

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 29 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21591349

研究課題名（和文） 遺伝子改変NK細胞の難治性白血病への臨床応用に向けた研究

研究課題名（英文） Translational Research on the Use of Genetically Modified Human Natural Killer Cells for Refractory Leukemia.

研究代表者

今井 千速（IMAI CHIHAYA）

新潟大学医歯学総合病院・講師

研究者番号：90419284

研究成果の概要（和文）：

ヒト NK 細胞の体外増幅および遺伝子改変により、難治性白血病を克服することを目指して、i) 臍帯血移植後再発への応用可能性、ii) 抗 CD19 キメラ型受容体の細胞内シグナル伝達の改良、iii) 輸注後の Persistence 向上、について研究を行った。臍帯血移植後の患者末梢血は、ドナーNK 細胞の供給元として利用でき、健常者と同様に治療に有用な遺伝子改変が可能であり、抗 CD19 キメラ型受容体の遺伝子導入により抗原特異的な白血病細胞殺傷の誘導が確認された。

研究成果の概要（英文）：

Genetic modification and ex vivo expansion of human natural killer cells were investigated in order to overcome cellular resistance of leukemia, with special interests in the following subjects: 1) feasibility and applicability of the method using the peripheral blood (PB) obtained from patients who suffer from relapse after cord blood transplantation (CBT), 2) improvement of the signal transduction of the anti-CD19 chimeric antigen receptors, 3) improvement of NK cell persistence after in vivo infusion. In this study, ex vivo expansion and genetic modification of donor-derived NK cells from the patients' PB was shown to be feasible in CBT recipients. The donor-derived NK cells from the patients' PB were able to expand ex vivo, were susceptible to retroviral gene transduction and exerted powerful cytotoxicity against CD19<sup>+</sup> leukemia cells via anti-CD19-chimeric receptors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009	900,000	270,000	1,170,000
2010	800,000	240,000	1,040,000
2011	800,000	240,000	1,040,000
2012	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯学

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：NK 細胞、chimeric receptor、細胞療法、難治性白血病、臍帯血移植

## 1. 研究開始当初の背景

再発性・難治性の白血病・リンパ腫に対する唯一の根治的治療として造血幹細胞移植が施行されているものの移植後の再発率は依然高く、新たな治療戦略が必要である。

Velardi らは、HLA-haploidentical 移植例およびマウスモデルの結果から、造血幹細胞移植におけるナチュラルキラー（NK）細胞のアロ反応性の存在と、それによる再発低下について見出し、白血病に対する移植において

新たな方向性を見出した (Ruggeri L, et al. Science 2002)。近年では臍帯血移植においても KIR ligand 不適合の存在が再発の減少と無病生存の改善に関連することが報告されている (Willemze, et al. Leukemia, 2009)。造血幹細胞移植では、大量抗がん剤投与や全身放射線照射による重大な臓器合併症や、T細胞のアロ反応性が引き起こす GvHD のため、一定の治療関連死亡を許容せざるを得ないことが重大な問題点である。このため、造血幹細胞を伴わず、健常ドナーNK細胞のみを用いた細胞療法が欧米で行われ、良好な初期成績が報告され始めている。NK細胞のみの投与では、原則として GvHD や重症合併症のリスクが低いことが重要な利点である。申請者は、難治性 B 細胞性腫瘍 (白血病、リンパ腫) をターゲットとして、ドナー由来 NK 細胞を用いた新規細胞療法の開発のため、NK 細胞の効率的体外増幅法、治療用遺伝子 (抗 CD19 キメラ型人工受容体)、および NK 細胞への遺伝子導入法を確立した (Imai C, et al. Leukemia 2004; Imai C, et al. Blood 2005)。NK 細胞の体外増幅法は本療法の進歩にかかせない技術であり、すでに米国特許取得済みである (US Patent 7,435,596)。この方法では、健常者単核球から大量の NK 細胞を増幅可能であり、上記の「NK 細胞単独療法」への応用にまさに適している。

