

厚生科学研究研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

CD34 陽性細胞を標的とする ADA 欠損症における
遺伝子治療臨床研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 崎山 幸雄

平成 15 年 (2003 年) 3 月

目 次

I. 総括研究報告

崎山 幸雄

CD34 陽性細胞を標的とする ADA 欠損症における遺伝子治療臨床研究.....	1
---	---

II. 分担研究報告

1. 小林 邦彦

遺伝子治療臨床研究の効果、安全性解析	3
--------------------------	---

2. 小林 正伸

血液幹細胞への導入遺伝子基礎実験	5
------------------------	---

3. 有賀 正

患児骨髓血 CD34 陽性細胞への遺伝子導入予備実験.....	6
---------------------------------	---

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	8
--------------------------	---

IV. 研究成果の刊行物・別冊.....	9
----------------------	---

I .総括研究報告書

研究要旨

平成7年8月から平成14年3月まで実施されたアデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症患者における末梢血T細胞を標的とした酵素補充(PEG-ADA)療法下の遺伝子治療臨床研究について、遺伝子導入細胞とその体内動態、免疫能、安全性などについて8年間の経緯を解析する。臍帯血、正常人・ADA欠損症骨髓血CD34陽性(+)細胞を標的に新規レトロウイルスベクターPG13/GCsapM-ADAを用いて遺伝子導入後、NOD/SCIDマウスの尾静脈内投与し、マウス脾臓、骨髓におけるCD45+CD34+細胞、CD45+CD19+細胞とベクター由来ADAcDNAの存在を経時的に解析する。これらに基づいて患児骨髓血CD34陽性細胞を標的にする遺伝子導入法を確立してADA欠損症に於ける遺伝子治療臨床研究プロトコールを作成する。

A. 研究目的

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症における酵素補充(PEG-ADA)療法併用下の末梢血T細胞を標的にした遺伝子治療臨床研究の有効性、安全性についてに解析する。さらに、血液幹/前駆細胞；CD34陽性(+)細胞を標的にした遺伝子治療臨床研究に向けてNOD/SCIDマウスを用いて血液幹/前駆細胞への遺伝子導入法を確立する。

B. 研究方法

1) PEG-DA療法(週1回、1バイアル筋肉内注射)継続下に遺伝子導入細胞の投与中断後の症例A.K.について臨床経過、一般血液生化学検査、リンパ球機能検査、野生型レトロウイルス、末梢血導入遺伝子陽性細胞等を経時的に解析する。
2) 臍帯血、正常人・患児骨髓血CD34+細胞を標的に新規レトロウイルスベクターPG13/GCsapM-ADA(MPSV、NIH供与)、リコンビナントフィブロネクチン(レトロネクチン、宝酒造供与)、stem cell factor(SCF,Amgen),thrombopoietin(TPO,KIRIN),Flt3リガンド(Flt-3L,Pepro Tech)などを使用してADA遺伝子を導入法を検討する。さらに、ADA遺伝子導入CD34+細胞をNOD/SCIDマウスの尾静脈内に投与し、マウス脾臓、骨髓におけるCD45+CD19+細胞、CD45+CD34+細胞の経時的解析、導入ADA遺伝子の検索を行う。

C. 研究結果

1.PEG-ADA療法下に末梢血T細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究について遺伝子導入細胞の投与開始後8年を経て以下の結果を得た。

1) 症例A.K.のPEG-ADAは遺伝子治療前

25単位/kg体重/週から14単位/kg体重/週に減量が可能になった。2)末梢血リンパ球数は、500~1,000/μLと低値である。3)末梢血単核球に0.04~0.09copy/cellの導入ADA遺伝子が検出される。4)末梢血単核球ADA活性は~5単位で、抗CD3抗体による試験管内刺激によって~20単位に増加する。5)血清免疫グロブリン値IgG,IgA,IgMは正常下限に維持され、遺伝子治療前に持続されていた静注用グロブリン製剤の置換療法は行われていない。6)野生型レトロウイルス発現を含め、副作用は認められていない。7)患児の身体発育は年齢相応で、通常の日常生活を送っている。

