

厚生科学研究研究費補助金
厚生科学特別研究事業

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の
分化による血小板の生成の研究

平成11年度 総括研究報告書

主任研究者 畠 清彦

平成12年度(2000)年3月

厚生科学研究研究費補助金
厚生科学特別研究事業

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の
分化による血小板の生成の研究

平成11年度 総括研究報告書

主任研究者 畠 清彦

平成12年度(2000)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による 血小板の生成の研究	----- 1
畠 清彦	
II. 分担研究報告	
1. 遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による 血小板の生成の研究	----- 3
照井康仁	
2. 遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による 血小板の生成の研究	----- 5
大月哲也	
3. 遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による 血小板の生成の研究	----- 7
富塚 浩	
4. 遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による 血小板の生成の研究	----- 9
上井雅哉	
5. 遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による 血小板の生成の研究	----- 11
森 政樹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 13
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 15

（総括・分担）研究報告書

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による血小板の生成の研究

主任研究者 畠清彦 財団法人癌研究会附属病院化学療法科副部長

巨核球系白血病細胞株にトロンボポエチン受容体遺伝子を導入した株細胞を樹立したところ、形態的に突起に富んだ細胞に変化した。しかし血小板構造が形成されるには不十分であった。白血病細胞の分化後に細胞死をコントロールするための誘導については、内皮細胞由来インターロイキン8とb2-ミクログロブリンが応用可能となる系であることを見出した。

照井康仁	自治医大・血液内科	講師
大月哲也	自治医大・血液内科	助手
冨塚 浩	自治医大・血液内科	講師
上井雅哉	自治医大・血液内科	大学院生
森 政樹	自治医大・血液内科	大学院生

A. 研究目的

血小板は現在健康保険制度上、2万/mm³以下であるか、または出血傾向を呈している状態に輸血することが認められている。血小板産生を刺激するサイトカインの同定及び解析の結果、インターロイキン6、11、マクローファージコロニー刺激因子、トロンボポエチンがある。本研究では血小板の分化、機能を刺激する至適なサイトカインと巨核球への分化を誘導する遺伝子、転写因子GATAを用いて巨核球系白血病を分化させ、血小板の生成を計画する研究を行う。

B. 研究方法

HLA分子の発現していない白血病細胞株K562細胞を標的細胞とし、トロンボポエチン受容体遺伝子c-mplを導入した。トロンボポエチンに反応する細胞株を樹立した。また巨核球系白血病細胞で、トロンボポエチン受容体遺伝子c-mplを導入した。電顕で解析した。

C. 研究結果

トロンボポエチン受容体遺伝子c-mplを導入した。トロンボポエチンに反応する細胞株を樹立した（論文投稿中）。血小板は出現していないが、アポトーシス、細胞の周期や分化、核数を制御する遺伝子やサイトカインを解析した。細胞の分化と多核化する遺伝子のひとつとして、ヒトHuman Immunodeficiency Virus由来蛋白の遺伝子Vprによ

る制御を研究した。白血病細胞は遺伝子導入により分化し、多核化した。血小板は出現しなかった。骨髄系への分化は促進するものの、巨核球系への分化や細胞の多核化したあとの変化は認められなかった。遺伝子導入した細胞を移植、投与することを考えると、移植または投与後の白血病細胞や遺伝子導入した細胞の細胞死を制御することが重要であり、アポトーシスの制御する機構を研究した。

D. 考察

mpl遺伝子を導入して、いくつかの株細胞の形態変化を検討した。mpl導入株細胞は突起に富んでおり、興味深い。またHLAに関係なく白血病細胞のアポトーシスを誘導する因子としてβ2-ミクログロブリンを同定し、作用機序を検討した。細胞死の誘導に有用である。

E. 結論

これまでの遺伝子導入またはサイトカインだけでは血小板または血小板構造物は出現できていない。最近神経細胞の突起を延長させるサイトカインが発見されたので、ヒトではK562, TF-1細胞のうちmpl遺伝子導入株細胞を標的として、抗原性の有無について検討する必要がある。細胞死の制御については多くの知見が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tarumoto T, Imagawa S, Hotta T, Ohmine K, Nagai T, Takatoku M, Komatsu N, Hatake K, Ozawa K. A case of bilateral heel ulcers associated with hydroxyurea therapy for chronic myelogenous leukemia. Jpn J Clin Oncol 2000 Mar;30(3):159-62.

