

HLA の DNA タイピングの普及に関する研究  
— 平成 13 年度班会議用報告資料 —

分担研究者 笹月 健彦 (国立国際医療センター研究所・所長  
九州大学生体防御医学研究所・教授)

研究要旨

骨髄移植の予後に対する HLA クラス II 遺伝子 (HLA-DRB1、DQB1) の寄与を検討する目的で、血清学的に HLA-A、B、DR が一致した移植例 800 組を新たに解析対象として加え、HLA-DNA タイピングを行っている。これまでに解析が終了した 1370 組に関して、以下の結果が得られた。1) HLA-A、B が DNA レベルで一致した症例において、DRB1、DQB1 不一致は生存において有意差に到らなかった (各々  $p=0.086$ 、 $0.068$ )。2) HLA-A、B が DNA レベルで一致した症例において、DRB1、DQB1 不一致は GvHD 発症に関して有意差 (各々  $p=0.0001$ 、 $0.0016$ ) を示し、クラス II の不一致が GvHD 発症の危険因子となることが示唆された。

A. 研究目的

骨髄移植は、造血系の悪性腫瘍および遺伝性疾患の有効な治療法である。しかし、骨髄移植においては、しばしば致死性 GvHD を発症することから、GvHD を中心とした予後に対する HLA の寄与を詳細に把握することが最重要である。我々はこれまでに公的骨髄バンクを利用した非血縁者間骨髄移植が行われた、血清学的に HLA-A、B、DR が一致した移植例 440 組に関して、HLA 型の DNA レベルでの解析を行い、死亡に関して HLA クラス I、特に HLA-A の DNA レベルでの不一致が重要な危険因子となることを明らかにした。これに対し、HLA-DRB1、DQB1 の不一致は有意差には到らなかったが、若干の差を認めた。HLA クラス II の DNA レベルでの不一致が生存および GvHD 発症におよぼす影響を解析数を増やして検討することを目的とし、本年度は新たに 800 組の HLA-DNA タイピングを実施している。

B. 研究方法

これまでにタイピングが終了した 1370 組の移植例の HLA-A、B、DRB1、DQB1 の DNA レベルでの解析結果に関し、HLA-A、B ともに DNA レベルで一致する症例を対象として、

DRB1、DQB1 の不一致が生存および GvHD 発症に及ぼす影響を Kaplan-Meyer 曲線によって検討した。

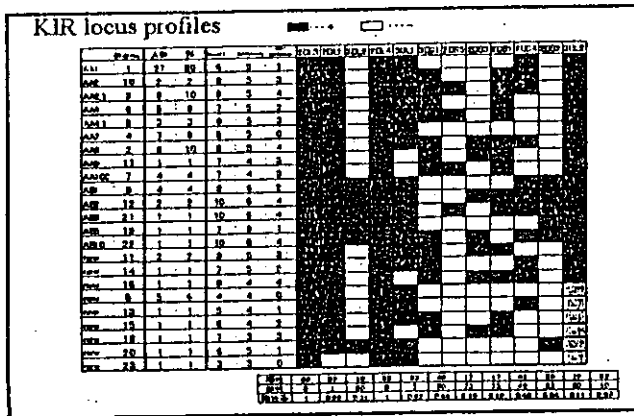
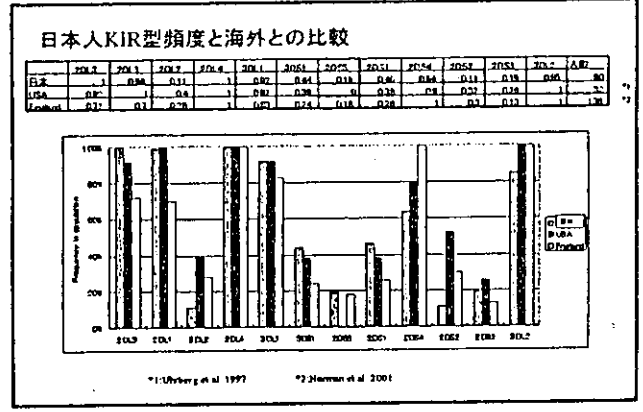
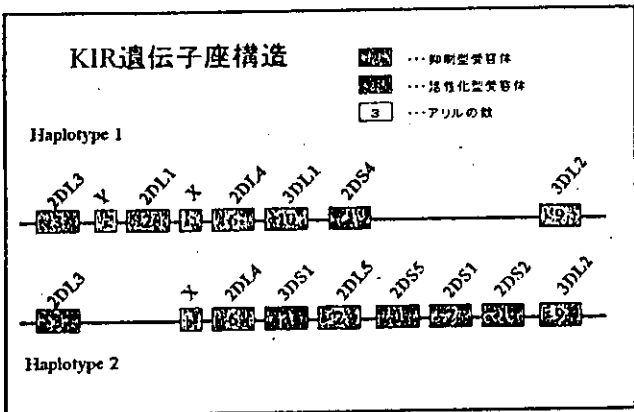
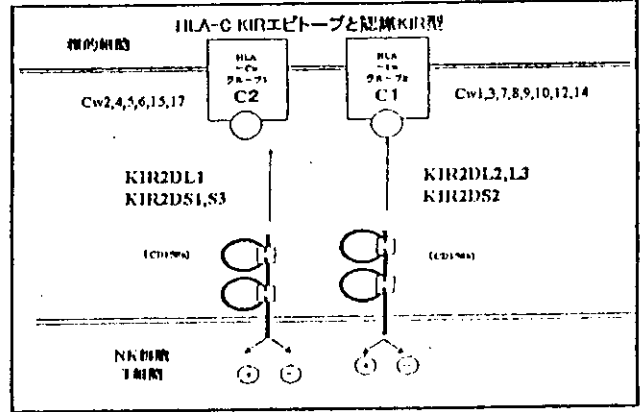
C. 研究結果・考察

