

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670506

研究課題名(和文) 悪性黒色腫の免疫抑制病態に關与するシグナル系の体系的解明と臨床応用

研究課題名(英文) Systematic analysis of cellular signaling involved in the melanoma induced immunosuppression

研究代表者

河上 裕 (KAWAKAMI, Yutaka)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：50161287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：悪性黒色腫では免疫療法が効くが、効かない症例もあり、原因として免疫抑制が考えられ、その機序解明は、治療効果の改善に重要である。本研究では、低分子化合物・siRNAライブラリーを用いて、ヒト悪性黒色腫細胞に対するT細胞反応の低下や樹状細胞の機能抑制に關与する分子を網羅的にスクリーニングし、免疫抑制に關与するTGF- β とMAPKシグナルを同定し、その阻害が悪性黒色腫治療に有用であることを示した。

研究成果の概要(英文)：Immunotherapy is now known to be effective on melanoma, but not all the patients. One of the reasons is immunosuppression caused by melanoma cells. Understanding it's mechanism may lead to improvement of melanoma treatment. In this study, by systematic screening of molecules involved in the human melanoma induced immunosuppression using low molecular weight compound libraries and siRNA libraries, we found that TGF- β and MAPK signaling pathways are important for the human melanoma induced immunosuppression in both induction and effector phases of anti-melanoma specific T-cells. We identified cellular and molecular mechanisms in the TGF- β and MAPK induced immunosuppression. These results indicate that blockade of TGF- β or MAPK pathway may be useful for the improvement of current melanoma therapies, particularly for cancer immunotherapy.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：悪性黒色腫 がん免疫療法 免疫抑制 網羅的分子解析 分子標的治療薬

1. 研究開始当初の背景

悪性黒色腫に対するT細胞応答を利用する免疫療法として、最近、抗PD-1 阻害抗体などを用いた免疫チェックポイント阻害療法や培養T 細胞を用いた養子免疫療法が、進行がんに対しても持続的な腫瘍縮小効果を示すことが明らかになった。しかし、これらの免疫療法が効かない症例もあり、その原因として、PD-1以外の機序による免疫抑制が考えられ、その分子機構の解明と克服法の開発が世界中で期待されている。本研究代表者はがん細胞の遺伝子異常によるシグナル亢進がその原因一つであることを明らかにしてきた。本研究では、低分子化合物ライブラリーやsiRNA ライブラリーなどを駆使した網羅的なスクリーニング法を用いた体系的なデータ駆動型研究により、ヒト悪性黒色腫の免疫抑制病態の機序解明とその克服法の開発を試みることにした。

2. 研究の目的

本研究では、シグナル阻害剤等の低分子化合物ライブラリーやシグナル関連キナーゼ等のsiRNA ライブラリーなどを用いて、抗悪性黒色腫T細胞応答の増強作用をもつ薬剤、その標的の網羅的なスクリーニングを実施し、体系的なデータ駆動型研究により、ヒト悪性黒色腫における免疫抑制病態の機序解明とその克服法の開発を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、ヒト悪性黒色腫特異的 T 細胞のヒト悪性黒色腫細胞株への反応を増強する薬剤の低分子化合物ライブラリーによるスクリーニング、およびヒト悪性黒色腫細胞株の免疫抑制性サイトカイン産生を抑制する薬剤の低分子化合物ライブラリーによるスクリーニング、さらに標的候補分子の siRNA ライブラリーを用いたスクリーニングを行い、ヒト悪性黒色腫細胞による T 細胞応答抑制作用を改善できる薬剤や治療標的の同定を試みた。同定した候補分子やシグナル系の in vivo での意義を担がんマウスモデルで検証するとともに、悪性黒色腫臨床検体での解析を行った。同定した免疫抑制に関与する分子やシグナル系への阻害剤によるがん免疫抑制作用の改善効果を検討し、今後の複合がん免疫療法の基盤を構築した。

4. 研究成果

本研究では、ヒト悪性黒色腫細胞による免疫抑制のメカニズムを、シグナル阻害低分子化合物やキナーゼsiRNAなどの各種ライブラリーを用いた網羅的なスクリーニングによって得た結果を用いたデータ駆動型研究により解明す

