

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590489

研究課題名 (和文) ヒト  $\gamma\delta$  型 T 細胞上に発現する副刺激分子の立体構造解析研究課題名 (英文) Structural analysis of costimulatory molecules expressed on human  $\gamma\delta$  T cells

研究代表者

田中 義正 (Yoshimasa Tanaka)

京都大学・大学院医学研究科・特定准教授

研究者番号：90280700

研究成果の概要 (和文)：ヒト PD-1 分子およびヒト PD-L1 分子の細胞外領域タンパク質を大腸菌で封入体として発現させ、リフォールディングを行った。リフォールディングしたタンパク質は陰イオン交換カラムクロマトグラフィーおよび分子篩により精製し、結晶化に供した。同様に、 $\gamma\delta$  型 T 細胞上に発現する負の刺激分子である IRp60 分子の発現、精製を行い、テトラマーの作成を行った。その結果、IRp60 リガンドが抗原提示細胞に多く発現していることが明らかとなった。

研究成果の概要 (英文)：The extracellular domains of human PD-1 and PD-L1 molecules were expressed in *E. coli* as inclusion bodies and refolded. The refolded proteins were purified on anion-exchange column chromatography and gel filtration. IRp60, which is expressed on human  $\gamma\delta$  T cells, was similarly expressed and purified, then tetramerized. The tetramer revealed that the ligand of IRp60 was expressed on antigen-presenting cells.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2008 年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 2009 年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 2010 年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 年度      |           |           |           |
| 年度      |           |           |           |
| 総計      | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：PD-1・PD-L1・抗腫瘍効果・T 細胞・T 細胞受容体・非ペプチド性抗原

## 1. 研究開始当初の背景

現在、がん治療法として手術、放射線療法、化学療法が標準療法となっているが、これらを中心とした集学療法を駆使しても克服できないがん症例は非常に多い。一方、細胞養子療法、ペプチドワクチン療法、樹状細胞療法などの免疫療法は QOL に優れている反面、方法論が完全に確立されておらず、標準医療

としての技術の集積がなされていない。免疫療法の場合、可溶性因子による腫瘍細胞の傷害と、エフェクター細胞と腫瘍細胞との直接的な相互作用による傷害の 2 つに大きく分けられるが、後者の場合、種々の正、あるいは、負の副刺激分子の関与が重要な役割を担っている。正の副刺激分子の場合、そのリガンドは症例選択のマーカーとして有用性が高

い。一方、負の副刺激分子の場合、そのリガンド/受容体の相互作用を遮断することができれば、より効率的な抗腫瘍作用の誘導が期待できる。従って、実際の治療においては、負の副刺激分子シグナルの遮断が能動的な治療法の開発につながると期待される。申請者らは、ピロリン酸モノエステル系抗原により活性化したヒト $\gamma\delta$ 型T細胞がPD-1を発現することを確認すると共に、予後の悪いがん患者において、PD-1のリガンドであるPD-L1分子のより高い発現を組織染色により確認している。これは、 $\gamma\delta$ 型T細胞を利用した抗腫瘍免疫療法においてPD-1/PD-L1相互作用遮断薬の開発が、より効率的な免疫療法開発のための大きなターゲットになることを示している。申請者らは、現在までに、マウスPD-1の立体構造、ヒトPD-L1の立体構造、マウスPD-1/ヒトPD-L1の立体構造をそれぞれ解析した。しかし、ヒトPD-1/ヒトPD-L1の相互作用に関してはその共結晶の立体構造解析をしない限り、その相互作用の詳細は解析できない。従って、ヒトPD-1の結晶、およびヒトPD-1/ヒトPD-L1の共結晶の作成が急務となっている。また、 $\gamma\delta$ 型T細胞に発現するその他の負のシグナル分子に関しても、遮断薬開発のためには立体構造の解析が必須である。このように、今後の免疫療法薬の開発のためにはリガンド/受容体の構造解析が必須であるが、本邦においてはこのような構造学的研究はほとんど行われていない。そこで、本研究計画においては、ヒトPD-1分子、ヒトPD-1/ヒトPD-L1の共結晶、その他、 $\gamma\delta$ 型T細胞上に発現する負のシグナル分子の立体構造解析を行い、効率的なシグナル遮断薬創出の基盤を確立する。