前回までの解析により、生存および GvHD 発症に HLA クラス I の DNA レベルでの不一致が危険因子となることを明らかにした。これにより、骨髄バンクにおいても 1996 年 8 月以降 HLA-A、B の DNA レベルでのタイピングが始まり、より適合度の高い移植が行われている。今回、1370 組において HLA-A、B 一致症例における DRB1、DQB1 不一致が生存および GvHD 発症におよぼす影響を検討したが、生存においては DRB1、DQB1 の不一致は統計学的有意差を示さなかった (各々、 $p=0.086$ 、 $p=0.068$ ) もの、GvHD 発症に関しては DRB1 不一致が  $p=0.0001$ 、DQB1 不一致が  $p=0.0016$  を示し、DRB1、DQB1 不一致が危険因子となることが示唆された。このことより、DNA レベルで HLA-A、B が一致した移植症例間において、GvHD 発症に関する DRB1、DQB1 マッチングの重要性が示唆された。

厚生省科学研究ヒゲム、再生医療等研究事業  
「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した  
治療法の開発と普及に関する研究」班  
第二回会報資料 2002年2月15日

非血縁者間骨髄移植におけるNK受容体の関与  
サイトカイン遺伝子多型の移植成績への影響

東京都赤十字血液センター技術部研究一課  
奥部登志雄、石川南英



非血縁者間骨髄移植と KIR genotyping

目的

- ドナー及び患者のKIR型は移植成績に影響するか
- HLAのKIRエピトープ型とKIR型の組み合わせが移植成績に影響するか
- HLA-Cの移植成績への影響をKIRから説明できないか。

今年度の解析

- 日本人健康人集団にKIR型の調査
- ドナーのHLA-C認識活性化KIR型と患者HLA-C型について

### KIRエピトープと活性化型受容体の影響

KIRエピトープ	GVHD			再発		
	n	合計	%	n	合計	%
患者C1C1	143	737	19.4	114	705	17.4
患者C1C2	22	124	17.7	10	101	9.9
ドナーC1C1	143	740	19.3	115	706	16.3
ドナーC1C2	23	120	19.2	19	111	17.1
ドナーC2C2	1	6	16.7	0	6	0

仮説  
患者がC1C2の場合ドナーのC2認識活性化型受容体の有無が影響するのではないか

### 解析結果

ドナーのKIR型別

	C1C1 (42名) 再発4名			C1C2 (44名) 再発7名		
	合計(n)	再発あり	再発無し	合計	再発あり	再発無し
2D5I	15	2	13	26	6	20
2D5J	8	2	6	7	1	6
2D5K	8	1	7	7	0	7
2D5L	20	2	18	26	5	21
2D1J	8	1	7	6	0	6
2D1L	40	4	36	43	7	36

