

平成 22 年 6 月 7 日現在

研究種目：基盤研究（S）  
 研究期間：2005～2009  
 課題番号：17109011  
 研究課題名（和文） CD26 の自己免疫病、免疫異常症の先端治療法としての  
 分子標的療法の基礎的研究  
 研究課題名（英文） Basic Approach for the Development of Molecular Target Therapy  
 for Autoimmune Diseases and Immune-Mediated Disorders.  
 研究代表者  
 森本 幾夫（MORIMOTO CHIKAO）  
 東京大学・医科学研究所・教授  
 研究者番号：30119028

研究成果の概要（和文）：CD26 の共刺激リガンドとして caveolin-1 を同定し、82-101 残基は CD26 の 201-211 残基及び DPPIV 活性中心の 630 残基のセリンを介して結合した。CD26 に CARMA-1 が会合して共刺激シグナルの誘導に関わっていた。ヒト PBL を SCID マウスに移植すると異種 GVHD が生じ、ヒト T 細胞がエフェクターであるが、CD26 抗体を投与すると臨床症状の顕著な改善が認められたことから、CD26 抗体が GVHD などの免疫病治療に有効なことを示唆した。

研究成果の概要（英文）：We have identified caveolin-1 as the costimulatory ligand for CD26. The 82-101th amino acid (a.a) of caveolin-1 bound to the 201-211th a.a of CD26 with the DPPIV catalytic site of 630<sup>th</sup> a.a, Serine. Moreover, we found that cytoplasmic tail of CD26 interacts with CARMA-1 in T cells, resulting in the induction of costimulatory signal. After injection of human PBL into SCID mice, the symptom of xeno-GVHD has been induced and human T cells play a role in pathophysiology of x-GVHD as effectors. Treatment of these x-GVHD mice with humanized CD26 antibody resulted in improvement of the symptom of x-GVHD, suggesting that anti-CD26 treatment leads to the effective treatment of human immune-mediated diseases such as autoimmune disorders and GVHD after allo-BMT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	28,600,000	8,580,000	37,180,000
2006 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
2007 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
2008 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
2009 年度	14,400,000	4,320,000	18,720,000
総計	86,200,000	25,860,000	112,060,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床学／膠原病・アレルギー・感染症内科学

キーワード：膠原病、リウマチ学、臨床免疫学

## 1. 研究開始当初の背景

CD26 分子は 110kDa の膜蛋白であり DPPIV 酵素を含むヒト T 細胞共刺激分子である。また CD26 強陽性 T 細胞は炎症部位に最も遊走しや

すく関節リウマチなどの炎症局所での集積が報告され、炎症のエフェクター T 細胞といわれている。この CD26 陽性 T 細胞機能を制御することでリウマチなど免疫疾患の治療

が可能と思われる。現在まで、CD26 共刺激のリガンドは明らかにされていない。組み換え可溶性 CD26 (sCD26) は *in vitro* で抗原特異的メモリー T 細胞反応を増強し、このメカニズムとしてマクロファージ (Mφ) 上の CD86 が発現誘導されることを明らかにした。

## 2. 研究の目的

CD26 の機能と構造との関係を解明し、自己免疫病を中心として免疫病の先端治療開発を目的とした分子標的療法の確立を目指した基礎研究を行う。平成 17~21 年で次の 3 点を明らかにする。

- (1) 可溶性 CD26 による CD86 発現亢進の分子機構とその活性ドメインの研究
- (2) CD26 共刺激・リガンドの同定とシグナル伝達機構及び機能発現の解析
- (3) CD26 及びその関連分子の臨床的意義及び臨床応用の研究