## 2. 研究の目的

[解決すべき問題点]

i) 臍帯血移植は、ドナーに負担をかけずに迅速に施行可能であり、骨髄移植と比較して HLA 不一致での移植も可能であるという点で、小児・成人の造血器腫瘍の治療に頻用されている。しかしながら、臍帯血移植ではドナー末梢血を治療目的で得ることは不可能であるため、移植後再発に対するドナーリンパ球 (NK 細胞) 輸注は実施不可能である。

ii) キメラ型抗原特異的受容体 (本研究においては抗 CD19 キメラ型受容体) のシグナル伝達部位は、第 1 世代 (CD3 $\zeta$ シグナル伝達部位を用いる) に続き、申請者らにより第 2 世代 (共刺激分子 CD28 や 4-1BB を CD3 $\zeta$ シグナル伝達部位にタンデムにつなげる) が開発され、機能向上が得られている。NK 細胞においては、第 3 世代 (上記 2 分子に加えてさらにもう一つシグナル分子を加える) の有効性は試されていない。

iii) 細胞療法の成功の可否は、選択的な強力な殺傷能に加えて、輸注した細胞の体内での長期生存に大きく依存すると考えられている。NK 細胞の細胞生存と機能保持に最も簡便な方法として患者への大量リコンビナント IL-2 持続投与を併用することが考えられるが、副作用 (発熱、capillary leak syndrome など) により完遂は困難である。

[本研究の目的]

- i) 適用範囲拡大 (臍帯血移植後再発へ応用)
- ii) 抗 CD19-キメラ型受容体機能の向上 (シグナルの最適化)
- iii) 輸注後の Persistence 向上に向けた新規戦略 (遺伝子改変 CD4<sup>+</sup>T リンパ球の併用効果)

## 3. 研究の方法

### 末梢血サンプル

造血器腫瘍に対して臍帯血移植を行い生着が得られた症例を対象とした (新潟大学医学部倫理委員会承認: 683)。末梢血 5ml を採取し、Ficoll 遠心により末梢血単核球を得た。

### プラスミッド、recombinant retrovirus 作製

MSCV-IRES-GFP、pEQ-PAM3(-E)、pRDF は St. Jude Vector Development and Production Shared Resources (Memphis, TN, USA) から供与された。第 3 世代キメラ型受容体の作製には、既存の plasmid をテンプレートとして、SOE-PCR により作製した。配列の確認を経て MSCV-IRES-GFP の EcoRI/XhoI サイトにサブクローニングした。ウイルス液は 3 プラスミッドで 293T 細胞株の一過性遺伝子導入により作製した。

### NK 細胞の培養、増幅、遺伝子導入法

NK 細胞の活性化、増幅は既報 (Imai C, et al. 106: 376-83, 2005) を一部改変して行った。1 週間後、NK 細胞の増幅率をカウントし、必要によりマグネットビーズによる CD3 陽性細胞除去を行い、引き続き IL-2 添加培養 (1000 単位/ml) を継続した。一部の実験では単核球 (NK 細胞 > 99%) をレトロウイルスによる遺伝子導入に供した。T 細胞への遺伝子導入には、健常ドナー末梢血単核球を PHA 7  $\mu$ g/ml + IL-2 200 単位/ml の刺激 48 時間後に遺伝子導入に供した。

