

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461581

研究課題名(和文)NK細胞療法における最適なドナー選定方法とキメラ型人工受容体発現の新手法の開発

研究課題名(英文)Studies towards development of more effective NK cell therapy: Finding genetic determinants for selection of best NK cell donors and a novel method for transfer of chimeric antigen receptor protein

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：がん・白血病に対するNK細胞療法の開発のため、NK細胞機能を予測する遺伝的因子に関して検討した。健常成人の解析では、NKG2D遺伝子型の与える有意な影響を確認した。さらにKIR遺伝子ハプロタイプによるサイトカイン産生能の相違も観察された。ヒト同種造血細胞移植コホートにおける検討では、ドナーKIR遺伝子ハプロタイプが移植成績に有意な影響を及ぼしていることが判明した。上記に加え、抗原特異的な殺傷能を与えるキメラ抗原受容体(CAR)を、Trogocytosis現象を利用しNK細胞へ発現させる新手法を検討した。一定の発現は得られるが十分なレベルとは言えず、さらなる改良が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study towards development of more effective natural killer (NK) cell therapy against cancer and leukemia, we investigated on the genetic determinants that can predict individuals' NK cell functions. In healthy adults, we observed significant association of NKG2D haplotypes with NK cell functions. We also observed association of KIR haplotypes with in-vitro cytokine/chemokine production. In addition, we found that donor KIR haplotypes significantly affected the clinical outcomes such as acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. In addition to the abovementioned studies, we investigated on a novel method to transfer chimeric antigen receptor into human primary NK cells by using trogocytosis phenomenon to confer them capability to kill malignant cells in an antigen-specific manner. Expression by using trogocytosis was possible, but expression levels were not enough for clinical translation and will require further modification and improvement.

研究分野：小児血液学

キーワード：NK細胞 白血病 がん KIR NKG2D trogocytosis 造血幹細胞移植

## 1. 研究開始当初の背景

難治性白血病・固形腫瘍においては依然として新たな治療戦略の開発が必要である。申請者は、治療応用を目指してヒト NK 細胞や T 細胞に用いる抗 CD19-キメラ型受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) を開発した (Imai C. *Leukemia* 18: 676, 2004, Marin V. *Exp Hematol* 35:1388-97, 2007)。さらに、従来困難であった NK 細胞の体外増幅および安定的遺伝子改変法を確立し (Imai C. *Blood* 106: 376, 2005; 米国特許 Campana and Imai, US Patent 7435596, 2008)。NK 細胞への CAR 遺伝子やインターロイキン (IL)-2 遺伝子導入や、臍帯血移植後再発における実施可能性を示してきた (Imai C. 米国血液学会 2008, 2010)。すでに、申請者の開発した NK 細胞増幅システムと CD19-CAR は臨床応用が進んでおり、米国に於いて小児難治性白血病に対する Phase 1 臨床試験が行われ (Shook DR. *Tissue Antigens*. 78, 409-415, 2011)。成人慢性リンパ性白血病に対する CAR-T 細胞療法では高い有効性を挙げた (Porter DL, et al. *NEJM* 365: 725-33, 2011)。同種 NK 細胞療法は、欧米では臨床へのトランスレーションが始まっているものの、有効性のさらなる向上のため改善すべき点も多い。

## 2. 研究の目的

目的(1): ヒト NK 細胞のアロ反応性を制御する遺伝的因子の解析

2005 年、難治性 AML 患者に対する IL-2 活性化同種 NK 細胞輸注の Phase I 臨床試験の良好な初期成績が報告されて以来 (Miller JS. *Blood* 105:3051, 2005)、欧米で次々と臨床試験成績が発表され、同種 NK 細胞療法が有望な戦略であることが示されている。一方、造血幹細胞移植において NK 細胞受容体群の遺伝子型が再発・生存に有意な影響を与えることが徐々に判明している。しかし、実際の NK 細胞のアロ反応性と、上記の遺伝的プロファイルとの関係を詳細に調べた報告はほとんどない。NK 細胞の反応性(ある程度)遺伝的に規定されるとすれば、ドナー選択にも有用である可能性が高い。そこで本研究では、健常供血者で killer immunoglobulin-like receptor (KIR) 遺伝子群の有無、KIR ハプロタイプ分類、NKG2D 遺伝子 SNPs、NK 受容体 Nkp30 発現量を調べ、種々の NK 細胞機能(受容体タンパク発現レベル、活性化能、殺傷能、増幅能、サイトカイン産生能)との関係を検討する。

