

治療抵抗性固形腫瘍の患者を対象に、骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植を4名（膵癌、胃癌、大腸癌、腎癌各1例）施行した。評価可能3例において完全キメラの状態を確認した。GVHDは急性1例、慢性は2例中1例に認められたが、移植後100日以内の移植関連死亡は認められなかった。以上より本療法は固形腫瘍患者に対しても安全に施行することが可能であった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Boudny V, Nakano S. Src tyrosine kinase augments taxotere-induced apoptosis through enhanced expression and phosphorylation of Bcl-2. *Brit. J Cancer* 86:463-469, 2002.
2. Boudny V, Nakano S. Src tyrosine kinase but not activated Ras augments sensitivity to taxanes through apoptosis in human adenocarcinoma cells. *Anticancer Res.* In press.
3. Hisano C, Tanaka R, Fujishima H, Tatsumoto T, Mitsugi K, Nakamura M, Nakano S. Suppression of anoikis by v-Src but not by activated c-H-Ras by activated c-H-Ras in human gallbladder epithelial cells. *Cell*

Biol. Int. In press.

2. 学会発表

1. Boudny V, Nakano S. Src tyrosine kinase augments taxotere-induced apoptosis through enhanced expression and phosphorylation of Bcl-2. 93rd Annual Meeting of Amer. Assoc. Cancer Res. San Francisco, 2002 (*Proc AACR* 43:3921, 2002)
2. Nakano S, Nakamura M, Mitsugi K, Tanaka R, Ariyama H, Harada M, Kuroiwa T. Phase II study of ambulatory continuous hepatic arterial infusion (HAI) of 5-fluorouracil and cisplatin in patients with colorectal cancer metastasized to the liver. 38th Annual Meeting of ASCO, Orlando, 2002 (*Proc ASCO* 21: 2302, 2002)
3. 有山寛、中村稔、中野修治. 脱メチル化処理により接着・細胞死が油土鬱される未分化腺癌TAKA-1の樹立と遺伝子解析. 日本分子標的学会 2002
4. 有山寛、中野修治ほか. EGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤ZD1839によるアポトーシス誘導機序の解析. 第61回日本癌学会総会 2002

血清HIV抗体陰性の日本人でのHuman Herpesvirus-8感染に関する検討

分担研究者 大塚 輝久 九州大学医学部附属病院 腫瘍センター 助教授

研究要旨

Human herpesvirus-8 (HHV-8) 感染は、Kaposi's sarcoma、primary effusion lymphoma (PEL)、multicentric Castleman's disease (MCD) で報告されている。EB ウイルス既感染、Kaposi 肉腫様症状を持たない血清 HIV 抗体陰性 PEL、MCD 患者に対し、HHV-8 関連因子の発現が、疾患の病態指針となるかを検討した。診断時リンパ節では、HHV-8 遺伝子が、PEL 患者と違い、MCD 患者から高率に検出された。末梢血では、HHV-8 遺伝子が、diffuse large B cell lymphoma 患者や健康人と比較して MCD 患者で最も高率に検出され、MCD 患者での HHV-8 感染と MCD 発病との関連性が疑われた。HHV-8 関連遺伝子や HHV-8 関連抗原は、検査した HHV-8 感染者すべてで検出できず、MCD 発病には他の要因が必要ながることが示唆された。健康人でも HHV-8 遺伝子が検出されており、HHV-8 は潜伏感染している可能性がある。HHV-8 遺伝子の検出のみで病態と関連付けることは、十分慎重にする必要がある。しかしながら、他のヘルペスウイルスのように抗癌剤投与や骨髄移植等の治療により、HHV-8 感染が活性化される可能性があり、今後疑わしい病態に対しては積極的に検討を行う必要があると考えられた。