### NK 細胞の Immunophenotyping

増幅前後の NK 細胞比率、NK 受容体群 (抑制性受容体群および活性化受容体群) の変化をフローサイトメトリーで評価した。

### 細胞障害活性

cytotoxicity は既報に従いフローサイトメトリーを用いて行なった。

### 新規細胞株 (人工抗原提示細胞) の作製

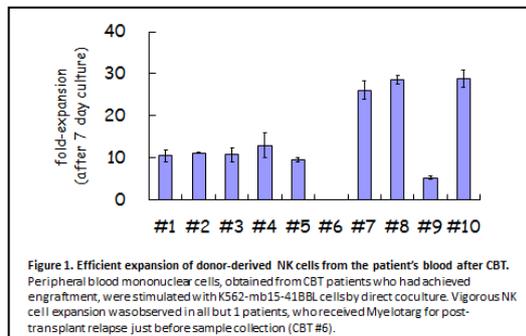
ヒト CD19 および CD80 cDNA は定法に従いヒト脾臓細胞 cDNA ライブラリー (St. Jude 小児病院 Dr. Neale から供与) から PCR クローニングし、引き続き MSCV-IRES-GFP 発現ベクターにサブクローニングした。membrane-bound IL-15 発現 K562 細胞にまず CD19 抗原を強制発現させた。続いて同様の方法で CD80 を強制発現させた。

## 4. 研究成果

i) 臍帯血移植は迅速に実施可能で、特に小児においてはほとんどの患者で移植可能なグラフトを得ることが出来るという利点の

一方で、移植後再発に対するドナーリンパ球輸注は実施不可能である欠点があった。これを克服すべく、臍帯血移植後のグラフト生着後の患者において、患者末梢血からのドナー由来NK細胞の体外増幅の実施可能性について検討した。また、難治性腫瘍に対する治療効果の増強のため、遺伝子改変（モデルとして GFP 遺伝子、難治性 B リンパ系腫瘍に対して抗 CD19 キメラ型受容体の遺伝子導入）についても併せて検討した。

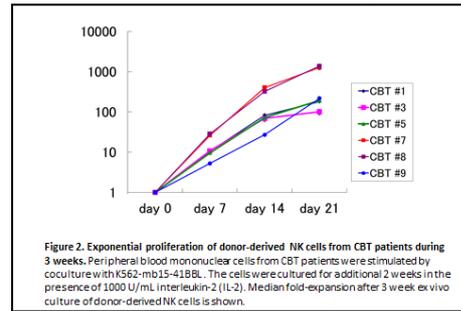
臍帯血移植を受け、ドナー造血が生着した患者 9 名（移植 10 回）を対象とした。10 回の移植のうち、8 回は骨髄破壊的移植、2 回は骨髄非破壊的移植であった。HLA 一致度は 6 抗原中 6 抗原一致（2 回）、5 抗原一致（6 回）、4 抗原一致（2 回）であった。GVHD 予防には CsA（5 回）および FK506（5 回）が用いられ、全例で短期 MTX が用いられた。移植細胞数の中央値は  $5.0 \times 10^7$  /kg、CD34 陽性細胞数は  $3.2 \times 10^5$  /kg であり、全例で生着が得られた（生着日中央値：20 日）。急性 GVHD は 8 回で観察されたが、Grade I ないし II までであり、ステロイド投与によりコントロールされた。慢性 GvHD は認めなかった。これらの患者から、生着後に末梢血を採取した。採取日の中央値は移植後 89.5 日で、採取時の白血球数中央値は 6345 /mm<sup>3</sup>（Range:2700~13900）、リンパ球数中央値は 1902 /mm<sup>3</sup>（Range:509~4396）、リンパ球のうち NK 細胞の比率中央値は 15.5%（Range:6.0~36.8%）であった。



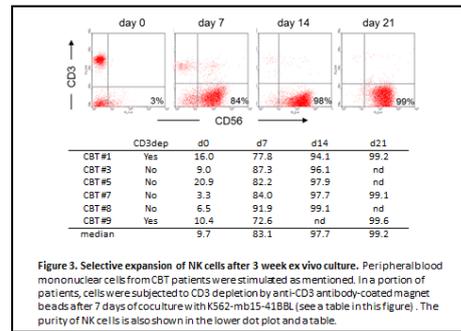
**Figure 1. Efficient expansion of donor-derived NK cells from the patient's blood after CBT.** Peripheral blood mononuclear cells, obtained from CBT patients who had achieved engraftment, were stimulated with K562-mb15-41BBL cells by direct coculture. Vigorous NK cell expansion was observed in all but 1 patient, who received Myelotarg for post-transplant relapse just before sample collection (CBT #6).

