

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05282

研究課題名(和文) 神経・免疫・代謝におけるガイダンス因子の病的意義の解明とその制御

研究課題名(英文) Investigation on pathological implications of guidance molecules in neuro-immune-metabolism.

研究代表者

熊ノ郷 淳 (Kumanogoh, Atsushi)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10294125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 151,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明を目的として、基礎的アプローチと臨床的アプローチの融合を積極的に行う中で神経変性疾患のパーキンソン病原因遺伝子LRRK2およびその類縁分子であるLRRK1がsmall G蛋白質のRab7の活性化制御を介してセマフォリンの生理活性を担っていることを見出した。また、免疫・炎症細胞分化に関わる細胞内代謝変化の解析については、mTOR-Sema6D-PPAR 経路を介した細胞内脂質代謝の活性化が抑制性マクロファージ分化時に必須であり、腸炎発症を抑制することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫疾患の病態が単に免疫細胞の異常で生じるのではなく、神経系、代謝系、そして免疫系が相互に作用する中で、病態形成に関与していることが示された。従来、免疫疾患治療は生物学的製剤が標的とする免疫調節分子に向けられてきたが、今後包括的、俯瞰的な視点での薬剤開発に繋がる成果が期待される。また、慢性的疾患である自己免疫疾患治療の根本的な治癒に繋がる新しい視点を提供したことになる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the regulatory mechanisms of immune and inflammatory cell activation and differentiation by regulatory molecules controlling neuroimmunometabolism, we found that LRRK2, the gene responsible for Parkinson's disease, a neurodegenerative disease, and its analog LRRK1 are responsible for the physiological activity of semaphorins through the regulation of activation of the small G protein Rab7. We found that LRRK2, a gene responsible for Parkinson's disease, and its analog LRRK1 are responsible for the physiological activity of semaphorins via regulating the activation of small G protein Rab7. Regarding the analysis of intracellular metabolic changes involved in immune and inflammatory cell differentiation, we found that activation of intracellular lipid metabolism via the mTOR-Sema6D-PPAR pathway is essential during inhibitory macrophage differentiation and suppresses the development of enteritis.

研究分野：内科学、免疫学

キーワード：神経免疫代謝関連 神経ガイダンス セマフォリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体の恒常性維持には生体システム間相互作用の理解が必須であるが、免疫系、神経系、代謝系の中の2つの系の連関に着目した研究が以下のように近年注目を集め始めていた。

・免疫系と代謝系：1980年代以降の分子生物学的手法の導入により、免疫調節に関わるサイトカイン、副刺激分子、JAK等のシグナル分子が同定され、これらを標的にした薬剤が臨床応用されている。このような背景の下、それまで病態解析の中心であった代謝学的な視点は免疫調節や免疫疾患の研究の中でなおざりにされた経緯があった。しかし、代謝センサーmTORとその関連分子の発見等を契機に、代謝シグナルが免疫・炎症細胞の活性化・分化に重要な役割を果たしていることが明らかになり注目されていた。

・代謝系と神経系：代謝学の研究領域においては、ホルモンに加えて臓器・組織と神経系の双方向シグナルの重要性が指摘されており、肥満症のGAWS解析では、肥満関連のSNPの遺伝子が神経系に高発現していることから、代謝系と神経系が密接に関わっていることが示されていた。

・神経系と免疫系：「病は気から」という諺にも示されるように、神経系による免疫応答の制御機構が存在することは古くから指摘されてきた。しかしながら、神経系と免疫系の相互作用に関する細胞及び分子レベルのメカニズムは現在もなお明らかにされていない。

このように、免疫系・神経系・代謝系の中の2つの系に着目した研究は注目を集め始めていたが、これらの3つの系の連関・相互作用を一つの「窓」で検討するような研究は端緒についたばかりであった。

一方、研究代表者の熊ノ郷は、これまで神経系と免疫系双方で機能する分子群(セマフォリン分子群)の存在を世界に先駆けて明らかにしてきた(*Nature* 2002, 2007, 2010, 2012, *Nature Immunol* 2008, 2010, *Nature Commun* 2013, 2014, *Nature Rev Immunol* 2003, 2013, *Nature Rev Rheumatol* 2018)。熊ノ郷は、本研究をスタートするにあたり以下の重要な知見を得ていた。