C2認識活性化受容体 2D5I, 2D5J  
C1認識活性化受容体 2D5L

# PCR 自動検出機による簡便な HLA クラス I 遺伝子 DNA タイピング法の開発

東海大学医学部 分子生命科学系  
猪子 英俊

## [目的]

造血幹細胞移植の臨床検査ならびに研究分野において、ヒト主要組織適合抗原複合体である HLA 抗原の実用的な高分解能 DNA タイピングの確立が緊急の課題となりつつある。さらに、この allele レベルでの適合性は、移植適合性のみならず、各個人の遺伝的多様性に応じた医療法として注目を浴びつつある。癌などに対する細胞免疫療法、ペプチドワクチン投与などにおいても、高分解能レベルの実用的な HLA-DNA タイピングの開発が急務である。我々はリアルタイム PCR 自動検出機と蛍光標識プローブを使用した、簡便な HLA クラス I 遺伝子タイピング法の開発を目的として検討を行ってきたが、本研究班では、HLA-C 遺伝子の大量高精度タイピングを担当している。そこで今回は迅速、適確な HLA-C タイピングを行うための検討について状況を報告する。

## [材料と方法]

HLA-C 遺伝子については、24組のプライマーセットを使用した。プライマーに応じて6本のプローブをデザインし、5'末端をそれぞれ FAM, VIC にて標識し、プライマーセットとともにチューブ内に加えた。ABI 社 PRISM7700 を用いて PCR 増幅とシグナル検出を行った。

## [結果および考察]

PCR-SSP (polymerase chain reaction - sequence specific primer) 法は、多数の対立遺伝子特異的なプライマーを用いて PCR 反応を行い、標的の遺伝子が増幅されたか否かを電気泳動にて確認するのみの、非常に簡便な方法として、死体腎移植などを中心に広く利用されている。今回我々が用いているリアルタイム PCR-SSP 法は、PCR 産物自動検出機を用いて、多数のプライマーセットを用いた反応を同時に、しかもリアルタイムでモニタリングする方法である。すなわち、鋳型に結合した蛍光オリゴヌクレオチドプローブが PCR 反応中に Taq ポリメラーゼの伸長に伴って加水分解され、その結果生じる蛍光シグナル強度をモニターすることによって、PCR 反応の有無を確認する方法であり、シグナルを直接検出可能であることから、高い再現性が期待できる。我々は本法に、異なる2種類の蛍光物質を使用するという改良を加え、すでにクラス II 領域の DRB1, DQB1 遺伝子を同時に検出可能な、良好な結果を得ている。

また、我々はこれまで本法を C 遺伝子タイピングに応用するため、low-middle resolution レベルでの検討を行い、本法によるタイピング結果が、既知の遺伝子型と一致していたことを報告して来た。しかし、本法は 24 組のプライマーを使用するため、1 度に多数検体のタイピングを行うことが困難である。本研究班においては、我々は HLA-C 遺伝子の大量高精度タイピングを担当していることから、こうした大量タイピングについて、他 HLA 遺伝子座の情報をもとに連鎖不平衡から予想される遺伝子型を組み合わせ、同一チューブ内に異なる蛍光プローブとプライマーセットを加えて、複数遺伝子型の同時タイピングを試みた。例えば、検体の情報として HLA-B44 が得られている場合、予想されるハプロタイプは A33-B44-Cw\*1403, または A2-B44-Cw\*0501 の二通りであることから、異なる標識プローブを用いた両者の組み合わせを同一チューブに加えることで、どちらか一方が増幅する可能性が非常に高い。こうした組み合わせの反応液を、予想に従って選択することで作業の効率化やコストの削減が行えと考えられる。現在のところ、遺伝子型の組み合わせによってはまったく増幅がみられないものもあり、組み合わせごとの条件をさらに検討する必要があるが、本法が確立されれば中-高精度のタイピングが 1 時間 40 分で検出可能となることから、従来法に比べ大幅な時間短縮が期待できる。

