

R&D社の抗ヒトCD26ポリクローナル抗体と新規単クローン抗体19-32を用いて多数の悪性中皮腫検体の染色を行った結果、R&D社のポリクローナル抗体でCD26陰性だった検体に関しては19-32でもほぼ同様の結果を示し、現時点での免疫組織染色条件でも19-32はCD26の陽性/陰性の判断には有用であることが示唆される。しかしながら、R&D社のポリクローナル抗体では細胞質よりも細胞膜上のCD26が強く染まるのに対し、19-32では細胞質も細胞膜と同等に強く染まる性質があり、そのことが影響してかR&D社のポリクローナル抗体ではあまり染色されない悪性中皮腫の肉腫型でも19-32では細胞質が染まる例が見られる。R&D社のポリクローナル抗体と新規単クローン抗体で異なる染色結果となっている部分に関しては、腫瘍検体からその部分を採取してウエスタンブロッティングやフローサイトメトリーといった免疫組織染色以外の手法を用いてCD26の発現の有無を評価する必要があると考えられる。

また、現時点での免疫組織染色条件では、R&D社の抗ヒトCD26ポリクローナル抗体では染まらないCD26陰性の心筋組織で、新規単クローン抗体19-32では非特異的な染色が見られることがわかっている。新規抗ヒトCD26単クローン抗体は、CD26陰性のJurkat細胞株にヒトCD26全長を強制発現させた細胞株を用いたフローサイトメトリーと、組換え可溶性CD26及びurea bufferで変性処理した可溶性CD26に対するELISA、さらにCD26の発現パターンがよくわかっている悪性中皮腫・前立腺・肝臓・腎臓の免疫組織染色によりスクリーニングを行い、過剰量の可溶性CD26と前処理す

ることで免疫染色が吸収されることからCD26に対する特異性は証明されている。しかしながら、ホルマリン固定された病理組織の免疫染色では、抗原と抗体との反応性を上げるための抗原賦活化前処理を行うため、タンパク質本来の立体構造とは異なる構造に変性しており、19-32が結合するCD26上のアミノ酸配列と相同性の高い配列がCD26以外のタンパク質中にも発生していることが予想される。ヒト化CD26抗体適用患者を選択するためのCD26の発現診断にはどこで誰が診断してもCD26陽性率を正確に評価できる明瞭さと特異性が求められる。そのために、今後R&D社のポリクローナル抗体との比較を行い、非特異的な結合を可能な限り抑え、より明瞭にCD26を染色することができる新規抗ヒトCD26単クローン抗体に適した抗原賦活化処理方法やブロッキング方法を選択する必要がある。

〈2〉山田

CD26の中皮腫組織での発現を正確に検出し、標的対象症例を選別できる診断薬として開発中の単クローン抗体は、ホルマリン固定、パラフィン切片においても、陽性シグナルが得られており、有用な抗体である可能性が高いと考えられる。また岡山労災病院における中皮腫59症例のCD26発現解析から、スコア評価では中皮腫の陽性率が82%であり、これまでの検討と同様の結果であった。一方、仏での臨床試験の陽性基準では、陽性率が73%となり、現在の臨床試験の陽性基準が厳しいものであると考えられた。また中皮腫細胞におけるCD26陽性所見は、細胞質から細胞膜、核まで、症例により多彩な局在を示しており、これらの客観的な評価が、バ

バイオマーカーとしての CD26 の検討には重要と推測された。

さらに今後は、本抗体は抗体療法の適否を評価するバイオマーカーとするために、様々な医療機関でのいろいろな固定状況、包埋条件での検体で免疫染色の至適を進める必要がある。さらに今後、CD26 の中皮腫組織での発現を正確に検出し、標的対象症例を選別できる診断薬としてキット化を行い、全自動染色装置での工程を確立するために、染色条件の至適化を進めることが必要である。また CD26 発現について細胞局在、陽性率、陽性強度などの各種パラメーターで詳細に定量評価することで、抗体療法の効果や予後などとの関連性を検証する基礎を構築していくことも重要と考える。

(3) 岸本・山田

研究協力者:青江・藤本

これまでに悪性胸膜中皮腫における CD26 発現と臨床的要因の関連および生存解析を行い、中皮腫細胞膜における CD26 の発現と組織型にはきわめて強い関連があること、CD26 の発現程度と化学療法の効果の関連をみると、より高い発現のある症例でより良好な治療効果が得られていることが確認されている。治療効果が予測できるマーカーが存在すれば治療効果の期待できる症例を適切に選択できる可能性がある。今回の結果は、CD26 発現がそのようなマーカーとなり得る可能性を示唆している。

今回の観察期間を延長した生存解析においても、CD26 発現は良好な予後を示している。また今回、全体例では化学療法の有無は予後と有意な関連を見いだせなかったが、化

学療法を行った集団のみで解析すると CD26 発現は予後に対して有意な影響を示していた。

CD26 発現と胸水中のマーカー (Osteopontin, Fibulin-3, ERC/mesothelin) を検討したが今回の検討では有意な関連は見いだせなかった。しかしながら、少数例での検討であり、今回の結果だけで結論を導き出すことは困難で新規症例の解析を追加していくことが重要と考えられた。

更に CD26 発現と 27 種類の血清サイトカイン濃度との関連を検討したところ、多くのサイトカインでは血清濃度と CD26 発現には統計学的な関連は見いだされなかった。しかし、IL-8, IL-9, MIP-1 β で CD26 発現と濃度に偏りがみられ高発現群で濃度が低かった。その中で MIP-1 β のみが 4 群の比較でも CD26 発現が高いほど血清濃度が低い傾向を示した。

MIP-1 β の生理活性として、T 細胞、未熟樹状細胞、好酸球、NK 細胞などに対して遊走活性を示し、これらの細胞の局所への浸潤の制御し、T 細胞に対して F-アクチンとの重合化や再構成を引き起こしインテグリンの inside out signaling により、血管内皮細胞の ICAM-1 や VCAM-1 への接着を誘導することが知られている。また、抗 CCR3 抗体によるヒト T 細胞の *in vitro* での細胞増殖反応において、T 細胞受容体の副刺激として増殖を促進させることが報告されている。悪性胸膜中皮腫における MIP-1 β についての報告は管見の限りでは認められずその役割については不明である。しかしながら、悪性胸膜中皮腫の発症にはアスベストによる胸膜の慢性炎症が関与すると考えられており、中皮腫の発症あるいは増殖に何らかの関

