

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04032

研究課題名(和文) がん細胞の生存・維持の分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of cancer cell survival and maintenance

研究代表者

的崎 尚 (Matozaki, Takashi)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：80252782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,400,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞はそれを取り巻く「がん微小環境」を制御することで自らの生存・維持に有利な環境を作り出す。研究代表者は、がん細胞が「細胞間シグナルCD47-SIRP系」を利用して樹状細胞やマクロファージなど自然免疫系細胞による排除を逃れる機構が存在することを明らかにしてきた。本研究課題においては、CD47-SIRP系や他のSIRPファミリー分子により制御される自然免疫細胞によるがん免疫の新たな制御機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、研究代表者が見出している「がん細胞が細胞間シグナルCD47-SIRP系を利用して貪食細胞からの排除を逃れる機構」による、これまで未解明であったがん細胞による「自然系細胞を介したがん排除」を回避する分子機構を解明する意味で学術的意義を有すると共に、新規がん治療法の創出に資する社会的意義の高い研究成果を得られた。

研究成果の概要(英文)：Tumor cells create a favorable environment for their own survival and maintenance by controlling the "tumor microenvironment" that consists of surrounding immune cells. The CD47-SIRP signaling pathway has been considered as a key molecular signal in the regulation of the tumor microenvironment, which protects cancer cells from innate immune cells such as dendritic cells and macrophages. In the present study, we clarified new regulatory mechanisms of tumor immunity by innate immune cells, which is regulated by the CD47-SIRP system and other SIRP family molecules.

研究分野：基礎医学

キーワード：がん微小環境 腫瘍免疫 マクロファージ 樹状細胞 SIRP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん細胞の生物学的特性である無限ともいふべき増殖と生存・維持は、遺伝子変異によりもたらされる生理的な制御を逸脱した自律的増殖能の獲得に加えて、がん細胞を取り巻く免疫細胞、血管内皮細胞、間質細胞などにより形成されるいわゆる「がん微小環境」を能動的に制御することにより、がん細胞の生存に有利な環境を作り出すという巧妙な手段により成し遂げられると考えられている。例えば、がん細胞は、細胞障害性 T 細胞の機能抑制分子である PD-1 のリガンドである PD-L1 を高度に発現することで、T 細胞からの免疫監視を逃れると考えられている。近年では、この機構に着目した PD-1/PD-L1 系の阻害抗体がいわゆる免疫チェックポイント阻害剤として多様ながんの治療に有効であることも明らかにされつつある。しかしながら、がん細胞がこの「がん微小環境」からの監視とそれによる排除を如何にして回避するのか、その分子機構の全容は未だ明らかにされてない。

2. 研究の目的

そこで、本研究課題では、がん細胞の生存・維持機構の解明を目的として、がん細胞が、マクロファージや DC などからなる「がん微小環境」からの監視と排除を如何にして回避するのか、その分子機構を解明しようと試みた。特に、研究代表者が独自に見出している CD47-SIRP 系による自然免疫系細胞の機能制御機構、またそれを利用したがん細胞の排除回避の分子基盤の解明を基軸として検討を行ない、自然免疫系細胞によるがん細胞の全く新たな免疫監視とその回避の機構をも見出そうと試みた。

3. 研究の方法

「がん微小環境」における CD47-SIRP 系の役割について包括的に解析を行う目的で、さまざまな免疫細胞特異的ならびに薬剤誘導性 SIRP もしくは CD47 コンディショナル KO (cKO) マウスを作製し、解析を行った。また、複数の腫瘍マウスモデルを作製し、CD47-SIRP 系に作用する薬剤 (抗 SIRP 抗体や抗 CD47 抗体) による抗腫瘍効果とその作用機構について *in vivo* での評価・解析を行った。また、*in vitro* においてマクロファージによるがん細胞の貪食能に与える影響を検討した。さらに CD47-SIRP 系に作用する新たな薬剤として、特殊環状ペプチドの作製とスクリーニングのエキスパートである研究者との共同研究により、マウス SIRP に結合する特殊環状ペプチドを開発し、*in vivo* ならびに *in vitro* における抗腫瘍効果について検討を行うとともに、SIRP への結合様式について X 線による結晶構造解析を行った。加えて、CRISPR/Cas9 システムや siRNA を用いて CD47 欠損がん細胞株を作製し、抗腫瘍効果の検討を行った。