## 3. 研究の方法

- (1) CD26 のラフトへの動員機構や、CD26 と caveolin-1 やその変異分子などの細胞内動態や相互作用を分子蛍光で dynamic に観察するために蛍光顕微鏡画像解析システム及び共焦点レーザー顕微鏡で観察する。(2) site directed mutagenesis を用いて caveolin, CD26 の変異体を作製し caveolin 及び CD26 の結合ドメインを決定する。(3) CD28 及び CD26 共刺激の異同について解析する。(4) caveolin-1 融合蛋白の免疫制御機能を解析する。(5) 関節リウマチ及び変形性関節症患者滑膜の組織の CD26 陽性 T 細胞及び caveolin の発現を解析する。(6) ヒト PBL を免疫不全マウスの腹腔に投与すると約 4-5 週で xeno-GVHD 症状を呈し、脱毛、下痢、関節炎などを伴うが、ヒト T 細胞がそのエフェクター T 細胞といわれ、このマウスを解析して CD26 陽性 T 細胞の病態への役割及び抗 CD26 抗体の有効性を検討する。

## 4. 研究成果

### <目的(1)について>

① sCD26 を用いて CD26 結合分子の探索を行った。CD14 陽性 Mφ と THP-1 細胞株が特異的に結合し、これらの細胞上に CD26 結合分子が発現している可能性が考えられた。ADA カラムに THP-1 細胞溶解液を通し SDS-PAGE 後、約 20-25kDa の蛋白を MALDI-TOF/MS で解析すると caveolin-1 が新たな CD26 結合タンパクであることが示唆された。caveolin-1 の 82-101 アミノ酸残基は CD26 の 201-211 アミノ酸残基及び DPPiV の活性中心 630 残基のセリンを介して結合し、Mφ 上の caveolin は抗原処理 12-24 時間後に細胞表面上に露出することを明らかにした。② Mφ での caveolin-1 リン酸化後の CD86 発現亢進に関する詳しい

分子機構を検討した。テタヌストキソイド (T. T.) 処理 Mφ を sCD26 (wild type 及び 201 から 210 を欠損させたもの) のコートしたラテックスビーズで刺激し、2D-PAGE で分離したところ wild type sCD26 で 5 分刺激後に 2 つのスポットが消失あるいは減少した。この sCD26 Δ201-210 で刺激した対応するスポットを切り出し MALDI-TOF/MS により蛋白を同定したところ、Tollip (Toll-interacting protein) 及び IRAK-1 (interleukin-1 receptor associated serine/threonine kinase 1) であり、これらが Mφ での caveolin-1 相互作用蛋白であることをつきとめた。さらに caveolin-1 は scaffolding domain で Tollip の C2 ドメインと結合していることが免疫沈降法、免疫細胞化学、GST pull-down アッセイにより明らかになった。また Tollip の CUE ドメインは IRAK-1 の結合に必要なことも同定した。③ CD26 と結合した Mφ 上の caveolin-1 はリン酸化され、結合していた Tollip と IRAK との解離が生じ、その後 IRAK のリン酸化が認められ、NK $\kappa$ B の活性化が生じて CD86 遺伝子の転写が生じて CD86 の発現亢進がもたらされるという経路をつきとめた。さらに caveolin-1 の 14 残基のリン酸化が NK $\kappa$ B の活性化に必要であった。本研究により sCD26 が Mφ 上の caveolin-1 と相互作用を生じて CD86 の発現上昇に至るまでの詳しい分子機構が明らかになった。

### <目的(2)について>

① caveolin-1 が追い求めていた CD26 の共刺激リガンドであるか検討した。caveolin-1-Fc 融合蛋白を用いた共沈実験により、CD26 が共沈し、フローサイトメーターにより、caveolin-1-Fc 融合蛋白は CD26 Jurkat トランスフェクタント細胞と結合した。この結合には、caveolin-1 の N 末端ドメインのうち scaffolding domain と呼ばれる 82-101 番目のアミノ酸残基が必要であった。② caveolin-1-Fc 融合蛋白が、T 細胞共刺激能を有するか検討したところ、CD3 抗体+caveolin-1-Fc 融合蛋白による固層化刺激により、T 細胞の増殖及び IL-2 産生が認められた。この刺激は CD26 抗体によってブロックされたが、CD28 抗体ではブロックされなかった。このことから caveolin-1 が CD26 の共刺激リガンドであることが明らかとなった。③ CD26 の細胞質ドメインは 6 アミノ酸と小さいが、このドメインが CD26 共刺激に必要なか解析した。細胞外ドメインが CD26、細胞質ドメインが CD10 からなる CD26-CD10 キメラ分子を構築してトランスフェクトした Jurkat T 細胞株を用いた。CD3 抗体と caveolin-1 刺激では CD26 wild type Jurkat は IL-2 産生を行ったが、CD26-CD10 Jurkat では産生されず、しかし CD3 plus PMA では

