

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08317

研究課題名(和文)NK細胞様の応答性を持つCAR-T細胞による難治がん治療の実用化研究

研究課題名(英文)Development of Novel CAR-T cell with NK cell-like specificity against refractory cancer

研究代表者

今井 千速 (Imai, Chihaya)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：90419284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：多種類の難治性がんにも有効かつ安全な遺伝子改変T細胞療法を開発を目指して、i) NK細胞受容体であるNkp44を改変した新規キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子を導入したT細胞の詳細な機能解析とリガンドの検討、ii) dual targetingに用いるCAR遺伝子の開発、iii) 正常組織への予期せぬ傷害作用の発生を予防するために抑制性機能を持つCARの作成、を行った。CAR-T細胞療法をさらに幅広いがん種に応用可能とするためには、さらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規開発のNkp44改変キメラ抗原受容体(CAR)遺伝子を導入したT細胞機能の詳細を明らかにし、現状で最良の第2世代CAR遺伝子を決定した。このCAR-T細胞は、白血病、リンパ腫だけでなく、様々な小児・思春期の固形腫瘍細胞を認識した。一方、Nkp44の複数の候補リガンドを詳細に検討したが、いずれの候補分子も細胞表面への強制発現による細胞傷害活性誘導を生じなかった。最後に、抑制機能を持つCARを作成し機能を確認したが、正常組織にあり腫瘍にない抗原(リガンド)を探索する必要があり、さらなる検討を要する。

研究成果の概要(英文)：To develop a novel genetically modified human T-cell therapy that is able to safely target multiple types of refractory cancers, we have conducted i) detailed comparative functional analysis of T cells transduced with various Nkp44-based CARs and investigation for potential ligands of Nkp44, ii) development of other CAR genes for dual targeting strategy, iii) creation of novel CARs with inhibitory functions to prevent unexpected injuries on normal tissues. Further studies are needed to make CAR-T cell therapy applicable to a wider range of cancer types.

研究分野：がん免疫治療

キーワード：キメラ抗原受容体 CAR-T細胞 難治がん NK細胞 NK細胞受容体 Nkp44 NKG2D Nkp30

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor : CAR) は、モノクローナル抗体に由来する単鎖抗体を抗原認識に用いる人工的受容体である。CD19 を標的とする CAR-T 細胞療法は 2010 年以降に顕著な臨床的成功をおさめ (Maude ら . NEJM2018) 2017 年 8 月には保険で実施する遺伝子治療として米国 FDA より認可された (一般名 : Tisagenlecleucel) 。一方、各種固形がんで臨床上的有効性を示した CAR は小児神経芽腫に対する GD2-CAR などごく一部に限られている。固形がんに対する CAR 開発の困難な点として、利用可能な表面抗原が少ない、標的抗原ロスによる再発、正常組織にも標的抗原が低レベルで発現する (重篤な合併症のリスク) PD-1 や抑制性サイトカインなどによる腫瘍および微小環境からの免疫阻害、などが挙げられている。

上記の解決策として、がん種ごとに CAR を作成するのではなく、腫瘍化細胞を検知する機能を持つ NK 細胞の活性化受容体群の仕組みを CAR 作成に用いることが提案されている。申請者はこれまでに、NK 細胞の活性化受容体のひとつである NKp44 のリガンド結合部位を転用する形で新規 CAR (第 1 世代) を作成し、その有用性を報告してきた。この新規 CAR (NKp44-CAR) は急性骨髄性白血病、T 細胞型急性リンパ性白血病に加え、骨肉腫、横紋筋肉腫、神経芽腫、脳腫瘍 (神経膠腫、膠芽腫) などの様々な小児固形腫瘍を特異的に認識し、サイトカインを放出し、細胞傷害活性を発揮することを確認してきた。

一方、CAR-T 療法における正常組織の傷害は、特に固形腫瘍で大きな問題となっている。造血器腫瘍における表面抗原は造血細胞に限定されているのに対して、固形腫瘍で標的にする抗原の多くは正常カウンターパートである組織・臓器に低レベルで発現している場合がある。そのため、新規 CAR の正常組織への傷害反応 (On target Off tumor effect) は予測しがたく、実際に臨床試験で初めて判明したものが多く。例を挙げると、ErbB2 に対する CAR による重症肺障害の発生 (死亡) 、メラノーマ特異的細胞障害性 T 細胞による皮膚 / 網膜 / 内耳の障害、CEA に対する CAR による腸炎の発症、CAIX に対する CAR による胆道系障害などが報告されている。正常組織・臓器の傷害抑制は、固形腫瘍に対する CAR 開発における共通の重要テーマとなっており、正常組織に標的抗原が発現した場合でも合併症を生じないための積極的な解決法が望まれている。