与をしている可能性は十分に考えられる。

〈4〉 森本・岸本

研究協力者:大沼・波多野

現在、糖尿病治療薬として DPPIV 酵素阻害薬が登場し、幅広く臨床現場に用いられている。

ヒト化 CD26 抗体を投与すると、血清中に存在する可溶性 CD26 (sCD26)と反応し、投与患者では sCD26 値及び DPPIV 酵素値が減少することが予想されることから、sCD26 及び DPPIV 酵素活性値を治療経過でモニターにしていくことは抗体療法が安全に施行されるためにも必須である。

今までに可溶性 CD26 測定系として異なるエピトープと反応する CD26 抗体、5F8 及び 1F7 を用いたサンドイッチ ELISA 法及び DPPIV 酵素測定法としては固相化した 5F8 に可溶性 CD26 を捕捉させ、Gly-Pro-pNA を加えて、DPPIV 活性を測定する方法を確立した。しかしヒト化 CD26 抗体と 1F7 は同一エピトープを認識する CD26 抗体であるため (5F8 は異なるエピトープ) ヒト化 CD26 抗体治療患者では血清中の sCD26 にヒト化抗体が結合するため従来の CD26 検出 ELISA 系の 1F7 では sCD26 への結合が競合するために sCD26 は測定できなかった。

更に市販の可溶性 CD26 測定 ELISA キットにおいても血清中にヒト化 CD26 抗体が存在すると測定不能であった。今まで我々の開発した CD26 抗体の中で 9C11 抗体が従来の ELISA に用いていた 1F7, 5F8 及びヒト化 CD26 抗体とは異なるエピトープと反応する抗体であることを同定し可溶性 CD26 検出 ELISA 系において 1F7 biotin の代わり

に 9C11 biotin に置き換えて、正常人血清にヒト化 CD26 抗体を加えてアッセイを行ったところ競合することなく可溶性 CD26 の測定が可能であった。しかも 9C11 を用いた新規 ELISA は市販の R&D 社の ELISA キットよりも感度が高いことが明らかとなった。フランスでのヒト化 CD26 抗体の第 I 相臨床試験は平成 26 年 9 月に終了して、安全性の確認及び期待される効果を示唆するデータも得られた。その全ての抗体投与患者において血清中の可溶性 CD26 は測定可能であり、更に抗体投与量が増加するにつれて、可溶性 CD26 濃度は低下し、可溶性 CD26 値と DPPIV 酵素活性値は相関して動くことから DPPIV 酵素値も低下して DPPIV 阻害剤が投与されている病態を呈する可能性があり、ヒト化 CD26 抗体投与例において糖尿病薬服用者については特に低血糖発作などに注意する必要性が示唆された。可溶性 CD26 定量 ELISA アッセイシステムの性能試験の結果はとても良好であった。更に可溶性 CD26 測定は検体反応時間も従来の一晩から二時間に短縮できた。一方で DPPIV 酵素活性アッセイシステムでは血清中の可溶性 CD26/DPPIV 分子のキャプチャー性能は良好であったが、極低濃度ではその測定にばらつきがあったり、添加ありの試料の直線性はやや不良であることが観察された。また DPPIV 酵素活性測定法については可溶性 CD26 測定 ELISA とは異なり検体反応時間を短縮すると DPPIV 酵素活性は低く測定された。これは DPPIV 酵素活性測定の際に血清中に干渉因子が存在し、その為に測定結果に影響を及ぼす可能性が示唆された。また DPPIV 酵素活性アッセイシステムの手順簡便化のためには測定干渉因子を最小化する

条件検討が必要なことが明らかになった。今後標準物質を用いて市販の液層測定系と対比して検討予定である。

〈5〉 岸本・森本

研究協力者: 藤本・青江・大沼

悪性胸膜中皮腫における血清および胸水中の可溶性 CD26 を測定しバイオマーカーとしての有用性について検討した。その結果、胸膜中皮腫における血清可溶性 CD26 および DPPIV 活性は胸膜プラークを有する石綿ばく露者に比べ有意に低値を示していた。これらの結果は、胸膜中皮腫のスクリーニングあるいは早期診断においてこれらの測定が有用である可能性を示している。同様に SMRP を測定したところ、胸膜中皮腫において有意に高値であった。ROC 解析に基づいた比較では、血清可溶性 CD26 は胸膜中皮腫の鑑別において SMRP に劣らない有用性を示すことが示唆された。また胸水中の可溶性 CD26 および DPPIV 活性は、特に上皮型の中皮腫において高値を呈する傾向があり、他の良性胸水疾患に比べ高値を呈しており、上皮型中皮腫の診断マーカーとして有用である可能性があると思われた。

また血清 DPPIV 活性、胸水中の比活性値 (DPPIV/CD26) については、高値群と低値群の間で中皮腫の生存期間に有意差が認められた。これらの結果は、可溶性 CD26 が中皮腫の予後を反映する可能性があることを示唆している。

悪性疾患における CD26 の関わりに関してはこれまでにいくつかの報告があるが、そのうち、大腸癌患者における過去の報告では、我々の結果と同様に、健常人に比べ CD26 が低値であったと報告されている。CD26 は

本来リンパ球に発現するマーカーの 1 つであり、リンパ球の活性を反映するマーカーであると考えられている。今回の検討で示された胸膜中皮腫における血清可溶性 CD26 の低下は、胸膜中皮腫発症に伴う免疫能の低下を反映している可能性がある。このことは、胸膜中皮腫の進行期においてこれらのマーカーがさらに低値となっていたことから裏付けられる。あるいは近年の研究において、DPPIV は脂肪組織から分泌されるアディポカインの 1 つであることが示されており、肥満や体重減少と関連がありメタボリックシンドロームのマーカーとなり得ることが報告されている。今回の胸膜中皮腫における CD26 の低値は中皮腫の発症、進行に伴う体重減少を反映している可能性もあるが、これは今後明らかにすべき課題であるといえる。

一方で特に上皮型の中皮腫において胸水中の可溶性 CD26 が高値となる傾向が示された。我々はこれまでの研究において、上皮型の胸膜中皮腫では腫瘍細胞の表面に CD26 が高発現することを報告しており、胸水中の可溶性 CD26 は、腫瘍細胞に由来し胸水中に分泌され遊離しているものと思われた。