Yano L, Shimura M, Taniguchi M, Hayashi Y, Suzuki T, Hatake K, Takaku F, Ishizaka Y. Improved gene transfer to neuroblastoma cells by a monoclonal antibody targeting RET, a receptor tyrosine kinase. *Hum Gene Ther.* 2000 ;11:995-1004.

Hatake K, Terui Y, Tomizuka H, Uwai M, Mori M, Mishima Y. Apoptosis in leukemic cells: basic and clinical aspects. *Current Topics in Biochem Res.* 1:179-191,1999.

Kawano C, Muroi K, Kuribara R, Matsumoto Y, Ohtsuki T, Hatake K, Ozawa K. Engraftment syndrome after autologous peripheral blood stem cell transplantation with high numbers of peripheral blood stem cells followed by granulocyte colony-stimulating factor administration. *Bone Marrow Transplant.* 2000 ;25:228-9.

Kaji Y, Ikeda K, Ikeda T, Kawakami K, Sasaki K, Shindo M, Hatake K, Harada M, Motoyoshi K, Mori S, Norimatsu H, Takahara J. IL-4, but not vitamin D(3), induces monoblastic cell line UG3 to differentiate into multinucleated giant cells on osteoclast lineage. *J Cell Physiol.* 2000 ;182:214-21.

Terui Y, Tomizuka H, Mishima Y, Ikeda M, Kasahara T, Uwai M, Mori M, Itoh T, Tanaka M, Yamada M, Shimamura S, Ishizaka Y, Ozawa K, Hatake K. NH2-terminal pentapeptide of endothelial interleukin 8 is responsible for the induction of apoptosis in leukemic cells and has an antitumor effect in vivo. *Cancer Res.* 1999 ;59:5651-5.

Mori M, Terui Y, Ikeda M, Tomizuka H, Uwai M, Kasahara T, Kubota N, Itoh T, Mishima Y, Douzono-Tanaka M, Yamada M, Shimamura S, Kikuchi J, Furukawa Y, Ishizaka Y, Ikeda K, Mano H, Ozawa K, Hatake K. Beta(2)-microglobulin identified as an apoptosis-inducing factor and its characterization. *Blood.* 1999 ;94:2744-53.

Tabata M, Takahashi H, Izumi T, Komatsu N, Tsunoda J, Yoshida M, Nakama S, Kuriki K, Saito K, Hatake K, Miura Y. Adult T cell leukemia lymphoma (ATL) localized in the right tibial bone. *Leuk Lymphoma.* 1999 35:189-92.

Miyawaki S, Tanimoto M, Kobayashi T, Minami S, Tamura J, Omoto E, Kuriyama K, Hatake K, Saito K, Kanamaru A, Oh H, Ohtake S, Asou N, Sakamaki H, Yamada O, Jinnai I, Tsubaki K, Takeyama K, Hiraoka A, Matsuda S, Takahashi M, Shimazaki C, Adachi K, Kageyama S, Ohno R, et al. No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy

of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML92 study. Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol.* 1999 ;70:97-104.

Shimura M, Zhou Y, Asada Y, Yoshikawa T, Hatake K, Takaku F, Ishizaka Y. Inhibition of Vpr-induced cell cycle abnormality by quercetin: a novel strategy for searching compounds targeting Vpr. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 ;261:308-16.

Igarashi H, Hatake K, Tomizuka H, Yamada M, Gunji Y, Momoi MY. High serum levels of M-CSF and G-CSF in Kawasaki disease. *Br J Haematol.* 1999 ;105:613-5.

Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, Yamashita K, Arai H, Miura Y. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol.* 1999;101:149-52.

Shimura M, Onozuka Y, Yamaguchi T, Hatake K, Takaku F, Ishizaka Y. Micronuclei formation with chromosome breaks and gene amplification caused by Vpr, an accessory gene of human immunodeficiency virus. *Cancer Res.* 1999 ;59:2259-64.

Shimura M, Tanaka Y, Nakamura S, Minemoto Y, Yamashita K, Hatake K, Takaku F, Ishizaka Y. Micronuclei formation and aneuploidy induced by Vpr, an accessory gene of human immunodeficiency virus type 1. *FASEB J.* 1999 ;13:621-37.