## 2. 研究の目的

本研究計画においては、まず、ヒトPD-1の細胞外領域の大腸菌での発現、リフォールディング、精製、結晶化、構造解析を行う。次に、ヒトPD-1/ヒトPD-L1の共結晶解析を行う。ここで、これら分子の結晶化の際、解像度の高いX線回折像を得るために様々な手法を用いる。まず、ペプチド鎖の最適鎖長の決定を行い、リフォールディング効率の最大化、結晶成長の最適化を行う。次に、これまでに申請者らにより蓄積・確立された結晶化用マトリックスを用いた単結晶成長条件の最適化を行う。

PD-1/PD-L1系の遮断薬としては、タンパク性のものと小分子とが想定されるが、上記の座標をもとに、まず、タンパク性の遮断薬の設計を行う。これは、PD-1あるいはPD-L1の細胞外領域テトラマーを加工し、親和性を増強させるという方法を基盤技術として用いるもので、技術的には抗体療法をさらに発展させたものとなる。次に、小分子の設計で

あるが、これは、PD-1/PD-L1の共結晶の座標をもとに小分子を設計するという方法論を用いる。基本的には、PD-1/PD-L1の接触面に存在するようなペプチドや、その類縁体を合成する。さらに、そのアセチル化体などの修飾化合物を合成し、遮断薬として用いることが可能かどうか検討する。最終的には、ペプチドではなく、単純有機化合物ライブラリーの検索を行い、その誘導体の合成を試みる。

また、ヒト $\gamma\delta$ 型T細胞にはPD-1以外にも、IRp60等、種々の負の副刺激シグナル分子が存在するので、それら分子の細胞外領域部の大腸菌での産生、リフォールディング、精製、結晶化、構造解析、さらには、リガンドの明らかになっていない受容体に関しては、リガンドの同定等を試みる。

## 3. 研究の方法

初年度は、まずヒトPD-1、ヒトPD-L1の細胞外領域を大腸菌で大量に封入体として発現させ、効率的にリフォールディングを行い、結晶化を試みる。具体的な方法論として、まず、PD-1のシグナルペプチドを除き、C末は145番目のTとする。PD-L1も同様にシグナルペプチドを除き、C末を238番目のTとする。次に、封入体としての発現量を増加させるために、リボソーム結合部位から100塩基までのステムループを解除する。このようにして、封入体として大量発現させたPD-1およびPD-L1の細胞外領域をリフォールディングする。リフォールディングしたタンパクは中圧のカラムクロマトグラフィーのシステムで精製を行う。結晶化は、PEG4000をベースとし、種々のイオン強度の緩衝液や塩を用いる。また、ヒトPD-1とFab抗体との共結晶、および、ヒトPD-1/ヒトPD-L1とFabの共結晶調製の作成も試みる。

次年度は、まず、前年度結晶化したヒトPD-1の単独結晶、および、ヒトPD-1/ヒトPD-L1の共結晶、あるいは、それらとFabとの共結晶の解析を行う。

また、PD-1の他にも様々な負の副刺激シグナル分子が存在するが、DNAアレイの結果をもとにヒト $\gamma\delta$ 型T細胞に発現する負のシグナル分子の探索を行う。これまでに、IRp60が発現していることを確認しているが、このような分子が他にもないか綿密に検討を行う。そして、それらの分子の細胞外領域を大腸菌の発現系を用いて調製し、精製後結晶化を試みる。また、IRp60のようにそのリガンドが明らかになっていない場合には、可溶性テトラマーを作製し、リガンドの探索を行う。具体的には、IRp60を例に取れば、その細胞外領域をコードするcDNAのC末端側にBirA認識部位を有するペプチドを接続

し、キメラタンパクを大腸菌で発現させる。次に、アルギニンベースの緩衝液中でリフォールディングを行った後、BirAを用いてビオチン化する。最後にPEでラベルしたストレプトアビジンでテトラマー化する。これを染色試薬として用いることにより種々のがん細胞株を染色し、リガンド発現細胞株を同定する。最後に、通常の発現クローニングを行い、リガンドの同定を行う。このようにして得られたリガンドに関しても、大腸菌での発現、リフォールディング、精製、結晶化を行う。

最終年は、前年度までに調製された種々の負の副刺激シグナル分子関連のタンパク質に関して解析を行う。次に、それら結晶解析のデータをもとに、負の副刺激シグナル遮断薬の創出を行う。シグナル遮断薬としてはタンパク性の製剤と小分子製剤の両者の樹立を目指す。前者においては、負のシグナル分子の細胞外領域テトラマーを作製し、それを抗体に換わる新しい生物製剤として確立する。一般に、抗体はFc部位があるため、Fc受容体を発現する細胞に容易に結合してしまい、特異性を高く保つことが出来ない。しかし、細胞外領域のテトラマーにおいては、その様な非特異的結合が限りなく押さえられることが明らかになっているため、未知の副作用に関してそれほど注意を払わなくて良いという利点がある。すなわち、特異性が非常に高く、親和力も高い生物製剤の開発が可能になることが期待される。

