様式Ｃ－１９

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５月１７日現在

機関番号：１２１０２
研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2010～2012
課題番号：22390073
研究課題名（和文）　可溶型ポリオウイルスレセプターを標的とする新規腫瘍免疫療法の基盤研究
研究課題名（英文）　Development of a novel tumor immunotherapy that targets the soluble poliovirus receptor

研究代表者
渋谷　和子（SHIBUYA KAZUKO）
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：00302406

研究成果の概要（和文）：活性化受容体DNAM-1は、腫瘍に発現している膜型ポリオウイルスレセプター(poliovirus receptor: PVR)と結合し、発がんに対する免疫監視を行っている。一方、腫瘍が産生する可溶型PVRは、膜型PVRのアンタゴニストとして機能し、DNAM-1による免疫監視からの逃避に関与していた。このことより、可溶型PVRを分子標的とすることで、免疫逃避を阻害し､本来生体が有する腫瘍免疫監視機構を増強する新規がん治療法が開発できる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：An activated immune receptor, DNAM-1, on T cells and NK cells binds to membrane-type poliovirus receptor (PVR) expressed on tumor cells, resulting in the immune surveillance against carcinogenesis. On the other hand, we found that the soluble PVR produced from tumor cells was involved in the escape from immune surveillance by DNAM-1. These results suggest that the soluble PVR can potentially be a target for novel cancer therapy that inhibit an immune escape, enhancing tumor immune surveillance by DNAM-1

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２０１０年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
２０１１年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
２０１２年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総　計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：免疫学、臨床免疫学
科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学
キーワード：免疫学、癌、生体分子、病理学

１．研究開始当初の背景

(1)膜型ポリオウイルスレセプターを標的とした免疫監視：

がんの発症には免疫監視と免疫逃避のバランスが重要であると考えられている。しかし、その分子メカニズムの全貌はいまだ明らかではない。

DNAM-1 は T 細胞や NK 細胞などの免疫

細胞に発現する活性化受容体である。私達は、DNAM-1 のリガンドがポリオウイルスレセプター(poliovirus receptor: PVR)であることを同定した。さらに、私達は、DNAM-1 が腫瘍に発現する膜型 PVR を標的として発がんに対する免疫監視を行っていることを明らかにした。

(2)バリアントの可溶型ポリオウイルスレセプターの存在：

PVR にはバリアントの可溶型も存在する。可溶型 PVR も DNAM-1 と結合することから、可溶型 PVR と膜型 PVR が DNAM-1 の結合において競合するものと考えられた。

このことから、私達は、可溶型 PVR は、膜型 PVR が DNAM-1 と結合するのを阻害し、その結果として腫瘍の免疫逃避に関与しているとの仮説をたてた。

２．研究の目的

ポリオウイルスレセプター (PVR)の２つの形、膜型 PVR と可溶型 PVR に着目して、がんの発症に重要だと考えられている「免疫監視」と「免疫逃避」の分子メカニズムを明らかにし、本来生体が有している腫瘍免疫監視機構を増強させることでがんを治す新規治療法開発の可能性を探る。

３．研究の方法

(1) 膜型 PVR と DNAM-1 の結合による細胞傷害活性の亢進の検討

①増殖アッセイ

$CD8^+$ T 細胞と、膜型 PVR を強制発現させたトランスフェクタント腫瘍株およびコントロール Mock 腫瘍株を共培養し、$CD8^+$ T 細胞の増殖を BrdU の取り込みで観察した。

②IFN-γの測定

上記アッセイ系にて、培養上清中に産生された IFN-γの濃度を ELISA にて測定した。

③CD107a 発現解析

細胞傷害活性の指標として、$CD8^+$ T 細胞の膜表面に出てきた CD107a の発現量を、フロフローサイトメトリーを用いて測定した。

(2) 可溶型 PVR 産生腫瘍株の樹立

①可溶型 PVR 産生腫瘍株の作製

可溶型 PVR 遺伝子をレトロウイルスベクターに組み込み、可溶型 PVR を含むレトロウイルスを得た。このレトロウイルスを MethA 腫瘍株に感染させることで、MethA 腫瘍株に可溶型 PVR 遺伝子を導入して、恒常的に可溶型 PVR を産生する MethA 腫瘍株を樹立した。