「HLA-A24 拘束性マイナー抗原を認識する CTL の樹立」

愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫学部 赤塚美樹

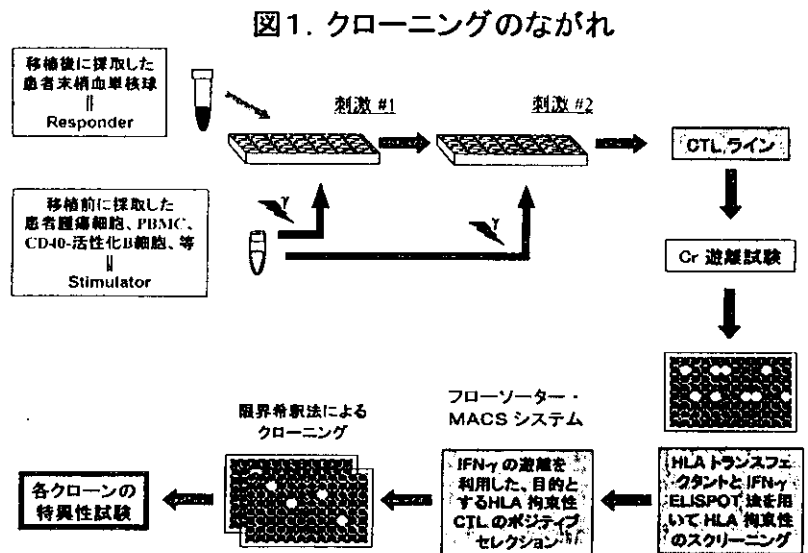
yakatsuk@aichi-cc.jp

1. 目的

血液系細胞に特異的なマイナー組織適合抗原(mHA)は、HLA 一致同種移植後の造血器腫瘍に対する移植片対腫瘍(GVT)効果の標的抗原として有用と考えられている。しかし、最近の報告では HA-1 不適合移植で統計学的に GVT 効果が証明されなかったとするもの(*Blood* 2001;98: 3172)もあり、十分な抗腫瘍効果を得るためには DLI を行ったり、体外で特異的な CTL を増幅して輸注する必要があると思われる。ところで、現在までに報告のある mHA は欧米で頻度の高い A\*0201 等に拘束されるものが大部分で、日本人に多い A\*2402 に拘束される mHA の報告はいまだない。今回我々は HLA cDNA 導入 B-LCL パネルと IFN- $\gamma$  産生を指標として、A\*2402 等に拘束される mHA を認識する CTL を樹立し、標的 mHA を発現している組織の特異性を解析した。

2. 方法 (図1)

移植後の患者末梢血を移植前の単核球細胞で複数回刺激することで CTL ラインを作成した。一方で、患者と HLA を共有しない B-LCL に HLA cDNA をレトロウイルスにて導入し、non-transfectant と transfectant から成る刺激細胞のパネルを作成した。このパネルと CTL ラインを ELISPOT 用のプレートで共培養し、IFN- $\gamma$  の産生能を測定した。次に有意な IFN- $\gamma$  の誘導を示した HLA cDNA 導入細胞を刺激細胞として、IFN- $\gamma$  catch 法を行い、IFN- $\gamma$  を分泌する細胞をポジティブセレクションで集め、クローニングした。



3. 結果

以上の方法で A\*2402 および B\*4403 に拘束される mHA を認識する CTL クローンを効率良く多数樹立でき、うち良好な増殖をみたものについて血液系細胞特異的な細胞傷害性、一般集団の中での該当する mHA の頻度等を検

表 1. これまでに得られたクローンのまとめと mHA 遺伝子同定の進捗状況

UPN	Do	検体採取日 (移植後)	CTL line の組織特異性	CTL line の HLA 拘束性	得られたクローンの数	詳細解析分	組織特異性	mHA の同定の状況
002	Sib	27	血液系	No A24	N.D.			
003	Sib	27	血液系	B44, >95%	10	1	血液系	リンケージ解析、15q24
		167	血液系	A24, ~9% B44, 22%	10 14	1 2	血液系 血液系	施行せず 発現クローニング予定
005	UR,1Ag	50	血液系	N.D.				
012	Sib	30	血液系	A24, ~5%	10	2	血液系	生化学的解析中
018	Sib	43	N.T.	A24, >95%	18	1	血液系	リンケージ解析中
		75	N.T.	A24, <5%	N.D.			

索した(表1)。AML の1症例(UPN012)から樹立した2種類のクローン(NN1B9, NN1B10)は、患者自身の白血病細胞を含む血液系細胞を傷害したが、皮膚線維芽細胞・ケラチノサイトを傷害せず、

GVT 効果を利用する養子免疫療法への応用性のある mHA を認識していると考えられた(図2)。

また別の AML 症例(UPN018)から得られたクローンも、少なくとも IFN- $\gamma$  処理した皮膚線維芽細胞は傷害せず、おもに血液系細胞に発現する mHA を認識していると現時点では考えられた。

表1に示したように、当研究室で施行可能な方法でこれらの CTL が認識している mHA をコードする遺伝子の同定を試みている。現在のアプローチ法の基本は、① CEPH (The Centre d'Etude du Polymorphisme Humain) から入手可能な、大家系から樹立され、遺伝子マッピングがなされている B-LCL に拘束性 HLA を導入し、CTL の killing パターンからリンケージ解析を行う;② cDNA ライブラリーを発現クローニング法でスクリーニングする;③ 抗原陽性細胞よりペプチドを抽出して生化学的にアミノ酸配列を決定する、である。B\*4403

