

令和 2 年 4 月 16 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05162

研究課題名（和文）マクロファージのM1/M2バランスに関わる分子基盤解明と診断・治療への応用

研究課題名（英文）The significance of macrophages in several diseases

研究代表者

菰原 義弘（Komohara, Yoshihiro）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・准教授

研究者番号：40449921

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：リンパ腫や腎細胞癌、膀胱癌、膠芽腫、胃癌、食道癌、乳癌などにおけるマクロファージの重要性を明らかにすることが出来た。また、PD-L1に注目した研究も進めることができ、がん免疫におけるマクロファージの重要性を示すことができた。
また、マクロファージを制御する化合物の探索にも取り組み、複数の化合物を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な悪性腫瘍におけるマクロファージの役割と治療抵抗性への関与、あるいはがん免疫との関連性について解析し、それをもとに治療法の開発や新たな解析方法の開発を行った。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated the significance of macrophages in solid tumors, and association between anti-cancer immune responses and macrophage activation.

研究分野：病理学 免疫病理学

キーワード：がん

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マクロファージは全ての臓器に存在する免疫細胞の一種であり、様々な炎症病態において炎症局所へ誘導され、病態の形成に関わっている。近年、様々なマウスモデルや遺伝子操作マウスが作成されるようになったことで、腫瘍や動脈硬化、肥満、感染、創傷治癒など、多くの病態でマクロファージの活性化が重要な役割を担っていることがわかってきた。更に、マクロファージには二方向性の活性化・分化状態が存在することも明らかになりつつある。炎症を促進させる方向への活性化状態と、炎症を抑制し免疫抑制や血管新生に深く関与する炎症抑制性の活性化であり、それぞれ M1 と M2 と呼称されている (図 1)。M1 は動脈硬化やメタボリックシンドロームを助長させる作用や腫瘍抑制作用があり、対照的に M2 は創傷治癒や血管新生を促進する作用や腫瘍の発達を促す作用があると考えられている (下図参照)。また、M1/M2 活性化に関わる分子メカニズムの研究も盛んに行われ、転写因子である STAT1 は M1 活性化、NF- κ B や Stat3、Stat6 などが M2 活性化に関わっているようである。このように、マクロファージの活性化・分化に関わるメカニズムが徐々に解明されつつあり、難治性疾患に対する新しい治療や診断など、マクロファージの活性化に注目した研究が盛んになりつつある。

我々は、病理学教室という特性を生かして、これまでヒトの様々な病態におけるマクロファージ、特に M2 のマーカーである CD163/CD204 に対する免疫染色を施行し、M2 マクロファージとがんの臨床病理学的因子の相関性について解析してきた。CD163 はヘモグロビンスカベンジャー受容体、CD204 は変性 LDL 受容体として当初見出された受容体であるが、いずれもスカベンジャー受容体として様々な分子をリガンドとする。一連の解析により、多くのがんでは腫瘍随伴マクロファージ (Tumor-associated macrophage, TAM) における CD163 の発現が高い症例では統計学的に有意に予後が悪いことが明らかとなった (Komohara Y et al, J Pathol 2008, reviewed in Cancer Sci 2014, Pathol Int 2015)。近年、大変興味深いことに CD163 に注目した研究が増加しており、CD163 はがんだけでなく、敗血症や膠原病、メタボリックシンドローム、炎症性腸疾患、COPD などの非腫瘍性疾患においても発現が増加することが報告されているが、その役割については未解明である。次項に述べるように、これまで M2 マーカーとして注目されてきた CD163 には未知の機能的な役割があることが示唆されるが、CD163 遺伝子操作マウスが存在しなかったこともあり、CD163 に関する研究は発展途上である。