2. 研究の目的

NKp44-CAR の遺伝子導入により NK 細胞様の特異性を獲得した CAR-T 細胞を用いた難治がん治療の実用化を促進することが本研究の目的である。その達成のために、以下の項目に取り組む。

- 1) 第 2 世代 NKp44-CAR 遺伝子導入 T 細胞の詳細な機能解析
- 2) NKp44 のリガンドの検討
- 3) 複数標的ターゲティング (dual targeting) に用いる NK 細胞受容体関連 CAR 遺伝子のさらなる開発 (ライブラリー化)
- 4) 正常組織への予期せぬ傷害作用の発生を予防するために抑制性機能を持つ CAR の作成

3. 研究の方法

様々な免疫受容体分子に由来する機能ドメインを組み合わせた種々の第 2 世代 NKp44-CAR 遺伝子を作成し、ヒト T 細胞にレトロウイルスベクターで遺伝子導入し、CAR-T 細胞を作成した。同様に、申請者の開発した培養系 (K562-mb15-41BBL) を用いて CAR-NK 細胞を作成した。標的となるがん細胞としては、BCR-ABL 陽性 B-ALL 細胞株 (OP-1) 、パーキットリンパ腫細胞株 (Raji) 、T 細胞性白血病・リンパ腫細胞株 (MOLT4, Jurkat, CCRF-HSB2, Peer) 、骨髄性白血病細胞株 (K562, HL60, THP-1, U937, Kasumi-1, Kasumi-6, KG1) 、ユーイング肉腫細胞株 (Rh1) 、横紋筋肉腫細胞株 (RMS-YM, Rh28, Rh30, Rh41, JR1) 、骨肉腫細胞株 (U2OS, SaOS2, NOS1, NOS10, MG63) 、神経芽細胞腫細胞株 (IMR32, SK-N-SH, NB1, NB16) 、神経膠芽腫細胞株 (T98G, A172, U251MG) 、子宮頸がん細胞株 (HeLa) を用いた。細胞傷害活性の測定にはフローサイトメトリー法、WST-8 法、RTCA 法を用いた。サイトカイン産生はフローサイトメトリーによる細胞内サイトカイン染色や CBA 法による分泌サイトカイン測定を用いた。

NKp44 のリガンドの検討として、PDGF-DD、PCNA、Nidogen-1 を細胞表面に強制発現するコンストラクトを作成し、強制発現により細胞傷害活性が誘発されるかを検証した。

NK 細胞受容体関連 CAR 遺伝子の開発として、NKp30-CAR および NKG2D-CAR を作成した。NKG2D は 4-1BB 受容体の細胞内ドメインを用いた第 2 世代 CAR を作成した。これらの機能を前述の手法にて比較検証した。また肉腫を標的とするうえで HER2 を標的候補として選択し、これに特異的に結合する scFv (Clone: FRP5) を用いた新規 CAR 遺伝子を作成した。

抑制性機能を持つ CAR の作成には、抑制機能を付与するため既報の PD-1 受容体の細胞内ドメインを用いる方法に加えて、別の受容体 X の細胞内ドメインを用いて比較検討した。モデルとして、抑制に用いるリガンドには CD19 を用いた。

4. 研究成果

CAR-T 細胞に NK 細胞様の応答性を付与することにより、多種類に難治性がんにも有効で、かつ安全性の高い CAR-T 細胞療法の実用化を目指して、NK 細胞受容体のひとつである NKp44 を改変することにより新規作成した CAR 遺伝子を導入した T 細胞の詳細な機能解析とリガンドの検討、dual targeting を目指した他の CAR 遺伝子の開発、正常組織への予期せぬ傷害作用の発生を予防することを目的に細胞活性化を抑制する機能を持つ CAR の作成、を行った。

NKp44 を改変した新規 CAR については、10 個以上の遺伝子コンストラクトを作成し、活性化 NK 細胞との比較解析も含め詳細に機能解析を行い、特許化したうえで論文発表した。今回の開発品のなかで最も高機能と考えられたのは、NKp44 のイムノグロブリン・ドメインに続き、CD8 細胞外ヒンジドメイン、CD8 膜貫通部位、4-1BB 細胞内ドメイン、CD3z ドメインで構成されたコンストラクトであった。