このように、血清および胸水中の可溶性 CD26 は、それぞれ異なった機序により遊離している可能性があり、これらはバイオマーカーとしての有用性を示唆しているほか、胸膜中皮腫における CD26 の関わりを考える上でもきわめて興味深い知見であると考え

E. 結論

(1) 変性処理した組み換え可溶性 CD26 を免疫することで R&D 社のポリクローナル

CD26 抗体に匹敵する病理組織染色性を示す新しい CD26 単クローン抗体を開発した。これらの抗体は異なるロット間でも安定した染色性を示し、4°C、-80°Cともに 12 ヶ月保存しても安定であり、悪性中皮腫における CD26 発現の病理診断に有用な単クローン抗体である。(2) CD26 発現は悪性中皮腫上皮型細胞で発現頻度が高く、肉腫型で低く、さらに症例数を増加しても CD26 発現症例群で化学療法の治療効果がより良好で陰性群より予後も良かった。また CD26 発現は血清 MIP-1 β 濃度との関連を示唆する結果が示された。(3) 血清中の可溶性 CD26 値は石綿ばく露患者における胸膜中皮腫発症のスクリーニングあるいは早期診断マーカーとして有用な可能性がある。さらに血清及び胸膜中の可溶性 CD26 及び DPPIV 酵素活性値は胸膜中皮腫における予後評価の判定に用い得る可能性も示唆された。(4) 新たなエピトープと反応する CD26 抗体 9C11 を同定し、この抗体を用いることで血清中にヒト化 CD26 抗体存在下でも CD26/DPPIV 値を測定できる新 ELISA 系を確立した。フランスでの悪性中皮腫をターゲットにしたヒト化 CD26 抗体投与の第 I 相臨床試験患者血清においてもブロックされることなく可溶性 CD26/DPPIV 値は適切に測定できた。可溶性 CD26 ELISA アッセイの性能はとても良く、反応時間も 1 晩から 2 時間に短縮可能であった。DPPIV 酵素活性測定アッセイは血清中に存在する干渉因子などの影響で測定値や反応時間に影響を与える可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(森本)

- 1) Ohnuma K, Hatano R, Aune TM, Otsuka H, Iwata S, Dang NH, Yamada T, Morimoto C. Regulation of pulmonary GVHD by IL-26+CD4 T lymphocytes through CD26/caveolin-1 interaction. *J Immunol.* 2015; in press.
- 2) Otsuki N, Iwata S, Yamada T, Hosono O, Dang NH, Hatano R, Ohnuma K, Morimoto C. Modulation of immunological responses and amelioration of collagen-induced arthritis by the novel roxithromycin derivative 5-I. *Mod Rheumatol.* 2015; in press.
- 3) Ohnuma K, Saito T, Hatano R, Hosono O, Iwata S, Dang NH, Ninomiya H, Morimoto C. Comparison of two commercial ELISAs against an in-house ELISA for measuring soluble CD26 in human serum. *J Clin Lab Anal.* 2015; in press
- 4) Hatano R, Ohnuma K, Otsuka H, Komiya E, Taki I, Iwata S, Dang NH, Okumura K, Morimoto C. CD26-mediated induction of EGR2 and IL-10 as potential regulatory mechanism for CD26 costimulatory pathway. *J Immunol.* 2015; 194:960-972
- 5) Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono O, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma. *PLoS One.* 2014; 9:e115647
- 6) Nishida H, Suzuki H, Madokoro H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. Blockade of CD26 Signaling Inhibits Human Osteoclast Development. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 2439-2455

- 7) Komiya E, Ohnuma K, Yamazaki H, Hatano R, Iwata S, Okamoto T, Dang NH, Yamada T, Morimoto C. CD26-mediated regulation of periostin expression contributes to migration and invasion of malignant pleural mesothelioma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 4: 609-615
- 8) Yamamoto J, Ohnuma K, Hatano R, Okamoto T, Komiya E, Yamazaki H, Iwata S, Dang NH, Aoe K, Kishimoto T, Yamada T, Morimoto C. Regulation of somatostatin receptor 4-mediated cytostatic effects by CD26 in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 2014; 110: 2232-2245
- 9) Kwan JC, Liu Y, Ratnayake R, Hatano R, Kuribara A, Morimoto C, Ohnuma K, Paul VJ, Ye T, Luesch H. Grassypeptolides as Natural Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase 8 and T-Cell Activation. *Chembiochem.* 2014; 15:799-804.
- 10) Hatano R, Yamada T, Matsuoka S, Iwata S, Yamazaki H, Komiya E, Okamoto T, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C. Establishment of monoclonal anti-human CD26 antibodies suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue. *Diagn Pathol.* 2014; 9: 30.
- 11) Okamoto T, Iwata S, Yamazaki H, Hatano R, Komiya E, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C. CD9 Negatively Regulates CD26 Expression and Inhibits CD26-Mediated Enhancement of Invasive Potential of Malignant Mesothelioma cells. *PLoS One.* 2014; 9: e86671.
- 12) Havre PA, Dang LH, Ohnuma K, Iwata S, Morimoto C, Dang NH. CD26 Expression on T-Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Line Karpas 299 is Associated with Increased Expression of Versican and MT1-MMP and Enhanced Adhesion. *BMC Cancer.* 2013; 13: 517.
- 13) Ohnuma K, Haagmans BL, Hatano R, Raj VS, Mou H, Iwata S, Dang NH, Bosch BJ, Morimoto C. Inhibition of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection by Anti-CD26 Monoclonal Antibody. *J Virol;* 2013; 87: 13892-9.
- 14) Saito T, Ohnuma K, Suzuki H, Dang NH, Hatano R, Ninomiya H, Morimoto C. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 102: e8-e12.
- 15) Tao X, Hill TE, Morimoto C, Peters CJ, Ksiazek TG, Tseng CT. Bilateral Entry and Release of Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Induces Profound Apoptosis of Human Bronchial Epithelial Cells. *J Virol.* 2013; 87: 9953-8.
- 16) Hatano R, Ohnuma K, Yamamoto J, Dang NH, Yamada T, Morimoto C. Prevention of acute graft-versus-host disease by humanized anti-CD26 monoclonal antibody. *Br J Haematol.* 2013; 162: 263-77.
- 17) Yamada K, Hayashi M, Madokoro H, Nishida H, Du W, Ohnuma K, Sakamoto M, Morimoto C, Yamada T. Nuclear Localization of CD26 Induced by a

