

## 14. ラジオアイソトープ管理室/移植免疫研究室

室長：梨井 康（李 小康）

## 【ミッション・目標】

業務活動は、ラジオアイソトープ施設の整備維持と安全運営、変更・許可等の届け出・申請、ラジオアイソトープ使用者の健康管理、安全使用の指導及び知識の周知教育、放射線ラジオアイソトープ関連の情報提供や研究活動の支援など、研究所内でのラジオアイソトープ使用に関する支援・管理を務めている。

研究活動においては、種々の臓器移植、自己免疫疾患、慢性炎症モデル、あるいは *in vitro* の評価系を用いて、免疫寛容の誘導・維持に関与する分子・細胞の機序の解明を行っている。また、制御性 T 細胞、iPS 細胞由来制御性樹状細胞（DC）、ミエロイド由来抑制細胞（MDSC）、間葉系幹細胞等を用いた免疫制御細胞療法（Cell Based Therapy）を確立するための基礎研究を行っている。さらに、新規免疫抑制剤、新規臓器保存法の開発を数社のベンチャー企業と精力的に行っている。一方、悪性腫瘍モデルを用いたがん免疫、新規抗がん剤の開発及びその作用機序の解明するための基礎研究も推進している。近い将来これらの研究テーマの成果を移植・再生医療、がん医療のヒトへ応用することを通じて、患者の QOL の向上、医療費の削減に繋げていきたい。

## 【業務活動】

## 1. 原子力規制委員会へ申請書・届出・報告

「2020、2021 年度放射線管理状況報告書」を作成し、原子力規制委員会宛に提出した。

## 2. RI 使用施設の点検および維持活動

RI 廃水貯留槽の清掃と点検の実施、RI 関係施設の自主点検（2 回/年）、RI 廃棄物引き取り依頼と日本アイソトープ協会への引渡し（毎年 1 月、7 月頃実施）などの作業を実施した。

この他、放射性化合物の受注受入登録（毎週）、施設の汚染検査と除染清掃（毎週）、廃棄物の整理と排気排水の状況管理（毎週）、個人線量計（ガラスバッジ）による被爆状況の把握（月 1 回）、自動現像機、超純水作成装置、CO<sub>2</sub> インキュベータ、入退室管理システムの保守管理、RI の利用者への最適環境の整備などを行い、RI の安全な管理に努めた。

また放射線安全管理委員会を年に 2 回開催した。委員長、放射性取扱主任者（又は代理者）、放射線施設責任者、施設管理責任者、健康管理医ならびに RI 事務担当者が共同して、放射性同位元素の安全管理に関する年間業務の確認、個人線量計の適正な利用法の推進、新規 RI 利用登録講習会の開催方法の検討、管理区域入退室システムの保守管理等の検討を行い、法令遵守と安全管理に一層努めることを申合わせた。

## 3. RI 登録者講習会

新規登録講習会（計 2 時間）を年 4 回（1 月、4 月、6 月、10 月もしくは 11 月）実施した。講習内容は放射線・放射性同位元素概論、放射線防御の基礎、取扱の基本、施設の基準、法令、施設の説明であった。

また、継続登録者講習会はコロナ感染症の影響で、対面式ではなく、Stream で動画配信を行なった。過去 1 年間の RI 管理の報告およびその他の気づいた点の注意事項を伝達した。講習内容は「放射線試薬の安全取り扱いガイド」であった。

## 4. 健康診断・血液検査

新規登録者は新規登録講習会を受講後、最初に管理区域へ立ち入る前に実施した。また利用登録中の業務従事者については、特殊健康診断、職員健康診断の年 2 回健診を実施している。

これらの管理業務には、RI 管理室事務補助員として小越千草、（株）千代田テクノルより業務派遣（関軒昌幸、5 回/月）が参加した。また、放射線安全管理においては、放射線施設責任者である深見 真紀、健康管理医として松本健治、管理区域担当者として黒木陽子、また施設管理責任者として杉野正弘に御協力を頂いている。

## 【研究活動】

当研究室では、基礎研究は臨床研究につなげるトランスレーションリサーチであることを常に念頭に置き、基礎研究の成果を近い将来に「移植医療」・「再生医療」の臨床応用へと推進できるような研究を行っている。この二年間は主に下記のテーマで国立成育医療研究センター内外および海外の研究グループ、企業と連携体制を取り、研究を進めていた。

