

厚生科学研究研究費補助金
高度先端医療研究事業

造血幹細胞からの成熟赤血球、血小板誘導システム
構築に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 平 家 俊 男

平成14年（2002年）3月

厚生科学研究研究費補助金

高度先端医療研究事業

造血幹細胞からの成熟赤血球、血小板誘導システム構築に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 平家 俊男

平成14年(2002年)3月

目次

| | | | |
|----|--------|-------|---|
| I. | 総括研究報告 | ----- | 1 |
|----|--------|-------|---|

造血幹細胞からの成熟赤血球、血小板誘導システム構築に関する研究

| | | | |
|-----|----------------|-------|----|
| II. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 12 |
|-----|----------------|-------|----|

| | | | |
|------|-------------|-------|----|
| III. | 研究成果の刊行物・別冊 | ----- | 13 |
|------|-------------|-------|----|

厚生科学研究研究費補助金（高度先端医療研究事業）

総括研究報告書

造血幹細胞からの成熟赤血球、血小板誘導システム構築に関する研究

主任研究者 平家 俊男 京都大学医学研究科発達小児科学助教授

研究要旨

造血幹細胞は、骨髓、末梢血、臍帯血から採取され、種々の悪性腫瘍、血液免疫疾患、遺伝性疾患の根本的治療法として確立している。一方、医療現場からは、この造血幹細胞移植の必要性とともに、従来よりの分化型造血細胞である赤血球、血小板輸注の需要も益々増加の一途をたどっている。現在、このような血液製剤の確保は、国民の善意の献血に依存しており、その確保に困難を伴う。また、感染症等の事故の発生の危険も伴う。これらの問題を解決するため安全で安定した血液製剤の供給が切望され、その1つの方法として幹細胞よりの分化誘導による血液製剤の開発が有望視されている。しかし、造血幹細胞より脱核赤血球や血小板の形成は、*in vitro* の系では十分には認められない。このため、成熟赤血球、血小板の作成を目的として、その機構の解明を行うと共に、臨床応用可能な効率よい成熟赤血球、血小板作成を目指す。また、その目的のため、GMP基準にのっとったシステムを構築する。

研究協力者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

中畑 龍俊・京都大学医学研究科・教授

足立 壮一・京都大学医学研究科・助手

渡邊健一郎・京都大学医学研究科・助手

A. 研究目的

この研究は、*in vitro* において造血幹細胞より脱核赤血球、血小板を形成させる基盤技術の開発を行ない、安定した血液用製剤の供給が行えるシステムの確立を目的とする。現在の血液製剤は、国民の献血という善意に基づいて成り立っている。そのため、必要な血液製剤を、必要時、必要量供給するという安定供給システ

ムが必ずしも十分には機能していない。例えば、血液型のみならず組織主要適合抗原を一致させることは血小板に対する自己抗体産生を防ぎ、効果的な血小板輸血には必須な事項であるが、現在のシステムでは個人に特化した血小板を確保することは不可能に近い。また、肝炎ウイルス等病原体の混入を完全に防止することはできず、輸血後肝炎の発症等不幸な転帰をとるケースも散見される。このような問題点を克服するために血液製剤としてに要求される要件は、1) 血液型、組織主要適合抗原において最適の選択ができる、2) 病原体等の混入がない、3) 必要時、必要量が確保される の3項目に集約される。この条件を満たすには、血液製剤を計画的に生産するシステムの開発、構築が必須である。造血幹細胞は自己複製能と多分化能を有する細胞である。造血幹細胞の自己複製を *ex vivo* で行い造血幹細胞移植に用いることにより、ドナーの負担、危険性をなくし、多様な造血幹細胞移植に対応しようとの試みはさかんになされている。同時に、造血幹細胞のもう一つの性質である多分化能に注目して成熟赤血球、血小板を生成し、医療に応用することは、造血幹細胞の増幅と同様、医療現場に多大な恩恵をもたらす。しかし、臨床