生着後の患者から得た末梢血単核球（ドナー由来）は、1 例を除き、健常者単核球と同様に K562-mb15-41BBL を feeder cell として用いた体外培養が可能であった。増幅ができなかった 1 例では、培養開始直前に移植後再発に対してゲムツズマブ・オゾガマイシンが投与された症例であり、増幅困難の理由は抗がん剤投与と推定された。NK 細胞増幅が可能であった症例では、1 週後の増幅中央値は 11.2 倍（Range:5.3~28.9 倍）であった（Figure 1）。高い効率ではあるものの、健常者と比較するとおよそ半分の効率であった。さらに培養を継続した 6 例では、3 週間の培養中に 206.1 倍（中央値）の増幅を示し（Figure 2）、培養終了時には NK 細胞は

99%以上の純度であった（Figure 3）。

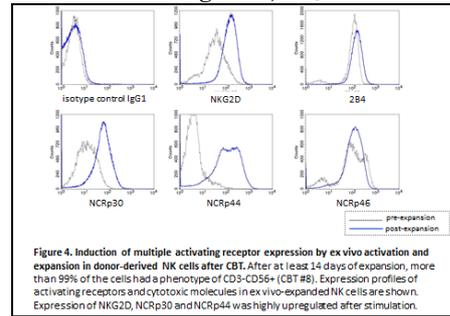


**Figure 2. Exponential proliferation of donor-derived NK cells from CBT patients during 3 weeks.** Peripheral blood mononuclear cells from CBT patients were stimulated by coculture with K562-mb15-41BBL. The cells were cultured for additional 2 weeks in the presence of 1000 U/mL interleukin-2 (IL-2). Median fold-expansion after 3 week ex vivo culture of donor-derived NK cells is shown.

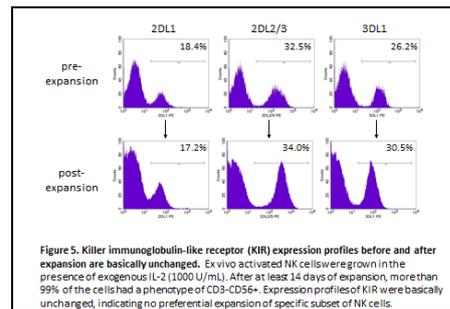


**Figure 3. Selective expansion of NK cells after 3 week ex vivo culture.** Peripheral blood mononuclear cells from CBT patients were stimulated as mentioned. In a portion of patients, cells were subjected to CD3 depletion by anti-CD3 antibody-coated magnet beads after 7 days of coculture with K562-mb15-41BBL (see a table in this figure). The purity of NK cells is also shown in the lower dot plot and a table.

活性化された体外培養ドナー由来NK細胞では、NKG2D や NCRp30、NCRp44 などの刺激型NK細胞受容体の高発現が誘導されたが、抑制型 KIR の発現パターンには基本的変化はなかった（Figure 4, 5）。

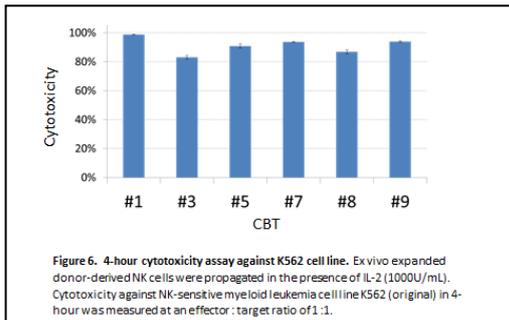


**Figure 4. Induction of multiple activating receptor expression by ex vivo activation and expansion in donor-derived NK cells after CBT.** After at least 14 days of expansion, more than 99% of the cells had a phenotype of CD3-CD56+ (CBT #8). Expression profiles of activating receptors and cytotoxic molecules in ex vivo-expanded NK cells are shown. Expression of NKG2D, NCRp30 and NCRp44 was highly upregulated after stimulation.

