

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 12 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04807

研究課題名(和文) 自然免疫制御によるがん細胞の生存・維持の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanisms underlying cancer cell survival and maintenance by the regulation of innate immune functions

研究代表者

的崎 尚 (Matozaki, Takashi)

神戸大学・医学研究科・特命教授

研究者番号：80252782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者は、これまでに細胞間シグナルCD47-SIRP系が樹状細胞やマクロファージなどの自然免疫細胞の免疫応答の制御に関与することを示してきた。本研究では、がん微小環境においてがん細胞が如何に自然免疫細胞による免疫監視を回避し、自身の生存と維持を実現するのかにつき解析を行うとともに、自然免疫細胞の機能制御による新規がん治療法の確立を目指した。その結果、細胞間シグナルCD47-SIRP系ならびにSIRPのファミリー分子であるSIRP β を介した自然免疫細胞による新たながん細胞に対する免疫監視制御機構を見出した。さらに、抗SIRP β 抗体が単独で抗腫瘍剤として利用できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、がん細胞に対する樹状細胞やマクロファージなどの自然免疫細胞による免疫監視の作用機構の解明に取り組み、がん細胞または獲得免疫細胞と自然免疫細胞間で形成される膜型分子を介した新規の免疫監視の作用機構の一端を明らかにすることができた。今後、さらなる研究を通じて、自然免疫細胞によるがん免疫監視機構の全容の理解とそれを利用した新規がん治療薬の開発につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have previously shown that the CD47-SIRP signaling system, a cell-to-cell signaling system, plays a critical role in regulating immune responses in innate immune cells such as dendritic cells and macrophages. In the study, we aimed to elucidate how cancer cells evade immune surveillance by innate immune cells in the tumor microenvironment to achieve their survival and maintenance. In addition, we aimed to establish an innovative cancer treatment method by controlling the function of innate immune cells. We have found a novel regulatory mechanism of immune surveillance against cancer cells by innate immune cells through the CD47-SIRP intercellular signaling system and SIRP β , a family molecule of SIRP. In addition, we have shown that monotherapy with anti-SIRP β antibodies may be a potential strategy for cancer immunotherapy.

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

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、多様な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、近年では、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「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ことが明らかにされつつある。とりわけ、がん細胞は細胞傷害性 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 細胞による免疫監視と排除を強力に抑制することが明らかにされ、この機構に着目した PD-1/PD-L1 系の阻害抗体が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が明らかにされている。一方、がん細胞がマクロファージ、樹状細胞や NK 細胞などの自然免疫細胞に対してはいかに振る舞い、がんの免疫監視と排除を回避するのかその分子機構の全容は、未だ明らかとはなっていない。

2. 研究の目的

免疫グロブリンスーパーファミリー分子である SIRP α は、1 回膜貫通型のレセプター型分子でありその細胞外領域(N 末端 Ig-V ドメイン)を介して、リガンドであり 5 回膜貫通型分子である CD47 と細胞間シグナル系 (CD47-SIRP α 系) を形成する。SIRP α は、マクロファージ、樹状細胞、好中球など骨髄系細胞に高度に発現するが、T/B 細胞や NK 細胞など他の血球系細胞にはほとんど発現が認められない。一方、CD47 は血球細胞のみならずがん細胞を含めユビキタスに発現している。これまでに研究代表者は、赤血球や血小板などに発現する CD47 がマクロファージ上に発現する SIRP α に結合することで、SIRP α の細胞内領域に結合する細胞質型チロシンホスファターゼである Shp-1 を活性化し、マクロファージによるこれらの血球貪食を強く抑制することを明らかにしてきた。さらに、がん微小環境においてマクロファージとがん細胞間で CD47-SIRP α 系が形成され、このシグナル系がマクロファージによるがん細胞の貪食排除を抑制的に制御する自然免疫細胞の免疫チェックポイントとして機能することを見出してきた。しかし、CD47-SIRP α 系やその関連分子による腫瘍免疫制御の分子機構については十分に明らかではない。特に、1) CD47-SIRP α 系を介した腫瘍免疫制御における樹状細胞ならびに NK 細胞の役割とその作用機序、2) CD47-SIRP α 系によるがん細胞の貪食抑制の詳細な分子機序、3) CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫の制御がヒトで実際に機能しているのか否か、4) SIRP α とそのファミリー分子である SIRP β を認識する抗体の腫瘍抑制作用とその分子機序、5) がん細胞の生存・維持への CD47 の役割とその作用機序などについて未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、がん細胞が「がん微小環境」におけるマクロファージや樹状細胞などを中心とした免疫システム全体に対してどのように振る舞い、がん細胞としての生存と維持を成し遂げるのか、その分子機序をより詳細に解明すると共に、その成果を利用した新たながんの治療法を開発することを目的し、その達成に向け、研究代表者がこれまでに独自に得ている研究成果を基盤として、上記の 5 の研究課題の解明に取り組んだ。

