

令和 4 年 10 月 16 日現在

機関番号：32653

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2019

課題番号：15KK0355

研究課題名（和文）糖尿病の根治を目指した免疫制御治療の新戦略（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）A novel strategy for treatment of diabetes by immunoregulation(Fostering Joint International Research)

研究代表者

平井 敏仁 (Hirai, Toshihito)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：70722693

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 7,500,000円

渡航期間： 31ヶ月

研究成果の概要（和文）：調節性T細胞（Treg）やinvariant natural killer T細胞（iNKT）は免疫寛容において重要な役割を果たす。本研究では、骨髄移植や膵島移植時にレシピエントiNKT細胞を活性化させることで、移植片対宿主病（GvHD）や移植膵島の拒絶反応を抑制できることを証明した。さらにTreg細胞を選択的に活性化する方法として、特異的に結合する変異IL-2/IL-2受容体のペアを開発し、これをTreg細胞に導入、移植レシピエントマウスに移入する方法も考案した。変異IL-2を投与することで移入Treg細胞を増加させ、臓器拒絶反応の回避に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発された新たな手法により、Treg細胞療法の臨床応用がより安全に実現可能となる。Treg細胞療法は移植医療のみならず、免疫破綻が原因の様々な自己免疫疾患やアレルギー疾患治療への適応が可能である。本研究が、生涯に渡り免疫抑制剤の内服が必要な患者の副作用軽減とQOL改善につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Regulatory T cells (Tregs) and invariant natural killer T cells (iNKTs) play an important role in immune tolerance. In this study, we demonstrated that graft-versus-host disease (GvHD) and islet rejection can be suppressed by activating recipient iNKTs at the time of transplantation. We also developed a mutant IL-2/IL-2 receptor pair that specifically binds each other. When Tregs were transferred into the recipient mice after transducing this mutant IL-2 receptor, the injection of mutant IL-2 selectively activated transferred Tregs and successfully mitigated organ rejection.

研究分野：移植免疫

キーワード：移植免疫寛容 制御性T細胞 iNKT細胞 移植片対宿主病 IL-2 細胞工学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

臓器移植、膵島移植は臓器不全、糖尿病の究極的な根治療法である。しかしながら、移植後拒絶反応を制御するためには、免疫抑制剤によりアロ移植片に対する免疫応答を抑える必要がある。移植免疫寛容の誘導とは、臓器移植レシピエントの免疫細胞に移植臓器片を自己と認識させることで、維持免疫抑制療法を回避しようとする治療戦略である。骨髄移植と腎移植を併用することで移植免疫寛容を誘導しようとする臨床試験が米国を中心に進められているが¹、治療成功率は未だ満足のものではない。より安全で効率のよい免疫寛容導入法の開発が望まれている。

ヒト免疫寛容誘導の臨床試験において、治療成功症例の血中に調節性 T (regulatory T : Treg) 細胞が増加していたことが報告されている^{2,3,4}。また、動物実験において Treg 細胞を分離、抽出し、レシピエントマウスに輸注することで、臓器拒絶や骨髄移植後の移植片対宿主病 (Graft versus host disease : GvHD) を予防できることが報告されている⁵。これらの事実から、Treg 細胞を輸注することで免疫寛容誘導効率を改善できる可能性が示唆される。しかしながら、ヒト末梢血中から単離できる Treg 細胞数は僅かであり、Treg 細胞輸注療法をそのまま臨床応用するには克服すべき課題が多い⁶。安全な臨床応用のためには、内在性の Treg 細胞を活性化させる、あるいは細胞輸注後に生体内で Treg 細胞を増殖させるための、Treg 細胞に選択的な補助療法の確立が急務である。

2. 研究の目的

本研究では、Treg 細胞による免疫制御能を改善する新規戦略をマウス膵島移植モデル、骨髄移植モデル、及び mixed chimera 誘導モデルにて検証する。内在性 Treg 細胞の活性化、あるいは輸注 Treg 細胞の活性化のために以下の 2 つの方法を利用した。