さらに、同種免疫の系としてヒト造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植をモデルとして検討する。2002 年、KIR リガンドミスマッチ同種造血細胞移植における GVL 効果及び GVHD 抑制効果が報告されて以来 (Ruggeri L. *Science* 2002) NK 細胞が同種造血幹細胞移植に及ぼす影響について注目されている。多くの研究が発表されているものの、相反する報告も多い。そこで本研究では、当施設にお

いて行われた造血器悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植における KIR 遺伝子型を決定し、ドナー KIR ハプロタイプが急性 GVHD に及ぼす影響を検討する。

目的(2): ウイルスベクターを用いずに治療外来蛋白 (CAR) を発現させる新たな方法 (Trogocytosis) の開発

申請者の開発した NK 細胞への遺伝子導入法には、NK 細胞の安定的な増殖と、高効率のレトロウイルスシステム(あるいはレンチウイルス)が必須であった。高い再現性があり、しかもすでに GMP 準拠の大スケール培養が実施可能となっているものの、レトロウイルスの使用は遺伝子改変細胞の腫瘍化への懸念に加えて、開発・維持・実施に係るコストが膨大になるという欠点があった。そこで本研究では、Trogocytosis 現象を利用して CD19-CAR の transfer が可能かを検討するために、donor-cell line 開発を目的とする。Trogocytosis とは、免疫細胞が他の細胞と (immunological synapse を形成して) 直接の接触を介して、迅速に相手側に発現する膜蛋白を ' 撮取 ' し、一定の時間ではあるが膜表面に発現する現象である。この現象は ATP、Ca<sup>2+</sup> 動員、細胞骨格再編成を伴い、Src キナーゼに制御されるアクティブな現象であるとされ、T 細胞などの一時的な機能変化が in vitro でも in vivo でも観察されている。

## 3. 研究の方法

(1) 健常成人における In vitro 解析

書面により同意を得た健常者ドナーから末梢血を採取し、遺伝子タイピング及び in vitro における NK 細胞機能を解析した。施設遺伝子倫理委員会承認を得た (承認番号 603)。KIR タイピング (One Lambda)、NKG2D 遺伝子多型 (Applied Biosystems)

以下の項目を解析: 末梢血 NK 細胞における受容体群の発現、CD107a (LAMP-1) 誘導能、Cytokine beads array 解析、活性化マーカー CD69、CD25 の発現誘導、NK 細胞体外増幅率 (K562-mb15-41BBL 共培養)

KIR タイピングと NKG2D 遺伝子多型との相関を単変量および多変量解析で検討する。

(2) 同種造血幹細胞移植を用いた解析

対象: 1989 年から 2011 年に当施設で行われた 304 例の同種造血幹細胞移植のうち、152 例で解析可能な DNA が保存されており、ドナー KIR タイピングが可能であった。本研究は新潟大学遺伝子倫理審査委員会に承認され (承認番号 484、485)、日本骨髄バンク財団データ委員会からも実施を承認された。そのうち HLA 半合致移植 7 例、臍帯血移植 32 例、ATG を使用した非血縁者間同種骨髄移植 1 例、造血器悪性腫瘍以外の疾患に対する造血幹細胞移植 6 例は今回の解析から除外し、残る 106 例 (AML44 例、ALL28 例、CML14 例、MDS9 例、NHL11 例) を最終解析の対象とした。