ることを目指した。

(1)ヒト悪性黒色腫に対するT細胞応答を増強する低分子化合物とその標的の同定

ヒト悪性黒色腫細胞株に対する抗腫瘍 T 細胞の反応を増強する化合物とその標的を同定するために、まずヒト悪性黒色腫抗原 MART-1 特異的な T 細胞受容体の遺伝子を末梢血 T 細胞に導入して作製したヒト悪性黒色腫特異的 T 細胞を、ヒト悪性黒色腫細胞株と in vitro で共培養することにより、悪性黒色腫特異的な免疫反応を T 細胞からの IFN- γ 分泌で検出するアッセイを構築した。このアッセイを用いて、低分子化合物ライブラリー (抗腫瘍薬や既存薬や天然化合物を含む) をスクリーニングして、悪性黒色腫に対する T 細胞反応を増強できる化合物の同定を試みたところ、TGF- β シグナルの阻害剤および MAPK シグナルの阻害剤が複数同定された。

(2) ヒト悪性黒色腫細胞株からの免疫抑制性サイトカインの産生を抑える低分子化合物とその標的の同定

ヒト悪性黒色腫細胞株は各種免疫抑制性のサイトカインを産生して、樹状細胞などの免疫細胞の機能を抑制する。そこで、ヒト悪性黒色腫細胞株に低分子化合物ライブラリーや siRNA ライブラリーを作用させて、悪性黒色腫からの免疫抑制性サイトカインの産生低下、あるいは樹状細胞機能抑制作用を低下させる低分子化合物、および標的分子の同定を試みた。その結果、ヒト悪性黒色腫細胞からの IL10 や TGF- β などの免疫抑制性サイトカインを低下させて樹状細胞の抑制作用を減弱させる低分子化合物と標的候補分子を同定した。それは MAPK シグナル阻害剤とキナーゼ A であった。悪性黒色腫の臨床検体を用いて、キナーゼ A のリン酸化を検討したところ、悪性黒色腫組織では非がん部組織と比較して、高リン酸化していることが判明した。ヒト悪性黒色腫細胞株でのキナーゼ A の siRNA によるノックダウンにより TGF- β の産生を減弱させたので、キナーゼ A を阻害できる化合物を、既存キナーゼ阻害剤のスクリーニングにより探索したが、明確に阻害する化合物は見つからなかった。

(3)同定したシグナル系の生体内での免疫抑制作用と細胞機構の解明、および制御法の検討

BRAF 突然変異をもち MAPK シグナルが亢進しているヒト悪性黒色腫細胞株を、T 細胞を欠損する免疫不全マウスに移植すると樹状細胞の機能低下が起こることが判明した。このマ

ウスに BRAF 阻害剤を投与すると樹状細胞機能が回復したことから、BRAF-MAPK シグナルの亢進は生体内での免疫抑制に関与しており、その阻害剤により免疫抑制状態が改善されることが分かった。また、TGF- β の in vivo でのがん免疫病態への意義を検討するために、T 細胞エピトープが同定されているマウス腫瘍モデルを用いて、がん組織で TGF- β を増加させて免疫変化を検討したところ、腫瘍組織および所属リンパ節で、樹状細胞の機能低下や免疫抑制性の制御性 T 細胞(Treg)や骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)などの増加を介して、腫瘍抗原特異的 T 細胞の誘導が抑制されることが判明した。今後、TGF- β シグナル阻害剤や中和抗体の投与による免疫改善効果の検証、および TGF- β 分泌の上流にあるキナーゼ A を阻害する薬剤の探索が必要と考えられた。これらの実験データは、MAPK シグナルや TGF- β シグナルの阻害ががん免疫抑制病態の改善に有用である可能性を示唆する。