## 【研究体制】

室 長： 梨井康 （李小康）

研 究 員： 胡鑫

共同研究員：平野啓、藤野真之、趙静、馬快、秦偉、香耀先、丁兆倫、佐藤裕子、夜久龍弥、高坂愛舜、小原弘道、中條哲也、森田美和、松田佳子、稲永由紀子、松永愛理、曹書寧、田中淳之介、前原未来、柳田琴音

## 【研究の概要】

## 1. Type 1 制御性 T (Tr1) 細胞の誘導による臓器移植における次世代免疫抑制療法の開発

臓器移植は、様々な末期臓器疾患に対する最適な治療法であると考えられている。しかし、移植後に必要とされる生涯にわたる全身的な免疫抑制は、宿主の免疫防御機能を著しく損ない、様々な臓器への損害、感染症、悪性腫瘍などの副作用と関連している。移植を受けた患者が非特異的な免疫抑制療法を受けることなく、安定した移植片の機能を維持し、望ましくない副作用を回避することができる特異的な免疫寛容誘導法は、臓器移植の分野において長い間究極の目標であった。

移植後のグラフトには、リンパ球、単球、マクロファージ、樹状細胞 (DC) など複数の異なる種類の細胞の存在と相互作用によって生じる複雑な微小環境がある。レシピエント T 細胞は、ドナーまたはレシピエントの抗原提示細胞によって提示された非自己ドナーアロ抗原を認識し、拒絶免疫反応を開始し、同種移植片拒絶に至る。制御性免疫細胞は、他の細胞の免疫反応を制御または抑制し、抗ドナー免疫反応の防止に役立つ。制御性免疫細胞を用いた治療法は、制御性免疫細胞の誘導または養子細胞移植により、ドナー特異的な免疫寛容を永続的に達成し、臓器移植後の免疫抑制剤を最小限に、あるいは不要にする新規で有望な戦略として注目されている。

CD4<sup>+</sup> T 細胞は、他の免疫細胞の活性化と制御を助けることによって免疫応答を調整し、移植拒絶反応または免疫寛容を決定するのに重要である。Type 1 制御性 T (Tr1) 細胞は、CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>-</sup> T 細胞のサブセットを表し、強力な免疫抑制特性を持つ IL-10 を大量に分泌する。Tr1 細胞の強力な免疫抑制機能は、*in vitro* と *in vivo* の両方で明らかにされている。Tr1 細胞は、免疫寛容において重要な制御的役割を果たすことが証明されており、移植後免疫寛容を誘導するための新たな治療ターゲットと考えられている。しかし、Tr1 細胞を誘導するための *in vivo* での有効な薬理学的アプローチはほとんど存在しない。

CD28 スーパーアゴニスト (D665) は、スーパーアゴニストとしての特性で、T 細胞受容体 (TCR) の関与とは無関係に、強力な T 細胞の活性化および増殖をもたらす。D665 は、*in vitro* および *in vivo* の両方で、エフェクター T (Teff) 細胞よりも Foxp3<sup>+</sup> T (Treg) 細胞を優先的に増殖することが我々今までの研究も含めて示されており、この特性を利用して自己免疫疾患、移植片対宿主病 (GvHD) および移植片拒絶反応を予防することができる。一方、グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体関連タンパク質 (GITR) は、TNFRSF18 と呼ばれ、腫瘍壊死因子受容体 (TNFR) スーパーファミリーの I 型膜貫通タンパク質で、細胞外ドメインに 3 つのシステインに富むドメイン偽反復を持つことが特徴です。GITR は、Treg 細胞に高レベルで、ナイーブ T 細胞およびメモリー T 細胞に低レベルで発現している。GITR は、Treg 細胞と Teff 細胞の両方で、TCR 活性化により急速に発現が上昇する。GITR は、T 細胞に複数の異なる作用を及ぼす共刺激分子として機能する。GITR の関与は、活性化 T 細胞の増殖とサイトカイン産生をもたらすが、Treg 細胞の抑制活性を消失させる。GITR を標的とした治療法は、がん、自己免疫疾患、臓器拒絶反応の治療法として、動物モデルおよび臨床試験でその有用性が評価されている。しかし、GITR アゴニストの T 細胞に対する効果は、細胞特異的かつ状況依存的であり、依然として議論の余地がある。