・セマフォリンの発現が代謝・栄養センサーであるmTOR及びその制御因子により制御されていること(*J. Immunol.* 2015, *Ann Rheum Dis.* 2017)。

・mTOR制御蛋白による代謝シグナル経路が生体・組織の恒常性に関わるM2マクロファージ分化や、制御性T細胞の機能維持に必須であること(*Nature Commun* 2016, *J Immunol.* 2017)。

・mTOR依存性に誘導されるSema6Dが神経軸索伸長にも関与していること(*Science* 2017)。

セマフォリンはPSI(Plexin/Semaphorin/Integrin)ドメインを有しインテグリンと相互作用するが、悪性腫瘍の代謝異常によりインテグリンが恒常的に活性化型として細胞表面に表出していること(*Nature Medicine* 2017)。

2. 研究の目的

熊ノ郷が得ていた上記のオリジナルな知見や国内外に集積しつつある知見をベースに、本研究では、セマフォリン及びその関連分子を「窓」に、「神経免疫代謝：Neuro-Immune-Metabolism」のキーワードの下、神経系、免疫系、代謝系が相互に連関しながら生体の恒常性を維持する分子メカニズムを解明するとともに、その破綻により生じる慢性炎症性疾患、代謝疾患、悪性腫瘍の病態を臨床検体・情報も組み合わせながら明らかにし、これら疾患の診断・治療法の確立に繋がる成果を目指した。

3. 研究の方法

「神経免疫代謝制御メカニズムの解明とその制御」の解明のため

(1) 神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明

(2) セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与の解明とその制御

の2つの視点で、基礎的アプローチと臨床的アプローチを行った。

(1)(神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明)

・免疫代謝に関わる分子のシグナルと相互作用解析については、既に申請者が作成あるいは準備しているセマフォリン関連分子の欠損・変異マウス、mTOR制御分子であるLamtor1のマクロファージ、樹状細胞特異的欠損マウス、セマフォリンシグナル分子の欠損・変異マウスからマクロファージ、好中球、T細胞を調整して実験に用い、ウエスタンブロット、RNAseq等の網羅的解析との組み合わせで、セマフォリンシグナル解析を行った。

・免疫・炎症細胞分化に関わる細胞内代謝変化の解析については、Sema6D欠損マウス、マクロファージ特異的Sema6D欠損マウスを用いて行った。同マウスを用いて高脂肪食負荷モデルを行い、体重変化、体温変化、組織遺伝子発現変化などを解析することで、細胞レベルの代謝変化と個体レベルの代謝変化の連関を検討した。またSema6D欠損マウスについては行動異常も観察されるため、重点的に神経生理学的な解析も行った。

(2)(セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与の解明とその制御)

自己免疫疾患、神経変性疾患、悪性腫瘍(肺がん)の病態解明についての検討を行った。抗好中球細胞質抗体関連血管炎(ANCA関連血管炎)、SLE、多発性硬化症(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態解明を目指した研究を遂行するとともに、悪性腫瘍と免疫代謝についても、炎症性肺がんモデルマウスなどの各種がんモデルを用いてセマフォリン及びセマフォリン関連分子の病的意義を探索した。また、疾患病態への免疫代謝への関与を、ヒト検体のサンプリング解析、免疫活性分子測定、さらに、疾患モデルマウスへの阻害抗体投与、代謝関連分子アゴニスト、アンタゴニストを用いた検討を行った。セマフォリン及びその関連分子の発現制御に関わる代謝シグナルについては、標的分子の血清や炎症局所での発現の相関を検討した。また、代謝制御関連分子欠損マウスやその阻害抗体、阻害低分子化合物を血管炎モデル、SLEモデル、ALSモデル、肺癌自然発症モデル、骨髄腫移植モデルに投与することで、その治療効果を検討した。また投与前後で、DNAアレイ、RNAseq、蛋白アレイ、メタボローム解析、パスウェイ解析を行った。

病態が形成された部位においては炎症を伴う疼痛の惹起や交感神経系の活性化が誘導されることが考えられるので、局所的に生じた炎症がどのような神経活性化を誘導し、他の臓器へいかに影響を与えるかについてイメージング法を用いて解析を進めた。