拘束性の1クローン(B5)ではスクリーニングした12家系中3家系においてリンケージ解析が可能であった(図3)。これら3家系はマッピングの程度が低いため、mHA 座位は15q24 までしか特定できなかった。現在マーカーを追加して、座位の絞り込みをしている。UPN018 より得られた CTL は12家系中4~5家系が利用可能で、現在解析中である。

#### 4. 考察と今後の展望

近い将来に A\*2402 拘束性の mHA が遺伝子レベルで同定される可能性がある。その遺伝子の RNA の発現が血液系細胞に限られていれば HA-1 同様、養子免疫療法(図4)やワクチン療法(図5)への

図5. 能動免疫(ワクチン)療法

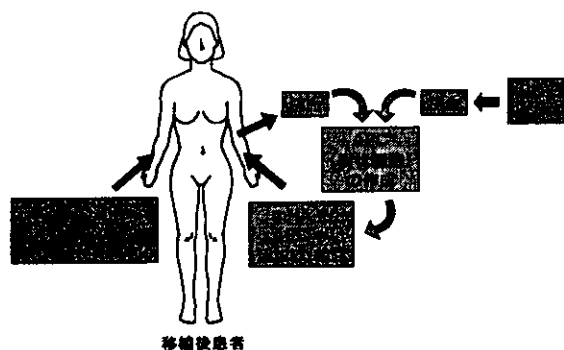


図2. 認識されるマイナー抗原の組織特異的発現

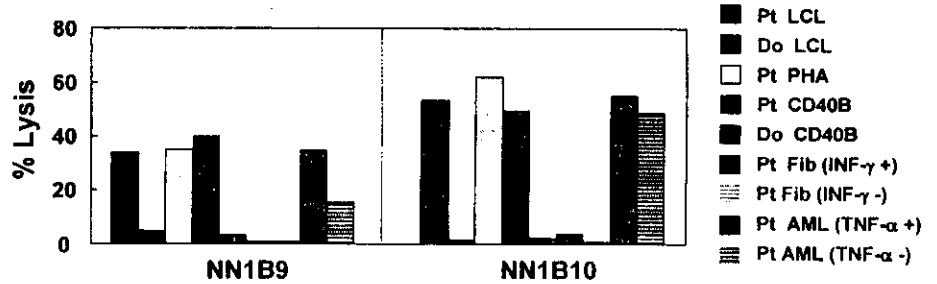


図3. CEPH 由来細胞株を使用したリンケージ解析によるクローン B5 が認識する mHA 遺伝子の検索

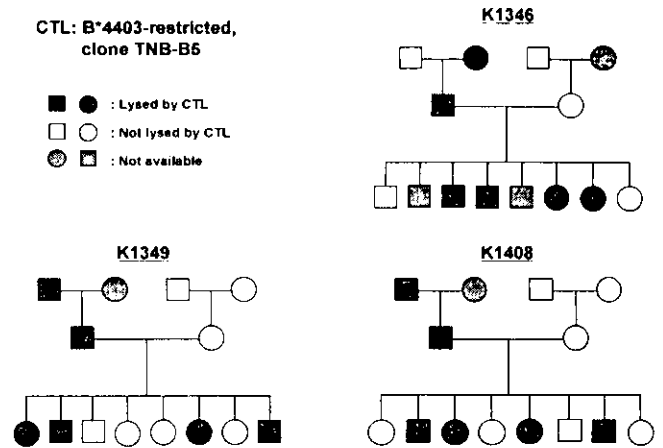
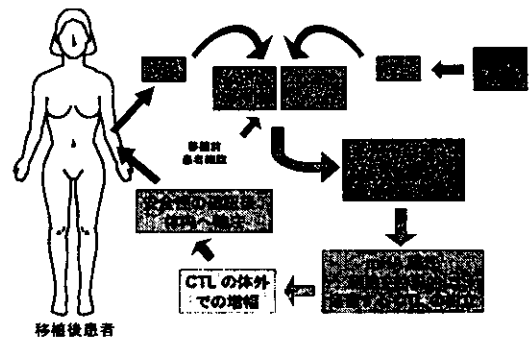


図4. 養子免疫療法(T細胞療法)



移植後患者

IFN- $\gamma$  アッセイと HLA トランスフェクタントの組み合わせで、今後さらに目的とした HLA に拘束される CTL を樹立し、より多くの患者に応用できる mHA の同定を行っていく予定である。

# 難治性自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植療法に関する研究

- 班会議用報告書 -

分担研究者 小池隆夫

(北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学・第二内科 教授)