同等に IL-2 産生が生じることから、細胞質ドメインが CD26 の共刺激に必要なことが明らかになった。また CD26 の細胞質ドメインには 120kDa の CARMA-1 分子が結合し、この分子は CD26 の細胞質ドメインと相互作用することを同定した。④ 末梢血 T 細胞においても CARMA-1 は CD26 と結合していることを示唆する結果を得た。以前に CD26 抗体のクロスリンクにより CD26 はラフトにリクルートされ、その際 ZAP70、p56<sup>lck</sup>、TCR と鎖のチロシンリン酸化が生じることを報告したが、末梢血 T 細胞を caveolin-1 と抗 CD3 刺激により CD26 は CARMA-1 とともにラフトにリクルートされるか検討したところ、CD26、CARMA-1、BC110、IKK $\beta$  はラフトにリクルートされた。また RNA 干渉で末梢血 T 細胞から CARMA-1 の発現を減少させ T 細胞を CD3 抗体及び caveolin-1 で刺激したところ、T 細胞増殖は減少したが CD3 抗体と PMA での刺激ではコントロール T 細胞同様に増殖が生じたことから、CARMA-1 は CD26 由来 T 細胞共刺激に重要な役割を果たしていることが明らかになった。本研究により CD26 の細胞質ドメインは 6 アミノ酸残基と小さいにもかかわらず CD26 が共刺激シグナルをなぜ誘導できるのかという従来からの疑問に対して CARMA-1 という分子が会合しているからという答えを出すことができ、CD26 共刺激シグナル伝達機構に関して caveolin-1 という共刺激リガンドの同定に加えて新たな展開をもたらすことができた。⑤ ヒト CD4T 細胞を破傷風トキソイドをパルスした同一ドナーの単球を再混合する再構成実験によって CD26 と caveolin-1-Ig で処理すると、CTLA4-Ig、CD8 抗体あるいは CD26 抗体と同等にきわめて強力な T 細胞増殖抑制効果をもたらしたことから可溶性 cav-1-Ig での CD26 シグナルのブロックは有効な免疫抑制療法となり得ることを示唆した。⑥ CD28 共刺激と CD26 共刺激の異同に関して、高濃度の CD26 抗体刺激では抑制性サイトカイン IL-10 の分泌刺激を誘導するが CD28 抗体刺激ではほとんど分泌を誘導せず、一方 CD28 抗体刺激では CD26 抗体刺激と比して強い IL-2 産生が得られ、質的にも異なっていることが示唆された。⑦ CD8+T 細胞において、活性化により CD26 の発現が増強すること、さらに CD8T 細胞サブセットに関して CD8+T 細胞のメモリーエフェクターサブセットにおける CD26 の発現はメモリーエフェクター細胞の一部が CD26<sup>highT</sup> 細胞であり、ナイーブ T 細胞では CD26<sup>intermediate</sup> であることが明らかとなった。⑧ 臍帯血の制御性 T 細胞に CD26 が発現しており、臍帯血リンパ球における CD26 からのシグナルは抑制性の経路に関与している可能性が示唆された。⑨ CD26 分子の CD8+T 細胞における機能解析及び CD28 共刺激との異同について研究を行った。

