害」による複合がん免疫療法の基盤構築と「新規低分子免疫抑制経路阻害薬」の開発を推進し、TLR4刺激抗体が優れたがん免疫応答のアジュバントであること、PD-1/PD-L1阻害療法の治療効果を向上させること、CD73/アデノシン受容体・PD-1/PD-L1免疫抑制経路を阻害するリード化合物を発見することに成功した。本研究成果は、複合がん免疫療法の理論構築と低分子創薬への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
 免疫チェックポイント阻害療法が成功し、がんは免疫で治せる時代が到来した。しかし、成功例のPD-1阻害抗体でさえ、その奏効率は高く3割である。がん免疫病態は冗長で複雑、かつ多様なため、PD-1/PD-L1経路「非」依存的免疫抑制経路を標的とした新規治療戦略・治療薬が切望されている。本研究では、PD-1阻害抗体の治療効果を向上させるTLR4刺激抗体アジュバントの複合がん免疫療法、PD-1免疫抑制経路を遮断する低分子化合物、そして、PD-1「非」依存的経路を遮断するCD73阻害化合物を発見することに成功した。これら研究成果には、現行のがん治療を発展させる社会的かつ学術的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：Immune-checkpoint blockade is a novel therapy for cancer. However, its therapeutic efficacy is currently limited due to diverse immune suppressive mechanisms. The purpose of the study was to overcome these limitations and promote the development of novel combined cancer immunotherapy. A TLR4-stimulating antibody, not microbial TLR4 agonist lipopolysaccharide, has been shown to enhance a therapeutic effect of a PD-1 inhibitory antibody. Secondly, low-molecular-weight compounds with inhibitory activity for PD-L1 expression and CD73/adenosine receptor A2A-mediated immune suppressive pathway have been discovered by screening small molecule libraries, respectively. These results will facilitate the development of novel antitumor adjuvants to enhance the response rate and therapeutic efficacy of immune-checkpoint blockade therapy. The discovered compounds are expected to contribute to the development of new therapeutic drugs with immune-checkpoint blockade activity for cancer immunotherapy.

研究分野：免疫学・生化学・細胞生物学・分子生物学

キーワード：Toll様受容体 アジュバント がん免疫療法 自然免疫 免疫チェックポイント 低分子創薬 CD73 アデノシン受容体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

免疫抑制経路阻害薬の成功はがん免疫療法を現実にした。しかし、成功例の PD-1 阻害抗体でさえ、その奏効率は高く 3 割である。活性化した T 細胞に発現する PD-1 は、腫瘍や樹状細胞等の抗原提示細胞に発現誘導される PD-L1 に結合し、T 細胞の抗腫瘍免疫応答を抑制する。したがって、PD-1 阻害抗体等による免疫抑制経路阻害療法は、免疫原性が高く抗腫瘍 T 細胞が誘導されたがん奏功する一方、免疫原性が低く内在性免疫応答が不十分ながん、すなわち、抗腫瘍 T 細胞の誘導や腫瘍浸潤度の低いがんへの奏効率は低い。内在性抗腫瘍 T 細胞の誘導が解決すべき課題である。また、がん免疫病態の個体差は大きく免疫抑制経路も冗長で複雑、かつ多様なため、PD-1/PD-L1 阻害抗体だけでなく、PD-1/PD-L1 経路「非」依存的免疫抑制経路を標的とした新規治療戦略・治療薬が必要である。

抗原特異的免疫応答の誘導には、樹状細胞に抗原を送達し、その抗原提示を増強するアジュバントが必要である。Toll 様受容体 4 (TLR4) はグラム陰性菌細胞壁のリポ多糖 (LPS) に結合すると、MHC 発現を増強し、抗原特異的 T 細胞を誘導する。我々が世界で初めて作製した「TLR4 刺激抗体」は、樹状細胞の MHC や T 細胞共刺激分子、サイトカイン発現を増強し、抗原特異的免疫応答を誘導する (*Rachmawati et al, Int Immunol 2013; Tsukamoto et al, J Immunol 2013*)。さらに、活性化した樹状細胞や B 細胞等の抗原提示細胞は PD-L1 等の免疫抑制分子の発現を誘導し過剰な免疫応答の収束に働く。