応用可能な大量の成熟赤血球、血小板を *ex vivo* で作成する効率よいシステムの開発は十分にはなされていない。同時に、臨床応用に可能な品質管理といった面からのアプローチも十分にはなされたいない。本研究ではこれらの問題点を明らかにし、上記の最適、安全、安定という3要素を兼ね備える血液製剤の開発を行うことを目的とする。

B. 研究方法

(1) *in vitro* におけるヒト造血細胞分化のアッセイ系の確立

造血細胞の分化能の検定は、従来半固形培地であるメチルセルロースを用いた培養系で検定されてきた。今回この培養系を基に、メチルセルロースに替わってコラーゲン液を含む培地で培養する方法を確立する。この方法により、形成された分化細胞を簡易に固定、同定することが可能となり、脱核ヒト赤血球や血小板の形成の有無についての検討が容易となる。

(2) cell line を用いた赤血球、血小板成熟に係わる分子の同定

一時培養系に存在する細胞は様々な種類の細胞より構成され、分子生物

学的検索を行なうには困難を伴う。それに対し cell line は均一な細胞であり、分子の同定などの解析には適している。赤血球、血小板系に分化するヒト cell line として K562, HEL, CMK などが知られている。これらの細胞において、終末分化に寄与する分子の解析を行ない、候補分子については、以下に述べる系を用いて正常ヒト造血細胞における機能を検討する

(3) NOD/SCID マウスにおいてヒト造血幹細胞移植による成熟ヒト赤血球、血小板の形成

免疫不全マウスと糖尿病マウスの交配により得られた NOD/SCID マウスにおいては、放射線照射の上ヒト造血幹細胞移植を行なうことにより、ヒト赤芽球、白血球、血小板の出現が確認できる。今後この系において、より多くの脱核した赤血球、血小板を産生するシグナルの同定を行なう。また、さらに、IL-2 レセプターの common gamma chain の変異を付加することにより、さらなる免疫機能を障害した NOD/SCID γ_c^{null} マウスを作製した。今後、このマウスにおいても、ヒト造血幹細胞の生着について検討を加える。

(4) 体外増幅ヒト造血幹細胞を用いた

成熟ヒト赤血球、血小板の作成

我々は、sIL-6R/IL-6, SCF, TPO, FL ligand も用いて臍帯血造血幹細胞の体外増幅を行なっている。増幅された細胞を用いて、NOD/SCID マウス、NOD/SCID γ_c^{null} マウスの骨髄が再構築することを確認する。この細胞を用い、(2)、(3) で同定された分子を用いて赤血球、血小板の血液製剤を作成する。

(5) 体外増幅ヒト造血幹細胞より作成した成熟ヒト赤血球、血小板の機能解析

作成した成熟ヒト赤血球、血小板が、その機能を十分に発現するか否かを検討する。上記と同様に、NOD/SCID マウス、NOD/SCID γ_c^{null} マウスに、作成した細胞を輸注し、機能、安全性について検討し、臨床応用に適合する製剤の開発を目指す。

(6) GMP 基準を満たす大量培養法の確立

臨床応用を前提とした成熟赤血球、血小板の作成には、少量のフラスコで培養するシステムとは異なった視点からのアプローチが必要である。病原微生物等の混入を防ぐ為、閉鎖系システムを使った培養系の開発などがあげられる。また、使用する凍結臍帯血の融解後の生細胞の確保な

ども留意する必要がある。これらの問題に対して、解決をはかる。

(倫理面への配慮)

臍帯血提供に協力していただいたボランティアに対するインフォームドコンセントは書面でとる。また、作成した分化型造血細胞輸注に関しては、学内倫理審査委員会での慎重な審議、許可をへてベッドサイドでの応用を目指す。また、実験動物使用に関しては、動物実験施設での講習を受講し、動物愛護の面よりの配慮を行なう。