CD28 由来共刺激と比して CD8+T 細胞では CD26 共刺激は遅れてその増殖が始まるが最終的には同程度の増殖レベルであった。さらに TNF $\alpha$  や INF- $\gamma$  は CD26 共刺激により非常に強く産生されたが、一方 IL-2 や IL-5 産生は CD28 共刺激と比して非常に少なかった。CD8+T 細胞の細胞障害作用の主たるエフェクター分子である Granzyme B の発現に関して、CD28 刺激と比較して CD26 共刺激は容量依存性に著明に亢進し、機能的にも CD8+T 細胞は Granzyme B 依存性に標的細胞を障害することが観察された。このように CD26 分子は CD8+T 細胞においても CD28 共刺激と異なる共刺激機能を発揮することが示唆された。

### <目的(3)について>

① 我々は CD26 抗体を自己免疫疾患や難治性免疫疾患の治療薬として応用するため、マウス型 CD26 抗体からインシリコ法にて高親和性、高生物学的活性をもつヒト化 CD26 抗体を開発した。ノックアウトマウスなどで自己免疫病モデルマウスが報告されているがこれらはマウスの免疫系の異常であるため、ヒト免疫系の異常をマウスに移して、例えばヒト化 CD26 抗体のヒト免疫異常症への有効性やヒト免疫系の異常を解明する必要がある。現在のところこの目的のためにはヒト PBL を SCID マウスに移植して生ずる異種 GVHD の系が唯一とされ、この系ではヒト T 細胞はマウス抗原を認識して活性化され、サイトカインストームを生じて xeno-GVHD が生じ、ヒト T 細胞が炎症のエフェクターとされている。この系を用いて CD26 陽性 T 細胞の xeno-GVHD での役割、CD26 抗体の有効性を検討した。ヒト PBL を NOD/SCID マウスに移植後 5 週間から脱毛、体重減少などの xen-GVHD 症状が生じ、中には関節炎を生じるマウスも存在した。この系にヒト化 CD26 抗体を投与したところ x-GVHD の臨床症状及び病理学的変化の顕著な改善効果が認められた。抗体投与により、皮膚、肝臓、腸管などでヒト CD4、CD8 陽性 T 細胞やヒト CD26T 細胞の浸潤が減少し、皮膚においても細胞障害性 T 細胞のマーカーである CD45RO $\cdot$ TIA-1 陽性 T 細胞がコントロール群では著明に浸潤が認められたが、抗体投与群ではほとんど認められなかった。さらに x-GVHD マウス肝臓より浸潤ヒトリンパ球を取り出し FACS にて CD26 抗体で染色したところ、抗体投与群ではコントロール群と比較して CD26<sup>highT</sup> 細胞が著明に減少し、このことから CD26<sup>highT</sup> 細胞がこの系でエフェクター T 細胞として働いている可能性を示唆した。さらにヒト化 CD26 抗体は x-GVHD マウスで治療効果を示すことが明らかになりヒト免疫病に対して有効な治療法となり得ることが示唆された。② 関節リウマチの炎症の場である滑膜での CD26 及び caveolin-1 の発現を免疫組織学的に解析した。CD26 陽性 T 細胞はリ

ウマチ滑膜の sublining 部分に浸潤し、リウマチの滑膜の血管増生部分や滑膜細胞部分に caveolin-1 は高発現していた。このように関節滑膜では CD26 陽性 T 細胞の浸潤及びそのリガンドである caveolin-1 がその周辺組織に高発現していることが示された。

