

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460454

研究課題名(和文) 悪性腫瘍におけるCD169の役割解明と予後予測因子としての有用性

研究課題名(英文) The significance of CD169+ macrophages in patients with malignant tumors

研究代表者

大西 紘二(OHNISHI, Koji)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：40613378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：癌免疫療法への期待が高まるにつれ、癌免疫モニタリングの重要性が増している。私は癌免疫におけるリンパ節マクロファージの重要性に注目し、以下の解析を行った。メラノーマ、子宮体癌、膵臓癌、乳癌患者を対象に、リンパ節マクロファージのCD169発現を解析した。その結果、CD169発現が高い症例でCD8陽性T細胞を介した癌免疫が亢進しており、術後の生存率が良好であることを明らかにした。また培養実験にて、CD169高発現マクロファージはリンパ球活性化作用を有するCCL8, CXCL10を高発現していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：As the expectation for cancer immunotherapy increases, the importance of cancer immunity monitoring is increasing. We focused on the importance of lymph node macrophages in cancer immunity and performed the following analysis. CD 169 expression of lymph node macrophages was analyzed in patients with melanoma, uterine body cancer, pancreatic cancer, breast cancer. As a result, it was revealed that cancer immunity mediated by CD8 positive T cells is elevated in cases with high CD 169 expression, and survival rate after surgery is good. In culture experiments, it was revealed that CD169 highly expressed macrophages highly express CCL8 and CXCL10 having lymphocyte activating action.

研究分野：病理学

キーワード：マクロファージ リンパ節 CD169 癌免疫

## 1. 研究開始当初の背景

### (1)リンパ節洞マクロファージと癌免疫

新たな癌治療法として癌免疫療法への期待が高まっている。癌免疫療法を成功に導くためには、患者個人の癌免疫を正確に評価する必要がある。癌免疫の誘導には抗原提示細胞が必須だが、近年になり抗原提示細胞としてのリンパ節洞マクロファージの重要性が注目されている。腫瘍移植動物モデルでは、リンパ節洞マクロファージを特異的に除去することで、CD8 陽性 T 細胞を介した癌免疫が強力に抑制されることが明らかとなり、リンパ節洞マクロファージが癌免疫の成立に欠かせない細胞であることが示唆される。

### (2)リンパ節 CD169 陽性洞マクロファージ

CD169 はリンパ節洞マクロファージ等の特定のマクロファージが特異的に発現する膜蛋白である。私達は大腸癌患者のリンパ節洞マクロファージにおいて、CD169 発現が症例毎に大きく異なることを見出した。さらに、CD169 発現が高い症例では、CD8 陽性 T 細胞の腫瘍組織内浸潤数が多く、術後の生存率が高いことを明らかにした。すなわち大腸癌患者において、CD169 陽性リンパ節洞マクロファージは、T 細胞を介した癌免疫能と予後を反映する有用な分子マーカーになることが示唆された。

## 2. 研究の目的

本研究では、CD169 陽性リンパ節洞マクロファージと癌免疫能、予後との相関性が大腸癌以外の癌症例でも認められるのか検証するため、悪性黒色腫、子宮体癌、乳癌、膵臓癌を対象として解析を行う。

私達は CD169 陽性リンパ節洞マクロファージがリンパ球と直接接触し、癌組織へのリンパ球浸潤数が増加していることをすでに明らかにした。そのため、CD169 陽性マクロファージによるリンパ球活性化機構を詳細に検討するため、CD169 陽性マクロファージが特異的に分泌するリンパ球活性化因子について検討を行う。

## 3. 研究の方法

### (1)各種悪性腫瘍におけるリンパ節洞マクロファージの臨床病理学的解析

悪性黒色腫(93 例)と子宮体癌(79 例)、乳癌(146 例)、膵臓癌(70 例)のリンパ節と腫瘍部のパラフィン包埋検体を対象とした。リンパ節洞マクロファージを対象として CD169 と汎マクロファージである CD68 の免疫染色を行い、CD169 陽性細胞数と陽性率の定量的評価を行った。これらのデータと各症例の術後生存率、臨床進行期や転移・再発の有無、脈管侵襲などの臨床病理学的因子との相関分析を行った。