以上のように、本研究では、低分子化合物ライブラリーと siRNA ライブラリーを用いた網羅的スクリーニングにより、改めてヒト悪性黒色腫では MAPK シグナルと TGF- β シグナルががん微小環境の免疫抑制病態に重要であることが示され、さらに新たな治療標的キナーゼの同定に成功した。現在、ヒト悪性黒色腫では、治療前に抗腫瘍 T 細胞がすでに誘導されて腫瘍組織に浸潤している症例では、抗 PD-1/PD-L1 阻害抗体投与が効果を奏するが、T 細胞が誘導されていない症例ではこれらの抗体治療が効かないことが報告されている。今後、本研究で明らかになった BRAF 阻害剤や TGF- β シグナル阻害剤の投与が T 細胞の活性化に重要な樹状細胞の機能回復による抗悪性黒色腫 T 細胞の誘導促進、さらにエフェクター T 細胞の悪性黒色腫細胞反応性を増強することにより、抗 PD-1/PD-L1 阻害抗体の効きが悪い症例でも効果が得られるように改善できる可能性があり、今後の臨床試験での検証が期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 25 件)

- Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, Valencia JC, Coelho SG, Yin L, Kawaguchi M, Vieira WD, Kaneko Y, Tanemura A, Katayama I, Yokozeki H, Kawakami Y, Hearing VJ. NUA2 amplification coupled with PTEN deficiency promote melanoma development via CDK activation. *Cancer Res.* in Press,2015,査読有
- Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, Kawakami Y. Immunosuppression through constitutively activated NF- κ B signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF- κ B inhibitor. *Br J Cancer.* 110(12):2965-74,2014,査読有
- Nakamura S, Yaguchi T, Kawamura N, Kobayashi A, Sakurai T, Higuchi H, Takaishi H, Hibi T, Kawakami Y. TGF- β 1 in tumor microenvironments induces immunosuppression in the tumors and sentinel lymph nodes and promotes tumor progression. *J Immunother.* 37(2):63-72,2014,査読有
- Kudo-Saito C, Yura M, Yamamoto R, Kawakami Y. Induction of immunoregulatory CD271+ cells by metastatic tumor cells that express human endogenous retrovirus H *Cancer Res.* 74(5):1361-70,2014,査読有
- Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, Lugli A, Zlobec I, Hartmann A, Bifulco C, Nagtegaal ID, Palmqvist R, Masucci DV, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Asslaber M, D'Arrigo C, Vidal-Vanaclocha F, Zavadova E, Chouchane L, Ohashi PS, Shaw PA, Clarke BA, Wouters BG, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato S, Torigoe T, Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Wang Y, Kopetz S, Sinicrope FA, Ascierto PA, Marincola FM, Fox BA, Pagès F. Towards the introduction of the Immunoscore in the classification of malignant tumors. *J Pathol.* 232:199-209,2014,査読有
- Kudo-Saito C, Fuwa T, Murakami K, Kawakami Y. Targeting FSTL1 prevents tumor bone metastasis and consequent immune dysfunction. *Cancer Res.* 73(20):6185-6193,2013,査読有
- Kawakami Y, Yaguchi T, Sumimoto H, Kudo-Saito C, Tsukamoto N, Iwata-Kajihara T, Nakamura S, Nishio H, Satomi R, Kobayashi A, Tanaka M, Hoon Park J, Kamijuku H, Tsujikawa T, and Kawamura N. Cancer-induced immunosuppressive cascades and their reversal by molecular-targeted therapy. "Renaissance of Cancer Immunotherapy" *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1284(1):80-86,2013,査読有
- Kawakami Y, Yaguchi T, Sumimoto H, Kudo-Saito C, Iwata-Kajihara T, Nakamura S, Miyzaki J, Kawamura N, Hoon Park J, Popivanova B, Tsujikawa T. Improvement of cancer immunotherapy by combining molecular targeted therapy.

〔学会発表〕(計 78 件)

