

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 新規治療標的分子 LRG の炎症性腸疾患における役割の解明と創薬への応用
(英語) Elucidation of the significance of LRG as a novel drug target in inflammatory bowel diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 免疫シグナルプロジェクト 招へいプロジェクトリーダー 仲 哲治
所属 役職 氏名： (英語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition Laboratory of Immune Signal, Invited Project leader Tetsuji Naka
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) IBD の治療標的としての LRG の全般的評価及び臨床試験の準備
開発課題名： (英語) Evaluation of the potential of LRG as a drug target and designing of the clinical trial
- 研究開発分担者 (日本語) 慶応義塾大学・医学部内科学リウマチ研究室・教授 竹内勤
所属 役職 氏名： (英語) Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Professor Tsutomu Takeuchi
- 分担研究 (日本語) IBD の治療標的としての LRG の全般的評価及び臨床試験の準備
開発課題名： (英語) Evaluation of the potential of LRG as a drug target and designing of the clinical trial
- 研究開発分担者 (日本語) 慶応義塾大学医学部内科学消化器内科学・教授 金井隆典
所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterology, Keio University School of Medicine, Professor Takanori Kanai

分担研究 (日本語) IBD の治療標的としての LRG の全般的評価及び臨床試験の準備
開発課題名: (英語) Evaluation of the potential of LRG as a drug target and designing of the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学・講師 飯島英樹
所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Associate Professor Hideki Iijima

分担研究 (日本語) IBD の治療標的としての LRG の全般的評価及び臨床試験の準備
開発課題名: (英語) Evaluation of the potential of LRG as a drug target and designing of the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科抗体医薬臨床応用学寄付講座 教授 田中敏郎
所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Application of Biologics, Osaka University Graduate School of Medicine, Professor Toshio Tanaka

分担研究 (日本語) 抗 LRG 抗体の機能阻害活性及び安全性の評価
開発課題名: (英語) Evaluation of drug efficacy and safety of ant-LRG antibody

研究開発分担者 (日本語) 医薬基盤・健康・栄養研究所・バイオ創薬プロジェクト プロジェクトリーダー 角田慎一
所属 役職 氏名: (英語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Project Leader, Shin-ichi Tsunoda

分担研究 (日本語) 抗 LRG 抗体の作製及び改良
開発課題名: (英語) Generation and modification of anti-LRG antibody

研究開発分担者 (日本語) 中外製薬株式会社・富士御殿場研究所研究本部 部長 服部有宏
所属 役職 氏名: (英語) Research Division, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Kunihiro Hattori

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

近年、炎症性腸疾患 (IBD) 等の免疫難病に対し、疾患関連分子を標的とする治療効果の高いバイオ医薬品が次々と実用化され、今も残る難治例に対しては、新規の標的探索が進められている。LRG (leucine-rich $\alpha 2$ glycoprotein) は、研究開発代表者らがプロテオミクス手法により同定した IBD 等の新規活動性バイオマーカー候補であり、近年はその機能にも注目が集まっている。本研究では、研究施設 (医薬基盤・健康・栄養研究所)、製薬企業、臨床試験拠点病院 (慶應大および阪大) の連携体制の下、創薬の候

補として LRG に着目し、IBD の病態解明並びに新規医薬品開発に向けて非臨床研究を行った。

LRG 欠損マウスを利用して IBD モデルを作製・解析したところ、IBD 様腸炎を誘導した LRG 欠損マウスでは野生型マウスよりも炎症が軽減することを確認した。平成 26 年度に LRG が炎症細胞の腸粘膜における浸潤や炎症性サイトカイン産生に関わること、その機序として、平成 27 年度には LRG が TGF β や TNF α のシグナル制御によりケモカインや炎症性サイトカイン産生を調節すること、平成 28 年度には LRG が腸の血管内皮細胞のエンドグリン発現調節を通じて初期の炎症細胞浸潤を促進することを見出した。つまり LRG は、腸粘膜の病態形成に直接的に関わる疾患関連分子であることを明らかにできた。