以上のように、本研究提案においては、負の副刺激シグナル分子の立体構造の解析結果をもとに、ヒト $\gamma\delta$ 型T細胞を利用した新しい腫瘍標識免疫療法の効率をより一層高めるための、シグナル遮断薬の開発を目指した研究を行う。

#### 4. 研究成果

初年度はヒトPD-1分子およびヒトPD-L1分子の細胞外領域タンパク質を大腸菌で封入体として発現させ、リフォールディングを行った。まず、シグナルペプチドを除いた細胞外領域をクローニングし、大腸菌発現用ベクターに組み込んだ。PD-1はT145まで、PD-L1はT238までとした。次に、ステムループ除去のためにN末をATリッチにし、自己組織化による二次構造の形成を阻害した。封入体は界面活性剤を用いて洗浄し、グアニジンを含むカオトロピック緩衝液に溶解した。リフォールディングはアルギニンベースの緩衝液にジスルフィド結合再生用のグルタチオンを添加した緩衝液を用いた。リフォールディングしたタンパク質は陰イオン交換樹脂に吸着させ、トリス緩衝液とNaClで溶出させた。これを分子篩にかけ、結晶化用の最終精製標品とした。結晶は、ヒトPD-1単独、

ヒトPD-L1単独、ヒトPD-1/ヒトPD-L1の共結晶の3つのパターンを作成する必要性があるので、単独結晶用にモノクローナル抗体の作成を行った。抗原としては、精製したヒトPD-1の細胞外領域質と、ヒトPD-L1の細胞外領域タンパク質を用いた。その結果、ヒトPD-1に対するモノクローナル抗体3種、ヒトPD-L1に対するモノクローナル抗体20種を得ることができた。抗ヒトPD-L1抗体に関しては、ハイブリドーマを無血清培地に馴化させ、培養法にて抗体を調製した。その結果、100mgの抗体が得られた。ヒトPD-1に関しても同様の操作を行い、50mgのモノクローナル抗体を得た。

次年度は、まず、ヒトPD-1の結晶について解析を行った。前年度に作成したヒトPD-1の結晶はツインであり、X線結晶解析による座標決定が不可能であったため、抗体のFab領域との共結晶解析を行うことにした。そのために、ヒトPD-1の細胞外領域を大腸菌で封入体として発現させ、リフォールドしたものを陽イオン交換カラムクロマトグラフィーで精製し、マウスに免疫した。4回免疫後に脾臓細胞を摘出し、マウスミエローマ細胞株SP2/0と細胞融合した。HAT培地で選択し、抗ヒトPD-1抗体を産生するハイブリドーマを限界希釈し、モノクローナル抗体を得た。このモノクローナル抗体を酵素処理することにより、抗ヒトPD-1抗体のFab領域を得ることができた。そして、ヒトPD-1細胞外領域とFab抗体を結合させ、ゲル濾過で結合タンパクを精製し、結晶化を試みた。

次に $\gamma\delta$ 型T細胞上に発現する負の刺激分子であるIRp60分子のテトラマーの作成を行った。IRp60分子はPD-1と同様免疫グロブリンV領域様ドメインを有する分子であり、そのC末端側にBirA認識ペプチドを付加したものを作成した。このモノマーは大腸菌内で封入体として発現されたため、*in vitro*でのリフォールディングを行い、陰イオン交換カラムクロマトグラフィーにより精製を行った。精製後、BirAでその認識配列内のリジン残基をビオチン化し、ストレプトアビジン-PEを用いてテトラマー化を行った。このIRp60テトラマー分子を用いて、リガンド分子を発現する細胞を探索した結果、いくつかの細胞株に発現が確認された。

最終年度は、 $\gamma\delta$ 型T細胞に発現する負の刺激分子、および、抗原提示細胞上に発現するリガンドについてタンパク化学的解析を行った。前年度、 $\gamma\delta$ 型T細胞上に発現する負の刺激受容体としてIRp60を同定し、その細胞外領域の4量体を作成したので、今年度は、そのリガンドがどの細胞種に発現しているかさらに解析を進めた。その結果、IRp60リガンドが抗原提示細胞に多く発現していることが明らかとなった。従って、このIRp60とそのリガンド