代謝関連分子標的薬剤のスクリーニング及び抗体医薬の開発については、製薬メーカーと共同研究を進めながらも、アカデミアとして神経免疫代謝の相互作用の解明、疾患病態の解明を本研究の中心に据えながら、疾患病態への診断・治療に向けた検討を行った。

4. 研究成果

本研究課題では、「神経免疫代謝制御メカニズムの解明とその制御」の解明のため

(1) 神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明

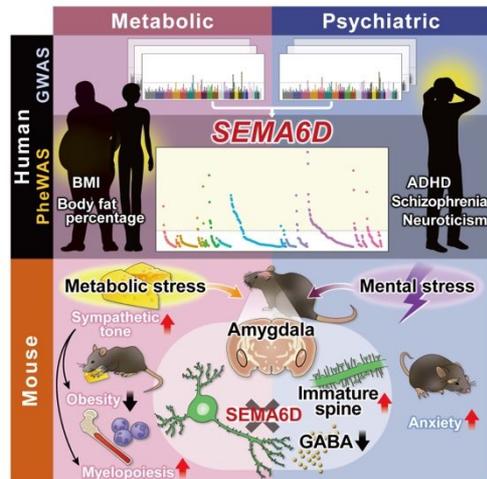
(2) セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与の解明とその制御

の2つの視点で、基礎的アプローチと臨床的アプローチの融合を積極的に図る中で研究目的を達成する(“Bench to Bed”と“Bed to Bench”の双方向アプローチ)ことを目指して研究を遂行した。

(1) 神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明

免疫代謝に関わる分子のシグナル解析については、熊ノ郷はセマフォリン受容体のプレキシンに会合する分子を探索する過程で神経変性疾患のパーキンソン病原因遺伝子 LRRK2 およびその類縁分子である LRRK1 が small G 蛋白質の Rab7 の活性化制御を介してセマフォリンの生理活性を担っていることを見出していた。本研究では、さらに LRRK2 が小胞体 ミトコンドリア連関を介して神経細胞内のミトコンドリア代謝を制御することを見出した(EMBO J, 2020)。

免疫・炎症細胞分化に関わる細胞内代謝変化の解析については、mTOR-Sema6D-PPAR 経路を介した細胞内脂質代謝の活性化が抑制性マクロファージ分化時に必須であり、腸炎発症を抑制することを明らかにした(Nature Immunol 2018)。さらに、全身の脂質代謝と免疫応答の関係性を探索する目的で、Sema6D 欠損マウスを用いて高脂肪食負荷モデルを行ったところ、Sema6D 欠損マウスは肥満抵抗性を示すとともに、顕著な全身性炎症を呈した。脂肪組織マクロファージや脂肪細胞の機能評価を行っていく過程で、骨髄移植実験および細胞種特異的 Sema6D ノックアウトの結果から、予想外に扁桃体の抑制性ニューロンにおける Sema6D シグナルの欠損が高脂肪食負荷時の肥満抵抗性および全身性炎症の原因であることを明らかにした。さらに、同部位の Sema6D がシナプス機能制御を介して不安応答を制御することを発見した。また、ヒトにおけるゲノムワイド解析の結果から、Sema6D の遺伝子多型が統合失調症、肥満症などに関与することを明らかにし、ヒト、マウスにおける神経免疫代謝連関の基盤メカニズムの一端を Sema6D が担うことが示唆された(論文投稿中)。



(2) セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与の解明とその制御

自己免疫疾患、神経変性疾患、悪性腫瘍の病態解明についての神経・免疫・代謝連関の検討を行い以下に示す成果を得た。

多発性硬化症(MS)は、免疫系と中枢神経系のクロストークが病態の中核をなす疾患である。熊ノ郷、奥野らはクラス セマフォリンである Sema4A が樹状細胞とで高発現し、CD4+T を活性化することにより MS 動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の病態に関与することを既に報告していたが(Nature 2002)。さらに MS 患者の約 3 割の血液中で Sema4A が増加することを見出し(J Immunol. 2012, Clinical and Experimental Neuroimmunology 2019)病態への関与と臨床的意義について明らかにした。

SLE は、皮膚、腎臓、肺、中枢神経などが傷害される自己免疫疾患で、核酸に対する自己抗体の産生と I 型 IFN が疾患発症の原因と考えられている。とりわけ中枢神経病変を認める