3. 研究の方法

【1】CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫制御における樹状細胞ならびに NK 細胞の役割の解明

CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫制御における樹状細胞の役割を明らかにするため、樹状細胞特異的 SIRP α 欠損マウス (*CD11c-Cre/SIRP α ^{f/f}*) および T 細胞特異的 CD47 欠損マウス (*Lck-Cre/Cd47^{f/f}*) を作製し、解析を行った。さらに、これらの遺伝子改変マウスおよび野生型マウスに対してマウス腫瘍由来株化細胞の皮下移植を行い、CD47-SIRP α 系を介した樹状細胞、T 細胞による抗腫瘍免疫応答に関する評価、その作用機序の解析を行った。

【2】CD47-SIRP α 系によるがん細胞の貪食抑制の分子機序の解明

CD47-SIRP α 系によるがん細胞の貪食抑制の分子機序を解明する目的で、CD47 欠損細胞を抗原として複数のモノクローナル抗体の作製を行った。得られたモノクローナル抗体の中から CD47-SIRP α 系を遮断する抗 SIRP α 抗体と併用することで、がん細胞に対するマクロファージの抗体依存性細胞貪食活性を増強する抗体の選別を行い、得られた抗体が認識する抗原の同定をタンパク質アフィニティー精製法と質量分析法を利用し、試みた。

【3】免疫細胞ヒト化マウスを用いた CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫制御の検討

ヒト免疫細胞を標的とする免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果や作用機序を解析する目的で、ヒトサイトカイン発現免疫不全マウス (MITRG マウス) にヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植することで免疫細胞ヒト化マウスの作製を試みた。さらに、ヒト B リンパ腫由来株化細胞 Raji を皮下移植した免疫細胞ヒト化マウスを用い、ヒトマクロファージを始めとするヒト免疫細胞の動態解析 (免疫細胞の種類や各免疫細胞の腫瘍部への浸潤の程度などを評価)、また、リ

ツキシマブの抗腫瘍効果へのヒト抗 SIRP α 抗体の影響について解析を行った。加えて、患者由来のがん細胞を移植した免疫細胞ヒト化マウスが、ヒト抗 SIRP α 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤の薬効の評価系として利用可能であるかについて検討した。

【4】抗 SIRP α/β 抗体による新規の腫瘍抑制作用とその分子機序の解明

SIRP α 非発現がんに対する抗 SIRP α 抗体 (SIRP α とそのファミリー分子 SIRP β を認識する) の単独投与の抗腫瘍効果の作用機序を明らかにするため、SIRP α 非発現マウス腫瘍由来株化細胞を皮下移植したマウス個体 (野生型マウスおよび SIRP α 遺伝子欠損マウス)、また、ヒトランゲルハンス組織球のモデルマウス、さらに、これらマウスから単離したマクロファージなどの自然免疫細胞を用い、抗 SIRP α 抗体の抗腫瘍効果を評価するとともに、がん細胞に対する貪食活性および細胞傷害活性、あるいはサイトカイン産生、表面抗原の発現などに与える抗体の効果について解析を行った。また、抗 SIRP α 抗体による抗腫瘍効果への SIRP β の関与を明らかにするため、SIRP β 特異的なモノクローナル抗体を新規に作出し、抗体の持つ抗腫瘍効果についてマウス由来がん株化細胞を皮下移植した野生型マウスを用い解析を試みた。