2.レトロネクチン使用下にFlt3L,TPO,SCFで前培養した臍帯血、正常人・ADA欠損症骨髓血CD34+細胞に遺伝子導入され、さらに遺伝子導入細胞はNOD/SCIDマウスの尾静脈内に注入、6-8週後に解析された。遺伝子導入効率は臍帯血由来CD34+細胞(N=14): 0.44 ± 0.19 copy/cell、正常人骨髓血由来CD34+細胞(N=6): 0.45 ± 0.14 、患児骨髓血由来CD34+細胞(N=2): 0.46 ± 0.14 であった。前遺伝子治療に使用されたLASNベクターによる臍帯血由来CD34+細胞(n=5)における遺伝子導入効率は 0.10 ± 0.03 copy/cellでGCsapM-ADAによる導入効率は有意に高値であった。これらの導入細胞を注入6-8週後のマウス脾臓、骨髓細胞中にはCD45+CD19+細胞の出現とベクター由来ADAcDNAが検出された。

D. 考察

末梢血T細胞を標的にPEG-ADA療法下の遺伝子治療臨床研究は8年余にわたる遺伝子導入細胞、遺伝子発現を末梢血単核細胞に見いだして、抗体産生能の再建に関

わっていると考えられた。

レトロネクチン, Flt3L, SCF, TPOの使用
下に新規レトロウイルスベクター
GCsapM-ADAによる骨髓血CD34+細胞へ
の遺伝子導入は臨床応用が可能なレベルに
あると考えられた。

E. 結論

末梢血T細胞を標的としたADA欠損症に
おける遺伝子治療臨床研究は、導入遺伝子
の持続的な発現と安全性が確認された。

新規レトロウイルスベクターGCsapM-
ADAを用いてレトロネクチン、Flt3L、
SCF、TPOによる骨髓血CD34+細胞へ遺
伝子導入による遺伝子治療臨床研究は
NOD/SCIDマウスの系でその有用性が示唆
された。

F. 研究発表

1. 論文発表

●Ohtsu M, Hershfield MS, Tuschong
LM, Muul LM, Onodera M, Ariga T,
Sakiyama Y, Candotti F : Flow
Cytometry Analysis of Adenosine
Deaminase(ADA) Expression : A Simple
and Reliable Tool for the Assessment of
ADA-Deficient Patients Before and
After Gene Therapy. *Hum Gene Ther*
13; 425-432, 2002.

●Yamaguchi K, Ariga T, Yamada M,
Nelson DL, Kobayashi R, Kobayashi K,
Noguchi Y, Ito Y, Katamura K,
Nagatoshi Y, Kondo S, Katoh H,
Sakiyama Y : Mixed chimera status of
12 patients with Wiskott-Aldrich
syndrome (WAS) after hematopoietic
stem cell transplatation; evaluation by
flow cytometric analysis of intracellular
WAS protein expression. *Blood* 100:
1208-1214, 2002.

●Ariga T, Yamaguchi K, Yoshida J,
Miyanoshita A, Watanabe T, Date T,
Miura J, Kumaki S, Ishii N, Sakiyama
Y : The role of common gamma chain
on monocytes in vivo; evaluation from
the studies of carriers of X-linked
severe combined immunodeficiency (X-
SCID) and X-SCID patients who had
received cord blood stem cell
transplatation. *British Journal of
Haematology* 118: 858-863, 2002.

2. 学会発表

●有賀正、崎山幸雄：原発性免疫不全症と
アフェレーシス。第22回日本アフェレー
シス学会、札幌市、6/14~6/16, 2002.

●Jupei Yoshida, Ariga T, Tatsunosuke
Ichimura, Shin Kaneko, Masafumi
Onodera, Masanobu Kobayashi,
Sakiyama Y : NOD/SCID Repopulating
Cell Assay Using ADA Gene-
Transduced CD34+ Cells from ADA
Deficient Patients as a Pre-Clinical
Assessment. *American Society of
GENE THERAPY, Boston, USA, 6/5~
6/9, 2002.*

●有賀正、山口晃司、山田雅文、吉田重
慶、大津真、Nelson DL, 崎山幸雄：
WASP分子のin vivoでの役割：血液幹細胞
移植後のWAS13症例の解析。第32回日本
免疫学会総会、東京、12/4~12/6, 2002.

●崎山幸雄、有賀正、大津真：末梢血T細
胞遺伝子治療後のADA欠損症における酵素
補充療法の中絶に伴う臨床経過および免疫
学的解析。平成14年度厚生労働省科学研究
費第一回班会議、東京都、1/24, 2003.

●崎山幸雄：CD34陽性細胞を標的とする
ADA欠損症における遺伝子治療臨床研究。
平成14年度厚生労働省科学研究費、ラン
スレーショナル研究成果発表会、東京都、
2/12, 2003.

Ⅱ.分担研究報告書

研究要旨

平成7年8月から平成14年3月まで実施されたアデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症患者における末梢血T細胞を標的とした酵素補充(PEG-ADA)療法下の遺伝子治療臨床研究について、遺伝子導入細胞の投与中断後の臨床経過、末梢血単核細胞に於ける導入遺伝子とその酵素活性の発現、血清免疫グロブリン値、T細胞抗原受容体レパトア、安全性などについて7年間の経緯を解析する。また新たに国内で診断され、PEG-ADA療法を選択したADA欠損症の治療効果を評価する。

A. 研究目的

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症における酵素補充(PEG-ADA)療法併用下の末梢血T細胞を標的にした遺伝子治療臨床研究の有効性、安全性について解析する。さらに、新たに診断されたADA欠損症のPEG-ADA療法の臨床効果を評価する。

B. 研究方法

1)PEG-ADA(療法週1回、1バイアル筋肉内注射)継続下に遺伝子導入細胞の投与中断後の症例A.K.について臨床経過、一般血液生化学検査、リンパ球機能検査、リアルタイム定量PCR法による遺伝子導入細胞、TCRVβのクロナリティ、ADA酵素活性による導入遺伝子の発現等を経時的に解析する。

2)生後4ヶ月時よりPEG-ADA療法を開始して3年7ヶ月を経たADA欠損症T.A.についてその臨床経過、リンパ球数、T細胞分画、B,NK細胞数、血清免疫グロブリン、リンパ球機能検査などの解析によってPEG-ADAの臨床効果を評価する。

C. 研究結果

1.PEG-ADA療法下に末梢血T細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究について遺伝子導入細胞の投与開始後8年を経て以下の結果を得た。

1) 症例A.K.のPEG-ADAは遺伝子治療前25単位/kg体重/週から14単位/kg体重/週に減量が可能になった。2) 末梢血リンパ球数は、500～1,000/μLと低値である。3) 末梢血単核球に0.04～0.09copy/cellの導入ADA遺伝子が検出される。4) 末梢血単核球ADA活性は～5単位で、抗CD3抗体による試験管内刺激によって導入ADA遺伝子はやや増加傾向でADA活性は～20単位に増加する。5) 血清免疫グロブリンIgG,IgA,IgM値は正常下限

に維持され、遺伝子治療前に持続されていた静注用グロブリン製剤の置換療法は中止されている。6) 野生型レトロウイルスの出現を含め、副作用は認められていない。7) 患児の身体発育は年齢相応の正常域で、通常の日常生活を送っている。

2.新たなADA欠損症T.A.はPEG-ADAによる酵素補充療法：30-45単位/kg体重/週の維持後3年7ヶ月を経て1)末梢血リンパ球数-300/μL,T細胞30%と著明なリンパ球数低値、T細胞低値が持続している。2)血清免疫グロブリン低値は持続し、ほぼ6週毎の静注用グロブリン製剤による置換療法、ST合剤の感染予防内服、日常生活の逆隔離が持続されている。

D. 考察

末梢血T細胞を標的にPEG-ADA療法下の遺伝子治療臨床研究は8年を経て導入遺伝子、遺伝子発現を末梢血単核細胞に見だし、常用量のほぼ1/4のPEG-ADA療法下に抗体産生能の再建に関わっていると考えられた。しかし、リンパ球数低値は持続し、遺伝子導入細胞の生体内での存在は漸減傾向にあることがTCRVβのクロナリティ解析から示唆された。PEG-ADA中断とより長期的な遺伝子導入細胞の維持を考えると骨髓血CD34陽性細胞を標的とする遺伝子治療の適応と考えられる。

また新たに診断された症例T.A.はPEG-ADA開始後も重篤なリンパ球減少が持続しており、治療の再検討が必要と考える。

E. 結論

末梢血T細胞を標的としたADA欠損症における遺伝子治療臨床研究で、8年を経て導入遺伝子の持続的な発現と安全性が確認された。しかし、末梢血リンパ球数低値は持続し、PEG-ADAは持続されており、根治に向けて新たな治療法の必要性も明らか

となった。新たに診断されたADA欠損症はPEG-ADAの開始後3年を経て、治療効果が限局されていることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

●Yamaguchi K, Ariga T, Yamada M, Nelson DL, Kobayashi R, Kobayashi K, Noguchi Y, Ito Y, Katamura K, Nagatoshi Y, Kondo S, Katoh H, Sakiyama Y : Mixed chimera status of 12 patients with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) after hematopoietic stem cell transplantation; evaluation by flow cytometric analysis of intracellular WAS protein expression. Blood 100: 1208-1214, 2002.

研究要旨

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症における血液幹/前駆細胞を標的にした遺伝子治療臨床研究の基礎的研究としてCD34陽性細胞を用いて遺伝子導入実験を実施し、臨床応用への可能性を検討する。標的として臍帯血CD34陽性細胞、正常人ボランティア骨髓血CD34陽性細胞を用いる。遺伝子導入にはリコンビナントフィブロネクチン、レトロウイルスベクター；PG13/GCsap-ADA(MPSV)とLASN、前培養にサイトカインカクテルを使用する。遺伝子導入効率の評価にはリアルタイム定量PCR法による検討、さらにNOD/SCIDマウス体内でのヒト細胞分化と遺伝子導入の存在を経時的に解析する。

A. 研究目的

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症における血液幹/前駆細胞；CD34陽性(+)細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究に向け、遺伝子導入方法、その評価方法を確立する。さらに、NOD/SCIDマウスを用いた血液幹/前駆細胞への遺伝子導入を解析し、遺伝子導入細胞のマウス生体内での分化能を検討する。

B. 研究方法

1. 遺伝子導入方法

臍帯血、正常人ボランティア骨髓血より磁気ビーズ法(MACS CD34-positive cell isolation kit, Miltenyi Biotech)にてCD34陽性細胞を採取する。CD34+細胞の純度をFACSで確認後、サイトカインのカクテル；stem cell factor(SCF,Amgen), thrombopoietin(TPO,KIRIN), Flt-3リガンド(Flt-3L,Pepro Tech) 存在下で24時間培養後、リコンビナントフィブリノネクチンCH-296（レトロネクチン、宝酒造供与）をコートしたプレート上でベクター上清を用いて繰り返し（4x/48hr）遺伝子導入を実施する。ADA遺伝子導入には二種類のレトロウイルスベクター；新規のPG13/GCsap-ADA(MPSV,NIH供与)と従来用いたLASNを使用する。

2. 評価方法

遺伝子導入効率はリアルタイム定量PCR法にて評価し、最善の導入効率を得られる前培養時間、サイトカインカクテルの組み合わせ、遺伝子導入回数、時間などの条件を検討する。さらに遺伝子導入細胞の生体内での分化能を検討するため放射線処理したNOD/SCIDマウス尾静脈に導入細胞を注入、移植し、6-8週後にヒト細胞の有無と導入遺伝子の有無をFACS法、PCR法で検索する。

(倫理面への配慮)

臍帯血、正常人ボランティア骨髓血の採取に関しては予めその目的と意義を説明し、目的以外の研究には用いないことで同意を得る。

C. 研究結果

Flt3L,TPO,SCFでの前培養、レトロネクチンでコーティングしたプレート、GCsapM-ADAを用いた臍帯血・骨髓血CD34+細胞での遺伝子導入効率は臍帯血由来CD34+細胞(N=14)：0.44±0.19copy/cell、正常人骨髓血由来CD34+細胞(N=6)：0.45±0.14であった。前遺伝子治療に使用されたLASNベクターによる臍帯血CD34+細胞(n=5)に対する遺伝子導入効率は0.10±0.03copy/cellでGCsapM-ADAによる導入効率は有意に高値であった。

これらの遺伝子導入細胞を注入後6-8週のNOD/SCIDマウス脾臓、骨髓細胞中にはCD45+CD19+細胞の出現とベクター由来ADA cDNAが検出された。

D. 考察

新規レトロウイルスベクターPG13/GCsap-ADA(MPSV)を用いたヒトCD34陽性細胞へのADA遺伝子導入方法を確立した。この遺伝子導入方法によってNOD/SCIDを用い、CD34+細胞からヒトB細胞マーカーを持つ細胞の分化と導入遺伝子の存在をマウス臓器内に確認した。

E. 結論

レトロウイルスベクターGCsapM-ADAを用いてレトロネクチン、Flt-3L、SCF、TPOによるヒトCD34陽性細胞へ遺伝子導入方法が確立し、遺伝子治療臨床研究への応用の可能性が示唆された。

研究要旨

アデノシンデアミナーゼ(ADA欠損症における)血液幹/前駆細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究の予備実験として骨髓血CD34陽性細胞を標的に遺伝子導入を実施し、臨床応用への可能性を検討する。遺伝子導入にはレトロウイルスベクター；PG13/GCsap-ADA(MPSV)、リコンビナントフィブロネクチン、サイトカインカクテルを用いる。遺伝子導入効率の評価にはリアルタイム定量PCR法による検討、その発現の評価はADA酵素活性の測定で行う。また、NOD/SCIDマウスを用いて遺伝子導入細胞が生体内で分化増殖しうるかどうか、導入遺伝子を保持し続けるかも評価する。

A. 研究目的

アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症における骨髓血CD34陽性細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究に向け、遺伝子導入方法を患児骨髓血CD34陽性細胞を用いて確認する。さらに、NOD/SCIDマウスを用いて血液幹/前駆細胞への遺伝子導入を解析し、遺伝子導入細胞の生体内での分化・増殖能を検討し評価する。

B. 研究方法

1) 遺伝子導入方法

患児骨髓血よりマグネットビーズ法(MACS CD34-positive cell isolation kit, Miltenyi Biotech)にてCD34陽性細胞を採取する。その純度をFACSで確認後、既に予備実験で確認されているサイトカインのカクテル；stem cell factor(SCF, Amgen), thrombopoietin(TPO, KIRIN), Flt-3リガンド(Flt-3L, Pepro Tech) 存在下で24時間培養後、リコンビナントフィブロネクチン(レトロネクチン、宝酒造供与)をコートしたプレート上でベクター上清を用いて繰り返し(4x/48hr) 遺伝子導入を実施する。ADA遺伝子導入にはレトロウイルスベクター；PG13/GCsap-ADA(MPSV, NIH供与)を使用する。

2) 評価方法

遺伝子導入効率は通常のPCR法に加え、リアルタイム定量PCR法にて評価する。遺伝子発現を評価する目的で導入前後でのADA酵素活性を薄層クロマトグラフィー法にて算出する。さらに遺伝子導入細胞の生体内での分化・増殖を検討するため放射線処理したNOD/SCIDマウスへ移植し、6-8週後に人細胞の有無と導入遺伝子の有無をFACS法、PCR法で検索する。

(倫理面への配慮)

骨髓血の採取に関しては予めその目的と意義を説明し、目的以外の研究には用いない

ことで両親、本人に十分な説明・同意を得て実施する。

C. 研究結果

1) 遺伝子導入効率の評価

臍帯血、骨髓血由来のCD34陽性細胞への遺伝子導入効率は、新規のPG13/GCsap-ADA(MPSV)では0.4-0.5 copy/cellであった。これは従来のベクターLASNを用いた結果の0.1-0.2 copy/cellに比べ優位に高率であった。患者由来の骨髓CD34陽性細胞では新規ベクターによる遺伝子導入効率は0.3-0.4 copy/cellであった。

2) 導入遺伝子発現の評価

患者の細胞を用いた遺伝子導入ではADA酵素活性の測定により導入遺伝子の発現の評価が可能である。遺伝子導入効率を同等と換算した場合、酵素活性の増加は新規のPG13/GCsap-ADA(MPSV)が有意にLASNよりも優れていた。PG13/GCsap-ADA(MPSV)を用いて2症例のCD34+細胞への遺伝子導入の結果、ADA酵素活性は1-2単位から15-20単位へ増加が確認された。

3) NOD/SCIDマウスへの移植実験の結果遺伝子を導入した臍帯血、骨髓血いずれのCD34陽性移植の場合もマウス脾臓、骨髓にてヒト細胞を検出し、ミエロイド系、B細胞系への分化していることが確認された。さらに、それらの細胞の中に導入遺伝子の存在がPCR法で確認された。患者由来の骨髓CD34陽性細胞を用いた移植の場合も同様の結果が得られた。