C. 研究結果

B. に述べた研究方法に準拠して記述する。

(1) *in vitro* におけるヒト造血細胞分化のアッセイ系の確立、

(3) NOD/SCID マウスにおいてヒト造血幹細胞移植による成熟ヒト赤血球、血小板の形成、

(5) 体外増幅ヒト造血幹細胞より作成した成熟ヒト赤血球、血小板の機能解析、

を目的として、A) 評価システムの確立

(2) cell line を用いた赤血球、血小板成熟に係わる分子の同定、

(4) 体外増幅ヒト造血幹細胞を用いた成熟ヒト赤血球、血小板の作成を目的として、B) 有効な成熟赤血球、血小板作成の作成方法の開発

(6) GMP 基準を満たす大量培養法の確立

を目的として、C) 臨床応用に向けた試み、を検討した。

A) 評価システムの確立としての (1) *in vitro* におけるヒト造血細胞分化のアッセイ系の確立として、コラーゲンゲルを用いた血液細胞コロニー作成法の開発を行った。従来よりの半固形培地であるメチルセルロースを用いた培養系で検定には習熟している。今回この培養系を基に、コラーゲン液を含む培地で培養し、形成された分化細胞を二次元に固定、染色することにより、脱核ヒト赤血球や血小板の形成について容易に判定できるシステムの開発を試みた。Stem Cell Technologies 社の MegaCult-C を用い、スライドガラス上に重層したコラーゲンゲルの中でコロニー作成した。プロトコールに従い、フィルターカードに培養液を吸着させた後、スライドガラス上に密着したコロニーを固定、染色することによりその判定を行なうシステムの開発を行った。現在、赤血球系に関しても、そ

のシステムの開発を行っている。また、(3)NOD/SCID マウスにおいてヒト造血幹細胞移植による成熟ヒト赤血球、血小板の形成を試みるため、ヒト臍帯血 CD34+細胞を NOD/SCID マウス移植し、ヒト赤血球、血小板の出現について検討を行った。NOD/SCID マウスには若干の NK 細胞が残存するため、移植ヒト造血細胞の生着率が低い。抗アジアロ GM1 抗体を投与することにより NK 細胞活性を顕著に障害することにより移植ヒト造血細胞の生着率の向上をみた。さらに、このマウスの末梢血、骨髄を検索することにより、glycophorinA 陽性細胞、ヒト CD41b 陽性細胞、ヒト血小板の出現を確認した。また、さらなる免疫障害を付加した NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスにおいては、抗アジアロ GM1 抗体処理をすることなくヒト造血細胞の出現を確認した。NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスにおける、重大な利点は、I) NOD/SCID マウスに比し、少量のヒト造血幹細胞の移植により高いキメラ率で、より多くのマウスへの生着が達成できること、II) 従来のマウスモデルにおいては確認できなかったヒト T 細胞の出現が確認されたこと、が上げられる。これらの結果により、マウスの個体を用いて、ヒト造血細胞の検索が可能であることが判明した。し

かし、末梢血に成熟ヒト赤血球の出現は確認されていない。今後、これらのシステムを改善し、より効率よりヒト赤血球、血小板の産生およびその機構の解明を行う。

B)有効な成熟赤血球、血小板作成の作成方法の開発として、(2) cell line を用いた赤血球、血小板成熟に係わる分子の同定のため、適切な細胞株の作成を行った。赤血球、血小板系に分化するヒト cell line として K562, HEL、CMK などが知られている。さらに、今回我々は、ヒト巨核芽球性白血病細胞株 YMP91 を作成した。YMP91 は急性巨核芽球性白血病患児の末梢血芽球より樹立された増殖因子依存性細胞株である。また、親株 YMP91 より限界希釈法にて4種類の亜株を樹立した。これらの細胞株はいずれも血小板関連抗原 CD41/61 陽性であるが、その分化度において相違を認め、未熟な細胞株からより成熟度を増した細胞株に至る様相を呈する。また、(4)体外増幅ヒト造血幹細胞を用いた成熟ヒト赤血球、血小板の作成を目的として、従来ヒト造血幹細胞増幅のため行ってきたヒト IL-6/sIL-6R を含むサイトカインの組み合わせについて再検討を行った。その結果、ヒト造血幹細胞の増幅に加えて、エリスロポイエチンなどの

