

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07180

研究課題名(和文) 難治性多発性骨髄腫のヒト化抗CD26モノクローナル抗体を用いた分子標的療法の開発

研究課題名(英文) Molecular-targeted therapy by humanized anti-CD26 monoclonal antibody in relapsed or refractory multiple myeloma

研究代表者

西田 浩子(NISHIDA, Hiroko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：80317130

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)：ヒト破骨細胞にはCD26が機能的に発現し、多発性骨髄腫患者骨髄では、破骨細胞・血管内皮細胞近傍にCD26陽性骨髄腫細胞が存在する。破骨細胞との共存により骨髄腫細胞のCD26発現は増強し、ヒト化抗CD26モノクローナル抗体は、破骨前駆細胞より破骨細胞への分化を抑制するとともに、CD26陽性骨髄腫細胞に対し、抗体依存性細胞障害活性(ADCC)及び直接的効果を通じ、抗腫瘍効果を呈する。更に、免疫調整薬と抗CD26体投与の併用は、そのADCC活性を相乗的に増強し、抗体は、生体内でのヒト骨髄における骨髄腫細胞増殖および破骨細胞形成の双方を抑制し、難治性骨髄腫の新規治療法として有用な治療戦略となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性骨髄腫は、主に骨髄において形質細胞が単クローン性に増殖する疾患で、骨髄微小環境に依存した進展を示し、骨髄腫細胞と破骨細胞は、密接な相互作用を営み、骨を破壊しつつ、腫瘍が進展するという悪循環を形成する。よって、骨髄腫の治療戦略においては、腫瘍進展と共に、破骨細胞活性化による溶骨性骨破壊を制御する治療法の確立が重要である。ヒト化抗CD26抗体は、骨髄腫において、骨髄腫細胞と破骨細胞の双方に発現するCD26を標的とし、免疫調整薬と抗体の併用で、腫瘍進展のみならず骨髄腫の治療抵抗性の獲得を抑制することが期待され、又、抗癌剤結合ヒト化抗CD26抗体の創薬など治療の臨床応用に繋がる点で意義がある。

研究成果の概要(英文)：Recently, we identified CD26 expression on human osteoclasts (OCs) and demonstrated that humanized anti-CD26 monoclonal antibody (huCD26mAb) inhibits human OC differentiation. We showed that CD26 expression was present on plasma cells in the bone marrow tissues of multiple myeloma (MM) patients. In vitro immunostaining studies revealed that although CD26 expression was low or absent on MM cell lines cultured alone, it was intensely and uniformly expressed on myeloma cell lines co-cultured with OCs. The augmented CD26 expression in MM cells was exploited to enhance anti-MM efficacy of huCD26mAb via a substantial increase in antibody-dependent cytotoxicity (ADCC). Moreover, huCD26mAb in combination with novel agents synergistically enhanced huCD26mAb induced ADCC activity against CD26+ MM cells, compared with each agent alone. huCD26mAb significantly reduced the MM tumor burden and OC formation in vivo. These results suggest that huCD26mAb could act as a therapeutic agent in MM.

研究分野：血液内科学、腫瘍治療学

キーワード：CD26 破骨細胞 ヒト化抗CD26モノクローナル抗体 多発性骨髄腫 ADCC 新規薬剤 SP細胞 骨髄微小環境

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

我々は先行研究で、ヒト破骨細胞に CD26 が機能的に発現し、更に多発性骨髄腫ほかヒトがんの溶骨性骨転移において、活性化破骨細胞に CD26 が高度に発現することを見出した。そして、ヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体は、ヒト破骨細胞発生過程の破骨前駆細胞分化段階に作用し、成熟破骨細胞への分化を抑制する機序を明らかにした (Nishida, et. al. J Bone Miner Res. 29, 2439-2455, 2014)。