KIR 遺伝子タイピングの結果に基づき、ドナーをハプロタイプ A もしくは B に分類した。

ハプロタイプ A は 1 つの活性型 KIR (2DS4) と 6 つの抑制型 KIR (KIR3DL3, KIR2DL3, KIR2DL1, KIR2DL4, KIR3DL1, KIR3DL2) をもつ。ハプロタイプ B は少なくとも 1 つ以上の特異的な遺伝子をもつ (KIR2DL5, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS5, KIR3DS1)。

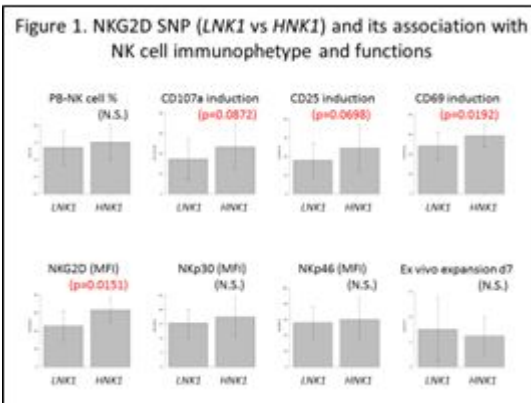
(3) CAR 発現の新技术 (Trogoctosis) 開発 Trogoctosis 現象について検討するために、CD19-CAR をレトロウイルスで K562 細胞に遺伝子導入し、表面に CAR を高発現した新たな細胞株を樹立し Donor-cell として用いる。CAR 発現効率について検討を行う。

#### 4. 研究成果

(1) ヒト NK 細胞のアロ反応性を制御する遺伝的因子【健常成人における解析】

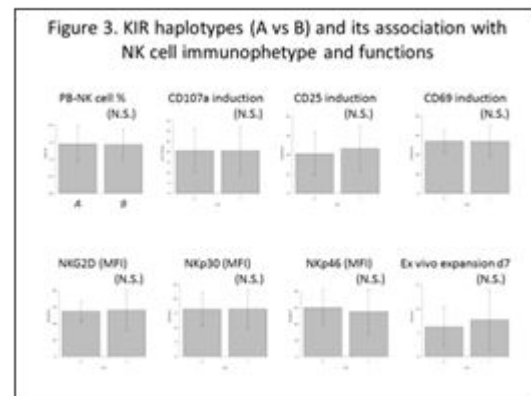
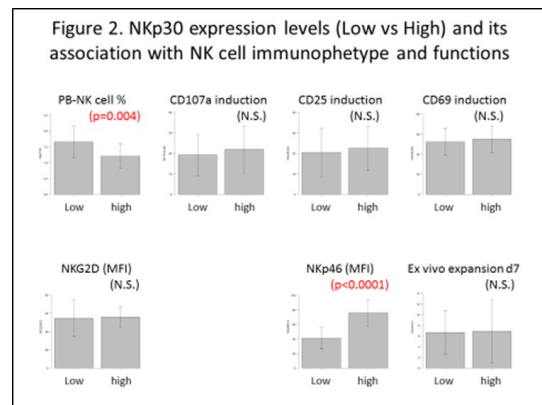
遺伝子タイピング (KIR, NKG2D): 健常成人 46 人から同意を得て末梢血を採取した。KIR タイピングの結果、KIR2DS4 は 3 例を除き全例陽性 (93.5%)、KIR2DS1 は 13 例で陽性 (28.3%)、KIR2DS2 は 6 例で陽性 (13.0%)、KIR2DS3 は 4 例で陽性 (8.7%)、KIR2DS5 は 12 例で陽性 (26.1%)、KIR3DS1 は 15 例で陽性 (32.6%) で陽性であった。これにより KIR haplotype A が 28 例 (60.1%)、haplotype B が 18 例 (39.1%) であった。この頻度は日本人における既報と概ね一致した。NKG2D 遺伝子 SNP (LNK1/HNK1) タイピングの結果、L/L が 21 例 (45.7%)、L/H が 17 例 (37.0%)、H/H が 8 例 (17.4%) であった。