2. 研究の目的

本研究では、以下のテーマについてヒト病理検体を用いた臨床病理学的因子と CD163 発現の関連性を解析すると平行して、ヒト培養細胞を用いた細胞培養実験、CD163 遺伝子欠損マウスを用いた動物実験を行い CD163 の診断マーカーとしての有用性や CD163 の機能について明らかにする。また、CD163 の活性化を介したシグナル伝達経路やサイトカイン産生を明らかにし、M1/M2 バランスへの関与を明らかにすることが共通した最重要課題である。1)のテーマに関しては H25 年度～H27 年度の科研費基盤研究 (C)「がん・炎症病態におけるマクロファージの活性化 新たなメカニズムの解明に向けて」において約 4 割程度の実験が終了しているものの、その他の研究については Preliminary なデータのみで殆ど未着手である。

- 1) がん、敗血症病態における CD163 の役割解明と、TLR4 シグナル伝達経路への関与
- 2) CD163 が関与するシグナル伝達経路の解明と M1/M2 バランスへの関与
- 3) メタボリックシンドロームにおける CD163 の役割解明と脂肪細胞との細胞間相互作用への関与
- 4) 慢性閉塞性肺疾患 COPD における CD163 の役割解明と肺障害への関与
- 5) 潰瘍性大腸炎における CD163 の役割解明と腸管免疫への関与
- 6) ヒトマクロファージにおける CD163 発現の個人差 M1/M2 バランスに関わる遺伝的背景
- 7) CD163 を阻害あるいは刺激するモノクローナル抗体の作成 治療応用への取り組み

3. 研究の方法

がん・敗血症病態における CD163 の役割について、マウスモデルを用いた解析を行うと同時に、CD163 を介するシグナル伝達経路の解明に取り組む。これにより明らかにした分子メカニズムを参考にしながら、メタボリックシンドロームや COPD、潰瘍性大腸炎における CD163 の役割について、マウスモデルを用いた詳細な解析を行う。COPD における CD163 の診断マーカーとしての有用性は既に発表しているため、その他の疾患についてはヒト病理検体を用いて、CD163 と臨床病理学的因子との相関性を評価する。また、CD163 には機能があり、M1/M2 バランスに重要な役割を担っているようである。CD163 関連分子の遺伝子多型が個人における M1/M2 バランスを規定している可能性についても検討を加える。CD163 に対する阻害あるいは刺激抗体を作成し、各種疾患についての治療研究にも取り組む。

4 . 研究成果

Fujiwara Y, Horlad H, Shiraiishi D, Tsuboki J, Kudo R, Ikeda T, Nohara T, Takeya M, Komohara Y (**). Onionin A, a sulfur-containing compound isolated from onions, impairs tumor development and lung metastasis by inhibiting the protumoral and immunosuppressive functions of myeloid cells. **Mol Nutr Food Res** 60:2467-2480, 2016.

タマネギから抽出された Onionin A はマクロファージの M2 への分化を抑制する作用がある。本研究では、その作用をさらに確認し、マウスモデルを用いた。Onionin A 投与によりマウス肉腫モデルでの癌発育および肺転移が有意に制御された。Onionin A は MDSC の免疫抑制活性を制御することで、結果的にがん免疫の活性化を誘導していた。

Yano H, Motoshima T, Ma C, Pan C, Yamada S, Nakayama T, Kitada S, Fujimoto N, Kamba T, Takeya M, Komohara Y (**). The significance of TIMD4 expression in clear cell renal cell carcinoma. **Med Mol Morphol**. 50:220-226, 2017.

以前、マクロファージにおける TIMD4 の研究を行った。今回は、腎がん細胞株や腎癌病理検体を用いて TIMD4 の発現や臨床病理学的因子との相関性、その役割について検討した。TIMD4 ががん細胞で発現しているのかをデータベース (NCI-Cancer panel 60, GDS4296) で調べたところ、様々な癌腫でも腎癌のみで発現が認められた。そこで、腎細胞癌細胞株での発現を見たところ、786-O, ACHN で TIMD4 の強い発現が認められた。89 症例の淡明型腎細胞癌の検体を用いて免疫染色を施行したところ、35 症例で強い発現が認められた。TIMD4 高発現症例は有意に生存率や無再発生存率が低い傾向にあった。786-O 細胞における TIMD4 発現を解析したところ、細胞表面ではなく細胞内に発現が認められた。siRNA を用いて TIMD4 の発現を抑制したところ、増殖能に変化は見られなかったが、ソラフェニブに対する感受性が高くなっていった。詳細なメカニズムを明らかにすることは出来なかったが、TIMD4 が治療抵抗性に関与していることが示唆された。

Motoshima T, Miura Y, Wakigami N, Kusada N, Takano T, Inoshita N, Okaneya T, Sugiyama Y, Kamba T, Takeya M, Komohara Y (**). Phenotypical change of tumor-associated macrophages in metastatic lesions of clear cell renal cell carcinoma. **Med Mol Morphol**. 51:57-63. 2018.