そして、我々は、多発性骨髄腫の患者骨髄において、CD26 陽性破骨細胞・血管内皮細胞近傍に CD26 陽性骨髄腫細胞が存在することを初めて見出した。骨髄腫は、主に骨髄において形質細胞が単クローン性に増殖する造血器腫瘍で、病的骨髄微小環境において、骨髄腫細胞と破骨細胞は、相互に増殖・活性化を促進し、溶骨性骨破壊を進行させつつ腫瘍増殖を促進するという悪循環を形成することから、骨髄腫の治療開発では、抗腫瘍効果と骨破壊抑制効果の双方を兼ね備えた治療の開発が重要である。更に、我々は、破骨細胞や骨髄間質細胞との共存により、骨髄腫細胞の CD26 発現が増強する効果を見出した。

CD26 は分子量 110kDa の膜貫通型糖蛋白で DPPIV 活性を有し、T 細胞活性化に関与する。我々は、CD26 が広汎なヒトがんにて発現し、がん発症に関連し、ヒト化抗 CD26 抗体が悪性リンパ腫、腎細胞癌、悪性中皮腫において、抗腫瘍効果があることを、既に報告してきており、一方、骨髄腫における CD26 発現についての報告は国内外で未だない。そこで、骨髄腫の病的骨髄微小環境、特に、破骨細胞との共存がもたらす骨髄腫細胞の生存・薬剤耐性における CD26 の役割と機能について検討を行い、骨髄腫における新規抗体療法の開発を目指すことは、臨床上、重要な課題であると考えに至った。

2. 研究の目的

本研究では、骨髄腫の病的骨髄微小環境において、破骨細胞や間質細胞との共存による骨髄腫細胞の生存、および薬剤耐性において CD26 が果たす役割と機能について解明する。そして、ヒト化抗 CD26 抗体投与による骨髄腫に対する抗腫瘍効果及びその機序を明らかにする。更に、溶骨性骨破壊を伴う骨髄腫モデルマウスを用いて、抗 CD26 抗体投与が腫瘍進展、骨破壊に及ぼす効果を生体内で解析し、難治性骨髄腫における新規分子標的療法の開発を行い、臨床応用を目指すものである。

3. 研究の方法

(1) 破骨細胞との共存が骨髄腫細胞の CD26 発現におよぼす効果および機序の検討

多発性骨髄腫患者より得られた骨髄組織を用い、CD138、CD26 免疫染色を施行し、骨髄腫細胞の CD26 発現およびその局在を調べる。次に、正常ヒト骨髄単核球に M-CSF と sRANKL を添加し分化誘導した破骨細胞を用い、14 種の骨髄腫細胞株 (U266, KMM1, KMS11,12,18,20,21,26,27,28,34,IM9,RPMI8226, Nakadai) を各々を、破骨細胞で覆われた well に添加し共培養を行う。72 時間後、共培養を行った細胞株、単独培養を行った細胞株、破骨細胞の各々について、FACS、ウエスタンブロット、PCR、免疫組織化学を用い、CD26 発現を経時的に解析する。また、各々の培養上清を得て、ELISA を用い CD26 の定量解析を行う。更に、transwell を用い破骨細胞と骨髄腫細胞の直接接触を遮断し、共培養を施行した時の骨髄腫細胞の CD26 発現について、解析を行う。そして、単独培養を行った骨髄腫細胞に骨髄微小環境で産生される液性因子(IL-6, TNF α , APRIL, BAFF, SDF1, IGF1, VEGF)を添加した時の骨髄腫細胞の CD26 発現変化について解析を行う。

(2) ヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体の骨髄腫細胞に対する抗腫瘍効果及び機序の検討