遺伝的因子と NK 細胞の各種機能解析との相関: NKG2D 遺伝子 SNP について、NK 細胞活性が L/L, L/H, H/H の順に高いことが判明している (Hayashi T. Cancer Res 2006; 66: 563-70)。本研究の開始後に、同じグループから NKG2D の発現量との相関も報告された (Imai K. Hum Immunol 2012; 73: 686-91)。本研究でも、LNK1 および HNK1 の 2 群に分け検討したところ、K562 細胞株との共培養 24 時間後の NKG2D 発現量 (MFI) は HNK1 で有意に高値であった ( $p=0.0151$ ) (Figure 1)。



活性化マーカー CD69 の誘導についても、HNK1 で有意に高値であった ( $p=0.0192$ )。活性化マーカー CD25 の誘導 ( $p=0.0698$ )、CD107a (殺傷能) の誘導 ( $p=0.0872$ ) については、有意ではないものの HNK1 で高値の傾向があった。NKp30 の Splice variant により、消化管間質

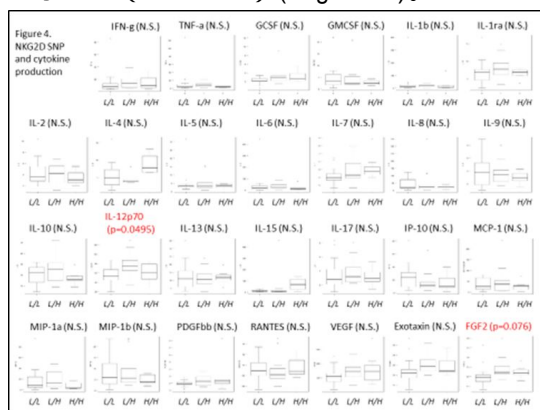
腫瘍 (GIST) の予後に有意な影響があると報告されている (Nature Med 2009)。NKp30 発現量の高低で 2 群に分け比較したところ、NKp30 高発現群では NKp46 発現量が有意に高値であり ( $p<0.0001$ )、一方で末梢血 NK 細胞の比率が有意に低いことが判明した ( $p=0.004$ ) (Figure 2)。一方、KIR ハプロタイプ A もしくは B で 2 群に分類して両者を比較したが、末梢血 NK 細胞比率、CD107a 誘導、CD25 誘導、CD69 誘導、NKG2D 発現量 (MFI)、NKp30 (MFI)、NKp46 (MFI) のいずれにおいても有意な差は認めなかった (Figure 3)。また、NK 細胞の体外増幅培養のために開発された K562-mb15-41BBL との共培養による、1 週間の増幅能を測定したが、NKG2D 遺伝子 SNP、NKp30 発現量、KIR ハプロタイプによる差は認めなかった。



以上より、NKG2D 遺伝子 HNK1 ハプロタイプは、既報の通り In vitro における NK 細胞機能に有意な影響を認めることが確認された。NKp30 発現量と NKp46 発現の相関、NKp30 発現量と末梢 NK 細胞数 (%) との逆相関は過去に報告がないと思われ、さらなる検討が必要と思われた。一方、刺激型 KIR を多く有する KIR ハプロタイプ B で、NKG2D の HNK1 のように、In vitro の NK 細胞機能に有意な変化を及ぼすとの仮説は否定的であった。この結果の解釈として、本実験系では NK 細胞を刺激する因子に K562 を用いたことが影響している可能性がある。NKG2D のリガンドは K562 に発現していることを確認できたが (Data not shown)、刺激型 KIR のリガンドは少なくとも一部は HLA クラス 分子であるものの他は不明である。HLA クラス 分子は K562 に発現し

ていないため、現状では刺激型 KIR 群から実際に刺激が伝達されたか否かさえ明らかではない点、この研究テーマを完遂するのに大きな障壁となっている。刺激型 KIR のリガンドの判明が待たれる。