1) Invariant Natural Killer T (iNKT) 細胞は Treg 細胞と相互作用することで、免疫制御を担当する特殊な自然免疫細胞である。 α -galactosylceramide (α GalCer) は iNKT 細胞に特異的なリガンドである。我々は以前、 α GalCer を含有するリポソーム製剤 (α GalCer-lipo) を開発し、iNKT 細胞を介して Treg 細胞を活性化させるプロトコールを報告している⁷。本研究では、 α GalCer-lipo 投与することで、膵島移植片の拒絶反応の抑制、および Treg 細胞輸注療法による GvHD 予防効果を増強することができるかを検証した。

2) Treg 細胞は非 Treg 細胞に比べ IL-2 感受性が高いことから、Treg 細胞の選択的刺激を目的とした低用量 IL-2 療法の動物実験、臨床試験が行われている⁸。しかしながら、骨髄移植後のような炎症反応の存在化では、IL-2 が非 Treg 細胞 (conventional T 細胞 : Tcon 細胞) を活性化してしまい、毒性反応を起こすと報告されている⁹。したがって、移植後の免疫調整を可能とするためには、より選択性の高い方法が必要である。Stanford 大学 Garcia 研究室は、標的細胞の選択的刺激を可能とするため、IL-2 受容体の IL-2 結合部位を変異させた直交型 IL-2 受容体 (orthogonal IL-2 receptor: ortho IL-2R) を作成、さらにこの ortho IL-2R に特異的に結合可能な orthogonal IL-2 (ortho IL-2) を作成した¹⁰。本研究では、細胞工学により作成されたこの新しい変異サイトカイン-サイトカイン受容体の組み合わせを Treg 細胞療法に導入し、免疫寛容誘導効率の改善できるかどうかを検証した。

3. 研究の方法

1) iNKT 細胞活性化を利用した免疫寛容誘導

①膵島移植モデル

Streptozocin 腹腔内投与で作成した C57BL/6 糖尿病 (DM) マウスを作成した。この DM マウスに対して我々が以前報告した iNKT 活性化を介した mixed chimera 誘導法を利用して、BALB/C レシピエントに対する免疫寛容を獲得した¹¹。この DM-chimera マウスに C57BL/6 マウス由来膵島を移植、術後の血中グルコース値を測定して膵島の生着を評価した。

②GvHD モデル

致死性放射線 (8.8-Gy) を照射した BALB/C レシピエントマウス (H2^d) に、C57BL/6 ドナーマウス (H2^b) より採取した骨髄細胞 (5×10^6 個)、Tcon 細胞 (1×10^6 個) とともに、Foxp3^{GFP}C57BL/6 マウス (H2^b) から抽出した Foxp3^{GFP+}CD4⁺細胞 (1×10^5 個) を輸注した。レシピエントマウスに control-liposome (ctrl-lipo)、または α -GalCer-lipo を投与し、GvHD 抑制効果をレシピエントマウス生存率で評価した。移植後 10 日目にレシピエントマウスを安楽殺し、脾臓細胞を用いて各治療が輸注 Treg 細胞及び Tcon 細胞に与える効果を flow cytometry にて解析した。

2) Ortho IL-2R 導入 Treg の輸注による免疫寛容の誘導

① In vitro での ortho Treg 細胞機能評価 : Foxp3^{GFP} 遺伝子導入マウスの 2 次リンパ組織より

flow cell sorterにて $\text{Foxp3}^{\text{GFP}^+}\text{CD4}^+\text{Treg}$ 細胞を抽出した。抽出した Treg 細胞と ortho IL-2R 遺伝子をパッケージしたレトロウイルスベクターを共培養し、ortho IL-2R を発現する Treg 細胞を調整した (ortho Treg)。Ortho Treg 細胞の免疫制御能と、野生株 IL-2、および ortho IL-2 に対する反応性を *in vitro* にて検証した。また、ortho Treg 細胞 messenger RNA を ortho IL-2 *in vitro* stimulation 後に回収し、RNA シークエンシングにて ortho IL-2R 刺激が引き起こす細胞内シグナルを解析した。