1. 河上裕, 新規作用機序を有する抗PD-1抗体薬について, 東海がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン 平成26年度薬剤師セミナー, 名古屋大学医学部(愛知県), 2015/3/14
2. 河上裕, 腫瘍免疫学とがん免疫療法の最近の進歩, 第43回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都府), 2014/12/12
3. Kamijuku H, Tsukamoto N, Park JH, Liu H, Kawakami Y, In vivo anti-tumor effects of berberine through augmentation of anti-tumor T-cell responses, 第43回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都府), 2014/12/12,
4. Tsukamoto N, Park JH, Kamijuku H, Kawakami Y, Immunosuppression by downstream molecules regulated by aryl hydrocarbon receptor (AhR) in tumor microenvironment, 第43回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都府), 2014/12/12,
5. Nakamura K, Yaguchi T, Popivanova B, Murata M, Mikoshiba A, Kiniwa Y, Okuyama R, Kawakami Y, Effective cancer immunotherapy for human melanoma by combination of BRAF inhibitor and Toll-like receptor 7 agonist, 第43回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都府), 2014/12/12,
6. Kawakami Y, Combination Immunotherapy Based on the Cancer Cell's Characteristics and Patients' Immune Status., The 45th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Palace Hotel Tokyo/Japan, 2014/11/18
7. Hayakawa T, Sugiyama J, Yaguchi T, Imaizumi A, Kawakami Y, Enhanced anti-tumor effects of the PD-1/PD-L1 blockade by combining a highly absorptive form of NF-kB/STAT3 inhibitor curcumin., The 29th Society for Immunotherapy of Cancer Annual Meeting, National Harbor, MD, USA, 2014/11/6
8. 河上裕, 腫瘍免疫学とがん免疫療法の最近の進歩, Immuno-Oncology Seminar 「メラノーマ治療の新展開 抗PD-1抗体: オブジーボの適正使用に向けて」, ホテル日航東京 1階ペガサズ(東京都), 2014/10/19
9. 河上裕, 早川妙香, 中村謙太, ポピバノバ ポリヤナ, 杉山重里, 西尾浩, 谷口智憲, 分子標的薬併用による効果的な個別化がん免疫療法, 第73回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2014/9/27,
10. 河上裕, がん免疫病態とがん免疫療法, 第73回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2014/9/27
11. 早川 妙香, 杉山 重里, 谷口 智憲, 今泉 厚, 河上 裕, クルクミン併用による免疫抑制改善効果を介した免疫チェックポイント阻害療法の効果増強, 第73回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2014/9/26
12. 中村謙太, 谷口智憲, 大村学, 小林明日香, 川村直, 杉山重里, 桜井敏晴, 木庭幸子, 奥山隆平, 河上裕, 局所性 Renin-Angiotensin system の阻害による, がん関連線維芽細胞や骨髄系免疫細胞の制御を介した PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害療法の効果増強, 第42回日本臨床免疫学会, 京王プラザホテル(東京都), 2014/9/25
13. 南雲 春菜, 藤田 知信, 野路 しのぶ, 岡本 正人, 桜井 敏晴, 澤田 雄, 中面 哲也, 野口 正典, 松枝 智子, 伊東 恭悟, 裕 彰一, 岡 正朗, 河上 裕, がんワクチン療法における治療前の IL6・IL8 高値と予後不良は関連する, 第73回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2014/9/25
14. 河上裕, 腫瘍免疫における T 細胞の意義とその制御によるがん治療, 第42回日本臨床免疫学会, 京王プラザホテル(東京都), 2014/9/25
15. 河上裕, 藤田知信, ポピバノバ ポリヤナ, 南雲春菜, 鳥越俊彦, 奥野清隆, 裕彰一, 伊東恭悟, がん治療における免疫バイオマーカー, 第34回日本分子腫瘍マーカー研究会, パシフィコ横浜(神奈川県), 2014/9/24
16. 河上裕, がん免疫状態の個体差とがん治療反応性, 第6回血液疾患免疫療法研究会学術集会, 京都大学医学部校内・芝蘭会館 山内ホール(京都府), 2014/9/6
17. Kawakami Y, Popivanova B, Nagumo H, Muramatsu R, Shinobu Noji, Xu M, Fujita T, Okamoto M, Sakurai T, Sugiyama J, Hayakawa T, Satomi R, Nishio H, Yaguchi T, Cancer-induced differential immune-status among patients and its modification for effective cancer treatment., Cold Spring Harbor Asia, Frontiers of Immunology in Health and Diseases, Suzhou, China, 2014/9/4, 招待
18. 早川妙香, 杉山重里, 今泉厚, 谷口智憲, 河上裕, 高吸収クルクミン併用による免疫抑制改善効果を介した免疫チェックポイント阻害療法の効果増強, 第18回日本がん免疫学会総会, ひめぎんホール(愛媛県), 2014/8/1,