D. 考察

新規レトロウイルスベクターPG13/GCsap-ADA(MPSV)を用いたヒトCD34陽性細胞へのADA遺伝子導入方法を確立した。NOD/SCIDを用い、患者骨髓由

来のCD34陽性細胞を用いた実験から、この遺伝子導入法の臨床応用が可能であることが示唆された。

E. 結論

新規レトロウイルスベクターGCsapM-ADAを用いてレトロネクチン、Flt-3L、SCF、TPOによる患児骨髓血CD34陽性細胞へ遺伝子導入法を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

●Ohtsu M, Hershfield MS, Tuschong LM, Muul LM, Onodera M, Ariga T, Sakiyama Y, Candotti F : Flow Cytometry Analysis of Adenosine Deaminase(ADA) Expression : A Simple and Reliable Tool for the Assessment of ADA-Deficient Patients Before and After Gene Therapy. Hum Gene Ther 13; 425-432, 2002.

●Yamaguchi K, Ariga T, Yamada M, Nelson DL, Kobayashi R, Kobayashi K, Noguchi Y, Ito Y, Katamura K, Nagatoshi Y, Kondo S, Kato H, Sakiyama Y : Mixed chimera status of 12 patients with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) after hematopoietic stem cell transplantation; evaluation by flow cytometric analysis of intracellular WAS protein expression. Blood 100: 1208-1214, 2002.

●Ariga T, Yamaguchi K, Yoshida J, Miyanoshita A, Watanabe T, Date T, Miura J, Kumaki S, Ishii N, Sakiyama Y : The role of common gamma chain on monocytes in vivo; evaluation from the studies of carriers of X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) and X-SCID patients who had received cord blood stem cell transplantation. British Journal of Haematology 118: 858-863, 2002.

●有賀正、山口晃司、山田雅文、崎山幸雄 : Wiskott-Aldrich症候群; 臨床レベルから見たWASP分子の機能評価。日本臨床学会雑誌、25: 135-139, 2002.

2. 学会発表

●Jukey Yoshida, Ariga T, Tatsunosuke Ichimura, Shin Kaneko, Masafumi Onodera, Masanobu Kobayashi,

Sakiyama Y : NOD/SCID Repopulating Cell Assay Using ADA Gene-Transduced CD34+ Cells from ADA Deficient Patients as a Pre-Clinical Assessment. American Society of GENE THERAPY, Boston, USA, 6/5~6/9, 2002.

●有賀正 : 遺伝子治療の現況と展望。第62回埼玉県小児血液同好会、大宮、11/20、2002.

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
崎山幸雄	重症複合免疫不全症の遺伝子治療	小児科診療	65	324-325	2002
崎山幸雄	免疫不全症	小児内科	34	115-118	2002
崎山幸雄	原発性免疫不全症の遺伝子治療	北海道医報	991	6-9	2002
崎山幸雄 有賀 正 大津 真	ADA 欠損症の遺伝子治療	SRL 宝函	26	125-129	2002

英文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohtsu M, Hershfield MS, Tuschong LM, Muul LM, Onodera M, Ariga T, Sakiyama Y, Candotti F	Flow Cytometry Analysis of Adenosine Deaminase(ADA) Expression: A Simple and Reliable Tool for the Assessment of ADA-Deficient Patients Before and After Gene Therapy.	Human Gene Therapy	13	425-432	2002
Yamaguchi K, Ariga T, Yamada M, Nelson DL, Kobayashi R, Kobayashi C, Noguchi Y, Ito Y, Katamura K, Nagatoshi Y, Kondo S, Katoh H, Sakiyama Y	Mixed chimera status of 12 patients with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) after hematopoietic stem cell transplantation; evaluation by flow cytometric analysis of intracellular WAS protein expression.	Blood	100	1208-1214	2002
Ariga T, Yamaguchi K, Yoshida J, Miyanoshita A, Watanabe T, Date T, Miura J, Kumaki S, Ishii N, Sakiyama Y	The role of common gamma chain on monocytes in vivo; evaluation from the studies of carriers of X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) and X-SCID patients who had received cord blood stem cell transplantation.	British Journal of Haematology	118	858-863	2002

20020844

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.8の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。