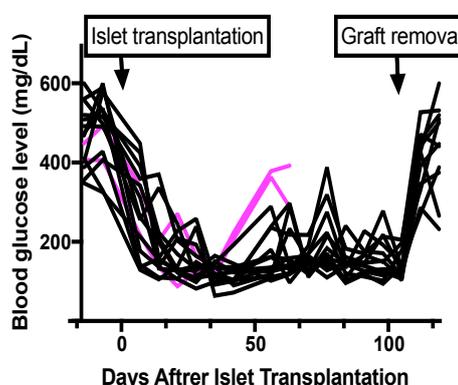
② マウス骨髄移植実験：低線量放射線 (3.3-Gy) 照射と抗 CD40 リガンド抗体を投与後の BALB/c レシピエントマウス (H2^{d}) に、luciferase 遺伝子導入 (luc^+) C57BL/6 ドナーマウス (H2^{b}) から採取した 15×10^6 個の骨髄細胞を、レシピエント由来のマウスから抽出、作成した 1×10^6 個の ortho Treg (H2^{d}) とともに輸注した。細胞移入後、野生株 IL-2、または ortho IL-2 を 14 日間投与し、各々の ortho Treg および Tcon 細胞への影響を末梢血中細胞の flow cytometry で解析した。Luc⁺骨髄細胞からの total photon flux を bioluminescent imaging (BLI) で測定、描出することで、各治療の骨髄生着へ与える効果を検証した。移植後 2 ヶ月後に、骨髄移植レシピエントに同一ドナーまたは 3rd party ドナーからの心臓を移植し、免疫寛容獲得の有無を評価した。

4. 研究成果

1) iNKT 細胞活性化は内在性または輸注 Treg 細胞を増加させ、免疫寛容を誘導する

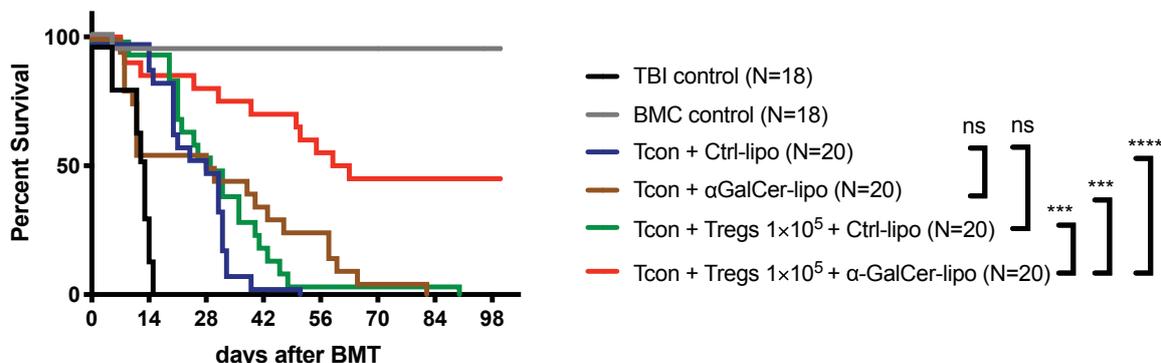
①膵島移植モデル

我々は以前、3-Gy の放射線照射後に骨髄移植したマウスに iNKT 細胞活性化リガンドである $\alpha\text{GalCer-lipo}$ を投与することで、内在性の Treg 細胞が増加し骨髄ドナーと同一抗原に対する免疫寛容を誘導できることを報告している^{11,12}。本実験では DM マウスに同様のプロトコルで骨髄移植を行い、骨髄と同一ドナーからの膵島移植を試みた (右図)。Chimera マウス (黒実線) は恒久的に安定した血糖値を示したのに対し、骨髄を拒絶した非 Chimera マウス (ピンク) は経過中に血糖値の上昇をきたし死亡した。移植膵島を摘出することで血糖値が再上昇したことから、移植膵島が機能していたことが示された。この結果から、iNKT 細胞活性化による免疫寛容誘導アプローチが膵島移植にも応用可能であることが示唆された。