#### 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 3 4 件) \*全て査読付

1. Arimoto-Miyamoto K, Kadowaki N, Kitawaki T, Iwata S, Morimoto C, Uchiyama T. Optimal stimulation for CD70 induction on human monocyte-derived dendritic cells and the importance of CD70 in naive CD4(+) T-cell differentiation. *Immunology*. 2010 Feb 26.
2. Ohnuma K, Hosono O, Katayose T, Yoshikawa N, Kawasaki H, Fujii T, Oyaizu N, Tanaka H, Morimoto C. Microscopic polyangiitis initiated with liver dysfunction, calf pain and fever of unknown origin. *Rheumatol Int*. 2009 Sep 23.
3. Havre PA, Abe M, Urasaki Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH. CD26 expression on T cell lines increases SDF-1-alpha-mediated invasion. *Br J Cancer*. 2009; 101: 983-91.
4. Amatya VJ, Takeshima Y, Kohno H, Kushitani K, Yamada T, Morimoto C, Inai K. Caveolin-1 is a novel immunohistochemical marker to differentiate epithelioid mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Histopathology*. 2009; 55: 10-9.
5. Hashimoto-Okada M, Kitawaki T, Kadowaki N, Iwata S, Morimoto C, Hori T, Uchiyama T. The CD70-CD27 interaction during the stimulation with dendritic cells promotes naive CD4+ T cells to develop into T cells producing a broad array of immunostimulatory cytokines in humans. *Int Immunol*. 2009; 21: 891-904.
6. Ohnuma K, Uchiyama M, Hatano R, Takasawa W, Endo Y, Dang NH, Morimoto C. Blockade of CD26-mediated T cell costimulation with soluble caveolin-1-Ig fusion protein induces anergy in CD4(+)T cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386: 327-32.
7. Okamoto T, Iwata S, Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Histamine H1-receptor antagonists with immunomodulating activities: potential use for modulating T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine imbalance and inflammatory responses in

allergic diseases. *Clin Exp Immunol*. 2009; 157: 27-34.

8. Yamada K, Hayashi M, Du W, Ohnuma K, Sakamoto M, Morimoto C, Yamada T. Localization of CD26/DPPIV in nucleus and its nuclear translocation enhanced by anti-CD26 monoclonal antibody with anti-tumor effect. *Cancer Cell Int*. 2009; 9-17.
9. Yamazaki H, Nishida H, Iwata S, Dang NH, Morimoto C. CD90 and CD110 correlate with cancer stem cell potentials in human T-acute lymphoblastic leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 383:172-7.
10. Yo K, Iwata S, Hashizume Y, Kondo S, Nomura S, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. SHP-2 inhibits tyrosine phosphorylation of Cas-L and regulates cell migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 382: 210-4.
11. Nishida H, Yamazaki H, Yamada T, Iwata S, Dang NH, Inukai T, Sugita K, Ikeda Y, Morimoto C. CD9 correlates with cancer stem cell potentials in human B-acute lymphoblastic leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 382: 57-62.
12. Ohnuma K, Hosono O, Kawasaki H, Yoshikawa N, Katayose T, Oyaizu N, Tanaka H, Morimoto C. An adult case of Henoch-Schönlein purpura complicating common peroneal nerve mononeuropathy. *Mod Rheumatol*. 2009; 19: 73-9.
13. Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Revisiting an old acquaintance: CD26 and its molecular mechanisms in T cell function. *Trends Immunol*. 2008; 29:295-301.
14. Ohnuma K, Takahashi N, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, Morimoto C. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front Biosci*. 2008; 13:2299-310.
15. Fujimaki W, Takahashi N, Ohnuma K, Nagatsu M, Kurosawa H, Yoshida S, Dang NH, Uchiyama T, Morimoto C. Comparative study of regulatory T cell function of human CD25CD4 T cells from thymocytes, cord blood, and adult peripheral blood. *Clin Dev Immunol*. 2008; 2008: 305859.
16. Shimizu N, Yoshikawa N, Wada T, Handa H, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Sawai T, Morimoto C, Tanaka H. Tissue- and context-dependent modulation of hormonal sensitivity of glucocorticoid-responsive genes by hexamethylene bisacetamide-inducible protein 1. *Mol*

Endocrinol. 2008; 22: 2609-23.

17. Harima A, Nakaseko C, Yokota A, Kitagawa M, Morimoto C, Harigaya K, Saito Y. Fibronectin promotes cell proliferation of human pre-B cell line via its interactions with VLA-4 and VLA-5. *Hematology*. 2008; 13: 236-43.