次に、抗腫瘍免疫に関わる CD8 陽性 T リン

パ球や CD57 陽性 NK 細胞の腫瘍組織内への浸潤数を定量的に評価し、CD169 陽性率との相関性を解析した。

### (2)CD169 陽性マクロファージが特異的に発現するリンパ球活性化因子の同定

私達は以前の研究で、interferon(IFN)- $\gamma$  がマクロファージにおける CD169 発現を特異的に誘導することを明らかにしている。そこで、末梢血由来単球をマクロファージに分化させ、IFN- $\gamma$  刺激により得られた CD169 陽性マクロファージを対象として、リンパ球活性化に關与する可能性のある分子を網羅的に解析することにした。

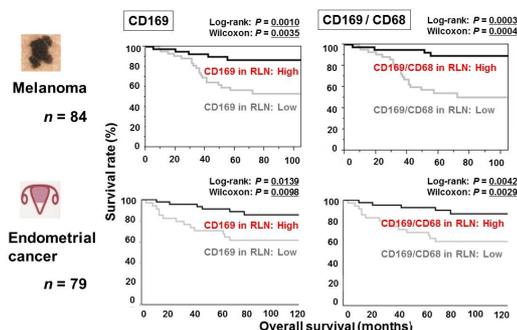
## 4. 研究成果

### (1)リンパ節の CD169 陽性率が高い悪性黒色腫、子宮体癌、膵臓癌症例は術後生存率が有意に良好であった

CD169 陽性細胞数を定量的に評価し、中央値を基準として、CD169 高発現群と CD169 低発現群に分類して、予後や臨床病理学的因子との比較検討を行った。悪性黒色腫、子宮体癌、膵臓癌症例では、CD169 高発現群で術後生存率が有意に高かった(図 1)。汎マクロファージマーカーである CD68 陽性細胞数を分母として、CD169 陽性率(CD169/CD68)を算出した場合でも同様の結果であった。悪性黒色腫では CD169 高発現群で再発率が低い傾向を認め、子宮体癌では CD169 高発現群で有意にリンパ節転移が少なく、臨床進行期がより早期である傾向を認めた。

乳癌では CD169 高発現群で有意にリンパ節転移が少ない傾向を認めた。しかし、乳癌患者の術後生存率と CD169 陽性細胞数および陽性率との間に相関性を認めなかった。乳癌では癌免疫よりもむしろホルモン受容体や HER2 蛋白の発現が予後に強く影響しているためだと考えられる。

図1 CD169陽性率が高い悪性黒色腫、子宮体癌症例は予後良好である

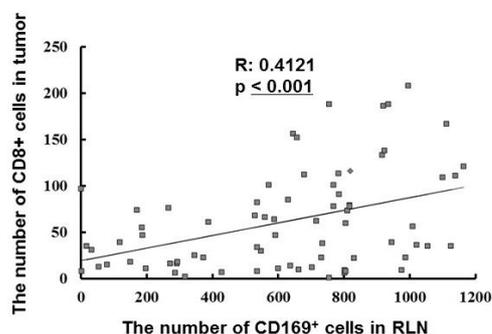


### (2)所属リンパ節の CD169 陽性率と腫瘍組織内の CD8 陽性 T リンパ球の浸潤数は正の相関を示した

腫瘍組織内への CD8 陽性 T リンパ球浸潤数が多い症例では癌免疫能が亢進しており、予後良好であることが知られている。そこで、これらの腫瘍において、CD169 陽性リンパ節