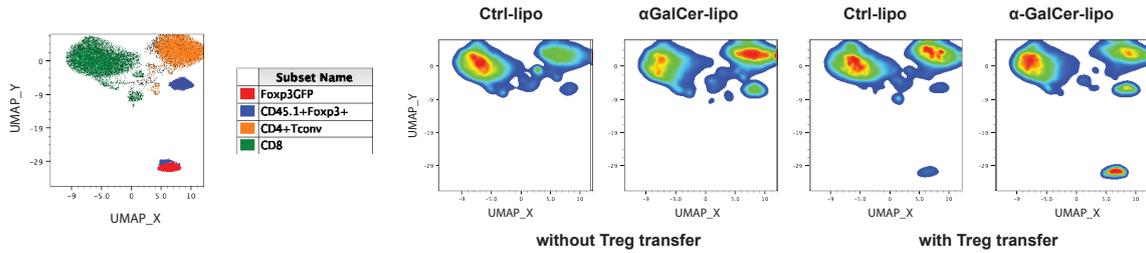
②GvHD モデル

各治療群における骨髄移植後のマウス生存曲線を下図に示す。過去の文献では、 1×10^6 個の Treg 細胞輸注で GvHD を予防可能であると報告されている¹³。一方、本実験で用いた 1×10^5 個の Treg 細胞輸注単独では十分な GvHD 予防効果は得られなかった (Ctrl-lipo alone (青線) vs. ctrl-lipo + Treg (緑線) : $P=0.162$)。また、Treg 輸注なしで $\alpha\text{GalCer-lipo}$ を単独投与した骨髄移植マウスでは、移植後超早期での死亡が増加し、GvHD 予防効果は認められなかった (ctrl-lipo alone (青線) vs. $\alpha\text{GalCer-lipo}$ alone (茶線) : $P=0.166$)。これに対し、 $\alpha\text{GalCer-lipo}$ + Treg 輸注併用群 (赤線) は、ctrl-lipo 単独群 (青線)、 $\alpha\text{GalCer-lipo}$ 単独群 (茶線)、Treg + ctrl-lipo 併用群 (緑線) に比べ、有意な生存期間の延長が認められた (それぞれ $P < 0.0001$, $P = 0.0001$, $P = 0.0001$)。これらことから、 $\alpha\text{GalCer-lipo}$ 投与と Treg 輸注はそれぞれ相補的に GvHD 予防効果を発揮していると考えられる。



移植後 10 日目の脾臓内での T 細胞の分布を UMAP プロットで示す (次項図)。 $\alpha\text{GalCer-lipo}$ 単独治療群では内在性 Treg 細胞分画 (青色) が増加しているが、同時に非 Treg $\text{CD4}^+\text{T}$ 細胞分画 (黄色) も増加している。 $\alpha\text{GalCer-lipo}$ + Treg 輸注併用群では、 $\alpha\text{GalCer-lipo}$ 単独群と同様の内在性 Treg 細胞の増加と、輸注 Treg 細胞分画 (赤色) の両者が増加している。さらに、併用群

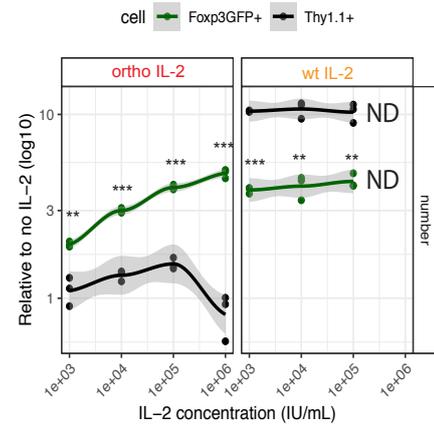
では α GalCer-lipo 単独群で認められた非 Treg CD4⁺T 細胞分画の増加を伴わない。以上の結果から、 α GalCer-lipo と Treg 細胞輸注を併用することにより、 α GalCer-lipo による非 Treg 細胞への作用を引き起こすことなく、Treg 細胞数を増強することが可能であると示唆される。