との相互作用を遮断することができれば、 $\gamma$   $\delta$  型T細胞の活性化を亢進させることが可能となる。そこで、その遮断薬のモデルとして、IRp60の細胞外領域タンパク質およびその多量体を大量調製し、それらの $\gamma$   $\delta$  型T細胞活性化に対する効果を詳細に検討した。

次に、 $\gamma$   $\delta$  型T細胞活性化剤として、従来型の非ペプチド性抗原が知られているが、最近になって、ある種の抗体20.1が $\gamma$   $\delta$  型T細胞を活性化することが報告されている。そこで、本年度は、その抗体20.1の認識する分子のタンパク化学的および構造学的解析を行った。この分子の細胞外領域を大腸菌で封入体として発現させ、リフォールド後、蛍光標識を行い、 $\gamma$   $\delta$  型T細胞への親和性を検討した。その結果、この分子の受容体が $\gamma$   $\delta$  型T細胞に強く発現していることが明らかとなった。また、この分子は2量体分子であり、CD80/CD86に類似した構造を有していることが明らかとなった。

最後に、ヒトPD-1分子とヒトPD-L1分子の構造解析を進めるため、種々の条件で共結晶の作成に取り組み、いくつかの結晶条件を決定することができた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- (1) Hirohito Kobayashi, Yoshimasa Tanaka, Junji Yagi, Nagahiro Minato, and Kazunari Tanabe  
Phase I/II study of adoptive transfer of  $\gamma\delta$  T cells in combination with zoledronic acid and IL-2 to patients with advanced renal cell carcinoma  
*Cancer Immunol. Immunother.* (2011) in press.
- (2) Hirohito Kobayashi, Yoshimasa Tanaka, Hayakazu Nakazawa, Junji Yagi, Nagahiro Minato, and Kazunari Tanabe  
A new indicator of a favorable prognosis in locally advanced renal cell carcinomas:  $\gamma\delta$  T-cells in peripheral blood  
*Anticancer Res.* 31: 1027-1031 (2011).
- (3) Nobuhiro Aoki, Masahiro Kido, Satoru Iwamoto, Hisayo Nishiura, Ryutaro Maruoka, Junya Tanaka, Takeshi Watanabe, Yoshimasa Tanaka, Taku Okazaki, Tsutomu Chiba, and Norihiko Watanabe  
Dysregulated generation of follicular helper T cells in the spleen triggers fetal autoimmune hepatitis in mice  
*Gastroenterology* 140:1322-1333 (2011).
- (4) Junko Tsuda, Wen Li, Hiromichi Yamanishi, Hideyuki Yamamoto, Akiko Okuda, Shuji Kubo, Zhifeng Ma, Nobuyuki Terada, Yoshimasa Tanaka,

and Haruki Okamura  
Involvement of CD56<sup>bright</sup>CD11c<sup>+</sup> cells in IL-18-mediated expansion of human  $\gamma\delta$  T cells  
*J. Immunol.* 186: 2003-2012 (2011).

- (5) Masashi Iwasaki, Yoshimasa Tanaka, Hirohito Kobayashi, Kaoru Murata-Hirai, Hideto Miyabe, Tomoharu Sugie, Masakazu Toi, and Nagahiro Minato  
Expression and function of PD-1 in human  $\gamma\delta$  T cells that recognize phosphoantigens  
*Eur. J. Immunol.* 41: 345-355 (2011).
- (6) Kyoko Hayashida, Masakazu Hattori, Ryo Nakao, Yoshimasa Tanaka, Jung-Yeon Kim, Noboru Inoue, Vishvanath Nene and Chihiro Sugimoto  
A schizont-derived protein, TpSCOP, is involved in the activation of NF- $\kappa$ B in *Theileria parva*-infected lymphocytes  
*Mol. Biochem. Parasitol.* 174: 8-17 (2010).
- (7) Hirohito Kobayashi, Yoshimasa Tanaka, Hiroaki Shimmura, Nagahiro Minato, and Kazunari Tanabe  
Complete remission of lung metastasis following adoptive immunotherapy using activated autologous gammadelta T-cells in a patient with renal cell carcinoma  
*Anticancer Res.* 30: 575-579 (2010).
- (8) Shimpei Kasagi, Seiji Kawano, Taku Okazaki, Tasuku Honjo, Akio Morinobu, Saori Hatachi, Kenichiro Shimatani, Yoshimasa Tanaka, Nagahiro Minato, and Shunichi Kumagai  
Anti-PD-1 antibody reduces CD4<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> T cells and relieves the lupus-like nephritis of NZB/W F1 mice  
*J. Immunol.* 184: 2337-2347 (2010).
- (9) Atsunori Hiasa, Hiroyoshi Nishikawa, Michiko Hirayama, Shigehisa Kitano, Sachiko Okamoto, Hideto Chono, Seung Shin Yu, Junichi Mineno, Yoshimasa Tanaka, Nagahiro Minato, Ikunoshin Kato and Hiroshi Shiku  
Rapid  $\alpha\beta$  TCR-mediated responses in  $\gamma\delta$  T cells transduced with cancer-specific TCR genes  
*Gene Therapy* 16: 620-628 (2009).
- (10) Minoru Murayama, Yoshimasa Tanaka, Junji Yagi, Takehiko Uchiyama, and Kenji Ogawa  
Antitumor activity and some immunological properties of  $\gamma\delta$  T-cells from patients with gastrointestinal carcinomas  
*Anticancer Res.* 28: 2921-2931 (2008).