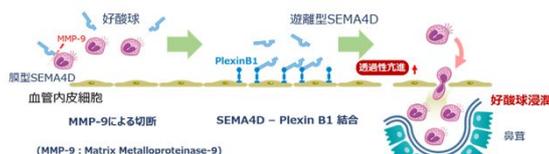
neuropsychiatric SLE は致死的で、難治性の疾患であるが、神経が傷害される機序や、血液脳関門 (BBB) が破綻する機序など、NPSLE が発症する分子基盤はほとんど分かっていない。神経系と免疫系との連関を探索する中で、SLE 患者血清で IFN- γ の生物学的活性が高いことを確認すると同時に、アポトーシス由来の membrane vesicles (AdMVs: Apoptosis-derived membrane vesicles) に着目し、血清中の AdMVs を解析すると、SLE 患者由来 AdMVs には dsDNA が多く存在し、健常者 PBMC に対する IFN- γ 誘導活性およびレポーター細胞に対する ISG 誘導活性があることを発見した (Ann Rheum Dis. 2018)。

悪性腫瘍と免疫代謝については、近年免疫チェックポイント阻害薬の使用が非小細胞肺癌をはじめとした様々な悪性腫瘍に対して承認され、癌免疫療法が標準治療の一つとして位置づけられ、腫瘍環境中では腫瘍細胞と免疫細胞間で糖やアミノ酸などのエネルギーの奪い合いが生じており、特に T 細胞での代謝機能を改善することが免疫チェックポイント阻害薬の効果の向上につながる可能性が示唆されている。これまでの本研究では、「悪性腫瘍と免疫代謝」について 2 つの研究成果を論文として報告した。

・抗 PD-1 抗体が免疫細胞 (特に T 細胞) に与える機能的な変化を、治療中の患者において時系列で評価するための解析系を立ち上げた。非小細胞肺癌患者に対して臨床的に用いられている抗 PD-1 抗体 (ニボルマブおよびペンブロリズマブ) は、ヒト型 IgG4 で作成されていることを利用し、治療後の末梢血 T 細胞に結合している治療抗体を抗 IgG4 抗体で検出する手法を開発した (JCI insight. 2018)。

・EGFR 変異陽性の肺がんは、分子標的薬に対して高い感受性を示す一方、1 年前後かけて治療の耐性化が生じることが知られている。我々は、肺がん細胞の代謝に関わる mTOR シグナルによって誘導される Sema7A がインテグリン $\alpha_5\beta_1$ を介したシグナルによって細胞増殖が誘導され、EGFR 分子標的治療の耐性化を促進すること発見した (JCI Insight. 2018)。

好酸球性副鼻腔炎は鼻汁・鼻閉・嗅覚障害を主訴とする疾患であり、厚生労働省より難病認定をうけている。様々な細胞が関わり炎症を引き起こすと考えられるが詳細については十分検討されていない。鼻副鼻腔疾患患者の血中遊離型 SEMA4D 濃度を測定したところ、好酸球性副鼻腔炎疾患患者では他の鼻副鼻腔疾患患者よりも有意に上昇しているという結果が得られた。一方、好酸球では患者において有意に膜型 SEMA4D の発現レベルが低下しており、患者好酸球の膜型 SEMA4D が切断され遊離型となることが血中遊離型 SEMA4D 濃度上昇の原因と考えられた。また遊離型 SEMA4D は血管内皮細胞に作用し好酸球の遊走を容易にする作用を認め、疾患の特徴である「好酸球を多く含んだ難治性ポリープ形成」に SEMA4D が寄与することが示唆された (J Allergy Clin Immunol. 2020)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 25件）