がん細胞や腫瘍に浸潤した制御性 T 細胞が高発現する CD73/ecto-5'-nucleotidase は、細胞外アデノシン (Ado) を産生し、T 細胞アデノシン受容体 A2A (Adora2a) を活性化、抗腫瘍免疫応答を抑制することを見出した。一方、CD73 阻害抗体は CD73/Adora2a 経路の免疫抑制を解除し、内在性腫瘍免疫応答を賦活化する。申請者らは、CD73 阻害薬が異系ドナー T 細胞輸注療法による移植片対腫瘍効果を増強し悪性リンパ腫の再発を抑制すること (*Tsukamoto et al, Blood 2012*)、Adora2a アゴニストが白血球の血管外遊走を多段階で抑制することを見出した (*Yago et al, J Immunol 2015*)。したがって、CD73/Adora2a 経路は、PD-1/PD-L1 「非」依存的免疫抑制経路としてがん免疫療法の新規標的になる。

## 2. 研究の目的

本研究は、「抗原特異的 TLR4 刺激抗体アジュバント」と「CD73/Adora2a 新規免疫抑制経路阻害」、「PD-1/PD-L1 免疫抑制経路阻害」による複合がん免疫療法、並びに、これら複合免疫療法に資する「低分子」免疫抑制経路阻害薬の開発を目的とする。

- (1) TLR4 刺激抗体の免疫賦活化能と分子標的能を利用し、がん抗原を樹状細胞に送達し活性化する「抗原特異的 TLR4 刺激抗体アジュバント」を創製、腫瘍特異的免疫応答を誘導する。
- (2) 「CD73/Adora2a 免疫抑制経路阻害」によって内在性抗腫瘍免疫応答を賦活化させる複合がん免疫療法とその低分子 CD73 阻害薬を開発する。
- (3) PD-L1 発現阻害薬による「PD-1/PD-L1 免疫抑制経路阻害」と「TLR4 刺激抗体アジュバント」の複合がん免疫療法を開発する。

## 3. 研究の方法

- (1) TLR4 刺激抗体アジュバントによる抗原特異的 T 細胞誘導と抗腫瘍効果

トリ卵白アルブミン (OVA) やその MHC クラス I、II 拘束性ペプチド断片 OVA<sub>257-264</sub>、OVA<sub>323-339</sub> をモデル抗原とし、TLR4 刺激抗体と抗原の単独・同時投与、あるいは、抗原を結合した刺激抗体の投与による抗原特異的 T 細胞誘導を解析した。免疫宿主には、OT-I、-II マウス、あるいは、これら組換えマウス CD8、CD4 T 細胞を養子移入した同系 C57BL/6 マウスを用い、OVA 特異的 T 細胞増殖、サイトカイン産生、OVA/MHC テトラマー陽性率、細胞障害活性等について、MTT 法、フローサイトメトリー、ELISA、定量 PCR 等を用いて解析した。

OVA ペプチドとタンパク質は、NHS エステル/マレイミドヘテロリンカーによる TLR4 刺激抗体との結合、あるいは、OVA 結合型組換え抗体として発現させ、調製した。

OVA を遺伝子導入したがん細胞を皮下移植した各種担がんマウスに対する TLR4 刺激抗体の抗腫瘍効果について、腫瘍成長曲線を作成し、評価した。

CD4・CD8 T 細胞除去抗体を投与し、抗腫瘍免疫応答を担うエフェクター T 細胞を評価した。

- (2) PD-1/PD-L1 免疫抑制経路阻害・CD73/Adora2a 免疫抑制経路阻害と TLR4 刺激抗体アジュバントによる複合がん免疫療法

TLR4 刺激抗体アジュバントと PD-1 阻害抗体、CD73 阻害抗体の併用による腫瘍免疫応答の増強効果について、各種担がんマウスを用いて解析した。

(3) 新規 CD73/ecto-5'-nucleotidase 阻害化合物探索

CHO 哺乳類細胞発現系を用い、分泌型 CD73 蛋白質を無血清順化培地から高純度に調製した。Malachite Green リン酸比色定量法により、CD73 酵素活性 [AMP→Ado+リン酸] を阻害する新規化合物を 96 穴プレートリーダーでスクリーニングした。

(4) 新規 PD-L1 発現抑制化合物探索

マウス脾臓 B 細胞を用い、LPS や R848 等による TLR 刺激誘導性 PD-L1 発現を抑制する化合物を、フローサイトメトリーを用いてスクリーニングした。