SIRP だけでなく SIRP ファミリーメンバーである SIRP の生理機能とその制御機構およびがん細胞の免疫監視における役割を検討する目的で、SIRP / 抗体もしくは SIRP 抗体を用いた抗腫瘍効果の検討や、siRNA による SIRP ノックダウンの実験系を用いて貪食細胞上の SIRP による抗腫瘍効果について検討を行った。

4. 研究成果

(1) CD47-SIRP 系による樹状細胞の制御機構の解明

CD47-SIRP 系は樹状細胞の恒常性維持と機能制御に必須の分子であることが分かっているが、その詳細な分子機構については不明である。そこで、これまで用いてきた樹状細胞特異的、もしくはマクロファージ特異的 SIRP 欠損マウスに加えて、薬剤誘導性 SIRP 欠損マウスを作製した。このマウスに薬剤投与を行ったところ、SIRP が高発現する 2 型樹状細胞が活性化しており、単離した DC を用いた RNA-seq 解析の結果、NF- κ B シグナルを介した樹状細胞の活性化を新

たに見出した。同様の結果が薬剤誘導性 CD47 欠損マウスにおいても認められた。以上により、CD47-SIRP 系は定常状態において 2 型樹状細胞が過剰に活性化するのを抑える役割を有すると考えられた。

(2) CD47-SIRP 系の基本的な作動機構の解明

CD47-SIRP 相互作用の分子機構に関しては、異なる 2 つの細胞に発現する SIRP の (細胞外領域の 3 つの Ig ドメインのうち) N 末端の Ig-V ドメインと CD47 の細胞外 Ig ドメインが基本的にはトランスに相互作用すると考えられている。しかし、最近、研究代表者は樹状細胞特異的 CD47 欠損マウス二次リンパ組織において樹状細胞の減少を明らかにしており (Saito et al., PNAS, 2017)、DC 上では CD47-SIRP がシスに相互作用し機能する可能性が出てきた。そこで、まず CD47、SIRP 両分子を共発現させた細胞系において近接ライゲーションアッセイ (PLA) による CD47 と SIRP が同一細胞上で相互作用することを確認した。さらに、マウスから単離した DC やマクロファージにおいても PLA 陽性のシグナルを認めており、これらの細胞上での CD47 と SIRP がシス相互作用を起こしている可能性が示唆された。

(3) CD47-SIRP 結合の操作法の開発とそれを用いた自然免疫系細胞に特異的な CD47-SIRP 系の生理機能の解明

一般的に、抗体をヒト薬剤とする場合、ヒト型化による抗体の安定性や抗原認識能の変化、また、抗体のヒト生体内における抗原性が問題となることが多い。一方、最近の研究から、低分子でありながら抗体に匹敵するタンパク質に対する強力な結合能、高い安定性、低抗原性、低毒性を持つと考えられている特殊環状ペプチドが薬剤として期待されている。そこで、特殊環状ペプチドの作製とスクリーニングのエキスパートである研究者との共同研究を通じて、マウス SIRP に結合し、CD47-SIRP 結合の阻害活性を有する特殊環状ペプチドの開発を行い、複数の候補ペプチドを得ることができた。さらに、得られた候補ペプチドの一つと SIRP の複合体の X 線結晶構造解析から、CD47-SIRP 結合のアロステリック阻害としてその候補ペプチドが作用することを明らかにした。また、そのペプチドが、がん抗原特異的な抗体医薬によるがん細胞のマクロファージによる貪食、ならびに腫瘍モデル動物において抗体医薬の抗腫瘍効果を増強することを確認し、得られた成果を論文として発表するに至った。

(4) がん細胞における CD47 発現制御機構の解明

がん細胞における CD47 の発現上昇が、がん細胞のマクロファージによる免疫監視からの回避につながると考えられる。さらに、その CD47 発現の高低が、予後と相関を持つことが明らかとなっているが、がん細胞における CD47 のその発現上昇の病態的意義ならびに発現制御機構については十分に明らかとはなっていない。そこで、CRISPR/Cas9 システムもしくは siRNA を用いて CD47 発現欠損もしくは低下したヒトおよびマウスがん細胞株を作製し、これら細胞の *in vitro* またはマウス個体内での動態について検討した。その結果、CD47 発現欠損および CD47 発現低下がん細胞が野生型がん細胞に比べ、マクロファージによる著明な貪食作用、また、生体内からの排除を受けることが観察された。すなわち、がん細胞上の CD47 の発現上昇が免疫監視からの直接の回避に重要であることが強く示唆された。

