

本態性血小板血症患者造血前駆細胞における  
TGF- $\beta$  シグナル伝達系の異常の証明

新津洋司郎、坂牧 純夫、松永 卓也  
黒田 裕行、日下部俊朗、小沼 祐一  
田中 育太、竹本 尚史、秋山 剛英  
平山 泰生、藤見 章仁

(札幌医科大学 第四内科)

[はじめに]

我々はこれまで Transforming Growth Factor- $\beta$  (以下、TGF- $\beta$ )が、巨核球造血の negative regulator であり血小板産生調節に重要な働きをしていることを明らかにし報告してきた<sup>1)</sup>。血小板中に豊富に存在する TGF- $\beta$ が、濃度依存性に骨髓ストローマ細胞の Thrombopoietin (TPO) mRNA 発現を増強し、増加した TPO は幹細胞を巨核球系にコミットさせる。一方 TGF- $\beta$ 濃度が高い状態では、巨核球造血は TGF- $\beta$  受容体を介して増殖抑制されるといふ、TGF- $\beta$ による負の生理的調節機構が存在することが明らかにした(図1)。ところで本態性血小板血症(以下、ET)患者では健常人に比較して、増加した血小板のため、血漿及び骨髓 TGF- $\beta$ 濃度が高いにも関わらず(図2)、血小板増加・巨核球増加を認める。以上から、本症の巨核球系細胞は TGF- $\beta$ による増殖抑制シグナルから逸脱していると考えられる。実際、コロニーアッセイにて ET 患者巨核球前駆細胞は TGF- $\beta$ による増殖抑制から逸脱していることを確認した(図3)。

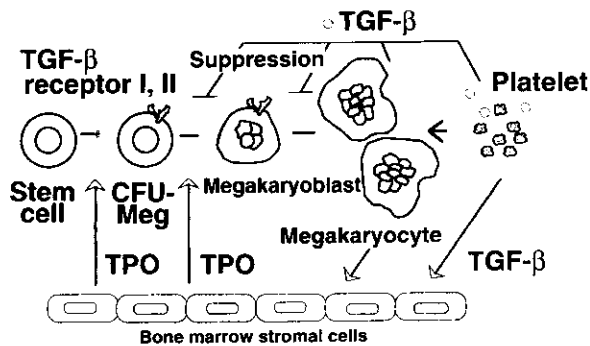


図1 Regulation of Megakaryopoiesis by TPO and TGF- $\beta$

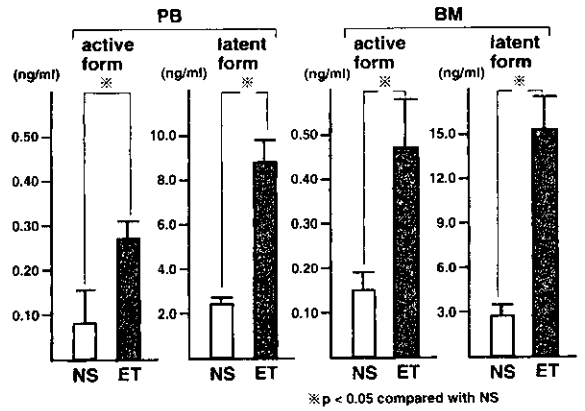


図2 ET患者の末梢血および骨髓 TGF- $\beta$ 濃度

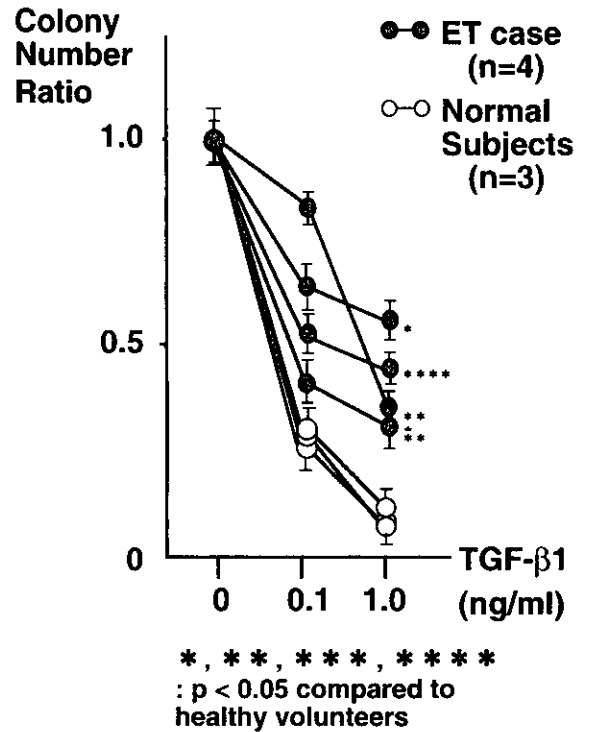


図3 CFU-Meg Colony Assay in the Presence of TGF- $\beta$

これまで TGF- $\beta$ によるシグナル伝達は Smad を介した経路が報告されており、TGF- $\beta$ が II 型受容体に結合すると II 型受容体がリン酸化され、更に I 型受容体をリン酸化して Smad 2・3・5などの R-Smad を活性化して Co-Smad である Smad 4 と 3 重体を形成しながら細胞質から核へ移行し、細胞周期を抑制することが明らかとなっている。一方、我々は健常人および ET 患者において TGF- $\beta$ による細胞内シグナル伝達系には Smad を介さない経路、すなわち protein phosphatase 2A (PP2A) / p53 を介するもう一つの TGF- $\beta$ の新たなシグナル伝達系経路が存在すること昨年本研究

にて報告し (図 4)、TGF- $\beta$  添加後の p53 の細胞質/核移行を検討では健常人・ET 患者に相違は認めなかったことを明らかにした。

一方、ET 患者巨核前駆細胞における TGF- $\beta$  シグナル伝達に参与する I 型および II 型 TGF- $\beta$  受容体・Smad 2・Smad 3・Smad 4・Smad 5 の遺伝

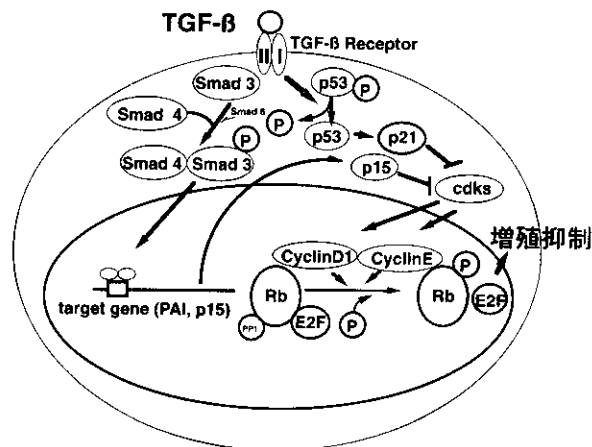
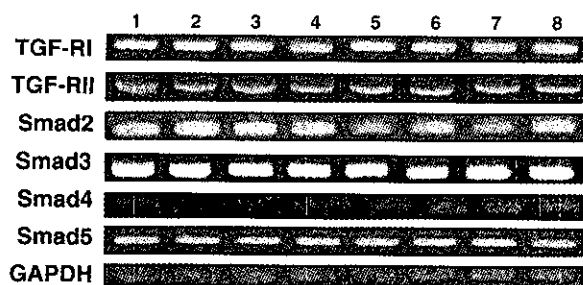
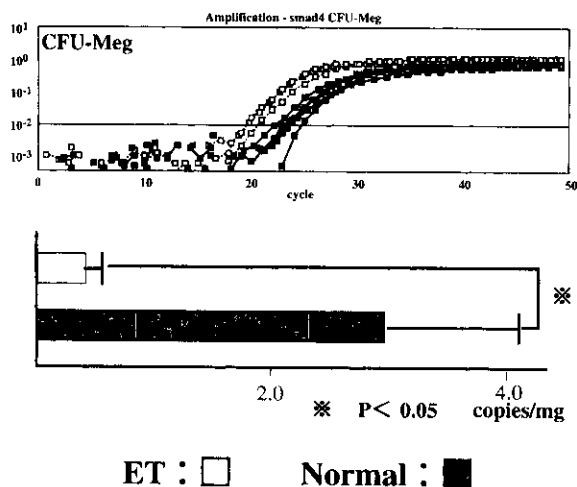