- Humanized Monoclonal Antibody Inhibits Tumor Cell Growth by Modulating of POLR2A Transcription. *PLoS One*. 2013; 8: e62304.
- 18) Ikeda T, Kurosawa M, Morimoto C, Kitayama S, Nukina N. Multiple effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropsychiatric disorders. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 436: 121-7.
- 19) Hatano R, Ohnuma K, Yamamoto J, Komoriya K, Dang NH, Morimoto C. CD26-mediated costimulation in human CD8+T cells provokes effector function via proinflammatory cytokine production. *Immunol*. 2013; 138: 165-72.
- 20) Amatya VJ, Takeshima Y, Aoe K, Fujimoto N, Okamoto T, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C, Inai K. CD9 expression as a favorable prognostic marker for patients with malignant mesothelioma. *Oncol Rep*. 2013; 29: 21-8.
- 21) Yoshikawa N, Shimizu N, Maruyama T, Sano M, Matsushashi T, Fukuda K, Kataoka M, Satoh T, Ojima H, Sawai T, Morimoto C, Kuribara A, Hosono O, Tanaka H. Cardiomyocyte-Specific Overexpression of HEXIM1 Prevents Right Ventricular Hypertrophy in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice. *PLoS One*. 2012; 7: e52522.
- 22) Kondo S, Iwata S, Yamada T, Inoue Y, Ichihara H, Kichikawa Y, Katayose T, Souta-Kuribara A, Yamazaki H, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Hayashi Y, Sakamoto M, Kamiya K, Dang NH, Morimoto C. Impact of the Integrin Signaling Adaptor Protein NEDD9 on Prognosis and Metastatic Behavior of Human Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 6326-6338.
- (岸本)
- 1) Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai F, Tokuyama T, Hayashi S, Miyamoto K, Kishimoto T. Asbestos-related diffuse pleural thickening. *Respiration* 2014; 88: 277-84.
- 2) Makimoto G, Fujiwara K, Fujimoto N, Yamadori I, Sato T, Kishimoto T. Phrenic nerve paralysis as the initial presentation in pleural sarcomatoid mesothelioma. *Case Rep Oncol* 2014; 7:389-392.
- 3) Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono O, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma. *PLoS One* 2014 ; 9: e115647.
- 4) Yamamoto J, Ohnuma K, Hatano R, Komiya E, Yamazaki H, Iwata S, Dang NH, Aoe K, Kishimoto T, Yamada T, Morimoto C. Regulation of somatostatin receptor 4-mediated cytostatic effects by CD26 in malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2014; 110:2232-45.
- 5) 中野郁夫、岸本卓巳、宇佐美郁治、大西一男、水橋啓一、大塚義紀、五十嵐毅、藤本伸一、木村清延。じん肺における非

- 結核性抗酸菌症の発生状況に関する研究。日職災医誌, 62 : 117-22, 2014.
- 6) 五十嵐毅、宇佐美郁治、岸本卓巳、水橋啓一、大西一男、大塚義紀、横山多佳子、藤本伸一、坂本浩一、中野郁夫、木村清延。じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性についての検討。日職災医誌, 62 : 233-237, 2014.
 - 7) 藤本伸一、青江啓介、大泉聡史、上月稔幸、亀井敏昭、三浦溥太郎、井内康輝、岸本卓巳。胸膜中皮腫を中心とした胸水ヒアルロン酸に関する症例調査。肺癌 54 (6) : 767—771, 2014.
 - 8) Fuchimoto Y, Fujimoto N, Asano M, Kitamura K, Ozaki S, Hirayama S, Nishi H, Taguchi K, Kishimoto T. Simultaneous occurrence of bilateral malignant pleural mesothelioma. *Int Canc Conf J.* 2013; 3: 150-152.
 - 9) Noguchi K, Fujimoto N, Asano M, Fuchimoto Y, Ono K, Ozaki S, Hotta K, Kato K, Toda H, Taguchi K, Kishimoto T. Extrapulmonary small cell carcinoma mimicking malignant pleural mesothelioma. *J Clin Pathol.* 2013; 66(5):450-1.
 - 10) 岸本卓巳。アスベスト関連疾患。日本臨床。2014; 72(2): 300-305.
 - 11) Muraoka T, Soh J, Toyooka S, Aoe K, Fujimoto N, Hashida S, Maki Y, Tanaka N, Shien K, Furukawa M, Yamamoto H, Asano H, Tsukuda K, Kishimoto T, Otsuki T, Miyoshi S. The degree of microRNA-34b/c methylation in serum-circulating DNA is associated with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2013; 82: 485-490.
 - 12) 加藤勝也、岸本卓巳、金澤右。アスベスト関連肺胸膜病変画像診断。2013; 33(5): 473-484.
 - 13) Fujimoto N, Gemba K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ono K, Ozaki S, Kishimoto T. Hyaluronic acid in the pleural fluid of patients with malignant pleural mesothelioma. *Respir Investig.* 2013; 51(2):92-7.
 - 14) Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol.* 2013; 52: 803-8.
 - 15) Amatya VJ, Takeshima Y, Aoe K, Fujimoto N, Okamoto T, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C, Inai K. CD9 expression as a favorable prognostic marker for patients with malignant mesothelioma. *Oncol Rep.* 2013; 29: 21-8.
 - 16) Shinjo K, Okamoto Y, An B, Toshihiko Yokoyama T, Takeuchi I, Fujii M, Osada H, Usami N, Hasegawa Y, Ito H, Hida T, Fujimoto N, Kishimoto T, Sekido Y, Kondo Y. Integrated analysis of genetic and epigenetic alterations reveals CpG island methylator phenotype associated with distinct clinical characters of lung adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 2012; 33: 1277-85.
 - 17) Morimoto D, Fujimoto N, Nishi H, Asano M, Fuchimoto Y, Ono K, Ozaki S, Taguchi K, Kishimoto T. Malignant pleural mesothelioma localized in the thoracic wall. *Journal of Thoracic Oncology: case report*