(5) SIRP の自然免疫系細胞における生理機能とその制御機構の解明およびがん細胞の免疫監視への関与の検討

SIRP は、SIRP と細胞外領域が高い相同性を示す 1 回膜貫通型分子で、細胞内領域では ITAM を有するアダプター分子である DAP-12 と複合体を形成し、ITAM に結合するチロシンキナーゼ

Syk を介して作用する。研究代表者は、SIRP がマクロファージなど骨髄系細胞に高度に発現することから、SIRP と共にいわゆるペア型レセプターとして機能し、マクロファージの抗体依存性細胞貪食活性を促進的に制御することを以前明らかにしている (Hayashi et al., J Biol Chem, 2004)。本研究において、ある特定のがん細胞株に対するマクロファージのもつ細胞傷害活性が SIRP 特異的抗体により増強されることを見出した。一方で、SIRP 特異的 siRNA により SIRP の発現が低下したマクロファージでは、SIRP 特異的抗体によるがん細胞に対する細胞傷害活性の著明な減弱が認められた。さらに、この細胞傷害活性には、マクロファージから産生される炎症性サイトカインが重要であることが確認された。すなわち、SIRP ががん細胞に対するマクロファージの細胞傷害活性の制御を担い、がん免疫監視の制御に関与している可能性が示唆された。また、SIRP ががんの新たな治療標的分子となり得ること考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Hazama Daisuke, Yin Yizhen, Murata Yoji, Matsuda Makoto, Okamoto Takeshi, Tanaka Daisuke, Terasaka Naohiro, Zhao Jinxuan, Sakamoto Mariko, Kakuchi Yuka, Saito Yasuyuki, Kotani Takenori, Nishimura Yoshihiro, Nakagawa Atsushi, Suga Hiroaki, Matozaki Takashi	4. 巻 27
2. 論文標題 Macrocyclic Peptide-Mediated Blockade of the CD47-SIRP Interaction as a Potential Cancer Immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1181 ~ 1191.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2020.06.008	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 Murata Yoji, Saito Yasuyuki, Kotani Takenori, Matozaki Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Blockade of CD47 or SIRP : a new cancer immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Expert Opinion on Therapeutic Targets	6. 最初と最後の頁 945 ~ 951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14728222.2020.1811855	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 Kotani Takenori, Setiawan Jajar, Konno Tasuku, Ihara Noriko, Okamoto Saki, Saito Yasuyuki, Murata Yoji, Noda Tetsuo, Matozaki Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Regulation of colonic epithelial cell homeostasis by mTORC1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70655-1	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 該当する
1. 著者名 Franke Katka, Pillai Saravanan Y, Hoogenboezem Mark, Gijbels Marion J J, Matlung Hanke L., Geissler Judy, Olsmann Hugo, Pottgens Chantal, van Gorp Patrick J, Ozsvar-Kozma Maria, Saito Yasuyuki, Matozaki Takashi, Kuijpers Taco W, Hendriks Rudi W, Kraal Georg, Binder Christoph J, de Winther Menno P J, van den Berg Timo K	4. 巻 11
2. 論文標題 SIRP on Mouse B1 Cells Restricts Lymphoid Tissue Migration and Natural Antibody Production	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 570963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.570963	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 Nishimura Taichi, Saito Yasuyuki, Washio Ken, Komori Satomi, Respatika Datu, Kotani Takenori, Murata Yoji, Ohnishi Hiroshi, Mizobuchi Satoshi, Matozaki Takashi	4. 巻 50
2. 論文標題 SIRP on CD11c + cells induces Th17 cell differentiation and subsequent inflammation in the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1560 ~ 1570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201948410	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 Wang Bochao, Hara Kouichi, Kawabata Akiko, Nishimura Mitsuhiro, Wakata Aika, Tjan Lidya Handayani, Poetranto Anna Lystia, Yamamoto Chisato, Haseda Yasunari, Aoshi Taiki, Munakata Lisa, Suzuki Ryo, Komatsu Masato, Tsukamoto Ryuko, Itoh Tomoo, Nishigori Chikako, Saito Yasuyuki, Matozaki Takashi, Mori Yasuko	4. 巻 16
2. 論文標題 Tetrameric glycoprotein complex gH/gL/gQ1/gQ2 is a promising vaccine candidate for human herpesvirus 6B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1008609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1008609	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 Watanabe M, Kaneko Y, Ohishi Y, Kinoshita M, Sakairi T, Ikeuchi H, Maeshima A, Saito Y, Ohnishi H, Nojima Y, Matozaki T, Hiromura K	4. 巻 22
2. 論文標題 Importance of methodology in the evaluation of renal mononuclear phagocytes and analysis of a model of experimental nephritis with Shp1 conditional knockout mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100741-100741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100741	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 Wang B, Saito Y, Nishimura M, Ren Z, Tjan LH, Refaat A, Iida-Norita R, Tsukamoto R, Komatsu M, Itoh T, Matozaki T, Mori Y	4. 巻 94