図 4 ET 患者巨核球前駆細胞における TGF- $\beta$  による細胞増殖抑制



case 1-5 : ET患者, case 6-8 : 健常人

図 5 ET 患者および健常人巨核球前駆細胞における TGF- $\beta$  受容体と Smad 遺伝子発現



ET : □ Normal : ■

図 6 ET 患者巨核球前駆細胞における Smad 4 遺伝子発現の定量化

子発現を検討したところ、健常人に比較して ET 患者の Smad 4 遺伝子発現が有意に低下していた (図 5、6)。そこで本研究では、ET 患者巨核前駆細胞における Smad 4 遺伝子発現低下の機序について検討した。

#### [対象と方法]

1. ET 患者 4 例と健常人 4 例で 20% 空腹時健常人血漿存在下の  $\alpha$ -MEM に骨髄単核球  $1.0 \times 10^6/\text{ml}$  となるようにして TPO  $100 \text{ ng/ml}$  存在下に培養を 11 日間行った後、脱メチル化 agent である 5-azadC ( $2.5 \mu\text{M}$ ) 添加した後 72hrs 培養し、5-azadC 添加群と非添加群それぞれから RNA を抽出した。real-time RT-PCR にて Smad 4 発現を検討した。

2. ET 患者 5 例で、5-azadC ( $2.5 \mu\text{M}$ ) 添加群と非添加群にて、TGF- $\beta$  存在下 CFU アッセイを行った。ET 患者の骨髄穿刺を施行し、骨髄単核球を Ficoll 分離後、20% 空腹時健常人血漿存在下の  $\alpha$ -MEM に TPO  $100 \text{ ng/ml}$  を添加し、骨髄単核球  $1.0 \times 10^6/\text{ml}$  となるようにして 0.8% メチルセルロース下 CFU-Meg アッセイを、5-azadC ( $2.5 \mu\text{M}$ ) 添加群と非添加群に分けて行った。TGF- $\beta$  濃度はそれぞれ 0, 0.1, 1.0  $\text{ ng/ml}$  にして、5%  $\text{O}_2$ 、5%  $\text{CO}_2$  の条件で  $37^\circ\text{C}$  で 14 日間培養し、コロニー数を測定した。

3. Smad 4 open reading frame (ORF) cDNA をレトロウイルスベクターに構築し、Smad 4 遺伝子とネオマイシン耐性遺伝子を ET 症例骨髄単核球に遺伝子導入させてから、ET 患者 3 例において TGF- $\beta$  濃度をそれぞれ 0, 0.1, 1.0  $\text{ ng/ml}$  にふってネオマイシン  $1.0 \text{ mg/ml}$  存在下に CFU-Meg アッセイを行った。ネオマイシンにて選択されたコロニーの遺伝子導入は 100% であった (data not shown)。

#### [結果]

1. 5-azadC を  $2.5 \mu\text{M}$  添加することにより、ET 患者巨核球前駆細胞の Smad 4 mRNA 発現は亢進した (表 1)。  
2. 5-azadC ( $2.5 \mu\text{M}$ ) 添加群と非添加群にて、TGF- $\beta$  添加 CFU アッセイでは、TGF- $\beta$   $1.0 \text{ ng/ml}$

表1 5-azadC 添加の有無による ET 患者巨核球前駆細胞の Smad 4 遺伝子発現

| 5-azadC treatment ( $\mu$ M) | Expression of Smad 4 mRNA (Copies) |                 |                 |                   |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|                              | ET case1                           | ET case2        | ET case3        | ET case4          |
| 0                            | 1.65 $\pm$ 0.05                    | 1.96 $\pm$ 0.56 | 2.50 $\pm$ 0.20 | 3.45 $\pm$ 0.55   |
| 2.5                          | 6.90 $\pm$ 1.60                    | 2.56 $\pm$ 0.94 | 5.90 $\pm$ 1.14 | 57.90 $\pm$ 39.40 |

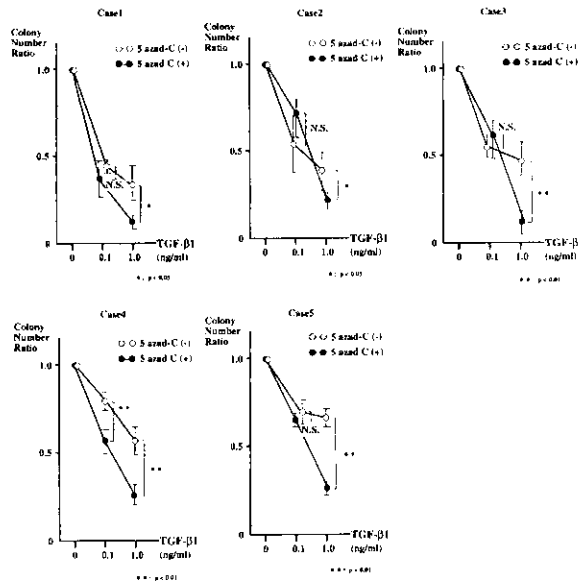


図7 ET 患者巨核球前駆細胞の TGF- $\beta$  存在下 CFU 形成に対する 5-azad-C の効果

存在下において ET 患者全例で 5-azadC 添加群にてコロニー数の有意な低下が認められた (図 7)。

3. Smad 4 遺伝子導入した際の TGF- $\beta$  存在下 CFU-Meg アッセイの結果、CFU-Meg への Smad 4 遺伝子導入により TGF- $\beta$  による CFU-Meg コロニー数の形成抑制が認められ、TGF- $\beta$  に対する感受性が回復した (図 8)。

[考案・結論]

1. ET 患者巨核球前駆細胞では、TGF- $\beta$  によるシグナル伝達系として PP2A/p53 を介する経路と Smad を介する経路が存在するが、TGF- $\beta$  による巨核球造血抑制調節からの逸脱には Smad を介する経路が関与すると考えられた。
2. ET 患者巨核球前駆細胞では Smad 4 遺伝子発現が減弱していることと、Smad 4 遺伝子導入 ET 患者巨核球前駆細胞が TGF- $\beta$  に対する感受性が回復したことから、ET 患者巨核球前駆細胞の

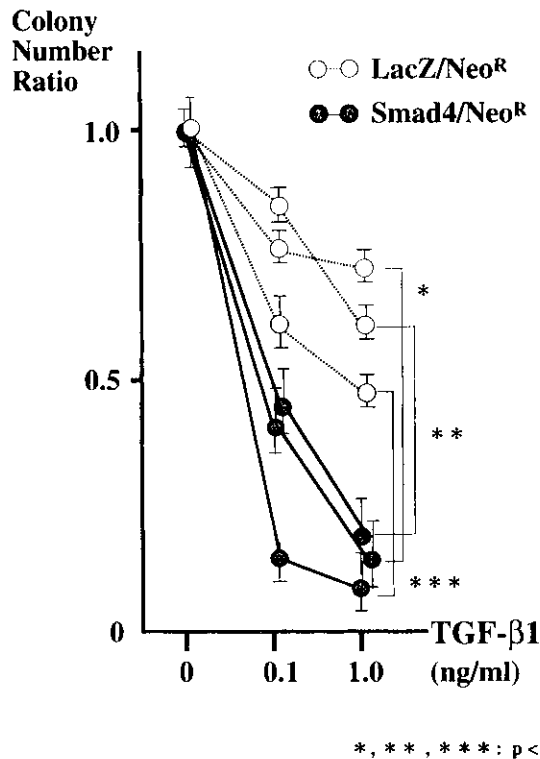


図8 ET 患者巨核球前駆細胞への Smad 4 遺伝子導入による TGF- $\beta$  存在下 CFU assay

Smad4 遺伝子発現低下が、TGF- $\beta$  による増殖抑制シグナルからの逸脱に関与し、結果として血小板産生増多を呈すると考えられた。

3. ET 患者巨核球前駆細胞に脱メチル化 agent を添加することにより、Smad 4 遺伝子プロモーター領域の hypermethylation が解除され、Smad 4 遺伝子発現が亢進し、5-azadC 添加 ET 患者巨核球前駆細胞の TGF- $\beta$  に対する感受性が回復したと考えられた。ET 患者巨核球前駆細胞の Smad 4 遺伝子発現低下の機序として、Smad 4 遺伝子の hypermethylation が関与する可能性がある。