様々な癌腫において TAM とそのフェノタイプが解析されている。腎癌においても我々も含めて多数の TAM に関する研究が報告されている。しかしながら、原発巣と転移巣における TAM フェノタイプを解析した研究はみられない。33 症例の原発巣および転移巣 (主に肺) 検体を用いて、マクロファージマーカーの免疫染色を行い細胞数を評価した。Iba1 陽性 Total TAM は転移巣で多い傾向にあったが、CD204 陽性 TAM は転移巣で減少していた。CD163 陽性 TAM に関しては有意な差は見られなかった。しかしながら、Total TAM 中の CD163 陽性率あるいは CD204 陽性率は転移巣で低い傾向にあった。このことから、転移巣においては M1-like フェノタイプが増加している可能性が示唆された。

Fujiwara Y, Saito Y, Shiota T, Cheng P, Ikeda T, Ohnishi K, Takeya M, Komohara Y (**). Natural compounds that regulate lymph node sinus macrophages: Inducing an anti-tumor effect by regulating macrophage activation. **J Clin Exp Hematop**. 58:17-23, 2018.

CD169 は M1 マーカーの一つである。マクロファージにおける CD169 の発現を増加させる化合物のスクリーニングを行ったところ Aculeatiside A と Naringin の 2 つの化合物を同定した。これらの化合物はヒトおよびマウスマクロファージにおける CD169 の発現を増加させると共に、IL-12 や IL-1b 等の炎症性サイトカイン産生を誘導した。CD169 はリンパ節マクロファージに発現している分子であり、CD169 陽性マクロファージは抗原提示細胞として癌免疫誘導に関わっている。今後、免疫療法にこれらの化合物が有効であるかどうかを検討したい。

Hide T, Komohara Y, Miyasato Y, Nakamura H, Makino K, Takeya M, Kuratsu J, Mukasa A, Yano S. Oligodendrocyte progenitor cells and macrophages/microglia produce glioma stem cell niches at the tumor border. **EBioMedicine** 30:94-104, 2018.

膠芽腫は治療抵抗性癌の代表的なものであり、5 年生存率も 10% 以下と非常に予後の悪い腫瘍である。再発率も高く、特に腫瘍・正常脳境界部からの再発が目立つ。そこで、腫瘍正常境界部における微小環境を解析した。正常 腫瘍境界部では TAM と傍突起膠細胞が増

加しており、両細胞が治療抵抗性に関わっていることが示唆された。培養細胞を用いて両者と膠芽腫細胞の細胞間相互作用を解析したところ、TAM 由来因子によって傍突起膠細胞の増殖や浸潤が誘導された。また、両細胞由来因子で膠芽腫細胞を刺激すると、膠芽腫細胞における癌幹細胞関連マーカーの発現が誘導され、コロニー形成能や抗癌剤耐性が誘導された。正常 脳境界部においては TAM と傍突起膠細胞が治療抵抗性に関わる微小環境を形成していることが示唆された。

Shiraishi D, Fujiwara Y, Horlad H, Saito Y, Iriki T, Tsuboki J, Pan C, Nakagata N, Mizuta H, Bekki H, Nakashima Y, Oda Y, Takeya M, Komohara Y (**). CD163 is required for protumoral activation of macrophages in human and murine sarcoma. **Cancer Res.** 78;3255-3266, 2018