骨髄腫細胞株 5 種 (KMS18, KMS26, KMS27, KMS28, U266)を用い、(i)単独培養、(ii)破骨細胞と共培養を 72 時間行った細胞株各々について、(a) 直接学的抗腫瘍効果：抗 CD26 抗体添加を行い、各添加濃度別に、48 時間後の骨髄腫細胞の生細胞数(%)を MTT assay を用い解析を行う。(b) 抗体依存性細胞障害活性 (ADCC)：エフェクター細胞としてヒト NK 細胞を、ターゲット細胞として、calcein-AM でラベルした骨髄腫細胞株を用い、①E/T 比別(0.1, 1.0, 5.0, 10, 25, 50)に NK 細胞、抗体 10 μ g/ml 添加を行った時、②E/T 比 20 で、抗体濃度別(0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 10 μ g/ml)に NK 細胞、抗体添加を行なった時、各々について、4 時間経過後の培養上清の calcein-AM の蛍光強度を測定する。(c) 補体依存性細胞障害活性 (CDC)：calcein-AM でラベルした骨髄腫細胞株を用い、補体ソースとして 50%ヒト血清を用い、抗体濃度別に抗体、補体の添加を行い、添加 1 時間後の培養上清の calcein-AM 蛍光強度を測定する。(d) (a)-(c)のうち抗腫瘍効果が得られた解析法を用い、各細胞株に対し、抗 CD26 抗体と各新規薬剤 Bortezomib (3nM), lenalidomide (0.05, 0.5 μ M), 又は Dexamethasone (25nM)の併用投与を行い、抗腫瘍効果を、抗体、各薬剤単独投与と比較する。

(3) 骨髄腫における、CD26 の骨髄間質細胞の発現と役割についての検討

Calcein-AM でラベルした CD26 陽性骨髄腫細胞株を間質細胞(BMSC)で覆われたプレートに添加、isoIgG または抗 CD26 抗体を添加し、4 時間後に非接着細胞を除去し、接着細胞の蛍光強度をプレートリーダーを用い測定する。

(4) ヒト化抗 CD26 抗体投与が生体内で及ぼす抗腫瘍効果の解析

(a) 6 週令の NOD/SCID マウス皮下に 5×10^5 個の CD26+KMS18 細胞を移植し、移植 2 週間より抗体(10mg/kg)又は PBS の腹腔内投与を 2 日おきに 2 週(計 6 doses)施行する(図 5-1)。2 週間後、抗体投与群、PBS 投与群のマウス間での腫瘍サイズ、重量の比較を行う。

(b) ヒト小骨片を 6 週令の NOD/SCID マウス皮下に移植し、4 週間後生着を確認後、骨片内に、KMS18 細胞 5×10^6 個を直接移植し、2 週間より抗体(200 μ g/day)又は PBS の腹腔内投与を 2 日おきに週 3 回 4 週にわたり(計 12dose)施行する(図 5-2)。4 週間後、各マウスより骨片を回収し、各骨髄について、HE 染色、CD26、TRAP 免疫染色を施行し、腫瘍細胞の局在及び、破骨細胞、骨芽細胞の局在について解析を行う。

(5) 骨髄腫細胞の薬剤抵抗性におよぼす CD26 の役割の検討

骨髄腫細胞株 14 種を用い、Hoechst33342 染色を行い、SP 分画の割合(%)を FACS を用い解析を行う。次に、SP 細胞が存在する骨髄腫細胞株について、破骨細胞と共培養を行い、SP 細胞、MP 細胞の CD26 発現を解析する。又、CD26 陽性 SP 細胞が得られたら、E/T 比 10 で抗 CD26 抗体 (10 μ g/ml), lenalidomide (0.5, 5.0 μ M), 抗体+lenalidomide 添加を行い、24 時間経過後の SP 細胞の割合の変化を解析する。

4. 研究成果

(1) 破骨細胞との共存が骨髄腫細胞の CD26 発現に及ぼす効果及び機序の検討

ヒト多発性骨髄腫骨髄患者より得られた骨髄組織において、CD26 陽性破骨細胞や血管内皮細胞の近傍に、形質細胞の集団が認められ、その中に CD138 陽性かつ CD26 陽性の形質細胞が散見され、CD138 は細胞膜と細胞質の双方が、CD26 は細胞質が陽性であった(図 1)。