[文 献]

1. Niitsu Y, et al, Blood 92, 46, 1998
2. Niitsu Y, et al, Blood 94, 1961, 1999

## 発表文献リスト

# 発表文献リスト

## 国際・国内学会雑誌への発表文献リスト

平成13年度の本研究に当たってなされた研究業績のうち既発表または印刷中の原著論文、学会発表抄録、単行本を関連分野別に区分し、原則として、英文、和文の順序で、それぞれを原著、抄録に整理し、班構成員名簿の記載順に配列した。

著者名のアンダーラインは本研究班の構成員を示し、通し番号の肩につけた\*印は抄録を示す。

### 1. 再生不良性貧血に関する研究業績

1. Tomonari A, Tojo A, Iseki T, Ooi J, Nagayama H, Ogami K, Maekawa T, Shirafuji N, Tani K, Asano S : Severe autoimmune thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Int J Hematol* 74 : 228 - 232, 2001
2. Yagasaki H, Adachi D, Oda T, Garcia-Higuera I, Tetteh N, D'Andrea AD, Futaki M, Asano S, Yamashita T : A cytoplasmic serine protein kinase binds and may regulate the Fanconi anemia protein FANCA. *Blood* 98 : 3650 - 3657, 2001
3. Ohtsuki T, Furukawa Y, Ikeda K, Endo H, Yamashita T, Shinohara A, Iwamatsu A, Ozawa K, Liu JM : Fanconi anemia protein, FANCA, associates with BRG1, a component of the human SWI/SNF complex. *Hum Mol Genet* 10 : 2651 - 2660, 2001
4. Yamashita T, Nakahata T : Current knowledge on the pathophysiology of Fanconi anemia : from genes to phenotypes. *Int J Hematol* 74 : 33 - 41, 2001
5. Kojima S, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Watanabe N, Kudo K, Horibe K, Maeda N, Kato K, Matsuyama T : Unrelated donor marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin and total body irradiation. *Br J Haematol* 114 : 706 - 711, 2001
6. Ohara A, Kojima S, Okamura J, Inada H, Kigasawa H, Hibi S, Tsukimoto I : Evolution of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in children with hepatitis-associated aplastic anemia. *Br J Haematol* : in press
7. Endo T, Oda A, Satoh I, Haseyama Y, Nishio M, Koizumi K, Takashima H, Fujimoto K, Amasaki Y, Fujita H, Koike T, Sawada K : Stem cell factor protects c-kit<sup>+</sup> human primary erythroid cells from apoptosis. *Exp Hematol* 29 : 833 - 841, 2001
8. Oda A, Nishio M, Sawada K : Stem cell factor regulation of Fas-mediated apoptosis of human erythroid

- precursor cells. *J Hematotherapy & Stem Cell Res* 10 : 595 - 600, 2001
9. Nishio M, Oda A, Koizumi K, Sato I, Haseyama Y, Endo T, Takashima H, Tsutsumi A, Fujihara M, Ikebuchi K, Ikea H, Koike T, Sawada K : Stem cell factor prevents Fas-mediated apoptosis of human erythroid precursor cells with Src-family kinase dependency. *Exp Hematol* 29 : 19 - 29, 2001
  10. Kinoshita T, Inoue N : PIG-B, GPI-man transferase III, man- (ethanolaminephosphate) man-glcN-(acyl) PI mannosyltransferase. *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes* (N. Taniguchi, K. Honke and M. Fukuda (Eds.)), Springer, Tokyo : 533 - 539, in press
  11. Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, Nakao S : Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients : The high prevalence at diagnosis. *Eur J Haematol* 66 (3) : 200 - 205, 2001
  - 12.\* Kojima S, Kato S, Kigasawa T, Kobayashi R, Kikuta A, Sakamaki H, Ikuta K, Matsuyama T, Kodera Y, Japan Marrow Donor Program : Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia transplanted from unrelated donors : The Japan Marrow Donor Program. *Blood* 98 (Suppl) : 675a, 2001
  - 13.\* Kawaguchi H, Kobayashi M, Miyagawa S, Toyoda H, Komada Y, Kojima S, Katoh O, Ueda K : Dysregulation of transcription of primary granule enzymes during myeloid differentiation in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 48 (Suppl) : 16a, 2001
  - 14.\* Kojima S, Kobayashi R, Yabe H, Nishimura S, Yagi K, Yoshihara T, Matsuda K, Nishiuchi R, Nagatoshi Y, Azuma E : High incidence of graft rejection in children with severe aplastic anemia preconditioned with cyclophosphamide and antithymocyte globulin regimen. *Blood* 98 (Suppl), 376b, 2001
  - 15.\* Bessho M, Matsuda A, Kuwayama Y, Yagasaki F, Kishimoto K, Yoshida K, Itoh Y, Sakata T, Kawai N, Suzuki T, Hirashima K : Long-term follow-up of combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in patients with aplastic anemia and refractory anemia. *Leuk Res* 25 (suppl 1) : s72, 2001
  - 16.\* Urabe Y, Komatsu N, Okamoto T, Yoshida T, Nakao S, Nagasawa T, Yonemura Y, Takeshita A, Ikeda Y, Sawada K, Hotta T, Kanamaru A, Bessho M, Minami N, Okamura T, Jinnai I, Dan K, Kanakura Y, Mizoguchi H : Effects of pegylated recombinant megakaryocyte growth and development factor on haematopoiesis in patients with aplastic anemia and myelodysplastics syndrome. *Exp Hematol* 29 (suppl 1) : 112, 2001
  17. 足立裕子、白杵憲祐、風間啓至、壺岐聖子、松谷章司、浦部晶夫 : ATG、シクロスポリン、G-CSFの併用により肝機能と骨髓不全の両者が改善した肝炎後再生不良性貧血。 *臨床血液* 42 : 691 - 695, 2001