## 研究要旨

既存の治療に対し抵抗性を示す難治性自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、全身性硬化症（強皮症））患者を対象として磁気細胞分離システム（AM9802）により純化した CD34 陽性自己末梢血幹細胞移植療法を、超大量免疫抑制療法と組み合わせて施行することで、従来の治療法に抵抗性の症例における本治療法の有効性及び安全性を検討するとともに、各種免疫学的指標の解析を行ない、本邦におけるその標準的治療法を確立することを目的とする。昨年の本会議報告後新たに 2 症例を加え、計 3 例の全身性强皮症患者に対して自己末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法を施行し、評価を行っている。3 例いずれでも移植後比較的早期より皮膚症状の改善が確認されたが、症例により種々の治療合併症もみられ、本治療法は有効である一方治療に際して十分な注意が必用と考えられた。

## A. 研究背景と目的

自己免疫疾患においては、獲得性免疫の担い手であるリンパ球の中の自己反応性クローンが活性化され、その発症と病態形成に関与すると推測されている。こうした疾患は近年の副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤による治療の進歩により多くの例で寛解導入が可能となった。しかしこれらの治療法に抵抗性の難治例も少なからず存在し、こうした例の生命予後あるいは社会的予後はきわめて不良である。

リンパ球は多能性の造血幹細胞から分化する。血液悪性疾患に準じた超大量化学療法の施行と、骨髄不全回避のためそれにつづく造血幹細胞移植療法を施行することで、自己免疫疾患に対して根治的な治療となる可能性が理論および基礎研究結果から期待された。本研究では難治性自己免疫疾患に対する自己末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法の方法確立のため、その有効性及び安全性を検討するとともに、臨床的および免疫学的指標の解析を行なうことと目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象症例

副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を含む既存の治療に抵抗を示す全身性エリテマトーデス、強皮症等の自己免疫疾患患者を対象とした。60 歳以上、高度の心不全、コントロール困難な不整脈、高度の腎障害を有する例は除外例とした。本人および家族へ十分なインフォームドコンセントを行い治療の実施につき文書同意を得るとともに、当院医の倫理委員会判定委員会の承認を得られた症例に限り実施するものとした。

今回適応となった 3 症例はいずれも発症 3 年以内であり、副腎皮質ステロイド剤や PGE1 製剤は無効、D-ペニシラミンは無効ないし副作用で使用不能であった。胸部 CT、心エコー上異常を認めなかったが、軽度の拘束性換気障害や間質性肺炎がみられる例があり、症例 1 では強皮症腎クリーゼの治療歴があった。

### 2. 治療法

G-CSF 単独または Cyclophosphamide (CPA) 2 g/m<sup>2</sup> × 2 日間投与後、G-CSF 併用で末梢血中へ造血幹細胞動員 (mobilisation)、採取を行った。採取した末梢血幹細胞は磁気細胞分画システム (AM9802, Miltenyi Biotech 社) を用いて CD34 positive selection を行い純化した CD34 陽性細胞を凍結保存した。同時に CD34 純化を行わない末梢血幹細胞を back up として凍結保存した。移植前処置は CPA 200 mg/kg を 4 日間に分けて投与した。この際出血性膀胱炎の予防のため Mesna を併用した。前処置後、凍結保存 CD34 陽性細胞を輸注し、その後 G-CSF 投与を行った。

### 3. 臨床的および免疫学的指標の検討

対象となった強皮症 3 症例につき、皮膚病変の自他覚的所見の改善は modified Rodnan total skin thickness score (mRodnan TTS)、HAQ を主体として行い、また各種自己抗体、末梢血リンパ球サブセット等の変化を表に示す内容を中心に検討した。



### C. 研究結果

#### 1. 臨床および免疫学的検査所見の推移 (表)

移植後 100 日前後の評価では、mRodnan TTS は 32~76%の著明な改善を示し、とくに手指の可動域改善は顕著であった。症例 1, 2 ではこれらの効果は治療約 1 年後でも持続していた。HAQ も改善し衣服の着脱に介助を要さなくなったが、評価時点でウイルス感染症合併のあった症例 3 では HAQ の改善は乏しかった。血圧は ACE 阻害剤の内服継続下で有意な増悪はなく、また関節痛に対し NSAID、末梢循環不全に対し抗血小板剤を使用していた症例 1 ではこれらはいずれも不要となり中止できた。血清学的指標では自己抗体価の推移は症例により異なり、臨床症状の改善と平行しなかった。