洞マクロファージと CD8 陽性 T リンパ球との関連について解析を行った。悪性黒色腫、子宮体癌、膵臓癌ではリンパ節の CD169 陽性率が高い症例で、腫瘍組織内の CD8 陽性 T リンパ球の浸潤数が多い傾向を認め、それぞれに正の相関性を示すことを明らかにした。さらに子宮体癌においては、癌免疫に強く関わる免疫細胞の一つである CD57 陽性 NK 細胞についても解析を行った。CD8 陽性 T リンパ球の場合と同様に、リンパ節の CD169 陽性細胞数と腫瘍組織内の CD57 陽性 NK 細胞数は正の相関を示すことを明らかにした(図 2)。即ち、リンパ節の CD169 陽性マクロファージは CD8 陽性 T リンパ球や CD57 陽性 NK 細胞を介した癌免疫を活性化している可能性があり、大腸癌のみならず様々な悪性腫瘍患者における癌免疫のモニタリングや生命予後を反映する分子マーカーとして有用であると考えられる。

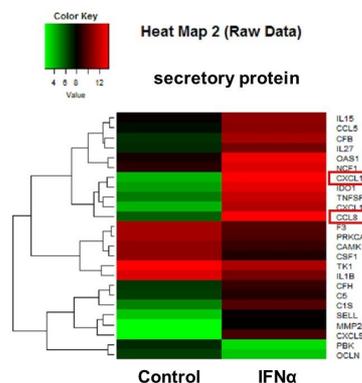
図2 子宮体癌でのリンパ節CD169陽性マクロファージとCD57陽性NK細胞との相関



### (3)CD169 陽性マクロファージは、リンパ球活性化機能を有する CCL8 や CXCL10 を特異的に高発現していた

末梢血単球を GM-CSF 存在下で 7 日間培養し、マクロファージに分化させ、IFN- $\gamma$  刺激で CD169 発現を誘導した CD169 陽性マクロファージと、対照群としての未刺激マクロファージを用いて、DNA マイクロアレイ法にて発現分子を網羅的に解析した。CD169 陽性マクロファージでは炎症に関与する様々な分泌蛋白の発現増加を認めた。私達はそのなかでもリンパ球活性化に関わるケモカインとして、CCL8 と CXCL10 に着目した(図 3)。

図3 IFN $\gamma$ 誘導性CD169陽性マクロファージはCCL8やCXCL10等を特異的に高発現している



CD169 陽性マクロファージと対照群マクロファージで CCL8 と CXCL10 の分泌を ELISA 法で比較したところ、CD169 陽性マクロファージのみが CCL8 と CXCL10 を強く分泌していた。リンパ節マクロファージにおけるこれらの発現を免疫組織学的に解析したところ、CXCL10 は発現が弱かったものの、CCL8 はリンパ節洞マクロファージに一致して発現がみられた。

今後はこれらのケモカインによるリンパ球活性化機構について詳細に検討する必要がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 33 件)

1. Fujiwara Y, Hizukuri Y, Yamashiro K, Makita N, Ohnishi K, Takeya M, Komohara Y, Hayashi Y. Guanylate-binding protein 5 is a marker of interferon- $\gamma$ -induced classically activated macrophages. Clin Transl Immunology 5: e111, 2016
2. Shiota T, Miyasato Y, Ohnishi K, Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Iwase H, Takeya M, Komohara Y. The Clinical Significance of CD169-Positive Lymph Node Macrophage in Patients with Breast Cancer. PLoS One 11: e0166680, 2016.
3. Komohara Y, Takeya M. CAFs and TAMs: Maestros of the tumour microenvironment. J Pathol 240: 211-223, 2016.
4. Suenaga G, Ikeda T, Komohara Y, Takamatsu K, Kakuma T, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Ito T, Senju S, Ando Y. Involvement of Macrophages in the Pathogenesis of Familial Amyloid Polyneuropathy and Efficacy of Human iPSC Cell-Derived Macrophages in Its Treatment. PLoS One 11: e0163944, 2016.
5. Wu Y, Wei FY, Kawarada L, Suzuki T, Araki K, Komohara Y, Fujimura A, Kaitsuka T, Takeya M, Oike Y, Suzuki T, Tomizawa K. Mtu1-Mediated Thiouridine Formation of Mitochondrial tRNAs Is Required for Mitochondrial Translation and Is Involved in Reversible Infantile Liver Injury. PLoS Genet 12: e1006355, 2016.
6. Tian Z, Miyata K, Kadomatsu T, Horiguchi H, Fukushima H, Tohyama S, Ujihara Y, Okumura T, Yamaguchi S, Zhao J, Endo M, Morinaga J, Sato M, Sugizaki T, Zhu S, Terada K, Sakaguchi H, Komohara Y, Takeya M, Takeda N, Araki K, Manabe I, Fukuda K, Otsu K, Wada J, Murohara T, Mohri S, Yamashita JK, Sano M, Oike Y. ANGPTL2 activity in cardiac pathologies accelerates heart failure by perturbing cardiac function and energy metabolism.