次に、FACS を用い、14 種の骨髄腫細胞株を用い、CD26 発現を調べると、いずれの細胞株も陰性または軽度陽性にとどまった (図 2a)。一方、ヒト破骨細胞と共培養を 72 時間行った骨髄腫細胞株では、CD26 陽性の結果が得られ(図 2b)、5 種類の細胞株を用い免疫染色を行うと、同様の結果が得られた(図 2c)。その後、破骨細胞と共培養を行い得られた CD26 陽性骨髄腫細胞株を、再び単独培養下に戻し、48 時間後に CD26 発現を免疫染色を用い調べたところ、再び陰性となった(図 2c)。ウェスタンブロット、RT-qPCR、ELISA 法を用いた培養上清の CD26/DPPIV の定量解析、いずれも、共培養を行った細胞株、その培養上清で CD26 の高発現が認められた (図 2d,e,f)。

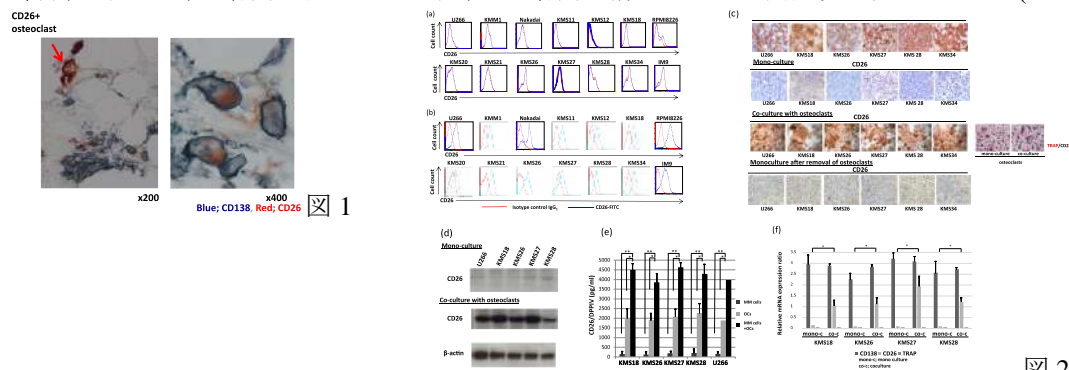


図 2a-f

次に、transwell を用い、骨髄腫細胞株と破骨細胞の直接接触を避け共培養を行うと、単独培養を行なった骨髄腫細胞株の CD26 発現は、免疫染色を用いた解析で、増強が認められた(図 2g)。そこで、骨髄腫細胞株の CD26 発現を制御する因子の存在について、3 種の細胞株(KMS18,26,28)の単独培養を行い、骨髄腫の病的骨髄微小環境より分泌される抗アポトーシスサイトカインの添加を行い、骨髄腫細胞株の CD26 発現変化を FACS を用い調べると、IL-6 および TNF ファミリーサイトカイン添加に伴い、細胞株の CD26 発現は増強することがわかった(図 2h)。

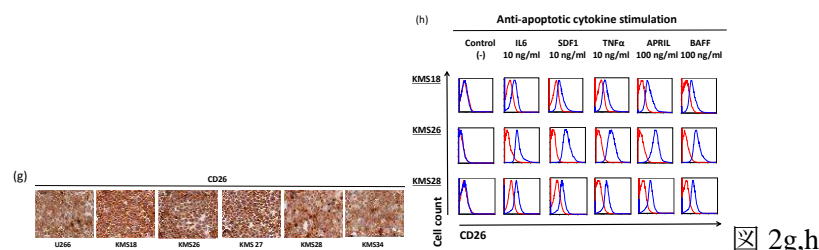


図 2g,h

(2) ヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体の骨髄腫細胞に対する抗腫瘍効果及び機序の検討

骨髄腫細胞株 5 種を用い、破骨細胞との共培養により CD26 陽性骨髄腫細胞株を得て、抗 CD26 抗体投与が各細胞株の増殖・生存に及ぼす直接的な抗腫瘍効果について MTT アッセイを用い解析を行った。すると、単独培養で得られた CD26 陰性骨髄腫細胞に抗体添加を行うと、その濃度によらず、有意な細胞増殖抑制効果が見られなかったのに対し、CD26 陽性骨髄腫細胞に抗体添加を行うと、抗体濃度 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上(10, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$)の高濃度域を中心に、抗体濃度依存性に骨髄腫細胞の増殖抑制効果が認められた(図 3a)。