CD163 は M2/protumor TAM のマーカーで有り、多くの癌腫で CD163 陽性 TAM が予後不良・治療抵抗性と関わっていることが報告されている。今回、未分化肉腫 62 症例を用いて CD163 陽性 TAM の重要性を解析した。TAM における CD163 陽性 TAM の割合が高い症例ほど、生存率が低いことが明らかとなった。次に培養細胞を用いて、TAM と肉腫細胞の細胞間相互作用を検討した。TAM との共培養により肉腫細胞における BrdU 取り込みが増加し、CD163 制御により TAM による肉腫細胞の増殖誘導が抑制された。CD163 ノックアウトマウスを用いた研究においても CD163 欠損により肉腫の進展が抑制された。CD163 は IL-6 等の TAM 由来増殖因子の産生に関わっているようであった。これまで、CD163 はマーカーとしての重要性が注目されてきたが、CD163 に機能があることが示され、今後 CD163 阻害剤の開発などにつながる研究である。

Asano T, Ohnishi K, Shiota T, Motoshima T, Sugiyama Y, Yatsuda J, Kamba T, Ishizaka K, Komohara Y (**). CD169-positive sinus macrophages in the lymph nodes determine bladder cancer prognosis. **Cancer Sci** 109;1723-1730, 2018

44 症例の進行膀胱癌症例を用いて、リンパ節マクロファージの重要性を解析した。18 症例でリンパ節マクロファージにおける CD169 発現が増加していた。予後との関連を解析したところ、CD169 高発現群では、有意に再発率や死亡率が低いことが明らかとなった。組織におけるリンパ球浸潤との相関性も認められた。以上のことから、CD169 陽性リンパ節マクロファージが癌免疫誘導に関わることが示唆された。CD169 自体の作用は弱く、また CD169 は IFN によって誘導されることから、CD169 発現はリンパ節における免疫反応を反映しているマーカーとして考えられた。

Miyasato Y, Takashima Y, Takeya H, Yano H, Hayano A, Nakagawa T, Makino K, Takeya M, Yamanaka R, Komohara Y (**). The expression of PD-1 ligands and IDO1 by macrophages/microglia in primary central nervous system lymphoma. **J Clin Exp Hematop.** 58:95-101, 2018.

以前の研究で脳悪性リンパ腫における PD-L1 発現を解析したところ、マクロファージ TAM での PD-L1 発現が認められた。そこで、TAM における PD-L1 発現のメカニズムを培養細胞を用いて解析した。脳悪性リンパ腫細胞の培養上清で、ヒトマクロファージを刺激すると PD-L1 のみならず PD-L2 の発現も増加した。この、PD-L1/L2 発現誘導は Stat3 阻害剤で抑制されたことから Stat3 依存性であることが示された。同時に、他の免疫抑制因子を解析したところ、COX2 や IDO1 がマクロファージで誘導されることが明らかとなった。そこで、IDO1 の免疫染色を行い脳悪性リンパ腫での発現を検討したところ、TAM において IDO1 が陽性となった。脳悪性リンパ腫において PD-L1/L2 のみならず、IDO1 も TAM 関連免疫抑制に関連していることが示唆された。

Komohara Y (**), Noyori O, Saito Y, Takeya H, Baghdadi M, Kitagawa M, Hama N, Ishikawa K, Okuno Y, Nosaka K, Seino K, Matsuoka M, Suzu S. Potential anti-lymphoma effect of M-CSFR inhibitor in adult T-cell leukemia/lymphoma. **J Clin Exp Hematop.** 58: 152-160, 2018.

M-CSFR (CSF-1R) はマクロファージのみならず様々ながん細胞にも発現していることが知られている。自分たちもこれまで膠芽腫で病理検体もちいて解析していたが、抗体の感度・特異性が不確実であり自信の持てるデータではなかった。ところが、最近、M-CSFR に対するウサギモノクローナル抗体が販売され、早速購入して染色性を調べたところ、感度・特異性共に大変優れた抗体だった。そこで、これまで M-CSFR 発現の報告がない ATLL の 13 症例の病理検体を用いて免疫染色を行ったところ、全ての症例で M-CSFR の発現を認めた。リガンドである M-CSF や IL-34 の発現も高率にみられました。培養細胞でも M-CSFR