- 2012; 7: e21-22.
- 18) Maki Y, Asano H, Toyooka S, Soh J, Kubo T, Katsui K, Ueno T, Shien K, Muraoka T, Tanaka N, Yamamoto H, Tsukuda K, Kishimoto T, Kanazawa S, Miyoshi S. MicroRNA miR-34b/c Enhances Cellular Radiosensitivity of Malignant Pleural Mesothelioma Cells. *Anticancer research*. 2012; 32: 4871-5.
 - 19) 福岡和也、関戸好孝、樋田豊明、河原邦光、太田三徳、松村晃秀、岡田守人、岸本卓巳、中野喜久雄、中野孝司. 悪性中皮腫の血清診断における可溶性メソテリン関連ペプチド(SMRP: Soluble Mesothelin-related Peptides)の有用性に関する多施設共同試験. *医学と薬学* 2012; 68: 177-183.
- (山田)
- 1) Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*. 2014; 9(12):e115647.
 - 2) Nishida H, Suzuki H, Madokoro H, Hayashi M, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. Blockade of CD26 Signaling Inhibits Human Osteoclast Development. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29(11):2439-2455.
 - 3) Komiya E, Yamazaki H, Ryou Hatano R, Iwata S, Okamoto T, Dang NH, Yamada T, Morimoto C. CD26-mediated regulation of periostin expression contributes to migration and invasion of malignant pleural mesothelioma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 447(4):609-615.
 - 4) Yamamoto J, Ohnuma K, Hatano R, Okamoto T, Komiya E, Yamazaki H, Iwata S, Dang NH, Aoe K, Kishimoto T, Yamada T, Morimoto C. Regulation of somatostatin receptor 4-mediated cytostatic effects by CD26 in malignant pleural mesothelioma. *Br. J. Cancer*. 2014; 110(9):2232-2245.
 - 5) Hatano R, Yamada T, Matsuoka S, Iwata S, Yamazaki H, Komiya E, Okamoto T, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C. Establishment of monoclonal anti-human CD26 antibodies suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue. *Diagn. Pathol.* 2014; 9:30.
 - 6) Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, Hachiya T, Shimizu A, Okano H, Kudoh J, Amagai M. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for lamellar granule secretory system, produces spontaneous dermatitis in mated mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1111-20.
 - 7) Hatano R, Ohnuma K, Yamamoto J, Dang NH, Yamada T, Morimoto C. Prevention of acute graft-versus-host disease by humanized anti-CD26 monoclonal antibody. *Br J Haematol.* 2013; 162: 263-77.
 - 8) Yamada K, Hayashi M, Madokoro H, Nishida H, Du W, Ohnuma K, Sakamoto M, Morimoto C, Yamada T. Nuclear Localization of CD26 Induced by a Humanized Monoclonal Antibody Inhibits Tumor Cell Growth by

- Modulating of POLR2A Transcription. PLoS One. 2013; 8(4):e62304.
- 9) Shiheido H, Naito Y, Kimura H, Genma H, Takashima H, Ono T, Hirano T, Du W, Yamada T, Doi N, Iijima S, Hattori Y, Yanagawa H. An Anilinoquinazoline Derivative Induces Apoptosis of Multiple Myeloma Cells through Interaction with hCAP-G2, a Subunit of Condensin II. PLoS ONE. 2012; 7: e44889.
 - 10) Shiheido H, Terada F, Tabata N, Hayakawa I, Matsumura N, Takashima H; Ogawa Y, Du W; Yamada T, Shoji M, Sugai T, Doi N, Iijima S, Hattori Y, Yanagawa H. A Phthalimide Derivative that Inhibits Centrosomal Clustering is Effective on Multiple Myeloma. PLoS ONE. 2012; 7: e38878.
 - 11) Kondo S, Iwata S, Yamada T, Inoue Y, Ichihara H, Kichikawa Y, Katayose T, Souta-Kuribara A, Yamazaki H, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Hayashi Y, Sakamoto M, Kamiya K, Dang NH, Morimoto C. Impact of the Integrin Signaling Adaptor Protein NEDD9 on Prognosis and Metastatic Behavior of Human Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2012; 18: 6326-38.
 - 12) Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Mizuno H, Yamada T, Sasaki H, Amagai M. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. Journal of Allergy Clinical Immunology. 2012; 129: 1538-46.
- ## 2. 学会発表
- (森本)
- 1) 大沼圭, 斉藤辰彦, 波多野良, 岩田哲史, 鈴木博史, 森本幾夫. DPP4 阻害剤の服用によって誘発される多関節症とそのバイオマーカー. 第 58 回日本リウマチ学会学術集会, 2014 年 4 月 24-26 日, 東京
 - 2) 波多野良, 大沼圭, 岩田哲史, 石井智徳, 関川巖, 森本幾夫. IL-10 産生誘導による CD26 共刺激経路の negative feedback 機構の解析. 第 58 回日本リウマチ学会学術集会, 2014 年 4 月 24-26 日, 東京
 - 3) 波多野良, 大沼圭, 森本幾夫. T 細胞共刺激分子 CD26 を標的とした関節リウマチの新規アップストリーム治療法の開発について. 第 57 回日本リウマチ学会学術集会, 2013 年 4 月 18-20 日, 京都
 - 4) Angevin E, Trillet - Lenoir V, Alexandre J, Isambert N, Viehl P, Farace F, Valleix F, Podoll T, Shimasaki M, Miyashita I, Hosono O, Dang NH, Yamada T, Kaneko Y, Morimoto C. First - in - Human Phase I administration of YS110, a humanized monoclonal antibody directed against the CD26 molecule in cancer patients. 37th The European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 28 September-2 October 2012, Vienna, Austria
 - 5) Aoe K, Amatya VJ, Fujimoto N, Ohnuma K, Hosono O, Hiraki A, Fujii

M, Yamada T, Dang NH, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T, Morimoto C. CD26 overexpression is associated with prolonged survival and enhanced chemosensitivity in malignant pleural mesothelioma. 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, 11-14 September 2012, Boston, USA

- 6) Hatano R, Ohnuma K, Yamamoto J, Yamada T, Morimoto C. Humanized anti-CD26 mAb Leads to Prophylaxis and Treatment of GVHD in Hu-PBL-NOG Model Mice. 第74回日本血液学会学術集会, 2012年10月19-21日, 京都

(岸本)