LRG と腸粘膜病変形成との明確な関連性は、LRG がバイオマーカーとして IBD の腸粘膜病変を良く反映することの理論的根拠となる。本研究では、平成 27 年度に内視鏡所見と対比する形で LRG の臨床性能試験を行い、IBD の血清バイオマーカーとしての LRG の臨床的有用性を確認した (J Crohns Colitis 2017)。さらに検査診断薬として製造承認販売申請 (体外診断用医薬品) を完了し、実用化目前まで研究を進めることができた。

研究の結果については、拠点病院の分担者らと検討を行い、LRG を標的とする治療薬開発が有望であることが確認できた。実用化に向けた検証として、抗体医薬のプロトタイプとなる抗マウス LRG 抗体を新規作製し、その性能について検討を進めた。平成 26~27 年度には、抗体スクリーニングを *in vitro* の系で行い、また、臨床応用を念頭にマウス抗体に続いて抗ヒト LRG 抗体の作製も進めた。しかし、選択・精製した抗マウス LRG 抗体クローンをマウスに投与すると、血中 LRG 値が著明に増加 (蓄積) することを見出し、このことが開発の障壁となることが明らかになった。そこで複数の抗体をテストし、さらに遺伝子工学的改変により抗体性能を向上させたものの、LRG 蓄積を防ぐことは困難であった。LRG を標的とする治療的抗体作製については、本研究よって初めて明らかになった技術的課題をもとに、新たなアプローチを開始したところである。

以上、本研究において、LRG を標的とする医薬品の開発コンセプトについて妥当性を確認することが出来た。更に IBD 検査マーカーとしての LRG については、診断薬実用化の目処を付けることが出来た。一方、LRG を標的とする抗体医薬については、実用化への技術的課題が明確となり、新たな戦略構築のもとで対応中である。

英文

Recent evidence indicates that therapeutic antibodies targeting immune molecules are effective in treating inflammatory bowel diseases (IBD). Given that intractable diseases still remain, novel therapeutic targets are explored worldwide. By proteomic screening, the principal investigator (PI) Naka recently identified leucine rich alpha-2 glycoprotein (LRG) as a promising biomarker for autoimmune diseases including IBD. Excitingly, LRG has recently been reported as a functional protein that may be involved in disease pathogenesis. In this study, under the collaboration among a research institute (NIBIOHN), a pharmaceutical company and University hospitals (Keio University and Osaka University), we performed a nonclinical study with a focus on LRG, in order to elucidate the pathogenesis of IBD and to develop new therapeutic antibody.

We have generated IBD model mice lacking LRG and have revealed that IBD-like colitis is less severe in LRG KO mice than in wild-type mice. We found that LRG increases leucocyte infiltration into colonic mucosa and inflammatory cytokine production by enhancing TGF β and TNF α signals. We also found that LRG enhances early-stage leucocyte infiltration by upregulating endoglin expression in mucosal

endothelial cells. Thus, this study revealed that LRG is involved in the pathogenesis of IBD and would be a promising new target for IBD.

Direct involvement of LRG in mucosal pathology of IBD explains why LRG, as a biomarker, can reflect mucosal inflammation in IBD. In this study, we performed a clinical trial of the biomarker LRG and demonstrated its usefulness in monitoring mucosal lesion as a surrogate test for endoscopy (reported in *J Crohns Colitis* 2017). Based on these findings, our team developed an LRG quantification kit for clinical laboratory use and seamlessly applied it for manufacturing approval.

The results of this study, which have been evaluated together with the members of University hospitals support the notion that LRG is a promising target for IBD treatment. With the practical application in mind, we newly generated anti-mouse LRG monoclonal antibodies and screened them for neutralizing activity. We also generated anti-human LRG monoclonal antibodies. After selecting anti-mouse LRG antibodies, however, the team found that in vivo treatment of selected antibody in mice dramatically increased serum LRG levels. Our team then tried other antibody clones but failed to prevent LRG accumulation. Furthermore, whereas antibody refinement by the genetic engineering technology showed some effect, it failed again to control LRG levels satisfactorily in vivo. Thus, this study unveiled a critical problem to overcome for the development of anti-LRG targeting therapy.