が高発現しており、M-CSFR 阻害剤での増殖抑制効果を調べたところ M-CSFR 阻害剤で増殖が抑制され、且つアポトーシスも誘導された。また、ATLL 由来因子によってマクロファージにおける PD-L1/2 発現が増加することを以前報告していたが、M-CSFR 阻害剤はマクロファージにおける PD-L1/2 発現増加を抑制した。これらの結果から、M-CSFR 阻害剤は ATLL 細胞に直接作用するだけでなく、TAM の PD-L1/2 発現などを抑制するという 2 つのメカニズムで治療に使えるのではないかと思われた。

Takeya H, Shiota T, Yagi T, Ohnishi K, Baba Y, Miyasato Y, Kiyozumi Y, Yoshida N, Takeya M, Baba H, Komohara Y (**). High CD169 expression in lymph node macrophages predicts a favorable clinical course in patients with esophageal cancer. **Pathol Int** 68: 685-693, 2018.

リンパ節マクロファージプロジェクトの食道癌版である。食道癌 182 症例のリンパ節を CD68 と CD169 で免疫染色し、CD169 が高発現している症例とそうでない症例に分けた。高発現症例では生存率が低く（有意差 $p=0.049$ ）更に無再発期間も長い傾向（ $p=0.074$ ）にあった。原発巣のリンパ球浸潤に関しては、消化器外科の八木先生が同時期に免疫染色していたので、その切片を使って再評価した。すると前治療施行症例において、CD169 発現が高い症例では腫瘍胞巣内へのリンパ球浸潤が多いことがわかった（ $p=0.030$ ）。このことは食道癌においてアジュバント治療時に誘導されるがん免疫に CD169 陽性リンパ節マクロファージが関わっていることを示唆している。

Noyori O, Komohara Y (**), Nasser H, Hiyoshi M, Ma C, Pan C, Carreras J, Nakamura N, Sato A, Ando K, Okuno Y, Nosaka K, Matsuoka M, Suzu S. Expression of IL-34 correlates with macrophage infiltration and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. **Clin Transl Immunology**. 8:e1074, 2019.

IL-34 は M-CSF とともに M-CSFR のリガンドである。悪性リンパ腫とくに B 細胞リンパ腫（95 症例のびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫と 40 症例の濾胞性リンパ腫）に傾向であったことを明らかにした。また、IL-34 高発現群では TAM の浸潤密度が高い傾向であった。培養実験を用いて IL34 が単球・マクロファージの遊走に関わることを明らかにした。リンパ腫由来 IL-34 が M-CSFR シグナルを介して TAM の遊走に関わり、予後不良に関与しているようである。

Shinchi Y, Komohara Y (**), Yonemitsu K, Sato K, Ohnishi K, Saito Y, Fujiwara Y, Mori T, Shiraishi K, Ikeda K, Suzuki M. Accurate expression of PD-L1/L2 in lung adenocarcinoma cells: a retrospective study by double immunohistochemistry. **Cancer Sci**. 110:2711-2721; 2019.