18. 松村到、台野華子、金倉讓：ユビキチンと造血。血液・腫瘍科 42：271 - 277, 2001
19. 高橋義行、小島勢二：小児の症候群 PNH-aplastic anemia 症候群。小児科診療 64 (増刊号)：202, 2001
20. 小島勢二：小児期にみられる貧血の治療－再生不良性貧血を中心に－。小児保健研究 60：165, 165 - 171, 2001
21. 小島勢二：私の処方 2001－小児薬物治療の実際－再生不良性貧血。小児科臨床 54：726, 2001
22. 小島勢二：小児疾患の診断治療基準。再生不良性貧血。小児内科 33 (増刊号)：524 - 525, 2001
23. 工藤寿子、小島勢二：再生不良性貧血治療の晩期障害。小児内科 33：1521 - 1526, 2001
24. 月本一郎 (編著)：小児血液疾患患者へのインフォームド・コンセントの進め方。インフォームド・コンセントガイダンス－血液疾患診療編－ (月本一郎編)、先端医学社、東京：301 - 315, 2001
25. 中尾眞二：再生不良性貧血患者へのインフォームド・コンセントの進め方。インフォームド・コンセントガイダンス－血液疾患診療編－ (編：月本一郎)、先端医学社、東京：170 - 186, 2001
26. 中尾眞二：再生不良性貧血および不応性貧血における PNH クロウンの意義。Annual Review 2001 血液 (編：高久史磨、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉讓)、中外医学社、東京：49 - 55, 2001
27. 中尾眞二：疾患別にみた造血幹細胞移植の適応と成績／重症再生不良性貧血－免疫抑制療法との比較。内科 88 (3)：456 - 459, 2001
- 28.\* 原田浩史、浦部晶夫、溝口秀昭、小峰光博：特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票からみた我が国の再生不良性貧血：Int J Hematol：73-Supplement No.1, 82, 2001
- 29.\* 真田 昌、原田浩史、山科聡子、島本健至、中川陽子、樋口敬和、森 啓、新倉春男、小峰光博、藤田和博：免疫療法後に悪性リンパ腫を発症した再生不良性貧血：Int J Hematol：73-Supplement No.1, 204, 2001
- 30.\* 松田晃、矢ヶ崎史治、三角素弘、高橋美樹、岸本国也、吉田勝彦、伊藤善啓、伊東克郎、坂田亨、川井信孝、鈴木利哉、猪野裕英、別所正美、平嶋邦猛：再生不良性貧血、不応性貧血に対する rhG-CSF + rhEpo 併用療法の長期観察。日本血液学会誌 73 (suppl 1)：205, 2001

## 2. 溶血性貧血に関する研究業績

31. Kashiwase K, Ishiakwa Y, Hyodo H, Watanabe Y, Ogawa A, Tsuneyama H, Toyoda C, Uchikawa M, Akaza T, Omine M, Juji T : E variants found in Japanese and antigenicity alteration without substitution in the second extracellular loop. : *Transfusion* 41, 1408 - 1412, 2001
32. Iwamoto S, Kamesaki T, Oyamada T, Okuda H, Kumada M, Omi T, Takahashi J, Tani Y, Omine M, Kajii E : Reactivity of autoantibodies of autoimmune hemolytic anemia with recombinant rhesus blood group antigens or anion transporter band 3. *Am J Hematol* 68 : 106 - 114, 2001
33. Kondo H, Oyamada T, Mori A, Sumi H, Kurosu K, Kajii E, Mikata A : Direct-antiglobulin-test-negative immune haemolytic anaemia and thrombocytopenia in a patient with Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 105 : 233 - 236, 2001
34. Kamesaki T, Iwamoto S, Kumada M, Omi T, Okuda H, Tanaka M, Takahashi J, Obara K, Seno T, Tani Y, Kajii E : Molecular characterization of weak D phenotypes by site-directed mutagenesis and expression of mutant Rh-green fluorescence protein fusions in K562 cells. *Vox Sang* 81 : 254 - 258, 2001
35. Nishimura J, Phillips KL, Ware RE, Hall S, Wilson L, Gentry TL, Howard TA, Murakami Y, Shibano M, Machii T, Gilboa E, Kanakura Y, Takeda J, Kinoshita T, Rosse WF, Smith CA : Efficient retrovirus-mediated PIG-A gene transfer and stable restoration of GPI-anchored protein expression in cells with the PNH phenotype. *Blood* 97 : 3004 - 3010, 2001
36. Nishimura J, Hirota T, Kanakura Y, Machii T, Kageyama T, Doi S, Wada H, Masaoka T, Kanayama Y, Fujii H, Inoue N, Kuwayama M, Inoue N, Ohishi K, Kinoshita T : Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* : in press
37. Nishimura J, Hirota T, Kanakura Y, Machii T, Kageyama T, Doi S, Wada H, Masaoka T, Kanayama Y, Fujii H, Inoue N, Kuwayama M, Inoue N, Ohishi K, Kinoshita T : Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* : in press
38. Tanaka H, Imamura N, Oguma N, Shintani T, Tanaka K, Hyodo H, Oda K, Kimura A : Acute myelogenous leukemia with *PIG-A* gene mutation evolved from aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Int J Hematol* 73 : 206 - 212, 2001
39. Yawata, Y : Genotyping and phenotyping characteristics in hereditary red cell membrane disorders. *Gene Func Dis* 2 : 113 - 121, 2001
40. Nakanishi H, Kanzaki A, Yawata A, Yamada O, Yawata Y : Ankyrin gene mutations in Japanese patients with hereditary spherocytosis. *Int J Hematol* 73 : 54 - 63, 2001



41. Remus R, Zeschnigk M, Zuther I, Kanzaki A, Wada H, Yawata A, Muiznieks I, Schmitz B, Schell G, Yawata Y, Doerfler W : The state of DNA methylation in the promoter regions of the human red cell membrane protein (band 3, protein 4.2, and beta-spectrin) genes. *Gene Func Dis* 2 : 171 - 184, 2001
42. Yawata Y, Kanzaki A, Yawata A, Nakanishi H, Kaku M : Hereditary red cell membrane disorders in Japan: Their genotypic and phenotypic features in 1014 cases studied. *Hematology*, in press, 2001
43. Inoue N, Kinoshita T : GPI-GlcNac Transferase : Complex of PIG-A, PIG-C, PIG-H, hGPI1, and PIG-P. *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes* (N. Taniguchi, K. Honke and M. Fukuda (Eds.)), Springer, Tokyo : 533 - 539, in press
44. Yawata Y : *Biology and Pathology of the Erythrocyte Membrane*. Wiley-VCH, Germany, in press, 2002
- 45.\* Harada H, Mori H, Niikura H, Omine M : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in association with chronic myelofibrosis : International Symposium of Paroxysmal Ncturnal Hemoglobinuria (PNH) and Related Disorders; Molecular Aspects of Pathogenesis : Program/Abstracts 38, 2001
- 46.\* Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Corlos M. DeCastro, Sharon Hall, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF : The Clinical course of PNH in the USA and in Japan. : *Blood* 98 - 11 : 220a - 221a, 2001
- 47.\* Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Corlos M. DeCastro, Sharon Hall, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF : Flow cytometric analysis in two large cohorts of patients with PNH. : *Blood* 98 - 11:220a - 221a, 2001
- 48.\* Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Corlos M. DeCastro, Sharon Hall, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF : The clinical course of PNH in the USA and in Japan. : International Symposium of Paroxysmal Ncturnal Hemoglobinuria(PNH) and Related Disorders; Molecular Aspects of Pathogenesis : Program/Abstracts 37, 2001
- 49.\* Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Corlos M. DeCastro, Sharon Hall, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF : Serial analysis of clonal expansion in PNH by flow cytometry : International Symposium of Paroxysmal Ncturnal Hemoglobinuria(PNH) and Related Disorders; Molecular Aspects of Pathogenesis : Program/Abstracts 36, 2001
- 50.\* Yawata Y, Kanzaki A, Nakanishi H, Kaku M, Yawata A : Clinical characteristics and membrane protein profiles in hereditary spherocytosis by gene mutations of EPB3, ANK1, or ELB42. *Blood* 98 (Suppl) : 9b - 10b, 2001
- 51.\* Yawata A, Kanzaki A, Yawata Y : A critical role of protein 4.2 for the integrity of the cytoskeletal network