大嶺健、和泉透、室井一男、清水律子、今川重彦、小松則夫、佐々木龍平、島清彦、小澤敬也。特発性血小板減少性紫斑病に対する低用量プレドニゾン療法。臨床血液。41:8-11,2000.

2. 学会発表

松本 裕子, 森政樹, 和泉透, 高德正昭, 室井一男, 今川重彦, 小松則夫, 島清彦, 小澤敬也。当科における ATRA 療法施行 APL20 例の検討。日本臨床血液学会総会、秋田市、

G. 知的所有権の取得状況

特にありません。

（総括・分担）研究報告書

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による血小板の生成の研究

分担研究者 照井康仁 自治医大・血液内科 講師

巨核球系白血病細胞株にトロンボポエチン受容体遺伝子を導入した株細胞を樹立したところ、形態的に突起に富んだ細胞に変化した。しかし血小板構造が形成されるには不十分であった。白血病細胞の分化後に細胞死をコントロールするための誘導については、内皮細胞由来インターロイキン8とb2-ミクログロブリンが応用可能となる系であることを見出した。

A. 研究目的

血小板の分化、機能を刺激する至適なサイトカインと巨核球への分化を誘導する遺伝子、転写因子GATAを用いて巨核球系白血病を分化させ、血小板の生成を計画する研究を行う。緊急に出血傾向を伴う患者さんの手術に対して出血の防止に作用できるものを開発する。

B. 研究方法

白血病細胞株K562細胞にアポトーシスを制御する遺伝子を強制発現させることによって、巨核球系に分化する遺伝子を検索した。また骨髓異形成症候群患者由来の細胞を各種のサイトカインを添加して培養し、株細胞の樹立を試みた。また応用される白血病細胞の増殖停止及び細胞死をおこして制御するために白血病に対するアポトーシス誘導因子を解析した。白血病株細胞HL-60を分化誘導因子とともに培養し、その上清から高速液体クロマトグラフィを用いて精製した。精製した蛋白の構造を決定し、作用機序を解析した。

C. 研究結果

白血病細胞のうち、アポトーシスに関連した遺伝子として、bcl-XLを強制発現させると巨核球系へ分化することがわかった。樹立した白血病細胞株では、インターロイキン3,GM-CSFに反応して増殖し、トロンボポエチンにも反応することがわかった。分化を誘導して血小板構造物が出現するかどうか検討したが構造物は出現しなかった。新

しいアポトーシス誘導因子として内皮細胞由来インターロイキン8がみいだされ、内皮細胞がアポトーシスに関与していることを報告した。さらにそのN末端の5ペプチド配列が活性を有していることを示した。

D. 考察

bcl-XLが巨核球系への分化を決定する因子のひとつであることが判明したが、最近他に転写因子GATAファミリーやトロンボポエチン受容体も分化決定に重要と考察された。新しく樹立された細胞株からは今後転写因子GATAファミリーやトロンボポエチン受容体遺伝子を導入し発現をさせて血小板まで出現するかどうかを検討したところ、突起の多い細胞は出現したが、血小板構造物までは出現していない。今後さらに新規のサイトカインの添加により細胞の形態および機能の変化を検討が必要である。

E. 結論

巨核球系への分化する能力を有する細胞株を樹立した。巨核球/血小板系への分化と細胞増殖の制御に重要と考えられる、calmodulin-dependent kinase IVが分化によってdown-regulationされることがわかった。さらに新規のサイトカインの添加が必要である。今後の発展性が高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

Terui Y, Tomizuka H, Mishima Y, Ikeda M, Kasahara T, Uwai M, Mori M, Itoh T, Tanaka M, Yamada M, Shimamura S, Ishizaka Y, Ozawa K, Hatake K.
NH2-terminal pentapeptide of endothelial interleukin

8 is responsible for the induction of apoptosis in leukemic cells and has an antitumor effect in vivo.

Cancer Res. 1999 ;59:5651-5.

Mori M, Terui Y, Ikeda M, Tomizuka H, Uwai M, Kasahara T, Kubota N, Itoh T,

Mishima Y, Douzono-Tanaka M, Yamada M, Shimamura S, Kikuchi J, Furukawa Y,

Ishizaka Y, Ikeda K, Mano H, Ozawa K, Hatake K. Beta (2)-microglobulin identified

照井康仁、畠清彦。TUNEL法。血液腫瘍科、40:609-15, 2000.