NKp44 リガンドについては、PCNA、PDGF-DD、Nidogen-1 について検討した。膜表面に強制的に提示されるキメラ蛋白を用いて細胞リガンドとして働いているかを検証し、現在のところ否定的な結果が得られているが、さらなる解析が必要である。

さらに、CAR-T 細胞療法における標的抗原ロスによる再発への戦略としての複数標的ターゲティングのために、NKp30-CAR 遺伝子を新規作成した。次いで、Sarcoma を治療対象とするうえで (Dual targeting における) 2 つ目の標的として HER2 抗原を候補に挙げ、HER2-CAR (新規配列) を作成し、論文発表した。さらに、NKG2D を改変した新規 CAR 遺伝子も作成し、単体での評価において高い機能を確認した。今後は、これらを 2 つずつ併用する戦略について詳細な検討が必要である。

抑制性 CAR について新規開発を行った。まずは明確なリガンドを設定したモデルが必要であったため、CD19-scFv (Clone: FMC63) を持つ抑制性 CAR を作成した。PD-1 受容体の ITIM を含む細胞内ドメインと、某抑制機能を持つリンパ球に発現する受容体 X の細胞内ドメインの 2 種類の抑制性 CAR を作成した。T 細胞株 (Jurkat) に遺伝子導入し、それぞれの高い細胞表面発現が確認された。腫瘍特異的に活性化する CAR 遺伝子を安定発現した Jurkat 細胞に、3 つのうち 1 つの抑制性 CAR 遺伝子を遺伝子導入し、3 種類の改変 Jurkat 細胞を樹立した。腫瘍細胞モデルとしては CD19 を強制発現した子宮頸がん細胞株 HeLa (HeLa-19) を作成した。このモデルにおいて、PD-1 の細胞内ドメイン、および遺伝子 X の細胞内ドメインを持つ抑制性 CAR による活性化の抑制を確認した。しかしながら、完全な抑制は得られておらず、機能の強化あるいは調整のためにさらなる改変が必要と考えられた。また、実際に輸注する CAR-T 細胞に搭載するためには、正常組織に発現し腫瘍組織には存在しない「抑制用のリガンド」の探索も必要である。抑制性 CAR には様々な課題が山積しており、今後もさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Harada Sakiko, Ando Miki, Ando Jun, Ishii Midori, Yamaguchi Tomoyuki, Yamazaki Satoshi, Toyota Tokuko, Ohara Kazuo, Ohtaka Manami, Nakanishi Mahito, Shin Chansu, Ota Yasunori, Nakashima Kazutaka, Ohshima Koichi, Imai Chihaya, Nakazawa Yozo, Nakauchi Hiromitsu, Komatsu Norio	4. 巻 30
2. 論文標題 Dual-antigen targeted iPSC-derived chimeric antigen receptor-T cell therapy for refractory lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 534 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2021.10.006	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 Iwabuchi Haruko, Takachi Takayuki, Kubo Nobuhiro, Imamura Masaru, Umezu Hajime, Saitoh Akihiko, Imai Chihaya	4. 巻 69
2. 論文標題 Drug induced panniculitis in a child with acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Blood and Cancer	6. 最初と最後の頁 e29501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.29501	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 Inaba Satoshi, Aizawa Yuta, Miwa Yuki, Imai Chihaya, Ohnishi Hidenori, Kanegane Hirokazu, Saitoh Akihiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Case Report: Analysis of Preserved Umbilical Cord Clarified X-Linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia With Immunodeficiency in Deceased, Undiagnosed Uncles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 786164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.786164	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 Baba Minori, Imamura Masaru, Imai Chihaya	4. 巻 115
2. 論文標題 Newly diagnosed ETV6-RUNX1-positive B-acute lymphoblastic leukemia localized to the left pelvic bone marrow	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 151 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03269-6	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 Tachikawa Jun, Aizawa Yuta, Izumita Ryohei, Shin Chansu, Imai Chihaya, Saitoh Akihiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Resolution of Pediococcus acidilactici bacteremia without antibiotic therapy in a 16-year-old adolescent with leukemia receiving maintenance chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IDCases	6. 最初と最後の頁 e01384 ~ e01384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idcr.2022.e01384	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 今井千速	4. 巻 12
2. 論文標題 CAR-NK細胞の初期開発に携わったの所感	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本血液疾患免疫療法学会Newsletter	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 笠原 靖史, 今井 千速	4. 巻 58
2. 論文標題 NK細胞の活性化受容体を利用したキメラ抗原受容体 .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 185-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 今井千速	4. 巻 35
2. 論文標題 小児悪性固形腫瘍に対するCAR-T細胞療法の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 1155-1159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 笠原 靖史, 今井 千速	4. 巻 46
2. 論文標題 膠芽腫に対するCAR-T細胞療法.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児の脳神経 (Nervous System in Children)	6. 最初と最後の頁 211-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Murayama Yudai, Kawashima Hiroyuki, Kubo Nobuhiro, Shin Chansu, Kasahara Yasushi, Imamura Masaru, Oike Naoki, Ariizumi Takashi, Saitoh Akihiko, Mihara Keichiro, Umezu Hajime, Ogose Akira, Imai Chihaya	4. 巻 14
2. 論文標題 Effectiveness of 4-1BB-costimulated HER2-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for synovial sarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101227 ~ 101227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2021.101227	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 Oike Naoki, Kawashima Hiroyuki, Ogose Akira, Hatano Hiroshi, Ariizumi Takashi, Yamagishi Tetsuro, Murayama Yudai, Umezu Hajime, Imai Chihaya, Hayashi Masanori, Endo Naoto	4. 巻 70
2. 論文標題 Human leukocyte antigen I is significantly downregulated in patients with myxoid liposarcomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 3489 ~ 3499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-02928-1	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 Umeda Katsutsugu, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical outcome of patients with recurrent or refractory localized Ewing's sarcoma family of tumors: A retrospective report from the Japan Ewing Sarcoma Study Group	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Reports	6. 最初と最後の頁 e1329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cnr2.1329	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 -