【5】がん細胞の生存・維持に関わる CD47 の新たな機能解明とその治療的応用

がん細胞上の CD47 により発現や機能が制御され、かつ CD47-SIRP α 系とは異なる機序によりマクロファージの細胞貪食を制御する可能性のある候補分子を探索する目的で、CD47 遺伝子欠損させたがん細胞と非欠損がん細胞間における遺伝子発現パターンの違いについて RNA シークエンス法を用いて解析を行った。また、がん細胞上の CD47 発現量を制御することで腫瘍の縮小・排除する抗腫瘍剤を開発する目的で、がん細胞上の CD47 を欠損させるウイルスベクターの構築を試みた。

4. 研究成果

【1】CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫制御における樹状細胞ならびに NK 細胞の役割の解明

CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫制御における樹状細胞の重要性について検討を行った。その結果、T 細胞特異的に CD47 を欠損させたマウスでは、2 次リンパ組織や血中の T 細胞が著明に減少することを見出した。さらに、この要因として、CD11c/CD4 陽性の 2 型樹状細胞 (cDC2) の著しい活性化とそれに起因する CD47 欠損 T 細胞のネクロプトーシスによる細胞死の誘導であることを明らかにした。すなわち、正常 T 細胞上の CD47 は、cDC2 の SIRP α と相互作用することにより cDC2 の活性化を抑制し T 細胞の生存は維持されるが、他方、何らかの要因で CD47 の発現が損なわれた T 細胞では、CD47-SIRP α 相互作用の喪失による cDC2 の過度な活性化により T 細胞の細胞死が誘導され排除される機序の存在が強く示唆された。加えて、がん細胞を皮下移植した T 細胞特異的 CD47 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ腫瘍の優位な増殖を認め、樹状細胞と T 細胞間における CD47-SIRP α 系が抗腫瘍免疫応答の誘導に重要であることが明らかとなった。

【2】CD47-SIRP α 系によるがん細胞の貪食制御の分子機序の解明

抗 SIRP α 抗体を用いて CD47-SIRP α 系を阻害した際に、がん細胞上の分子に結合して (オブソニン化) マクロファージによるがん細胞貪食を強力に増強する併用抗体を見出すためのアッセイ系を独自に設定し、スクリーニングを行なったところ、有望な抗体 X を得ることができた。さらに、抗体 X と反応するタンパク質を細胞よりアフィニティー精製により単離し、質量分析を行うことで、この抗体 X が認識する分子を同定したところ、がん細胞で広く高発現する膜型分子であることがわかり、マウス株化細胞を皮下移植した腫瘍モデルマウスにおける抗体 X 単独あるいは SIRP α 抗体との併用効果とその作用機序を検討するに至った。

【3】免疫細胞ヒト化マウスを用いた CD47-SIRP α 系による腫瘍免疫制御の検討

ヒトサイトカイン発現免疫不全マウス (MITRG マウス) にヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植した免疫細胞ヒト化マウスを用い、ヒト由来 B 細胞リンパ腫由来株化細胞および患者由来のリンパ腫細胞を移植した腫瘍モデルマウスを作製することができた。さらに、これら 2 つの腫瘍モデルマウスにおいて、ヒト抗 SIRP α 抗体ががん抗原を認識する抗体による抗腫瘍効果を増強する活性を持つことが明らかにした。また、腫瘍モデルマウス内において、ヒト抗 SIRP α 抗体が腫瘍内マクロファージによるリンパ腫細胞の貪食を増強するとともに、腫瘍内マクロファージの活性化を誘導することを示すことができた。したがって、免疫細胞ヒト化マウス腫瘍モデルの確立、ならびにヒト SIRP α 抗体がヒトがんの前臨床モデルにおいて抗腫瘍効果を発揮することが実証できた。