[学会発表] (計 19 件)

(1) Hiroshi Kamitakahara, Atsushi Nakagawa, Arata Yoshinaga, Toshiyuki Takano, Tomoya Imai, Junji Sugiyama, Kaoru Hirai, Yoshimasa Tanaka, Frank Steiniger, Velina Sarbova, Dominik Fenn, Andreas Koschella, and Thomas Heinze  
Structure-property relationships of cellulose ethers with regioselective and blockwise substituent patterns  
241<sup>st</sup> ACS National Meeting & Exposition  
March 27, 2011, Anaheim Convention Center, CA, U.S.A.

(2) Hiroshi Kamitakahara, Kaoru Murata-Hirai, and Yoshimasa Tanaka  
Synthesis of amphiphilic tetrasaccharides as drug carriers for hydrophobic compounds  
BIT's 1<sup>st</sup> Annual World Congress of Nanomedicine 2010  
October 23, 2010, Beijing International Convention Center, Beijing, China

(3) Hiroshi Kamitakahara and Yoshimasa Tanaka  
Synthesis and Cellular Uptake of Blockwise Alkylated Tetrasaccharide/ Hydrophobic Dye Complexes: Evaluation as Probes for a Novel Drug Delivery System  
The 25<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium (ICS2010)  
August 1, 2010, Makuhari Messe International Convention Complex, Chiba, Japan.

(4) Yoshimasa Tanaka, Hirohito Kobayashi, Masashi, Iwasaki, Kazunari Tanabe, and Nagahiro Minato  
Analysis of peripheral blood  $\gamma\delta$  T cells in patients with locally advanced renal cell carcinoma  
2010  $\gamma\delta$  T cell conference  
May 22, 2010, Kieler Schloss, Kiel, Germany

(5) Nagahiro Minato, Yoshimasa Tanaka, Hirohito Kobayashi, and Kazunari Tanabe  
Phase I/II clinical trial of adoptive transfer of human  $\gamma\delta$  T cells in combination with zoledronate and IL-2  
第 39 回日本免疫学会学術総会  
2009 年 12 月 3 日、大阪国際会議場 大阪市 大阪府

(6) Shimpei Kasagi, Seiji Kawano, Taku Okazaki, Tasuku Honjo, Akio Morinobu, Saori, Hatachi, Kenichiro Shimatani, Yoshimasa Tanaka, Nagahiro Minato and Shunichi Kumagai.  
Anti-PD-1 antibody reduces CD4+PD-1+ T cells and relieves the lupus-like nephritis of NZB/W

F1 mice. American College of Rheumatology Scientific Meeting 2009  
October 17, 2009, Philadelphia, PA, U.S.A.

(7) Masashi Iwasaki, Yoshimasa Tanaka and Nagahiro Minato  
Effect of PD-1/PD-L1 blockade on human  $\gamma\delta$  T cell recognition of tumors  
第 68 回日本癌学会学術総会  
2009 年 10 月 2 日パシフィコ横浜 横浜 神奈川県

(8) Masashi Iwasaki, Yoshimasa Tanaka and Nagahiro Minato  
Effect of PD-1/PD-L1 blockade on human  $\gamma\delta$  T cell recognition of tumors  
2<sup>nd</sup> European Congress of Immunology  
September 13, 2009, International Congress Center Berlin, Berlin, Germany.