- Nat Commun 7: 13016, 2016.
7. Nitta H, Shimose T, Emi Y, Imamura T, Ohnishi K, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Higashi H, Tsuji A, Akagi Y, Oki E, Maehara Y, Baba H; Kyushu Study Group of Clinical Cancer (KSCC) ancillary study. Expression of the anaphylatoxin C5a receptor in gastric cancer: implications for vascular invasion and patient outcomes. *Med Oncol* 33: 118, 2016.
  8. Takaki M, Tanaka T, Komohara Y, Tsuchihashi Y, Mori D, Hayashi K, Fukuoka J, Yamasaki N, Nagayasu T, Ariyoshi K, Morimoto K, Nakata K. Recurrence of pulmonary alveolar proteinosis after bilateral lung transplantation in a patient with a nonsense mutation in CSF2RB. *Respir Med Case Rep* 19: 89-93, 2016.
  9. Hasita H, Ma C, Yano H, Pan C, Ohnishi K, Fujiwara Y, Endo S, Kikukawa Y, Okuno Y, Matsuoka M, Takeya M, Komohara Y. An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma. *Cancer Sci* 107: 1696-1704, 2016.
  10. Horlad H, Ohnishi K, Ma C, Fujiwara Y, Niino D, Ohshima K, Jinushi M, Matsuoka M, Takeya M, Komohara Y. TIM-3 expression in lymphoma cells predicts chemoresistance in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Oncol Lett* 12: 1519-1524, 2016.
  11. Takeya M, Komohara Y. Role of tumor-associated macrophages in human malignancies: friend or foe? *Pathol Int* 66: 491-505, 2016.
  12. Tsuboki J, Fujiwara Y, Horlad H, Shiraishi D, Nohara T, Tayama S, Motohara T, Saito Y, Ikeda T, Takaishi K, Tashiro H, Yonemoto Y, Katabuchi H, Takeya M, Komohara Y. Onionin A inhibits ovarian cancer progression by suppressing cancer cell proliferation and the protumour function of macrophages. *Sci Rep* 6: 29588, 2016.
  13. Fujiwara Y, Horlad H, Shiraishi 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.
  14. Arima K, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Tsuji A, Yamamura K, Kitano Y, Inoue R, Kaida T, Higashi T, Taki K, Imai K, Komohara Y, Beppu T, Takeya M, Baba H. The diagnostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pancreatic ductal adenocarcinoma in patients with pancreatic diseases. *Int J Clin Oncol* 21: 940-945, 2016.
  15. Ohnishi K, Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F, Tashiro H, Katabuchi H, Takeya M, Komohara Y. Prognostic significance of CD169-positive lymph node sinus macrophages in patients with endometrial carcinoma. *Cancer Sci* 107: 846-852, 2016.
  16. Ma C, Komohara Y, Ohnishi K, Shimoji T, Kuwahara N, Sakumura Y, Matsuishi K, Fujiwara Y, Motoshima T, Takahashi W, Yamada S, Kitada S, Fujimoto N, Nakayama T, Eto M, Takeya M. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in CD44 expression in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 107: 700-707, 2016.
  17. Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Takeya M. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. (review) *Adv Drug Deliv Rev* 99: 180-185, 2016.
  18. Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Shiraishi D, Takeya M. Contribution of Macrophage Polarization to Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb* 23: 10-17, 2016.
  19. Fukuda R, Suico MA, Kai Y, Omachi K, Motomura K, Koga T, Komohara Y, Koyama K, Yokota T, Taura M, Shuto T, Kai H. Podocyte p53 limits the severity of experimental Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 27: 144-157, 2016.
  20. Oda E, Hashimoto D, Shiomi Y, Ohnishi K, Hayashi H, Chikamoto A, Takeya M, Baba H. A case of occult intrahepatic cholangiocarcinoma diagnosed by autopsy. *Surg Case Rep* 1: 101, 2015.
  21. Fujiwara Y, Shiraishi D, Yoshitomi M, Ikeda T, Mizuta H, Takeya M, Komohara Y. Soyasapogenols contained in soybeans suppress tumour progression by regulating macrophage differentiation into the protumoural phenotype. *J Funct Foods* 19: 594-605, 2015.
  22. Saito Y, Ohnishi K, Miyashita A, Nakahara S, Fujiwara Y, Horlad H, Motoshima T, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H, Takeya M, Komohara Y. Prognostic significance of CD169+ lymph node sinus macrophages in patients with malignant melanoma. *Cancer Immunol Res* 3: 1356-1363, 2015.
  23. Motoshima T, Komohara Y, Horlad H, Takeuchi A, Maeda Y, Tanoue K, Kawano Y, Harada M, Takeya M, Eto M. Sorafenib enhances the anti-tumor effect of anti-CTLA-4 antibody by inhibiting myeloid-derived suppressor cells. *Oncol*