Collectively, this study has provided a proof of concept to target LRG for IBD treatment. In addition, this study accelerated the clinical application of the new serum biomarker LRG. Because this study revealed that current anti-LRG antibodies have difficulty in neutralizing LRG in vivo, we start working on a new project to target LRG with a novel strategy.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 53 件)

1. Harada E, Serada S, Fujimoto M, Takahashi Y, Takahashi T, Hara H, Nakatsuka R, Sugase T, Nishigaki T, Saito Y, Hiramatsu K, Nojima S, Mitsuo R, Ohkawara T, Morii E, Mori M, Doki Y, Kaneda Y, Naka T. Glypican-1 targeted antibody-based therapy induces preclinical antitumor activity against esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017, In Press.
2. Sugase T, Takahashi T, Serada S, Nakatsuka R, Fujimoto M, Ohkawara T, Hara H, Nishigaki T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Kishimoto T, Mori M, Doki Y, Naka T. Suppressor of cytokine signaling-1 gene therapy induces potent antitumor effect in patient-derived esophageal squamous cell carcinoma xenograft mice. *Int J Cancer*. 2017, In Press.
3. Nakajima H, Takaishi M, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Sano S. Leucine-rich a-2 glycoprotein is an innovative biomarker for psoriasis. *Journal of Dermatological Science*. 2017, In Press.
4. Takahashi T, Elzawahry A, Mimaki S, Furukawa E, Nakatsuka R, Nakamura H, Nishigaki T, Serada S, Naka T, Hirota S, Shibata T, Tsuchihara K, Nishida T, Kato M. Genomic and transcriptomic analysis of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2016, In Press.

5. Hosono Y, Nakashima R, Serada S, Murakami K, Imura Y, Yoshifuji H, Ohmura K, Naka T, Mimori T. Splicing factor proline/glutamine-rich is a novel autoantigen of dermatomyositis and associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *J Autoimmun.* 2016 Dec 2.
6. Honda H, Fujimoto M, Miyamoto S, Ishikawa N, Serada S, Hattori N, Nomura S, Kohno N, Yokoyama A, Naka T. Sputum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Marker of Airway Inflammation in Asthma. *PLoS One.* 2016 Sep 9.
7. Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, Arai N, Koyama N, Morii E, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016 Jul 27.
8. Hara H, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nakatsuka R, Harada E, Nishigaki T, Takahashi Y, Nojima S, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Morii E, Mori M, Doki Y, Naka T. Overexpression of glypican-1 implicates poor prognosis and their chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2016 Jun 28.
9. Han Y, Ripley B, Serada S, Naka T, Fujimoto M. Interleukin-6 Deficiency Does Not Affect Motor Neuron Disease Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation. *PLoS One.* 2016 Apr 12.
10. Yang L, Murota H, Shindo S, Yang F, Serada S, Fujimoto M, Naka T, Katayama I. Increased serum CXCR2 ligand levels in livedo vasculopathy with winter ulcerations: Possible contribution of neutrophil recruitment to lesional skin. *Journal of Dermatological Science.* 2016 Apr.
11. Yotsui I, Serada S, Naka T, Saruhashi M, Taji T, Hayashi T, Quatrano RS, Sakata Y. Large-scale proteome analysis of abscisic acid and ABSCISIC ACID INSENSITIVE3-dependent proteins related to desiccation tolerance in *Physcomitrella patens*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Mar 18.
12. Hiramatsu K, Yoshino K, Serada S, Yoshihara K, Hori Y, Fujimoto M, Matsuzaki S, Egawa-Takata T, Kobayashi E, Ueda Y, Morii E, Enomoto T, Naka T, Kimura T. Similar protein expression profiles of ovarian and endometrial high-grade serous carcinomas. *Br J Cancer.* 2016 Mar 1.
13. Furukawa K, Kawamoto K, Eguchi H, Tanemura M, Tomimaru Y, Akita H, Hama N, Wada H, Kobayashi S, Nonaka Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kumada T, Satomura S, Ito T, Serada S, Naka T, Mori M, Doki Y, Miyoshi E, Nagano H. Clinico-Pathological Significance of Leucine-Rich Alpha-2-Glycoprotein-1 in Sera of Patients with Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2015 Jan;44(1):93-98.
14. Yang L, Fujimoto M, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Honda H, Yamada K, Suzuki K, Nishikawa A, Hosono Y, Yoneda Y, Takehara K, Imura Y, Mimori T, Takeuchi T, Katayama I, Naka T. Proteomic identification of heterogeneous nuclear RNP-K as a novel cold-associated autoantigen in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology.* 2014 In Press