2. 論文標題 An animal model that mimics human herpesvirus 6B pathogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01851-e01819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01851-19	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 Elberg G, Liraz-Zaltsman S, Reichert F, Matozaki T, Tal M, Rotshenker S	4. 巻 16
2. 論文標題 Deletion of SIRP (signal regulatory protein-) promotes phagocytic clearance of myelin debris in Wallerian degeneration, axon regeneration, and recovery from nerve injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1679-x	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 Komori S, Saito Y, Respatika D, Nishimura T, Kotani T, Murata Y, Matozaki T	4. 巻 49
2. 論文標題 SIRP + dendritic cells promote the development of fibroblastic reticular cells in murine peripheral lymph nodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1364-1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201948103	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 Konno T, Kotani T, Setiawan J, Nishigaito Y, Sawada N, Imada S, Saito Y, Murata Y, Matozaki T	4. 巻 14
2. 論文標題 Role of lysophosphatidic acid in proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0215255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0215255	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 Sato-Hashimoto M, Nozu T, Toriba R, Horikoshi A, Akaike M, Kawamoto K, Hirose A, Hayashi Y, Nagai H, Shimizu W, Saiki A, Ishikawa T, Elhanbly R, Kotani T, Murata Y, Saito Y, Naruse M, Shibasaki K, Oldenborg PA, Jung S, Matozaki T, Fukazawa Y, Ohnishi H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Microglial SIRP regulates the emergence of CD11c+ microglia and demyelination damage in white matter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e42025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.42025	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 Abe T, Tanaka Y, Piao J, Tanimine N, Oue N, Hinoi T, Garcia NV, Miyasaka M, Matozaki T, Yasui W, Ohdan H	4. 巻 2
2. 論文標題 Signal regulatory protein alpha blockade potentiates tumoricidal effects of macrophages on gastroenterological neoplastic cells in syngeneic immunocompetent mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 451 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12205	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 Sun C, Murata Y, Imada S, Konno T, Kotani T, Saito Y, Yamada H, Matozaki T	4. 巻 504
2. 論文標題 Role of Csk in intestinal epithelial barrier function and protection against colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 109 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.140	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 Matlung HL, Babes L, Zhao XW, van Houdt M, Treffers LW, van Rees DJ, Franke K, Schornagel K, Verkuiljen P, Janssen H, Halonen P, Lieftink C, Beijersbergen RL, Leusen JHW, Boelens JJ, Kuhnle I, van der Werff Ten Bosch J, Seeger K, Rutella S, Pagliara D, Matozaki T, et al	4. 巻 23
2. 論文標題 Neutrophils Kill Antibody-Opsonized Cancer Cells by Trogoptosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3946 ~ 3959.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.05.082	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 Murata Y, Saito Y, Kotani T, Matozaki T	4. 巻 109
2. 論文標題 CD47-signal regulatory protein signaling system and its application to cancer immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2349 ~ 2357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13663	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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 的崎 尚
2. 発表標題 がん細胞の生存・維持の分子機構とその臨床応用
3. 学会等名 徳島大学研究クラスター「統合的がん創薬研究クラスター」第3回合同ミーティング（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matozaki T
2. 発表標題 Importance of CD47-SIRPa system for regulation of macrophages in the tumor microenvironment
3. 学会等名 The 4th Taiwan-Japan Bilateral Conference on Protein Phosphatases 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 的崎 尚、村田 陽二、齊藤 泰之、小谷 武徳