- 1) 藤本伸一。石綿曝露による悪性中皮腫。第87回日本産業衛生学会。職業性呼吸器疾患研究会「職業性呼吸器疾患の臨床的特徴」2014年5月22日, 岡山
- 2) 藤本伸一、青江啓介、細野治、山田健人、岸本卓巳、森本幾夫。胸膜中皮腫における可溶性CD26の臨床有用性に関する検討。第73回日本癌学会学術集会。2014年9月25-27日, 横浜
- 3) Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai F, Tokuyama T, Hayashi S, Miyamoto K, Kishimoto T. Asbestos-Related Diffuse Pleural Thickening in Japan: A Retrospective Analysis. CHEST 2014, Oct 25 -30, 2014, Austin, USA
- 4) 藤本伸一、岸本卓巳。石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の臨床と問題点。第

62回日本職業災害医学会学術大会。シンポジウム8「アスベストによる健康障害の現状と今後の課題」2014年11月16日, 神戸

- 5) 青江啓介、岡部和倫、村上知之、村田順之、宇都宮利彰、大石景士、坂本健次、尾形佳子、片山英樹、近森研一、前田忠士、上岡博。気胸を契機に発見された悪性胸膜中皮腫の検討。第54回日本呼吸器学会学術集会 2014年4月27日, 大阪
- 6) 青江啓介、三村雄輔、三村由香、村田順之、大石景士、岸野大蔵、近森研一、前田忠士、岸本卓巳、上岡博。Fibulin-3, ERC/mesothelin, and Osteopontin in Pleural Effusion for Diagnosing Malignant Pleural Mesothelioma in Japan. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 2014年7月17日, 福岡
- 7) 青江啓介、三村由香、三村雄輔、岡部和倫、村上知之、上岡博。中皮腫診療におけるバイオマーカー。第53回日本臨床細胞学会秋期大会 2014年11月9日, 下関
- 8) 宮武和代、片山英樹、関千尋、坂本健次、大石景士、岸野大蔵、近森研一、青江啓介、前田忠士、上岡博。緩和ケア病棟における胸部腫瘍患者に対する鎮静の評価。第55回日本肺癌学会学術集会 2014年11月16日, 京都
- 9) 青江啓介、村田順之、宇都宮利彰、大石景士、坂本健次、関千尋、大藤貴、尾形佳子、岸野大蔵、片山英樹、近森研一、前田忠士、村上知之、岡部和倫、上岡博。悪性胸膜中皮腫非手術例における長期生存例の検討。第55回日本肺癌学会学

- 術集会 2014年11月16日, 京都
- 10) 岸本卓巳. 石綿関連疾患の臨床について. 第87回日本呼吸器学会近畿地方会教育講演 2013年12月7日, 大阪.
 - 11) 岸本卓巳. 悪性胸膜中皮腫の病態と治療の進歩. 日本呼吸器学会第34回生涯教育講演 2013年11月10日, 仙台.
 - 12) 岸本卓巳. 中皮腫の診断と治療. 第51回日本癌治療学会 2013年10月25日, 京都.
 - 13) 岸本卓巳. 石綿関連疾患の労災認定基準について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会 2013年4月20日, 東京.
 - 14) 岸本卓巳. 悪性胸膜中皮腫の病態と治療の進歩. 日本呼吸器学会 第34回生涯教育講演会(春期) 2013年4月18日, 東京.
 - 15) 青江啓介, 三村雄輔, 三村由香, 宇都宮利彰, 村田順之, 大石景士, 原田千尋, 大藤貴, 尾形佳子, 岸野大蔵, 片山英樹, 近森研一, 前田忠士, 上岡博. 悪性胸膜中皮腫診断における胸水中 Fibulin-3 の検討. 第54回日本肺癌学会総会, 2013年11月22日, 東京.
 - 16) 村田順之, 近森研一, 宇都宮利彰, 坂本健次, 原田千尋, 大石景士, 岸野大蔵, 青江啓介, 前田忠士, 上岡博. 胸水貯留を契機に発見され, 胸腔鏡で診断し得た胸膜原発悪性リンパ腫(DLBCL)の1例. 第49回日本呼吸器学会中国・四国地方会, 2013年7月19日, 高松.
 - 17) 宇都宮利彰, 大石景士, 村田順之, 坂本健次, 尾形佳子, 大藤貴, 前田忠士, 青江啓介, 上岡博, 村上知之. 胸水貯留を認めたサルコイドーシスの1例. 第49回日本呼吸器学会中国・四国地方会, 2013年7月19日, 高松.
 - 18) 青江啓介, 岡部和倫, 村上知之, 宇都宮利彰, 村田順之, 原田千尋, 坂本健次, 大石景士, 大藤貴, 神徳済, 尾形佳子, 岸野大蔵, 近森研一, 前田忠士, 佐野史歩, 高萩亮宏, 林達朗, 田中俊樹, 田尾裕之, 松田英祐, 松本常男, 上岡博. 胸腔鏡検査でも診断困難な胸膜中皮腫の1例. 第36回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2013年6月21日, 大宮.
 - 19) 村田順之, 青江啓介, 坂本健次, 大石景士, 原田千尋, 岸野大蔵, 近森研一, 前田忠士, 上岡博. 癌性胸水に対する胸膜癒着術の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013年4月21日, 東京.
 - 20) 岡部和倫, 青江啓介, 上岡博, 加藤勝也. 悪性胸膜中皮腫における肺内アスベスト小体数と胸膜プラークの検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013年4月21日, 東京.
 - 21) 青江啓介, 宇都宮利彰, 岸野大蔵, 近森研一, 前田忠士, 岡部和倫, 村上知之, 上岡博. 国立病院機構山口宇部医療センターで経験した中皮腫を含む重複癌症例の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013年4月21日, 東京.
 - 22) 藤本伸一, 青江啓介, 大泉聡史, 上月俊幸, 亀井敏昭, 三浦溥太郎, 井内康輝, 岸本卓巳. 胸膜中皮腫における胸水ヒアルロン酸に関する調査解析(環境省請負業務). 第110回日本内科学会総会講演会 2013年4月12-14日, 東京.
 - 23) Fujimoto N, Asano M, Fuchimoto Y, Ono K, Ozaki S, Kishimoto T. Potential value of molecular markers in pleural fluid for differential