②膜型 PVR の発現解析

樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株と Mock 腫瘍株の膜型 PVR の発現量をフローサイトメトリーを用いて解析した。

③可溶型 PVR の測定 ELISA 系の確立

私達が樹立した PVR 特異的抗体産生ハイブリドーマより特異抗体を精製し、これを用いて、可溶型 PVR 測定 ELISA 系を確立した。なお、標準物には、私達が作製したリコンビナント可溶型 PVR を用いた。

④可溶型 PVR の測定

上記にように樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株の培養上清中の可溶型 PVR を、上記のように確立した ELISA 系を用いて測定した。

⑤増殖アッセイ

樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株との増殖速度を BrdU の取り込みにて測定した。

(3) 可溶型 PVR による免疫逃避の検討

①SCID マウスにおける観察

免疫監視が存在しない環境下では、樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株の生体内増殖速度が異ならないことを確認するために、両者を SCID マウスに移入して、腫瘍の増大速度とマウスの生存率を観察した。

②野生型マウスにおける観察

免疫監視が存在する野生型マウスに、樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株を移入して、腫瘍の増大速度とマウスの生存率を観察し、比較検討した。

③DNAM-1 遺伝子欠損マウスにおける観察

DNAM-1 による免疫監視が存在しない DNAM-1 遺伝子欠損マウスに、樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株を移入して、腫瘍の増大速度とマウスの生存率を観察し、比較検討した。

４．研究成果

(1) 膜型 PVR と DNAM-1 の結合による細胞傷害活性の亢進の検討

①増殖アッセイ

膜型 PVR を強制発現させたトランスフェクタント腫瘍株と共培養した $CD8^+$ T 細胞の方が、コントロール Mock 腫瘍株と共培養した $CD8^+$ T 細胞よりも増殖速度が速かった。このことから、標的細胞に発現する膜型 PVR が、$CD8^+$ T 細胞の増殖を誘導することが示された。

②IFN-γの測定

膜型 PVR を強制発現させたトランスフェクタント腫瘍株と共培養した $CD8^+$ T 細胞の方が、コントロール Mock 腫瘍株と共培養した $CD8^+$ T 細胞よりも IFN-γ産生が増強していた。このことから、標的細胞に発現する膜型 PVR が、$CD8^+$ T 細胞の IFN-γ産生を誘導することが示された。IFN-γ産生は、活性化 $CD8^+$ T 細胞から産生されることが知られており、$CD8^+$ T 細胞の細胞傷害活性ともよく相関することから、標的細胞に発現する膜型 PVR

が、$CD8^+$ T 細胞を活性化しているものと考えられた。

③CD107a 発現解析

膜型 PVR を強制発現させたトランスフェクタント腫瘍株と共培養した $CD8^+$ T 細胞の方が、コントロール Mock 腫瘍株と共培養した $CD8^+$ T 細胞よりも CD107a 発現が増強していた。CD107a は、$CD8^+$ T 細胞が標的細胞を殺傷するために顆粒を放出する際に膜表面に露出することから、CD107a の発現量は細胞傷害活性の指標となる。したがって、本結果から、標的細胞に発現する膜型 PVR が、$CD8^+$ T 細胞の細胞傷害活性を誘導していることが明らかとなった。

(2) 可溶型 PVR 産生腫瘍株の樹立

①可溶型 PVR 産生腫瘍株の作製

可溶型 PVR 遺伝子をレトロウイルスベクターに組み込み、MethA に導入して、恒常的に可溶型 PVR を産生する MethA 腫瘍株を樹立した。樹立した腫瘍株の性質については、以下のように確認した。