A. 研究目的

ウイルスの潜伏感染は、HTLV-1 や EBV のように発癌に直接影響を及ぼしたり、CMV や Adenovirus のように抗癌剤投与や骨髄移植のような癌治療の際、患者が一時的に免疫不全状態にならざるをえない場合にウイルスが活性化する為、ウイルス感染症が発病し、治療成績を大きく左右することがある。今日まで、Human herpesvirus-8 (HHV-8) 感染は、Kaposi's sarcoma (KS)、primary effusion lymphoma (PEL)、multicentric Castleman's disease (MCD) で報告されている。HHV-8 遺伝子には、数々のウイルス関連因子と相同性のある配列が認められており、MCD の病態との関連が指摘された viral IL-6 (vIL-6)、感染細胞のアポトーシス抑制との関係が考えられる viral BCL-2 (vBCL-2)、感染細胞の増殖との関係が示唆される viral Cyclin-D (vCyclinD) や viral G-protein-coupled receptor (vGPCR) などとの相同体が報告されている。MCD がリンパ腫に移行する証明はないが、B 細胞性リンパ腫に進行した症例の報告は見られる。近年、HHV-8 が、免疫芽球型 B リンパ腫やリンパ形質細胞性リンパ腫でも同定されている。HHV-8 遺伝子は、血清 HIV 抗体陰性患者でも陽性患者でもリンパ節、末梢血で検出されているが、

血清 HIV 抗体陽性患者の方が高頻度で検出されている。血清 HIV 抗体陰性 MCD 患者でも陽性 MCD 患者でも HHV-8 腫瘍関連因子、特に vIL-6 がリンパ節、末梢血共に検出されている。EB ウイルス既感染、Kaposi 肉腫様症状を持たない血清 HIV 抗体陰性 PEL と MCD 患者に対し、HHV-8 関連因子の発現が、疾患の病態指針となりうるかを検討し、HHV-8 感染と発癌や他の癌治療での合併症との関連について検討することを目的とする。

B. 研究方法

HHV-8、EBV、HIV-1 陽性の body cavity-based lymphoma から、樹立された細胞株 BC-1 を HHV-8 感染のポジティブコントロールとした。BC-1 や PEL と MCD 患者の診断時リンパ節標本、MCD 患者の治療後末梢血単核球から、DNA と全 RNA を抽出後処理し、HHV-8 遺伝子と HHV-8 関連因子の発現について検討した。さらに PEL については染色体異常を、MCD については治療後の血清を使用し、日本人の HHV-8 陽性リンパ腫細胞株から樹立された HHV-8 関連抗原 open reading frame (ORF)-59 の発現を ELISA 法を用いて確認した。

(倫理面への配慮)

検討に用いた検体は全て、当該患者へのインフォームドコンセントを得た後に検体提供の協力をいただき、連結可能匿名化を施して検討に用いた。

C. 研究結果

5名の PEL 患者、16名の MCD 患者を対象とし、22名の diffuse large B cell lymphoma (DLBL) 患者と 20名の健常人をコントロールとして検査した。フローサイトメトリーでは、末梢血単核球中の細胞分布では、MCD 患者は健常人と明らかな違いはみとめなかった。Nested PCR、Nested RT-PCR を施行し、PCR 産物をクローニングし、すべて standard nucleotide-nucleotide BLAST of NCBI homepage で 95% 異常の相同性を確認した。PEL 患者では、診断時リンパ節を検査した 4名中 4名すべて HHV-8 遺伝子は検出できなかった。MCD 患者では、診断時リンパ節から 16名中 13名で HHV-8 遺伝子を検出し、治療後の末梢血からは、10名中 6名から HHV-8 遺伝子を検出した。DLBL 患者からは、22名中 5名、健常人では、20名中 5名で HHV-8 遺伝子を検出した。HHV-8 関連因子は MCD、DLBL 患者、健常人のすべてから検出できなかった。PEL では、複雑な染色体異常が検出された。HHV-8 関連抗原 open reading frame (ORF)-59 は、MCD 患者 6名すべてから検出できなかった。

D. 考察

診断時リンパ節では、HHV-8 遺伝子が PEL 患者と違い、MCD 患者から高率に検出された。末梢血では、HHV-8 遺伝子が DLBL 患者や健常人と比較して MCD 患者で最も高率に検出された。MCD 患者での HHV-8 感染と MCD 発病との関連性が疑われた。HHV-8 関連遺伝子や HHV-8 関連抗原は、検査した HHV-8 感染者すべてで検出できておらず、発病には Rta 等他の要因が必要なことが示唆された。健常人でも HHV-8 遺伝子が検出されており、HHV-8 は他のヘルペスウイルスと同様に潜伏感染している可能性がある。HHV-8 遺伝子の検出のみで病態と関連付けることは、十分慎重に行う必要がある。PEL や MCD の臨床経過は予想できないが、不良なものが多い。引き続き慎重な経過観察が必要だが、MCD 患者では、疾患の活動性にかかわらず末梢血で HHV-8 関連因子の発現を認めなかったことから、HHV-8 関連因子は、HIV

陰性 HHV-8 陽性 MCD 患者では、病態への影響は少ない可能性が示唆された。しかしながら、他のヘルペスウイルスのように抗癌剤投与や骨髄移植等の治療により、HHV-8 感染が活性化する可能性があり、今後、疑わしい病態に対しては積極的に検討を行う必要があると考えられた。

E. 結論

血清 HIV 抗体陰性者でも HHV-8 遺伝子が検出され、特に MCD 患者では、発病との関連が疑われた。抗癌剤投与や骨髄移植のような癌治療では、患者が一時的に免疫不全状態にならざるをえない場合がある。その際、潜伏感染しているウイルスが活性化し発病することがあり、治療成績を大きく左右する。HHV-8 は CMV と同様にヘルペスウイルスであり、潜伏感染していることが予想されている。HHV-8 遺伝子の検出のみで病態と関連付けることは十分慎重にすべきであるが、Rta 等の他の要因により HHV-8 感染が活性化する危険性は十分に考えられ、疑わしい病態に対しては、HHV-8 感染との関連も十分に検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamasaki S, Iino T, Nakamura M, Henzan H, Ohshima K, Kikuchi M, Otsuka T, Harada M. Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castleman's disease. *Br J Haematol* 120: 471-477, 2003.
2. Ohshima K, Ishiguro M, Yamasaki S, Miyagi J, Okamura S, Sugio Y, Muta T, Sasaki H, Tuchiya T, Kawasaki C, Kikuchi M. Chromosomal and comparative genomic analyses of HHV-8-negative primary effusion lymphoma in five HIV-negative Japanese patients. *Leukemia Lymphoma* 43: 595-601, 2002.

2. 学会発表

1. 山崎 聡, 飯野 忠史, 平安山 英穂, 重松 宏和, 衛藤 徹也, 林 真, 大塚 輝久. Multicentric Castleman's Disease(MCD)2例において, Human Herpesvirus 8 (HHV-8)感染に対する検討. 第42回 日本臨床血液学会総会 2000年11月8日-10日, 倉敷.
2. 山崎 聡, 飯野 忠史, 平安山 英穂, 大塚 輝久. Castleman病におけるHHV-8感染に関する検討. 第43回 日本臨床血液学会総会 2001年11月13日-15日, 神戸.
3. Yamasaki S, Iino T, Henzan H, Otsuka T. No expression in peripheral blood of HIV-seronegative patients' human herpesvirus-8(HHV-8) oncogene homologues with Castleman's disease. 30th Annual scientific meeting of the international society for experimental hematology August 25-28, 2001, Tokyo.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

膵臓癌患者における移植後キメリズム形成の動態に関する研究

主任研究者 牟田耕一郎 九州大学医学部医学研究院病態制御内科学(第3内科)講師

研究要旨

固形腫瘍患者における至適な骨髄非破壊的前処置レジメンを開発する目的で、同種造血幹細胞移植を行った膵臓癌4症例で、末梢血 T 細胞のキメリズムの解析を、short tandem repeat marker をPCR法により増幅し行った。全ての症例で、移植2週間後の時点では、ドナー細胞とホスト細胞が混在する混合キメラを形成していた。しかしながら、Flu/TBIを前処置に用いた評価可能な2症例では、2ヶ月以内に完全キメラが形成された。これらの結果より、本研究で用いた移植前処置とそれに引き続く免疫抑制が、比較的前治療が軽度な固形腫瘍患者においても、移植を成立させるのに十分な強度を有することが示された。

A. 研究目的

大量化学療法・放射線照射を前処置に用いる従来の移植では、患者の骨髄および免疫系はほぼ完全に破壊されており、通常、移植後は速やかに完全キメラが形成されるものと考えられていた。しかしながら、これらの症例においても、高感度のPCRを用いて解析すると、レシピエント細胞が検出される症例も認められ、いわゆる混合キメラが形成されている場合があることが明らかになった。一方、近年実施が爆発的に増加している骨髄非破壊的全処置を用いた造血前駆細胞移植（nonmarrowablative hematopoietic stem cell transplantation; NST）では、むしろ混合キメラを形成させることによって免疫寛容状態を導入し、GVHDの軽減と抗腫瘍免疫の両立を図ることを特徴としている。本研究では、固形腫瘍患者に対してNSTを施行した際のキメリズムの動態を明らかにし、至適移植レジメンを開発することを目的とする。

（倫理面の配慮）

NSTおよびそれにともなうキメリズムの

解析は、当該患者のインフォームドコンセントを得た後に行った。

B. 研究方法

4症例の膵臓癌患者に対し、NSTを施行した。3症例には、フルダラピン投与+200cGy全身照射による前処置（Flu/TBI）後、シクロスポリン・MMF併用による免疫抑制を行った。1症例にはフルダラピンとエンドキサンを用いた前処置（Flu/Cy）後、シクロスポリン・メソトレキセート併用による免疫抑制を行った。キメリズムの解析は、患者末梢血全有核細胞およびCD3免疫磁気ビーズを用いて純化したT細胞よりDNAを抽出し、short tandem repeat marker をPCR法により増幅し行った。

C. 研究結果

一座不一致の父親より移植した症例1以外は、HLA完全一致の同胞をドナーとして移植を行った。おのおのの症例のキメリズム解析（day 0, 14, 28, 42, 56）の結果を

示す。症例1、44歳、男性。前処置 Flu/TBI。全細胞 (100, 35, <5, <5, <5)、T細胞(100, 9, 10, 5, <5)。症例2、62歳、男性。前処置 Flu/TBI。T細胞 (100, 34, ND, ND, ND)。症例3、51歳、女性。前処置 Flu/TBI。全細胞 (100, 60, <5, <5, <5)、T細胞(100, 13, 8, <5, <5)。症例4、48歳、男性。前処置 Flu/Cy T細胞(100, 32, 34, 45, ND)。症例1で grade I の、症例3で grade II の GVHD を認めた。28日目の治療効果判定が可能であった症例では、症例1および3において腫瘍の縮小を認めたが、症例4では、移植直後より腫瘍の増大を認めた。

D.考察

骨髄破壊的同種造血幹細胞移植を行った際にも、高精度の検出方法を用いると、混合キメラが形成されている症例があることが報告されている。しかしながら、T細胞を除去した骨髄を用いた場合以外は、ほとんどの症例で速やかに完全キメラが形成される。したがって、キメリズムの解析は、従来の移植では臨床的に大きな意味を持たなかった。一方、NST の場合は、Flu/TBI や Flu/Cy のように、骨髄抑制が軽微な前処置を用いた場合、殺細胞的効果をドナーの血液細胞に及ぼさないため、少なくとも移植早期には混合キメラが形成される。今回の4症例における検討においても、移植早期 (day14) にはすべての症例で混合キメラが形成されていた。NST では、ドナーの免疫細胞がレシピエントの骨髄細胞、免疫細胞に作用することによって移植が成立し、さらに、ドナーの免疫細胞が抗腫瘍効果を発揮して悪性疾患患者を治癒に導く

と考えられている。すなわち、従来の移植で超大量化学療法・放射線療法が果たしていた役割を、NST ではドナーの免疫細胞が果たすことになり、したがって、キメリズムの解析、特に T細胞キメリズムの解析が、きわめて重要な意味を持つことになる。血液悪性腫瘍患者では、相当数の NST が行われており、キメリズムと GVHD、拒絶あるいは抗腫瘍効果 (graft versus malignancy; GVM)との関連に関する知見が集積されつつある。すでに、ドナーの T細胞増加に伴って GVHD が発症すること、逆に、20%以下になった時点で拒絶のリスクが増加することなどが報告されている。今回の検討でも同様の傾向が認められ、早期にドナーT細胞キメラが成立した(day14 レシピエント T細胞<20%) 症例で GVHD が認められ、逆に、ドナーキメリズムが遅延した症例では、GVHD が認められなかった。GVM 効果に関しても、GVHD と同様、早期にドナーT細胞キメラが症例で認められた。したがって、固形腫瘍症例のNST においても、血液腫瘍と同様、T細胞キメリズムの解析が GVHD、拒絶、抗腫瘍効果の予測に重要な意味をもつものと考えられる。

血液悪性腫瘍と異なり、固形腫瘍患者では前治療の化学療法が軽く、レシピエントの骨髄機能が保たれているため、殺細胞効果のほとんどない NST では拒絶が危惧された。しかしながら、今回の検討では、Flu/TBI を前処置に用いた場合も、速やかにドナーT細胞優位のキメリズムが形成された。この所見は、固形腫瘍におけるNST でも、前処置に殺細胞効果は必要でなく、むしろ十分な免疫抑制とその制御が必要で

あることを示すと考えられる。

E. 結論

固形腫瘍患者における NST においても、T 細胞キメリズムの解析が GVHD、拒絶、抗腫瘍効果の予測に重要な意味をもつものと考えられる。本研究で用いた Flu/TBI を用いた移植前処置とそれに引き続く免疫抑制が、比較的前治療が軽度な固形腫瘍患者においても、移植を成立させるのに十分な強度を有することが示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. Abe Y, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K: Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:799-801.
2. Abe Y, Yashiki S, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K: Eradication of virus-infected T-cells in a case of adult T-cell leukemia/lymphoma by nonmyeloablative peripheral blood stem cell transplantation with conditioning consisting of low-dose total body irradiation and pentostatin. *Int J Hematol* 2002;76:91-93.
3. 永澤恵理子、安部康信、松島孝充、崔日承、立川義倫、西村純二、稲葉頌一、名和田新、牟田耕一郎: 骨髄非破壊的同種末

梢血幹細胞移植後、T細胞混合キメラが持続した悪性リンパ腫. *臨床血液*. 43:1014-1019, 2002.

2.学会発表

1. 牟田耕一郎: 骨髄非破壊的造血幹細胞移植-血液腫瘍から固形がんへ (第8回九州がんフォーラム、2002 福岡)
2. 安部康信、牟田耕一郎、崔日承、松島孝充、立川義倫、永澤恵理子、大塚理恵、名和田新、稲葉頌一: 骨髄非破壊的前処置(TBI:200cGy)を用いた同種末梢血幹細胞移植. (ワークショップ) (第64回日本血液学会、第44回臨床血液学会同時期開催、2002 横浜).
3. 崔日承、安部康信、松島孝充、立川義倫、永澤恵理子、大塚理恵、牟田耕一郎、稲葉頌一、名和田新: 同種末梢血造血細胞移植ドナーのレノグラステム投与後におけるリンパ球サブセットの検討. (一般演題) (第64回日本血液学会、第44回臨床血液学会同時期開催、2002 横浜).
4. 永澤恵理子、安部康信、松島孝充、崔日承、立川義倫、大塚理恵、牟田耕一郎、稲葉頌一、名和田新: 骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後、T-cell mixed chimerism が持続した悪性リンパ腫. (一般演題) (第64回日本血液学会、第44回臨床血液学会同時期開催、2002 横浜).
5. 大塚理恵、安部康信、崔日承、松島孝充、永澤恵理子、立川義倫、牟田耕一郎、稲葉頌一、名和田新: ミニ移植を行った肺炎合併 AML(M0)の一例. (一般演題) (第64回日本血液学会、第44回臨床血液学会同時期開催、2002 横浜).

6.安部康信：骨髓非破壊的前処置
(TBI:200cGy)を用いた同種末梢血幹細胞
移植. (第1回九州 BMT 研究会, 2003 福
岡).

H. 知的財産の出願・登録状況
なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

特になし

別紙 5

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimoda K, Tsutui H, Aoki K, Kato K, Matsuda T, Numata A, Takase K, Yamamoto T, Mukina H, Hoshino T, Asano Y, Gondo H, Okamura T, Okamura S, Nakayama K, Nakanishi K, Niho Y, Harada M.	Partial impairment of IL-12 and IL-18 signaling in Tyk2-deficient mice.	Blood	99	2094-2099	2002
Kogawa K, Nagafuchi S, Katsuta H, Kudoh J, Tamiya S, Sakai Y, Shimizu N, Harada M.	Expression of AIRE gene in peripheral monocyte /dendritic cell lineage.	Imunology Letters	80	195-198	2002
Kohara H, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Kawata K, Chikamori M, Aoe K, Chikamori K, Matsushita A, Harada M.	Synergistic effects of topoisomerase I inhibitor, 7-ethyl- 10-hydroxy- camptothecin, and irradiation in a Cisplatin-resistant human small cell lung cancer cell line.	Clin Cancer Res	8	287-292	2002

Nakase K, Ishimaru F, Fujii K, Tabayashi T, Kozuka T, Sezaki N, Matsuo Y, Harada M.	Overexpression of novel short isoforms of Helios in a patient with T-cell acute lymphoblastic leukemia.	Exp Hematol	30	313-317	2002
Yakushiji K, Gondo H, Kamezaki K, Shigematsu K, Hayashi S, Kuroiwa M, Taniguchii S, Ohono Y, Takase K, Numata A, Aoki K, Kato K, Nagafuji K, Shimod K, Okamura T, Kinukawa N, Kasuga N, Sata M, Harada M.	Monitoring of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation : comparison of an antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction.	Bone Marrow Transplant	29	599-606	2002
Fujii N, Hiraki A, Ikeda K, Ohmura Y, Nozaki I, Shinagawa K, Ishimaru F, Kiura K, Shimizu N, Tanimoto M, Harada M.	Expression of minor histocompatibility antigen, HA-1, in solid tumor cells.	Transplantation	73	1137-1141	2002

Ota S, Ono T, Morita A, Uenaka A, Harada M, Nakayama E	Cellular processing of a multibranch ed lysine core with tumor antigen peptides and presentation of peptide epitopes recognized by cytotoxic T lymphocytes on antigen-presenting cells.	Cancer Res	62	1471-1476	2002
Numata A, Simoda K, Gondo H, Kato K, Aoki K, Ito Y, Takase K, Asano Y, Okamura T, Niho Y, Harada M.	Therapy-related chronic myelogenous leukaemia following autologous stem cell transplantation for Ewing's sarcoma.	Br J Haematol	117	613-616	2002
Kawai H, Kiura K, Tabata M, Yoshino T, Takata I, Hiraki A, Chikamori K, Ueoka H, Tanimoto M, Harada M.	Characterization of non-small-cell lung cancer cell lines established before and after chemotherapy.	Lung Cancer	35	305-314	2002
Nakashima H, Miyake K, Inoue Y, Shimizu S, Akahoshi M, Tanaka Y.	Association between IL-4 genotype and IL-4 production In the Japanese population.	Genes and Immunity	3	107-109	2002

Otsuka T, Harada M					
Nagano S, Otsuka T, Niuro H, Yamaoka K, Arinobu Y, Ogami E, Akahoshi M, Inoue Y, Miyake K, Nakashima H, Niho Y, Harada M.	Molecular mechanisms of LPS-induced COX-2 expression in human neutrophils. Involvement of MAPK pathway and regulation by anti-inflammatory cytokines.	Int Immunol	14	733-740	2002
Fujii N, Ikeda T, Ikeda K, Hiraki A, Kawakami K, Masuda K, Maeda Y, Hatake K, Motoyoshi K, Harada M, Tanimoto M	Differentiation of monoblastic cell line UG3 into leukemic dendritic cells.	Int Oncol	21	617-620	2002
Makita M, Hiraki A, Azuma T, Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H, Fujita S, Tanimoto M, Harada M, Yasukawa M	Antitumor cancer effect of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes.	Clin Cancer Res	8	2626-2631	2002
Yoshino T, Nakamura S, Suzumiya J, Niitsu N,	Expression of cutaneous lymphocyte antigen is associated with	Br J Haematol	118	482-487	2002