#### 2. 安全性に関する検討

今回の例では G-CSF 単独で mobilisation を行った症例 1 では計  $2.96 \times 10^6$ /kg、G-CSF + CPA とした症例 2, 3 では  $13.9 \times 10^6$ /kg,  $4.4 \times 10^6$ /kg の純化 CD34 陽性細胞 (純度 95-96%) を得た。移植後の造血能回復は症例 1, 2 では速やかであったが、症例 3 では遷延し、各種合併症で使用した抗ウイルス剤が影響した可能性が高いと推測された。治療経過中原疾患に伴う新たな臓器合併症の発生はなかったが、症例 2 および 3 では CMV 抗原血症に対しガンシクロピルの投与を要し、また症例 3 では一過性の心膜炎、アデノウイルス抗原陽性を伴う出血性膀胱炎の発症をみた。

### D. 考察および展望

従来の免疫抑制療法に抵抗性の自己免疫疾患症例について、欧米を中心に多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ等に対し造血幹細胞移植併用超大量化学療法を試みた報告が散見されている。強皮症に対する適用は 1997 年の Tyndall らの報告が最初であり、移植後 6 ヶ月の時点で skin score 上平均約 17%の改善がみられたとされ、従来有効性が確立した治療法がなかった本疾患において注目すべき知見といえ、我々の症例でも全例で皮膚症状の自覚的改善効果を認めた。病態改善の機序は現時点では不明であるが、免疫システムを再構築のおよぼす病態改善効果が推測されている。しかし我々の検討では皮膚の硬化性病変が全例で早期より改善傾向を呈したのに対し、免疫学的指標の改善は一様でなく、CD34 陽性細胞移植の併用下で行った場合の化学療法の皮膚病変への効果は従来いわれている以上に高い可能性が推測された。

一方、自己免疫疾患の場合に特有のいくつかの問題点として、

- 1) 造血器悪性疾患に比して高い移植関連死亡率 (Tyndall らの報告では約 9%とされる。)
- 2) 自己免疫疾患において長期的な評価が確立していない。
- 3) 全症例に対して有効な訳ではない。
- 4) 日本人における至適薬剤の投与方法、投与量が確立していない。

等の問題がある。以上の点を踏まえ、今後自己免疫疾患における本治療法のおよぼす臨床的および免疫学的病態の修飾を多数例で長期にわたり評価し、本治療法の有用性につきさらに評価を重ねるとともに、より有効かつ安全な運用方法の確立が望まれる。また、経過中にウイルス感染症によると考えられる合併症の発症をみ、抗ウイルス剤を主体とする投薬で軽快したが、施行にあたり十分な注意が必用と思われた。

### E. 結論

全身性強皮症 3 症例に対して自己末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法を施行した。全例で移植後比較的早期より皮膚症状の改善が確認され、少なくとも 6~12 ヶ月にわたり改善作用の持続が確認され、従来確立した治療法のない自己免疫疾患の一部に対し本治療法の有用性が示唆された。

表 当科で末梢血 CD34 陽性細胞移植を実施した強皮症 3 症例の内訳

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢/性別	57 歳/男性	19 歳/女性	53 歳/女性
疾患	SSc	SSc	SSc
罹病期間 (年)	1.5	3	1
造血幹細胞動員	G-CSF	CPA+G-CSF	CPA+G-CSF
移植前処置	CPA	CPA	CPA
mRodnan TSS*	38→26	26→13	25→6
抗核抗体*	1:160→1:320	1:1280→1:1280	1:1280→1:160
抗 Scl-70 抗体* (index)	7.9→6.9	92.3→196.5	151.2→40.3

mRodnan TSS: modified Rodnan total thickness skin score、

\*: 移植前→移植 3 ヶ月後の比較

## VI. 公開シンポジウム記録

平成13年度 厚生科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業

五 班 合 同 公 開 シ ン ポ ジ ウ ム

日 時 : 2002年2月16日(土) 午後1時~午後5時  
会 場 : 東京医科大学第一研究教育棟第二講堂 (4階)  
京都新宿区西新宿6-7-1 Tel:03-3342-6111  
交通機関: 地下鉄丸の内線西新宿駅下車徒歩2分

1:00 開会の挨拶 齋藤英彦 チームリーダー・主任研究者  
厚生労働省挨拶 吉田 学 厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室室長