我々は、D665 と抗 GITR mAb (G3c) を併用し、*in vivo* で Tr1 細胞を誘導したことを見出した。D665、

G3c の順次投与により、大量の IL-10、IFN- $\gamma$  産生性 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tr1 細胞が生成された。Tr1 細胞は、IL-10 依存的に DC の成熟と T 細胞応答を抑制した。さらにメカニズムを解明するための研究により、D665/G3c は Prdm1 および Maf 経路を経由して Tr1 細胞を誘導することが示唆された。G3c は、MAPK-STAT3 シグナルの活性化を介して Tr1 細胞の生成に寄与していた。D665 と G3c の併用は、Tr1 細胞依存的に移植片の永久的な生着をもたらした。本研究は、D665 と G3c の投与により生体内で移植抗原特異的抑制する Tr1 細胞を大量生成する有効な薬理学的アプローチを提示し、移植治療における拒絶反応の抑制、特異的な移植寛容誘導の新しい道を開く可能性を示した。

2. 疲弊 T 細胞代謝の制御による免疫チェックポイント阻害治療法 (ICI) 抗腫瘍効果向上の検討  
がん治療のパラダイムシフトを起こしたがん免疫治療法は、2018 年にノーベル生理学・医学賞を受賞された京都大学の本庶佑特別教授の発見が発端で、プログラム細胞死 1 (PD-1)/プログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) を代表とした免疫チェックポイント阻害治療法 (ICI) は、免疫チェックポイント経路の阻害により T 細胞のエフェクター機能を再活性化させる手段である。この治療法は、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) のエフェクター細胞の増殖とサイトカインの持続的な放出を増加させ、腫瘍に向けられた T 細胞集団内の TCR レパートリーをよりクローン化させることに繋がる。この治療法の効果は、最終的にがん患者に悪性腫瘍に対する重要な免疫反応をもたらす。免疫チェックポイント阻害療法は劇的な治療効果を期待できるが、ただ、残念ながら全ての患者に効くわけではなく、奏効率は高くても 3 割程度ということが分かってきた。

一方、ミトコンドリアは、細胞質内の重要な小器官であり、化学エネルギー源となる ATP の大部分を生成することから、生体エネルギー源と考えられている。T 細胞の維持と活性化は、エネルギーを必要とする活動であり、ATP の形で生体エネルギーを使用する必要があるため、ミトコンドリアは生体エネルギーであると考えられている。T 細胞の活性化、増殖、分化、記憶期、消耗期においてミトコンドリアの働きに依存している。腫瘍微小環境 (TME) では、腫瘍内 T 細胞は、低栄養状態のため、ミトコンドリア代謝が抑制され、ミトコンドリア量が減少していることが分かっている。T 細胞のミトコンドリア機能を回復させることは、TIL の機能を向上できるが、TME においては、TIL も低栄養状態のために疲弊する可能性がある。T 細胞のグルコース取り込みや解糖系中間体、あるいはミトコンドリア量を回復させることで、TIL の機能を向上させることができる。さらに、ミトコンドリア機能の強化は、様々な環境において、疲弊化 CD8<sup>+</sup> T 細胞を蘇生させる治療戦略となりうる。

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は、内因性の非タンパク質アミノ酸であり、ヘム合成につながるポルフィリン合成経路の最初の化合物である。5-ALA は、事実上すべての細胞に存在し、ミトコンドリア活性、ATP 生産、エネルギー代謝の重要な部分を形成している。また、5-ALA とクエン酸第一鉄ナトリウム (SFC) の併用投与により、肥満マウスの白色脂肪組織における電子伝達鎖複合体 III、IV、V の発現が上昇することが報告されている。これらの研究結果は、残存するミトコンドリア呼吸鎖酵素の活性を補強してミトコンドリア機能を改善する「酵素補強療法」によるミトコンドリア病に対する決定的な治療法の可能性を示唆している。