②膜型 PVR の発現解析

樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株と Mock 腫瘍株の膜型 PVR の発現量を、フローサイトメトリーを用いて解析し、両者とも膜型 PVR を発現しており、その発現量は両者で差がないことを確認した。

③可溶型 PVR の測定 ELISA 系の確立

私達が作製した標準物と抗 PVR 特異的抗体を用いて、可溶型 PVR の測定 ELISA 系を確立した。

④可溶型 PVR の測定

樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株の培養上清およびコントロールの Mock 腫瘍株培養上清中に含有される可溶型 PVR を、上記のように確立した ELISA 系を用いて測定し、樹立した腫瘍株が可溶型 PVR を産生していることを確認した。また、コントロールの Mock 腫瘍株が可溶型 PVR を産生していないことも確認した。

⑤増殖アッセイ

樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株との増殖速度を BrdU の取り込みにて測定し、in vitro の培養系においては、両者の増殖速度に差がないことを確認した。

(3) 可溶型 PVR による免疫逃避の検討

①SCID マウスにおける観察

SCID マウスに可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株を移入して、その増殖速度とマウスの生存率を観察した結果、両者に差を認めなかった。このことにより、免疫監視が存在しない環境下では、両腫瘍株に増殖速度や悪性度に差がないことが確認され、以下の解析に適した材料であると考えた。

②野生型マウスにおける観察

免疫監視が存在する野生型マウスに、樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株を移入して、腫瘍の増大速度とマウスの生存率を観察した。その結果、Mock 腫瘍株は全匹において拒絶されたが、可溶型 PVR を産生する腫瘍株は、免疫監視下にもかかわらず、全匹において腫瘍が拒絶されずに、急速に増大することが観察された。また、Mock 腫瘍株を移入したマウスに死亡するものはいなかったが、可溶型 PVR を移入したマウスでは全匹が 200 日以内に死亡した。このことより、可溶型 PVR を産生することで、腫瘍が免疫監視から逃避して増大することが示された。

③DNAM-1 遺伝子欠損マウスにおける観察

DNAM-1 による免疫監視が存在しない DNAM-1 遺伝子欠損マウスに、樹立した可溶型 PVR 産生腫瘍株とコントロールとなる Mock 腫瘍株を移入して、腫瘍の増大速度とマウスの生存率を観察した結果、両腫瘍株とも全匹において拒絶されず、腫瘍が増大した。また、両者とも 200 日以内に全匹のマウスが死亡した。腫瘍の発現時期、増大速度、マウスの生存率は、可溶型 PVR 産生腫瘍株移入群と Mock 腫瘍株移入群において差を認めなかった。このことより、(2)の実験系において、Mock 腫瘍株が野生型マウスに拒絶されたのは、Mock 腫瘍株が発現している膜型 PVR が DNAM-1 による免疫監視の標的になっているためであったと考えられた。一方、(2)の実験結果より、可溶型 PVR は膜型 PVR を発現しているにもかかわらず DNAM-1 の免疫監視から逃避できることが示されたので、可溶型 PVR が DNAM-1 の免疫監視からの逃避に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

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 12 件）

(1) Yamashita Y, Abe F, Hirochika R, Tahara-Hanaoka S, Shibuya A, Shibuya K. Establishment and Characterization of a Novel Anti-DNAM-1 Monoclonal Antibody. *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy,* 32(1):60-64, 2013, 査読有 DOI:10.1089/mab.2012.0083

(2) CD226 interaction with CD155 impacts on retention and negative selection of CD8 positive thymocytes as well as T cell differentiation to follicular helper cells in Peyer's Patches. Danisch S, Qiu

Q, Seth S, Ravens I, Dorsch M, Shibuya A, Shibuya K, Förster R, Bernhardt G. *Immunobiology,* 218:152-158, 2013, 査読有
DOI: 10.1016/j.imbio.2012.02.010

(3) 急性 GVHD 発症における活性化免疫受容体 DNAM-1 の重要な役割、金谷穣、鍋倉宰、渋谷和子、渋谷彰、**臨床血液**、Vol.53、No.5、2012、pp. 497-503、査読無