サイトカインを組み合わせることにより、各系統にコミットメントした前駆細胞の増幅、ついで成熟造血細胞の増幅が可能であることを明らかにした。造血幹細胞の増幅によりまず未熟造血細胞を増幅し、その後分化型血球の増幅を行うという2段階にわたる方法が、有効であることが示唆された。

C)臨床応用に向けた大量培養システムとして、凍結保存してある臍帯血CD34陽性細胞を用いたヒト赤血球、血小板の作成が最も実行可能な計画であると思われる。現在臍帯血移植においては、凍結臍帯血を融解後直ちに生体に投与している。今回、我々は、これらの細胞を融解後、*ex vivo*で処理を行うことで成熟型赤血球、血小板の生成を目指す。融解後の細胞の性状に関する検討はほとんどなされていない。効率よい成熟型赤血球、血小板の生成のためには、サイトカイン等を用いた増幅率の向上とともに、その元となる細胞の品質の確保が重要な問題となる。つまり、融解後の細胞は往々にして生存率の低下を来す。さらに、*ex vivo*での成熟造血細胞作製のためには、さらなる細胞の処理が必要である。このような細胞に様々な処理を加えることは、細胞の生存率に影響を与え

ることが推測され、生存率が維持されるシステムの開発が必要である。また、我々の試みにおいては、融解後の細胞には死細胞が多く含まれ、それに由来する集合塊によっても細胞の回収率が低下することが判明した。今後、我々は、融解後の細胞の死細胞の減少および死細胞による回収率の低下を防ぐため、ヒトアルブミン、dextran, Dnase等の試薬を加えることにより改善を試み、生細胞の効率よいCD34陽性細胞回収システムの開発を検討する。

D. 考察

A) 評価システムの確立として、

(1) *in vitro*におけるヒト造血細胞分化のアッセイ系の確立、

(3)NOD/SCIDマウスにおいてヒト造血幹細胞移植による成熟ヒト赤血球、血小板の形成

をおこなった。コラーゲンゲルを用いた*in vitro*におけるヒト造血細胞分化のアッセイ系の確立により、より正確な分化段階の評価が可能となった。我々の研究目的は、成熟した赤血球、血小板の作成であるため、この方法はFACS解析を含めて、有用なツールとなることが期待される。また、NOD/SCIDマウスにおいてヒト造血幹細胞移植により分化したヒ

ト造血細胞が出現することを確認した。さらに、NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスにおいては、さらに効率よいヒト造血細胞の生着を認めるとともに、従来のマウスでは確認されないヒト T 細胞の出現を確認した。作成したヒト造血細胞の生体内における評価のためには、ヒト造血細胞を効率よく受け入れるモデル動物の開発が不可欠である。これらの結果は、NOD/SCID マウスおよび NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスは、ヒト造血細胞の生体内における評価を行うモデルマウスとして適当と思われ、増幅ヒト造血幹細胞のクオリティーチェックの手段として、非常に有効な手段となる。また、今後、(5)体外増幅ヒト造血幹細胞より作成した成熟ヒト赤血球、血小板の機能解析に応用可能と思われる。

B) 有効な成熟赤血球、血小板作成の作成方法の開発

(2) cell line を用いた赤血球、血小板成熟に係わる分子の同定、を試みる。そのため、親株としてのヒト巨核芽球性白血病細胞株 YMP91 を元に、様々な成熟段階に位置する巨核芽球細胞亜株を分離した。これらの細胞株の利点は、薬剤等で誘導する分化系と比較して、生体内で作動する機構により成熟過程が遂行されている可能性が期待される点であ