我々は、5-ALA と SFC が腫瘍浸潤 T 細胞の代謝をサポートするのではないかと仮定し、実験を行った。その結果、マウスメラノーマモデルにおいて、5-ALA/SFC と PD-L1 ブロッキング抗体が腫瘍の縮小を相乗的に促進することを発見した。5-ALA/SFC と抗 PD-L1 抗体による治療後、TIL は細胞分解粒子とサイトカイン (グランザイム B、IL-2、IFN- $\gamma$ ) の産生に有意な増加だけでなく、Ki67 活性 (増殖マーカー) の増強も認められた。また、活性化 T 細胞 (PD-1<sup>+</sup> Tim-3<sup>+</sup>) の数も有意に増加した。さらに、5-ALA/SFC は、酸素消費率、ATP レベル、電子伝達鎖複合体 V の発現などミトコンドリア機能を活性化させることがわかった。さらに、5-ALA/SFC の投与により、Nrf-2、HO-1、Sirt-1、PGC-1 $\alpha$  の mRNA レベルおよび Sirt-1 のタンパク質レベルが上昇することも確認できた。これらの結果から、5-ALA/SFC は T 細胞の代謝を制御する重要な物質であることが明らかになり、抗 PD-1/PD-L1 療法と相乗して腫瘍特異的 T 細胞の腫瘍内効果を高める可能性が示唆された。本研究は、免疫代謝の新たな側面を明らかにしただけでなく、抗 PD-1/PD-L1 がん免疫療法を含めた免疫チェックポイント阻害治療法の併用戦略の開発への道を開くものと期待したい。

## 【令和3年研究業績】

[原著論文：査読付 (Reviewed Paper)] (欧文、和文の順に、\*Corresponding author)

1. Shui YF, Hu X, Hirano H, Kusano K, Tsukamoto H, Li MQ, Hasumi K, Guo WZ, Li Xiao K\*.  $\beta$ -glucan from *Aureobasidium pullulans* augments the anti-tumor immune responses through activated tumor-associated dendritic cells. **Int Immunopharmacol** 101, Part A: 108265; 2021.
2. Zhou XB, Li SW, He SQ, Xu SJ, Cai Y, Xu SW, Li Xiao K, Gu BB, Mao XL, Ye LP. Transplantation of acellularized dermis matrix (ADM) plus fully covered metal stent to prevent stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer (with video). **Regenerative Therapy** 18: 441e446; 2021.
3. Du XX, Que WT, Hu X, Yu X, Guo WZ, Zhang SJ, Li Xiao K\*. Oridonin prolongs the survival of mouse cardiac allografts by attenuating the NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway. **Frontiers in Immunology** 12: 719574; 2021.
4. Hu X, Que WT, Hirano H, Wang ZD, Nozawa N, Ishii T, Ishizuka M, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhu P, Guo WZ, Li Xiao K\*. 5-ALA/SFC enhanced the antitumor effects of PD-L1 blockade via regulated exhaustion T cell metabolism in melanoma model. **Cancer Science** 112(7):2652-2663; 2021.
5. Wang ZD, Ma K, Fujino M, Kusano K, Yi SQ, Iwai A, Li Xiao K\*. The effects of oral administration of *Aureobasidium pullulans*-cultured fluid containing  $\beta$ -glucan on concanavalin A injection in mice. **Heliyon** 7(6): e07277; 2021.
6. Liu C, Wang ZD, Hu X, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhu P, Li Xiao K\*. 5-aminolevulinic acid combined with sodium ferrous citrate ameliorated lupus nephritis in a mouse chronic graft-versus-host disease model. **Int Immunopharmacol** 96:107626; 2021.
7. Hirano S, Aoki Y, Kurokawa R, Li Xiao K, Ichimaru N, Takahara S, Takefuji Y. Protective effects of hydrogen gas inhalation on radiation-induced bone marrow damage in cancer patients: a retrospective observational study. **Medical Gas Research** 11(3):104-109; 2021.
8. Li SW, Takahara T, Que WT, Fujino M, Guo WZ, Hirano S, Ye LP, Li Xiao K\*. Hydrogen-rich water protects liver injury in nonalcoholic steatohepatitis through HO-1 enhancement via IL-10 and Sirt 1 signaling. **Am J Physiol Gastrointestinal and Liver Physiol** 320(4): G450-463; 2021.
9. Zhao J, Que WT, Du XX, Fujino M, Ichimaru N, Ueta H, Tokuda N, Guo WZ, Zabrocki P, Haard HD, Nonomura N, Li Xiao K\*. Monotherapy with anti-CD70 antibody causes long-term mouse cardiac allograft acceptance with induction of tolerogenic dendritic cells. **Frontiers in Immunology** 11: 555996; 2021.