- in red cells of hereditary spherocytosis with band 3 gene mutations. Blood 98 (Suppl) : 9b, 2001
52. 小峰光博：自己免疫性溶血性貧血：アトラス対応血液病学ケーススタディ124例（編 吉田弥太郎）：医薬ジャーナル社 78 - 81, 2001
  53. 樋口敬和、小峰光博：自己免疫性溶血性貧血の病態解析と治療法：臨床成人病：31 - 9 (株東京医学社 1195 - 1200, 2001
  54. 奥田浩、菅沼弘、津戸直樹、熊田真樹、亀崎豊実、近江俊徳、岩本禎彦、梶井英治：RH 遺伝子の分子進化学的解析. DNA 多型 9：220 - 225, 2001
  55. 岩本禎彦、梶井英治：自己免疫と血液異常 AIHA と自己抗体 エピトープ解明へ向けての新戦略. 臨床血液 42：167 - 169, 2001
  56. 梶井英治、奥田浩、近江俊徳、亀崎豊実、小山田隆、岩本禎彦：Rh 式血液型の分子遺伝学（池田久實編集：輸血医学における分子生物学）. エフ・コピント富士書院、札幌：35 - 46, 2001
  57. 梶井英治：血球の表面マーカー 1) 赤血球（吉田彌太郎編：血球との対話～血球を“見る”から“考える”時代へ～）. 医薬ジャーナル社、大阪：86 - 99, 2001
  58. 亀崎豊実、梶井英治：自己免疫性溶血性貧血の病因エピトープ. 臨床免疫 36：471 - 478, 2001
  59. 梶井英治：血液型遺伝子. 臨床病理 49：19 - 28, 2001
  60. 八幡義人：GenomeからPostgenomeの時代へ：赤血球膜異常症の研究から. 臨床血液 42：43 - 351, 2001
  61. 八幡義人：赤血球膜とともに26年. 川崎医学会誌 27：145 - 153, 2001
  62. 八幡義人：溶血性貧血とは. からだの科学 222：48 - 53, 2001
  63. 八幡義人：遺伝性溶血性貧血. 日本内科学会雑誌 91：印刷中, 2002
  64. 八幡義人：溶血性貧血患者へのインフォームド・コンセントの進め方. 「インフォームド・コンセントガイドランス-血液疾患診療編-」（月本一郎編）先端医学社、東京 187 - 198, 2001
  65. 八幡義人：診断に直結する血球異常. 「血球をみる時代から血球で考える時代へ-血球との対話-」（吉田弥太郎編）、医薬ジャーナル社、東京 32 - 43, 2001
  66. 八幡義人：自己免疫性溶血性貧血. 「専門医を目指すCase Method Approach」（阿部達生編）日本医事新報社、印刷中, 2002

67. 八幡義人：遺伝性球状赤血球症。「血液疾患データブック」（大屋敷一馬、金倉 讓編）中外医学社、東京、印刷中、2002
68. 八幡義人：溶血性貧血「新臨床内科学」第8版、医学書院、東京、印刷中、2002
69. 八幡義人：遺伝性球状赤血球症「今日の診断指針」（高久史磨）医学書院、印刷中、2002

### 3. 不応性貧血に関する研究業績

70. Miyazato A, Ueno S, Ohmine K, Ueda M, Yoshida K, Yamashita Y, Kaneko T, Mori M, Kirito K, Toshima M, Nakamura Y, Saito K, Kano Y, Furusawa S, Ozawa K, Mano H : Identification of myelodysplastic syndrome-specific genes by DNA microarray analysis with purified hematopoietic stem cell fraction. *Blood* 98 : 422 - 427, 2001
71. Nagashima T, Muroi K, Kunitama M, Izumi T, Ohtsuki T, Komatsu N, Fukayama M, Ozawa K : Colon cancer with meningeal carcinomatosis and myelodysplastic syndrome in a patient who underwent intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia : A case report. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 221 - 225, 2001
72. Hishita T, Tada-Oikawa S, Tohyama K, Miura Y, Nishihara T, Tohyama Y, Yoshida Y, Uchiyama T, Kawanishi S : Caspase-3 activation by lysosomal enzymes in cytochrome c-independent apoptosis in myelodysplastic syndrome-derived cell line P39. *Cancer Res* 61 : 2878 - 2884, 2001
73. Asano Y, Niho Y : Treatment of myelodysplastic syndromes. *Int J Clin Oncol* 6 : 74 - 79, 2001
74. Sasaki H, Manabe A, Kojima S, Tsuchida M, Hayashi Y, Ikuta K, Okamura J, Koike K, Ohara A, Ishii E, Kodama Y, Hibi S, Nakahata T : Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 15 : 1713 - 1720, 2001
75. Ohashi H, Tsushita K, Utsumi M, Shimoyama M, Murate T, Uchida T, Aoki E, Saito H, Kinoshita T : Relationship between methylation of the p15 gene and ectopic expression of the EVI-1 gene in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 15 : 990 - 991, 2001
76. Ito S, Ishida Y, Murai K, Kuriya S : Flow cytometric analysis of aberrant antigen expression of blasts using CD45 blast gating for minimal residual disease in acute leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research* 25 (3) : 205 - 211, 2001
77. Ogata K, Yokose N, Shioi Y, Ishida Y, Tomiyama J, Hamaguchi H, Yagasaki F, Bessyo M, Sakamaki H, Dan K, Kuriya S : Reappraisal of the clinical significance of CD7 expression in association with cytogenetics in de novo acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* : in press

78. Itoh S, Sugawara T, Enomoto S, Ono Y, Numaoka H, Utsugisawa T, Murai K, Ishida Y, Kuriya S : Clonal evolution of blasts in an elderly patient with CD56+ relapsed acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2001 : in press
79. Izumi M, Takeshita A, Shinjo K, Matsui H, Shibata K, Ohnishi K, Kanno T, Ohno R : Decreased amount of mpl and reduced expression of glycoprotein IIb/IIIa and glycoprotein Ib on platelets from patients with refractory anemia : Analysis by a non-isotopic quantitative ligand binding assay and immunofluorescence. *Eur J Haematol* 65 : 1 - 8, 2001
80. Ohyashiki K, Iwama H, Yahata N, Tauchi T, Kawakubo K, Shimamoto T, Ohyashiki JH : Telomere dynamics in myelodysplastic syndromes and acute leukemic transformation. *Leukemia and Lymphoma* 42 : 291 - 299, 2001
81. Miyazawa K, Yaguchi M, Funato K, Gotoh A, Kawanishi Y, Nashizawa Y, You A, Ohyashiki K : Apoptosis/differentiation-inducing effect of vitamin K<sub>2</sub> on HL-60 cells : dichotomous nature of vitamin K<sub>2</sub> in leukemia cells *Leukemia* 15 : 1111 - 1117, 2001
82. Shimamoto T, Iguchi T, Ando K, Katagiri T, Tauchi T, Yaguchi M, Miyazawa K, Kimura Y, Masuda M, Mizoguchi H, Ohyashiki K : Successful treatment with cyclosporin A for myelodysplastic syndrome with erythroid hypoplasia which is associated with T-cell receptor rearrangements. *Br J Haematol* 114 : 358 - 361, 2001
83. Greenberg P, Anderson J, Estey E, Fenaux P, Hamblin T, Hellstrom-Linderberg E, List A, Ohyashiki K, Sanz G, Sanz M : Classifying chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19 : 3790 - 3792, 2001
84. Sashida G, Tauchi T, Kodama A, Kimura Y, Fukutake K, Ohyashiki K : Trisomy 15 as a single autosomal abnormality in a patient with unclassifiable myelodysplastic syndromes. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 127 : 91 - 92, 2001
85. Ohyashiki K, Nishimaki , Shoji N, Miyazawa K, Kimura Y, Ohyashiki JH : Re-evaluation of refractory anemia with excess blasts in transformation. *Leukemia Research* 25 : 933 - 939, 2001
86. Funato K, Kuriyama Y, Uchida Y, Suzuki A, Miyazawa K, Ohyashiki K : Myelodysplastic syndrome accompanied by Addison's disease and multiple autoimmune phenomena : steroid therapy resolved cytopenias and all immune disorders. *Internal Medicine* 40 : 1041 - 1044, 2001
87. Karasawa M, Tsukamoto N, Yamane A, Okamoto K, Maehara T, Yokohama A, Nojima Y, Omine M : Analysis of the distribution of CAG repeats and X-chromosome inactivation status of HUMARA gene in normal females using improved fluorescence-based assay. *Int J Hematol.* 74 : 281 - 286, 2001
88. Harada Y, Harada H, Downing JR, Kimura A : A hematopoietic-specific transmembrane protein, ART-1, is