る。今後、この細胞株を用いて DNA チップ等により分化特異的に作動する分子の同定を行う予定である。また、(4)体外増幅ヒト造血幹細胞を用いた成熟ヒト赤血球、血小板の作成のためには、従来ヒト造血幹細胞増幅のため行ってきたヒト IL-6/sIL-6R を含むサイトカインの組み合わせに加えて、エリスロポイエチンなどのサイトカインを組み合わせることにより、各系統にコミットメントした前駆細胞の増幅が可能であることを明らかにした。今回の我々の結果は、IL-6R を発現していない未熟造血幹にサイトカンが作用することにより、効率よい未熟細胞、赤血球、血小板にコミットメントした細胞の増幅が行われた結果と考えられる。今後、サイトカインの組み合わせを検討し、特化した細胞の分化制御を行うことにより、より有効な成熟赤血球、血小板形成を試みる。例えば、サイトカインの組み合わせを、増幅期、分化期に応じて適正化し、2段階方式のサイトカインの組み合わせを用いて増幅期、分化期に合わせた組み合わせを使用することも、1方策と思われる。さらに、(2)で同定した分子を応用することにより、効率よい成熟血小板の作製も試みる。

C) 臨床応用に向けた試みとして、凍

結臍帯血を融解後の細胞の性状に関しての検討を行った。効率よい成熟型赤血球、血小板の生成のためには、サイトカイン等を用いた増幅率の向上とともに、その元となる細胞の品質の確保が重要な問題点となるためである。凍結融解後の細胞を遠心、精製等の処理すると、予想以上の生細胞の減少を来すことが判明した。今後、大量培養に向けた細胞の品質管理や GMP 基準をみたすためのバッグ等を用いた閉鎖系の培養システムの開発等を検討する。

E. 結論

造血幹細胞からの成熟赤血球、血小板誘導システム構築に関し、検討を行った。アッセイ方法に関しては、今回の研究にてほぼ確立されたものと思われる。今後、より成熟度の高い赤血球、血小板の生成システムを確立し、臨床応用を前提とした動物蛋白質を含まない培養液を用いた細胞培養、また感染防止等の安全性の面より閉鎖系を用いた系の開発を開始を目指す。

F. 健康危険情報

この研究に関して、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる事項は含まれない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Xu M, Matsuoka S, Yang F-C, Ebihara Y, Manabe A, Tanaka R, Eguchi M, Asano S, Nakahata T, Tsuji K: Evidence for the presence of murine primitive megakaryocytopoiesis in the early yolk sac. *Blood* 97:2016-2022,2001.
2. Ma F, Wada M, Yoshino H, Ebihara Y, Ishii T, Manabe A, Tanaka R, Maekawa T, Itoh M, Mugishima H, Asano S, Nakahata T, Tsuji K: Development of human lymphohematopoietic stem and progenitor cells defined by expression of CD34 and CD81. *Blood*. 97(12):3755-3762,2001.
3. Matsuoka S, Tsuji K, Hisakawa H., Xu M, Ebihara Y, Ishii T., Sugiyama D., Manabe A., Tanaka R., Ikeda Y, Asano S., Nakahata T: Generation of definitive hematopoietic stem cells from murine early yolk sac and paraaortic splanchnopleures by aorta-gonad-mesonephros region-derived stromal cells. *Blood* 98:6-12, 2001.
4. Miyamoto K, Tsuji K, Maekawa T, Asano S, Nakahata T: Inhibitory effect of interleukin 3 on the early development of human B-lymphopoiesis. *Br J Haematol*. 114:690-697, 2001.
5. Hisakawa H, Sugiyama D, Nishijima I, Xu M-j, Wu H, Nakao K, Watanabe S, Katsuki M, Asano S, Katsuki M, Asano S, Arai K, Nakahata T, Tsuji K : Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (hGM-CSF) stimulates primitive and definitive erythropoiesis in mouse embryos

expressing hGM-CSF receptors but not erythropoietin receptors. Blood 98(13):3618-3625, 2001.

6. Nishikawa M, Tahara T, Hinohara A, Miyajima A, Nakahata T, Shimosaka A: Role of the microenvironment of the embryonic aorta-gonad-mesonephros region in hematopoiesis. Stem Cells in press.
7. Nakahata T., Sui X., Tajima S., Tsuji K., Yasukawa K., Taga T., Kishimoto T.: Ex vivo expansion of human primitive hemopoietic progenitors. Stem Cells. in press.
8. Sugiyama H., Nonaka T., Kishimoto T., Komoriya K., Tsuji K., Nakahata T.: Peroxisome proliferator-activated receptors are expressed in human cultured mast cells: a possible role for these receptors in negative regulation of mast cell activation. Blood in press.