- Rep 33: 2947-2953, 2015.
24. Komohara Y, Morita T, Annan DA, Horlad H, Ohnishi K, Yamada S, Nakayama T, Kitada S, Suzu S, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Akashi K, Takeya M, Jinushi M. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Immunol Res* 3: 999-1007, 2015.
  25. Kosumi K, Baba Y, Ishimoto T, Harada K, Miyake K, Izumi D, Tokunaga R, Murata A, Eto K, Sugihara H, Shigaki H, Iwagami S, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Komohara Y, Takeya M, Baba H. Relationship between LINE-1 hypomethylation and *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosae. *Med Oncol* 32: 117, 2015.
  26. Komohara Y, Niino D, Ohnishi K, Ohshima K, Takeya M. Role of tumor-associated macrophages in hematological malignancies. (Review) *Pathol Int* 65: 170-176, 2015.
  27. Jinushi M, Komohara Y. Tumor-associated macrophages as an emerging target against tumors: Creating a new path from bench to bedside. [Review on Cancer] *Biochim Biophys Acta* 1855: 124-130, 2015.
  28. Arita-Okubo S, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Fu WG, Ohnishi K, Takeya M, Miyauchi A, Honda H, Itabe H, Miyazaki T, Miyazaki A. Role of Hic-5 in the formation of microvilli-like structures and the monocyte-endothelial interaction that accelerates atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 105: 361-371, 2015.
  29. Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N. Translationally Controlled Tumor Protein is a Novel Biological Target for Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-associated Tumors. *J Biol Chem* 289: 26314-26326, 2014.
  30. Saito Y, Komohara Y, Niino D, Horlad H, Ohnishi K, Takeya H, Kawaguchi H, Shimizu H, Ohshima K, Takeya M. Role of CD204-positive tumor associated macrophages in adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 54: 59-65, 2014.
  31. Fujiwara Y, Takeya M, Komohara Y. A Novel Strategy for Inducing the Antitumor Effects of Triterpenoid Compounds: Blocking the Protumoral Functions of Tumor-Associated Macrophages via STAT3 Inhibition. *Biomed Res Int* 2014: 348539, 2014.
  32. Ishimoto T, Sugihara H, Watanabe M, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, Okabe H, Hidaka K, Yokoyama N, Miyake K, Yoshikawa M, Nagano O, Komohara Y, Takeya M, Saya H, Baba H. Macrophage-derived reactive oxygen species suppress miR-328 targeting CD44 in cancer cells and promote redox adaptation. *Carcinogenesis* 35: 1003-1011, 2014.
  33. Kaku Y, Imaoka H, Morimatsu Y, Komohara Y, Ohnishi K, Oda H, Takenaka S, Matsuoka M, Kawayama T, Takeya M, Hoshino T. Overexpression of CD163, CD204 and CD206 on alveolar macrophages in the lungs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 9: e87400, 2014.
- 〔学会発表〕(計 18 件)
1. 大西紘二、西東洋一、塩田拓也、ハスタホルラド、藤原章雄、竹屋元裕、菰原義弘. 悪性腫瘍患者における CD169 陽性リンパ節洞マクロファージの臨床的意義. 第 62 回 日本病理学会総会 平成 28 年 11 月 10 日-11 日(金沢、金沢市文化ホール)
  2. 菰原義弘、藤原章雄、Horlad Hasita、矢野浩夢、潘程、竹屋元裕. 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. 第 48 回 日本臨床分子形態学会総会 平成 28 年 9 月 23-24 日(熊本、くまもと県民交流会館パレア)
  3. 菰原義弘、大西紘二、藤原章雄、竹屋元裕. ヒト悪性腫瘍におけるマクロファージの役割ーがん免疫との接点. 第 44 回 日本臨床免疫学会総会 平成 28 年 9 月 8-10 日(東京、京王プラザホテル)
  4. 大西紘二、菰原義弘、西東洋一、藤原章雄、竹屋元裕. がん患者の抗腫瘍免疫における CD169 陽性リンパ節洞マクロファージの重要性. 第 56 回 日本リンパ網内系学会総会 平成 28 年 9 月 1-3 日(熊本、ホテル日航熊本)
  5. Yoshihiro Komohara, Hasita Horlad, Chaoya Ma, Shinya Endo, Yoshitaka Kikukawa, Yutaka Okuno, Masao Matsuoka, Motohiro Takeya. Infiltrating Macrophages Express PD-L1 and PD-L2 in Lymphoma Microenvironment. THE 1ST MEETING OF THE YONGLIN HEALTHCARE SYMPOSIUM SERIES- "DNA PROCESSES, DRUGS AND CANCER", November 27-28 (National Taiwan University, Taiwan)
  6. Koji Ohnishi, Yoichi Saito, Takuya Shiota, Hasita Horlad, Yukio Fujiwara, Motohiro Takeya, Yoshihiro Komohara. The Clinical relevance and prognostic significance of CD169+ lymph node macrophages in human malignant tumors. The 24th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, June 4-5, 2016 (Sola City Conference)