2. 学会発表

照井康仁、笠原忠、冨塚浩、上井雅哉、森政樹、畠清彦。内皮細胞による新しいアポトーシス誘導系：内皮細胞由来IL-8の関与。日本癌学会、1999.10.

照井康仁、冨塚浩、上井雅哉、森政樹、畠清彦。内皮細胞型IL-8のN末端ペプチドによるアポトーシス誘導効果と抗白血病効果の応用。第61回日本血液学会総会。1999.4.

（総括・分担）研究報告書

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による血小板の生成の研究

分担研究者 大月哲也 自治医大・血液内科 助手

巨核球系白血病細胞株にトロンボポエチン受容体遺伝子を導入した株細胞を樹立したところ、形態的に突起に富んだ細胞に変化した。しかし血小板構造が形成されるには不十分であった。白血病細胞の分化後に細胞死をコントロールするための誘導については、内皮細胞由来インターロイキン8とb2-ミクログロブリンが応用可能となる系であることを見い出した。

A. 研究目的

血小板の分化、機能を刺激する至適なサイトカインと巨核球への分化を誘導する遺伝子、転写因子GATAを用いて巨核球系白血病を分化させ、血小板の生成を計画する研究を行う。緊急に出血傾向を伴う患者さんの手術に対して出血の防止に作用できるものを開発する。

B. 研究方法

白血病細胞の分化に作用する遺伝子を、細胞株にall-trans retinoic acidを作用させ、発現増強する遺伝子をクローニングした。重症貧血のうちのひとつである、Fanconi貧血の遺伝子異常を研究した。特に病態について研究した。

C. 研究結果

Fanconi貧血の際に重要である蛋白と結合する蛋白を遺伝子クローニングして報告した。またFanconi貧血の遺伝子異常についてはNF-kBファミリーのひとつである転写因子が結合していることがわかり、投稿中である。

D. 考察

Fanconi貧血は重症であり、治療の開発、特に遺伝子治療の標的となっている疾患である。アポトーシスの異常も認められており、血球減少のメカニズムとしても解析が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Otsuki T, Kajigaya S, Ozawa K, Liu JM. SNX5, a new member of the sorting nexin family, binds to the Fanconi anemia complementation group A protein. Biochem Biophys Res Commun 1999 Nov 30;265(3):630-5.

（総括・分担）研究報告書

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による血小板の生成の研究

分担研究者 富塚 浩 自治医大・血液内科 講師

巨核球系白血病細胞株にトロンボポエチン受容体遺伝子を導入した株細胞を樹立したところ、形態的に突起に富んだ細胞に変化した。しかし血小板構造が形成されるには不十分であった。白血病細胞の分化後に細胞死をコントロールするための誘導については、内皮細胞由来インターロイキン8とb2-ミクログロブリンが応用可能となる系であることを見出した。

A. 研究目的

血小板の分化、機能を刺激する至適なサイトカインと巨核球への分化を誘導する遺伝子、転写因子GATAを用いて巨核球系白血病を分化させ、血小板の生成を計画する研究を行う。緊急に出血傾向を伴う患者さんの手術に対して出血の防止に作用できるものを開発する。

B. 研究方法

血液幹細胞の1分画であるCD34陽性細胞においてアポトーシスを制御する遺伝子bcl-2ファミリー、Fas抗原(CD95)を検索した。方法としてコロニー形成細胞をつくりあげて、PCRを用いて遺伝子発現を検討した。急性前骨髄性白血病に対するアポトーシス誘導因子を解析した。CD95、bcl-2ファミリーを検討した。

C. 研究結果

アポトーシスに関連した遺伝子として、急性前骨髄性白血病では、CD95は分化誘導療法の有効例では先立って発現増強が認められた。また血液幹細胞ではCD95が発現が低く、アポトーシスに陥らないような機序があると考えられた。

D. 考察

血液幹細胞のうちCD34陽性細胞ではCD95がTNFa, Interferon g系が抑制的に作用して、アポトーシスを誘導して、幹細胞の数や増殖を調節してい

る。アポトーシスではさらに血管内皮細胞と幹細胞との相互作用が重要であることが認められたので、今後細胞間または、誘導因子と幹細胞との影響を検討する必要がある。

E. 結論

急性前骨髄性白血病ではCD95が発現増強されると、分化誘導療法に対して有効であり、有効性の予測でも有用であることを示した。コロニー形成細胞ではbcl-2ファミリーがアポトーシス阻止に作用していると考えられている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Muroi K, Suzuki T, Amemiya Y, Yoshida M, Kawano C, Kuribara R, Otsuki T, Izumi T, Tomizuka H, Komatsu N, Imagawa S, Hatake K, Miura Y, Ozawa K. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for adults with B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a pilot study. *Leuk Lymphoma*. 2000 ;38:103-11.