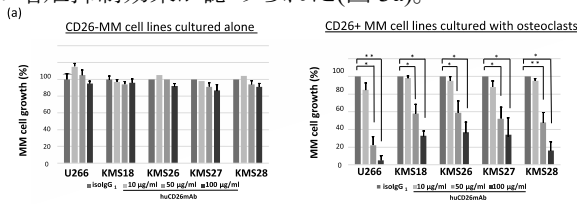


図 3a

次に、骨髄腫細胞に対する免疫学的な抗腫瘍効果 (ADCC 活性、CDC 活性) について解析を行った。a) ADCC 活性: ヒト NK 細胞と calcein-AM でラベルした CD26 陽性骨髄腫細胞 5 種を用い、抗 CD26 抗体 10 $\mu\text{g/ml}$ 投与を行った時の ADCC 活性を E/T 比(0.2, 1.0, 5.0, 25, 50)別に解析したところ、いずれの細胞株も、E/T 比依存性に細胞障害活性は増強した(図 3b)。同様に、CD26 陽性骨髄腫細胞株を用い、NK 細胞を E/T 比 20 で添加下の細胞障害活性について、抗体濃度別に検討を行ったところ、0.0001-10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度域において、抗体濃度依存性に、ADCC 活性は増強し、10 $\mu\text{g/ml}$ の抗体濃度では、いずれの CD26 陽性骨髄腫細胞株も高度な細胞溶解を認めた(図 3c,d)。一方、CD26 陰性骨髄腫細胞株では、有意な ADCC 効果は認められなかった(図 3d)。

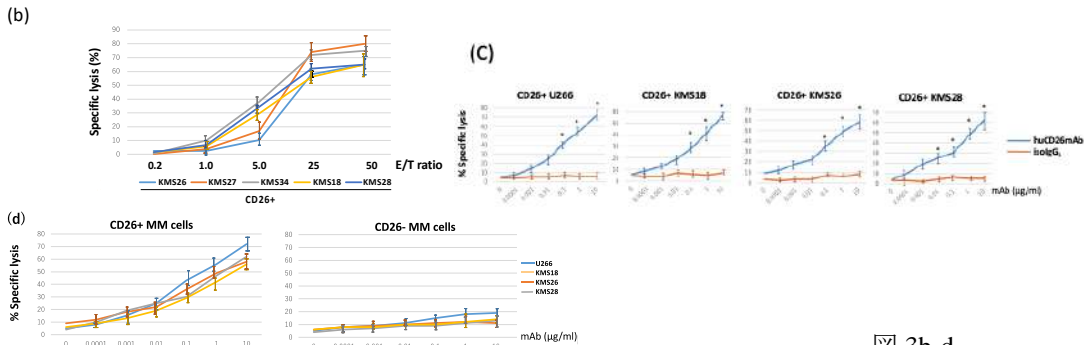


図 3b-d

次に、既存薬剤や新規薬剤と抗 CD26 抗体の併用投与が CD26 陽性骨髄腫細胞に及ぼす抗腫瘍効果について解析を行った。CD26 陽性 KMS18, KMS26, KMS28 各々を用い、デカドロン (25 nM)、ボルテゾミブ (3 nM)、レナリドマイド (0.5 μM)各々の薬剤を添加 24 時間後に、E/T 比 20 で NK 細胞、抗 CD26 抗体 (10 $\mu\text{g/ml}$)添加を行うと、デカドロン、ボルテゾミブ併用下では、抗体投与に伴う ADCC 活性は、抗体単独投与時より有意に増強を認めた(図 3e)。同様に、CD26 陽性 MM.1R を用いレナリドマイド(0.05, 0.5 μM)で前処理 24 時間後に、E/T 比 20 で NK 細胞、抗 CD26 抗体 (10 $\mu\text{g/ml}$)添加を行うと、抗体投与による ADCC 活性は相乗的に増強した(図 3f)。又、NK 細胞をレブラミド(0.5 μM)で前処理し 24 時間後に、CD26 陽性 MM1R に抗体添加を行うと、各単独投与時と比較し、レブラミドの併用で抗体投与による ADCC 効果は相乗的に増強し、0.1-10 $\mu\text{g/ml}$ の抗体濃度域で、抗体濃度依存性に有意な抗腫瘍効果を認めた(図 3g)。