[原著論文：査読なし]

なし

[症例報告]

なし

[総説]

1. Matsuda Y, Watanabe T, Li Xiao K. Approaches for Controlling Antibody-Mediated Allograft Rejection Through Targeting B cells. **Frontiers in Immunology** 12: 682334; 2021.
2. Zheng QY, Zhang SJ, Guo WZ, Li Xiao K\*. The unique immunomodulatory properties of MSC-derived exosomes in organ transplantation. **Frontiers in Immunology** 12: 659621; 2021.
3. Matsuda Y, Hiramitsu T, Li Xiao K, Watanabe T. Characteristics of immunoglobulin M type antibodies of different origins from the immunologic and clinical viewpoints and their application in controlling antibody-mediated allograft rejection. **Pathogens** 10(1), 4; 2021.

## [著書]

1. Que WT, Li Xiao K\*. Regulatory T Cells for the Induction of Transplantation Tolerance. In: SG-Zheng editor. Chapter 15: **T Regulatory Cells in Human Health and Diseases**. Springer Publishers Inc., pp.289-302, 2021.

## [ガイドライン、報告書、その他] (学会・研究班ガイドライン、研究班報告書、刊行物等)

なし

## [学会発表]

## 国際学会

1. Kuai Ma, Weitao Que, Er-li Gu, Wen-zhi Guo, Liang Zhong, Paolo Michieli, Terumi Takahara, Xiao-Kang Li. A MET-agonistic antibody mimicking hepatocyte growth factor accelerates liver regeneration and improves survival in mice undergoing carbon tetrachloride exposure and partial hepatectomy. EASL The International Liver Congress™ 2021. Online; June 23-26, 2021.
2. Toshihiko Watanabe, Yoshiaki Nishio, Xiao-Kang Li, Hajime Okita, Tatsuo Kuroda. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for pediatric neuroblastoma cell line. The 54th Annual PAPS(第54回太平洋小児外科学会) Virtual. Nov.14-18,2021.

## 国内学会

1. 小原弘道,二方幹弥,中條哲也,暮地本宙己, 石井大介,岩田浩義,絵野沢伸,李 小康,松野直徒.機械灌流における ICG 代謝の時空間変化を用いた肝臓機能評価. 日本移植学会総会 東京. Sept.18-20,2021.
2. 小原弘道,佐藤優樹,中條哲也,暮地本宙己, 石井大介,岩田浩義,絵野沢伸,李 小康,松野直徒. 過小肝のための機械灌流中における時空間温度計測による虚血障害予測法の提案. 日本移植学会総会 東京. Sept.18-20,2021.
3. 中條哲也,小原弘道,佐藤優樹,重政映未,林昌輝,上原大知,暮地本宙己,Mohd Zin Nur Khatijah,大橋牧人, 李 小康,笠原群生,松野直徒. ブタ心停止ドナーに対する摘出前 ECMO および機械灌流保存の有効性. 日本移植学会総会 東京. Sept.18-20,2021.
4. Xin Hu, Hiroshi Hirano, Kenichiro Hasumi, Motowo Nakajima, Xiao-Kang Li. Enhancement of antitumor effects of PD-L1 blockade by 5-ALA/SFC via upregulation of exhausted T cells metabolism in mice. 第80回日本癌学会学術総会 横浜. Sept.30-Oct.2,2021.
5. 佐藤優樹、小原弘道、山本明槻、二方幹弥、中條哲也、暮地本宙己、Mohd Zin Nur Khatijah、石井大介、岩田浩義、絵野沢伸、李 小康、松野直徒. 時空間温度分布計測を用いた DCD 肝臓の機械灌流による虚血再灌流障害評価. 臓器保存生物医学会 東京. Nov.12-13,2021.
6. 中條哲也、小原弘道、佐藤優樹、重政映未、林昌輝、上原大知、暮地本宙己、Mohd Zin Nur Khatijah、大橋牧人、李 小康、笠原群生、松野直徒. 心停止ドナーに対する ECMO および機械灌流保存の有効性. 臓器保存生物医学会 東京. Nov.12-13,2021.
7. 小原弘道、山本明槻、佐藤優樹、二方幹弥、中條哲也、暮地本宙己、Mohd Zin Nur Khatijah、石井大介、岩田浩義、絵野沢伸、李 小康、松野直徒. 過小肝臓の低温・室温機械灌流時の酸素消費の検討. 臓器保存生物医学会 東京. Nov.12-13,2021.
8. 小原弘道、山本明槻、佐藤優樹、二方幹弥、中條哲也、暮地本宙己、絵野沢伸、李 小康、松野直徒. 肝臓機械灌流のためのデジタルバイオプシによる流動代謝融合評価手法. 臓器保存生物医学会 東京. Nov.12-13,2021.
9. 馬 快、高原照美、李 小康. A MET-agonistic antibody accelerates cirrhotic liver regeneration and

improves mouse survival following partial hepatectomy. 第 35 回肝臓洞壁細胞研究会 新潟. Dec.16-17,2021.