遺伝的因子とサイトカイン/ケモカイン産生能：K562 細胞との共培養あり/なしの 2 条件で 24 時間培養後の培養上清で、27 種類のサイトカイン・ケモカイン (IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、G-CSF、GM-CSF、IL-1b、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、PDGFbb、RANTES、VEGF、Exotaxin、FGF2) を測定した。誘導率 (= 共培養あり/なしの商) として比較したところ、NKG2D/HNK1 ありで IL-12p70 が有意に高値であった ( $P=0.0495$ )。また FGF2 が高い傾向を示した ( $P=0.076$ ) (Figure 4)。

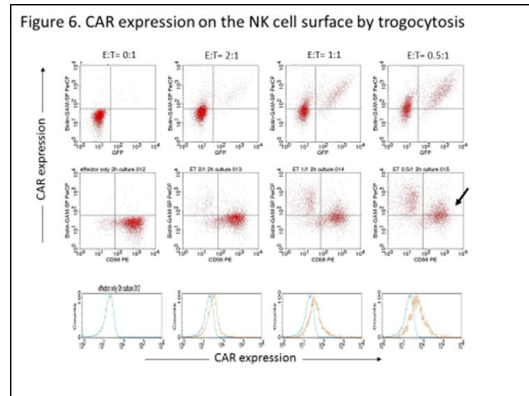


同様の比較を KIR ハプロタイプ A もしくは B で 2 群に分け比較したところ、KIR ハプロタイプ B でも IL-12p70 が有意に高値であった ( $P=0.015$ )。また VEGF も有意に高値であった ( $P=0.008$ )、G-CSF ( $P=0.064$ )、IL-10 ( $P=0.084$ )、MCP-1 ( $P=0.092$ )、MIP-1a ( $P=0.082$ ) が、KIR ハプロタイプ B で高値の傾向を示した (Figure 5)。

KIR ハプロタイプ B が有意に IL-12 産生を促すとしたら過去にない知見と言えるが、問題点としては本実験系が NK 細胞を単離して使用していないことが挙げられる。また、刺激型 KIR のリガンドの問題は前述の通りであり、さらなる検討を要すると考えられた。

(2) CAR 発現の新技术法 (Trogocytosis) 開発：CD19-CAR の Trogocytosis-based transfer

に用いる donor-cell line 開発を目的とした。K562 細胞に anti-CD19-BB- $\zeta$  遺伝子をレトロウイルスベクターで遺伝子導入した。Acceptor 側のヒト活性化 NK 細胞は、健康成人末梢血からフィコール液により単核球を分離し、少量 (10U/ml) の IL-2 存在下に K562-mb15-41BBL 細胞と共培養し作成した。1 週以上の培養後に CD3 陽性細胞を磁性体付着抗 CD3 抗体で除去することにより、NK 細胞の純度は 99% 以上であった。



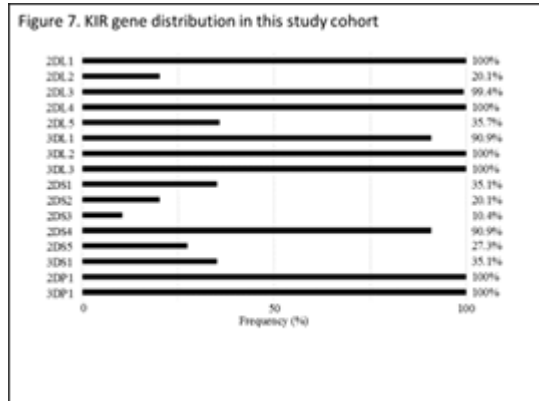
CAR 遺伝子を低発現する K562 細胞では、Trogocytosis は確認できるものの低発現であった (data not shown)。その Bulk 細胞を Limiting dilution 法によりクローン化し、得られた数十クローンのなかで最も発現量の高い株に、さらに複数回の遺伝子導入を施した。遺伝子導入後に再度クローン化作業を行い、最終的に CAR 高発現 K562 株を得た。この細胞株と活性化 NK 細胞の共培養により、Trogocytosis による NK 細胞上の CAR 発現が確認された (Figure 6)。Trogocytosis-CAR-NK 細胞について BCR-ABL 陽性 ALL 細胞株 (CD19 陽性) に対する殺傷能を検討したところ、弱い細胞障害活性が認められたのみで、臨床応用上十分なレベルとは言えず、さらなる改良が必要と考えられた。一方、本研究の途上で、別グループがほぼ同内容の研究発表 (Cho FN. PLoS One 14;9:e109352,2014) を行ったことが判明したため、研究進展の意義が乏しくなりこの時点での中止を決定した。