15. Kawabata A, Serada S, Naka T, Mori Y. Human herpesvirus 6 gM/gN complex interacts with v-SNARE in infected cells. *Journal of General Virology* 2014 Dec;95(Pt 12):2769-77.
16. Azuma K, Serada S, Takamatsu S, Terao N, Takeishi S, Kamada Y, Naka T, Miyoshi E. Identification of sialylated glycoproteins in doxorubicin-treated hepatoma cells with glycoproteomic analyses. *Journal of Proteome Research* 2014 Nov 7;13(11):4869-77.
17. Morimoto A, Serada S, Enomoto T, Kim A, Matsuzaki S, Yokoyama T, Takahashi T, Ueda Y, Yoshino K, Fujita M, Fujimoto M, Kimura T, Naka T. Annexin A4 induces platinum resistance in a chloride- and calcium-dependent manner. *Oncotarget*. 2014 Sep 15;5(17):7776-87.
18. Kotobuki Y, Yang L, Serada S, Tanemura A, Yang F, Nomura S, Kudo A, Izuhara K, Murota H, Fujimoto M, Katayama I, Naka T. Periostin Accelerates Human Malignant Melanoma Progression by Modifying the Melanoma Microenvironment. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 Jul;27(4):630-9.
19. Oji Y, Tatsumi N, Fukuda M, Nakatsuka S, Aoyagi S, Hirata E, Nanchi I, Fujiki F, Nakajima H, Yamamoto Y, Shibata S, Nakamura M, Hasegawa K, Takagi S, Fukuda I, Hoshikawa T, Murakami Y, Mori M, Inoue M, Naka T, Tomonaga T, Shimizu Y, Nakagawa M, Hasegawa J, Nezu R, Inohara H, Izumoto S, Nonomura N, Yoshimine T, Okumura M, Morii E, Maeda H, Nishida S, Hosen N, Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H. The translation elongation factor eEF2 is a novel tumor-associated antigen overexpressed in various types of cancers. *Int J Oncol*. 2014 May;44(5):1461-9.
20. Yang L, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Kudo A, Naka T, Katayama I. Histamine Contributes to Tissue Remodeling via Periostin Expression. *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2105-13.
21. Matsuzaki S, Enomoto T, Serada S, Yoshino K, Nagamori S, Morimoto A, Yokoyama T, Kim A, Kimura T, Ueda Y, Fujita M, Fujimoto M, Kanai Y, Kimura T, Naka T. Annexin A4-conferred platinum resistance is mediated by the copper transporter ATP7A. *Int J Cancer*. 2014 Apr 15;134(8):1796-809.
22. Sadaoka T, Serada S, Kato J, Hayashi M, Gomi Y, Naka T, Yamanishi K, Mori Y. Varicella-zoster virus ORF49 functions in the efficient production of progeny virus through its interaction with essential tegument protein ORF44. *Journal of Virology*. 2014 Jan;88(1):188-201.
23. Ota M, Serada S, Naka T, Mori Y. MHC class I molecules are incorporated into human herpesvirus-6 viral particles and released into the extracellular environment *Microbiol Immunol*. 2014 Feb;58(2):119-25.
24. Shinzaki S, Mathuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, Arai N, Koyama N, Morii E, Watanabe M, Hibi T, Kanai T, Takehara T, Naka T. Research for Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Journal of J Crohns Colitis*. 2016, 11, 1, 84-91.