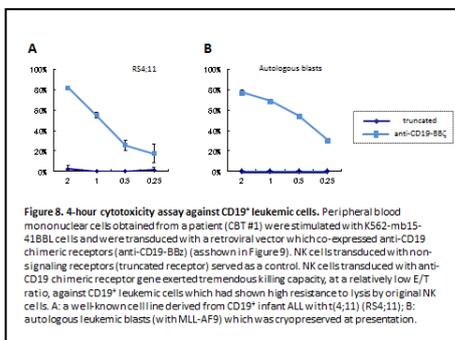
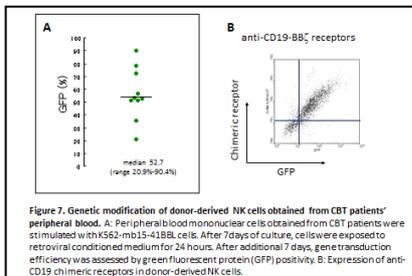


**Figure 5. Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) expression profiles before and after expansion are basically unchanged.** Ex vivo activated NK cells were grown in the presence of exogenous IL-2 (1000 U/mL). After at least 14 days of expansion, more than 99% of the cells had a phenotype of CD3-CD56+. Expression profiles of KIR were basically unchanged, indicating no preferential expansion of specific subset of NK cells.

体外培養ドナー由来NK細胞は高い細胞障害活性を示し（Figure 6）、基本的なNK細胞機能は保持されていると考えられた。体外増幅 1 週後に MSCV-IRES-GFP ベクターによる遺伝子導入を試みたところ、概ね良好な導入効率を示した（Figure 7A; 導入率中央値:52.7%）。そこで、難治性急性リンパ性白血病患者において、臍帯血移植生着後に末梢血を採取し、K562-mb15-41BBL との共培養で活性化・増幅を行い、1 週後に抗 CD19

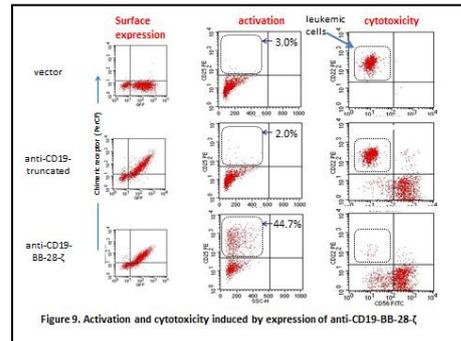


キメラ型受容体 (anti-CD19-BB- $\zeta$ ) の遺伝子導入を行った。キメラ型受容体は細胞表面に高発現し (Figure 7B)、NK 抵抗性腫瘍細胞株 RS4;11 を強力に傷害し、また自己白血病細胞に対しても強力な細胞障害活性を發揮した。なお、シグナル欠損型キメラ型受容体 (anti-CD19-BB-truncated) を導入した NK 細胞では全く細胞障害活性がみられなかった (Figure 8)。



以上の結果から、臍帯血移植後の患者血液から、ドナー由来 NK 細胞を体外増幅することは実施可能であることが示された。また、活性化・増幅 NK 細胞は遺伝子改変も可能であり、抗 CD19 キメラ型受容体の遺伝子導入により CD19 選択的な細胞障害活性 (殺傷能) を付与することが可能であることが示された。本研究により、臍帯血移植後患者末梢血を細胞源としたドナー由来 NK 細胞の大量調整の可能性が示された。臍帯血移植後再発に対し、NK 細胞感受性の腫瘍 (急性骨髄性白血病や一部の固形腫瘍) には体外増幅・活性化 NK 細胞療法を、B リンパ系腫瘍に対しては抗 CD19 キメラ型受容体導入ドナー由来 NK 細胞を輸注する新規戦略構築の可能性が示された。