肺腺癌では、がん細胞の他にマクロファージも PD-L1 を発現している。本研究では、マクロファージマーカーと PD-L1 の二重免疫染色により、がん細胞とマクロファージそれぞれにおける PD-L1 の発現と臨床病理学的因子の相関を 231 症例の肺腺癌を対照に検討した。PD-L2 の解析も同様の手法で行った。がん細胞における PD-L1 発現が高い症例では無再発生存期間および生存期間が短く、PD-L2 発現が高い群では無再発生存期間が長い傾向であった。マクロファージにおける PD-L1 発現と臨床病理学的因子の相関は現在解析途中である。また、単染色と二重染色を同一検体で行って PD-L1 の TPS を評価したところ、単染色では TPS を過剰に判定していた。二重免疫染色はがん細胞、マクロファージそれぞれにおける PD-L1/L2 発現を解析するのに有用であり、全体として PD-L1 発現は予後不良、PD-L2 発現は予後良と関連しているようであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Arima K, Komohara Y, Bu L, Tsukamoto M, Itoyama R, Miyake K, Uchihara T, Ogata T, Nakagawa Y, Okabe S, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Yamashita Y, Baba H, Ishimoto T.	4. 巻 109
2. 論文標題 Down-regulation of 15-PGDH by interleukin-1 beta from activated macrophages leads to poor prognosis in pancreatic cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci. 109;462-470, 2018.	6. 最初と最後の頁 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ma C, Horlad H, Ohnishi K, Nakagawa T, Yamada S, Kitada S, Motoshima T, Kamba T, Nakayama T, Takeya M, Komohara Y (**).	4. 巻 51
2. 論文標題 CD163-positive cancer cells are potentially associated with high malignant potential in clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol. 51:13-20, 2018.	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Motoshima T, Miura Y, Wakigami N, Kusada N, Takano T, Inoshita N, Okaneya T, Sugiyama Y, Kamba T, Takeya M, Komohara Y (**).	4. 巻 51
2. 論文標題 Phenotypical change of tumor-associated macrophages in metastatic lesions of clear cell renal cell carcinoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol. 51:57-63. 2018.	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Fujiwara Y, Saito Y, Shiota T, Cheng P, Ikeda T, Ohnishi K, Takeya M, Komohara Y (**).	4. 巻 58
2. 論文標題 Natural compounds that regulate lymph node sinus macrophages: Inducing an anti-tumor effect by regulating macrophage activation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Exp Hematop. 58:17-23, 2018.	6. 最初と最後の頁 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hide T, Komohara Y, Miyasato Y, Nakamura H, Makino K, Takeya M, Kuratsu J, Mukasa A, Yano S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Oligodendrocyte progenitor cells and macrophages/microglia produce glioma stem cell niches at the tumor border.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine 30:94-104, 2018.	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shiraishi D, Fujiwara Y, Horlad H, Saito Y, Iriki T, Tsuboki J, Pan C, Nakagata N, Mizuta H, Bekki H, Nakashima Y, Oda Y, Takeya M, Komohara Y (**).	4. 巻 78
2. 論文標題 CD163 is required for protumoral activation of macrophages in human and murine sarcoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Res. 78;3255-3266, 2018	6. 最初と最後の頁 3255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Asano T, Ohnishi K, Shiota T, Motoshima T, Sugiyama Y, Yatsuda J, Kamba T, Ishizaka K, Komohara Y (**).	4. 巻 109
2. 論文標題 CD169-positive sinus macrophages in the lymph nodes determine bladder cancer prognosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci 109;1723-1730, 2018	6. 最初と最後の頁 1723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Miyasato Y, Takashima Y, Takeya H, Yano H, Hayano A, Nakagawa T, Makino K, Takeya M, Yamanaka R, Komohara Y (**).	4. 巻 58
2. 論文標題 The expression of PD-1 ligands and IDO1 by macrophages/microglia in primary central nervous system lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Exp Hematop. 58:95-101, 2018.	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Komohara Y (**), Noyori O, Saito Y, Takeya H, Baghdadi M, Kitagawa M, Hama N, Ishikawa K, Okuno Y, Nosaka K, Seino K, Matsuoka M, Suzu S	4. 巻 58
2. 論文標題 Potential anti-lymphoma effect of M-CSFR inhibitor in adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Exp Hematop. 58: 152-160, 2018.	6. 最初と最後の頁 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takeya H, Shiota T, Yagi T, Ohnishi K, Baba Y, Miyasato Y, Kiyozumi Y, Yoshida N, Takeya M, Baba H, Komohara Y (**).	4. 巻 68