【公的研究費】

〔代表研究者〕

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)  
シングル細胞・遺伝子発現解析による臓器移植 後免疫寛容機序の解明 (130 万円)
2. 成育医療研究開発費  
iPS/ES 細胞由来 off-the-shelf 型細胞製剤 (CAR-NK 細胞) による小児肝芽腫肝移植後再発予防・抑制療法の開発 (420 万円)
3. 共同研究費 26-22 (SBI ファーマ株式会社)  
5-アミノレブリン酸(5-ALA)の臓器移植、免疫学分野及び再生医療分野への応用に関する研究 (390 万円)
4. 共同研究費 29-9 (株式会社アウレオ)  
黒酵母(*Aureobasidium pullulans*) 培養液の薬効に関する研究 (150 万円)
5. 共同研究費 31-2 (株式会社アッチェ)  
水素担持サンゴカルシウムの医療分野への応用に関する研究 (104 万円)
6. 共同研究費 31-20 (株式会社 L T T バイオファーマ)  
臓器移植後虚血再灌流障害における PC-SOD の治療効果に関する研究 (65 万円)
7. 共同研究費 2-4 (医療法人社団珠光会)  
リ脂質を主体とするアジュバンド 製剤の効果・機能検証とがんワクチン開発への応用 (260 万円)

〔分担研究者〕

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者：中川美和) (5 万円)  
複合組織移植における拒絶反応の網羅的解析—マウス顔面移植モデルを用いて—
2. 成育医療研究開発費  
小児肝臓器移植後長期生着率向上するための基礎研究 (代表研究者：笠原群生) (30 万円)
3. 成育医療研究開発費  
肝移植後肝芽腫再発に対する養子免疫療法確立に向けた基礎研究 (代表研究者：阪本靖介) (50 万円)

【特許】

出願番号：PCT/JP2020/034361 (特願 2021-545597) 抗体医薬の効果増強用組成物

【その他（教育・広報など）】

〔教育活動〕

首都大学東京特任教授(～2021.3.31)

〔社会活動〕

特になし

〔研究所運営への貢献〕

放射線取扱主任者、放射線安全委員会委員、麻薬・毒劇物等管理委員会委員、倫理予備審査委員会委員

【その他】

特になし

【令和 4 年研究業績】

〔原著論文：査読付 (Reviewed Paper) 〕 (欧文、和文の順に、\*Corresponding author)

1. Hu X, Shui YF, Hirano H, Kusano K, Guo W-Z, Fujino M, Li Xiao K\*. PD-L1 antibody enhanced  $\beta$ -glucan antitumor effects via blockade of the immune checkpoints in a melanoma model. **Cancer Immunol Immunother**. Sep 2. doi: 10.1007/s00262-022-03276-4. Online ahead of print.2022.
2. Que WT, Ma K, Hu X, Guo WZ, Li Xiao K\*. Combinations of anti-GITR antibody and CD28 superagonist induce permanent allograft acceptance by generating Type 1 regulatory T cells. **Science Advances** 8, eabo4413; 2022.
3. Ma K, Que WT, Hu X, Guo WZ, Zhong L, Ueda D, Gu EL, Li Xiao K\*. Combinations of anti-GITR antibody and CD28 superagonist ameliorated dextran sodium sulfate-induced mouse colitis. **Clin Exp Immunol** 208(3): 340-350; 2022.
4. Watanabe T, Nishio Y, Yamamoto Y, Shimizu T, Li Xiao K, Okita H, Kuroda T. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for pediatric neuroblastoma cell line. **Journal of Pediatric Surgery** 57(7): 1281-1285; 2022.
5. Ma K, Que WT, Hu X, Guo WZ, Gu EL, Zhong L, Morello V, Cazzanti M, Michieli P, Takahara T, Li Xiao K\*. A MET-agonistic antibody accelerates cirrhotic liver regeneration and improves mouse survival following partial hepatectomy. **Liver Transplant** 28(5):782-793; 2022.