19. 中村謙太、谷口智憲、大村学、小林明日香、川村直、杉山重里、桜井敏晴、木庭幸子、奥山隆平、河上裕、局所性 Renin-Angiotensin system の阻害による、がん関連線維芽細胞や骨髄系免疫細胞の制御を介した PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害療法の効果増強, 第 18 回日本がん免疫学会総会, ひめぎんホール(愛媛県), 2014/8/1
 20. 藤田知信、野路しのぶ、南雲春菜、岡本正人、桜井敏晴、澤田雄、吉川聡明、下村真菜美、中面哲也、野口正典、松枝智子、伊東恭悟、碓彰一、竹之内寛子、岡正朗、河上裕、がんペプチドワクチン後予後予測マーカーとしての治療前血中 IL6・IL8 の意義, 第 18 回日本がん免疫学会総会, ひめぎんホール(愛媛県), 2014/7/31,
 21. 谷口智憲、小林明日香、片野いくみ、河上裕、猪爪隆史、伊藤守、河上裕、ヒト末梢血移入マウス MHC class I/II ノックアウト NOG マウスを用いたヒト腫瘍免疫応答の in vivo 解析, 第 18 回日本がん免疫学会総会, ひめぎんホール(愛媛県), 2014/7/31,
 22. 猪爪隆史、谷口智憲、古田潤平、原田和俊、伊藤守、河上裕、島田眞路、CD155-TIGIT interaction is an immune checkpoint regulating antimelanoma immune responses, 第 18 回日本がん免疫学会総会, ひめぎんホール(愛媛県), 2014/7/31
 23. Kawakami Y, Cancer induced differential immunoenvironments: Biomarkers and their modification by targeting signaling molecules, The 8th Miltenyi Cordeliers Meeting on Immunotherapy, Centre de Recherche des Cordeliers (CRC), Paris, France, 2014/7/4, 招待
 24. Kawakami Y, Combinatorial immunotherapy based on the cancer cell characteristics and patients' immune status., The 12th CIMT Annual Meeting, Hilton Hotel in Mainz, Germany, 2014/5/6, 招待
 25. 河上裕、徐明利、谷口智憲、野路しのぶ、南雲春菜、岡本正人、桜井敏晴、藤田知信、鳥越俊彦、佐藤昇志、中面哲也、垣見和宏、池田裕明、珠玖洋、奥野清隆、杉浦史哲、中山睿一、碓彰一、岡正朗、伊東恭悟、ヒトがん免疫病態の解明と免疫バイオマーカーの同定, 第 17 回日本がん免疫学会, ANA クラウンプラザホテル宇部(山口県) 2013/7/4,
 26. 猪爪隆史、古田潤平、谷口智憲、河上裕、島田眞路、CD155 はメラノーマ細胞に発現され、PD-L1 と協調的にメラノーマ特異的 CTL の活性化を抑制する, 第 17 回日本がん免疫学会, ANA クラウンプラザホテル宇部(山口県) 2013/7/4,
 27. 谷口智憲、悪性黒色腫に異所性に発現する Histatin-1 は樹状細胞を抑制し、がん免疫回避に関与する, 第 23 回日本樹状細胞研究会, 国立京都国際会館(京都府) 2013/5/17
 28. Kawakami Y, Reversal of Cancer Induced Immunosuppression by Targeting Signaling Molecules in Cancer and Immune Cells, The 4th JSH International Symposium 2013, 大和屋本店、愛媛県、YAMATOYA-HONTEN, EHIME, Japan, 2013/5/25, 招待
 29. 川村直、住本秀敏、谷口智憲、辻川敬裕、守井賢二、小林明日香、河上裕、STK24 mediates immunosuppressive and tumor promoting conditions in tumor microenvironment, 第 40 回日本臨床免疫学会, 京王プラザホテル(東京都) 2013/9/27,
 30. 河上裕、がんの免疫病態とがん免疫療法, 第 72 回日本癌学会, パシフィコ横浜(神奈川県) 2013/10/5,
 31. 住本秀敏¹、岩田梶原知子²、竹田潔³、河上裕、STAT3 は腫瘍浸潤マクロファージの免疫抑制活性に必須である, 第 72 回日本癌学会, パシフィコ横浜(神奈川県) 2013/10/3,
 32. 河上裕、がん免疫療法の新展開: 最近の進歩と将来展望, 第 72 回日本癌学会, パシフィコ横浜(神奈川県) 2013/10/4,
 33. Kawakami Y, Xu M, Nagumo H, Fujita T, Okamoto M, Sakurai T, Noji S, Sugiyama J, Hayakawa T, Nishio H, Yaguchi T, Different immunoenvironments among cancer patients-Possible Biomarkers and modification for effective cancer treatments., 2013 Cold Spring Harbor Conferences Asia, Tumor Immunology & Immunotherapy, Suzhou Dushu Lake Conference Center 蘇州(中国), 2013/10/29, 招待
- 〔図書〕(計 6 件)
1. Kawakami Y, Qian L, Kawamura N, Miyazaki J, Tsubota K, Kinoshita T, Nakaura K, Ohmura G, Satomi R, Sugiyama J, Nishio H, Hayakawa T, Popivanova B, Nuchsupha S, Liu TH, Kamijuku H, Kudo-Saito C, Tsukamoto N, Sakurai T, Fujita T, Yaguchi T. Cancer Induced Immunosuppression and its Modulation by Signal Inhibitors in "Resistance of cancer cells to CTL-mediated immunotherapy" Eds: Chouaib S and Bonavida B, Springer. In Press., 2015