1. 著者名 生越章, 川島寛之, 有泉高志, 大池直樹, 村山雄大, 今井千速.	4. 巻 35
2. 論文標題 骨・軟部腫瘍における免疫環境と免疫治療.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 1155-1159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 村山 ゆり恵, 田屋 光将, 申 将守, 馬場 みのり, 岩淵 晴子, 今村 勝, 齋藤 昭彦, 今井 千速.	4. 巻 74
2. 論文標題 肢端紅痛症で発症し、無症候性後天性フォンウィルブランド症候群を合併した本態性血小板血症の小児例.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児科臨床.	6. 最初と最後の頁 553-558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kasahara Yasushi, Shin Chansu, Kubo Nobuhiro, Mihara Keichiro, Iwabuchi Haruko, Takachi Takayuki, Imamura Masaru, Saitoh Akihiko, Imai Chihaya	4. 巻 9
2. 論文標題 Development and characterisation of NKp44 based chimeric antigen receptors that confer T cells with NK cell like specificity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Translational Immunology	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cti2.1147	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 今井 千速	4. 巻 61
2. 論文標題 小児・思春期の再発難治急性リンパ性白血病に対するがん免疫療法の現状	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 673 ~ 681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.673	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 Nakagawa Shunsuke, Kato Motohiro, Imamura Toshihiko, Imai Chihaya, Koh Katsuyoshi, Kawano Yoshifumi, Shimomura Yasuto, Watanabe Arata, Kikuta Atsushi, Saito Akiko, Horibe Keizo, Manabe Atsushi, Ohara Akira, Okamoto Yasuhiro	4. 巻 43
2. 論文標題 In-Hospital Management Might Reduce Induction Deaths in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From a Japanese Cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 39 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001926	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 Kasahara Yasushi, Imamura Masaru, Shin Chansu, Shimizu Hiroshi, Utsumi Jirou, Hosokai Ryosuke, Iwabuchi Haruko, Takachi Takayuki, Kakita Akiyoshi, Kanegane Hirokazu, Saitoh Akihiko, Imai Chihaya	4. 巻 8
2. 論文標題 Fatal Progressive Meningoencephalitis Diagnosed in Two Members of a Family With X-Linked Agammaglobulinemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2020.00579	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 原田 瑞生、岡田 賢、今井 千速、久保 暢大、高地 貴行、岩淵 晴子、今村 勝、齋藤 昭彦、梅津 哉、山中 崇之、今井 耕輔	4. 巻 57
2. 論文標題 ランゲルハンス細胞組織球症との鑑別を要した播種性BCG感染症を合併したIFN- R1部分欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 309 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.57.309	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 今井 千速	4. 巻 57
2. 論文標題 CAR-T細胞療法の歴史と展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 354 ~ 359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.57.354	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 Sakaguchi K, Imamura T, Ishimaru S, Imai C, Shimonodan H, Fujita N, Okada K, Taketani T, Kanai R, Tsuchi H, Kato M, Kojima Y, Watanabe A, Deguchi T, Hashii Y, Kiyokawa N, Taki T, Saito AM, Horibe K, Manabe A, Sato A, Koh K.	4. 巻 67
2. 論文標題 Nationwide study of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with chromosome 8q24/MYC rearrangement in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e28341 [Epub]
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28341.	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 Kubo N, Iwabuchi H, Imamura M, Saitoh A, Imai C.	4. 巻 67