Hatake K, Terui Y, Tomizuka H, Uwai M, Mori M, Mishima Y. Apoptosis in leukemic cells: basic and clinical aspects. *Current Topics in Biochem Res*. 1:179-191,1999.

Terui Y, Tomizuka H, Mishima Y, Ikeda M, Kasahara T, Uwai M, Mori M, Itoh T, Tanaka M, Yamada M, Shimamura S, Ishizaka Y, Ozawa K, Hatake K. NH2-terminal pentapeptide of endothelial interleukin 8 is responsible for the induction of apoptosis in leukemic cells and has an antitumor effect in vivo. *Cancer Res*. 1999 ; 59:5651-5.

Igarashi H, Hatake K, Tomizuka H, Yamada M, Gunji Y, Momoi MY. High serum levels of M-CSF and G-

CSF in Kawasaki disease.Br J Haematol. 1999 ;105:613-5.

Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, Yamashita K, Arai H, Miura Y. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

Acta Haematol. 1999;101:149-52.

2. 学会発表

（総括・分担）研究報告書

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による血小板の生成の研究

分担研究者 上井雅哉 自治医大・血液内科 大学院生

巨核球系白血病細胞株にトロンボポエチン受容体遺伝子を導入した株細胞を樹立したところ、形態的に突起に富んだ細胞に変化した。しかし血小板構造が形成されるには不十分であった。白血病細胞の分化後に細胞死をコントロールするための誘導については、内皮細胞由来インターロイキン8とb2-ミクログロブリンが応用可能となる系であることを見出した。

A. 研究目的

血小板の分化、機能を刺激する至適なサイトカインと巨核球への分化を誘導する遺伝子、転写因子GATAを用いて巨核球系白血病を分化させ、血小板の生成を計画する研究を行う。緊急に出血傾向を伴う患者さんの手術に対して出血の防止に作用できるものを開発する。

B. 研究方法

応用される白血病細胞の増殖停止及び細胞死をおこして制御するために白血病に対するアポトーシス誘導因子を解析した。白血病株細胞HL-60を分化誘導因子とともに培養し、その上清から高速液体クロマトグラフィを用いて精製した。精製した蛋白の構造を決定し、作用機序を解析した。

C. 研究結果

白血新しいアポトーシス誘導因子として補体ファクター蛋白Bbがみいだされ、補体系蛋白がアポトーシスに関与していることを報告した。

D. 考察

アポトーシス誘導遺伝子を使用して、白血病細胞の死や分裂増殖停止に有用かを検討が必要である。補体系はこれまでにアポトーシスに関連するという報告はなく、新しい発見であり、発展性がある。

E. 結論

これらは巨核球/血小板系への分化と細胞増殖の制御に重要と考えられ、今後の発展性が高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

Uwai M, Terui Y, Mishima Y, Tomizuka H, Ikeda M, Itoh T, Mori M, Ueda M, Inoue R, Yamada M, Hayasawa H, Horiuchi T, Niho Y, Matsumoto M, Ishizaka Y, Ikeda K, Ozawa K, Hatake K. A new apoptotic pathway for the complement factor B-derived fragment Bb. J Cell Physiol. 2000. in press.

2. 学会発表

上井 雅哉, 照井 康仁, 三嶋 雄二, 富塚 浩, 池田 正幸, 伊藤 岳人, 森 政樹, 山田 宗夫, 早澤 宏紀, 小澤 敬也, 畠 清彦。補体B因子およびC3のアポトーシスに関する新しい作用。第61回日本血液学会総会、東京、1999.

4.21.