(4) Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shoji M, Okoshi Y, Nakano-Yokomizo T, Ohkohchi N, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Nagata S, Shibuya A. ***J Exp Med,*** 209(8): 1493-1503, 2012, 査読有
DOI:10.1084/jem.20120096

(5) Overexpression of RORγt under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice. Yoh K, Morito N, Ojima M, Shibuya K, Yamashita Y, Morishima Y, Ishii Y, Kusakabe M, Nishikii H, Fujita A, Matsunaga E, Okamura M, Hamada M, Suto A, Nakajima H, Shibuya A, Yamagata K, Takahashi S. ***Eur J Immunol,*** 42:1999-2009, 2012, 査読有
DOI: 10.1002/eji.201142250

(6) Identification of phosphatidylserine as a ligand for the CD300a immunoreceptor. Nakahashi- Oda C, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. ***Biochem. Biophys. Res. Commun.,*** 417:646-650, 2012、査読有
DOI:10.1016/j.bbrc.2011.12.025

(7) Isolation and characterization of naïve follicular dendritic cells. Usui K, Honda S, Yoshizawa Y, Nakahashi-Oda C, Tahara- Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. ***Mol Immunol***, 50:172-176, 2012, 査読有
DOI: 10.1016/j.molimm.2011.11.010

(8) The immunoreceptor adapter protein DAP12 suppresses B lymphocyte-driven adaptive immune responses. Nakano-Yokomizo T, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi-Oda C, Nabekura T, Nadia K. Tchao, Kadosaki M, Totsuka N, Kurita N, Nakamagoe K, Tamaoka A, Takai T, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Lewis L. Lanier, Shibuya A. ***J Exp Med,*** 1;208(8):1661-1671, 2011, 査読有
DOI: 10.1084/jem.20101623

(9) Reply to Seth et al.: DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) plays an important role in alloreactive CD8+ T cells responsible for the exacerbation of acute graft-versus-host disease. Nabekura T, Shibuya K, Shibuya A. ***Proc Natl Acad Sci USA,*** 108(10)E34, 2011, 査読有
DOI:10. 1073/pnas.1005582107

(10) ナチュラルキラー細胞、鍋倉宰、渋谷和子、渋谷彰、**侵襲と免疫**、Vol.19、No.2、2010、pp. 17-25、査読無

(11) Critical role of DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) in the development of acute graft-versus-host disease in mice. Nabekura T, Shibuya K, Takenaka E, Kai H, Shibata K, Yamashita Y, Harada K, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya A. ***Proc Natl Acad Sci USA,*** 107:18593-18598, 2010, 査読有
DOI:10.1073/pnas.1005582107

(12) An immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits immunoglobulin E-mediated immediate hypersensitivity reactions. Hitomi K, Tahara-Hanaoka S, Someya S, Fujiki A, Tada H, Sugiyama T, Shibayama S, Shibuya K, Shibuya A. ***Nature Immunology,*** 11:601-607, 2010, 査読有
DOI: 10.1038/ni.1886

〔学会発表〕(計 28 件)

(1) 山下由美、高橋勇一、渋谷彰、渋谷和子. CD155 is a co-stimulatory molecule involved in Th1 development. 筑波大学・東京理科大学生命医科学研究所合同リトリート, 2013.3.29, 東京理科大学セミナーハウス, 野田

(2) Yamashita Y, Takahashi Y, Abe F, Shibuya A, Shibuya K. CD155 mediates a costimulatory signal for Th1 development and is involved in the development of allergic diseases. JST-CREST 国際シンポジウム Frontiers in Immunology & Inflammation, 2013.2.12, 一橋記念講堂, 東京

(3) Shibuya K. The paradoxical role of an immune receptor, DNAM-1, in tumor development. 第 3 回発がんスパイラル国際シンポジウム, 2013.1.24, 金沢エクセルホテル東急, 金沢