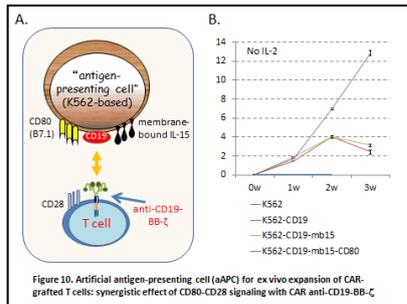
ii)申請者らは、抗 CD19 キメラ型受容体シグナルの改良に関し、第 1 世代 (single signal; anti-CD19- $\zeta$ ) に比べて第 2 世代 (double signals; anti-CD19-BB- $\zeta$ ) で NK 細胞における cytotoxicity、活性化マーカー発現、サイトカイン産生能ともに向上することをすでに報告している。本研究では、受容体シグナル改変により、さらなる細胞機能の向上を目指し、4-1BB と協調的に働くとされる CD28 シグナルドメインを追加することによって新たなキメラ型受容体ベクター (第 3 世代; triple signals; anti-CD19-BB-28- $\zeta$ ) を作成した。



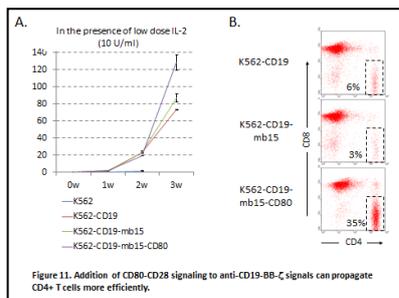
健常者 NK 細胞を K562-mb15-41BBL との共培養で活性化し、第 3 世代受容体 (anti-CD19-BB-28- $\zeta$ ) を遺伝子導入したところ、健常者 NK 細胞の表面に発現が確認された (Figure 9)。第 3 世代受容体を導入すると、ヒト NK 細胞は NK 抵抗性腫瘍細胞株 RS4;11 に CD19 選択的に活性化し (CD25 発現誘導)、細胞障害活性を發揮した (Figure 9)。レトロウイルス調整時のタイター低下、NK 細胞表面の発現量不足などの問題点がみられ、さらなる改良、ないしは 3 番目のシグナル追加に別の因子を選択することが必要と考えられた。

iii)輸注後の NK 細胞の Persistence は治療成功に極めて重要と考えられる。申請者らの過去の研究でも、高用量の IL-2 存在下での長期間培養により、IL-2 不足によるアポトーシス誘導や細胞機能低下が観察されている。本邦において、造血幹細胞移植後の重症ウイルス感染症の治療に対し活性化 CD4<sup>+</sup> T 細胞輸注の効果が報告されており、輸注に伴う重症 GvHD の発症は少ないことが注目される。T 細胞の体外増幅法では一般に大量 rhIL-2 ( $\pm$ rhIL-15) が用いられるが、このシステムで増幅される細胞亜集団は主として CD8<sup>+</sup>T 細胞である。そこで本研究では、大量の IL-2 産生を誘導可能な CD4<sup>+</sup> T 細胞にキメラ型受容体を遺伝子導入し、NK 細胞と併用することにより局所での IL-2 供給を保つことが可能との仮説のもとに、T 細胞に抗 CD19 キメラ型受容体を遺伝子導入した。T 細胞の増幅の成否は、活性化に伴うアポトーシス誘導