- Center, Tokyo, Japan)
7. OHNISHI Koji, KOMOHARA Yoshihiro, SAITO Yoichi, TAKEYA Motohiro. CD169+ macrophages in regional lymph nodes involved in the tumor immunity and prognosis in patients with colorectal cancer, melanoma and endometrial cancer. 第 44 回 日本免疫学会学術集会 平成 27 年 11 月 18 日-20 日(札幌、札幌コンベンションセンター)
  8. 菰原義弘, Horlad Hasita, 元島崇信, 山田壮亮, 中山敏幸, 江藤正俊. 腫瘍随伴マクロファージは腎細胞癌の CD44 発現に關与する. 第 74 回 日本癌学会学術総会 平成 27 年 10 月 8-10 日(名古屋、名古屋国際会議場)
  9. 大西紘二, 西東洋一, 菰原義弘, 竹屋元裕. 悪性腫瘍における CD169 陽性リンパ節マクロファージの臨床的意義. 第 104 回 日本病理学会総会 平成 27 年 4 月 30 日-5 月 2 日(名古屋、名古屋国際会議場)
  10. 菰原義弘, 藤原章雄, 大西紘二, 竹屋元裕. がんにおけるマクロファージの役割 (The significance of tumor-associated macrophages (TAMs) in human malignant tumors). 第 104 回 日本病理学会総会 平成 27 年 4 月 30 日-5 月 2 日(名古屋、名古屋国際会議場)
  11. Yoshihiro Komohara, Koji Ohnishi, Motohiro Takeya. CD169-positive lymph node sinus macrophages are correlated with a favorable prognosis in patients with endometrial carcinoma. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, March 8-13, 2015 (Fairmont The Queen Elizabeth, Montreal, QC, Canada)
  12. 菰原義弘, Horlad Hasita, 地主将久, 松岡雅雄, 新野大介, 大島孝一, 竹屋元裕. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における Tim-3 発現は化学療法への耐性に關与する. Tim-3 expression in lymphoma cells is involved in chemo-resistance in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). 第 73 回 日本癌学会学術総会 平成 26 年 9 月 25-27 日(横浜、パシフィコ横浜)
  13. 菰原義弘, 大西紘二, 西東洋一, 竹屋元裕. 子宮体癌患者における予後予測因子としての CD169 陽性リンパ節マクロファージの重要性. 第 18 回 日本がん免疫学会総会 平成 26 年 7 月 30 日-8 月 1 日(松山、びめぎんホール)
  14. 大西紘二, 菰原義弘, 西東洋一, 竹屋元裕. 大腸癌患者における予後予測因子としての CD169 陽性リンパ節マクロファージの重要性. 第 103 回 日本病理学会総会 平成 26 年 4 月 24-26 日(広島、広島国際会議場)
  15. 菰原義弘, 新野大介, 大西紘二, 大島孝