2. 学会発表

—国内学会—

1. 中畑龍俊：移植医療から再生医療へのプロローグ. 第15回西宮地区移植研究会 2001年1月26日 兵庫
2. 中畑龍俊：造血幹細胞研究の最近の話題. 第3回小児固形腫瘍研究会 2001年4月5日 京都
3. 中畑龍俊：ES細胞の発生と分化—神経疾患への応用—. 第29回日本小児神経学会近畿地方会 2001年4月7日 京都
4. 中畑龍俊：造血幹細胞の分化とその制御について. 第3回血液治療研究会 2001年6月15日 東京
5. 中畑龍俊：造血幹細胞の体外増幅とその臨床応用の可能性. 第24回日本造血細胞移植学会総会 2001年12月20日 札幌市
6. 中畑龍俊：21世紀の展望-造血幹細胞移植と再生医療. 第43回日本小児血液学会 2001年9月22日 北九州市
7. 中畑龍俊：造血幹細胞からの血球分化. 第33回日本小児感染症学会総会 2001年11月24日 宇部市
8. 中畑龍俊：造血幹細胞の ex vivo 増幅の現状と将来. 第43回日本臨床血液学会総会 2001年11月13-15日 神戸
9. 平松英文、鈴木健一、平家俊男、中畑龍俊、伊藤守：NOD/SCID/ γ ^{NULL}マウスを用いたヒト造血幹細胞の測定系の開発. 第43回日本臨床血液学会総会 2001年11月13-15日(13日) 神戸市
10. 中畑龍俊：サイトカインによる造血調節. 第22回日本炎症・再生医学会 2001年7月2-3日 東京
11. 中畑龍俊：造血組織と再生医学(セッション) 第6回開放的融合研究公開シンポジウム～造血研究の最近の進歩～ 2001年10月12日 東京
12. 中畑龍俊：リサーチレビュー-臨床応用をめざして- 幹細胞と再生医学. 第53回日本産科婦人科学会学術講演会 2001年5月12日 札幌
13. 鈴木健一、平松英文、平家俊男、中畑龍俊：ヒト臍帯血 CD34⁺細胞移植 NOD/SCID マウスにおけるヒト血小板産生の検討. 第63回日本血液学会総会 2001年4月20日 名古屋

14. 平家俊男、平松英文、鈴木健一、中畑龍俊、伊藤守：新しいヒト造血幹細胞の測定系の開発. 第63回日本血液学会総会 2001年4月20日 名古屋
15. 杉山大介、辻浩一郎、中畑龍俊、浅野茂隆：全胚胎仔培養を用いた卵黄嚢造血の解析. 第63回日本血液学会総会 2001年4月21日 名古屋
16. 田中竜平、海老原康博、浅野茂隆、辻浩一郎、江口光興、中畑龍俊：EPOにより巨核球分化が促進されるヒト白血病細胞株 YMP91の樹立と解析. 第63回日本血液学会総会 2001年4月21日 名古屋
17. Feng Ma, Wada M, Asano S, Nakahata T, Tsuji K: Characterization of human lymphohematopoietic stem/progenitor cells defined by CD34 and CD81 expressions. Asian Hematology Session. 第63回日本血液学会総会 2001年4月21日 名古屋
18. 平家俊男、中畑龍俊：ヒト造血幹細胞の体外増幅およびその移植後の機能解析. 第75回近畿血液学地方会 2001年6月9日
19. 平松英文、谷口義弘、吉本桃子、平家俊男、中畑龍俊：加齢に伴う造血幹細胞上の細胞表面抗原の変化. 第15回京都大学小児血液腫瘍研究会 2001年6月16日 天理
20. 平松英文、平家俊男、中畑龍俊：NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスを用いたヒト造血幹細胞の測定. 第1回京都大学分子血液フォーラム 2001年7月14日 京都
21. 平松英文、平家俊男、中畑龍俊、伊藤守、上山義人：NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスにおけるヒト造血幹細胞によるT細胞再構築の検討（ポスター発表）. 日本免疫学会総会・学術集会 2001年12月12日 大阪
22. 西小森隆太、平松英文、平家俊男、中畑龍俊、伊藤守、上山義人：NOD/SCID/ $\gamma_c^{-/-}$ マウスにおけるヒト造血幹細胞によるB細胞分化の検討（ポスター発表）. 日本免疫学会総会・学術集会 2001年12月12日 大阪
23. 伊藤守、小林喜美男、川端まりこ、日置恭司、鈴江一友、小柳義夫、菅村和夫、平松英文、平家俊男、中畑龍俊、上山義人：新たに開発した NOD/Scid, $\gamma_c^{-/-}$ マウスの移入ヒト細胞の高生着性とその免疫学的特性について（ポスター発表）. 日本免疫学会総会・学術集会 2001年12月13日 大阪