- possibly regulated by AML1. *Biochem Biophys Res Commun* 284 : 714 - 722, 2001
89. Sasaki H, Manabe A, Kojima S, Tsuchida M, Hayashi Y, Ikuta K, Okamura J, Koike K, Ohara A, Ishii E, Komada Y, Hibi S, Nakahata T : Myelodysplastic syndrome in childhood : A retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 15 : 1713 - 1720, 2001
  90. Itoh M, Yago K, Shimada H, Tohyama K : Reversible acceleration of disease progression following cyclosporin A treatment in a patient with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* : in press
  91. Ishida Y, Murai K : Development of quantitative RT-PCR for the expression of Wilms' tumor WT1 suppressor gene in leukemia on the Light Cycler. *Rapid Cycle Real-Time PCR. Methods and Applications.* (eds : Meuer S, Wittwer C, Nakagawara K) Springer, Germany : 187 - 195, 2001
  - 92.\* Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, Bessho M, Hirashima K, Honda S, Fuchigami K, Matsuo T, Kuriyama K, Tomonaga M : Validation of clinical significance of refractory anemia with severe dysplasia. *Leuk Res* 25 (suppl 1) : s51, 2001
  - 93.\* Yagasaki F, Itoh T, Matsuda A, Bessho M, Hirashima K : Murine stromal cell line (MS-5) enhances erythroid colony formation from clonal progenitors in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 25 (suppl 1) : s55, 2001
  94. 浦部晶夫 : 高齢者に増えている難治性貧血. *総合臨牀* 50 : 2619 - 2620, 2001
  95. 中畑龍俊、小島勢二、土田昌宏、生田孝一郎、岡村純、小池健一、小原明、原純一、真部淳、林奈秀、生嶋聡、秋山祐一 : 第 1 回 MDS 委員会活動報告. *日小血会誌* 15 : 54 - 56, 2001
  96. 仁保喜之、浅野嘉延 : 骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome) の治療. *共済医報* 50 (3) : 198 - 205, 2001
  97. 木村昭郎 : 骨髓異形成症候群「血液・造血器疾患・免疫機構の障害」. 本邦臨床統計集 (1). *日本臨床* 59 (増刊号 7) : 504 - 511, 2001
  98. 澤田賢一 : 5. 骨髓異形成症候群 ③RARS without dysplasia. アトラス対応 血液病学ケーススタディ (吉田彌太郎編集)、医薬ジャーナル社、東京、2001
  99. 澤田賢一 : 5. 骨髓異形成症候群 ④Rars with dysplasia. アトラス対応 血液病学ケーススタディ (吉田彌太郎編集)、医薬ジャーナル社、東京、2001
  100. 通山薫、石川隆之 : 第 43 回日本臨床血液学会総会シンポジウム 3. 造血機能不全の診断と治療「免疫抑制剤を用いた骨髓異形成症候群の治療」. *臨床血液* : 印刷中

101. 堀田知光：骨髓異形成症候群の治療。総合臨床 49：2626 - 2029, 2000
102. 秋葉美樹、松田晃、三角素弘、矢ヶ崎史治、別所正美：骨髓異形成症候群における WHO 分類と MDS2000 分類の臨床的意義。臨床血液：in press
- 103.\* 藤田和博、真田 昌、大庭礼美、原田浩史、森 啓、新倉春男、小峰光博、稲澤 譲：新たな染色体転座t(2;7)(p25;p15)を認めた骨髓異形成症候群：Int J Hematol：73-Supplement No.1, 104, 2001
- 104.\* 中川陽子、真田昌、山科聡子、島本健至、東礼美、樋口敬和、原田浩史、森 啓、新倉春男、小峰光博、藤田和博：G-CSF投与で汎血球減少が改善した骨髓異形成症候群の3例：臨床血液43 - 10, 937, 2001
- 105.\* 矢ヶ崎史治、伊藤善啓、松田晃、別所正美、平嶋邦猛：MDS における colony 解析および FISH 法を用いた 20q-クローム性造血の生物学的意義第二報。日本血液学会誌 73 (suppl 1)：125, 2001
- 106.\* 伊藤善啓、矢ヶ崎史治、坂田亨、川井信孝、松田晃、鈴木利哉、別所正美、平嶋邦猛、室橋郁生：マウス骨髓ストロマ細胞株 MS-5 によるヒト赤芽球系前駆細胞のアポトーシス抑制。日本血液学会誌 73 (suppl 1)：194, 2001
- 107.\* 高橋美樹、松田晃、三角素弘、吉田勝彦、若尾大輔、矢ヶ崎史治、伊藤善啓、坂田亨、伊東克郎、川井信孝、鈴木利哉、別所正美、平嶋邦猛、室橋郁生：骨髓異形成症候群における WHO 分類／MDS2000 の臨床的意義についての検討。日本血液学会誌 73 (suppl 1)：209, 2001

#### 4. 骨髓線維症に関する研究業績

108. Okamura T, Kinukawa N, Niho Y, Mizoguchi H：Primary chronic myelofibrosis：Clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. Int J Hematol 73：194 - 198, 2001
109. 岡村孝、仁保喜之：骨髓線維症の病態と治療。Annual Review 2002 (編：高久史磨、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉譲)、中外医学社、東京：in press
110. 岡村孝、仁保喜之：病気のはなし「骨髓線維症」。検査と技術 26 (4)：312 - 316, 2001

#### 5. 細胞移植療法に関する研究業績

111. Ooi J, Iseki T, Nagayama H, Tomonari A, Ito K, Shirafuji N, Tojo A, Tani K, Asano S：Unrelated cord blood transplantation for adult patients with MDS-related secondary acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 14：834 - 836, 2001

112. Nakahata T : Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. *Int J Hematol* 73 : 6 - 13, 2001
113. Matsuoka S, Ebihara Y, Xu M-j, Ishii T, Sugiyama D, Yoshino H, Ueda T, Manabe A, Tanaka R, Ikeda Y, Nakahata T, Tsuji K : CD34 expression on long-term repopulating hematopoietic stem cells changes during developmental stages. *Blood* 97 : 419 - 425, 2001
114. Xu M-j, 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
115. Yoshimasu T, Tanaka R, Suenobu S, Yagasaki H, Yoshino H, Ueda T, Hisakawa H, Ishii T, Mitsui T, Ebihara Y, Manabe A, Iseki T, Maekawa T, Nakahata T, Asano S, Tsuji K : Prompt and durable hematopoietic reconstitution by unrelated cord blood transplantation in a child with Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant* 27 : 767 - 769, 2001
116. Lin YW, Hamahata K, Watanabe K, Adachi S, Akiyama Y, Kubota M, Nakahata T : Repetitious appearance and disappearance of different kinds of clonal cytogenetic abnormalities after allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 74 : 86 - 89, 2001
117. Ohnishi K, Ino A, Kishimoto Y, Usui N, Shimazaki C, Ohtake S, Taguchi H, Kusumoto N, Kuriyama K, Hotta T, Ohno R for the Kouseisho Leukemia Study Group : Multicenter prospective study of interferon alpha versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia : a preliminary analysis. *Cancer Chemoth Pharm* 48 : S56 - S64, 2001
118. Aritaki K, Ohyashiki JH, Suzuki A, Abe K, Shimizu N, Yamamoto K, Ohyashiki K, Hoshika A : A rapid monitoring system of human herpesviruses reactivation by Light Cycler in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28 : 975 - 980, 2001
119. Tsubaki K, Ariyama T, Ueno T, Kogi Y, Itoh S, Kanemitsu Y, Ashida T, Kanamaru A : Concentration of progenitor cells collected from bone marrow fluid using a continuous flow cell separator. *Therapeutic Apheresis* 5 : 46 - 48, 2001
120. Yamane A, Karasawa M, Maehara T, Tsukamoto N, Nojima Y : X chromosome methylation-based chimerism assay for sex-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28 : 969 - 973, 2001
121. Kondo M, Kojima S, Horibe K, Kato K, Matsuyama T : Risk factors for chronic graft- versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 27 : 727 - 730, 2001
122. Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, Suga S, Asano Y, Miyazaki H, Hirano M, Suzuki K, Matsunaga K, Horibe K, Kojima S, Kudo K, Kato K, Matsuyama T, Nishiyama Y : Correlation between HHV6 infection and skin