上井 雅哉, 照井 康仁, 三嶋 雄二, 富塚 浩, 池田 正幸, 伊藤 岳人, 森 政樹, 上田 真寿, 山田 宗夫, 早澤 宏紀, 堀内 孝彦, 仁保 喜之, 小澤 敬也, 畠 清彦。補体B因子由来BbのCD11cを介するアポトーシス誘導作用。日本血液学会総会、福岡市、2000.3.

（総括・分担）研究報告書

遺伝子導入とサイトカインによる巨核球系白血病の分化による血小板の生成の研究

分担研究者 森 政樹 自治医大・血液内科 大学院生

巨核球系白血病細胞株にトロンボポエチン受容体遺伝子を導入した株細胞を樹立したところ、形態的に突起に富んだ細胞に変化した。しかし血小板構造が形成されるには不十分であった。白血病細胞の分化後に細胞死をコントロールするための誘導については、内皮細胞由来インターロイキン8とb2-ミクログロブリンが応用可能となる系であることを見出した。

A. 研究目的

血小板の分化、機能を刺激する至適なサイトカインと巨核球への分化を誘導する遺伝子、転写因子GATAを用いて巨核球系白血病を分化させ、血小板の生成を計画する研究を行う。緊急に出血傾向を伴う患者さんの手術に対して出血の防止に作用できるものを開発する。

B. 研究方法

応用される白血病細胞の増殖停止及び細胞死をおこして制御するために白血病に対するアポトーシス誘導因子を解析した。白血病株細胞HL-60を分化誘導因子とともに培養し、その上清から高速液体クロマトグラフィを用いて精製した。精製した蛋白の構造を決定し、作用機序を解析した。

C. 研究結果

白血新しいアポトーシス誘導因子としてb2-microglobulinがみいだされ、T細胞とHLA分子がアポトーシスに関与していることを報告した。その後、マウスに移植した白血病細胞を細胞死に誘導し、抗腫瘍効果が認められたので報告した。

D. 考察

アポトーシス誘導遺伝子を使用して、白血病細胞の死や分裂増殖停止に有用かを検討が必要である。またHLA分子、b2-microglobulinとサイトメガロウイルス感染症との関連、移植後のGVHDの機序にも重要と考えられる。

E. 結論

これらHLA分子、b2-microglobulinは巨核球/血小板系への分化と細胞増殖の制御に重要と考えられ、今後の発展性が高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mori M, Terui Y, Ikeda M, Tomizuka H, Uwai M, Kasahara T, Kubota N, Itoh T, Mishima Y, Douzono-Tanaka M, Yamada M, Shimamura S, Kikuchi J, Furukawa Y, Ishizaka Y, Ikeda K, Mano H, Ozawa K, Hatake K. Beta(2)-microglobulin identified as an apoptosis-inducing factor and its characterization. Blood. 1999 ;94: 2744-53.

2. 学会発表

森政樹、照井康仁、上井雅哉、冨塚浩、畠清彦。白血病細胞株に対するb2ミクログロブリン誘導アポトーシスの検討。日本癌学会、1999.10.

Mori M, Terui Y, Tomizuka H, Uwai M, Hatake K. Beta2-microglobulin-induced apoptosis in human leukemic cell lines. 日本血液学会総会アジアセッション、2000.4.20.

19990431

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

アポトーシスを応用した白血病、悪性リンパ腫の治療の開発

畠清彦

がん治療のあゆみ. 18巻: 59-63, 1999

血液疾患(ITP, HS)－内科の立場から－

畠清彦

診断と治療. Vol.87 No. 7: 1233-1236, 1999

**抗胸腺細胞グロブリン療法中に小腸クローン病を発症した中等症再生
不良性貧血**

森政樹, 田中孝幸, 秋藤洋一, 植木寿一, 中本周, 上井雅哉, 照井康仁,
冨塚浩, 畠清彦, 小澤敬也, 三浦恭定

臨床血液. 40巻 10号: 1105-1109, 1999

造血器腫瘍患者における血清アミロイド蛋白 A(SAA)の役割

森政樹, 畠清彦, 上田真寿, 上井雅哉, 照井康仁, 冨塚浩, 大月哲也, 川野千
鶴, 室井一男, 小澤敬也

血液・腫瘍科. 40(6): 584-890, 2000

**MDS の病態 MDS の臨床病態とアポトーシス. 骨髄異形成症候群
(MDS) 最近の進歩**

畠清彦, 冨塚浩, 照井康仁

血液フロンティア. 10巻 2号: 151-158, 1999

Apoptosis in leukemic cells: basic and clinical aspects

Kiyohiko Hatake, Yaasuhito Terui, Hiroshi Tomizuka, Masaya
Uwai, Masaki Mori and Yuji Mishima