2. 論文標題 Spontaneous remission of infant acute myeloid leukemia with a novel four-way translocation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e28052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28052.	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 Ishimaru S, Okamoto Y, Imai C, Sakaguchi H, Taki T, Hasegawa D, Cho Y, Kakuda H, Sano H, Manabe A, Imamura T, Kato M, Arakawa Y, Shimonodan H, Sato A, Suenobu S, Inukai T, Watanabe A, Kawano Y, Kikuta A, Horibe K, Ohara A, Koh K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Nationwide Survey of Pediatric Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 1103-1108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14006.	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 小貴孝則, 高地貴行, 久保暢大, 岩淵晴子, 今村勝, 齋藤昭彦, 今井千速	4. 巻 72
2. 論文標題 繰り返す腸重積で発見されフローサイトメトリーでlight chain restrictionを認めた虫垂リンパ過形成の1例.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 170-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 勝見 達也, 新熊 悟, 荻根沢 真帆子, 河合 亨, 加畑 雄大, 折目 真理, 伊藤 明子, 久保 暢大, 岩淵 晴子, 今井 千速, 阿部 理一郎.	4. 巻 73
2. 論文標題 骨病変を有したLangerhans細胞組織球症の3例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床皮膚科	6. 最初と最後の頁 78-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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18件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 小児がんの新規治療
3. 学会等名 ジャパン・キャンサー・フォーラム2021. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 再発・難治性腫瘍に対するCAR-T / CAR-NK 細胞療法
3. 学会等名 第1回F-EDCカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 難治性腫瘍に対する細胞療法: Beyond CAR-T to NK.
3. 学会等名 小児血液・がんセミナー in 中部. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村山 雄大, 川島 寛之, 久保 暢大, 笠原 靖史, 有泉 高志, 生越 章, 今井 千速
2. 発表標題 NK細胞関連受容体リガンドを標的とした滑膜肉腫細胞に対するCAR-T細胞療法
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chihaya Imai.
2. 発表標題 Basic Concepts, History of Development and Future Perspectives in CAR-T Cell Therapy.
3. 学会等名 第68回日本輸血細胞治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 NK細胞機構のCAR開発における利用: CD19-BB-z CARおよびCAR-NKの初期開発の経験から.
3. 学会等名 第12回血液疾患免疫療法学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 がん免疫療法の基礎と現状.
3. 学会等名 社会保険診療報酬支払基金新潟支部学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 難治性腫瘍に対する細胞療法：Beyond CAR-T to NK.
3. 学会等名 小児血液・がんセミナー in 中部。（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 再発・難治性腫瘍に対するCAR-T / CAR-NK 細胞療法.
3. 学会等名 第1回F-EDCカンファレンス。（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 CAR-T療法 -白血病から固形腫瘍へ
3. 学会等名 第110回埼玉県小児血液同好会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 小児白血病における遺伝子改変細胞療法
3. 学会等名 第149回東京血液腫瘍免疫懇話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chihaya Imai
2. 発表標題 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T cell therapy for refractory leukemia and lymphoma: From Basic Development to Clinical Outcomes.
3. 学会等名 Japan-Russia Medical Forum 2019 in Irkutsk. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chihaya Imai
2. 発表標題 Promising Immunotherapy for Refractory Leukemia in Childhood.
3. 学会等名 The 81st annual meeting of the Japanese Society of Hematology. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 CAR-T細胞療法の基礎と歴史的展望
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 CAR-T療法：開発の歴史と今後の展望。
3. 学会等名 第23回新潟悪性リンパ腫研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 CAR-T (カーティール) 療法: 効果の仕組みと今後の展望
3. 学会等名 第16回包括的遺伝子医療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 小児思春期のがん免疫療法の現状と今後の課題: CAR-T細胞療法を中心に.
3. 学会等名 第231回日本小児科学会新潟地方会. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井千速
2. 発表標題 CAR-T療法の現状と課題: さらなる発展に何が必要か
3. 学会等名 第18回PBCミーティング (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 今井千速	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 780-782 (担当)
3. 書名 今日の処方 改訂第6版	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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