4. 研究成果

(1) TLR4 刺激抗体アジュバントによる抗原特異的 T 細胞誘導と抗腫瘍効果

OVA をモデルがん抗原として導入した H-2K<sup>b</sup> 陽性 EG7、陰性 B16F10 細胞を同系 C57BL/6 に皮下移植し、TLR4 刺激抗体の抗腫瘍効果を解析した。その結果、TLR4 刺激抗体と OVA の同時投与は、担がん腫瘍の成長を有意に抑制した。一方、OVA、TLR4 刺激抗体単独では有意な腫瘍抑制効果は認められず、OVA 陰性 EL4、B16F10 細胞に対する OVA/TLR4 刺激抗体投与の効果も認められなかった (図 1)。

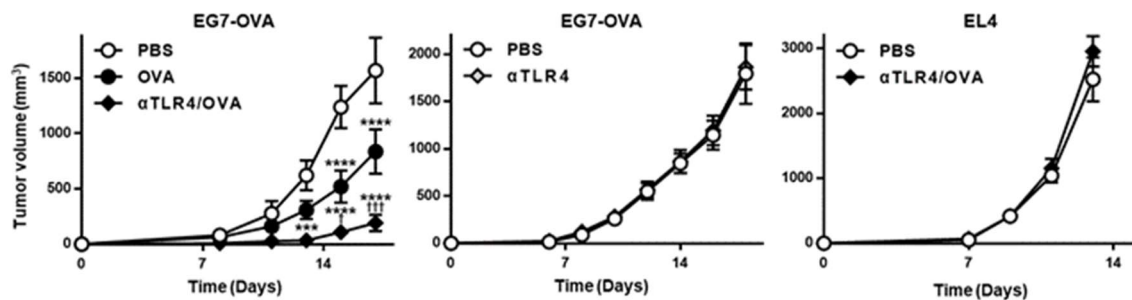


図 1 OVA発現EG7担がんマウスに対するOVA/TLR4刺激抗体の抗腫瘍効果

MHC-I、II 拘束性 OVA<sub>257-264</sub>、OVA<sub>323-339</sub> 特異的 TCR 組換マウス (OT-I、OT-II) 由来脾臓細胞の養子移入解析等から、TLR4 刺激抗体は OVA 特異的 CD4、CD8 T 細胞の活性化を増強し、特に、IFN- $\gamma$  産生 CD8 T 細胞が抗腫瘍効果の主要なエフェクター細胞であることを見出した (図 2、3)。特に、OVA 特異的 CD8 T 細胞が産生する IFN- $\gamma$  は、B16F10 がん細胞の MHC-I 発現を誘導し、TLR4 刺激抗体が、MHC-I 陰性がん細胞に奏功するメカニズムの一端を明らかにした。

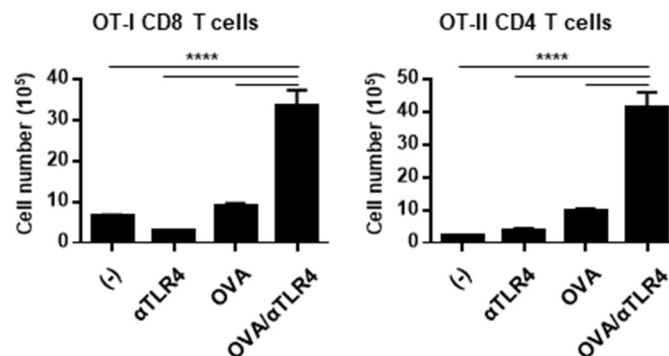


図 2 OVA/TLR4刺激抗体による抗原特異的T細胞誘導

OVA を導入した H-2K<sup>b</sup> 陽性 MC38、3LL がん細胞を作製し、OVA/TLR4 刺激抗体による抗腫瘍効果について検討を加えた。その結果、OVA-MC38 では抗腫瘍効果が認められたのに対し、3LL では抗腫瘍効果は認められなかった。各種担がんマウスの解析から、OVA/TLR4 刺激抗体投与による抗腫瘍効果は MHC-I 発現が必要十分ではないことが明らかになった。

CD4、CD8 抗体による T 細胞除去を施した EG7 担がんマウスを用い、OVA/TLR4 刺激抗体による抗腫瘍効果の主要なエフェクター細胞を解析したところ、CD8 T 細胞が主なエフェクター細胞であることが明らかになった。一方、CD4 T 細胞は活性化するものの、抗腫瘍効果関与は低いことが判明した。