【4】抗 SIRP α/β 抗体による新規の腫瘍抑制作用とその分子機序の解明

SIRP α 非発現がんである膀胱がんや乳がん細胞において、抗 SIRP α 抗体の単独投与がマクロファージを介してこれらのがん細胞の細胞死を誘導し、腫瘍抑制効果を発揮することを見出した。また、この抗腫瘍効果には、マクロファージのみならず T 細胞も関与することが明らかとなった。さらに、興味深いことに、この抗 SIRP α 抗体による抗腫瘍効果は、抗 SIRP α 抗体が認

識・結合する SIRP α と非常に相同性の高い細胞外領域を持つ膜型分子 SIRP β との相互作用が関与することも明らかにした。加えて、SIRP β 特異的抗体の作製を試み、複数の抗体を得るとともに、得られた抗体が特定の腫瘍モデルマウスにおいて抗腫瘍効果を惹起する可能性を示唆する実験結果が得られつつある。一方、抗 SIRP α/β 抗体が、SIRP α 発現がんであるヒトランゲルハンス組織球症のモデルマウスにおいて、単独で抗腫瘍効果を惹起することを見出した。この抗腫瘍効果には、少なくとも 1) がん細胞に対するマクロファージの抗体依存性細胞貪食の誘導 (がん細胞の抗 SIRP α/β 抗体によるオプソニン化を介して)、2) マクロファージの抗体依存性細胞貪食の増強 (CD47-SIRP α 系の抗 SIRP α/β 抗体による阻害を介して)、の 2 つの作用が関与していることを示した。