- diagnosis of malignant pleural mesothelioma. CHEST 2013, 26-31, Oct 2013, Chicago, USA
- 24) 藤本伸一、岸本卓巳、吉岡弘鎮、國政啓、西山明宏、岩破将博、佐藤晃子、瀧川奈義夫、田端雅弘、野上尚之、上月稔幸、新海哲、張田信吾、谷本光音、木浦勝行。進行 NonSq-NSCLC に対する CDDP/DOC/BEV 後の BEV/PEM 維持療法: OLCSG0903。第 52 回日本肺癌学会中国・四国支部会 2013 年 7 月 19 - 20 日, 高松
- 25) Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai K, Tokuyama T, Hayashi S, Miyamoto K, Kishimoto T. Clinical investigation of asbestos-related diffuse pleural thickening in Japan. American Thoracic Society International Conference 2013, 17-22, 2 May 2013, Philadelphia, USA
- 26) Fujimoto N. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Asian asbestos Initiative 5th Inter National Seminar (AAI), November 6-8 2012, Busan, Korea
- 27) Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, 11-14 September 2012, Boston, USA
- 28) Okabe K, Matsuda E, Tao H, Hayashi T, Tanaka T, Sano H, Takahagi A, Aoe K, Taguchi K. Trimodality therapy with extrapleural pneumonectomy, radiation therapy, and chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, 11-14 September 2012, Boston, USA
- 29) Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, 11-14 September 2012, Boston, USA
- 30) Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of malignant mesothelioma in Japan. The 103th Annual Meeting of American Association of Cancer Research, 31 March-5 April 2012, Chicago, USA
- 31) 岸本卓巳. 臨床からみたアスベスト関連疾患 アスベストによる健康障害 - 過去・現在・未来 -. 第 60 回日本職業・災害医学会学術大会, 2012 年 12 月 2-3 日, 大阪
- 32) 岸本卓巳. 石綿肺によるびまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水について. 第 60 回日本職業・災害医学会学術大会, 2012 年 12 月 2-3 日、大阪
- 33) 藤本伸一、浅野美智子、淵本康子、小野勝一郎、小崎晋司、西英行、岸本卓巳. 胸膜中皮腫を中心とした胸水中の分子マーカーの検討. 第 53 回日本肺癌学会総

会ワークショップ4「悪性胸膜中皮腫の診断における最近の進歩」. 2012年11月8-9日, 岡山

- 34) 山本寛斎、多田龍平、枝園和彦、古川公之、宗淳一、三村雄輔、片山英樹、青江啓介、岡部和倫、松本常男、豊岡伸一、三好新一郎. 新規に樹立した悪性胸膜中皮腫細胞株の分子生物学的解析. 第53回日本肺癌学会総会, 2012年11月, 岡山
- 35) 岡部和倫、松田英祐、田尾裕之、林達朗、田中俊樹、佐野史歩、高萩亮宏、青江啓介、前田忠士、上岡博、田口耕太郎、橋本かおり、松本常男. 悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療. 第53回日本肺癌学会総会, 2012年11月, 岡山
- 36) 青江啓介、VJ Amatya、藤本伸一、大沼圭、細野治、平木章夫、藤井昌学、山田健人、NH Dang、武島幸男、井内康輝、岸本卓巳、森本幾夫. 悪性胸膜中皮腫におけるCD26発現と化学療法効果・予後の検討. 第53回日本肺癌学会総会, 2012年11月, 岡山
- 37) 藤本伸一、玄馬顕一、加藤勝也、青江啓介、武島幸男、井内康輝、岸本卓巳. 我が国の悪性中皮腫における石綿ばく露および臨床像に関する全国調査. 第50回日本癌治療学会学術集会, 2012年10月25-27日, 横浜
- 38) 宇都宮利彰、村上知之、青江啓介、岸野大蔵、近森研一、片山英樹、前田忠士、村田順之、坂本健次、大藤貴、大石景士、関千尋、神徳濟、尾形佳子、佐野史歩、林達朗、田中俊樹、田尾裕之、松田英祐、岡部和倫、上岡博. 骨および軟骨形成を認めた悪性胸膜中皮腫の1例. 第47回

日本呼吸器学会中国・四国地方会, 2012年7月, 下関

- 39) 松嶋敦、高木努、島袋郁子、小畑秀登、青江啓介、田尾裕之、岡部和倫、村上知之. 難治性の縦隔炎を合併し診断に苦慮した悪性胸膜中皮腫の一例. 第47回日本呼吸器学会中国・四国地方会, 2012年7月, 下関

(山田)

- 1) Nishida H, Morimoto C, Sakamoto M, Yamada T. Targeting CD26 on both osteoclasts and carcinoma cells in osteolytic bone metastasis with humanized anti-CD26 monoclonal antibody. 第73回日本癌学会学術総会 2014年9月25-27日, 横浜
- 2) Yamada T. CD26 Signaling Involves Human Functional Osteoclast Development. 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月3-4日, 神戸.
- 3) 山田健人. ヒト化CD26モノクローナル抗体によるがん抗体療法とその分子機構. 第102回日本病理学会総会 2013年6月6-8日, 札幌
- 4) Yamada T. Impairment of cell growth by down regulation of NCAP2 gene transcription mediated with nuclear transported CD26 using humanized anti-CD26 monoclonal antibody. 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同大会, 2012年5月28-31日, 神戸

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

【本研究の進捗による特許出願】

1)

発明の名称：免疫抑制剤

発明者：森本幾夫、大沼圭、波多野良

出願者：順天堂大学

種類：特許権

番号：特願2014-199260

出願日：2014年9月29日

出願国：PCT加盟国

概略：CD26分子のリガントCav-Ig蛋白が慢性GVHD治療に有効であるという特許である。

2)

発明の名称：MERS コロナウイルス感染予防治療剤

発明者：森本幾夫、大沼圭

出願者：順天堂大学

種類：特許権

番号：特願 2013-187124

出願日：2013年9月17日

出願国：PCT加盟国

概略：ヒト化CD26抗体がMERSコロナウイルス感染の予防及び治療に用いることができるという特許である。

3)

発明の名称：抗ヒト化CD26モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片

発明者：森本幾夫、大沼圭、波多野良、
山田健人

出願者：順天堂大学

種類：特許権

番号：特願2013-158533

出願日：2013年7月31日

出願国：PCT加盟国

概略：ホルマリン固定パラフィン包埋した病理組織の免疫染色が可能なコンパニオン診断薬としての新規抗ヒト CD26 単クローン抗体開発の特許である。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