(4) Nakhashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Nagata S, Shibuya A. Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. 第 41 回日本免疫学会国際シンポジウム, 2012.12.6, 神戸国際会議場, 兵庫

(5) Abe F, Shibuya K, Shibuya A. Critical role of DNAM-1 in acute and chronic allograft rejection.第 41 回日本免疫学

会, 2012.12.5, 神戸国際会議場, 兵庫

(6) Kanaya M, Shibuya K, Abe F, Shibuya. A. Critical role of activating immune receptor DNAM-1 in the development of acute hepatic GVHD. 第 41 回日本免疫学会, 2012.12.5, 神戸国際会議場, 兵庫

(7) Yamashita Y, Takahashi Y, Wang Y, Abe F, Yoshioka A, Shibuya A, Shibuya K. CD155 is a co-stimulatory molecule involved in Th1 differentiation.第 41 回日本免疫学会, 2012.12.5, 神戸国際会議場, 兵庫

(8) Yamashita Y, Takahashi Y, Abe F, Shibuya A, Shibuya K. CD155 mediates a costimulatory signal for Th1 development and is involved in the development of allergic diseases. The 7th Tsukuba Medical Science Research Meeting. 2012.10.1, Tsukuba International Congress Center., つくば

(9) 金谷穣、広近玲、渋谷和子、岡田昌文、我妻ゆき子、坂巻壽、渋谷彰. 可溶型 DNAM-1 の急性 GVHD 発症予測マーカーとしての有用性, 第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会, 2012.8.18, 金沢市文化ホール, 金沢

(10) 金谷穣、渋谷和子、阿部史枝、鍋倉宰、渋谷彰. 活性化免疫受容体 DNAM-1 の急性肝 GVHD の病態形成における重要な役割, 第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会, 2012.8.18, 金沢市文化ホール, 金沢

(11) 山下由美、高橋勇一、王軼楠、吉岡文、鍋倉宰、渋谷彰、渋谷和子. CD155 (poliovirus receptor)の Th1 分化における役割と疾患への関与, 第 22 回 Kyoto T Cell Conference, 2012.7.7, 和順会館, 京都

(12) Nakhashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. 9th International Conference on Innate Immunity, 2012.6.27, Ixia, Rhodes, Greece

(13) 高垣香菜、本多伸一郎、臼井健太、吉澤勇一、渋谷和子、田原聡子、渋谷彰. Iga/IgM 受容体、Fcα/μ 受容体の二量体形成の解析, 2011.11.29, 第 40 回日本免疫学会, 幕張メッセ, 千葉

(14) 臼井健太、本多伸一郎、吉澤勇一、田原聡子、渋谷和子、渋谷彰. ナイーブマウス脾臓からの FDC の単離, 第 40 回日本免疫学会, 2011.11.29, 幕張メッセ, 千葉

(15) 戸塚直也、田原聡子、永井恵、小田（中橋）ちぐさ、人見香織、栗田尚樹、本多伸一郎、渋谷和子、渋谷彰. MAIR-II (CD300d) on Ly-6C^{high} inflammatory monocytes plays a crucial role in inflammatory responses in a murine sepsis model, 第 40 回日本免疫学会, 2011.11.29, 幕張メッセ, 千葉

(16) 小田（中橋）ちぐさ、田原聡子、安居輝人、菊谷仁、本多伸一郎、渋谷和子、長田重一、渋谷彰. An immunoreceptor adapter protein, DAP12, suppresses adaptive immune responses mediated by B lymphocytes, 第 40 回日本免疫学会, 2011.11.27, 幕張メッセ, 千葉

(17) 山下由美、Wang Yinan、吉岡文、鍋倉宰、田原聡子、本多伸一郎、渋谷彰、渋谷和子. The role of CD155, a noval co-stimulatory molecule in CD4+ T cell, in contact dermatitis, 第 40 回日本免疫学会, 2011.11.27, 幕張メッセ, 千葉