(activation-induced cell death: AICD) の抑制と密接に関わっている。AICD の抑制に重要とされるのが CD28 などの共刺激受容体シグナルであり、CD28 以外で単独の共刺激を発生し得るのは 4-1BB のみである。また重要なことに CD28 と 4-1BB は相乗的に働くことが知られている。そこで、まず anti-CD19-BB- $\zeta$  (CD3 $\zeta$ +4-1BBシグナル) を発現させた T 細胞における人工抗原提示細胞 (artificial antigen presenting cell: aAPC) の有効性を検証した。



aAPC として、キメラ型受容体を刺激する CD19 抗原のみを発現する K562 細胞、CD19 および CD80 (CD28 リガンド) を発現させた K562 細胞を作製し実験に用いた (Figure 10A)。anti-CD19-BB- $\zeta$  を発現した T 細胞と、K562-mock、K562-CD19、K562-CD19-mb15、K562-CD19-mb15-CD80 をそれぞれ無サイトカイン添加で 3 週間共培養したところ、K562-mock ではすべての T 細胞が死滅したが、CD19 を発現する 3 種の K562 では無サイトカインでも 2 倍以上の増幅を示し、そのなかでも K562-CD19-mb15-CD80 との共培養で最も高い効率を示した (Figure 10B)。



次に、少量 IL-2 (10 単位/mL) 存在下の共培養について、同様の aAPC を用いて検討したところ、K562-CD19-mb15-CD80 との共培養で最も高い増幅を示した (Figure 11A)。すなわち、キメラ型受容体からの 4-1BB シグナルおよび CD3 $\zeta$ シグナルに、CD80-CD28 軸による共刺激が加わることにより増幅効率のさらなる改善が可能であることが示された。4-1BB シグナル+CD3 $\zeta$ シグナルの存在下で増幅される T 細胞のほとんどが CD8+ 細胞であるのに対し、K562-CD19-mb15-CD80 との共培養では明らかに CD4+ T 細胞の増幅率が高かった (Figure 11B)。これに

より、キメラ型受容体を発現させた CD4+ T 細胞の体外増幅には、CD3 $\zeta$ シグナルおよび 4-1BB シグナルに加えて、CD80-CD28 軸による共刺激の利用が重要であることが示唆され、CD28 シグナルが特に有用と想定された。今後の方向性として、キメラ型受容体遺伝子改変 CD4+ T 細胞のサイトカイン産生能などの機能に関し検討を重ね、引き続き体外増幅 NK 細胞との併用についての検討が必要と考えられる。

## 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 13 件)

1. Takagi M, Imai C (5 番/13), et al. Autoimmunity and persistent RAS-mutated clones long after the spontaneous regression of JMML. Leukemia. 2013 Mar 18 [Epub] DOI: 10.1038/leu.2013.82.
2. Kawai T, Imai C (20 番/23) et al. Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immune-deficiency. Blood (査読有) 119: 5458-66, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-05-354167.
3. Imamura M, Takachi T, Yoshida S, Imai C. (15/15 ; 責任著者) Disseminated BCG Infection Mimicking Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma in an Immunodeficient Child with a Novel Hypomorphic NEMO Mutation. J Clin Immunol. (査読有) 31: 802-10, 2011. DOI: 10.1007/s10875-011-9568-9.
4. Takachi T, Iwabuchi H, Imamura M, Imai C. Lymphoblastic lymphoma with mature B-cell immunophenotype and MLL-AF9 in a child. Pediatr Blood Cancer. (査読有) 57:1251-2, 2011. DOI: 10.1002/pbc.23228.
5. Mihara K, Imai C, (5 番/11) et al. Synergistic and persistent effect of T-cell immunotherapy with anti-CD19 or anti-CD38 chimeric receptor in conjunction with rituximab on B-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. (査読有) 151:37-46, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08297.x
6. Hosokai R, Imai C, (2 番/6) et al. Reactive tonsillar enlargement with strong 18F-FDG uptake after chemotherapy for tonsillar diffuse large B cell lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol. (査読有) 33: e87-8, 2010. DOI:10.1097/MPH.0b013e3181f69205