2. 論文標題 High CD169 expression in lymph node macrophages predicts a favorable clinical course in patients with esophageal cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pathol Int 68: 685-693, 2018.	6. 最初と最後の頁 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Komohara Y, Ohnishi K, Takeya M	4. 巻 108;
2. 論文標題 Possible functions of CD169-positive sinus macrophages in lymph nodes in anti-tumor immune responses	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 290-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Iriki T, Ohnishi K, Fujiwara Y, Horlad H, Saito Y, Ikeda K, Mori T, Suzuki M, Ichiyasu H, Kohrogi H, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 106,
2. 論文標題 The cell-cell interaction between tumor-associated macrophages and small cell lung cancer cells is involved in tumor progression via STAT3 activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 ;22-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Komohara Y, Ma, C, Yano H, Pan C, Horlad H, Saito Y, Ohnishi K, Fujiwara Y, Okuno Y, Nosaka K, Shinosaki S, Morishita K, Matsuoka M, Wakayama T, Takeya M.	4. 巻 57:
2. 論文標題 Cell adhesion molecule-1 (CADM1) expressed on adult T-cell leukemia/lymphoma cells is not involved in the interaction with macrophages	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Exp Hematop.	6. 最初と最後の頁 15-20,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nakagawa T, Ohnishi K, Kosaki Y, Saito Y, Horlad H, Fujiwara Y, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 57:
2. 論文標題 Optimum immunohistochemical procedures for analysis of macrophages in human and mouse formalin fixed paraffin-embedded tissue samples.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Exp Hematop.	6. 最初と最後の頁 31-36,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Miyasato Y, Shiota T, Ohnishi K, Pan C, Yano H, Horlad H, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Iwase H, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 108;
2. 論文標題 The high density of CD204-positive macrophages predicts worse clinical prognosis in patients with breast cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1693-1700,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Fujiwara Y, Hizukuri Y, Yamashiro K, Makita N, Ohnishi K, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 5
2. 論文標題 Guanylate-binding protein 5 is a marker of interferon- γ -induced classically activated macrophages	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Transl Immunology 5:e111, 2016.	6. 最初と最後の頁 e111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Horlad H, Ma C, Yano H, Pan C, Ohnishi K, Fujiwara Y, Endo S, Kikukawa Y, Okuno Y, Matsuoka M, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 107
2. 論文標題 An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ancer Sci 107:1696-1704, 2016.	6. 最初と最後の頁 1696-1704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Fujiwara Y, Horlad H, Shiraishi D, Tsuboki J, Kudo R, Ikeda T, Nohara T, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Onionin A, a sulfur-containing compound isolated from onions, impairs tumor development and lung metastasis by inhibiting the protumoral and immunosuppressive functions of myeloid cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mol Nutr Food Res 60:2467-2480, 2016.	6. 最初と最後の頁 2467-2480,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shiota T, Miyasato Y, Ohnishi K, Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Iwase H, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 11
2. 論文標題 . The Clinical Significance of CD169-Positive Lymph Node Macrophage in Patients with Breast Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One. 2016; 11: e0166680.	6. 最初と最後の頁 e0166680.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Horlad H, Ohnishi K, Ma C, Fujiwara Y, Niino D, Ohshima K, Jinushi M, Matsuoka M, Takeya M, Komohara Y	4. 巻 12