(9) Yoshimasa Tanaka, Hirohito Kobayashi, Kazunari Tanabe, and Nagahiro Minato  
Human  $\gamma\delta$  T cells: Application to cancer immunotherapy  
Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) 2009  
June 14 (June 11-14), 2009, San Francisco, CA, U.S.A.

(10) Yoshimasa Tanaka  
 $\gamma\delta$  T cells and zoledronate: Application to cancer immunotherapy  
Kyoto Breast Cancer Consensus Conference (KBCCC) 2009  
April 17, 2009, Kyoto, Kyoto, Japan.

(11) 田中義正  
Derf2 の構造解析と高次構造の変化に伴う抗原性変化  
第 45 回日本小児アレルギー学会、2008 年 12 月 14 日、パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県

(12) Masashi Iwasaki, Yoshimasa Tanaka, Nagahiro Minato  
Structural studies on PD-1/PD-L1 interactions  
第 38 回日本免疫学会総会・学術集会  
2008 年 12 月 3 日京都国際会議場 京都市 京都府

(13) 田中義正、小林博人、田邊一成、湊 長博  
ヒト  $\gamma\delta$  型 T 細胞—基礎と臨床応用—  
第 21 回日本バイオセラピー学会学術集会総会、2008 年 11 月 19 日、東京ドームホテル、東京

(14) Yoshimasa Tanaka, Hirohito Kobayashi, Kazunari Tanabe, Nagahiro Minato  
Human  $\gamma\delta$  T cells: Application to cancer immunotherapy  
第 67 回日本癌学会学術総会  
2008 年 10 月 28 日、名古屋国際会議場、名古屋市、愛知県

(15) Yoshimasa Tanaka  
Human  $\gamma\delta$  T cells: Application to cancer immunotherapy  
Utano Summer Immunology Forum 2008  
August 3, 2008, Uda, Nara, Japan

(16) 田中義正、小林博人、田邊一成、湊 長博  
ヒト  $\gamma\delta$  型 T 細胞の基礎的研究  
第 29 回癌免疫外科研究会  
2008 年 6 月 20 日、ホテル日航、東京

(17) 小林博人、田中義正、湊 長博、田邊一成  
ヒト  $\gamma\delta$  型 T 細胞を利用した新規がん標識免疫療法の確立  
第 29 回癌免疫外科研究会  
2008 年 6 月 20 日、ホテル日航、東京

(18) Atsunori Hiasa, Hiroyoshi Nishikawa, Michiko Hirayama, Satiko Okamoto, Hideo Chono, Seung Shin Yu, Junichi Mineno, Yoshimasa Tanaka, Nagahiro Minato, Ikunoshin Kato, Hiroshi Shiku  
Dual Specificity of  $\alpha\beta$ - $\gamma\delta$  TCR T cells: Transformation of  $V\gamma9V\delta2$  T cells with MAGE-A4 143-151-specific  $\alpha\beta$  type TCR genes  
第 14 回日本遺伝子治療学  
2008 年 6 月 12 日、札幌医科大学、札幌市、北海道

(19) Yoshimasa Tanaka  
Human  $\gamma\delta$  T cells: Application to cancer immunotherapy  
2008  $\gamma\delta$  T cell conference  
May 23, 2008, Palais du Pharo, Marseille, France

[図書] (計 3 件)

(1) 杉江知治、田中義正、岩崎雅史、戸井雅和、湊長博  
ビスホスホン酸による  $\gamma\delta$  型 T 細胞を標的とした乳癌免疫療法の開発  
**乳癌の臨床** 25 (6): 623-630 (2010).

(2) 杉江知治、田中義正、戸井雅和  
ゾレドロン酸と乳癌抗腫瘍免疫  
**Jpn. J. Cancer Chemother.** 36(13): 2555-2559 (2009).

(3) 是松聖悟、田中義正  
アレルギーの構造変化に伴う免疫応答の変調と免疫療法への応用  
**日本臨床** 67(11): 2183-2188 (2009).

[産業財産権]  
○出願状況 (計 1 件)

名称: 新規リンパ球処理剤  
発明者: 田中義正、湊 長博  
権利者: 京都大学、アステラス製薬  
産業財産権の種類: 特許権  
番号: 1011-16758  
出願年月日: 平成 21 年 7 月 9 日  
国内外の別: 国内

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.ak.med.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
田中 義正 (Yoshimasa Tanaka)  
研究者番号: 90280700