25. Naganuma M, Hisamatsu T, Matsuoka K, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Mori K, Nanki K, Ohno K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, [Kanai T](#), Research for Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission. *Journal of Digestion*. 2016, 93, 1, 66-71.
26. Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, [Kanai T](#). Research for Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. *Journal of Dig Endosc*. 2016, 28, 6, 665-670.
27. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, [Kanai T](#). Research for The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) is useful to predict medium to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. *Journal of J Crohns Colitis*. 2016, 10, 11, 1303-1309.
28. Hisamatsu T, Ono N, Imainuni A, Mori M, Suzuki H, Uo M, Hashimoto M, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Kitazume MT, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T, [Kanai T](#). Research for Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Patients with Ulcerative Colitis in Remission. *Journal of PLoS One*. 2015, 10, 10, e0140716.
29. Naganuma M, Hisamatsu T, [Kanai T](#), Ogata H. Research for Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. *Journal of Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015, 9, 37-45.
30. Araki M, Shinzaki S, Arimitsu S, ..., [Iijima H](#), et al. Age at onset is associated with the seasonal pattern of onset and exacerbation in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. in press.
31. Kawai S, [Iijima H](#), Shinzaki S, Hiyama S, Yamaguchi T, Araki M, et al. Indigo Naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate-induced colitis via aryl hydrocarbon receptor activation. *J Gastroentero* in press.
32. Shinzaki S, Matsuoka K, [Iijima H](#), Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):84-91.
33. Shiraishi E, [Iijima H](#), Shinzaki S, Nakajima S, Inoue T, Hiyama S, et al. Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Gastroenterol*. 2016;51(4):346-56.
34. Shinzaki S, Ishii M, Fujii H, [Iijima H](#), Wakamatsu K, Kawai S, et al. N-Acetylglucosaminyltransferase V exacerbates murine colitis with macrophage dysfunction and enhances colitic tumorigenesis. *J Gastroenterol*. 2016;51(4):357-69.
35. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, Kayama H, Kinoshita M, Motooka D, [Iijima H](#), et al. Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature*. 2016;532(7597):117-21.

36. Hiyama S, Iijima H, Kawai S, Mukai A, Shiraishi E, Iwatani S, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for Peyer's patches is useful in predicting the recurrence of remissive patients with ulcerative colitis. *Intest Res.* 2016;14(4):314-21.
37. Hayashi Y, Tsujii M, Kodama T, Akasaka T, Kondo J, Hikita H, Iijima H, et al. p53 functional deficiency in human colon cancer cells promotes fibroblast-mediated angiogenesis and tumor growth. *Carcinogenesis.* 2016;37(10):972-84.
38. Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, Wakamatsu K, Iwamoto C, Sobajima T, et al. Core Fucosylation on T Cells, Required for Activation of T-Cell Receptor Signaling and Induction of Colitis in Mice, Is Increased in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1620-32.
39. Taki S, Kamada H, Inoue M, Nagano K, Mukai Y, Higashisaka K, Yoshioka Y, Tsutsumi Y, Tsunoda S. A novel bispecific antibody against human CD3 and Ephrin receptor A10 for breast cancer therapy. *PLoS One.* 2015, 10, e0144712.
40. Nagano K, Imai S, Zhao X, Yoshida Y, Yamashita T, Yoshioka Y, Abe Y, Mukai Y, Kamada H, Nakagawa S, Tsutsumi Y, Tsunoda S. Identification and evaluation of metastasis-related proteins, oxysterol binding protein like 5 and calumenin, in lung tumor. *Int J Oncol*, 2015, 47, 195-203.
41. Inoue M, Kamada H, Abe Y, Higashisaka K, Nagano K, Mukai Y, Yoshioka Y, Tsutsumi Y, Tsunoda S. Aminopeptidase P3, a new member of the TNF-TNFR2 signaling complex, induces phosphorylation of JNK1 and JNK2. *J Cell Sci.* 2015, 128, 656-69.
42. Kamada H, Taki S, Nagano K., Inoue M, Ando D, Mukai Y, Higashisaka K, Yoshioka Y, Tsutsumi Y, Tsunoda S. Generation and characterization of a bispecific Diabody targeting EPH receptor A10 and CD3. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015, 456, 908-912.
43. Nagano K, Maeda Y, Kanasaki S, Watanabe T, Yamashita T, Inoue M, Higashisaka K, Yoshioka Y, Abe Y, Mukai Y, Kamada H, Tsutsumi Y, Tsunoda S. Ephrin receptor A10 is a promising drug target potentially useful for breast cancers including triple negative breast cancers. *J Controlled Release.* 2014, 189, 72-9.
44. Nagano K, Yamashita T, Inoue M, Higashisaka K, Yoshioka Y, Abe Y, Mukai Y, Kamada H, Tsutsumi Y, Tsunoda S. Eph receptor A10 has a potential as a target for a prostate cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014, 450, 545-9.
45. Oyama S, Kitamura H, Kuramochi T, Higuchi Y, Matsushita H, Suzuki T, Goto M, Adachi H, Kasutani K, Sakamoto A, Iwayanagi Y, Kaneko A, Nanami M, Fujii E, Esaki K, Takashima Y, Shimaoka S, Hattori K, Kawabe Y. Cynomolgus monkey model of interleukin-31-induced scratching depicts blockade of human interleukin-31 receptor A by a humanized monoclonal antibody. *Exp Dermatol.* 2016 Oct 7. doi: 10.1111/exd.13236.
46. Mimoto F, Kuramochi T, Katada H, Igawa T, Hattori K. Fc engineering to improve the function of therapeutic antibodies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016 Aug 24. PMID: 27552846
47. Suzuki K, Tsunoda H, Omiya R, Matoba K, Baba T, Suzuki S, Segawa H, Kumanogoh A, Iwasaki K, Hattori K, Takagi J. Structure of the Plexin Ectodomain Bound by Semaphorin-Mimicking Antibodies. *PLoS One.* 2016 Jun 3;11(6):e0156719.