2. 発表標題 SIRP 抗体を用いた新規のがん免疫療法:CD20及びPD-1抗体との併用による有効性
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotani, T, Setiawan J, Ihara N, Okamoto S, Murata Y, Saito Y, Matozaki T
2. 発表標題 Role of Tsc2-mTORC1 signaling in regulation of colonic epithelial homeostasis
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hazama D, Murata Y, Tanaka D, Okamoto T, Saito Y, Kotani T, Nishimura Y, Matozaki T
2. 発表標題 A nobel macrocycle peptide targets CD47-SIRPalpha axis and enhances the macrophage-mediated tumor killing
3. 学会等名 第78回日本癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komori S, Saito Y, Respatika D, Nishimura T, Kotani T, Murata Y, Matozaki T
2. 発表標題 Importance of SIRP + dendric cells for the development of fibroblastic reticular cells of peripheral lymph nodes
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 陽二、齊藤 泰之、小谷 武徳、的崎 尚
2. 発表標題 チロシンホスファターゼ SHP-1/2 結合タンパク質 SIRP による自然免疫細胞の機能制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 的崎 尚、齊藤 泰之、小谷 武徳、村田 陽二
2. 発表標題 細胞間シグナルCD47-SIRP 系による血球寿命制御とその臨床応用
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 陽二、羽間 大祐、田中 大介、岡本 武士、齊藤 泰之、小谷 武徳、的崎 尚
2. 発表標題 新規SIRP 阻害剤の開発とその抗腫瘍効果
3. 学会等名 第18回生体機能研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小森 里美、齊藤 泰之、ダトゥ レスパティカ、西村 太一、小谷 武徳、村田 陽二、的崎 尚
2. 発表標題 SIRP 陽性樹状細胞による末梢リンパ節ストローマ細胞の発達制御
3. 学会等名 第9回ホクファターゼ研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽間 大祐、村田 陽二、田中 大介、岡本 武士、齊藤 泰之、小谷 武徳、西村 善博、的崎 尚
2. 発表標題 膜型分子SIRP を標的とする新たな免疫チェックポイント阻害剤の開発
3. 学会等名 第9回ホクファターゼ研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷 武徳、ジャジャル セティアワン、井原 紀子、岡本 沙樹、村田 陽二、齊藤 泰之、的崎 尚
2. 発表標題 大腸上皮の恒常性制御におけるTsc2-mTORC1シグナルの役割
3. 学会等名 第9回ホクファターゼ研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotani T, Setiawan J, Murata Y, Saito Y, Matozaki T
2. 発表標題 Role of Tsc2-mTORC1 signaling in homeostasis of intestinal epithelium and its relation to inflammation and cancer
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komori S, Saito Y, Respatika D, Kotani T, Murata Y, Matozaki T
2. 発表標題 SIRP +Dendritic Cells regulate organization of lymph node stromal sells in vivo
3. 学会等名 第47回日本免疫学学术集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishimura T, Saito Y, Komori S, Respatika D, Washio K, Kotani T, Murata Y, Mizobushi S, Matozaki T
2. 発表標題 Importance of SIRP on dendritic cells for the development of expermental autoimmune encephalomyelitis
3. 学会等名 第47回日本免疫学学术集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matozaki T, Murata Y, Kotani T, Saito Y
2. 発表標題 Role of the tyrosine phosphorylation signal in homeostasis of intestinal epithelium and its relation to inflammation and cancer
3. 学会等名 Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishimura T, Saito Y, Washio K, Komori S, Respatika D, Kotani T, Murata Y, Mizobuchi S, Matozaki T
2. 発表標題 Critical role of SIRP on dendritic cells for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis
3. 学会等名 Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齊藤 泰之、小森 里美、Datu Respatika、鷲尾 健、西村 太一、小谷 武徳、村田 陽二、的崎 尚
2. 発表標題 SIRP 陽性樹状細胞による脾臓細網線維芽細胞の恒常性の制御
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 孫 春暎、村田 陽二、今田 慎也、小谷 武徳、齊藤 泰之、山田 秀人、的崎 尚
2. 発表標題 Srcファミリーキナーゼの炎症性腸疾患における重要性
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 羽間 大祐、村田 陽二、柳田 匡彦、田中 大介、齊藤 泰之、小谷 武徳、西村 善博、的崎 尚
2. 発表標題 抗SIRP 抗体による新規がん免疫療法
3. 学会等名 第17回生体機能研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 太一、齊藤 泰之、鷲尾 健、小森 里美、小谷 武徳、村田 陽二、溝淵 知司、的崎 尚
2. 発表標題 実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症制御におけるCD47-SIRP 系の役割について
3. 学会等名 第17回生体機能研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito Y, Respatika D, Komori S, Washio K, Nishimura T, Kotani T, Murata Y, Matozaki T
2. 発表標題 SIRP + Dendritic Cells regulate homeostasis of fibroblastic reticular cells via TNF receptor ligands in the adult spleen
3. 学会等名 15th International Symposium on Dendritic Cells (DC) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>シグナル統合学分野ホームページ https://www.med.kobe-u.ac.jp/tougou/signal/Home.html</p>

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			
オランダ	Sanquin研究所			
インドネシア	ガジヤマダ大学			