(3) ヒト NK 細胞のアロ反応性を制御する遺伝的因子【同種造血細胞移植における解析】

対象患者の特徴：解析対象となった 106 例のうち、ドナーがハプロタイプ A のものが 61 例 (57.5%)、ハプロタイプ B のものが 45 例 (42.5%) だった。KIR 遺伝子の分布 (この解析には CBT 症例も含める) を Figure 7 に示す。HLA 一致同胞間移植はドナーハプロタイプ A 群が 21 例、ドナーハプロタイプ B 群が 15 例だった。HLA 遺伝子型 10/10 (HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1) 一致非血縁者間移植はハプロタイプ A 群が 14 例、ハプロタイプ B 群が 8 例だった。ハプロタイプ A 群の 7 例、ハプロタイプ B 群の 6 例は HLA データが血清型のみのため HLA 一致度「不明」とし、先の解析からは除外した。

KIR リガンドミスマッチに関してはドナーハ

プロタイプ A 群の 61 例中 51 例 (83.6%)、ドナーハプロタイプ B 群の 45 例中 38 例 (84.4%) でミスマッチがなかった。日本人では HLA-C アリルの 9 割以上が C1 であり (Morishima Y. Biol Blood Marrow Transplant. 13: 315-328, 2007)、矛盾しない結果である。また missing KIR-L のスコアリングも行った (Hsu KC. Blood 105:4878-84, 2005)。つまり患者を



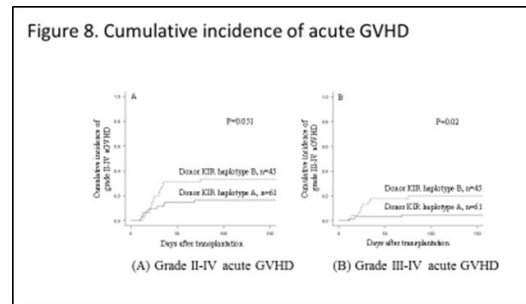
KIR2DL1 に対する missing ligand (C1/C1)、KIR2DL2/3 に対する missing ligand (C2/C2)、KIR3DL1 に対する missing ligand 有無でスコアリングし、missing ligand が 0 個、1 個、2 個に分類した。日本人の多くが HLA-C1/C1 であることから、過半数の患者で少なくとも 1 個の missing ligand を認めた。

ハプロタイプ A 群と B 群の比較では、レシピエント年齢、フォローアップ期間、レシピエント性別、グラフトのタイプ、HLA 一致度、KIR リガンドミスマッチ、missing ligand、原疾患、疾患ステージ、前処置、GVHD 予防法の全てにおいて有意差はなかった。