7. 今井千速. NK 細胞療法の基礎と展望 (総説). 小児がん. (査読無) 47: 268-274, 2010
8. Nemoto T, Imai C, (2 番/9) et al. Effect of charcoal hemoperfusion for removal of plasma methotrexate in a patient with acute renal failure. *Pediatr Hematol Oncol*. (査読有) 26: 520-5, 2009
9. Mihara K, Imai C, (4 番/7) et al. Activated T-cell-mediated immune therapy with a chimeric receptor against CD38 in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Immunother*. (査読有) 32: 737-43, 2009. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181adaff1.
10. Fujisaki H, Imai C, (4 番/9) et al. Expansion of Highly Cytotoxic Human Natural Killer Cells for Cancer Cell Therapy. *Cancer Res*. (査読有) 69: 4010-7, 2009. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3712
11. Fujisaki H, Kakuda H, Imai C, (3 番/5) et al. Replicative potential of human natural killer cells. *Br J Haematol*. (査読有) 145: 606-13, 2009. DOI 10.1111/j.1365-2141.2009.07667.x
12. Imai C, (1 番/7) et al. A novel homozygous 8-base pair deletion mutation in the glycoprotein Ibalpha gene in a patient with Bernard-Soulier syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. (査読有) 20: 470-4, 2009. DOI:10.1097/MBC.0b013e32832b27fa.
13. 今井千速. NK 細胞療法の基礎と展望～NK 細胞の体外増幅と遺伝子改変を中心に. 第 51 回日本小児血液学会・第 25 回日本小児がん学会 教育セッションテキスト (査読無) 110-114, 2009

[学会発表] (計 7 件)

1. Imai C. Ex Vivo Expansion and Genetic Modification of Human Natural Killer Cells –An approach for treating refractory leukemia and cancer. In Symposium 5: Cellular Therapy. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology. Yokohama, Japan. 12/01/2012
2. 今井千速. アロ NK 細胞輸注療法に向けて～ヒト NK 細胞の体外増幅と遺伝子改変法の開発. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会ワークショップ「免疫細胞療法の基礎」, 大阪市, 2012/02/24
3. Imai C. Peripheral Blood as a Possible Source of Donor-Derived NK Cells for Ex Vivo Expansion and Genetic Modification for Post-Transplant Cellular Immunotherapy In Cord Blood Recipients. The 52th American Society of Hematology

- annual meeting. Orlando, FL. 2010/12/04
4. 今井千速. NK 細胞の体外増幅と遺伝子改変: 難治性腫瘍に対する細胞療法に向けて (招待講演). Meet the Professor in NAGOYA, 名古屋市, 2010/10/15
5. 今井千速. 造血幹細胞移植と NK 細胞. 第 16 回新潟同種造血幹細胞移植研究会, 新潟市, 2010/02/05
6. 今井千速. NK 細胞療法の基礎と展望 ～NK 細胞の体外増幅と遺伝子改変 (教育講演). 第 25 回日本小児がん学会, がん教育セッション, 千葉, 2009/11/28
7. 今井千速. 臍帯血移植生着後の患者血液からのドナー由来 Natural Killer (NK) 細胞の体外増幅. 第 71 回日本血液学会, 京都市, 2009/10/23

[産業財産権]

○取得状況 (計 2 件)

名称: Chimeric receptors with 4-1BB stimulatory signaling domain  
 発明者: Dario Campana and Chihaya Imai  
 権利者: Dario Campana, Chihaya Imai, and St. Jude Children's Research Hospital  
 種類: United States Patent (米国特許)  
 番号: 8,399,645  
 取得年月日: 2013 年 3 月 19 日  
 国内外の別: 国外

名称: Expansion of NK cells and therapeutic uses thereof  
 発明者: Dario Campana and Chihaya Imai  
 権利者: Dario Campana, Chihaya Imai, and St. Jude Children's Research Hospital  
 種類: United States Patent (米国特許)  
 番号: 8,026,097  
 取得年月日: 2011 年 9 月 27 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 千速 (IMAI CHIHAYA)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号: 90419284

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

今村 勝 (IMAMURA MASARU)

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号: 80464006

吉田 咲子 (SAKIKO YOSHIDA)

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号: 30535183

高地 貴行 (TAKACHI TAKAYUKI)

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号: 70444164