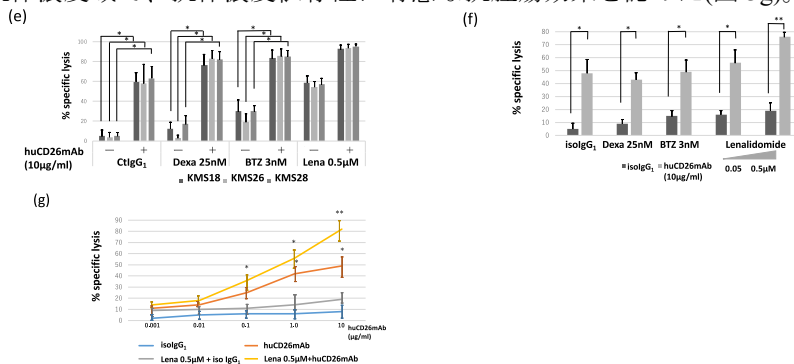


図 3e-g

更に、補体ソースとして 50%ヒト血清を用い、calcein-AM でラベルした CD26+U266, KMS18, 26, 28 に 50%ヒト血清と抗 CD26 抗体投与を行うと、いずれの CD26 陽性骨髄腫細胞株も、抗体濃度によらず CDC 活性の有意な増強は認められなかった(図 3h)。

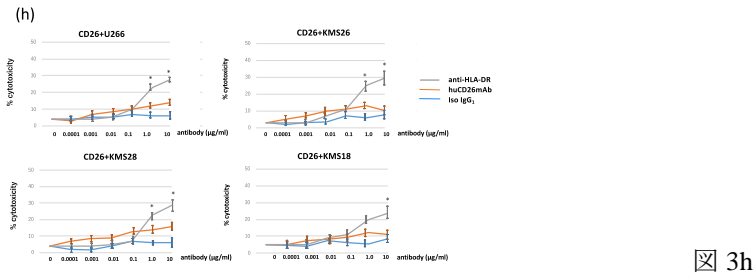


図 3h

(3) 骨髄腫における、CD26 の骨髄間質細胞の発現と役割についての検討

骨髄腫細胞株 3 種(KMS18, 26, 28)を用い、骨髄間質細胞(BMSC)と共培養を行い、48 時間後の各細胞株の CD26 発現を蛍光免疫染色を用い解析したところ、いずれの細胞株も CD26 強陽性の所見が得られた(図 4a)。次に、calcein-AM でラベルした各 CD26+骨髄腫細胞株を BMSC で覆われたプレートに添加し、iso IgG 又は抗 CD26 抗体(0.1, 1.0, 10 µg/ml)を添加した後 4 時間後に非接着細胞を除去し、接着細胞の蛍光強度を測定すると、いずれの細胞株も抗体濃度依存性に、BMSC との接着能は低下することがわかった (図 4b)。また、BMSC と共培養を行い得られた各 CD26 陽性骨髄腫細胞株に、E/T 比 20 で NK 細胞添加下、抗 CD26 抗体添加を行うと、細胞株の $\alpha 4$ -integrin (CD49d) 発現は有意に低下し、抗体添加 24 時間後には、主に高濃度域(10 µg/ml)で細胞増殖抑制効果を認めた(図 4c,d)。以上より、骨髄腫細胞に発現する CD26 を介し、骨髄腫細胞と BMSC の接着が維持されている可能性が示唆された。