2) 変異 IL-2 受容体を Treg 細胞に導入することで Treg 細胞の選択的活性化、免疫寛容誘導が可能となる

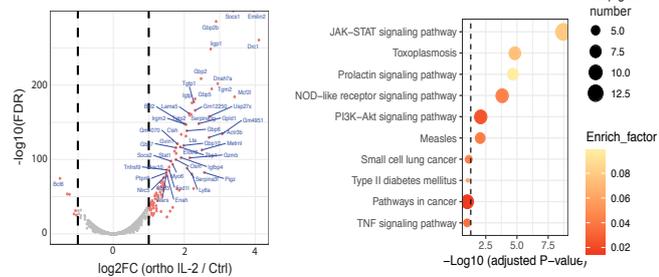
① in vitro 試験

Retrovirus transduction により、30-60% (平均 30.8%) の Treg 細胞に ortho IL-2R を発現させることに成功した。同時に、Treg 細胞の 7.1 ± 4.3 倍の増殖を得た。遺伝子導入、増殖後の ortho Treg 細胞を Tcon 細胞と共培養したところ、Tcon 細胞の分裂増殖が抑制されたことから、遺伝子導入、増殖処理自体が Treg 細胞の Tcon 抑制能に影響を及ぼすことはないことが示唆された。Ortho Treg 細胞と Tcon 細胞の共培養において、野生株 IL-2 と ortho IL-2 それぞれが Treg 細胞、Tcon 細胞分画に与える効果を右図に示す。野生株 IL-2 (図右側) は Treg 細胞数(緑線)を増加させるものの、Tcon 細胞数(黒線)をより著しく増加させてしまい、Treg 細胞による Tcon 細胞の制御を阻害してしまう。一方、ortho IL-2 刺激 (図左側) は Tcon 細胞には作用せず、Treg 細胞数を選択的に増加させることが可能であった。以上より、ortho IL-2 刺激の高い選択性が示された。



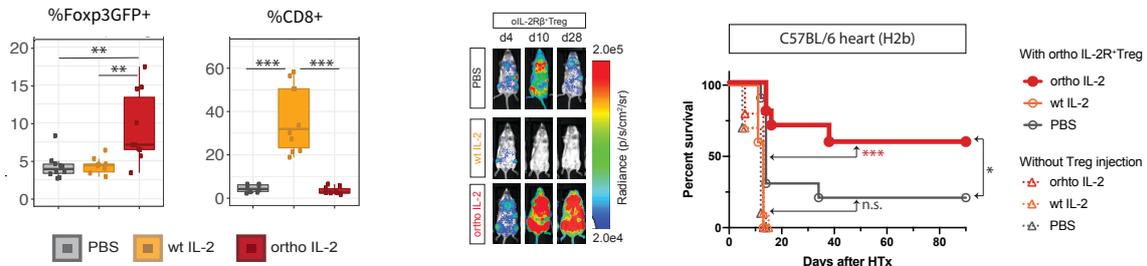
Ortho IL-2 が引き起こす細胞内シグナルを検証するため、RNA シークエンシング解析を行った。Ortho Treg 細胞では ortho IL-2 刺激後に *Socs1*, *Socs2*, *Cish*, *Lta* といった野生株 IL-2 シグナルの代表的分子の発現増加が確認された (右図左)。

Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) では、ortho IL-2 刺激後の発現増加遺伝子は JAK-STAT signal pathway に有意に集積していることがわかる (右図右)。以上から、ortho IL-2 刺激は、ortho Treg 細胞に野生株 IL-2 と類似のシグナル伝達を誘導できることが推察された。