18. Yoshikawa N, Shimizu N, Sano M, Ohnuma K, Iwata S, Hosono O, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H. Role of the hinge region of glucocorticoid receptor for HEXIM1-mediated transcriptional repression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 371:44-9.

19. Yamochi T, Ohnuma K, Hosono O, Tanaka H, Kanai Y, Morimoto C. SSA/Ro52 autoantigen interacts with Dcp2 to enhance its decapping activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 370:195-9.

20. Havre PA, Abe M, Urasaki Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH. The role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in cancer. *Front Biosci*. 2008; 13:1634-45.

21. Kayo H, Yamazaki H, Nishida H, Dang NH, Morimoto C. Stem cell properties and the side population cells as a target for interferon-alpha in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 364:808-14.

22. Kanai Y, Akatsu H, Iizuka H, Morimoto C. Could serum antibody to poly(ADP-ribose) and/or histone H1 be marker for senile dementia of Alzheimer type? *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1109:338-44.

23. Inamoto T, Yamada T, Ohnuma K, Kina S, Takahashi N, Yamochi T, Inamoto S, Katsuoka Y, Hosono O, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. Humanized Anti-CD26 monoclonal antibody as a treatment for malignant mesothelioma tumors. *Clin Cancer Res*. 2007; 13:4191-200.

24. Makino Y, Uenishi R, Okamoto K, Iseo T, Hosono O, Tanaka H, Kanopka A, Poellinger L, Haneda M, Morimoto C. Transcriptional upregulation of ipas gene expression by HIF-1: A negative feedback regulatory circuit in HIF-1-mediated signaling in hypoxic cells. *J Biol Chem*. 2007; 282:14073-82.

25. Ohnuma K, Uchiyama M, Yamochi T, Nishibashi K, Hosono O, Takahashi N, Kina S, Tanaka H, Lin X, Dang NH, Morimoto C. Caveolin-1 triggers T-cell activation via CD26 in association with CARMA1. *J Biol Chem*. 2007; 282:10117-31.

26. Ohnuma-Ishikawa K, Morio T, Yamada T,

Sugawara Y, Ono M, Nagasawa M, Yasuda A, Morimoto C, Ohnuma K, Dang NH, Hosoi H, Verdin E, Mizutani S. Knockdown of XAB2 enhances all-trans retinoic acid-induced cellular differentiation in all-trans retinoic acid-sensitive and -resistant cancer cells. *Cancer Res*. 2007; 67:1019-29.

27. Inamoto S, Iwata S, Inamoto T, Nomura S, Sasaki T, Urasaki Y, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. Crk-associated substrate lymphocyte type regulates transforming growth factor-beta signaling by inhibiting Smad6 and Smad7. *Oncogene*. 2007; 26:893-904.

28. Inamoto T, Yamochi T, Ohnuma K, Iwata S, Kina S, Inamoto S, Tachibana M, Katsuoka Y, Dang NH, Morimoto C. Anti-CD26 monoclonal antibody-mediated G1-S arrest of human renal clear cell carcinoma Caki-2 is associated with retinoblastoma substrate dephosphorylation, cyclin-dependent kinase 2 reduction, p27(kip1) enhancement, and disruption of binding to the extracellular matrix. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:3470-7.

29. Sasaki T, Iwata S, Okano HJ, Urasaki Y, Hamada J, Tanaka H, Dang NH, Okano H, Morimoto C. Nedd9 protein, a Cas-L homologue, is upregulated after transient global ischemia in rats: possible involvement of Nedd9 in the differentiation of neurons after ischemia. *Stroke*. 2005; 36:2457-62.

30. Ohnuma K, Yamochi T, Uchiyama M, Nishibashi K, Iwata S, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. CD26 mediates dissociation of Tollip and IRAK-1 from caveolin-1 and induces upregulation of CD86 on antigen-presenting cells. *Mol Cell Biol*. 2005; 25:7743-57.