[原著論文：査読なし]

なし

[症例報告]

なし

[総説]

1. Jiang ZY, Zhu HT, Wang PS, Que WT, Zhong L, Li Xiao K\*, Du FT. Different subpopulations of regulatory T cells in human autoimmune disease, transplantation, and tumor immunity. **MedComm** 3:e137; 2022.

[著書]

なし

[ガイドライン、報告書、その他] (学会・研究班ガイドライン、研究班報告書、刊行物等)

なし

[学会発表]

国際学会

1. Hiroyoshi Iwata, Tetsuya Nakajo, Hiromichi Obara, Tomomasa Okazawa, Hiroki Kaneko, Hiroki Bochimoto, Makito Ohashi, Aiko Kawada, Xiao-Kang Li, Shunsuke Iwai, Mizuho Ohara, Naoto Matsuno. Beneficial Effects of Combined Use of ECMO and Hypothermic Machine Perfusion for Porcine DCD Liver. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Nov.25-26,2022.
2. Hiroki Kaneko, Hiromichi Obara, Hiroyoshi Iwata, Yuga Okazawa, Tetsuya Nakajo, Hiroki Bochimoto, Makito Ohashi, Mizuho Ohara, Xiao-Kang Li, Naoto Matsuno. Basic Characteristics of Subnormothermic Regional Perfusion for DCD Porcine Liver. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Nov.25-26,2022.
3. Hiromichi Obara, Yuga Okazawa, Hiroyoshi Iwata, Tetsuya Nakajo, Taiki Kaneko, Hiroki Bochimoto, Makito Ohashi, Mizuho Ohara, Xiao-Kang Li, Naoto Matsuno. Evaluation of Porcine DCD Liver Functions Prior to

Transplantation During Machine Perfusion. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2022. Nov.25-26,2022.

#### 国内学会

1. Xin Hu, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. Liver mononuclear cells-derived NK cells for treatment of hepatocellular carcinoma. 第 51 回 日本免疫学会学術集会 熊本. Dec.7-9,2022.
2. Xin Hu, Weitao Que, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. Supercooling preservation prolonged cold ischemia time in mouse heart transplantation. 第 48 回 日本臓器保存生物医学会学術集会 広島. Nov.4-5,2022.
3. 小原弘道, 岡澤友雅, 寺口博也, 中條哲也, 金子太樹, 暮地本宙己, Mohd Zin Nur Khatijah, 大橋牧人, 石井大介, 岩田浩義, 大原みずほ, 李 小康, 松野直徒. 肝臓移植拡大のための機械灌流による移植前機能評価. 第 48 回 日本臓器保存生物医学会学術集会 広島. Nov.4-5,2022.
4. 小原弘道, 岡澤友雅, 岩田浩義, 中條哲也, 金子太樹, 暮地本宙己, 大橋牧人, 大原みずほ, 李 小康, 松野直徒. ECMO による障害回復臓器の機械灌流による移植前評価. 第 48 回 日本臓器保存生物医学会学術集会 広島. Nov.4-5,2022.
5. 岩田浩義, 中條哲也, 小原弘道, 岡澤友雅, 金子太樹, 大橋牧人, 李 小康, 岩井駿祐, 大原みずほ, 松野直徒. ブタ心停止ドナー肝に対する ECMO の利用と機械灌流保存. 第 48 回 日本臓器保存生物医学会学術集会 広島. Nov.4-5,2022.
6. 小原弘道, 岩田浩義, 岡澤友雅, 寺口博也, 中條哲也, 金子太樹, 暮地本宙己, Mohd Zin Nur Khatijah, 大橋牧人, 石井大介, 大原みずほ, 李 小康, 松野直徒. 心停止ドナーの移植適用拡大のための ECMO を活用した体内局所灌流による臓器機能回復と機械灌流による臓器機能評価. 第 60 回人工臓器学会大会 愛媛. Nov.3-5,2022.
7. Kuai Ma, Weitao Que, Xin Hu, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. Combinations of anti-GITR antibody and CD28 superagonist induce permanent allograft acceptance by generating Type 1 regulatory T cells. 第 58 回 日本移植学会学術集会 名古屋. Oct.13-15,2022.
8. 中川美和, 李 小康. マウス顔面複合組織移植モデルの確立. 第 58 回 日本移植学会学術集会 名古屋. Oct.13-15,2022.
9. 岩田浩義, 中條哲也, 小原弘道, 岡澤友雅, 金子太樹, MohdZinNur Khatijah, 暮地本宙己, 大橋牧人, 李 小康, 大原みずほ, 松野直徒. ブタ心停止ドナー肝に対する ECMO の利用と機械灌流保存. 第 58 回 日本移植学会学術集会 名古屋. Oct.13-15,2022.
10. 小原弘道, 岩田浩義, 岡澤友雅, 寺口博也, 中條哲也, 金子太樹, 暮地本宙己, MohdZinNurKhatijah, 大橋 牧人, 石井大介, 大原みずほ, 李 小康, 松野直徒. ECMO による温阻血障害回復臓器の ICG を用いた臓器機械灌流による移植前評価. 第 58 回 日本移植学会学術集会 名古屋. Oct.13-15,2022.
11. 小原弘道, 二方幹弥, 岡澤友雅, 寺口博也, 中條哲也, 金子太樹, 暮地本宙己, ヌル カティージャ, 大橋牧人, 石井大介, 岩田浩義, 大原みずほ, 李 小康, 松野直徒. 臓器機械灌流のための時空間画像情報を援用した虚血障害評価. 第 58 回 日本移植学会学術集会 名古屋. Oct.13-15,2022.
12. 小原弘道, 山本明槻, 岡澤友雅, 寺口博也, 中條哲也, 金子太樹, 暮地本宙己, ヌル カティージャ, 大橋牧人, 石井大介, 岩田浩義, 大原みずほ, 李 小康, 松野直徒. 臓器機械灌流における代謝指標による温阻血ブタ肝臓機能評価. 第 58 回 日本移植学会学術集会 名古屋. Oct.13-15,2022.
13. Xin Hu, Hiroshi Hirano, Kisato Kusano, Masayuki Fujino, Xiao-Kang Li. PD-L1 antibody enhanced the  $\beta$ -glucan antitumor effects via blockade the immune checkpoints in melanoma model. 第 81 回 日本癌学会学術総会 横浜. Sept.29-Oct.1,2022.