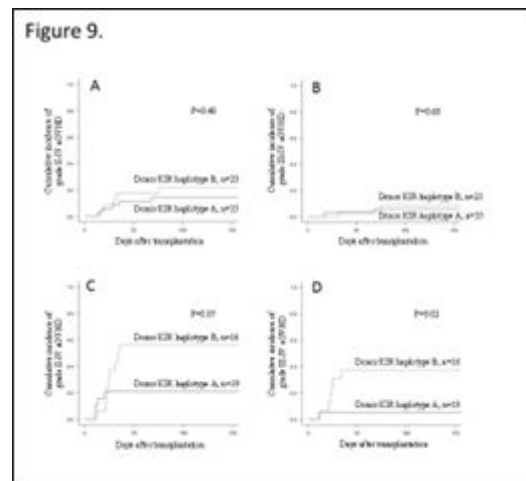
KIR ハプロタイプと臨床的指標の相関 (全生存率 [OS]、再発率、無再発死亡、急性 GVHD): 5 年 OS はドナーハプロタイプ A 群が 64.6%、B 群が 52.5% で、有意差はなかった ( $p=0.32$ )。5 年累積再発率はドナーハプロタイプ A 群が 30.3%、B 群が 33.3% で有意差はなく ( $p=0.64$ )、5 年累積無再発死亡率もドナーハプロタイプ A 群が 13.1%、B 群が 15.6% で有意差はなかった ( $p=0.59$ )。

一方で、Grade II-IV の急性 GVHD 発症率はドナーハプロタイプ A 群が 16.4%、B 群が 33.3% であり、ハプロタイプ B で増加する傾向を観察した ( $P=0.051$ ) (Figure 8A)。Grade III-IV で解析するとドナーハプロタイプ A 群が 4.9%、B 群が 20.0% となり、有意にハプロタイプ B 群で急性 GVHD が多かった ( $P=0.02$ ) (Figure 8B)。急性 GVHD は T 細胞が主体の疾病であり、NK 細胞機能が T 細胞のアロ反応性の程度で左右されると報告されていることから (Cooley S. Blood 106:4370-6, 2005) 急性 GVHD 発症率を HLA 一致度別に解析した。HLA 一致同胞及び HLA 遺伝子型 10/10 一致ドナーを HLA フルマッチ群 (ドナーハプロタイプ A 群が 35 例、ドナーハプロタイプ B 群が 23 例)、HLA 遺伝子型 10/10 一致未満ドナーを HLA ミスマッチ群 (ドナーハプロタイプ A 群が 19 例、ド

ナーハプロタイプ B 群が 16 例) とした。HLA 血清型までしか判明しなかったドナーハプロタイプ A 群の 7 例、ドナーハプロタイプ B 群の 6 例はこの解析から除外した。



HLA フルマッチ群における Grade II-IV の急性 GVHD 発症率はドナーハプロタイプ A 群が 14.3%、B 群が 21.7% であり有意差はなく ( $P=0.48$ ) (Figure 9A)、Grade III-IV の急性 GVHD 発症率はドナーハプロタイプ A 群が 5.7%、B 群が 8.7% であり、こちらも有意差はなかった ( $P=0.68$ ) (Figure 9B)。同様に HLA ミスマッチ群では、Grade II-IV の急性 GVHD 発症率はドナーハプロタイプ A 群が 21.1%、B 群が 56.2% であり、有意差はなかった ( $P=0.07$ ) (Figure 9C)。しかし Grade III-IV の急性 GVHD 発症率はドナーハプロタイプ A 群が 5.3%、B 群が 37.5% であり、有意差にドナーハプロタイプ B 群で急性 GVHD が多かった ( $P=0.02$ ) (Figure 9D)。



急性 GVHD に関する単変量解析および多変量解析: 上記の通り、急性 GVHD で NK 細胞機能に関連する遺伝的因子である KIR 遺伝子型の関与が見られたため、急性 GVHD (grade III-IV) に影響する因子に関する単変量解析を行った。その結果ドナー KIR ハプロタイプ、HLA 一致度、GVHD 予防法が  $P<0.10$  となり、有意な因子とされた。続いてこれらの項目についてステップワイズ減少法による多変量解析を行ったところ、ドナー KIR ハプロタイプのみが有意な急性 GVHD 増悪因子として残った (HR 3.92, 95%CI 1.04-14.75,  $P=0.04$ )。