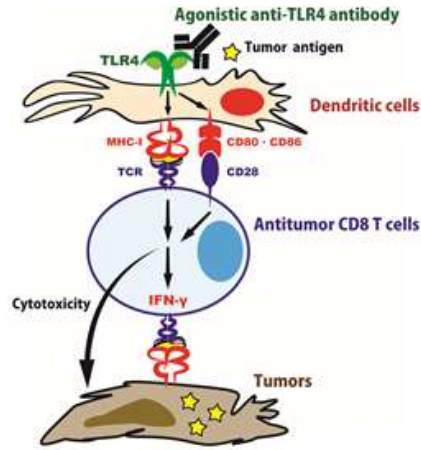


図3 OVA/TLR4刺激抗体による抗腫瘍効果のメカニズム

細菌性 TLR4 リガンドであるリポ多糖 LPS と TLR4 刺激抗体の抗原特異的 T 細胞誘導効果、抗腫瘍効果、炎症反応について解析したところ、TLR4 刺激抗体は LPS に比べ強い抗腫瘍 T 細胞誘導効果を持つ一方で、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  産生に代表される炎症反応の程度が弱いことが明らかになった。これは、TLR4 刺激抗体が TLR4 特異的に作用するのに対し、LPS は、TLR4 に加え、インフラマゾームも活性化することが要因であった。すなわち、TLR4 を標的としたがん免疫療法のアジュバントの設計において、LPS アナログ化合物より、抗体ベースの TLR4 選択的アジュバントが適していることが示唆された。

OVA ペプチド (OVA<sub>257-264</sub>、OVA<sub>323-339</sub>) あるいは OVA タンパク質を NHS エステル/マレイミドヘテロリンカーを用いて架橋した抗原結合型 TLR4 刺激抗体を作製した。OVA<sub>257-264</sub>、OVA<sub>323-339</sub> 抗血清によるウエスタンブロット等により OVA ペプチドと TLR4 刺激抗体の架橋が検出できた一方で、ペプチド結合による抗体不溶化の問題が生じた。特に、抗腫瘍効果に必須のエフェクター細胞である CD8 T 細胞が認識する OVA<sub>257-264</sub> の場合、結合抗体の不溶化が顕著であり、実用性に問題が生じた。そこで、リンカーを PEG 化し、ペプチド結合抗体の水溶性の向上を図った。MALDI-TOF MS により、抗体への OVA ペプチド導入比率を解析したところ、TLR4 刺激抗体 1 分子に対し、1-2 分子の OVA ペプチドの導入が認められ、効率的なペプチド導入には至らなかった。また、同様の方法で、OVA タンパク質結合抗体を調製し、反応の進行を確認できた。しかしながら、OVA、TLR4 刺激抗体の反応後、未反応 OVA、刺激抗体の除去や低い反応収率のため、OVA 結合抗体の実用性に課題が残った。

これらの結果を受け、OVA-TLR4 刺激抗体融合タンパク質安定発現 CHO 細胞を作製した。OVA 融合 TLR4 刺激抗体の発現、分泌を確認できたが、実用的な *in vivo* 解析に耐えうる収量の抗体を確保するのは困難であった。現在、収率の向上を目指して、OVA 融合抗体の再設計を検討している。

(2) PD-1/PD-L1 免疫抑制経路阻害・CD73/Adora2a 免疫抑制経路阻害と TLR4 刺激抗体アジュバントによる複合がん免疫療法

PD-1 抗体感受性がん細胞 MC38 に OVA を遺伝子導入し、PD-1 抗体と OVA/TLR4 刺激抗体投与による抗腫瘍効果の増強について解析した。その結果、PD-1 抗体と OVA/TLR4 刺激抗体は互いの抗腫瘍効果を増強することを明らかにした(図4)。一方、CD73 阻害抗体による抗腫瘍効果について、EG7、MC38 担がんマウスを用いて解析したところ、既報の結果と異なり、抗腫瘍効果は認められなかった。

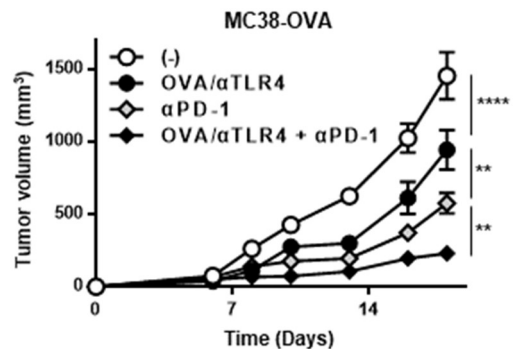


図4 OVA発現MC38担がんマウスに対する OVA/TLR4刺激抗体-αPD-1抗体複合がん免疫療法

(3) 新規 CD73/ecto-5'-nucleotidase 阻害化合物探索

CHO 細胞発現系を用いて調製したヒト・マウス CD73 組換え蛋白質の酵素活性阻害を指標に、低分子化合物約 6000 種をスクリーニングし、CD73 阻害化合物 13 種を見出した。