- rash after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28 : 77 - 81, 2001
123. Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T : Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 115 : 105 - 11, 2001
  124. Yoshimi A, Tsuge I, Namizaki H, Hoshino Y, Kimura H, Takahashi Y, Watanabe N, Kuzushima K, Kojima S : Epstein-Barr virus specific T cell cytotoxicity is mediated through the perforin pathway in patients with lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* : in press
  125. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, Suzuki K, Ohashi M, Suga S, Kudo K, Horibe K, Kato K, Kojima S, Matsuyama T, Mishiyama Y : Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients : Clinical features and risk factors. *J Infect Disease* : in press
  126. Kudo K, Kato K, Matsuyama T, Kojima S : Successful engraftment of unrelated donor stem cells in two children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CMT). *J Pediatr Hematol/Oncol* : in press
  127. Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, Akiyama Y, Sako M, Uchiyama H, Kojima S, Koike K, Saito T, Nakahata T : Allogeneic hematopoietic stem transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria by the International JMML Working Group. *Leukemia* : in press
  128. Nishio M, Nakao S, Endo T, Fujimoto K, Takashima H, Sakai T, Bacigalupo A, Koike T, Sawada K : Successful non-myeloablative stem cell transplantation for a heavily transfused patient with severe aplastic anemia complicated by heart failure. *Bone Marrow Transplant* : in press
  129. Nishio M, Koizumi K, Endo T, Fujimoto K, Koike T, Sawada K : Diminished T cell recovery after CD34<sup>+</sup>-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus (CMV) infection. *Haematologica* 86 : 667 - 668, 2001
  130. Endo T, Sakai T, Fujimoto K, Yamamoto S, Takashima H, Haseyama Y, Nishio M, Koizumi K, Koike T, Sawada K : A possible role for lamivudine as prophylaxis against hepatitis B reactivation in carriers of hepatitis B who undergo chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 27 : 433 - 436, 2001
  131. Yamaguchi M, Hirayama F, Kanai M, Sato N, Fukazawa K, Yamashita K, Sawada K, Koike T, Kuwabara M, Ikeda H, Ikebuchi K : Serum-free coculture system for ex vivo expansion of human cord blood primitive progenitors and SCID mouse-reconstituting cells using human bone marrow primary stromal cells. *Exp Hematol* 29 : 174 - 182, 2001
  132. Tanaka S, Katano H, Tsukamoto K, Jin M, Oikawa S, Nishihara H, Sawa H, Sawada K, Shimizu M, Sata T, Fujioka Y, Nagashima K : HHV8-negative primary effusion lymphoma of the peritoneal cavity presenting



- with a distinct immunohistochemical phenotype. *Pathology International* 51 : 293 - 300, 2001
133. Koike K, Kohda K, Kuga T, Nakazawa O, Ando M, Takayanagi N, Matsunaga T, Sakamaki S, Niitsu Y, Kohda K : Long-term survival and late-onset complications of cancer patients treated with high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 73 : 251 - 257, 2001
  134. Koike K, Kohda K, Kuga T, Nakazawa O, Ando M, Takayanagi N, Matsunaga T, Sakamaki S, Niitsu Y : Ulcerative colitis after autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 28 : 619 - 621, 2001
  135. Lu Y, Sakamaki S, Kuroda H, Kusakabe T, Konuma Y, Akiyama T, Fujimi A, Takemoto N, Nishiie K, Matsunaga T, Hirayama Y, Kato J, Kon S, Kogawa K, Niitsu Y : Prevention of lethal acute graft-versus-host disease in mice by oral administration of T helper 1 inhibitor, TAK-603. *Blood* 97 : 1123 - 1130, 2001
  136. Fujiwara K, Kojima K, Ishimaru F, Harada M : Huge skin tumor diffuse large cell lymphoma associated with essential thrombocytosis. *Intern Med* 40 (8) : 843, 2001
  137. Harada M, Gondo H, Kawano F : High-dose chemotherapy with autologous PBSCT as post-remission therapy for AML. *Bone Marrow Transplant* 27 (3) : 347, 2001
  138. Honda K, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Ikeda K, Niiya K, Harada M : Synergistic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor and granulocyte colony-stimulating factor on mobilization of hematopoietic progenitor and stem cells with long-term repopulating ability into peripheral blood in mice. *Bone Marrow Transplant* 28 (4) : 329 - 334, 2001
  139. Katayama Y, Miyamoto K, Takenaka K, Imajyo K, Shinagawa K, Harada M : Chromosome analysis after ex vivo expansion of CD34 (+) cells from human cord blood. *Cancer Genet Cytogenet* 125 (2) : 161 - 162, 2001
  140. Asaumi N, Omoto E, Mahmut N, Katayama Y, Takeda K, Shinagawa K, Harada M : Very late antigen-5 and leukocyte function-associated antigen-1 are critical for early stage hematopoietic progenitor cell homing. *Ann Hematol* 80 (7) : 387 - 392, 2001
  141. Fujii N, Takenaka K, Shinagawa K, Ikeda K, Maeda Y, Sunami K, Hiramatsu Y, Matsuo K, Ishimaru F, Niiya K, Yoshino T, Hirabayashi N, Harada M : Hepatic graft-versus-host disease presenting as an acute hepatitis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27 (9) : 1007 - 1010, 2001
  142. Kato S, Ando K, Nakamura Y, Mugeruma Y, Sato T, Yabe H, Yabe M, Hattori K, Yasuda Y, Hotta T : Absence of a CD34<sup>-</sup> hematopoietic precursor population in recipients of CD34<sup>+</sup> stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28 : 587 - 595, 2001