—国際学会—

24. M.Yoshimoto, T.Heike, Ming-jiang Xu, T.Nakahata: EMERGENCE OF VARIOUS HEMATOPOIETIC CELLS IN FETAL BONE MARROW DURING MOUSE EMBRYOGENESIS ISEH 2001, 30TH Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology August 27, 2001 Tokyo
25. K.Suzuki, H.Hiramatsu, T.Heike, T.Nakahata: HUMAN PLATELET PRODUCTION IN NOD/SCID MOUSE TRANSPLANTED WITH HUMAN CORD BLOOD CD34 CELL ISEH 2001, 30TH Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology August 27, 2001 Tokyo
26. D.Sugiyama, T.Nakahata, S.Asano, K.Tsuji: THE ANALYSIS OF EARLY YOLK SAC HEMATOPOIESIS WITH WHOLE MOUSE EMBRYO CULTURE SYSTEM ISEH 2001, 30TH Annual

Meeting of the International Society
for Experimental Hematology
August 27, 2001 Tokyo

27. H.Hiramasu, T.Heike, M.Itoh,
Y.Ueyama, T.Nakahata: EFFICIENT
ENGRAFTMENT OF HUMAN
HEMATOPOIETIC STEM CELLS
IN NOD/SCID/COMMON GAMMA
CHAIN KOCKOUT MOUSE ISEH
2001, 30TH Annual Meeting of the
International Society for
Experimental Hematology August
28, 2001 Tokyo

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------------------|--|---------------|-----|-----------|----------|
| Xu M et al | Evidence for the presence of murine primitive megakaryocytopoiesis in the early yolk sac | Blood | 97 | 2016-2022 | 2001 |
| Ma F et al | Development of human lymphohematopoietic stem and progenitor cells defined by expression of CD34 and CD81 | Blood | 97 | 3755-3762 | 2001 |
| Ueda T et al | Hematopoietic capability of CD34+ cord blood cells: a comparison with CD34+ adult bone marrow cells | Int J Hamatol | 73 | 457-462 | 2001 |
| Matsuoka S et al | Generation of definitive hematopoietic stem cells from murine early yolk sac and paraaortic splanchnopleures by aorta-gonad-mesonephros region-derived stromal cells | Blood | 98 | 6-12 | 2001 |
| Miyamoto K et al | Inhibitory effect of interleukin 3 on the early development of human B-lymphopoiesis | Br J Haematol | 114 | 690-697 | 2001 |
| Hisakawa H et al | Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (hGM-CSF) stimulates primitive and definitive erythropoiesis in mouse embryos expressing hGM-CSF receptors but not erythropoietin receptors | Blood | 98 | 3618-3625 | 2001 |
| Nishikawa M et al | Role of the microenvironment of the embryonic aorta-gonad-mesonephros region in hematopoiesis | Stem Cells | | | in press |
| Nakahata T et al | Taga T., Kishimoto T.:Ex vivo expansion of human primitive hematopoietic prigenitors | Stem Cells | | | in press |
| Sugiyama H et al | Peroxisome proliferator-activated receptors are expressed in human cultured mast cells: a possible role for these receptors in negative regulation of mast cell activation | Blood | | | in press |

20010681

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。