48. Igawa T, Haraya K, Hattori K. Sweeping antibody as a novel therapeutic antibody modality capable of eliminating soluble antigens from circulation. *Immunol Rev.* 2016 Mar;270(1):132-51. Review.
49. Igawa T, Haraya K, Hattori K. Sweeping antibody as a novel therapeutic antibody modality capable of eliminating soluble antigens from circulation. *Immunol Rev.* 2016 Mar;270(1):132-51.
50. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sampei Z, Kuramochi T, Sakamoto A, Haraya K, Adachi K, Kawabe Y, Nogami K, Shima M, Hattori K. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood.* 2014 Nov 13;124(20):3165-71.
51. Igawa T, Mimoto F, Hattori K. pH-dependent antigen-binding antibodies as a novel therapeutic modality. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov;1844(11):1943-1950.
52. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sakamoto Y, Haraya K, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost.* 2014 Feb;12(2):206-213.
53. Mimoto F, Kadono S, Katada H, Igawa T, Kamikawa T, Hattori K. Crystal structure of a novel asymmetrically engineered Fc variant with improved affinity for FcγRs. *Mol Immunol.* 2014 Mar;58(1):132-8.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 新たな急性期蛋白 LRG (Leucine-rich α -2 glycoprotein) のループス腎炎マーカーとしての検討, ポスター, 李賢, 藤本穰, 本田宏美, 宇留島隼人, 仲哲治, 第 60 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2016/4/21, 国内.
2. Leucine rich α 2 glycoprotein (LRG) は線維芽細胞における TGF- β シグナルを増強し組織の線維化に関与する, 口頭, 本田宏美, 藤本穰, 宇留島隼人, 仲哲治, 第 60 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2016/4/21, 国内
3. 関節リウマチモデルマウスにおける Leucine -rich α 2-glycoprotein の Th17 分化に関する機能, 口頭, 宇留島隼人, 藤本穰, 本田宏美, 仲哲治, 第 60 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2016/4/21, 国内
4. 新たな急性期蛋白 LRG (Leucine-rich α -2 glycoprotein) のループス腎炎診断マーカーとしての検討, ポスター, 李賢, 藤本穰, 本田宏美, 宇留島隼人, 大河原知治, 世良田聡, 仲哲治, 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 神戸, 2015/10/23, 国内.
5. ブレオマイシン (BLM) 誘導性肺線維症モデルにおける Leucine Rich alpha-2 glycoprotein (LRG) の役割, ポスター, 本田宏美, 藤本穰, 大河原知治, 宇留島隼人, 岩橋千春, 世良田聡, 仲哲治, 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 神戸, 2015/10/23, 国内.
6. 急性期タンパク LRG の T リンパ球分化に対する影響, ポスター, 宇留島隼人, 藤本穰, 岩橋千春, 大河原知治, 本田宏美, 世良田聡, 仲哲治, 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 神戸, 2015/10/22, 国内.

7. Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein Is a Potential Disease Activity Marker Under IL-6 Suppression in Autoimmune Arthritis, ポスター, Yusuke Takahashi, Minoru Fujimoto, Satoshi Serada and Tetsuji Naka, 2014年 ACR/ARHP Annual Meeting, Boston, Massachusetts, Boston Convention & Exhibition Center, 2014/Nov/14-19, 国外.
8. Leucine-rich α 2 glycoprotein promotes TGF β 1-induced apoptosis in the lewis lung carcinoma cell lines, ポスター, Norihiko Takemoto, Tomoshige Matsumoto, Satoshi Serada, Minoru Fujimoto, Tetsuji Naka, 2014年 ICIS, Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, 2014/Oct/26-29, 国外.
9. Measurement of serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein a novel disease activity biomarker in rheumatoid arthritis for the detection of biologic-associated tuberculosis, ポスター, Tomoharu Ohkawara, Minoru Fujimoto, Satoshi Serada, Tetsuji Naka, EULAR2014, Paris, 2014/Jun/14, 国外.
10. 炎症性腸疾患に対する外来ステロイド療法の有用性について, 口頭, 牟田口 真, 長沼 誠, 金井 隆典, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016, 国内.
11. エンドサイトを用いた潰瘍性大腸炎内視鏡的寛解例における組織学的活動度評価の意義について, 口頭, 中里 圭宏, 長沼 誠, 金井 隆典, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016, 国内.
12. 腸炎における update について, 口頭, 金井 隆典, 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015, 国内.
13. 世界へ発信する消化器疾患の臨床研究について, 口頭, 金井 隆典, 第 101 回日本消化器病学会総会, 2015, 国内.
14. 炎症性腸疾患バイオマーカーとしての Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) の可能性について, 口頭, 新崎 信一郎, 飯島 英樹, 松岡 克善, 武下 達矢, 世良田 聡, 辻井 正彦, 金井 隆典, 竹原 徹郎, 仲 哲治, 第 51 回日本消化器病免疫学会総会, 2014, 国内.
15. ゲノムと環境 腸管の免疫寛容破綻機構について, 口頭, 金井 隆典, 三枝 慶一郎, 筋野 智久, 竹下 梢, 水野 慎大, 松岡 克善, 久松 理, 第 42 回日本臨床免疫学会総会, 2014, 国内.
16. 炎症性腸疾患における内科・外科の接点 インフリキシマブ治療中に腸管切除術を要したクローエ病症例の検討について, 口頭, 武下 達矢, 松岡 克善, 金井 隆典, JDDW2014, 2014, 国内.
17. Concentrations of anti-TNF agents in non-inflamed intestinal tissue are associated with the long-term outcome of patients with Crohn's Disease, ポスター, Yoshihara T, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Kawai S, Iijima H, et al, 12th Congress of ECCO, Barcelona, Spain, 2017/Feb/15-18, 国外.
18. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis, ポスター, Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Watanabe M, et al. Asia Pacific Digestive Week (APDW), Kobe, 2016/Nov/2, 国内.
19. マウスの NSAID 起因性小腸粘膜傷害におけるケモカインレセプター CCR7 の役割, 口頭, 山口利朗, 新崎信一郎, 日山智史, 飯島英樹, 竹原徹郎, 消化器免疫学会, 大阪, 2016/7/14, 国内.
20. Dynamic regulation of T cell receptors via core fucosylation is a novel mechanism involved in the onset of inflammatory bowel disease, ポスター, Shinzaki S, Fujii H, Iijima H, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, et al, The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, 2016/7/9, 国内.