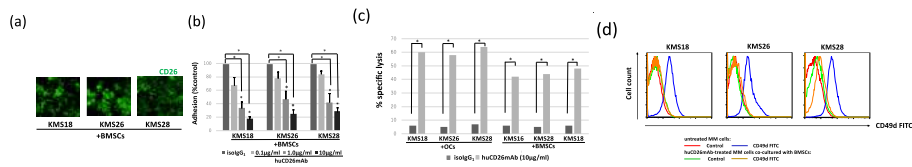


図 4a-d

(4) ヒト化抗 CD26 抗体投与が生体内で及ぼす抗腫瘍効果の解析：

(a) NOD/SCID マウス皮下に CD26+KMS18 を移植し、抗体(10mg/kg)投与を合計 6 doses 行うと、PBS 投与群と比較し、抗体投与群では、腫瘍サイズ・重量は有意に減少した (図 5a)。(b) ヒト骨片を NOD/SCID マウス皮下に移植し生着後、骨片内に KMS18 を直接移植し、抗体投与(200µg/回)を合計 12dose 行った後に回収したヒト骨片について病理学的解析を行ったところ、PBS 投与群と比較し、抗体投与群では、ヒト骨髄内で増殖する CD26+KMS18、TRAP+破骨細胞数は有意に減少し、抗体投与の効果が認められることが確認された(図 5b)。

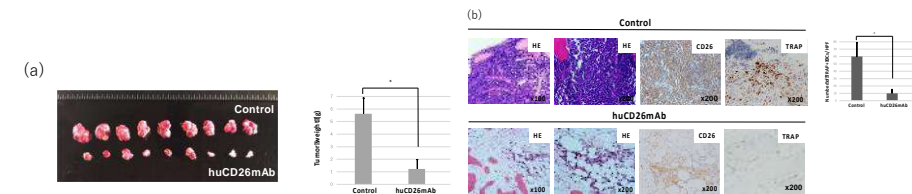
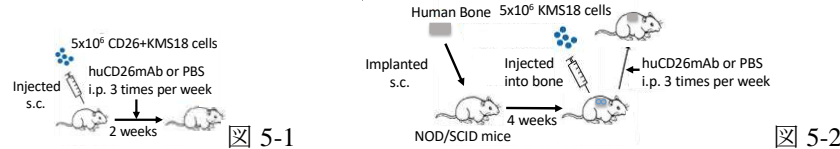


図 5a,b

(5) 骨髄腫細胞の薬剤抵抗性におよぼす CD26 の役割の検討

骨髄腫細胞株 14 種を用い、Hoechst33342 染色を行い、SP 分画の割合について、FACS を用い解析を行うと、RPMI8226, KMS11 において、1.65%、0.2%の SP 細胞を認め、破骨細胞と共培養を行った CD26 陽性 RPMI8226, KMS11 の SP 細胞、MP 細胞はいずれも CD26 陽性であった(図 6a,b)。これらの CD26 陽性 SP 細胞に、抗 CD26 抗体 (10 µg/ml)、レブラミド(5 µM)、抗 CD26 抗体とレブラミドの併用投与のいずれかを行ったところ、レブラミド単独投与では SP 細胞の割合の減少は得られなかった(2.28%, 0.32%)(図 6b)。一方、E/T 比 10 で NK 細胞、抗体投与を行うと、SP 細胞の割合は有意に減少した(0.074%, 0.12%)(図 6b)。更に、レブラミドと抗 CD26 抗体の併用投与では、SP 細胞の割合は更に、減少が得られた(0%, 0.0025%)(図 6b,c)。