2. Kawakami Y, Qian L, Kawamura N, Miyazaki J, Nagumo H, Tsubota K, Kinoshita , Nakamura K, Ohmura G, Satomi R, Sugiyama J, Nishio H, Hayakawa T, Popivanova B, Nuchsupha S, Liu TH, Kamijuku H, Kudo-Saito C, Tsukamoto N, Sakurai T, Fujita T, Yaguchi T. Development of personalized combination cancer immunotherapy based on the patients' immune status in "Inflamtion and immunity in cancer " Eds:Tsukasa Seya, Keiko Udaka, Misako Matsumoto, Noriyuki Sato, Springer. Chapter 20:255-266,2015
3. Kawakami Y. Combination immunotherapy based on the cancer cell's characteristics and patients' immune status. In recent advances in cancer immunotherapy, Eds, Sakaguchi S, Wolchok JD, Heike Y, Kanakura Y, Kawakami Y, Sugiyama H, Princess Takamutsu Cancer Research Fund, Tokyo. :18-22,2014
4. Kawamura N, Udagawa M, Fujita T, Sakurai T, Yaguchi T, Kawakami Y. Intratumoral Injection of BCG-CWS-Pre-treated Dendritic Cells Following Tumor Cryoablation.in "Cancer Vaccines Methods and Protocols" Eds, Michael J.P., Patricia D.: Human Press. Methods in Molecular Biology, Vol. 1139:145-153,2014
5. Ohta S, Veraitch O, Okano H, Ohyama M, Kawakami Y. The Potential of Using Induced Pluripotent Stem Cells in Skin Diseases. in "Cell and Molecular Biology and Imaging of Stem Cells" Eds, Heide Schatten: John Wiley & Sons, Inc.Chapter 10:223-245,2014
6. Kawakami Y, Yaguchi T, Sumimoto H, Kudo-Saito C, Tsukamoto N, Iwata-Kajihara T, Nakamura S, Nishio H, Satomi R, Kobayashi A, Tanaka M, Kamijuku H, Tsujikawa T, Kawamura N. Roles of signaling pathways in cancer cells and immune cells in generation of immunosuppressive tumor associated microenvironments. in "The Tumor Immunoenvironment" Eds, Michael Shurin, Anatoli Malyguine, Viktor Umansky, Springer Science. :307-323,2013

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ: <http://keiocancer.com/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

河上 裕 (KAWAKAMI, Yutaka)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：50161287

(2)研究分担者

塚本 信夫 (TSUKAMOTO, Nobuo)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：20407117

谷口 智慧 (YAGUCHI, Tomonori)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：40424163