② in vivo モデル

骨髄移植後 14 日目に、末梢血中 CD4⁺細胞の移入 Foxp3^{GFP+}細胞の割合と、CD45.2⁺細胞中の CD8⁺細胞の割合を flow cytometry にて解析した (次項図左)。野生株 IL-2 投与群 (黄棒) では、CD8⁺細胞が著明に増加するものの、Foxp3^{GFP+}細胞割合の増加は認めなかった。一方、ortho IL-2 投与群 (赤棒) では CD8⁺細胞に対するオフターゲット作用を認めず、Foxp3^{GFP+}細胞の著明な増加が確認された。生着 luc⁺骨髄細胞をトレースした BLI 画像を上図中央に示す。野生株 IL-2 投与群では移植後 4 日目で、生着骨髄細胞から発せられる total photon flux が著明に減少しており、急性拒絶が惹起されたことが示唆される。Ortho IL-2 投与ではこの副作用は認めず、移植後 10 日目以降にはむしろ生着の増強を得た。移植後 28 日目時点では、PBS コントロール群で 20%、野生株 IL-2 投与群では 0% のマウスが安定した骨髄生着 (total photon flux > 10⁷) を示したのに対し、ortho IL-2 投与群では 60% のマウスで骨髄生着の達成に成功した。これら骨髄生着マウスは、同一ドナーから採取した心臓移植片を長期に生着した (次項図右)。一方、3rd party ドナーからの心臓移植片は速やかに拒絶する (データ非表示)。以上から、ortho Treg 細胞 + ortho IL-2 治療により、ドナー特異的免疫寛容誘導を促進できることが示された。



いずれの実験においても、Treg 細胞の選択的な増強を得ることに成功することで、Treg 細胞による免疫寛容誘導効果を増強できることが示された。これらの新手法を取り入れることにより、Treg 細胞療法において大きなハードルであった Treg 細胞の体外での培養増殖を回避し、安全で簡易な臨床応用の実現が期待される。

文献

1. Oura, T., Cosimi, A. B. & Kawai, T. Chimerism-based tolerance in organ transplantation: preclinical and clinical studies. *Clin. Exp. Immunol.* **189**, 190–196 (2017).
2. Sprangers, B. *et al.* Origin of Enriched Regulatory T Cells in Patients Receiving Combined Kidney–Bone Marrow Transplantation to Induce Transplantation Tolerance. *Am. J. Transplant.* **17**, 2020–2032 (2017).
3. Kawai, T. *et al.* HLA-Mismatched Renal Transplantation without Maintenance Immunosuppression. *N. Engl. J. Med.* **358**, 353–361 (2008).
4. Scandling, J. D. *et al.* Tolerance and Withdrawal of Immunosuppressive Drugs in Patients Given Kidney and Hematopoietic Cell Transplants. *Am. J. Transplant.* **12**, 1133–1145 (2012).
5. Romano, M., Fanelli, G., Albany, C. J., Giganti, G. & Lombardi, G. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Front. Immunol.* **10**, (2019).
6. Tang, Q. & Lee, K. Regulatory T-cell therapy for transplantation: how many cells do we need? *Curr. Opin. Organ Transplant.* **17**, 349–354 (2012).
7. Ishii, Y. *et al.* Alpha-galactosylceramide-driven immunotherapy for allergy. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **13**, 6214–6228 (2008).
8. Ye, C., Brand, D. & Zheng, S. G. Targeting IL-2: an unexpected effect in treating immunological diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* **3**, 2 (2018).
9. Mahr, B. *et al.* IL-2 / α -IL-2 Complex Treatment Cannot Be Substituted for the Adoptive Transfer of Regulatory T cells to Promote Bone Marrow Engraftment. *PLOS ONE* **11**, e0146245 (2016).
10. Sockolosky, J. T. *et al.* Selective targeting of engineered T cells using orthogonal IL-2 cytokine-receptor complexes. *Science* **359**, 1037–1042 (2018).
11. Hirai, T. *et al.* A novel approach inducing transplant tolerance by activated invariant natural killer T cells with costimulatory blockade. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **14**, 554–567 (2014).
12. Hirai, T. *et al.* Clonal Deletion Established via Invariant NKT Cell Activation and Costimulatory Blockade Requires In Vivo Expansion of Regulatory T Cells. *Am. J. Transplant.* **16**, 426–439 (2016).
13. Pierini, A. *et al.* TNF- α priming enhances CD4+FoxP3+ regulatory T-cell suppressive function in murine GVHD prevention and treatment. *Blood* **128**, 866–871 (2016).