<研究成果の刊行に関する一覧表（森本）>

【雑 誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohnuma K, Hatano R, Aune TM, Otsuka H, Iwata S, Dang NH, Yamada T, Morimoto C.	Regulation of pulmonary GVHD by IL-26+CD4 T lymphocytes through CD26/caveolin-1 interaction.	J Immunol.			in press
Otsuki N, Iwata S, Yamada T, Hosono O, Dang NH, Hatano R, Ohnuma K, Morimoto C.	Modulation of immunological responses and amelioration of collagen-induced arthritis by the novel roxithromycin derivative 5-I.	Mod Rheumatol.			in press
Ohnuma K, Saito T, Hatano R, Hosono O, Iwata S, Dang NH, Ninomiya H, Morimoto C.	Comparison of two commercial ELISAs against an in-house ELISA for measuring soluble CD26 in human serum.	J Clin Lab Anal.			in press
Hatano R, Ohnuma K, Otsuka H, Komiya E, Taki I, Iwata S, Dang NH, Okumura K, Morimoto C.	CD26-mediated induction of EGR2 and IL-10 as potential regulatory mechanism for CD26 costimulatory pathway.	J Immunol.	194	960-972	2015
Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono O, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C.	Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma.	PLoS One	9	e115647	2014
Nishida H, Suzuki H, Madokoro H, Hayashi M, Morimoto C.	Sakamoto M, Yamada T. Blockade of CD26 Signaling Inhibits Human Osteoclast Development.	J Bone Miner Res.	29	2439-55	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Komiya E, Ohnuma K, Yamazaki H, Hatano R, Iwata S, Okamoto T, Dang NH, Yamada T, Morimoto C.	CD26-mediated regulation of periostin expression contributes to migration and invasion of malignant pleural mesothelioma cells.	Biochem Biophys Res Commun.	4	609-615	2014
Yamamoto J, Ohnuma K, Hatano R, Okamoto T, Komiya E, Yamazaki H, Iwata S, Dang NH, Aoe K, Kishimoto T, Yamada T, Morimoto C.	Regulation of somatostatin receptor 4-mediated cytostatic effects by CD26 in malignant pleural mesothelioma.	Br J Cancer.	110	2232-45	2014
Kwan JC, Liu Y, Ratnayake R, Hatano R, Kuribara A, Morimoto C, Ohnuma K, Paul VJ, Ye T, Luesch H.	Grassypeptolides as Natural Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase 8 and T-Cell Activation.	Chembiochem.	15	799-804	2014
Hatano R, Yamada T, Matsuoka S, Iwata S, Yamazaki H, Komiya E, Okamoto T, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C.	Establishment of monoclonal anti-human CD26 antibodies suitable for immunostaining of formalin-fixed tissue.	Diagn Pathol.	9	30	2014
Okamoto T, Iwata S, Yamazaki H, Hatano R, Komiya E, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C.	CD9 Negatively Regulates CD26 Expression and Inhibits CD26-Mediated Enhancement of Invasive Potential of Malignant Mesothelioma cells.	PLoS One	9	e86671	2014
Havre PA, Dang LH, Ohnuma K, Iwata S, Morimoto C, Dang NH.	CD26 Expression on T-Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Line Karpas 299 is Associated with Increased Expression of Versican and MT1-MMP and Enhanced Adhesion.	BMC Cancer	13	517	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohnuma K, Haagmans BL, Hatano R, Raj VS, Mou H, Iwata S, Dang NH, Bosch BJ, Morimoto C.	Inhibition of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection by Anti-CD26 Monoclonal Antibody.	J Virol.	87	13892-9	2013
Saito T, Ohnuma K, Suzuki H, Dang NH, Hatano R, Ninomiya H, Morimoto C.	Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors.	Diabetes Res Clin Pract.	102	e8-e12	2013
Tao X, Hill TE, Morimoto C, Peters CJ, Ksiazek TG, Tseng CT.	Bilateral Entry and Release of Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Induces Profound Apoptosis of Human Bronchial Epithelial Cells.	J Virol.	87	9953-8	2013
Hatano R, Ohnuma K, Yamamoto J, Dang NH, Yamada T, Morimoto C.	Prevention of acute graft-versus-host disease by humanized anti-CD26 monoclonal antibody.	Br J Haematol.	162	263-77	2013
Yamada K, Hayashi M, Madokoro H, Nishida H, Du W, Ohnuma K, Sakamoto M, Morimoto C, Yamada T.	Nuclear Localization of CD26 Induced by a Humanized Monoclonal Antibody Inhibits Tumor Cell Growth by Modulating of POLR2A Transcription.	PLoS One	8	e62304	2013
Ikeda T, Kurosawa M, Morimoto C, Kitayama S, Nukina N.	Multiple effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropsychiatric disorders.	Biochem Biophys Res Commun.	436	121-7	2013
Ohnuma K, Morimoto C.	DPP4 (dipeptidyl-peptidase 4).	Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol	17	301-312	2013
Hatano R, Ohnuma K, Yamamoto J, Komoriya K, Dang NH, Morimoto C.	CD26-mediated costimulation in human CD8+T cells provokes effector function via proinflammatory cytokine production.	Immunol.	138	165-72	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amatya VJ, Takeshima Y, Aoe K, Fujimoto N, Okamoto T, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C, Inai K.	CD9 expression as a favorable prognostic marker for patients with malignant mesothelioma.	Oncol Rep.	29	21-8	2013
Yoshikawa N, Shimizu N, Maruyama T, Sano M, Matsuhashi T, Fukuda K, Kataoka M, Satoh T, Ojima H, Sawai T, Morimoto C, Kuribara A, Hosono O, Tanaka H.	Cardiomyocyte-Specific Overexpression of HEXIM1 Prevents Right Ventricular Hypertrophy in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice.	PLoS One.	7	e52522.	2012
Kondo S, Iwata S, Yamada T, Inoue Y, Ichihara H, Kichikawa Y, Katayose T, Souta- Kuribara A, Yamazaki H, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Hayashi Y, Sakamoto M, Kamiya K, Dang NH, Morimoto C.	Impact of the Integrin Signaling Adaptor Protein NEDD9 on Prognosis and Metastatic Behavior of Human Lung Cancer.	Clin Cancer Res.	18	6326-38	2012