- 一、竹屋元裕. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫における CD163 陽性マクロファージの重要性. 第 103 回 日本病理学会総会 平成 26 年 4 月 24-26 日(広島、広島国際会議場)
16. Koji Ohnishi, Yoshihiro Komohara, Yoichi Saito, Motohiro Takeya. CD169-positive macrophages in regional lymph nodes involved in the tumor immunity and prognosis in patients with colorectal cancer, melanoma and endometrial cancer. The 22nd International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, June 2-3, 2014 (Kobe Chamber of Commerce and Industry, Kobe, Japan)
17. Koji Ohnishi, Yoichi Saito, Yoshihiro Komohara, Yuji Miyamoto, Satoshi Fukushima, Munekage Yamaguchi, Hideo Baba, Hironobu Ihn, Hidetaka Katabuchi, Motohiro Takeya. Clinical significance of CD169-positive lymph node macrophages in human malignant tumors. 2014 ASCO Annual Meeting, May 30-June 3, 2014 (McCormick Place Chicago, Illinois, USA)
18. Yoshihiro Komohara, Daisuke Niino, Koichi Ohshima, Motohiro Takeya. Clinical significance of CD163+ tumor-associated macrophages in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. The 12th Japanese-Korean Lymphoreticular Workshop 2014, January 24-26, 2014 (Nagoya, Japan)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等:

<http://www.medic.kumamoto-u.ac.jp/dept/patho2/patho2.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大西 紘二 (OHNISHI, Koji)

熊本大学・生命科学研究部・助教

研究者番号: 40613378

### (2) 研究分担者

菰原 義弘 (KOMOHARA, Yoshihiro)

熊本大学・生命科学研究部・准教授

研究者番号: 40449921

### (3) 連携研究者

### (4) 研究協力者