【公的研究費】

[代表研究者]

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)  
シングル細胞・遺伝子発現解析による臓器移植 後免疫寛容機序の解明 (45 万円)
2. 成育医療研究開発費  
iPS/ES 細胞由来 off-the-shelf 型細胞製剤 (CAR-NK 細胞) による小児肝芽腫肝移植後再発予防・抑制療法の開発 (400 万円)
3. 共同研究費 26-22 (SBI ファーマ株式会社)  
5-アミルグリン酸(5-ALA)の臓器移植、免疫学分野及び再生医療分野への応用に関する研究 (390 万円)
4. 共同研究費 29-9 (株式会社アウレオ)  
黒酵母(*Aureobasidium pullulans*) 培養液の薬効に関する研究 (420 万円)
5. 共同研究費 31-2 (株式会社アッチェ)  
水素担持サンゴカルシウムの医療分野への応用に関する研究 (130 万円)
6. 共同研究費 2-4 (医療法人社団珠光会)  
リ脂質を主体とするアジュバント製剤の効果・機能検証とがんワクチン開発への応用 (260 万円)

[分担研究者]

1. 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C) (代表研究者: 中川美和) (6 万円)  
複合組織移植における拒絶反応の網羅的解析—マウス顔面移植モデルを用いて—
2. 成育医療研究開発費  
小児肝臓器移植後長期生着率向上するための基礎研究 (代表研究者: 笠原群生) (50 万円)
3. 成育医療研究開発費  
肝移植後肝芽腫再発に対する養子免疫療法確立に向けた基礎研究 (代表研究者: 阪本靖介) (100 万円)
4. 成育医療研究開発費  
肝臓移植における免疫寛容誘導予測システムの確立 (代表研究者: 清水誠一) (200 万円)

【特許】

抗体医薬の効果増強用組成物 (特許第 6292640 号) 登録日: 2022.6.13.

【その他 (教育・広報など)】

[教育活動]

東京都立大学客員教授(2021.4.1～)

[社会活動]

特になし

[研究所運営への貢献]

放射線取扱主任者、放射線安全委員会委員、麻薬・毒劇物等管理委員会委員、倫理予備審査委員会委員

【その他】

特になし