31. Sato T, Yamochi T, Yamochi T, Aytac U, Ohnuma K, McKee KS, Morimoto C, Dang NH. CD26 regulates p38 mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of integrin beta1, adhesion to extracellular matrix, and tumorigenicity of T-anaplastic large cell lymphoma Karpas 299. *Cancer Res*. 2005; 65:6950-6.

32. Ohnuma K, Yamochi T, Hosono O, Morimoto C. CD26 T cells in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Immunol*. 2005; 139:13-16.

33. Yamochi T, Yamochi T, Aytac U, Sato T, Sato K, Ohnuma K, McKee KS, Morimoto C, Dang NH. Regulation of p38 phosphorylation and topoisomerase IIalpha expression in

the B-cell lymphoma line Jiyoye by CD26/dipeptidyl peptidase IV is associated with enhanced in vitro and in vivo sensitivity to doxorubicin. Cancer Res. 2005; 65:1973-83.

34. Iwata S, Souta-Kuribara A, Yamakawa A, Sasaki T, Shimizu T, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Watanabe T, Arima N, Morimoto C. HTLV-I Tax induces and associates with Crk-associated substrate lymphocyte type (Cas-L). Oncogene. 2005; 24:1262-71.

〔学会発表〕(計3件)

- ① 森本幾夫、大沼圭：CD26/DPPIVのヒト T 細胞機能と活性化：ベンチからベッドまで，第 82 回日本生化学会大会，2009 年 10 月 21 日，神戸国際展示場
- ② Hatano R, Ohnuma K, Yamada T, et al, and Morimoto C.: A Novel Function of CD26-Mediate Costimulation in the Cytotoxic Activity of Human CD8 + T cells in Xenogeneic Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD) and GVL Mice Model. 第51回アメリカ血液学会 (ASH) . 7<sup>th</sup>, Dec, 2009. Morial Convention Center (New Orleans, U. S. A.)
- ③ 森本幾夫：CD26 分子を用いたトランスレーショナルリサーチ，第 29 回日本炎症・再生医学会教育講演，2008 年 7 月 9 日，都市センターホテル

〔産業財産権〕

○出願状況 (計3件)

名称：細胞表面分子 CD26 を標的とした悪性  
中皮腫の治療法  
発明者：森本幾夫、大沼圭、稲元輝生  
権利者：国立大学法人東京大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2008/055344  
出願年月日：19 年 3 月 14 日  
国内外の別：国外

名称：caveolin-1-Fc $\gamma$  1 融合タンパク質及  
びその使用  
発明者：森本幾夫、大沼圭  
権利者：国立大学法人東京大学  
種類：特許  
番号：特願 2006-351154  
出願年月日：18 年 12 月 27 日  
国内外の別：国外

名称：免疫調整剤のスクリーニング方法  
発明者：森本幾夫、大沼圭  
権利者：国立大学法人東京大学  
種類：特許

番号：特願 2006-351173  
出願年月日：18 年 12 月 27 日  
国内外の別：国外

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cimmuno/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森本 幾夫 (MORIMOTO CHIKAO)  
東京大学・医科学研究所・教授  
研究者番号：30119028

### (2) 研究分担者

細野 治 (HOSONO OSAMU)  
東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：50190210

岩田 哲史 (IWATA SATOSHI)  
東京大学・医科学研究所・特任講師  
研究者番号：00396871

### (H17. 4~H19. 3)

矢持 忠徳 (YAMOCHI TADANORI)  
東京大学・医科学研究所・産学官連携研究員  
研究者番号：80306844

### (H17. 4~H19. 8)

河崎 寛 (KAWASAKI HIROSHI)  
東京大学・医科学研究所・助教  
研究者番号：80280957

### (H17. 4~H19. 3)

大沼 圭 (OHNUMA KEI)  
研究者番号：10396872

### (H19. 4~)

池田 哲朗 (IKEDA TETURO)  
東京大学・医科学研究所・特任研究員  
研究者番号：10360489

### (H21. 4~)