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 7件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hirai Toshihito, Ramos Teresa L., Lin Po-Yu, Simonetta Federico, Su Leon L., Picton Lora K., Baker Jeanette, Lin Jian-Xin, Li Peng, Seo Kinya, Lohmeyer Juliane K., Wagers Sara B., Mavers Melissa, Leonard Warren J., Blazar Bruce R., Garcia K. Christopher, Negrin Robert S.	4. 巻 131
2. 論文標題 Selective expansion of regulatory T cells using an orthogonal IL-2/IL-2 receptor system facilitates transplantation tolerance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	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) 10.1172/JCI139991	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 Hirai Toshihito, Mayer Aaron T., Nobashi Tomomi W., Lin Po-Yu, Xiao Zunyu, Udagawa Tomokatsu, Seo Kinya, Simonetta Federico, Baker Jeanette, Cheng Alan G., Negrin Robert S., Gambhir Sanjiv S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Imaging alloreactive T cells provides early warning of organ transplant rejection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	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) 10.1172/jci.insight.145360	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 Hirai Toshihito, Lin Po-Yu, Simonetta Federico, Maas-Bauer Kristina, Turkoz Mustafa, Mavers Melissa, Baker Jeanette, Negrin Robert S.	4. 巻 5
2. 論文標題 Activation of natural killer T cells enhances the function of regulatory T-cell therapy in suppressing murine GVHD	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2528 ~ 2538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003272	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 Simonetta Federico, Lohmeyer Juliane K., Hirai Toshihito, Maas-Bauer Kristina, Alvarez Maite, Wenokur Arielle S., Baker Jeanette, Aalipour Amin, Ji Xuhuai, Haile Samuel, Mackall Crystal L., Negrin Robert S.	4. 巻 27
2. 論文標題 Allogeneic CAR Invariant Natural Killer T Cells Exert Potent Antitumor Effects through Host CD8 T-Cell Cross-Priming	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6054 ~ 6064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-21-1329	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 Maas-Bauer Kristina, Lohmeyer Juliane K., Hirai Toshihito, Ramos Teresa Lopes, Fazal Furqan M., Litzemberger Ulrike M., Yost Kathryn E., Ribado Jessica V., Kambham Neeraja, Wenokur Arielle S., Lin Po-Yu, Alvarez Maite, Mavers Melissa, Baker Jeanette, Bhatt Ami S., Chang Howard Y., Simonetta Federico, Negrin Robert S.	4. 巻 138
2. 論文標題 Invariant natural killer T-cell subsets have diverse graft-versus-host-disease?preventing and antitumor effects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 858 ~ 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021010887	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 Alam Israt S., Simonetta Federico, Scheller Lukas, Mayer Aaron T., Murty Surya, Vermesh Ophir, Nobashi Tomomi W., Lohmeyer Juliane K., Hirai Toshihito, Baker Jeanette, Lau Kenneth H., Negrin Robert, Gambhir Sanjiv S.	4. 巻 80
2. 論文標題 Visualization of Activated T Cells by OX40-ImmunoPET as a Strategy for Diagnosis of Acute Graft-versus-Host Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4780 ~ 4790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-1149	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 Mavers Melissa, Simonetta Federico, Nishikii Hidekazu, Ribado Jessica V., Maas-Bauer Kristina, Alvarez Maite, Hirai Toshihito, Turkoz Mustafa, Baker Jeanette, Negrin Robert S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Activation of the DR3-TL1A Axis in Donor Mice Leads to Regulatory T Cell Expansion and Activation With Reduction in Graft-Versus-Host Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2019.01624	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 Kanzawa Taichi, Hirai Toshihito, Fukuda Hironori, Katsumata Haruki, Ishii Rumi, Ikemiyagi Masako, Ishii Yasuyuki, Saiga Kan, Okumi Masayoshi, Tanabe Kazunari	4. 巻 56