21. Oral administration of Indigo naturalis ameliorates murine dextran sodium salt sulfate-induced colitis through the activation of aryl hydrocarbon receptor, ポスター, Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Iijima H, et al, The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, 2016/7/9, 国内.
22. Tissue drug concentration of anti-TNF biologic agents is associated with long-term outcome of patients with Crohn's disease, ポスター, Yoshihara T, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, Kawai S, Iijima H, et al, The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, 2016/7/9, 国内.
23. Extraintestinal manifestations associated with IBD: what shall we manage?, 口頭, Iijima H, The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and colitis, Kyoto, 2016/7/8, 国内.
24. Deficiency of CCR7 Exacerbates Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy in Mice, ポスター, Yamaguchi T, Iijima H, Hiyama S, Araki M, Kawai S, Iwatani S, et al, Digestive Disease Week, San Diego, USA, 2016/May/24, 国外.
25. Indigo Naturalis and Indigo Ameliorate Murine Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis Through the Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor, ポスター, Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Iwatani S, Yamaguchi T, Araki M, et al, Digestive Disease Week, San Diego, USA, 2016/May/24, 国外.
26. Araki M, Shinzaki S, Iijima H, Hiyama S, et al, editors, ポスター, Mental Health Affects the Disease Course in IBD: A Multi-Center Observational Study by the Osaka Gut Forum. Digestive Disease Week, 2016 San Diego, USA, 2016/May/24, 国外.
27. 青黛 (indigo naturalis) による腸炎改善効果およびその機序についての検討, 口頭, 川井翔一郎, 飯島英樹, 竹原徹郎, 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016/4/23, 国内.
28. 炎症性腸疾患における新規バイオマーカー Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) の開発, 口頭, 新崎信一郎, 飯島英樹, 竹原徹郎, 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016/4/23, 国内.
29. 機能変換タンパク質によるサイトカインシグナル制御と疾患治療への応用, 口頭, 角田慎一, 新適塾「未来創薬への誘い」第 36 回会合, 2016/10/31, 国内.
30. 機能性人工タンパク質の創製と疾患治療への応用の試み, 口頭, 角田慎一, 第 4 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム, 2016/09/06, 国内.
31. 分子標的治療薬の開発を目指したがんターゲット分子の探索基盤の確立と評価, 口頭, 長野一也, 角田慎一, 堤康央, 第 32 回日本 DDS 学会学術集会ワークショップ, 2016/06/30, 国内.
32. Discovery of cell-internalizing antibodies by a scFv phage display library screening system, 口頭, 角田慎一, 日本薬物動態学会第 30 回年会, 2015/11/12, 国内.
33. 革新的バイオ医薬品の開発を目指したバイオ創薬技術と創薬支援の取り組み, 口頭, 角田慎一, ライフサイエンスワールド 2015 アカデミックフォーラム, 2015/05/13, 国内.
34. 短期間での高親和性抗体取得に向けた最適な免疫方法の探索, ポスター, 森宣瑛, 向洋平, 東阪和馬, 吉岡靖雄, 長野一也, 鎌田春彦, 角田慎一, 堤康央, 日本薬学会第 135 年会, 2015/03, 国内.

35. 独自に構築した非免疫ヒト型ファージ抗体ライブラリの品質評価, ポスター, 三里一貴, 向 洋平, 東阪和馬, 吉岡靖雄, 長野一也, 鎌田春彦, 角田慎一, 堤 康央, 日本薬学会第 135 年会, 2015/03, 国内.
36. 短期間での抗体取得に向けた最適な免疫方法の探索, ポスター, 森 宣瑛, 向 洋平, 東阪和馬, 吉岡靖雄, 長野一也, 鎌田春彦, 角田慎一, 堤 康央, 第 87 回日本生化学会大会, 2014/10, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 新規治療標的分子 LRG の炎症性腸疾患における役割の解明と創薬への応用, 仲哲治, 平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班成果報告会, 2015. 3. 13, 国内.
2. 新規治療標的分子 LRG の炎症性腸疾患における役割の解明と創薬への応用, 仲哲治, 平成 27 年度医薬基盤・健康・栄養研究所一般公開, 2015. 11. 7, 国内.
3. 炎症性腸疾患における新規治療標的としての LRG の意義の解明, 仲哲治, AMED6 事業合同成果報告会 疾患克服への挑戦, 2016. 2. 12, 国内.
4. 炎症性腸疾患における創薬標的としての LRG の意義, 仲哲治, 2016 年合同成果報告会 革新への挑戦, 2017. 2. 10, 国内.

(4) 特許出願

該当なし