1. 著者名 Yaga Moto, Shiroyama Takayuki, Hirata Haruhiko, Oya Kaori, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 23
2. 論文標題 Lipoid Pneumonia After Pembrolizumab Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e116 ~ e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcl.2021.12.003	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 Tomofuji Yoshihiko et al.	4. 巻 81
2. 論文標題 Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 278 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-221267	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 Tomofuji Yoshihiko et al.	4. 巻 81
2. 論文標題 Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 278 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-221267	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 Shimagami Hiroshi, Yamaguchi Yuta, Kato Yasuhiro, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 15
2. 論文標題 Marked increase of interferon- after BNT162b2 mRNA vaccination: a case of polyarthritis with pleurisy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Case Reports	6. 最初と最後の頁 e246533 ~ e246533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2021-246533	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 Okamoto Masashi, Kawada Shoji, Shimagami Hiroshi, Fujii Naoko, Matsukawa Kazuki, Ishikawa Nachi, Kawamoto Keisuke, Higa Shinji, Ishida Yutaka, Ogata Atsushi, Yamaguchi Yuta, Morita Takayoshi, Kato Yasuhiro, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 74
2. 論文標題 Rapid attenuation of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with musculoskeletal diseases in whom intensive immunosuppressive therapies were reinitiated after COVID-19: comment on the article by Curtis et al	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis and Rheumatology	6. 最初と最後の頁 726 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42003	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 Nishide Masayuki, Yagita Mayu, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 Volume 16
2. 論文標題 Continuous Use of Etanercept During Pregnancy Does Not Affect TNF-Alpha Levels in Umbilical Cord Blood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biologics: Targets and Therapy	6. 最初と最後の頁 17 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/BTT.S358449	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 Nakanishi Yoshimitsu, Kang Sujin, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 157
2. 論文標題 Crosstalk between axon guidance signaling and bone remodeling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116305 ~ 116305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.116305	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 Hasegawa Kana et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 7706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.aax7706	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 Tomofuji Yoshihiko, Maeda Yuichi, Oguro-Igashira Eri, Kishikawa Toshihiro, Yamamoto Kenichi, Sonehara Kyuto, Motooka Daisuke, Matsumoto Yuki, Matsuoka Hidetoshi, Yoshimura Maiko, Yagita Mayu, Nii Takuro, Ohshima Shiro, Nakamura Shota, Inohara Hidenori, Takeda Kiyoshi, Kumanogoh Atsushi, Okada Yukinori	4. 巻 80
2. 論文標題 Metagenome-wide association study revealed disease-specific landscape of the gut microbiome of systemic lupus erythematosus in Japanese	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1575 ~ 1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-220687	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 Suga Yasuhiko et al.	4. 巻 207
2. 論文標題 IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1456 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2100076	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 Nakatani Takeshi, Tsujimoto Kohei, Park JeongHoon, Jo Tatsunori, Kimura Tetsuya, Hayama Yoshitomo, Konaka Hachiro, Morita Takayoshi, Kato Yasuhiro, Nishide Masayuki, Koyama Shyohei, Nada Shigeyuki, Okada Masato, Takamatsu Hyota, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 The lysosomal Ragulator complex plays an essential role in leukocyte trafficking by activating myosin II	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23654-3	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 Kishikawa Toshihiro, Arase Noriko, Tsuji Shigeyoshi, Maeda Yuichi, Nii Takuro, Hirata Jun, Suzuki Ken, Yamamoto Kenichi, Masuda Tatsuo, Ogawa Kotaro, Ohshima Shiro, Inohara Hidenori, Kumanogoh Atsushi, Fujimoto Manabu, Okada Yukinori	4. 巻 102
2. 論文標題 Large-scale plasma-metabolome analysis identifies potential biomarkers of psoriasis and its clinical subtypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 78 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2021.03.006	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 Koba Tara et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Proteomics of serum extracellular vesicles identifies a novel COPD biomarker, fibulin-3 from elastic fibres	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00658-2020	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 Adachi Yuichi, Shiroyama Takayuki, Yamaguchi Yuta, Murakami Teruaki, Hirata Haruhiko, Amiya Saori, Niitsu Takayuki, Noda Yoshimi, Hara Reina, Enomoto Takatoshi, Morita Takayoshi, Kato Yasuhiro, Uchiyama Akinori, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 82
2. 論文標題 Predicting recurrence of respiratory failure in critically ill patients with COVID-19: A preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection	6. 最初と最後の頁 e33 ~ e35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinf.2021.01.016	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 Zhu Mingrui, Huang Yi, Bender Matthew E., Girard Luc, Kollipara Rahul, Eglenen-Polat Buse, Naito Yujiro, Savage Trisha K., Huffman Kenneth E., Koyama Shohei, Kumanogoh Atsushi, Minna John D., Johnson Jane E., Akbay Esra A.	4. 巻 81