Oshima K, Tsuchiyama J, Shinagawa K, Tanimoto M, Sadahira Y, Harada M, Kikuchi M, Akagi T	a poor outcome of nasal-type natural killer-cell lymphoma.				
Kodani T, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Segawa Y, Moritaka T, Hiraki S, Harada M, Tanimoto M	A phase III randomized trial comparing vindesine and cisplatin with or without ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer : long-term follow-up results and analysis of prognostic factors.	Lung Cancer	36	313-319	2002
Shibakura M, Niiya K, Kiguchi T, Shinagawa K, Ishimaru F, Ikeda K, Namba M, Nakata Y, Harada M	Simultaneous induction of matrix metalloproteinase-9 and interleukin 8 by all-trans-retinoic acid in human PL-21 and NB4 myeloid leukaemia cells.	Br J Haematol	118	419-425	2002
Shimoda K, Kamesaki K, Numata A, Aoki K, Matsuda T, Oritani K, Tamiya S, Kato K, Imamura R, Yamamoto T, Miyamoto T,	Tyk2 is required for the induction and nuclear translocation of Daxx which regulates IFN- α -induced suppression of B lymphocyte formation.	J Immunol	169	4707-4711	2002

Nagafuji K, Gondo H, Nagafuji S, Nakayama K, Harada M					
Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Niiya k, Koide N, Tanimoto M, Harada M	Predictive value of circulating immature cell counts in peripheral blood for timing of peripheral blood progenitor cell collection after G-CSF plus chemotherapy-induced mobilization.	Transfusion	42	1514-1522	2002
Sakugawa T, Yoshino T, Mannami T, Munemasa M, Ichimura K, Okada H, Mizuno M, Tanimoto M, Harada M, Akagi T	Correlation between histological evaluation and PCR-based clonality analysis of gastric MALT lymphomas treated by eradication of Helicobacter pylori.	J Clin Exp Hematopathology	42	61-66	2002
Fujii N, Ikeda K, Takahashi N, Kojima K, Kobayashi Y,	Multilineage involvement in hypereosinophilic syndrome terminating in granulocytic	Br J Haematol	119	716-719	2002

Ashiba A, Takenaka K, Fukuda S, Shinagawa K, Ishimaru F, Niiya K, Miura I, Tanimoto M, Harada M	sarcoma and leukaemic transformation with trisomy 8.				
Boudny V, Nakano S.	Src tyrosine kinase augments taxotere- induced apoptosis through enhanced expression and phosphorylation of Bcl-2.	Brit. J Cancer	86	463-469	2002
Boudny V, Nakano S.	Src tyrosine kinase but not activated Ras augments sensitivity to taxanes through apoptosis in human adenocarcinoma cells.	Anticancer Res.			In press.
Hisano C, Tanaka R, Fujishima H, Tatsumoto T, Mitsugi K, Nakamura M, Nakano S.	Suppression of anoikis by v-Src but not by activated c-H-Ras by activated c-H-Ras in human gallbladder epithelial cells.	Cell Boil. Int.			In press.
Yamasaki S, Iino T, Nakamura M, Henzan H, Ohshima K, Kikuchi M, Otsuka T, Harada M.	Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castleman's disease.	British Journal of Haematology	120	471-477	2003

Ohshima K, Ishiguro M, Yamasaki S, Miyagi J, Okamura S, Sugio Y, Muta T, Sasaki H, Tuchiya T, Kawasaki C, Kikuchi M.	Chromosomal and comparative genomic analyses of HHV-8-negative primary effusion lymphoma in five HIV-negative Japanese patients.	Leukemia and Lymphoma	43	595-601	2002
Abe Y, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K	Hemophagocytic syndrome : a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	29	799-801	2002
Abe Y, Yashiki S, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S, Nawata H, Muta K.	Eradication of virus-infected T-cells in a case of adult T-cell leukemia/lymphoma by nonmyeloablative peripheral blood stem cell transplantation with conditioning consisting of low-dose total body irradiation and pentostatin	Int J Hematol	76	91-98	2002
永澤恵理子、 安部康信、 松島孝充、 崔日承、 立川義倫、 西村純二、 稲葉頌一、 名和田新、 牟田耕一郎	骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植後、T細胞混合キメラが持続した悪性リンパ腫	臨床血液	43	1014-1019	2002