【 発 表 演 題 】

- I. 《座長 主任研究者 齋藤英彦》  
1) 造血幹細胞の可塑性、多様性と再生医療への応用  
高倉伸幸 金沢大学がん研究所  
2) 日本さい帯血バンクネットワークを利用した臍帯血移植症例の臨床成績  
西平浩一 神奈川県厚木保健所
- II. 《座長 主任研究者 堀田知光》  
1) 臍帯血幹細胞の将来性  
安藤 潔 東海大学医学部
- III. 《座長 主任研究者 小澤敬也》  
1) 遺伝子改変造血幹細胞の体内選択的増幅システムの開発  
上田泰次 長谷川 護 株式会社ディナベック研究所  
2) 幹細胞の遺伝子操作と再生医療への応用  
花園 豊 小澤敬也 自治医科大学
- IV. 《座長 主任研究者 高上洋一》  
1) 急性白血病・悪性リンパ腫・固形腫瘍を対象としたミニ移植の開発  
上 昌広 国立がんセンター中央病院
- V. 《座長 主任研究者 小寺良尚》  
1) 非血縁者間骨髄移植におけるHLA-DNA型適合の重要性  
森島泰雄 愛知県がんセンター病院  
2) 多様化するDLI(ドナーリンパ球輸注療法)  
小寺良尚 名古屋第一赤十字病院  
3) 組織適合性の新たなパラダイムを求めて~母子間マイクロミズム・NIMA・免疫寛容~  
一戸辰夫① 丸屋悦子② ①京都大学大学院医学研究科 ②HLA研究所・京都大学医学部付属病院  
4) 膠原病と幹細胞移植  
小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科

4:55 閉会の挨拶

(総合司会 小寺良尚)

主催 : 厚生科学研究 ヒトゲノム・再生医療等研究事業

- I. 「臍帯血を用いた移植・再生医療に関する研究」班  
連絡先 : 国立名古屋病院内 《 Tel:052-951-1111 Fax:052-951-0559 》
- II. 「造血幹細胞の増幅とその臨床応用に関する研究」班  
連絡先 : 東海大学医学部血液リウマチ内科内 《 Tel:0463-93-1121 Fax:0463-92-4511 》
- III. 「造血幹細胞の体内増幅/体外増幅のための増殖分化制御システムの開発と応用」班  
連絡先 : 自治医科大学遺伝子治療研究部内 《 Tel:0285-58-7402 Fax:0285-44-8675 》
- IV. 「ミニトランスプラントに関する研究」班  
連絡先 : 国立がんセンター中央病院内科内 《 Tel:03-3542-2511 Fax:03-3542-3815 》
- V. 「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と普及に関する研究」班  
連絡先 : 名古屋第一赤十字病院第四内科内 《 Tel:052-481-5111 Fax:052-483-3647 》

## VII. 研究班會議記錄

## 研究班会議記録

### 第一回研究班会議

期日：平成13年6月9日（土） 12時～午後5時  
会場：名古屋第一赤十字病院 古川講堂

### 第二回研究班会議

期日：（一日目）平成14年2月15日（金）午後1時～5時  
（二日目） 16日（土）午前9時～12時  
会場：東京医科大学 第一研究教育棟第二講堂

### H L A関係者研究打合せ会

期日：平成13年9月1日（土）午後2時～5時  
会場：（財）骨髓移植推進財団 会議室

### Clini MACS 関係者研究打合せ会

期日：平成13年9月7日（金）午後4時～6時  
会場：国立がんセンター中央病院 会議室

## VIII. 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Shiobara S, Nakao S, Ueda M, Yamazaki H, Takahashi S, Asano S, Yabe H, Kato S, Imoto S, Maruta A, Yoshida T, Gondo H, Morishima Y, and Kodera Y.	Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation : Indications and dose escalation.	Therapeutic Apheresis.	5(1)	40-45	2001
Ishikawa Y, Kashiwase K, Okai M, Ogawa A, Akaza T, Morishima Y, Inoko H, Sasazuki T, Kodera Y, and Juji T.	Polymorphisms in the coding region of mtDNA and effects on clinical outcome of unrelated bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transplantation	28	603-607	2001
Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Hanada S, Uozumi K, Yashiki S, Tare M, Kawano F, Saburi Y, Kikuchi H, Hara M, Sao H, Morishima Y, Kodera Y, Sonoda S, and Tomonaga M.	Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplantation	27	15-20	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, Moriyama Y, Nagao T, Kodera Y, Kanamaru A, Dohy H and Masaoka T, for the Japanese FK 506 BMT Study Group.	Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transplantation	28	181-185	2001
Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Nisimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Saito H, Ueda R, Ohno R, and Naoe T.	Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies.	Blood	97	2434-2439	2001
Niwa N, Watanabe E, Hamaguchi M, Kodera Y, Miyazaki H, Kodama I, Ohono M,	Early and late elevation of plasma atrial and brain natriuretic peptides in patients after bone marrow transplantation.	Ann Hematol	80	460-465	2001