2. 論文標題 Combination therapy of an iNKT cell ligand and CD40/CD154 blockade establishes islet allograft acceptance in nonmyeloablative bone marrow transplant recipients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Diabetologica	6. 最初と最後の頁 541 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00592-019-01289-7	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 Ishii Rumi, Hirai Toshihito, Miyairi Satoshi, Omoto Kazuya, Okumi Masayoshi, Ishii Yasuyuki, Tanabe Kazunari	4. 巻 18
2. 論文標題 iNKT cell activation plus T cell transfer establishes complete chimerism in a murine sublethal bone marrow transplant model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 328 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.14453	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Toshihito Hirai, Federico Simonetta, Kristina Maas-Bauer, Melissa Mavers, Jeanette Baker, and Robert S Negrin
2. 発表標題 iNKT cell stimulation with liposomal alpha/Gal/Cer amplifies proliferation of adoptively transferred regulatory T cells in vivo and reduces GVHD
3. 学会等名 The American Society of Hematology (ASH) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshihito Hirai, Federico Simonetta, Kristina Mass-Bauer, Jeanette Baker, Mustafa Tukoz, Maite Alvarez, Melissa Mavers, Robert S Negrin
2. 発表標題 Treatment of donors with liposomal alpha-galactosylceramide results in the in vivo expansion of invariant natural killer T cells and reduced incidence of acute graft versus host disease
3. 学会等名 The American Society of Hematology (ASH) 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshihito Hirai, Federico Simonetta, Leon L Su, Lora Picton, Jeanette Baker, Kinya Seo, Juliane Katharina Lohmeyer, Melissa Mavers, Bruce R. Blazar, Christopher Garcia, Robert S Negrin
2. 発表標題 Engineered IL-2 Cytokine-Cytokine Receptor Complex Enables Selective Expansion of Regulatory T Cells and Facilitates Establishment of Organ Transplantation Tolerance
3. 学会等名 Transplantation & Cellular Therapy Meeting of ASBMT and CIBMTR 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshihito Hirai, Federico Simonetta, Leon L Su, Lora Picton, Jeanette Baker, Jian-Xin Lin, Peng Li, Warren J. Leonard, K. Christopher Garcia, Robert S Negrin
2. 発表標題 Orthogonal IL-2 Cytokine-receptor Pair Capable Of Selective Expansion Of Regulatory T Cells Facilitates Alloengraftment
3. 学会等名 American Transplant Congress 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshihito Hirai, Aaron T. Mayer, Tomomi Nobashi, Zunyu Xiao, Tomokatsu Udagawa, Kinya Seo, Federico Simonetta, Jeanette Baker, Alan Cheng, Sanjiv S. Gambhir, Robert S. Negrin
2. 発表標題 Imaging OX40 Alloreactive T Cells Provides Early Warning of Organ Transplant Rejection
3. 学会等名 American Transplant Congress 2020
4. 発表年 2020年

〔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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ネグリン ロバート (S Negrin Robert)	スタンフォード大学・Division of Blood and Marrow Transplantation・Professor	

6. 研究組織（つづき）

	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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ガルシア クリstoffァー (Garcia K Christopher)	スタンフォード大学・Departments of Molecular and Cellular Physiology and Structural Biology・Professor	

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		
米国	Stanford University	University of Minnesota	NIH