【5】がん細胞の生存・維持に関わる CD47 の新たな機能解明とその治療的応用

がん細胞上の CD47 の存在により、その発現量が変化する複数の候補遺伝子を見出し、その中には、がん細胞の増殖や細胞死、また自然免疫細胞の活性化や遊走能の制御に関わる遺伝子が認められた。一方、CRISPR-Cas9 システムを利用して細胞中の CD47 遺伝子の発現を消失させることが可能となるウイルスベクターを構築し、そのウイルスが、がん細胞上の CD47 を欠損させる活性を有することを確認することができ、その消失が細胞に与える効果、また、がん細胞を移植したマウス個体でのウイルスベクターの抗腫瘍効果を評価する次の段階へと至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Saito Yasuyuki, Iida-Norita Rie, Afroj Tania, Refaat Alaa, Hazama Daisuke, Komori Satomi, Ohata Shinya, Takai Tomoko, Oduori Okechi S., Kotani Takenori, Funakoshi Yohei, Koma Yu-Ichiro, Murata Yoji, Yakushijin Kimikazu, Matsuoka Hiroshi, Minami Hironobu, Yokozaki Hiroshi, Manz Markus G., Matozaki Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Preclinical evaluation of the efficacy of an antibody to human SIRP for cancer immunotherapy in humanized mouse models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1294814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1294814	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 Omatsu Mayuki, Seno Hiroshi et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 THBS1-producing tumor-infiltrating monocyte-like cells contribute to immunosuppression and metastasis in colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-41095-y	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 Itoh Michiko, Tamura Atsushi, Kanai Sayaka, Tanaka Miyako, Kanamori Yohei, Shirakawa Ibuki, Ito Ayaka, Oka Yasuyoshi, Hidaka Isao, Takami Taro, Honda Yasushi, Maeda Mitsuyo, Saito Yasuyuki, Murata Yoji, Matozaki Takashi, Nakajima Atsushi, Kataoka Yosky, Ogi Tomoo, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 220
2. 論文標題 Lysosomal cholesterol overload in macrophages promotes liver fibrosis in a mouse model of NASH	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20220681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20220681	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 Komori Satomi, Saito Yasuyuki, Nishimura Taichi, Respatika Datu, Endoh Hiromi, Yoshida Hiroki, Sugihara Risa, Iida-Norita Rie, Afroj Tania, Takai Tomoko, Oduori Okechi S., Nitta Eriko, Kotani Takenori, Murata Yoji, Kaneko Yoriaki, Nitta Ryo, Ohnishi Hiroshi, Matozaki Takashi	4. 巻 120
2. 論文標題 CD47 promotes peripheral T cell survival by preventing dendritic cell-mediated T cell necroptosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2304943120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2304943120	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 Okamoto Takeshi, Murata Yoji, Hasegawa Daiichiro, Yoshida Makiko, Tanaka Daisuke, Ueda Takashi, Hazama Daisuke, Oduori Okechi S., Komori Satomi, Takai Tomoko, Saito Yasuyuki, Kotani Takenori, Kosaka Yoshiyuki, Maniwa Yoshimasa, Matozaki Takashi	4. 巻 114
2. 論文標題 Targeting of SIRP as a potential therapy for Langerhans cell histiocytosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1871 ~ 1881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15758	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 Sui Yunlong, Hoshi Namiko, Ohgaki Ryuichi, Kong Lingling, Yoshida Ryutaro, Okamoto Norihiro, Kinoshita Masato, Miyazaki Haruka, Ku Yuna, Tokunaga Eri, Ito Yuki, Watanabe Daisuke, Ooi Makoto, Shinohara Masakazu, Sasaki Kengo, Zen Yoh, Kotani Takenori, Matozaki Takashi, Tian Zibin, Kanai Yoshikatsu, Kodama Yuza	4. 巻 58
2. 論文標題 LAT1 expression influences Paneth cell number and tumor development in ApcMin/+ mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 444 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01960-5	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 Saito Yasuyuki, Komori Satomi, Kotani Takenori, Murata Yoji, Matozaki Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 The Role of Type-2 Conventional Dendritic Cells in the Regulation of Tumor Immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1976 ~ 1976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14081976	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 Kaneshige Akihiro, Kaji Takayuki, Zhang Lidan, Saito Hayato, Nakamura Ayasa, Kurosawa Tamaki, Ikemoto-Uezumi Madoka, Tsujikawa Kazutake, Seno Shigeto, Hori Masatoshi, Saito Yasuyuki, Matozaki Takashi, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki, Potente Michael, Watanabe Shuichi, Braun Thomas, Uezumi Akiyoshi, Fukada So-ichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 265 ~ 280.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.11.003	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 該当する