以上、今回の研究から、日本人同士かつ T 細胞除去を行わない HLA 不一致の同種造血幹細胞移植において、KIR ハプロタイプ B は

GVHD 重症化の危険因子であることが判明した。HLA 不一致移植では事前のドナーKIR タイピングが重要であることを示唆する。我々の報告は、日本人の同種造血幹細胞移植において、KIR ハプロタイプの重要性を示した初めての報告であるが、症例数に限りがあるため今後更に大規模な検討が望まれる。

#### 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 8 件)

1. Nakazawa Y, Matsuda K, Kurata T, Sueki A, Tanaka M, Sakashita K, Imai C, Wilson H, Koike K. Anti-proliferative effects of T cells expressing a ligand-based chimeric antigen receptor against CD116 on CD34(+) cells of juvenile myelomonocytic leukemia. *J Hematol Oncol*. 査読有 9(1):27, 2016. doi: 10.1186/s13045-016-0256 -3.
2. Kawashima H, Ogose A, Hotta T, Imai C, Imamura M, Endo N. Secondary osteosarcoma arising from osteochondroma following autologous stem cell transplantation with total-body irradiation for neuroblastoma: A case report. *Oncol Lett*. 査読有 10(2): 1026-1030, 2015
3. Imamura M, Shook D, Kamiya T, Shimasaki N, Chai SM, Coustan-Smith E, Imai C, Campana D. Autonomous growth and increased cytotoxicity of natural killer cells expressing membrane-bound interleukin-15. *Blood*. 査読有 124(7): 1081-8, 2014
4. Campana D, Schwarz H, Imai C. 4-1BB Chimeric Antigen Receptors. *Cancer J*. 査読有 20(2):134-40, 2014.
5. Kudo K, Imai C, Lorenzini P, Kamiya T, Kono K, Davidoff AM, Chng WJ, Campana D. T Lymphocytes Expressing a CD16 Signaling Receptor Exert Antibody-Dependent Cancer Cell Killing. *Cancer Res*. 査読有 74(1):93-103, 2014
6. 今井千速. ヒト NK 細胞の体外増幅と遺伝子改変 ~ 難治性白血病・がんの征圧に向けて. *日本小児血液・がん学会雑誌* 査読有 50 巻 3 号: 341-349, 2013
7. Kasahara Y, Iwabuchi H, Takachi T, Hosokai R, Yoshida S, Imamura M, Watanabe A, Umezumi H, Hotta T, Ogose A, Imai C. Alveolar rhabdomyosarcoma after treatment of osteosarcoma. *Pediatr Int*. 査読有 55: 527-30, 2013
8. 今井千速. 微小残存病変を用いた急性リンパ性白血病治療戦略. *小児内科* 査読無 45 巻 6 号 1134-6, 2013

[学会発表](計 3 件)

1. Hosokai R, Masuko M, Shibasaki Y, Saitoh A, Furukawa T, and Imai C. Donor KIR haplotype B exacerbates acute GVHD in HLA-mismatched hematopoietic cell transplantation: A single-center retrospective analysis. *European Hematology Association The 21<sup>st</sup> congress (accepted for presentation) 2016 年 6 月 9 日 Copenhagen (Denmark)*
2. 今井千速. 「キメラ型抗原受容体 (CAR): 初期開発の経験から」 東京都小児がん診療連携協議会・TCCSG (東京小児がん研究グループ) 共同開催症例検討会 招待講演 平成 28 年 2 月 6 日 聖路加国際病院トイスラーホール (東京都中央区)
3. 今井千速. 「抗 CD19 キメラ型受容体と NK 細胞体外増幅法の開発」 (特別講演) 第 26 回東北 BMT 研究会 2013 年 7 月 20 日 東北大学民権会館 (宮城県仙台市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 1 件)

名称: Chimeric receptors with 4-1BB stimulatory signaling domain  
発明者: Campana D and Imai C  
権利者: St. Jude Children's Research Hospital  
種類: United States Patent  
番号: No. 8,399,645  
取得年月日: 2013 年 3 月 19 日  
国内外の別: 国外

[その他]

特になし

#### 6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

吉田 咲子 (SAKIKO YOSHIDA)

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号: 30535183