#### (4) 新規 PD-L1 発現抑制化合物探索

マウス脾臓細胞を、TLR4 リガンド LPS、TLR8 リガンド R848 で刺激すると PD-L1 発現が顕著に増強された。TLR シグナル誘導性 PD-L1 発現の抑制活性を指標に、基本骨格の異なる化合物約 600 種類をスクリーニングし、リンパ球への細胞毒性なく、PD-L1 発現を抑制する化合物 2 種類を見出した。1 種類の化合物については、誘導体を 50 種類以上有機合成し、構造活性相関を解析中である。

#### 研究成果の国内外における位置づけとインパクト・今後の展望

次世代シーケンスによる患者個別の腫瘍変異抗原（ネオアンチゲン）探索と個別化ペプチドワクチンへの期待が高まっている。一方、がん免疫抑制病態における抗腫瘍 T 細胞誘導やその治療効果は限定的との見方も強く、低免疫原性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害療法の奏効率を高める上でも、「がん免疫応答のアジュバント」は鍵である。

本研究の主要成果である「TLR4 刺激抗体の抗腫瘍免疫アジュバント活性」は、免疫チェックポイント阻害療法の奏効率・治療効果を高め、「複合がん免疫療法」の発展にその貢献が期待される。ネオアンチゲン探索の世界的潮流とも連動し、「個別化がん免疫療法」実現に向けたインパクトがある。

TLR4 リガンドであるグラム陰性菌細胞壁の LPS は、長らく、がん免疫療法のアジュバントへの応用が期待されてきた。実際、LPS を弱毒化した MPL は、HPV 予防ワクチンに応用されている。一方、カスパーゼ-4/11 等の細胞内 LPS 受容体が同定され、TLR4 「非」依存的炎症の実体解明が進んでいる。LPS は TLR4 依存的・非依存的経路を活性化し炎症反応を増悪する一方で、TLR4 刺激抗体は TLR4 選択的に活性化し、軽度の炎症反応（副反応）による強い抗腫瘍効果を示すことを見出した。本研究成果は、LPS ノンアナログな TLR4 選択的アゴニストが、新規がん免疫療法アジュバントになりうる点で大きな学術的意義がある。不要な TLR4 「非」依存的炎症を回避した、TLR4 選択的アジュバントの開発が期待される。

臨床応用された PD-1、PD-L1、CTLA4 阻害抗体に代表されるように、世界中で開発中の免疫チェックポイント阻害薬の多くは細胞表面分子の阻害抗体が多く、例え承認されてもその高い薬価は医療経済学的に大きな負担である。本研究の主要成果の一つである CD73 阻害化合物、PD-L1 発現抑制化合物の発見は、生産性やコスト高が問題の抗体医薬とは一線を画す新たな低分子がん免疫療法薬として高い創薬貢献が期待され、今後の発展が望まれる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sato Ryota, Reuter Tatjana, Hiranuma Ryosuke, Shibata Takuma, Fukui Ryutarō, Motoi Yuji, Murakami Yusuke, Tsukamoto Hiroki, Yamazaki Satoshi, Liu Kaiwen, Saitoh Shin-Ichiroh, Latz Eicke, Miyake Kensuke	4. 巻 32
2. 論文標題 The impact of cell maturation and tissue microenvironments on the expression of endosomal Toll-like receptors in monocytes and macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 785 ~ 798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa055	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 該当する

1. 著者名 Nagai Koshi, Uranbileg Baasanjav, Chen Zhen, Fujioka Amane, Yamazaki Takahiro, Matsumoto Yotaro, Tsukamoto Hiroki, Ikeda Hitoshi, Yatomi Yutaka, Chiba Hitoshi, Hui Shu Ping, Nakazawa Toru, Saito Ritsumi, Koshiba Seizo, Aoki Junken, Saigusa Daisuke, Tomioka Yoshihisa	4. 巻 34
2. 論文標題 Identification of novel biomarkers of hepatocellular carcinoma by high definition mass spectrometry: Ultrahigh performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry and desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rapid Communications in Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 e8551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcm.8551	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 該当する