1. 著者名 Kotani Takenori, Ihara Noriko, Okamoto Saki, Setiawan Jajar, Konno Tasuku, Saito Yasuyuki, Murata Yoji, Matozaki Takashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Role of Ras in regulation of intestinal epithelial cell homeostasis and crosstalk with Wnt signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0256774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0256774	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 Jingu Daiki, Iino Mika, Kawasaki Joji, Urano Eriko, Kusakari Shinya, Hayashi Yuriko, Matozaki Takashi, Ohnishi Hiroshi	4. 巻 569
2. 論文標題 Protein tyrosine phosphatase Shp2 positively regulates cold stress-induced tyrosine phosphorylation of SIRP in neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 72 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.06.084	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 Sakamoto Mariko, Murata Yoji, Tanaka Daisuke, Kakuchi Yuka, Okamoto Takeshi, Hazama Daisuke, Saito Yasuyuki, Kotani Takenori, Ohnishi Hiroshi, Miyasaka Masayuki, Fujisawa Masato, Matozaki Takashi	4. 巻 119
2. 論文標題 Anticancer efficacy of monotherapy with antibodies to SIRP /SIRP 1 mediated by induction of antitumorigenic macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2109923118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2109923118	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40件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Takashi Matozaki
2. 発表標題 Protein tyrosine phosphatases and CD47-SIRP signaling: physiological functions and therapeutic applications
3. 学会等名 第11回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会/The 5th Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takashi Ueda, Yoji Murata, Daisuke Tanaka, Oduori S. Okechi, Saki Matsumoto, Yasuyuki Saito, Takenori Kotani, Ken-Ichi Nibu, Takashi Matozaki
2. 発表標題 SIRP , a potential therapeutic target for the head and neck cancer
3. 学会等名 第11回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会/The 5th Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Satomi Komori, Yasuyuki Saito, Tania Afrof, Tomoko Takai, Okechi S. Oduori, Takenori, Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 CD47 promotes peripheral T cell survival by preventing dendritic cell-mediated T cell necroptosis
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Tania Afroj, Rie Iida-Norita, Satomi Komori, Tomoko Takasi, Oduori S. Okechi, Takenori Kotani, Yu-ichiro Koma, Yoji Murata, Hiroshi Yokozaki, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Preclinical evaluation of macrophage-targeted immunotherapy in vivo using a humanized mouse model
3. 学会等名 2nd JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾池 恵摘、水谷 瑠依、今井 武史、榛澤 俊哉、堀 鮎香、浦野 江里子、松本 映子、神宮 大輝、林 由里子、的崎 尚、大西 浩史
2. 発表標題 貪食チェックポイントSIRP の欠損によるCD11c陽性ミクログリア出現の領域特異性解析
3. 学会等名 第66回日本神経化学会大会合同大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Matozaki
2. 発表標題 CD47-SIRP -Shp1 tyrosine phosphatase signaling: Importance for blood cell survival and function
3. 学会等名 EMBO Workshop Signal regulation by protein phosphatases: Mechanisms and pathways (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tania Afroj, Yasuyuki Saito, Satomi Komori, Tomoko Takai, Okechi S. Oduori, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Development of a novel cancer immunotherapy model targeting human macrophages
3. 学会等名 第21回生体機能研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田 隆、村田 陽二、田中 大介、 Oduori S. Okechi、齊藤 泰之、小谷 武徳、丹生 健一、的崎 尚
2. 発表標題 頭頸部がんにおける治療標的候補分子SIRP
3. 学会等名 第21回生体機能研究会
4. 発表年 2023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 細胞間シグナルCD47-SIRP 系による細胞の生存・維持と排除の分子機構
3. 学会等名 群馬大学研究所記念内分泌代謝シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okechi S. Oduori, Daisuke Tanaka, Tomoko Takasi, Takashi Ueda, Mariko Sakamoto, Takenori Kotani, Yasuyuki Saito, Takashi Matozaki, Yoji Murata