Current Topics in Biochemical Research. Vol.1: 179-191, 1999

In Vivo Stimulatory Effect of Macrophage Colony-Stimulating Factor on the Number of Stroma-Initiating Cells

Miyuki Tanaka-Douazono, Shinya Suzu, Muneo Yamada, Eriko Misawa, Noriko Wakimoto, Seiichi Shimamura, Kiyohiko Hatake, and Kazuo Motoyoshi

Journal of Cellular Physiology. 178: 267-273, 1999

Inhibition of Vpr-Induced Cell Cycle Abnormality by Quercetin: A Novel Strategy for Searching Compounds Targeting Vpr

Mari Shimura, Yu Zhou, Yoshihisa Asada, Takafumi Yoshikawa, Kiyohiko Hatake, Fumimaro Takaku, and Yukihito Ishizaka

Biochemical and Biophysical Research Communications. 261: 308-316, 1999

β_2 -Microglobulin Identified as an Apoptosis-Inducing Factor and Its Characterization

Masaki Mori, Yasuhito Terui, Masayuki Ikeda, Hiroshi Tomizuka, Masaya Uwai, Tadashi Kasahara, Nobuyuki Kubota, Takehito Itoh, Yuji Mishima, Miyuki Douazono-tanaka, Muneo Yamada, Seiichi Shimamura, Jiro Kikuchi Yusuke Furukawa, Yukihito Ishizaka, Kazuma Ikeda, Hiroyuki Mano, Keiya Ozawa, and Kiyohiko Hatake

Blood. Vol. 94 No. 8: 2744-2753, 1999

NH₂-Terminal Pentapeptide of Endothelial Interleukin 8 Is Responsible for the Induction of Apoptosis in Leukemic Cells and Has an Antitumor Effect *in Vivo*

Yasuhito Terui, Hiroshi Tomizuka, Yuji Mishima, Masayuki Ikeda, Tadashi Kasahara, Masaya Uwai, Masaki Mori, Takehito Itoh, Miyuki Tanaka, Muneo Yamada, Seiichi Shimamura, Yukihito Ishizaka, Keiya Ozawa, and Kiyohiko Hatake

Cancer Research. 59: 5651-5655, 1999

Portal Vein Thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria

Hiroshi Tomizuka, Kiyohiko Hatake, Seiichi Kitagawa, Keisuke Yamashita, Hiroyoshi Arai, Yasusada Miura
Acta Haematol. 101: 141-152, 1999

High serum levels of M-CSF and G-CSF in Kawasaki disease

Hiroshi Igarashi, Kiyohiko Haake, Hiroshi Tomizuka, Muneo Yamada, Yuji Gunji, and Mariko Y. Momoi
British Journal of Haematology. 105: 613-615, 1999

Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Adults with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study

Kazuo Muroi, Toshiyuki Suzuki, Youichi Amemiya, Minoru Yoshida, Chizuru Kawano, Ryoko Kuribara, Tetsuya Otsuki, Tohru Izumi, Hiroshi Tomizuka, Norio Komatsu, Shigehiko Imagawa, Kiyohiko Hatake, Yasusada Miura and Keiya Ozawa
Leukemia and Lymphoma. Vol. 38(1-2): 103-111, 2000

Improved Gene Transfer to Neuroblastoma Cells by a Monoclonal Antibody Targeting RET, a Receptor Tyrosine Kinase

Lisa Yano, Mari Shimura, Mika Taniguchi, Yasuhide Hayashi, Toshimitsu Suzuki, Kiyohiko Hatake, Fumimaro Takaku, and Yukihiro Ishizaka
Human Gene Therapy. 11: 995-1004, 2000

Effect of Cytokines on the Proliferation/ Differentiation of Stroma-Initiating Cells

Muneo Yamada, Shinya Suzu, Miyuki Tanaka-Douzono, Noriko Wakimoto, Kiyohiko Hatake, Hirotoshi Hayasawa and Kazuo Motoyoshi
Journal of Cellular Physiology. 184: 351-355, 2000