143. Sato H, Shiobara S, Yasue S, Chuhjo T, Nakao S : Lymphocyte collection for donor leucocyte infusion from normal donors : Estimation of the minimum processed blood volume and safety of the procedure. Vox Sang 81 (2) : 124 - 127, 2001
144. Miura Y, Thoburn CJ, Bright EC, Sommer M, Lefell S, Ueda M, Nakao S, Hess AD : Characterization of the T-cell repertoire in autologous graft-versus-host disease (GVHD) : evidence for the involvement of antigen-driven T-cell response in the development of autologous GVHD. Blood 98 (3) : 868 - 876, 2001
145. Kondo Y, Shiobara S, Nakao S : Identification of T-cell clones showing expansion associated with graft-vs-leukemia effect on chronic myelogenous leukemia in vivo and in vitro. Exp Hematol 29 (4) : 471 - 476, 2001
146. 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, Kadera Y : Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation : Indications and dose escalation. Ther Apher 5 (1) : 40 - 45, 2001
- 147.\* Nozaki C, Matsuyama T, Okamura J, Kawa K, Hamamoto K, Sako M, Kikuta A, Tabuchi K, Kigasawa T, Kato S, Kojima S : A comparison of two radiation-free regimen as conditioning for allogeneic stem cell transplantation for children with leukemia ; busulfan-melphalan vs busulfan-cyclophosphamide. Blood 98 (Suppl) : 16a, 2001
- 148.\* Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S, Kondo E, Ohara N, Nakagawa H, Ohtsuki H, Harada M, Akagi T. : Clinical, histopathological, and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders : Characterization of MALT lymphoma and reactive lymphoid hyperplasias. Am J Ophthalmol 132 (5) : 806, 2001
149. 芦田隆司、木村英嗣、縄田浩行、東芝昌樹、炭本至康、佐野徹明、宮里肇、川西、宮武淳一、松田光弘、辰巳陽一、金丸昭久、椿和央：非寛解期造血器悪性腫瘍患者に対する同種骨髄移植の治療成績。移植 36 : 130 - 136, 2001
150. 小池隆夫、澤田賢一、西尾充史、坊垣暁之：難治性自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植に関する研究、厚生科学研究ヒトゲノム・再生医療等研究事業平成 12 年度総括・分担研究報告書 : 95 - 102, 2001
151. 澤田賢一 : 「14. 自己免疫疾患」、疾患別に見た造血幹細胞移植の適応と成績。内科 88 : 467 - 471, 2001
152. 原田実根 : 末梢血幹細胞移植の現状と課題。臨床血液 42 (3) : 145 - 151, 2001
153. 原田実根 : 造血幹細胞移植から細胞治療へ (総論)。最新医学 56 (2) : 167 - 169, 2001

154. 竹中克斗、原田実根：同種末梢血幹細胞移植の適応と限界。最新医学 56 (2)：204 - 213, 2001
155. 平野世紀、原田実根：抗癌剤 治療の前線を見る：ES 細胞移植。総合臨床 50 (2)：216 - 221, 2001
156. 前田嘉信、原田実根：末梢血幹細胞移植の特徴、効果、今後の展望。日本アフェレシス学会雑誌 20 (1)：4 - 9, 2001
157. 原田実根：造血幹細胞採取法と保存：自家および同種末梢血幹細胞。白血病治療マニュアル改訂第 2 版（編集：大野竜三、小寺良尚）、南江堂、東京：90 - 91, 2001
158. 原田実根：末梢血幹細胞移植の得失。Annual Review 血液 2001（編集：高久史磨、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉譲）、中外医学社、東京：32 - 42, 2001
- 159.\* 吉見礼美、渡辺修大、中村陽一、工藤寿子、堀部敬三、小島勢二：造血幹細胞移植後の Perforin 陽性リンパ球の動態。臨床血液 42：1078, 2001

## 6. 遺伝子治療に関する研究業績

160. Hibino H, Tani K, Ikebuchi K, Suzuki S, Wu MS, Sugiyama H, Izawa K, Hase H, Nakazaki Y, Tanabe T, Ooi J, Izeki T, Tojo A, Tanioka Y, Asano S：Haematopoietic progenitor cells from common marmoset as targets of gene transduction by retroviral and adenoviral vectors. Eur J Haematol 66：272 - 282, 2001
161. Kuwabara T, Tanabe T, Warashina M, Kang X, Tani K, Taira K, Asano S：Allosterically controllable maxizyme-mediated suppression of progression of leukemia in mice. Biomacromolecules：in press
162. Duda DG, Sunamura M, Lozonschi L, Yokoyama T, Yatsuoka T, Horii A, Tani K, Asano S, Nakamura Y, Matsuo S：Overexpression of the p53-induced brain angiogenesis inhibitor 1 suppresses efficiently tumor angiogenesis. Br J Cancer：in press
163. Okada T, Mizukami H, Urabe M, Nomoto T, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Tobita K, Ozawa K：Development and characterization of an antisense-mediated regulation system for adeno-associated virus vector production with introduction of Cre recombinase. Biochem Biophys Res Commun 288：62 - 68, 2001
164. Muramatsu M, Hanazono Y, Ogasawara Y, Okada T, Mizukami H, Kume A, Mizoguchi H, Ozawa K：Reversible integration of the dominant negative retinoid receptor gene for ex vivo expansion of hematopoietic stem/progenitor cells. Biochem Biophys Res Commun 27：891 - 896, 2001
165. Kogure K, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Sato Y, Monahan J, Ozawa K：Targeted integration of foreign DNA into a defined locus on chromosome 19 in K562 cells using AAV-derived components. Int J Hematol 73：469 - 475, 2001

166. Hanazono Y, Terao K, Ozawa K : Gene transfer into nonhuman primate hematopoietic stem cells : Implications for gene therapy. *Stem Cells* 19 : 12 - 23, 2001
167. Shimpo M, Ikeda U, Maeda Y, Takahashi M, Miyashita H, Mizukami H, Urabe M, Kume A, Takizawa T, Shibuya M, Ozawa K, Shimada K : AAV-mediated VEGF gene transfer into skeletal muscle stimulates angiogenesis and improves blood flow in a rat hindlimb ischemia model. *Cardiovasc Res* : in press
168. Nishimura J-I, Philips KL, Ware RE, Hall S, Wilson L, Gentry TL, Howard TA, Murakami Y, Shibano M, Machii T, Gilboa E, Kanakura Y, Takeda J, Kinoshita T, Rosse WF, Smith CA : Efficient retrovirus-mediated *PIG-A* gene transfer and stable restoration of GPI-anchored protein expression in cells with the PNH phenotype. *Blood* 97 : 3004 - 3010, 2001
169. Sumimoto Y, Maeda Y, Naiki Y, Sono H, Miyatake J, Sakaguchi M, Matsuda M, Kanamaru A : Exogenous PML/RAR $\alpha$  fusion gene responds to all-trans retinoic acid results in differentiation of the human B cell line. *Hematology* 5 : 455 - 461, 2001
170. Noguchi T, Ikeda K, Yamamoto K, Yoshida I, Ashiba A, Tsuchiyama J, Shinagawa K, Yoshino T, Takata M, Harada M : Antisense oligodeoxynucleotides to latent membrane protein 1 induce growth inhibition, apoptosis and Bcl-2 suppression in Epstein-Barr virus (EBV)-transformed B-lymphoblastoid cells, but not in EBV-positive natural killer cell lymphoma cells. *Br J Haematol* 114 (1) : 84 - 92, 2001
171. Oki M, Ando K, Hagihara M, Miyatake H, Shimizu T, Miyoshi H, Nakamura Y, Matsuzawa H, Sato T, Ueda Y, Gansuvd B, Kato S, Hotta T : Efficient lentiviral transduction of human cord blood CD34<sup>+</sup> cells followed by their expansion and differentiation into dendritic cells. *Exp Hematol* 29 : 1210 - 1217, 2001

7. その他／各領域に共通する研究業績（造血幹細胞、サイトカイン、血球代謝などを含む）

172. Oda T, Muramatsu M, Isogai T, Masuho Y, Asano S, Yamashita T : HSH2 : A Novel SH2 domain-containing adapter protein involved in tyrosine kinase signaling in hematopoietic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 288 : 1078 - 1086, 2001
173. Yamashita Y, Kajigaya S, Yoshida K, Ueno S, Ota J, Ohmine K, Ueda M, Miyazato A, Ohya K, Kitamura T, Ozawa K, Mano H : Sak scrine/threonine kinase acts as an effector of Tec tyrosine kinase. *J Biol Chem* 276 : 39012 - 39020, 2001
174. Uchida M, Kirito K, Shimizu R, Miura Y, Ozawa K, Komatsu N : A functional role of mitogen-activated protein kinases, Erk1 and Erk2, in the differentiation of a human leukemia cell line, UT-7/GM : A possible key factor for cell fate determination toward erythroid and megakaryocytic lineages. *Int J Hematol* 73 : 78 - 83, 2001