1. 著者名 Tsukamoto Hiroki, Kubota Kanae, Shichiku Ayumi, Maekawa Masamitsu, Mano Nariyasu, Yagita Hideo, Ohta Shoichiro, Tomioka Yoshihisa	4. 巻 158
2. 論文標題 An agonistic anti Toll like receptor 4 monoclonal antibody as an effective adjuvant for cancer immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunology	6. 最初と最後の頁 136 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imm.13095	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 Kikuchi Koichi, Saigusa Daisuke, Kanemitsu Yoshitomi, Matsumoto Yotaro, Tsukamoto Hiroki, Abe Takaaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09735-4	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 該当する

1. 著者名 Kanemitsu Yoshitomi, Mishima Eikan, Maekawa Masamitsu, Matsumoto Yotaro, Saigusa Daisuke, Yamaguchi Hiroaki, Ogura Jiro, Tsukamoto Hiroki, Tomioka Yoshihisa, Abe Takaaki, Mano Nariyasu	4. 巻 9
2. 論文標題 Comprehensive and semi-quantitative analysis of carboxyl-containing metabolites related to gut microbiota on chronic kidney disease using 2-picolylamine isotopic labeling LC-MS/MS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55600-1	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 Tsukamoto Hiroki, Kozakai Sao, Kobayashi Yohei, Takanashi Risako, Aoyagi Takuya, Numasaki Muneo, Ohta Shoichiro, Tomioka Yoshihisa	4. 巻 49
2. 論文標題 Impaired antigen specific lymphocyte priming in mice after Toll like receptor 4 activation via induction of monocytic myeloid derived suppressor cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 546 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201847805	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 Kanemitsu Yoshitomi, Tsukamoto Hiroki, Matsumoto Yotaro, Nozawa-Kumada Kanako, Kondo Yoshinori, Abe Takaaki, Tomioka Yoshihisa	4. 巻 41
2. 論文標題 Generation and Characterization of Anti-phenyl Sulfate Monoclonal Antibodies and a Potential Use for Phenyl Sulfate Analysis in Human Blood	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1170 ~ 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00925	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 Tsukamoto Hiroki, Takeuchi Shino, Kubota Kanae, Kobayashi Yohei, Kozakai Sao, Ukai Ippo, Shichiku Ayumi, Okubo Misaaki, Numasaki Muneo, Kanemitsu Yoshitomi, Matsumoto Yotaro, Nochi Tomonori, Watanabe Kouichi, Aso Hisashi, Tomioka Yoshihisa	4. 巻 293
2. 論文標題 Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK -IRF3 axis activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10186 ~ 10201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.796631	査読の有無 無
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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊悠理香、塚本宏樹、小林洋平、富岡佳久
2. 発表標題 Toll様受容体4刺激抗体の肥満細胞抑制作用
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本宏樹、紫竹歩、後藤裕徳、小坂井沙緒、富岡佳久、池田義孝
2. 発表標題 ヒトperoxiredoxin 4モノクローナル抗体の作製とエピトープ解析
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 後藤裕徳、金光祥臣、桑原義和、福本学、塚本宏樹、富岡佳久
2. 発表標題 Peroxioredoxin 4は臨床的放射線耐性口腔扁平上皮癌細胞の耐性能に寄与する
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村隆太郎、松本洋太郎、塚本 宏樹、金光祥臣、富岡佳久
2. 発表標題 CKD評価法に用いる蛍光標識フェニルサルフェートの合成
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 平本航大、渡辺匠、松本洋太郎、塚本宏樹、富岡佳久
2. 発表標題 安定同位体内標準物質を用いた修飾核酸一斉定量系の構築
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本宏樹、久保田佳苗、富岡佳久
2. 発表標題 Toll様受容体4刺激抗体による抗腫瘍T細胞誘導を介したがん免疫療法
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高梨理紗子、小坂井沙緒、塚本宏樹、富岡佳久
2. 発表標題 Toll 様受容体4 による樹状細胞の抗原取込とT 細胞抗原特異的免疫応答の抑制
3. 学会等名 第57回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平本航大、松本洋太郎、塚本宏樹、富岡佳久
2. 発表標題 修飾核酸の高精度一斉定量系の構築
3. 学会等名 第57回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紫竹歩、塚本宏樹、渡邊康一、野地智法、麻生久、富岡佳久
2. 発表標題 Toll様受容体4刺激抗体によるアレルギー性接触皮膚炎抑制効果
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国際医療福祉大学福岡薬学部教員ホームページ <a href="https://fukuoka.iuhw.ac.jp/faculty/ps/teacher/08409.html">https://fukuoka.iuhw.ac.jp/faculty/ps/teacher/08409.html</a>
--

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
---------	---------