2. 論文標題 Evasion of Innate Immunity Contributes to Small Cell Lung Cancer Progression and Metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-2808	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 Shiroyama Takayuki, Hirata Haruhiko, Nagatomo Izumi, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Pulmonary metastases of lung adenocarcinoma mimicking COVID-19 pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 6125 ~ 6126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd-20-2393	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 Niitsu Takayuki, Shiroyama Takayuki, Miyake Kotaro, Noda Yoshimi, Kido Kansuke, Hara Reina, Enomoto Takatoshi, Adachi Yuichi, Amiya Saori, Suga Yasuhiko, Fukushima Kiyoharu, Koyama Shohei, Iwahori Kota, Hirata Haruhiko, Nagatomo Izumi, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Combined small cell lung carcinoma harboring ALK rearrangement: A case report and literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 3625 ~ 3630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13716	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 Yamaguchi Yuta, Maeda Yuichi, Shibahara Takayuki, Nameki Shinichiro, Nakabayashi Akihiko, Komuta Kiyohide, Mizuno Yumiko, Yagita Mayu, Manabe Yusuke, Morita Takayoshi, Nishide Masayuki, Watanabe Akane, Takamatsu Hyota, Nishida Sumiyuki, Hirano Toru, Shima Yoshihito, Narazaki Masashi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 4
2. 論文標題 Recovery from prolonged thrombocytopenia in patients with TAFRO syndrome: case series and literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 302 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2020.1717747	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 Toyofuku Toshihiko, Okamoto Yuki, Ishikawa Takako, Sasawatari Shigemi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 39
2. 論文標題 LRRK 2 regulates endoplasmic reticulum-mitochondrial tethering through the PERK mediated ubiquitination pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2018100875	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 Tsuda Takeshi et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Pathological and therapeutic implications of eosinophil-derived semaphorin 4D in eosinophilic chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 843 ~ 854.e4
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 Morita Takayoshi, Shima Yoshihito, Fujimoto Kosuke, Tsuboi Hideki, Saeki Yukihiko, Narazaki Masashi, Ogata Atsushi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 31
2. 論文標題 Anti-receptor activator of nuclear factor B ligand antibody treatment increases osteoclastogenesis-promoting IL-8 in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz009	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 Kato Yasuhiro, Park JeongHoon, Takamatsu Hyota, Konaka Hachirou, Aoki Wataru, Aburaya Syunsuke, Ueda Mitsuyoshi, Nishide Masayuki, Koyama Shohei, Hayama Yoshitomo, Kinehara Yuhei, Hirano Toru, Shima Yoshihito, Narazaki Masashi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 77
2. 論文標題 Apoptosis-derived membrane vesicles drive the cGAS-STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1507-1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2018-212988	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 Kinehara Yuhei, 間34名 and Kumanogoh Atsushi	4. 巻 3
2. 論文標題 Semaphorin 7A promotes EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung adenocarcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 pii: 123093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.123093	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 Koyama Shohei, Nagatomo Izumi, Kijima Takashi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Selecting suitable chemotherapies for PD-1/PD-L1 blockade to optimize the tumor immune microenvironment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 32552-32553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26028	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 Miyake Kotaro, Morimura Osamu, Inoue Takako, Yoshida Kenya, Nagatomo Izumi, Kijima Takashi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 25
2. 論文標題 The Direct Oblique Method	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology	6. 最初と最後の頁 305 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/LBR.0000000000000512	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 Osa Akio, 間31名 and Kumanogoh Atsushi	4. 巻 3
2. 論文標題 Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 pii: 59125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.59125	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 Morita Takayoshi, Shima Yoshihito, Fujimoto Kosuke, Tsuboi Hideki, Saeki Yukihiko, Narazaki Masashi, Ogata Atsushi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 31
2. 論文標題 Anti-receptor activator of nuclear factor kB ligand antibody treatment increases osteoclastogenesis-promoting IL-8 in patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz009	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 Kang Sujin, Nakanishi Yoshimitsu, Kioi Yoshiyuki, Okuzaki Daisuke, Kimura Tetsuya, Takamatsu Hyota, Koyama Shohei, Nojima Satoshi, Nishide Masayuki, Hayama Yoshitomo, Kinehara Yuhei, Kato Yasuhiro, Nakatani Takeshi, Shimogori Tomomi, Takagi Junichi, Toyofuku Toshihiko, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 561 ~ 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0108-0	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0件

〔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	奥野 龍禎 (Okuno Tatsusada) (00464248)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	

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