2. 発表標題 Therapeutic potential of anti-SIRP 1 antibodies and its mechanism of action in cancers
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Tania Afroj, Rie Iida-Norita, Satomi Komori, Tomoko Takasi, Oduori S. Okechi, Takenori Kotani, Yu-ichiro Koma, Yoji Murata, Hiroshi Yokozaki, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Preclinical evaluation of macrophage-targeted immunotherapy in vivo using a humanized mouse model
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高井 智子、小谷 武徳、小森 里美、齊藤 泰之、村田 陽二、的崎 尚
2. 発表標題 CD47欠損細胞の生体からの排除におけるCD11c/SIRP 陽性樹状細胞の重要性
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小森 里美, Tania Afroj, 高井 智子, Oduori S. Okechi, 小谷 武徳, 村田 陽二, 的崎 尚, 齊藤 泰之
2. 発表標題 CD47 promotes peripheral T cell survival by preventing dendritic cell-mediated T cell necroptosis
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satomi Komori, Yasuyuki Saito, Tania Afrof, Tomoko Takai, Okechi S. Oduori, Takenori, Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 CD47は樹状細胞によるネクロプトーシスの誘導を抑制することによって末梢T細胞の生存を促進する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Afroj Tania, Satomi Komori, Tomoko Takai, Oduori S. Okechi, Takenori Kotani, Yohei Funakoshi, Yoji Murata, Kimikazu Yakushijin, Hiroshi Matsuoka, Hironobu Minami, Markus G Manz, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Preclinical Evaluation of the Efficacy of Human Sirpa Antibodies for B-Cell Lymphoma Immunotherapy in Humanized Mose Models
3. 学会等名 2023 ASH ANNUAL MEETIN (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satomi Komori, Yasuyuki Saito, Tania Afrof, Tomoko Takai, Okechi S. Oduori, Takenori, Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 CD47 promotes peripheral T cell survival by preventing dendritic cell-mediated T cell necroptosis
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takashi Matozaki
2. 発表標題 Protein tyrosine phosphatases and CD47-SIRP signaling: physiological functions and therapeutic applications
3. 学会等名 第11回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会/The 5th Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takashi Ueda, Yoji Murata, Daisuke Tanaka, Oduori S. Okechi, Saki Matsumoto, Yasuyuki Saito, Takenori Kotani, Ken-Ichi Nibu, Takashi Matozaki
2. 発表標題 SIRP , a potential therapeutic target for the head and neck cancer
3. 学会等名 第11回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会/The 5th Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 水谷瑠衣、今井武史、富山飛鳥、松下紗世子、森田紋子、浦野江里子、林由里子、的崎尚、大西浩史
2. 発表標題 ミクログリア特異的SIRP 欠損が脳老化に与える影響 Effect of microglia-specific SIRP knockout on brain aging
3. 学会等名 NEURO2022 第45回日本神経科学大会 第65回日本神経化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井武史、水谷瑠衣、富山飛鳥、松下紗世子、森田紋子、浦野江里子、林由里子、的崎尚、大西浩史
2. 発表標題 ミクログリアにおけるCX3CR1とSIRP の機能的相互作用 Functional onteraction of CX3CR1 and SIRP in microglia
3. 学会等名 NEURO2022 第45回日本神経科学大会 第65回日本神経化学会大会
4. 発表年 2022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 自然免疫系細胞の制御によるSIRPファミリー分子を標的とする新規がん治療法の開発 Targeting of SIRP family proteins provide as a new cancer therapy by control of innate immune cells
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田陽二、坂本茉莉子、高井智子、齊藤泰之、小谷武徳、的崎尚
2. 発表標題 マクロファージ SIRP 1を標的とした新たながん免疫療法 Targeting of SIRP 1 on macrophages as a novel strategy for cancer immunotherapy
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤泰之、飯田理恵、小森里美、小谷武徳、村田陽二、横崎宏、的崎尚
2. 発表標題 新規ヒト化マウスを用いたマクロファージを介した抗腫瘍効果の前臨床評価モデル Preclinical evaluation of macrophage-mediated anti-tumor effect by using a novel humanized mouse model
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小谷武徳、高井智子、齊藤泰之、村田陽二、的崎尚
2. 発表標題 マクロファージによるがん細胞貪食を制御する分子基盤の解明 Molecular basis of tumor cell phagocytosis by macrophage
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小谷 武徳、高井智子、小森里美、齊藤 泰之、村田 陽二、的崎 尚
2. 発表標題 細胞間シグナルCD47-SIRP 系による細胞貪食制御機序とその新規がん治療法への応用 Regulation of cellular phagocytosis by the CD47-SIRP system and its application to new cancer therapy
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾池恵摘, 水谷瑠依, 今井武史, 今田治子, 榛澤春哉, 正林大地, 神宮大輝, 林由里子, 的崎尚、大西浩史
2. 発表標題 脳白質におけるSIRP 欠損ミクログリア活性化の領域特異性解析 Analysis of region specificity of SIRP -deficient microglial activation in brain white matter
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Matozaki
2. 発表標題 Tyrosine phosphatases and CD47-SIRP signaling: functions and therapeutic importance
3. 学会等名 FASEB & JAPPR (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Satomi Komori, Hiroki Yoshida, risa Sugihara, Tomoko Takai, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Dendritic cells regulate peripheral T cell survival through the CD47-SIRP signaling
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satomi Komori, Yasuyuki Saito, Taichi Nishimura, Hiroki Yoshida, Risa Sugihara, Tomoko Takai, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 SIRP and CD47 promote cDC2 survival through the regulation of transcriptional factor Nr4a3
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Satomi Komori, Hiroki Yoshida, Risa Sugihara, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Dendritic cells regulate peripheral T cell survival through the CD47-SIRP signaling
3. 学会等名 DC2022 国際樹状細胞学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satomi Komori, Yasuyuki Saito, Taichi Nishimura, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 SIRP maintains cDC2 survival by regulating the Nr4a3 expression
3. 学会等名 DC2022 国際樹状細胞学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Murata Y, Sakamoto M, Okamoto T, Saito Y, Kotani T, Matozaki T
2. 発表標題 The antitumor effect of monotherapy with an anti-SIRP antibody against bladder cancer cells
3. 学会等名 2021 JCA-AACR JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Imai, Asuka Tomiyama, Sayoko Matsushita, Rui Mizutani, Daisuke Yokota, Yuriko Hayashi, Takashi Matozaki, Hiroshi Ohnishi
2. 発表標題 Improvement of age-related decline in motor learning ability by microglia-specific gene targeting of SIRP /ミクログリア特異的SIRP 欠損マウスにおける加齢性運動学習能低下の改善
3. 学会等名 第64回神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本 武士、村田 陽二、田中 大介、坂本 茉莉子、齊藤 泰之、小谷 武徳、的崎 尚
2. 発表標題 ランゲルハンス組織球症に対する治療標的候補分子SIRP
3. 学会等名 第20回生体機能研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okechi S. Oduori, Kenju Shimomura, HarumiTakahashi, Norihide Yokoi, Patrik Rorsman, Takashi Matozaki and Susumu Seino
2. 発表標題 A signalling switch from Gs to Gq in pancreatic β -cells determines incretin effectiveness in diabetes
3. 学会等名 第20回生体機能研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 陽二、坂本 茉莉子、岡本 武士、齊藤 泰之、小谷 武徳、藤澤 正人、的崎 尚
2. 発表標題 抗SIRP / 1抗体によるマクロファージを介した近畿がん免疫療法の基礎的研究/The novel antitumor effect of anti-SIRP / 1 antibodies via macrophages
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Rie Iida-Norita, Daisuke Hazama, Refaat Alaa, Satomi Komori, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Preclinical Evaluation of the efficacy of anti-human SIRP antibody for cancer immunotherapy by the use of humanized mice
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satomi Komori, Yasuyuki Saito, Respatika Datu, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 SIRP supports the survival of dendritic cells by regulating the NF- κ B activation
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小谷 武徳、高井智子、齊藤泰之、村田陽二、的崎尚
2. 発表標題 マクロファージによる生細胞貪食を制御する分子基盤の解明
3. 学会等名 第10回日本プロテインホスファターゼ研究会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 的崎 尚
2. 発表標題 私のこれまでのホスファターゼ研究、出会った人々
3. 学会等名 第10回日本プロテインホスファターゼ研究会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室ホームページ https://www.med.kobe-u.ac.jp/about/research/field/bio_reg.html researchmap https://researchmap.jp/read0191117</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			
インドネシア	ガジヤマダ大学			