2. 論文標題 TIM-3 expression in lymphoma cells predicts chemoresistance in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL).	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncol Lett 12: 1519-1524, 2016	6. 最初と最後の頁 1519-1524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 がん免疫におけるマクロファージの役割
3. 学会等名 第46回臨床免疫学会総会 2018年11月8日～10日 軽井沢プリンスホテル（軽井沢）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Komohara, Daisuke Shiraishi, Hiroto Takeya, Yasuharu Nakashima, Yoshinao Oda, Hiroshi Mizuta, Yukio Fujiwara, The significance of CD163 in tumor immune microenvironment (TIME) in undifferentiated sarcoma
2. 発表標題 未分化肉腫における免疫細胞とCD163の重要性
3. 学会等名 第3回日本肉腫学会 2018年12月12日～13日、東京コンベンションホール（東京）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菰原義弘.
2. 発表標題 がんにおけるマクロファージの役割：細胞間相互作用の重要性.
3. 学会等名 第16回 がんとハオボキシア研究会 2018年11月9日ホテルグリーンタワー幕張（千葉）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菰原義弘、白石大偉輔、西東洋一、Horlad Hasita、藤原章雄
2. 発表標題 M2-likeマーカーであるCD163はマクロファージの腫瘍促進性活性化に関与する
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会 2018年8月1日～3日 岡山コンベンションセンター（岡山）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 がん免疫におけるマクロファージ・ミエロイド系細胞の役割
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会2018年6月21日～23日 ロイトン札幌（札幌）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Komohara Y, Noyori O, Ma C, Pan C, Carreras J, Nakamura N, Sato A, Ando K, Okuno Y, Nosaka N, Matsuoka M, Takeya M, Suzu S.
2. 発表標題 IL-34 induces cell migration, and its ectopic expression correlates with macrophage infiltration and prognosis of DLBCL.
3. 学会等名 The 14th Japanese-Korean Lymphoreticular Workshop 2018 2018/1/26-27 The Prince Hakone Lake Ashinoko (Kanagawa, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Komohara Y, Saito Y, Shiota T, Ohnishi K, Takeya M.
2. 発表標題 The significance of lymph node macrophages in the induction of anti-cancer immune response
3. 学会等名 36th Sapporo International Cancer Symposium, (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 菰原義弘、馬超亜、潘程、Carreras Joaquim, 中村直哉、竹屋元裕
3. 学会等名 第57回日本リンパ網内系学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 脳原発悪性リンパ腫におけるマクロファージ/ミクログリアの役割
3. 学会等名 第58回日本神経病理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 Multiple functions of macrophages in human diseases.
3. 学会等名 Kumamoto Symposium on Therapeutic/Diagnosis Techniques and Medical Devices. (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菰原義弘、馬超壘、潘程、Carreras Joaquim, 中村直哉、竹屋元裕
2. 発表標題 B細胞性リンパ腫におけるIL-34の重要性
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 ヒトがん・肉腫の病態とがん免疫におけるマクロファージの役割
3. 学会等名 第1回日本肉腫学会総会 2016年12月1日～2日(京都平安ホテル、京都)(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菰原義弘、藤原章雄、Horlad Hasita、矢野浩夢、潘程、竹屋元裕
2. 発表標題 コレステロール排出経路を標的とした新たながん治療戦略
3. 学会等名 第48回日本臨床分子形態学会総会 2016年9月23日～24日（くまもと県民交流会館パレア、熊本）（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yukio Fujiwara, Hasita Horlad, Daisuke Niino, Yutaka Okuno, Kikukawa Yoshitaka, Masao Matsuoka, Motohiro Takeya, Yoshihiro Komohara,
2. 発表標題 Inhibitory effect on Lymphoma Cell Proliferation by Regulating Cholesterol Metabolism Pathway
3. 学会等名 THE 1ST MEETING OF THE YONGLIN HEALTHCARE SYMPOSIUM SERIES- “DNA PROCESSES, DRUGS AND CANCER” 2016/11/27-28 National Taiwan University, Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshihiro Komohara, Hasita Horlad, Chaoya Ma, Shinya Endo, Yoshitaka Kikukawa, Yutaka Okuno, Masao Matsuoka, Motohiro Takeya
2. 発表標題 Infiltrating Macrophages Express PD-L1 and PD-L2 in Lymphoma Microenvironment
3. 学会等名 THE 1ST MEETING OF THE YONGLIN HEALTHCARE SYMPOSIUM SERIES- “DNA PROCESSES, DRUGS AND CANCER” 2016/11/27-28 National Taiwan University, Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 ヒト悪性腫瘍におけるマクロファージの役割 がん免疫との接点
3. 学会等名 第44回 日本臨床免疫学会総会 2016年9月8日～10日（京王プラザホテル、東京）（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	哈 斯塔 (Horlad Hasita) (00644840)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・研究員 (17401)	
研究分担者	浅野 謙一 (Asano Kenichi) (10513400)	東京薬科大学・生命科学部・准教授 (32659)	
研究分担者	大西 紘二 (Ohnishi Koji) (40613378)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教 (17401)	
研究分担者	藤原 章雄 (Fujiwara Yukio) (70452886)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師 (17401)	