(18) 渋谷和子. 免疫制御と治療.平成 23 年度日本免疫学会通常総会、2010 年日本免疫学会シンポジウム, 2010.12.3, 一橋記念講堂, 東京

(19) Yamashita Y, Wang Y, Yoshioka A, Nabekura T, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Identification and characterization of the poliovirus receptor(CD155)as a novel co-stimulatory molecule in CD4+ T cells, 第 14 回国際免疫学会議, 2010.8.27, 神戸国際会議場, 神戸

(20) Nabekura T, Shibuya K, Takenaka E, Kai H, Shibata K, Yamashita Y, Harada K, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya A. A critical role of DNAM-1 in the development of acute graft-versus-host disease, 第 14 回国際免疫学会議, 2010.8.26, 神戸国際会議場, 神戸

(21) Honda S, Usui K, Yoshizawa Y, Takagaki K, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. Regulation of serum IgA production by the Fcα/μR, an Fc receptor for IgA and IgM, 第 14 回国際免疫学会議. 2010.8.26, 神戸国際会議場, 神戸

(22) Yamashita Y, Wang Y, Yoshioka A, Nabekura T, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. Identification and characterization of the poliovirus receptor(CD155)as a novel co-stimulatory molecule in CD4+ T cells. 第 14 回国際免疫学会議, 2010.8.26, 神戸国際会議場, 神戸

(23) Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shoji M, Totsuka N, Nakano T, Yasui T, Kikutani H, Shibuya K, Shibuya A. Decreased mortality in MAIR-I (CD300a) -deficient mice with experimental sepsis induced by cecal ligation and

puncture. 第 14 回国際免疫学会議, 2010.8.24, 神戸国際会議場, 神戸

(24) Totsuka N, Tahara-Hanaoka S, Nakahashi-Oda C, Kurita N, Nakano T, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Shibuya A. MAIR-Ⅱ (CD300d)plays a crucial role in inflammatory responses in a murine sepsis model, 第 14 回国際免疫学会議, 2010.8.24, 神戸国際会議場, 神戸

(25) Hitomi K, Tahara-Hanaoka S, Someya S, Shibuya K, Shibuya A. A novel immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits IgE-mediated allergic responses, 第 14 回国際免疫学会議, 2010.8.23, 神戸国際会議場, 神戸

(26) Nakano T, Tahara-Hanaoka S, Kadozaki M, Nakahashi-Oda C, Totsuka N, Yasui T, Kikutani H, Shibuya K, Lanier L L, Shibuya A. An immunoreceptor ando adaptor complex, MAIR-Ⅱ/DAP12, negatively regulates B cell proliferation, 第 14 回国際免疫学会議, 2010.8.23, 神戸国際会議場, 神戸

(27) 鍋倉宰、渋谷和子、竹中江里、渋谷彰. DNAM-1は移植片対宿主病の発症において重要な役割を果たす, 第 20 回 Kyoto T Cell Conference, 2010.6.5, 京都大学芝蘭会館, 京都

(28) Tahara-Hanaoka S, Hitomi K, Someya S, Fujiki A, Tada H, Sugiyama T, Shibayama S, Shibuya K, Shibuya A. A novel immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits IgE-mediated allergic responses. CSHL Meeting-Gene Expression & Signaling in the Immune System, 2010.4.21-25, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, USA.

〔産業財産権〕
○出願状況（計 2 件）

(1)名称：免疫疾患に対する医薬組成物
発明者：渋谷和子、渋谷彰、山下由美
権利者：筑波大学
種類：出願
番号：2013-050403
出願年月日：2013 年 3 月 13 日
国内外の別：国内

(2)名称：同種間での移植心臓、移植血管、または移植腎臓の生着を維持するために用いられる薬剤
発明者：渋谷彰、渋谷和子、阿部史枝
権利者：筑波大学
種類：出願
番号：2012-117542
出願年月日：2012.5.23
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ
http://immunologylab-tsukuba.org/

６．研究組織
(1)研究代表者
渋谷　和子（SHIBUYA KAZUKO）
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：00302406