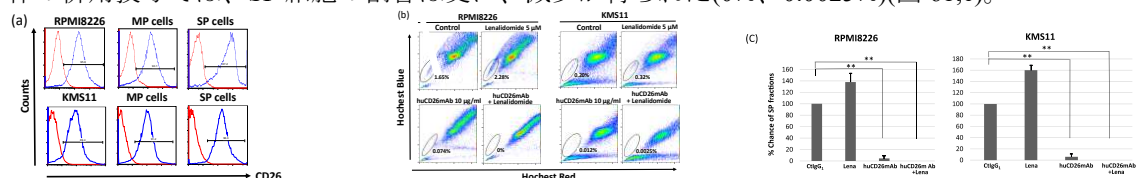


図 6a-c

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nishida H Yamada T	4. 巻 608401
2. 論文標題 Monoclonal antibody therapies in multiple myeloma: a challenge to develop novel targets.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oncol	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1155.2019/6084012	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 Hayashi M, Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T, et al.	4. 巻 11(1138)
2. 論文標題 Novel antibody-drug conjugate with anti-CD26 humanized monoclonal antibody and transcription factor I1H (TFI1H) inhibitor, triptolide, inhibits tumor growth via impairing RNA synthesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11091138.	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 Nishida H, Hayashi M, Sakamoto M, Morimoto C, Yamada T	4. 巻 8(99)
2. 論文標題 CD26 is a potential therapeutic target by humanized monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Cancer J	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41408-018-0127-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 -
1. 著者名 Nishida H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Bone-Targeted Agents in Multiple Myeloma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hematology Rep	6. 最初と最後の頁 12-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4081/hr.2018.7401	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 Nishida H, Suzuki H, Hori M, Obara K	4. 巻 10
2. 論文標題 Primary Isolated Bone Marrow Diffuse Large B cell Lymphoma with Long Term Complete Remission.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leuk Res Rep	6. 最初と最後の頁 11-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2018.05.004.	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 Nishida H	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 Bone Targeted Therapy in Multiple Myeloma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Hematol Disord	6. 最初と最後の頁 3-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-016-0310-9	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 Hayashi M, Nishida H, Morimoto, Sakamoto M, Yamada T, et al.	4. 巻 16(35)
2. 論文標題 A humanized anti-CD26 monoclonal antibody inhibits cell growth of malignant mesothelioma via retracted G2/M cell cycle transition.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Cell Int	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-016-0310-9	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Nishida H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 Humanized anti-CD26 monoclonal antibody clonogenic side population cells in multiple myeloma.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 CD26 is a potential therapeutic target by humanized monoclonal antibody in multiple myeloma.
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 健人、林 睦、西田 浩子、坂元 亨宇
2. 発表標題 ヒト化抗CD26抗体とTriptolideの抗体薬物複合体はRNA polymeraseを阻害する
3. 学会等名 第107回病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishida N, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 CD26 is a potential therapeutic target by humanized monoclonal antibody in multiple myeloma.
3. 学会等名 23rd Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishida H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 Humanized anti-CD26 monoclonal antibody has anti-myeloma efficacy for the treatment of multiple myeloma.
3. 学会等名 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 Humanized anti-CD26 monoclonal antibody has a therapeutic potentiality against multiple myeloma.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida H, Suzuki H, Hayashi M, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 Humanized anti-CD26 monoclonal antibody has therapeutic potential in osteolytic bone metastasis.
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida H, Suzuki H, Hayashi M, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 Humanized anti-CD26 monoclonal antibody has therapeutic potential in multiple myeloma
3. 学会等名 第57回リンパ網内系学会総会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida H, Suzuki H, Hayashi M, Sakamoto M, Yamada T
2. 発表標題 Novel Monoclonal Antibody Therapy Targeting CD26 in Multiple Myeloma.
3. 学会等名 22nd Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田健人、西田 浩子、林 睦、間所裕子、坂元亨宇
2. 発表標題 肝癌に対するヒト化抗CD26モノクローナル抗体の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishida H, Mashima E, Hatano M, Hori M, Obara K
2. 発表標題 Isolated central nervous system relapse in type II enteropathy-associated T cell lymphoma.
3. 学会等名 第78回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nishida H, Massima E, Habano M, Hori M, Obara K
2. 発表標題 Isolated central nervous system relapse in type II enteropathy-associated T cell lymphoma.
3. 学会等名 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 林睦、間所裕子、西田浩子、坂本亨宇、山田健人
2. 発表標題 ヒト化抗CD26モノクローナル抗体とRNAポリメラーゼII阻害剤トリプトライドの複合体の抗腫瘍効果
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

慶應義塾大学研究者情報データベース(K-RIS)
<https://k-ris.keio.ac.jp/Profiles/89/0008881/profile.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
研究 分 担 者	山田 健人 (YAMADA Taketo) (60230463)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤) (32612)	