

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19458

研究課題名（和文）マクロファージによるがん細胞の貪食を強力に誘導する革新的抗腫瘍薬の開発

研究課題名（英文）Development of innovative antitumor drugs that strongly induce phagocytosis of cancer cells by macrophages

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：がん細胞に発現する膜型分子CD47は、マクロファージ（M ϕ ）に発現する膜型分子であるSIRP α に結合することで細胞間シグナルCD47-SIRP α 系を成す。このCD47-SIRP α 系は抗体医薬により促進されるM ϕ の抗体依存性貪食（ADCP）を強く抑制することが知られる。本研究ではCD47-SIRP α 系を阻害した条件下で腫瘍に対するADCP活性を強力に誘導できる新規抗体の探索を進めた。その結果、様々な種類の腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す可能性のある抗体を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究遂行の過程で得られた様々なデータには、M ϕ による細胞貪食の制御機構について新たな知見をもたらす可能性があるものが含まれており、本研究の成果は学術的な観点から興味深いものであった。一方で、本研究では従来にない優れた抗腫瘍効果を示す抗体医薬の開発につながる成果を得ており、社会的意義のある成果となった。以上のことから、本研究の成果は基礎研究ならび革新的な治療薬開発に貢献することが期待できる成果であるといえる。

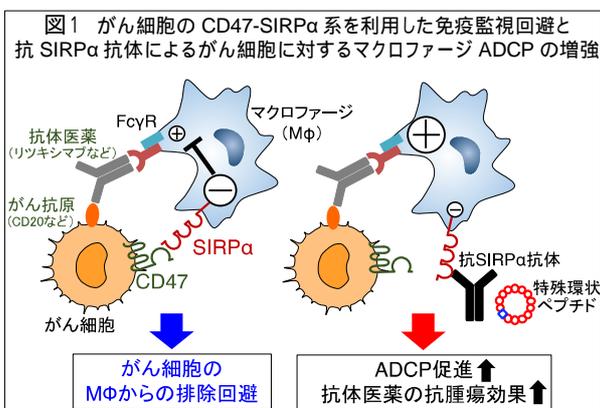
研究成果の概要（英文）：CD47, a membrane molecule expressed on cancer cells, forms the intercellular signal CD47-SIRP α system by binding to SIRP α , a membrane molecule expressed on macrophages (M ϕ). This CD47-SIRP α system strongly suppresses antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) by M ϕ s. In this study, we tried to develop a new antibody drug that can strongly induce ADCP activity against tumors under conditions that inhibit the CD47-SIRP α system. We obtained antibodies that have the potential to exhibit antitumor effects against various types of tumors.

研究分野：生化学

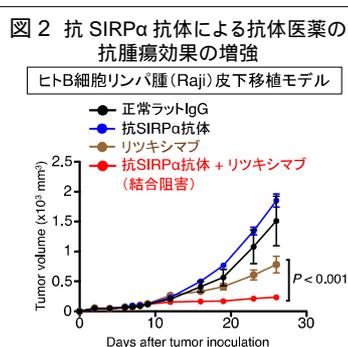
キーワード：抗体医薬

1. 研究開始当初の背景

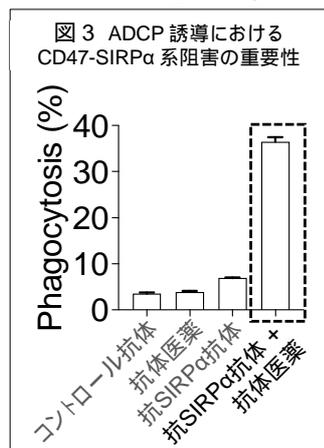
近年、いわゆる「がん周囲微小環境」に存在する免疫細胞を抗体などを用いて活性化することによるがん治療法の開発が活発に行われている。特に、抗 CD20 抗体(リツキシマブ)、抗 HER2 抗体(トラスツズマブ)などに代表されるがん細胞に高度に発現する分子に対する特異抗体は、マクロファージ(M ϕ)によるがん細胞に対する抗体依存性貪食(ADCP)活性あるいは細胞傷害(ADCC)活性を誘導することで、優れた抗腫瘍効果をあげている。しかし、未だその効果は一部のがんに限定的で、がんで高度に発現している分子に対する抗体であっても十分な抗腫瘍効果を示さない例も多く、その原因はよく分かっていない。



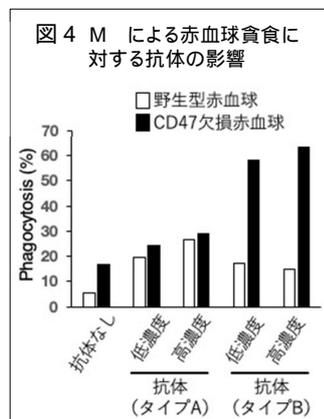
一方、研究代表者らは、がん細胞に発現する膜型分子 CD47 が、M や好中球などの骨髄系細胞に高度に発現する膜型分子である SIRP に結合することで、リツキシマブなどの抗体医薬により促進されるがん細胞の M による ADPC を強く抑制することを見出し、がん細胞がこの細胞間シグナル CD47-SIRP 系を利用して M による免疫監視と排除を回避するという新たな機序を明らかにした(図 1 左)(Yanagita et al., JCI Insight, 2017)。さらに、CD47-SIRP 結合を阻害する抗 SIRP 抗体や特殊環状ペプチドが、リツキシマブなど抗体医薬により促進される M のがん細胞貪食をより促進させることにより、がん移植モデルにおける抗体医薬の抗腫瘍効果を有意に増強することを明らかにした(図 1 右、図 2)(Hazama et al., Cell Chem Biol, 2020)。現在、CD47-SIRP 結合を阻害する抗 SIRP 抗体や抗 CD47 抗体は、新規的作用機序をもつ抗腫瘍剤として研究代表者の研究グループを始め国内外で臨床開発が進められている(Murata et al., Cancer Sci., 2018)。



さらに、最近の研究代表者らの検討によると、膀胱がんを始めとする一部の腫瘍では、がん細胞に高度に発現する分子の特異抗体であっても、それ単独では M の ADPC を十分誘導できないが、CD47-SIRP 系を阻害した条件下ではじめて、がん細胞に対する有意な ADPC の誘導が可能であることを明らかにしている(図 3)。この結果は、がんの種類によっては、CD47-SIRP 系による貪食抑制活性が、抗体医薬による貪食促進活性よりドミナントな状況にあることを示唆しており、がんが抗体医薬に対して治療抵抗性を示す要因の 1 つであると考えられた。



このような知見をもとに、研究代表者はがん細胞に発現する分子を認識すると同時に M の貪食活性を誘導することで、CD47-SIRP 系を阻害した条件下で優れた抗腫瘍効果を示すモノクローナル抗体(mAb)を得るスクリーニングを行ってきた。具体的には、CD47 遺伝子 KO マウスより得た CD47 欠損赤血球を抗原としてラットに免疫後、通常的手法により抗原とした赤血球に反応する mAb クローンを得て、得られた約 200 個の mAb の脾臓 M による野生型および CD47 欠損赤血球に対する貪食活性に与える効果を検討した。研究代表者は赤血球と脾臓 M を用いて、スクリーニングをおこなっているが、その理由としては、赤血球の脾臓 M による ADPC を CD47-SIRP 系が抑制的に制御することが分かっており、また、プロテオーム解析などにより赤血球の細胞膜表面に発現する分子が 250-300 程度と限定的であるからである。



以上のスクリーニングを進めていたところ、2つの異なるパターンで、脾臓 M の赤血球に対する貪食活性を促進する複数の抗体が得られた。すなわち、1つめの抗体(Aタイプ)の特徴は、低濃度では明らかに CD47 欠損赤血球に対して有意な M による貪食活性を与えるが、高濃度では、同程度の貪食活性であった。しかし、2つめの抗体(Bタイプ)は、高濃度においても、野生型に比して CD47 欠損赤血球に対して有意な貪食活性を与えることを見出した(図 4)。

2. 研究の目的

本研究では、上記の研究代表者独自の知見を生かし、様々な種類の難治がんに関して、M の腫瘍に対する ADCP 活性を強力に誘導できかつ優れた抗腫瘍効果を示す新規の薬剤を開発することを目的とする。また同時に、CD47-SIRP 系とは独立した、M によるがん細胞の貪食を抑制する新たな制御系を見出し、さらにその系を利用した新規のがん治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

A タイプの代表的な抗体が認識する分子を、抗体を用いてアフィニティー精製し質量分析で同定したところ、赤血球膜に高度に発現する分子 X であった。また興味深いことに、分子 X は、すでに複数のがんが高発現が知られている分子であった。そこで本研究では、この抗体を抗 SIRP 抗体と併用することで抗腫瘍剤として利用できる可能性につき、マウス骨髄由来 M によるマウスがん細胞の貪食を *in vitro* で評価する系や、野生型マウスにマウスがん細胞を皮下移植したのちに抗体を投与し、経時的に腫瘍径を測定することで検討した。

一方、グループ B の代表的な抗体が認識する分子を、上記と同様に同定したところ、赤血球膜に発現する分子 Y であったが、同時に脾臓 M にも発現が確認され、すでに M による貪食作用に関わることが知られている膜分子であった。また、この抗 Y 抗体が高濃度においても、野生型に比して CD47 欠損赤血球に対して有意な貪食活性に与えることは、分子 Y が、CD47-SIRP 系とは独立した機序により細胞貪食を抑制するシグナル系である可能性が示唆され、この分子の機能解析を行うと共に、この抗体が抗腫瘍剤として有用であるかにつき検討した。

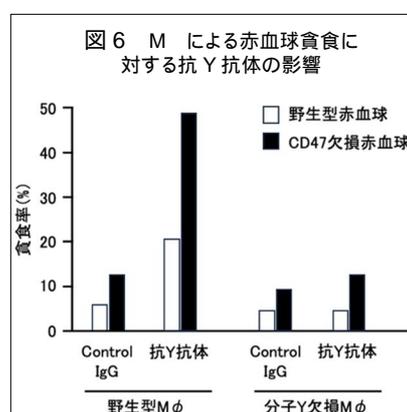
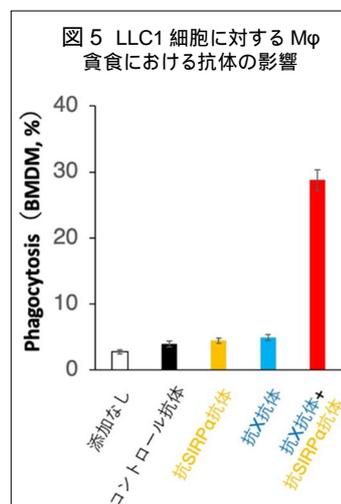
4. 研究成果

上述したように A タイプの抗体である抗 X 抗体は複数のがんが高発現が知られている分子 X に対する抗体であった。そこでこの抗体が抗腫瘍剤として利用できるか否かについて検証した。「2. 研究の目的」で述べたように、M の腫瘍に対する ADCP 活性を強力に誘導できかつ優れた抗腫瘍効果を示す新規の薬剤を開発することが本研究の目的であるので、マウス由来の様々ながん細胞株に対する M による貪食における抗 X 抗体の影響について検討した。マウス由来肺腺がん細胞株 LLC1 細胞、グリオブラストーマ細胞株 GL261 細胞、大腸がん細胞株 MC38 細胞、膀胱がん細胞株 MB49 細胞について検証したところ、抗 X 抗体は抗 SIRP 抗体と併用した際に M のどのがん細胞株種に対する貪食についても顕著に亢進することを *in vitro* レベルで明らかにした（代表例として LLC1 細胞を用いた実験結果を図 5 に示す）。

次に抗 X 抗体の抗腫瘍効果について、マウス由来のがん細胞株をマウスに皮下移植したモデルを用いて *in vivo* レベルでの評価を進めた。まず、LLC1 細胞を皮下移植してから 1 週間後に抗体を腹腔内に週 2 回投与し腫瘍径の測定を行なったが、抗 X 抗体による腫瘍縮小の効果を見出すことができなかった。そこで皮下移植する細胞種を MC38 に変更したところ、抗 X 抗体を抗 SIRP 抗体 MY-1 と併用した際に腫瘍縮小の効果が見えつつある。しかしその効果については今後再現性を確認する必要がある。また今後、抗 X 抗体の抗腫瘍効果を効果的に引き出す投与条件（投与頻度、抗体濃度、投与箇所など）をさらに検証していく必要があると研究代表者は考えている。

一方で B タイプの抗体である抗 Y 抗体が貪食に及ぼす影響についても解析を進めた。上述したように分子 Y は赤血球膜に発現すると同時に脾臓 M にも発現する膜分子である。そこで、野生型 M 及び分子 Y 欠損マウスから調整した分子 Y 欠損脾臓 M を用いて、赤血球貪食における抗 Y 抗体の影響を調べた。その結果、抗 Y 抗体による M の赤血球貪食の亢進は、分子 Y 欠損脾臓 M では認められないことが明らかとなった（図 6）。そのため、抗 Y 抗体による M の赤血球貪食の亢進には M の分子 Y が重要と考えられた。しかし、野生型 M に分子 Y 欠損赤血球を貪食させたところ抗 Y 抗体による M の赤血球貪食の亢進が極めて小さいという実験結果も研究代表者は得ており、抗 Y 抗体による M の赤血球貪食の亢進には赤血球と M どちらにも抗 Y 抗体が作用する必要があることが明らかとなった。今後は、CD47 の有無に関わらず赤血球に対する脾臓 M 貪食を抗 Y 抗体が亢進する機構や、分子 Y が CD47-SIRP 系とは独立した機序により細胞貪食を抑制するシグナル系であるかという点について、さらに研究を進めていきたい。

以上の成果に追加して、研究代表者は抗 Y 抗体が抗腫瘍剤として有用であるか否かについても検証した。まず抗 Y 抗体を用いてマウス骨髄由来 M やマウス由来のがん細胞株を染色したと



ころ、抗 Y 抗体はマウス骨髄由来 M を認識するが、マウス由来のがん細胞株はどれも認識せず、解析したマウス由来がん細胞株は分子 Y を発現していないことが明らかとなった(図 7)。また in vitro の貪食実験により、抗 Y 抗体はマウス骨髄由来 M による MB49 細胞の貪食にほとんど影響を及ぼさないことが明らかとなった(図 8)。特に CD47-SIRP 系が機能していない CD47 欠損 MB49 細胞の M による貪食でさえも、抗 Y 抗体は強めることができなかった(図 8)。抗 Y 抗体は MB49 細胞に結合できていないと考えられるが(図 7)、赤血球の場合と同じくがん細胞貪食の場合においても、M とそのターゲットであるがん細胞の両方に抗 Y 抗体が結合しないと抗 Y 抗体が結合しないと ADCP を誘導できない可能性がある。今後は分子 Y を発現するがん細胞を用いて in vitro の貪食実験、マウス個体を用いた抗 Y 抗体の抗腫瘍効果の評価を進めていきたい。

図 7 抗 Y 抗体によるマウス骨髄由来 Mφ およびマウス由来がん細胞の染色

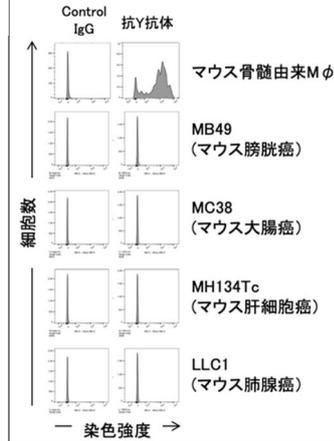
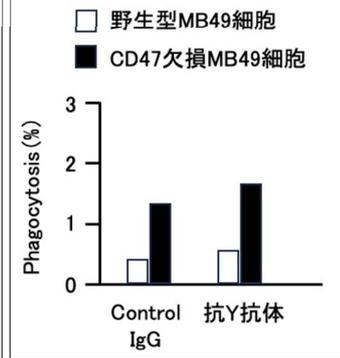


図 8 MB49 細胞に対する Mφ 貪食における抗 Y 抗体の影響



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 9件）

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 <sc>SIRP </sc> 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 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 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 Omatsu Mayuki 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 該当する

1. 著者名 Setiawan Jajar, Rizal Dicky Moch, Sofyantoro Fajar, Priyono Dwi Sendi, Septriani Nur Indah, Mafiroh Wulan Usfi, Kotani Takenori, Matozaki Takashi, Putri Wahyu Aristyaning	4. 巻 19
2. 論文標題 Bibliometric analysis of organoids in regenerative medicine-related research worldwide over two decades (2002?2022)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 119 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/rme-2023-0176	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 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 <scp>SIRP </scp> 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 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 8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 The 5th Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Tania Afroj, Satomi Komori, Tomoko Takai, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Preclinical evaluation of the efficacy of an antibody to human SIRP for cancer immunotherapy in humanized mouse models
3. 学会等名 The 5th Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase (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 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, Afroj Tania, Satomi Komori, Tomoko Takai, Oduori 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 Sirp Antibodies for B-Cell Lymphoma Immunotherapy in Humanized Mose Models
3. 学会等名 2023 ASH ANNUAL MEETING (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46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takenori Kotani, Tomoko Takai, Satomi Komori, Yoji Murata, Yasuyuki Saito, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Development of the novel cancer therapy by regulation of tumor cell phagocytosis through the CD47-SIRP system
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoji Murata, Oduori S. Okechi, Takashi Ueda, Mariko Sakamoto, Daisuke Taknaka, Takenori Kotani, Yasuyuki Saito, Takashi Matozaki
2. 発表標題 Antitumor immune responses by modulating the function of SIRP 1 in innate immune cells
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuyuki Saito, Satomi Komori, Tania Afroj, Tomoko Takai, Oduori Okechi, Eriko Nitta, Takenori Kotani, Yoji Murata, Ryo Nitta, 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85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okechi S.Oduori, Daisuke Tanaka, Tomoko Takai, 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 小森里美, Tania Afroj, 高井智子, Oduori Okechi, 小谷武徳, 村田陽二, 的崎尚, 齊藤泰之
2. 発表標題 樹状細胞は膜分子CD47を介して抹消組織T細胞の生存を制御する
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 14. CD47欠損細胞の生体からの排除におけるCD11c+ SIRP +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 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 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 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 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 (国際学会)
4. 発表年 2023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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 生体シグナル制御学部門 https://www.med.kobe-u.ac.jp/tougou/signal/Home.html

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